

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**Descubrimiento y desarrollo de nuevas
reacciones de cicloadición catalizadas
por metales de transición**

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

Beatriz Amanda Trillo Senín

Santiago de Compostela, Febrero 2010

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 *Descubrimiento y desarrollo de nuevas reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición*, que para optar al grado de Doctor en Química presenta Dña. Beatriz Amanda Trillo Senín, ha sido realizada bajo nuestra dirección, en los laboratorios del departamento de Química Orgánica de la USC.

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

Y para que así conste, se expiden el presente certificado en Santiago de Compostela, a 17 de Febrero de 2010.

Fdo.: José Luis Mascareñas Cid

Fdo.: Fernando López García

Agradecimientos

Son muchos los que, a lo largo de estos 5 años de trabajo, han dejado su huella en mí y han participado de la realización de esta tesis. La colaboración de algunos ha sido directa y diaria, y la de otros, a pesar de ser más esporádica, no menos valiosa. A todos me gustaría expresar mi enorme gratitud.

A mis directores de tesis, José Luis y Fer, nunca olvidaré su apoyo, su pasión por la química y su optimismo, que han sabido transmitirme a lo largo de la tesis, dándome ánimo en los momentos más difíciles.

Al profesor Luis Castedo por favorecer que, en su momento, pudiese incorporarme al grupo.

Al profesor Juan Granja, por facilitarme el poder optar a una beca.

A mis compañeros. A lo largo de tantos años son muchos con los que he compartido laboratorio y anécdotas de todo tipo, pero sobre todo son muchos los que me han ayudado o simplemente animado. Me gustaría mostrarles mi gratitud a todos los que en este tiempo han pasado o están por los laboratorios de Mascareñas, Juan Durán, Gaurav, Sarah, Helio, Paloma y a los que dejamos en el consejo de la "sección Bio" Mateo, Elena y Eugenio. Pero también al resto, Antonio, Chus, César, Roberto, Alex, María, Sergio siempre dispuesto y de buen humor, Sonia, Vero, Cris y Lorena, Ramón, Silvina y Eldara.

También tengo que agradecer la oportunidad de poder hacer dos estancias de investigación, ambas, experiencias estupendas que me han permitido crecer tanto profesional como personalmente. Nunca olvidaré los 4 meses en Boston por los que quiero agradecer al Profesor Marc Snapper el permitirme pasar ese tiempo en sus laboratorios y a Manami y a Claudia el acogerme como una más. Más reciente está mi estancia en Zaragoza, no menos especial por ser en España, la cual me permitió conocer otra forma de ver la química organometálica, gracias al profesor Miguel Ángel Esteruelas. Todos y cada uno de los que forman su grupo han estado siempre dispuestos a echarme una mano cuando lo he necesitado, se lo agradezco.

A los más próximos solo me queda agradecerles su amistad, con todo lo que esta palabra conlleva, ellos son los que han compartido lo bueno, pero también lo malo y han estado siempre ahí, por eso siempre les llevaré en mi corazón. Moi que ha sido mi mentor, por sus sabios consejos de todo tipo. JB que en lo más duro del principio me ayudó sin más. Adrián siempre amable y dispuesto. Alba y Jorge mis compañeros de aventuras mañás. Isaac, compañeiro!! gracias por tu alegría. Lucía "grume" que es como la hermanita mayor. Cris, mi gran apoyo de la facultad. Olalla, tu amistad es realmente especial, eres de esas personas "de verdad". A mi Cris, que me sonrío desde hace más de 20 años. Marisel, Lara, Alba y especialmente Soniña, mis compañeras de todo, confesoras y sobretodo amigas, nunca os olvidaré a vosotras ni los momentos compartidos.

Jose, gracias por tu paciencia y tu confianza en mí valía, pero sobre todo gracias por tus sonrisas, por tu amor, y por hacerme tan feliz.

Y los que estuvieron desde siempre, mis hermanos y mis abuelos por hacerme ver el orgullo en su mirada y así darme fuerzas. Mis padres, por inculcarme desde pequeña los valores que me han permitido llevar a cabo lo que me he propuesto, en especial, mi padre el amor por el conocimiento y la ciencia. Y a mi madre, por su cariño y su apoyo más absoluto. A ellos les dedico esta memoria.

A mis padres y a mis hermanos, Santi y Javi

Índice

INTRODUCCIÓN	16
CAPÍTULO I: REACCIONES DE CICLOADICIÓN [3C+2C] Y [3C+2C+2C] DE ALQUILIDENOCICLOPROPANOS CATALIZADAS POR PALADIO	22
I.1. Reacciones de cicloadición intramolecular [3C+2C] de alquilidenociclopropanos y alenos	24
1. Introducción	24
1.1 Relevancia de los sistemas ciclopentánicos	24
1.2 Reacciones de cicloadición [3C+2C] catalizadas por metales de transición	24
1.3 Reacciones de cicloadición [3C+2C] de metileno- y alquilideno-ciclopropanos	28
2. Objetivo	38
3. Resultados y discusión	39
3.1 Preparación de un sustrato modelo	39
3.2 Estudio de las condiciones de reacción para inducir la cicloadición del sustrato modelo 7a	41
3.3 Estudio del alcance de la reacción de cicloadición	44
4. Conclusión	49
I.2. Reacciones de cicloadición intramolecular [3C+2C+2C] de alquilidenociclopropanos, alquinos y alquenos	50
1. Introducción	50
1.1 Reacciones de cicloadición multicomponente. Precedentes usando catálisis de Paladio	50
1.2 Síntesis de carbociclos de siete miembros mediante cicloadiciones multicomponente catalizadas por metales de transición	55
2. Objetivo	61
3. Resultados y discusión	63
3.1 Preparación de un sustrato modelo y ensayos preliminares de cicloadición	63
3.2 Estudio del alcance de la cicloadición: sustitución en el alquino terminal	66
3.3 Estudio del alcance de la cicloadición: alqueno como segundo componente 2C	68
4. Conclusión	76
CAPÍTULO II: REACCIONES DE ALQUINILIDENOCICLOPROPANOS CATALIZADAS POR RUTENIO: METÁTESIS ENÍNICA VS CICLOADICIÓN [3C+2C]	78
1. Introducción	80
1.1 Reacción de metátesis	80
1.2 Cicloadiciones catalizadas por complejos de rutenio	84
2. Objetivo	89
3. Resultados y Discusión	90

3. 1 Reacciones de metátesis con cierre de anillo de alquilidenciclopropanos	90
3. 2 Otros complejos de rutenio que inducen cicloadiciones [3C+2C] de alquilidenciclopropanos	97
4. Conclusiones	100

CAPÍTULO III: REACCIONES DE CICLOADICIÓN ENTRE ALENOS Y DIENOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE PLATINO Y COMPLEJOS DE ORO **102**

III.1. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por PtCl₂ y complejos de oro **104**

1. Introducción	104
1. 1 Síntesis de Carbociclos de Siete Miembros Mediante Cicloadiciones [4+3]	104
1. 2 Precedentes sobre el uso de alenos como componentes de tres de carbonos en reacciones de cicloadición	111
1. 3 Reacciones de alenos con complejos de platino y oro	113
2. Objetivo y planteamiento	122
3. Reacciones de cicloadición [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por PtCl ₂	124
3. 1 Resultados y Discusión	124
3. 2 Conclusión	141
4. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro	142
4. 1 Resultados y discusión	144
4. 2 Conclusión	155

III.2. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+2C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro **156**

1. Antecedentes	156
2. Objetivo	161
3. Resultados y discusión	162
4. Datos mecanísticos	169
5. Conclusión	171

PARTE EXPERIMENTAL **172**

Procedimientos experimentales generales **174**

Capítulo I: Reacciones de cicloadición [3C+2C] y [3C+2C+2C] de alquilidenciclopropanos catalizadas por Paladio **176**

1. Reacciones de cicloadición intramolecular [3C+2C] de alquilidenciclopropanos y alenos	176
1. 1 Preparación de los precursores	176
1. 2 Procedimiento general para las cicloadiciones (ejemplificado para el sustrato 7a).	184
1. 3 Procedimiento para la reacción tándem acoplamiento-cicloadición	189
2. Reacciones de cicloadición intramolecular [3C+2C+2C] de alquilidenciclopropanos, alquinos y alquenos	190

Índice

2. 1 Procedimiento general para la preparación de los precursores ³	190
2. 2 Procedimiento general para las reacciones de cicloadición [3C+2C+2C] (ejemplificado para la cicloadición del sustrato 28d)	201
2. 3 Procedimiento experimental de la reacción en tándem acoplamiento-cicloadición	209
Capítulo II: Reacciones de alquilidenciclopropanos catalizadas por rutenio: Metátesis enílica vs cicloadición [3C+2C]	210
1. 1 Preparación de los alquilidenciclopropanos de partida	210
1. 2 Procedimiento general para la reacción de metátesis de 1 ejemplificado para 1a	214
1. 3 Procedimiento general para la reacción de cicloadición [3+2]	216
Capítulo III: Reacciones de cicloadición entre alenos y dienos catalizadas por complejos de platino y complejos de oro	218
III. 1. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por PtCl ₂ y complejos de oro	218
1. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de PtCl ₂	218
2. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro	236
III. 2. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+2C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro	246
Preparación de los precursores de cicloadición:	246
Procedimiento general para la cicloadición [4+2] de los alenodienos de tipo 60 (ejemplificado para 60k)	250
ESPECTROS SELECCIONADOS	256
Espectros seleccionados del Capítulo I	258
1. Espectros seleccionados relacionados con la reacción de cicloadición [3C+2C]	258
2. Espectros seleccionados relacionados con la reacción de cicloadición [3C+2C+2C]	266
Espectros seleccionados del Capítulo II	286
Espectros seleccionados del Capítulo III	294
1. Espectros seleccionados relacionados con la reacción de cicloadición [4C+3C]	294
2. Espectros seleccionados relacionados con la reacción de cicloadición [4C+2C]	316

Abreviaturas y acrónimos

Ac	acetilo	EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
acac	acetilacetato	EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
AcOEt	acetato de etilo	equiv.	equivalente
Aprox	aproximadamente	ET	estado de transición
Bn	bencilo	Et	etilo
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo	Et ₂ O	éter dietílico
c	cuatriplete	Et ₃ N	trietilamina
cat.	catalítico	EtOH	etanol
CCl ₄	tetracloruro de carbono	g	gramo
CDCl ₃	cloroformo deuterado	h	hora
COSY	espectroscopía de correlación 2D protón-protón	HMBC	espectroscopía de correlación 2D protón - carbono a larga distancia
Cp	ciclopentadienilo	HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
Cy	ciclohexilo	HMQC	espectroscopía de correlación 2D protón-carbono a corta distancia
CH ₂ Cl ₂	diclorometano	Hz	hertzio
CH ₃ CN	acetonitrilo	hν	reacción fotoquímica
d	doblete	<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -butilo
dba	dibencilidenacetona	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	IQ	ionización química
DFT	teoría funcional de la densidad	IR	espectroscopía de infrarrojo
DHP	3,4-dihidro-2H-pirano	<i>J</i>	constante de acoplamiento
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato	KHMDS	hexametildisilazanuro potásico
DIBAL-H	hidruro de diisobutil aluminio	LDA	diisopropilamido de litio
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina	M	molar
DMF	dimetilformamida	m	multiplete
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano		
EDC	etil (diaminpropil) carbodiimida		

m/z	relación entre masa y carga	ppm	partes por millón
MCP	metilenciclopropano	Pr	propilo
<i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico	<i>p</i> -TsOH	ácido <i>para</i> -toluensulfónico
Me	Metilo	q	quintuplete
MeI	yoduro de metilo	Rdto.	rendimiento
MeOH	metanol	R _f	factor de retención
Mes	mesitilo	RMN	resonancia magnética nuclear
mg	miligramo	s	singlete
MHz	megahertzio	sat.	disolución saturada
min	minuto	t	triplete
mL	mililitro	T ^a	temperatura
mM	milimolar	ta	temperatura ambiente
MME	medida de masas exactas	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
mmol	milimol	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
Ms	metanosulfonilo	^t BuOK	<i>tert</i> -butóxido potásico
NAPA	sal monosódica del 1,3-diaminopropano	TDA	1 tris-[2-(2-metoxietoxi)etil]amina
NH ₃	amoníaco	Tf	trifluorometanosulfonilo
nOe	efecto nuclear Overhauser	THF	tetrahidrofurano
°C	grado centígrado	THP	tetrahidropirano
p.f.	punto de fusión	TMM	trimetilenmetano
Pág.	página	TMS	trimetilsililo
Pd/C	paladio sobre carbón activo	TOPP	tri- <i>orto</i> -fenilfosfito
Ph	fenilo	Ts	4-toluensulfonilo
		μL	microlitro

Introducción

Cuando leemos un libro, nuestros ojos están usando un compuesto orgánico (retinol) como elemento clave que permite convertir la luz visible en impulsos nerviosos; cuando caminamos nuestros músculos están llevando a cabo reacciones químicas con azúcares de los cuales obtienen la energía que necesitamos para movernos. Y todo esto lo hacemos sin pensar en ello de forma consciente.

La **Química Orgánica**, que en su momento ya surgió como una parte de la química dirigida a entender las moléculas de la vida, juega cada vez un papel más importante a la hora de elucidar las bases moleculares de estos y otros procesos vitales, así como de proporcionar soluciones para corregir funcionamientos erróneos que pueden degenerar en enfermedades.

Los químicos colaboramos con los físicos y matemáticos para entender cómo se comportan las moléculas, y con los biólogos para averiguar cómo estas moléculas influyen en los procesos celulares. Como todas las ciencias, la química tiene un lugar único en nuestro patrón de entendimiento del universo. Se trata de la **ciencia de las moléculas**.

Estudiamos las moléculas presentes en la naturaleza porque son interesantes por sí mismas y porque sus funciones son importantes en nuestra vida pero, a menudo en química y, en particular, en química orgánica, se va mucho más allá, ya que es posible crear nuevas moléculas no existentes en la naturaleza que se diseñan con el fin de que cumplan funciones específicas. De esta manera se han podido preparar materiales moleculares que nos hacen la vida mucho más fácil y que son básicos en nuestra sociedad del bienestar: plásticos, tintes, perfumes, medicamentos para curar enfermedades, etc. Así pues podemos decir que la química es una rama de la ciencia que va más allá de la mera interpretación del medio natural, en tanto en cuanto proporciona las bases para la creación de sustancias moleculares no existentes, y con infinitas posibilidades funcionales.¹

En todo caso, tanto en lo relativo al estudio de lo natural, como en lo relacionado con la creación de nuevos sistemas moleculares, cualquier tipo de avance está en gran medida condicionado por la posibilidad de acceder a moléculas. Sin moléculas difícilmente se pueden estudiar sus propiedades físicas, biológicas o terapéuticas. Es por eso que disponer de rutas sintéticas que permitan un acceso rápido y práctico a estructuras moleculares de distinto grado de complejidad es fundamental para poder avanzar en diferentes aspectos de la ciencia y la tecnología.

Hace no mucho tiempo, la mayor parte de los esfuerzos de los químicos sintéticos se centraban en acceder a las moléculas objetivo, sin pararse en exceso en cómo se llevaba a cabo el proceso sintético. Hoy en día ha cambiado la perspectiva, y cada vez se hace más necesario desarrollar transformaciones sintéticas que sean compatibles con

¹ a) Wender, P. A.; Miller, B. *Nature* **2009**, *460*, 197. b) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*. Ed. Oxford University Press. **2001**.

exigencias de tipo económico y ecológico. En este contexto, el campo de la **catálisis**, por razones obvias, ha pasado a ser un área de investigación prioritaria.

Aunque en los últimos años los procesos de organocatálisis han experimentado un gran auge, la **química organometálica** sigue ofreciendo un potencial inigualable para el desarrollo de nuevos procesos catalíticos, debido sobre todo al manantial de posibilidades que se derivan de la infinidad de complejos metálicos que se pueden obtener, cada uno con diferentes propiedades en términos de comportamiento y reactividad.²

La gran mayoría de los compuestos orgánicos contienen en su estructura elementos no metálicos, fundamentalmente C, H, N, O, S y halógenos. Quizás esta es una de las razones principales por la que los químicos, hasta hace relativamente poco, intentaban llevar a cabo reacciones que involucraban solamente a elementos no metálicos.

La importancia que tienen los metales se fue reconociendo poco a poco, lo que dio lugar al desarrollo de una metodología sintética moderna que incluía B, Al y otros metales de grupos principales. Posteriormente se prestó más atención a los metales de transición del bloque d como Ni, Pd, Pt, Rh, Ru, etc, que se han usado profusamente como catalizadores en reacciones de hidrogenación y otras reducciones, mientras que Cr y Mn se han utilizado fundamentalmente en reacciones de oxidación. Más recientemente, metales como el Fe o el Au han adquirido una popularidad extraordinaria debido al crecimiento exponencial de sus aplicaciones en catálisis. Los metales de transición, como consecuencia de su esfera de coordinación, variedad de electronegatividades y potencial para cambiar su estado de oxidación, ofrecen numerosas posibilidades para producir intermedios reactivos bajo condiciones suaves, por lo que son particularmente útiles para catalizar transformaciones orgánicas que son imposibles o muy difíciles de realizar en condiciones térmicas o fotoquímicas.

La química sintética del siglo XXI debe tener muy en cuenta aspectos como la economía y la ecología. 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 atómica (incorporar en el producto el mayor número de átomos posible de los reactivos). 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 en cantidades catalíticas.³

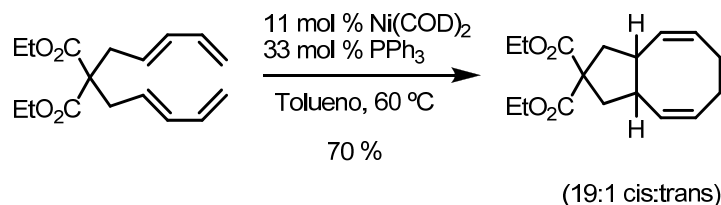
² a) Trost, B. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259. b) Trost, B. T. *Science* **1991**, *254*, 1471. b) Hegedus, L. S.; Söderberg, B. C. G. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, Ed. University Science of Books, **2009**. c) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of Transition Metals*, Ed. Wiley Interscience, **2009**. d) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.

³ 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.

En este contexto, de las muchas familias de reacciones descubiertas en los últimos 75 años, las **reacciones de cicloadición** ocupan un lugar particularmente destacado en el arsenal de métodos sintéticos disponibles para los químicos orgánicos, y la actividad investigadora en esta área no muestra signos de debilitamiento, sino más bien todo lo contrario. Esto es así porque en general este tipo de reacciones conllevan un notable aumento de complejidad estructural y estereoquímica en un solo paso, lo que suele ir asociado a la reducción del número de etapas de un proceso sintético.⁴

Las reacciones de cicloadición pueden ser promovidas por calor, luz, ácidos de Lewis, altas presiones o sonicación. Sin embargo, en la mayoría de estas condiciones se requiere la presencia de grupos funcionales que activan el sustrato facilitando la transformación. En general, la reactividad de dobles enlaces inactivados, dienos y alquinos suele ser baja, necesitándose condiciones extremas, o bien métodos especiales para obtener buenos rendimientos de los cicloaductos. En este sentido, la catálisis metálica proporciona nuevas oportunidades para inducir reacciones de cicloadición, ya que la complejación del metal a la olefina, dieno o alquino modifica significativamente su reactividad.⁵ Una de las consecuencias más importantes de la complejación del metal con el sustrato, es la polarización temporal de los enlaces y de ahí la activación de especies que de otro modo son poco, o nada reactivas.

Este potencial de la catálisis metálica se ve reflejado, por ejemplo, en la reacción mostrada en el Esquema 1, desarrollada por el grupo de P. Wender, que se lleva a cabo con un catalizador de Ni. Esta cicloadición [4+4] no está permitida térmicamente.⁶



Esquema 1. Reacción de cicloadición [4+4] catalizada por Ni

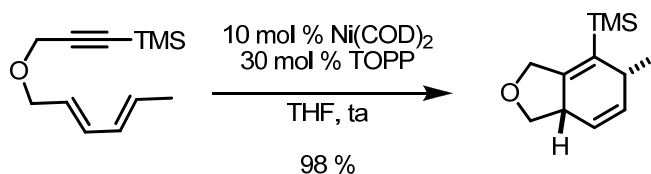
Otro ejemplo de la capacidad de la catálisis organometálica, también descrito por el grupo de Wender, se puede ver en la reacción mostrada en el Esquema 2, en la que se realiza una cicloadición [4+2] de tipo Diels-Alder de forma completamente diastereoselectiva a temperatura ambiente, utilizando sustratos no activados electrónicamente y, de nuevo, un catalizador de Ni. En ausencia de éste, la reacción requería temperaturas de 150 °C.⁷

⁴ 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**.

⁵ Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.

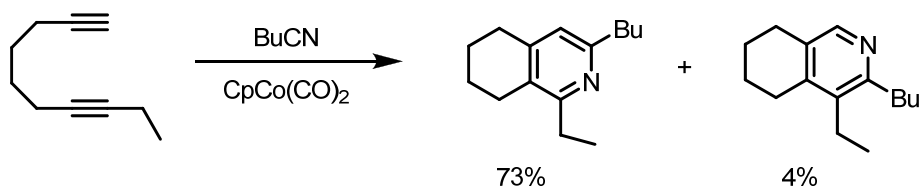
⁶ a) Wender, P.A.; Ihle, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4678. b) Wender, P.A.; Snapper, M.L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2221.

⁷ Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432.



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

Las reacciones de cicloadición también pueden tener lugar entre más de dos componentes. El metal ejerce como un centro de reunión que permite de alguna forma congregarse a los tres o más participantes de la reacción (Esquema 3).⁸



Esquema 3. Reacción de cicloadición [2+2+2] catalizada por Co

La catálisis con metales puede permitir, además, llevar a cabo transformaciones enantioselectivas mediante la adición de ligandos quirales, siendo ésta una de las características más atractivas de esta estrategia.⁹

Es en este contexto de la **catálisis organometálica y de la química de cicloadiciones** en el que se encuadra este trabajo. La descripción de los resultados sobre el descubrimiento y desarrollo de nuevos tipos de reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición se ha organizado en tres capítulos:

Capítulo I: Reacciones de cicloadición [3C+2C] y [3C+2C+2C] de alquilidenociclopropanos catalizadas por paladio.

Capítulo II: Reacciones de alquilidenociclopropanos catalizadas por rutenio: metátesis enílica vs cicloadición [3C+2C].

Capítulo III: Reacciones de cicloadición intramolecular [4+3] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de platino y complejos de oro.

⁸ Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 539.

⁹ Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer, **2004**.

Capítulo I: Reacciones de cicloadición [3C+2C] y [3C+2C+2C] de alquilidenociclopropanos catalizadas por paladio

I.1. Reacciones de cicloadición intramolecular [3C+2C] de alquilidenociclopropanos y alenos

1. Introducción

1.1 Relevancia de los sistemas ciclopentánicos

Existe un gran número de productos naturales, muchos de ellos de tipo policíclico, que presentan en su estructura anillos ciclopentánicos (Figura 1). Por ello es de gran interés desarrollar métodos prácticos que permitan ensamblarlos de forma rápida y sencilla. Sin duda, una de las estrategias más atractivas se basa en el uso de reacciones de cicloadición y, en particular, aquellas que emplean catalizadores organometálicos.

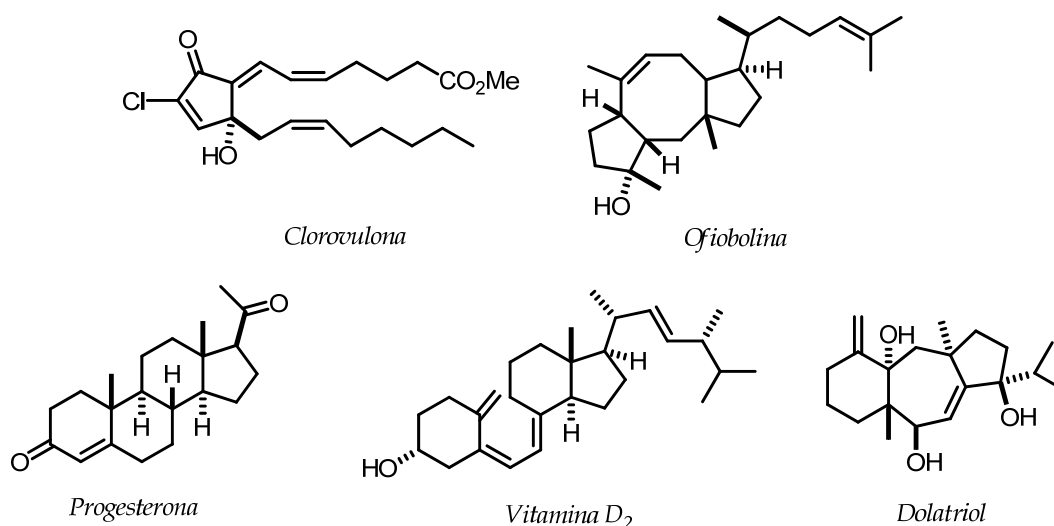


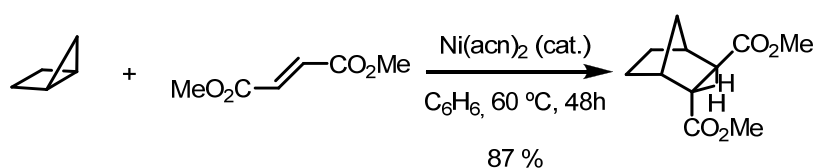
Figura 1. Productos naturales que presentan en su estructuras policíclicas conteniendo ciclopentanos

1.2 Reacciones de cicloadición [3C+2C] catalizadas por metales de transición

Existen varios tipos de reacciones de cicloadición [3C+2C] catalizadas por metales de transición, que se diferencian en el tipo de catalizador y componentes 3C y 2C utilizados. Las más desarrolladas hasta la fecha, son las cicloadiciones dipolares [3+2], ya que son procesos permitidos por las reglas de simetría.¹⁰ Estas cicloadiciones utilizan muchas veces complejos organometálicos de Cu, Ru u otros metales de transición que actúan como ácidos de Lewis coordinándose a grupos activantes de los

¹⁰ Para algunos ejemplos, ver: a) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023. b) Kang, Y.-B.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3918. c) Sibi, M. P.; Zhuhua, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764. d) Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465. e) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6560.

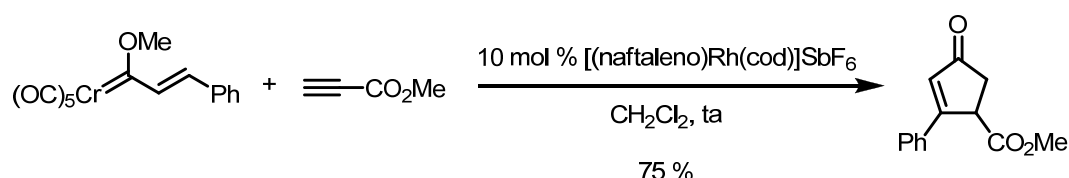
componentes 3C y/o 2C. Las cicloadiciones [3+2] “no permitidas”, con sustratos menos activados y catalizadas por metales de transición, son menos abundantes pero de gran interés y potencial. Por ejemplo, se conoce desde hace tiempo que algunos metales de transición, como el Ni, tienen la habilidad de insertarse de forma oxidante dentro de los enlaces tensionados de un ciclopropano dando lugar a metalaciclobutanos, los cuales pueden reaccionar con olefinas para dar productos de cicloadición formal [3C+2C]. Este tipo de reacciones intermoleculares fueron estudiadas inicialmente por Noyori y solo funcionan con ciclopropanos tensionados.¹¹ Así, cuando se tratan biciclo[2.1.0]pentanos con bis(acetonitrilo)níquel en presencia de dimetilfumarato, se forman biciclo[2.2.1]heptanos de forma estereoespecífica (Esquema 4).



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

Durante los últimos años, se han descrito otros tipos de cicloadiciones intermoleculares [3C+2C] catalizadas por complejos de Ni y Rh fundamentalmente. Tal es el caso de las cicloadiciones entre ciclopropilcetonas y enonas,¹² carbenos de Fischer y alquinos¹³ (Esquema 5), vinilciclopropanos y alquenos,¹⁴ o ciclopropenonas y alquinos (Esquema 6).¹⁵

El grupo de Barluenga ha demostrado que vinil carbenos de cromo en presencia de un complejo de rodio adecuado pueden experimentar reacciones de cicloadición [3+2] con alquinos activados (Esquema 5).¹³



Esquema 5. Reacción 3+2 de carbenos de Fischer de cromo con alquinos catalizada por complejos de rodio

También se pueden obtener derivados ciclopentánicos interesantes de forma eficiente a partir de ciclopentenonas y alquinos mediante una reacción catalizada por rodio (Esquema 6).¹⁵

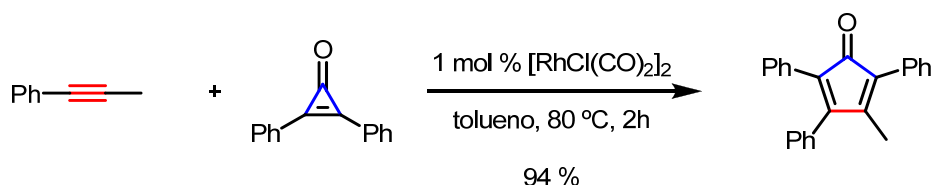
¹¹ a) Noyori, R.; Kumagai, Y.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 634. b) Takaya, H.; Suzuki, T.; Kumagai, Y.; Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2846.

¹² a) Liu, L.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5348. b) Ogoshi, S.; Nagata, M.; Kurosawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5350.

¹³ Barluenga, J.; Vicente, R.; López, L.; Rubio, E.; Tomás, M.; Álvarez-Rúa, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 470.

¹⁴ Jiao, L.; Ye, S.; Yu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7178.

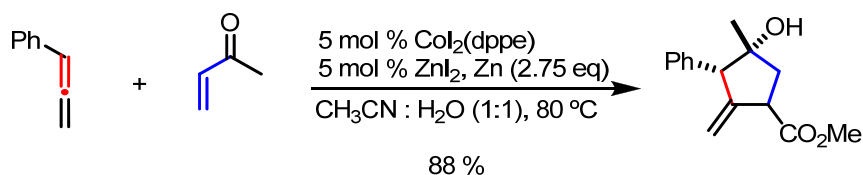
¹⁵ Wender, P. A.; Paxton, T. J.; Williams, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14814.



Esquema 6. Reacción de cicloadición 3+2 entre ciclopropenonas y alquinos

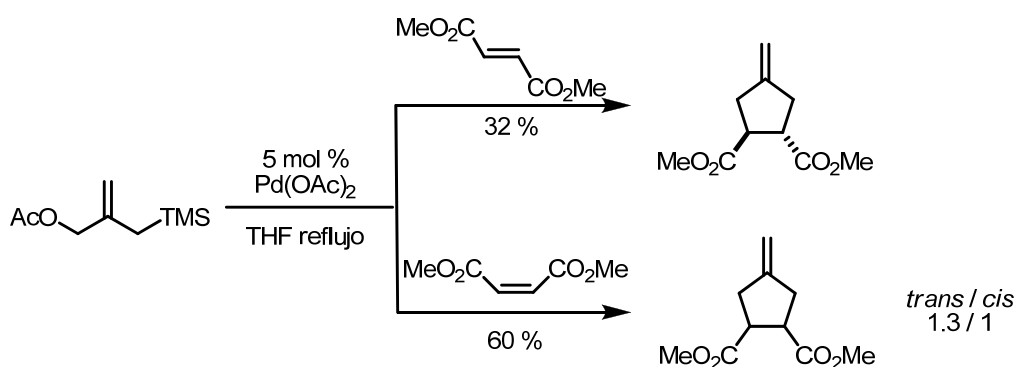
Por otra parte, también se han descrito recientemente algún ejemplo de cicloadiciones [3+2] con otros metales de transición en concreto entre alenos y alquenos (Au, Pt)¹⁶ o entre alenos y enonas (Co, Au).¹⁷

Así, en 2007, el grupo de Cheng describió una reacción entre alenos y cetonas α,β -insaturadas catalizada por un complejo de cobalto. De este modo se puede obtener una variedad de ciclopentanos sustituidos de forma diastereoselectiva (Esquema 7).^{17a}



Esquema 7. Reacción 3+2 entre alenos y cetonas α,β -insaturadas catalizada por Co

Otra forma de llegar a productos ciclopentánicos con catalizadores organometálicos y que ha sido ampliamente estudiada por el grupo de Trost, se basa en cicloadiciones [3C+2C] de intermedios de tipo paladio-trimetilenometano (Pd-TMM). Este grupo demostró que el tratamiento de 2-((trimetilsilil)metil)alil acetato con un catalizador de Pd(0) en presencia de una olefina deficiente en electrones (como ésteres α,β -insaturados, cetonas o sulfonas) da lugar a metilenociclopentanos. La reacción es estereoselectiva cuando se lleva a cabo con dimetilfumarato, mientras que con dimetilmaleato da lugar a mezclas de productos *cis/trans* (Esquema 8).¹⁸



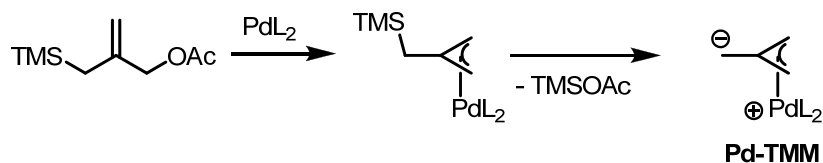
Esquema 8. Cicloadición [3 + 2] catalizada por Pd(0)

¹⁶ a) Zhang, G.; Catalano, V. J.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358. b) Kusama, H.; Ebisawa, M.; Funami, H.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16352.

¹⁷ a) Chang, H.-T.; Jayanth, T. T.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4166. b) Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6398.

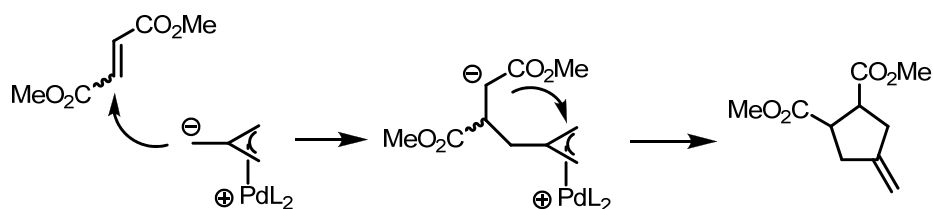
¹⁸ a) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6429. b) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315. c) Trost, B. M.; Miller, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3687.

La falta de estereoespecificidad y la necesidad de disponer de un grupo atractor en el alqueno apuntan a un mecanismo no concertado por etapas. En primer lugar se forma un complejo π -alílico de Pd, el cual evoluciona perdiendo el grupo TMS para dar un complejo Pd-TMM (Esquema 9).



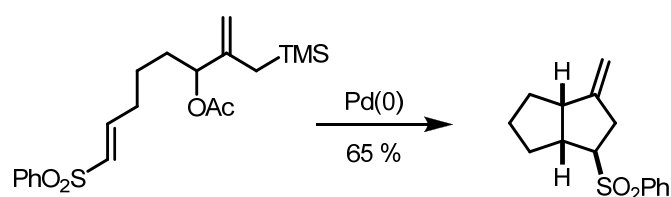
Esquema 9. Formación del complejo Pd-TMM. L = PPh₃

El átomo cargado negativamente del complejo Pd-TMM se adiciona de manera 1,4 sobre el doble enlace deficiente en electrones. En un segundo paso tendría lugar el cierre del anillo mediante la adición nucleofílica del enolato recién formado sobre el complejo π -alílico de Pd (Esquema 10).



Esquema 10. Hipótesis mecanística sobre la reactividad del complejo de Pd-TMM

El grupo de Trost ha estudiado con profundidad esta metodología,¹⁹ e incluso ha desarrollado versiones intramoleculares que permiten obtener biciclo[3.3.0]octanos (Esquema 11).²⁰ Muy recientemente ha publicado variantes enantioselectivas utilizando ligandos quirales de tipo fosforamidita.²¹



Esquema 11. Cicloadición [3+2] intramolecular catalizada por Pd(0)

¹⁹ Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 1.

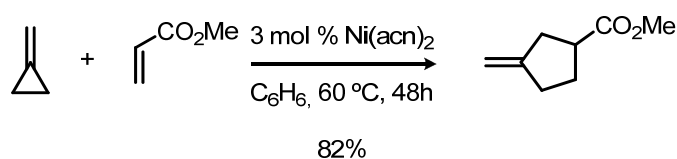
²⁰ a) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3733. b) Trost, B. M.; Grese, T. A.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7350.

²¹ Por ejemplo, ver: Trost, B. M.; Cramer, N.; Silverman, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12396.

1. 3 Reacciones de cicloadición [3C+2C] de metileno- y alquilideno-ciclopropanos

Otra forma de acceder a esqueletos ciclopentánicos mediante procesos [3C+2C] catalizados por metales de transición se basa en utilizar como precursores de tres átomos de carbono sistemas metileno-ciclopropánicos (MCPs). Los primeros estudios sobre las reacciones de cicloadición de metileno-ciclopropanos y alquenos los realizaron los grupos de Noyori y Binger en la década de los 70, utilizando fundamentalmente catalizadores de Pd y Ni.²²

Así, en 1970, Noyori demostró que el tratamiento de metileno-ciclopropano con un 3 mol % de Ni(acn)₂, en presencia de acrilato de metilo, daba lugar a la formación de 3-carbometoximetileno-ciclopentano con un rendimiento del 82% (Esquema 12).^{22a}



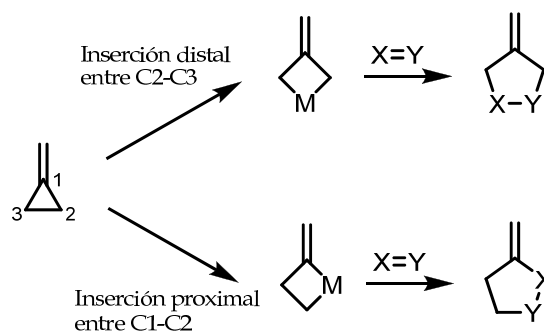
Esquema 12. Cicloadición [3+2] de metileno-ciclopropano y acrilato de metilo catalizada níquel

El metileno-ciclopropano y en general los alquilideno-ciclopropanos poseen una estructura muy tensionada, pero no por ello son difícilmente accesibles o poco estables. El hecho de que sean compuestos tensionados les confiere una reactividad especial que puede destaparse mediante el uso de complejos de metales de transición.²³

A través de los diferentes estudios que se realizaron en las últimas décadas, se ha concluido que las cicloadiciones de metileno-ciclopropanos catalizadas por metales siguen un mecanismo que, en general, implica como etapa inicial la adición oxidante del metal al anillo ciclopropánico para dar un sistema metalacilobutánico intermedio. Esta adición puede producirse de forma distal o proximal, tal como se indica en el Esquema 13.^{22a,b} Una carbometalación posterior del alqueno seguida de una eliminación reductora daría lugar a los correspondientes sistemas exometileno-ciclopentánicos.

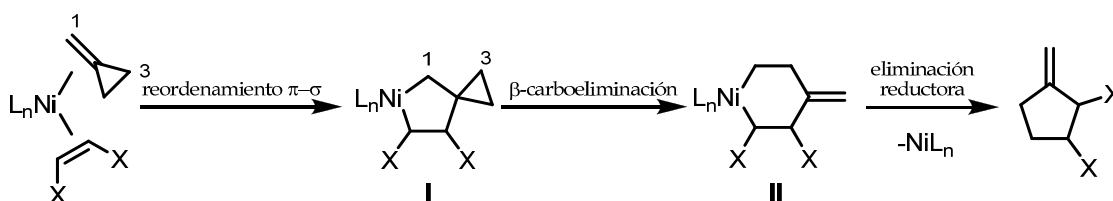
²² a) Noyori, R.; Odagi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5780. b) Noyori, R.; Kumagai, Y.; Umeda, I.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4018. c) Binger, P.; Schuchardt, U. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1063. d) Binger, P.; Schuchardt, U. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3334. e) Binger, P.; Schuchardt, U. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3313. f) Binger, P.; Schuchardt, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 249.

²³ a) Binger, P.; Büch, H. M. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 77. b) Yamago, S.; Nakamura, E. *Org. React.* **2002**, *61*, 1. c) ref 5: Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49. d) Nakamura, E.; Yamamoto, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 111. e) Brandi, A.; Cachi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1213. f) Komagawa, S.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2446. g) Oh, B. H.; Nakamura, I.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6203.



Esquema 13. Cicloadiciones de MCPs a través de inserciones distales y proximales

De los distintos trabajos sobre este tipo de cicloadiciones catalizadas por níquel se ha establecido que aquellas que se llevan a cabo con catalizadores de níquel como $\text{Ni}(\text{COD})_2$ o $\text{Ni}(\text{acn})_2$, conllevan una inserción proximal, mientras que cuando se utilizan estos catalizadores en presencia de ligandos como fosfinas o fosfitos, se observa una preferencia en la inserción distal.^{23a} El grupo de Binger también propuso una alternativa mecanística a la inserción proximal que se basa en una primera formación de un niquelaciclopentano de tipo **I**, posterior β -carboeliminación para dar un metilenciclohexano (**II**), y una última eliminación reductora del metal para dar el metilenciclopentano observado.²⁴

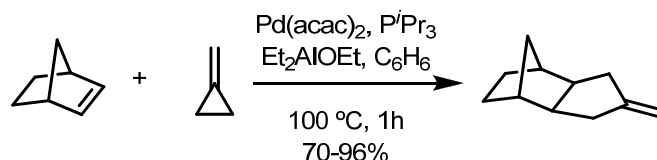


Esquema 14. Mecanismo propuesto por Binger para la reacción de cicloadición [3+2] entre metilenciclopropanos y alquenos catalizada por níquel

Los catalizadores de paladio también promueven la reacción de metilenciclopropanos con diferentes tipos de alquenos. A través de los estudios realizados en el pasado se ha concluido que estas cicloadiciones siguen un mecanismo distinto al propuesto para los complejos de Pd-TMM desarrollados por Trost. Como prueba de ello, por ejemplo, se ha observado que los metilenciclopropanos pueden reaccionar con olefinas ricas en electrones mientras que los Pd-TMM lo hacen sólo con olefinas electrónicamente deficientes.^{22c-f} Por otra parte, al contrario de lo que ocurre con Ni, la inserción del complejo de Pd en los metilenciclopropanos se produce exclusivamente en la posición distal.^{22c-f}

²⁴ a) Binger, P.; Doyle, M. J.; Benn, R. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1. b) Binger, P.; Brinkmann, A.; Wedemann, P. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2920.

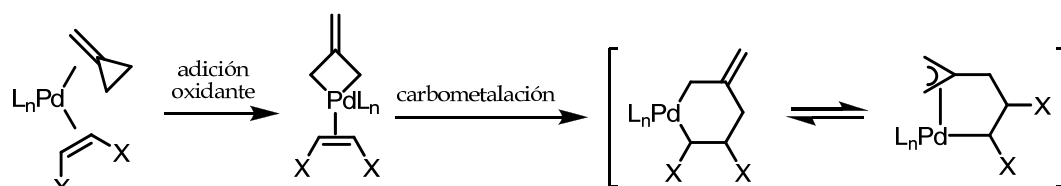
²² c) Binger, P.; Schuchardt, U. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1063. d) Binger, P.; Schuchardt, U. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3334. e) Binger, P.; Schuchardt, U. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3313. f) Binger, P.; Schuchardt, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 249.



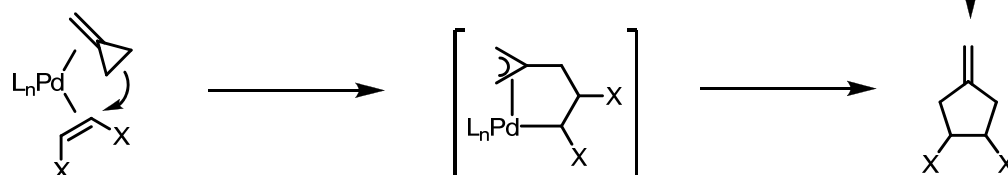
Esquema 15. Cicloadición [3+2] de metilenociclopropanos y alquenos catalizada por paladio

Durante un tiempo hubo una polémica mecanística entre Binger y Trost. Así, Binger sugería que estas reacciones se iniciaban por coordinación de los dos participantes al metal, seguido de una adición oxidante del paladio en el enlace σ distal del ciclopropano. A continuación, una carbometalación daría lugar al metalaciclohexano en el cual se podría producir una isomerización a través de un equilibrio con un complejo π -alílico de Pd. Finalmente, el producto esperado se obtendría mediante eliminación reductora (Esquema 16, propuesta de Binger). Por el contrario, Trost consideraba que podía tener lugar un ataque directo del enlace distal del ciclopropano sobre el doble enlace del aceptor, previa coordinación de ambos para dar lugar a el mismo complejo π -alílico de Pd propuesto por Binger (Esquema 16, propuesta de Trost).

Propuesta de Binger:



Propuesta de Trost:

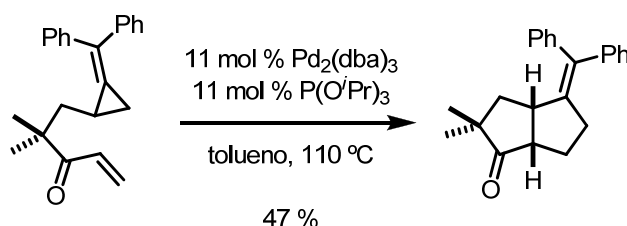


Esquema 16. Propuestas mecanísticas para la reacción de cicloadición [3+2] de metilenociclopropanos con alquenos catalizada por paladio

Treinta años después del descubrimiento de esta reacción, aún no está claro cuál es su mecanismo preciso, pero todo indica que la propuesta de Binger es la más cercana a la realidad, e incluso el propio Trost lo ha reconocido. De todas formas no existe un mecanismo general y definitivo que explique todas las observaciones experimentales.

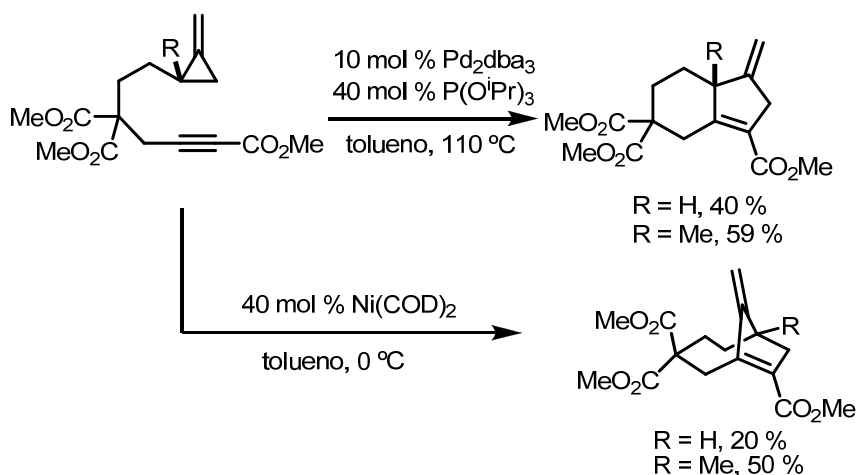
Desde el punto de vista de la utilidad del método, se han desarrollado versiones intramoleculares de este tipo de cicloadición entre metilenociclopropanos y alquenos o alquinos. Los primeros ejemplos los describió Motherwell que investigó en 1988 la reactividad de difenilmetilenociclopropanos unidos mediante una cadena de tres

átomos de carbono a un doble enlace (Esquema 17).²⁵ La reacción transcurre con un rendimiento más bien moderado, y su alcance es limitado; además la preparación de los precursores no es especialmente fácil.



Esquema 17. Cicloadición intramolecular [3+2] entre metileno-ciclopropanos y alquenos

Motherwell también investigó la cicloadición intramolecular con alquinos catalizada por paladio para dar lugar a bicyclo[4.3.0]nonenos. De nuevo, la eficiencia del proceso no es demasiado buena. Como es de esperar la transformación conlleva la rotura del enlace distal del ciclopropano. Sin embargo, si esta reacción se lleva a cabo en presencia de $\text{Ni}(\text{COD})_2$, el enlace proximal menos sustituido es el que reacciona dando lugar al bicyclo[4.2.1]octeno como puede observarse en el Esquema 18.²⁶



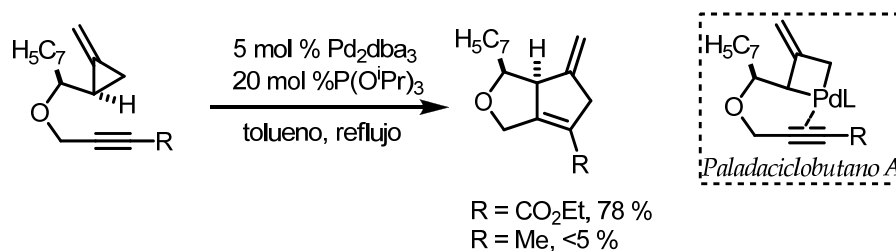
Esquema 18. Diferente reactividad alquino-metileno-ciclopropano en presencia de paladio o níquel

Con posterioridad, el grupo de Lautens realizó estudios más completos sobre este tipo de cicloadiciones intramoleculares, tanto con alquenos como con alquinos. Así, en 1996, utilizando precursores quirales, demostró que la reacción de cicloadición era estereoespecífica, y aparentemente, requería la presencia de un grupo atractor de electrones en el alquino para que tuviera lugar de forma eficiente. Éstos y otros estudios llevaron a proponer que la reacción implica la formación inicial del paladaciclobutano **A** (Esquema 16, propuesta de Binger), que es el que experimenta la

²⁵ a) Lewis, R. T.; Motherwell, W. B.; Shipman, M. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 948. b) Lewis, R. T.; Motherwell, W. B.; Shipman, M.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3289.

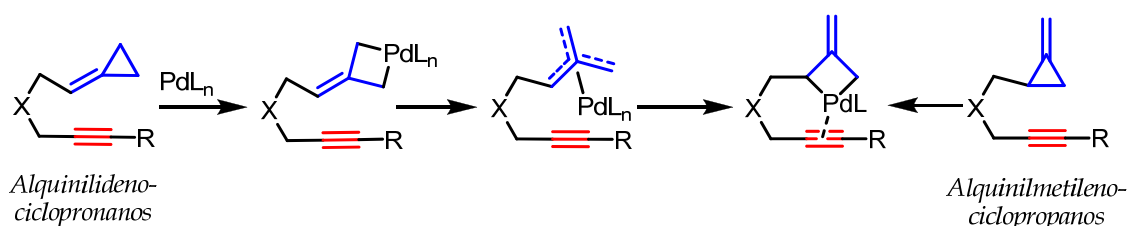
²⁶ Bapuji, S. A.; Motherwell, W. B.; Shipman, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7107.

carbometalación con el alquino. La reacción no funciona bien cuando el sustituyente del alquino es un metilo (Esquema 19).²⁷



Esquema 19. Cicloadición intramolecular [3+2] catalizada por paladio

Teniendo en cuenta que los sistemas de tipo paladaciclobutano propuestos como intermediarios iniciales en la apertura de los metileno y alquilidenociclopropanos podrían estar en equilibrio con formas isoméricas a través de especies transitorias de tipo Pd-TMM (Esquema 20),²⁸ en nuestro grupo de investigación se pensó que este tipo de alquilidenociclopropanos podrían experimentar una reacción de cicloadición intramolecular [3+2] de forma similar a los sustratos de Lautens. Los precursores de tipo alquilidenociclopropánicos son mucho más accesibles a nivel preparativo, por lo que, en caso de desarrollarse, una metodología de este tipo podría tener un valor sintético notable.



Esquema 20. Hipótesis de cómo tendría lugar la isomerización de metileno-ciclopropanos a través de especies Pd-TMM

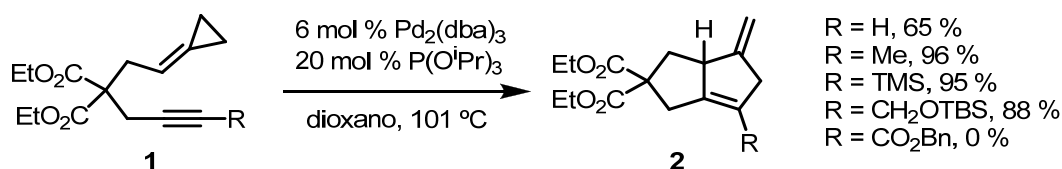
En efecto, nuestro grupo demostró que el calentamiento de los precursores alquilidenociclopropánicos (ACPs) de tipo **1** en dioxano a reflujo, en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 mol %) y $\text{P}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (20 mol %) conducía a los cicloaductos esperados con muy buenos rendimientos (Esquema 21).²⁹

Estas cicloadiciones funcionan con alquinos no deficientes en electrones (con $\text{R} = \text{Me}$, 96% de rendimiento). Los sustratos con un alquino deficiente en electrones ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Bn}$) no dan el producto de cicloadición [3+2] sino productos que deben proceder de reacciones secundarias competitivas debido a la presencia del sistema 1,6-enino.

²⁷ a) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821. b) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597. c) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10668.

²⁸ Suzuki, T.; Fujimoto, H. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1113.

²⁹ Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282.



Esquema 21. Reacción de cicloadición de ACPs catalizada por paladio

El mecanismo de la reacción de cicloadición [3+2] de alquinilidenociclopropanos catalizada por paladio se estudió utilizando cálculos DFT.³⁰ Se han calculado las energías de los intermedios de reacción y los estados de transición de diferentes posibles caminos utilizando como ligando PH₃.

Los estudios se han centrado fundamentalmente en tres posibles caminos o rutas mecanísticas (Esquema 22). La *ruta 1*, en la cual partiendo del intermedio **B** obtenido mediante la inserción del metal en el enlace distal del ciclopropano, se produce una isomerización al intermedio **C**, similar al que se obtendría a partir de los sustratos de tipo MCP (Esquema 20). Este intermedio de tipo **C** evoluciona a través de una carbometalación al paladaciclohexano **D**, que por eliminación reductora conduce al producto final.

La *ruta 2* conllevaría una reorganización metaloénica del intermedio **B** para dar directamente el derivado paladaciclohexánico **D**, intermedio común en las tres rutas propuestas.

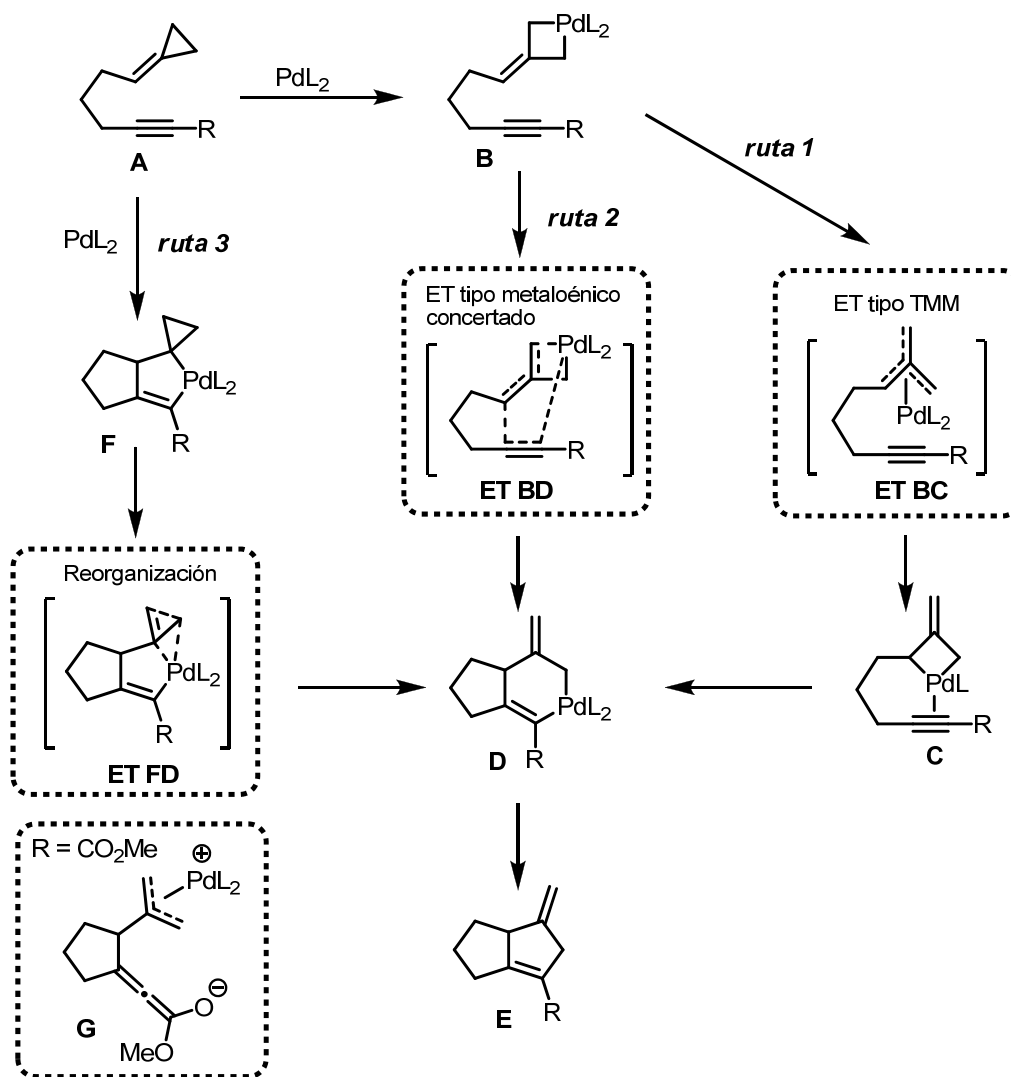
Finalmente, la *ruta 3* se iniciaría con la coordinación simultánea del metal al sistema metilénico y al alquino. Seguidamente se produciría una ciclación oxidante que conduciría al intermedio **F** que tras un reordenamiento daría lugar al paladaciclohexano **D**.

Los resultados energéticos obtenidos indican que la *ruta 3* puede descartarse, debido a que la primera etapa tiene una barrera energética demasiado alta, y a que no se ha podido localizar un estado de transición para la reorganización de **F** a **D** (estado de transición **ET FD**). La *ruta 1* parece la más favorable en términos energéticos y aunque la *ruta 2* es menos probable en términos de la energía libre de Gibbs, no puede ser descartada totalmente ya que resultaría competitiva si sólo se consideran las energías electrónicas.

Los cálculos teóricos también indican que las etapas determinantes de la velocidad son la carbometalación de **C** a **D** para la *ruta 1* y la reorganización metaloénica para la *ruta 2*.

También se ha observado que cuando R es un grupo ester existe un mecanismo de reacción alternativo muy favorable para sustratos de tipo **A**, que implica la formación de un intermedio zwitteriónico (**G**). Este dato podría explicar por qué en dichos sustratos se forman productos secundarios en lugar de los cicloaductos esperados.

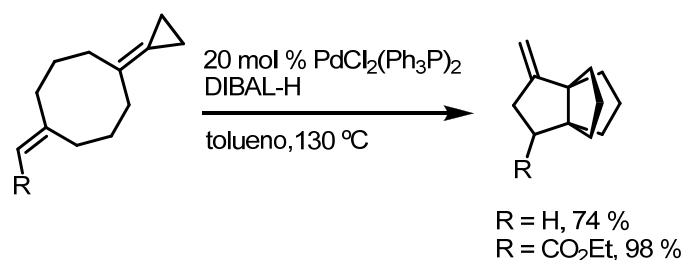
³⁰ a) García-Fandiño, R.; Gulías, M.; Castedo, L.; Granja, J. R.; Mascareñas, J. L.; Cárdenas, D. J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 272. b) Durán, J.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5693.



Esquema 22. Estudios DFT para la cicloadición [3+2] catalizada por paladio entre ciclopropanos y alquinos

La cicloadiciones análogas de sistemas alquilidenociclopropánicos con alquenos, en lugar de alquinos, tampoco había sido investigada previamente, a excepción de un trabajo aislado publicado a finales de los años 80 por el grupo de Nakamura. En él se describía que sistemas ciclooctánicos como el representado en el Esquema 23 reaccionaban en presencia de un catalizador de Pd(0) o de Ni(0), preparado *in situ* con DIBAL-H, para dar los sistemas tricíclicos representados, resultado de una cicloadición intramolecular [3+2].³¹

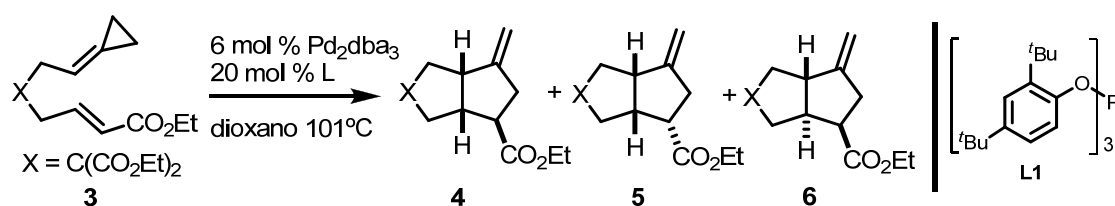
³¹ a) Yamago, S.; Nakamura E. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3081. b) Yamago, S.; Nakamura, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1988**, 1112.



Esquema 23. Primera cicloadición intramolecular [3+2] entre un ACP y un alqueno, publicada por Nakamura

Nuestro grupo investigó intensamente en los últimos años estas cicloadiciones intramoleculares de alquilidenociclopropanos con alquenos. Como resultado, se han desarrollado unas condiciones óptimas para llevarlas a cabo, permitiendo obtener de una forma rápida y directa biciclos fusionados 5,5 con hasta tres centros estereogénicos.³² Para el desarrollo de estas cicloadiciones se ensayaron en un sustrato modelo (**3**) diferentes combinaciones de Pd₂(dba)₃ con una variedad de fosfitos y fosfinas en diferentes proporciones con respecto al paladio (Tabla 1). Se observó que al utilizar un fosfito muy voluminoso, el tris(2,4-di-tert-butilfenil)fosfito (**L1**) la reacción era considerablemente más rápida y daba lugar a los cicloaductos [3C+2C] con mejores rendimientos que cuando se usan otros ligandos como P(OⁱPr)₃, P(OPh)₃ o PPh₃. Este aumento de velocidad permitía bajar la carga de Pd₂(dba)₃ hasta un 2 mol % sin que se viera afectada la eficiencia del proceso. Curiosamente, con el P(OⁱPr)₃ se observó que el rendimiento de la reacción era bastante sensible a la relación entre Pd y ligando, mientras que con el fosfito **L1** la reacción transcurría de manera muy similar empleando una relación Pd:L = 1:1 ó 1:2.

Tabla 1. Cicloadición [3+2] de alquilidenociclopropanos y alquenos desarrollada por nuestro grupo

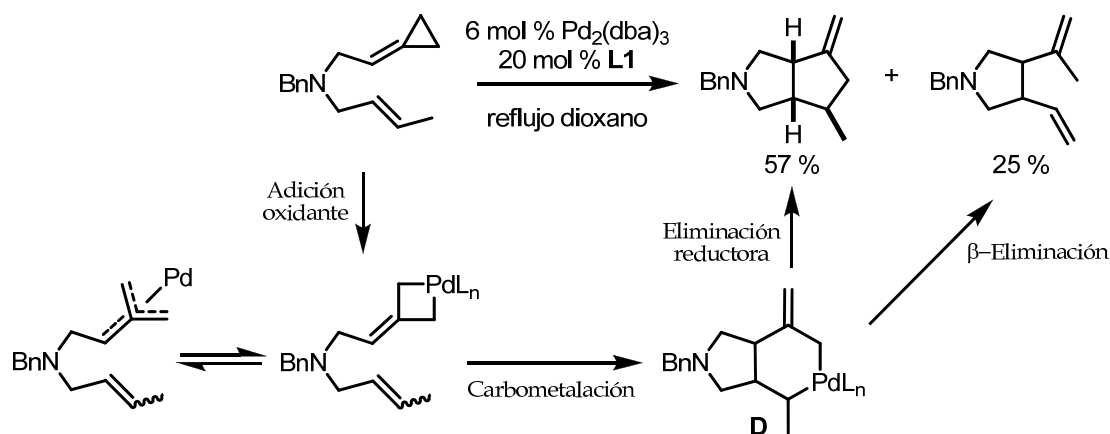


Entrada	E/Z	L	Producto	Rendimiento
1	E	P(O ⁱ Pr) ₃	4	70
2	E	PPh ₃	4	30
3	E	P(OPh) ₃	4	25
4	E	L1	4	82
5	Z	P(O ⁱ Pr) ₃	4	72
6	Z	L1	5 + 6	87 (5.3 : 1)

³² Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384.

Estos resultados confirmaron que las características estéricas de los ligandos son tan importantes o más que sus características electrónicas. Es muy posible que, como consecuencia del volumen estérico tan grande de **L1**, haya un único ligando unido al metal.

Las cicloadiciones se pueden llevar a cabo tanto con alquenos activados (Tabla 1) como con otros no activados aunque en este caso la reacción es más lenta y los rendimientos más bajos (Esquema 24).³² Como se puede observar la reacción es menos eficiente cuando la posición terminal del alqueno está sustituida con un grupo alquílico (R = Me, 57% de rendimiento). Esto es seguramente debido a que se producen procesos competitivos de β -eliminación de hidruro en el paladaciclo intermedio de tipo **D**.



Esquema 24. Hipótesis mecanística para la cicloadición [3+2] entre ciclopropanos y alquenos

El mecanismo por el que transcurre la reacción de cicloadición con alquenos podría constar de una inserción del metal en la posición distal del ciclopropano para dar lugar al paladaciclobutano **B** (Esquema 25), seguida de una isomerización para dar **C** a través de un estado de transición tipo TMM y posterior carbometalación para dar **D**. La eliminación reductora de **D** proporcionaría el aducto final (Esquema 25; *ruta 1*). En el caso mostrado anteriormente en el esquema 24, una β -eliminación de hidruro podría competir dando lugar al producto monocíclico no deseado.

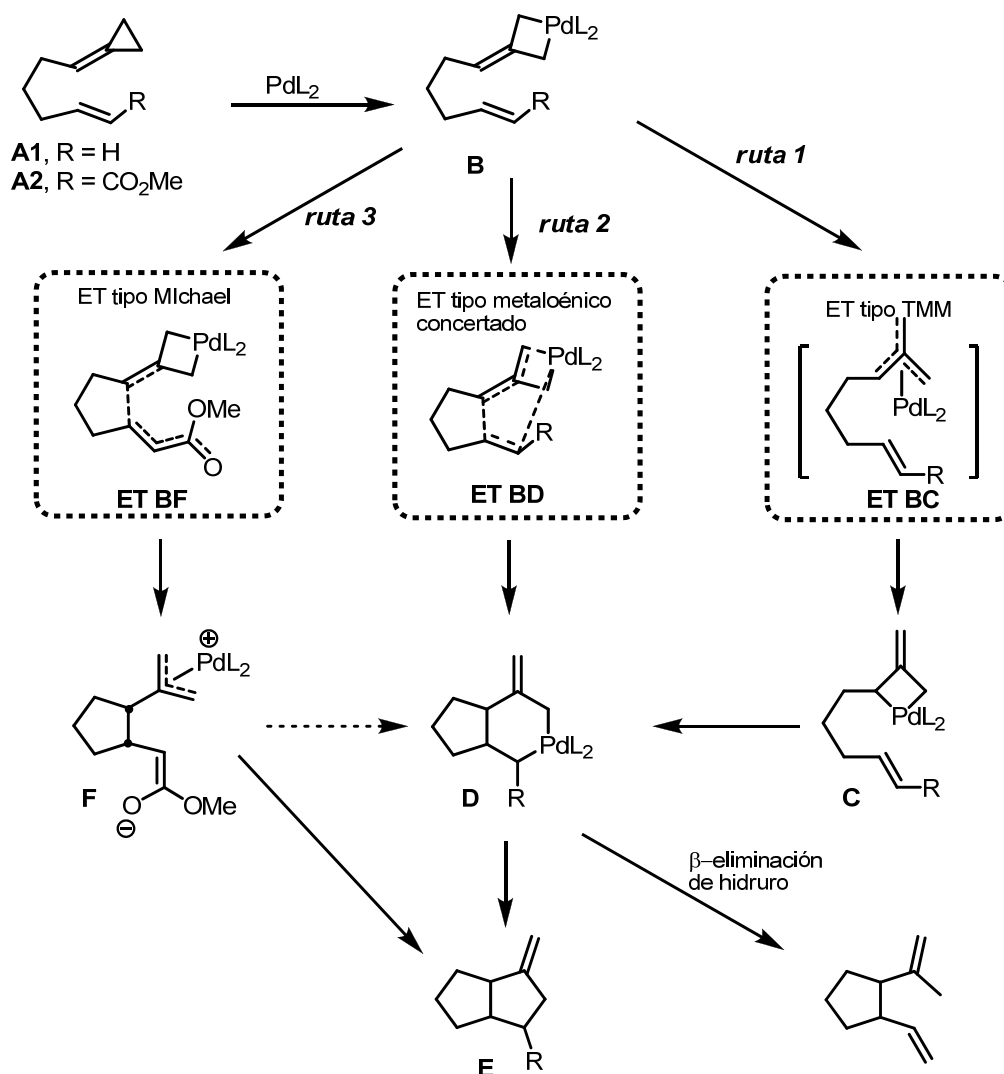
Para corroborar esta hipótesis, se realizaron cálculos DFT con todos los tipos de alquenos estudiados experimentalmente, utilizando PH_3 como ligando **L** y **A1** y **A2** como sustratos modelo.³³ Los datos energéticos parecen indicar que efectivamente la reacción comienza con la adición oxidante en la posición distal para dar el paladaciclobutano **B**. A partir de aquí, los datos indican que este intermedio podría evolucionar no solo a través de la *ruta 1* antes descrita, sino también a través de otros caminos alternativos, *rutas 2 y 3* (Esquema 25).

La *ruta 2* implica una transformación directa del intermedio **B** en el paladaciclohexano **D**, a través de un proceso concertado de tipo paladaénico.

³² Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384.

³³ García-Fandiño, R.; Gulías, M.; Mascareñas, J. L.; Cárdenas, D. J. Resultados no publicados.

La *ruta 3* consiste en un proceso por etapas involucrando el intermedio zwitteriónico **F**. Este intermedio es similar al propuesto para las cicloadiciones de especies TMM-Pd generadas a partir de los trimetilsililacetatos por tratamiento con Pd(0), y es particularmente relevante para explicar la epimerización observada en la cicloadición del sustrato (**Z**)-**3** con el ligando **L1** (Tabla 1, entrada 6). En el caso de los alquenos sin grupos que retiran carga, los datos computacionales nos permiten descartar este camino zwitteriónico, con lo cual la reacción debe proceder por una de las otras dos rutas alternativas.

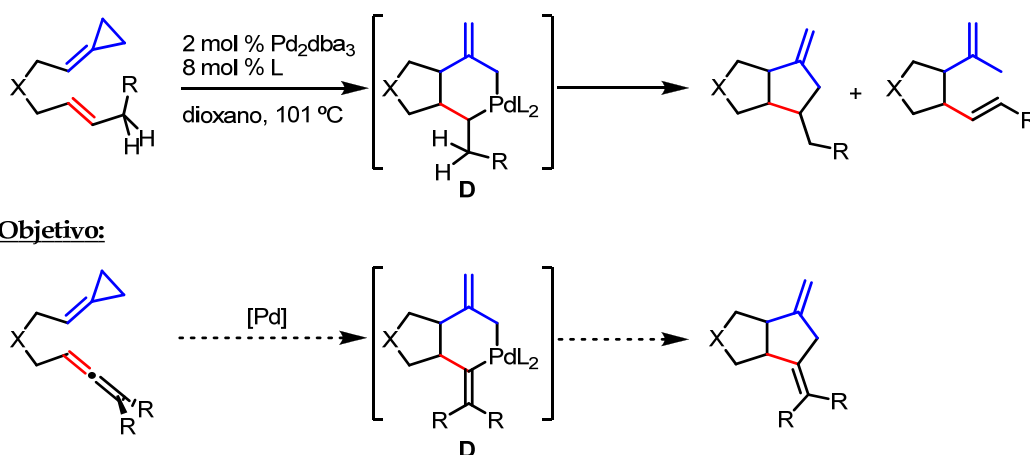


Esquema 25. Posibles mecanismos de la cicloadición [3+2] con alquenos

2. Objetivo

Teniendo en cuenta lo indicado anteriormente acerca de la menor eficiencia de la metodología de cicloadición intramolecular alquilidenociclopropano-alqueno cuando el alqueno no está activado con un grupo atractor de electrones y/o está sustituido en la posición terminal por un grupo alquilo, pensamos que, sería interesante estudiar la reactividad del sistema usando como componente de dos carbonos un aleno. En este caso no sería viable un proceso de β -eliminación de hidruro en un intermedio de tipo D.

Los alenos ofrecen, además, ventajas adicionales debido a su reactividad especial y a las posibilidades de manipulación de los productos resultantes ya que retienen uno de los dobles enlaces provenientes del aleno.³⁴ (Esquema 26). A pesar de estas potenciales ventajas, hasta ese momento todavía no se había realizado ningún estudio sobre la reactividad de sistemas insaturados de tipo alénico en reacciones de cicloadición [3C+2C] con ningún tipo de metileno- o alquilidenociclopropano.



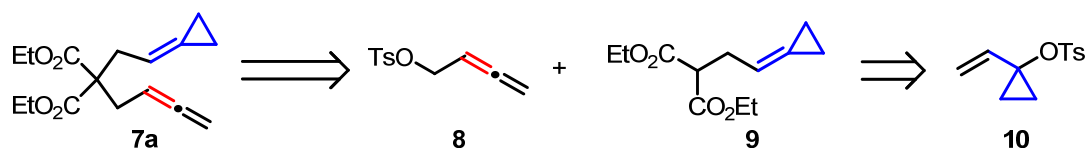
Esquema 26. Uso de alenos en reacciones de cicloadición intramolecular [3C+2C] de ACPs, en comparación con alquenos no activados

³⁴ a) Ma, S. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 1679. b) Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 701.

3. Resultados y discusión

3. 1 Preparación de un sustrato modelo

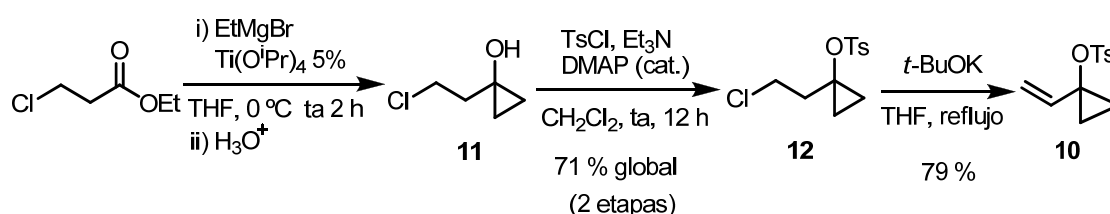
Para estudiar la viabilidad de la propuesta se procedió a preparar el aleno **7a**, partiendo del ciclopropiltosilato **10** y el aleno **8** (Esquema 27). Esta estrategia de preparación ya había sido utilizada en otras ocasiones en el grupo de investigación, aunque era la primera vez que se utilizaba para incorporar un aleno. En principio, debiera ser una ruta muy versátil, ya que podría alquilarse el malonato **9** con diferentes tipos de alenos.



Esquema 27. Ruta retrosintética para la preparación del sustrato **7a**

La preparación del ciclopropiltosilato **10** que me hemos optimizado en el laboratorio, se realizó utilizando el método desarrollado por Salaün que implica como etapa clave una ciclopropanación de Kulinkovich del 3-cloropropionato de etilo.³⁵ Esta ciclopropanación se realizó por tratamiento de este compuesto con EtMgBr en presencia de cantidades catalíticas de Ti(OⁱPr)₄, y proporcionó el alcohol ciclopropílico **11**. Tras elaborar en condiciones ácidas, el compuesto obtenido se trató con TsCl, Et₃N y DMAP para obtener el derivado tosilado **12** con un rendimiento del 71 % para las dos etapas. Finalmente la reacción de β-eliminación del cloruro con ^tBuOK en THF a reflujo condujo al compuesto **10** con muy buen rendimiento.

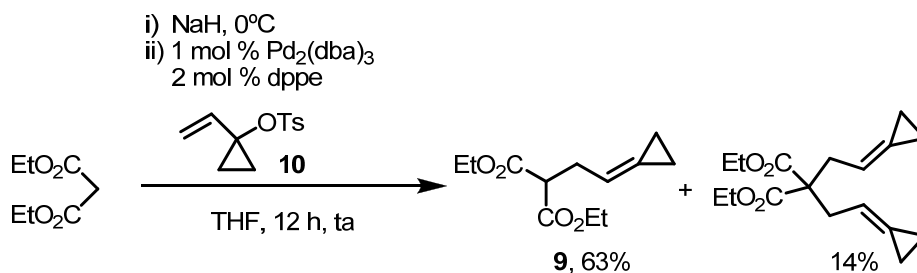
El proceso global puede realizarse a media-gran escala, en dos días.



Esquema 28. Preparación del ciclopropiltosilato **10**

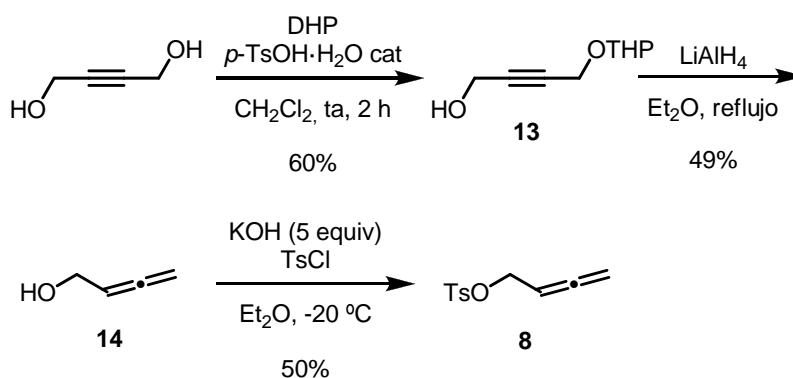
El tratamiento de la sal sódica del malonato de dietilo con el ciclopropiltosilato (**10**) en presencia de cantidades catalíticas de Pd₂(dba)₃ y dppe dio lugar al diéster **9** que será clave en la síntesis de la mayoría de los precursores (Esquema 29). Este acoplamiento vino acompañado de una cierta cantidad del producto dialquilado que se pudo separar mediante cromatografía de gel de sílice en columna.

³⁵ a) Racouchot, S.; Silvestre, I.; Ollivier, J.; Kozyrkov, Y.; Pukin, A.; Kulinkovich, O.; Salaün J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2160. b) Silvestre, I.; Olliver, J.; Salaün, J. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 1991.



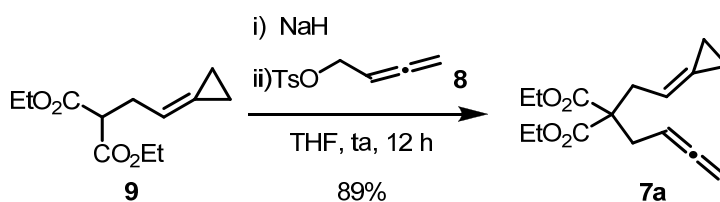
Esquema 29. Alquilación de malonato de dietilo con el ciclopropiltosilato **10** para preparar el diéster **9**

El compuesto **8**, requerido para incorporar el aleno al alquilidenociclopropano se preparó también en tres etapas a partir de 2-butino-1,4-diol, reactivo comercial y barato. La única complicación de esta ruta residió en la purificación del alcohol **14** debido a su volatilidad. De hecho el producto se obtiene con un rendimiento del 50% (Esquema 30).³⁶



Esquema 30. Ruta sintética de preparación del tosilato **8**

La última etapa consistió en la alquilación del diéster **9** con el tosilato **8** para dar lugar al precursor de la reacción **7a** y transcurrió con un rendimiento del 89% (Esquema 31).

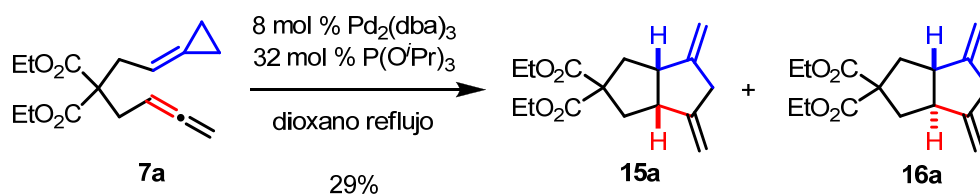


Esquema 31. Paso final en la síntesis de **7a**

³⁶ Este tosilato **8** se preparó de acuerdo con un procedimiento descrito previamente. Ver: Wright, M. W.; Smalley, T. L.; Welker, M. E.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6777.

3. 2 Estudio de las condiciones de reacción para inducir la cicloadición del sustrato modelo 7a

Una vez sintetizado el sustrato **7a**, se procedió a estudiar su reactividad. Para ello se calentó una disolución de **7a** con un 8 mol % de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y un 32 mol % de $\text{P}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ en dioxano a reflujo, ya que éstas eran las condiciones estándar de cicloadición de alquilidenociclopropanos con alquinos utilizadas inicialmente en nuestro grupo. Después de 6 horas de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida y la aparición de dos productos que se pudieron aislar mediante purificación por cromatografía en gel de sílice y se obtuvieron con un rendimiento global de tan solo un 29% y con una relación equimolar (determinada por el ^1H -RMN en el crudo de reacción). Estos productos presentaban espectros de ^1H -RMN similares y se pudieron asignar como los productos de cicloadición [3+2] con fusión *cis* y *trans* mediante el análisis de sus espectros mono y bidimensionales (HMBC, HMQC, COSY). En concreto, se pudo distinguir fácilmente el cicloaducto *cis* del *trans* debido a que las señales de RMN de uno de ellos indicaban la presencia de un eje de simetría C_2 (resultado de una fusión *trans*), mientras que en el otro eran compatibles con la presencia de un plano de simetría (fusión *cis*).



Esquema 32. Reacción de **7a** con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $\text{P}(\text{O}^i\text{Pr})_3$

Con el fin de intentar mejorar el rendimiento, así como la relación de los isómeros, decidimos ensayar otros ligandos para el Pd, pensando que quizás el uso del fosfito voluminoso **L1** podría favorecer la reacción como ya había ocurrido anteriormente en el caso de las cicloadiciones con alquenos.³²

Así pues, ensayamos el fosfito **L1**, en lugar de $\text{P}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, y observamos una importante mejora en el rendimiento, así como en la estereoselectividad de la cicloadición. De este modo, la reacción de **7a** con un 3 mol % de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y un 8 mol % de **L1**, condujo, después de refluir en dioxano durante 80 minutos, a una mezcla 3 : 1 de **15a** y **16a** con rendimiento global del 87 % (Tabla 2, entrada 2). Junto con estos dos cicloaductos también se detectaron trazas del derivado isomérico **17a** (aproximadamente un 5 %), especialmente cuando la reacción se dejaba calentando durante tiempos más largos. Este dieno conjugado (**17a**) podría provenir de la isomerización *in situ* de los productos de reacción.

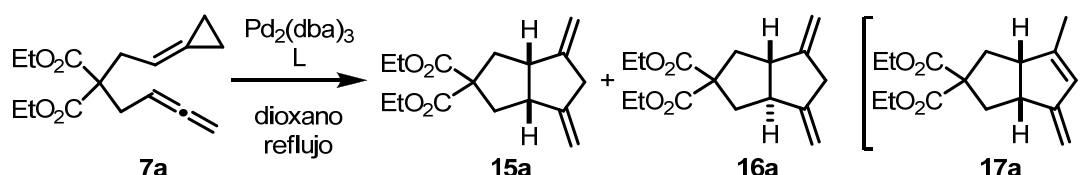
Para descartar que se tratase de una isomerización térmica, se calentó una mezcla de los dos productos **15a** y **16a** en dioxano a reflujo sin observarse formación del isómero

³² Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 284.

17a, ni variación alguna en la proporción entre ambos. Sin embargo, al calentar una mezcla de los dos cicloaductos en las condiciones de reacción, se observó la desaparición del bicyclo de fusión *cis* (**15a**) permaneciendo inalterado el *trans* (**16a**), y apareciendo el producto de isomerización del doble enlace **17a**. Por tanto, la isomerización era provocada por el catalizador metálico. Posteriormente se observó que podía evitarse, en parte, controlando los tiempos de reacción, ya que la isomerización era un proceso relativamente lento en comparación con la cicloadición.

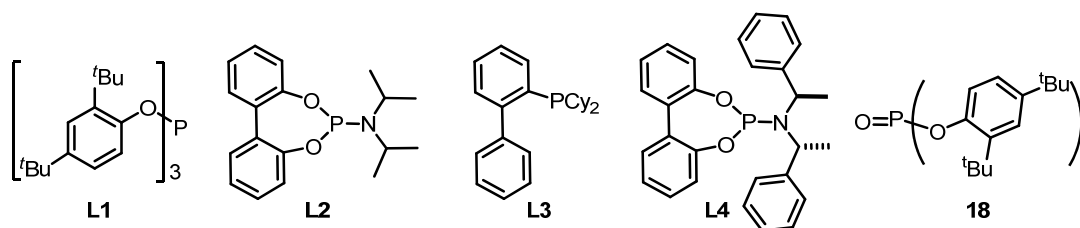
También se ensayaron combinaciones del Pd₂(dba)₃ con otros ligandos monodentados de fósforo como **L2**, **L3** o **L4**, algunos de los cuales habían sido muy efectivos en reacciones de cicloadición de alquinilidenociclopropanos.^{30b} Los ligandos **L2** y **L3** dieron rendimientos y/o selectividades mucho peores que **L1** (Tabla 2, entradas 3-5). Sin embargo, el fosforamidito quiral **L4** (Tabla 2, entrada 5), proporcionó el producto deseado con un rendimiento excelente, lo cual garantiza la viabilidad del estudio de versiones asimétricas de la cicloadición usando este tipo de ligandos monodentados.

Tabla 2. Cicloadición [3C+2C] de **7a** catalizada por Pd



Entrada	mol % Pd ₂ (dba) ₃	L (mol %)	15a : 16a	Tiempo (h)	Rendimiento
1	8	P(O ⁱ Pr) ₃ (32)	1 : 1.1	6	29
2	3	L1 (8)	3 : 1	1.3	87
3	8	L2 (32)	1 : 1	6	24
4	8	L3 (32)	1.1 : 1	6	20
5	6	L4 (24)	1 : 1.1	2	92
6	3	L1 (8)	3 : 1	0.5	99 ^[a]
7	1	L1 (2.6)	3 : 1	2 (80 °C)	99 ^[a]
8	0.1	L1 (0.26)	3 : 1	2	99 ^[a]

^[a] Datos de conversión (¹H-RMN)



^{30b} Durán, J.; Gulías, M.; Castedo L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5693.

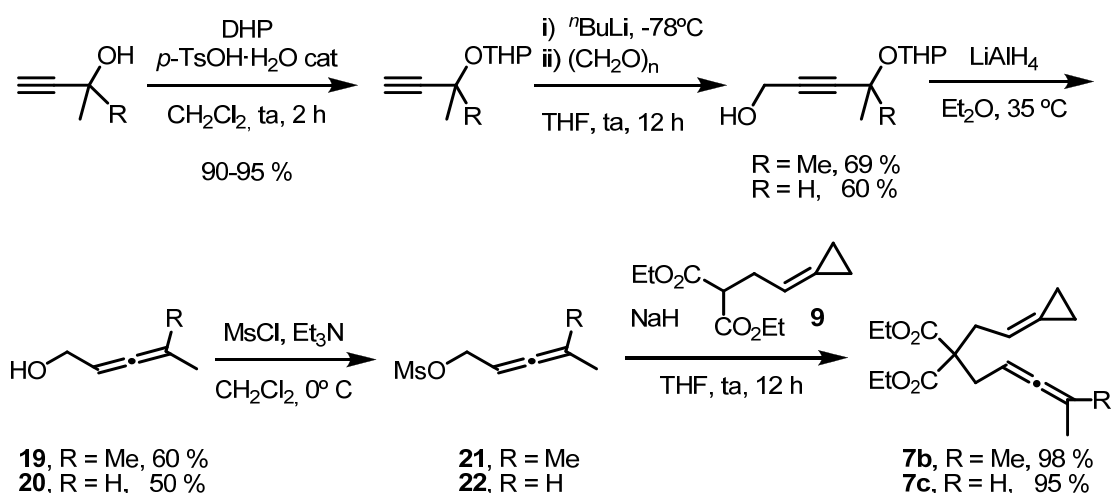
Curiosamente, el análisis detallado del RMN de ^1H y ^{31}P del crudo de la reacción de **7a** con **L1** (entrada 2) nos llevó a detectar la presencia de una cantidad considerable del fosfato de tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) (**18**), un producto secundario que proviene de la oxidación del ligando **L1**.

Experimentos de RMN de ^{31}P confirmaron que esta oxidación ocurría antes de y durante la cicloadición, y por lo tanto disminuye la cantidad de ligando en el medio. Así pues, decidimos comprobar si una desoxigenación de la mezcla de reacción podría mejorar el resultado de la cicloadición

En efecto, la ausencia de oxígeno evitó la oxidación de **L1** a **18** y produjo una aceleración marcada en el proceso de cicloadición (entrada 6). Así, con esta nueva modificación, la reacción pudo ser llevada a cabo a temperaturas menores (80 °C), alcanzando una conversión total en tan solo 2 horas (entrada 7). Por otra parte, también nos permitió bajar la carga del catalizador de forma que la reacción se pudo realizar en dioxano a reflujo (en 2 horas) con una carga del 0.1 mol % de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y 0.26 mol % de **L1** (entrada 8).

3. 3 Estudio del alcance de la reacción de cicloadición

Con el fin de determinar la influencia de los sustituyentes del aleno en la reacción de cicloadición y establecer la generalidad de la misma se prepararon una serie de sustratos con diferente sustitución en el aleno, en concreto, con dos metilos (**7b**) y con un metilo (**7c**) en la posición terminal. Ambos se prepararon de manera análoga alquilando el diéster **9** con el mesilato del aleno correspondiente.³⁷ Los alcoholes alénicos penta-2,3-dien-1-ol (**19**) y 4-metil-penta-2,3-dien-1-ol (**20**) se prepararon mediante procedimientos estándar. Primero se protegió el alcohol correspondiente (but-3-in-2-ol y 2-metil-3-butin-2-ol, disponibles comercialmente) con dihidropirano (DHP) obteniéndose los éteres de tetrahidropirano (THP). A continuación, éstos se trataron con *n*-BuLi y *p*-formaldehído. El producto resultante se redujo con LiAlH₄ en Et₂O a reflujo durante una hora como se muestra en el Esquema 33.

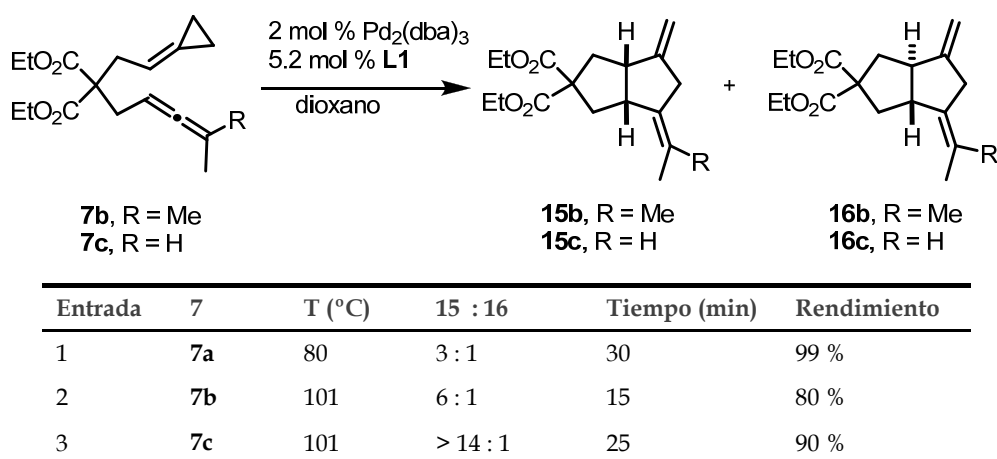


Esquema 33. Preparación de los sustratos **7b** y **7c**

Una vez preparados los precursores, las reacciones de cicloadición se ensayaron con 2 mol % de Pd₂(dba)₃, 5.2 mol % de **L1** en dioxano desoxigenado. El sustrato dimetilado **7b** condujo a una mezcla de cicloaductos [3+2] *cis/trans* con mejor selectividad que el análogo no sustituido **7a** (entrada 2). El derivado monometilado **7c** también dio lugar a una cicloadición eficaz obteniéndose el cicloaducto **15c** con una selectividad excelente (entrada 3). Por tanto, la reacción de cicloadición [3+2] tiene lugar de forma eficiente aunque se introduzcan sustituyentes en la posición terminal del aleno. Además, estos resultados también nos demuestran que la diastereoselectividad de las cicloadiciones [3+2] con alenos puede ser mejorada ajustando la sustitución del doble enlace del aleno que no participa en la cicloadición.

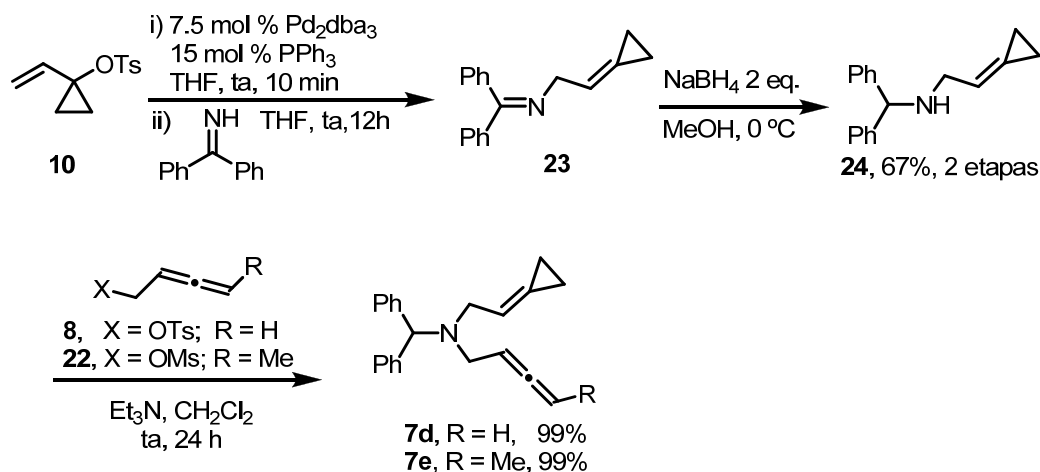
³⁷ Para la síntesis de **7b** y **7c** se utilizaron los mesilatos correspondientes en lugar de los tosilatos. Para su preparación se siguió el procedimiento descrito en: Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348.

Tabla 3. Estudio de la sustitución en el aleno



También se quiso comprobar si la naturaleza de la cadena de unión entre el alquilidenociclopropano y el aleno tenía alguna influencia sobre la reacción. Para ello se prepararon sustratos con un heteroátomo como nitrógeno u oxígeno en la cadena de unión, en lugar de los carboxilatos geminales.

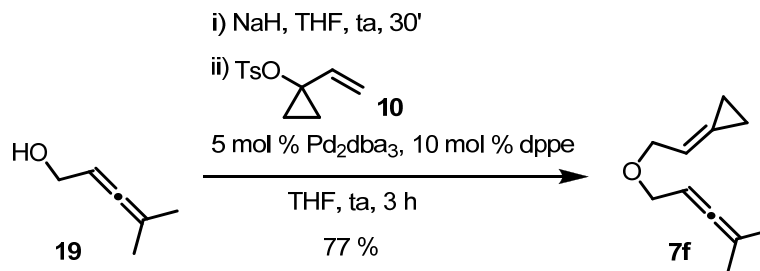
Los sustratos nitrogenados se prepararon a partir del ciclopropiltosilato **10** por tratamiento con difenilmetanimina y posterior reducción de la imina resultante **23** con NaBH_4 para dar lugar al compuesto **24**.³⁸ Éste, mediante una reacción de alquilación con el tosilato **8** o el mesilato **22** dio lugar a los sustratos **7d** y **7e** respectivamente, como se puede ver en el Esquema 34.

Esquema 34. Preparación de los sustratos con cadena nitrogenada **7d** y **7e**

Por otra parte, para preparar el sustrato que presenta un oxígeno en la cadena de unión se llevó a cabo una alquilación alílica catalizada por paladio entre el ciclopropiltosilato

³⁸ La preparación de la imina **23** está descrita en: Aufranc, P.; Ollivier, J.; Stolle, A.; Bremer, C.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A.; Saläun, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4193.

10 y el alcóxido del aleno **19**, obteniéndose **7f** con un rendimiento del 77 % (Esquema 35).



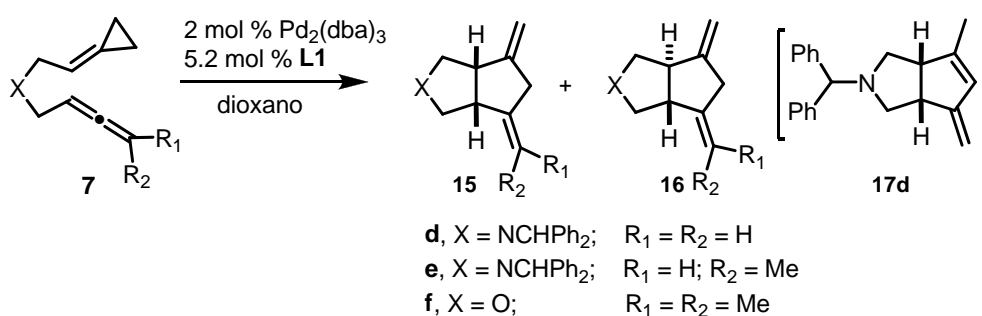
Esquema 35. Preparación del sustrato con cadena oxigenada **7f**

La investigación sobre el alcance de la reacción demostró que ésta se podía realizar con sustratos como **7d** que contiene una amina en la cadena de unión, sin que se viera afectada su eficacia. Además, en este caso, la transformación fue casi completamente diastereoselectiva y proporciona el producto de fusión *cis*, que se aisló con un 68 % de rendimiento. Adicionalmente, también se observó la formación de una pequeña proporción de **17d** (<5 %), un producto que también se obtiene calentando **15d** a reflujo en las condiciones de reacción durante 2 horas (Tabla 4, entrada 1).

En el caso de la amina **7e** la reacción condujo al cicloaducto **15e**, como un único diastereoisómero (entrada 2). La alta diastereoselectividad obtenida tanto en el caso de **7d** como en el de **7e**, junto con la posibilidad de obtener los precursores de cicloadición de forma enantioselectiva,³⁹ apuntan a la posibilidad de aplicar esta metodología en la síntesis de biciclooctanos [3.3.0] enantioméricamente enriquecidos.

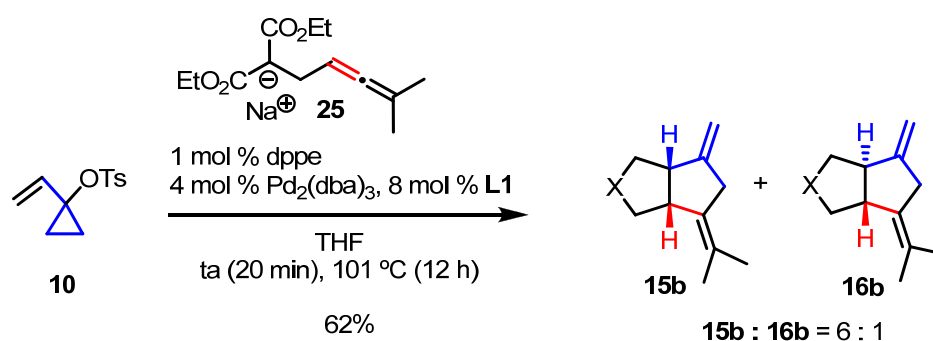
Finalmente, también comprobamos que la cicloadición es igualmente viable, cuando se utiliza un oxígeno en la cadena de unión entre el aleno y el alquilidenociclopropano. Este es el caso del aleno **7f**, que proporciona los productos de cicloadición **15f** y **16f** con muy buena diastereoselectividad, en favor del cicloaducto de fusión *cis* **15f** (entrada 3).

³⁹ Para la síntesis de este tipo de alenos de forma enantioselectiva, ver: Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14186.

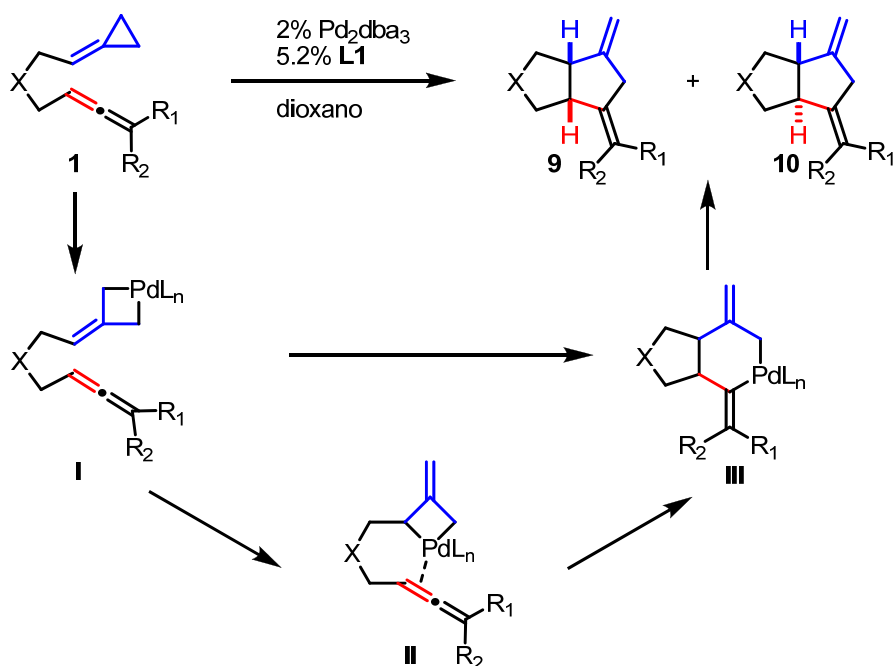
Tabla 4. Estudio de la naturaleza de la cadena


Entrada	7	T (°C)	15: 16	Tiempo (min)	Rendimiento
1	7d	90	> 20 : 1	60	68 %
2	7e	90	> 20 : 1	60	77 %
3	7f	90	> 9 : 1	90	70 %

El hecho de que tanto el último paso de la síntesis de los precursores como el proceso de cicloadición fuesen reacciones catalizadas por paladio, nos llevó a intentar realizar ambas etapas de manera tándem, en una sola operación sintética. Afortunadamente, comprobamos que el tratamiento del ciclopropiltosilato **10** con 1 equivalente de la sal sódica de 2-(4-metilpenta-2,3-dienil) dietilmalonato (**25**) en presencia de la cantidad adecuada de dppe, **L1** y Pd₂(dba)₃ daba lugar, después de calentar durante 12 horas, a los cicloaductos esperados **15b** y **16b** con un rendimiento global del 62 % de (Esquema 36). El ligando bidentado dppe se utiliza para formar *in situ*, con el Pd₂(dba)₃, un complejo de Pd capaz de catalizar el acoplamiento alílico inicial que proporciona el precursor de cicloadición. Una vez obtenido éste, el catalizador formado entre **L1** y Pd₂(dba)₃ lo transforma en el producto final de la cicloadición [3+2]. Estos resultados evidencian la versatilidad de esta metodología que nos permite obtener, a partir de precursores sencillos y poco elaborados, productos bicíclicos estructuralmente más complejos, con buenas selectividades y rendimientos.


Esquema 36. Reacción tándem

En consonancia con los estudios teóricos y experimentales llevados a cabo previamente en el grupo con alquenos,^{32,30b} alquinos,²⁹ y dienos,⁴⁰ es probable que el mecanismo de estas cicloadiciones conlleve una adición oxidante inicial del paladio en la posición distal del ciclopropano (**I**), seguido de una isomerización para dar el intermedio **II**, en donde el paladio se encontraría también coordinado al doble enlace interno del aleno. A continuación, tendría lugar una carbometalación obteniéndose el metilenoaladaciclohexano **III** que finalmente evolucionaría a los cicloaductos [3+2] mediante una eliminación reductora, tal como se indica en el Esquema 37. Alternativamente, tampoco podemos descartar un mecanismo metaloéncio concertado que transformaría directamente el intermedio **I** en el paladaciclohexano de tipo **III**.



Esquema 37. Propuesta mecanística para la cicloadición [3+2] intramolecular de alenilidenociclopropanos

³² Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 284.

^{30b} Durán, J.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5693.

²⁹ Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282.

⁴⁰ Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11026.

4. Conclusión

Se ha descrito el primer ejemplo del uso de alenos como componente de dos carbonos en una reacción de cicloadición [3C+2C] intramolecular catalizada por paladio, en concreto, en una cicloadición [3C+2C] con alquilidenociclopropanos. La reacción tiene lugar de forma muy eficiente en ausencia de oxígeno, usando una carga baja de catalizador, y se pueden conseguir buenas diastereoselectividades usando alenos con sustituyentes apropiados en el doble enlace terminal, que no reacciona.

Mediante este tipo de procesos se puede acceder de forma rápida, práctica y estereoselectiva a sistemas bicíclicos [3.3.0], provistos de doble enlaces *exo*, que ofrecen posibilidades de elaboración posterior.

El trabajo incluido en este apartado ha sido publicado en:

Trillo, B.; Gulías, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2381 – 2385.

I.2. Reacciones de cicloadición intramolecular [3C+2C+2C] de alquilidenociclopropanos, alquinos y alquenos

1. Introducción

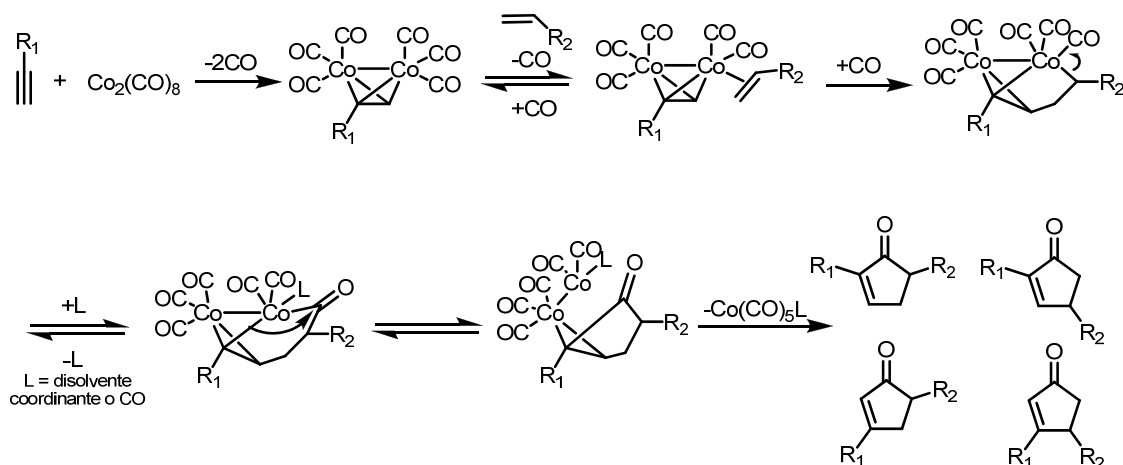
1. 1 Reacciones de cicloadición multicomponente. Precedentes usando catálisis de Paladio

Como ya se ha comentado en la introducción, las reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición son, sin duda, uno de los métodos más eficientes para la construcción de productos cíclicos de cierta complejidad de una forma rápida y directa. En la mayoría de los casos, estas reacciones de cicloadición conllevan la reacción de dos componentes, pero también se han descrito distintas estrategias basadas en cicloadiciones multicomponente [$m+n+o+\dots$], muchas de ellas inducidas por metales de transición.⁴¹ De esta forma se puede conseguir todavía un mayor aumento de complejidad en un solo paso, lo que suele ir ligado a un acortamiento en el número de etapas de un proceso sintético.

Un ejemplo clásico que refleja la importancia de este tipo de cicloadiciones multicomponente es la reacción de Pauson Khand. Descubierta en 1973,⁴² esta reacción constituye un tipo concreto de cicloadición multicomponente [2+2+1] entre un alquino, un alqueno y una molécula de monóxido de carbono. Los primeros ejemplos publicados de estas reacciones eran versiones no catalíticas ya que requerían una cantidad estequiométrica del complejo de cobalto, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. La reacción de este complejo con un alquino da lugar a un nuevo complejo en el que dos moléculas de CO han sido reemplazadas por el alquino. Posteriormente, una inserción del alqueno, seguida de una inserción migratoria de CO y una eliminación reductora permite obtener la correspondiente ciclopentenona (Esquema 38).

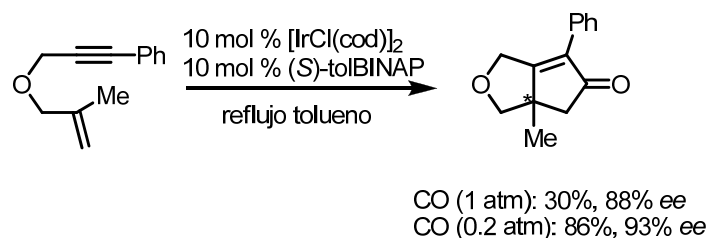
⁴¹ Revisiones recientes donde se incluyen cicloadiciones multicomponentes catalizadas por metales: a) Balme, G.; Bouyssi, G.; Monteiro, N. *Multicomponent Reactions*, eds. Zhu, J. y Bienaymé, H. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 224. b) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis*, **2003**, 1471. c) Montgomery, J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 467. d) Heller, B.; Hapke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1085. e) Guitián, E.; Pérez, D.; Peña, D. *Topics in Organometallic Chemistry*, ed. Tsuji, J. Springer Verlag, Weinheim, **2005**, vol. *14*, 109. f) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307. g) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901. h) Shibata, T. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2328.

⁴² a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. J. *Chem. Soc., Perkin Trans.* **1973**, 977. b) Magnus, P.; Principe, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851.



Esquema 38. Reacción de Pauson-Khand para la síntesis de ciclopentenonas.

El primer ejemplo catalítico fue publicado por Jeong, y utilizaba trifenilfosfito, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (en cantidades catalíticas) y presión de monóxido de carbono para llevar a cabo la cicloadición de eninos.⁴³ A partir de ahí se empezaron a publicar una gran cantidad de versiones catalíticas con otros metales como iridio, rodio o molibdeno. El grupo de Shibata ha publicado recientemente una versión enantioselectiva utilizando un catalizador de Iridio con (*S*)-tolBINAP como ligando quiral (Esquema 39).⁴⁴



Esquema 39. Versión enantioselectiva de la reacción de Pauson-Khand.

Otro ejemplo de reacción multicomponente que se ha estudiado ampliamente es la cicloadición [2+2+2] de distintos componentes insaturados, incluyendo alquinos,⁴⁵ dienos, alquenos,⁴⁶ iminas,⁴⁷ isocianatos,⁴⁸ e incluso CO_2 .⁴⁹ De este modo se accede a

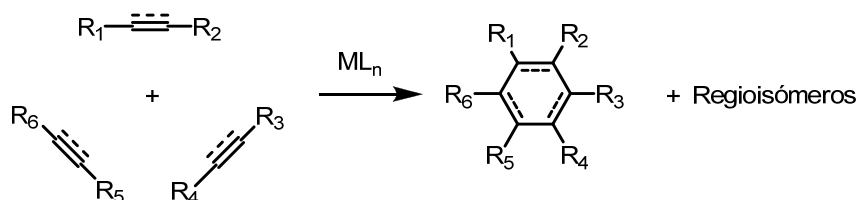
⁴³ Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159.

⁴⁴ a) Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852. b) Shibata, T.; Toshida, N.; Yamazaki, M.; Maekawa, S.; Takagi, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9974.

⁴⁵ a) Sato, Y.; Nishimata, T.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6133. b) Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4753. c) Negishi, E.; Harring, L. S.; Owczarczyk, Z.; Mohamud, M. M.; Ay, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3253. d) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2691. e) Yamamoto, Y.; Arakawa, A.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143. f) Cadierno, V.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15094.

⁴⁶ a) Stephan, C.; Munz, C.; tom Dieck, H. *J. Organometal. Chem.* **1994**, *468*, 273. b) Chiusoli, G. P.; Costa, M.; Zhou, Z. *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 441. c) Zhou, Z.; Battaglia, L. P.; Chiusoli, G. P.; Costa, M.; Nardelli, M.; Pelizzi, C.; Predieri, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1632. d) Grotjahn, D. B.; Vollhardt, K. P. C. *Synthesis* **1993**, 579. Para cicloadiciones [2+2+2] catalizadas por níquel de acetilenos con olefinas, ver: e) Chalk, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5928. f) Fahey, D. R. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4471. g) Huffman, M.

una gran variedad de moléculas cíclicas altamente sustituidas como bencenos, piridinas, piridonas, 1,3-ciclohexadienos, pironas, tiopiridonas y ciclohexanos, de una forma relativamente sencilla. Existen multitud de catalizadores metálicos para llevar a cabo estas cicloadiciones, incluyendo Pd, Rh, Ir, Ru y Co, entre los más utilizados.^{41f} Una limitación importante de este tipo de cicloadiciones tiene que ver con el control de la quimio- y regioselectividad, especialmente en las versiones intermoleculares. (Esquema 40).



Esquema 40. Reacciones de cicloadición [2+2+2].

En general, las cicloadiciones multicomponente desarrolladas hasta la fecha utilizan fundamentalmente complejos metálicos de cobalto, iridio, níquel, rutenio o rodio, siendo este último el más utilizado con diferencia. Así, por ejemplo, en los últimos años se han desarrollado varios tipos de cicloadiciones [4+2+2] para acceder a sistemas ciclooctánicos,⁵⁰ otras complementarias de tipo [5+2+1]⁵¹ e incluso reacciones con cuatro componentes, como las cicloadiciones [5+1+2+1] descritas recientemente por el grupo de Wender.⁵²

Curiosamente, existen muy pocos precedentes de este tipo de metodologías multicomponente utilizando catalizadores paladio. Dentro de estas, destacan las reacciones de cicloadición [2+2+2] de bencenos, reacciones que permiten la síntesis de

A.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2771. h) Singleton, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1245. i) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1365.

⁴⁷ Kiji, J.; Yamamoto, K.; Tomita, H.; Furukawa, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 506.

⁴⁸ a) Hoberg, H.; Oster, B. W. *Synthesis* **1982**, 324. b) Hoberg, H.; Oster, B. W. *J. Organometal. Chem.* **1983**, *252*, 359. c) Hong, P.; Yamazaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1333. d) Earl, R. A.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6991. e) Earl, R. A.; Vollhardt, K. P. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4786. f) Dalton, D. M.; Oberg, K. M.; Yu, R. T.; Lee, E. E.; Perreault, S.; Oinen, M. E.; Pease, M. L.; Malik, G.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15717.

⁴⁹ a) Tsuda, T.; Kunisada, K.; Nagahama, N.; Morikawa, S.; Saegusa, T. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1575. b) Tsuda, T.; Morikawa, S.; Hasegawa, N.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2978. c) Tsuda, T.; Morikawa, S.; Saegusa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 9. d) Tsuda, T.; Morikawa, S.; Sumiya, R.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3140. e) Tsuda, T.; Sumiya, R.; Saegusa, T. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 147. f) Hoberg, H.; Schaefer, D. *J. Organometal. Chem.* **1982**, *238*, 383. g) Behr, A.; Kanne, U. *J. Organometal. Chem.* **1986**, *309*, 215.

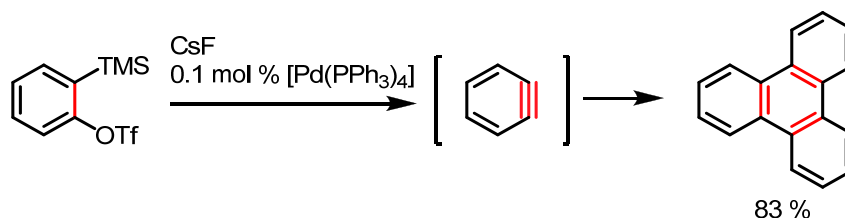
⁴¹ f) Chopadea, P. R.; Louiea, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307.

⁵⁰ a) Evans, P. A.; Robinson, J. E.; Baum, E. W.; and Fazal, A. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8782. b) Gilbertson, S. R.; DeBoef, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8784. c) Yu, R. T.; Friedman, R. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13250.

⁵¹ Wender, P. A.; Gamber, G. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2876.

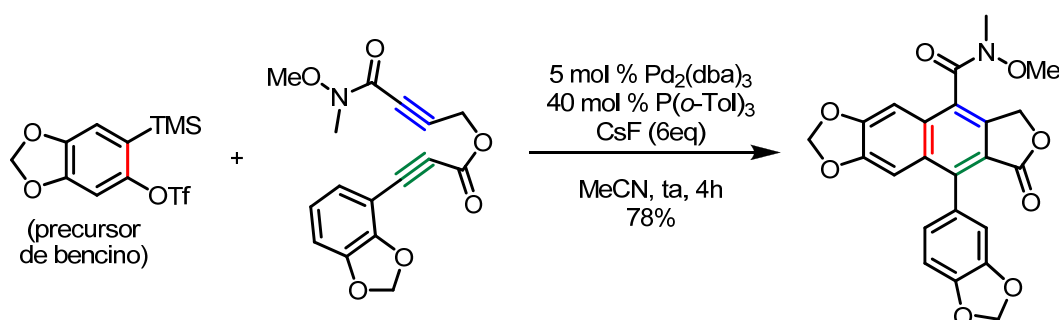
⁵² Wender, P. A.; Gamber, G. G.; Hubbard, R. D.; Pham, S. M.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2836.

sistemas policíclicos aromáticos en condiciones muy suaves y de manera muy eficiente (Esquema 41).⁵³ Estas reacciones fueron descubiertas en el año 1998 por Guitián, Pérez y Peña. Utilizan el 2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanosulfonato o 1,2-dibromobenceno como precursor estable de bencino. Cuando se utilizan otros precursores sustituidos la reacción tiene lugar con una elevada regioselectividad.



Esquema 41. Primera cicloadición [2+2+2] de bencinos catalizada por paladio

Desde su descubrimiento, se han estudiado y desarrollado nuevas versiones, demostrándose que se pueden realizar no sólo únicamente entre bencinos, sino también con alquinos,⁵⁴ alquenos⁵⁵ o alenos,⁵⁶ usando catalizadores de Pd. Por otra parte, también han sido aplicadas en diversas síntesis totales, por ejemplo en la de las Taiwaninas C y E.⁵⁷ El paso clave de esta síntesis es una ciclotrimerización de un bencino con un diino catalizada por el complejo de Pd formado a partir de Pd₂(dba)₃ y P(*o*Tol)₃ (Esquema 42).



Esquema 42. Aplicación de la cicloadición [2+2+2] catalizada por paladio a la síntesis de taiwaninas

Más recientemente, también se ha utilizado este tipo de cicloadiciones en la síntesis de policiclos aromáticos impedidos estéricamente, muy difíciles de preparar por otros métodos (Esquema 43).⁵⁸

⁵³ Peña, D.; Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659.

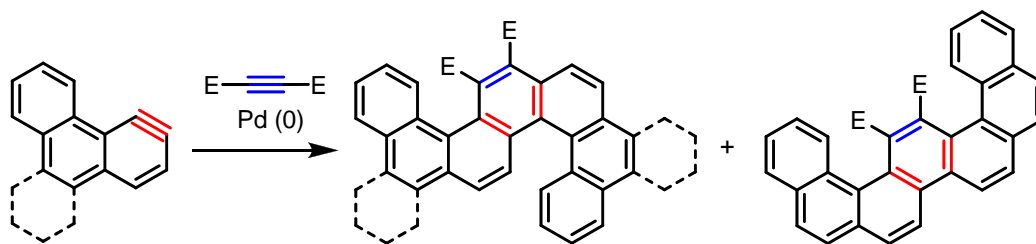
⁵⁴ a) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5827. b) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6944.

⁵⁵ Quintana, I.; Boersma, A. J.; Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3347.

⁵⁶ Peña, D.; Iglesias, B.; Quintana, I.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Pure and Applied Chemistry* **2006**, *78*, 451.

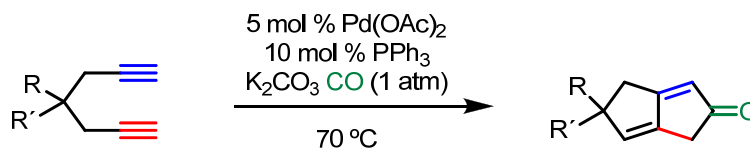
⁵⁷ a) Sato, Y.; Tamura, T.; Mori, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2436. b) Sato, Y.; Tamura, T.; Kinbara, A.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 647.

⁵⁸ Romero, C.; Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7996.



Esquema 43. Síntesis de policiclos aromáticos utilizando una cicloadición [2+2+2] catalizada por paladio

Otro ejemplo de cicloadición multicomponente catalizada por Pd fue descrito Grigg y consiste en la primera reacción de Pauson Khand catalizada por el complejo Pd resultante de una mezcla de Pd(OAc)₂ y PPh₃ en atmósfera de CO. La reacción da lugar a sistemas biciclos [3.3.0] como el mostrado en el Esquema 44 en los que uno de los dos dobles enlaces de la ciclopentenona inicial ha isomerizado.⁵⁹



Esquema 44. Cicloadición intramolecular [2+2+1] catalizada por paladio

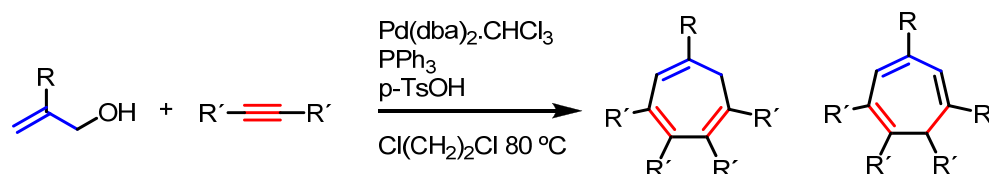
⁵⁹ Grigg, R.; Zhang, L. X.; Collard, S.; Keep, A. *Chem. Commun.* **2003**, 1902.

1. 2 Síntesis de carbociclos de siete miembros mediante cicloadiciones multicomponente catalizadas por metales de transición

Los carbociclos de siete miembros forman parte de la estructura fundamental de un gran número de moléculas con propiedades bioactivas muy relevantes, de ahí el interés en su síntesis. Por tratarse de un ciclo de tamaño medio su ensamblaje mediante reacciones de ciclación no es trivial y depende en gran medida de las características del sustrato. Normalmente los procesos para preparar productos provistos de ciclos de siete miembros son relativamente largos, por lo que el ensamblaje directo mediante procesos de cicloadición multicomponente de sustratos asequibles es un objetivo importante.

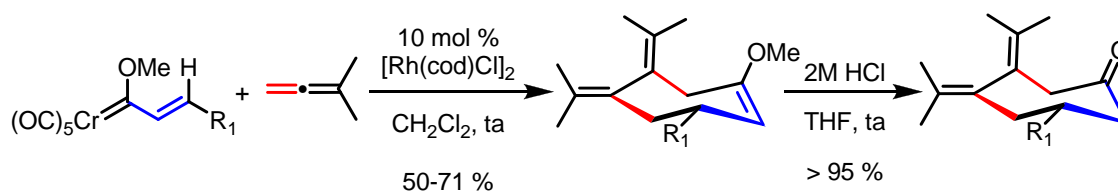
Curiosamente, a pesar de que existen numerosos ejemplos de cicloadiciones multicomponente catalizadas por metales de transición que permiten la síntesis de carbociclos de 6 miembros, e incluso otras para la síntesis de ciclos de 8 miembros, existen muy pocos ejemplos de reacciones multicomponente catalizadas por metales de transición que permitan obtener carbociclos de siete miembros. Además, prácticamente ninguno de ellos utiliza catalizadores de Pd.

El único método descrito que utiliza catálisis de paladio consiste en un acoplamiento [3+2+2] entre alcoholes alílicos y dos equivalentes de un alquino simétrico para obtener sistemas cicloheptatrienicos. Se forman mezclas de cicloheptatrienos isoméricos (Esquema 45).⁶⁰



Esquema 45. Cociclización [3+2+2] catalizada por paladio entre alcoholes alílicos y alquinos

Ya con otros metales, cabe destacar una cicloadición [3+2+2] desarrollada en el grupo de Barluenga que tiene lugar entre complejos alquénil-(metoxi)carbeno de cromo y alenos, en presencia de catalizadores de Rh(I). El método permite sintetizar derivados 1,2- y 1,3-dialquilidenocicloheptánicos de forma quimio-, regio- y diastereoselectiva (Esquema 46).⁶¹

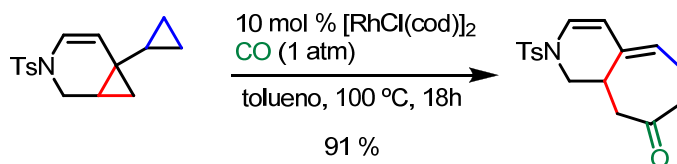


Esquema 46. Ciclación [3+2+2] utilizando carbenos de cromo y alenos catalizada por rodio

⁶⁰ Tsukada, N.; Sakaiharu, Y.; Inoue, Y. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 4019.

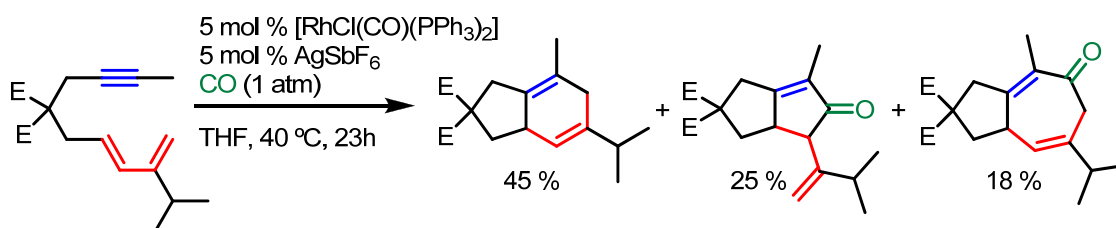
⁶¹ Barluenga, J.; Vicente, R.; Barrio, P.; López, L.; Tomás, M.; Borge, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14354.

Además de los procesos de cicloadición [3+2+2] existen otras tácticas de acoplamiento multicomponente para la síntesis de carbociclos de siete miembros. Así por ejemplo, Chung y colaboradores desarrollaron una nueva cicloadición [3+3+1] catalizada por rodio entre dos ciclopropanos y una molécula de CO, dando lugar a esqueletos bicíclicos fusionados 6, 7 con excelentes rendimientos. (Esquema 47).⁶²



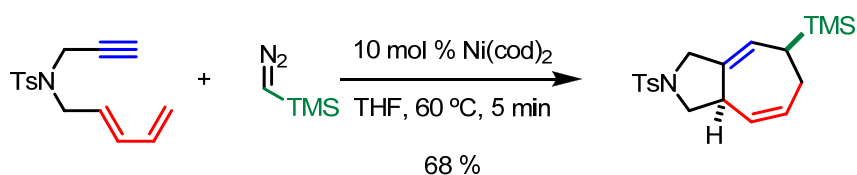
Esquema 47. Reacción de cicloadición [3+3+1] catalizada por rodio

Otras cicloadiciones multicomponente adecuadas para la síntesis de carbociclos de siete son de tipo [4+2+1]. Así, Wender llevo a cabo la reacción entre un dieno y un alquino en atmósfera de CO utilizando un catalizador de Rh (I). De este modo consiguió preparar sistemas bicíclicos 5, 7, aunque realmente este no era el producto mayoritario de la reacción, sino que preferentemente se formaban los aductos de cicloadición [4+2] y [2+2+1] (Esquema 48).⁶³



Esquema 48. Reacciones de cicloadición de un alquino-dieno en presencia de CO con un catalizador de rodio

Quien sí consiguió llevar a cabo una reacción de cicloadición [4+2+1] fue Montgomery, en concreto utilizando diazometiltrimetilsilano como componente 1C y Ni (0) como catalizador. Los productos se obtienen con altas diastereoselectividades y buenos rendimientos.(Esquema 49).⁶⁴



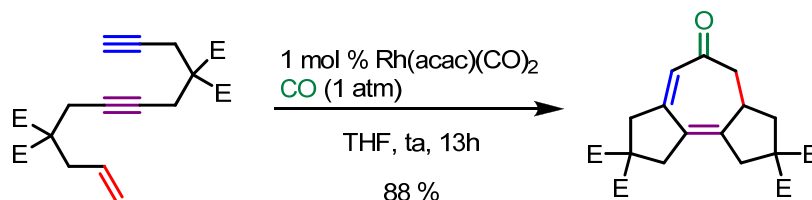
Esquema 49. Reacción de cicloadición [4+2+1] catalizada por níquel

⁶² Kim, S. Y.; Lee, S. I.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4914.

⁶³ Wender, P. A.; Deschamps, N. M.; Gamber, G. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1853.

⁶⁴ a) Ni, Y.; Montgomery, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2609. b) Ni, Y.; Montgomery, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11162.

Por otra parte, también es posible preparar ciclos de siete miembros mediante una estrategia de tipo [2+2+2+1], tal como han demostrado Ojima y colaboradores, que publicaron la síntesis de una variedad de sistemas tricíclicos 5,7,5 mediante el tratamiento de un enodiino con un catalizador de rodio en atmósfera de CO (Esquema 50).⁶⁵



Esquema 50. Reacción de cicloadición [2+2+2+1] catalizada por rodio

Reacciones de cicloadición multicomponente de alquilidenociclopropanos:

Como ya se ha comentado en la primera parte de este capítulo, los alquilidenociclopropanos se han utilizado en numerosas ocasiones como sintones de tres átomos de carbono en reacciones de cicloadición con alquenos,^{32, 30b} alquinos,^{29, 66} alenos e incluso dienos.⁴⁰ Por ello, a priori, deberían poder ser utilizados también para desarrollar nuevas cicloadiciones multicomponente bajo catálisis metálica.

El grupo de Saito investigó la posibilidad de formar carbociclos de siete miembros mediante la reacción de ciertos derivados activados de metilenociclopropano con alquinos, utilizando complejos de Ni (0) como catalizadores. En concreto, todos sus trabajos se centran en estudiar la reactividad del etil 2-ciclopropilidenacetato **26**, que participa en cicloadiciones multicomponente [3+2+2] con alquinos, tal como se puede ver en el Esquema 51.⁶⁷

⁶⁵ a) Kaloko, J. J.; Gary, Y. H.; Ojima, T. I. *Chem. Commun.* **2009**, 4569. b) Bennacer, B.; Fujiwara, M.; Lee, S. Y.; Ojima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17756.

³² Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 284.

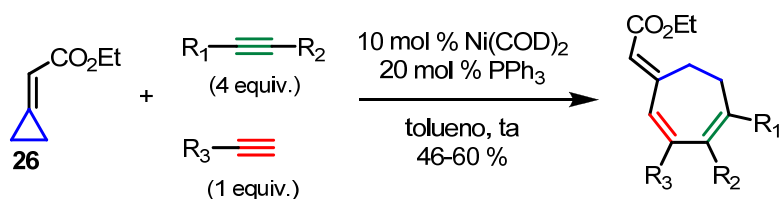
³⁰ b) Durán, J.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5693.

²⁹ Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282.

⁶⁶ López, F.; Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10262.

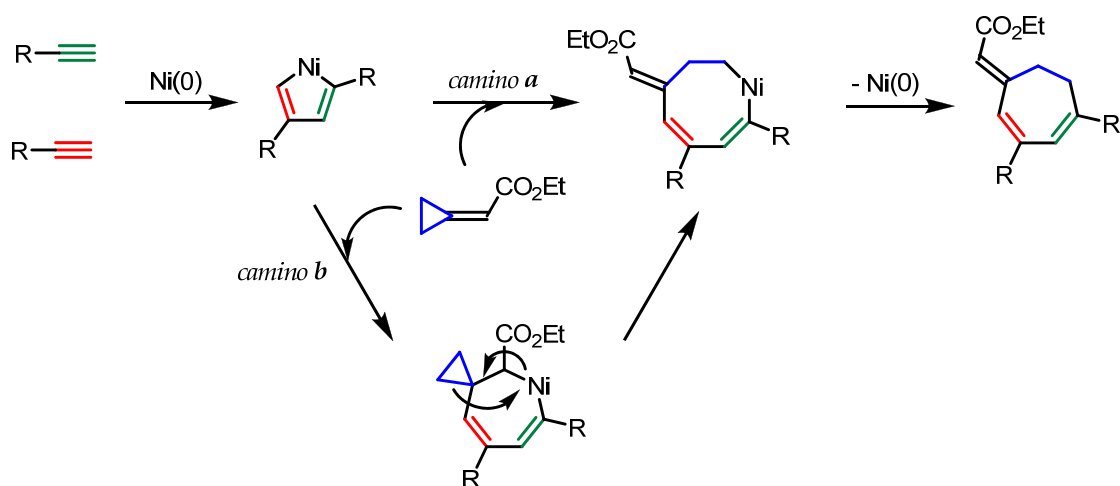
⁴⁰ Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11026.

⁶⁷ a) Saito, S.; Masuda, M.; Komagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10540. b) ref 23f: Komagawa, S.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2446. c) Saito, S.; Komagawa, S.; Azumaya, I.; Masuda, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9114. d) Maeda, K.; Saito, S. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 3173.



Esquema 51. Cicloadición [3+2+2] de metilenciclopropano con dos alquinos diferentes catalizada por Ni

El mecanismo propuesto por Saito se ilustra en el Esquema 52. Inicialmente se coordinan dos moléculas de alquinos diferentes al complejo de níquel formando un niquelaciclopentadieno. A continuación, se inserta el metilenciclopropano (*camino a*) y, a través de una β -carboeliminación, se forma el niquelaciclooctano que, mediante una eliminación reductora, proporciona el producto de cicloadición esperado. Alternativamente, también proponen que se puede formar un metalacicloheptano (*camino b*) que daría lugar a al producto mediante un reordenamiento.

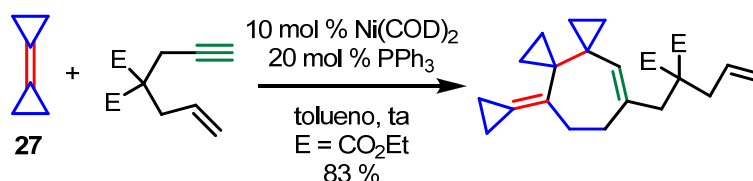


Esquema 52. Hipótesis mecanística propuesta por Saito para la cicloadición 3+2+2 catalizada por níquel. No se especifican los posibles ligandos del níquel

Estas cicloadiciones descritas por Saito constituyeron los primeros ejemplos publicados de cualquier tipo de cicloadición [3+2+2] catalizada por Ni. A pesar de su novedad y utilidad, una de las limitaciones más importantes del proceso radica en la dificultad de controlar su regioselectividad cuando los dos alquinos son distintos. De hecho, en estos casos sólo puede controlarse si se utiliza un alquino terminal sustituido con un grupo voluminoso (TMS, tBu , etc) y realizando la adición lenta de una mezcla de éste con el catalizador sobre los otros dos componentes de reacción. Más importante todavía, la metodología está limitada exclusivamente al uso del metilenciclopropano **26**, que es especialmente reactivo por la presencia del carboxilato de etilo.

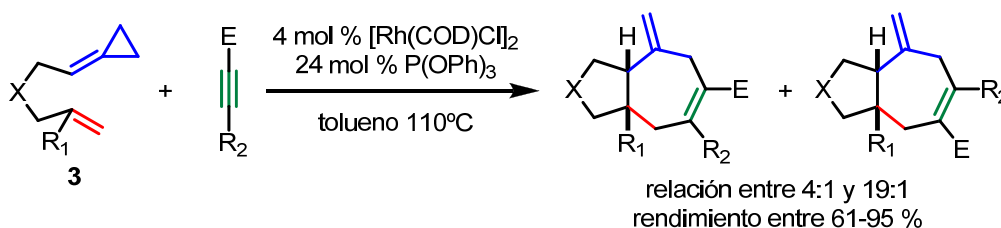
En el grupo de de Meijere investigaron la reactividad de complejos de Ni(0) con otros sistemas 3C muy activados como el biciclopropilideno **27**. Así, observaron que en presencia de 1,5-eninos se obtenían como productos mayoritarios los cicloheptanos resultantes de un proceso de cicloadición multicomponente [3+2+2] entre una unidad

de alquino, y dos de biciclopropilideno (Esquema 53).⁶⁸ También comprobaron que no ocurría la otra cicloadición posible entre el alqueno, alquino y una única molécula de biciclopropilideno.



Esquema 53. Cicloadición [3+2+2] de biciclopropilidenos con alquinos catalizada por níquel

Más recientemente, durante el transcurso de nuestras investigaciones, el grupo de P. A. Evans publicó un trabajo en el que describe una reacción [3+2+2] entre un alquencilidenociclopropano de tipo 3 y un alquino externo, catalizada por un complejo de rodio (Esquema 54).⁶⁹ En este caso, los rendimientos son buenos aunque la metodología está limitada al uso de un alquino con un sustituyente atractor de electrones. Por otra parte, la reacción da una mezcla de dos productos regioisoméricos, obteniendo buenas regioselectividades sólo cuando se utiliza P(OPh)_3 como ligando en combinación con $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$.

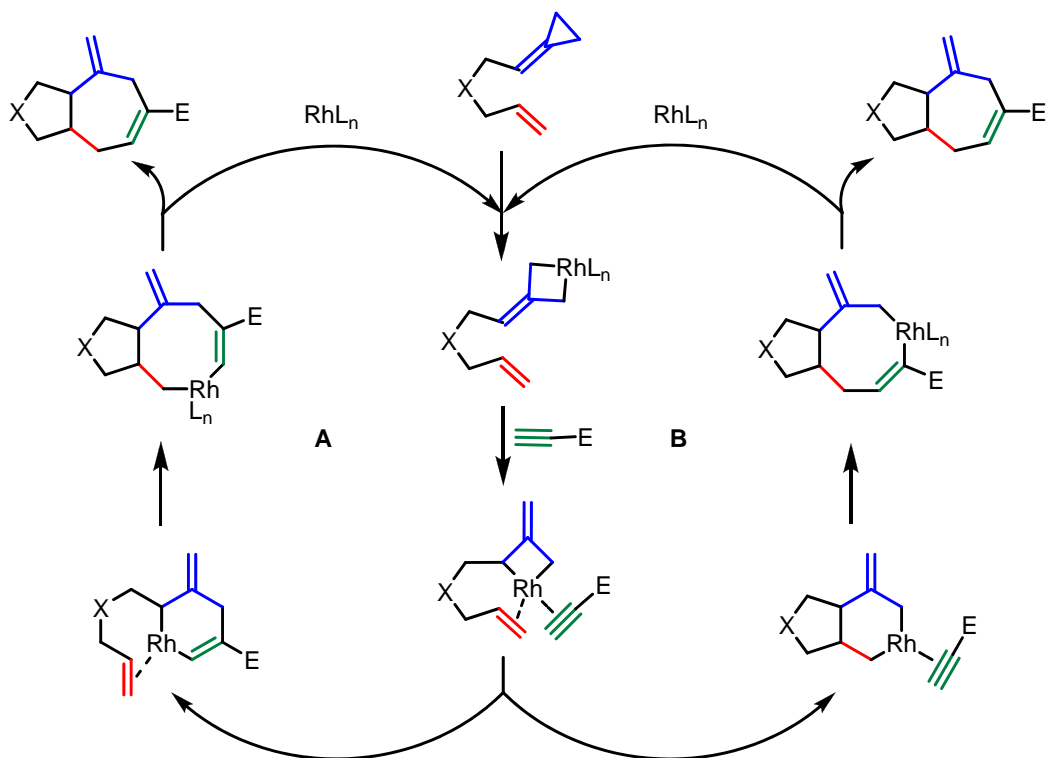


Esquema 54. Primera cicloadición [3+2+2] entre alquencilidenociclopropanos, alquinos y alquenos catalizada por complejos de rodio

En cuanto al mecanismo, los autores proponen dos rutas posibles, ambas capaces de explicar la formación de los dos productos de reacción (Esquema 55). El ciclo catalítico empezaría con la adición oxidante del Rh (I) en el enlace distal del ciclopropano obteniéndose un metalaciclobutano que se puede reordenar y coordinarse tanto al alqueno como al alquino. En este punto se plantean dos posibilidades distintas, según tenga lugar la carbometalación del alquino (ciclo **A**) o la del alqueno (ciclo **B**). Los metalaciclos formados de este modo evolucionarían a través de una subsiguiente carbometalación y los correspondientes cicloheptanos se obtendrían mediante una última etapa de eliminación reductora del metal.

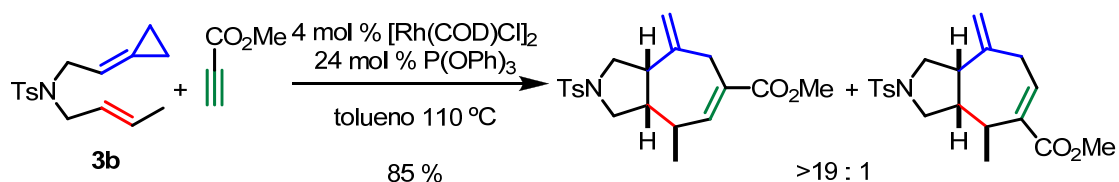
⁶⁸ Zhao, L.; de Meijere, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2484.

⁶⁹ Evans, A.; Inglesby, P. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12838.



Esquema 55. Hipótesis mecanística propuesta por el grupo de Evans para las cicloadiciones 3+2+2 catalizadas por rodio

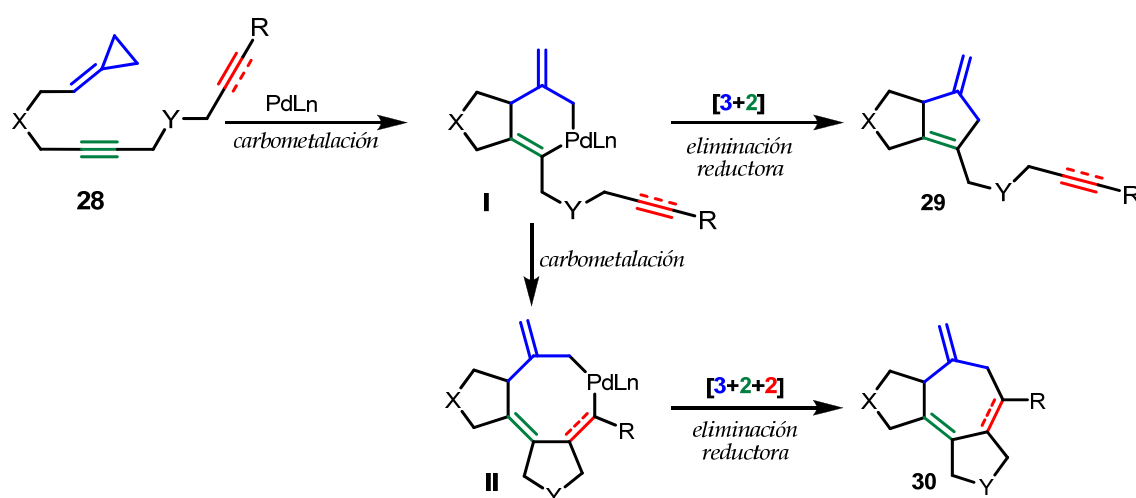
Los autores de este trabajo consideraron que la introducción de sustituyentes en el alquino debería de afectar a ambos ciclos catalíticos por igual, mientras que la sustitución en el alqueno afectaría más al ciclo **B**. Es decir, si el mecanismo transcurriese a través del ciclo **B** la introducción de sustituyentes terminales en el alqueno debería ocasionar un cambio importante en la regioselectividad del proceso. Para corroborar esta hipótesis y decantarse por uno de los dos ciclos mecanísticos, llevaron a cabo la reacción con **3b** que tiene un metilo en la posición terminal del alqueno (Esquema 56), y compararon el resultado con la cicloadición del sustrato análogo sin metilo en el alqueno. En el primer caso la proporción de los productos fue >19 : 1 mientras en el segundo, sin el metilo en el alqueno, la regioselectividad obtenida fue 2 : 1. Esta diferencia tan notable en la regioselectividad de los dos procesos les permitió proponer que la vía mecanística más probable es la **B**, en la que tiene lugar la carbometalación del alqueno con prioridad a la del alquino.



Esquema 56. Efecto de la sustitución en el alqueno sobre la regioselectividad de la reacción

2. Objetivo

Como se ha descrito previamente, nuestro grupo investigó y desarrolló una reacción de cicloadición intramolecular catalizada por Pd entre alquilidenociclopropanos y alquinos.^{70,29} Los datos computacionales y experimentales disponibles sugieren que la cicloadición podría transcurrir a través de la formación de un paladaciclohexano de tipo I (Esquema 57). Es por ello que decidimos investigar si la presencia de un tercer componente insaturado de 2C, conectado al alquino, podría permitir la formación de esqueletos triciclos que contengan un carbociclo de siete miembros. Mecánicamente, la reacción evolucionaría a través de una secuencia de carbometalación y posterior eliminación reductora, tal como se indica en el Esquema 57.



Esquema 57. Hipótesis mecanística para la cicloadición [3+2+2]

Como se ha indicado en la introducción de este apartado, éste sería un proceso de notable relevancia metodológica ya que, los sistemas 5,7,5 están presentes en gran cantidad de productos bioactivos y no existen muchos métodos que permitan la obtención de triciclos fusionados. Esta metodología, de desarrollarse, sería de potencial interés para la síntesis de compuestos como el Arglabín que presenta actividad antitumoral (Figura 2). Por otra parte, se llevaría a cabo utilizando catalizadores de paladio, muy poco explorados en cicloadiciones multicomponente, lo que suponía un reto adicional para abordar el proyecto.

²⁹ Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282.

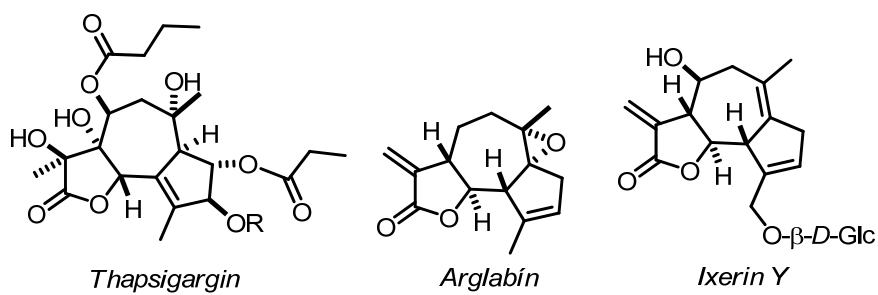
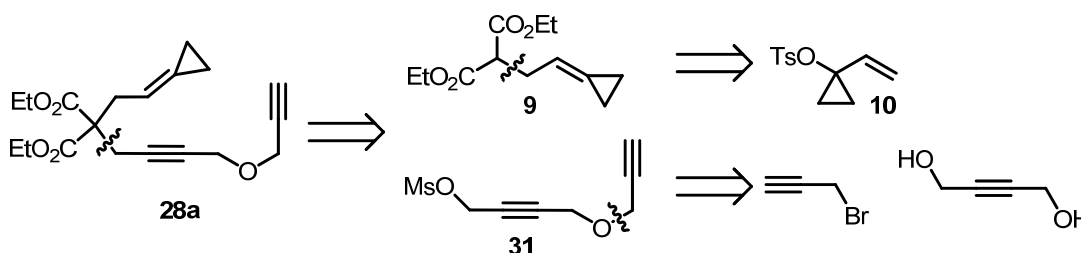


Figura 2. Productos naturales con actividad biológica que presentan un esqueleto tricíclico 5,7,5

3. Resultados y discusión

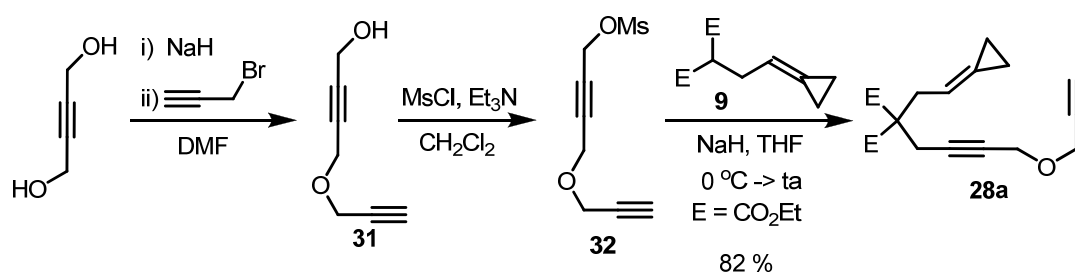
3. 1 Preparación de un sustrato modelo y ensayos preliminares de cicloadición

El estudio se inició investigando la viabilidad de la estrategia en el alquínilidenociclopropano **28a**, el cual tiene unido al sistema enínico estándar que proporciona cicloaductos [3+2] mediante una cadena conectora de 3 átomos, un alquino adicional. El sustrato se prepararía a partir del ciclopropiltosilato **10**, 1,4-butinodiol y bromuro de propargilo (Esquema 58).



Esquema 58. Análisis sintético para la preparación de **28a**

El diéster **9** se preparó como está descrito en la primera parte de este capítulo, a partir de una alquilación del ciclopropiltosilato **10** con malonato de dietilo utilizando catálisis de paladio. Para preparar la parte diénica se siguió un procedimiento ya descrito previamente y que consiste en monoalquilar el 1,4-butinodiol con bromuro de propargilo y posteriormente mesilar el alcohol resultante para dar el compuesto **32**.⁷¹ Éste mesilato se usó inmediatamente en la reacción de alquilación con el diéster **9** dando lugar al precursor de la cicloadición **28a** con buen rendimiento (Esquema 59).



Esquema 59. Síntesis del compuesto **28a**

Una vez preparado el sustrato modelo se decidió ensayar la cicloadición en presencia de Pd₂(dba)₃ y ligandos que habían resultado efectivos en otras reacciones de cicloadición similares descritas en el grupo, como las [3+2] con alquinos y alquenos,^{29, 32} o las [3+4] con dienos.⁴⁰

⁷¹ Para la síntesis del dieno **32** se siguió un procedimiento análogo al descrito en: Bräse, S.; Wortal, H.; Frank, D.; Vidovic, D.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4167.

²⁹ Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9282.

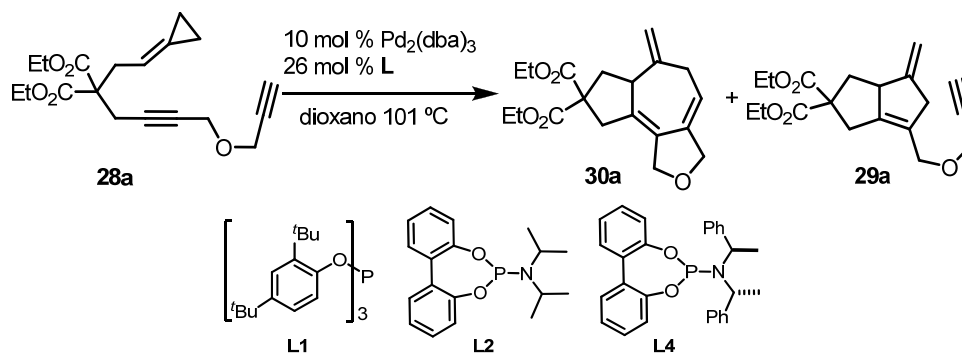
³² Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 284.

⁴⁰ Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 11026.

El tratamiento del sustrato **28a** con un 10 mol % de Pd₂(dba)₃ y un 26 mol % del fosfito **L1** en dioxano a reflujo dio lugar, después de 2 horas, a una mezcla de productos muy compleja, aunque uno de ellos se formaba mayoritariamente. Este producto se aisló por cromatografía en columna con un rendimiento de tan sólo el 20%, pero pudo identificarse como el producto deseado de cicloadición [3+2+2] **30a**. La asignación de la estructura del producto **30a** se llevó a cabo mediante el análisis minucioso de los espectros de RMN, mono (¹H, ¹³C, DEPT) y bidimensionales (HMBC, HMQC, COSY). En el espectro de ¹H-RMN se pueden ver claramente las señales correspondientes a los tres protones olefínicos (5.49, 4.92 y 4.86 ppm) así como el protón que se encuentra en la fusión de los anillos que es un multiplete con un desplazamiento de 3.48-3.45 ppm. Los productos restantes no se pudieron asignar debido a que se obtenían en muy poca cantidad. Curiosamente, no se pudieron detectar productos como el **29a**, resultado de una cicloadición [3+2], como las descritas previamente en sustratos de dos componentes.²⁹

Los resultados obtenidos indican que la reacción deseada es posible, pero teníamos que buscar condiciones que permitiesen la obtención del producto con un rendimiento mayor y de forma más limpia. Se ensayaron otras fuentes de paladio y otros ligandos pero no mejoraron el resultado (Tabla 5). Por ejemplo, el fosforamidito **L2** dio lugar junto con el producto de [3+2+2] a una cantidad equimolar de producto de [3+2] que se identificó fácilmente por analogía con los anteriormente obtenidos por el grupo en las cicloadiciones [3+2] del alquilidenciclopropanos.²⁹ Ambos productos se obtuvieron con un rendimiento global del 12 %. Con el fosforamidito quiral **L3** se recuperó mayoritariamente la sustancia de partida.

Tabla 5. Estudios preliminares de la cicloadición de **28a** catalizada por Pd



Entrada	L	30a : 29a	Conversión (%) ^a
1	L1	1 : 0	100 (20)
2	L2	1 : 1	83 (6)
3	L4	---	0
4	L1	1 : 0	100 (52) ^b

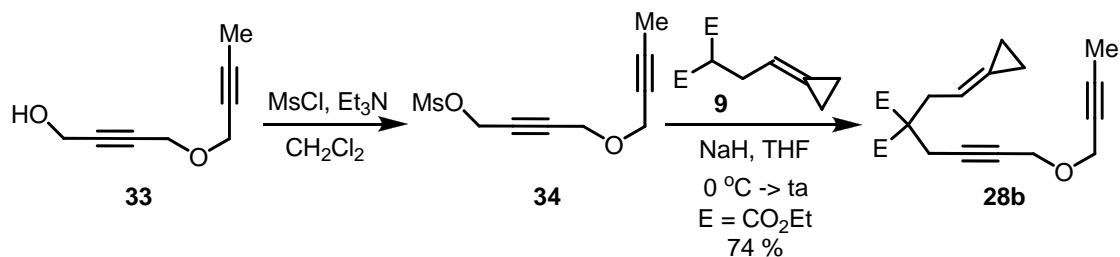
^a Rendimiento aislado de **30a** entre paréntesis. ^b Reacción llevada a cabo a 90 °C

²⁹ Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9282.

El cambio clave para mejorar el rendimiento fue llevar a cabo la reacción a una temperatura menor, observando que la mínima necesaria para que hubiera conversión total era 90 °C. De este modo, se obtenía el producto de cicloadición [3+2+2] con un 52 % de rendimiento tras calentar a 90°C durante 30 minutos. Al intentar bajar la carga del catalizador se encontró que la reacción no se completaba, siendo necesario utilizar un 10 mol % de Pd₂(dba)₃ y un 26 mol % de **L1**.

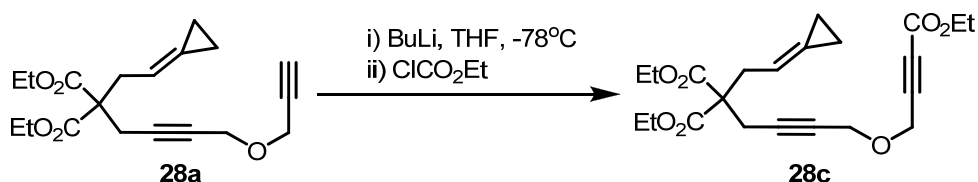
3. 2 Estudio del alcance de la cicloadición: sustitución en el alquino terminal

Una vez obtenido un resultado medianamente razonable en términos de rendimiento, se estudio el impacto de la sustitución en el alquino. Para esto se prepararon dos sustratos nuevos, uno de ellos con un grupo metilo como sustituyente del alquino (**28b**) y el otro con un grupo atractor de carga, en este caso un ester de etilo (**28c**). El compuesto **28b** se preparó de forma similar a **28a**, pero en este caso alquilando 1,4-butinodiol con 1-bromo-2-butino (Esquema 60).⁷²



Esquema 60. Preparación del compuesto **28b**

Para la preparación del sustrato **28c**, con un ester en el alquino, se partió de **28a**, que se desprotonó por tratamiento con *n*-BuLi y se alquiló seguidamente con cloroformiato de etilo, obteniéndose el producto esperado con un rendimiento del 38% y recuperándose parte de la sustancia de partida sin reaccionar (Esquema 61).

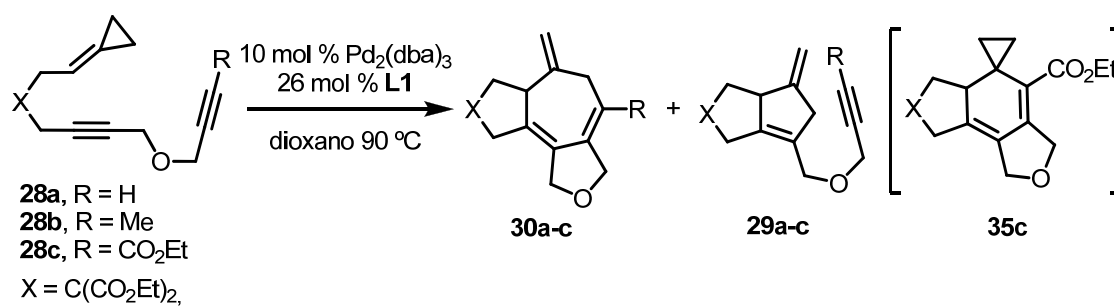


Esquema 61. Alquilación de **28a** para dar el producto **28c**

Como se deduce de la Tabla 6 la reacción de **28b** conduce de forma mayoritaria al cicloaducto [3C+2C] (**29b**) que, aún así, se aisló con un rendimiento bajo. Parece pues que la introducción de un metilo en el alquino bloquea la segunda carbometalación probablemente debido al impedimento estérico. Por otra parte, pensamos que la sustitución en el alquino con un grupo atrayente de carga como en **28c** (R = CO₂Et) podría facilitar el proceso multicomponente. Sin embargo, al ensayar su reacción de observamos de forma mayoritaria la formación de un producto resultante de un proceso [2C+2C+2C], producto que mantiene el anillo ciclopropánico. La formación exclusiva de **35c** a partir de **28c** sugiere que, en este caso, el complejo de Pd se coordina preferentemente el diino antes de la adición oxidante en la unidad ciclopropánica (entrada 3).

⁷² El alcohol **33** y su mesilato correspondiente son compuestos conocidos, ver: Negishi, E.; Harring, L. S.; Owczarczyk, Z.; Mohamud M. M.; Ay, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3253.

Tabla 6. Estudios preliminares del alcance de la cicloadición

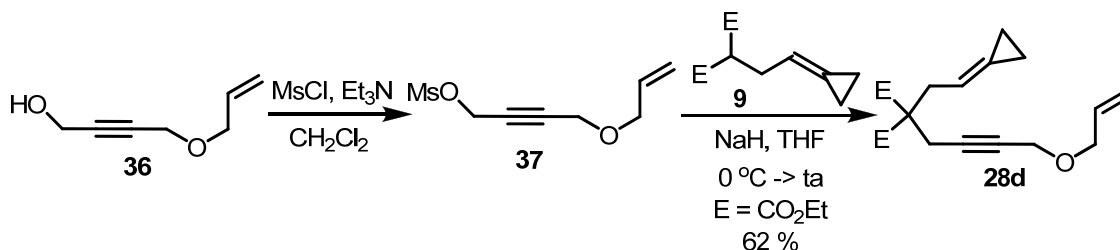


Entrada	28	30 : 29	Conversión (%) ^a
1	28a	1 : 0	100 (52)
2	28b	0 : 1	70 (27)
3	28c	0 : 0	100 (53 % de 35c)

^a Rendimiento aislado entre paréntesis

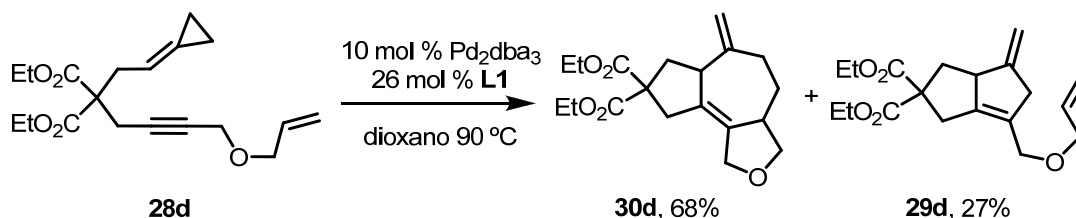
3. 3 Estudio del alcance de la cicloadición: alqueno como segundo componente 2C⁷³

Para evitar esta cicloadición [2+2+2] competitiva, y para explorar con más detalle las posibilidades del proceso, estudiamos la reacción de precursores que incorporan un alqueno en lugar de un alquino como segundo componente 2C. Para ello se preparó inicialmente el dienino **28d** provisto de un alqueno terminal. El compuesto **28d** se prepara de la misma manera que **28a** y **28b**, a partir del alcohol **36** que es un compuesto conocido.⁷⁴ De esta forma se obtiene **28d** con rendimiento del 62 % (Esquema 62).



Esquema 62. Preparación del compuesto **28d**

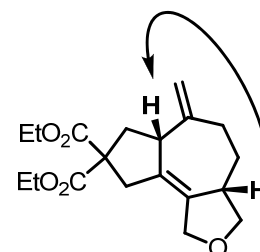
Al ensayar este nuevo sustrato **28d** observamos gratamente que su cicloadición transcurre de forma bastante eficiente proporcionando el sistema tricíclico 5,7,5 deseado **30d**, junto con una cantidad menor del cicloaducto [3C+2C] (**29d**). El análisis por 1H-RMN del crudo de reacción nos permitió determinar esa proporción, que resultó ser de 2.3 a 1, a favor de **30d** (Esquema 63).



Esquema 63. Cicloadición de **28d** para dar una mezcla de los productos de [3+2] y [3+2+2]

El producto mayoritario, **30d**, se separó fácilmente aislándose con un rendimiento del 68 %. La estereoquímica de **30d** se determinó en base a experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C y bidimensionales siendo clave para la asignación de la estructura la observación de NOE (2 %) entre los protones de la fusión de los anillos.

Por lo tanto, podemos destacar que la reacción es totalmente diastereoselectiva, proporcionando de forma exclusiva el isómero con los hidrógenos en la fusión de los anillos en configuración *cis*, tal como se indica en la figura.

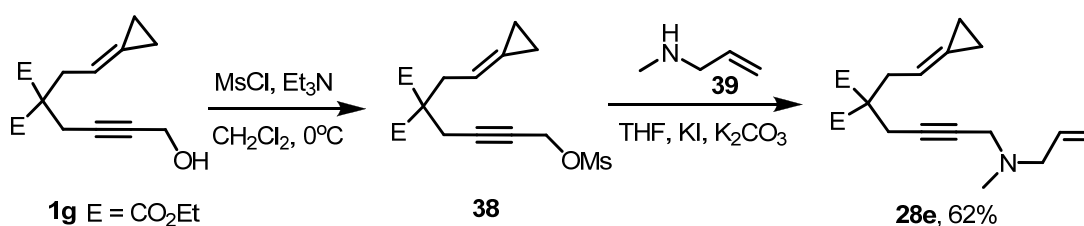


⁷³ El estudio del alcance de la reacción se llevó a cabo en colaboración con el Dr. Gaurav Bhargava y con la doctoranda Marisel Araya Rojas.

⁷⁴ Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4291.

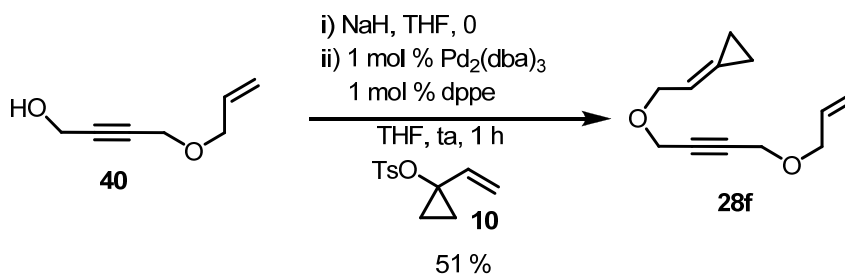
A la vista de este resultado se decidió estudiar la influencia de las características estructurales de los conectores de las cadenas, preparando otros sustratos que también incorporan este alqueno terminal. De este modo se sintetizaron inicialmente seis sustratos conteniendo diferentes átomos conectores.

Con el fin de establecer el efecto diferenciador entre tener oxígeno o nitrógeno entre alqueno y alquino se preparó el compuesto **28e**, análogo a **28d** pero con un nitrógeno en lugar de oxígeno. Para ello se alquiló alilmetilamina (**39**) con el mesilato del alcohol **1g**,⁷⁵ obteniéndose el producto **28e** deseado con un rendimiento del 62%, tal como se muestra en el Esquema 64.



Esquema 64. Síntesis de **28e**

Además de estos compuestos que contienen carboxilatos geminales en la cadena que une el alquino y el alquiledienociclopropano, también se prepararon otros sustratos que tienen dos heteroátomos uniendo los tres componentes de reacción. Así, por ejemplo, mediante una alquilación catalizada por Pd del ciclopropiltosilato **10** con el alcohol **40** se obtuvo el compuesto **28f** con un rendimiento del 51 % (Esquema 65).

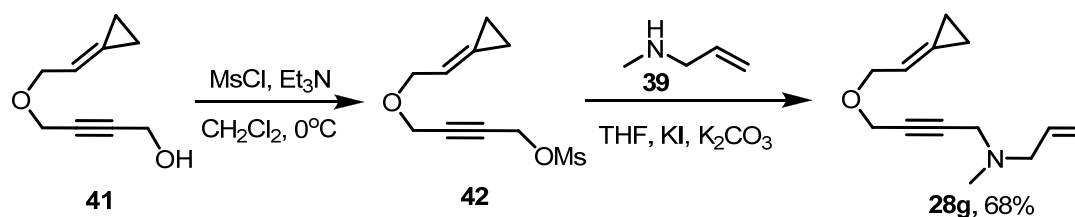


Esquema 65. Síntesis de **28f**

El compuesto **28g**, con cadena de oxígeno y nitrógeno se preparó mediante la estrategia mostrada en el Esquema 66. El mesilato **42**⁷⁶ se obtuvo a partir del correspondiente alcohol siguiendo el procedimiento estándar. La alquilación con alilmetilamina, condujo a **28g** con un rendimiento global del 68 %.

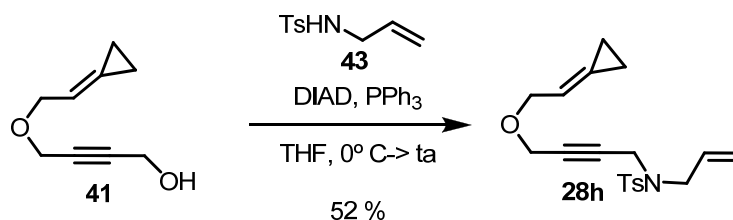
⁷⁵ El compuesto **1g** ya había sido descrito, ver ref 66: López, F.; Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10262.

⁷⁶ Para la síntesis de **42**, ver la referencia 29: Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282; y la referencia 66.



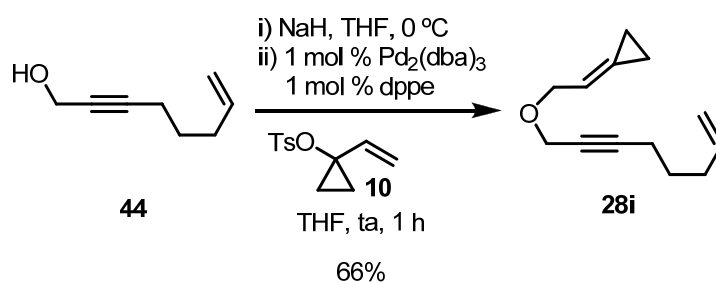
Esquema 66. Síntesis de 28g

El compuesto **28h**, muy similar a **28g**, pero con tosilamina en la cadena de unión, se preparó con la intención de poder obtener cicloaductos sólidos que pudiesen ser cristalizados y analizados mediante difracción de rayos X. Se sintetizó, igual que **28g**, a partir del alcohol **41** pero en este caso utilizando una reacción de Mitsunobu para incorporar la alil tosilamina **43**⁷⁷ y así obtener el producto **28h** que se pudo aislar con un rendimiento del 52%. (Esquema 67).



Esquema 67. Síntesis de 28h

Para comprobar la influencia del uso de heteroátomos en las cadenas de unión también preparamos dos sustratos más, **28i** y **28j**, ambos con cadenas totalmente carbonadas. El compuesto **28i** se preparó a partir del alcohol **44** mediante alquilación catalizada por paladio del tosionato **10**, obteniéndose el producto deseado con un rendimiento del 66 % (Esquema 68).



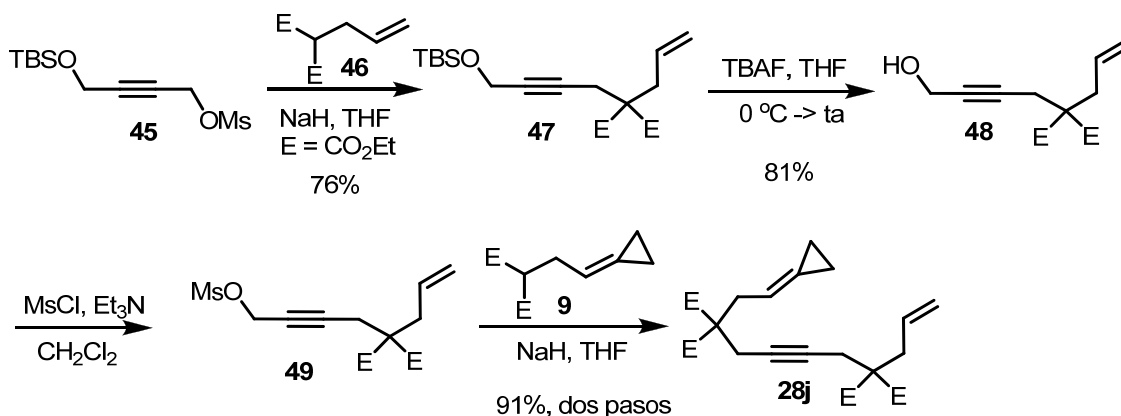
Esquema 68. Síntesis de 28i

El compuesto **28j**, que tiene dos malonatos en las dos cadenas de unión entre componentes, se preparó utilizando una estrategia algo más larga pero sencilla, realizando una primera alquilación del diéster comercial **46** con el mesilato **45**,⁷⁸

⁷⁷ La tosilamina **43** es un compuesto conocido, ver: Poornachandran, M.; Raghunathan, R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6461.

⁷⁸ Para la síntesis del mesilato **45**, ver: Padwa, A.; Lipka, H.; Watterson, S. H.; Murphree, S. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6238.

reacción que transcurre sin problemas con un rendimiento del 76%. A continuación se desprotege el grupo TBS con TBAF para dar el alcohol **48** con un rendimiento del 81%. A partir de **48** la preparación del dienino es análoga al procedimiento descrito para preparar **28a** ó **28d**, obteniéndose el producto deseado con un rendimiento global de los dos últimos pasos del 91% (Esquema 69).



Una vez preparados los precursores, se hicieron los correspondientes ensayos de cicloadición. Como se muestra en la Tabla 7, la cicloadición tiene lugar eficientemente con los compuestos **28e-h** proporcionando el cicloaducto deseado de [3+2+2] y, en algunos casos, pequeñas proporciones del [3+2]. Si se compara el resultado obtenido para **28d** que presenta un oxígeno entre el alquino y el alqueno, con el obtenido para **28e**, análogo pero con un nitrógeno, se puede concluir que este cambio no tiene un efecto significativo en la reacción de cicloadición, ya que tanto el rendimiento como la relación entre los cicloaductos son comparables (entrada 1).

Asimismo, la cicloadición de **28f**, que tiene dos átomos de oxígeno en las cadenas de unión de los tres componentes también dio lugar a un rendimiento y a una relación de productos [3+2+2] y [3+2] muy similar a la obtenida previamente en las cicloadiciones de sus análogos **28d** y **28e**(entradas 1-3).

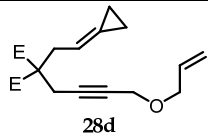
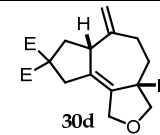
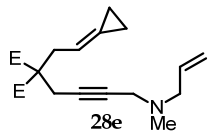
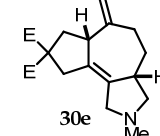
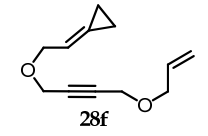
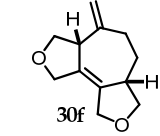
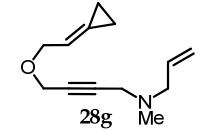
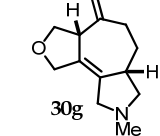
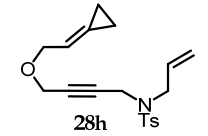
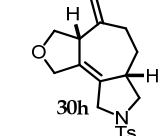
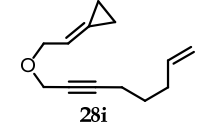
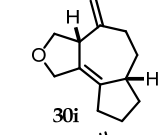
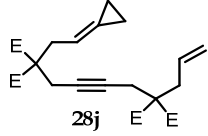
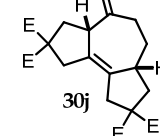
Uno de los cambios mas significativos lo observamos cuando utilizamos los precursores **28g** y **28h**, que utilizan un átomo de oxígeno para enlazar el alquilidenociclopropano con el alquino, y una amina para enlazar el alqueno. Gratamente comprobamos que las cicloadiciones de estos precursores daban lugar a los productos de cicloadición [3+2+2] con total quimioselectividad, no observándose en ningún caso los aductos [3+2] (entradas 4 y 5). Además, en el caso de **28g**, el producto [3+2+2] se pudo aislar con un excelente rendimiento del 84%.

Por el contrario, al ensayar la cicloadición en los dos sustratos con cadena totalmente carbonada (**28i** y **28j**) se comprobó que el uso de una unión de hidrocarburo saturado entre las unidades de alqueno y alquino era muy perjudicial para la cicloadición (entradas 6 y 7), ya que **30i** se obtuvo esta vez como compuesto minoritario y tan sólo con un 16 % de rendimiento (entrada 6). De todos modos, el acceso a una estructura

tricíclica 5,7,5 basada totalmente en carbono puede ser conseguido con el sustrato **28j**, que incluye dos unidades de malonato (entrada 7).

Los factores concretos que puedan determinar estos cambios en las proporciones [3+2+2] / [3+2], al cambiar el tipo de cadena de unión, no son obvios ni fácilmente explicables, pero en todo caso, si que es muy importante resaltar que, independientemente del conector usado para enlazar los componentes de la reacción en estos precursores, la formación de los aductos [3+2+2] fue siempre completamente diastereoselectiva, observándose únicamente el diastereoisómero con los dos hidrógenos de las fusiones entre los anillos hacia la misma cara.

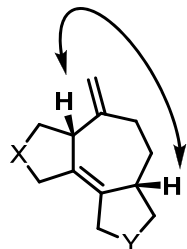
Tabla 7. Cicloadiciones [3C+2C+2C] catalizadas por Pd de los sustratos **28d-j**

Entrada	Sustrato 28	30 : 29	Cicloaducto 30	30 (%) ^[a]
1	 28d	2.3 : 1	 30d	68 ^[b]
2	 28e	1.5 : 1	 30e	49 ^[c]
3	 28f	2 : 1	 30f	51
4	 28g	1 : 0	 30g	84
5	 28h	1 : 0	 30h	58
6	 28i	1 : 1.9	 30i	16 ^[d]
7	 28j	1.4 : 1	 30j	48 ^[e]

^[a] Rendimiento aislado del producto de [3+2+2] **30**. **29** se refiere a los productos resultantes de una cicloadición [3+2]. ^[b] El producto de [3+2] **29d** se aisló con un rendimiento del 27 %. ^[c] El producto de [3+2] **29e** se aisló con un rendimiento del 23 %. ^[d] El producto de [3+2] **29i** se aisló con un rendimiento del 44 %. ^[e] El producto de [3+2] **29j** se aisló con un rendimiento del 36 %.

La caracterización de los productos obtenidos se realizó mediante el análisis de los espectros de RMN mono y bidimensionales, y las proporciones se dedujeron de los

espectros de crudos de reacción. Para determinar su estereoquímica fue definitivo observar la presencia de NOE entre los hidrógenos de la fusión de los anillos. En el caso de **30e** no se observó señal de NOE pero se asignó por analogía con los espectros de otros productos similares (Esquema 70).



Esquema 70. Señal de NOE observada entre los hidrógenos de la fusión de los anillos

Por otra parte, se consiguió cristalizar el producto **30h** a partir de una disolución de Et₂O/hexano. Este hecho nos permitió por tanto resolver su estructura mediante difracción de rayos X, confirmándose la fusión *cis* en los anillos, tal y como se puede ver en la Figura 3.

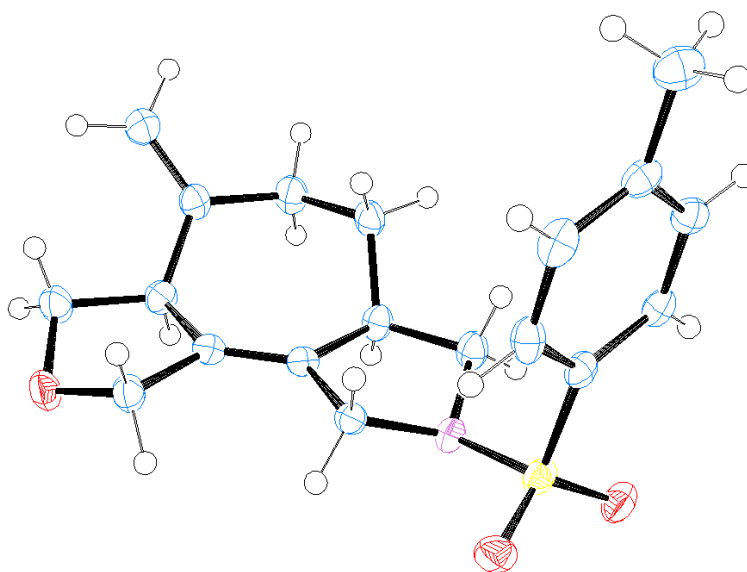
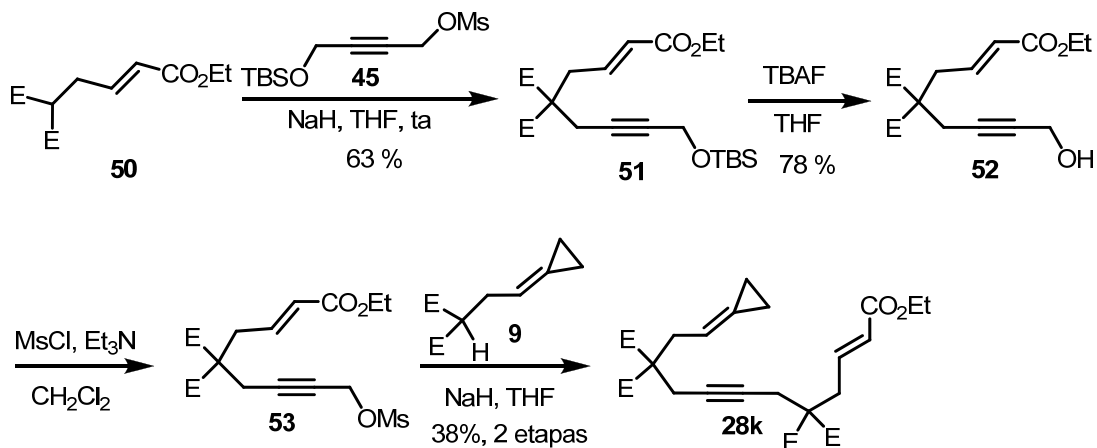


Figura 3. Estructura de rayos X del compuesto **30h**

A continuación, decidimos estudiar el efecto de la introducción de un grupo atrayente de electrones en el alqueno. Razonamos que la incorporación de estos grupos podría incrementar la capacidad del alqueno para coordinarse al metal y así favorecer la segunda carbometalación, necesaria para el proceso de cicloadición [3+2+2].

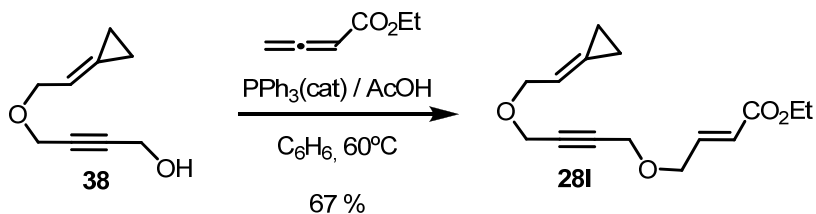
Preparamos entonces el compuesto **28k** análogo a **28j** pero con un ester en *trans* en el alqueno y el compuesto **28l** análogo a **28f** también con un ester en *trans* en el alqueno.

El compuesto **28k** se preparó en cuatro etapas a partir del diéster **50**.⁷⁹ La primera fue una alquilación de **50** con el mesilato **45**. A continuación se desprotegió el grupo TBS utilizando TBAF. Se formó el mesilato del alcohol obtenido de esta manera (**52**) y se utilizó para alquilar la sal sódica del diéster **9**. De este modo se obtuvo el compuesto **28k** con un 38 % de rendimiento. (Esquema 71).



Esquema 71. Síntesis de **28k**

El compuesto **28l** se sintetizó de manera más sencilla adaptando un procedimiento previamente descrito⁸⁰ para adicionar un nucleófilo a 2,3 butadienoatos catalizado por trifenilfosfina como se representa en el Esquema 72. La fosfina se coordina al carbono central del aleno haciendo que el doble terminal pueda ser atacado por un nucleófilo.



Esquema 72. Síntesis de **28l**

Al ensayar la reacción de cicloadición con estos compuestos (Tabla 8) comprobamos que la cicloadición de **28k**, que contiene el ester en el alqueno, tiene lugar con una quimioselectividad significativamente mejor que la obtenida con su homólogo **28j** (el sustrato análogo sin el ester), obteniéndose el cicloaducto de [3+2+2] con un rendimiento del 75 % (entrada 1). La reacción fue, además, completamente diastereoselectiva, permitiendo la construcción directa de un tricarbociclo 5,7,5 funcionalizado que contiene tres estereocentros.⁸¹ De forma similar, la cicloadición que resulta a partir de **28l** es claramente mejor que la homóloga con el alqueno sin sustituir

⁷⁹ Preparado por alquilación de malonato de etilo con E-etil-4-bromobut-2-enoato (comercial).

⁸⁰ Zhang, C.; Lu, X. *Synlett*, **1995**, 645.

⁸¹ En contraste con la cicloadición del diino **28c**, en la cicloadición de **28k** no observamos la formación de productos de [2+2+2] tipo **35c**.

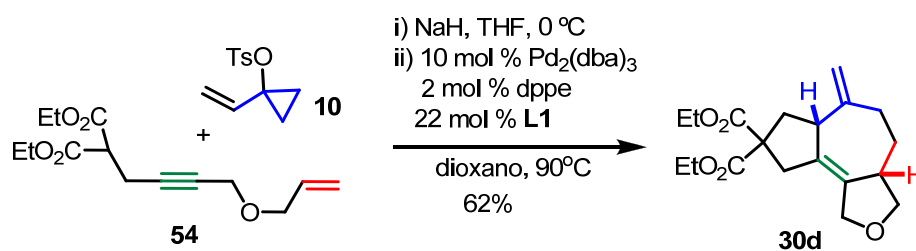
(**28g**), proporcionando **30l** con completa selectividad y con un rendimiento del 60 % de (entrada 2).

Tabla 8. Cicloadiciones [3C+2C+2C] catalizadas por Pd de los sustratos **28k** y **28l**

Entrada	Sustrato 28	30 : 29	Cicloaducto 30	30 (%) ^[a]
1		9 : 1		75
2		1 : 0		60

^[a] Rendimiento aislado del producto de [3+2+2] **30**.

Finalmente, también analizamos la posibilidad de llevar a cabo el ensamblaje de un precursor y su posterior cicloadición [3+2+2] de manera tándem, ya que ambos son procesos catalizados por Pd. Observamos que, calentando el ciclopropiltosilato **10** con un equivalente de la sal sódica de **54**, en presencia de la cantidad adecuada de dppe (2 mol%), **L1** (22 mol%), y Pd₂(dba)₃ (10 mol%), se obtiene el cicloaducto esperado **30d** con un rendimiento aislado del 62 % (Esquema 73). Por tanto, de este modo se puede preparar un sistema tricíclico complejo a partir de precursores mucho más sencillos, en una sola etapa y de forma totalmente diastereoselectiva.



Esquema 73. Alquilación alílica y reacción de cicloadición [3+2+2] catalizadas por Pd llevadas a cabo de forma tándem

4. Conclusión

En resumen, hemos desarrollado una nueva reacción de cicloadición intramolecular multicomponente [3+2+2], que es una de las primeras cicloadiciones multicomponente catalizadas por Pd. La reacción conlleva un acoplamiento intramolecular entre alquilidenociclopropanos (3C), alquinos (2C) y alquenos (o alquino, 2C). La transformación tiene lugar con quimioselectividades entre moderadas a excelentes y es completamente diastereoselectiva, proporcionando un fácil acceso a una variedad de sistemas tricíclicos 5,7,5 sintéticamente relevantes. Adicionalmente, hemos demostrado que la última etapa en el ensamblaje de los precursores y el proceso de cicloadición [3+2+2] puede llevarse a cabo de manera tándem, obteniéndose un importante aumento de la complejidad estructural a partir de sustancias de partida sencillas, en una sola etapa catalítica.

El trabajo incluido en este capítulo ha sido publicado:

Bhargava, G.; Trillo, B.; Araya, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 270-272.

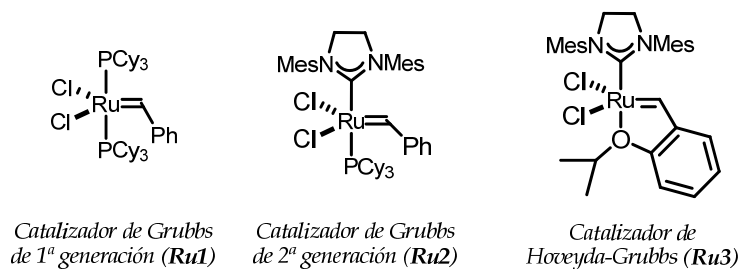
**Capítulo II: Reacciones de
alquínilidenociclopropanos catalizadas por
rutenio: metátesis enínica vs cicloadición [3C+2C]**

1. Introducción

1. 1 Reacción de metátesis

En el año 2005 la Real Academia de Ciencias de Suecia otorgó el premio Nobel de Química al francés Yves Chauvin y a los norteamericanos Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock por el desarrollo del método de metátesis en la síntesis orgánica. Hoy en día las reacciones de metátesis de alquenos, alquinos y eninos tienen una amplia aplicación en la síntesis de productos naturales, en la industria química y han abierto nuevas oportunidades para la producción de fármacos, plásticos y otros materiales. Con la excepción de los acoplamientos cruzados catalizados por paladio,⁸² ningún otro grupo de reacciones ha tenido un impacto tan grande durante el último cuarto de siglo en la formación de enlaces carbono-carbono, así como en la síntesis total de productos naturales.

Los catalizadores de metátesis más utilizados son los de rutenio, ya que son estables al aire, poseen una reactividad alta, y una buena tolerancia a gran cantidad de grupos funcionales. Sin duda, este hecho ha facilitado que la metátesis de olefinas haya tenido un impacto tan profundo en el campo de la química sintética. Los catalizadores de rutenio más importantes se pueden ver en el Esquema 74.



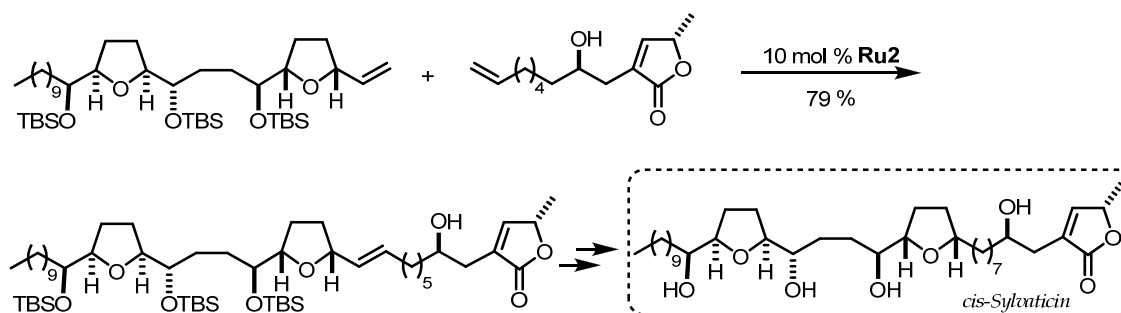
Esquema 74. Catalizadores de metátesis

La **metátesis de alquenos** es el tipo de reacción de metátesis más utilizado. Dentro de ésta existen varios tipos: metátesis de cierre y apertura de anillo o metátesis cruzada de alquenos.⁸³ En el esquema siguiente podemos ver un ejemplo de metátesis cruzada que permite la síntesis de un precursor del *cis*-Sylvaticin, un potente agente antitumoral con eficacia demostrada en cánceres de pulmón y páncreas.⁸⁴

⁸² Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.

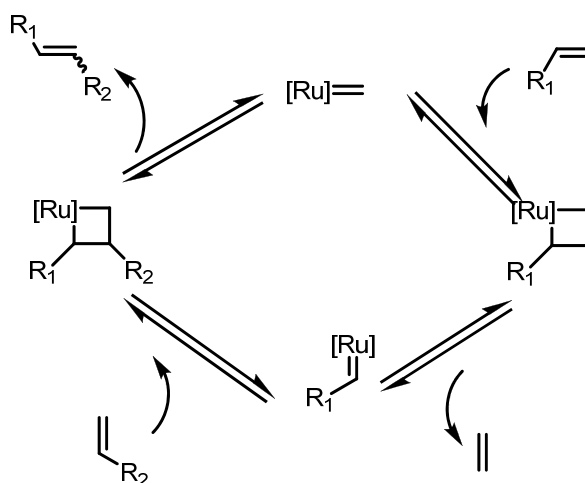
⁸³ Para revisiones generales sobre metátesis, ver: a) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. b) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592. c) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. d) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

⁸⁴ Donohoe, T. J.; Harris, R. M.; Williams, O.; Hargaden, G. C.; Burrows, J.; Parker, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12854.



Esquema 75. Aplicación de la reacción de metátesis cruzada a la síntesis del cis-Sylvaticin

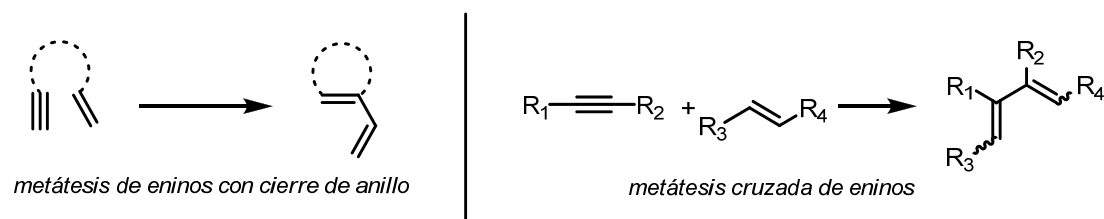
En cuanto al mecanismo, cabe decir que transcurre a través de un ciclo catalítico consistente en una primera reacción de cicloadición [2+2] entre una de las olefinas y el carbeno de rutenio. De este modo se forma un primer rutenaciclobutano que evoluciona mediante una retrocicloadición [2+2] que abre el ciclo, libera eteno, y genera una nueva especie carbénica. Ésta especie de rutenio reacciona con otra olefina presente en el medio de reacción dando lugar a un segundo rutenaciclobutano. El producto final de metátesis se obtiene a partir de este ciclobutano mediante una segunda retrocicloadición [2+2] que permite recuperar la especie catalítica de Ru (Esquema 76).



Esquema 76. Mecanismo general para la reacción de metátesis de alquenos

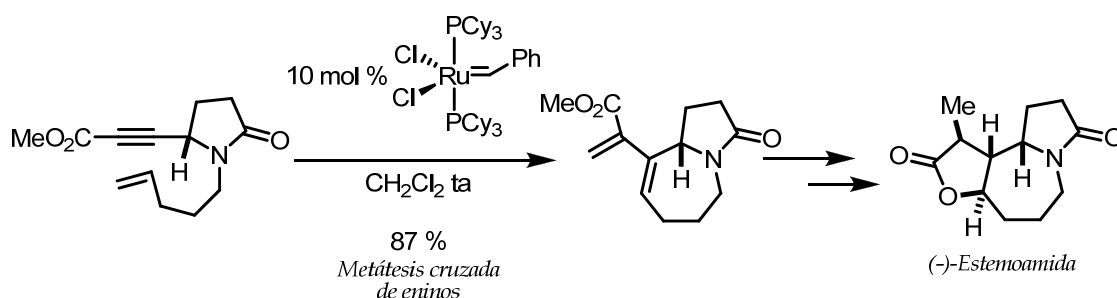
En los últimos años se han desarrollado nuevos procesos de metátesis relacionados, destacando entre ellos la **metátesis de eninos**. Esta reacción conlleva el acoplamiento de un alquino con un alqueno para formar un 1,3-dieno y es conocida tanto en sus versiones intramoleculares con cierre de anillo como en las intermoleculares cruzadas (Esquema 77).⁸⁵

⁸⁵ Para un revisión sobre metátesis de eninos con cierre de anillo producida por carbenos de Grubbs, ver: a) Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1. Para un revisión general de metátesis de eninos catalizada por metales, ver: b) Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.



Esquema 77. Reacciones de metátesis de eninos

La metátesis de eninos es una reacción favorecida desde el punto de vista entálpico,⁸⁶ debido a la estabilidad del dieno conjugado resultante. Aunque el primer ejemplo fue publicado por Katz en 1985 utilizando carbenos de Fischer,⁸⁷ el primer caso utilizando complejos carbénicos de rutenio lo describió Mori en el año 1994. En concreto, en una metátesis enínica con cierre de anillo catalizada por el complejo de Grubbs de primera generación. El producto bicíclico intermedio fue utilizado en la síntesis total de la (-)-Estemoamida. (Esquema 78).⁸⁸



Esquema 78. Aplicación de la metátesis cruzada de eninos a la síntesis de la (-)-Estemoamida

Aunque los carbenos de rutenio de Grubbs son conocidos fundamentalmente por catalizar las reacciones de metátesis, se han descrito algunos casos en los que promueven otro tipo de transformaciones.⁸⁹ Así, varios estudios han demostrado que el catalizador de Grubbs de primera generación puede también inducir transformaciones no metatéticas, como la adición de Kharasch,⁹⁰ isomerizaciones de olefinas,⁹¹ o ciertas hidrogenaciones.⁹²

⁸⁶ Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695.

⁸⁷ Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 737.

⁸⁸ a) Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020; b) Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8356; c) Kinoshita, A.; Mori, M. *Heterocycles* **1997**, 46, 287.

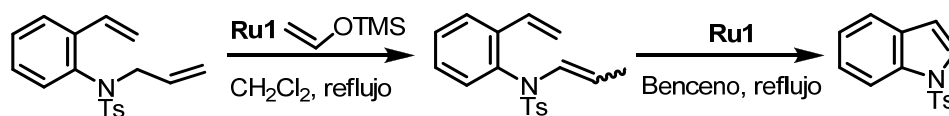
⁸⁹ Para ejemplos mostrando comportamientos no metatéticos de carbenos de Grubbs, ver: a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1258, y sus referencias; b) Quayle, P.; Fengas, D.; Richards, S.; *Synlett* **2003**, 1797; c) Schmidt, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4996; d) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1258. e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3817.

⁹⁰ Tallarico, J. A.; Malnick, L. A.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 344.

⁹¹ a) Mori, M.; Saito, N.; Tanaka, D.; Takimoto, M.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5606; b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, 44, 5793; c) Terada, Y.; Arisawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4063.

⁹² Sutton, A. E.; Seigal, B. A.; Finnegan, D. F.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13390.

Un ejemplo interesante donde se combina el potencial del catalizador de Grubbs de primera generación para isomerizar dobles enlaces con una metátesis posterior se expone en el Esquema 79. En este caso, se aprovecha la versatilidad del catalizador para sintetizar indoles de forma sencilla.^{91c} Probablemente, estas reacciones están promovidas por especies de rutenio de baja valencia que se generan *in situ* a partir de los carbenos.

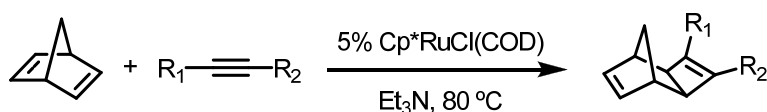


Esquema 79. Síntesis de indoles.

1. 2 Cicloadiciones catalizadas por complejos de rutenio

En los últimos años se han publicado numerosos estudios de reacciones de cicloadición catalizadas por complejos de Ru para dar lugar, por ejemplo, a carbociclos de 4, 5, 6 o incluso 7 miembros, sin embargo, este metal no es de los más comúnmente utilizados en química de cicloadiciones.⁹³

Se han utilizado complejos de rutenio de baja valencia para inducir cicloadiciones [2+2] de alquinos con norbornenos y norbornadieno. Por ejemplo, se han descrito reacciones de cicloadición [2+2] con catalizadores de rutenio como $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, $\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT})/\text{PR}_3$ o $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$.⁹⁴ Normalmente se requieren alquenos muy activados y alquinos deficientes como DMAD (Esquema 80).



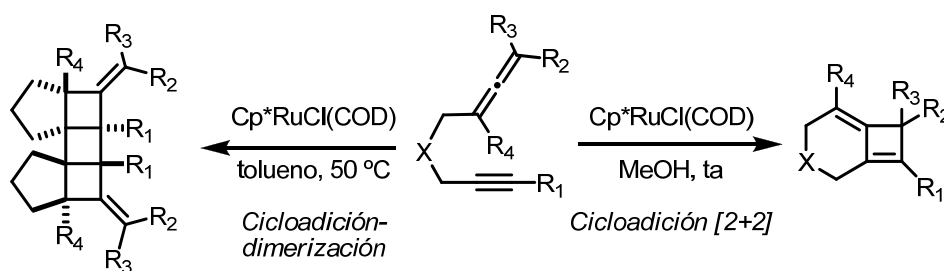
Esquema 80. Cicloadición [2+2] catalizada por rutenio

Sin embargo, ya se ha descrito algún ejemplo con sistemas menos reactivos. Por ejemplo, el grupo de Saito ha demostrado que el complejo $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ también es capaz de catalizar reacciones de cicloadición intramolecular [2+2] entre alenos y alquinos. El camino que sigue la reacción es muy dependiente del disolvente utilizado, de modo que si la reacción se lleva a cabo en metanol se obtiene de forma exclusiva el cicloaducto [2+2] con el doble enlace externo del aleno, mientras que si se lleva a cabo en tolueno se observa la formación de derivados pentacíclicos resultado de una reacción de ciclodimerización. Los autores proponen que la reacción de cicloadición está catalizada por un complejo de rutenio catiónico generado *in situ* a partir de $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$. (Esquema 81).⁹⁵

⁹³ a) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. b) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599. c) ref 86: Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695. d) Referencia 5: Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.

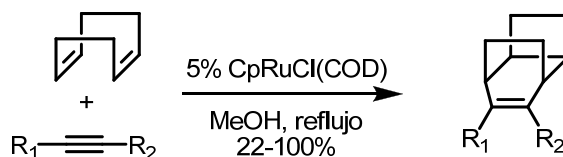
⁹⁴ Para cicloadiciones [2+2] catalizadas por rutenio, ver: a) Mitsudo, T.; Kokuryo, K.; Takegami, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 722. b) Mitsudo, T.; Kokuryo, K.; Shinsugi, T.; Nakagawa, Y.; Watanabe, Y.; Takegami, Y. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4492. c) Mitsudo, T.; Hori, Y.; Watanabe, Y. *J. Organometal. Chem.* **1987**, *334*, 157. d) Mitsudo, T.; Naruse, H.; Kondo, T.; Ozaki, Y.; Watanabe, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 580.

⁹⁵ Saito, N.; Tanaka, Y.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4124.



Esquema 81. Cicloadición [2+2] de alquinos con alenos catalizada por rutenio

El 1,5-ciclooctadieno (COD) está considerado generalmente como un ligando que coordina débilmente metales de transición y de este modo facilita el intercambio con ligandos externos en el primer paso de muchos ciclos catalíticos. Curiosamente en presencia de un complejo de rutenio de baja valencia el COD da lugar a una reacción de cicloadición [2+2+2] con una gran variedad de acetilenos obteniéndose tricyclo[4.2.2.0.2.5]dec-7-enos (Esquema 82).⁹⁶



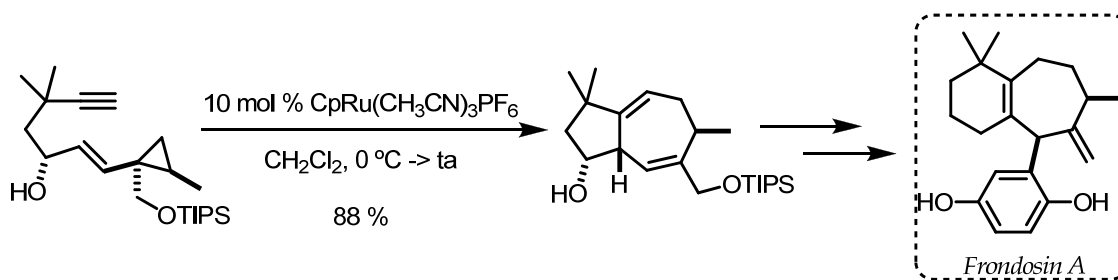
Esquema 82. Cicloadición [2+2+2] catalizada por rutenio

Complejos de rutenio como $\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3\text{PF}_6$ también pueden catalizar reacciones de cicloadición de tipo [4+2+2] para dar ciclooctatrienos,⁹⁷ u otras de tipo [5+2] para formar cicloheptadienos. En concreto, el grupo de Trost demostró que ese complejo es muy eficiente para promover las cicloadiciones entre vinilciclopropanos como componentes de 5 carbonos y un alquino (componentes 2C). De este forma se pueden preparar sistemas policíclicos complejos a temperatura ambiente y controlando por completo la regioselectividad. El potencial de este método para la síntesis de productos biológicos relevantes quedó claramente demostrado en la síntesis reciente del Frondosin A, en la que se utilizó como etapa clave una cicloadición [5+2] de este tipo (Esquema 83).⁹⁸

⁹⁶ Para cicloadiciones [2+2+2] catalizadas por rutenio, ver: a) Trost, B. M.; Imi, K.; Indolese, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8831. b) Chatani, N.; Fukumoto, Y.; Ida, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11614. c) García-Rubín, S.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saa, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 97; d) Varela, J. A.; Rubín, S. G.; Castedo, L.; Saa, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1320.

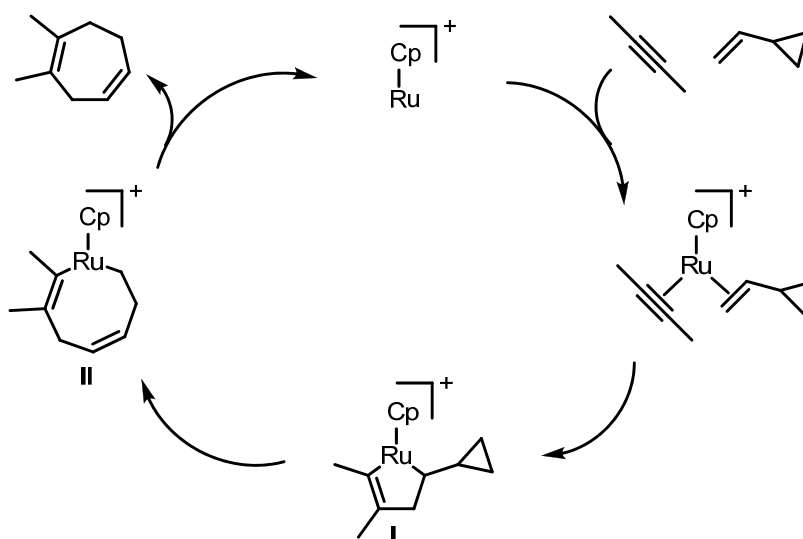
⁹⁷ Varela, A.; Castedo, L.; Saa, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2841.

⁹⁸ a) Trost, B. M.; Hu, Y.; Horne, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11781; b) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Shen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2379; c) Trost, B. M.; Shen, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2523; d) Trost, B. M.; Shen, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2313. Para una versión catalizada por rodio, ver: e) Wender, P. A.; Love, J. A. *Adv. Cycloaddition* **1999**, *5*, 1. Ver también: f) Wang, B.; Cao, P.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8041.



Esquema 83. Cicloadición [5+2] utilizada como etapa clave en la síntesis del Frondosin A

Mecánicamente se ha propuesto que estas reacciones transcurren a través de un rutenaciclo intermedio (**I**) que evoluciona mediante una β -carboeliminación al rutenaciclo (**II**) y finalmente, a través de una eliminación reductora, al producto cicloheptánico (Esquema 84).



Esquema 84. Propuesta mecánica para una cicloadición [5+2] catalizada por rutenio

Complejos de rutenio que inducen cicloadiciones [3C+2C] de alquilidenociclopropanos

Como ya se ha comentado en el Capítulo I de esta tesis, el tratamiento de alquilidenociclopropanos con cantidades catalíticas de paladio, en presencia del ligando adecuado, dan lugar a biciclo[3.3.0]octanos con buenos rendimientos.^{29, 32}

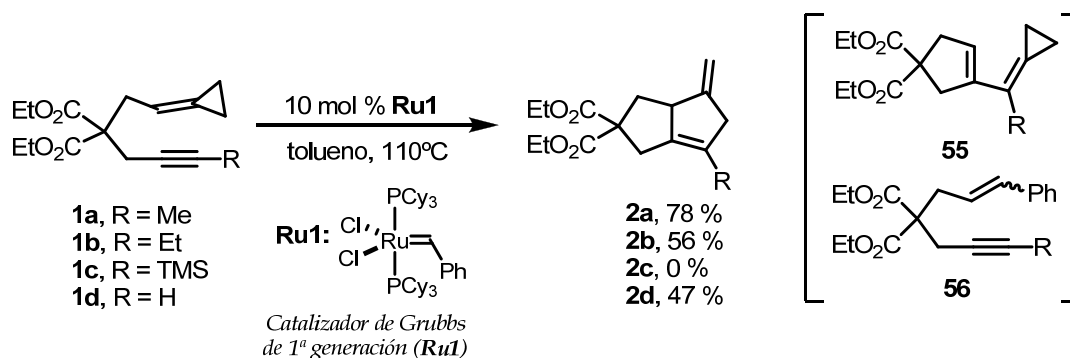
En nuestro grupo se decidió estudiar cómo se comportaban estos alquilidenociclopropanos de tipo **1** frente a los catalizadores de metátesis de Grubbs. Curiosamente, se descubrió que al tratar **1a** con cantidades catalíticas del catalizador de Grubbs de primera generación (**Ru1**) en CH_2Cl_2 a 40°C se obtenía, en lugar del producto proveniente de una metátesis intramolecular del enino (**55a**, aislado en

²⁹ Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282

³² Gulías, M.; García, R.; Delgado, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 384.

pequeña proporción), el producto bicíclico **2a**, resultado de una cicloadición [3+2], con un rdto del 36%. Adicionalmente, también se observaron trazas del producto **56**, resultado de una metátesis cruzada con el catalizador **Ru1** (Esquema 85).⁶⁶ La relevancia y novedad de este descubrimiento (la primera reacción de cicloadición catalizada por un carbeno de Grubbs y la primera [3+2] catalizada por Ru) llevó a buscar unas condiciones óptimas que permitiesen mejorar el rendimiento de la cicloadición.

Afortunadamente, se encontró que el rendimiento de la cicloadición podía mejorarse notablemente, simplemente modificando el disolvente y la temperatura de la reacción. Así, calentando una disolución 0.1 M de **1a** en tolueno a 110 °C, en presencia de un 10 % del complejo carbénico **Ru1**, se pudo obtener el cicloaducto **2a** con un rendimiento del 78 % (esquema 12). Así mismo, la reacción también funcionó con distintos sustituyentes en el alquino.



Esquema 85. Cicloadición [3+2] de alquilidenociclopropanos catalizada por el complejo de Grubbs de primera generación

Se realizaron algunos experimentos para tratar de obtener datos acerca del mecanismo de la reacción. Primeramente, se confirmó que el dieno **55a** no es un intermedio en el proceso ya que calentando este compuesto en tolueno, en presencia o en ausencia del complejo de Grubbs **Ru1**, no se forma en ningún caso el cicloaducto **2a**.

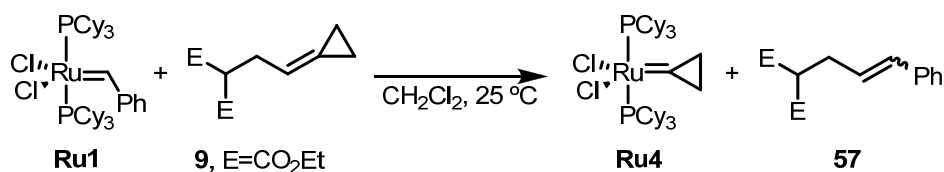
Dado que es conocido que a altas temperaturas el complejo **Ru1** se descompone,⁹⁹ se especuló que la especie catalítica podía ser uno (o varios) de los productos de su degradación térmica, presumiblemente, especies no carbénicas. Sin embargo, al precalentar una disolución de **Ru1** en tolueno (2 h, 110 °C) y añadir posteriormente el enino **1a** la cicloadición no tuvo lugar.

Mediante el análisis in situ por RMN de la reacción de **1a** con **Ru1** se comprobó que al añadir a temperatura ambiente **1a** sobre una disolución de **Ru1** (10 mol% en CD₂Cl₂) en el espectro de RMN de ³¹P desaparecía rápidamente el singlete a 37.2 ppm, característico de dicho complejo **Ru1**. Simultáneamente, aparecía una nueva señal en el mismo espectro de ³¹P, a 31.8 ppm. Por otra parte, el espectro de ¹H-RMN revelaba la

⁶⁶ López, F.; Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10262.

⁹⁹ Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202.

formación de una pequeña cantidad del producto de metátesis cruzada **56a**, manteniéndose inalterada el resto de la sustancia de partida (**1a**). Este dato nos llevó a pensar que el nuevo singlete a 31.8 ppm se podría corresponder con un nuevo carbeno de Ru (**Ru4**), probablemente resultado de una metátesis cruzada entre **1a** y **Ru1**. Este hecho se pudo confirmar llevando a cabo la reacción del alquilidenociclopropano **9**, con cantidades estequiométricas del complejo **Ru1** a temperatura ambiente (Esquema 86). Esta reacción produjo cuantitativamente el alqueno **57** y un nuevo complejo de rutenio que se pudo identificar como el ciclopropilcarbeno de rutenio **Ru4** y que, efectivamente, presenta en el espectro de ³¹P-RMN un singlete a 31.8 ppm, igual al previamente observado en la reacción catalítica.



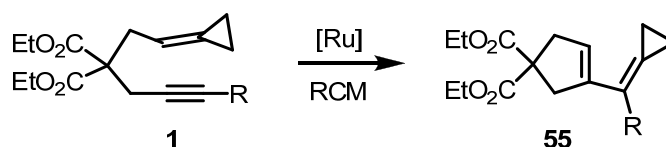
Esquema 86. Formación del ciclopropilcarbeno de Rutenio **Ru4**

El calentamiento del enino **1a** en tolueno a reflujo en presencia de este complejo de rutenio **Ru4** dio lugar al cicloaducto **2a** con un 82 % de rendimiento. Todos estos datos parecen indicarnos que el ciclopropilcarbeno **Ru4** puede ser la especie pre-catalítica de la reacción. Desafortunadamente, los estudios de RMN (1H, y 31P) realizados entonces no permitieron averiguar cuál era la nueva especie de Ru formada a partir de **Ru4**, probablemente responsable de catalizar la reacción de cicloadición [3+2].

2. Objetivo

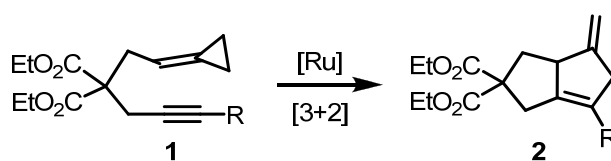
Teniendo en cuenta estos resultados previos del grupo sobre la cicloadición de alquilidenociclopropanos con el catalizador de Grubbs de primera generación,⁶⁶ así como la escasez de estudios sobre las reacciones de metátesis de eninos en los que el alqueno está sustituido, particularmente con un sistema tenso como el ciclopropano, nos planteamos profundizar en el estudio del comportamiento de los alquínilidenociclopropanos frente a distintos complejos de rutenio carbénicos, así como otros no carbénicos.

Así pues, en primer lugar, quisimos comprobar si utilizando otros catalizadores de metátesis distintos de **Ru1** es posible realizar reacciones de metátesis de cierre de anillo sobre estos derivados alquínilidenociclopropánicos, para dar lugar a nuevos compuestos de tipo **55**. Esta clase de sistemas insaturados podrían tener una reactividad muy interesante en combinación con catalizadores organometálicos, reactividad que hasta el momento no se ha estudiado, probablemente debido a la dificultad para su preparación (Esquema 87).



Esquema 87. Síntesis de alilidenociclopropanos mediante una reacción de metátesis de cierre de anillo

Por otra parte, también nos marcamos como objetivo profundizar en el estudio de la cicloadición [3+2] catalizada por el catalizador de Grubbs de primera generación (**Ru1**), así como por otros complejos de rutenio (Esquema 88).



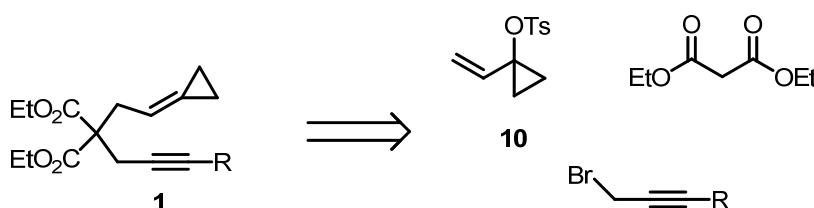
Esquema 88. Cicloadición [3+2] de alquilidenociclopropanos catalizada por complejos de Rutenio

⁶⁶ López, F.; Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10262.

3. Resultados y Discusión

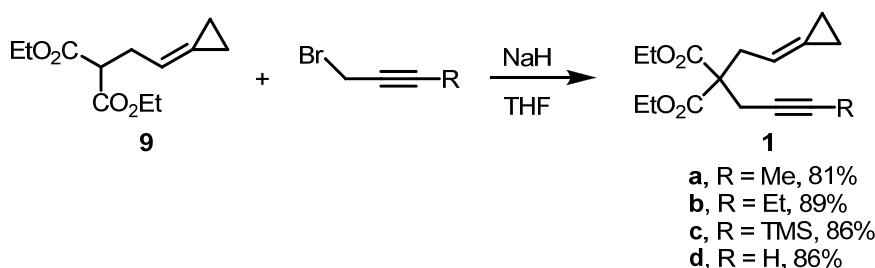
3.1 Reacciones de metátesis con cierre de anillo de alquinilidenociclopropanos

Para comenzar el estudio de la reacción de metátesis y completar el de la cicloadición se prepararon de nuevo todos los precursores. La síntesis de los sustratos tipo **1** ya se había descrito en nuestro grupo de investigación y está basada en el uso de ciclopropiltosilato **10**.^{29, 66}



Esquema 89. Análisis sintético para sustratos de tipo 1

Mediante alquilación catalizada por paladio de malonato de etilo con este tosilato **10** se prepara el diéster **9**, que posteriormente se alquila con el bromuro de propargilo correspondiente para dar los sustratos de tipo **1** (Esquema 90). Los rendimientos globales obtenidos en estas síntesis fueron buenos, oscilando entre el 81 y el 89 %.



Esquema 90. Alquilación de **9** con diferentes bromuros propargílicos para preparar los sustratos tipo **1**

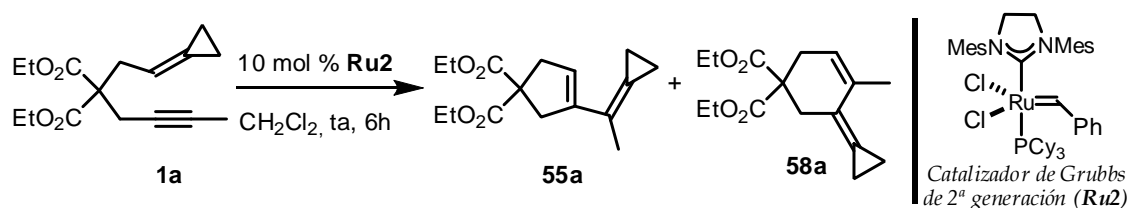
Comportamiento de los alquinilidenociclopropanos frente a catalizadores de Grubbs de segunda generación (Ru2 y Ru3)

En contraste con los resultados obtenidos con **Ru1**, cuando se llevó a cabo la reacción de **1a** con el complejo de Grubbs de segunda generación (**Ru2**) no se obtuvo el producto resultado de la cicloadición [3+2]. En concreto, se separaron por columna cromatográfica dos compuestos con un R_f muy parecido y con el mismo peso molecular. Uno de ellos era el producto de metátesis **55a** y se obtenía como producto mayoritario con un 25% de rendimiento, mientras que el otro (**58a**), se obtenía con un

²⁹ Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282.

⁶⁶ López, F.; Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10262.

rendimiento del 17% (Esquema 91). Este segundo producto se identificó como un producto de metátesis regioisomérico con el primero.



Esquema 91. Reacción del alquilidenociclopropano **1a** con el catalizador de Grubbs de segunda generación

Ambos productos son estructuralmente similares y su espectro de ^1H -RMN sólo se diferencia en el desplazamiento de dos señales, singletes, que correspondían a dos protones y que aparecían en torno a 3 ppm (Figura 4).

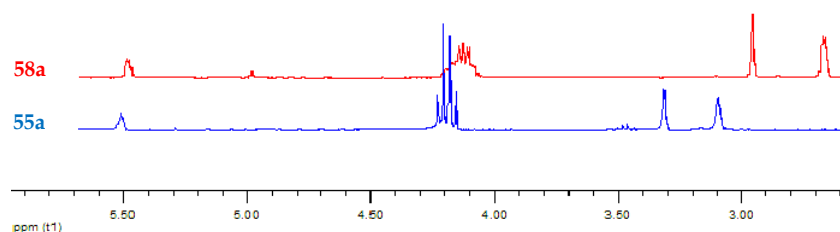


Figura 4. Comparación del espectro de ^1H -RMN de los dos productos obtenidos en la reacción de metátesis

Para confirmar que el producto **58a** se correspondía efectivamente con un segundo producto de metátesis regioisomérico, y confirmar definitivamente su estructura, fue necesario realizar experimentos de RMN bidimensionales de los dos compuestos **55a** y **58a**. En concreto, se observaron dos datos concluyentes en el HMBC: en el caso de **55a** existe acoplamiento entre el carbono cuaternario del doble enlace del ciclopropano y los hidrógenos del metilo, sin embargo, en el caso de **58a**, el acoplamiento ocurre entre el único carbono de doble enlace terciario y los hidrógenos del metilo (Figura 5).

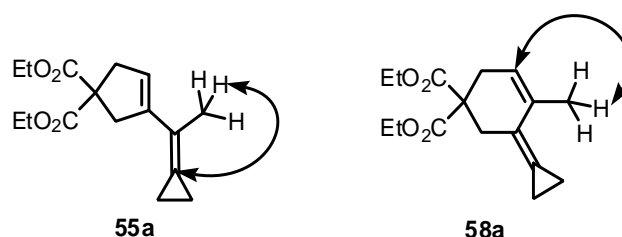


Figura 5. Acoplamientos excluyentes observados en experimentos bidimensionales de RMN

Por otra parte también se realizaron estudios de NOE. Éstos fueron compatibles con las dos estructuras propuestas, observándose señales de NOE entre los hidrógenos señalados en la Figura 6.

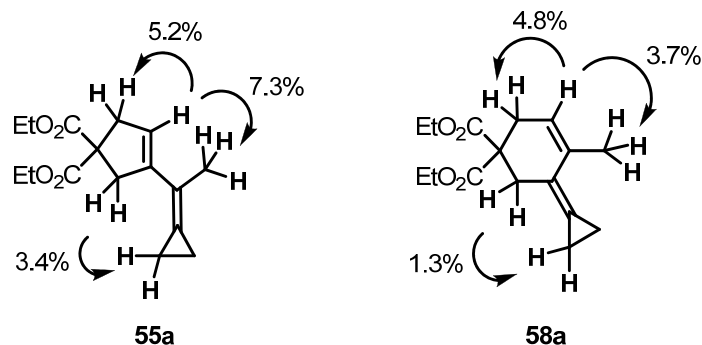


Figura 6. Resultado de la irradiación del protón olefínico en ambos compuestos

Estos datos confirmaron las estructuras propuestas y nos permitieron distinguir todos los compuestos que surgieron en este tipo de reacción con distintos eninos, incluyendo los que en lugar de metilo tenían otro sustituyente en el alquino, ya que tanto los desplazamientos en los espectros de ^1H -RMN como los acoplamiento seguían un patrón similar.

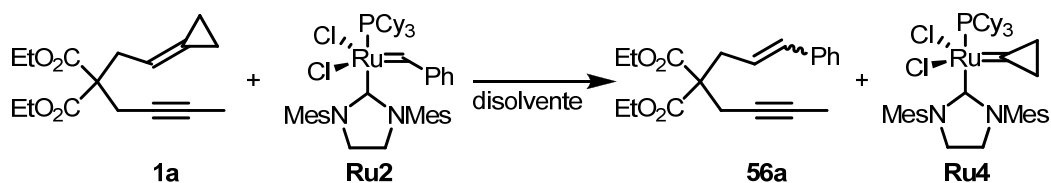
Una vez identificados correctamente los dos productos de metátesis se estudiaron diferentes condiciones con el fin de mejorar el rendimiento de los productos obtenidos y ver si se podía controlar la regioselectividad del proceso. Como se muestra en la Tabla 9, la reacción es más eficiente cuando se lleva a cabo en tolueno, obteniéndose los productos con un 79 % de rendimiento global. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente pero es mucho más rápida si se lleva a cabo a reflujo (Tabla 9, entrada 3).

Si se utiliza el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación, **Ru3**, en lugar del de Grubbs, **Ru2**, se obtienen rendimientos y proporciones similares de los productos y la reacción transcurre más rápidamente, pero da lugar a más productos secundarios minoritarios (Tabla 9, entradas 4 y 5). Por tanto, el catalizador de Hoveyda-Grubbs (**Ru3**) tiene un comportamiento similar al de Grubbs de segunda generación (**Ru2**), no observándose en ningún caso, productos de cicloadiciones [3+2].

Tabla 9. Optimización de las condiciones para la reacción de metátesis de **1a**

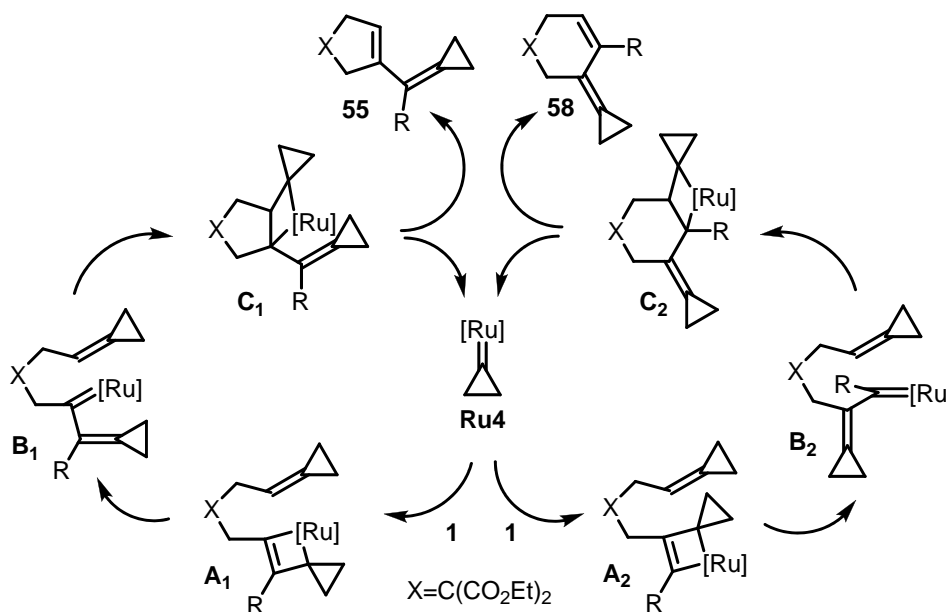
Entrada	[Ru] (mol %)	Disolvente (mM)	T (°C)	Tiempo	Rend. 55a (%)	Rend. 58a (%)
1	Ru2 (10)	CH_2Cl_2 (10)	22	6 h	25	17
2	Ru2 (10)	Tolueno (10)	22	5 h	45	34
3	Ru2 (10)	Tolueno (10)	110	30 min	47	37
4	Ru3 (10)	Tolueno (10)	22	15 min	46	34
5	Ru3 (20)	CH_2Cl_2 (10)	22	6 h	23	15

Desde el punto de vista mecanístico, es probable que lo primero que ocurra sea una metátesis cruzada de **1a** con el complejo **Ru2** para dar el ciclopropil carbeno de rutenio **Ru4** que, probablemente, actúe como especie propagante de la reacción de metátesis de cierre de anillo (Esquema 92).



Esquema 92. Generación del ciclopropil carbeno **Ru4**

Una vez formado **Ru4**, podrían tener lugar dos reacciones distintas de cicloadición [2+2] con el alquino, para generar dos intermedios regioisoméricos de tipo **A₁** y **A₂**. La formación de estos dos intermedios debería de ser clave en la obtención final de dos productos de reacción **55** y **58**. Así, la apertura del anillo rutenaciclobuténico de **A₁** y **A₂** produciría los carbenos regioisoméricos **B₁** y **B₂**. Finalmente, una nueva cicloadición [2+2], ahora con el alquilidenociclopropano, seguida de apertura del anillo rutenacíclico (**C₁** y **C₂**) daría lugar a dos productos **55** y **58** con regeneración de la especie propagante **Ru4** (Esquema 93).



Esquema 93. Hipótesis mecanística para la formación de los productos de metátesis

Por otra parte, quisimos confirmar que no se formaba un producto a partir del otro en las condiciones de reacción. Así pues, se trató de nuevo el compuesto **1a** con un 10 mol% de **Ru2** y se recogieron alícuotas a los 2 min, 10 min, 30 min y 1 h. Éstas se inyectaron en un equipo de cromatografía de gases con detector de masas, observándose que la cantidad de los productos aumentaba con el tiempo, pero la relación entre ambos permanecía constante. Ésto parecía indicar que los dos productos

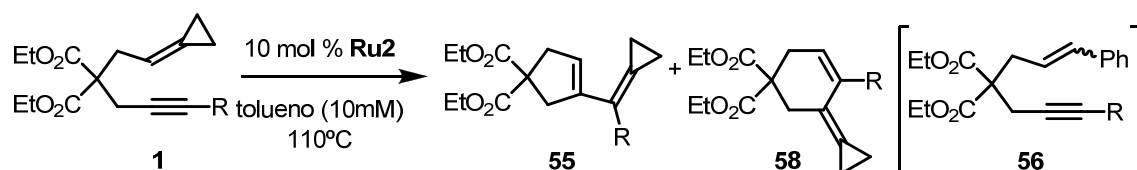
se obtenían, de forma independiente, a partir de la sustancia de partida. Para confirmar adicionalmente este hecho, realizamos un experimento de catálisis en un equipo de RMN. Para ello, en un tubo de RMN, disolvimos **55a** en tolueno deuterado y añadimos un 10 mol % del complejo de Grubbs de segunda generación (**Ru2**). Después de introducirlo en el equipo y hacer un primer espectro de referencia, calentamos la muestra a 100 °C durante 1 hora. Comparando los distintos espectros de ¹H-RMN antes y después de calentar durante 1 h, pudimos comprobar que no había ninguna diferencia entre ellos, de tal forma que el compuesto **55a** se pudo recuperar inalterado. En definitiva, estos datos nos permitían afirmar que ambos compuestos se formaban de manera independiente.

Efecto de los sustituyentes del alquino en la reacción de metátesis

A la vista de estos resultados decidimos investigar la influencia de la sustitución en el alquino terminal sobre la reacción de metátesis. Para ello, tratamos los diferentes alquinilidenociclopropanos sintetizados (**1a-d**) con el catalizador de Grubbs de segunda generación **Ru2** en tolueno a reflujo. Como se puede ver en la Tabla 10, los sustituyentes del alquino tienen un efecto muy importante en la proporción de los isómeros **55** y **58**.

Al cambiar simplemente el grupo metilo por un etilo varía la proporción de los productos, aunque la reacción transcurre igualmente con un buen rendimiento (entrada 2). Por otra parte, la metátesis también tiene lugar sin sustituyentes en el alquino, de este modo, el compuesto **1d** da lugar al derivado ciclopenténico **55d** de forma exclusiva (entrada 3). De estos experimentos deducimos que la sustitución en el alquino no influye en la tendencia a dar los productos de metátesis, pero si en su proporción y rendimiento. El sustrato con un sustituyente TMS, **1c**, permanece inalterado a pesar de calentarlo durante varias horas en presencia del catalizador, observándose solamente en el espectro del crudo de reacción un nuevo producto de metátesis cruzada **56c** (aproximadamente una cantidad equimolar con respecto al catalizador, entrada 4).

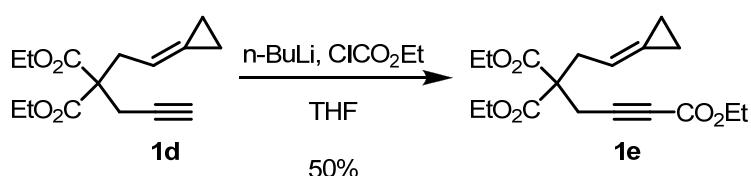
Tabla 10. Efecto de la sustitución en el alquino de los sustratos **1a-d** sobre la reacción de metátesis



Entrada	R (sustrato)	Tiempo	Rend. 55 (%)	Rend. 58 (%)
1	CH ₃ (1a)	30 min	47	37
2	CH ₂ CH ₃ (1b)	1 h	30	39
3	H (1d)	1,5 h	53	---
4	TMS (1c)	5 h	---	---

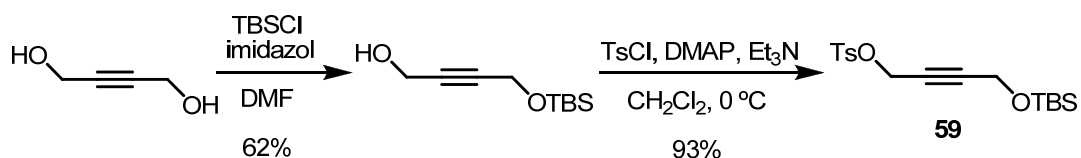
Para poder llevar a cabo un estudio más detallado se decidió preparar algún sustrato adicional variando la sustitución del alquino; en concreto, se prepararon tres sustratos, uno con un grupo atrayente de carga (CO₂Et), y otros dos con CH₂OTBS y CH₂OH.

El compuesto con el ester (**1e**) se preparó a partir de **1d** por desprotonación con nBuLi y posterior tratamiento con cloroformiato de etilo. El rendimiento de esta reacción fue del 50%, ya que se recupera parte de la sustancia de partida sin reaccionar (Esquema 94).



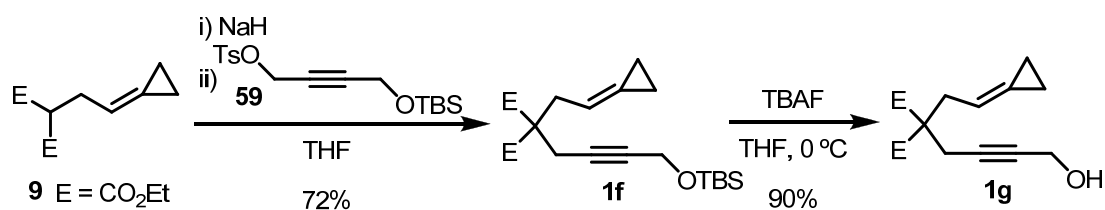
Esquema 94. Preparación del compuesto **1e** a partir de **1d**

Para preparar los otros dos sustratos se parte de 1,4-butanodiol, se lleva a cabo una monoprotección con TBSCl para dar el diol monoprotegido, que se tosila en el hidroxilo disponible proporcionando el producto **59** (Esquema 95).



Esquema 95. Síntesis del tosilato **59**

A continuación se alquila la sal sódica del diéster **9** con el tosilato **59** obteniéndose el sustrato **1f** con un rendimiento del 72%. Al tratar **1f** con TBAF se desprotege el grupo TBS y se obtiene **1g** con un rendimiento del 90% (Esquema 96).



Esquema 96. Síntesis de los sustratos **1f** y **1g**

Los resultados de la reactividad de los nuevos sustratos cuando trataron con **Ru2** en las condiciones de reacción estándar, se encuentran reflejados en la Tabla 11. En el caso del sustrato **1e**, que tiene un grupo ester, se recupera la sustancia de partida junto con una pequeña cantidad (trazas detectadas en el RMN del crudo) del compuesto producto de metátesis cruzada **56e**.

Por otra parte, si se cambia el metilo por un grupo CH_2OTBS se obtiene el producto ciclopenténico **55f**. El producto **58f** no se observa ni siquiera en el crudo de reacción. El sustrato desprotegido **1g**, sin embargo, tampoco da lugar a la reacción de metátesis, recuperándose la sustancia de partida.

Tabla 11. Efecto de los sustituyentes del alquino sobre la reacción de metátesis de cierre de anillo

Entrada	R (sustrato)	Tiempo	Rend. 55 (%)	Rend. 58 (%)
1	CO_2Et (1e)	5 h	---	---
2	CH_2OTBS (1f)	1 h	43	---
3	CH_2OH (1g)	5 h	---	---

En resumen, se puede concluir que los cambios en la sustitución del alquino no alteran la tendencia de estas reacciones a dar los productos de metátesis enéica, pero si se observa claramente que influyen de manera muy notable en el rendimiento y en la proporción de los regioisómeros **55** y **58** obtenidos. Por otra parte, los sustituyentes voluminosos o atrayentes fuertes de electrones impiden que la reacción transcurra, recuperándose en ambos casos el enino de partida.

3. 2 Otros complejos de rutenio que inducen cicloadiciones [3C+2C] de alquinilidenociclopropanos

Como complemento a la investigación de la reactividad de alquinilidenociclopropanos frente a complejos de rutenio pensamos que sería interesante comprobar si era posible inducir las reacciones de cicloadición [3+2] de eninos de tipo **1** con otros complejos de Ru no carbénicos, y así obtener información sobre la posible especie catalítica cuando se usa el complejo de Grubbs de primera generación **Ru1**.

Se evaluaron diferentes complejos de rutenio disponibles en el laboratorio, que ya habían sido utilizados previamente como catalizadores en reacciones de cicloadición. Y así, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de un 10 mol % de $[\text{RuCl}_2(\text{C}_8\text{H}_{12})]_n$, se obtuvo el producto de [3+2] pero solo en una relación estequiométrica con el catalizador (Tabla 12, entrada 1).

Al ensayar una mezcla de $[\text{RuCl}_2(\text{C}_8\text{H}_{12})]_n$ y PPh_3 el resultado fue análogo (entrada 2). En el caso del catalizador formado a partir de la mezcla de $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3\text{PF}_6$ y Et_4NCl ,⁹⁷ cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno a reflujo se obtuvo únicamente un 11 % de producto, sin embargo, al utilizar DMF y calentar a 130 °C se pudo aislar el cicloaducto de [3+2] con un 27 % de rendimiento (entradas 3 y 4).

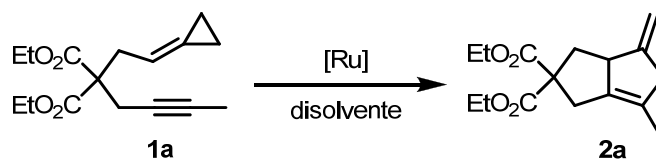
$[\text{CpRuCl}_2]_2$ y $(\text{Indenil})\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ también dieron lugar a la formación de producto pero con rendimientos muy pobres (entradas 5 y 6).

El mejor resultado en cuanto a capacidad de catálisis se obtuvo con el complejo $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh})_3$ que dio lugar al cicloaducto con un rendimiento del 35 % (entrada 7).

Aunque son rendimientos bajos, los resultados demuestran que estos complejos son capaces de catalizar la reacción y por tanto abren nuevas vías para encontrar nuevos catalizadores de Ru mas efectivos para estos procesos. Por otra parte, estos resultados parecen reforzar la hipótesis de que la reacción de cicloadición con el carbeno de Grubbs **Ru1** es promovida por una especie de rutenio no carbénica de baja valencia, generada bajo las condiciones de reacción.

⁹⁷ Varela, A.; Castedo, L.; Saa, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2841.

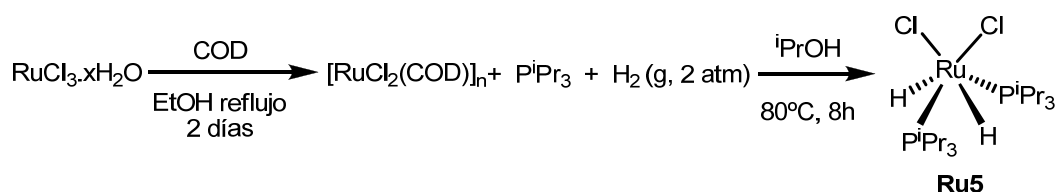
Tabla 12. Estudio de diferentes complejos de Rutenio en la cicloadición [3+2] de alquilidenociclopropanos



Entrada	[Ru] (mol %)	Disolvente	T (°C)	Tiempo	Rendimiento (2a)
1	[RuCl ₂ (C ₈ H ₁₂) _n] (10)	Tolueno	110	8 h	9 %
2	[RuCl ₂ (C ₈ H ₁₂) _n] / PPh ₃ (20)	Tolueno	110	8 h	8 %
3	Cp*Ru(CH ₃ CN) ₃ PF ₆ / Et ₄ NCl (10)	Tolueno	110	6 h	11 %
4	Cp*Ru(CH ₃ CN) ₃ PF ₆ / Et ₄ NCl (10)	DMF	130	12 h	27 %
5	[CpRuCl ₂] ₂ (10)	2-PrOH	82	8 h	20 %
6	(Indenil)Ru(PPh ₃) ₂ Cl (15)	Tolueno	110	7 h	21 %
7	Cl₂Ru(PPh)₃ (10)	Tolueno	110	6 h	35 %

Nuevas perspectivas

Muy recientemente, gracias a una colaboración con el grupo del Profesor Miguel Ángel Esteruelas dentro del marco del programa Consolider Ingenio,¹⁰⁰ hemos iniciado un proyecto dedicado a comprobar la reactividad del complejo RuH₂Cl₂(PⁱPr₃)₂ (**Ru5**). Este complejo de Ru podría generar fácilmente *in situ* especies no saturadas de Ru(II) ya que se pueden liberar los dos hidruros de la molécula como H_{2(g)}, y con ello participar en procesos de acoplamiento en sistemas insaturados. La preparación de este complejo ha sido muy bien establecida por el grupo del Profesor Esteruelas y se basa en el calentamiento a reflujo en EtOH de RuCl₃ en presencia de COD. El siguiente paso consiste en tratar el complejo formado con PⁱPr₃ bajo presión de H_{2(g)}.¹⁰¹ De este modo se obtiene el complejo **Ru5** de un color naranja intenso (Esquema 97).



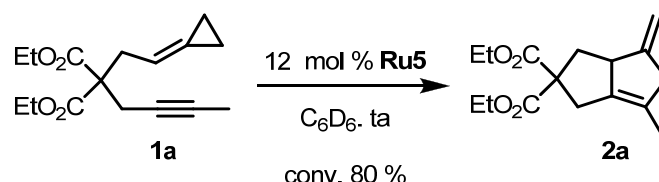
Esquema 97. Síntesis del complejo de rutenio con dos hidruros **Ru5**

La reactividad del complejo se estudió sobre dos tipos de precursores insaturados disponibles en nuestro laboratorio. Primero se realizó una prueba preliminar con el

¹⁰⁰ Investigación realizada durante una estancia predoctoral en el grupo de Miguel Ángel Esteruelas y en colaboración con la doctoranda Alba Collado Martínez. Página web Consolider Orfeo: <http://www.unizar.es/icma/orfeo/index.php>.

¹⁰¹ Grünwald, C.; Gevert, O.; Wolf, J.; González-Herrero, P.; Werner, H. *Organometallics* **1996**, *15*, 1960.

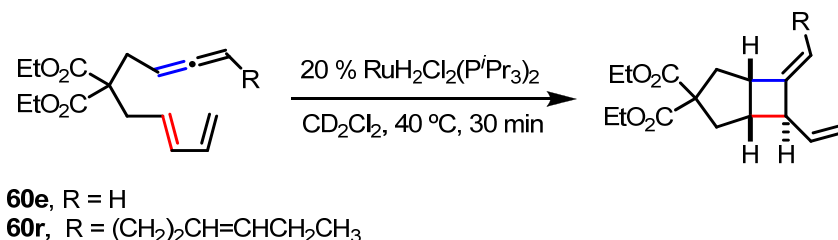
alquinilidenociclopropano **1a**, observándose que su tratamiento con un 12 mol % de **Ru5** a temperatura ambiente durante 24h conduce a la formación del cicloadducto [3+2] **2a** con una conversión aproximada del 80%, según se desprende del análisis del el ^1H -RMN del crudo de reacción. En este espectro de ^1H -RMN también se observa que el 15% restante se corresponde con sustancia de partida **1a**, que permanece sin reaccionar. Este resultado muestra que el complejo **Ru5** es un (pre)catalizador potencial muy interesante y sugiere un estudio detallado de esta química, estudio que están realizando otros compañeros del grupo en la actualidad.



Esquema 98. Tratamiento de **1a** con el complejo $\text{RuH}_2\text{Cl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$

Por otra parte, dado que en el laboratorio disponíamos de sustratos alendíenicos tipo **60**, que se describen en el capítulo 3 de esta memoria, pensamos que sería relevante comprobar su comportamiento en presencia de dicho catalizador de Ru. Cuando se calentó el alendieno **60e** con un 20 % del complejo **Ru5** en CD_2Cl_2 a reflujo se observó la formación de un producto cíclico que pudo aislarse cromatográficamente y se identificó como el resultado de la reacción de cicloadición [2+2] entre el aleno y el más interno del dieno. El producto se obtuvo con un rendimiento aproximado del 60%, y de forma completamente distereoselectiva (Esquema 99). El sustrato **60r** se comportó de forma similar. Este ejemplo constituye el primer caso de una cicloadición [2+2] entre alenos y dienos (o alquenos) catalizada por rutenio y uno de los pocos conocidos con cualquier tipo de metal de transición.

Esta interesante reactividad está siendo investigada en la actualidad por compañeros del grupo de investigación y evidencia claramente el potencial de estos complejos de Ru para catalizar reacciones de cicloadición con sustratos insaturados no activados.



Esquema 99. Reacción de cicloadición [2+2] entre aleno y alqueno catalizada por rutenio

4. Conclusiones

Los alquínildenociclopropanos, debido a que combinan la tensión del anillo ciclopropano con dos sistemas de electrones π , son sustratos muy reactivos y versátiles en presencia de complejos de rutenio.

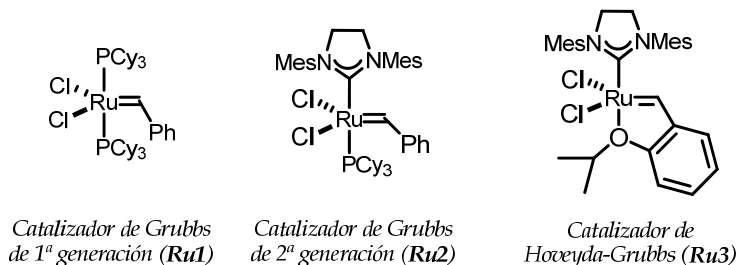
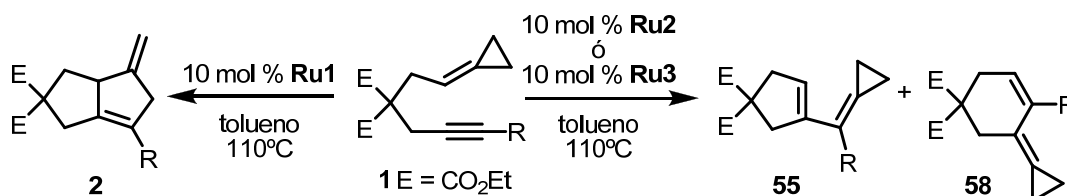


Figura 7. Complejos de rutenio de Grubbs y Hoveyda-Grubbs

El tratamiento de los mismos con el catalizador de Grubbs de primera generación (**Ru1**) promueve una reacción de cicloadición [3+2] que da lugar a compuestos bicarbocíclicos [3.3.0] de tipo **2**. Por otra parte, cuando los alquínildenociclopropanos se tratan con los catalizadores de Grubbs de segunda generación (**Ru2** y **Ru3**) se produce una reacción de metátesis enílica con cierre de anillo, permitiendo la obtención de compuestos como **55** y **58**, que incorporan un interesante sistema alilidenciclopropildiénico. La reactividad de este tipo de compuestos insaturados, en presencia de catalizadores metálicos, no ha sido investigada hasta la fecha.



Esquema 100. Divergencia en la reactividad de alquínildenociclopropanos en función del catalizador de rutenio al que se enfrenten

Por otra parte se ha abierto una vía de reactividad muy interesante basada en el uso de $\text{RuH}_2\text{Cl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ (**Ru5**) como sistema catalítico, demostrándose preliminarmente que este complejo puede catalizar de forma efectiva las cicloadiciones [3+2] de alquínildenociclopropenos, así como otras reacciones totalmente nuevas, como son las cicloadiciones [2+2] de aleno con dienos conjugados.

Parte de los resultados de este capítulo han sido publicados:

Trillo, B.; Gulías, M.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5609–5615.

Capítulo III: Reacciones de cicloadición entre alenos y dienos catalizadas por complejos de platino y complejos de oro

III.1. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por PtCl_2 y complejos de oro

1. Introducción

1. 1 Síntesis de Carbociclos de Siete Miembros Mediante Cicloadiciones [4+3]

Las estructuras policíclicas que contienen en su esqueleto anillos de siete miembros carbonados son dianas importantes en síntesis orgánica ya que constituyen el esqueleto estructural básico de una amplia variedad de productos biológicamente relevantes.¹⁰²

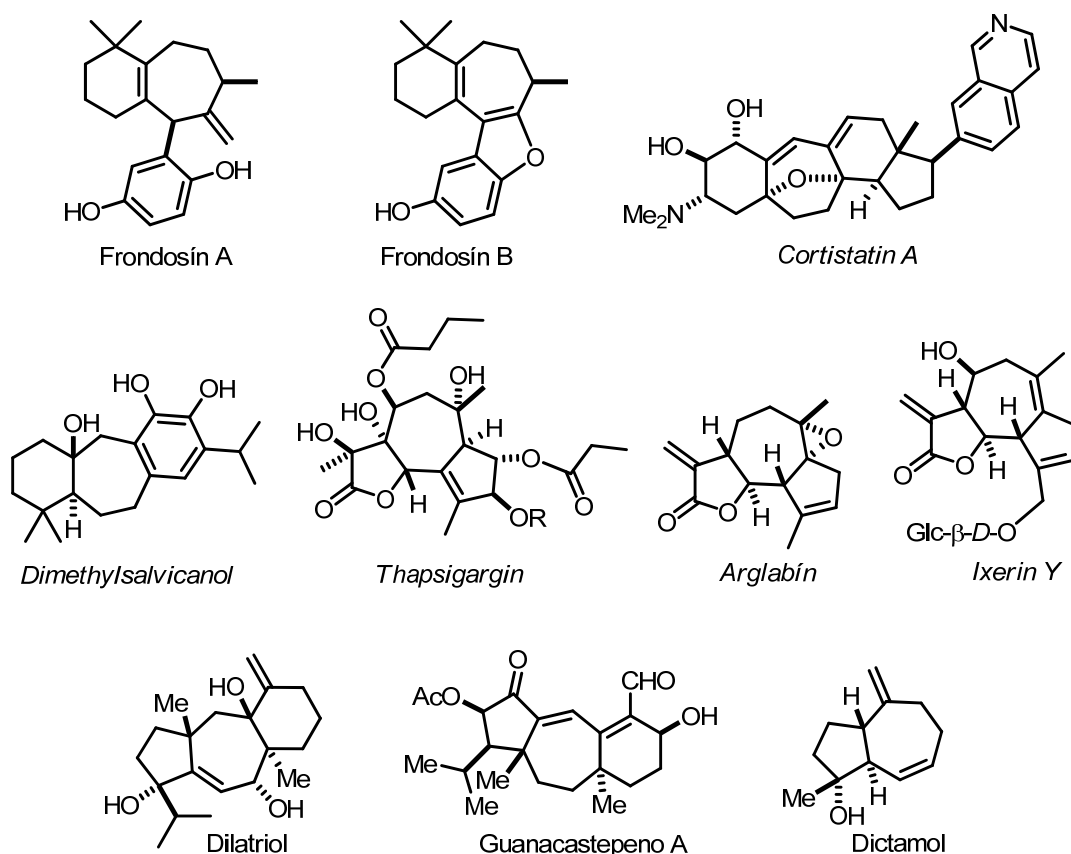


Figura 8. Diferentes productos naturales con propiedades biológicas relevantes que contienen un anillo de siete miembros en su estructura

¹⁰² Para revisiones, ver a) Heathcock, C. H.; Graham, S. L.; Pirrung, M. C.; Pavoac, F.; White, C. T. en *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 5 (Ed.: J. ApSimon), Wiley, New York, **1983**, 333. b) Rigby J. H. en *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 12 (Ed.: A. Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1988**, 233. c) Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*, Vol. 2, Chapman & Hall, **1991**. d) Fraga, M. B. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 465.

A pesar de la importancia de muchos de estos compuestos 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.

De las distintas rutas que se pueden plantear para preparar estos carbociclos, aquellas basadas en reacciones de cicloadición son, sin duda, unas de las más atractivas, debido a su potencial para proporcionar los sistemas cíclicos de forma rápida, directa y estereoselectiva.¹⁰³

¹⁰³ Para revisiones recientes de estrategias de cicloadición que permiten la preparación de anillos de siete miembros, ver: a) Battiste, M. A.; Pelphrey, P. M.; Wright, D. L. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3438. Ver también: b) Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1934. Para ejemplos recientes seleccionados, ver: c) Barluenga, J.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E.; Merino, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5875. d) Wender, P. A.; Bi, F. C.; Buschmann, N.; Gosselin, F.; Kan, C.; Kee, J. -M.; Ohmura, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5373. e) ref 40: Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026. f) Zhang, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 465. g) ref 64: Ni, Y.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2609. h) Dai, X.; Davies, H. M. L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2449. i) ref 61: Barluenga, J.; Vicente, R.; Barrio, P.; López, L. A.; Tomás, M.; Borge, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14354. j) ref 98a: Trost, B. M.; Hu, Y.; Horne, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11781.

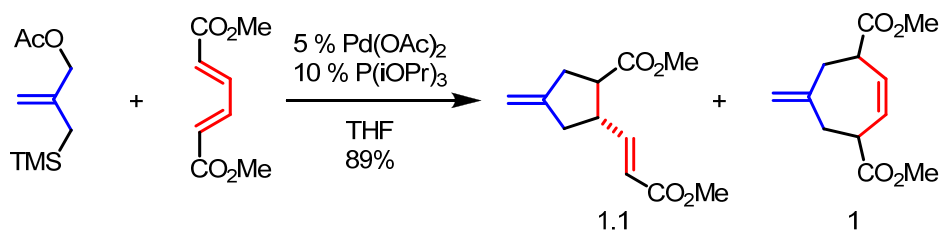
Reacciones de cicloadición [4+3] catalizadas por metales de transición

Hay distintos tipos de cicloadiciones que permiten preparar carbociclos de siete miembros, siendo particularmente atractivos aquellos que emplean catalizadores basados en metales de transición, ya que permiten llevar a cabo la reacción en condiciones suaves, y de manera regio-, estero- e incluso enantioselectiva. Desafortunadamente, el número de cicloadiciones catalíticas de este tipo, que proporcionen carbociclos de siete miembros, es todavía bastante limitado. Algunos tipos, basados en procesos multicomponente [3+2+2], [3+3+1] o [4+2+1] ya se han introducido en el capítulo I (apartado 1.2, página 55).

Otro ejemplo clásico y representativo es la reacción de cicloadición [5+2] entre vinilciclopropanos y alenos, alquenos o alquinos, también mostrada en el capítulo II (apartado 1.2) como ejemplo de cicloadiciones catalizadas por rutenio.¹⁰⁴ Sin embargo, los catalizadores más versátiles y más utilizados para estas cicloadiciones son, hoy en día, los complejos de Rh,¹⁰⁵ y de hecho, los únicos ejemplos enantioselectivos de este tipo de cicloadiciones se han descrito únicamente con complejos quirales de Rh.¹⁰⁶

En este capítulo, sin embargo, nos centraremos en otro de los métodos catalíticos más utilizados para acceder a estos carbociclos de 7 eslabones, las reacciones de cicloadición [4C+3C].

Existen muy pocos precedentes sobre cicloadiciones [4+3] catalizadas por metales de transición. Uno de ellos lo publicó el grupo de Trost, cuando estudiaron las reacciones de cicloadición entre los precursores de Pd-TMM y dienos conjugados sustituidos con grupos atradores de carga. Observaron que estas reacciones proporcionaban los productos de cicloadición [4+3], aunque siempre venían acompañados de productos secundarios resultado de una cicloadición [3+2] (Esquema 101).¹⁰⁷



Esquema 101. Cicloadición [4+3] publicada por Trost catalizada por paladio

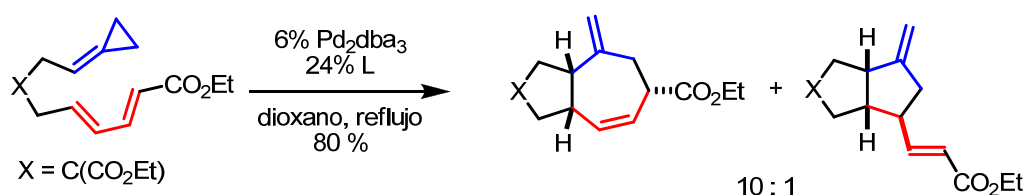
¹⁰⁴ a) Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720. b) Wender, P. A.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1940. c) ref 37: Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348.

¹⁰⁵ Wender, P. A.; Bi, F. C.; Gamber, G. G.; Gosselin, F.; Hubbard, R. D.; Scanio, M. J. C.; Sun, R.; Williams, T. J.; Zhang, L. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 25.

¹⁰⁶ a) Shintani, R.; Nakatsu, H.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8692. b) Wender, P. A.; Haustedt, L. O.; Lim, J.; Love, J. A.; Williams, T. J.; Yoon, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6302.

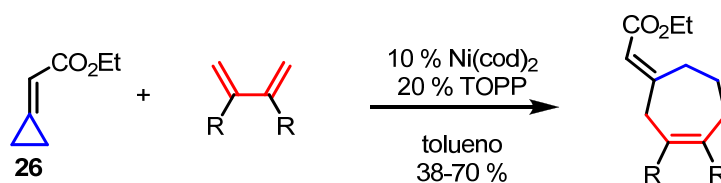
¹⁰⁷ a) Trost, B. T.; Nanninga, T. N.; Chan, D. M. T. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1543. b) Trost, B. T.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3483.

Otro tipo de reacción de cicloadición [4+3], en este caso intramolecular, la descubrió nuestro grupo de investigación. A partir de un sistema dienilidenociclopropano, mediante tratamiento con el catalizador de paladio formado a partir de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y **L1**, se consiguieron preparar una serie de biciclodecanos [5.3.0].⁴⁰ Inevitablemente la reacción de cicloadición [3+2] competía y como productos secundarios de estas transformaciones siempre se obtenían sistemas ciclopentánicos. Ensayando diferentes condiciones, ligandos, etc. se consiguió minimizar la presencia del cicloaducto [3+2] obteniéndose proporciones entre los productos de hasta 10:1 a favor del cicloaducto de [4+3] (Esquema 102).



Esquema 102. Cicloadición intramolecular [4+3] de alquilidenociclopropanos catalizada por Pd

Además de estos ejemplos que utilizan catalizadores de paladio también se ha publicado la reacción de cicloadición [4+3] del metilenciclopropano **26** catalizada por complejos de níquel en la que se obtiene de forma exclusiva los cicloaductos de siete miembros (Esquema 103).¹⁰⁸ Esta reacción es, en realidad, una variante de la reacción de cicloadición [3+2+2], ya vista en el capítulo I, en la que se sustituyen los componentes 2C (dos alquinos), por un dieno. La utilización de ciclopropanos activados como **26** sigue siendo clave para que transcurra eficientemente.



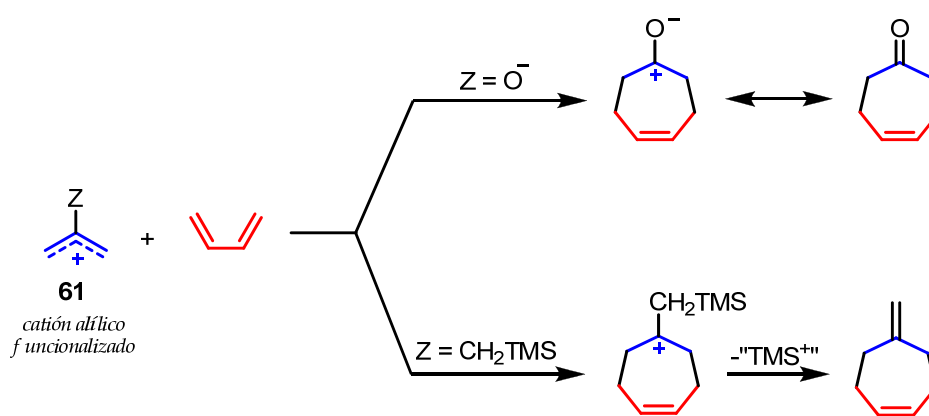
Esquema 103. Reacción de cicloadición [4+3] catalizada por níquel

⁴⁰ Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026.

¹⁰⁸ Saito, S.; Takeuchi, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 595.

Cicloadiciones [4+3] entre cationes alílicos y dienos

Una aproximación clásica para llevar a cabo cicloadiciones [4C+3C] se basa en la reacción de dienos y precursores de cationes alílicos heterofuncionalizados, principalmente de oxo- o amino- alil cationes. El proceso genérico de reacción se presenta en el Esquema 104 y consiste en un proceso [4C(4π)+3C(2π)] permitido por las reglas de simetría. Por tanto, *a priori*, no necesita de catalizadores aunque si requieren promotores que generen los cationes alílicos reactivos. En función del grupo funcional Z presente en el componente 3C (**61**), el cicloaducto se formará directamente o a través de un intermedio catiónico inestable. Por ejemplo, cuando Z es un oxoanión se forma directamente una cicloheptenona, mientras que en otros casos, como cuando Z es un trimetilsililmetileno, se obtiene un carbocatión intermedio, que pierde rápidamente el grupo TMS para dar un cicloheptano con un metileno exocíclico.¹⁰⁹



Esquema 104. Cicloadición [4+3] de cationes alílicos con dienos

Los cationes alílicos **61** pueden formarse de diversas formas, generalmente partiendo de precursores bastante complejos y/o altamente inestables, y provistos de grupos funcionales que posteriormente se sacrifican, ya que se utilizan exclusivamente para generar el catión alílico reactivo. Así, por ejemplo, se han preparado en ocasiones a partir de derivados halo, alcoxi o sulfona carbonílicos¹¹⁰ aunque también se han descrito casos partiendo de sulfóxidos alcoxialílicos,¹¹¹ alenamidas¹¹² o

¹⁰⁹ Para revisiones, ver: 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.

¹¹⁰ a) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163. b) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 1. c) Harmata, M.; Gamlath, C. B. J. *Org. Chem.* **1988**, *53*, 6154.

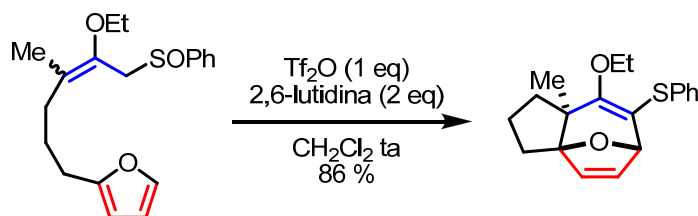
¹¹¹ a) Harmata, M.; Fletcher, V. R.; Claassen II, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9861. b) Hu, Y.; Ou, L.; Bai, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 545. Ver también: c) Giguere, R. J.; Tassely, S. M.; Rose, M. I.; Krishnamurthy, V. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4577.

¹¹² a) Antoline, J. E.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Song, Z.; Li, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1275, y sus referencias. b) Huang, J.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 50. c) Xiong, H.; Hsung, R. P.; Berry, C. R.; Rameshkumar, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7174.

metilenaciridinas.¹¹³ En la gran mayoría de los ejemplos, estos precursores reaccionan con cantidades estequiométricas de un metal, un ácido de Lewis o una base para generar la especie de 3C que experimenta la cicloadición.

A pesar de los enormes avances llevados a cabo para mejorar esta metodología, la necesidad de usar precursores de cationes alílicos relativamente elaborados y a veces inestables, el requerimiento de activadores estequiométricos,¹¹⁴ y la restricción frecuente al uso de furanos o ciclopentadienos en la cicloadición, representan limitaciones muy importantes de este tipo de reacciones.

Otra de las limitaciones más importantes de esta metodología tiene que ver con su baja economía atómica, reflejada en la necesidad de utilizar precursores del componente 3C estructuralmente complejos. En el Esquema 105 se puede ver un ejemplo de una cicloadición [4+3] descrita por Harmata en la que se utiliza un sulfóxido para poder generar el catión alílico, mediante una reacción de tipo Pummerer.^{110c}

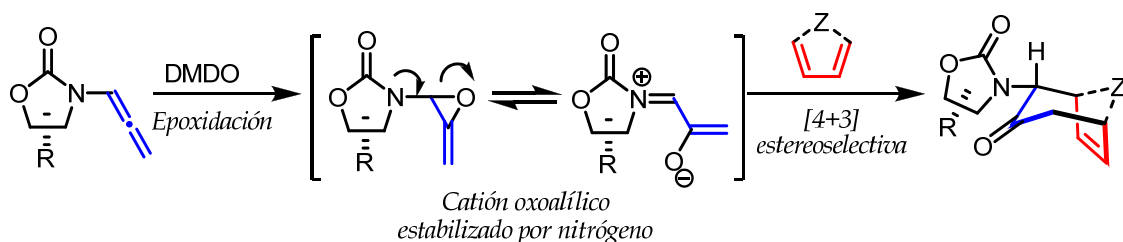


Esquema 105. Cicloadición [4+3] utilizando sulfóxidos como precursores de cationes alílicos

En el Esquema 106 se muestra otro ejemplo representativo llevado a cabo por el grupo de Hsung, en el cual se preparan los oxocationes alílicos estabilizados por un átomo de nitrógeno a partir de alenamidas y un agente oxidante estequiométrico. Los cationes alílicos generados dan lugar a reacciones de cicloadición intermoleculares [4C+3C] con furanos o ciclopentadienos. El mecanismo de estas cicloadiciones consta, por tanto, de una primera epoxidación del aleno en su doble enlace interno. El nitrógeno en posición α , induce la apertura del epóxido para dar el catión oxoalílico estabilizado por resonancia, que reaccionará con el componente 4C. Si se utilizan una alenamida quiral se puede llevar a cabo la reacción de forma estereoespecífica.

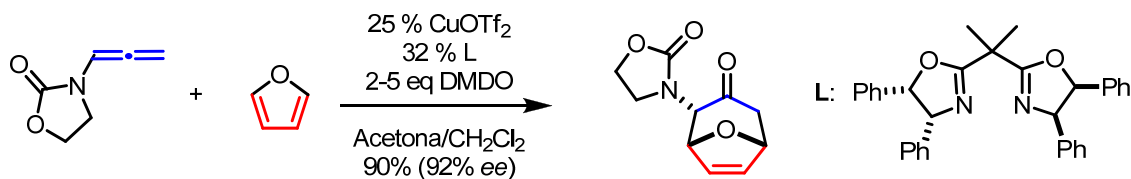
¹¹³ Prié, G.; Prévost, N.; Twin, H.; Fernandes, S. A.; Hayes, J. F.; Shipman, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6517.

¹¹⁴ Los ejemplos catalíticos de cicloadiciones [4C+3C] directos son muy raros y están limitados al uso de furano como componente 4C, ver: a) Harmata, M.; Ghosh, S. K.; Hong, X.; Wacharasindhu, S.; Kirchhoefer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058. b) Harmata, M.; Brackley III, J. A.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8151.



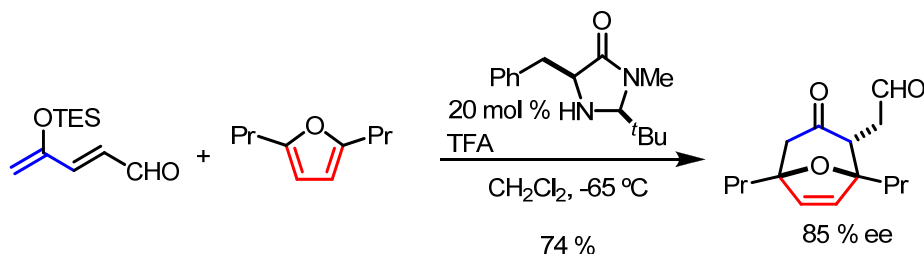
Esquema 106. Formación del epóxido y cicloadición [4+3] en alenamidas

Este mismo grupo también ha desarrollado variantes intramoleculares de estas cicloadiciones, así como uno de los pocos ejemplos asimétricos de este tipo de procesos [4+3], utilizando un complejo de cobre con una bisoxazolina quirál (Esquema 107).^{112b}



Esquema 107. Cicloadición [4+3] a través de cationes alílicos

Finalmente, Harmata y colaboradores han publicado uno de los pocos ejemplos que existen de este tipo de transformaciones llevada a cabo de forma organocatalítica. La amina, en este caso, también juega el papel de auxiliar quirál en la reacción. De todos modos, la transformación tiene un alcance muy limitado y no se han publicado nuevas variantes (Esquema 108).^{114a}



Esquema 108. Uno de los pocos ejemplos de cicloadiciones [4+3] de cationes alílicos catalíticos

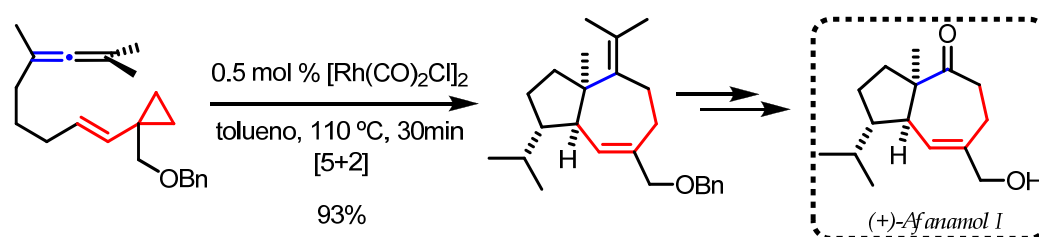
¹¹² b) Huang, J.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 50.

¹¹⁴ a) Harmata, M.; Ghosh, S. K.; Hong, X.; Wacharasindhu, S.; Kirchoefer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058.

1. 2 Precedentes sobre el uso de alenos como componentes de tres de carbonos en reacciones de cicloadición

Los alenos se han utilizado fundamentalmente como componentes de dos átomos de carbono en reacciones de cicloadición, pues se pueden considerar como alquenos reactivos. Un ejemplo de esta utilización se encuentra reflejado en el primer capítulo de esta tesis en el que un aleno reacciona con un alquilidenociclopropano en un proceso de cicloadición [3+2].

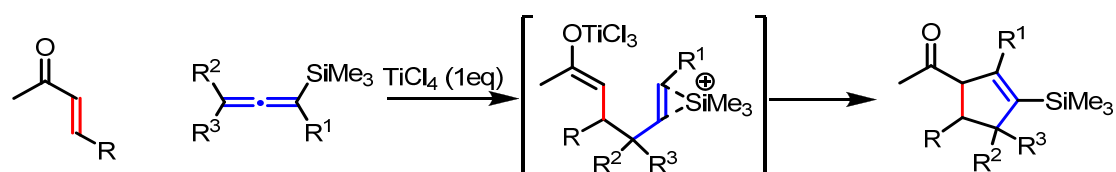
Otro ejemplo representativo dentro de esta línea de comportamiento de los alenos es la reacción de cicloadición [5+2] catalizada por rodio, ya comentada previamente en esta introducción. Esta reacción fue desarrollada por Wender, quien también la aplicó a la síntesis de productos bioactivos como el (+)-Afanamol I (Esquema 109).¹¹⁵



Esquema 109. Aplicación de una reacción de cicloadición 5+2 usando alenos como componente de 2C a la síntesis de (+)-Afanamol

El grupo de Danheiser publicó uno de los primeros ejemplos en los que un aleno participa como componente de 3C en una cicloadición de tipo [3+2]. En él se usa un ácido de Lewis, TiCl_4 , (1 equiv) para generar, a partir de una enona, un catión oxalílico que da lugar a la reacción de cicloadición con un alenil silano. La presencia del grupo de silicio es clave para estabilizar los intermedios catiónicos del proceso (Esquema 110).

116



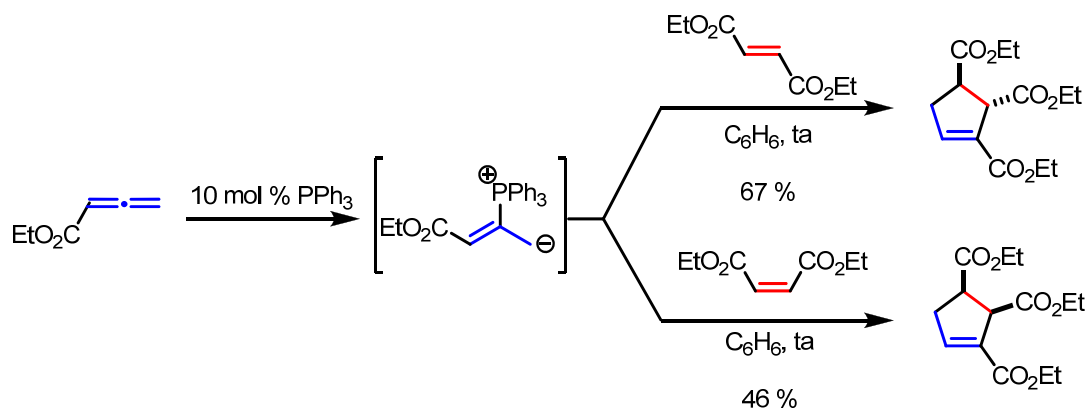
Esquema 110. Cicloadición [3+2] mediada por titanio

Por otra parte, las cicloadiciones [4+3] de alenamidas descritas en el Esquema 107 podrían incluirse también dentro de este apartado, ya que los tres átomos de la alenamida se incorporan en el producto de reacción. En cualquier caso, es importante resaltar que la generación de las especies oxalílicas reactivas requiere de cantidades estequiométricas de DMDO como oxidante.

¹¹⁵ Wender, P. A.; Zhang, L. *Org. Lett.* 2, 2000, 2323.

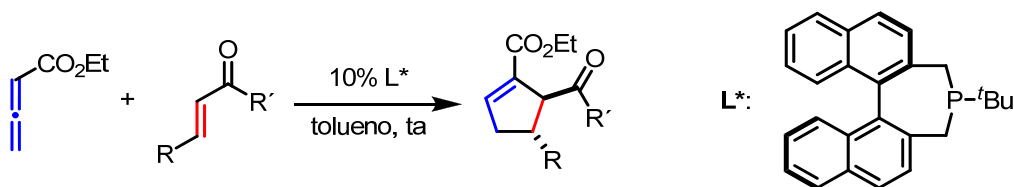
¹¹⁶ Danheiser, R. L.; Carini, D. J.; Basak, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1604.

Existen adicionalmente otros ejemplos en los que determinados alenos actúan como componente de 3 carbonos en catálisis no metálica. Así, el grupo de X. Lu fue el primero en publicar en el año 1995 una reacción de cicloadición [3+2] entre alenos y olefinas deficientes en electrones catalizada por PPh₃.¹¹⁷ La reacción es, en realidad, una cicloadición dipolar entre el aleno y el dipolo resultado de la adición nucleofílica de PR₃ al aleno (Esquema 111).



Esquema 111. Primera cicloadición [3+2] publicada entre alenos y olefinas deficientes en electrones catalizada por PPh₃

Este tipo de reacciones han sido ya muy estudiadas desde su descubrimiento por Lu, pudiendo llevarse a cabo en algunos casos, de forma totalmente regio y enantioselectiva, tal como se demuestra en las publicaciones recientes de los grupos de Zhang, Fu, Wallace y Miller (Esquema 112).¹¹⁸ Sin embargo, una de las limitaciones inherentes a la metodología radicalica es la necesidad de utilizar grupos atractores de carga en el aleno y alqueno.



Esquema 112. Cicloadiciones [3+2] de alenos catalizadas por fosfina. Ref 118a

¹¹⁷ Zhang, C.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906.

¹¹⁸ a) Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1426 y sus referencias; b) Zhu, G.; Chen, Z.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3836; c) Wallace, D. J.; Sidda, R. L.; Reamer, R. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1051; d) Xia, Y., Liang, Y., Chen, Y., Wang, M., Jiao, L., Huang, F., Liu, S., Li, Y. and Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10988.

1. 3 Reacciones de alenos con complejos de platino y oro

El uso de alenos como componente de 3 carbonos en reacciones de cicloadición catalizadas por metales cuenta con muy pocos precedentes, no habiéndose estudiado con cierta profundidad hasta hace relativamente muy poco tiempo. Algunos de los ejemplos conocidos han sido, de hecho, publicados de manera simultánea o posterior a la realización del trabajo que se expondrá en este capítulo. En cualquier caso, todos los casos descritos, presentan una característica fundamental en común, la utilización de complejos de Pt(II) o de Au (I ó III) como catalizadores del proceso.

Los catalizadores metálicos de oro y platino representan nuevas oportunidades para la síntesis orgánica y no es sorprendente que estén captando la atención de la comunidad química. Los efectos relativistas, muy marcados en el Pt y Au (Figura 9), proporcionan el marco teórico que permite racionalizar la reactividad observada. Así, se ha postulado que la contracción de su orbital $6s$ y la expansión del orbital $5d$ son dos consecuencias de estos efectos relativistas que confieren atributos especiales y diferenciadores a estos metales.¹¹⁹ Tanto el Pt como el Au no participan en los ciclos catalíticos estándar basados en principios redox como adiciones oxidantes y eliminaciones reductoras. Estos metales se caracterizan, sin embargo, por una alta carbofilia pero baja heterofilia, lo que les confiere un potencial enorme para generar y estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos a partir de especies insaturadas como alquinos, alquenos u alenos. Es decir, estos metales tienen una reactividad única y precisamente es este hecho el que ha abierto nuevas perspectivas que están siendo explotadas con el fin de desarrollar nuevos métodos sintéticos.

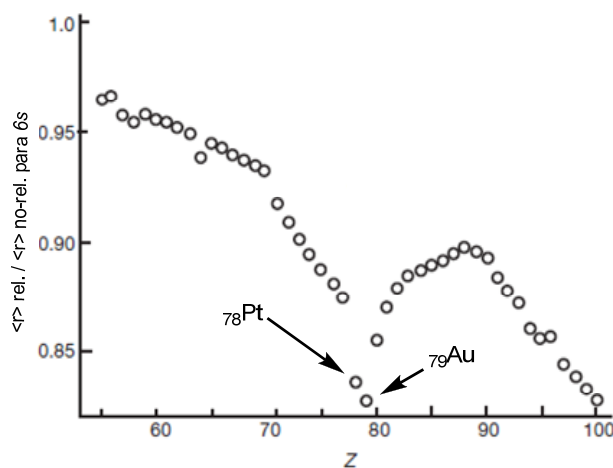


Figura 9. Cálculo de la contracción relativista del orbital $6s$

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 $PtCl_2$ (estables al aire, no higroscópicas). Posteriormente, con el fin de mejorar y

¹¹⁹ a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature*, **2007**, 395; b) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.

modular su reactividad, se introdujeron y popularizaron complejos de estos metales, fundamentalmente de Au, catiónicos, con ligandos como fosfanos, carbenos N-heterocíclicos o derivados de piridina. Como resultado, hay disponible hoy en día un gran número de complejos de Au que han permitido un aumento muy notable de las aplicaciones sintéticas de los mismos.¹²⁰

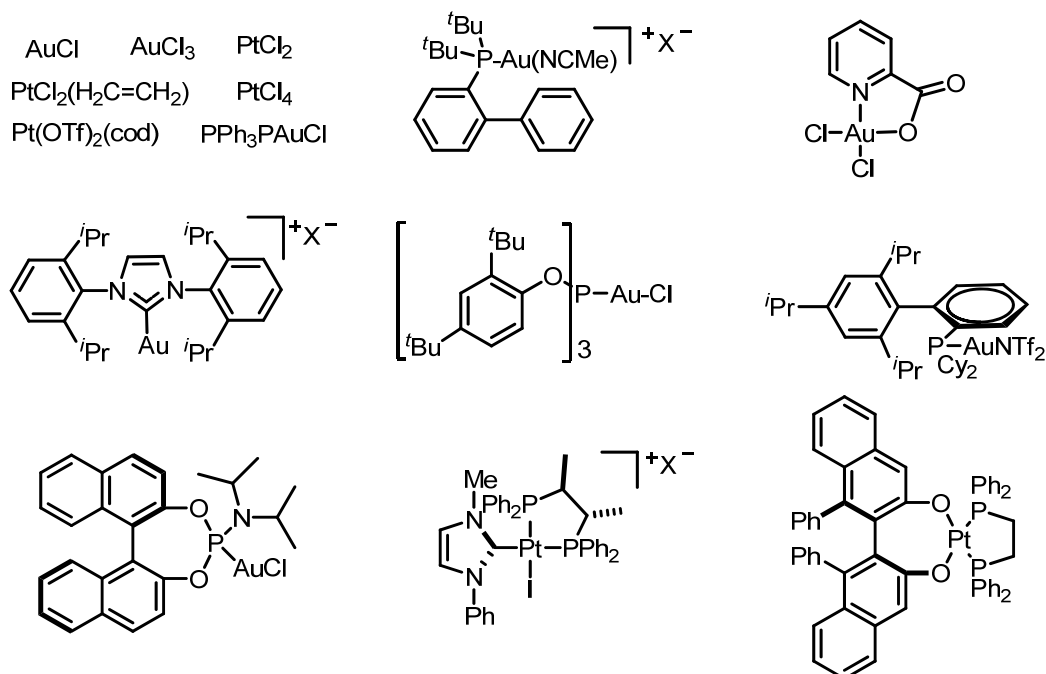


Figura 10 Complejos de oro y platino

Como se ha comentado, la alta carbofilia de las sales y complejos de oro y platino les permite activar los sistemas insaturados carbono-carbono, de alquenos, dienos, alquinos, alenos o arenos. La mayor parte de las aplicaciones de catalizadores de Pt y Au se basan en la utilización de especies con triples enlaces C-C. Los dobles enlaces C-C son normalmente menos reactivos. Sin embargo, el enlace π C=C de una aleno es 10 kcal/mol menos estable que el de un alqueno, lo que le confiere una mayor reactividad y facilita que puedan ser activados mediante las sales de oro y platino.

La coordinación de un metal a un aleno podría tener lugar a través de diferentes tipos de estructuras que, según un estudio computacional reciente de Malacría se pueden dividir en dos categorías (Figura 11).¹²¹ 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 podría no ser equivalente dando lugar a las estructuras distorsionadas I' y I''. La presencia de sustituyentes dadores de electrones estabilizarán la forma I' y grupos atractores

¹²⁰ 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. c) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351.

¹²¹ Gandon, V.; Lemièrre, G.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Malacría, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534.

favorecerán **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 tipo **II'** o alenos con torsión coordinados η^1 como **II''**.

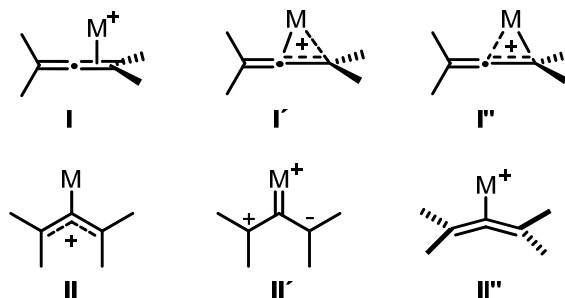


Figura 11. Diferentes tipos de coordinación metal-aleno

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.^{122,123}

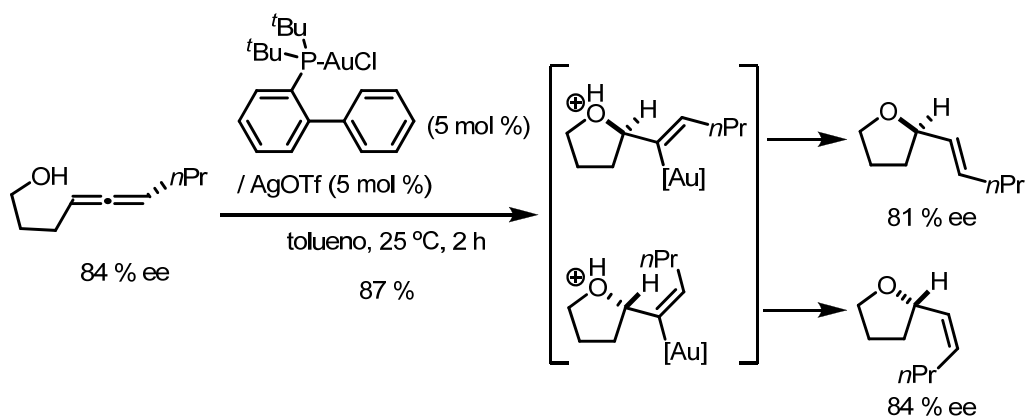
Los alenos activados por estos complejos de Au y Pt pueden experimentar el ataque de distintos tipos de nucleófilos, tanto grupos alcohol o agua, como de otros nucleófilos de nitrógeno o incluso carbonados.

El grupo de Widenhofer trabaja intensamente en este campo y 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 heterociclos que conservan la quiralidad presente en el aleno (Esquema 113).¹²⁴

¹²² a) Funami, H.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 909. b) Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912. c) ref 17b: Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6398. d) Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442. e) ref 16a: Zhang, G.; Catalano, V. J.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358. f) Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.

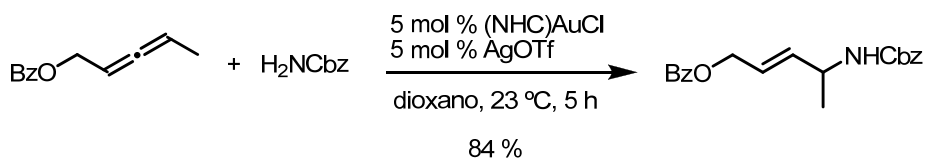
¹²³ Para revisiones recientes sobre catálisis con platino y oro, incluyendo reacciones con alenos, ver: a) Jimenez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333. b) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395. c) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. d) Marion, 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) ref 119b: Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410. g) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. h) Widenhofer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555. i) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387.

¹²⁴ Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhofer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.



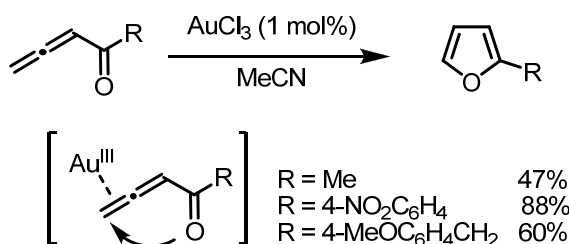
Esquema 113. Hidroalcoxilación de alenos conservando la quiralidad

El grupo de Widenhoefer también ha publicado recientemente una reacción de hidroaminación de alenos intermolecular, de este modo se obtienen diferentes carbamatos de forma regio y diastereoselectiva (Esquema 114).¹²⁵



Esquema 114. Hidroaminación intermolecular catalizada por oro

Otro ejemplo de este tipo de transformaciones, basadas en la activación del aleno, son las cicloisomerizaciones de cetonas alílicas para obtener furanos, las cuales ocurren probablemente a través del intermedio que se muestra en el Esquema 115.¹²⁶ Hashmi y colaboradores han podido demostrar que la reacción tiene lugar mucho más rápidamente cuando se utiliza AuCl₃ en acetonitrilo como precatalizador, en lugar de usar las tradicionales sales de plata con las que ya se conocía este proceso.



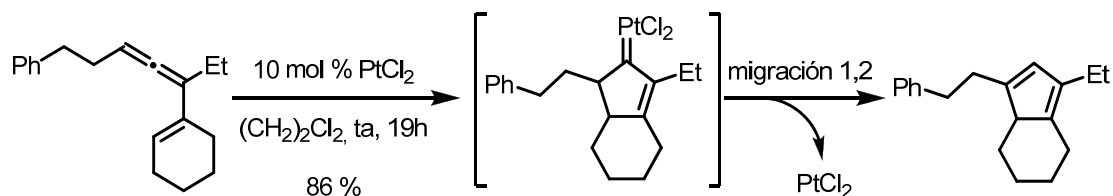
Esquema 115. Cicloisomerización de cetonas alílicas para obtener furanos catalizada por oro.

A la vista de estos avances 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

¹²⁵ Kinder, R. E.; Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3157.

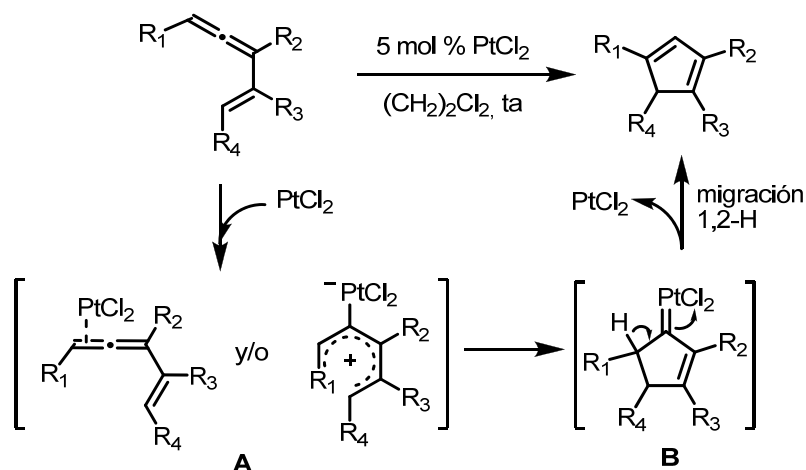
¹²⁶ Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J. -K.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2285.

preparación¹²⁷ y también debido a la fácil migración de sus dobles enlaces endocíclicos.¹²⁸ 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 116.^{121a}



Esquema 116. Reacción tándem ciclación-expansión de anillo catalizada por PtCl₂ a partir de 1,2,4-trienos

El mecanismo propuesto se muestra en el Esquema 117, se genera un intermedio catiónico pentadienílico de tipo **A**, por complejación del 1,2,4-trieno con la sal de Pt (II). Éste, evoluciona a una especie carbénica **B** a través de una electrociclación 4π de tipo Nazarov. Finalmente, este carbeno de platino **B** experimenta una migración 1,2 de hidrógeno con eliminación de PtCl₂ para dar lugar al producto final de reacción y regenerar el catalizador.



Esquema 117. Hipótesis mecanística de la ciclación de 1,2,4-trienos catalizada por platino

De forma simultánea, en el mismo número de la revista *Angewandte Chemie*, el grupo de Toste publicó un trabajo muy similar en el que llevaban a cabo estas mismas ciclaciones utilizando como catalizadores complejos de oro(I), en lugar de

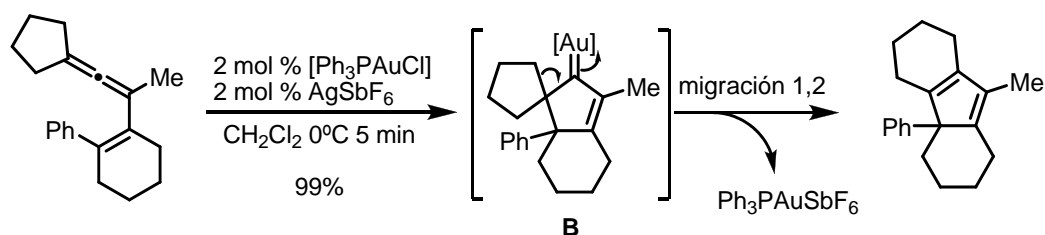
¹²⁷ a) Quindt, V.; Saurenz, D.; Schmitt, O.; Schär, M.; Dezember, T.; Wolmershäuser, G.; Sitzmann, H. J. *Organomet. Chem.* **1999**, 579, 376, y sus referencias. b) Rausch, B. J.; Gleiter, R.; Rominger, F. J. *Organomet. Chem.* **2002**, 658, 242.

¹²⁸ a) Venier, C. G.; Casserly, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2808. b) Duan, Z.; Sun, W. -H.; Liu, Y.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7471. c) Fang, H.; Zhao, C.; Li, G.; Xi, Z. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3779, y sus referencias. d) Zhou, S.; Yan, B.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4006. e) Datta, S.; Odedra, A.; Liu, R. -S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11606.

¹²¹ a) Funami, H.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 909.

platino(II).^{121b} 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 mol %. Un ejemplo del trabajo realizado por el grupo de Toste se puede ver en el Esquema 118, 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 (**B**) que puede ser llamada “carbeno de oro”, “carbenoide” o “carbocatión estabilizado por oro” como resultado del potencial del oro para retrodonar densidad electrónica. 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. Recientemente, el tipo de enlace ha sido descrito como un medio-doble enlace.¹²⁹ A pesar de que cálculos teóricos de alto nivel podrían arrojar más luz sobre la descripción exacta (que generalmente difiere de un caso a otro) no es útil hacer grandes distinciones entre las diferentes formas. 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.¹³⁰



Esquema 118. Ciclación de sistemas 1,2,4-triénicos catalizada por complejos de oro. [Au]= Au⁺-PPh₃

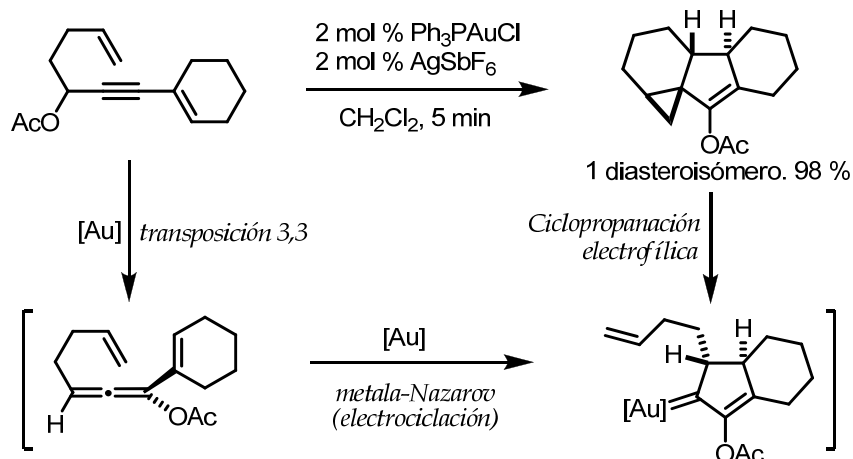
El grupo de Max Malacria publicó una reacción, similar a la descrita por Toste e Iwasawa, que se trataba de un proceso tándem consistente en una transposición 3,3 de un acetato propargílico a un aleno, y una ciclación de Nazarov, ambos procesos catalizados por oro (I). Por último, el ciclo catalítico se cierra mediante una reacción de ciclopropanación intramolecular de una olefina con el carbeno de oro generado, obteniéndose el sistema tetracíclico dibujado en el Esquema 119.¹³¹

¹²¹ b) Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912.

¹²⁹ 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.

¹³⁰ a) Ref. 119b: Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410. b) Alcarazo, M.; Lehmann, C. W.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Nature Chemistry*, **2009**, *1*, 295. c) Ref. 119a: Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature*, **2007**, 395

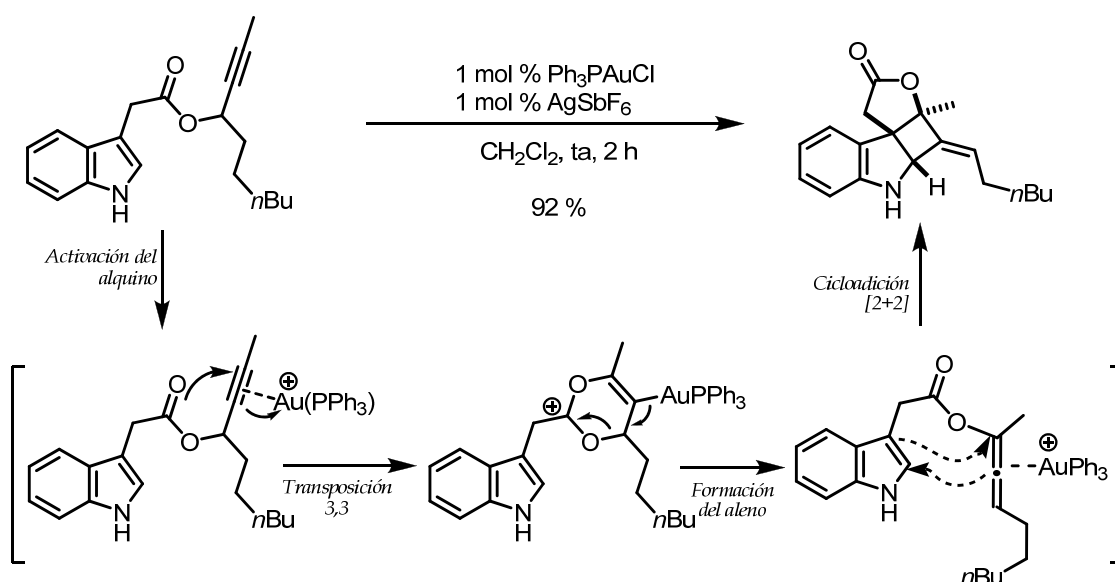
¹³¹ Lemièrre, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Fukuyama, T.; Dhimane, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2207.



Esquema 119. Ciclación tándem / ciclopropanación electrofílica catalizada por oro

Reacciones de cicloadición de alenos catalizadas por complejos de platino y oro

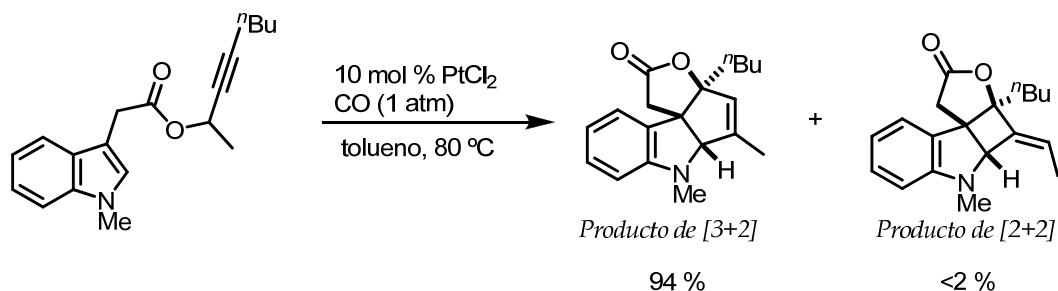
Los complejos de oro y platino no solo catalizan adiciones nucleófilas, cicloisomerizaciones o electrociclaciones de alenos, sino que también los activan de forma que pueden llevarse a cabo reacciones de cicloadición. En el ejemplo que se muestra en el Esquema 120 se presenta una reacción llevada a cabo en el grupo de Liming Zhang en la que parten de un acetato propargílico que da lugar a un aleno a través de una transposición 3,3 catalizada por oro. A continuación, el aleno resultante es activado por el oro para dar una especie catiónica que experimenta una cicloadición [2+2] con el indol, reacción que, probablemente, transcurre por etapas.^{121f}



Esquema 120. Cicloadición [2+2] entre un aleno y un doble enlace

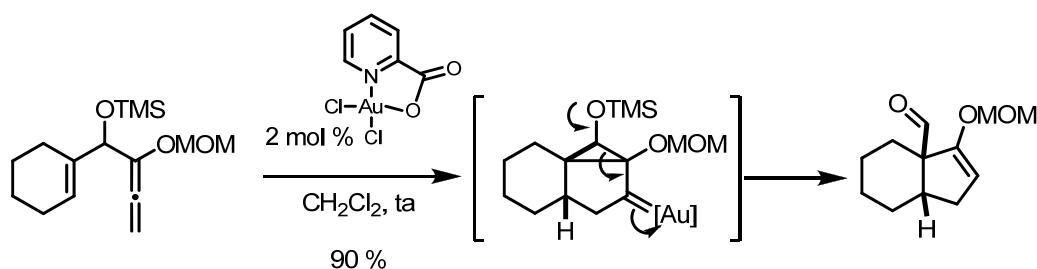
^{121 f} Zhang, L. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.

Continuando con sus investigaciones en este campo, Zhang observó que podía modularse la reactividad de los alenos en función del complejo metálico al que se enfrentasen. De este modo, comprobaron que los mismos sustratos que daban la reacción de [2+2] descrita anteriormente proporcionaban un nuevo producto de cicloadición [3+2] cuando se utilizaba PtCl_2 como catalizador en combinación con CO (Esquema 121). También se comprobó que la reacción no transcurría en presencia de ácidos de Brønsted y que otros catalizadores de Au, con distintos ligandos, daban mezclas de los dos productos [2+2] y [3+2].^{16a}



Esquema 121. Reacción de acetatos propargílicos con indoles

Por tanto, este es un nuevo ejemplo del uso de alenos como componentes 3C en reacciones de cicloadición catalíticas. A la vista de esta nueva reactividad en el grupo de L. Zhang, desarrollaron recientemente un nuevo tipo de cicloadición [3+2] entre un aleno rico en electrones (3C) y un alqueno (2C), reacción que transcurre con muy buen rendimiento y total diastereoselectividad (Esquema 122). El mayor inconveniente de estas reacciones es que tienen un alcance limitado debido a la necesidad de preparar precursores muy concretos.^{17b}



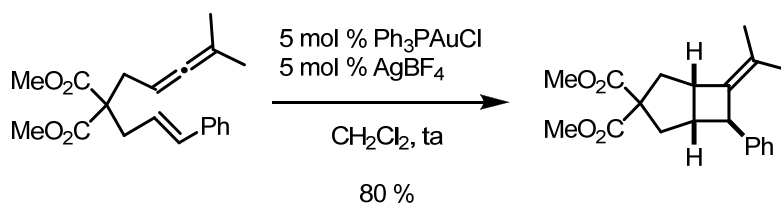
Esquema 122. Primera reacción de cicloadición [3+2] entre alenos y alquenos catalizada por oro

Finalmente, el grupo de Toste, publicó una reacción de cicloadición entre alenos y alquenos en la que obtenía ciclobutanos provenientes de procesos [2+2] como se muestra en el Esquema 123.¹³²

¹⁶ a) Zhang, G.; Catalano, V. J.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358.

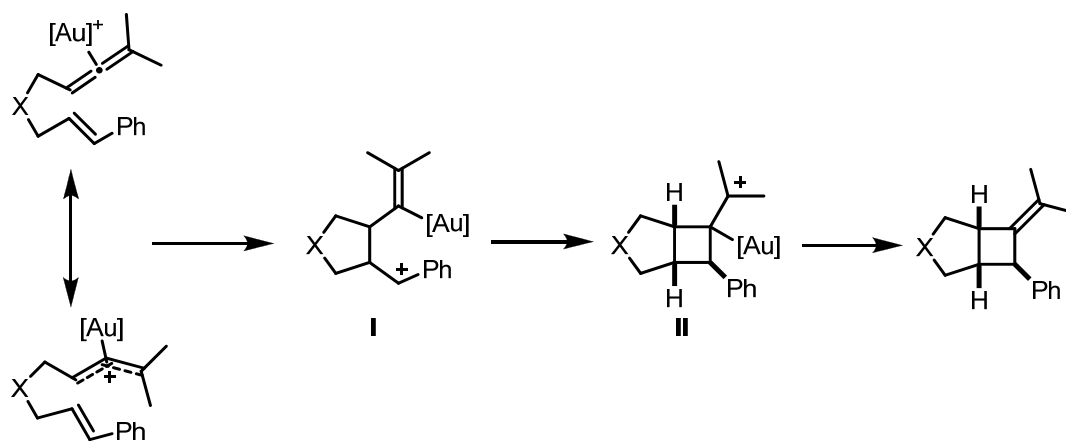
¹⁷ b) Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6398.

¹³² Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402.



Esquema 123. Cicloadición [2+2] entre alenos y alquenos

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 I, 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 ciclobutano producto de reacción (Esquema 124).

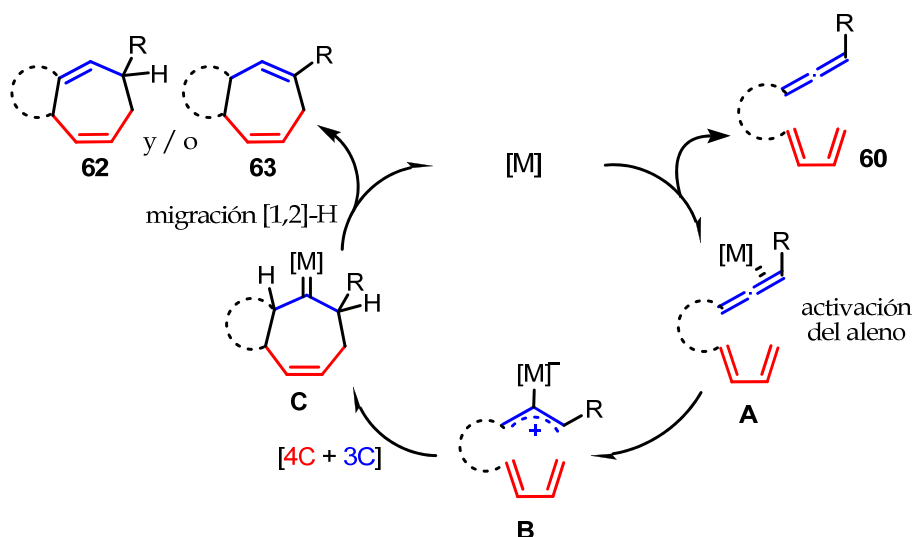


Esquema 124. Hipótesis mecanística para la cicloadición [2+2] a través de intermedios carbocatiónicos.
[Au] = [Ph₃PAu]⁺

2. Objetivo y planteamiento

Las publicaciones anteriormente mencionadas sobre el uso de complejos de platino y oro para inducir reacciones de alenos a través de intermedios metálicos de tipo catiónico, nos hicieron pensar en la posibilidad de usar los alenos como componentes de tres carbonos en una cicloadición [4C+3C] con dienos.

Nuestra hipótesis mecanística de trabajo (Esquema 125) consistía en una activación inicial del aleno por parte del complejo metálico, para formar el intermedio tipo "catión alílico" (B), que podría reaccionar con el dieno dando una cicloadición [4C(4π)+3C(2π)]. El metal-carbeno resultante (C) podría dar lugar a una migración 1,2 de hidrógeno para obtener, de este modo, el ciclo de siete miembros deseado y regenerándose el catalizador.



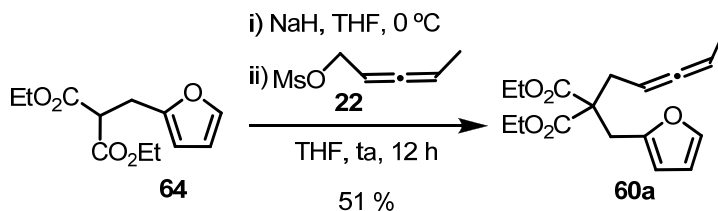
Esquema 125. Hipótesis mecanística para una cicloadición [4C+3C] aleno-dieno. [M] = complejo de Pt(II) o Au (I o III)

3. Reacciones de cicloadición [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por PtCl₂

3. 1 Resultados y Discusión

Preparación de un sustrato modelo

Para comprobar la viabilidad del proceso se preparó el aleno-furano **60a**. Decidimos utilizar este sustrato modelo con un furano, como dieno debido a los múltiples precedentes sobre su uso en cicloadiciones [4+3] con cationes oxoalílicos. Para sintetizar este compuesto se alquiló malonato de etilo con 2-bromometilfurano, preparado previamente por tratamiento de furfural alcohol con PBr₃. Posteriormente se alquiló el malonato obtenido (**64**) con el mesilato **22**, sintetizado, a su vez, tal como se indicó anteriormente en el capítulo I (Esquema 126).

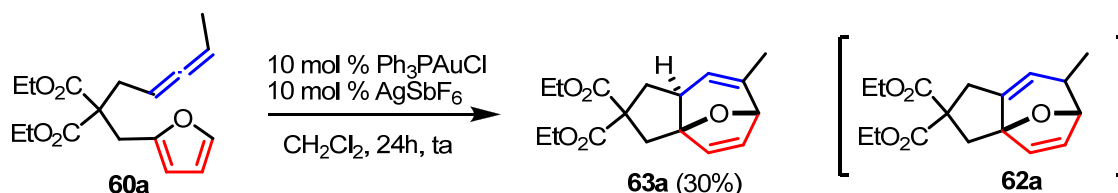


Esquema 126. Síntesis del compuesto **60a**

El compuesto **60a** se enfrentó primero con diferentes complejos de oro. Las reacciones se monitorizaron con GC-MS y la eficacia de los catalizadores se analizó mediante ¹H-RMN de los crudos de reacción. Se pudo tener una idea de los rendimientos de los productos utilizando 1,2,3-trimetoxibenceno como patrón interno.

El tratamiento de **60a** con un 10 % del catalizador generado a partir de Ph₃PAuCl y AgSbF₆¹³³ en CH₂Cl₂ dio lugar, después de 24 horas a temperatura ambiente, al aducto de [4C+3C] **63a** que se pudo aislar con un 30 % de rendimiento (65 % de conversión, Esquema 127). A pesar del bajo rendimiento obtenido en este caso, este resultado demostraba nuestra hipótesis sobre la viabilidad de la cicloadición [4C+3C] entre alenos y dienos con catalizadores de Au(I). Cabe destacar, además, la diastereo- y regioselectividad de la transformación ya que no se pudo identificar en la mezcla de reacción ningún otro diastereoisómero u otro producto proveniente de la migración 1,2 del otro hidrógeno (**62a**).

¹³³ a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402. b) Reetz, M. T.; Sommer, K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485.

Esquema 127. Cicloadición [4+3] del aleno-furano **60a** catalizada por oro

Realizamos a continuación una optimización de las condiciones de reacción (Tabla 13). Al aumentar la temperatura a 40 °C o a 75 °C (usando tolueno en lugar de CH₂Cl₂) se obtuvieron peores rendimientos de **63a** (entradas 2 y 3). Por otra parte, cuando la reacción se realizó en tolueno a reflujo, se obtuvo una mezcla del producto **63a** junto con productos secundarios provenientes de una cicloadición [4+2] para dar **65a** (mezcla *exo/endo* 3.5 : 1, entrada 4).

Tabla 13. Estudios preliminares de la cicloadición [4C+3C] de **60a** con complejos de oro

Entrada ^[a]	[M]	Productos (63a : 65a) ^[b]	T (°C)	Tiempo (h)	63a (%)	65a (%) ^[c]
1	[Ph ₃ PAuCl]/AgSb ₆	1 : 0	24	24	30 ^[d]	0
2	[Ph ₃ PAuCl]/AgSb ₆	1 : 0	40	24	25 ^[e]	0
3	[Ph ₃ PAuCl]/AgSb ₆	1 : 0	75	6	10 ^[f]	0
4	[Ph ₃ PAuCl]/AgSb ₆	1 : 6.2	110	6	<5	25
5	AuCl ₃	1 : 0	40	24	26 ^[g]	0
6	AuCl	1 : 0	40	24	5 ^[h]	0
7	AuCl ₃	1 : 6.1	110	8	8	57
8	AuCl	1 : 19	110	8	<5	89 ^[i]

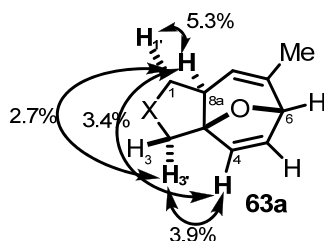
[a] Condiciones: **60a** (0.1-0.2M), 10 mol% [M]. Las reacciones a 23°C o 40°C se llevaron a cabo en CH₂Cl₂. A otras temperaturas se utilizó tolueno. Conversión >99% a menos que se especifique otra cosa. [b] Relación de los productos determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. [c] Determinado por ¹H-RMN utilizando un patrón interno de 1,2,3-trimetoxibenceno. [d] 65% de conversión. [e] 55% de conversión. [f] 77% de conversión. [g] 66% de conversión. [h] 10% de conversión. [i] Rendimiento aislado de **65a**.

Experimentos de control, en ausencia del catalizador nos confirmaron que el producto de cicloadición [4+2] **65a** se formaba como resultado de una reacción térmica de Diels-Alder en la que el catalizador no estaba involucrado. En concreto, se realizaron experimentos de control en los que se calentó **60a** y se comprobó que la formación del

producto **65a** tenía lugar de forma térmica, lo cual sugiere que el metal no cumpliría ningún papel en su formación. La cicloadición de Diels-Alder requiere temperaturas mayores de 70 °C y la relación entre los aductos *exo/endo* sin complejo metálico es comparable a la relación obtenida en su presencia (3.5 : 1).

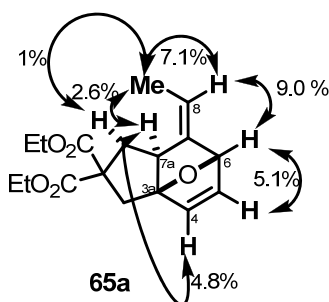
Por otra parte, el uso de otros catalizadores de oro como AuCl o AuCl₃¹³⁴ dio lugar a conversiones bajas a temperaturas moderadas (< 40 °C), mientras que calentando a 110 °C se obtuvo el producto de Diels-Alder **65a** de forma mayoritaria (Tabla 13, entradas 5-8).

Estos dos productos, **63a** y **65a**, se caracterizaron mediante el análisis minucioso de sus espectros de RMN mono y bidimensionales (HMBC, HMQC, NOESY). En el caso concreto de **63a** fue determinante la presencia de NOE entre H₄ y H₈, ya que solamente es compatible con la estereoquímica correspondiente al cicloaducto *exo*. Además, los NOEs entre H₄-H_{3'}, H_{3'}-H_{8a} y H₁-H₈ también garantizan esta estereoquímica (Esquema 128).



Esquema 128. NOEs observados en el producto de cicloadición [4+3] **63a**

En el caso del producto de Diels-Alder **65a** la observación de NOE entre H₄ y H₇ solo es compatible con la estereoquímica correspondiente al cicloaducto *exo*. Además la fuerte señal de NOE entre H₈ y H₆ y los NOEs del grupo metilo determinan la regioquímica del alqueno de forma unívoca.



Esquema 129. NOEs observados en el producto de Diels Alder térmica **65a**

Como se mencionó anteriormente, la reacción de cicloadición parece ser totalmente diastereoselectiva proporcionando exclusivamente el cicloaducto *exo*. Esta

¹³⁴ Ejemplos de activación de alenos con estos catalizadores: a) Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485, y sus referencias. b) Sromek, A. W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500, y sus referencias.

estereoquímica se puede explicar si la reacción de cicloadición transcurre a través de un estado de transición concertado de tipo extendido o *exo* (Figura 12).¹⁰⁹

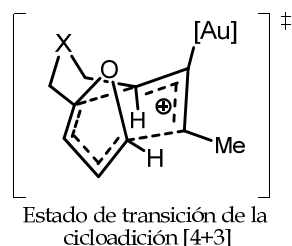


Figura 12. Estado de transición tipo *exo* para la reacción de cicloadición concertada [4C+3C]

Con el objetivo de mejorar el rendimiento de esta reacción modelo, decidimos investigar la posibilidad de realizarla con catalizadores de platino (II).^{16a,121a} Empezamos estudiando el comportamiento del PtBr₂ a 110 °C y comprobamos que el producto de Diels-Alder era el que se formaba de manera muy mayoritaria, solamente apreciándose trazas del cicloaducto **63a** al analizar cuidadosamente el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. Todavía fue peor el resultado obtenido al tratar **60a** con el catalizador formado a partir de la mezcla de [PtCl₂(C₂H₄)₂] y la fosfina P(*p*-C₆H₄CF₃)₃ (entrada 2), catalizador que, sin embargo, proporciona resultados muy buenos en procesos de hidroaminación de alenos.¹³⁵ En nuestro caso, el único producto obtenido fue **65a**, que se pudo aislar con un rendimiento del 82 %. Adicionalmente, observamos que tanto el PtCl₄ como el PtCl₂ proporcionaban mezclas de **63a** y **65a** (Tabla 14, entradas 3 y 4) aunque con mayores proporciones de **63a** que en el caso del PtBr₂ (Tabla 14, entradas 3 y 4). Por otra parte, la realización de la reacción a temperaturas más bajas para evitar los procesos de Diels-Alder competitivos, no proporcionó ninguna ventaja, ya que las conversiones obtenidas fueron muy bajas, incluso después de varias horas de reacción.

Era conocido, a través de trabajos de Fürstner,¹³⁶ que determinadas reacciones catalizadas por Pt(II) podían acelerarse si se realizaban bajo una atmósfera de CO. Por ello, decidimos ensayar estas condiciones en la cicloadición de **60a**, catalizada por PtCl₂. Así, tras 1 hora de reacción a 110 °C, observamos la desaparición completa de **60a** y la formación de **63a** como único producto importante de reacción, que se pudo aislar con un rendimiento del 45 % (Tabla 14, entrada 5).¹³⁷ Por tanto, el uso de una atmósfera

¹⁰⁹ Revisiones: 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.

^{16a} Zhang, G.; Catalano, V. J.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358.

¹²¹ a) Funami, H.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 909.

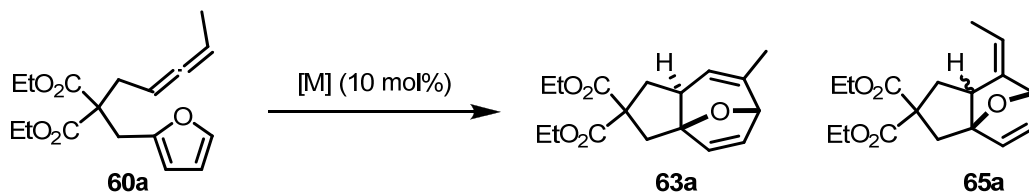
¹³⁵ Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhofer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.

¹³⁶ Trabajo pionero en aceleración con CO de reacciones de cicloadición catalizadas por PtCl₂: a) Fürstner, A.; Davies, P. W.; Gress, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244.

¹³⁷ El resto del balance de masa corresponde a productos secundarios acíclicos.

de CO, nos permite acelerar el notablemente el proceso, evitando la formación del subproducto **65a**, resultado del proceso secundario de Diels-Alder.

Tabla 14. Estudios preliminares de la cicloadición [4C+3C] de **60a** con complejos de platino

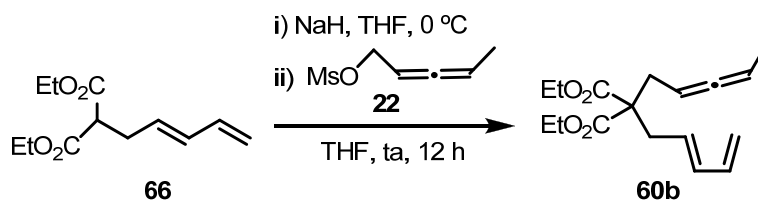


Entrada ^[a]	[M]	Productos (63a : 65a) ^[b]	T (°C)	Tiempo (h)	63a (%)	65a (%) ^[c]
1	PtBr ₂	1 : 45	110	8	<5	78
2	[PtCl ₂ (C ₂ H ₄) ₂]/ P(<i>p</i> -C ₆ H ₄ CF ₃) ₃	0 : 1	110	8	0	82
3	PtCl ₄	1 : 4.4	110	8	10	57
4	PtCl ₂	1 : 3.4	110	8	17	73
5	PtCl ₂ / CO (1 Atm)	1 : 0	110	1	45 ^[d]	0

[a] Condiciones: **60a** (0.1-0.2M), 10 mol% [M]. Las reacciones a 23°C o 40°C se llevaron a cabo en CH₂Cl₂. A otras temperaturas se utilizó tolueno. Conversión >99% a menos que se especifique otra cosa. [b] Relación de los productos determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. [c] Determinado por ¹H-RMN utilizando un patrón interno de 1,2,3-trimetoxibenceno. [d] Rendimiento aislado de **63a**.

Una vez demostrada la viabilidad de las cicloadiciones [4+3] con **60a**, decidimos estudiar el comportamiento del sustrato **60b**, que tiene un dieno acíclico. Este carácter acíclico debería dificultar las cicloadiciones [4+2] competitivas que observamos en **60a**, y por ello quizás se podrían mejorar los resultados de la cicloadición deseada.

Este compuesto se sintetiza de manera sencilla mediante la alquilación del dieno **66** con el mesilato **22** como se refleja en el Esquema 130.¹³⁸

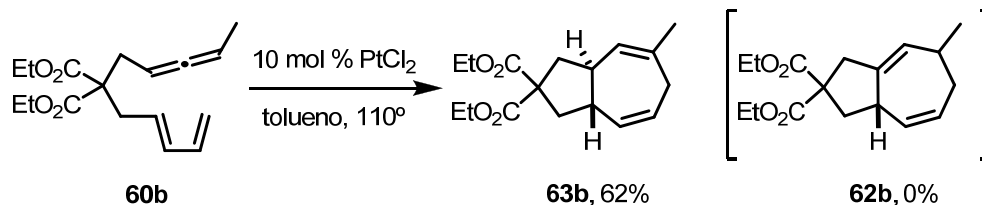


Esquema 130. Síntesis del compuesto **60b**

El calentamiento de **60b**, con un 10 % de PtCl₂, produjo el biciclo **63b** con un rendimiento del 62 %. Además, no observamos ningún cicloaducto de Diels-Alder derivado de **60b**, probablemente debido a la mayor barrera energética de estas

¹³⁸ El (*E*)-dietil 2-(penta-2,4-dienil)malonato (**66**) se preparó como se describe en: Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201.

cicloadiciones cuando se utilizan dienos acíclicos no activados, como es el caso. Cabe resaltar también que el proceso fue totalmente diastereoselectivo observándose exclusivamente el producto con fusión *trans* entre los anillos de 5 y 7 miembros. La reacción fue, además, completamente regioselectiva ya que la formación del regioisómero **62b**, resultado de la otra migración 1,2 de H posible, no fue detectada.

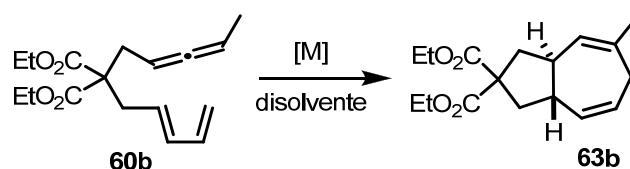


Esquema 131. Cicloadición de **60b** para dar **63b**

La reacción puede realizarse a 80 °C, aunque el tiempo necesario para que se complete aumenta considerablemente (Tabla 15, entrada 2). Por otra parte, el uso de atmósfera de CO trajo consigo cierta mejora en el rendimiento de **63b** (entrada 3) pero se decidió no utilizarlo, fundamentalmente por los inconvenientes de tipo práctico que conlleva.

También se probaron otras sales de platino como PtCl₄ y PtBr₂ dando lugar a conversiones muy bajas o a mezclas complejas de reacción. Finalmente, el uso de complejos de oro como AuCl, AuCl₃ o Ph₃PAuCl/AgSbF₆ no produjo ninguna mejora en el rendimiento de esta cicloadición.

Tabla 15. Estudios preliminares de la cicloadición [4C+3C] de **60b** con complejos de oro y platino



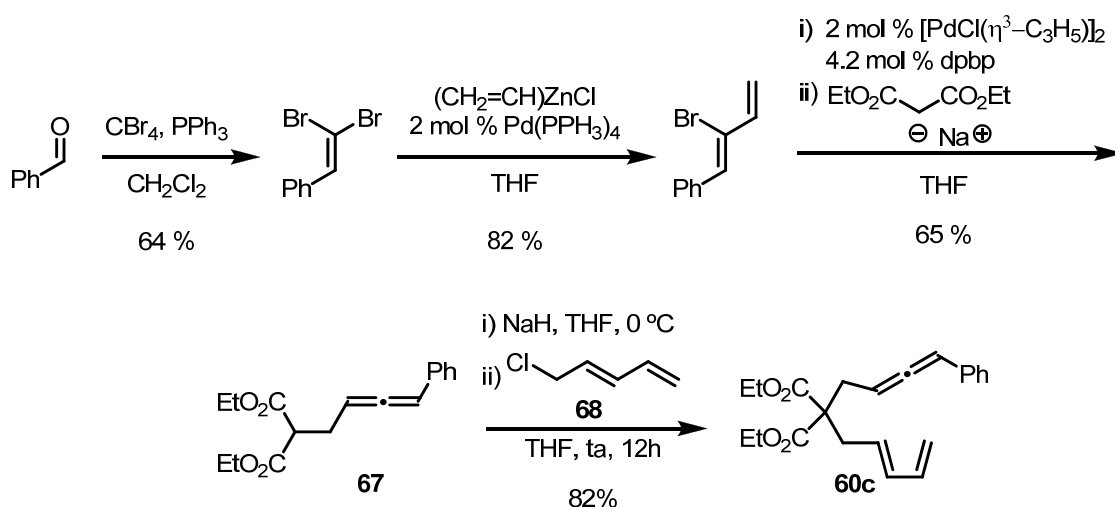
Entrada	[M] (10 mol%)	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	Conv. (%) ^[a]	63b ^[b]
1	PtCl ₂	tolueno	110	5	88	65 ^[c]
2	PtCl ₂	tolueno	80	24	80	65
3	PtCl ₂ / CO	tolueno	110	3	88	79
4	PtCl ₂	(CH ₂) ₂ Cl ₂	80	24	80	63
5	PtCl ₂	(CH ₂) ₂ Cl ₂	23	4	0	0
6	PtCl ₄	tolueno	110	5	83	64
7	PtBr ₂	tolueno	110	5	70	53
8	AuCl	tolueno	110	24	7	0
9	AuCl ₃	(CH ₂) ₂ Cl ₂	80	15	15	6
10	Ph ₃ PAuCl/AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	23	48	46	17

[a] Conversión determinada por cromatografía de gases. [b] Determinado por cromatografía de gases.

[c] Rendimiento aislado.

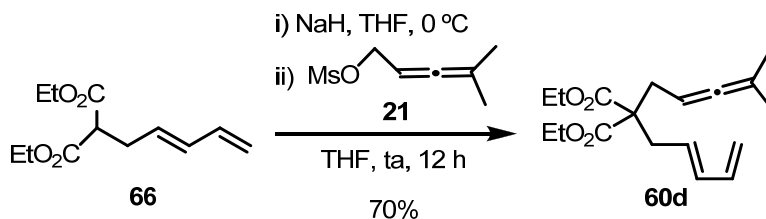
Influencia de la sustitución en el aleno

Una vez demostrada la posibilidad de realizar estas cicloadiciones con rendimientos moderados utilizando dienos acíclicos, decidimos estudiar la influencia del aleno. Para ello, preparamos primeramente un sustrato en el que el aleno se encontraba sustituido con un fenilo en su posición terminal (**60c**), mediante alquilación del malonato de fenilaleno **67** con el cloropentadieno **68**. El compuesto **67** se preparó a su vez 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 132)¹³⁹



Esquema 132. Preparación del sustrato **60c**

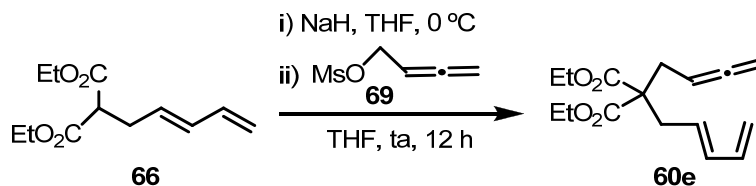
Para preparar el sustrato **60d** en el que el aleno está disustituido en su posición terminal por dos grupos metilo se utilizó el mismo procedimiento utilizado previamente para la síntesis del sustrato **60b**, pero utilizando el mesilato **21** en lugar de **22** (Esquema 133).



Esquema 133. Preparación del sustrato **60d**

¹³⁹ Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1042.

El aleno-dieno **60e**, sin sustituyentes en la posición terminal del aleno, se preparó de una forma equivalente a partir del correspondiente mesilato **69** (Esquema 134).



Esquema 134. Preparación del sustrato **60e**

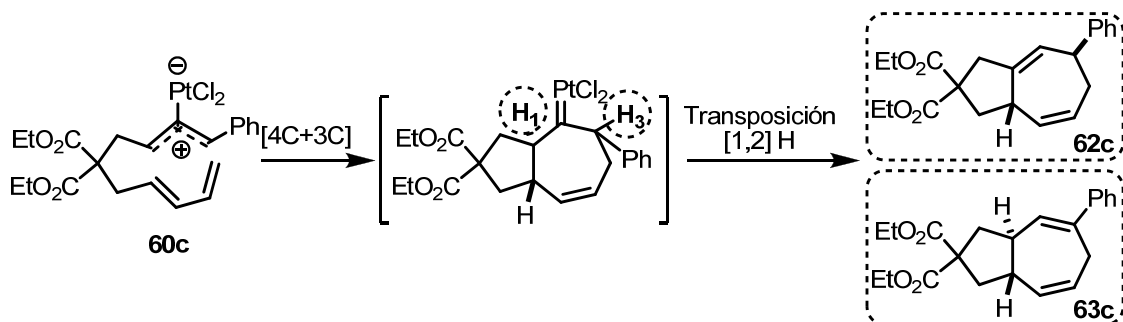
Como se puede observar en los resultados presentados en la Tabla 16, el sustrato **60c**, que tiene un fenilo en el aleno, dio lugar a una cicloadición [4C+3C] muy eficaz obteniéndose, en este caso, los dos regioisómeros **62c** y **63c** en una proporción 4 : 6 y con un rendimiento global del 95 % (entrada 1). Disminuyendo la temperatura a 65 °C se obtuvo una mejor regioselectividad, formándose **62c** y **63c** en una proporción 3 : 7 y con un rendimiento global del 87 % (entrada 2). A temperaturas más bajas la reacción no se completa.

Tabla 16. Estudio del efecto de la sustitución en el aleno sobre la reacción de cicloadición [4+3]

Entrada ^[a]	Sustrato 60	Producto(s)	T(°C)	t(h)	Rend. ^[b]
1			110	5	95 ^[c]
2	60c	62c y 63c	65	12	87 ^[d]
3			110	2	92
4	60d	62d	110	12	90 ^[e]
5	60d	62d	23	18	95
6	60d	62d	23	2	98 ^[f]
7		---	110	12	---

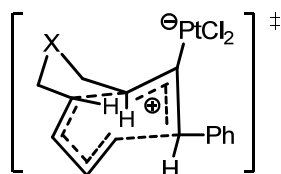
[a] Condiciones: **60** (0.1-0.2 M) en tolueno 110°C, 10 mol% PtCl₂ a menos que se especifique otra cosa. Conversión >99% (determinada por ¹H-RMN). [b] Rendimiento de producto aislado. [c] Rendimiento combinado de la mezcla de **62c** y **63c** (4:6). Relación entre los productos determinada por ¹H-RMN del crudo de reacción. [d] Relación **62c/63c** = 3:7. [e] 2 mol% de PtCl₂. [f] Reacción llevada a cabo bajo atmosfera de CO (1 Atm).

La formación de los dos productos isoméricos **62c** y **63c**, en la cicloadición de **60c**, se debe a que se producen dos migraciones 1,2 de hidrógeno diferentes, H₁ y H₃.



Esquema 135. Posibles migraciones 1,2 de hidruro que pueden tener lugar

De todos modos, el paso de cicloadición [4+3] es común y transcurre a través de un estado de transición tipo *exo*, en el que el catión alílico adquiere una conformación en W, que determina la esterequímica del carbono que tiene en α el grupo fenilo, en el producto **62c** (Esquema 136).



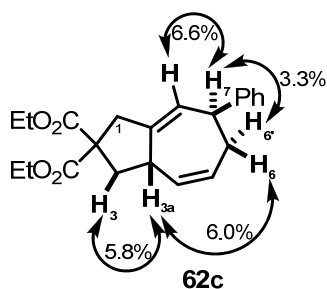
Estado de transición para **60c**

Esquema 136. Estado de transición tipo *exo* para **60c**

Los alenos con dos sustituyentes alquilo en su posición terminal son excelentes componentes para la cicloadición. Así, la reacción de **60d** con PtCl₂ (10 mol%) proporcionó el cicloaducto **62d** tras solamente 2 horas a 110 °C y con un 92 % de rendimiento (Tabla 16, entrada 3). Además, hay que resaltar que la carga del catalizador pudo reducirse hasta un 2 %, sin afectar a la eficiencia del proceso (entrada 4). La cicloadición de **60d** también pudo llevarse a cabo a temperatura ambiente obteniéndose un 95 % de **62d** después de 18 horas (entrada 5). Si se hace bajo atmósfera de CO se puede reducir este tiempo de forma considerable, obteniéndose el producto deseado tras 2 horas a temperatura ambiente con un rendimiento del 98 % (entrada 6).

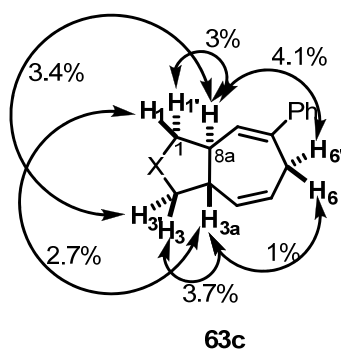
La facilidad con que **60c** y **60d** dan la cicloadición en comparación con **60b**, podría estar relacionada con la mayor estabilidad del hipotético catión alílico metálico (especie **B**, Esquema 125) generado en la activación del aleno con el PtCl₂. Consistente con esta hipótesis, el sustrato **60e**, que contiene un aleno sin sustituyentes en la posición terminal, no dio lugar a la cicloadición [4C+3C] en condiciones estándar (entrada 7). La reacción condujo, en este caso, a una mezcla compleja de productos junto con una pequeña proporción de un producto de cicloadición [4+2]. Esta cicloadición debe ser un proceso catalizado por PtCl₂ ya que el calentamiento de **52e** en ausencia del catalizador no da lugar al producto [4+2], incluso a temperaturas altas como 150 °C.

Todos estos productos se identificaron mediante el análisis de sus espectros de RMN mono y bidimensionales (HMBC, HMQC, NOESY, etc). En el caso concreto de **62c**, la observación de unas señales importantes de NOE entre H₃-H_{3a} y H_{3a}-H₆ confirma que los tres hidrógenos están en *cis*. NOE entre H₇ y H_{6'} junto con la ausencia de NOE entre H₇ y H₆, H_{3a} o H₃ determinan la esteoquímica en la posición C₇ (ver Esquema 137).



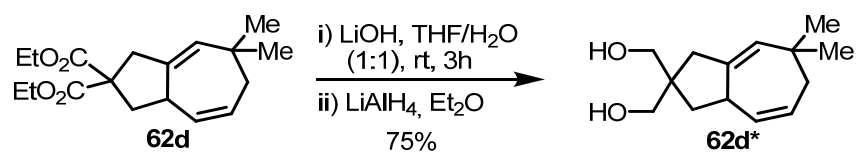
Esquema 137. Señales de NOE observadas en **62c**

Para **63c**, debido a una superposición en las señales del espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ (500 MHz), la determinación de la esteoquímica se llevó a cabo utilizando C₆D₆ como disolvente. La observación de señales de NOE entre H_{3a}, H₃, H₆ y H₁ así como entre H_{8a}, H_{1'}, H_{3'} y H_{6'} solamente es compatible con una fusión *trans* de los anillos en el sistema bicíclico. También está de acuerdo con esto está la ausencia de NOE entre H_{8a} y H_{3a} (ver Esquema 138).



Esquema 138. NOEs observados en el producto **63c**

Adicionalmente, la confirmación de la estructura de **62d** también se obtuvo mediante la difracción de rayos X de un derivado inmediato, **62d*** (Figura 13), obtenido por reducción con LiAlH₄ de los carboxilatos geminales de **62d** (Esquema 139).



Esquema 139. Hidrólisis y reducción del producto **62d**

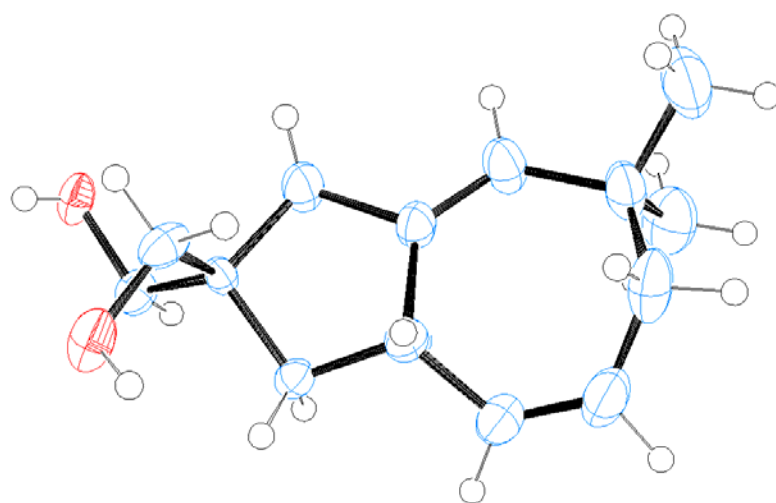
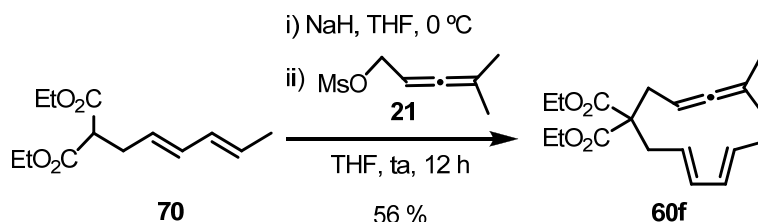


Figura 13. Imagen de difracción de rayos X del derivado 62d*

Influencia de la sustitución en el dieno

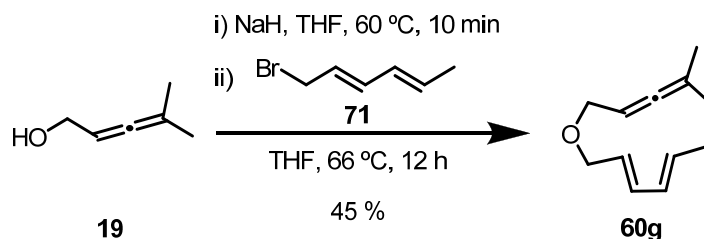
A continuación estudiamos el efecto de la sustitución del dieno sobre la reacción de cicloadición. Para ello, preparamos una serie de sustratos con dienos acíclicos sustituidos en diferentes posiciones.

El sustrato **60f**, con un metilo en la posición terminal de dieno se preparó por alquilación del diéster **70**¹⁴⁰ con el mesilato **21** (Esquema 140).



Esquema 140. Preparación del sustrato **60f**

Se preparó también un análogo al sustrato **60f** pero con un oxígeno en la cadena de unión aleno-dieno, para ver si el conector jugaba algún papel en la cicloadición. De este modo se sintetizó **60g** haciendo reaccionar al aleno **19** con el bromodieno **71**¹⁴⁰ como puede verse en el Esquema 141.



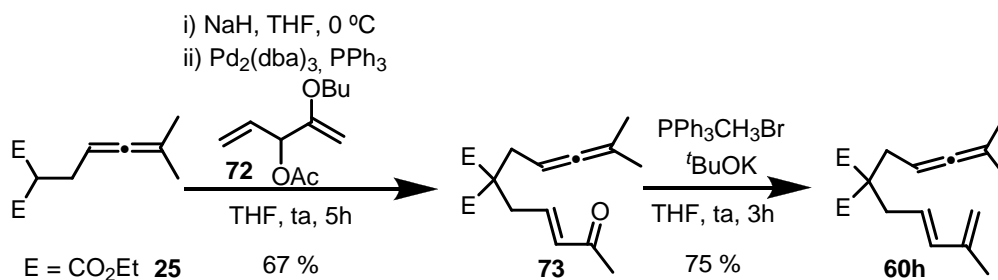
Esquema 141. Preparación del sustrato **60g**

También se prepararon los sustratos **60h** y **60i** que incorporan un metilo en la posición 2 y 3 del dieno, respectivamente. Para sintetizar el precursor **60h** se realizó primero una alquilación catalizada por paladio del aleno **25**¹⁴¹ con el dieno **72**.¹⁴² De este modo se obtuvo el aldehído α,β -insaturado **73**, sobre el que se realizó una reacción de Wittig para dar lugar a **60h**, con un rendimiento del 75 % (Esquema 142).

¹⁴⁰ El malonato de dietil 2-(2E,4E)-hexa-2,4-dienil **70** se preparó por alquilación del la sal sódica de malonato de dietilo con (2E,4E)-1-bromohexa-2,4-dieno, el cual se sintetizó como se describe en: Kim, T.; Mirafzal, G.; Liu, J.; Bauld, N. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7653.

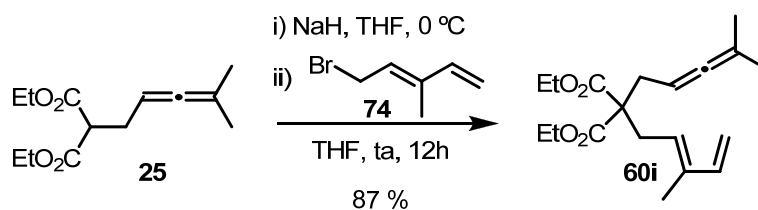
¹⁴¹ El malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienil) **25** se preparó a partir del alenil alcohol correspondiente (**19**) siguiendo el procedimiento descrito en: Franzen, J.; Löfstedt, J.; Falk, J.; Bäckvall, J. -E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14140.

¹⁴² El dieno **72** se preparó según está descrito en: Wender, P. A.; Dyckman, A. J.; Husfeld, C. O.; Kadereit, D.; Love, J. A.; Rieck, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10442.



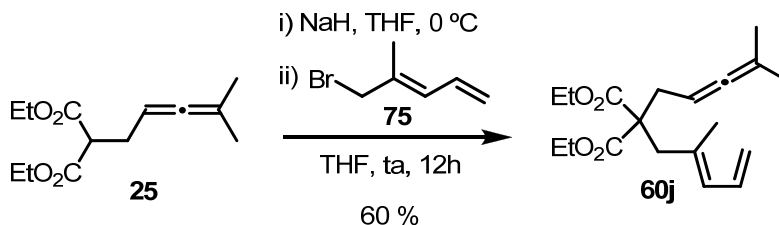
Esquema 142. Preparación del sustrato 60h

El isómero posicional **60i** se sintetizó por alquilación del aleno **25** con el bromodieno **74**,¹⁴³ de este modo se obtuvo con un rendimiento del 87%.



Esquema 143. Preparación del sustrato 60i

Por último se preparó un sustrato con un dieno sustituido en su posición interna, el compuesto **60j**, que se obtuvo con un rendimiento del 60 % mediante la alquilación del aleno **25** con el bromodieno **75**¹⁴⁴ (Esquema 144).



Esquema 144. Preparación del sustrato 60j

La cicloadición del sustrato **60f**, con un metilo en la posición terminal del dieno, dio lugar al cicloaducto de forma muy eficaz y completamente estereoselectiva (Tabla 17, entrada 1). La reacción del compuesto análogo con oxígeno en la cadena de unión aleno-dieno también procedió y dio el producto deseado con un rendimiento del 62 %, de lo cual se puede concluir que el conector en la cadena no es demasiado influyente (entrada 2).

Las reacciones son completamente diastereoselectivas y la estereoquímica que se obtiene es consistente con un proceso de cicloadición concertado a través de un estado

¹⁴³ (*E*)-5-Bromo-3-metilpenta-1,3-dieno (**74**) es un compuesto conocido y se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en: Shing, T.; Zhu, X.; Yeung, Y. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5489.

¹⁴⁴ (*E*)-5-Bromo-4-metilpenta-1,3-dieno (**75**) se preparó a partir de acrilaldehído según el procedimiento descrito en: Piers, E.; Jung, G. L.; Ruediger, E. H. *Can J. Chem.* **1987**, *65*, 670. Ver también ref 40: Guías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026.

de transición tipo *exo* como los mostrados en la Figura 14.¹⁰⁹ Este modelo explica la diastereoselectividad observada en las cicloadiciones de **60b**, **60c**, **60f** y **60g**.

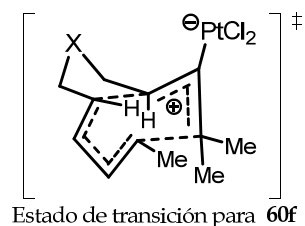


Figura 14. Estado de transición propuesto tipo *exo* para la cicloadición [4C+3C] de **60f** (X = C(CO₂Et))

Los aleno-dienos **60h** y **60i**, que están sustituidos en las posiciones internas del dieno reaccionan eficientemente dando lugar a los productos de cicloadición con buenos rendimientos (entradas 3 y 4).

Tabla 17. Efecto de la sustitución en el dieno sobre la reacción de cicloadición [4+3]

Entrada ^[a]	Sustrato 60	Producto(s)	T(°C)	t(h)	Rend. ^[b]
1			110	2	81
2			110	3	62
3			110	12	72
4			110	12	73
5		---	110	24	---[c]

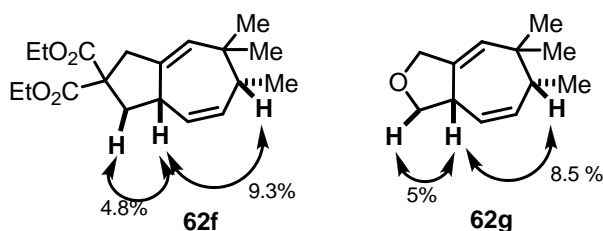
[a] Condiciones: **60** (0.1-0.2 M) en tolueno 110°C, 10 mol% PtCl₂. Conversión >99% (determinada por ¹H-RMN). [b] Rendimiento de producto aislado. [c] Se recupera la sustancia de partida. El uso de 1 atm de CO dio los mismos resultados.

Sin embargo, el aleno-dieno **60j**, que tiene un sustituyente metilo en la posición más interna del dieno, no experimenta la cicloadición. Cuando se calentó en tolueno a reflujo en presencia de PtCl₂ o de PtCl₂/CO (1 atm), se recuperó la sustancia de partida,

¹⁰⁹ Revisiones: 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.

incluso después de calentar durante 24 horas. Esto podría justificarse en base al mayor coste energético asociado con la adopción de la conformación *S-cis* del dieno, conformación imprescindible para la cicloadición, si ésta tiene lugar a través de un proceso concertado de tipo $4\pi + 2\pi$.

Los productos **62f-i** se identificaron mediante el análisis de sus espectros de RMN correspondientes. En el caso de **62f** debido a una superposición en las señales clave en el espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 , la determinación de la estereoquímica se llevó a cabo en C_6D_6 . Se asignó la estereoquímica de forma inequívoca debido a la presencia de NOE entre los protones que se señalan en el Esquema 145. Para el cicloaducto **62g** se observaron unas señales de NOE análogas.



Esquema 145. NOEs observados en **62f** y **62g**

Efecto de la presencia de un ciclo en la posición terminal del aleno

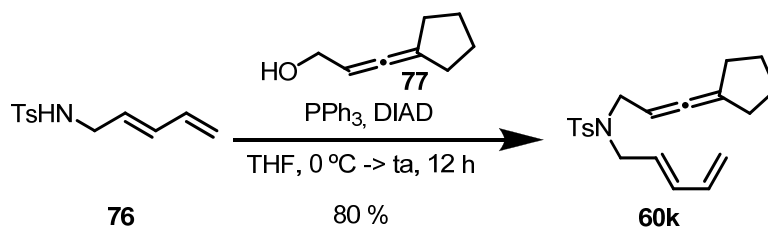
De acuerdo con la hipótesis mecanística mostrada en el Esquema 125, la etapa de regeneración del metal requiere una migración 1,2 de hidrógeno. Sin embargo, varios antecedentes de otras reacciones que transcurren a través de especies carbenicas de Pt y Au, nos indicaban que estas especies también podían evolucionar a través de otros procesos alternativos, como por ejemplo, mediante una migración 1,2 de una cadena alquílica situada en la posición adyacente al carbeno metálico.

En nuestro caso, nunca habíamos observado productos provenientes de una migración 1,2 alquílica, ni de un metilo, ni de ningún otro sustituyente alquílico adyacente al carbeno de Pt. Sin embargo, si teníamos curiosidad por saber que ocurriría en los casos en los que el aleno tuviese un ciclo en su posición terminal, de tal manera que este ciclo pudiera expandirse en un proceso de migración 1,2 alquílica.

Así pues, preparamos el sustrato **60k** que, como sustituyente en el aleno, tenía un ciclopentano. Para ello, utilizamos una reacción de Mitsunobu (**60k**, Esquema 146) que nos permitió acoplar la tosil amina **76** con el alcohol **77** (Esquema 146). La tosilamina **76** y el aleno **77** se prepararon siguiendo procedimientos sencillos previamente descritos.^{138,145}

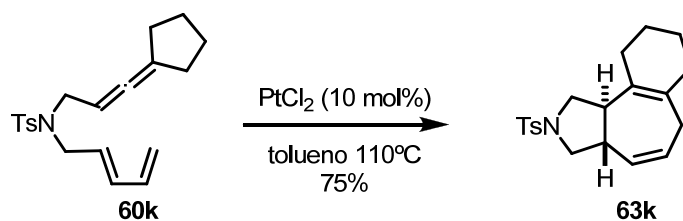
¹³⁸ Preparado siguiendo el procedimiento descrito en: Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201.

¹⁴⁵ 3-Ciclopentilidenprop-2-en-1-ol **77** se preparó como está descrito: Trost, B. M.; Pinkerton, A.; Seidel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12466.



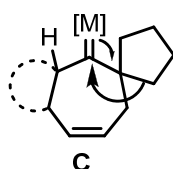
Esquema 146. Preparación del sustrato 60k

Al tratar el sustrato **60k** con un 10 mol % de PtCl_2 en tolueno a reflujo durante 2 horas se obtuvo de forma completamente diastereo- y regioselectiva el compuesto tricíclico **63k** con un rendimiento del 75 % (Esquema 147).



Esquema 147. Cicloadición/expansión de anillo de 52k

La formación del producto **63k** puede explicarse mediante una migración 1,2 de alquilo sobre el carbeno de platino intermedio de tipo C, migración que conlleva la expansión del anillo de cinco eslabones (Esquema 125). Esta transformación, además de reafirmar la validez del mecanismo propuesto, proporciona una nueva e interesante alternativa para la síntesis de sistemas tricíclicos 5-7-6, un tipo de esqueleto presente en un gran número de productos naturales (Esquema 148).



Esquema 148. Intermedio de "tipo C" sobre el cual tiene lugar una migración 1,2 de una cadena alquílica

Cálculos teóricos

Durante el transcurso de estas investigaciones se inició una colaboración con el grupo de los profesores A. Lledós y G. Ujaque, de la Universidad Autónoma de Barcelona, dentro del marco del programa Consolider Ingenio.¹⁴⁶ El doctorando Sergi Montserrat exploró diferentes posibilidades mecanísticas utilizando como sustrato modelo el que tiene un aleno sustituido con dos metilos en su posición terminal, encontrando que el mecanismo energéticamente más plausible era el que habíamos propuesto inicialmente. Éste constaría de una primera etapa en la que se activa el aleno por coordinación al metal. A continuación se forma un intermedio metal-catión alílico que participaría, seguidamente, en una cicloadición $[4\pi+2\pi]$ con el dieno, obteniéndose el esqueleto cicloheptánico. Una posterior migración 1,2 de hidrógeno en el carbeno resultante proporcionaría el producto final, a la vez que regeneraría el catalizador.

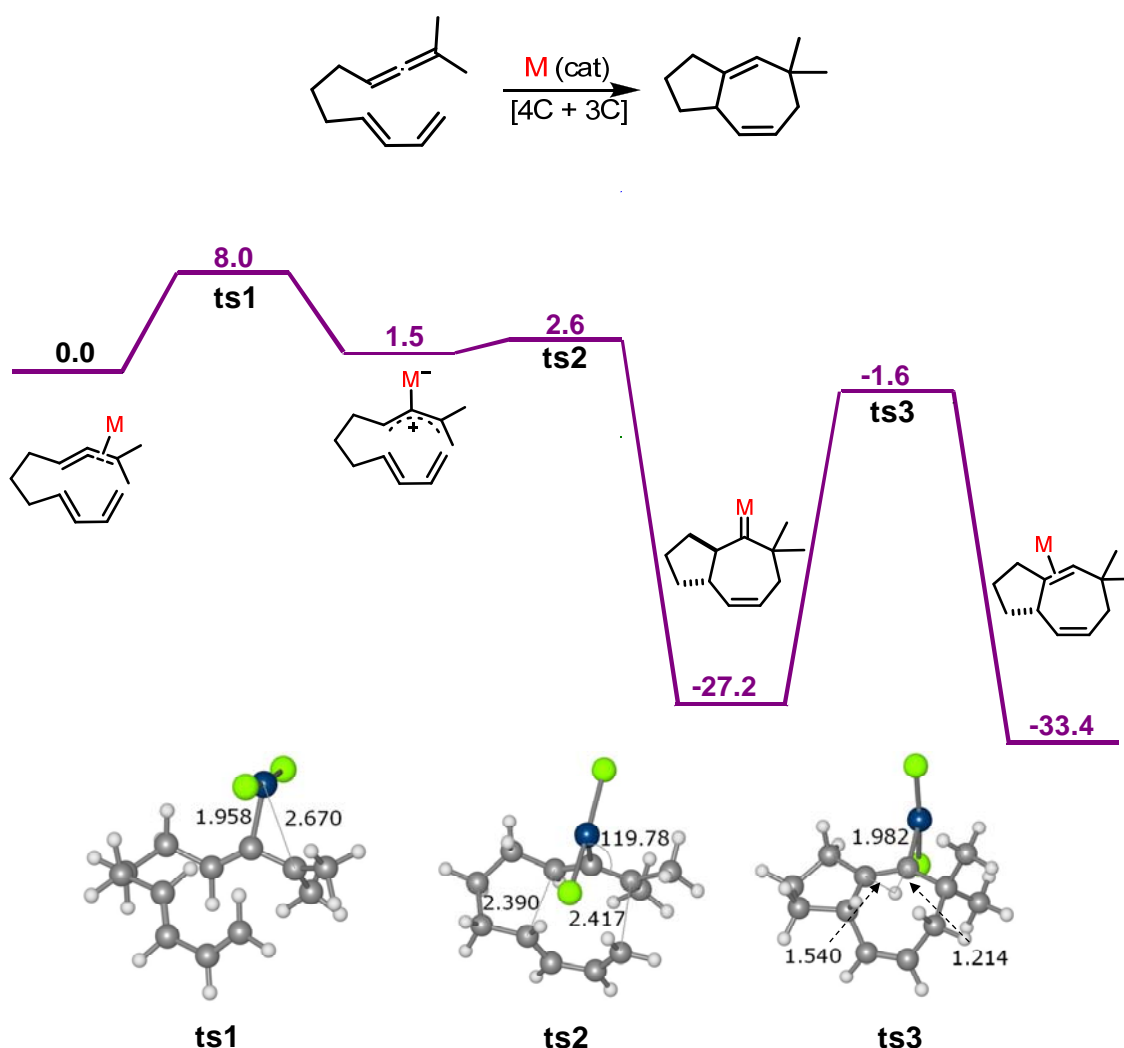


Figura 15. Perfil energético y estados de transición calculados para la reacción de cicloadición $[4C+3C]$ catalizada por $PtCl_2$ ($M = PtCl_2$)

¹⁴⁶ <http://www.unizar.es/icma/orfeo/index.php>

3. 2 Conclusión

Hemos desarrollado un nuevo proceso de cicloadición [4C+3C] consistente en una reacción catalizada por cloruro de platino entre alenos y dienos. Este método representa el primer uso de alenos como componente de tres átomos de carbono en cualquier tipo de cicloadición [4+3] catalizadas por metales. La economía atómica y estereoselectividad del proceso, junto con su simplicidad operacional, hacen de este método una de las alternativas más prácticas y rápidas para construir policiclos que contengan anillos cicloheptánicos.

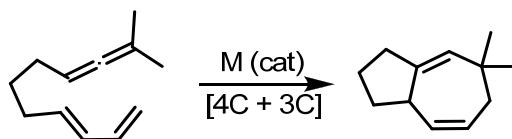
Esta sección del capítulo III ha sido publicada:

Trillo, B.; López, F.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 951 -954.

4. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro

Como ya se comentó en la introducción de este capítulo, es muy conocida la capacidad de los complejos de oro para promover reacciones de alenos a través de mecanismos de activación electrofílica. En varios casos, las mismas reacciones catalizadas por sales de platino pueden llevarse a cabo de manera más rápida, a temperaturas inferiores y con mayor rendimiento, utilizando complejos catiónicos de oro.¹⁴⁷ Estos precedentes, y los resultados preliminares obtenidos en las cicloadiciones de los compuestos **60a** y **60b** (Tabla 13 y Tabla 15, páginas 124 y 128), parecían indicarnos que la catálisis con oro podría ser viable en nuestras cicloadiciones. Con el fin de corroborar esta hipótesis, el grupo de A. Lledós y G. Ujaque realizó estudios computacionales comparativos utilizando como catalizadores PtCl₂ y diferentes sales de oro (I y III).¹⁴⁸

El perfil energético para AuCl y AuCl₃ fue cualitativamente similar al obtenido para el PtCl₂, aunque sus barreras energéticas son significativamente más bajas, de lo que se deduce que la cicloadición podría transcurrir incluso más fácilmente (Figura 16), al menos en precursores similares al sistema modelo.



Esquema 149. Sistema modelo con el que se realizaron los cálculos teóricos. M = PtCl₂, AuCl, AuCl₃

Igual que en el caso visto anteriormente con PtCl₂, los cálculos proponen que el primer paso es una coordinación del aleno al centro metálico (**ts1**). Esta especie evoluciona fácilmente al intermedio metal-catión alílico a través del estado de transición **ts1** con una energía de activación de 13.7 (AuCl) y 0.7 (AuCl₃). El paso de la cicloadición tiene una barrera baja (1.1 -1.4 Kcal) y da lugar al carbeno esperado, que es el intermedio más estable de todo el ciclo. El estado de transición para la cicloadición (**ts2**) es consistente con un proceso sincrónico y concertado y la aproximación entre el aleno y el dieno tiene lugar de forma *exo* o extendida. El último paso es una migración 1,2 de hidrogeno que ocurre a la vez que se coordina el doble enlace recién formado al metal. Este es el proceso que tiene una barrera energética mayor (**ts3**) y por tanto propuesto como determinante de la velocidad de la reacción. Sin embargo, es importante resaltar

¹⁴⁷ a) ref 16a: Zhang, G.; Catalano, V. J.; Zhang, L. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358. b) ref 122b: Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912. c) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654. d) Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.

¹⁴⁸ Estos estudios se llevaron a cabo por Sergi Montserrat dentro del grupo del Dr. G. Ujaque y el Prof. A. Lledós y forman parte de su tesis doctoral en la Universitat Autònoma de Barcelona.

que tanto el AuCl, como el AuCl₃ presentan una barrera energética menor que el PtCl₂ para este proceso (2.3 y 10.8 Kcal/mol más favorables, respectivamente).

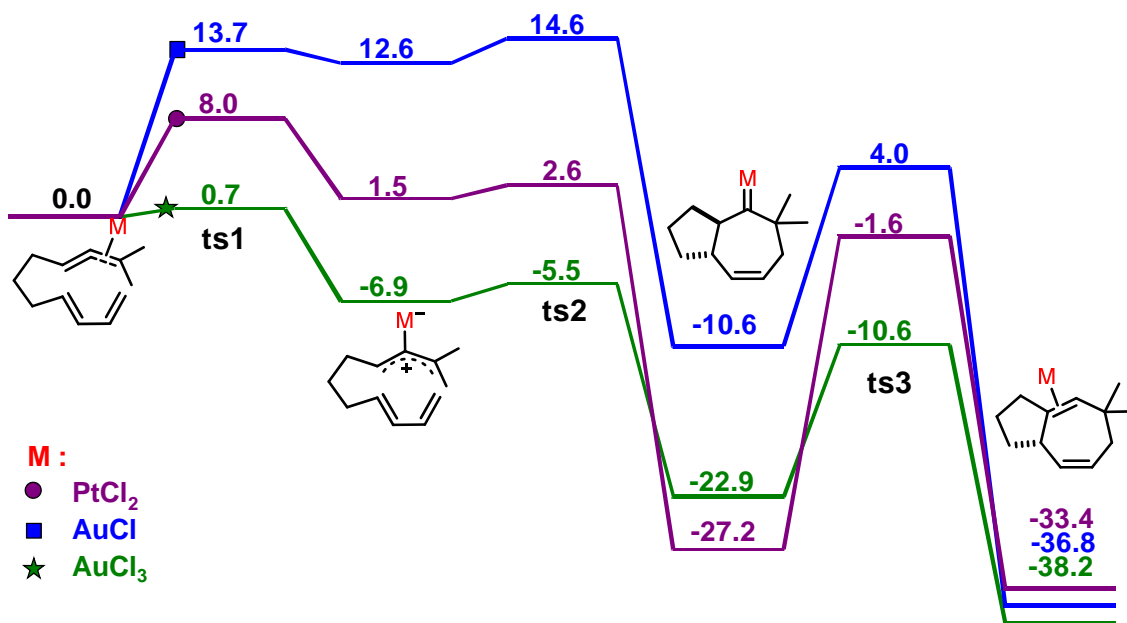


Figura 16. Perfiles energéticos para la reacción de cicloadición del sustrato modelo

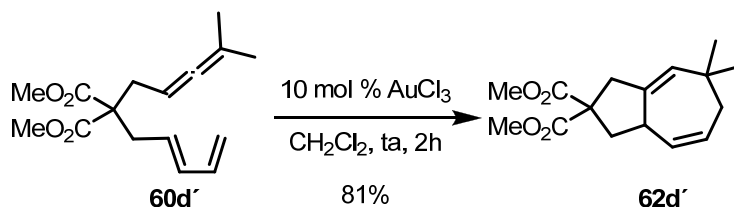
Teniendo en cuenta estos datos y los resultados preliminares con sustratos que tienen alenos monosustituídos en la posición terminal (Tabla 13 y Tabla 15), decidimos investigar las cicloadiciones de sustratos disustituídos en la posición terminal del aleno con dienos acíclicos, más parecidos al sustrato modelo empleado en los cálculos teóricos.

4. 1 Resultados y discusión

Estudio de las condiciones de reacción en un sustrato modelo

Se eligió como sustrato modelo el aleno-dieno **60d'** ya que los sustratos que contenían alenos disustituídos en la posición terminal fueron los que dieron mejores resultados con el platino además de ser el más parecido al compuesto con el que se realizó el estudio teórico. El compuesto **60d'** es equivalente al **60d** descrito previamente en esta tesis, pero con malonato de metilo en lugar de malonato de etilo.¹⁴⁹

Tal como predecían los cálculos teóricos, cuando se trató el sustrato **60d'** con un 10 mol % de AuCl₃ a temperatura ambiente se obtuvo el cicloaducto **62d'**, que se pudo aislar con un rendimiento del 81 %. Este resultado supuso un avance con respecto al PtCl₂, ya que la reacción en el caso del PtCl₂ requería varias horas para obtener una conversión total a temperatura ambiente, mientras que con el AuCl₃ se completaba en tan solo 2 horas (Esquema 150).



Esquema 150. Cicloadición de **60d'** para dar **62d'**

Con AuCl igualmente, se obtuvo el cicloaducto deseado con buen rendimiento tras dos horas de agitación a temperatura ambiente (Tabla 18, entrada 2).

Se descubrió que esta cicloadición es particularmente rápida y eficiente cuando se lleva a cabo con el complejo de Au(I) formado *in situ* a partir de [(IPr)AuCl]¹⁵⁰ y AgSbF₆ (**Au1**), complejo en el que el oro está unido a un carbeno N-heterocíclico (IPr) de carácter fuertemente dador σ. Así, con este catalizador, la reacción transcurre de forma suave y puede ser llevada a cabo incluso a 0 °C, obteniéndose el cicloaducto deseado con un rendimiento del 90% después de 45 minutos a esa temperatura (entrada 4).

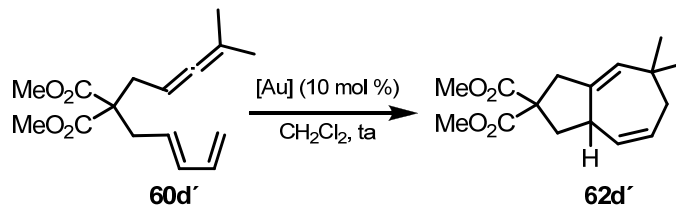
También se ensayaron otros complejos como **Au2** que proporcionó igualmente el producto de [4+3] aunque la reacción fue más lenta (entrada 5). **Au3** también catalizó la reacción de cicloadición aunque ésta no se completó (entrada 6). El complejo formado a

¹⁴⁹ Se ha utilizado preferentemente el malonato de metilo por simplicidad experimental: en la reacción de alquilación del malonato resulta más sencillo separar los productos monoalquilado y dialquilado así como el malonato de metilo no reaccionante.

¹⁵⁰ a) ref 120a: De Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411; b) Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776. IPr significa 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidina.

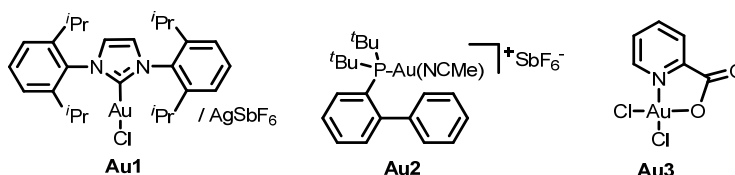
partir de la mezcla de $\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$ dio lugar a una mezcla más compleja de reacción ya que se obtenía algún producto secundario (entrada 7).¹⁵¹

Tabla 18. Cicloadición [4C+3C] del aleno-dieno **60d'** catalizada por oro



Entrada	[Au]	Rendimiento	Tiempo (min)	T (°C)
1	AuCl_3	81	120	22
2	AuCl	79	120	22
3	Au1	91	30	22
4	Au1	90	45	0
5	Au2	80	120	22
6	Au3	60	240	22
7	$\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$	73 ^[a]	120	22

^[a] Se obtienen otros subproductos no identificados



A la vista de estos excelentes resultados experimentales obtenidos con el complejo de oro **Au1**, el grupo de Lledós y Ujaque estudiaron mediante cálculos teóricos un complejo similar con un carbeno N-heterocíclico modelo (NHC) Au^+ (Figura 17). Estos estudios mostraron como resultado un perfil energético particularmente favorable, siendo la barrera para la migración 1,2 de H de tan solo $8.6 \text{ kcal mol}^{-1}$, la más baja de todos los catalizadores probados hasta este momento.

¹⁵¹ Referencias sobre otros usos de estos complejos de oro, ver: a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178, y sus referencias. b) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Rudolph, M.; Kurpejovic, E.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545.

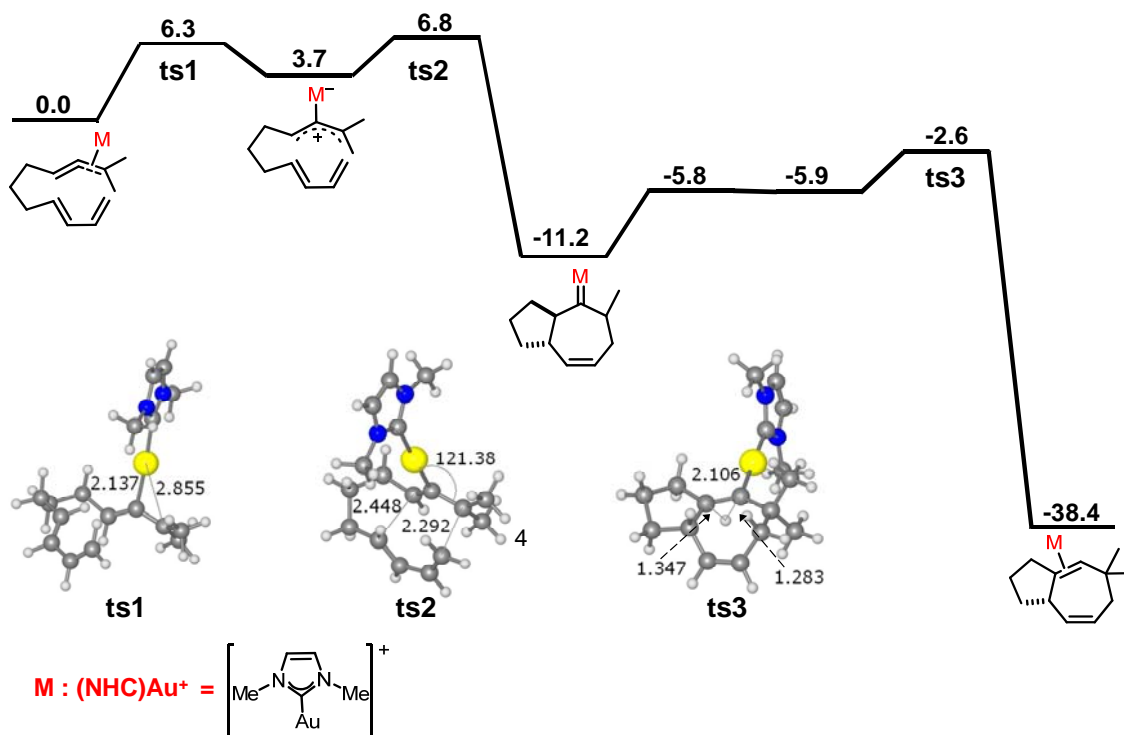


Figura 17. Perfil energético de la cicloadición del sustrato modelo con NHCAu^+ y sus estados de transición.

Monitorización (RMN) de la reacción de **60d'** con PtCl_2 , AuCl y con el complejo **Au1**

A la vista de estos resultados con los complejos de oro, se decidió comparar la reacción de **60d'** con un 10 mol % de diferentes catalizadores, siguiéndola por RMN para tener una idea más precisa del efecto acelerador de los catalizadores de oro. De este modo, se vio que con el complejo **Au1** tras 30 min a 0 °C un 80 % de **60d'** se había transformado en el producto (Figura 18), sin embargo, con un 10 mol % de PtCl_2 (Figura 19) o de AuCl (Figura 20) el alenodieno reaccionaba muy lentamente alcanzándose un 40 % de conversión tras 4 horas a esa temperatura. Para tener una conversión comparable a la de **Au1** con PtCl_2 o AuCl necesitaríamos poner la reacción a temperatura ambiente.

Evaluación de $\text{IPrAuCl}/\text{AgSbF}_6$ (**Au1**, 10 mol%) a 0 °C:

$t = 0$ min.: **60d'** + patrón interno (Anisol)

$t = 30$ min.: **60d'** + **Au1** (10 mol%) + patrón interno
80% conversión

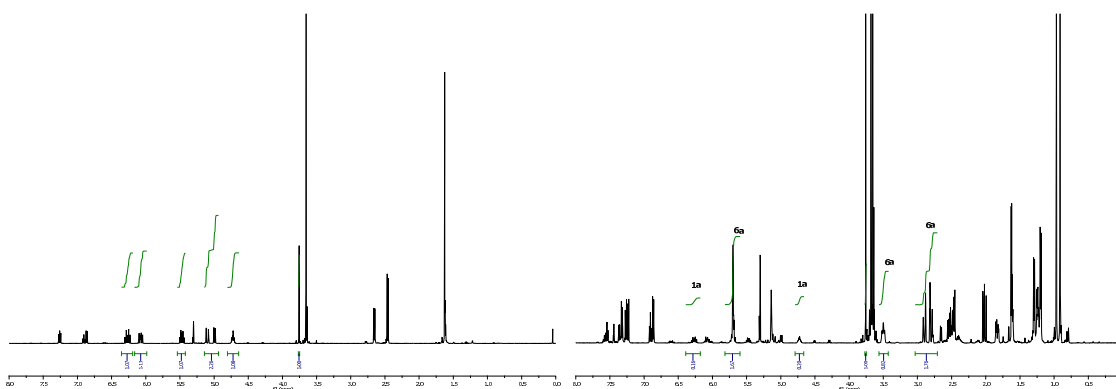


Figura 18. Evolución de la reacción de **60d'** con el complejo de oro **Au1** a 0 °C

Evaluación de PtCl_2 (10 mol%) a 0 °C:

$t = 40$ min.: **60d'** + PtCl_2 (10 mol%) + patrón interno
9% conversión

$t = 240$ min.: **60d'** + PtCl_2 (10 mol%) + patrón interno
40% conversión

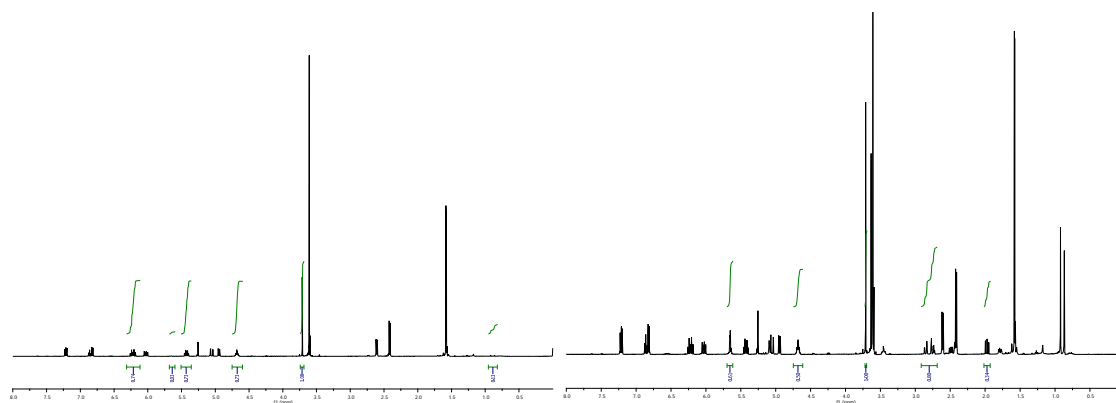


Figura 19. Evolución de la reacción de **60d'** con el complejo PtCl_2 a 0 °C

Evaluación de AuCl (10 mol%) a 0 °C:

t = 40 min.: 60d' + AuCl (10 mol%) + patrón interno
<5% conversión

t = 240 min.: 60d' + AuCl (10 mol%) + patrón interno
39% conversión

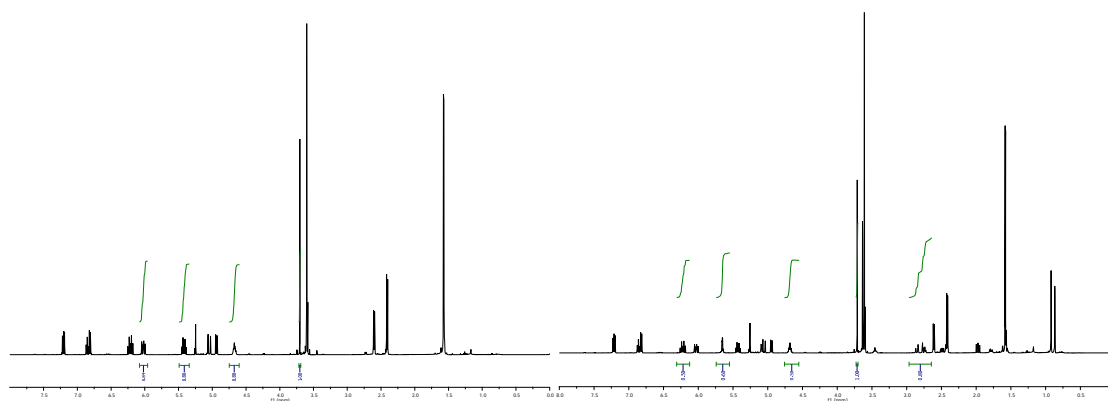
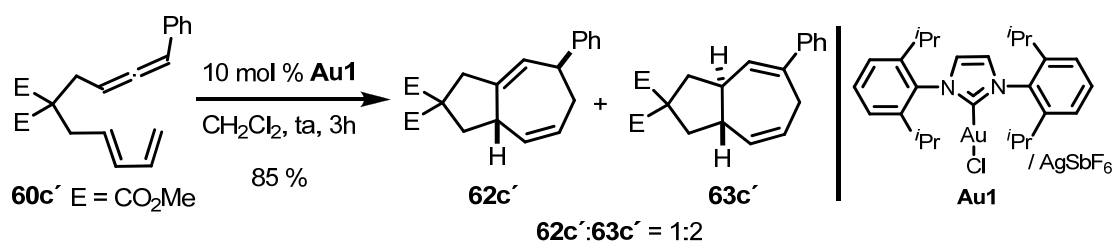


Figura 20. Evolución de la reacción de 60d' con AuCl a 0 °C

Estudio del alcance de la reacción

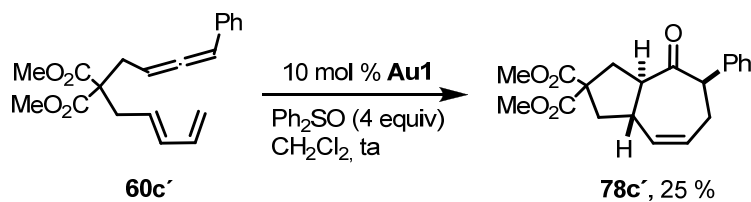
Para empezar se preparó el sustrato **60c'** con un fenilo por alquilación del diéster **67** con el cloruro **68**, de acuerdo con un procedimiento general descrito por Hayashi utilizando catálisis de paladio, que ya se había aplicado para obtener **60c**.¹³⁹

En contraste con la reacción con PtCl_2 que requería altas temperaturas para conversiones eficientes (no genera el producto a temperatura ambiente), la reacción de **60c'** con el complejo de oro **Au1** tiene lugar de forma muy suave a temperatura ambiente para dar lugar a los cicloaductos **62c'** y **63c'** con un 85 % de rendimiento tras 3 horas (Esquema 151). Los productos se obtienen con una relación 1:2 a favor de **63c'** que tiene el doble enlace conjugado con el grupo fenilo. El uso de otras sales de oro en este sustrato como AuCl , AuCl_3 o $\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgSbF}_6$ proporcionó conversiones menores del 40 % en el mejor de los casos, incluso tras 24 horas a temperatura ambiente.



Esquema 151. Reacción de **60c'** catalizada por el complejo de oro **Au1**

Se realizaron varios experimentos con el fin de intentar atrapar el supuesto intermedio carbénico resultado de la cicloadición [4C+3C]. Se ensayó la reacción en presencia de olefinas como norborneno para ver si se obtenían derivados ciclopropánicos, pero en todos los casos solo se observaron los cicloaductos **62c'** y **63c'**. También se intentó el atrapado oxidante del carbeno siguiendo unas condiciones previamente descritas por Toste.¹⁵² En este caso, el tratamiento de **60c'** con un 10 mol% de **Au1**, en presencia de 4 equivalentes de difenilsulfóxido, además de dar lugar a trazas de **62c'** y **63c'** y a la recuperación de parte de **60c'** sin reaccionar, condujo a la cetona **78c'** con un rendimiento del 25% (Esquema 152). A pesar del bajo rendimiento del producto deseado, este resultado es consistente con la participación de especies tipo carbeno de oro en el ciclo catalítico y confirma el potencial del método para obtener directamente productos bicíclicos funcionalizados con carbonilo de forma totalmente diastereoselectiva.

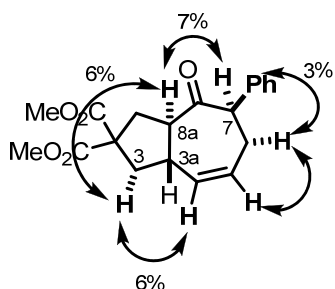


Esquema 152. Transferencia de oxígeno del sulfóxido a una especie carbénica de oro(I)

¹³⁹ Ogasawara, M; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1042.

¹⁵² Witham, C. A.; Mauleón, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5838.

La cetona **78c'** se caracterizó gracias al estudio de sus espectros de RMN mono y bidimensionales. La estereoquímica se asignó gracias a la observación de varios NOEs que se muestran en el Esquema 153.



Esquema 153. NOEs observados en el compuesto **78c'**

Con el fin de estudiar el efecto de la sustitución en el dieno en la cicloadición se probaron los sustratos **60f**, **60h** y **60i**. Éstos ya se habían estudiado con el PtCl_2 y su síntesis se incluye en la primera parte de este capítulo.

Como se puede ver en la Tabla 19 la presencia de sustituyentes en el dieno está bien tolerada y los cicloaductos correspondientes se obtienen con buenos rendimientos (77-93 %) y estereocontrol completo. Además del sustrato **60f** que se muestra en la tabla también fue ensayado su homólogo con malonato de metilo en lugar de malonato de etilo **60f'** obteniéndose el producto **62f'** también con un rendimiento excelente, del 94%.

Tabla 19. Estudio de varios sustratos con diferente sustitución en el dieno

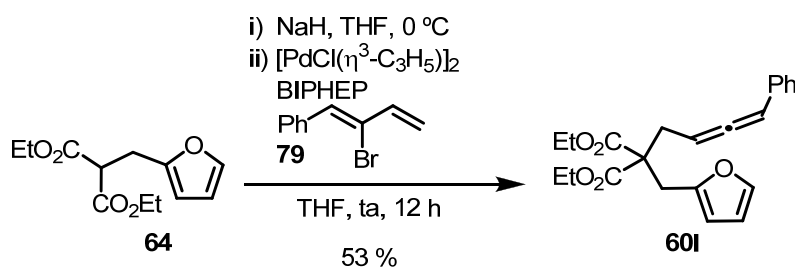
Entrada ^[a]	Sustrato 60	Producto(s)	t(h)	Rend. ^[c]
1			2	93
2			2	84
4			2	77

[a] Condiciones: $[(\text{IPr})\text{AuCl}]$ (10%) y AgSbF_6 (10%) en CH_2Cl_2 (0.15M) a temperatura ambiente. [b] Determinada por espectroscopía de ^1H -RMN. [c] Rendimiento de producto aislado.

Cicloadiciones entre alenos y furanos

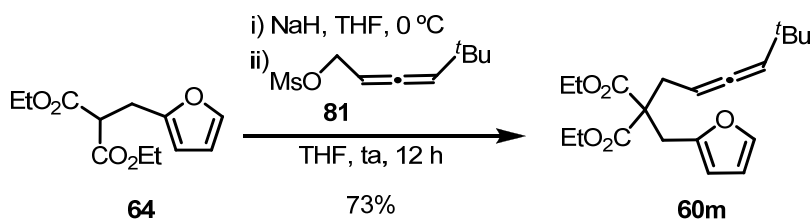
Teniendo en cuenta que estas reacciones con el complejo de oro **Au1** eran, en general, mucho más eficientes que con PtCl_2 y además transcurrían a temperatura ambiente, pensamos en probar este catalizador con sustratos de tipo aleno-furano, que hasta ahora habían dado resultados pobres con PtCl_2 , debido fundamentalmente a procesos competitivos de Diels-Alder (p. ej. Tabla 14, página 124). En caso de poder llevar a cabo sus cicloadiciones con el complejo **Au1** a temperatura ambiente, los procesos de Diels-Alder no deberían suponer ningún problema, ya que solo se observaban a temperaturas superiores a $70\text{ }^\circ\text{C}$.

Se prepararon tres sustratos diferentes, el **60a**, que tiene un metilo como sustituyente en la posición terminal de aleno y cuya preparación está descrita en el capítulo III, el **60l**, con un fenilo, y el **60m** con un grupo tert-butilo. El sustrato **60l** se sintetizó alquilando el furano **64** con el bromodieno **79** mediante el mismo procedimiento general utilizado en la síntesis del sustrato **60c'**. En este caso el alenodieno **60l** se obtuvo con un rendimiento del 53 % (Esquema 154).



Esquema 154. Síntesis del sustrato **60l**

Para preparar el aleno-dieno **60m** primero se sintetizó el alenil alcohol correspondiente, con un $t\text{Bu}$ en la posición terminal (**80**), siguiendo un procedimiento conocido. A continuación se preparó su mesilato (**81**)¹⁵³ y se alquiló con el diéster **64**, dando lugar al producto **60m** con un rendimiento del 73% (Esquema 155).

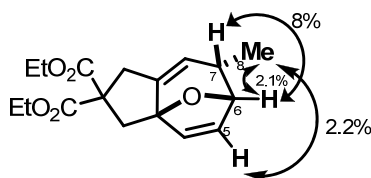


Esquema 155. Síntesis del sustrato **60m**

¹⁵³ El 5,5-dimetilhexa-2,3-dienil metanosulfonato (**81**) se preparó a partir del 5,5-dimetilhexa-2,3-dien-1-ol (**80**) siguiendo el procedimiento descrito en la ref 37: Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348. 5,5-Dimetilhexa-2,3-dien-1-ol (**80**) se preparó como se describe en ref 145: Trost, B. M.; Pinkerton, A.; Seidel, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12466.

Se ensayó primero la cicloadición del aleno-furano **60a** con **Au1** (10 mol %) que proporcionó los cicloaductos **62a** y **63a** en menos de 1 hora a temperatura ambiente, con un rendimiento global del 82% (Tabla 16, entrada 1).

Para la asignación de la estereoquímica del compuesto **62a** se estudiaron sus espectros tanto mono como bidimensionales, siendo la observación de NOE entre el grupo metilo (C_8-H_6) y H_5 sólo compatible con la estereoquímica mostrada en el Esquema 156.



Esquema 156. NOEs observados en el sustrato **62a**

La reacción transcurre también con los derivados furánicos **60l** y **60m** dando lugar a los correspondientes cicloaductos con total selectividad (entradas 2 y 3). Como era esperable, el sustrato **60m**, más impedido estéricamente, reacciona de forma más lenta dando lugar al producto con un rendimiento del 57 % después de 20 h. La conversión total se consigue al calentar durante 3 horas a 85 °C (usando 1,2-dicloroetano como disolvente), aislándose **63m** con completa selectividad y un rendimiento excelente (entrada 4).

Tabla 20. Estudio de diferentes aleno-furanos frente a la reacción de cicloadición catalizada por oro

Entrada ^[a]	Sustrato 60	Producto(s)	Relación 62 : 63 ^[b]	t(h)	Rend. ^[c]
1			1 : 3	1	82
2			0 : 1	12	50
3			0 : 1	20	57
4			0 : 1	3	83 ^[d]

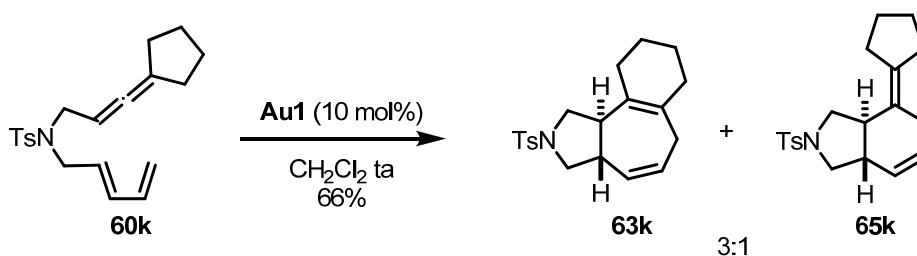
[a] Condiciones: [IPr]AuCl (10%) y AgSbF₆ (10%) en CH₂Cl₂ (0.15M) a temperatura ambiente. [b] Determinada por espectroscopía de ¹H-RMN. [c] Rendimiento de producto aislado. [d] Reacción a 85 °C en 1,2-dicloroetano.

Los resultados mostrados indican claramente que el complejo **Au1** permite realizar las cicloadiciones con sustratos que tienen alenos monosustituídos en el carbono terminal, así como obtener buenos rendimientos utilizando furanos como componentes 4C.

Además, los productos **62a**, **63a**, **63l** y **63m**, que son sistemas con un puente de oxígeno en su estructura, tienen un gran potencial sintético, lo cual evidencia el validez de este método para la síntesis de sistemas bicarbocíclicos relevantes.^{103b}

Cicloadición del aleno-dieno **60k**

Finalmente, también se quiso comprobar la eficacia del complejo de oro **Au1** en la cicloadición de **60k**. Sorprendentemente, esta cicloadición además de proporcionar el producto tricíclico esperado **63k** que resulta de una migración 1,2 de la cadena alquílica en la especie carbénica intermedia, dio lugar también a un cicloaducto minoritario identificado como el biciclo **65k** (Esquema 157).



Esquema 157. Cicloadición de **60k** para dar los cicloaductos de [4C+3C] y [4C+2C]

La estructura de **65k** se confirmó gracias a la elucidación de su estructura cristalina mediante difracción de rayos X (Figura 21).

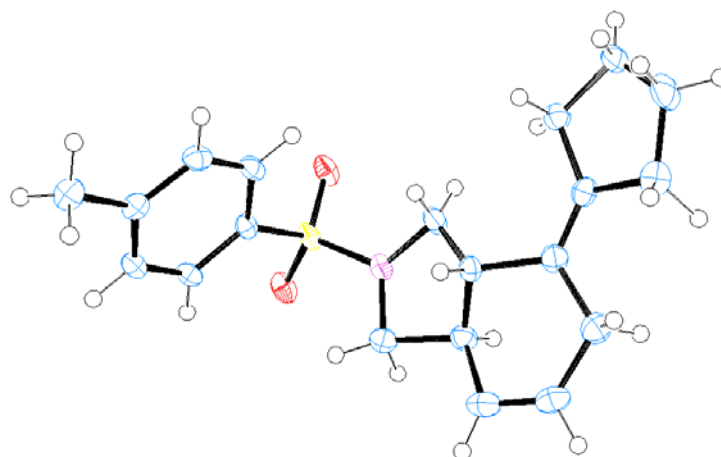


Figura 21. Estructura de rayos X del compuesto **65k**

^{103b} Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1934.

Con el fin de determinar si el complejo de oro estaba involucrado en la formación de **65k**, calentamos **60k** en ausencia del mismo, observando que la reacción no transcurría ni siquiera a 150 °C. Por lo tanto, podemos asegurar que el complejo de oro está jugando un papel catalítico en la reacción. En este caso concreto hemos comprobado que la formación del cicloaducto [4C+3C] **63k** se podía realizar de manera selectiva, sin trazas del cicloaducto [4+2], usando AuCl (74 % de rendimiento tras 2 horas a temperatura ambiente), AuCl₃ (70 % de rendimiento tras 2 horas) o PtCl₂ (75 %, Esquema 147).

El estudio de este nuevo proceso de cicloadición [4+2] catalizada por Au(I), se presenta en el siguiente apartado de este capítulo.

4. 2 Conclusión

Hemos descubierto que el complejo de oro **Au1**, formado in situ a partir de [(IPr)AuCl] y AgSbF₆ cataliza la cicloadición intramolecular de una gran variedad de alenodienos a temperatura ambiente. Las nuevas condiciones representan un importante avance en términos de alcance y versatilidad con respecto al anterior proceso catalizado por PtCl₂, además de abrir la posibilidad del desarrollo de una versión asimétrica.

Esta sección del capítulo III ha sido publicada:

Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336 - 3339.

III.2. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+2C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro

1. Antecedentes

Es de sobra conocido el enorme potencial y la relevancia histórica de la reacción de cicloadición [4+2] o de Diels-Alder, una de las herramientas sintéticas más potentes para obtener estructuras cíclicas de seis miembros.¹⁵⁴ Para llevar a cabo la reacción de Diels-Alder de forma suave y efectiva se requiere que los dos componentes de la reacción tengan propiedades electrónicas complementarias. Esto, normalmente, se consigue activando los componentes con grupos atrayentes de carga o sustituyentes aceptores (normalmente un dienófilo deficiente en electrones en combinación con un dieno rico en electrones). De todos modos, en algunos casos, se ha demostrado que la reacción de cicloadición [4C+2C] con sustratos no activados, que no reaccionan térmicamente, puede llevarse a cabo utilizando catalizadores de metales de transición apropiados. La mayoría de los ejemplos publicados han sido reacciones de cicloadición entre alquinos y 1,3-dienos utilizando como catalizador metálico complejos de Rh, Ni o Pd.¹⁵⁵

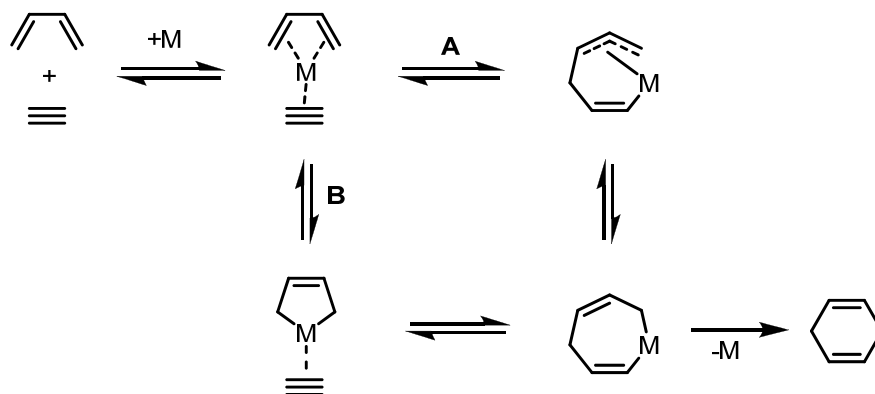
Desde un punto de vista mecanístico este tipo de reacciones implican la formación de una serie de metalaciclos intermedios a través de procesos de ciclación oxidante o carbometalación. Un último proceso de eliminación reductora es el que da lugar a los cicloaductos correspondientes y regenera el catalizador metálico.¹⁵⁶ La proximidad al metal y la complejación con éste inducen un efecto de polarización que es el que activa

¹⁵⁴ a) Oppolzer, W. In *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.

¹⁵⁵ Para ejemplos representativos con 1,3-dienos, ver: a) ref 7: Wender, P. A.; Jenkins, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432. b) Jolly, R. S.; Luedtke, G.; Sheehan, D.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4965. c) McKinstry, L.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6145. d) Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 824. e) Gilbertson, S. R.; Hoge, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2075. f) Kumar, K.; Jolly, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 3047. g) Motoda, D.; Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1860. Para ejemplos intermoleculares entre 1,3-dienos y alquinos, ver: h) Carbonaro, A.; Greco, A.; Dall'Asta, G. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3948. i) tom Dieck, H.; Diercks, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 778. j) Paik, S.-J.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2045. k) Hilt, G.; Hess, W.; Harms, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3287. Para una cicloadición relacionada entre vinilalenos no activados y alquinos, ver: l) Murakami, M.; Ubukata, M.; Itami, K.; Ito, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2248. Para ejemplos representativos de reacciones hetero-Diels-Alder, ver: m) Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877. n) Koyama, I.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1350.

¹⁵⁶ a) Wender, P. A.; Love, J. A. In *Advances in Cycloaddition*, Vol. 5; Harmata, M., Ed.; JAI Press: Greenwich, 1999; 1. b) ref 5: Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49. c) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813.

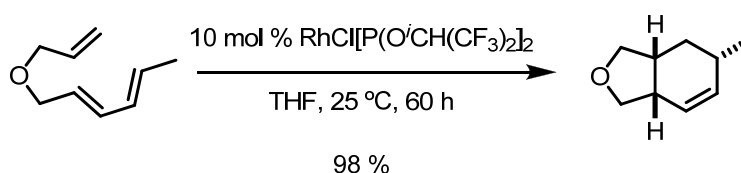
los sistemas insaturados correspondientes. La interacción entre los enlaces π del dieno y del dienófilo es clave para la formación del primer complejo (Esquema 158).



Esquema 158. Hipótesis mecanística de una reacción de cicloadición [4+2] catalizada por metales

El acoplamiento oxidante puede tener lugar siguiendo el camino **A**, pero otra alternativa razonable sería a través del camino **B**, con la formación de un metalaciclopenteno. Ambas vías darían lugar al metalacicloheptadieno que mediante una eliminación reductora regeneraría el catalizador obteniéndose el cicloaducto esperado.⁵

Uno de los primeros ejemplos llevados a cabo utilizando un catalizador de rodio lo publicó, en el año 1990, el grupo de Tom Livinghouse. En él presentan una reacción de cicloadición [4+2] intramolecular entre dienos y alquinos o alquenos no activados que permite la preparación de biciclo 5,5 y 5,6. La reacción tiene lugar de forma totalmente diastereoselectiva.¹⁵⁷



Esquema 159. Reacción de cicloadición [4+2] entre dienos y alquenos no activados catalizada por Rh

Desde este descubrimiento, este tipo de metodología ha avanzado mucho. Se han llevado a cabo procesos intermoleculares^{155j} e incluso reacciones enantioselectivas utilizando ligandos quirales en el Rh.¹⁵⁸

Así, en un caso reciente publicado por el grupo de Hayashi, se llevó a cabo una reacción de cicloadición [4+2] enantioselectiva catalizada por Rh utilizando dienos quirales como ligandos. Como hipótesis mecanística sugieren una primera coordinación del Rh al alquino y al doble enlace interno del dieno. A continuación,

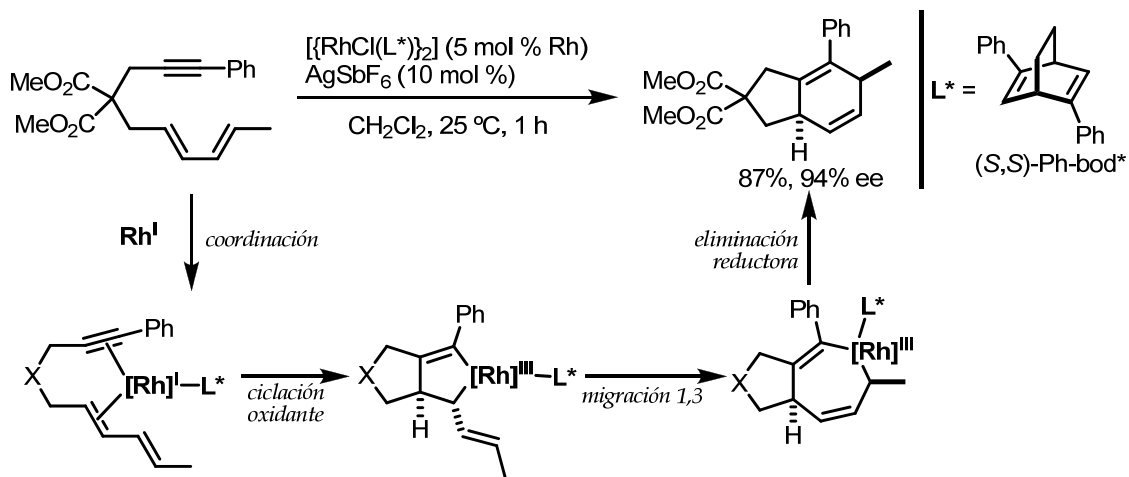
⁵ Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.

¹⁵⁷ Jolly, R. S.; Luedtke, G.; Sheehan, D.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4965.

^{155j} Paik, S. -J.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2045.

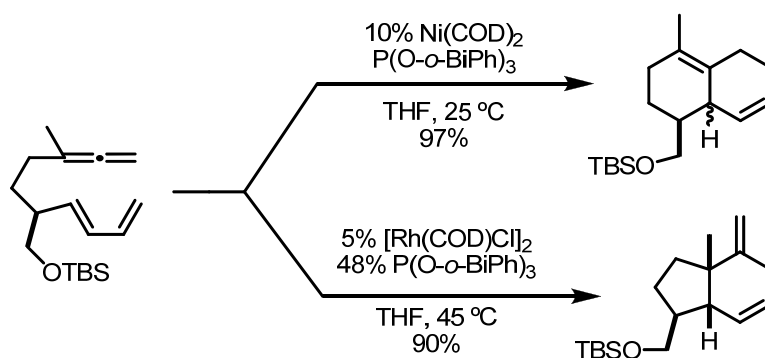
¹⁵⁸ Shintani, R.; Sannohe, Y.; Tsuji, T.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7277.

tendría lugar una ciclación oxidante que sería el paso limitante de la velocidad de la reacción. Posteriormente se expandiría el anillo mediante una migración 1,3 y, por último, una eliminación reductora daría lugar al biciclo producto de la reacción (Esquema 160).



Esquema 160. Reacción de cicloadición [4+2] enantioselectiva catalizada por un complejo de Rh catiónico

Son muchísimo menos comunes las cicloadiciones [4C+2C] catalizadas por metales de transición en las que participa un aleno en lugar de un alquino, aunque existe algún ejemplo en el que se obtienen biciclos fusionados 5,6- y 6,6- con catalizadores de Rh y Ni. En concreto, el grupo de Wender publicó en 1995 una reacción de cicloadición regioselectiva entre un dieno y un aleno. En función del catalizador metálico utilizado reaccionaba el doble enlace interno o externo del aleno, tal como se representa en el Esquema 161.¹⁵⁹



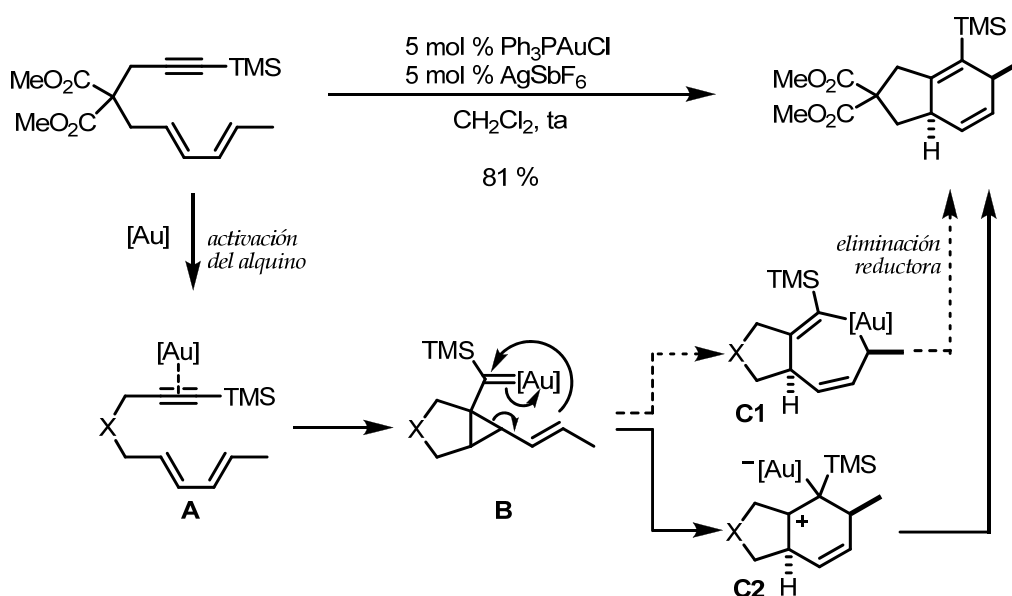
Esquema 161. Reacciones de cicloadición [4+2] catalizadas por Rh o Ni entre dieno y aleno

En cuanto a reacciones de cicloadición [4+2] catalizadas por complejos de Pt o Au, cabe decir que si existía algún ejemplo reciente. En base a la reactividad específica del Pt y el

¹⁵⁹ a) Wender, P. A.; Jenkins, T. E.; Suzuki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1843. b) ref 39: Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14186. Este tipo de cicloadiciones [4C+2C] también fueron observadas como procesos secundarios en reacciones de dienil Pauson-Khand catalizadas por Rh, ver: c) Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps, N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2459.

Au, cabe esperar que este tipo de reacciones sigan un mecanismo muy diferente a los clásicos de otros metales de transición, como Rh o Ni, que implican procesos de adición oxidante y eliminación reductora.

Uno de los pocos ejemplos descritos con anterioridad a nuestra investigación, fue desarrollado por Fürstner y conlleva la cicloadición [4+2] de un alquino y un dieno.¹⁶⁰ Mecanísticamente, Fürstner propone una activación del triple enlace por coordinación con el metal (**A**). A continuación, por ataque del alqueno interno del dieno, se formaría un carbeno metálico electrofílico con un grupo alquenilo como sustituyente de su anillo ciclopropánico (**B**). Esta especie **B** podría dar lugar a una transposición "metala-Cope" formándose **C1**; o también existiría la posibilidad de que se formase el intermedio catiónico **C2**, que igualmente evolucionaría al producto [4+2], regenerándose el catalizador.

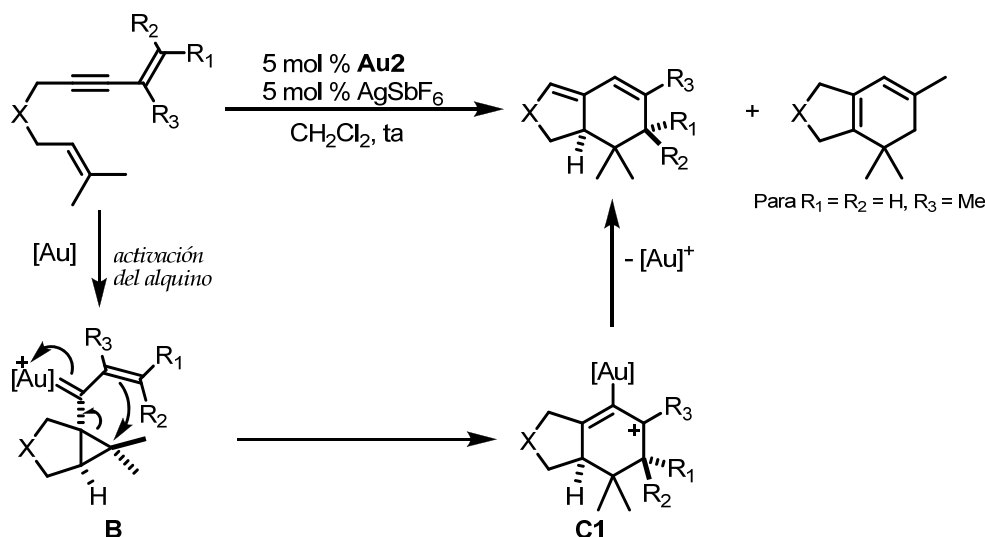


Esquema 162. Reacción de cicloadición [4+2] catalizada por Au. Hipótesis mecanística. [Au] = Au⁺-PPh₃

Un caso distinto de cicloadiciones [4+2] catalizadas por oro, son las reacciones de 1,6-eninos descubiertas por Echavarren (Esquema 163).¹⁶¹ En ellas tiene lugar la formación de biciclo [3.4.0] a través de un mecanismo similar al propuesto por Fürstner en sus [4+2] entre alquinos y dienos. En este caso se activa inicialmente el alquino y tiene lugar una ciclación que da lugar a la formación del biciclo **B**. A continuación, este biciclo se reordena para dar los productos correspondientes.

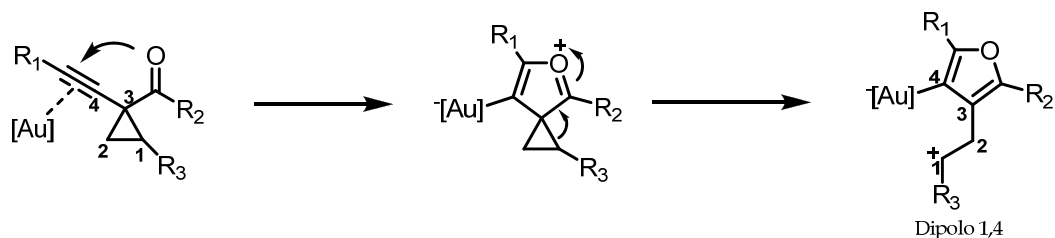
¹⁶⁰ Fürstner, A.; Stimson, C. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8845.

¹⁶¹ a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178. b) Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bour, C.; Rosellón, A.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269.



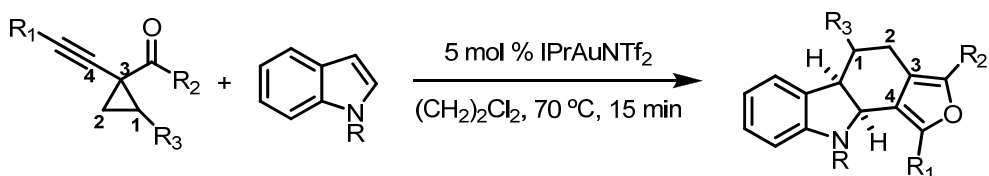
Esquema 163. Reacciones de cicloadición [4+2] "formales" catalizadas por complejos de oro

En una publicación muy reciente, L. Zhang demuestra que también es posible llevar a cabo reacciones de cicloadición [4+2] utilizando "dipolos" generados mediante catálisis de oro (Esquema 165).¹⁶² Así, partiendo de sustratos relativamente complejos y mediante un reordenamiento catalizado por oro, se pueden preparar *in situ* especies que Zhang denomina "dipolos 1,4" y que en cualquier caso pueden dar lugar a reacciones de cicloadición formales de tipo [4+2] con determinadas olefinas (Esquema 164).



Esquema 164. Formación de un dipolo 1,4 gracias a la catálisis con oro

Por ejemplo, aplican esta metodología a la síntesis de indoles (Esquema 165).



Esquema 165. Reacción de cicloadición [4+2] a través de la formación de un dipolo 1,4 catalizada por oro

¹⁶² Zhang, G.; Huang, X.; Li, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814.

2. Objetivo

Como se ha comentado antes, la reacción del sustrato **60k** con el catalizador de oro [(IPr)AuCl/AgSbF₆] (**Au1**) (Esquema 157, página 153), además del producto esperado de cicloadición [4C+3C] **63k**, también proporciona el cicloaducto [4C+2C] **65k** (en relación 3 : 1).

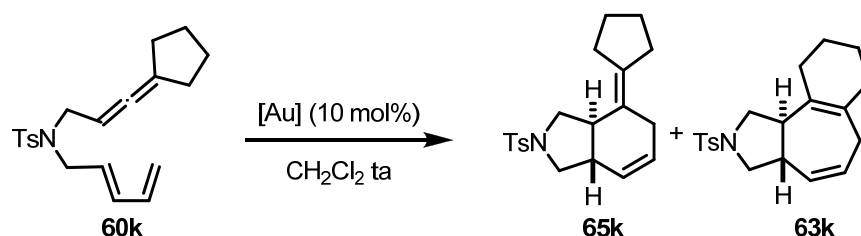
El producto de [4C+2C] proviene de un proceso catalizado por el complejo de oro ya que la reacción no transcurre en condiciones térmicas. La curiosidad sobre el mecanismo que implica la formación de los dos productos, así como la relevancia sintética de los productos bicíclicos 5,6 con fusión *trans* de los anillos, nos hizo plantearnos el estudio en profundidad de este proceso. Decidimos, por tanto, realizar una búsqueda de un catalizador de oro que mejorase la eficiencia de la cicloadición [4+2], siendo completamente selectivo.¹⁶³

¹⁶³ Este estudio se llevó a cabo en colaboración con el doctorando Isaac Alonso.

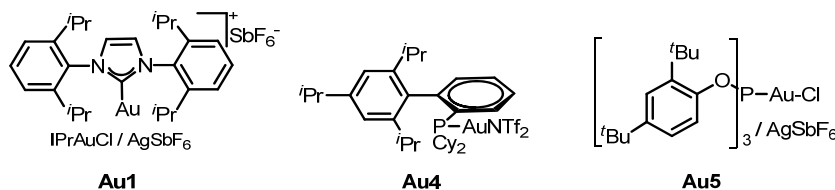
3. Resultados y discusión

Para comenzar con el estudio seleccionamos el alenodieno **60k** y probamos diferentes complejos de oro a temperatura ambiente. Como se puede ver en la Tabla 21 (entradas 1-4), al bajar la capacidad dadora del ligando del oro se aumenta la proporción del aducto [4C+2C], que se vuelve mayoritario cuando se usa PPh₃ como ligando. La naturaleza del contraión también juega un ligero papel en la selectividad de la cicloadición, presumiblemente debido a la diferencia en la habilidad coordinante (entradas 3 y 4).

Tabla 21. Cicloadición de **60k** catalizada por oro, [4C+2C] vs [4C+3C]



Entrada	[Au] (10 mol %)	Productos (65k:63k)	Rendimiento global
1	Au1	1 : 3	66
2	Au4	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	Au5	7 : 1	75
7	Au5 (0° C, 4 h)	10 : 1	72



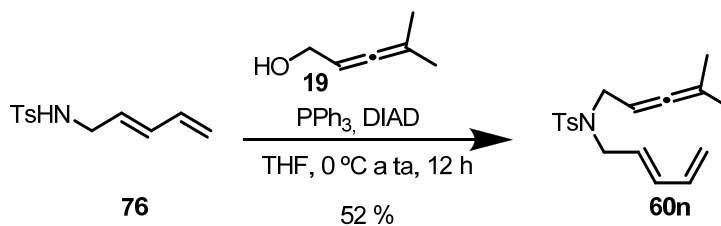
Curiosamente, comprobamos que cuando utilizábamos complejos de oro electrofílicos que contienen fosfitos aceptores de electrones como ligandos (Tabla 21, entradas 5 y 6), se obtenía el cicloaducto [4C+2C] de forma altamente selectiva y totalmente estereoselectiva. En particular, el uso de complejo **Au5** [(ArO)₃PAuCl / AgSbF₆],¹⁶⁴ que

¹⁶⁴ Ar = 2,4-di-*tert*-butylphenyl; Para el primer uso de este complejo de oro con un ligando fosfito, 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.

tiene el ligando fosfito voluminoso **L1**, proporciona excelentes resultados en términos de rendimiento y selectividad. La selectividad del proceso puede incluso mejorarse si se lleva a cabo la reacción a 0 °C, sin que el rendimiento se vea afectado (entrada 7). Por tanto, cualquiera de los caminos de cicloadición [4+2] o [4+3] puede ser seleccionado con preferencia, simplemente cambiando el catalizador de oro, permitiendo obtener bicíclicos 5,6 y 5,7 sintéticamente relevantes a partir de los mismos alenodienos de partida.

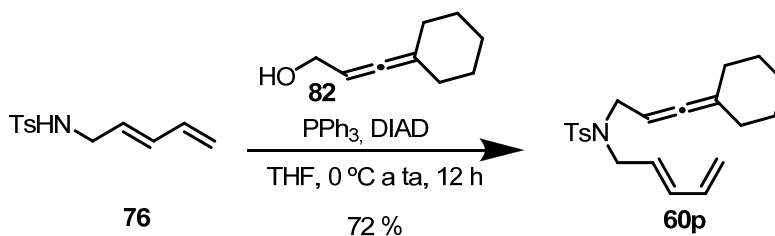
Una vez comprobada la eficacia del complejo **Au5**, que contiene el ligando fosfito, se analizó el alcance con respecto al alenodieno usado. Se utilizaron algunos que ya habían sido preparados para estudiar las reacciones de cicloadición [4+3] como **60d** y **60d'** y se sintetizaron otros nuevos: **60n** con un nitrógeno en la cadena conectora entre aleno y dieno; **60o'** con un ciclohexano sustituyendo al aleno; **60p** análogo pero con cadena de nitrógeno. Por otra parte, también se sintetizaron los sustratos **60q** y **60r**, que poseen con un carbono más en la cadena de unión entre el aleno y el dieno para intentar obtener el sistema bicíclico 6,6, resultado de la cicloadición [4+2]. Finalmente también se sintetizó un alenofurano **60s**, con un aleno disustituido en su posición terminal con dimetilos.

El compuesto **60n** se sintetizó utilizando una reacción de Mitsunobu para alquilar el dieno **76** con el alcohol alénico **19**. De este modo se obtuvo el producto con un rendimiento del 52% (Esquema 166).



Esquema 166. Síntesis de **60n**

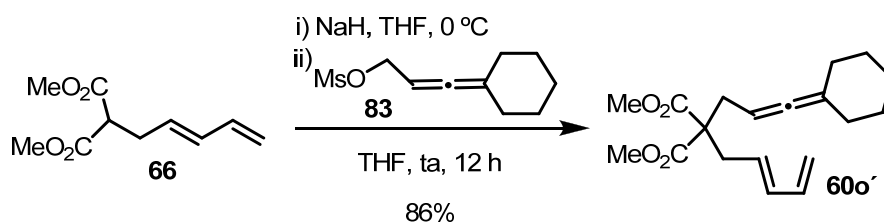
La síntesis de **60p** también se realiza mediante una Mitsunobu, en este caso utilizando el alcohol **82**,¹⁶⁵ de este modo se obtiene el compuesto buscado con un 72% de rendimiento (Esquema 167).



Esquema 167. Síntesis de **60p**

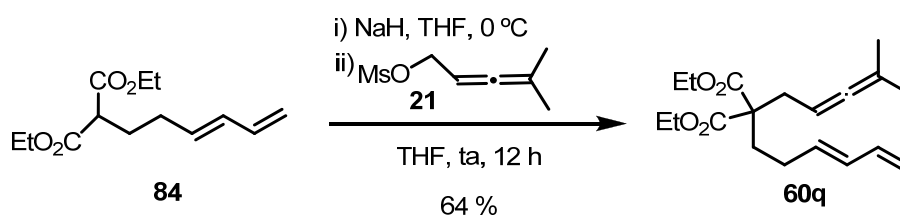
El alenodieno **60o'** se prepara mediante una alquilación del dieno **66** con el mesilato **83**, y se consigue con un 86% de rendimiento (Esquema 168).

¹⁶⁵ Para la síntesis de 3-ciclohexilidenprop-2-en-1-ol, **82**, ver: Zhang, Z.; Bender, C. F; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2887.



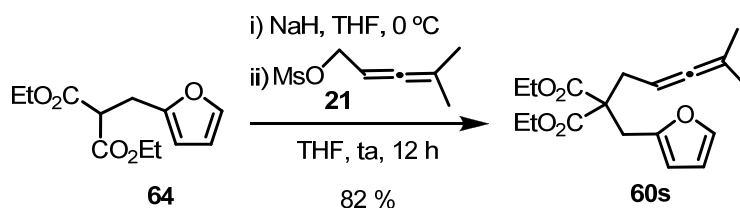
Esquema 168. Síntesis de **60o'**

Para intentar preparar en productos con un biciclo 6,6 se preparó un sustrato que tiene un carbono más en la parte del dieno. Éste se sintetizó mediante una alquilación del diéster **84**¹⁶⁶ con el mesilato del aleno y se obtuvo con un rendimiento del 64 % (Esquema 169).



Esquema 169. Síntesis de **60q**

El alenofurano **60s** se sintetizó también mediante una alquilación del malonato **64** con el mesilato **21**, obteniéndose con un rendimiento del 82% (Esquema 170).



Esquema 170. Síntesis de **60s**

El catalizador de oro **Au5** se mostró muy eficaz con los nuevos alenodienos disustituídos en el carbono terminal del aleno (Tabla 22). Así, los cicloaductos [4C+2C] **65d-d'**, **65n**, **65o'** y **65p** se obtuvieron con buenos rendimientos, con diastereoselectividad total (*trans*) y excelente quimioselectividad (Tabla 22, entradas 1-6).

Las reacciones se llevaron a cabo a 0 °C. De todos modos, cabe resaltar que la cicloadición del alenodieno sustituido con dimetilos en el aleno (derivados **60d'** y **60n**) transcurre también a -15 °C en solamente 5 minutos (entradas 3 y 4) para formar los cicloaductos correspondientes con rendimientos excelentes. Además, los derivados **60n**, **60o'** y **60p** proporcionan de forma exclusiva los productos de [4C+2C] con rendimientos excelentes (entradas 4-6).

¹⁶⁶ El malonato de (*E*)-dietil 2-(hexa-3,5-dienilo) **84** fue preparado 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.

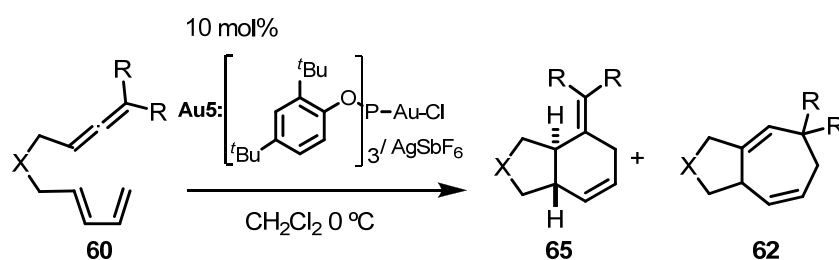
La reacción admite bien el aumento de la longitud de la cadena de unión aleno-dieno en un carbono (sustratos **60q** y **60r**, entradas 7 y 8). De este modo se obtienen sistemas bicíclicos 6,6 con fusión *trans* de forma completamente estereoselectiva.

La cicloadición es sorprendentemente rápida en sustratos en los que el dieno es un furano (**60s**, entrada 9), en este caso se obtuvo el producto con un 40 % de rendimiento a -40 °C.

También es resaltable que los alenodienos que no tienen los grupos ester en la cadena son igualmente reactivos como se demuestra en las entradas 4, 6 y 8, en las cuales se obtienen los cicloaductos correspondientes con rendimientos entre 80-97 %.

Es muy importante destacar que la reacción de cicloadición [4C+2C] requiere que el aleno esté disustituido en la posición distal, pues cuando se utiliza un aleno sin sustituir la reacción no transcurre y cuando éste está sustituido solamente con un grupo metilo se obtiene una mezcla compleja de productos.^{121f, 132}

Tabla 22. Cicloadición [4C+2C] de alenodienos catalizada por el complejo formado a partir de (ArO)₃AuCl/AgSbF₆, **Au5** (10 mol %) en CH₂Cl₂ a 0 °C, durante 1 hora.



Entrada	Sustrato	Producto 65	65 : 62	Rendimiento de 65
1	60d , X = C(CO ₂ Et) ₂		10 : 1	65d , 72 %
2	60d' , X = C(CO ₂ Me) ₂		13 : 1	65d' , 79 %
3	60d'' (-15 °C, 5 min)		19 : 1	65d'' , 85 %
4	60n , X = NTs (-15 °C, 5 min)		1 : 0	65n , 80 %
5	60o' , X = C(CO ₂ Me) ₂		1 : 0	65o' , 91 %
6	60p , X = NTs		1 : 0	65p , 97 %
7	60q , X = C(CO ₂ Et) ₂		1 : 0	65q , 72 %
8	60r , X = NTs		1 : 0	65r , 84 %
9	60s , X = C(CO ₂ Et) ₂		1 : 0	65s , 40 %

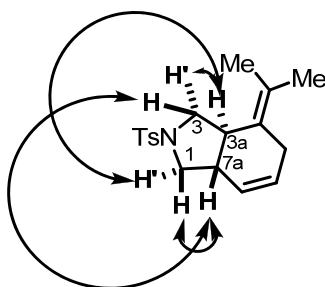
¹²¹ f) Zhang, L. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16804.

¹³² Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12402.

En cuanto a la asignación estereoquímica, el compuesto **65k** ya estaba perfectamente identificado gracias a la elucidación de su estructura cristalina mediante cristalografía de rayos X.

En el caso de **65d** y **65d'** su estereoquímica no pudo ser determinado de forma inequívoca por RMN debido a superposición de señales de ^1H . De todos modos, basándonos en los resultados obtenidos con el catalizador **Au5** para **60k**, y, comparando los datos de RMN de **65d** y **65d'** con productos idénticos pero que tienen una fusión *cis* de los anillos,³⁹ podemos asignar una fusión *trans* para **65d** y **65d'**.

La determinación de la estereoquímica de **65n** se llevó a cabo basándonos en experimentos de RMN mono y bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC), así como en los experimentos de NOE. La observación de importantes señales de NOEs entre $\text{H}_{7a}\text{-H}_1$, $\text{H}_{7a}\text{-H}_3$, $\text{H}_{3a}\text{-H}'_3$ y $\text{H}_{3a}\text{-H}'_1$, así como la ausencia de NOE entre H_{3a} y H_{7a} confirman la fusión *trans* de los anillos (Esquema 171). Además, la comparación de esta estructura con el sistema relacionado **65k** también está de acuerdo con la propuesta estereoquímica.¹⁶⁷



Esquema 171. NOEs observados en el compuesto **65n**

La asignación de la estereoquímica de **65o'** se llevó a cabo por comparación de sus datos de RMN con los de los análogos relacionados **65d'** y **65p**.

La estructura y la estereoquímica de **65p** se confirmaron por análisis mediante cristalografía de rayos X (Figura 22).¹⁶⁸

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

¹⁶⁷ Un sistema muy parecido con la fusión *cis* ha sido publicado con anterioridad y sus datos de RMN son significativamente diferentes, ver ref 159c: Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2459.

¹⁶⁸ CCDC 725971 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **65p**. Estos datos pueden ser obtenidos via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

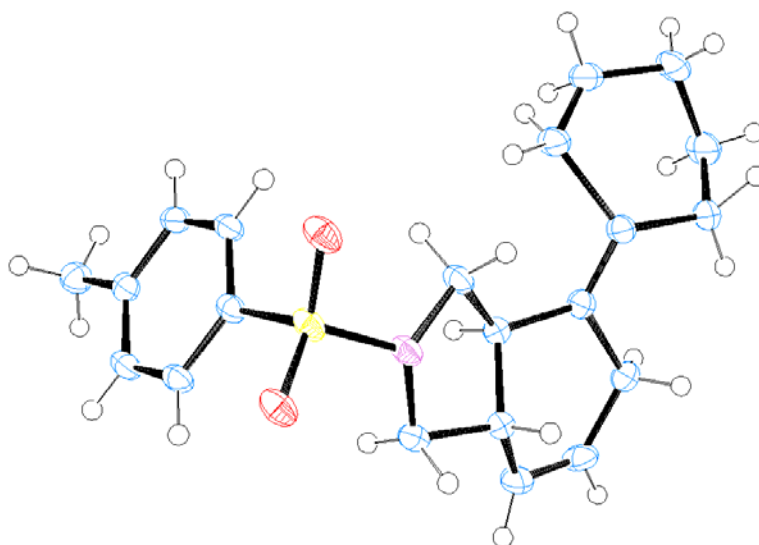
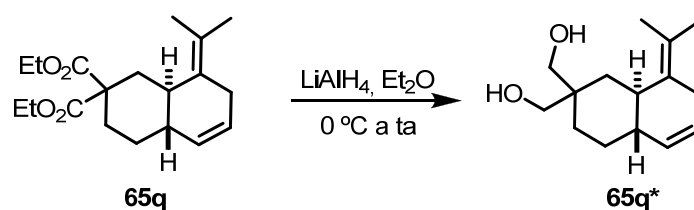


Figura 22. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto **65p**

La estructura y estereoquímica de **65q** se confirmaron resolviendo la estructura obtenida por difracción de rayos X del diol **65q*** obtenido de la reducción de **65q**.

La reducción de **65q** se lleva a cabo por tratamiento con LiAlH_4 en Et_2O a 0°C como se muestra en el Esquema 172.



Esquema 172. Reducción del compuesto **65q**

De este modo, al disolver **65q*** en una mezcla Et_2O /hexano se consiguió obtener un cristal cuya estructura se pudo resolver por rayos X (Figura 23).

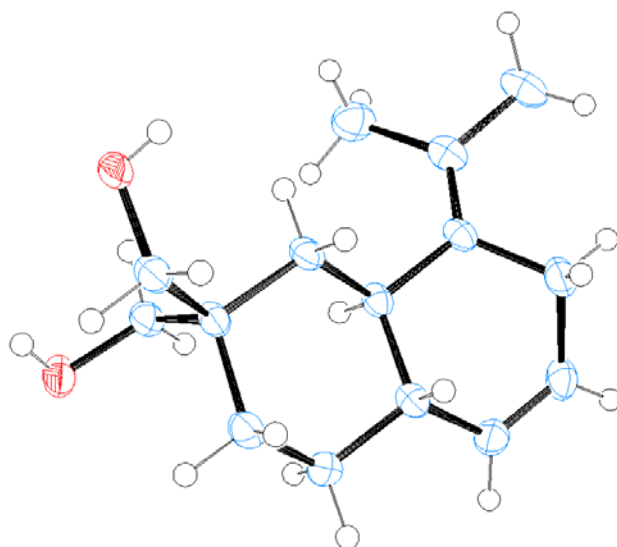


Figura 23. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto **65q***

La estructura y la estereoquímica de **65s** también fueron confirmadas por análisis del rayos X. Se muestra el resultado en la Figura 24.

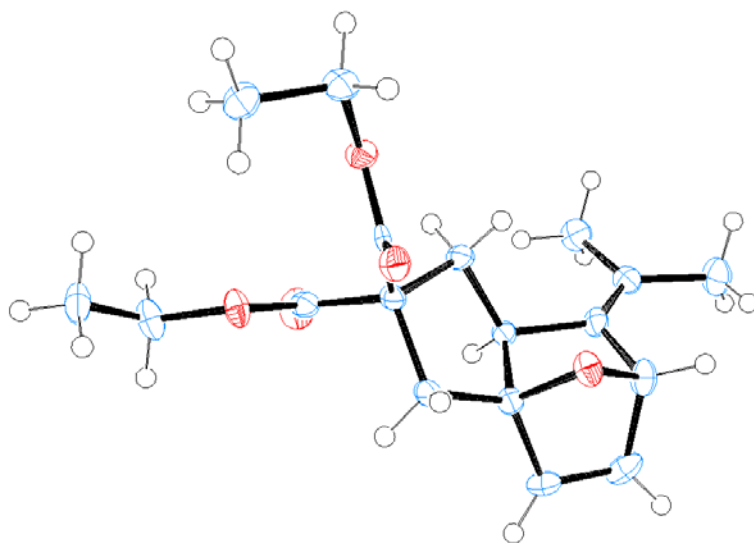
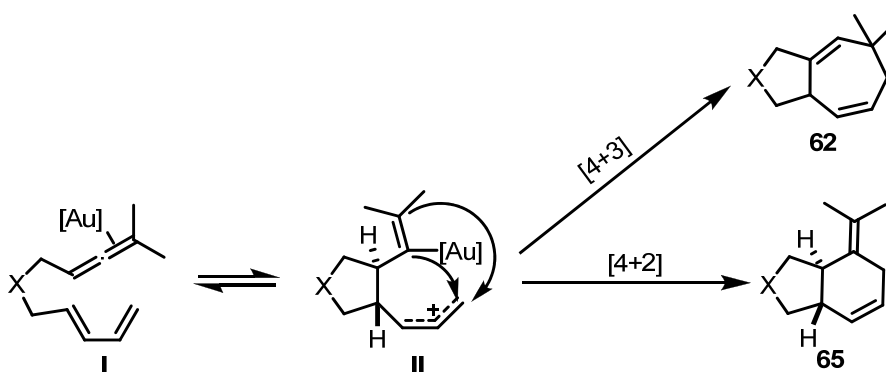


Figura 24. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto **65s**

4. Datos mecanísticos

En el caso de la reacción de cicloadición [4+2] hemos descubierto que es imprescindible para el transcurso de la cicloadición que el aleno esté disustituido en la posición distal. Probablemente, esto es debido a que esta disustitución facilita la estabilización de una carga parcial o un carbocatión intermedio. Esto sería compatible con un mecanismo por etapas en el cual exista un intermedio carbocatiónico tipo **II** como el que se representa en el Esquema 173. En efecto, ya habían sido postuladas especies vinil-metal relacionadas con **II** como intermedios en reacciones [2+2] y [3+2] de alenos catalizadas por oro y platino.¹⁶⁹ Después de la ciclación estereoselectiva inicial para dar **II**, un ataque intramolecular del carbono α o β de la especie vinil-oro a la posición menos sustituida del catión alílico generado, llevaría respectivamente a la formación del cicloaducto de [4C+2C] o [4C+3C].



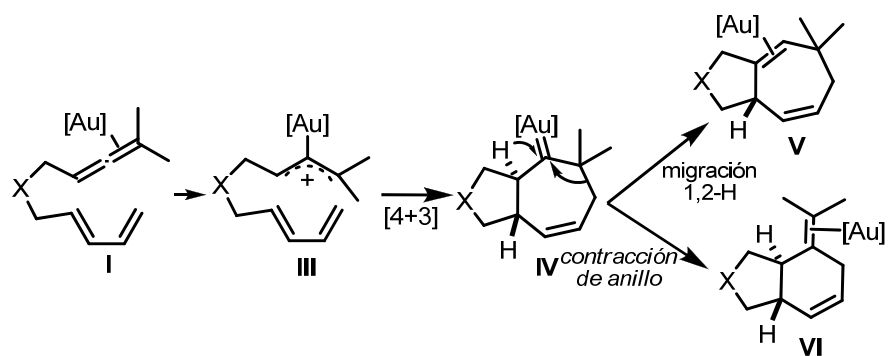
Esquema 173. Mecanismo por etapas a través de un intermedio carbocatiónico

El mecanismo catiónico por etapas mostrado en el Esquema 173 fue analizado mediante estudios DFT¹⁷⁰ y no se encontró ninguna especie intermedia relacionada con él. Además, se descubrió que la activación inicial del aleno por el catalizador fosfito de oro **Au5** induce una reacción de cicloadición concertada [4C+3C] entre el aleno y el dieno con una barrera energética extremadamente baja.

Esto nos hizo pensar en la formación de los dos productos [4C+2C] y [4C+3C] a partir del mismo cicloheptenil carbeno intermedio. El cicloaducto de [4C+2C] podría venir de una migración 1,2 de alquilo (contracción de anillo), mientras que el producto de [4C+3C] se obtendría por migración de 1,2 de H como se muestra en el Esquema 174.

¹⁶⁹ Cicloadiciones [2C+2C] de alenos catalizadas por oro, ver: a) ref 132: Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402. b) ref 122f: Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804. Para cicloadiciones [3C+2C] de alenos catalizadas por platino, ver ref 16a: Zhang, G.; Catalano, V. J.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358.

¹⁷⁰ Investigación que forma parte de la tesis doctoral de Sergi Montserrat realizada en el grupo de Gregori Ujaque y Agustí Lledós.



Esquema 174. Hipótesis mecánica de la formación de los productos de [4+2] y [4+3] a partir del mismo intermedio

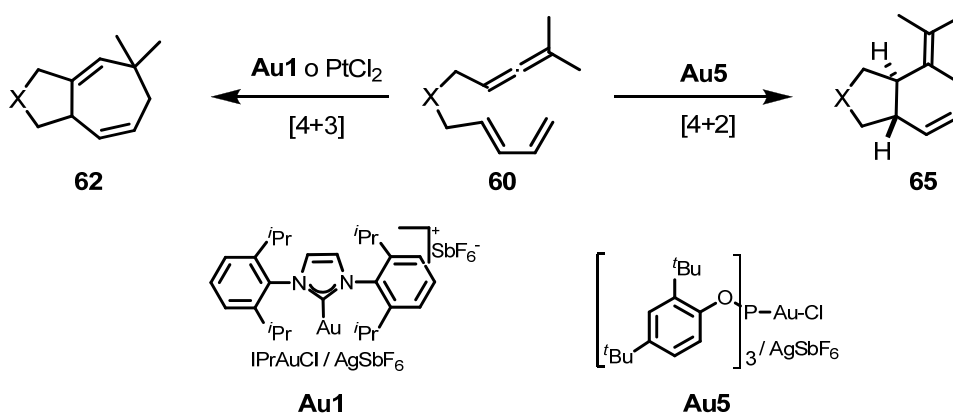
El mecanismo está siendo estudiado en mayor profundidad en el grupo por parte del doctorando Isaac Alonso.

Los datos disponibles, como la imposibilidad de atrapar especies de tipo **II** o la reactividad diferente del dieno *S-cis*, son consistentes con la hipótesis planteada en el Esquema 174.

5. Conclusión

Hemos descubierto una nueva reacción de cicloadición [4C+2C] de alenodienos catalizada por Au que tiene lugar de forma muy suave y eficiente, y permite obtener productos biciclos con potencial interés sintético de forma totalmente estereoselectiva.

Hemos demostrado que a partir de sustratos alenodiénicos es posible obtener cicloaductos [4+3] o [4+2] en función 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, así como con PtCl₂, obtenemos los biciclos 5,7 provenientes de la cicloadición [4+3]. Sin embargo, con complejos de oro catiónicos con ligandos fosfito como **Au5**, se obtienen biciclos 5,6, resultado de una cicloadición formal [4+2].



Esquema 175. Divergencia en la reactividad de alenodienos en función del catalizador de Au o Pt empleado

Esta sección del capítulo III ha sido publicada 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*, 13020–13030.

Parte experimental

Procedimientos experimentales generales

Todos los disolventes utilizados se destilaron bajo argón y secaron con algún agente apropiado según las indicaciones de Brown¹⁷¹ o Perrin¹⁷² 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 otra cosa. El Pd₂(dba)₃ se obtuvo de Johnson Matthey. Todos los complejos de rutenio, de oro y de platino así como las sales de plata se compraron a Aldrich.

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 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. La purificación en columna cromatográfica se hizo a través de gel de sílice (230-400 mesh, Merck) a menos que se indique otra cosa, y como eluyente la mezcla indicada en cada procedimiento.

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 como disolvente CDCl₃ 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 utilizando la técnica de ionización química y, en algunos casos, electrospray. GC-MS se llevó a cabo utilizando Agilent Technologies

¹⁷¹ Brown H. C. *Organic Synthesis Via Boranes*, John Wiley & Sons, 1975.

¹⁷² Perrin, D. D.; Armarego, W. I. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Eds. Pergamon Press, 1988.

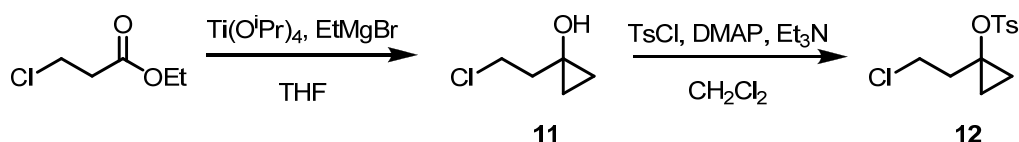
6896N, Network GC System, equipado con la columna HP 190915-433 y el detector Agilent 5976 Network Mass Selective Detector en el modo de ionización química, y para los casos ESI-TOF fueron registrados en un BIOTOF II de Bruker.

Capítulo I: Reacciones de cicloadición [3C+2C] y [3C+2C+2C] de alquilidenociclopropanos catalizadas por Paladio

1. Reacciones de cicloadición intramolecular [3C+2C] de alquilidenociclopropanos y alenos

1. 1 Preparación de los precursores

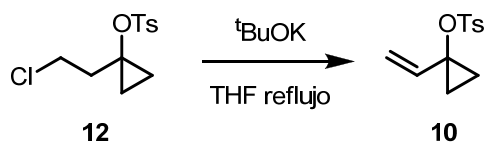
Preparación del tosilato 10



En un balón de tres bocas de 250 mL provisto de un embudo de adición se disolvió el 2-cloropropionato de etilo (10 mL, 73.40 mmol) en THF (100 mL). Sobre la disolución resultante se añadió $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (4.4 mL, 14.70 mmol), la mezcla así formada se enfrió a 0 °C y sobre ésta se adicionó lentamente (1h) EtMgBr (55 mL, 165.20 mmol). Tras terminar la adición se dejó reaccionando 1.5 h, pasado este tiempo se añadió sobre la reacción una disolución de $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ 10% y se extrajo con Et_2O , las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron.

El crudo de la reacción anterior (8.88 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL), sobre esta disolución se añadió TsCl (15.45 g, 81.06 mmol), DMAP (1.80 g, 14.74 mmol) y Et_3N (25.70 mL, 184.20 mmol). La mezcla se dejó reaccionando con agitación a temperatura ambiente durante 12 h, pasado este tiempo se añadió una disolución de $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$ 10% y se extrajo con Et_2O , las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se cromatógrafió en gel de sílice (10% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1/hexano) obteniéndose 14.37 g de **12** (71%, aceite incoloro).

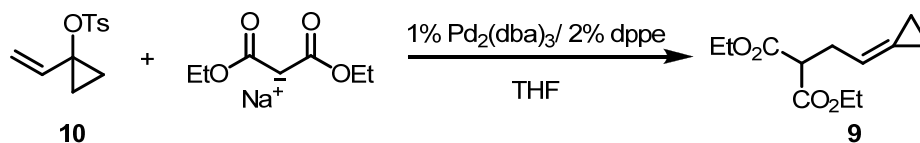
$^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm): 7.75 (2H, m), 7.33 (2H, m), 3.67 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.22 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.10 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.70 (2H, t, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C-RMN}$ (δ , ppm): 144.8 (C), 134.6 (C), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 64.2 (C), 40.4 (CH_2), 38.8 (CH_2), 21.4 (CH_3), 11.2 (CH_2). **EMBR**: 275 (M+1, 30%), 239 (M-HCl, 67%). **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClO}_3\text{S}$ 275.0509, encontrado 275.0514.



En un balón de 250 mL provisto de refrigerante se añadió el ciclopropil tosilato **12** (14.37 g, 52.29 mmol) y se disolvió en THF (100 mL), sobre esta disolución se añadió $t\text{BuOK}$ (6.75 g, 60.14 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 h (desaparición de la sustancia de partida en $^1\text{H-RMN}$). Tras este tiempo se concentró la reacción hasta un volumen aproximado de 15 mL, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O , las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (10% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1/hexano) obteniéndose 9.80 g de **10** (79%, sólido blanco).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm): 7.76 (2H, m), 7.31 (2H, m), 5.89 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz y 17.1 Hz), 5.09 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 2.44 (3H, s), 1.34 (2H, m), 0.92 (2H, m); $^{13}\text{C-RMN}$ (δ , ppm): 145.1 (C), 136.9 (C), 135.5 (CH), 130.1 (CH), 128.3 (CH), 113.9 (CH_2), 65.8 (C), 22.0 (CH_3), 14.4 (CH_2). **EMBR**: 239 (M+1, 20%). **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}$ 239.0742, encontrado 239.0738.

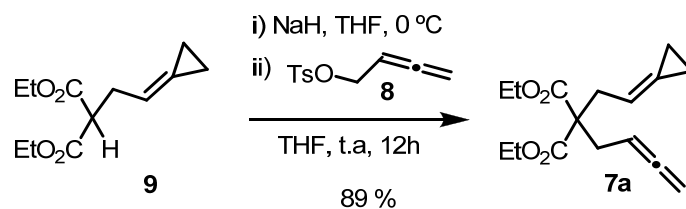
Preparación del ciclopropilidenomalonato 9



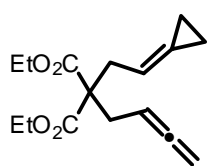
En un balón de 50 mL se disolvió el aliltosilato **10** (3.0 g, 12.58 mmol), en THF (30 mL), sobre esta disolución se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (115.1 mg, 0.13 mmol) y dppe (100.1, 0.25 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min observándose un cambio en la coloración de rojo a verde oscuro.

La reacción anterior se añadió vía cánula sobre una disolución de la sal sódica del malonato de dietilo preparada mediante la adición del malonato de dietilo (5.70 mL, 37.76 mmol) sobre una suspensión de NaH (1.41g, 36.22 mmol) en THF (90 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras este tiempo se concentró la reacción hasta un volumen aproximado de 15 mL, se añadió H_2O y se extrajo con Et_2O , las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (4-10% Et_2O /hexano) obteniéndose 1.79 g del producto monoalquilado **9** (63%, aceite incoloro).

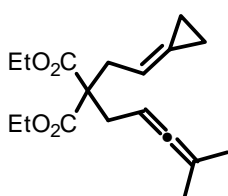
$^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm): 5.72 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.15 (4H, c, $J = 7.0$ Hz), 3.49 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.74 (2H, m), 1.22 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.00 (4H, m). **$^{13}\text{C-RMN}$** (δ , ppm): 169.1 (CO), 124.3 (C), 113.7 (CH), 61.2 (CH_2), 51.7 (CH), 31.0 (CH_2), 14.0 (CH_3), 2.2 (CH_2), 1.9 (CH_2). **EMBR**: 227 (M+1, 14%), 181 (M-OEt, 61%), 135 (M-(OEt)₂, 100%)

Procedimiento general para la síntesis de los sustratos 7a, 7b y 7c

Sobre una suspensión de NaH (142 mg, 3.55 mmol) en THF (10 mL) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota una disolución de malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenetil) **9** (800 mg, 3.51 mmol) en THF (10 mL). Después de agitar durante 30 min, se adicionó lentamente el tosilato **8**¹⁷³ (1.10 mL, 4.50 mmol), observándose la aparición de un precipitado blanco. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente, al día siguiente se añadió sobre agua y se extrajo con éter (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo aceitoso que se purificó mediante cromatográfica en columna de gel de sílice (5 % Et₂O / hexano) obteniéndose 869 mg del aleno **7a** (89 %).

**Malonato de dietil 2-(buta-2,3-dienil)-2-(2-ciclopropilidenetil) (7a)**

Aceite incoloro (89 % de rendimiento). ¹H-RMN δ (ppm): 5.60 (1H, m), 4.97 (1H, m), 4.63 (2H, dt, *J* = 6.5 y 2.5 Hz), 4.20-4.09 (4H, m), 2.81 (2H, dd, *J* = 8.8 y 1.1 Hz), 2.60 (2H, dt, *J* = 8.0 y 2.6 Hz), 1.24 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.08-1.00 (4H, m); ¹³C-RMN δ (ppm): 209.7 (C), 170.7 (CO), 126.3 (C), 111.8 (CH), 84.4 (CH), 74.4 (CH₂), 61.2 (CH₂), 57.8 (C), 34.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 14.2 (CH₃), 3.0 (CH₂), 2.0 (CH₂); **EMBR** (IQ, *m/z*, *I*): 279 ([M⁺ +1], 2), 175 (5), 149 (25); **EMAR** (IQ) calculado para C₁₆H₂₃O₄ 279.1596, encontrado 279.1600.

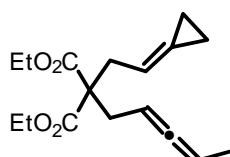
**Malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenetil)-2-(4-metilpenta-2,3-dienil) (7b)**

Aceite incoloro (98 % de rendimiento). ¹H-RMN δ (ppm): 5.61 (1H, m), 4.79 (1H, m), 4.14 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.80 (2H, d, *J* = 7.4 Hz),

¹⁷³ Este tosilato se preparó de acuerdo con un procedimiento descrito previamente. Ver ref 36: Wright, M. W.; Smalley, T. L.; Welker, M. E.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6777. Para la síntesis de **7b** y **7c** se utilizaron los alenil mesilatos correspondientes en lugar de los tosilatos. Para su preparación ver ref 37: Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348. Los alcoholes alénicos penta-2,3-dien-1-ol y 4-metil-penta-2,3-dien-1-ol se prepararon mediante procedimientos estándar: tratamiento del éter de THP derivado del but-3-in-2-ol y 2-metil-3-butin-2-ol (disponibles comercialmente) con *n*-BuLi y *p*-formaldehído y exposición posterior del producto resultante a LiAlH₄ en Et₂O a reflujo.

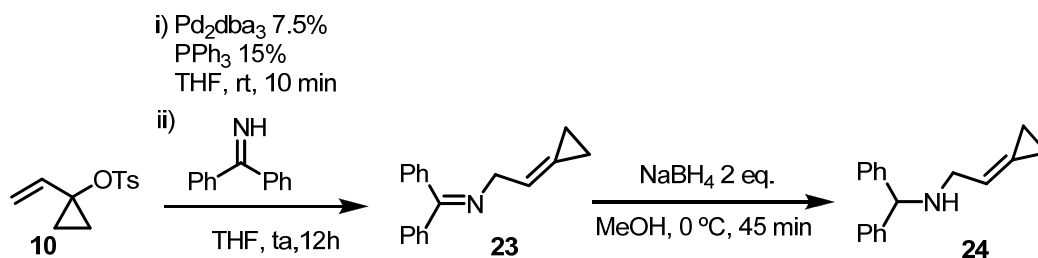
Parte experimental

2.53 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 1.64 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.22 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.04-0.96 (4H, m); $^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 204.1 (C), 171.4 (CO), 126.5 (C), 112.5 (CH), 95.3 (C), 83.3 (CH), 61.4 (CH₂), 58.3 (C), 34.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 20.9 (2xCH₃) 14.5 (CH₃), 3.2 (CH₂), 2.2 (CH₂); EMBR (IQ, m/z , I): 307 ([M⁺ +1], 39), 305 (25), 261 (47), 233 (100); EMAR (IQ) calculado para C₁₈H₂₇O₄ 307.1909, encontrado 307.1905.



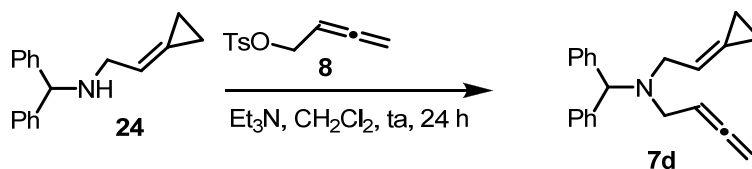
**Malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenetil)-2-(penta-2,3-dienilo)
(7c)**

Aceite incoloro (95 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 5.54 (1H, m), 4.95 (1H, m), 4.84 (1H, m), 4.10 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.74 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.50 (2H, dd, $J = 7.6$ y 2.5 Hz), 1.55 (3H, dt, $J = 5.9$ y 2.9 Hz), 1.17 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.95 (4H, m); $^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 206.4 (C), 170.7 (CO), 126.0 (C), 111.8 (CH), 85.2 (CH), 84.3 (CH), 60.9 (CH₂), 57.7 (C), 34.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃), 2.7 (CH₂), 1.7 (CH₂). EMBR (IE, m/z , I): 292 ([M⁺], 4), 247 (6), 219 (10), 218 (24), 189 (25), 173 (62), 145 (100). EMAR (IE) calculado para C₁₇H₂₄O₄ 292.1675, encontrado 292.1674.

Procedimiento para la preparación de los sustratos 7d y 7e

A una mezcla de 1-vinilciclopropiltosilato (1.00 g, 4.19 mmol), PPh_3 (165 mg, 0.63 mmol) y Pd_2dba_3 (288 mg, 0.315 mmol) en 15 mL de THF agitada durante 10 minutos, se añadió difenilmetamina (1.31 g, 7.23 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre agua/hielo y se extrajo con Et_2O (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron y el residuo aceitoso se purificó por cromatografía en gel de sílice (4 % EtOAc / hexano) para dar el compuesto **23** que se usó en el siguiente paso.³⁸ A una disolución de esta imina **23** (500 mg, 2.02 mmol) en MeOH (15 mL) enfriada a 0 °C se añadió NaBH_4 (153 mg, 5.05 mmol) y esta mezcla se agitó durante 45 minutos. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con Et_2O (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía en gel de sílice (5 % EtOAc / hexano) para dar 405 mg de la amina **24** (aceite incoloro, 67 %, rendimiento global para los dos pasos).

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.49-7.21 (10H, m), 5.97 (1H, m), 4.96 (1H, s), 3.42 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.83 (1H, s), 1.16-1.00 (4H, m); $^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 144.1 (C), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 123.6 (C), 116.6 (CH), 66.5 (CH), 49.1 (CH_2), 1.9 (CH_2), 1.8 (CH_2). **EMBR** (IE, m/z , I): 248 ($[\text{M}^+]$, 14), 172 (85), 167 (100). **EMAR** (IE) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}$ 248.1439, encontrado 292.1443.

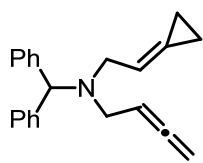


A una disolución de la amina **24** (300 mg, 1.20 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se añadieron Et_3N (250 μL , 1.81 mmol) y el aleniltosilato **8** (1.08 g, 4.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, se vertió sobre agua y se extrajo con

³⁸ Aufranc, P.; Ollivier, J.; Stolle, A.; Bremer, C.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A.; Saläun, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4193.

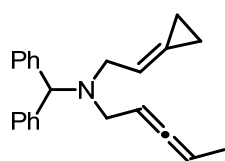
Parte experimental

Et₂O (3x25 mL). Las fases orgánicas combinadas de secaron, filtraron y concentraron. El residuo aceitoso se purificó por cromatografía en gel de sílice (2% EtOAc / 2 % Et₃N / hexano) para dar 361 mg del aleno **7d** (aceite incoloro, 99 %).



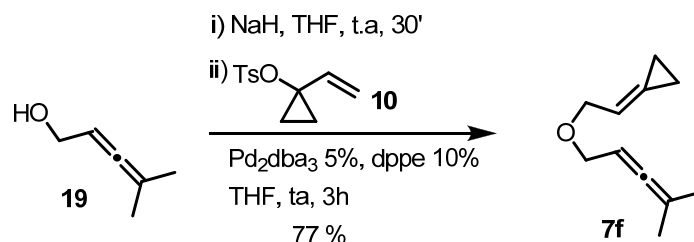
N-bencidril-N-(2-ciclopropilidenetil)buta-2,3-dien-1-amina (7d)

¹H-RMN δ (ppm): 7.47-7.17 (10H, m), 5.90 (1H, m), 5.18 (1H, m), 4.86 (1H, s), 4.63 (1H, m), 3.30 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.21 (2H, m), 1.11-0.88 (4H, m); ¹³C-RMN δ (ppm): 209.4 (C), 142.7 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.8 (CH), 124.8 (C), 115.3 (CH), 86.1 (CH), 74.3 (CH₂), 70.4 (CH), 51.1 (CH₂), 48.6 (CH₂), 2.3 (CH₂), 1.9 (CH₂). **EMBR** (IE, *m/z*, *I*): 301 ([M⁺], 43), 224 (100), 167 (52).



N-bencidril-N-(2-ciclopropilidenetil)penta-2,3-dien-1-amina (7e)

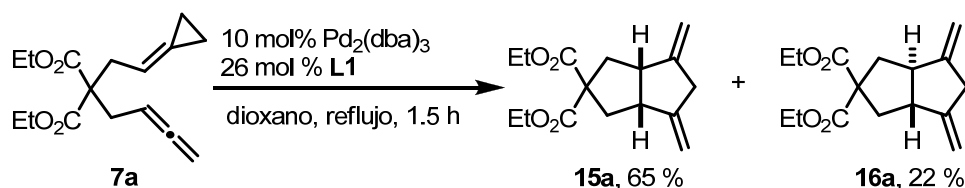
¹H-RMN δ (ppm): 7.39-7.02 (10H, m), 5.78 (1H, m), 5.08-4.86 (2H, m), 4.78 (1H, s), 3.20 (2H, s, *J* = 6.7 Hz), 3.07 (2H, dd, *J* = 6.9 y 2.2 Hz), 1.55 (3H, dd, *J* = 6.9 y 3.3 Hz), 1.02-0.77 (4H, m); ¹³C-RMN δ (ppm): 205.9 (C), 142.7 (C), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 115.4 (CH), 86.4 (CH), 85.1 (CH), 70.1 (CH), 50.9 (CH₂), 48.9 (CH₂), 14.4 (CH₃), 2.3 (CH₂), 1.9 (CH₂). **EMBR** (IE, *m/z*, *I*): 315 ([M⁺], 9), 238 (28), 167 (100).

Preparación de (2-(4-Metilpenta-2,3-dieniloxi)etilideno)ciclopropano (7f)

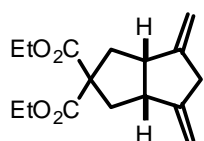
A una suspensión de NaH (190 mg, 4.75 mmol) en THF seco (10 mL) a temperatura ambiente se añadió gota a gota 4-metilpenta-2,3-dien-1-ol (**19**, 465 mg, 4.75 mmol). Después de agitar durante 20 minutos a esta temperatura la suspensión blanca se sonicó durante 10 minutos y se volvió a dejar agitando otros 20 minutos más. Después, esta mezcla se añadió sobre la disolución verde preparada a partir de Pd₂dba₃ (145 mg, 0.158 mmol), dppe (126 mg, 0.317 mmol) y ciclopropiltosilato **10** (741 mg, 3.17 mmol) en THF (10 mL), agitada previamente durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó 3 horas a temperatura ambiente, se filtró a través de una pipeta corta de sílica gel usando como eluyente 10 % EtOAc / hexano, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0.5 % EtOAc / hexano) para dar 401 mg de producto (77 %, aceite incoloro).

¹H-RMN δ (ppm): 5.91 (1H, m), 5.04 (1H, m), 4.05 (2H, m), 3.92 (2H, d, J = 6.9 Hz), 1.68 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.06 (4H, m); ¹³C-RMN δ (ppm): 202.8 (C), 126.6 (C), 114.8 (CH), 95.7 (C), 86.3 (CH), 69.5 (CH₂), 68.6 (CH₂), 20.3 (CH₃), 2.2 (CH₂), 1.6 (CH₂). EMBR (IE, m/z, I): 164 ([M⁺ -1], 1), 119 (16), 91(20), 82 (100).

1. 2 Procedimiento general para las cicloadiciones (ejemplificado para el sustrato 7a).



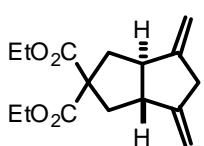
Pd₂dba₃ (3.3 mg, 3.6 μmol), L1 (6.0 mg, 9.4 μmol) y el sustrato **7a** (100 mg, 0.36 mmol) se añadieron sucesivamente a un Schlenk conteniendo dioxano desoxigenado (3.6 mL) (mediante 3 ciclos cortos de vacío-argón), asegurándose de que la mezcla quedaba igualmente desoxigenada después de adicionar cada componente. La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas, se dejó venir a temperatura ambiente y se filtró a través de una pipeta corta de gel de sílice eluyendo con 10 % EtOAc / hexano. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1 % EtOAc / hexano) para dar **15a** (65 mg, 65 %) y **16a** (22 mg, 22%).



(3aS*,6aR*)-2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil hexahidro-4,6-dimetilenpentaleno (15a)

Aceite incoloro (65 % de rendimiento). ¹H-RMN δ (ppm): 4.87 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.26-3.03 (4H, m), 2.57 (2H, m), 2.09 (2H, dd, J = 13.8 y 7.1 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz); ¹³C-RMN δ (ppm): 172.0 (CO), 171.4 (CO), 152.8 (C), 106.6 (CH₂), 62.6 (C), 61.4 (CH₂), 61.3 (CH₂), 48.9 (CH), 40.2 (CH₂), 39.9 (CH₂), 14.0 (CH₃). EMBR (IE, m/z, I): 278 ([M⁺], 12), 233 (20), 206 (27), 173 (100), 131 (96); EMAR (IQ) calculado para C₁₆H₂₃O₄ 279.1596, encontrado 279.1588.

La estructura de los cicloaductos se determinó en base al análisis de los espectros de RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC), además de los experimentos estándar de ¹H, ¹³C y DEPT. La estereoquímica de algunos de los cicloaductos y derivados fue también confirmada por experimentos de NOE y NOESY. La estereoquímica *cis* de la fusión de los anillos en el compuesto **15a** se dedujo de datos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN los cuales eran consistentes con la existencia de un plano de simetría.

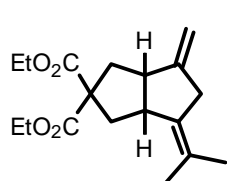


(3aR*,6aR*)-2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil hexahidro-4,6-dimetilenpentaleno (16a)

Aceite incoloro (22 % de rendimiento). ¹H-RMN δ (ppm): 4.74 (4H, s), 4.24-4.12 (4H, m), 3.27 (2H, s), 2.59 (2H, m), 2.43 (2H, m), 1.82 (2H, t, J

= 11.7 Hz), 1.26 (6H, m); $^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 172.3 (CO), 147.6 (C), 103.6 (CH₂), 64.9 (C), 61.4 (CH₂), 56.7 (CH), 42.9 (CH₂), 33.4 (CH₂), 14.0 (CH₃). **EMBR** (IE, *m/z*, I): 278 ([M⁺], 11), 233 (21), 204 (35), 173 (100), 131 (96); **EMAR** (IQ) calculado para C₁₆H₂₃O₄ 279.1596, encontrado 279.1595.

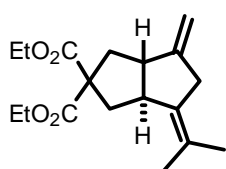
La estereoquímica *trans* de la fusión de los anillos en el compuesto **16a** se dedujo de datos de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ los cuales eran consistentes con la presencia de un eje de rotación C₂.



(3aS*,6aR*)-2,2(1H)-dicarboxilato de dietil hexahidro-4-metileno-6-(propan-2-ilideno)pentaleno (15b)

Aceite incoloro (68 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 4.87 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.24-4.07 (4H, m), 3.22 (1H, m), 3.16-3.02 (3H, m), 2.59 (2H, m), 2.16 (1H, dd, *J* = 13.6 y 6.7 Hz), 1.81 (1H, m), 1.71 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.29-1.17 (6H, m); $^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 172.1 (CO), 171.5 (CO), 154.0 (C), 135.5 (C), 123.2 (C), 106.4 (CH₂), 62.4 (C), 61.3 (CH₂), 61.2 (CH₂), 48.7 (CH), 47.0 (CH), 40.4 (CH₂), 39.6 (CH₂), 37.0 (CH₂), 21.1 (CH₃), 20.8 (CH₃), 14.0 (CH₃). **EMBR** (IE, *m/z*, I): 306 ([M⁺], 57), 261 (12), 232 (41), 217 (14), 173 (100).

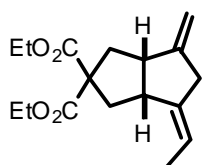
La estereoquímica de **15b** se determinó por analogía con **15a**. La fusión *cis* de los anillos ciclopentánicos fue confirmada también porque da lugar, en las condiciones de reacción, a una isomerización para dar **17b**. Anteriormente, ya habíamos comprobado que sólo el cicloadducto con la fusión *cis* participa en esta isomerización.



(3aS*,6aS*)-2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil hexahidro-4-metileno-6-(propan-2-ilideno)pentaleno (16b)

Aceite incoloro (11 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 4.70 (1H, s), 4.67 (1H, s), 4.25-4.09 (4H, m), 3.35 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.61-2.35 (3H, m), 1.95-1.30 (8H, m), 1.29-1.17 (6H, m). **EMBR** (IE, *m/z*, I): 306 ([M⁺], 57), 261 (12), 232 (41), 217 (14), 173 (100).

La estereoquímica de **16b** se determinó por analogía con **16a**.



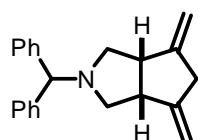
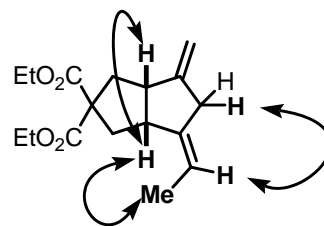
(Z,3aS*,6aR*)-2,2(1H)-dicarboxilato de dietil 6-etilideno-hexahidro-4-metilenopentaleno (15c)

Aceite incoloro (84 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 5.27 (1H, m); 4.88 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.21 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.14 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.28-3.21 (2H, m), 3.11 (1H, q, *J* = 7.8 Hz), 2.93 (1H, d, *J* = 19.5 Hz), 2.67-2.60 (2H, m), 2.09 (1H, dd, *J* = 13.5 y 7.7 Hz), 1.87 (1H, dd, *J* = 13.3 y 9.5 Hz), 1.60 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.27 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.22 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); $^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 172.0 (CO), 171.4 (CO), 153.2 (C), 143.3 (C), 116.1 (CH), 106.2 (CH₂), 62.7 (C), 61.4 (CH₂), 61.3 (CH₂),

Parte experimental

48.6 (CH), 45.1 (CH), 40.1 (CH₂), 40.0 (CH₂), 39.4 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.0 (CH₃). **EMBR** (IE, *m/z*, I): 292 ([M⁺], 5), 263 (18), 246 (35), 218 (21), 200 (18), 189 (68), 173 (74), 172 (35),

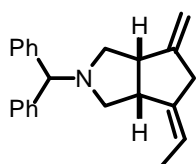
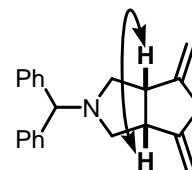
La estereoquímica del compuesto **15c** se determinó en base a experimentos de NOE. Las señales de NOE observadas (señaladas en la figura) confirman la estereoquímica del doble enlace más sustituido y la fusión *cis* de los anillos.



(3aR*,6aS*)-2-bencidril-octahidro-4,6-dimetilenociclopenta [c] pirrol (**15d**)

Aceite incoloro (65 % de rendimiento). ¹H-RMN δ (ppm): 7.44-7.16 (10H, m), 4.88 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.11 (1H, s), 3.41 (1H, dd, *J* = 4.1 y 2.0 Hz), 3.16 (2H, s), 3.03 (1H, ddd, *J* = 13.8, 3.5 y 1.8 Hz), 2.66-2.63 (2H, m), 2.50 (2H, dd, *J* = 8.2 y 3.2 Hz); ¹³C-RMN δ (ppm): 154.2 (C), 144.0 (C), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 105.8 (CH₂), 75.8 (CH), 61.2 (CH), 48.4 (CH₂), 41.4 (CH₂). **EMBR** (*m/z*, I): 301 ([M⁺], 14), 224 (12), 167 (100), 152 (22), 134 (32). **EMBR** (IE, *m/z*, I): 301 ([M⁺], 12), 224 (14), 167 (100), 165 (58). **EMAR** calculado para C₂₂H₂₃N 301.1830, encontrado 301.1831.

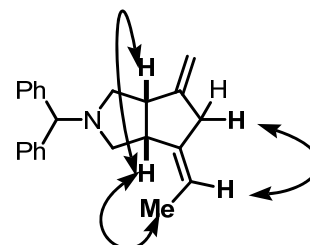
Para el compuesto **15d** la estereoquímica *cis* de la fusión de los anillos se determinó por analogía por **15a**.

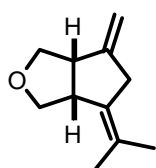


(Z,3aR*,6aS*)-2-bencidril-4-etiliden-octahidro-6-metilenociclopenta [c] pirrol (**15e**)

Aceite incoloro (73 % de rendimiento). ¹H-RMN δ (ppm): 7.40-7.04 (10H, m), 5.19 (1H, m), 4.73 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.02 (1H, s), 3.38-3.16 (2H, m), 3.06 (1H, m), 2.88-2.63 (3H, m), 2.26 (1H, dd, *J* = 9.3 y 5.1 Hz), 2.20 (1H, dd, *J* = 9.2 y 5.2 Hz), 1.41 (3H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C-RMN δ (ppm): 154.0 (C), 144.4 (C), 144.0 (C), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 115.4 (CH), 105.6 (CH₂), 75.6 (CH), 61.2 (CH₂), 60.2 (CH₂), 48.6 (CH), 44.5 (CH), 40.8 (CH₂), 14.2 (CH₃). **EMBR** (IE, *m/z*, I): 315 ([M⁺], 17), 238 (4), 167 (100).

Para el compuesto **15e**, la fusión *cis* se determinó en base a experimentos de NOE. Las señales de NOE observadas (señaladas en la figura) confirman la estereoquímica del doble enlace más sustituido y la fusión *cis* de los anillos.



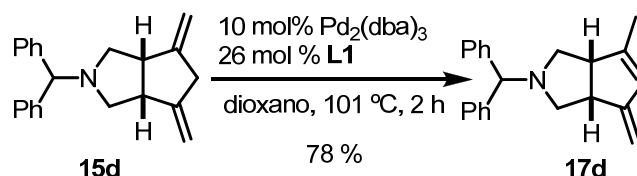


(3a*S,6a*R**)-hexahidro-4-metileno-6-(propan-2-ilideno)-1*H*-ciclopenta [c] furano (15f)**

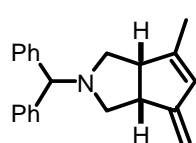
Aceite incoloro (63 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 4.91 (1H, s), 4.84 (1H, s), 3.97 (2H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 8.7$ y 4.5 Hz), 3.51 (1H, dd, 8.4 y 5.3 Hz), 3.37 (1H, m), 3.22 (1H, m), 1.62 (6H, s); $^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 153.0 (C), 135.1 (C), 123.7 (C), 106.7 (CH₂), 74.9 (CH₂), 74.7 (CH₂), 50.5 (CH), 48.3 (CH), 37.6 (CH₂), 21.2 (CH₃), 20.8 (CH₃). **EMBR** (IE, m/z , I): 164 ([M⁺], 43), 149 (16), 133 (27), 119 (69), 91 (100).

La estereoquímica de este compuesto se determinó por analogía con los espectros de RMN de los otros cicloaductos.

Procedimiento general para la isomerización de los cicloaductos catalizada por Pd (ejemplificado para el compuesto 15d)

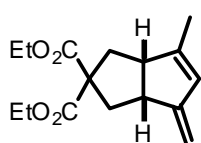


$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.1 mg, 2.3 μmol), el ligando **L1** (3.9 mg, 6.1 μmol) y el cicloaducto **15d** (14 mg, 0.047 mmol) se añadieron sucesivamente a un Schlenk que contenía dioxano seco. Esta mezcla se calentó a reflujo durante 2h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una pipeta corta de gel de sílice eluyendo con 10 % EtOAc / hexano. Después de eliminar el disolvente el crudo aceitoso se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0.5 % EtOAc / hexano) para dar 11 mg del producto de isomerización **17d** (78 %).



(3aR*,6aS*)-2-bencidril-1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-6-metil-4-metilenociclopenta [c] pirrol (17d)

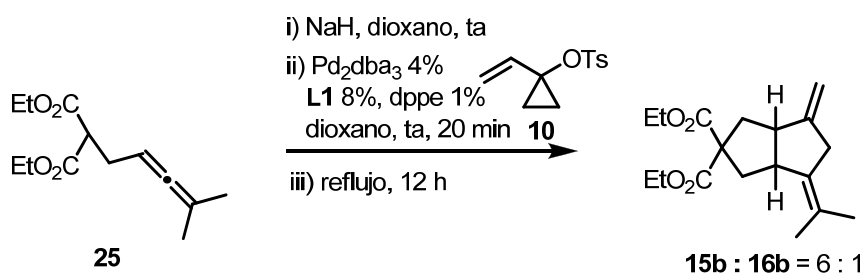
Aceite incoloro (78 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 7.46-7.11 (10H, m), 5.87 (1H, s), 4.76 (1H, s), 4.54 (1H, s), 4.14 (1H, s), 3.31-3.18 (2H, m), 2.69 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 9.1$ y 7.9 Hz), 2.45-2.32 (2H, m), 1.77 (3H, s); $^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 158.1 (C), 150.7 (C), 143.8 (C), 129.9 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 100.7 (CH_2), 75.2 (CH), 60.3 (CH_2), 56.1 (CH_2), 52.5 (CH), 46.2 (CH), 15.7 (CH_3). **EMBR** (IE, m/z , I): 301 ($[\text{M}^+]$, 43), 224 (3), 167 (100), 152 (17). **EMAR** (IE calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}$ 301.1830, encontrado 301.1833).



(3aR*,6aS*)-2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 1,3a,4,6a-tetrahidro-6-metil-4-metilenopentaleno (17a)

Aceite incoloro (80 % de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 5.69 (1H, s), 4.73 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.27-3.12 (2H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 2.43-2.34 (1H, m), 2.12-2.02 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-RMN}$ δ (ppm): 172.0 (CO), 171.1 (C), 158.0 (C), 151.1 (C), 128.7 (CH), 101.4 (CH_2), 61.9 (C), 61.4 (CH_2), 61.2 (CH_2), 52.7 (CH), 46.3 (CH), 40.9 (CH_2), 37.0 (CH_2), 15.5 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3). **EMBR** (IE, m/z , I): 278 ($[\text{M}^+]$, 38), 233 (12), 206 (27), 173 (100), 131 (72).

1. 3 Procedimiento para la reacción tándem acoplamiento-cicloaddición



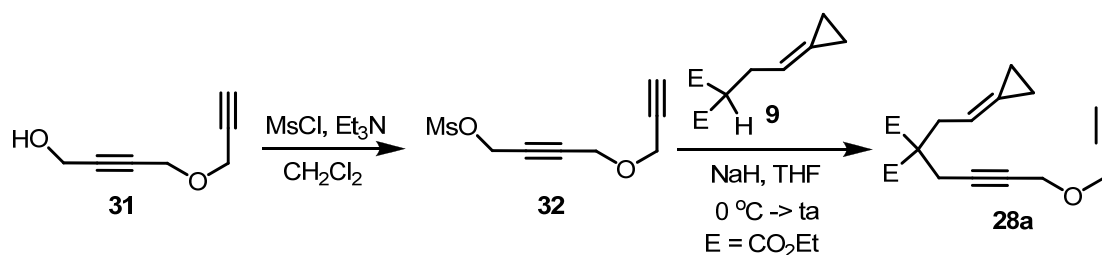
Sobre una suspensión de NaH (9.4 mg, 0.24 mmol) en dioxano seco (1.2 mL) a 0 °C se añadió gota a gota el aleno **25**¹⁷⁴ (56.6 mg, 0.24 mmol). Después de agitar durante 10 min a esta temperatura, la mezcla de reacción se dejó venir a temperatura ambiente y se agitó otros 5 minutos más. Luego, tras desoxigenar (mediante tres ciclos vacío-argón), esta mezcla se añadió sobre otra, también desoxigenada conteniendo Pd₂dba₃ (8.3 mg, 0.0089 mmol), ligando L1 (11.6, 0.0179 mmol), dppe (0.9 mg, 0.0024 mmol) y 1-ciclopropiltosilato **10** (53.5 mg, 0.23 mmol) en dioxano (1 mL), previamente agitada durante 20 minutos. La mezcla que resulta se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y calentó a reflujo posteriormente durante 12 horas. La disolución se filtró a través de una pipeta corta de sílica gel eluyendo con 10 % EtOAc / hexano, se concentró y purificó (0.5 % EtOAc / hexano) para dar una mezcla 6 : 1 de **15b** y **16b** con un 62 % de rendimiento global.

¹⁷⁴ Este compuesto se preparó por alquilación de un gran exceso de malonato de dietilo con el correspondiente mesilaleno.

2. Reacciones de cicloadición intramolecular [3C+2C+2C] de alquinilidenociclopropanos, alquinos y alquenos

2. 1 Procedimiento general para la preparación de los precursores⁷³

Procedimiento general para la preparación de los precursores 28a-b, 28d y 28j-k a partir de 9 (ejemplificado para 28a)



Se añadieron sucesivamente Et₃N (355.1 mg, 3.51 mmol, 489 μ L) y cloruro de metanosulfonilo (340 mg, 2.97 mmol, 230 μ L) sobre una disolución de 4-(prop-2-iniloxi)but-2-in-1-ol **31**⁷¹ (332 mg, 2.70 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a 0 °C. Después de agitar a esa temperatura durante 1 hora, la mezcla se añadió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan, filtran y concentran. Se obtienen 489 mg de **32** como un aceite incoloro (90 % de rendimiento) que se utiliza en el siguiente paso, sin más purificación.

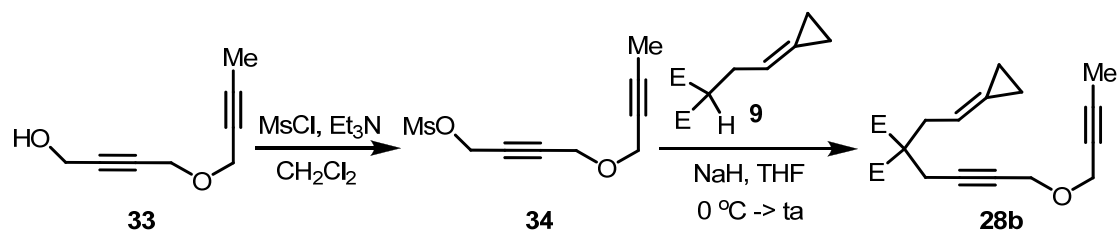
Se añade una disolución de malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenetilo) (**9**, 542 mg, 2.40 mmol) en THF seco (10 mL) sobre una suspensión de hidruro sódico (60.3 mg, 2.52 mmol) en THF a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añade gota a gota una disolución del mesilato **32** (489 mg, 2.42 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante toda la noche, se vierte sobre agua y se extrae con Et₂O (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan, filtran y concentran para dar un crudo que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (10 % Et₂O / hexano) para dar **28a** como un aceite incoloro (650 mg, 82% rendimiento).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃), δ ppm 5.64-5.53 (1H, m), 4.29-4.12 (8H, m), 2.96-2.90 (2H, m), 2.86-2.80 (2H, m), 2.49-2.40 (1H, m), 1.35-1.16 (6H, m), 1.11-1.01 (4H, m); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃), δ ppm 169.9 (CO), 127.2 (C), 111.3 (CH), 82.3(C), 77.7 (C), 77.5 (C), 74.7 (C), 61.5 (CH₂), 57.0 (CH₂), 56.7 (CH₂), 55.9 (C), 34.6 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.0 (CH₃), 2.9 (CH₂), 1.9 (CH₂). EMBR: 332 (M)⁺, 332, 157, 129, 91.

⁷³ El estudio del alcance de la reacción se llevó a cabo en colaboración con el Dr. Gaurav Bhargava y con la doctoranda Marisel Araya Rojas.

⁷¹ Para la síntesis de **31** se siguió el procedimiento descrito en: Bräse, S.; Wertal, H.; Frank, D.; Vidovic, D.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4167.

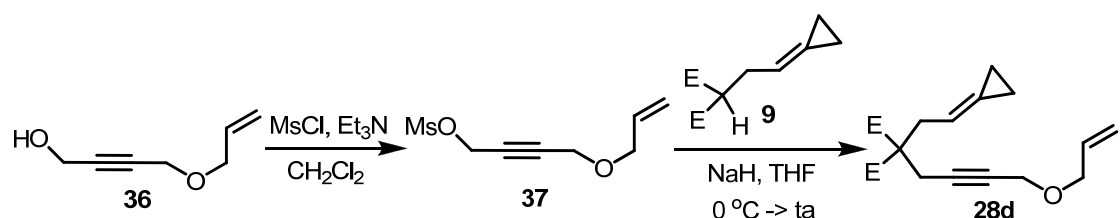
Malonato de dietil 2-(4-(but-2-iniloxi)but-2-inil)-2-(2-ciclopropilideneetilo) (28b)



El enodiino **28b** se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente usando 4-(but-2-iniloxi)but-2-in-1-ol (**33**),⁷² como sustancia de partida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (10 % Et₂O / hexano) proporcionó **28b** como un aceite incoloro (74% rendimiento).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.55-5.46 (1H, m), 4.17-4.06 (8H, m), 2.85 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.80-2.69 (2H, m), 1.78 (3H, t, J = 2.3 Hz), 1.22-1.10 (6H, m), 1.04-0.91 (4H, m); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.9 (CO), 126.9 (C), 111.2 (CH), 82.6 (C), 81.7 (C), 78.0 (C), 74.2 (C), 61.3 (CH₂), 56.8 (CH₂), 56.5 (CH₂), 56.3 (C), 34.5 (CH₂), 22.7 (CH₂), 13.8 (CH₃), 3.4 (CH₃), 2.8 (CH₂), 1.7 (CH₂); EMBR: 346 (M)⁺, 273, 199, 129.

Malonato de dietil 2-(4-(aliloxi)but-2-inil)-2-(2-ciclopropilideneetilo) (28d)



28d se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente usando 4-(aliloxi)but-2-in-1-ol (**36**),⁷⁴ 800 mg, 6.35 mmol) como sustancia de partida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (10 % Et₂O / hexano) proporcionó **28d** (1.0 g, 3.0 mmol) como un aceite incoloro (62% rendimiento).

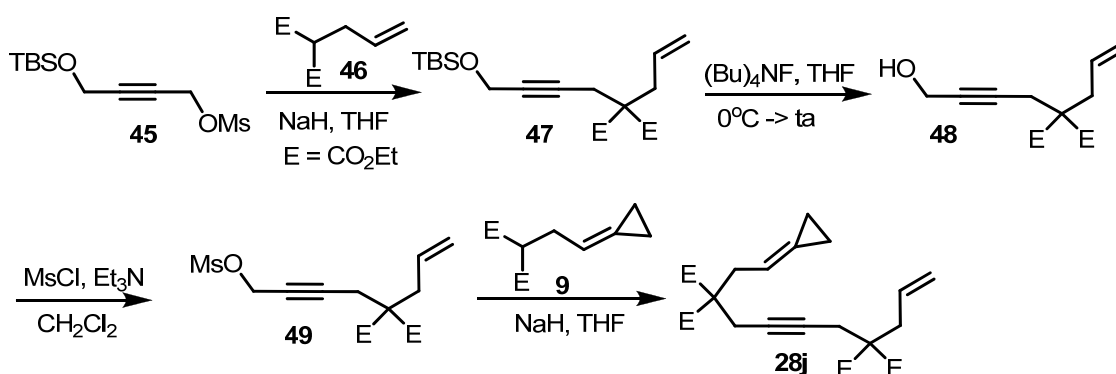
4-(Aliloxi)but-2-inil metanosulfonato (37): ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃), δ ppm 5.98-5.82 (1H, m), 5.30 (2H, ddd, J = 10.5, 9.2 y 4.7 Hz), 4.91 (2H, dd, J = 4.4 y 2.6 Hz), 4.25-4.19 (2H, m), 4.05 (2H, td, J = 5.7 y 1.2 Hz), 3.12 (3H, s).

⁷² El alcohol **33** y su mesilato **34** son compuestos conocidos, ver: Negishi, E.; Harring, L. S.; Owczarczyk, Z.; Mohamud M. M.; Ay, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3253.

⁷⁴ El alcohol **36** es un compuesto conocido: Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4291.

Malonato de dietil 2-(4-(aliloxi)but-2-inil)-2-(2-ciclopropilideneetilo) (28d): ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.91-5.75 (1H, m), 5.52 (1H, ddd, $J = 7.3, 4.6$ y 1.9 Hz), 5.20 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.10-4.02 (6H, m), 3.97 (2H, dd, $J = 5.7$ y 1.2 Hz), 2.87 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.77 (2H, t, $J = 1.9$ Hz), 1.24-1.14 (6H, m), 0.99 (4H, s ancho); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 169.7 (CO), 133.9 (CH), 125.9 (C), 117.3 (CH_2), 111.2 (CH), 81.4 (C), 78.6 (C), 69.9 (CH_2), 61.3 (CH_2), 57.1 (CH_2), 56.9 (C), 34.5 (CH_2), 22.8 (CH_2), 13.8 (CH_3), 2.7 (CH_2), 1.7 (CH_2). **EMBR:** 335.2 (M+1), 231. **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$ 335.1858, encontrado 335.1856.

3,3,8,8-Tetracarboxilato de tetraetil 1-ciclopropilidenundec-10-en-5-ino (28j)



NaH (192 mg, 8.00 mmol) se añadió en pequeñas porciones sobre una disolución de **46** (800 mg, 4.00 mmol) en THF. La disolución resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a continuación se añadió el mesilato **45**⁷⁸ (1.11g, 3.99 mmol) disuelto en THF (10 mL). Tras agitar durante 12 horas, se evaporó el disolvente y el residuo se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 1.16 g de **47** como un aceite incoloro (76 % rendimiento).

Malonato de dietil 2-alil-2-(4-(tert-butildimetilsililoxi)but-2-inilo) (47): ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.65-5.48 (1H, m), 5.07 (2H, m), 4.22-4.06 (6H, m), 2.73 (4H, dd, $J = 8.5$ y 4.9 Hz), 1.22-1.13 (6H, m), 0.82 (9H, d, $J = 2.8$ Hz), 0.03 (6H, d, $J = 2.8$ Hz); ^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ ppm 169.6 (CO), 131.7 (CH), 119.5 (CH_2), 81.7 (C), 79.3 (C), 61.3 (CH_2), 56.6 (C), 51.6 (CH_2), 36.3 (CH_2), 25.6 (CH_3), 22.7 (CH_2), 18.2 (C), 13.9 (CH_3), -5.4 (CH_3).

Sobre una disolución de **47** (1.6 g, 4.19 mmol) en THF (15 mL), enfriada a 0 °C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio gota a gota (1.09 g, 4.176 mmol). Se dejó reaccionando a

⁷⁸ Para la síntesis de **45**, ver: Padwa, A.; Lipka, H.; Watterson, S. H.; Murphree, S. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6238.

esta temperatura 2 horas. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 % Et₂O / hexano) para dar 1.08 g de **48** como un aceite incoloro (81% rendimiento).

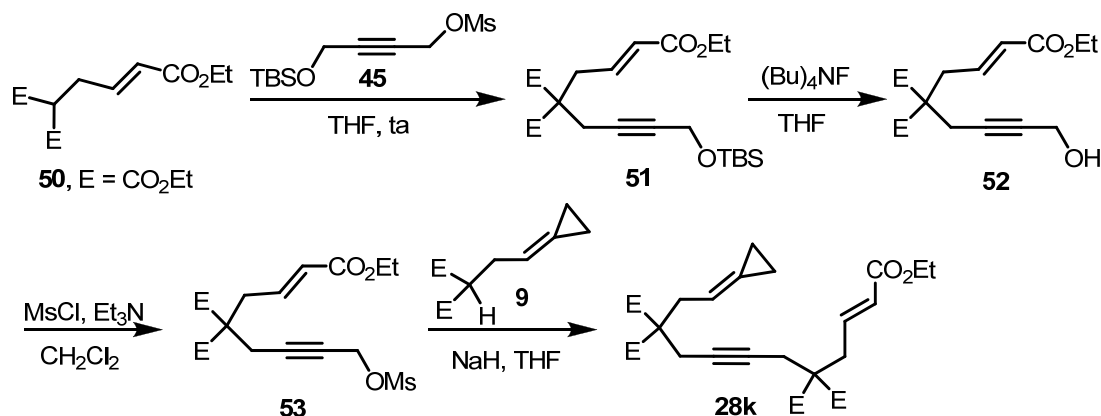
Malonato de dietil 2-alil-2-(4-hidroxibut-2-inilo) (48): ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.62-5.42 (1H, m), 5.03 (2H, dd, *J* = 15.0 y 13.6 Hz), 4.09 (6H, m), 2.68 (4H, dd, *J* = 7.7 y 5.1 Hz), 1.14 (6H, t, *J* = 7.1 Hz) ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.7 (CO), 131.5 (CH), 119.5 (CH₂), 81.6 (C), 79.6 (C), 61.4 (CH₂), 56.5 (C), 50.4 (CH₂), 36.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 13.8 (CH₃).

La transformación de **48** (650 mg, 2.06 mmol) en **28j** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para la síntesis de **28a** (91 % rendimiento, aceite incoloro).

Malonato de dietil 2-alil-2-(4-(metilsulfonilo)but-2-inilo) (49): Aceite incoloro. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.57-5.40 (1H, m), 5.03 (2H, dd, *J* = 13.4, 11.7 Hz), 4.70 (2H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.07 (4H, dq, *J* = 7.1 y 1.6 Hz), 2.97 (3H, d, *J* = 1.7 Hz), 2.72 (2H, d, *J* = 2.0 Hz), 2.63 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 1.13 (6H, dt, *J* = 7.1 y 1.7 Hz). ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.0 (CO), 131.2 (CH), 119.6 (CH₂), 84.8 (C), 75.1 (C), 61.4 (CH₂), 57.7 (CH₂), 56.0 (C), 38.3 (CH₃), 36.2 (CH₂), 22.5 (CH₂), 13.6 (CH₃).

3,3,8,8-Tetracarboxilato de tetraetil 1-ciclopropilidenundec-10-en-5-ino (28j): Aceite incoloro. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.61-5.44 (2H, m), 5.18-4.97 (2H, m), 4.20-4.02 (8H, m), 2.82 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 2.74-2.60 (6H, m), 1.26-1.04 (12H, m), 1.02-0.89 (4H, m); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.8 (CO), 169.5 (CO), 131.8 (CH), 126.7 (C), 119.4 (CH₂), 111.4 (CH), 77.9 (C), 77.2 (C), 61.2 (CH₂), 57.0 (C), 56.6 (C), 36.1 (CH₂), 34.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 13.8 (CH₃), 2.7 (CH₂), 1.7 (CH₂); **EMBR:** (IQ)⁺ 499.2, 258.0. **EMAR:** calculado para C₂₆H₃₆O₈, 477.2410 (M+1), encontrado 477.2486.

(E)-1,4,4,9,9-Pentacarboxilato de pentaetil 11-ciclopropilidenundec-1-en-6-ino (28k)



NaH (38 mg, 1.583 mmol) se añadió sobre una disolución de **50**¹⁷⁵ (235 mg, 0.860 mmol) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, a continuación se añadió 4-(*tert*-butildimetilsiloxi)but-2-inil metanosulfonato **45** (239 mg, 0.859 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. Tras completarse la reacción se evaporó el disolvente, se vertió el crudo sobre agua y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 % Et₂O / hexano) obteniéndose 248 mg de 9-(*E*)-1,4,4-tricarboxilato de trietil 8-(*tert*-butildimetilsiloxi)oct-1-en-6-ino (**51**, 63 % rendimiento).

51: ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.73 (1H, td, *J* = 15.5 y 7.8 Hz), 5.92 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 4.25-4.09 (8H, m), 2.88 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 2.80 (2H, s), 1.29-1.16 (9H, m), 0.87 (9H, s), 0.07 (6H, s); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.2 (CO), 166.2 (CO), 141.9 (CH), 125.5 (CH), 82.4 (C), 79.3 (C), 61.8 (CH₂), 60.3 (CH₂), 56.4 (C), 51.6 (CH₂), 34.8 (CH₂), 25.7 (CH₃), 23.3 (CH₂), 18.2 (C), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃), 5.3 (CH₃).

Una disolución de **51** (205 mg, 0.450 mmol) en THF se sometió a condiciones estándar de desprotección de TBS con fluoruro de tetrabutilamonio (1.09 g, 4.176 mmol), el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % Et₂O / hexano) para dar 137 mg de (*E*)-1,4,4-tricarboxilato de trietil 8-hidroxioc-1-en-6-ino **52** como un aceite incoloro (78 % rendimiento).

52: ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm, 6.77 (1H, td, *J* = 15.5 y 7.8 Hz), 5.88 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 4.23-4.07 (8H, m), 2.86 (2H, dd, *J* = 7.8 y 1.0 Hz), 2.78 (2H, t, *J* = 1.9 Hz), 2.61 (1H, s), 1.20 (9H, m); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.2 (CO), 166.0 (CO), 142.2 (CH), 125.2 (CH), 82.4 (C), 79.7 (C), 61.9 (CH₂), 60.4 (CH₂), 56.4 (C), 50.7 (CH₂), 35.1 (CH₂), 23.3 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃).

¹⁷⁵ Se prepara mediante alquilación de malonato de etilo con (*E*)-etil 4-bromobut-2-enoato que está disponible comercialmente.

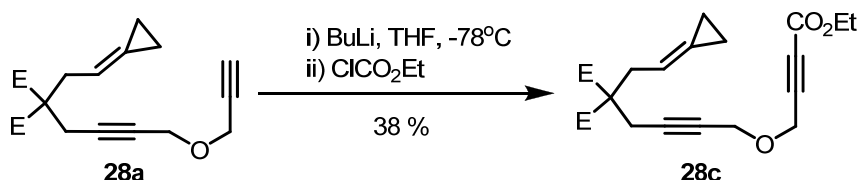
El tricarboxilato **52** se convirtió en **28k** siguiendo el procedimiento general de alquilación descrito previamente (38 % rendimiento).

(E)-1,4,4-tricarboxilato de trietil 8-(metilsulfonilo)oct-1-en-6-ino (53). Aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.64 (1H, ddd, $J = 10.5, 9.9$ y 4.9 Hz, 1H), 5.88-5.78 (1H, m), 4.75-4.69 (2H, m), 4.17-4.01 (6H, m), 3.04 (3H, s), 2.83-2.75 (4H, m), 1.21-1.09 (9H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm 168.7 (CO), 165.4 (CO), 141.2 (CH), 125.5 (CH), 84.35 (C), 75.7 (C), 61.9 (CH_2), 60.2 (CH_2), 57.6 (CH_2), 55.9 (C), 38.5 (CH_3), 34.8 (CH_2), 23.1 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.7 (CH_3).

(E)-1,4,4,9,9-pentacarboxilato de pentaetil 11-ciclopropilidenundec-1-en-6-ino (28k) Aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.68 (1H, ddd, $J = 15.5, 8.1$ y 7.3 Hz), 5.90 (1H, dd, $J = 15.5$ y 0.9 Hz), 5.51 (1H, dd, $J = 7.3$ y 6.4 Hz), 4.19-4.07 (10H, m), 2.88-2.80 (4H, m), 2.69 (4H, s), 1.25-1.14 (15H, m), 0.98 (4H, br s); $^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm 169.8 (CO), 169.1 (CO), 165.7 (CO), 142.0 (CH), 126.9 (CH), 125.3 (C), 111.3 (CH), 78.6 (C), 76.8 (C), 61.7 (CH_2), 61.3 (CH_2), 60.2 (CH_2), 57.0 (C), 56.4 (C), 34.6 (CH_2), 34.3 (CH_2), 23.1 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.9 (CH_3), 2.8 (CH_2), 1.8 (CH_2). **EMBR**: 548 (M) $^+$; **EMAR** calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_{10}$ (M + 1) 549.2700, encontrado 549.2694.

Procedimientos experimentales utilizados en las síntesis de los precursores 28c, 28e-i y 28l

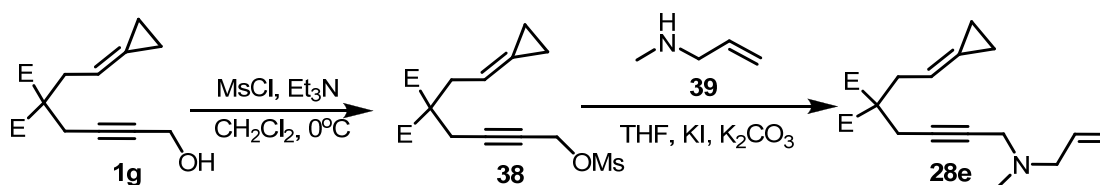
Malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenetil)-2-(4-(4-etoxi-4-oxobut-2-inilo)but-2-inilo) (28c)



n-Butil litio (0.92 mL, 2.06 mmol) se añadió sobre una disolución de **28a** (548 mg, 1.65mmol) en THF (30 mL) a -78°C . La disolución resultante se agitó a esa temperatura durante 30 minutos antes de añadir cloroformiato de etilo (223.9 mg, 2.06 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando toda la noche permitiendo que alcanzase la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó, el crudo se diluyó con Et_2O , se vertió sobre agua y se extrajo con Et_2O (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % Et_2O / hexano) obteniéndose 140 mg de **28c** como un aceite amarillo pálido (38% rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.54 (1H, ddd, $J = 7.4, 5.6$ y 2.1 Hz), 4.31 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.24-4.08 (8H, m), 2.88 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.79 (2H, s), 1.41-1.13 (9H, m), 1.13-0.80 (4H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm 169.9 (C), 127.2 (C), 111.2 (CH), 83.0 (C), 82.40 (C), 77.5 (C), 77.2 (C), 62.0 (CH_2), 61.5 (CH_2), 57.2 (CH_2), 56.9 (CH_2), 55.6 (CH_2), 34.6 (CH_2), 22.8 (CH_2), 13.9 (CH_3), 2.9 (CH_2), 1.8 (CH_2); **EMBR**: 346 (M^+), 404, 331, 267.

Malonato de dietil 2-(4-(alil(metil)amino)but-2-inil)-2-(2-ciclopropilidenetilo) (28e)



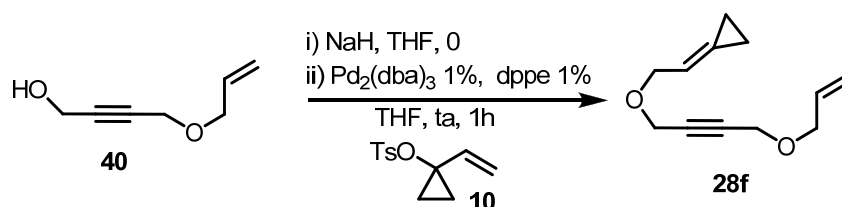
Cloruro de metanosulfonilo (212 mg, 1.86 mmol) y Et_3N (222 mg, 2.19 mmol) se añadieron sobre una disolución del alcohol **1g** (500 mg, 1.695 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C , y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina y después de que se completase, se concentró y el

residuo se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo (**38**) que fue utilizado inmediatamente en el siguiente paso.

Se añadió gota a gota una disolución de alil-metilamina (**39**, 148 mg, 2.085 mmol) en THF (2 mL) sobre otra disolución de **38** (500 mg, 1.40 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. A continuación se adicionaron también a la mezcla K₂CO₃ activado (153 mg, 1.12 mmol) y una punta de espátula de KI. Tras completarse la reacción se eliminó el disolvente y el residuo se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % Et₂O / hexano) obteniéndose 305 mg de **28e** como un aceite incoloro (62% rendimiento global).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.88-5.71 (1H, m), 5.61-5.55 (1H, m), 5.24-5.10 (2H, m), 4.17 (4H, q, J = 7.2 Hz), 3.27-3.24 (2H, m), 3.01-2.98 (2H, m), 2.93 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.81-2.76 (2H, m), 2.25 (3H, d, J = 1.5 Hz), 1.27-1.18 (6H, m), 1.06-0.99 (4H, m); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.6 (CO), 135.7 (CH), 126.7 (C), 117.5 (CH₂), 111.2 (CH), 79.7 (C), 77.0 (C), 61.0 (CH₂), 58.3 (CH₂), 56.8 (C), 44.8 (CH₂), 41.1 (CH₃), 34.2 (CH₂), 22.5 (CH₂), 13.7 (CH₃), 2.6 (CH₂), 1.6 (CH₂); **EMBR**: 348.2 (M+1)⁺; **EMAR** calculado para C₂₀H₂₉NO₄ 348.2175, encontrado 348.2174.

(2-(4-(Aliloxi)but-2-iniloxi)etiliden)ciclopropano (**28f**)



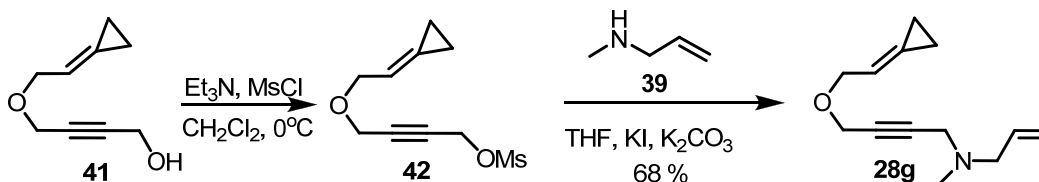
4-(Aliloxi)but-2-in-1-ol **40** (300 mg, 2.38 mmol) se añadió lentamente sobre una suspensión de NaH (96 mg, 4.00 mmol) en THF (15 mL), enfriada a 0 °C. Tras agitar durante 15 min, se transfirió sobre ésta *via canula*, una disolución de ciclopropiltosilato **10** (566 mg, 2.38 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol) y dppe (19 mg, 0.048 mmol) en THF (5 mL), (agitada previamente durante 20 minutos). La mezcla de reacción se dejó toda la noche agitando a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % Et₂O / hexano) obteniéndose 232 mg de **28f** como un aceite amarillo pálido (51% rendimiento).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.01-5.68 (1H, m), 5.21 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.12 (2H, d, J = 10.4 Hz), 4.22-4.04 (6H, m), 4.03-3.89 (2H, m), 1.02 (4H, s); ¹³C RMN (63 MHz,

Parte experimental

CDCl_3) δ ppm 133.6 (CH), 127.4 (C), 117.2 (CH_2), 113.7 (CH), 82.2 (C), 81.7 (C), 70.1 (CH_2), 69.3 (CH_2), 57.0 (CH_2), 56.6 (CH_2), 1.9 (CH_2), 1.4 (CH_2). **EMBR:** 192 (M)⁺, 133, 105, 91, 79, 57, 55.

N-Alil-4-(2-ciclopropilidenetoxi)-N-metilbut-2-in-1-amina (28g)

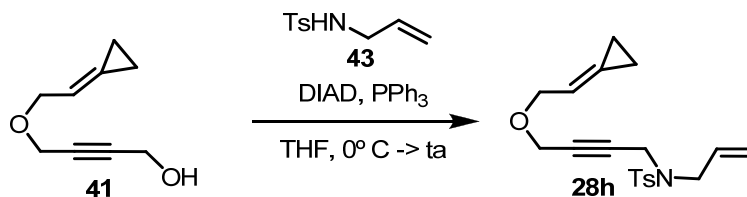


Cloruro de metanosulfonilo (340 mg, 2.98 mmol) y Et_3N (356 mg, 3.52 mmol) se añadieron sobre una disolución de 4-(2-ciclopropilidenetoxi)but-2-in-1-ol (**41**, 412 mg, 2.71 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se siguió el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina y cuando transcurrió completamente se eliminó el disolvente, el residuo se vertió sobre agua y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo (**42**) que se utilizó inmediatamente en el siguiente paso.

Se añadió gota a gota una disolución de alil-metilamina (**39**, 288 mg, 4.05 mmol) en THF (2 mL) sobre otra disolución de **42** (623 mg, 2.71 mmol) en THF (10 mL) a 0°C . A continuación se incorporó a la reacción carbonato potásico activado (5.42 mg, 1.12 mmol) y una punta de espátula de yoduro potásico. Cuando se completó la reacción se evaporó el disolvente, el residuo se vertió sobre agua y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % Et_2O / hexano) obteniéndose 378 mg de **28g** como un aceite incoloro (68% rendimiento global).

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.99-5.76 (2H, m), 5.26-5.14 (2H, m), 4.24-4.15 (4H, m), 3.38 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 3.06 (2H, dd, $J = 4.5$ y 1.9 Hz), 2.31 (3H, d, $J = 2.1$ Hz), 1.11 (2H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm 135.3, 118.0, 114.1, 69.6, 59.0, 57.2, 45.4, 41.6, 29.7, 2.4, 1.8; **EMBR:** 206.1 (M+1)⁺ 169.0, 154.0, 137.0; **EMAR** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ (M+1) 206.1544, encontrado 206.1542.

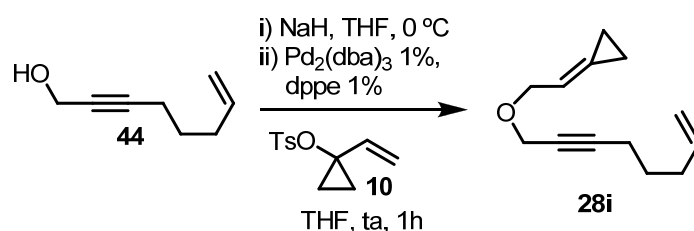
N-Alil-N-(4-(2-ciclopropilidenetoxi)but-2-inil)-4-metilbencenosulfonamida (28h).



Trifenilfosfina (1.37 g, 5.22 mmol) y la tosilamina **43** (633 mg, 3.00 mmol)⁷⁷ se añadieron sobre una disolución de 4-(2-ciclopropilidenetoxi)but-2-in-1-ol (**41**, 397 mg, 2.61 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. Después se agregó DIAD gota a gota lentamente (1.03 mL, 5.22 mmol) y se dejó reaccionando la mezcla toda la noche permitiendo que alcanzase la temperatura ambiente. A continuación el residuo se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5 % Et₂O / hexano) obteniéndose 468 mg de **28h** como un sólido blanco (52% rendimiento global).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.88-5.66 (2H, m), 5.32-5.21 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.00 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.88 (2H, t, J = 1.8 Hz), 3.82 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.41 (3H, s), 1.16-1.04 (4H, m); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.2 (C), 135.7 (C), 131.7 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (C), 127.5 (CH), 119.5 (CH₂), 113.7 (CH), 81.6 (C), 78.3 (C), 69.3 (CH₂), 56.4 (CH₂), 48.8 (CH₂), 35.9 (CH₂), 21.2 (CH₃), 2.1 (CH₂), 1.5 (CH₂).

(2-(Oct-7-en-2-iniloxi)etilideno)ciclopropano (28i)



Se añadió gota a gota el alcohol **44**¹⁷⁶ (280 mg, 2.26 mmol) sobre una suspensión de NaH (108 mg, 4.50 mmol) en THF (5 mL) enfriada a 0°C. Tras agitar durante 15 min, se transfirió sobre ésta *via canula*, una disolución de ciclopropiltosilato **10** (537 mg, 2.256 mmol), Pd₂(dba)₃ (82 mg 0.090 mmol) y dppe (72 mg, 0.181 mmol) en THF (15 mL),

⁷⁷ La síntesis se realizó de acuerdo con el procedimiento incluido en: Poornachandran, M.; Raghunathan, R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6461.

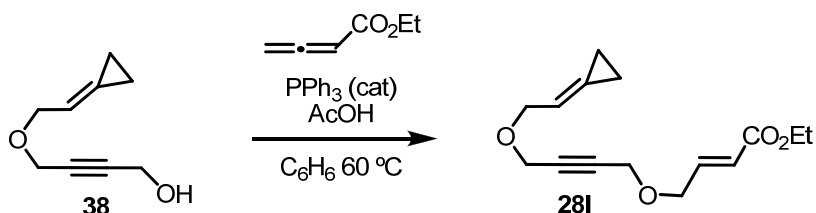
¹⁷⁶ Bagutski, V.; Moszner, N.; Zeuner, F.; Fischer, U. K.; de Meijere, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2133.

Parte experimental

(agitada previamente durante 20 minutos). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y de extrajo con Et₂O (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % Et₂O / hexano) obteniéndose 280 mg de **28i** como un aceite amarillo pálido (66% rendimiento).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.81 (1H, tdd, *J* = 10.5, 8.4 y 4.2 Hz), 5.66-5.46 (1H, m), 4.97-4.65 (2H, m), 4.06 (2H, dd, *J* = 6.8 y 0.9 Hz), 3.95-3.83 (2H, m), 2.16-1.83 (4H, m), 1.49 (2H, p, *J* = 7.3 Hz), 0.98-0.80 (4H, m); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 137.6 (CH), 127.4 (C), 115.0 (CH₂), 114.1 (CH), 86.2 (C), 76.2 (C), 69.4 (CH₂), 57.2 (CH₂), 32.6 (CH₂), 27.6 (CH₂), 18.0 (CH₂), 2.2 (CH₂), 1.6 (CH₂). EMBR: 191 (M⁺), 131, 117, 105, 91, 79, 67, 53. EMAR: calculado para C₁₃H₁₈O (M+1)⁺ 191.1435, encontrado 191.1434.

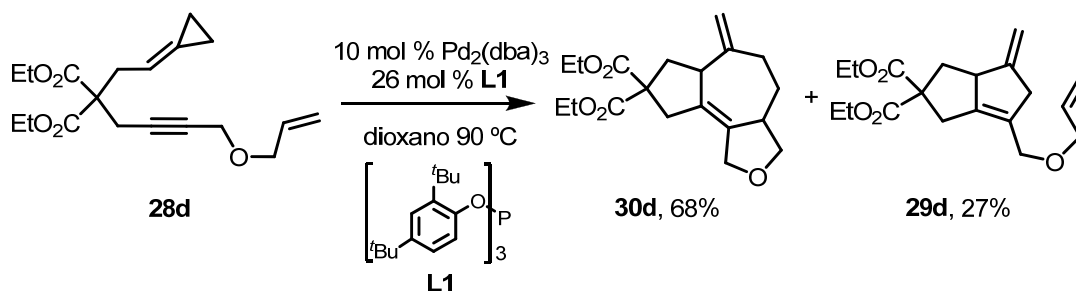
(E)-But-2-enoato de etil 4-(4-(2-ciclopropilidenoetoxi)but-2-iniloxi) (28i)



El alcohol **38** (300 mg, 1.97 mmol), buta-2.3-dienoato de etilo (458 μL, 3.95 mmol) y PPh₃ (26 mg, 0.09 mmol) se disolvieron en benceno (9 mL). Sobre esta mezcla se añadió ácido acético (23 μL, 0.39 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. Se evaporó el disolvente y el crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5 % Et₂O / hexano) obteniéndose **28i** como aceite incoloro (67% rendimiento).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.85 (1H, dt, *J* = 15.8 y 4.4 Hz), 6.03-5.95 (1H, m), 5.87-5.77 (1H, m), 4.18-4.07 (10H, m), 1.19 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.02 (4H, s); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 165.8 (C), 143.2 (CH), 127.6 (C), 121.5 (CH), 113.8 (CH), 82.9 (C), 81.2 (C), 69.5 (CH₂), 67.8 (CH₂), 60.1 (CH₂), 57.9 (CH₂), 56.7 (CH₂), 13.9 (CH₃), 2.1 (CH₂), 1.5(CH₂).

2. 2 Procedimiento general para las reacciones de cicloadición [3C+2C+2C] (ejemplificado para la cicloadición del sustrato **28d**)



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13.6 mg, 0.015 mmol, 10 mol%), **L1** (25.2 mg, 0.039 mmol, 26 mol %) y dioxano recién destilado (1 mL) se añadieron sucesivamente a un Schlenk seco y bajo argón. Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente se añadió una disolución de **28d** (50 mg, 0.150 mmol) en dioxano (1 mL) y se calentó la mezcla a $90 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con Et_2O (8 mL) y se filtró a través de una pipeta corta con gel de sílice, eluyendo con Et_2O . El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (60-90 % Et_2O / hexano) para dar 34 mg de **30d**, como un aceite incoloro (68 % rendimiento).

(3aS*,6aR*)-8,8(1H)-Dicarboxilato de dietil 6-metileno-3,3a,4,5,6,6a,7,9-octahidroazuleno [4,5-c] furano (30d)

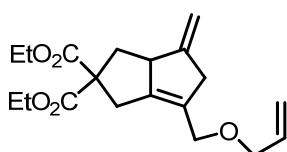
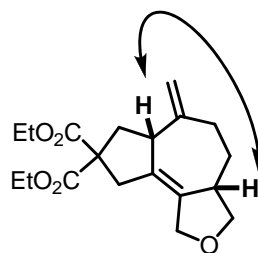
Aceite incoloro (68 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.77 (1H, s), 4.75 (1H, s), 4.34 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.22-4.13 (5H, m), 4.15-4.11 (1H, m), 3.37 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.32-3.22 (1H, m), 2.91-2.70 (3H, m), 2.63 (1H, ddd, $J = 13.2$, 6.2 y 2.8 Hz), 2.50 (1H, ddd, $J = 12.7$, 7.0 y 1.6 Hz), 2.31 (1H, t, $J = 12.4$ Hz), 2.17-2.03 (1H, m), 1.86 (1H, ddd, $J = 12.9$, 6.4 y 3.2 Hz), 1.28-1.22 (6H, m) 1.25-1.14 (1H, m). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.4 (CO), 148.1 (C), 135.1 (C), 129.9 (C), 108.2 (CH_2), 75.4 (CH_2), 71.7 (CH_2), 61.6 (CH_2), 61.5 (CH_2), 58.7 (C), 48.0 (CH), 44.1 (CH), 39.1 (CH_2), 38.6 (CH_2), 37.9 (CH_2), 30.8 (CH_2), 14.0 (CH_3).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, C_6D_6) δ ppm 4.76 (1H, s), 4.67 (1H, s), 4.32 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.04 (1H, ddd, $J = 13.2$, 3.7 y 2.1 Hz), 3.99-3.93 (4H, m), 3.91 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.45-3.41 (1H, m), 3.19 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 2.95 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 2.85-2.77 (2H, m), 2.55 (1H, t, $J = 12.3$ Hz), 2.46-2.40 (1H, m), 2.37 (1H, ddd, $J = 13.1$, 6.3 y 2.9 Hz), 1.85-1.79 (1H, m), 1.40-1.34 (1H, m), 0.99 (1H, ddd, $J = 24.4$, 11.8 y 2.9 Hz), 0.92-0.88 (6H, m). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, C_6D_6) δ ppm 171.4 (CO), 171.3 (CO), 148.4 (C), 136.0 (C), 129.9 (C), 108.3 (CH_2), 75.4 (CH_2), 71.7 (CH_2), 61.4 (CH_2), 61.3 (CH_2), 59.2 (C), 48.5 (CH), 44.3 (CH), 39.5 (CH_2),

Parte experimental

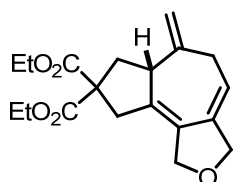
38.8 (CH₂), 38.7 (CH₂), 31.0 (CH₂), 14.0 (CH₃). **EMBR:** (ESI-TOF): 335, 333, 317, 305. **EMAR** calculado para C₁₉H₂₆O₅ (M+1) 335.1858, encontrado 335.1848.

La estereoquímica de **30d** se determinó en base a experimentos estándar de ¹H, ¹³C, DEPT, experimentos de NOE, y 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC) llevados a cabo en CDCl₃ y C₆D₆. La observación de NOE entre los protones de la fusión confirmó la estereoquímica *cis*.



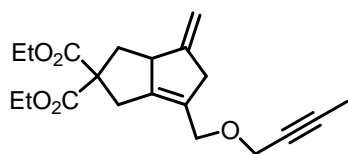
2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 6-(aliloximetil)-4-metileno-3,3a,4,5-tetrahidropentaleno (29d)

Aceite incoloro (27 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.87-5.81 (1H, m), 5.21 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz), 5.11 (1H, dd, *J* = 10.5 y 1.6 Hz), 4.82 (1H, s), 4.76 (1H, s), 4.16-4.08 (4H, m), 3.94 (2H, s), 3.87-3.85 (2H, m), 3.56 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 3.36 (1H, d, *J* = 20.4 Hz), 3.05 (1H, d, *J* = 19.4 Hz), 2.92 (1H, d, *J* = 17.3 Hz), 2.73 (1H, d, *J* = 16.9 Hz), 2.56 (1H, dd, *J* = 12.6 y 7.9 Hz), 1.73 (1H, dd, *J* = 12.5 y 11.2 Hz), 1.26-1.15 (6H, m). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.2 (CO), 171.5 (CO), 151.6 (C), 144.5 (C), 134.8 (CH), 128.3 (C), 116.9 (CH₂), 106.8 (CH₂), 71.0 (CH₂), 66.7 (CH₂), 61.6 (CH₂), 61.5 (CH₂), 54.3 (CH), 37.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 14.0 (CH₃). **EMBR:** 335 (M+1), 277, 235. **EMAR** calculado para C₁₉ H₂₇O₅ (M+1) 335.1780, encontrado 335.1853.



8,8(1H)-Dicarboxilato de dietil 6-metileno-3,5,6,6a,7,9-hexahidroazuleno[4,5-c]furano (30a)

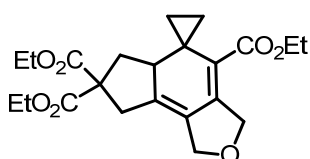
Aceite amarillo (52 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.49 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.86 (1H, s), 4.52-4.29 (4H, m), 4.21 (4H, dq, *J* = 7.1 y 2.6 Hz), 3.48-3.45 (1H, m), 3.08 (2H, s), 2.95 (1H, d, *J* = 18.2 Hz), 2.82 (1H, d, *J* = 18.1 Hz), 2.57 (1H, ddd, *J* = 12.6, 6.6 y 2.0 Hz), 2.38 (1H, t, *J* = 12.6 Hz), 1.28-1.24 (6H, m). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.4 (CO), 171.0 (CO), 142.2 (C), 135.0 (C), 132.9 (C), 127.7 (C), 116.8 (CH), 108.8 (CH₂), 74.0 (CH₂), 72.6 (CH₂), 61.7 (CH₂), 61.7 (CH₂), 58.7 (C), 49.1 (CH), 40.2 (CH₂), 38.8 (CH₂), 37.7 (CH₂), 14.0 (CH₃), 14.0 (CH₃). **EMBR:** 333 (M+1), 263. **EMAR** calculado para C₁₇ H₂₅O₅ (M+1) 333.1624, encontrado 333.1697.



2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 6-((but-2-iniloxi)metil)-4-metileno-3,3a,4,5-tetrahidropentaleno (29b)

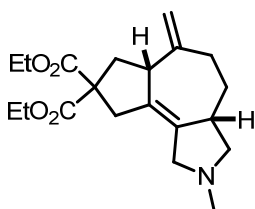
Aceite incoloro (27 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.88 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.25-4.12 (4H, m), 4.06-3.97 (4H, m), 3.63 (1H, t, *J* = 9.4 Hz), 3.42 (1H, d, *J* = 18.2 Hz), 3.11 (1H, d, *J*

= 19.6 Hz), 3.01 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 2.81 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J = 12.7$ y 7.9 Hz), 1.85 (3H, t, $J = 2.3$ Hz), 1.67-1.61 (1H, m), 1.28-1.20 (6H, m).



4',7',7'(1'H, 3'H, 8'H)-Tricarboxilato de trietil 5a',6'-dihidroespiro[ciclopropano-1, 5'-indeno[4, 5-c]furano] (35c)

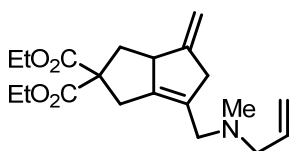
Aceite incoloro (53 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.74 (2H, q, $J = 15.8$ Hz), 4.47 (2H, dddd, $J = 14.0, 12.6, 6.5$ y 2.9 Hz), 4.27-4.09 (6H, m), 3.26-3.08 (1H, m), 2.94-2.83 (1H, m), 2.27 (1H, ddd, $J = 12.3, 6.9$ y 1.3 Hz), 1.89 (1H, ddd, $J = 10.0, 5.7$ y 4.5 Hz), 1.74 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 1.37-1.18 (9H, m), 0.98-0.80 (2H, m), 0.69 (1H, ddd, $J = 9.8, 7.0$ y 4.9 Hz), 0.47-0.40 (1H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.1 (CO), 166.0 (CO), 149.9 (C), 135.7 (C), 128.6 (C), 120.8 (C), 115.9 (C), 72.8 (CH_2), 68.7 (CH_2), 61.8 (CH_2), 60.1 (CH_2), 59.0 (C), 45.1 (CH), 37.1 (CH_2), 34.8 (CH_2), 14.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 10.8 (CH_2), 9.3 (CH_2).



(3aS*, 6aR*)-8,8(9H)-Dicarboxilato de dietil 2-metil-6-metileno-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-1H-azuleno[4,5-c]pirrol (30e)

Aceite amarillo (49 % de rendimiento) $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.72 (1H, s), 4.69 (1H, s), 4.27-4.04 (4H, m), 3.39 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.26-3.22 (1H, m), 3.07-2.96 (1H, m), 2.89-2.66 (4H, m), 2.57 (1H, ddd, $J = 13.1, 6.1$ y 2.9 Hz), 2.48 (1H, ddd, $J = 12.7, 7.1$ y 1.5 Hz), 2.33 (3H, s), 2.23 (1H, t, $J = 12.3$ Hz), 2.17-2.03 (2H, m), 1.89-1.82 (1H, m), 1.27-1.18 (6H, m), 1.20-1.16 (1H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.6 (CO), 171.4 (CO), 148.4 (C), 135.4 (C), 131.2 (C), 107.8 (CH_2), 63.9 (CH_2), 61.5 (CH_2), 61.5 (CH_2), 60.9 (CH_2), 58.7 (C), 47.7 (CH), 43.8 (CH), 42.2 (CH_3), 39.3 (CH_2), 39.1 (CH_2), 38.0 (CH_2), 32.4 (CH_2), 14.0 (CH_3), 14.0 (CH_3). **EMBR** 348.2(M+1)⁺; **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (M+1)⁺ 348.2174, encontrado 348.2174.

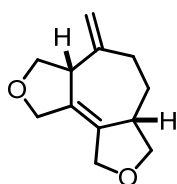
La estereoquímica de **30e** fue determinada por comparación de sus datos de RMN con los obtenidos para sus análogos **30d**, **30f**, **30g**, **30i**, **30j** y **30k**.



2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 6-((alil (metil)amino)metil)-4-metileno-3,3a,4,5-tetrahidropentaleno (29e)

Aceite amarillo (23 % de rendimiento) $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.89-5.81 (1H, m), 5.18-5.12 (2H, m), 4.87 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.18 (4H, qd, $J = 25.2$ y 7.1 Hz), 3.60 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.41 (1H, d, $J = 19.3$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 19.5$ Hz), 2.95-2.94 (4H, m), 2.74 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J = 12.7$ y 7.9 Hz), 2.15 (3H, s), 1.78 (1H, dd, $J = 12.7$ y 11.0 Hz), 1.33-1.21 (7H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.3 (CO), 171.7 (CO), 152.1 (C), 135.7 (CH), 117.6 (CH_2), 106.6 (CH_2), 103.8 (C), 62.8 (C), 61.6 (CH_2), 61.5 (CH_2), 60.5 (CH_2), 55.5 (CH_2), 54.1

(CH), 45.3 (CH₂), 42.3 (CH₃), 37.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 14.0 (CH₃). **EMBR:** 348 (M+1), 301, 277. **EMAR** calculado para C₂₀H₃₀NO₄ (M+1) 348.2131, encontrado 348.2169.

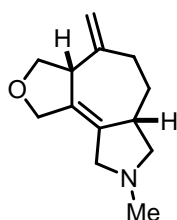
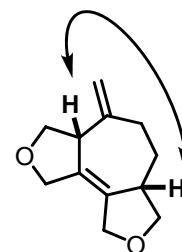


(3aR*, 6aS*)-4-Metileno-1,3a,4,5,6,6a,7,9-octahidro-3H-2,8-dioxaciclopenta [e] azuleno (30f)

Aceite incoloro (51 % de rendimiento). El compuesto **30f** tuvo que ser caracterizado inmediatamente por su baja estabilidad. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃), δ ppm 4.79 (1H, s), 4.67 (1H, s), 4.25-4.06 (6H, m), 3.93 (1H, t, J = 8.7 Hz), 3.39 (2H, t, J = 8.5 Hz), 2.89-2.86 (1H, m), 2.62 (1H, ddd, J = 13.2, 6.0 y 2.8 Hz), 2.26-2.14 (1H, m), 1.96-1.86 (1H, m), 1.45-1.30 (1H, m); ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm 146.1 (C), 132.3 (C), 130.6 (C), 108.3 (CH₂), 75.0 (CH₂), 71.8 (CH₂), 70.6 (CH₂), 70.4 (CH₂), 49.3 (CH), 44.2 (CH), 38.5 (CH₂), 31.4 (CH₂).

¹H RMN (500 MHz, C₆D₆) δ ppm 4.64 (1H, s), 4.59 (1H, s), 3.99-3.86 (6H, m), 3.82 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.17 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.05 (1H, s), 2.46-2.41 (1H, m), 2.31 (1H, ddd, J = 13.1, 6.1 y 3.0 Hz), 1.85-1.79 (1H, m), 1.43-1.38 (1H, m), 1.04 (1H, ddd, J = 24.6, 11.7 y 2.9 Hz); ¹³C RMN (126 MHz, C₆D₆) δ ppm 146.6 (C), 132.7 (C), 131.0 (C), 108.1 (CH₂), 75.0 (CH₂), 71.8 (CH₂), 70.6 (CH₂), 70.4 (CH₂), 49.8 (CH), 44.5 (CH), 38.9 (CH₂), 31.4 (CH₂). **EMBR:** 193.1 (M+1)⁺, 177.1, 163.1, 147.1, 135.1, 121.1; **EMAR** calculado para C₁₂H₁₆O₂ (M+1)⁺ 193.1225, encontrado 193.1227.

La estereoquímica de **30f** se determinó en base a experimentos estándar de ¹H, ¹³C, DEPT, experimentos de NOE, y 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de NOE entre los hidrógenos de la fusión confirmó la estereoquímica *cis*.



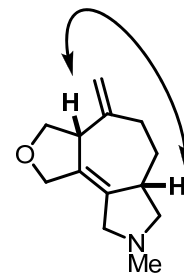
(3aR*, 6aS*)-8-Metil-4-metileno-1,3,3a,4,5,6,6a,7,8,9-decahidro-2-oxa-8-aza-ciclopenta[e]azuleno (30g)

Aceite amarillo (84 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.76 (1H, s), 4.67 (1H, s), 4.26 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.19 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.11-4.01 (1H, m), 3.92 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.38-3.34 (1H, m), 3.24 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 8.4 y 7.6 Hz), 2.90-2.76 (2H, m), 2.59 (1H, ddd, J = 13.2, 6.0 y 3.0 Hz), 2.34 (3H, s), 2.18 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.09 (1H, t, J = 8.6 Hz), 1.93-1.86 (1H, m), 1.38-1.23 (1H, m); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 146.6 (C), 133.0 (C), 131.4 (C), 107.9 (CH₂), 72.0 (CH₂), 70.7 (CH₂), 63.6 (CH₂), 60.2 (CH₂), 49.0 (CH), 44.1 (CH), 42.3 (CH₃), 39.1 (CH₂), 32.6 (CH₂).

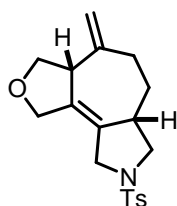
¹H RMN (500 MHz, C₆D₆) δ ppm 4.66 (1H, s), 4.64 (1H, t, J = 1.4 Hz), 4.17-4.08 (2H, m), 3.96-3.88 (2H, m), 3.11 (1H, s), 2.92 (1H, d, J = 13.0), 2.74 (1H, dd, J = 8.4 y 7.2 Hz), 2.66-2.63 (1H, m), 2.52 (1H, dtd, J = 13.0, 3.9 y 1.9 Hz), 2.37 (1H, ddd, J = 13.1, 6.1 y 3.1 Hz), 2.13 (3H, s), 1.93-1.86 (2H, m), 1.59-1.53 (1H, m), 1.25 (1H, dtd, J = 12.9, 11.6 y 3.1 Hz); ¹³C RMN (126 MHz, C₆D₆) δ ppm 147.1 (C), 133.6 (C), 131.6 (C), 107.8 (CH₂), 72.2 (CH₂),

70.8 (CH₂), 63.9 (CH₂), 60.3 (CH₂), 49.5 (CH), 44.4 (CH), 42.3 (CH₃), 39.4 (CH₂), 33.0 (CH₂). **EMBR** 206.1 (M+1)⁺; **EMAR** calculado para C₁₃H₁₉NO (M+1)⁺ 206.1544, encontrado 206.1541.

La estereoquímica de **30g** se determinó en base a experimentos estándar de ¹H, ¹³C, DEPT, experimentos de NOE, y 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC) llevados a cabo en CDCl₃ y C₆D₆. La observación de NOE entre los hidrógenos de la fusión confirmó la estereoquímica *cis*.

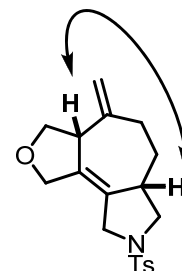


Cicloaducto 30h

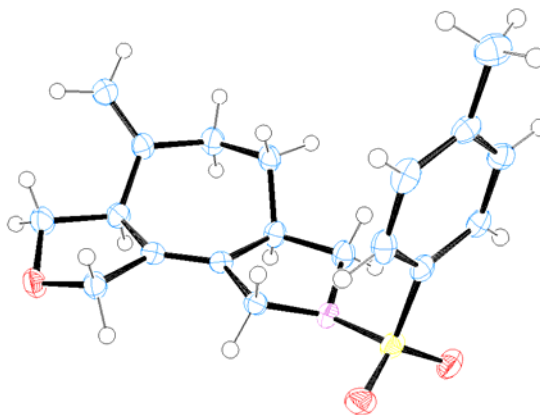


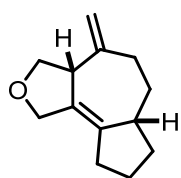
Sólido blanco (58 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.73 (1H, s); 4.61 (1H, s), 4.21 (1H, d, J = 13.0 Hz), 4.13 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.07-4.04 (1H, m), 3.82 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.74 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.61-3.58 (1H, m), 3.49-3.42 (1H, m), 3.31 (1H, s), 2.91-2.89 (1H, m), 2.63 (1H, t, J = 8.9 Hz), 2.52 (1H, ddd, J = 13.3, 6.3 y 3.0 Hz), 2.42 (3H, s), 2.16-2.11 (1H, m), 1.86 (1H, tdd, J = 13.2, 6.6 y 3.4 Hz), 1.24-1.18 (1H, m); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 145.4 (C), 143.8 (C), 133.7 (C), 131.7 (C), 129.6 (CH), 128.4 (C), 128.0 (CH), 108.8 (CH₂), 71.9 (CH₂), 70.6 (CH₂), 54.5 (CH₂), 51.4 (CH₂), 49.3 (CH), 42.8 (CH), 37.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 21.5 (CH₃). **EMBR**: 346 (M+1), 277. **EMAR** calculado para C₁₉H₂₄NO₃S (M+1) 346.1432, encontrado 346.1471.

La estereoquímica de **30h** se determinó en base a experimentos estándar de ¹H, ¹³C, DEPT, experimentos de NOE, y 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC) llevados a cabo en CDCl₃ y C₆D₆. La observación de NOE entre los hidrógenos de la fusión confirmó la estereoquímica *cis*.



Por otra parte, se obtuvo una confirmación adicional de la estructura por difracción de rayos X de un cristal de **30h**. Estructura cristalina obtenida a partir de una muestra de **30h**:



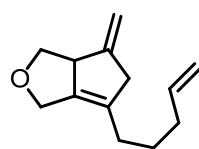
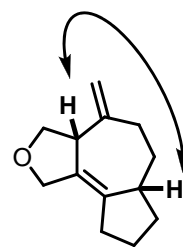


(3aR*, 6aS*)-4-metileno-1,3,3a,4,5,6,6a,7,8,9-decahidroazuleno[5,4-c]furano (30i)

Aceite incoloro (16 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.73 (1H, s), 4.65 (1H, s), 4.26 (2H, q, $J = 12.8$ Hz), 4.08-4.04 (1H, m), 3.94 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.35-3.31 (1H, m), 2.58-2.53 (2H, m), 2.28-2.02 (3H, m), 1.98-1.89 (2H, m), 1.78-1.70 (1H, m), 1.56-1.43 (1H, m), 1.38-1.18 (2H, m). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 147.5 (C), 136.6 (C), 131.2 (C), 107.1 (CH_2), 72.3 (CH_2), 71.3 (CH_2), 49.1 (CH), 44.6 (CH), 39.6 (CH_2), 35.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 32.5 (CH_2), 25.3 (CH_2).

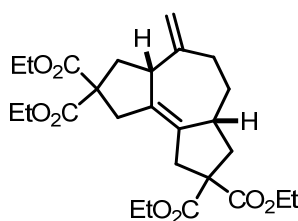
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, C_6D_6) δ ppm 4.70 (1H, s), 4.68 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 4.29-4.19 (2H, m), 4.03-3.94 (2H, m), 3.25 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.16 (1H, s), 2.41 (1H, ddd, $J = 13.0, 6.0$ y 3.1 Hz), 2.33-2.26 (1H, m), 1.99-1.94 (1H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 1.74-1.64 (2H, m), 1.56-1.48 (1H, m), 1.34-1.04 (2H, m). **EMBR:** 190 (M^+), 160, 145, 131, 117, 105, 91, 79, 65, 53. **EMAR** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ ($\text{M}+1$)⁺ 191.1435, encontrado 191.1434.

La estereoquímica de **30i** se determinó en base a experimentos estándar de ^1H , ^{13}C , DEPT, experimentos de NOE, y 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de NOE entre los hidrógenos de la fusión confirmó la estereoquímica *cis*.



4-Metileno-6-(pent-4-enil)-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]furano (29i)

Aceite incoloro (44 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.91-5.70 (1H, m), 5.02-4.98 (3H, m), 4.78 (1H, s), 4.32-4.29 (1H, m), 4.19-4.08 (2H, m), 3.91-3.82 (1H, m), 3.57 (1H, dd, $J = 19.5$ y 1.1 Hz), 3.27 (1H, dd, $J = 9.7$ y 7.3 Hz), 3.13 (1H, d, $J = 19.5$ Hz), 2.14-2.03 (4H, m), 1.60-1.45 (2H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm 149.2 (C), 140.7 (C), 138.6 (CH), 133.5 (C), 114.8 (CH_2), 107.5 (CH_2), 69.7 (CH_2), 63.6 (CH_2), 55.2 (CH), 47.2 (CH_2), 33.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.9 (CH_2).

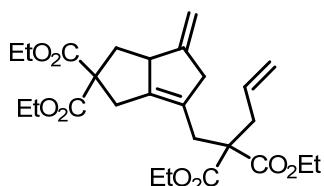
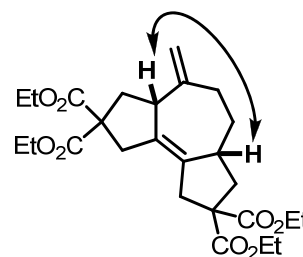


4-Metileno-1,3a,4,5,6,6a,7,9-octahidro-3H-ciclopenta [e] azuleno-2,2,8,8-ácido tetracarboxílico ester de tetraetilo (30j)

Aceite incoloro (48 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ ppm 4.72 (1H, s), 4.70 (1H, s), 4.23-4.14 (8H, m), 3.18 (1H, m), 2.94-2.90 (2H, m), 2.81-2.77 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.62-2.53 (2H, m), 2.52-2.38 (1H, m), 2.33-2.28 (1H, m), 2.08 (1H, dt, $J = 12.7$ y 2.6 Hz), 1.95-1.86 (1H, m), 1.80 (1H, dd, $J = 12.7$ y 10.8 Hz), 1.38-1.14 (12H, m), 1.13 (1H, d, $J = 9.9$ Hz). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3), δ ppm 171.5 (CO), 148.6 (C), 135.01 (C), 132.7 (C), 107.3 (CH_2), 61.4 (CH_2), 61.39 (CH_2), 61.36 (CH_2), 61.33 (CH_2), 58.8 (C), 58.4 (C), 47.5 (CH), 43.1 (CH), 42.0 (CH_2), 40.5 (CH_2), 39.8 (CH_2), 39.6 (CH_2),

37.9 (CH₂), 34.27 (CH₂), 13.99 (CH₃). **EMBR:** 477 (M+1), 309, 231, 154, 137. **EMAR** calculado para C₂₆ H₃₇O₈ (M+1) 477.2488, encontrado 477.2489.

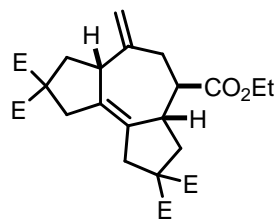
La estereoquímica de **30j** se determinó en base a experimentos estándar de ¹H, ¹³C, DEPT, experimentos de NOE, y 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de NOE entre los hidrógenos de la fusión confirmó la estereoquímica *cis*.



2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 6-(2,2-bis(etoxicarbonil)pent-4-enil)-4-metileno-3,3a,4,5-tetrahidropentaleno (29j)

Aceite incoloro (36 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.72-5.64 (1H, m), 5.12-5.06 (2H, m), 4.81 (1H, s), 4.78 (1H, s), 4.22-4.12 (8H, m), 3.54 (1H, s), 3.35 (1H, dd, *J* = 19.2 y 2.1 Hz), 2.92-2.84 (2H, m), 2.77 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 2.74-2.67 (1H, m), 2.65 (2H, dd, *J* = 14.2 y 7.5 Hz), 2.61-2.53 (2H, m), 1.79 (1H, dd, *J* = 12.7 y 10.9 Hz), 1.30-1.19 (12H, m); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.2 (CO), 171.6 (CO), 170.9 (CO), 152.3 (C), 146.1 (C), 132.5 (CH), 126.8 (C), 119.0 (CH₂), 106.4 (CH₂), 62.8 (C), 61.6 (CH₂), 61.3 (CH₂), 57.3 (C), 53.6 (CH), 46.8 (CH₂), 37.5 (CH₂), 37.4 (CH₂), 32.9 (CH₂), 32.2 (CH₂), 14.0 (CH₃).

Ciclooaducto 30k

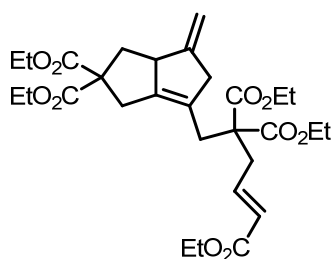
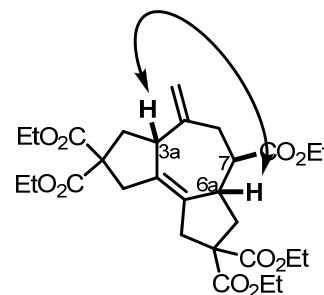


Aceite incoloro (75 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.80 (1H, s), 4.79 (1H, s), 4.17 (10H, m), 3.26-3.22 (1H, m), 3.00-2.89 (3H, m), 2.79 (2H, t, *J* = 13.7 Hz), 2.64 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 2.57-2.47 (2H, m), 2.43-2.20 (3H, m), 1.93-1.87 (1H, m), 1.24 (15H, m). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C), 171.4 (C), 171.4 (C), 171.3 (C), 171.1 (C), 145.2 (C), 134.0 (C), 132.5 (C), 109.9 (CH₂), 61.6 (CH₂), 61.5 (CH₂), 61.5 (CH₂), 61.4 (CH₂), 60.5 (CH₂), 58.5 (C), 58.4 (C), 50.5 (CH), 47.5 (CH), 43.7 (CH), 41.8 (CH₂), 40.3 (CH₂), 40.0 (CH₂), 40.0 (CH₂), 38.3 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.0 (CH₃), 14.0 (CH₃).

¹H RMN (500 MHz, C₆D₆) δ ppm 4.74 (1H, s), 4.69 (1H, s), 4.07-3.87 (10H, m), 3.42-3.38 (1H, m), 3.28-3.26 (1H, m), 3.17 (2H, dt, *J* = 17.2 y 1.6 Hz), 2.98 (1H, ddd, *J* = 12.8, 7.5 y 1.7 Hz), 2.94-2.81 (2H, m), 2.75 (1H, ddd, *J* = 12.7, 7.1 y 2.0 Hz), 2.67 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 2.51 (1H, dd, *J* = 12.6 y 11.8 Hz), 2.42-2.34 (2H, m), 2.23 (1H, dd, *J* = 12.8 y 10.1 Hz), 0.97-0.87 (15H, m). ¹³C RMN (126 MHz, C₆D₆) δ 174.1 (CO), 171.3 (CO), 171.2 (CO), 171.1 (CO), 145.7 (C), 134.4 (C), 133.2 (C), 109.9 (CH₂), 61.3 (CH₂), 60.3 (CH₂), 59.1 (C), 58.9 (C), 51.0 (CH), 47.9 (CH), 44.3 (CH), 42.3 (CH₂), 40.9 (CH₂), 40.8 (CH₂), 40.4 (CH₂), 38.9 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.0 (CH₃), 14.0 (CH₃). **EMBR** 548, 502, 474, 401, 327. **EMAR** calculado para C₂₉H₄₁O₁₀ (M+1)⁺ 549.26997, encontrado 549.26999.

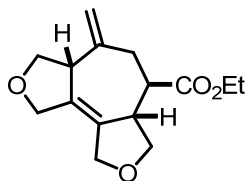
Parte experimental

La estereoquímica de **30k** se determinó en base a experimentos estándar de ^1H , ^{13}C , DEPT, experimentos de NOE, y 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC). La observación de NOE entre los hidrógenos de la fusión $\text{H}_{3a}\text{-H}_6$ confirmó la estereoquímica *cis*. La ausencia de NOE entre H_7 y H_{6a} o H_7 y H_{3a} sugiere firmemente la estereoquímica propuesta en C_7 .



(E)- 1,4,4-tricarboxilato de trietil 5-(5,5-bis(etoxicarbonil)-3-metileno-2,3,3a,4,5,6-hexahidropentalen-1-il)pent-1-eno (**29k**)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.88-6.75 (1H, m), 5.84 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 4.80 (2H, s), 4.24-4.11 (10H, m), 3.59-3.50 (1H, m), 3.39-3.21 (2H, m), 3.03-2.47 (4H, m), 2.39-2.17 (2H, m), 1.91 (1H, dd, $J = 12.8$ y 10.0 Hz), 1.78 (1H, dd, $J = 12.6$ y 11.1 Hz), 1.30-1.20 (15H, m).

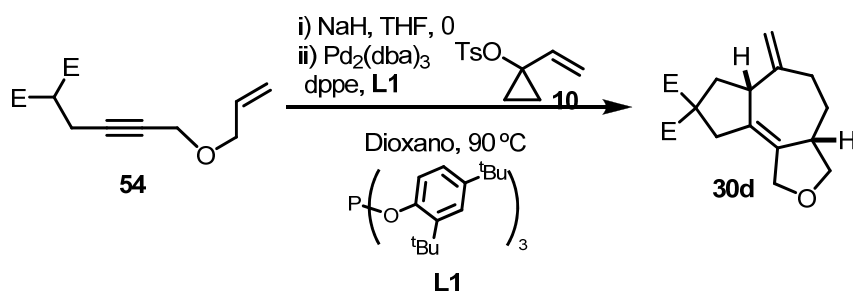


Cicloaducto **30l**

Aceite incoloro (60 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ ppm 4.71 (1H, s), 4.61 (1H, s), 4.15 (1H, dd, $J = 8.8$ y 7.3 Hz), 3.95-3.82 (7H, m), 3.64 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 8.8$ y 7.0 Hz), 3.06 (2H, s), 2.56 (1H, dd, $J = 12.2$ y 2.6 Hz), 2.40-2.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.12$ Hz). ^{13}C RMN (101 MHz, C_6D_6) δ 173.7 (C), 143.5 (C), 131.9 (C), 130.3 (C), 110.9 (CH_2), 74.0 (CH_2), 72.0 (CH_2), 70.4 (CH_2), 70.3 (CH_2), 60.5 (CH_2), 49.6 (CH), 48.4 (CH), 45.2 (CH), 40.6 (CH_2), 14.2 (CH_3).

La estereoquímica de **30l** se determinó en base a experimentos estándar de ^1H , ^{13}C , DEPT, experimentos de NOE, y 2D-RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC) así como por su analogía con **30k**.

2. 3 Procedimiento experimental de la reacción en tándem acoplamiento-cicloadición



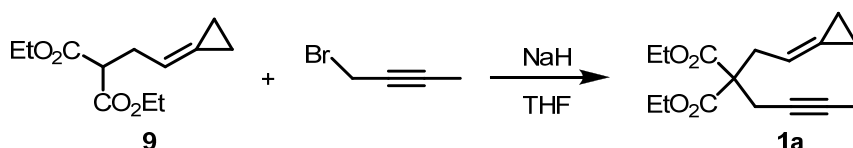
Dietil 2-(4-(aliloxi)but-2-inil)malonato (**54**)¹⁷⁷ (85 mg, 0.318 mmol) se añadió sobre una suspensión de NaH (9 mg, 0.382 mmol) en dioxano (2 mL), enfriada a 0 °C. Tras agitar durante 15 min, se transfirió sobre ésta, *via canula*, una disolución de ciclopropiltosilato **10** (75 mg, 0.318 mmol), Pd₂(dba)₃ (29 mg, 0.032 mmol), dppe (2.4 mg, 0.006 mmol) y L1 (45 mg, 0.070 mmol) en dioxano (3 mL), (agitada previamente durante 20 minutos). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 90 °C, se filtró a través de una pipeta corta de flosiril, se concentró el disolvente y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % Et₂O / hexano), obteniéndose 63 mg de **30d** como un aceite amarillo pálido (62% rendimiento).

¹⁷⁷ Para la síntesis de **54**, ver: Ashfeld, B. L.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4535.

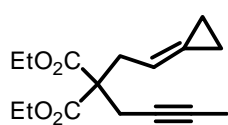
Capítulo II: Reacciones de alquinilidenociclopropanos catalizadas por rutenio: Metátesis enínic vs cicloadición [3C+2C]

1. 1 Preparación de los alquinilidenociclopropanos de partida

Preparación de los alquinilidenociclopropanos 1a-d

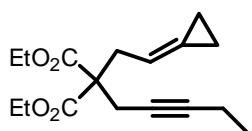


En un balón de 50 mL se preparó una suspensión de NaH (69.0 mg, 2.88 mmol) en THF (20 mL), sobre ésta se añadió el malonato **9** (500.0 mg, 2.21 mmol) a 0 °C y cuando la disolución “fue homogénea”, el bromobutino (0.213 mL, 2.43 mmol). La reacción se dejó 12h con agitación a temperatura ambiente. Tras este tiempo se concentró hasta un volumen aproximado de 5 mL, se añadió H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (5% Et₂O/hexano), obteniéndose 497.6 mg del producto de alquilación **1a** (81%, aceite incoloro).



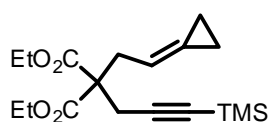
Malonato de dietil 2-(but-2-inil)-2-(2-ciclopropilidenetil) (1a)

¹H RMN δ ppm 5.50-5.43 (1H, m), 4.12-4.01 (4H, m), 2.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 2.63-2.58 (2H, m), 1.65-1.61 (3H, t, J = 2.5 Hz), 1.11 (6H, t, J = 7.2 Hz), 0.91 (4H, s ancho). ¹³C RMN δ ppm 170.2 (C), 126.7 (C), 111.5 (CH), 78.3 (C), 73.6 (C), 61.2 (CH₂), 57.1 (C), 34.4 (CH₂), 22.8 (CH₂), 13.9 (CH₃), 3.3 (CH₃), 2.8 (CH₂), 1.7 (CH₂). EMBR: 263 (M-15, 36%), 191 (94 %), 73 (100%).



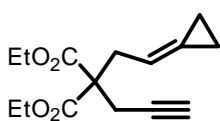
Malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenetil)-2-(pent-2-inilo) (1b)

Aceite incoloro (89 % de rendimiento). ¹H RMN δ ppm 5.52 (1H, m), 4.12 (4H, m), 2.85 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.65 (2H, m), 2.06 (2H, c, J = 7.5 Hz), 1.17 (6H, t, J = 7.2 Hz), 0.972 (7H, m). ¹³C RMN δ ppm 170.1 (CO), 126.6 (C), 111.5 (CH), 84.4 (C), 73.8 (C), 61.1 (CH₂), 57.1 (C), 34.3 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃), 12.2 (CH₂), 2.73 (CH₂), 1.70 (CH₂). EMAR calculado para C₁₇H₂₄O₄ 292.1675, encontrado 292.1681.



Malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenetil)-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-inilo) (1c)

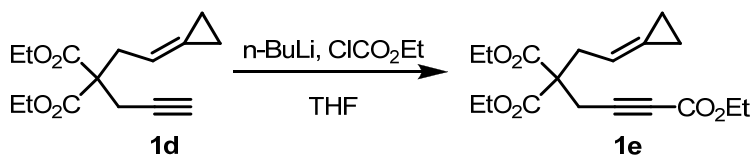
Aceite incoloro (86% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ δ ppm 5.60-5.45 (1H, m), 4.30-4.00 (4H, m), 2.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.79 (s, 2H), 1.23 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05 (4H, s ancho), 0.12 (9H, s). $^{13}\text{C RMN}$ δ ppm 169.9 (C), 127.1 (C), 111.5 (CH), 101.8 (C), 87.7 (C), 61.5 (CH₂), 57.1 (C), 34.5 (CH₂), 23.8 (CH₂), 14.1 (CH₃), 3.0 (CH₂), 2.0 (CH₂), -0.1 (CH₃). **EMBR:** 337 (M+1, 35%).



Malonato de dietil 2-(2-ciclopropilidenetil)-2-(prop-2-inil) (1d)

Aceite incoloro (86% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ δ ppm 5.59-5.52 (1H, m), 4.22-4.13 (4H, c, $J = 7.0$ Hz), 2.92 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.77-2.75 (2H, m), 1.98 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 1.26-1.19 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.03 (4H, s ancho). $^{13}\text{C RMN}$ δ ppm 169.8 (CO), 127.2 (C), 111.2 (CH), 79.0 (CH), 71.0 (C), 61.4 (CH₂), 56.8 (C), 34.4 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃), 2.8 (CH₂), 1.8 (CH₂). **EMBR:** 265 (M+1, 39%), 191 (M-CO₂Et), 117 (100%). **EMAR** calculado para C₁₅H₂₁O₄ 265.1440, encontrado 265.1430.

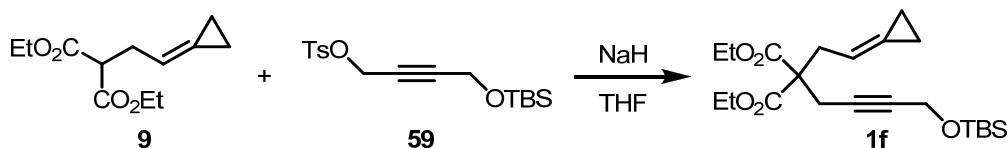
Preparación del enino 1e



En un balón de 50 mL se disolvió el enino **1d** (633 mg, 2.40 mmol) en THF (30 mL), la disolución se enfrió con un baño de CO_{2(s)}/acetona a -78 °C y se añadió una disolución de nBuLi 2.5M (1.20 mL, 2.99 mmol). La mezcla se dejó agitando durante 30 min a -78 °C, a continuación se añadió cloroformiato de etilo (0.29 mL, 2.99 mmol). Se dejó transcurrir la reacción durante 12h. Tras este tiempo se concentró hasta un volumen aproximado de 5 mL, se añadió H₂O y se extrajo con Et₂O, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (5-10% Et₂O/hexano), obteniéndose 403.2 mg del producto **1e** (50%, aceite incoloro).

$^1\text{H RMN}$ δ ppm 5.59-5.54 (1H, m), 4.24-4.13 (6H, m), 2.96-2.93 (4H, m), 1.29-1.17 (9H, m), 1.13 (4H, s). $^{13}\text{C RMN}$ δ ppm 169.4 (CO), 153.2 (CO), 127.9 (C), 110.9 (CH), 83.7 (C), 75.3 (C), 61.8 (CH₂), 61.7 (CH₂), 56.6 (C), 34.9 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.0 (CH₃), 3.0 (CH₂), 1.9 (CH₂). **EMBR:** 263 (M-CO₂Et, 7%).

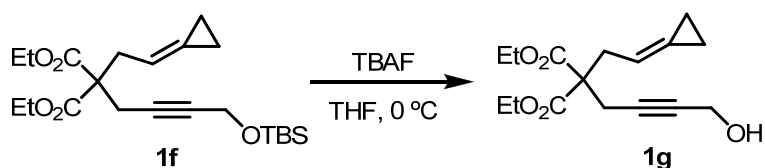
Preparación del enino **1f**



En un balón de 25 mL se preparó una suspensión de NaH (21.1 mg, 0.88 mmol) en THF (15 mL), sobre ésta se añadió el malonato **9** (165.7 mg, 0.73 mmol) a 0 °C y cuando la disolución fue homogénea, se añadió el tosilato **59** (239.0 mg, 0.73 mmol). La reacción se dejó 12h con agitación a temperatura ambiente. Tras este tiempo se concentró hasta un volumen aproximado de 5 mL, se añadió H₂O y se extrajo con Et₂O, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de NaCl_(sat.), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (1-3% Et₂O / hexano), obteniéndose 215.4 mg del producto de alquilación **1f** (72%, aceite incoloro).

¹H RMN δ ppm 5.60-5.52 (1H, m), 4.24 (2H, t, *J* = 2.2 Hz), 4.16 (4H, c, *J* = 6.9 Hz), 2.89 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.79 (2H, t, *J* = 2.2 Hz), 1.22 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.05-0.98 (4H, s ancho), 0.87 (9H, s), 0.07 (6H, s). ¹³C RMN δ ppm 170.0 (CO), 127.0 (C), 111.4 (CH), 81.4 (C), 79.7 (C), 61.4 (CH₂), 57.0 (C), 51.7 (CH₂), 34.5 (CH₂), 25.7 (CH₃), 22.8 (CH₂), 18.2 (C), 14.0 (CH₃), 2.9 (CH₂), 1.9 (CH₂), -5.3 (CH₃). **EMBR**: 409 (M+1, 9%), 351 (M-^tBu, 34%), 277 (M-OTBS, 100%). **EMAR** calculado para C₂₂H₃₇O₅Si 409.2410, encontrado 409.2423.

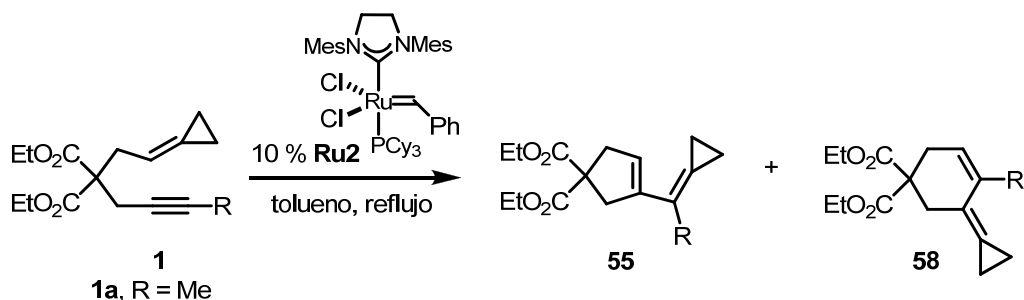
Preparación del enino **1g**



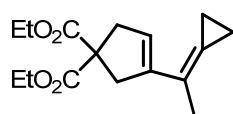
En un balón de 5 mL se disolvió el enino **1f** (195.0 mg, 0.48 mmol) en THF (2 mL), sobre esta disolución enfriada a 0 °C se añadió otra de TBAF 1M (0.48 mL, 0.48 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó 30 min. con agitación a temperatura ambiente. Tras este tiempo se añadió sobre una disolución de NaCl_(sat.) y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (20% Et₂O / hexano), obteniéndose 126.5 mg del producto de desprotección **1g** (90%, aceite incoloro).

¹H RMN δ ppm 5.59-5.52 (1H, m), 4.21-4.12 (6H, m), 2.89 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.78 (2H, s), 1.22 (6H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.02 (4H, s ancho). ¹³C RMN δ ppm 170.1 (CO), 127.1 (C), 111.2 (CH), 81.3 (C), 80.6 (C), 61.5 (CH₂), 57.0 (C), 50.9 (CH₂), 34.5 (CH₂), 22.8 (CH₂), 13.9 (CH₃), 2.87 (CH₂), 1.83 (CH₂). **EMBR:** 295 (M+1, 19%), 277 (M-H₂O, 100%). **EMAR** calculado para C₁₆H₂₃O₅ 295.1545, encontrado 295.1555.

1. 2 Procedimiento general para la reacción de metátesis de 1 ejemplificado para 1a

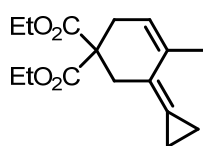


En un balón de 100 mL provisto de refrigerante se disolvió el enino **1a** (150 mg, 0.54 mmol) en tolueno (50 mL). Sobre esta disolución se añadió el catalizador de Grubbs de segunda generación (45.8 mg, 0.05 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 45 min, la reacción se concentró en el rotavapor para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (0-2% Et₂O / hexano) obteniéndose 70.5 mg del producto de metátesis **55a** (47%, aceite incoloro) y 55.5 mg del otro producto de metátesis **58a** (37%, aceite incoloro).



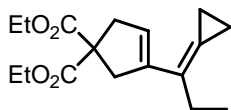
3-(1-Ciclopropilideno-etil)-ciclopent-3-eno-1,1-ácido dicarboxílico ester de dietilo (**55a**)

Aceite incoloro (47 % de rendimiento). ¹H RMN δ ppm 5.49 (1H, s), 4.21-4.14 (4H, c, J = 7.1 Hz), 3.29 (2H, s), 3.08 (2H, s), 1.94 (3H, s), 1.33-1.28 (2H, m), 1.25-1.21 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.05-0.99 (2H, t, J = 7.2 Hz). ¹³C RMN δ ppm 172.6 (CO), 142.2 (C), 122.1 (C), 120.9 (CH), 120.7 (C), 61.9 (CH₂), 59.2 (C), 41.4 (CH₂), 40.8 (CH₂), 19.0 (CH₃), 14.2 (CH₃), 5.6 (CH₂), 1.3 (CH₂). EMAR (ESI-TOF) calculado para C₁₆H₂₂NaO₄ 301.1416, encontrado 301.1410.



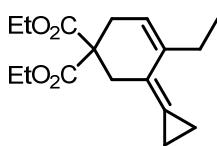
5-Ciclopropilideno-4-metil-ciclohex-3-eno-1,1-ácido dicarboxílico ester de dietilo (**58a**)

Aceite incoloro (37 % de rendimiento). ¹H RMN δ ppm 5.51 (1H, s), 4.21-4.16 (4H, c, J = 6.9 Hz), 2.97 (2H, s), 2.68 (2H, s), 1.90 (3H, s), 1.34-1.18 (10H, m). ¹³C RMN δ ppm 171.2 (CO), 133.4 (C), 121.9 (C), 121.2 (CH), 119.9 (C), 61.2 (CH₂), 54.1 (C), 35.9 (CH₂), 31.4 (CH₂), 20.0 (CH₃), 14.0 (CH₃), 5.4 (CH₂), 0.2 (CH₂). EMAR (ESI-TOF) calculado para C₁₆H₂₂NaO₄ 301.1416, encontrado 301.1410.



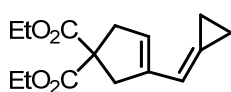
3-(1-Ciclopropilideno-propil)-ciclopent-3-eno-1,1-ácido dicarboxílico ester de dietilo (55b)

Aceite incoloro (30 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ δ ppm 5.51 (1H, s), 4.22-4.14 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.30 (2H, s), 3.08 (2H, s), 2.40-2.33 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.26-1.21 (8H, m), 1.11-1.06 (5H, m). $^{13}\text{C-RMN}$ (δ , ppm): 172.4 (CO), 140.9 (C), 126.1 (C), 120.8 (C), 120.1 (CH), 61.5 (CH₂), 58.8 (C), 41.5 (CH₂), 40.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.3 (CH₃), 3.9 (CH₂), 1.6 (CH₂). **EMAR** (ESI-TOF) calculado para C₁₇H₂₄NaO₄ 315.1567, encontrado 315.1567.



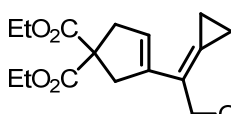
5-Ciclopropilideno-4-etil-ciclohex-3-eno-1,1-ácido dicarboxílico ester de dietilo (58b)

Aceite incoloro (39 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ δ ppm 5.51 (1H, s), 4.16-4.12 (4H, m), 2.97 (2H, s), 2.70 (2H, s), 2.34-2.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.33-1.17 (8H, m), 1.03-0.96 (5H, m). $^{13}\text{C RMN}$ δ ppm 171.3 (CO), 138.9 (C), 121.0 (C), 119.7 (CH), 118.9 (C), 61.2 (CH₂), 54.1 (C), 36.3 (CH₂), 31.5 (CH₂), 25.7 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.6 (CH₃), 5.6 (CH₂), 0.2 (CH₂). **EMAR** (ESI-TOF) calculado para C₁₇H₂₄NaO₄ 315.1567, encontrado 315.1567.



3-Ciclopropilidenmetil-ciclopent-3-eno-1,1-ácido dicarboxílico ester de dietilo (55d)

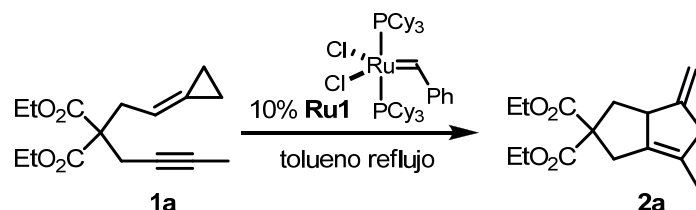
Aceite incoloro (53 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ δ ppm 6.52 (1H, s), 5.49 (1H, s), 4.22-4.18 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.26 (2H, s), 3.08 (2H, s), 1.26-1.23 (8H, m), 1.10-1.07 (2H, m). $^{13}\text{C RMN}$ δ ppm 172.3 (CO), 140.2 (C), 125.3 (C), 123.6 (CH), 114.8 (CH), 61.5 (CH₂), 59.0 (C), 40.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 14.0 (CH₃), 3.8 (CH₂), 1.6 (CH₂). **EMAR** (ESI-TOF) calculado para C₁₅H₂₀NaO₄ 287.1259, encontrado 287.1254.



3-[2-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-ciclopropiliden-etil]-ciclopent-3-eni-1,1-ácido dicarboxílico ester de dietilo (55f)

Aceite incoloro (43 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ δ ppm 5.71 (1H,s), 4.44 (2H, s), 4.21-4.16 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.31 (2H, s), 3.11 (2H, s), 1.26-1.22 (8H, m), 1.14-1.10 (2H, m), 0.88 (9H,s), 0.03 (6H, s). $^{13}\text{C RMN}$ δ ppm 172.3 (CO), 138.9 (C), 124.3 (C), 123.8 (C), 121.8 (CH), 64.8 (CH₂), 61.4 (CH₂), 58.6 (C), 41.4 (CH₂), 40.9 (CH₂), 25.9 (CH₃), 18.3 (C), 14.0 (CH₃), 4.0 (CH₂), 1.6 (CH₂), -4.0 (CH₃). **EMAR** calculado para C₂₂H₃₇O₅Si 409.2410, encontrado 409.2392.

1. 3 Procedimiento general para la reacción de cicloadición [3+2]



En un balón de 5 mL provisto de refrigerante se disolvió el enino **1a** (50 mg, 0.18 mmol) en tolueno desoxigenado mediante corriente de argón (2 mL). Sobre esta disolución se añadió el catalizador de Grubbs de primera generación (**Ru1**, 14.8 mg, 0.02 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 45 minutos la reacción se concentró en el rotavapor para dar un residuo que se cromatografió en gel de sílice (0-2% Et₂O / hexano) obteniéndose 39.0 mg del producto de cicloadición [3+2] **2a** (78%, aceite incoloro).

¹H RMN δ ppm 4.87 (1H, s ancho), 4.82 (1H, s ancho), 4.24-4.12 (4H, m), 3.59-3.34 (2H, m), 2.97-2.83 (2H, m), 2.75-2.67 (1H, m), 2.60 (1H, dd, *J* = 7.9 y 4.7 Hz), 1.76 (1H, dd, *J* = 10.8 y 1.9 Hz), 1.63 (3H, s), 1.27 (6H, c, *J* = 6.7 Hz). ¹³C RMN δ ppm 172.4 (CO), 171.8 (CO), 152.7 (C), 140.1 (C), 127.8 (C), 106.2 (CH₂), 63.1 (C), 61.5 (CH₂), 61.4 (CH₂), 53.9 (CH), 48.0 (CH₂), 37.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.0 (CH₃). **EMBR**: 279 (M+1, 58%), 205 (M-CO₂Et, 100%). **EMAR** calculado para C₁₆H₂₃O₄ 279.1596, encontrado 279.1602.

Capítulo III: Reacciones de cicloadición entre alenos y dienos catalizadas por complejos de platino y complejos de oro

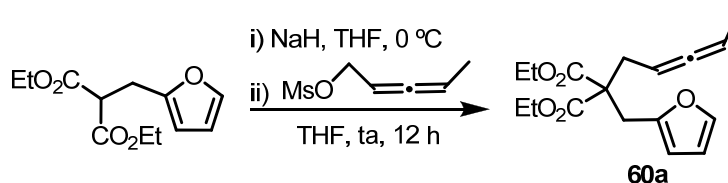
III. 1. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por PtCl₂ y complejos de oro

1. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de PtCl₂

Procedimientos para la síntesis de los precursores de cicloadición:

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 60a, 60b, 60d, 60e y 60f (ejemplificado para la preparación de 60a)

Malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetil)-2-(penta-2,3-dienilo) (60a).



Sobre una suspensión de NaH (109 mg, 2.72 mmol) en THF (10 mL) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota una disolución de malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetil)¹⁷⁸ (650 mg, 2.72 mmol) en THF (2 mL). Tras agitar durante 30 min se añadió lentamente metanosulfonato de penta-2,3-dienilo¹⁷⁹ (972 mg, 6 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron dando lugar a

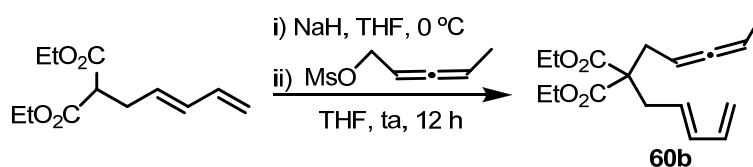
¹⁷⁸ Dietil 2-(furan-2-ilmetil)malonato fue sintetizado por alquilación de la sal sódica de malonato de dietilo con 2-(bromometil)furano, preparado previamente por tratamiento de furfural alcohol con PBr₃ en condiciones estándar.

¹⁷⁹ El metanosulfonato de penta-2,3-dienilo se preparó a partir de penta-2,3-dien-1-ol siguiendo el procedimiento descrito en ref 37: Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348. Penta-2,3-dien-1-ol es un compuesto conocido y se preparó de acuerdo a los procedimientos generales descritos en: Murakami, M.; Kadowaki, S.; Matsuda, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3953 y Brandsma, L.; Verkruijse, H. D. *Synthesis of Acetylenes, Allenes, and Cumulenes*; Elsevier Publishing, Co. New York, **1981**; pag 65, 171 y 188.

aun crudo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2 % Et₂O / hexano) para dar 420 mg del aleno **60a** (51 %). Aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.27-7.26 (1H, m), 6.26-6.24 (1H, m), 6.05-6.04 (1H, m), 5.11-5.00 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.22-4.15 (4H, m), 3.31 (2H, s), 2.54-2.50 (2H, m), 1.65-1.61 (3H, m), 1.24 (6H, t, J = 7.1 Hz); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ ppm 206.7 (C), 170.2 (CO), 170.2 (CO), 150.5 (C), 141.7 (CH), 110.1 (CH), 108.2 (CH), 85.4 (CH), 84.2 (CH), 61.3 (CH₂), 57.6 (C), 31.9 (CH₂), 30.5 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.9 (CH₃); **EMBR** (*m/z*, I): 307 ([M⁺ +1], 62), 261 (56), 233 (67), 215 (69); **EMAR** calculado para C₁₇H₂₃O₅ 307.1545, encontrado 307.1539.

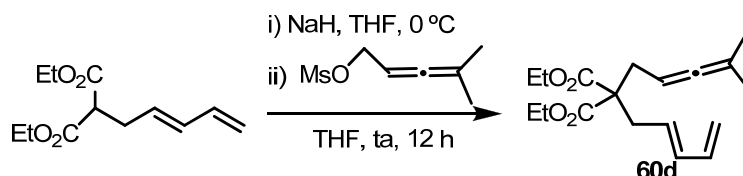
(E)-Malonato de dietil 2-(penta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienilo) (60b)



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.¹⁷⁹ 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.

(E)-Malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienilo) (60d)



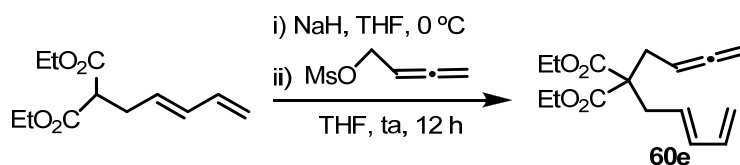
¹³⁸ (E)-Malonato de dietil 2-(penta-2,4-dienilo) se preparó como se describe en: Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201.

Parte experimental

Preparado de acuerdo con el procedimiento experimental descrito anteriormente usando (*E*)-malonato de dietil 2-(penta-2,4-dienilo)¹³ y metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienil.¹⁸⁰ 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 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.

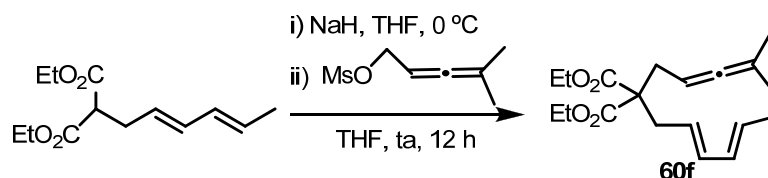
(*E*)-Malonato de dietil 2-(buta-2,3-dienil)-2-(penta-2,4-dienilo) (60e)



Preparado de acuerdo con el procedimiento experimental descrito anteriormente usando (*E*)-malonato de dietil 2-(penta-2,4-dienilo)¹³ y metanosulfonato de buta-2,3-dienilo.¹⁸¹ 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.

Malonato de dietil 2-((2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienil)-2-(4-metilpenta-2,3-dienilo) (60f)



¹⁸⁰ 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 179.

¹⁸¹ Metanosulfonato de buta-2,3-dienilo y su precursor alcohol correspondiente son compuestos conocidos y fueron preparados siguiendo los procedimientos descritos en la referencia 179.

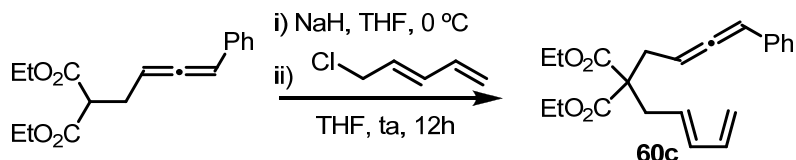
Preparado de acuerdo con el procedimiento experimental descrito anteriormente usando malonato de dietil 2-((2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienilo)¹⁴⁰ y metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo.¹⁸⁰ Aceite incoloro (56 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.07-5.93 (2H, m), 5.63-5.51 (1H, m), 5.39-5.29 (1H, m), 4.79-4.72 (1H, m), 4.21-4.11 (4H, m), 2.67 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.53 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.71 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.65 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.23 (6H, t, *J* = 7.1 Hz); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ ppm 203.7 (C), 170.8 (CO), 134.4 (CH), 131.2 (CH), 128.3 (CH), 124.6 (CH), 94.9 (C), 82.7 (CH), 61.1 (CH₂), 57.9 (C), 35.3 (CH₂), 32.5 (CH₂), 20.4 (CH₃), 17.9 (CH₃), 14.1 (CH₃); **EMBR** (*m/z*, *I*): 321 ([M⁺ +1], 10), 247 (100), 191 (46); **EMAR** calculado para C₁₉H₂₉O₄ 321.2066, encontrado 321.2063.

¹⁴⁰ El malonato de dietil 2-(2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienilo se preparó por alquilación del la sal sódica de malonato de dietilo con (2*E*,4*E*)-1-bromohexa-2,4-dieno, el cual se sintetizó como se describe en: Kim, T.; Mirafzal, G.; Liu, J.; Bauld, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7653.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 60c, 60i y 60j (ejemplificado para el sustrato 60c)

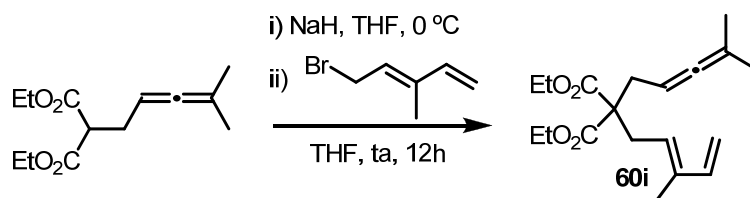
(E)- Malonato de dietil 2-(penta-2,4-dienil)-2-(4-fenilbuta-2,3-dienil) (60c)



Sobre una suspensión de NaH (56 mg, 1.39 mmol) en THF (8 mL) enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota una disolución de malonato de dietil 2-(4-fenilbuta-2,3-dienilo)¹³⁹ (400 mg, 1.39 mmol) en THF (2 mL). Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente se adicionó (E)-5-cloropenta-1,3-ieno¹³⁸ (285 mg, 2.78 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron dando lugar a un crudo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2 % Et₂O / hexano) para dar 400 mg del aleno 60c (82 %). Aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32-7.15 (5H, m), 6.31-6.01 (3H, m), 5.57-5.35 (2H, m), 5.06-4.95 (2H, m), 4.22-4.12 (4H, m), 2.78-2.70 (4H, m), 1.26-1.17 (6H, m); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ ppm 206.8 (C), 170.5 (CO), 136.5 (CH), 135.2 (CH), 134.0 (C), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 116.5 (CH₂), 94.6 (CH), 89.0 (CH), 61.4 (CH₂), 57.6 (C), 35.6 (CH₂), 32.3 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃); EMBR (*m/z*, *I*): 355 ([M⁺ +1], 5), 325 (72), 281 (94). EMAR calculado para C₂₂H₂₇O₄ 355.1909, encontrado 355.1904.

(E)-Malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienil)-2-(3-metilpenta-2,4-dienilo) (60i)



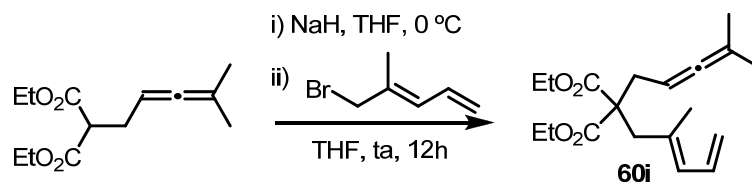
¹³⁹ El malonato de 2-(4-fenilbuta-2,3-dienilo) se preparó a partir de benzaldehído siguiendo el procedimiento desarrollado por Hayashi, T. y descrito en: Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1042.

¹³⁸ Preparado siguiendo el procedimiento descrito en: Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201.

Preparado de acuerdo con el procedimiento experimental descrito anteriormente usando malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienilo)¹⁴¹ y (*E*)-5-bromo-3-metilpenta-1,3-dieno.¹⁴³ Aceite incoloro (87 %).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.30 (1H, dd, *J* = 17.4 y 10.8 Hz), 5.31 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.92 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 4.78-4.69 (1H, m), 4.14 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.77 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.53 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.72 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.20 (6H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 203.6 (C), 170.8 (CO), 141.2 (CH), 136.9 (C), 125.9 (CH), 111.5 (CH₂), 95.0 (C), 82.7 (CH), 61.1 (CH₂), 57.6 (C), 32.7 (CH₂), 30.7 (CH₂), 20.4 (CH₃), 14.0 (CH₃), 11.8 (CH₃); **EMBR** (*m/z*, *I*): 321 ([M⁺ +1], 13), 247 (100), 173 (85); **EMAR** calculado para C₁₉H₂₉O₄ 321.2066, encontrado 321.2056.

(*E*)- Malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienil)-2-(2-metilpenta-2,4-dienilo) (60j)



Preparado de acuerdo con el procedimiento experimental descrito anteriormente usando malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienilo)¹⁴ y (*E*)-5-Bromo-4-metilpenta-1,3-dieno.¹⁴⁴ Aceite incoloro (60 %).

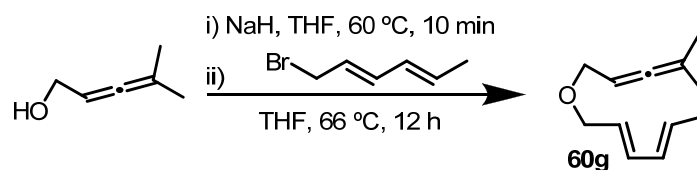
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.55-6.43 (1H, m), 5.87 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 5.09-4.98 (2H, m), 4.81-4.74 (1H, m), 4.14 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.74 (2H, s), 2.54 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 1.67 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.23 (6H, t, *J* = 7.1 Hz); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ ppm 203.7 (C), 171.0 (CO), 133.8 (C), 132.8 (CH), 130.5 (CH), 116.0 (CH₂), 95.0 (C), 83.1 (CH), 61.1 (CH₂), 57.7 (C), 41.7 (CH₂), 32.4 (CH₂), 20.4 (CH₃), 17.4 (CH₃), 14.0 (CH₃); **EMBR** (*m/z*, *I*): 321 ([M⁺ +1], 13), 247 (100), 173 (56); **EMAR** calculado para C₁₉H₂₉O₄ 321.2066, encontrado 321.2053.

¹⁴¹ El malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienilo) se preparó a partir del alenil alcohol correspondiente siguiendo el procedimiento descrito en: Franzen, J.; Löfstedt, J.; Falk, J.; Bäckvall, J. -E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14140.

¹⁴³ El (*E*)-5-Bromo-3-metilpenta-1,3-dieno es un compuesto conocido y se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en: Shing, T.; Zhu, X.; Yeung, Y. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5489.

¹⁴⁴ El (*E*)-5-Bromo-4-metilpenta-1,3-dieno se preparó a partir de acrilaldehído según el procedimiento descrito en: Piers, E.; Jung, G. L.; Ruediger, E. H. *Can J. Chem.* **1987**, *65*, 670. Ver también ref 40: Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026.

Preparación de (2E,4E)-1-(4-metilpenta-2,3-dieniloxi)hexa-2,4-dieno (60g)



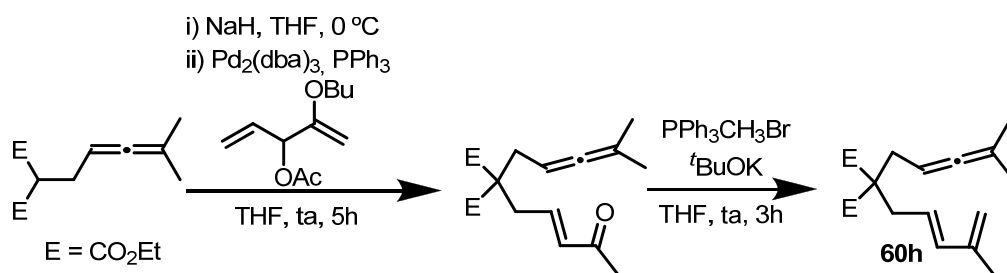
Sobre una suspensión de NaH (245 mg, 6.13 mmol) en THF (20 mL) se añadió gota a gota 4-metilpenta-2,3-dien-1-ol¹⁸² (522 mg, 5.33 mmol). Tras agitar durante 10 min a reflujo, la mezcla de reacción se dejó venir a temperatura ambiente y se adicionó (2E,4E)-1-bromohexa-2,4-dieno¹⁴⁰ (1.24 g, 7.72 mmol) lentamente. La mezcla se dejó agitando a reflujo durante toda la noche, se elaboró con una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron dando lugar a aun crudo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2 % Et₂O / hexano) para dar 425 mg del aleno **60g** (45 %). Aceite incoloro.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.22-5.97 (2H, m), 5.73-5.52 (2H, m), 5.06-4.98 (1H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.91 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.14 (3H, s), 1.73-1.66 (6H, m); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 202.8 (C), 133.2 (CH), 130.8 (CH), 129.7 (CH), 126.6 (CH), 95.7 (C), 86.2 (CH), 69.7 (CH₂), 68.6 (CH₂), 30.80 (CH₃), 20.3 (CH₃), 18.0 (CH₃). **EMBR** (m/z, I): 179 ([M⁺ +1], 11), 113 (50), 97 (100). **EMAR** calculado para C₁₂H₁₉O 179.1436, encontrado 179.1430.

¹⁸² Se preparó como se describe en: Murakami, M.; Kadowaki, S.; Matsuda, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3953.

¹⁴⁰ Se preparó como se describe en: Kim, T.; Mirafzal, G.; Liu, J.; Auld, N. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7653.

Preparación de (E)-malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienil)-2-(4-metilpenta-2,4-dienilo) (60h)



Sobre una suspensión de NaH (70 mg, 1.75 mmol) en THF (15 mL) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienilo)¹⁴ (400 mg, 1.67 mmol). Tras agitar durante 10 min a esta temperatura la mezcla de reacción se dejó venir a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min más. A continuación se adicionó *via canula* una disolución, agitada previamente durante 10 min, de Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0.03 mmol), PPh₃ (35 mg, 0.13 mmol) y acetato de 2-butoxipenta-1,4-dien-3-ilo¹⁴² (330 mg, 1.67 mmol) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5h a temperatura ambiente, se filtró a través de una pipeta corta de sílica gel (10% AcOEt/hexano), se vertió sobre HCl (10 % aq.) (50 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron dando lugar a un crudo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % Et₂O / hexano) para dar 360 mg de (E)- malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienil)-2-(4-oxopent-2-enilo) (67 %). Aceite incoloro.

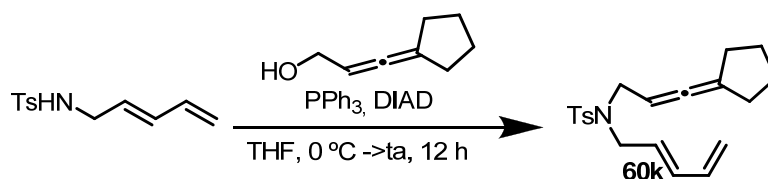
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.69-6.57 (1H, m), 6.04 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.76-4.68 (1H, m), 4.15 (4H, q, J = 7.1 Hz), 2.79 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.52 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.18 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.20 (6H, t, J = 7.1 Hz); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 203.8 (C), 197.9 (CO), 170.1 (CO), 142.1 (CH), 134.3 (CH), 95.4 (C), 82.2 (CH), 62.4 (CH₂), 57.3 (C), 35.2 (CH₂), 33.1 (CH₂), 26.3 (CH₃), 20.3 (CH₃), 14.0 (CH₃).

Se añadió *tert*-butóxido potásico (91 mg, 0.81 mmol) sobre una disolución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (333 mg, 0.93 mmol) en THF (6 mL) previamente enfriada a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a esta temperatura se adicionó una disolución de (E)- malonato de dietil 2-(4-metilpenta-2,3-dienil)-2-(4-oxopent-2-enilo) (200 mg, 0.62 mmol) en THF (4 mL). La reacción se dejó venir a temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas, se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron dando lugar a un crudo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 % Et₂O / hexano) para dar 150 mg del aleno **60h** (75 %). Aceite incoloro.

¹⁴² Wender, P. A.; Dyckman, A. J.; Husfeld, C. O.; Kadereit, D.; Love, J. A.; Rieck, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10442.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.15 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 5.45 (1H, dt, $J = 15.4$ y 7.6 Hz), 4.86 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.80-4.70 (1H, m), 4.20-4.11 (4H, m), 2.71 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.53 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 1.77 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.22 (6H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3) δ ppm 203.7 (C), 170.7 (CO), 141.6 (C), 136.8 (CH), 123.8 (CH), 115.5 (CH_2), 94.9 (C), 82.7 (CH), 61.1 (CH_2), 57.9 (C), 35.4 (CH_2), 32.7 (CH_2), 20.4 (CH_3), 18.5 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 321 ($[\text{M}^+ + 1]$, 33), 247 (100), 173 (72); **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$ 321.2066, encontrado 321.2053.

Preparación de (E)-N-(3-ciclopentilidenalil)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil) bencenosulfonamida (60k)



Sobre una disolución de (E)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil) bencenosulfonamida¹³ (237 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) se añadieron PPh_3 (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 Et_2O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron dando lugar a aun crudo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 % Et_2O / hexano) para dar 275 mg del aleno **60k** (80 %).¹⁸³ Sólido blanco.

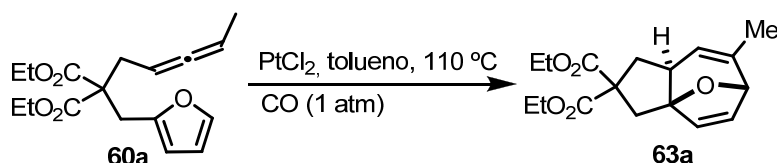
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.62-7.58 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.23-5.92 (2H, m), 5.46-5.32 (1H, m), 5.09-4.96 (2H, m), 4.75-4.66 (1H, m), 3.81-3.64 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.22-2.20 (4H, m), 1.57-1.51 (4H, m); ^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3) δ ppm 198.5 (C), 142.9 (C), 137.3 (C), 135.7 (CH), 134.4 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 117.5 (CH_2), 104.9 (C), 86.2 (CH), 47.7 (CH_2), 46.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 30.9 (CH_2), 26.7 (CH_2), 24.8 (CH_2), 21.2 (CH_3).; **EMBR** (m/z , I): 344 ($[\text{M}^+ + 1]$, 16), 250 (100), 190 (49); **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ 344.1684, encontrado 344.1682.

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.

¹⁸³ El compuesto **60k** no pudo ser completamente purificado por cromatografía en gel de sílice y se utilizó de este modo en la reacción de cicloadición.

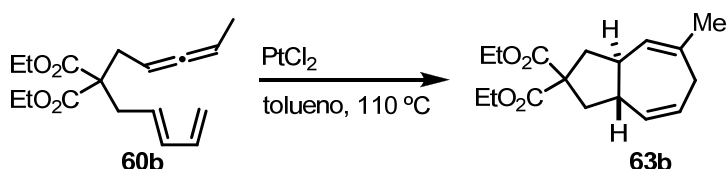
Procedimiento general para la reacción de cicloadición (ejemplificado para 60a y 60b):

Condiciones de cicloadición en atmósfera de CO (1 atm):



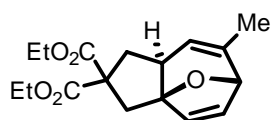
Se preparó una disolución del compuesto **60a** (100 mg, 0.33 mmol) en tolueno (1.6 mL) y PtCl_2 (8.7 mg, 0.033 mmol) en un Schlenk bajo Argón. A continuación se burbujeó CO durante 5-10 minutos y la mezcla se calentó a 110 °C bajo una atmósfera de CO (globo de CO). La mezcla se dejó venir a temperatura ambiente y se filtró a través de una pipeta corta de florisil usando Et_2O como eluyente. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4% Et_2O /hexano) obteniéndose 45 mg del tricyclo **63a** (45% rendimiento).

Condiciones estándar de cicloadición en atmósfera de Argón:



Una disolución del compuesto **60b** (100 mg, 0.34 mmol) en tolueno (1.6 mL) y PtCl_2 (9.1 mg, 0.034 mmol) se introdujo en un Schlenk bajo Argón. La reacción se calentó a reflujo durante 5h.¹⁸⁴ La mezcla se dejó venir a temperatura ambiente y se filtró a través de una pipeta corta de florisil usando Et_2O como eluyente. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1-4% Et_2O /hexano) obteniéndose 62 mg de **63b**. (62% de rendimiento)

¹⁸⁴ Ver el tiempo y la temperatura requeridos para cada cicloadición en particular en la Tabla 16 y en Tabla 17 de la parte teórica.

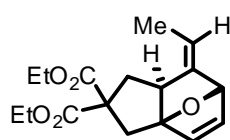
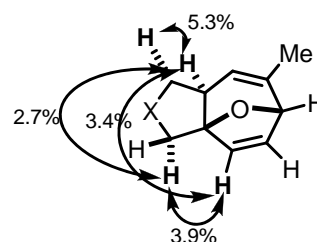


Cicloadducto 63a

Aceite incoloro (62% de rendimiento) $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.48 (1H, dd, $J = 5.8$ y 1.8 Hz), 5.94 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.22 (1H, br s), 4.52 (1H, br s), 4.23-4.16 (4H, m), 2.82 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.58 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 13.5$ y 7.9 Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 12.7$ y 12.7 Hz), 2.03-1.95 (1H, m), 1.71 (3H, t, $J = 1.8$ Hz), 1.28-1.21 (6H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.6 (CO), 171.2 (CO), 139.2 (C), 137.1 (CH), 130.9 (CH), 120.0 (CH), 91.2 (C), 80.9 (CH), 61.6 (CH_2), 61.4 (CH_2), 58.2 (C), 41.1 (CH_2), 41.0 (CH), 38.7 (CH_2), 19.6 (CH_3), 14.0 (CH_3). **EMBR:** 306, 215, 131 (100%).

La estereoquímica de los cicloadductos se asignó en base a experimentos bidimensionales de RMN (COSY, NOESY, HMBC y HMQC o HSQC), además de los estándar ^1H , ^{13}C y DEPT y experimentos de NOE.

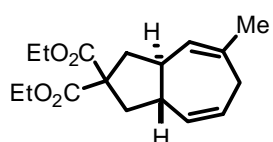
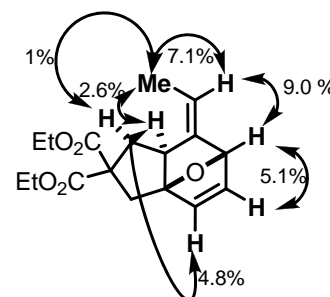
En el caso concreto de **63a** las señales de NOE observadas (especificadas en la figura) solo son compatibles con la estereoquímica correspondiente al cicloadducto *exo*.



Cicloadducto *exo* 65a

Aceite incoloro. Mezcla de dos diastereoisómeros. Datos del compuesto mayoritario (configuración *exo*)¹⁸⁵: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.38-6.37 (1H, m), 6.34-6.33 (1H, m), 5.49 (1H, dq, $J = 6.7$ y 1.8 Hz), 4.91 (1H, br s), 4.25-4.16 (4H, m), 2.87-2.83 (1H, m), 2.74-2.65 (2H, m), 2.47-2.42 (1H, m), 2.24-2.18 (1H, m), 1.62 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.29-1.22 (6H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.6 (CO), 171.1 (CO), 141.4 (C), 136.0 (CH), 135.6 (CH), 116.2 (CH), 98.2 (C), 83.8 (CH), 61.7 (CH_2), 61.5 (CH_2), 58.3 (C), 46.9 (CH), 37.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 15.5 (CH_3), 14.0 (CH_3). **EMBR:** 306, 203, 159 (100%).

La observación de las señales de NOE representadas en la figura solo es compatible con la estereoquímica correspondiente al cicloadducto *exo*. Además también determinan la regioquímica del alqueno de forma unívoca.



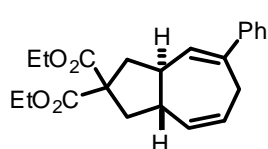
(3aR*, 4Z, 7Z, 8aS*)-2,2(6H)-dicarboxilato de dietil 5-metil-1,3,3a,8a-tetrahidroazuleno (63b)

Aceite incoloro (62% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.63 (1H, dd, $J = 11.2$ y 2.1 Hz), 5.53-5.48 (1H, m), 5.43 (1H, br s), 4.21-4.15 (4H, m), 2.96 (1H, d, $J = 20.0$ Hz), 2.69-2.60 (3H, m), 2.60-

¹⁸⁵ Deducido en base a espectros de RMN bidimensionales, a partir del espectro de una mezcla 3.5 : 1 de los aductos *exo* y *endo*.

2.53(1H, m), 2.51-2.43 (1H, m), 1.92 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.86 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 1.69 (3H, s), 1.25-1.22 (6H, m); ^{13}C RMN (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.6 (CO), 135.3 (C), 131.8 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (CH), 61.4 (CH_2), 57.6 (C), 43.9 (CH), 43.3 (CH), 41.1 (CH_2), 41.0 (CH_2), 34.4 (CH_2), 26.1 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 293 ($[\text{M}^+ + 1]$, 7), 173 (69), 55 (100); **EMAR** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 292.1675, encontrado 292.1662.

La estereoquímica de **63b** se asignó gracias a experimentos de NOE similares a los descritos para **63c**.

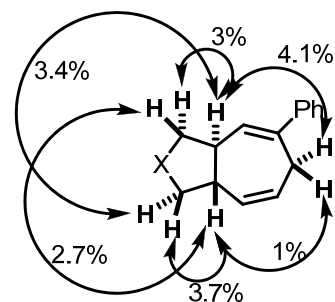


(3aR*, 4E, 7Z, 8aS*)-2,2(6H)-Dicarboxilato de dietil 5-fenil-1,3,3a,8a-tetrahidroazuleno (63c)

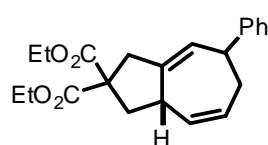
Aceite incoloro (95% de rendimiento combinado de una mezcla de **63c** + **62c**).¹⁸⁶ ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25-7.13 (5H, m), 5.87 (1H, dd, $J = 4.5$ y 2.2 Hz), 5.62 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.60-5.54 (1H, m), 4.16-4.09 (4H, m), 3.41 (1H, ddd, $J = 18.5$, 3.1 y 1.9 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 19.0$ y 6.3 Hz), 2.88-2.76 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 13.3$ y 7.4 Hz), 2.62 (1H, dd, $J = 13.3$ y 7.2 Hz), 2.51-2.41 (1H, m), 1.98 (1H, dd, $J = 13.1$ y 12.3 Hz), 1.87 (1H, dd, $J = 12.8$ y 12.8 Hz), 1.23-1.15 (6H, m); ^{13}C RMN (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.6 (CO), 143.9 (C), 140.6 (C), 131.8 (CH), 130.6 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 61.4 (CH_2), 57.7 (C), 43.6 (CH), 43.6 (CH), 40.8 (CH_2), 40.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 14.0 (CH_3). **EMBR**: 354, 280, 207 (100%), 173.

^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ ppm 7.19-7.07 (5H, m), 5.87-5.85 (1H, m), 5.61 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.51-5.43 (1H, m), 4.02-3.93 (4H, m), 3.24 (1H, d, $J = 18.7$ Hz), 3.03-2.88 (4H, m), 2.69-2.58 (1H, m), 2.19 (1H, dd, $J = 14.8$ y 15.4 Hz), 2.12 (1H, dd, $J = 12.8$ y 12.8 Hz), 0.95-0.89 (6H, m); ^{13}C RMN (125.8 MHz, C_6D_6) δ ppm 172.4 (CO), 144.4 (C), 141.1 (C), 132.0 (CH), 131.0 (CH), 128.4 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 61.3 (CH_2), 58.1 (C), 44.2 (CH), 44.1 (CH), 41.5 (CH_2), 41.3 (CH_2), 32.5 (CH_2), 14.3 (CH_3).

Debido a superposición en las señales del espectro de ^1H -RMN (500 MHz) en CDCl_3 , la determinación de la estereoquímica se llevó a cabo utilizando C_6D_6 como disolvente. La observación de las señales de NOE especificadas en la figura solamente es compatible con una fusión *trans* de los anillos en el sistema bicíclico.

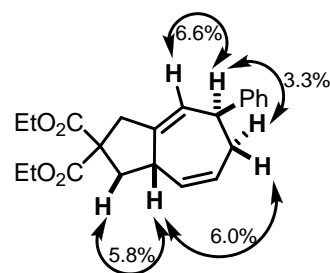


¹⁸⁶ Los cicloaductos **63c** y **62c** no pueden ser separados completamente mediante columna cromatográfica. A partir del crudo de reacción se puede aislar el cicloaducto **63c** con una pureza del 85-90%, mientras que el cicloaducto **62c** permanece contaminado con un 10-15 % de **63c**. En todo caso, en los espectro de RMN, es posible asignar las señales de cada producto.

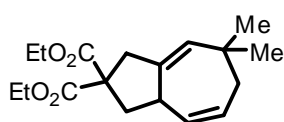


(3aS*, 4Z, 7S*, 8Z)- 2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 7-fenil-3,3a,6,7-tetrahidroazuleno (62c)

Aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24-7.13 (5H, m), 5.86-5.81 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.41 (1H, s), 4.17-4.10 (4H, m), 3.72 (1H, br s), 3.34-3.31 (1H, m), 2.99 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 16.4$ y 2.3 Hz), 2.72-2.56 (2H, m), 2.10 (1H, dd, $J = 12.6$ y 10.1 Hz), 2.09 (1H, m), 1.23-1.17 (6H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.7 (CO), 171.5 (CO), 146.7 (C), 140.1 (C), 136.5 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 126.2 (CH), 125.2 (CH), 61.5 (CH_2), 58.4 (C), 43.0 (CH), 42.0 (CH_2), 40.8 (CH_2), 38.9 (CH), 34.4 (CH_2), 14.0 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 355 ($[\text{M}^+ + 1]$, 24), 308 (34), 281 (34), 133 (61); **EMAR** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4$ 355.1909, encontrado 355.1907.

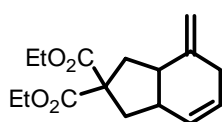


La observación de las señales importantes de NOE mostradas en la figura solo es compatible con el diastereoisómero en el que el protón de la fusión y el fenilo se encuentren hacia el mismo lado.



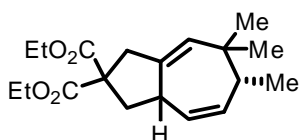
(4Z, 8Z)- 2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 7,7-dimetil-3,3a,6,7-tetrahidroazuleno (62d)

Aceite incoloro (98 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.75-5.66 (2H, m), 5.16 (1H, br s), 4.23-4-13 (4H, m), 3.55 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 2.94 (2H, dd, $J = 16.4$ y 1.1 Hz), 2.86 (1H, td, $J = 16.4$ y 2.2 Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 12.6$ y 9.4 Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 13.9$ y 4.7 Hz), 2.07 (1H, dd, $J = 12.6$ y 11.2 Hz), 1.89-1.82 (1H, m), 1.27-1.20 (6H, m), 0.99 (3H, s), 0.94 (3H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.8 (CO), 171.6 (CO), 136.8 (C), 135.2 (CH), 132.3 (CH), 128.8 (CH), 61.4 (CH_2), 58.3 (C), 41.8 (CH_2), 40.8 (CH_2), 39.0 (CH_2), 38.9 (CH), 34.3 (C), 31.5 (CH_3), 28.6 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 307 ($[\text{M}^+ + 1]$, 24), 247 (38), 233 (100); **EMAR** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4$ 307.1909, encontrado 307.1903.



(3aS*, 4Z, 6R*, 8Z)- 2,2(6H)-Dicarboxilato de dietil 7-metilen-3,3a,7,7a-tetrahidro-1H-indeno (65e)

Aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.80 (1H, dd, $J = 9.7$ y 1.1 Hz), 5.63-5.59 (1H, m), 4.76 (1H, s), 4.70 (1H, s), 4.21-4.16 (4H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 20.6$ y 2.5 Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 20.6$ y 2.3 Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 12.8$ y 6.7 Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 12.9$ y 5.6 Hz), 2.25-2.19 (1H, m), 2.17-2.12 (1H, m), 2.06 (1H, t, $J = 12.3$ Hz), 1.79 (1H, t, $J = 12.7$ Hz), 1.27-1.23 (6H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.7 (CO), 146.7 (C), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 104.4 (CH_2), 61.4 (CH_2), 58.4 (C), 48.4 (CH), 45.5 (CH), 39.0 (CH_2), 35.3 (CH_2), 34.7 (CH_2), 14.0 (CH_3). **EMBR**: 278, 204, 173, 131 (100%).

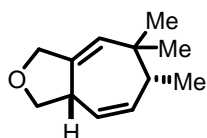
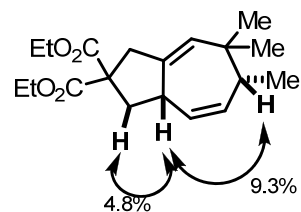


(3aS*, 4Z, 6R*, 8Z)- 2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 6,7,7-trimetil-3,3a,6,7-tetrahidroazuleno (62f)

Aceite incoloro (81 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.63 (1H, ddd, $J = 10.2, 2.9$ y 1.7 Hz), 5.39-5.32 (1H, m), 5.14 (1H, dd, $J = 4.6$ y 2.1 Hz), 4.21-4.12 (4H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 2.96 (1H, dd, $J = 16.5$ y 1.5 Hz), 2.87 (1H, td, $J = 16.5$ y 2.2 Hz), 2.64-2.53 (2H, m), 2.06 (1H, dd, $J = 12.6$ y 11.0 Hz), 1.23 (6H, q, $J = 7.3$ Hz), 0.99 (3H, s), 0.98 (3H, d, $J = 7.9$ Hz), 0.85 (3H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.8 (CO), 171.6 (CO), 137.1 (C), 136.6 (CH), 133.5 (CH), 132.7 (CH), 61.4 (CH_2), 58.3 (C), 41.9 (CH_2), 40.9 (CH_2), 40.0 (CH), 39.1 (CH), 36.7 (C), 28.9 (CH_3), 23.3 (CH_3), 16.1 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** ($m/z, I$): 321 ($[\text{M}^+ + 1]$, 58), 293 (67), 269 (55); **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$ 321.2066, encontrado 321.2060.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, C_6D_6) δ ppm 5.66 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 5.37-5.32 (1H, m), 5.16 (1H, br s), 3.98-3.92 (4H, m), 3.70 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 3.26 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 12.6$ y 8.5 Hz), 2.60-2.52 (1H, m), 2.22 (1H, dd, $J = 12.5$ y 11.0 Hz), 0.96-0.87 (15H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, C_6D_6) δ ppm 171.6 (CO), 171.3 (CO), 138.0 (C), 136.6 (CH), 133.7 (CH), 133.2 (CH), 61.3 (CH_2), 61.2 (CH_2), 58.7 (C), 42.5 (CH_2), 41.5 (CH_2), 40.5 (CH), 39.7 (CH), 37.0 (C), 29.0 (CH_3), 23.6 (CH_3), 16.4 (CH_3), 14.0 (CH_3), 14.0 (CH_3).

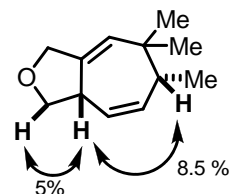
Debido a una superposición en las señales clave en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 la determinación de la estereoquímica se llevó a cabo a partir de experimentos en C_6D_6 .

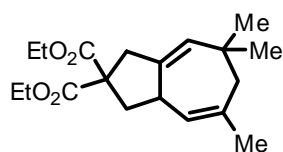


(3aS*, 4Z, 6R*, 8Z)- 2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 6,7,7-trimetil-3,3a,6,7-tetrahidroazuleno (62g)

Aceite incoloro (62 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.59 (1H, dd, $J = 10.1$ y 4.1 Hz), 5.47-5.42 (1H, m), 5.15-5.14 (1H, m), 4.34 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.24-4.29 (2H, m), 3.62-3.58 (1H, m), 3.50 (1H, dd, $J = 10.0$ y 7.9 Hz), 2.70-2.63 (1H, m), 1.04-1.02 (6H, m), 0.90 (3H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ ppm 137.8 (CH), 137.5 (C), 130.4 (CH), 128.7 (CH), 74.3 (CH_2), 72.9 (CH_2), 40.5 (CH), 40.3 (CH), 36.3 (C), 28.9 (CH_3), 23.1 (CH_3), 16.1 (CH_3); **EMBR** ($m/z, I$): 179 ($[\text{M}^+ + 1]$, 85), 149 (87), 123 (90); **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}$ 179.1436, encontrado 179.1437.

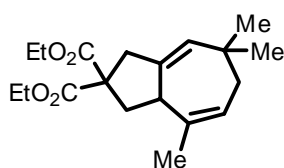
La estereoquímica de **62g** se determinó a partir de experimentos de NOE similares a los encontrados para **62f**.





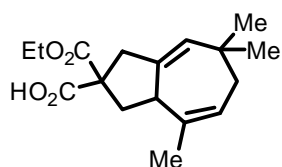
(4Z, 8Z)- 2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 5,7,7-trimetil-3,3a,6,7-tetrahidroazuleno (62h)

Aceite incoloro (72 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.39 (1H, s), 5.05 (1H, s), 4.17-4.10 (4H, m), 3.40 (1H, br s), 2.81 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 2.62 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 12.0$ y 8.9 Hz), 2.01 (1H, dd, $J = 11.9$ y 12.0 Hz), 1.68 (3H, s), 1.58 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 1.21-1.17 (6H, m), 0.93 (3H, s), 0.90 (3H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.8 (CO), 171.6 (CO), 137.1 (C), 131.3 (CH), 128.7 (CH), 61.3 (CH_2), 61.3 (CH_2), 58.4 (C), 44.2 (CH_2), 41.7 (CH_2), 41.0 (CH_2), 38.6 (CH), 34.0 (C), 32.0 (CH_3), 28.3 (CH_3), 26.0 (CH_3), 14.0 (CH_3), 14.0 (CH_3). **EMBR**: 320, 246 (100%), 173.



(4Z, 8Z)- 2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil-4,7,7-trimetil-3,3a,6,7-tetrahidroazuleno (62i)¹⁸⁷

Aceite incoloro (73 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.55-5.50 (1H, m), 5.17 (1H, s), 4.25-4.14 (4H, m), 3.69-3.61 (1H, m), 2.89-2.86 (2H, m), 2.61-2.53 (1H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.16 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 1.75 (3H, s), 1.64-1.59 (1H, m), 1.28-1.22 (6H, m), 0.96 (3H, s), 0.92 (3H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.7 (CO), 171.6 (CO), 140.0 (C), 136.2 (C), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 61.4 (CH_2), 58.1 (C), 41.6 (CH_2), 41.6 (CH_2), 38.6 (CH), 37.8 (CH_2), 34.0 (C), 31.7 (CH_3), 28.3 (CH_3), 21.8 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 321 ($[\text{M}^+ + 1]$, 100), 275 (87), 247 (90); **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$ 321.2066, encontrado 321.2061.

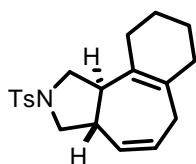


Ácido (4Z, 8Z)-2-(etoxicarbonil)-4,7,7-trimetil-1,2,3,3a,6,7-hexahidroazuleno-2-carboxílico (62i*)¹⁸⁸

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.55-5.52 (1H, m), 5.18 (1H, s), 4.26-4.22 (2H, m), 3.68-3.65 (1H, m), 2.97-2.87 (2H, m), 2.63-2.59 (1H, m), 2.44-2.40 (1H, m), 2.22 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 1.76 (3H, s), 1.65-1.63 (1H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.10 (1H, s), 0.97 (3H, s), 0.93 (3H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 176.4 (CO), 171.3 (CO), 139.9 (C), 135.9 (C), 132.8 (CH), 124.1 (CH), 61.8 (CH_2), 57.9 (C), 41.7 (CH_2), 41.7 (CH), 38.6 (CH_2), 38.1 (CH_2), 34.1 (C), 31.7 (CH_3), 28.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 14.0 (CH_3).

¹⁸⁷ El cicloaducto **62i** se caracterizó más fácilmente por el monoéster **62i*** obtenido después de su hidrólisis, de este modo se consiguió eliminar una pequeña impureza imposible de separar mediante columna cromatográfica en gel de sílice.

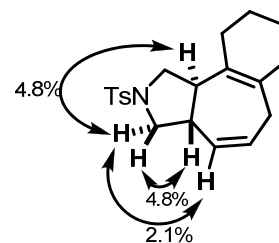
¹⁸⁸ **62i*** se obtuvo por tratamiento de una disolución de **62i** en THF/ H_2O (1:1) con LiOH (3 eq.). Después de agitar durante 5h a temperatura ambiente, la mezcla fue acidificada (HCl, 10% aq.) y se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un crudo que fue cromatografiado (25-50% Et_2O /Hexano) para dar **62i*** (73% rendimiento global a partir de **60i**).



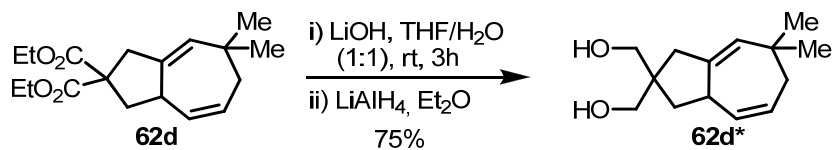
(3aS*, 10bR*, Z)-2-Tosil-2,3,3a,6,7,8,9,10,10b-hexahidro-1H-benzo[7]anuleno[5,6-c]pirrol (63k)

Aceite incoloro (75 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.71 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.66-5.62 (1H, m), 5.47 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.61-3.58 (2H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 11.3$ y 9.7 Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 11.1$ y 9.6 Hz), 2.88 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 2.80-2.74 (1H, m), 2.58-2.51 (1H, m), 2.47 (1H, dd, $J = 18.4$ y 6.7 Hz), 2.43 (3H, s), 1.93-1.89 (3H, m), 1.76-1.73 (1H, m), 1.54-1.47 (4H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 143.3 (C), 134.3 (C), 132.6 (C), 129.7 (CH), 129.2 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 52.8 (CH_2), 50.7 (CH_2), 45.1 (CH), 41.6 (CH), 33.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.6 (CH_2), 21.5 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 345 ($[\text{M}^+ + 1]$, 23), 344 (100), 123 (33); **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ 344.1684, encontrado 344.1681.

La observación de las señales de NOE mostradas en la figura solamente es compatible con una fusión *trans* en el sistema bicíclico.

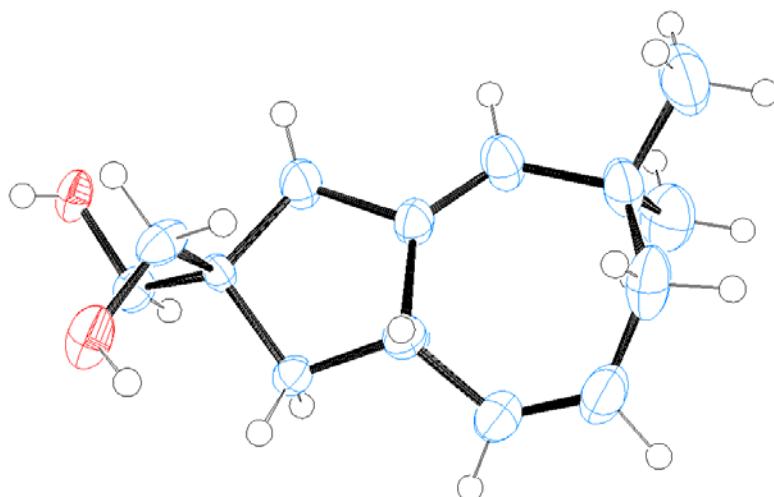


Derivatización de 62d y estructura de rayos X de 62d*



LiOH (5.9 mg, 0.245 mmol) se añadió sobre una disolución del cicloaducto **62d** (30 mg, 0.098 mmol) en THF / agua (1 : 1.3 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a esta temperatura la mezcla fue acidificada con HCl (10% aq.) y se extrajo con Et₂O (3x3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un crudo aceitoso que se disolvió en THF (2 mL) y se añadió gota a gota sobre una suspensión de LiAlH₄ (15 mg, 0.39 mmol) en THF (2 mL) enfriada a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos se añadió gota a gota MeOH (1 mL), la mezcla se vertió sobre agua (25 mL) y se extrajo con Et₂O (3x3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar lugar a un residuo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30-50 % Et₂O/hexano) obteniéndose 19 mg del producto **62d*** (88 % rendimiento).

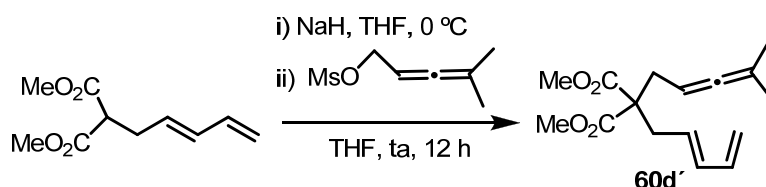
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ ppm 5.71 (2H, s), 5.15 (1H, s), 3.70-3.53 (5H, br s), 2.53-2.46 (1H, m), 2.19 (2H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m), 1.61 (2H, br s), 1.49-1.40 (1H, m), 1.01 (3H, s), 0.96 (3H, s). Se obtuvieron cristales adecuados a partir de una disolución de **62d** en CH₂Cl₂, Et₂O y hexano. Los experimentos de difracción de rayos X se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker SMART 1000.



2. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+3C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro

Preparación de los precursores de cicloadición:

Preparación de (E)-dimetil 2-(4-metilpenta-2, 3-dienil)-2-(penta-2, 4-dienil) malonato (60d')



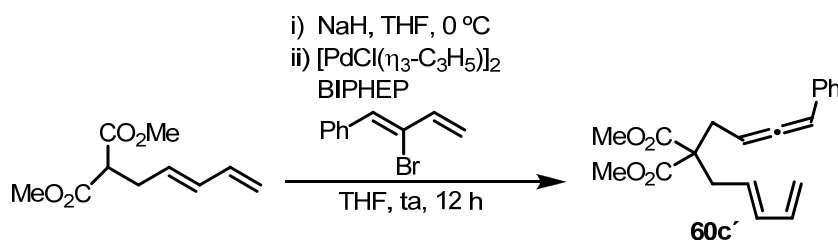
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la primera parte de este capítulo usando (E)-malonato de dimetil 2-(penta-2,4-dienilo)¹³⁸ y metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo.¹⁸⁹ Aceite incoloro (75 % de rendimiento).

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.

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.

¹⁸⁹ 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 37: Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348; b) ref 182: Murakami, M.; Kadowaki, S.; Matsuda, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3953; c) Brandsma, L.; Verkrujisse, H. D. *Synthesis of Acetylenes, Allenes, and Cumulenes*; Elsevier Publishing, Co. New York, **1981**; pp 65, 171 y 188.

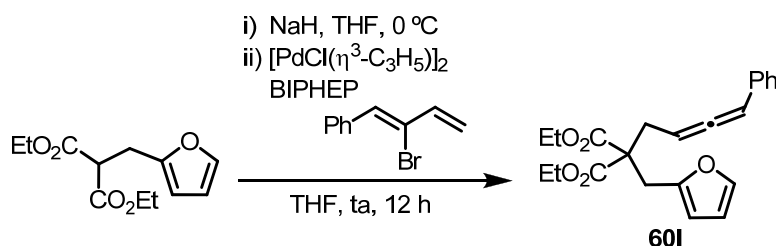
Preparación de (E)-malonato de dimetil 2-(penta-2,4-dienil)-2-(4-fenilbuta-2,3-dienilo) (60c')



Preparado de acuerdo con un procedimiento general publicado por Hayashi et. al.,¹³⁹ usando (Z)-(2-bromobuta-1,3-dienil)benzeno y (E)-malonato de dimetil 2-(penta-2,4-dienilo). Aceite amarillo. (87 % de rendimiento).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31-7.16 (5H, m), 6.32-6.03 (3H, m), 5.58-5.37 (2H, m), 5.08-4.96 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.66 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.7 Hz), 2.74 (2H, dd, J = 7.9 y 2.4 Hz); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 206.6 (C), 170.6 (CO), 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); **EMBR** (*m/z*, I): 327 ([M⁺+1], 71), 267 (100), 207 (42); **EMAR** calculado para C₂₀H₂₃O₄ 327.1596, encontrado 327.1599.

Preparación de malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetil)-2-(4-fenilbuta-2,3-dienilo) (60l)



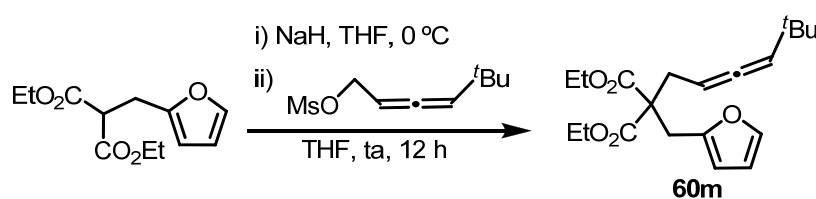
Preparado de acuerdo con el procedimiento general publicado por Hayashi et. al., usando malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetilo)¹⁹⁰ y (Z)-(2-bromobuta-1,3-dienil)benzeno. Aceite amarillo (53 % de rendimiento).

¹³⁹ Ogasawara, M; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1042.

¹⁹⁰ El malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetilo) fue sintetizado por alquilación de la sal sódica de malonato de dietilo con 2-(bromometil)furano, preparado previamente por tratamiento de furfural alcohol con PBr₃ en condiciones estándar.

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.51-7.46 (5H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 6.50-6.35 (3H, m), 5.76-5.67 (1H, m), 4.46-4.30 (4H, m), 3.62 (2H, s), 2.92 (2H, dd, $J = 7.9$ y 2.2 Hz), 1.49-1.37 (6H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ ppm 206.9 (C), 170.2 (CO), 150.4 (C), 141.9 (CH), 134.0 (C), 128.5 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 110.2 (CH), 108.4 (CH), 94.6 (CH), 89.0 (CH), 61.5 (CH_2), 57.6 (C), 31.9 (CH_2), 30.8 (CH_2), 14.0 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 369 ($[\text{M}^+ + 1]$, 31), 265 (100), 191 (45); **EMAR** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5$ 369.1702, encontrado 369.1708.

Preparación de malonato de dietil 2-(5,5-dimetilhexa-2,3-dienil)-2-(furan-2-ilmetilo) (60m)

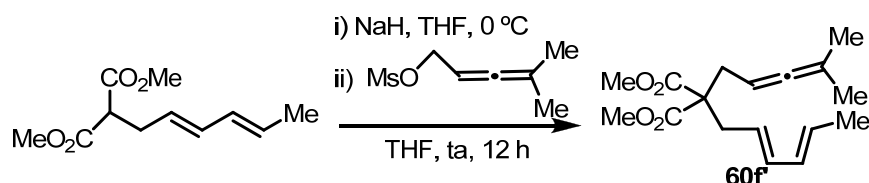


Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Capítulo III usando malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetilo)¹⁹⁰ y metanosulfonato de 5,5-dimetilhexa-2,3-dienilo.¹⁹¹ Aceite incoloro (73 % de rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.03 (1H, s), 5.09-5.00 (2H, m), 4.16 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.29 (2H, s), 2.54 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 1.22 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.99 (9H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ ppm 203.1 (C), 170.2 (CO), 150.5 (C), 141.7 (CH), 110.1 (CH), 108.2 (CH), 102.8 (CH), 86.5 (CH), 61.3 (CH_2), 57.6 (C), 32.3 (CH_2), 31.5 (C), 30.5 (CH_2), 30.0 (CH_3), 14.0 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 349 ($[\text{M}^+ + 1]$, 100), 265 (50), 109 (48); **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_5$ 349.2015, encontrado 349.2020.

¹⁹¹ El metanosulfonato de 5,5-dimetilhexa-2,3-dienilo se preparó a partir de 5,5-dimetilhexa-2,3-dien-1-ol siguiendo el procedimiento descrito en ref 37: Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348. 5,5-dimetilhexa-2,3-dien-1-ol se preparó como se describe en ref 145: Trost, B. M.; Pinkerton, A.; Seidel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12466.

Preparación de malonato de dimetil 2-((2E,4E)-hexa-2,4-dienil)-2-(4-metilpenta-2,3-dienilo) (60f')

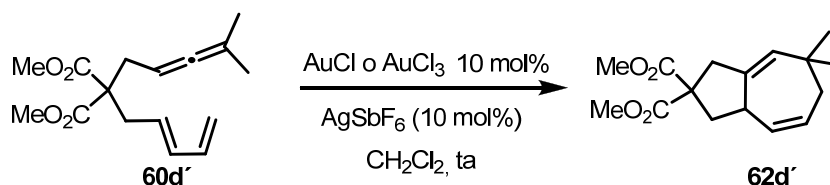


Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Capítulo III usando malonato de dimetil 2-((2E,4E)-hexa-2,4-dienilo)¹⁴⁰ y metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo. Aceite incoloro (56 % de rendimiento).

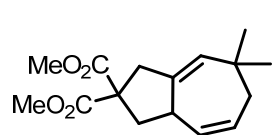
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.06-5.90 (2H, m), 5.63-5.50 (1H, m), 5.39-5.25 (1H, m), 4.78-4.70 (1H, m), 3.68 (6H, s), 2.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.51 (2H, d, J = 7.6 Hz), 1.69 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.63 (3H, s), 1.62 (3H, s); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ ppm 203.7 (C), 171.1 (CO), 134.4 (CH), 131.1 (CH), 128.5 (CH), 124.3 (CH), 95.0 (C), 82.6 (CH), 58.1 (C), 52.3 (CH₃), 35.4 (CH₂), 32.6 (CH₂), 20.4 (CH₃), 17.9 (CH₃); EMBR (m/z, I): 293 ([M⁺+1], 17), 233 (100), 177 (56); EMAR calculado para C₁₇H₂₅O₄ 293.1753, encontrado 293.1753.

¹⁴⁰ El malonato de dimetil 2-((2E,4E)-hexa-2,4-dienilo) se preparó por alquilación de la sal sódica del malonato de dimetilo con (2E,4E)-1-bromohexa-2,4-dieno, el cual se sintetizó como en: Kim, T.; Mirafzal, G.; Liu, J.; Bauld, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7653

Procedimiento general para la reacción de cicloadición [4C+3C] de 60d' con AuCl o AuCl₃ (ejemplificado para 60d' y AuCl)



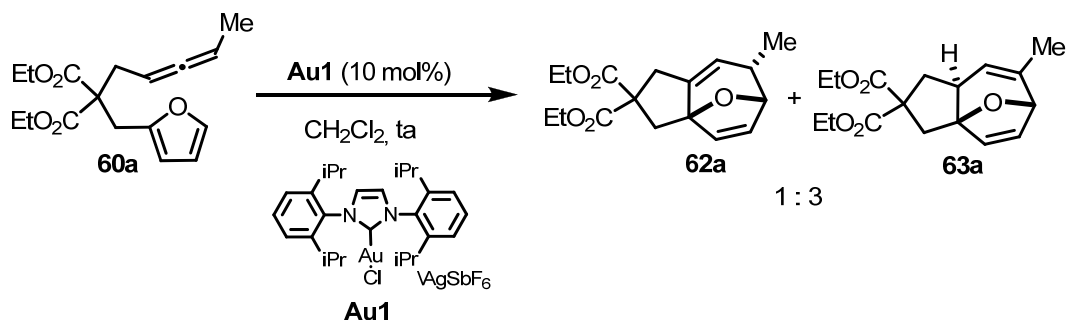
AuCl (8.4 mg, 0.036 mmol) y una disolución del compuesto **60d'** (100 mg, 0.36 mmol) en tolueno (1.8 mL) se añadieron a un Schlenk seco bajo Argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró a través de una pipeta corta de florisil utilizando como eluyente Et₂O. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en sílica gel (1-4% Et₂O/hexano) obteniéndose 79 mg de **62d'** (79 % rendimiento).



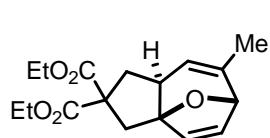
2,2(1H)-Dicarboxilato de dimetil 7,7-dimetil-3,3a,6,7-tetrahidroazuleno (62d')

Aceite incoloro (91 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.71 (2H, s), 5.17 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.54 (1H, dd, *J* = 10.3 y 8.8 Hz), 2.96 (1H, dd, *J* = 16.5 y 1.4 Hz), 2.88 (1H, dt, *J* = 16.5, y 2.3 Hz), 2.62-2.58 (1H, m), 2.50-2.46 (1H, m), 2.08 (1H, dd, *J* = 12.6 y 11.3 Hz), 1.88-1.83 (1H, m), 1.00 (3H, s), 0.95 (3H, s); ¹³C RMN (125.8 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.2 (CO), 172.0 (CO), 136.5 (C), 134.9 (CH), 132.4 (CH), 129.0 (CH), 58.2 (C), 52.7 (CH₃), 52.7 (CH₃), 41.9 (CH₂), 40.9 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.0 (CH), 34.3 (C), 31.5 (CH₃), 28.6 (CH₃); **EMBR** (*m/z*, *I*): 279 ([M⁺+1], 29), 247 (38), 219 (100); **EMAR** calculado para C₁₆H₂₃O₄ 279.1596, encontrado 279.1593.

Procedimiento general para la reacción de cicloadición [4C+3C] catalizada por el complejo Au1 (ejemplificado para 60a)



Se preparó en un Schlenk seco y bajo Argón una suspensión de (NHC)AuCl (10.1 mg, 0.016 mmol) y AgSbF₆ (5.6 mg, 0.016 mmol) en CH₂Cl₂ (0.4 ml). A continuación se añadió una disolución del compuesto **60a** (50 mg, 0.16 mmol) en CH₂Cl₂ (0.4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró a través de una pipeta corta de florisil, eluyendo con Et₂O. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1-4% Et₂O/hexano) obteniéndose 41 mg de una mezcla de los cicloaductos **62a** y **63a** (82 %, **62a:63a** = 1:3).¹⁹²

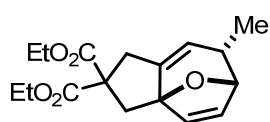


2,2-Dicarboxilato de dietil (3aR*, 6S*, 8aS*)-7-metil-6,8a-diidro-1H-3a,6-epoxiazuleno (63a)¹⁹³

Aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.48 (1H, dd, *J* = 5.8 y 1.8 Hz), 5.94 (1H, d, *J* = 5.8 Hz), 5.22 (1H, s ancho), 4.52 (1H, s ancho), 4.23-4.16 (4H, m), 2.82 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 2.58 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 2.54 (1H, dd, *J* = 13.5 y 7.9 Hz), 2.30 (1H, dd, *J* = 12.7 y 12.7 Hz), 2.03-1.95 (1H, m), 1.71 (3H, t, *J* = 1.8 Hz), 1.28-1.21 (6H, m); ¹³C RMN (125.8 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.6 (CO), 171.2 (CO), 139.2 (C), 137.1 (CH), 130.9 (CH), 120.0 (CH), 91.2 (C), 80.9 (CH), 61.6 (CH₂), 61.4 (CH₂), 58.2 (C), 41.1 (CH₂), 41.0 (CH), 38.7 (CH₂), 19.6 (CH₃), 14.0 (CH₃). EMBR (*m/z*, *I*): 306, 215, 131 (100%).

¹⁹² Los cicloaductos **62a** y **63a** no pudieron ser separados completamente mediante columna cromatográfica. La mayoría del cicloaducto **63a** pudo ser aislado puro a partir del crudo de reacción. Sin embargo, el cicloaducto **62a** permaneció contaminado con un 15% de **63a**, lo cual no impidió que pudiese ser identificado.

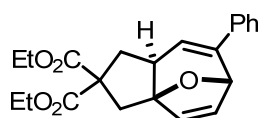
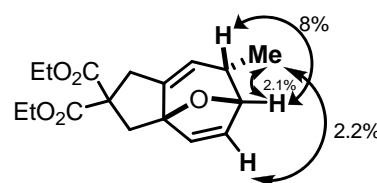
¹⁹³ El cicloaducto **63a** había sido caracterizado previamente, ver página 222.



2,2-Dicarboxilato de dietil (3aR*, 6S*, 7S*)-7-metil-6,7-dihidro-1H-3a,6-epoxiazuleno (62a)

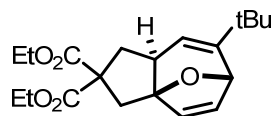
Aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.41 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J = 5.9$ y 1.9 Hz), 5.07 (1H, s), 4.87 (1H, dt, $J = 5.7$ y 1.7 Hz), 4.30-4.14 (4H, m), 2.99 (1H, dt, $J = 17.2$ y 2.9 Hz), 2.92 (1H, dt, $J = 17.2$ y 2.2 Hz), 2.66-2.58 (3H, m), 1.30-1.22 (6H, m), 0.85 (3H, d, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.7 (CO), 171.0 (CO), 144.4 (C), 141.8 (CH), 128.4 (CH), 120.8 (CH), 87.5 (C), 82.8 (CH), 61.8 (CH_2), 61.7 (CH_2), 58.4 (C), 39.0 (CH_2), 36.3 (CH_2), 29.7 (CH), 14.0 (CH_3), 13.3 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 307 ($[\text{M}^+ + 1]$, 26), 289 (100), 233 (57); **EMAR** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5$ 307.1545, encontrado 307.1542.

La estereoquímica fue determinada en base a experimentos de RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC), y experimentos de NOE. La observación de NOE entre el grupo metilo ($\text{C}8\text{-H}3$) y $\text{H}5$ solo es compatible con la estereoquímica dibujada.



2,2-Dicarboxilato de dietil (3aR*, 6S*, 8aS*)-7-fenil-6,8a-dihidro-1H-3a,6-epoxiazuleno (63l)

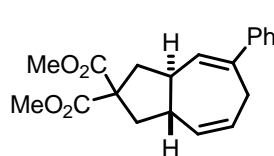
Aceite incoloro (50% de rendimiento) $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.35-7.31 (4H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 5.7$ y 1.7 Hz), 6.02 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.22 (1H, s), 4.25-4.19 (4H, m), 2.89 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 2.68 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 12.8$ y 7.5 Hz), 2.41 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 2.26-2.21 (1H, ddd, $J = 12.0$, 7.2 y 4.1 Hz), 1.30-1.24 (6H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.6 (CO), 171.2 (CO), 142.1 (C), 137.8 (C), 137.6 (CH), 131.0 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 124.7 (CH), 122.5 (CH), 91.6 (C), 79.6 (CH), 61.8 (CH_2), 61.6 (CH_2), 58.4 (C), 41.4 (CH), 41.2 (CH_2), 38.6 (CH_2), 14.0 (CH_3); **EMBR** (m/z , I): 369 ($[\text{M}^+ + 1]$, 45), 351 (100), 295 (51); **EMAR** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5$ 369.1702, encontrado 369.1706.



2,2-Dicarboxilato de dietil (3aR*, 6S*, 8aS*)-7-tert-butil-6,8a-dihidro-1H-3a,6-epoxiazuleno (63m)

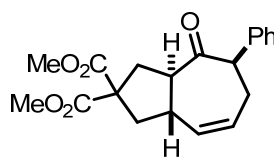
Aceite incoloro (57% de rendimiento en CH_2Cl_2 a ta o 85% de rendimiento después de 3h en $\text{Cl}_2(\text{CH}_2)_2$ a 85 °C). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.35 (1H, dd, $J = 5.7$ y 1.7 Hz), 5.90 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 4.85 (1H, s), 4.19 (4H, dq, $J = 14.3$ y 7.1 Hz), 2.82 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.56 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 12.8$ y 6.9 Hz), 2.23 (1H, t, $J = 12.7$ Hz), 2.00 (1H, ddd, $J = 12.4$, 7.0 y 3.8 Hz), 1.27-1.22 (6H, m), 1.03 (9H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.6 (CO), 171.2 (CO), 151.0 (C), 138.1 (CH), 130.3 (CH), 116.3 (CH), 91.2 (C), 77.8 (CH), 61.6 (CH_2), 61.4 (CH_2), 58.5 (C), 41.2 (CH_2), 40.4 (CH), 38.9 (CH_2), 33.8 (C), 28.5 (CH_3), 14.0 (CH_3). **EMBR** (m/z , I): 349 ($[\text{M}^+ + 1]$, 16), 332 (52), 331 (100); **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_5$ 349.2015, encontrado 349.2012.

La estereoquímica del cicloaducto fue determinada, en base a experimentos de RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC o HSQC) y experimentos de NOE.



(3aR*, 8aS*)-2,2(1H)-Dicarboxilato de dimetil 5-fenil-3,3a,8a-tetrahidroazuleno (63c')

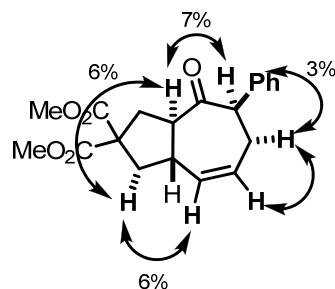
Aceite incoloro (85% rendimiento combinado de una mezcla 1 : 2 de **62c'** + **63c'**).¹⁹⁴ ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23-7.12 (5H, m), 5.86 (1H, dd, *J* = 4.5 y 2.2 Hz), 5.70-5.61 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.52-3.45 (1H, m), 3.14 (1H, dd, *J* = 18.9 y 6.0 Hz), 2.93-2.86 (1H, m), 2.79 (1H, dd, *J* = 13.3 y 7.4 Hz), 2.70 (1H, dd, *J* = 13.2 y 7.3 Hz), 2.57-2.50 (1H, m), 2.06 (1H, dd, *J* = 13.2 y 12.1 Hz), 1.94 (1H, t, *J* = 12.9 Hz); ¹³C RMN (125.8 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.4 (CO), 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); **EMBR** (*m/z*, *I*): 327 ([M⁺ +1], 56), 295 (96), 267 (100); **EMAR** calculado para C₂₀H₂₃O₄ 327.1596, encontrado 327.1592.



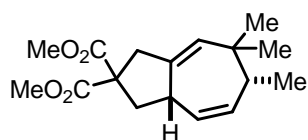
(3aS, 7R, 8aR)- 2,2(1H)-Dicarboxilato de dimetil 8-oxo-7-fenil-3,3a,6,7,8,8a-hexahidroazuleno (78c')

Aceite incoloro (25 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33-7.30 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.19-7.17 (2H, m), 6.06-5.99 (1H, m), 5.92 (1H, dd, *J* = 10.9 y 2.4 Hz), 3.74 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.66 (1H, dd, *J* = 10.3 y 2.8 Hz), 3.00-2.94 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 13.4 y 7.5 Hz), 2.71 (1H, dd, *J* = 14.4 y 10.7 Hz), 2.64-2.47 (4H, m), 2.06 (1H, dd, *J* = 13.2 y 12.0 Hz); ¹³C RMN (125.8 MHz, CDCl₃) δ ppm 208.4 (CO), 172.8 (CO), 172.4 (CO), 139.3 (C), 134.1 (CH), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (CH), 57.9 (CH₃), 57.7 (CH₃), 57.5 (C), 52.9 (CH), 52.9 (CH), 42.9 (CH), 41.4 (CH₂), 34.5 (CH₂), 31.7 (CH₂). **EMBR** (*m/z*, *I*): 343 ([M⁺ +1], 59), 312 (35), 311 (100); **EMAR** calculado para C₂₀H₂₃O₅ 343.1545, encontrado 343.1549.

La estereoquímica de **78c'** fue determinada en base a experimentos de RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC), además de los estándar ¹H, ¹³C y DEPT y experimentos de NOE. La observación de las señales de NOE importantes mostradas en la figura confirman la estereoquímica del diastereoisómero obtenido.



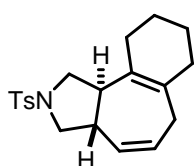
¹⁹⁴ El cicloaducto **63c'** no pudo ser separado completamente por columna cromatográfica del diastereoisómero minoritario **62c'**. Así, la caracterización estructural de **63c'** fue llevada a cabo a partir de una mezcla de **62c'** : **63c'**, 1 : 5. El cicloaducto **62c'** pudo ser identificado de forma inequívoca por comparación con otros compuestos análogos preparados previamente, con CO₂Et en lugar de CO₂Me.



(3aS*, 6R*)-2,2(1H)-Dicarboxilato de dimetil 6,7,7-trimetil-3,3a,6,7-tetrahidroazuleno (62f')¹⁹⁵

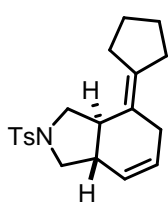
Aceite incoloro (93% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.62 (1H, ddd, *J* = 10.2, 2.9 y 1.7 Hz), 5.38-5.34 (1H, m), 5.15 (1H, dd, *J* = 4.5 y 2.1 Hz), 3.74 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.51-3.47 (1H, m), 2.98 (1H, ddd, *J* = 16.5, 3.1 y 1.6 Hz), 2.90 (1H, dt, *J* = 16.5 y 2.3 Hz), 2.62-2.54 (2H, m), 2.07 (1H, dd, *J* = 12.7 y 11.1 Hz), 0.99 (3H, s), 0.98 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.86 (3H, s); ¹³C RMN (125.8 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.2 (CO), 172.0 (CO), 136.9 (C), 136.7 (CH), 133.6 (CH), 132.4 (CH), 58.2 (C), 52.7 (CH₃), 52.7 (CH₃), 42.0 (CH₂), 41.0 (CH₂), 40.1 (CH), 39.1 (CH), 36.7 (C), 28.9 (CH₃), 23.4 (CH₃), 16.2 (CH₃); **EMBR** (*m/z*, *I*): 293 ([M⁺ +1], 58), 233 (100), 231 (30); **EMAR** calculado para C₁₇H₂₅O₄ 293.1753, encontrado 293.1750.

NOTA: La reacción de cicloadición de **60f'**, incorporando un grupo C(CO₂Me)₂ en lugar del C(CO₂Et)₂ proporciona el cicloaducto **62f'** con un tiempo de reacción y rendimiento idénticos a los obtenidos para **62f**.



(3aS*, 10bR*)-2-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,3a,6,7,8,9,10,10b-decahidrobenzo[3,4]ciclohepta[1,2-c]pirrol (63k)

Aceite incoloro (66 % de rendimiento combinado de una mezcla 3 : 1 de **63k** + **65k**). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.66-5.62 (1H, m), 5.47 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.61-3.58 (2H, m), 3.20 (1H, dd, *J* = 11.3 y 9.7 Hz), 2.94 (1H, dd, *J* = 11.1 y 9.6 Hz), 2.88 (1H, d, *J* = 18.4 Hz), 2.80-2.74 (1H, m), 2.58-2.51 (1H, m), 2.47 (1H, dd, *J* = 18.4 y 6.7 Hz), 2.43 (3H, s), 1.93-1.89 (3H, m), 1.76-1.73 (1H, m), 1.54-1.47 (4H, m); ¹³C RMN (125.8 MHz, CDCl₃) δ ppm 143.3 (C), 134.3 (C), 132.6 (C), 129.7 (CH), 129.2 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 52.8 (CH₂), 50.7 (CH₂), 45.1 (CH), 41.6 (CH), 33.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.6 (CH₂), 21.5 (CH₃); **EMBR** (*m/z*, *I*): 345 ([M⁺ +1], 23), 344 (100), 123 (33); **EMAR** calculado para C₂₀H₂₆NO₂S 344.1684, encontrado 344.1681.



(3aR*, 7aS*)-4-ciclopentiliden-2-tosil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-isoindol (65k)

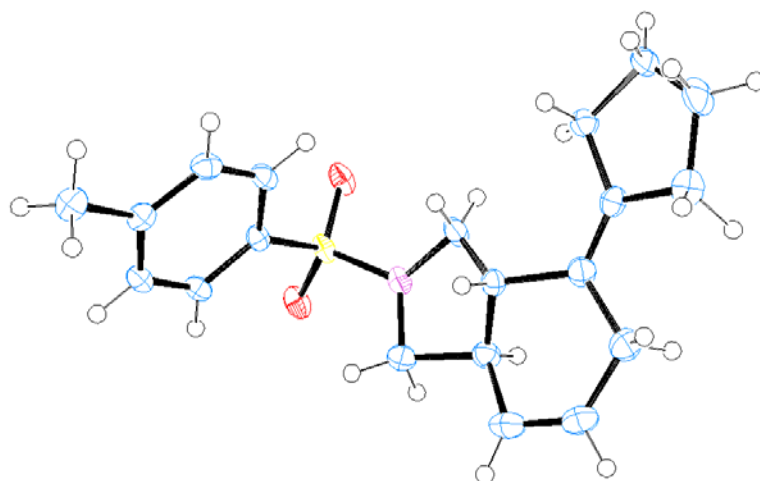
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.71 (2H, s), 3.87 (1H, dd, *J* = 9.4 y 5.8 Hz), 3.63 (1H, dd, *J* = 9.1 y 7.1 Hz), 3.37 (1H, t, *J* = 10.1 Hz), 2.86 (1H, dd, *J* = 10.9 y 9.2 Hz), 2.70 (1H, d, *J* = 21.2 Hz), 2.66 (1H, d, *J* = 21.9 Hz), 2.42 (3H, 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),

¹⁹⁵ La asignación estereoquímica de **60f'** se realizó del mismo modo que para **60f**, en base a experimentos de NOE y NOESY.

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*): 345 ([M⁺ +1], 23), 344 (100), 123 (13).

La estructura se confirmó definitivamente por la resolución de un cristal obtenido por disolución de **65k** en una mezcla Et₂O / hexano.

Estructura cristalina de **65k**:¹⁹⁶



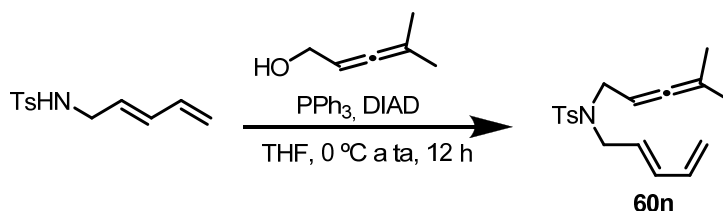
¹⁹⁶ CCDC 711014 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **65k**. estos datos se pueden obtener via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

III. 2. Reacciones de cicloadición intramolecular [4C+2C] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro

Preparación de los precursores de cicloadición:

Procedimiento general para la síntesis de los alenodienos 60n y 60p (ejemplificado para 60n)

(*E*)-*N*-(4-metilpenta-2,3-dienil)-*N*-(penta-2,4-dienil) *p*-toluenosulfonamida (60n)

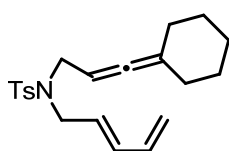


Sobre una disolución de (*E*)-4-metil-*N*-(penta-2,4-dienil)benzenosulfonamida¹³⁸ (237 mg, 1.0 mmol), en THF (5 mL) se añadieron PPh₃ (354 mg, 1.35 mmol) y 4-metilpenta-2,3-dien-1-ol¹⁹⁷ (113 mg, 1.15 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y a continuación se adicionó gota a gota azadicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (266 µL, 1.35 mmol). La reacción se dejó toda la noche agitando permitiendo que alcanzase temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20% Et₂O/hexano) para dar 168 mg del aleno-dieno **60n** (52 % de rendimiento). Aceite incoloro.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.52 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.20-5.83 (2H, m), 5.47-5.22 (1H, m), 4.93 (2H, dd, *J* = 17.5 y 13.6 Hz), 4.61-4.43 (1H, m), 3.71 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.59 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.24 (3H, s), 1.46 (6H, t, *J* = -1.4 Hz); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ 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*, *EI*): 317 [M⁺], 250 (100), 236, 184, 155, 91. **EMAR** Calculado para C₁₉H₂₅NO₂S: 317.14495, encontrado 317.14578.

¹³⁸ Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 201-209.

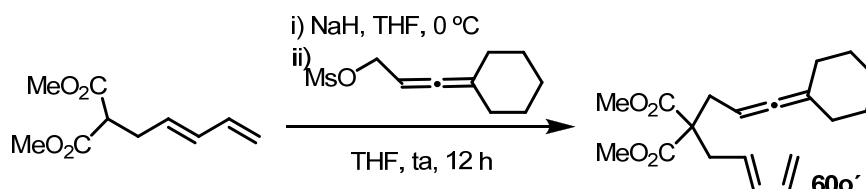
¹⁹⁷ 4-Metilpenta-2,3-dien-1-ol se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: a) ref 37: Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348. b) ref 182: M. Murakami, S. Kadowaki, T. Matsuda, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3953. c) Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D. *Synthesis of Acetylenes, Allenes, and Cumulenes*; Elsevier Publishing, Co. New York, **1981**; pp 65, 171 y 188.



**(E)-N-(3-ciclohexilidenalil)-4-metil-N-(penta-2,4-dienil)
bencenosulfonamida (60p)**

Aceite incoloro (72 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) 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). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) 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 (CH_2), 103.8 (C), 83.9 (CH), 47.8 (CH_2), 46.7 (CH_2), 31.2 (CH_2), 27.2 (CH_2), 25.9 (CH_2), 21.4 (CH_3). **EMBR** (m/z , El): 357 [M^+], 281, 253, 207, 174 (100), 159, 91.

Preparación de (E)- malonato de dimetil 2-(3-ciclohexilidenalil)-2-(penta-2,4-dienilo) (60o')

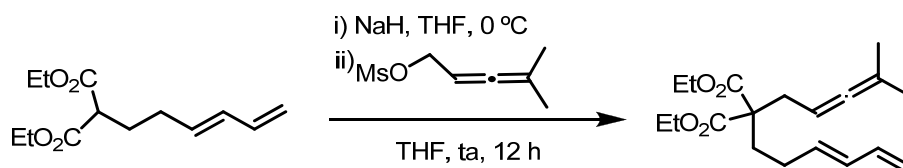


Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente usando (E)-malonato de dimetil 2-(penta-2,4-dienilo) y metanosulfonato de 3-ciclohexilidenalilo.¹⁹⁸

Aceite incoloro (86 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) 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). $^{13}\text{C RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm 200.4 (C), 170.9 (C), 136.5 (CH), 134.8 (CH), 127.8 (CH), 116.2 (CH_2), 102.1 (C), 82.2 (CH), 57.9 (C), 52.2 (CH_3), 35.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 27.0 (CH_2), 25.9 (CH_2).

¹⁹⁸ 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 ref 165: Zhang, Z.; Bender, C. F; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2887.

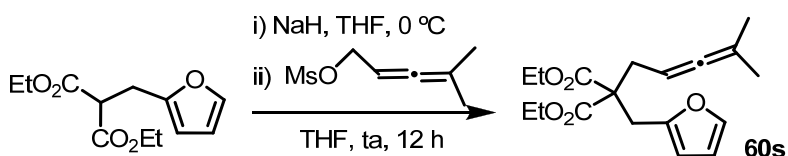
Preparación de (E)-malonato de dimetil 2-(3-ciclohexilidenalil)-2-(penta-2,4-dienilo) (60q)



Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente usando (E)-malonato de dietil 2-(hexa-3,5-dienilo)¹⁹⁹ y metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo.

Aceite incoloro (64 % de rendimiento). 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.

Preparación de malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetil)-2-(4-metilpenta-2,3-dienilo) (60s)



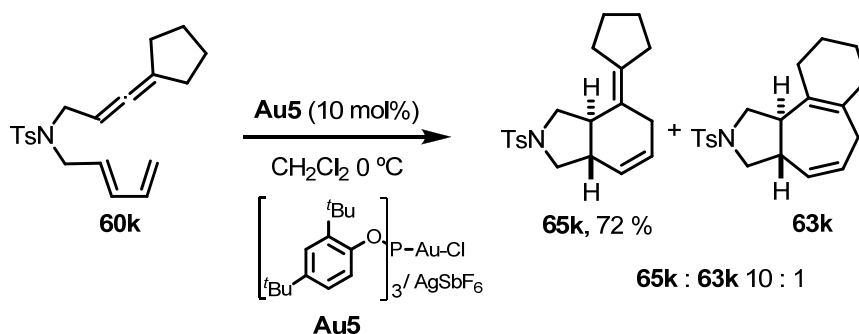
Se añadió gota a gota una disolución de malonato de dietil 2-(furan-2-ilmetil) (650 mg, 2.72 mmol) en THF (2 mL) sobre una suspensión de NaH (109 mg, 2.72 mmol) en THF (10 mL) previamente enfriada a 0 °C. Después de agitar durante 30 min se adicionó lentamente metanosulfonato de 4-metilpenta-2,3-dienilo (1.06 g, 6 mmol). La mezcla se

¹⁹⁹ 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 ref 166: 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).

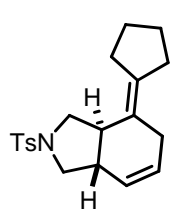
agitó durante toda la noche a ta, se vertió sobre agua y se extrajo con Et₂O (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un residuo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2% Et₂O/hexano) para dar 713 mg del aleno **60s**.

Aceite incoloro (82 % de rendimiento). 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.

Procedimiento general para la cicloadición [4+2] de los alenodienos de tipo 60 (ejemplificado para 60k)

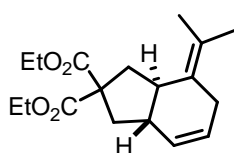


El un Schlenk seco, bajo Argón, se preparó una suspensión de **Au5** mezclando el fosfito de oro (25.6 mg, 0.029 mmol) y AgSbF_6 (10.0 mg, 0.029 mmol) en CH_2Cl_2 (1.3 ml) a 0 °C. Sobre ésta se adicionó una disolución del compuesto **60k** (100 mg, 0.291 mmol) en CH_2Cl_2 (0.8 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas y a continuación se filtró a través de una pipeta corta de florisil (eluyendo con Et_2O). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-15% Et_2O /hexano) para dar 72 mg de una mezcla 1:10 de los cicloaductos **63k** y **65k** (72 %, **63k:65k** = 1:10).



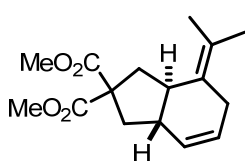
(3aR*, 7aS*)-4-Ciclopentiliden-2-tosil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-isoindol (65k)

Sólido blanco (65 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 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); ^{13}C RMN (125.8 MHz, CDCl_3) 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 (CH_2), 50.8 (CH_2), 47.1 (CH), 42.8 (CH), 32.0 (CH_2), 31.6 (CH_2), 30.9 (CH_2), 27.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 21.5 (CH_3). **EMBR** (m/z , I): 343 ($[\text{M}^+]$, 9), 188 (97), 154 (29), 91 (100). **EMAR** Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ 316.16060, encontrado 316.16061.



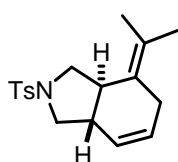
(3aS*, 7aR*)-2,2(6H)-Dicarboxilato de dietil 7-(propan-2-iliden)-3,3a,7,7a-tetrahidro-1H-indeno (65d)²⁰⁰

Aceite incoloro (72 % de rendimiento). 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 (65d')

Aceite incoloro (79 % de rendimiento a 0 °C y 85 % de rendimiento 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), 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.

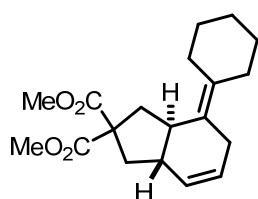
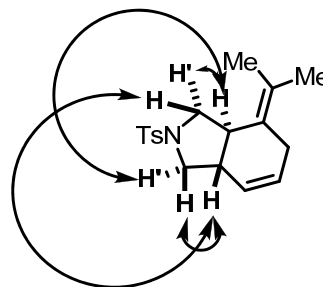


(3aR*, 7aS*)-4-(Propan-2-iliden)-2-tosil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-isoindol (65n)

Sólido blanco (80 % de rendimiento 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 C₁₈H₂₃NO₂S, 317.14495, encontrado 317.14436.

²⁰⁰ La estereoquímica de **65d** y **65d'** 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 **60k**, y, comparando los datos de RMN de **65d** y **65d'** con los productos antes descritos relacionados con fusión *cis* de los anillos (ref 39: Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Dinh, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14186), podemos asignar una fusión *trans* para **65d** y **65d'**.

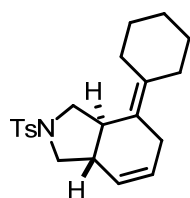
La determinación de la estereoquímica de **65n** se llevó a cabo basándonos en experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT y bidimensionales (COSY, NOESY, HMBC y HMQC), así como en los experimentos de NOE. La observación de importantes señales de NOE entre los protones señalados en la figura confirman la fusión *trans* de los anillos. Además, la comparación de esta estructura con el sistema relacionado **65k** 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 (65o')

Aceite incoloro (91 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 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). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 173.1 (C), 133.4 (C), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 124.6 (C), 58.3 (C), 52.6 (CH_3), 52.6 (CH_3), 47.7 (CH), 44.2 (CH), 39.9 (CH_2), 37.2 (CH_2), 31.8 (CH_2), 31.1 (CH_2), 30.4 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.9 (CH_2), 26.8 (CH_2). EMBR (m/z , I): 318 [M^+], 287, 258, 199, 175, 159, 145 (100), 115.

La asignación de la estereoquímica de **65o'** se llevó a cabo por comparación de sus datos de RMN con los de los análogos relacionados.

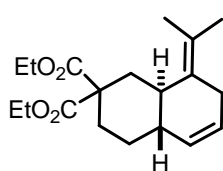
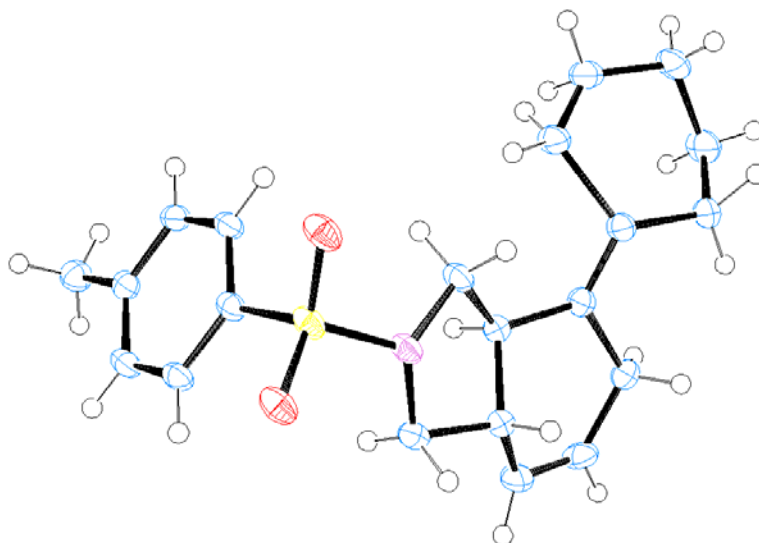


(3aR*, 7aS*)-4-Ciclohexiliden-2-tosil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-isoindol (65p)

Sólido blanco (97 % de rendimiento). ^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.²⁰¹

¹⁶⁷ Un sistema muy parecido con la fusión *cis* ha sido publicado con anterioridad y sus datos de RMN son significativamente diferentes, ver ref 159c: Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2459.



(4aS*, 8aR*)-2,2(1H)-Dicarboxilato de dietil 8-(propan-2-iliden)-3,4,4a,7,8,8a-hexahidronaftaleno (65q)

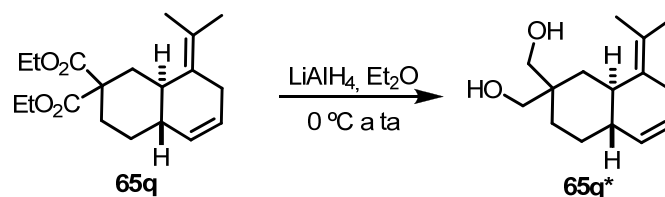
Aceite incoloro (72 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, C_6D_6) δ ppm 5.92-5.88 (1H, m), 5.64 (1H, td, $J = 2.9$ y 8.8 Hz), 4.07-3.87 (4H, m), 3.01 (1H, td, $J = 2.3$ y 13.3 Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 6.7$ y 15.4 Hz), 2.70 (1H, ddd, $J = 2.5$, 5.0 y 12.9 Hz), 2.41 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 2.22 (1H, t, $J = 10.9$ 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.

^{13}C RMN (125.8 MHz, CDCl_3) δ ppm 172.2 (C), 171.2 (C), 133.6 (CH), 131.1 (C), 129.1 (CH), 124.0 (C), 61.2 (CH_2), 61.1 (CH_2), 55.9 (C), 41.5 (CH), 41.3 (CH), 36.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.5 (CH_2), 21.4 (CH_3), 21.2 (CH_3), 14.0 (CH_3).

La estructura y estereoquímica de **65q** fueron confirmadas resolviendo la estructura obtenida por difracción de rayos X del diol **65q*** obtenido de la reducción de **65q**.

²⁰¹ CCDC 725971 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **65p**. Estos datos pueden ser obtenidos via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

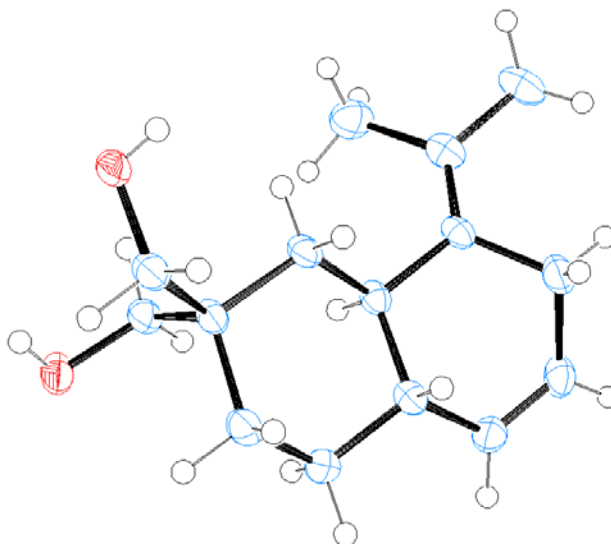
Procedimiento para la reducción de 65q



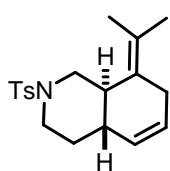
Se añadió una disolución del cicloaducto **65q** (100 mg, 0.31 mmol) en Et₂O (1 mL) sobre una suspensión de LiAlH₄ (28 mg, 0.75 mmol) en Et₂O (5 mL) a 0° C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas permitiendo que alcanzase temperatura ambiente. La disolución se vertió sobre una disolución saturada de NaCl (10 mL) y se extrajo con Et₂O (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 44 mg del producto de la reducción (60 %, sólido blanco). Este producto se puso a cristalizar en una mezcla Et₂O / hexano (aproximadamente 1:1)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm 133.9 (CH), 131.8 (C), 128.9 (CH), 123.1 (C), 74.3 (CH₂), 66.1 (CH₂), 54.8 (C), 42.9 (CH), 39.9 (CH) 35.2 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 27.6 (CH₂), 21.7 (CH₃), 21.3 (CH₃).

Estructura cristalina de **65q***:²⁰²

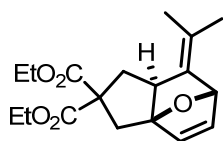


²⁰² CCDC 726785 contiene los datos cristalográficos suplementarios para **65q***. Estos datos pueden ser obtenidos via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



(4aS*, 8aR*)-8-(Propan-2-iliden)-2-tosil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidroisoquinolina (65r)

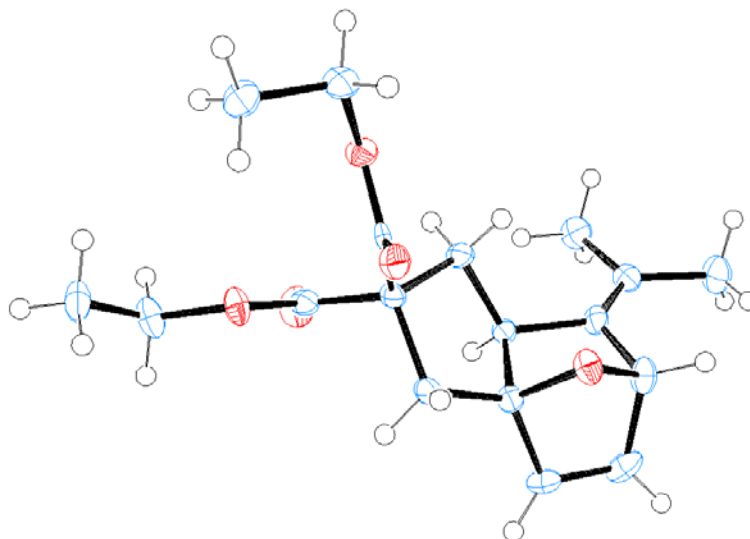
Sólido blanco (84 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.65 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.93-5.85 (1H, m), 5.64 (1H, td, $J = 2.6$ Hz y 8.7 Hz), 4.09 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 3.93-3.87 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 6.2$ y 16.1 Hz), 2.42-2.33 (5H, m), 2.23-2.14 (2H, m), 1.92-1.85 (1H, m), 1.72 (3H, s), 1.67-1.59 (5H, m); $^{13}\text{C RMN}$ (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 65s

Aceite incoloro (XX % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (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). $^{13}\text{C RMN}$ 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 **65s** fueron confirmadas por análisis del rayos X:

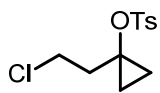


La cicloadición del aleno-furano **60s** debe ser llevada a cabo a -50 °C para intentar impedir en la mayor medida posible la aromatización *in situ* del cicloaducto **65s**, con la pérdida concomitante de una molécula de H_2O . Este proceso secundario se vuelve muy importante a temperaturas del orden de -30 °C y mayores. El menor rendimiento observado para esta reacción (en comparación con los otros ejemplos) es debido a una polimerización parcial *in situ* del sustrato **60s**, proceso que puede ser observado incluso a -50 °C.

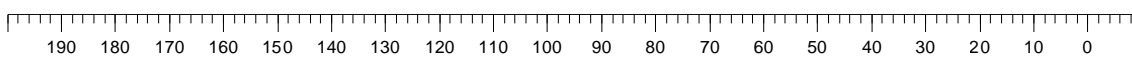
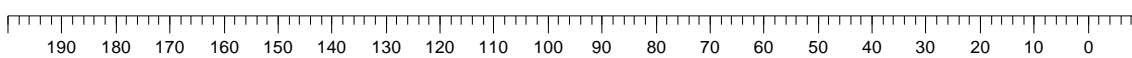
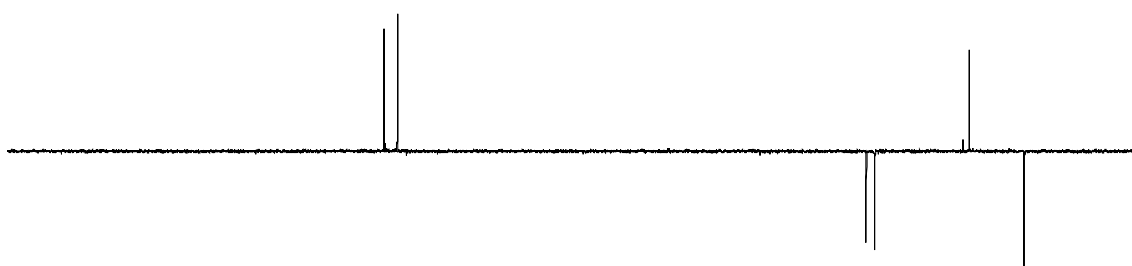
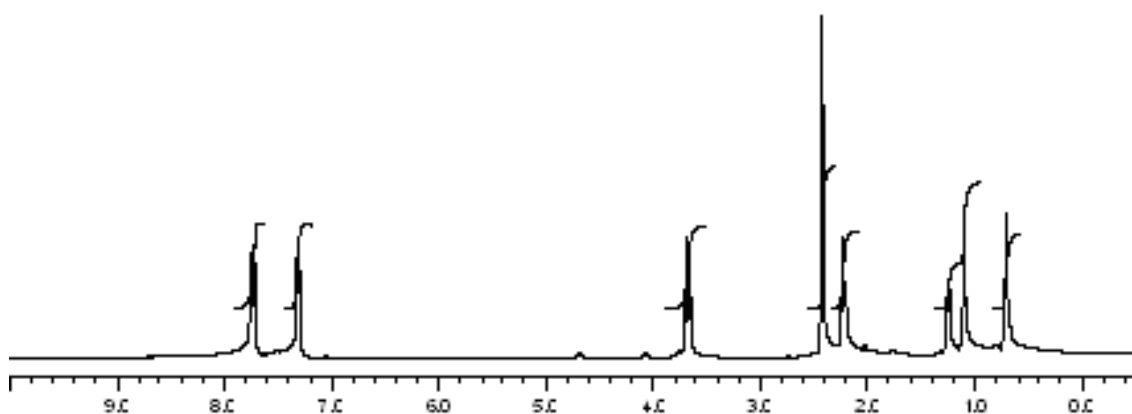
Espectros seleccionados

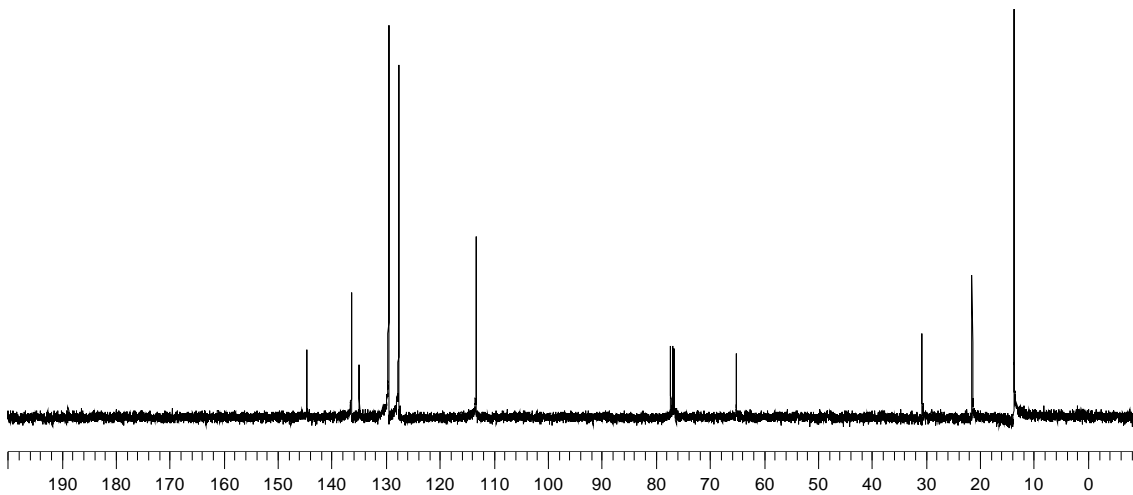
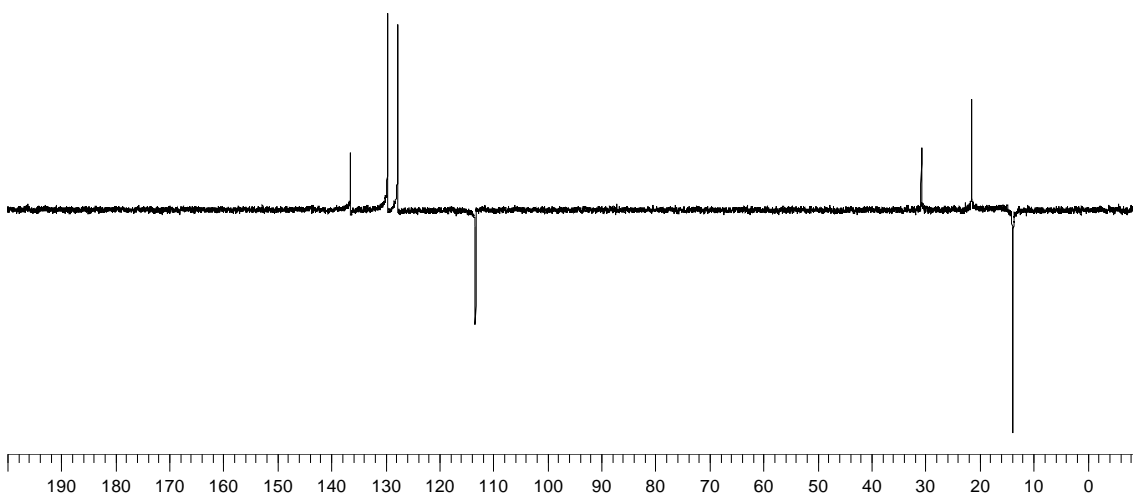
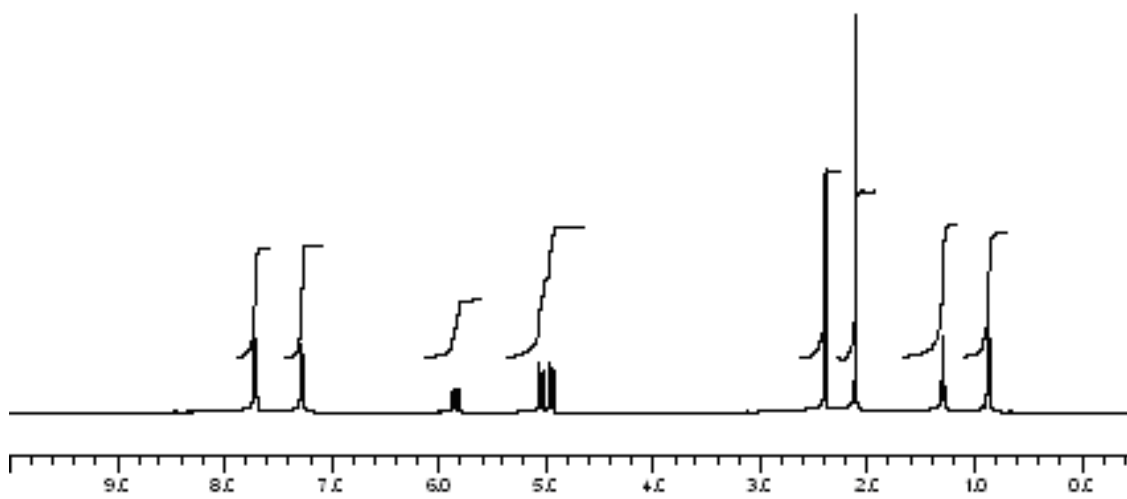
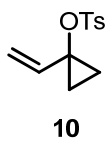
Espectros seleccionados del Capítulo I

1. Espectros seleccionados relacionados con la reacción de cicloadición [3C+2C]

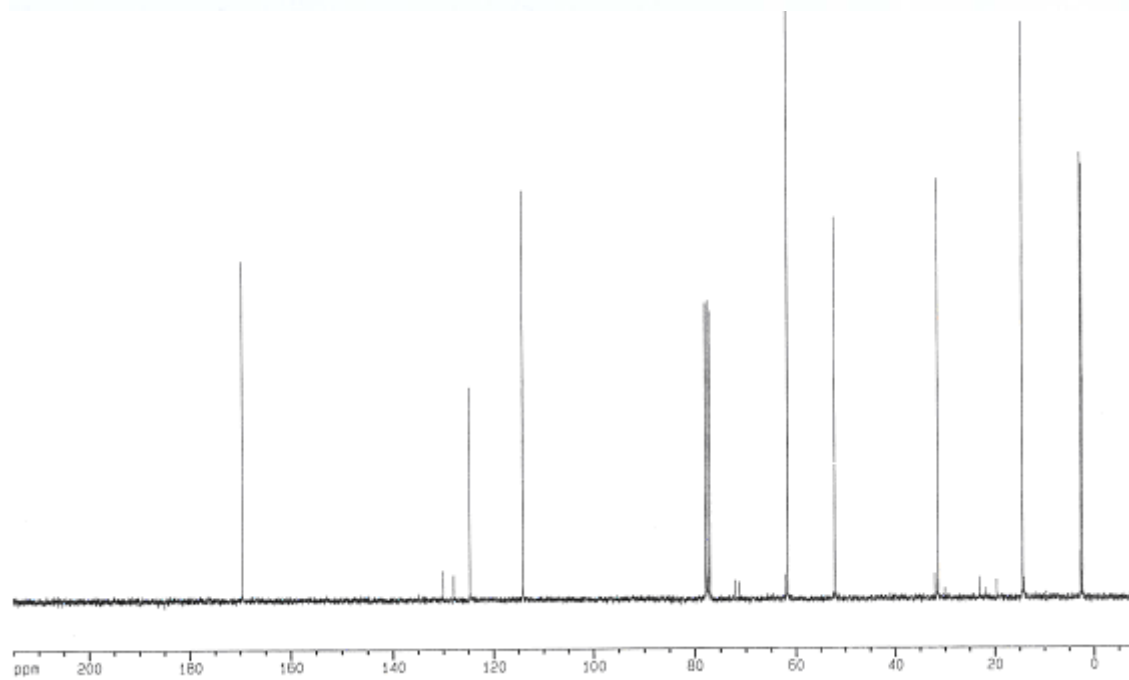
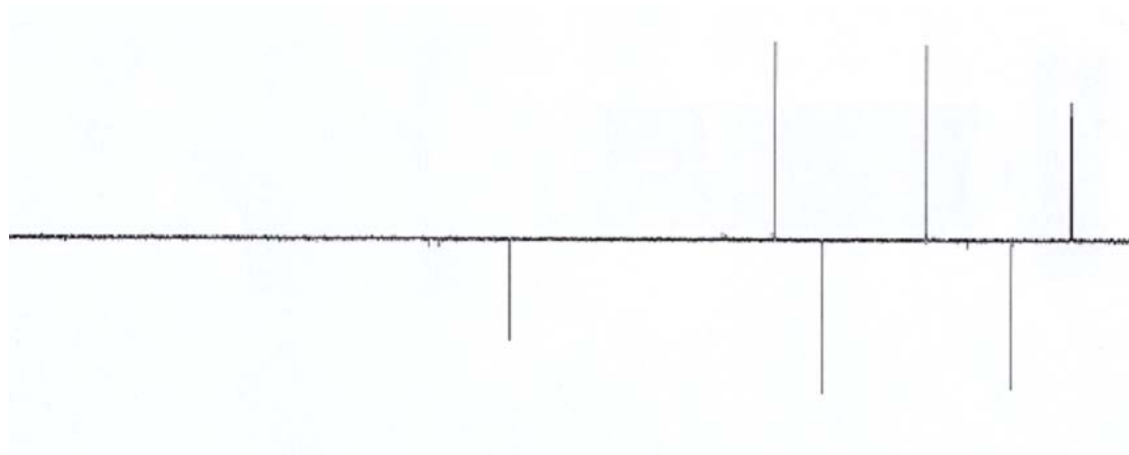
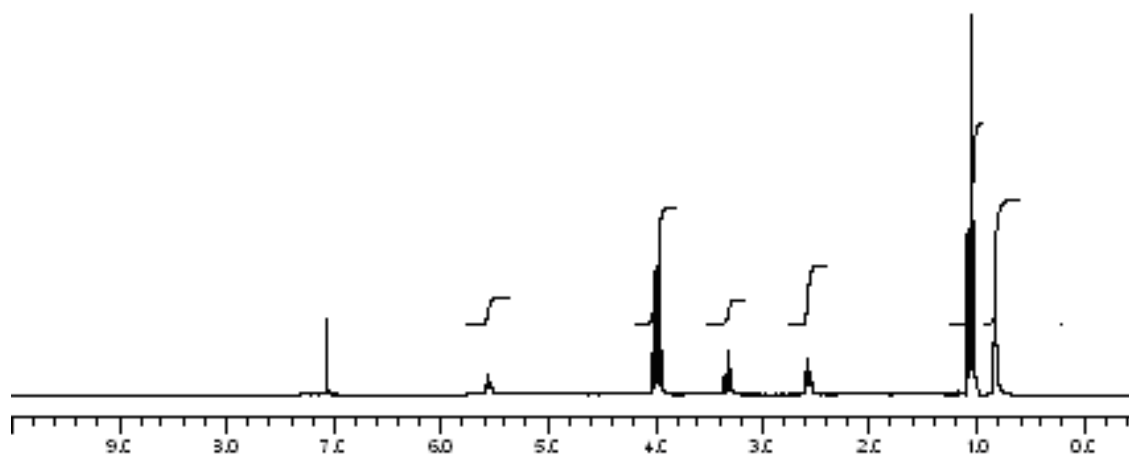
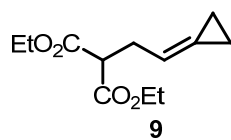


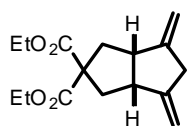
12



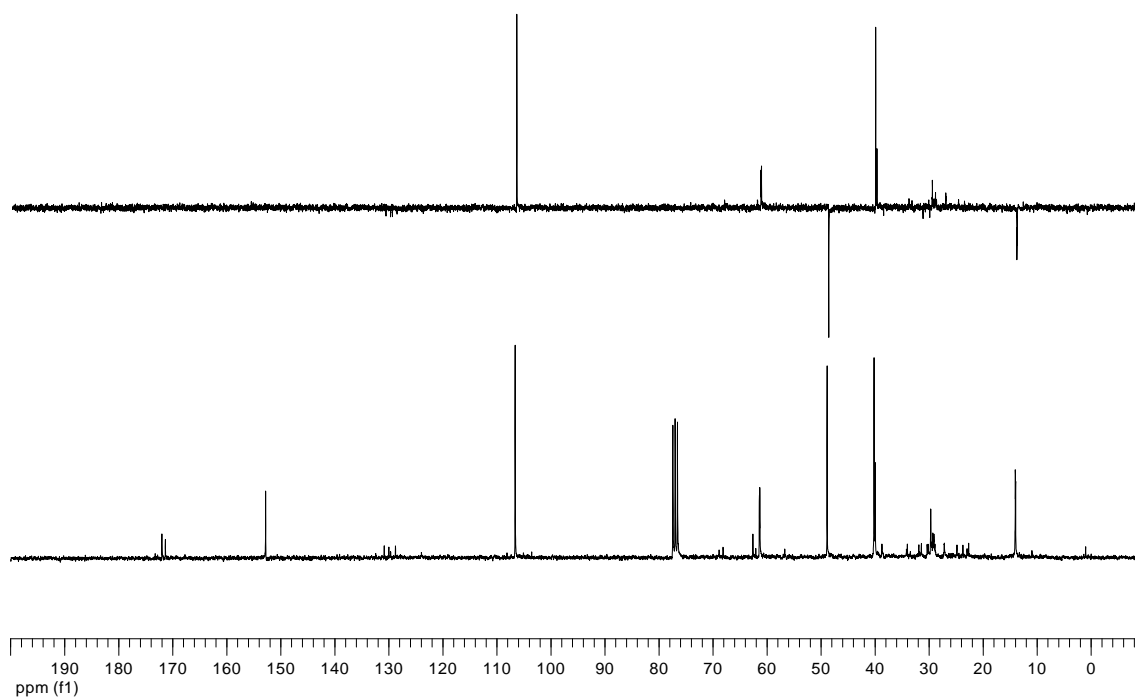
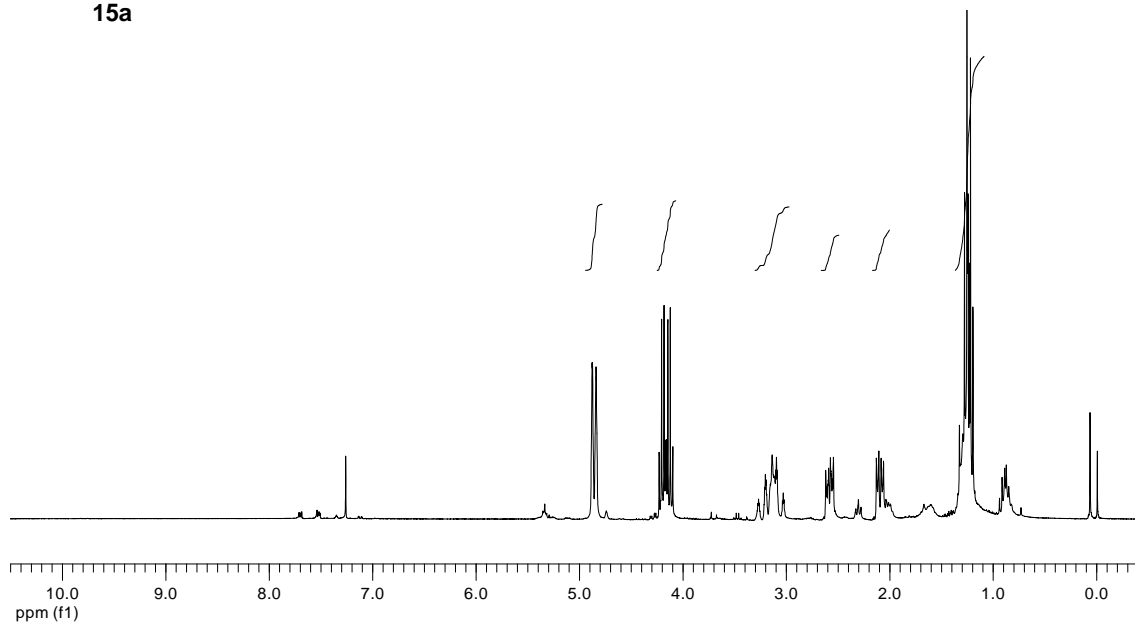


Espectros de cicloaductos

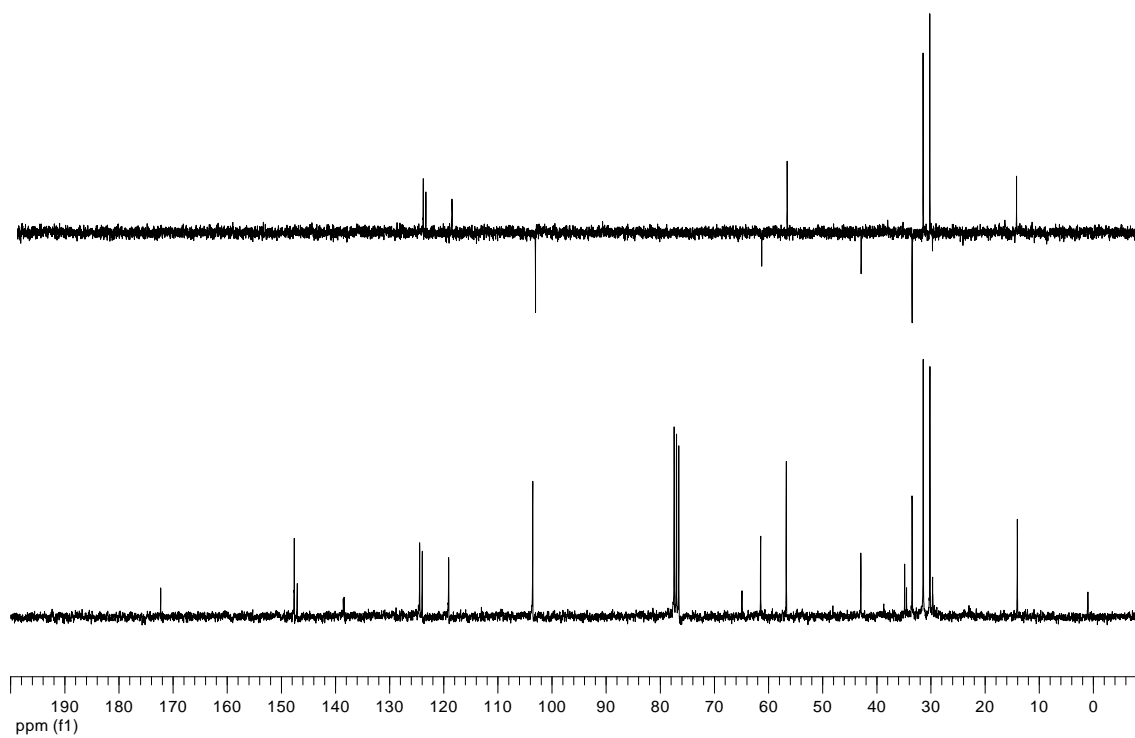
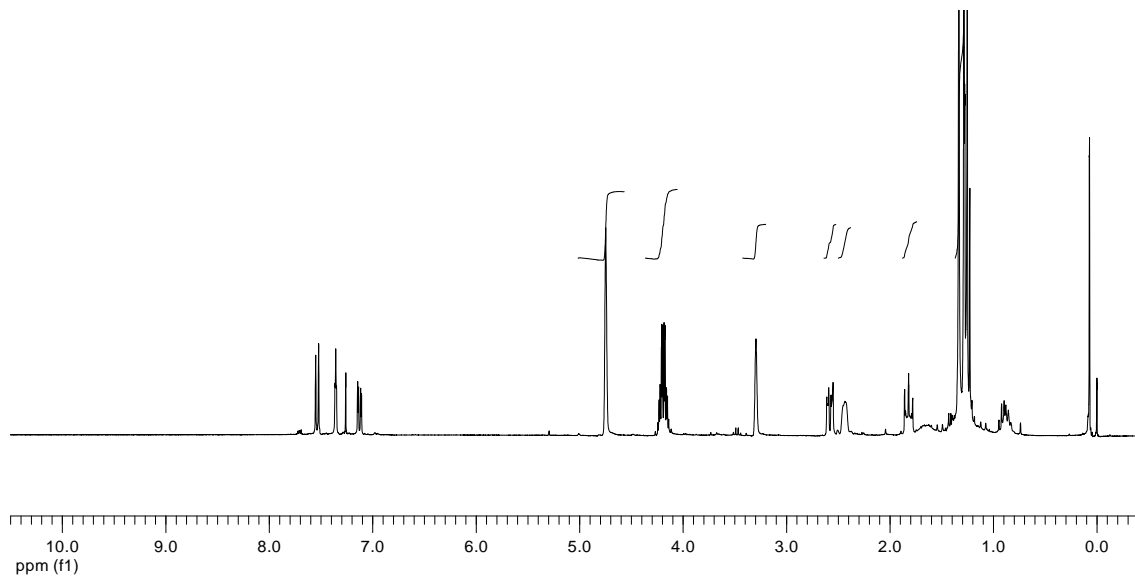
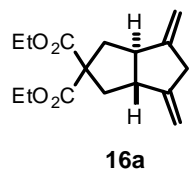


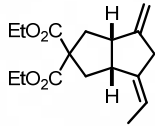


15a

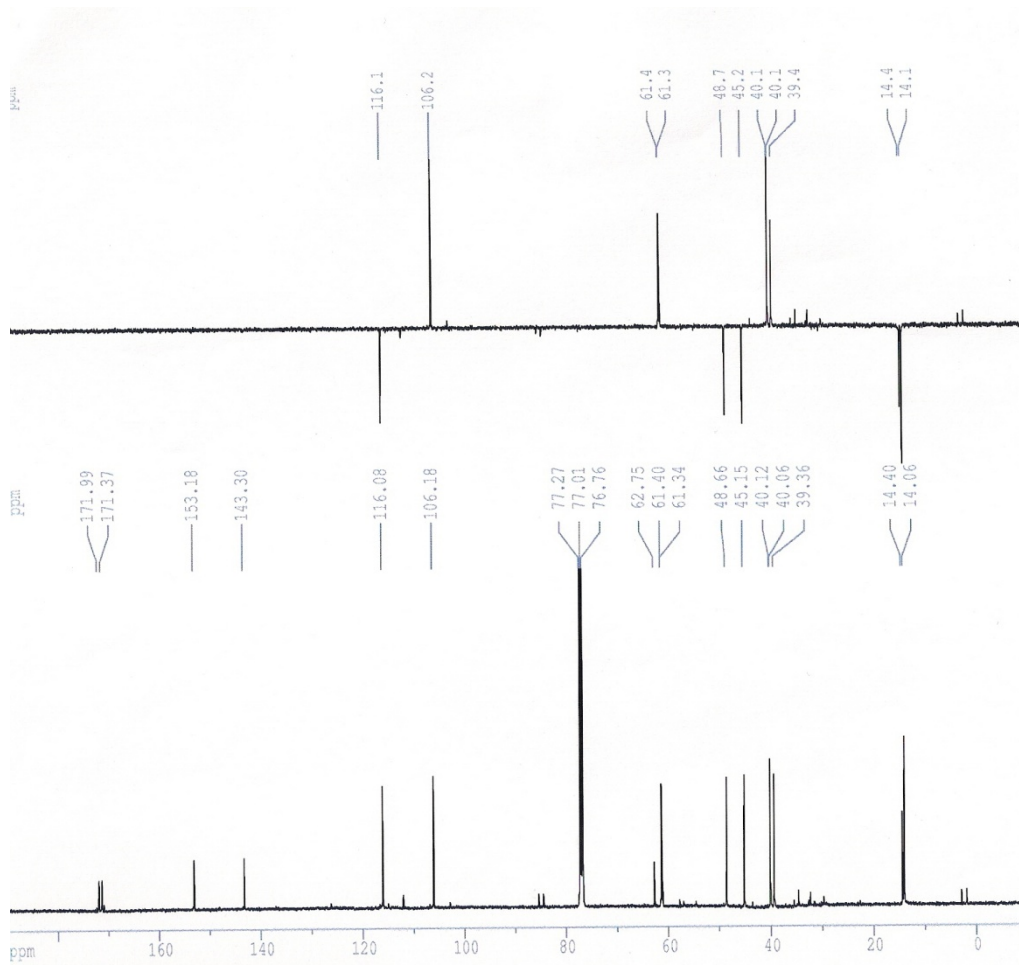
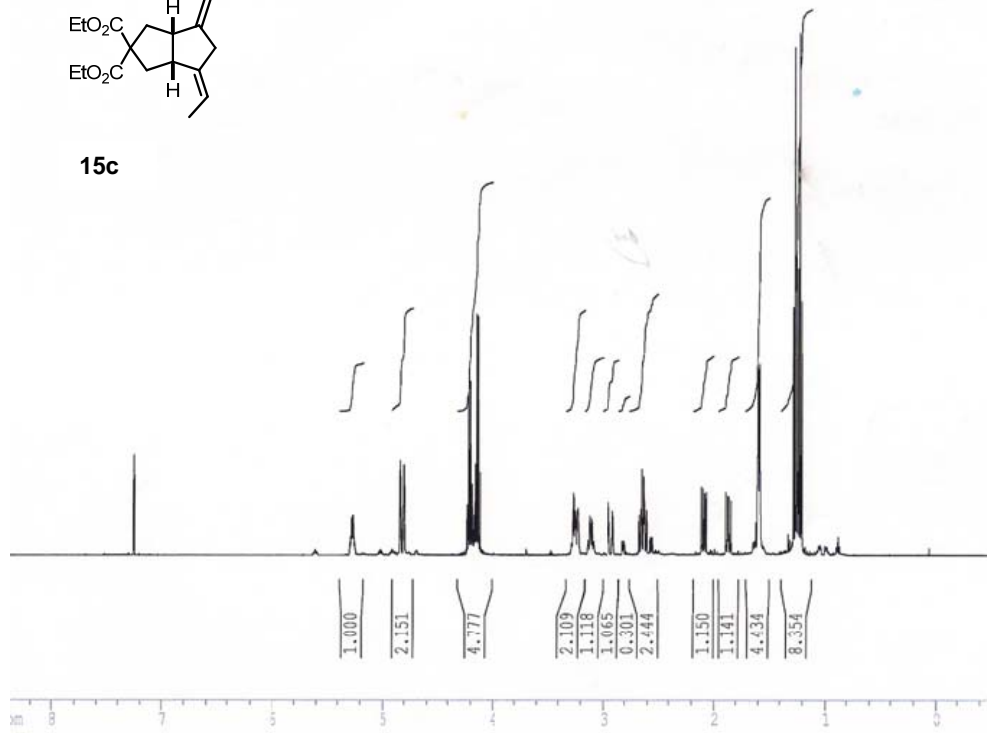


Espectros de cicloaductos

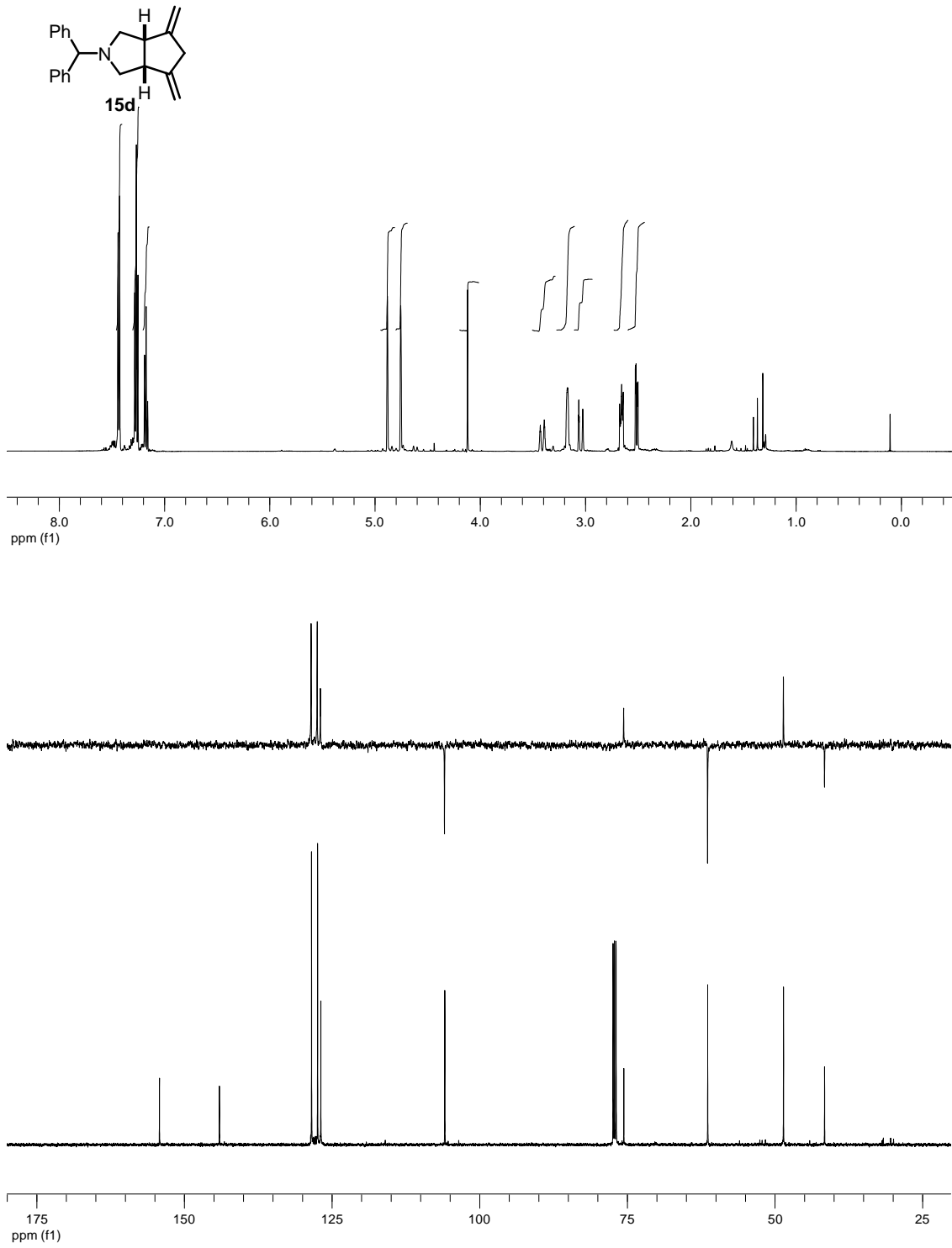


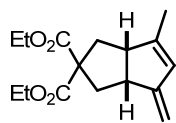


15c

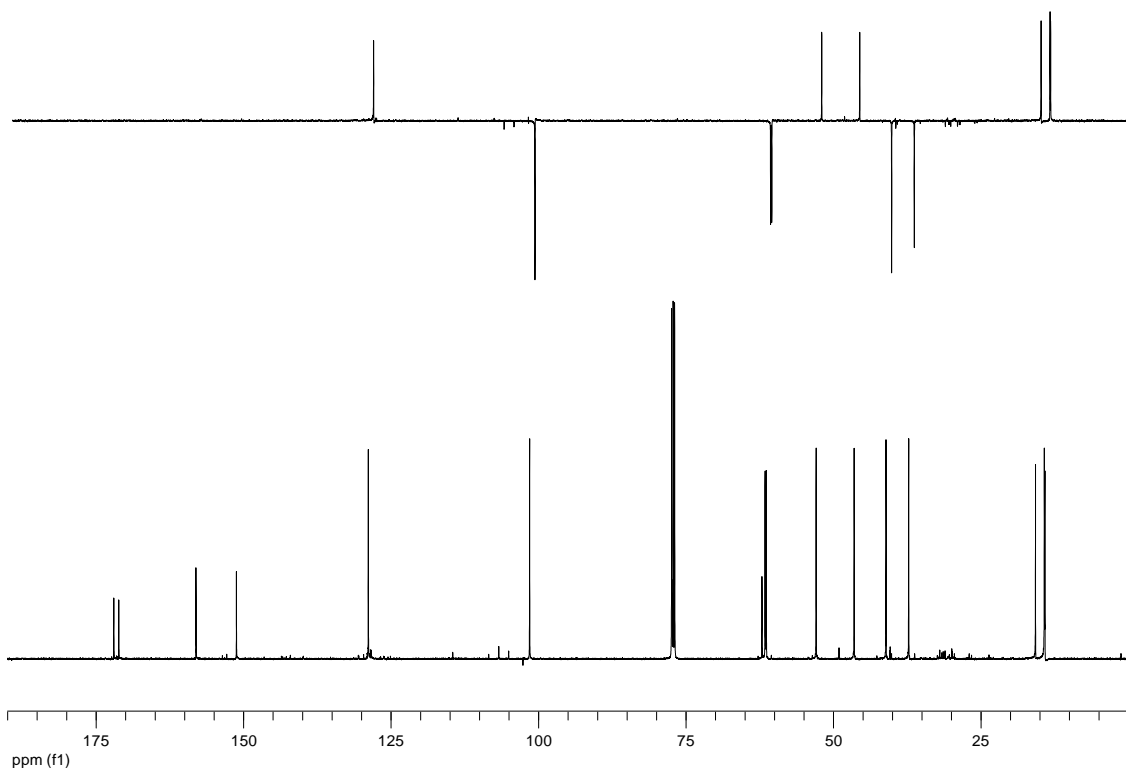
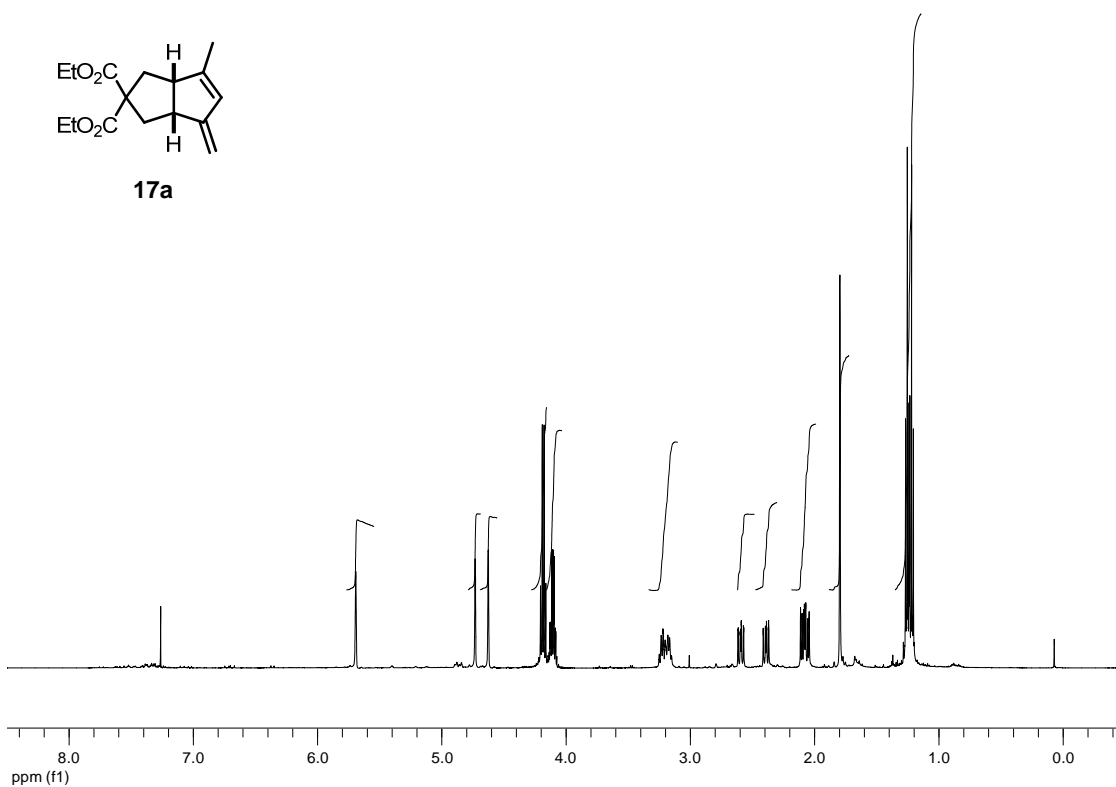


Espectros de cicloaductos

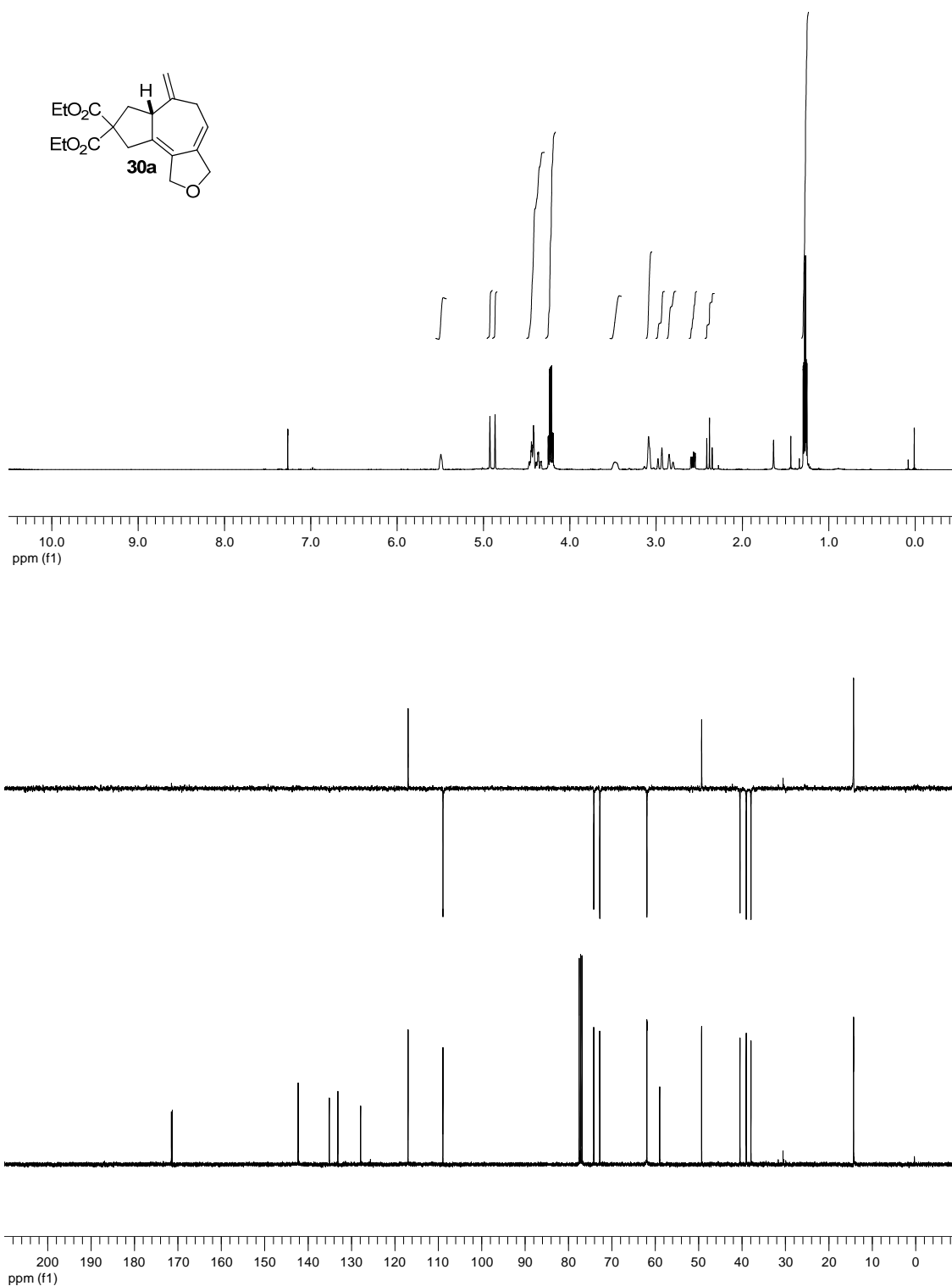


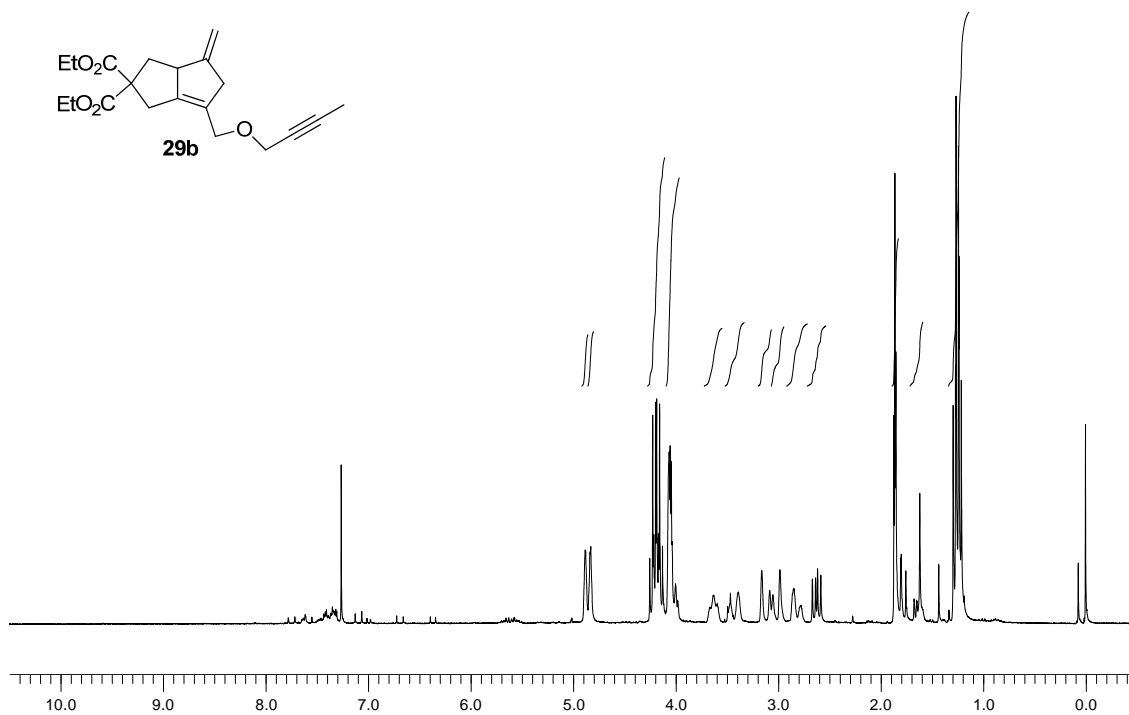
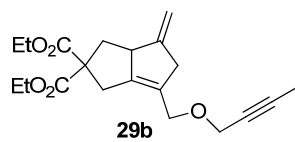


17a

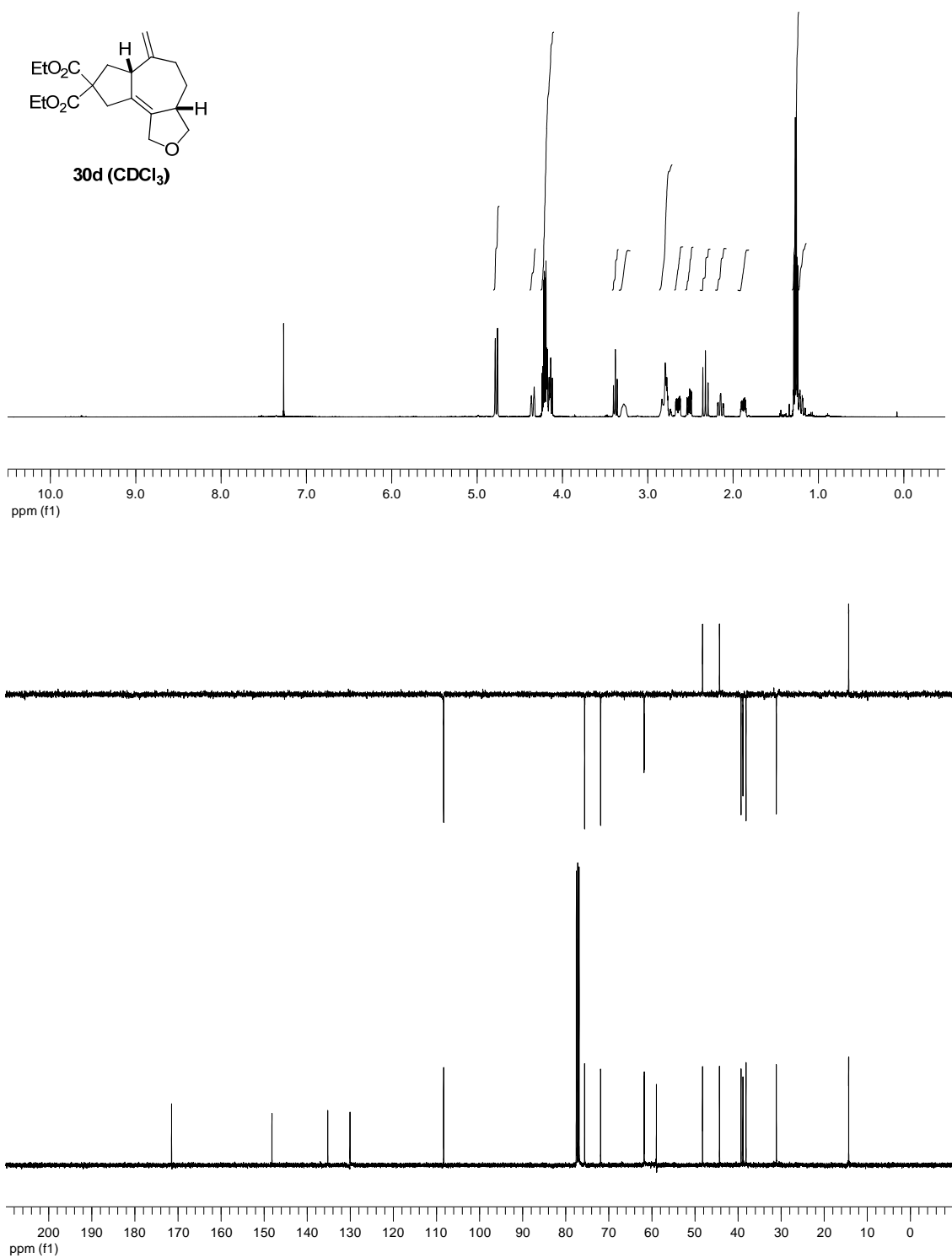


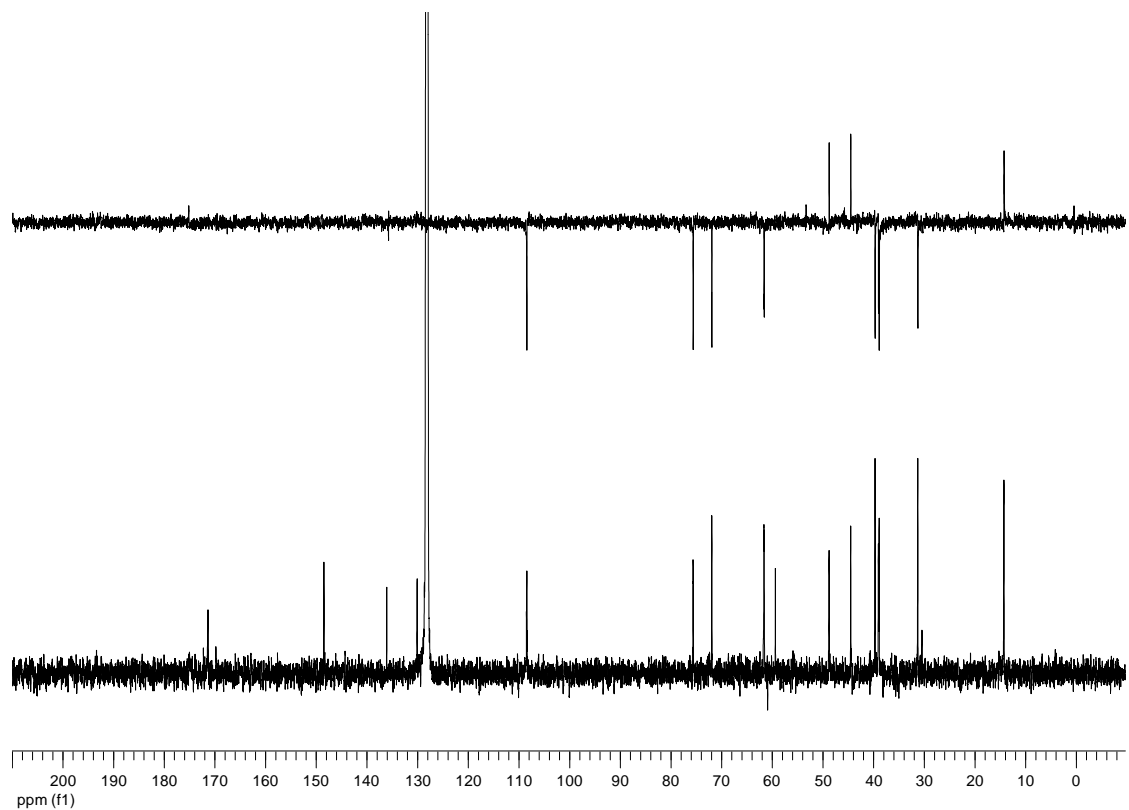
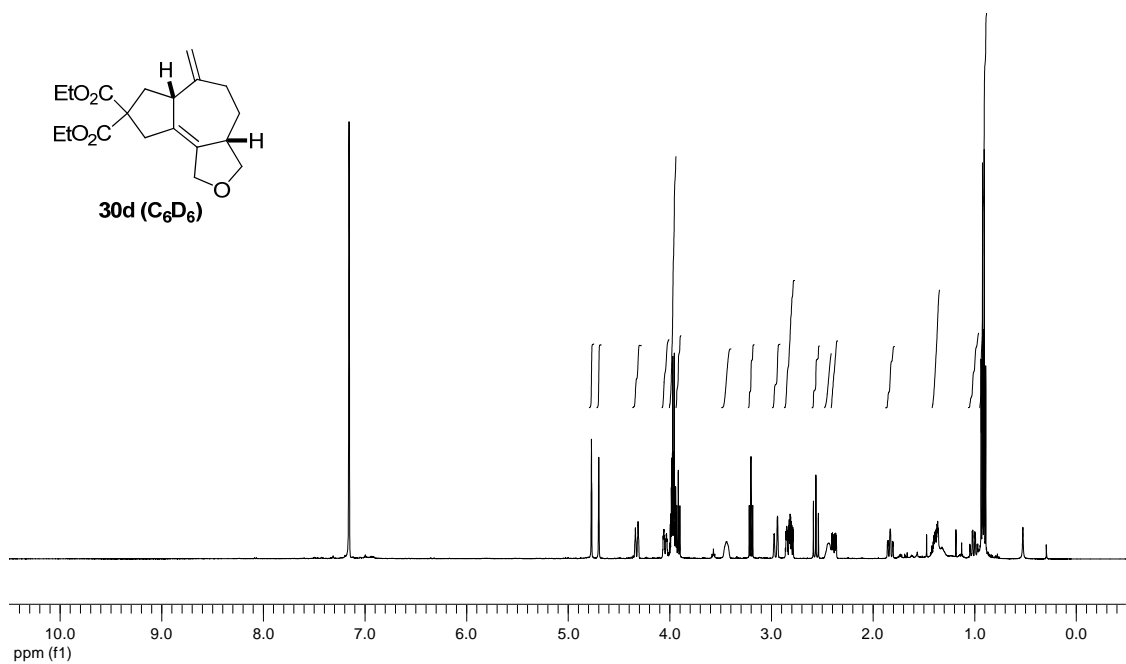
2. Espectros seleccionados relacionados con la reacción de cicloadición [3C+2C+2C]



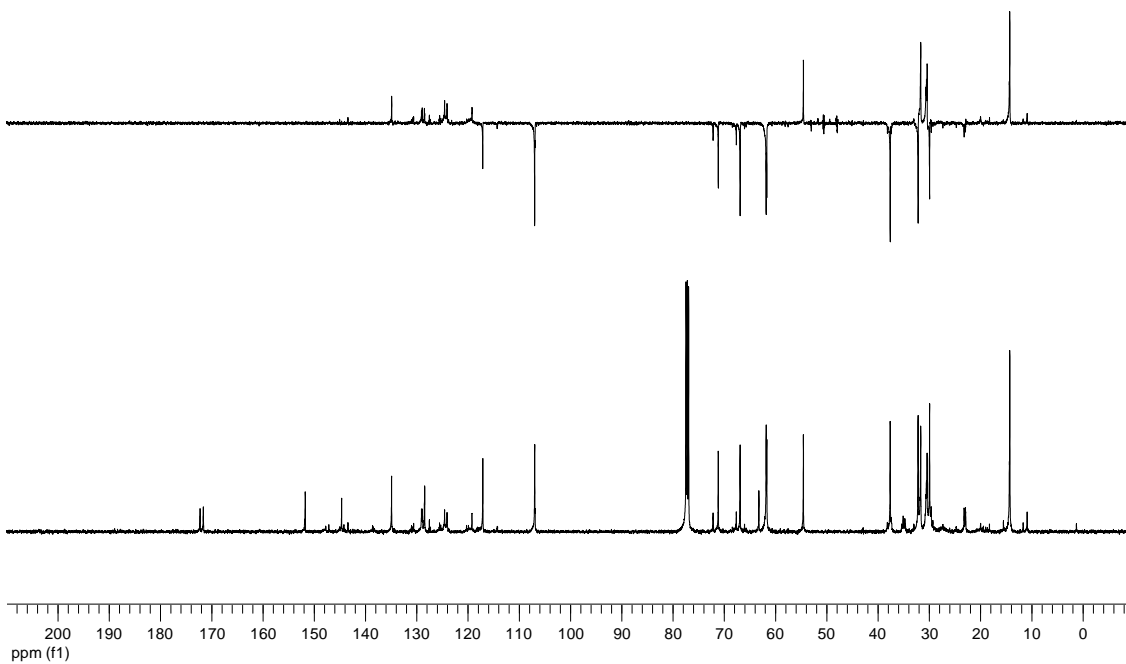
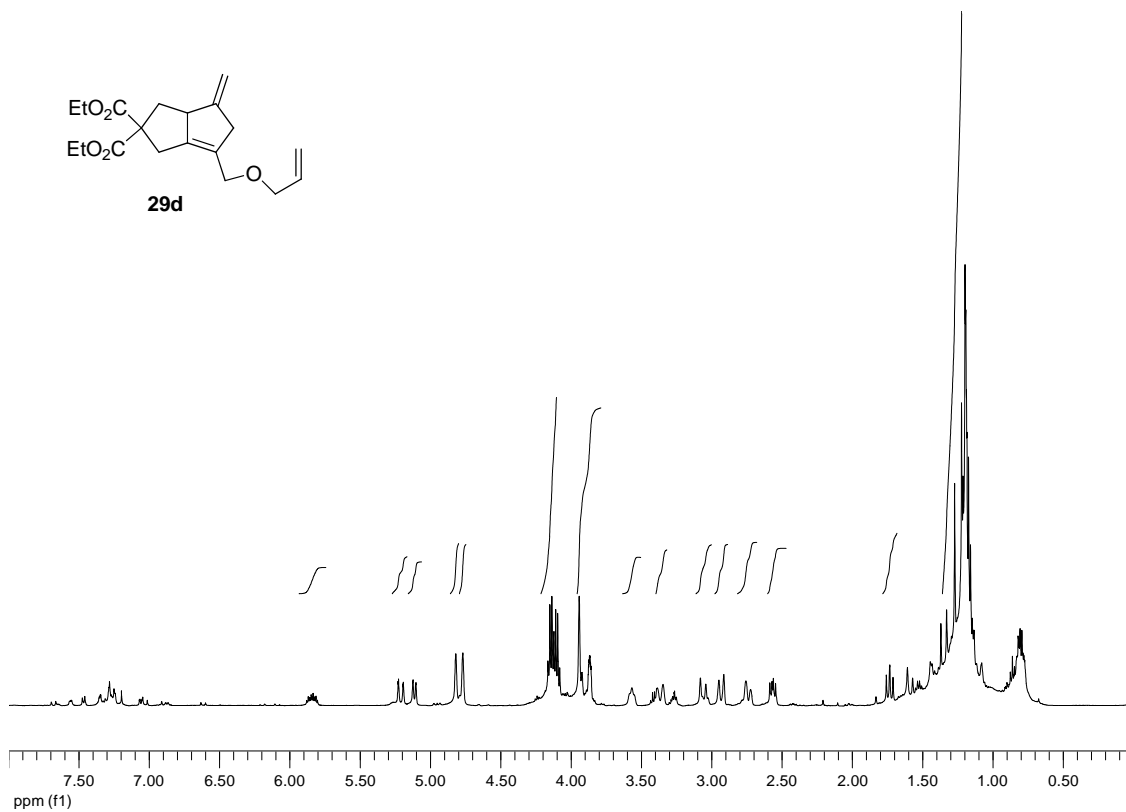
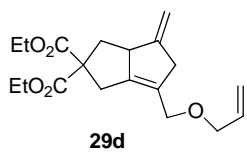


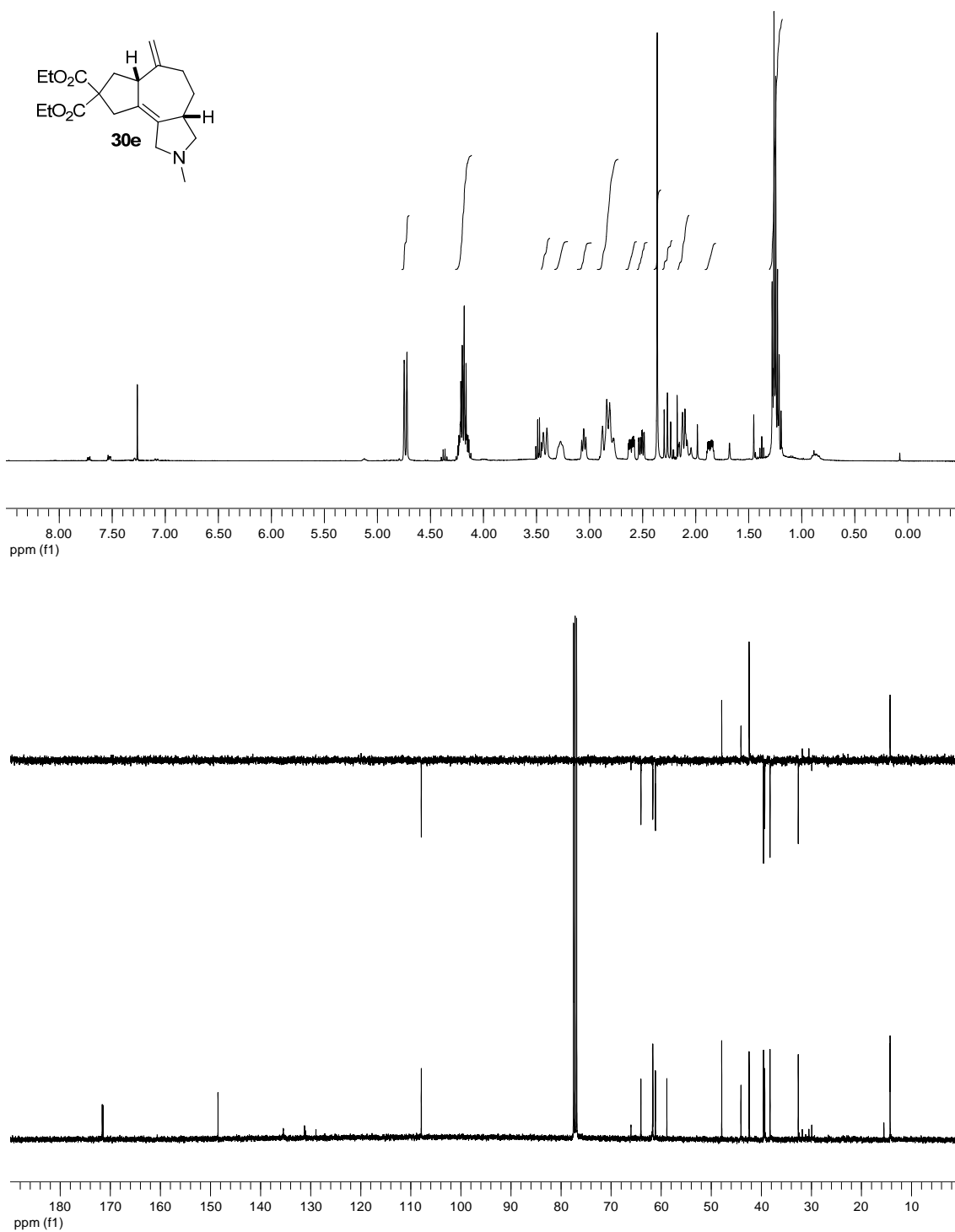
Espectros seleccionados



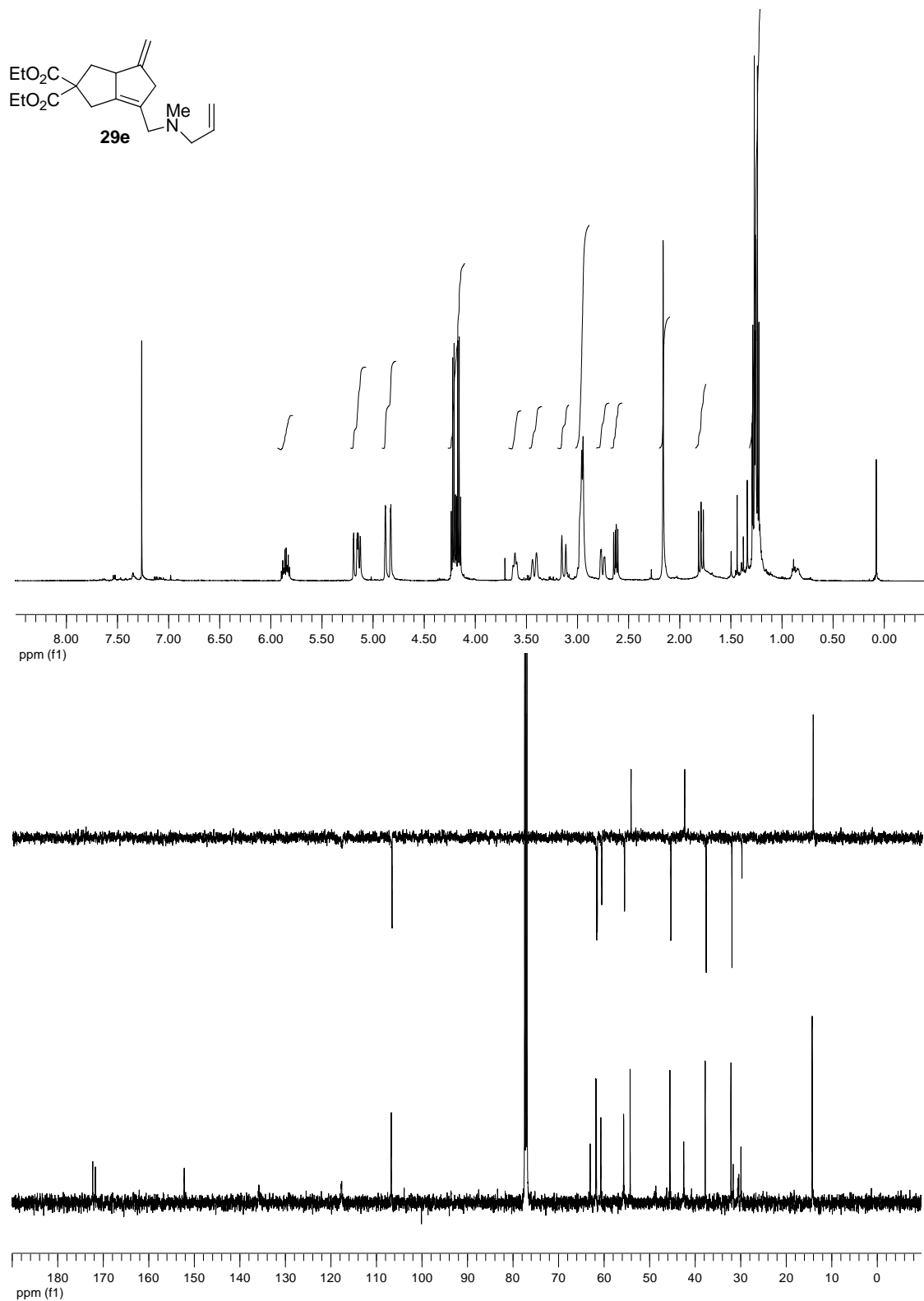


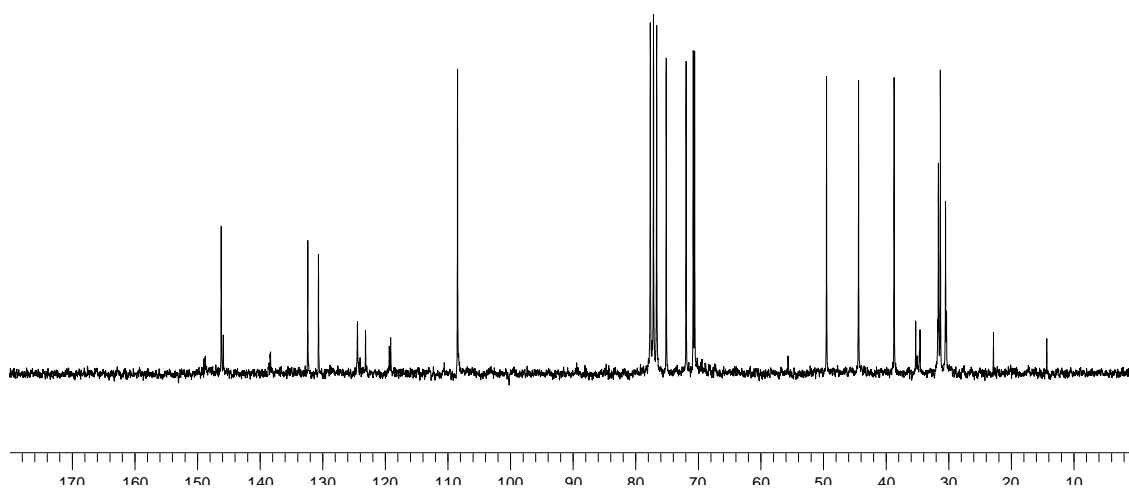
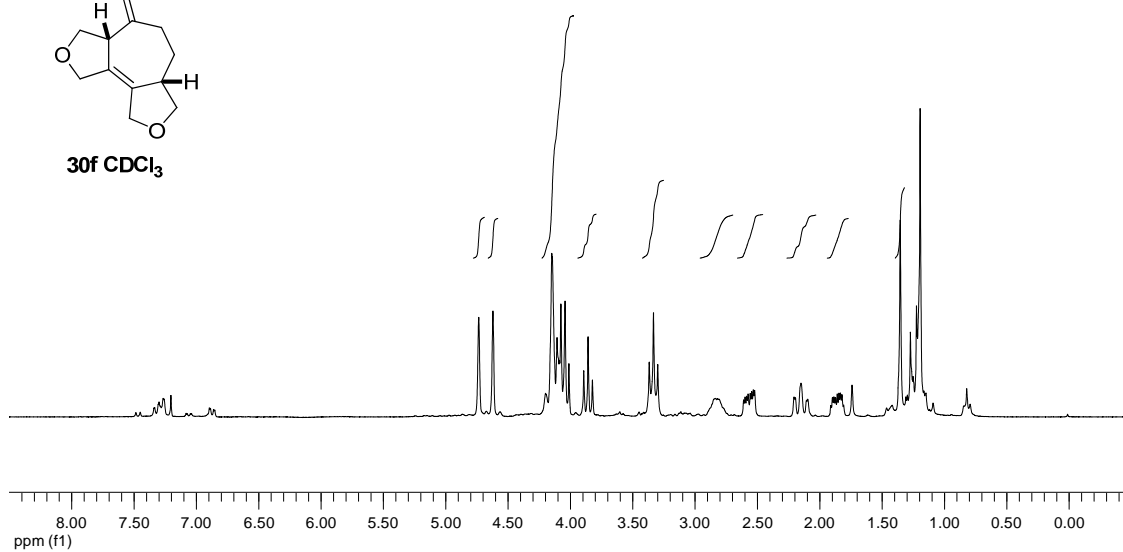
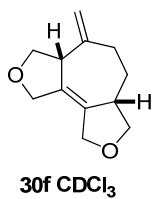
Espectros seleccionados



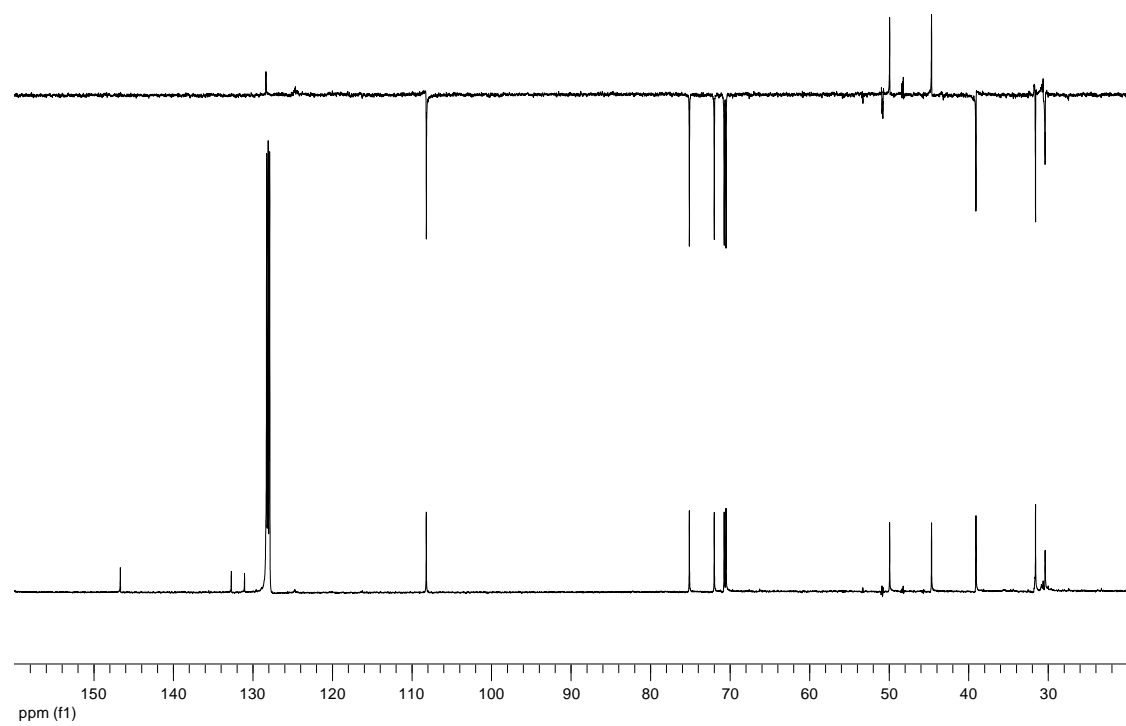
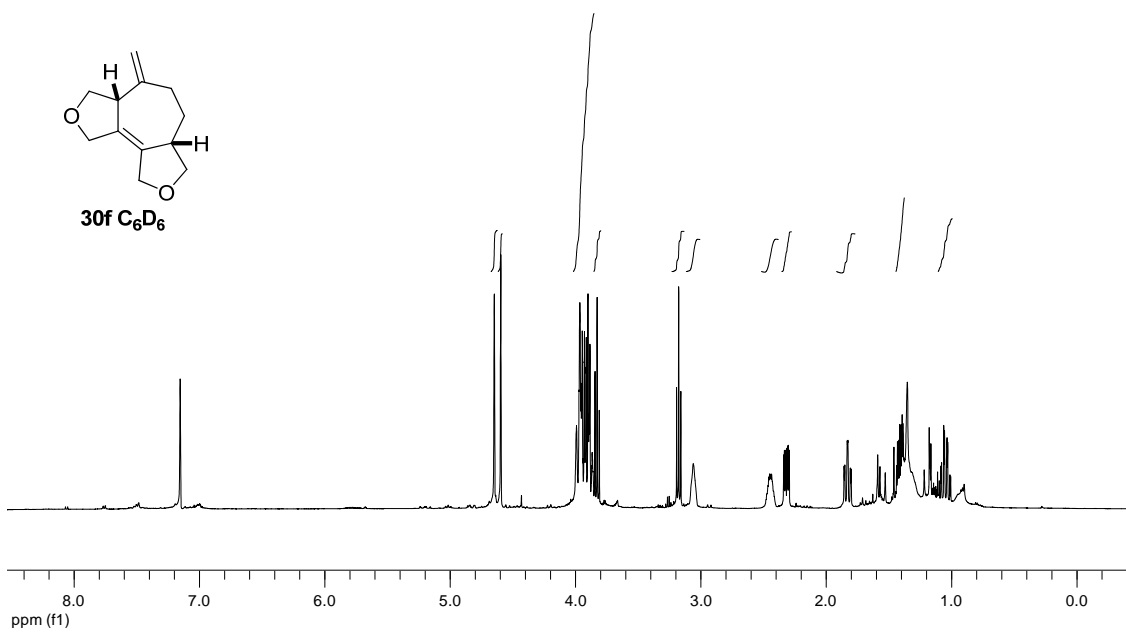


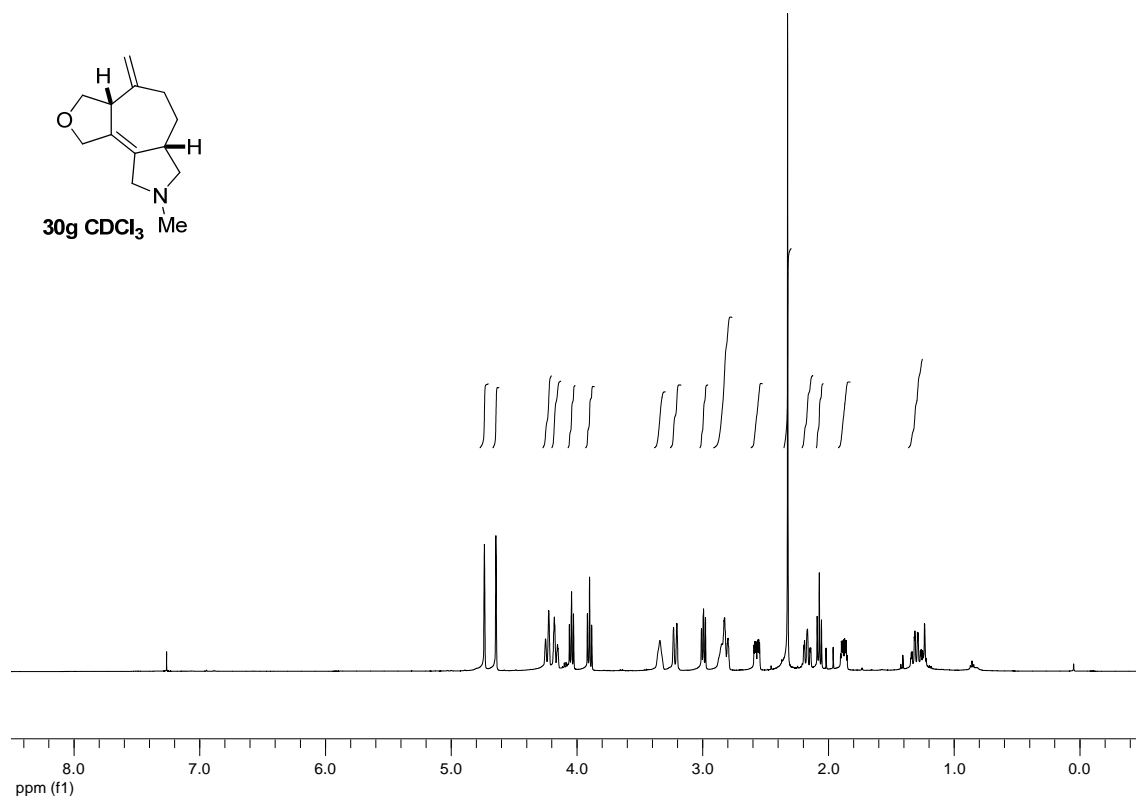
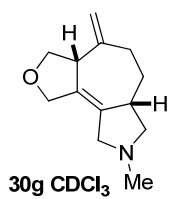
Espectros seleccionados



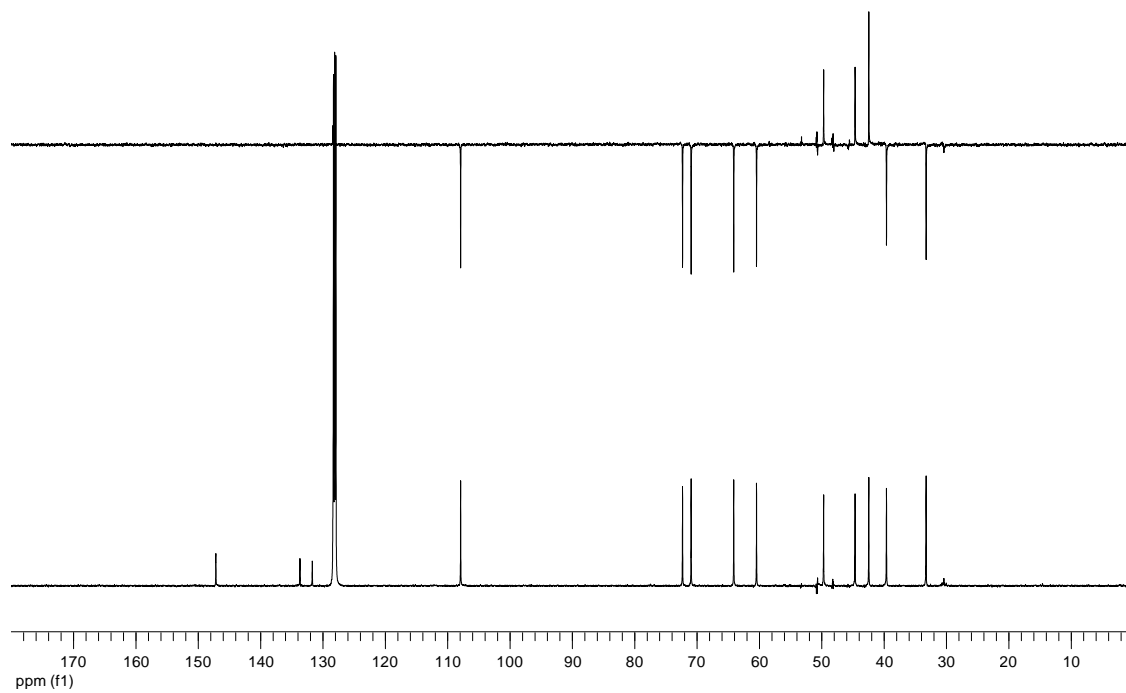
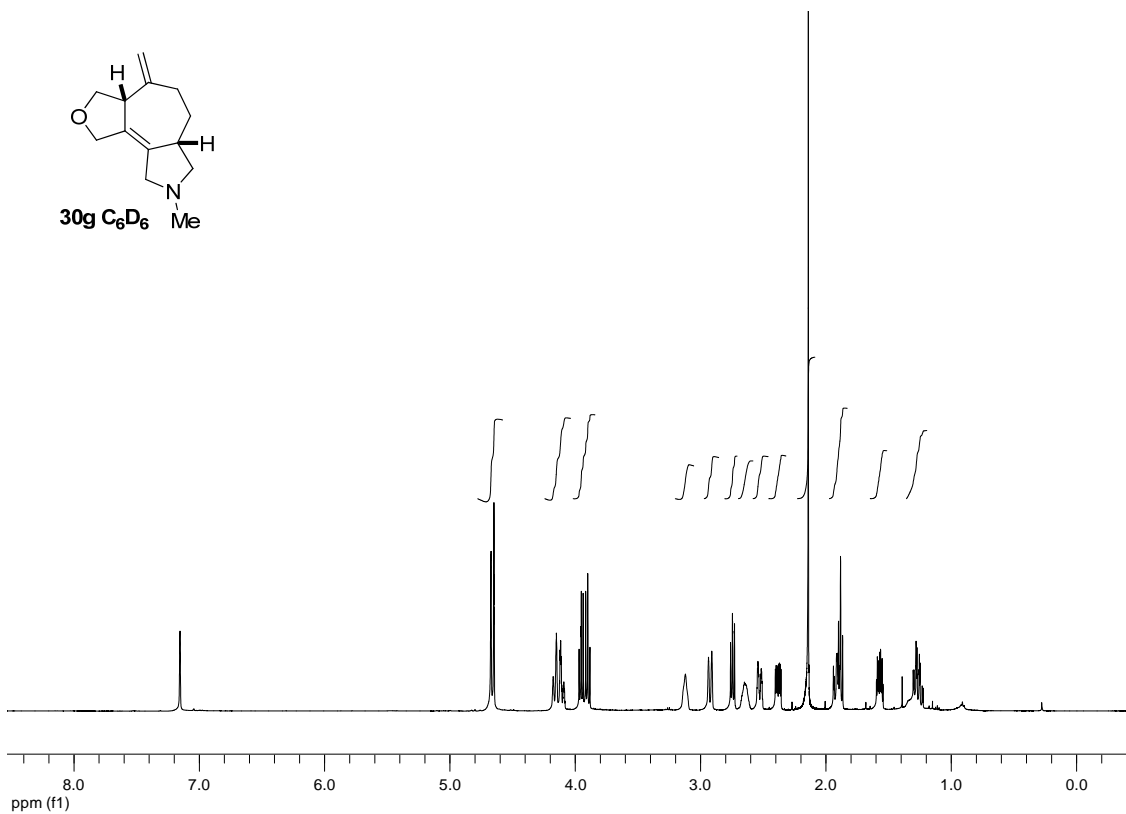
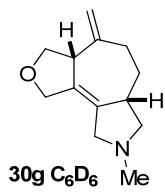


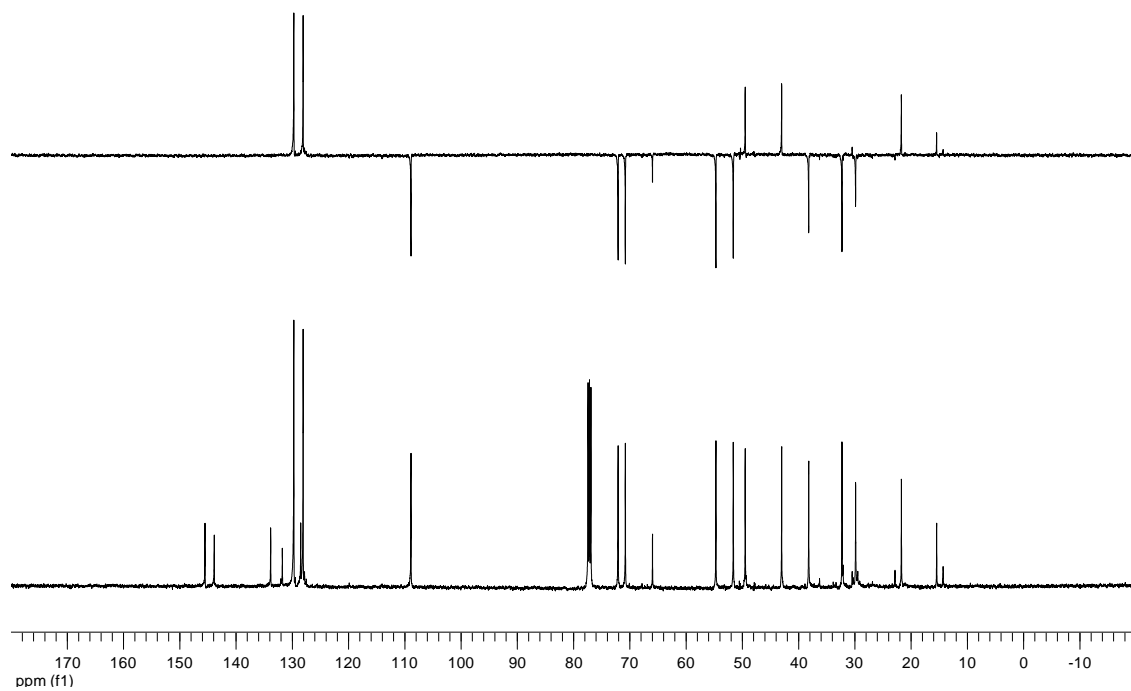
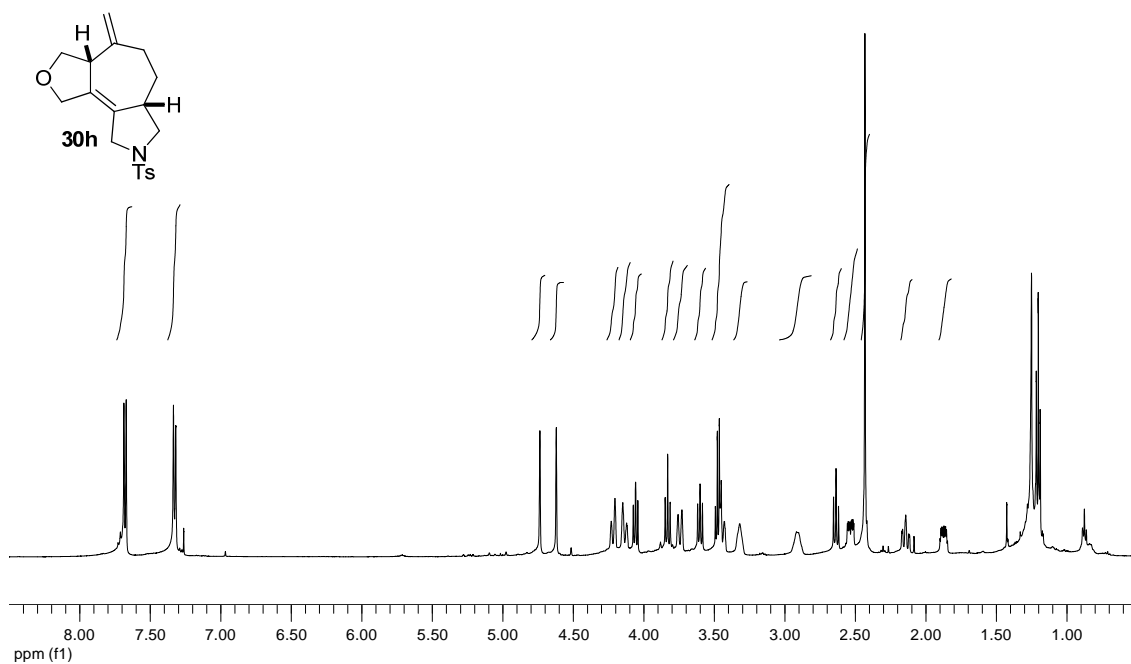
Espectros seleccionados



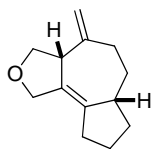


Espectros seleccionados

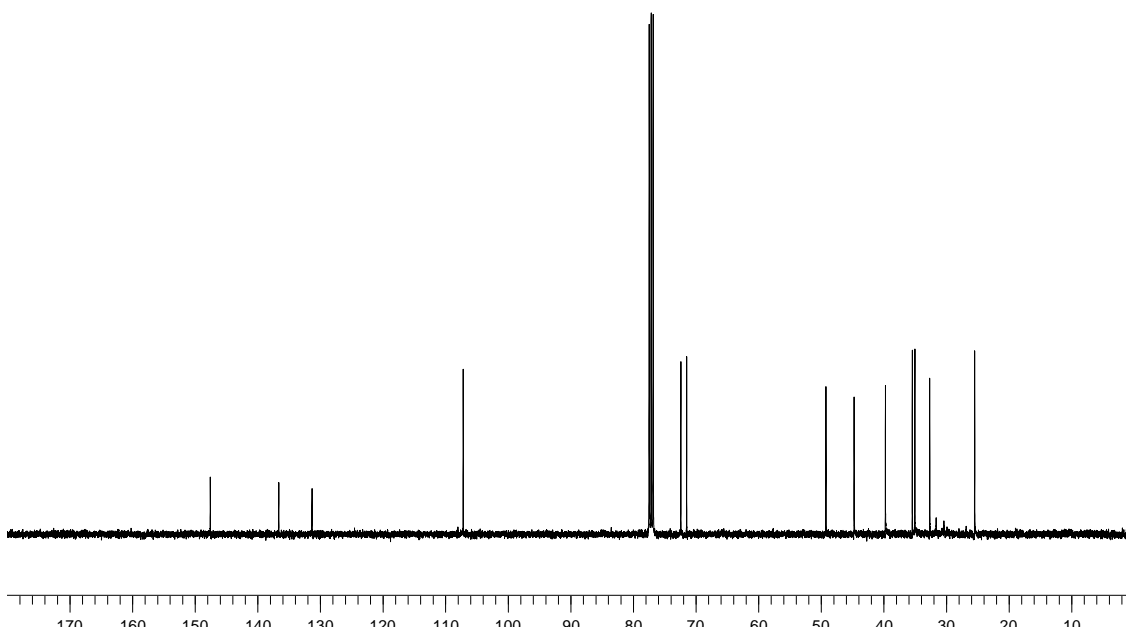
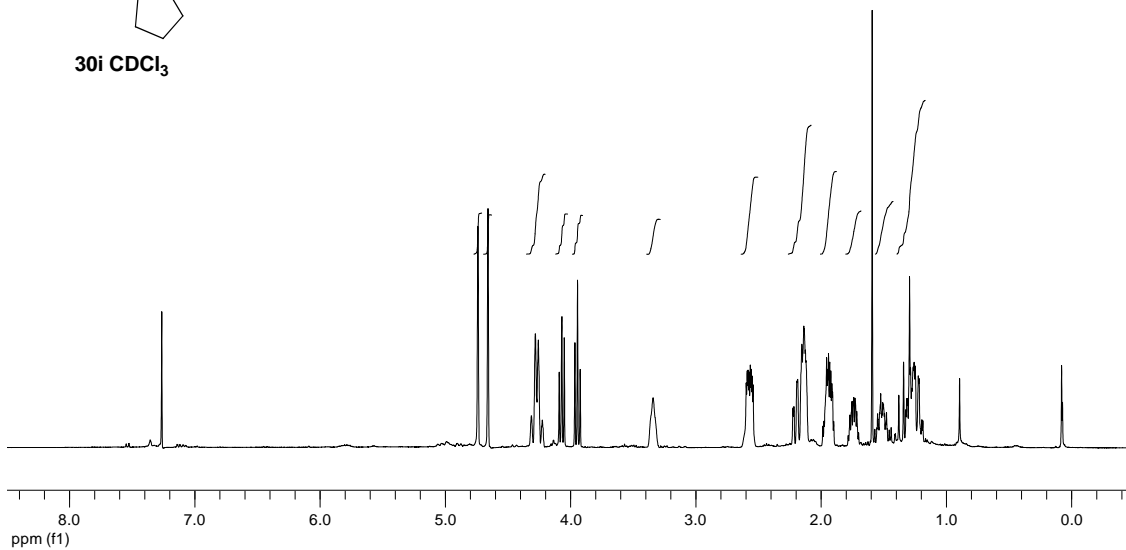


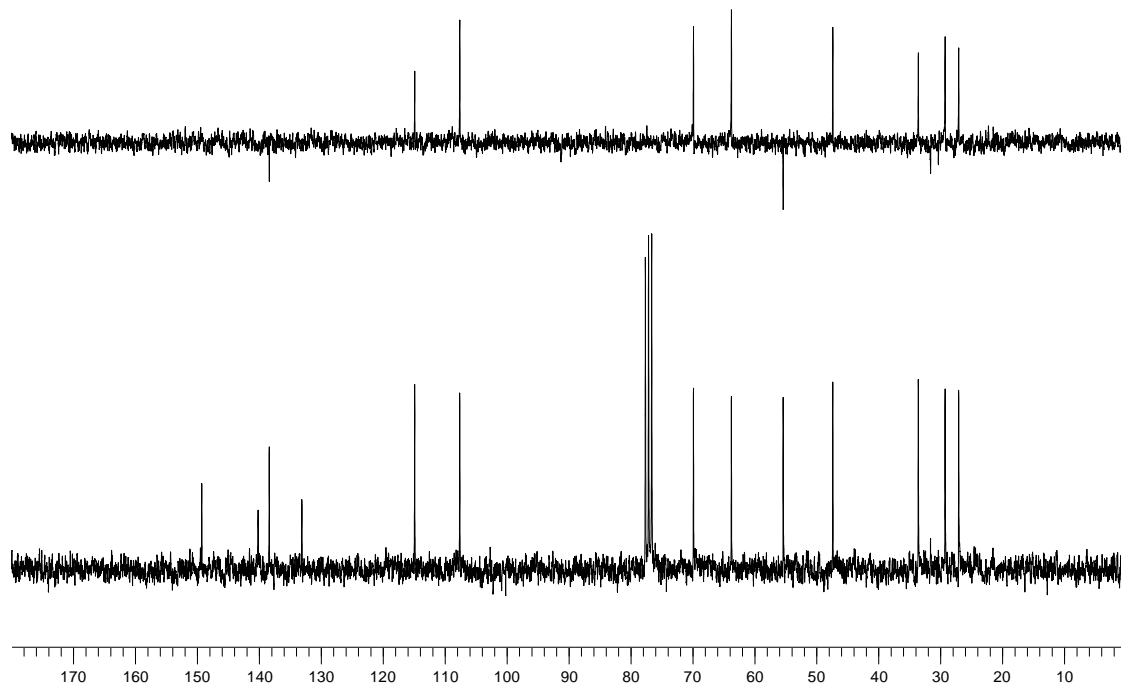
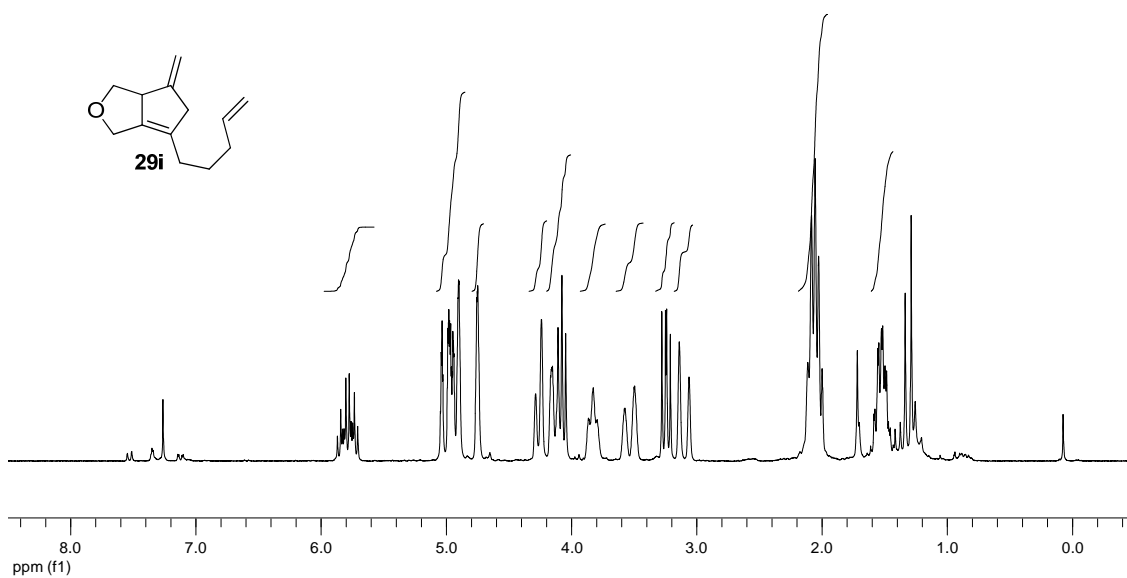


Espectros seleccionados

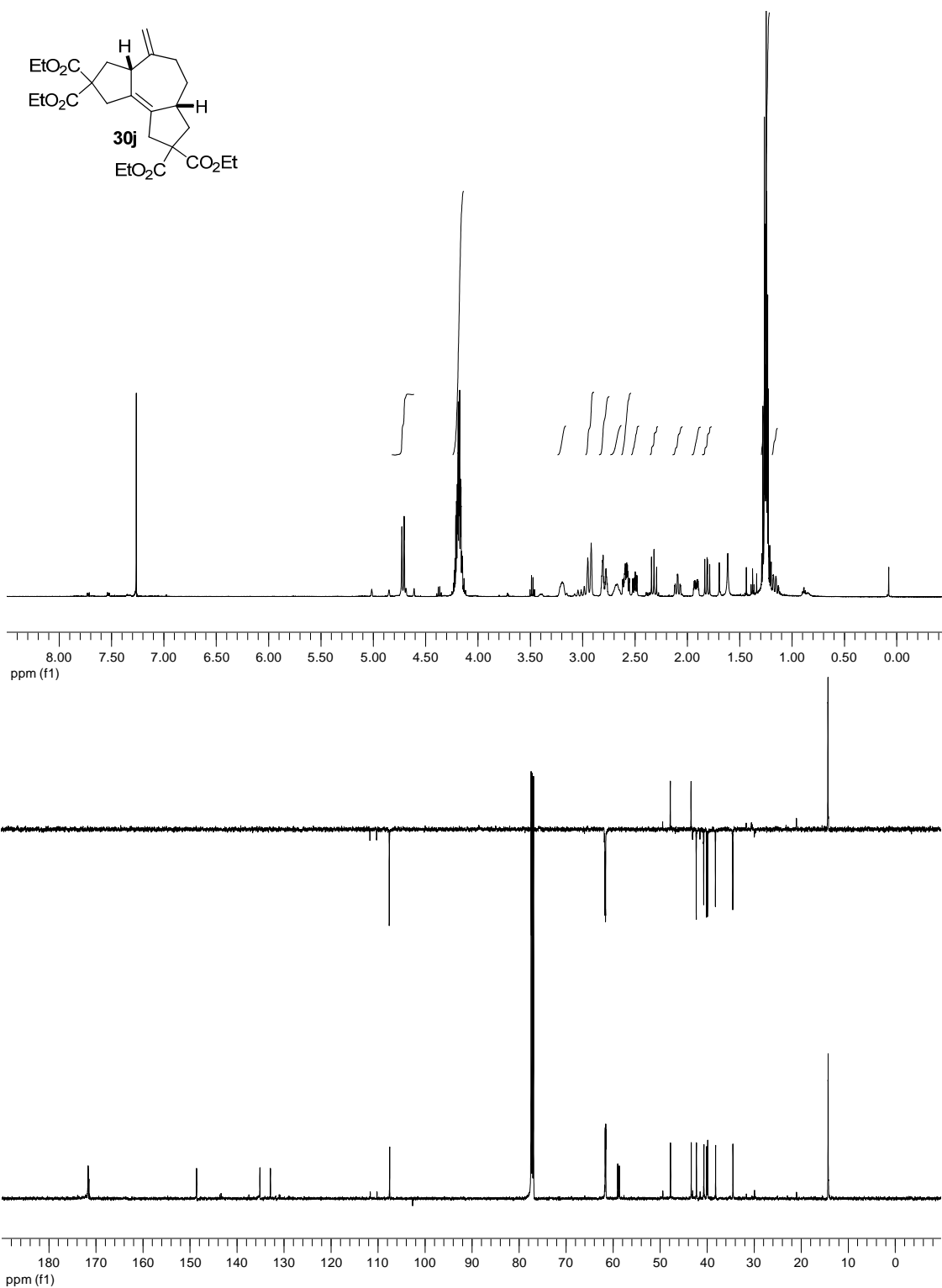


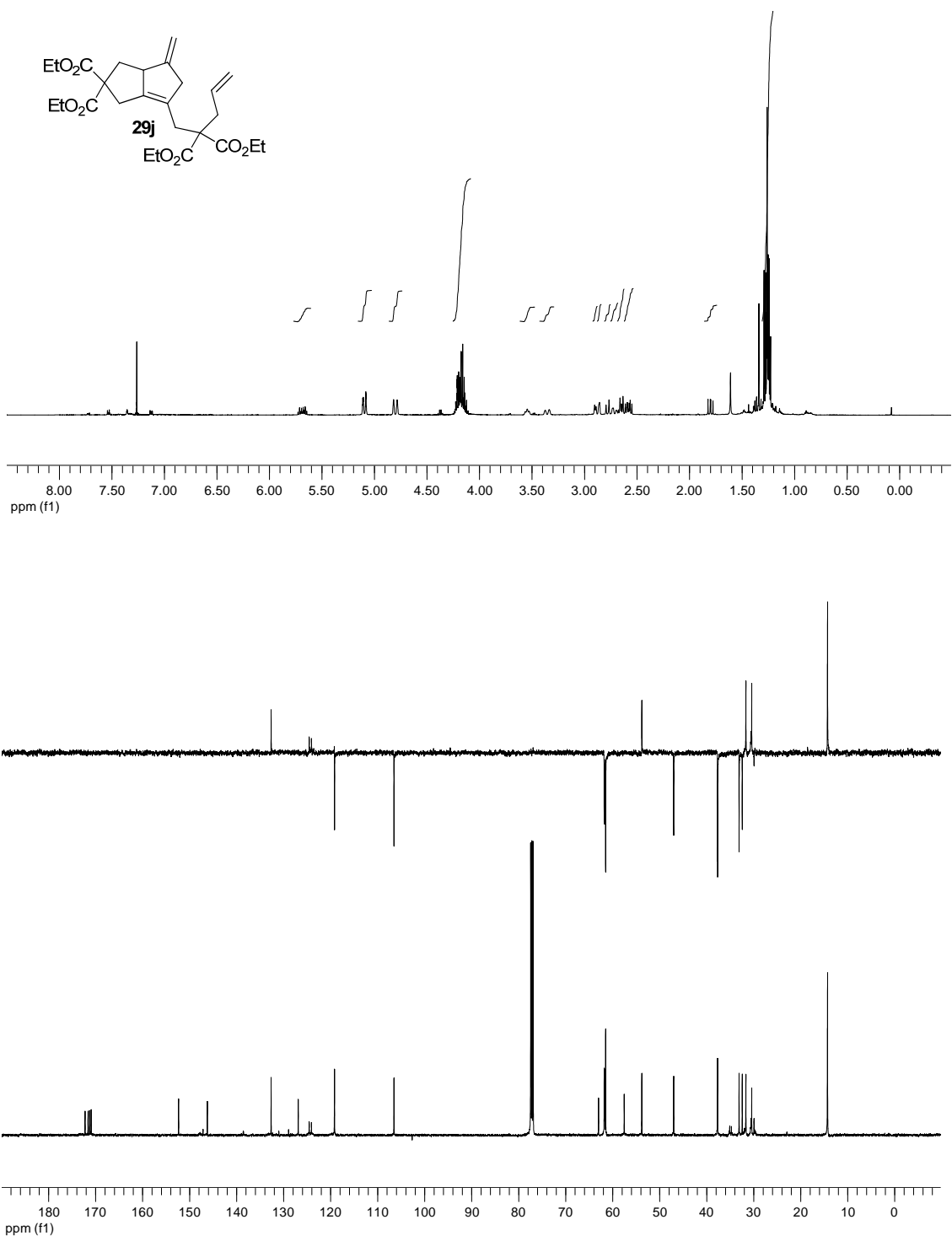
30i CDCl₃



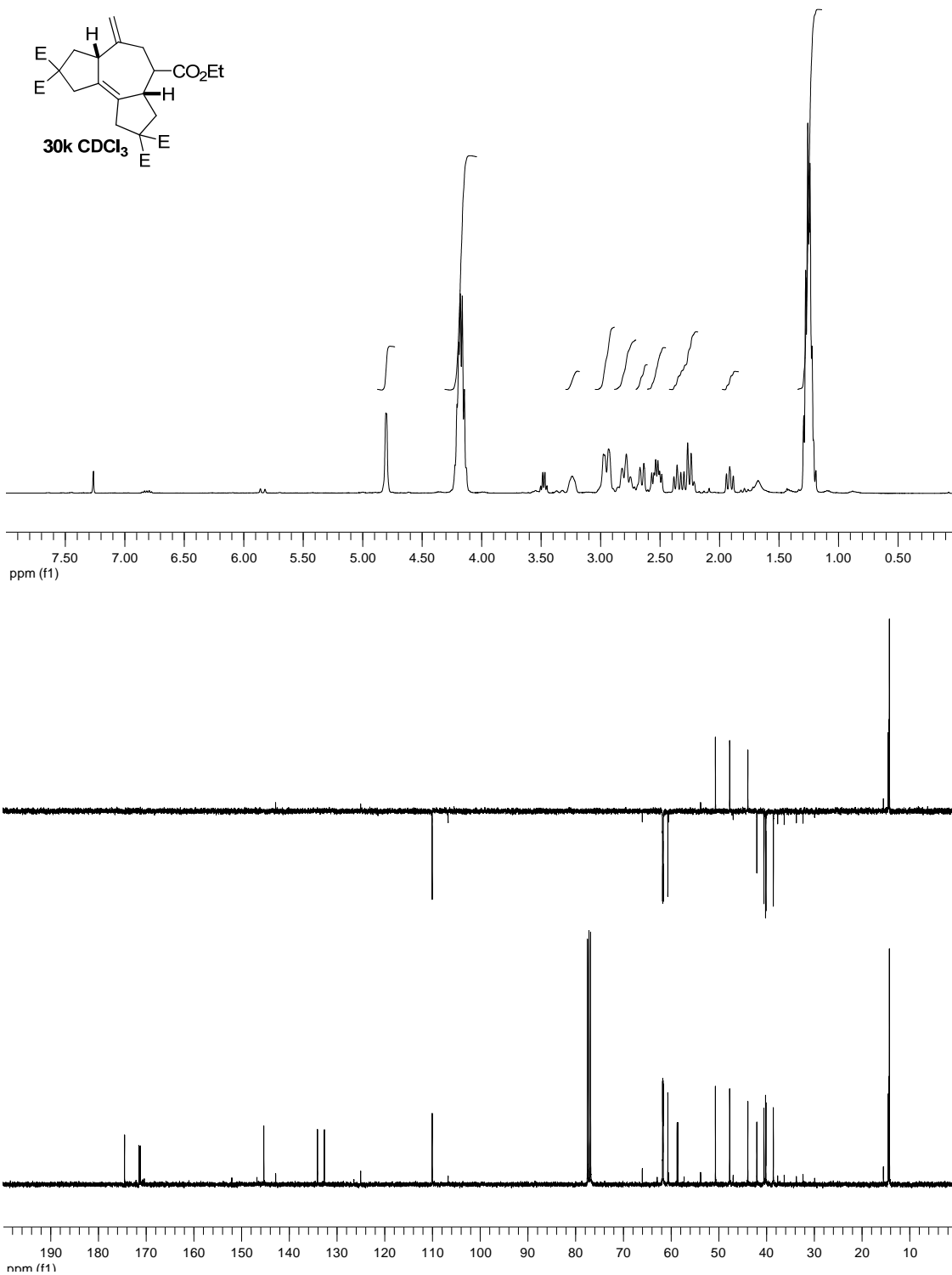


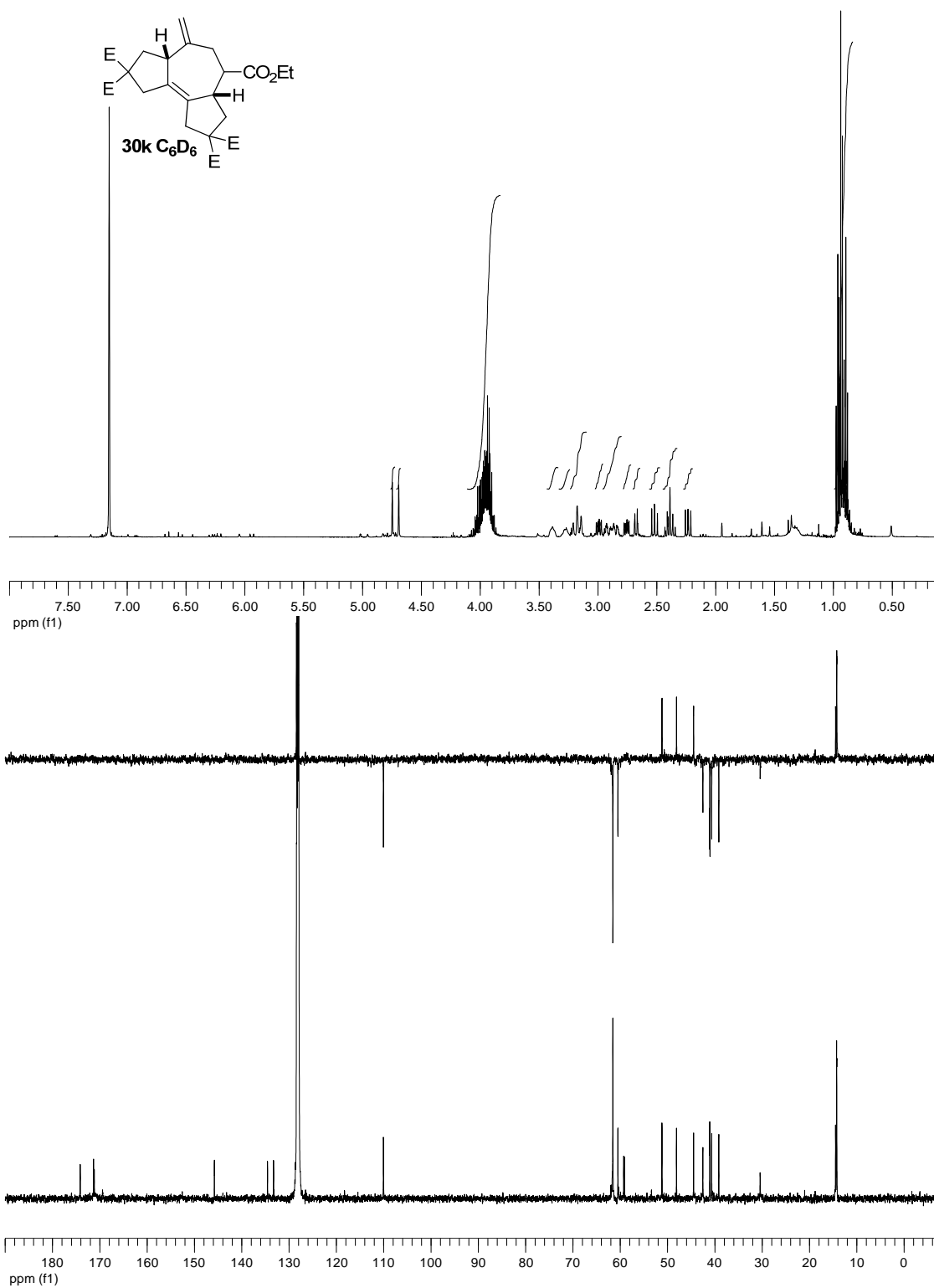
Espectros seleccionados



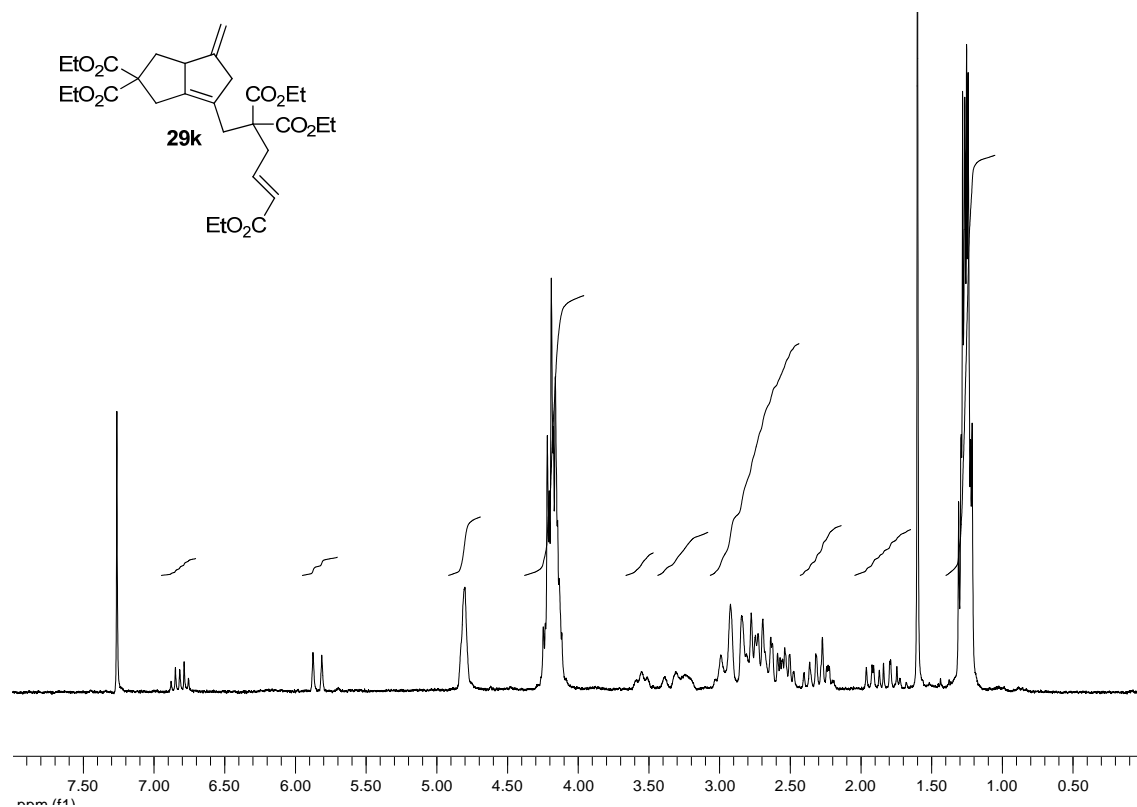


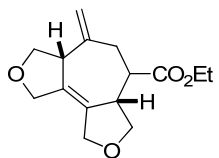
Espectros seleccionados



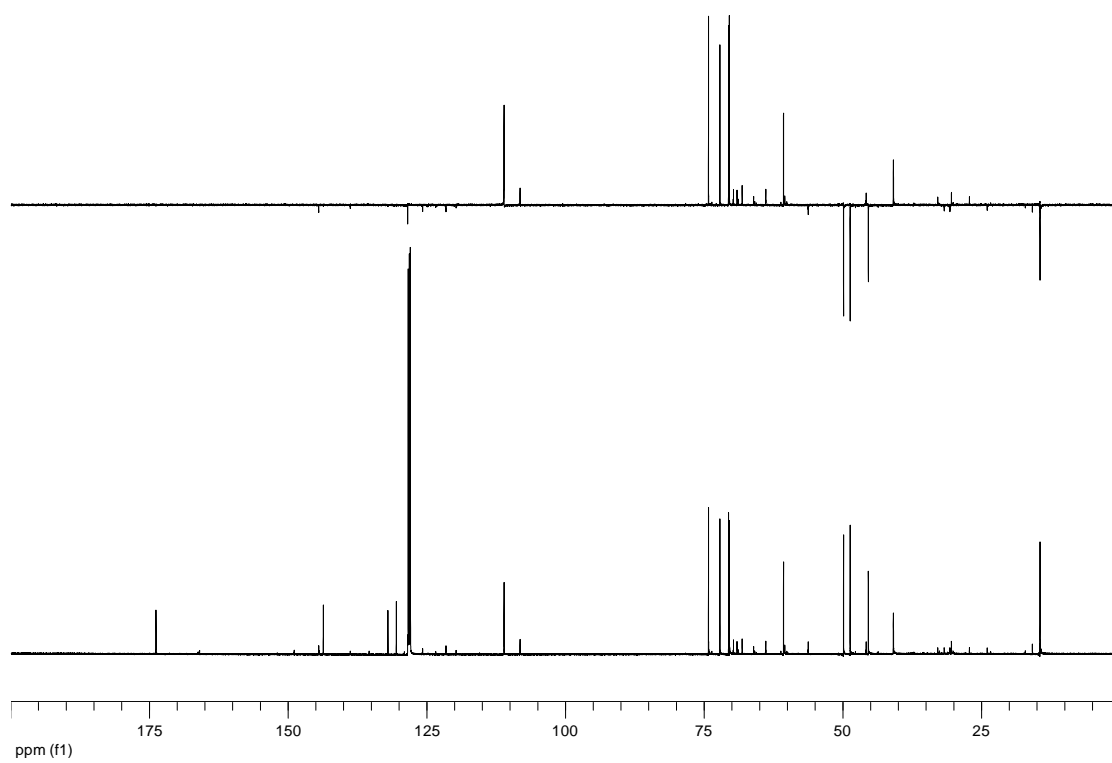
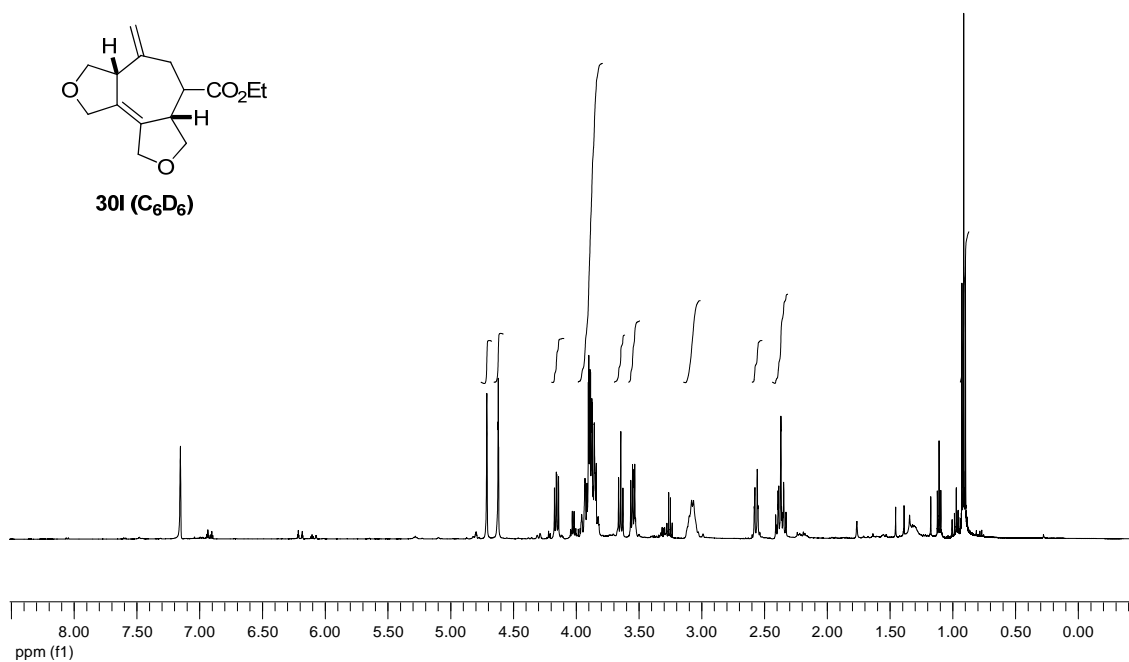


Espectros seleccionados

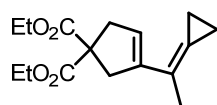




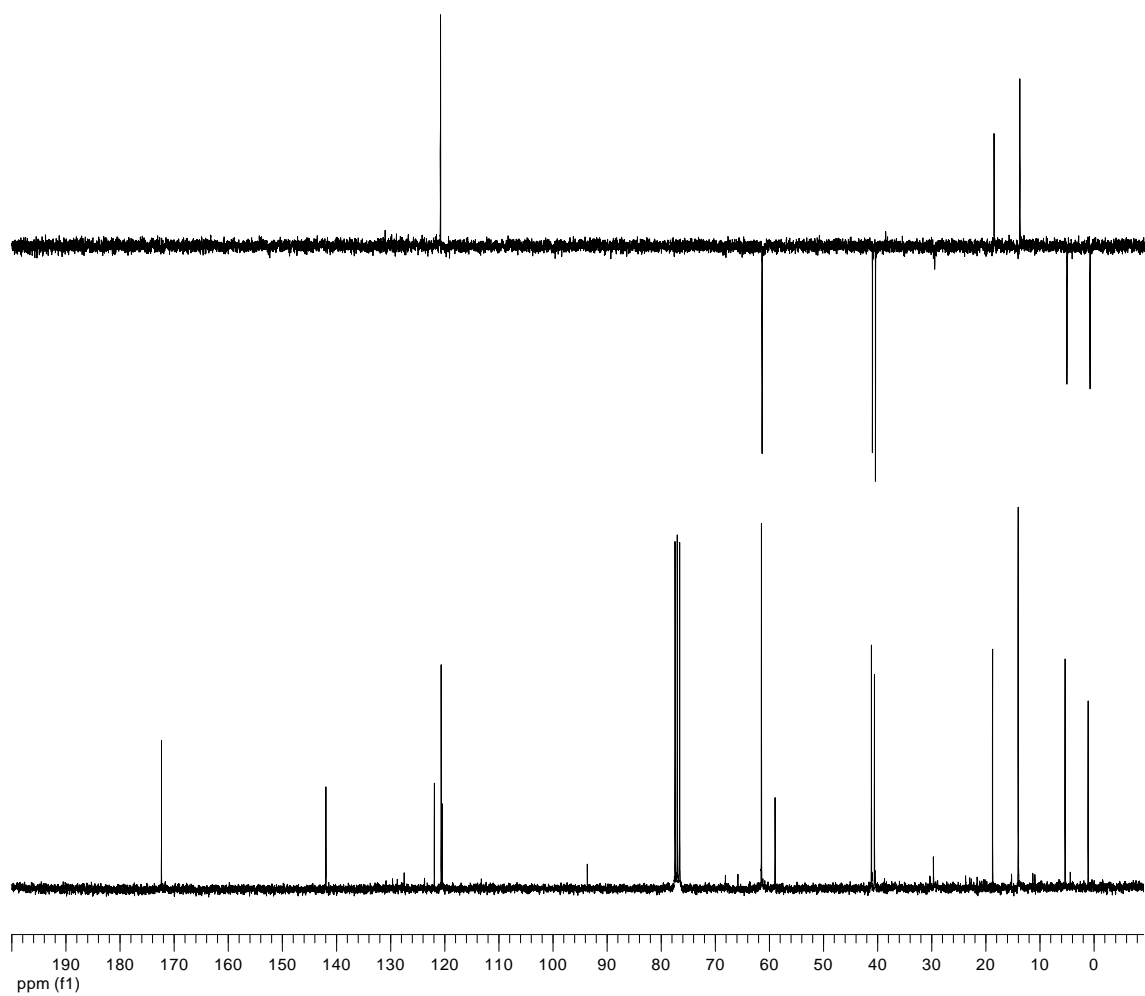
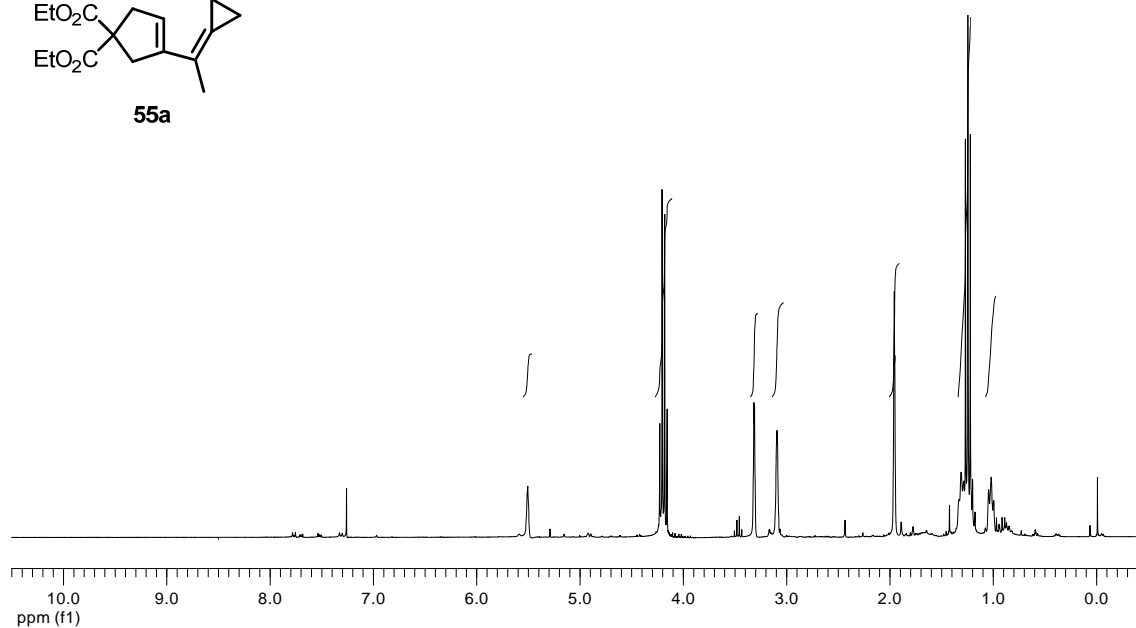
30I (C₆D₆)

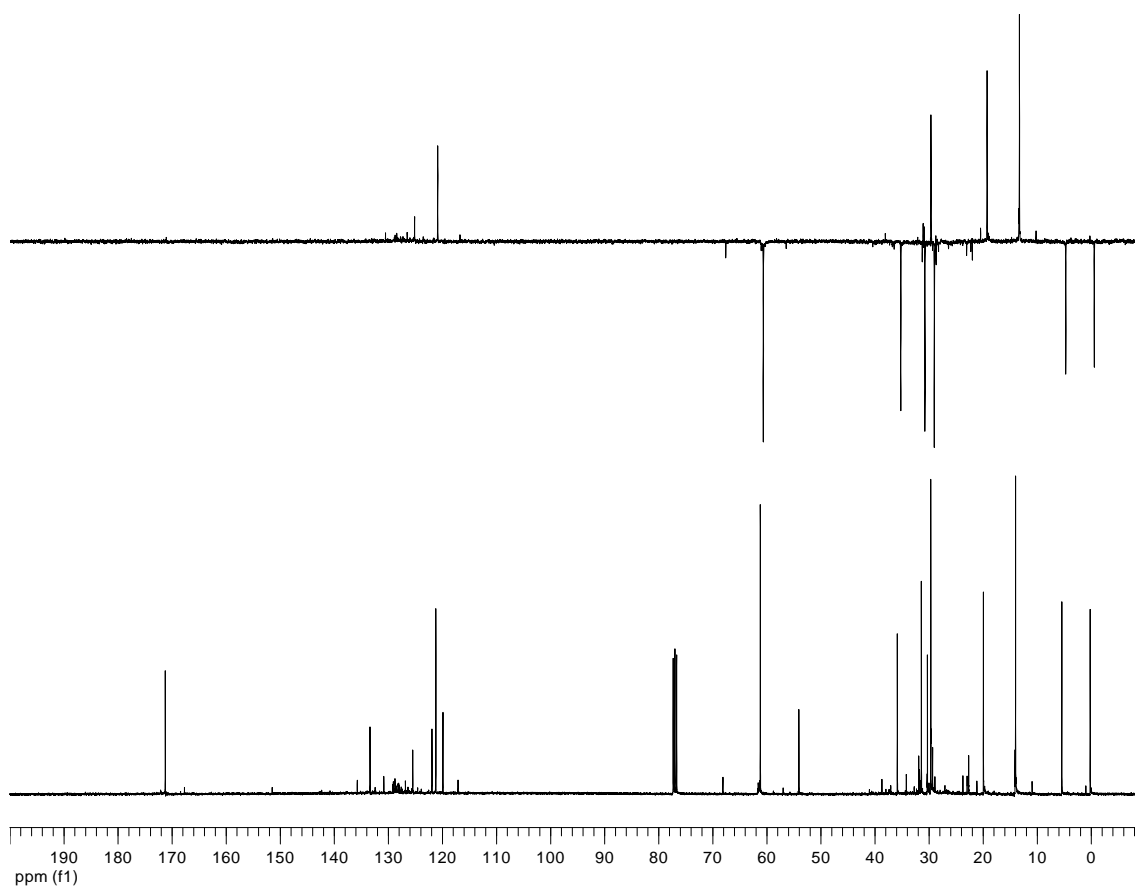
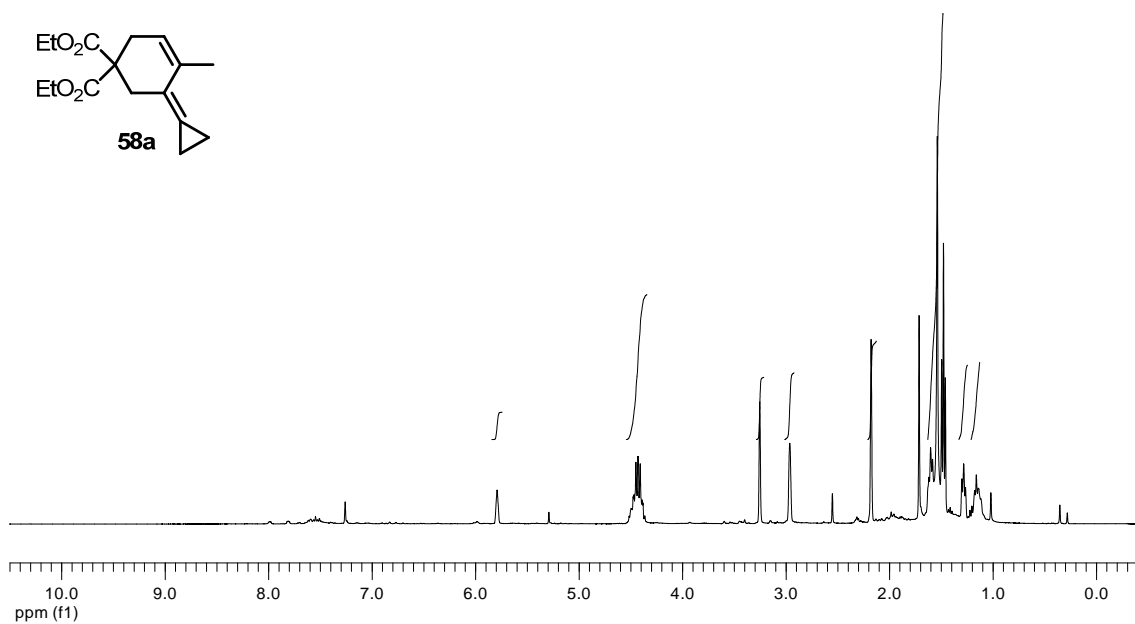
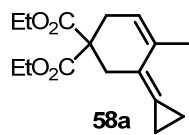


Espectros seleccionados del Capítulo II

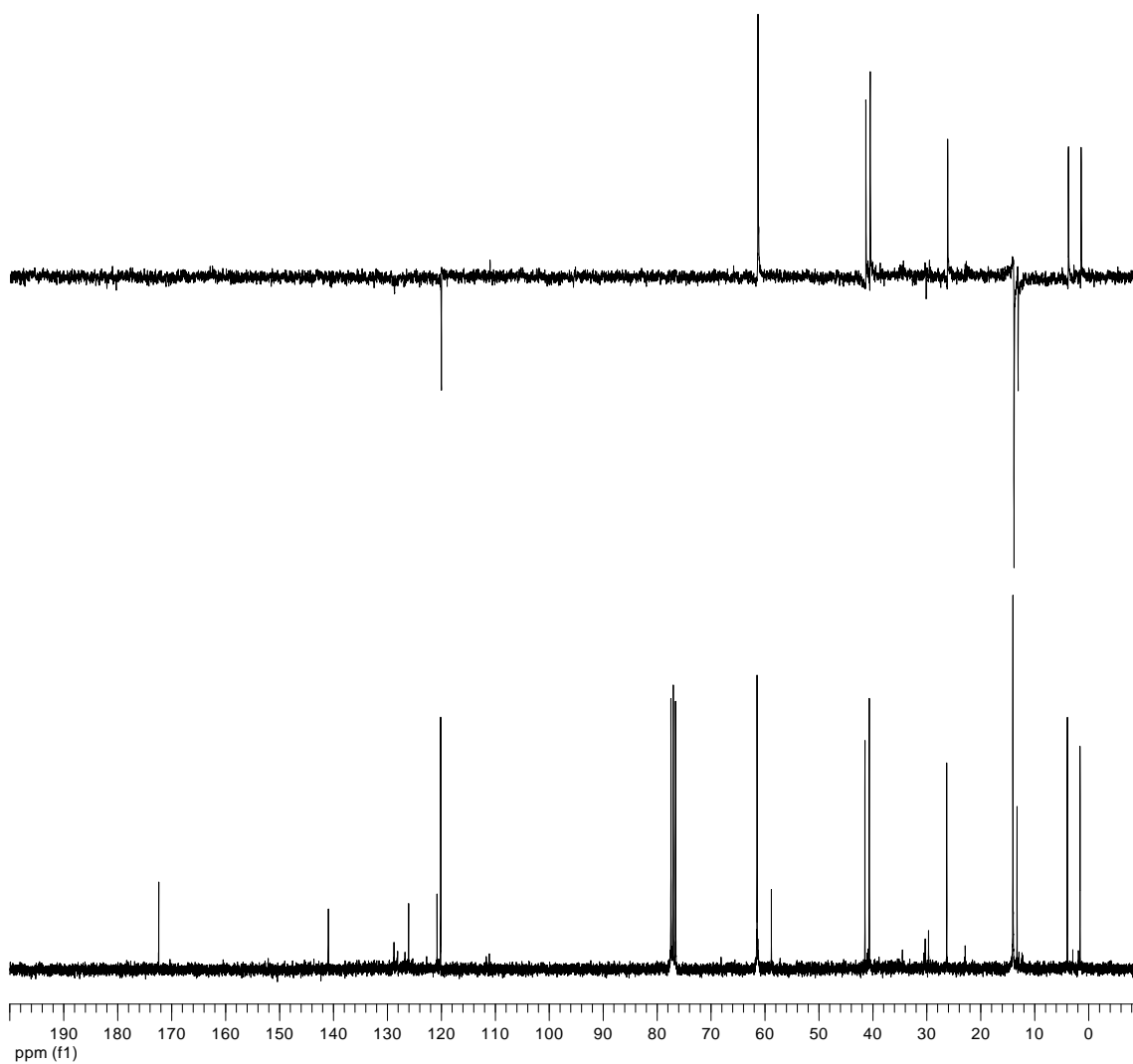
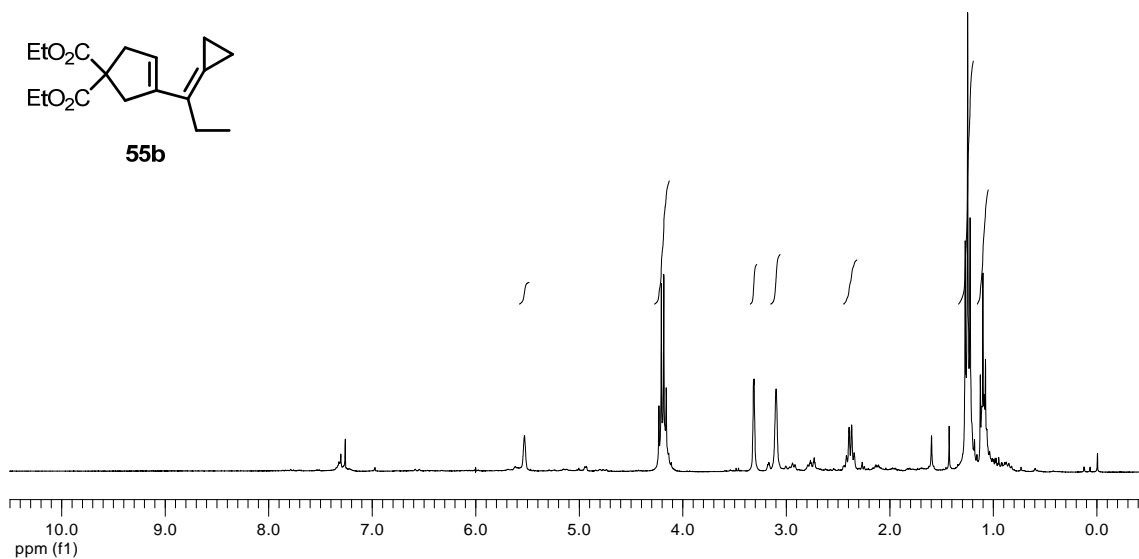
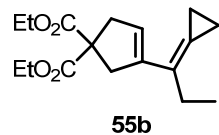


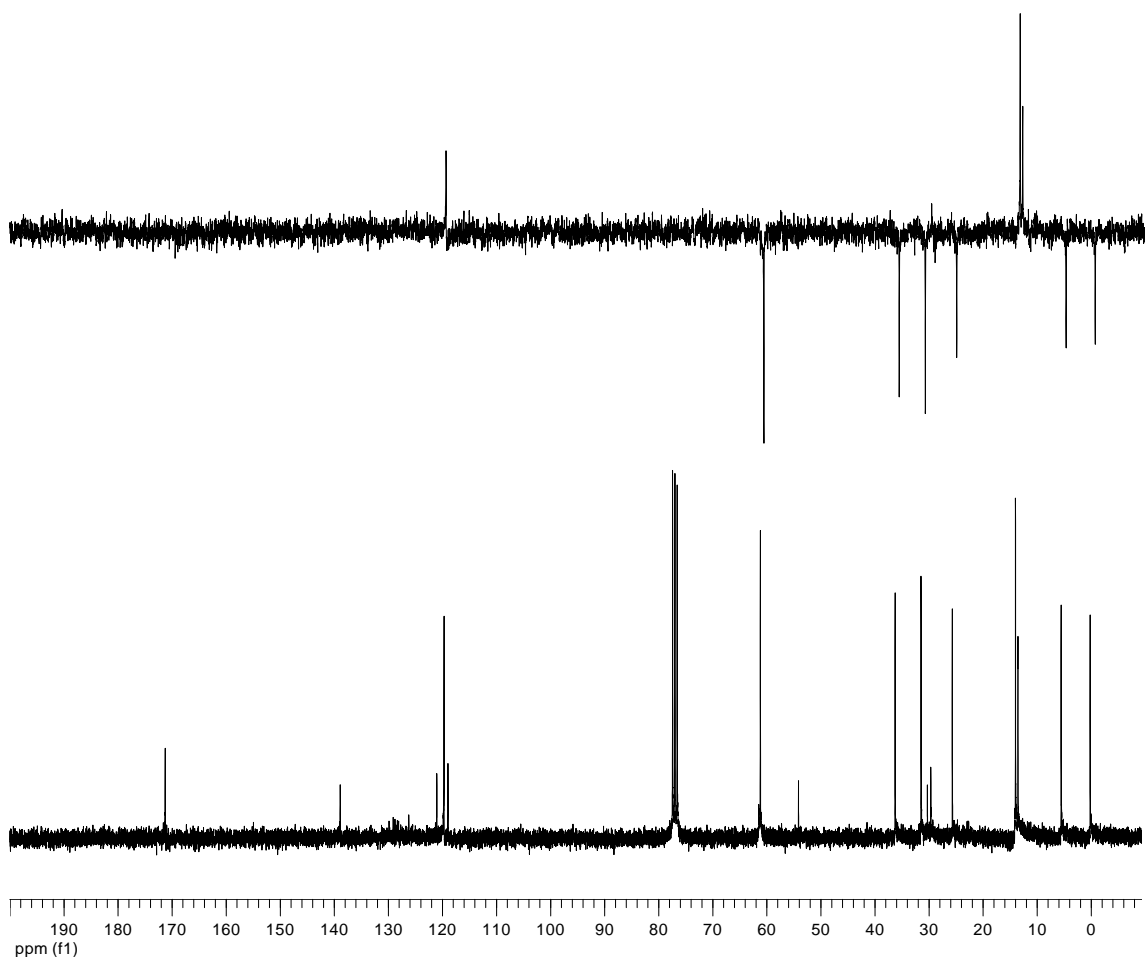
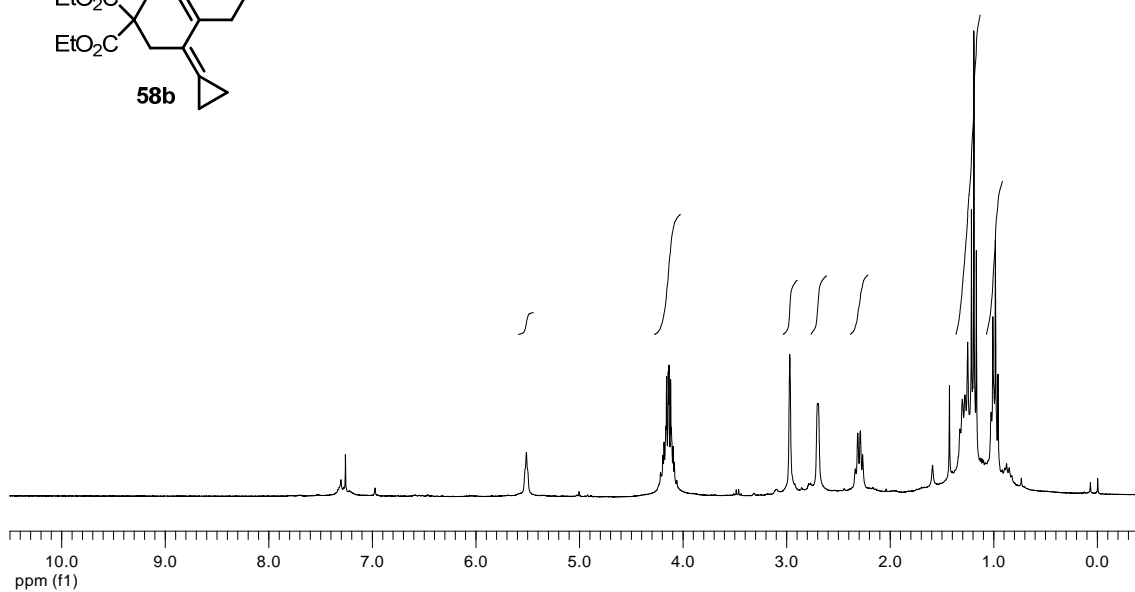
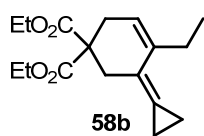
55a



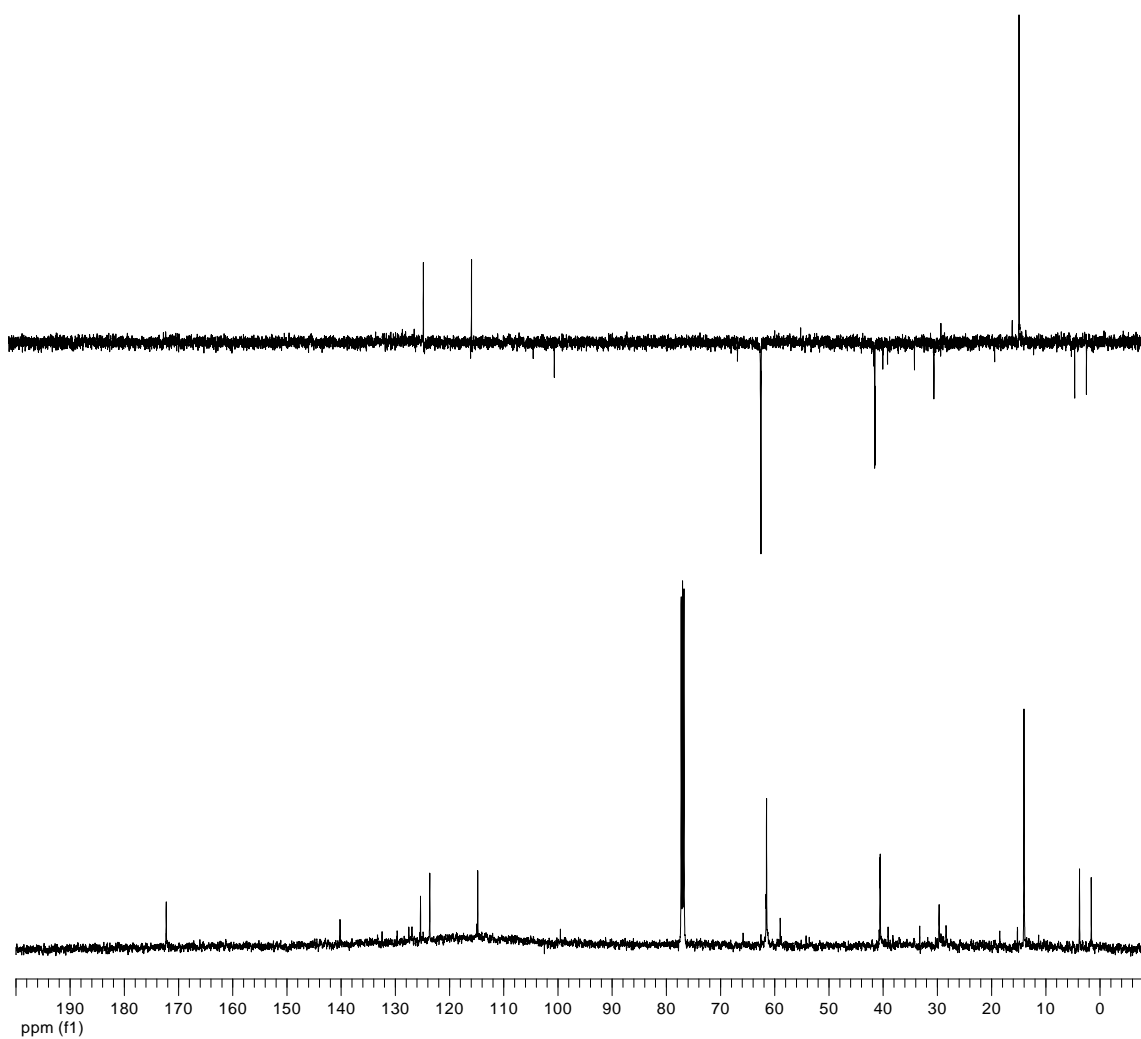
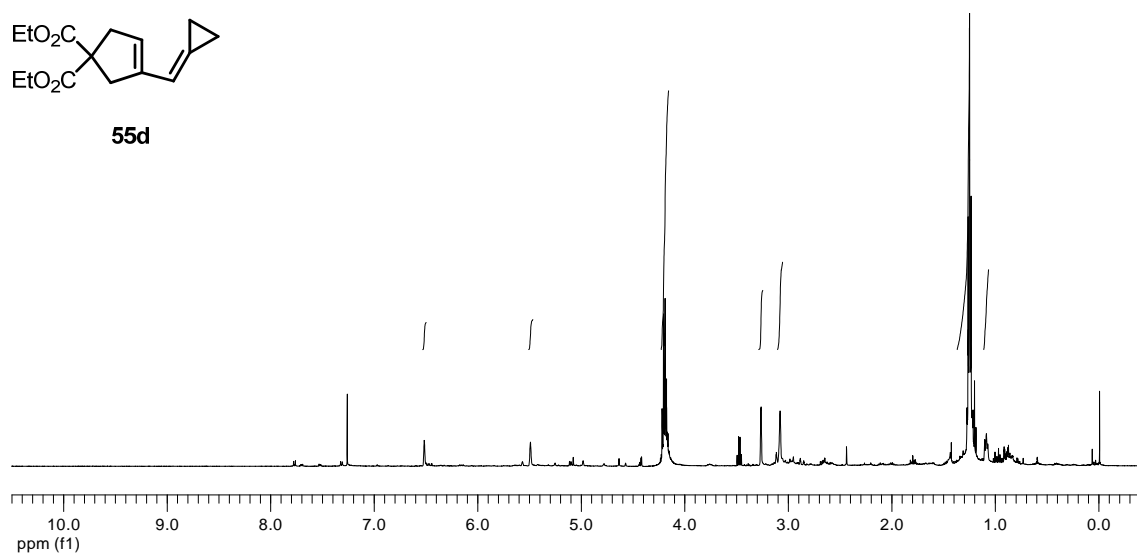
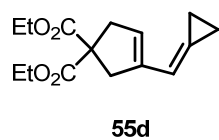


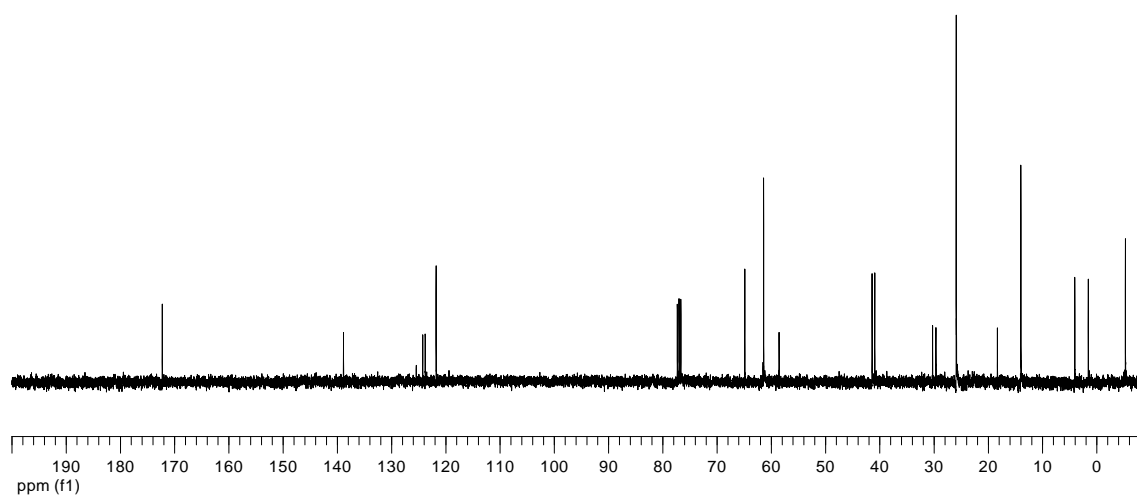
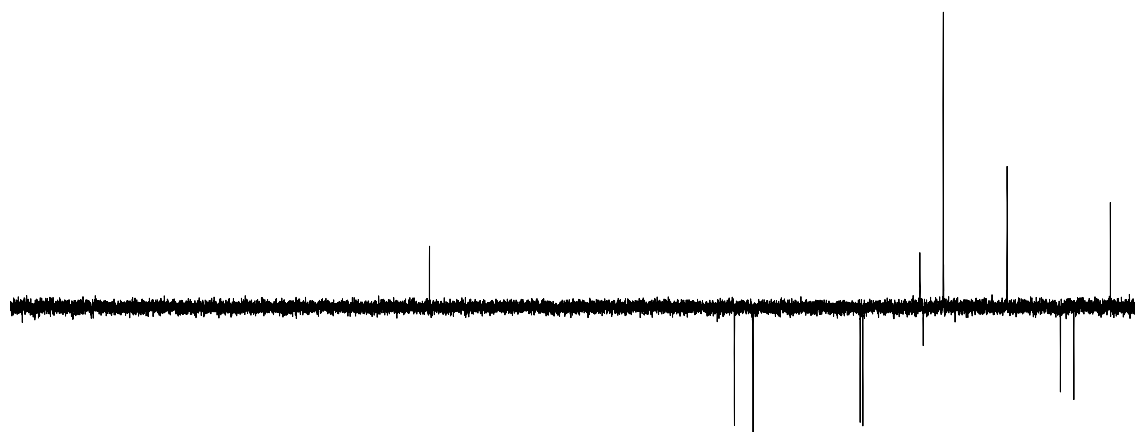
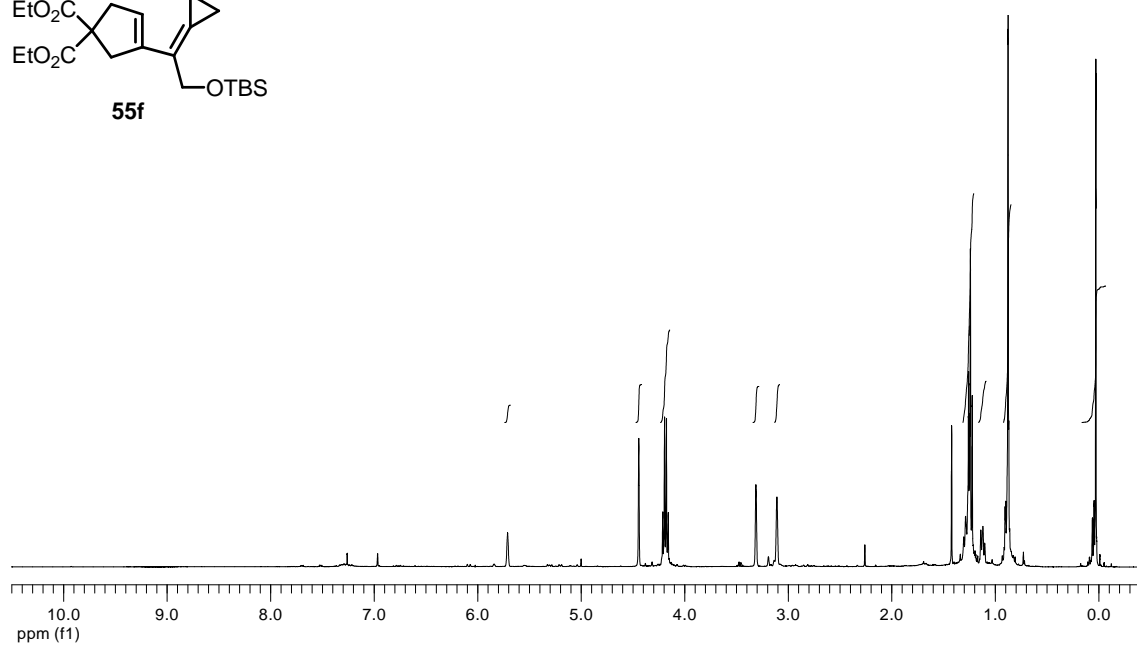
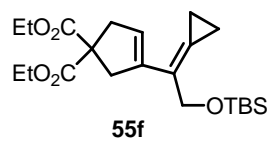
Espectros seleccionados



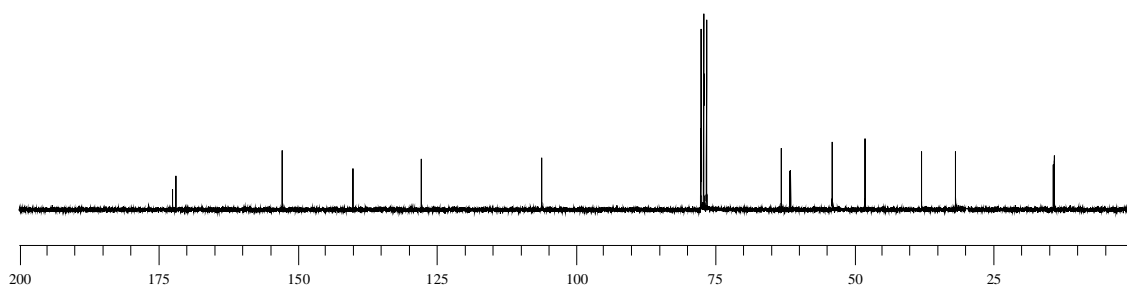
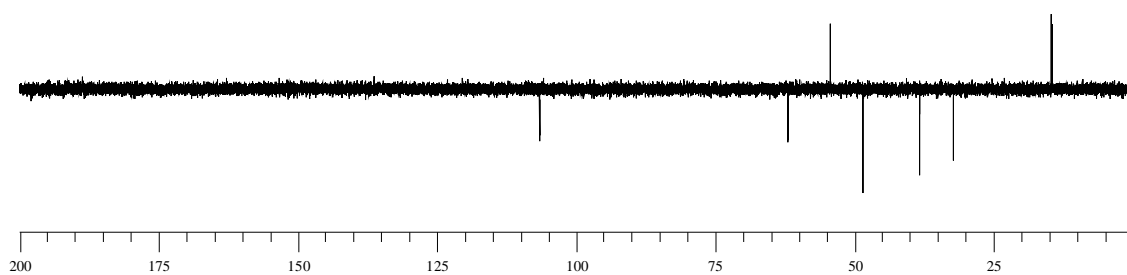
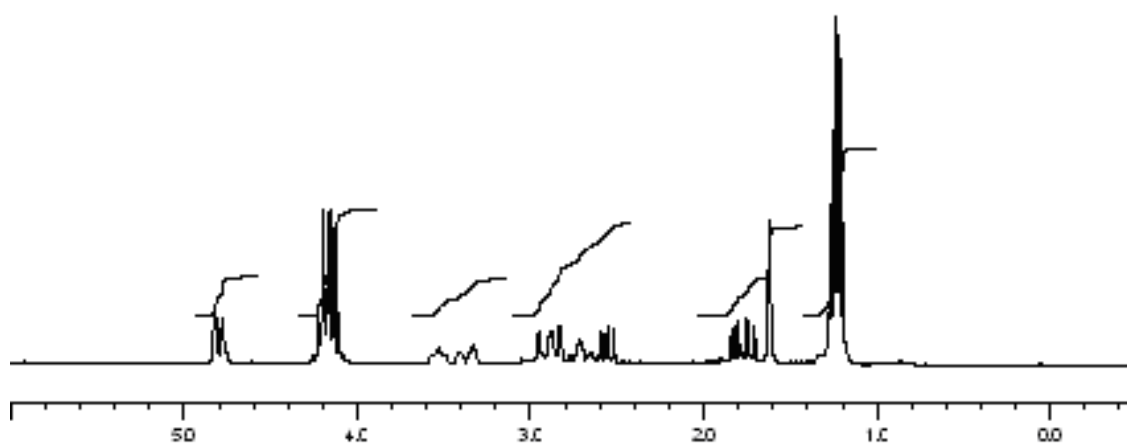
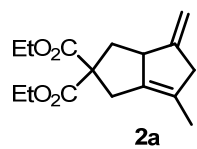


Espectros seleccionados



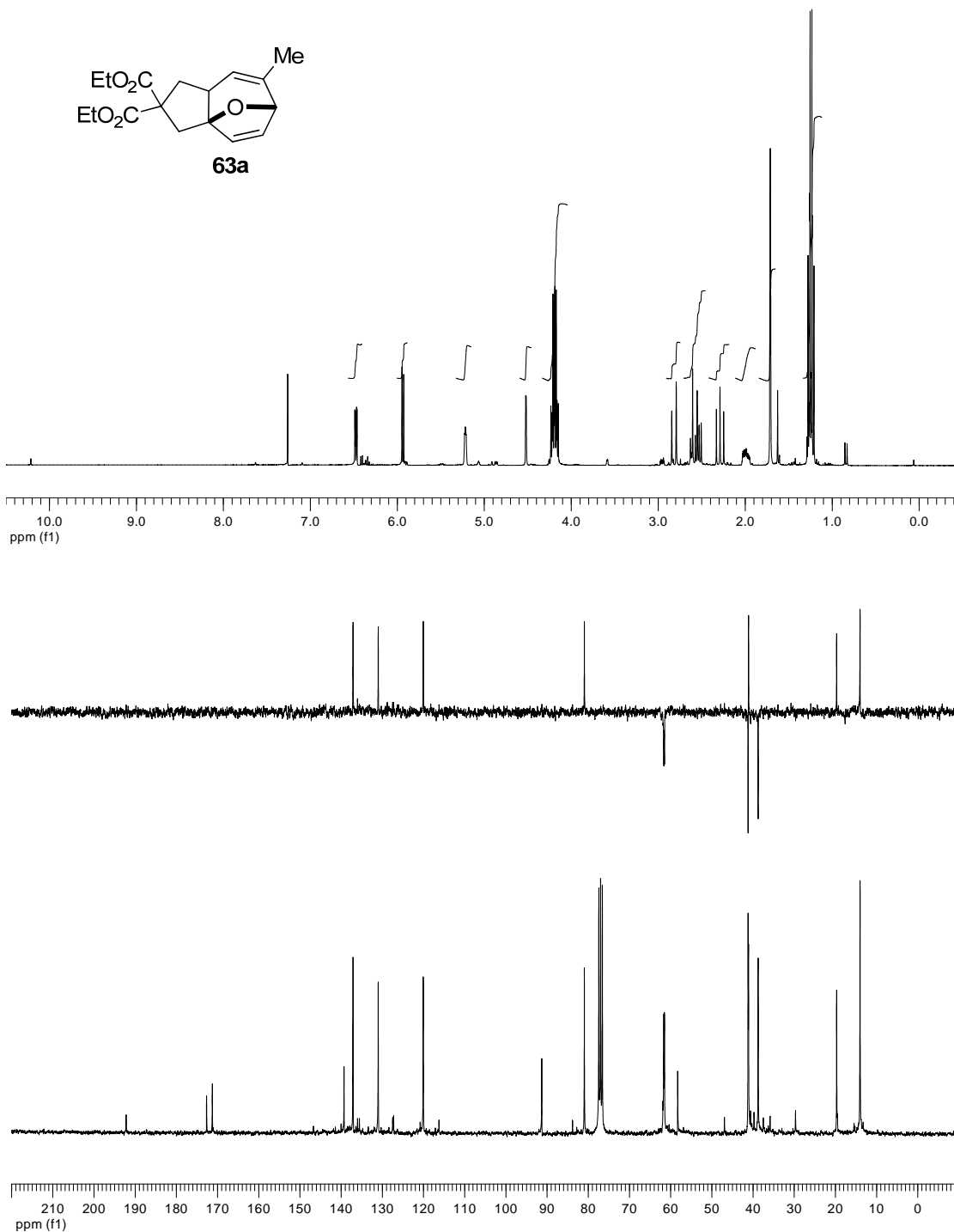


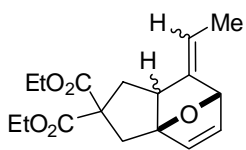
Espectros seleccionados



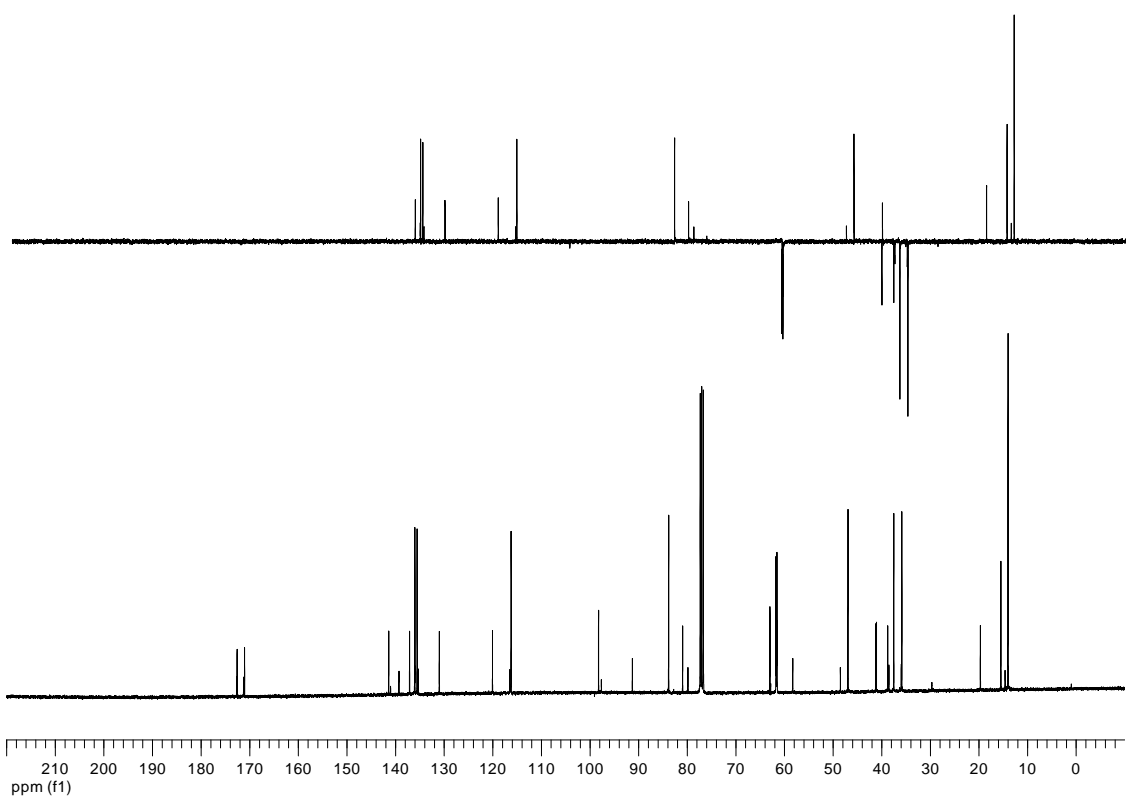
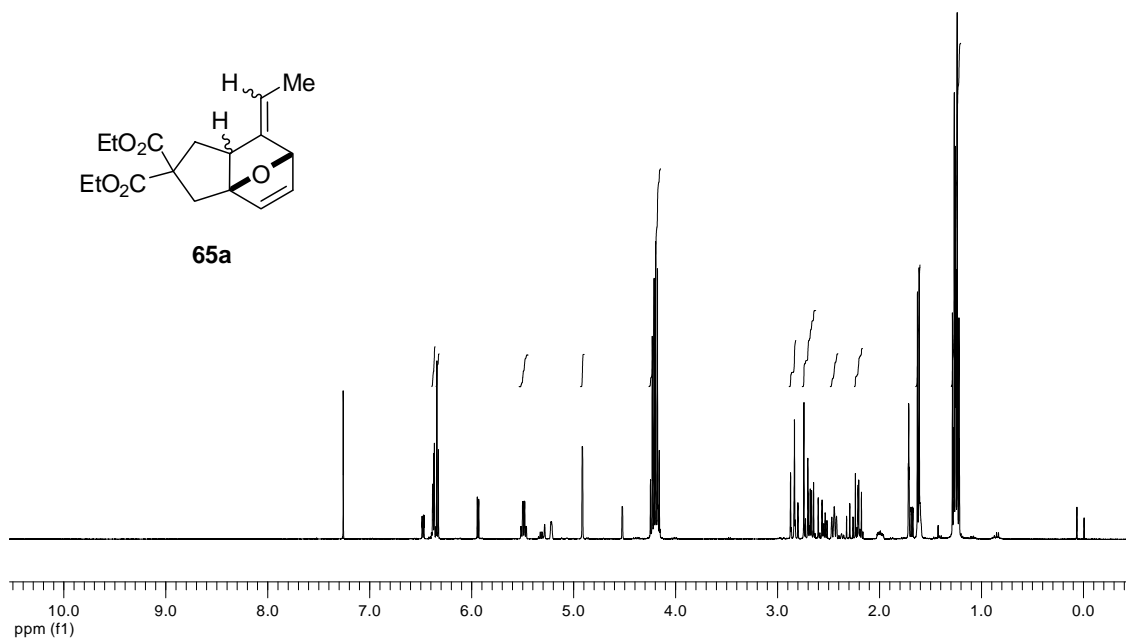
Espectros seleccionados del Capítulo III

1. Espectros seleccionados relacionados con la reacción de cicloadición [4C+3C]

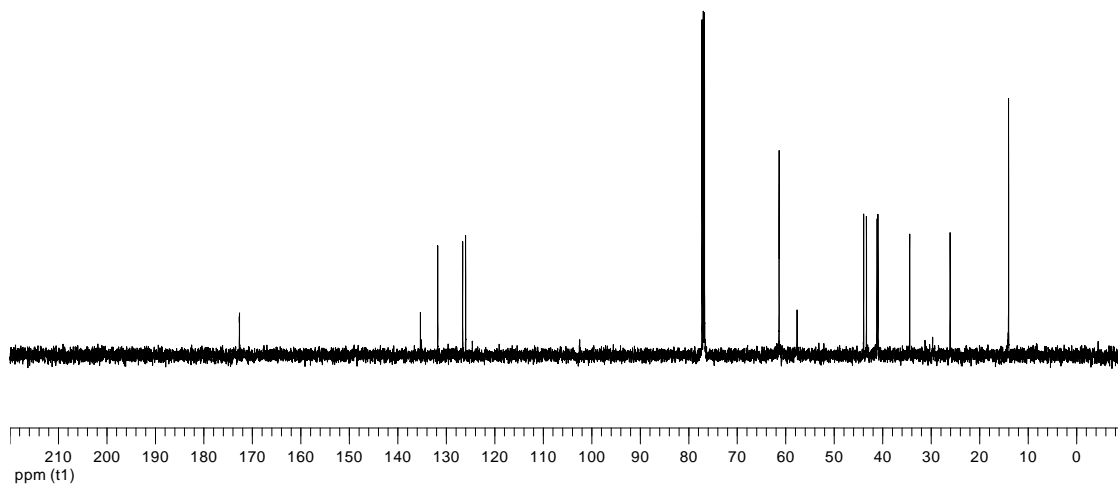
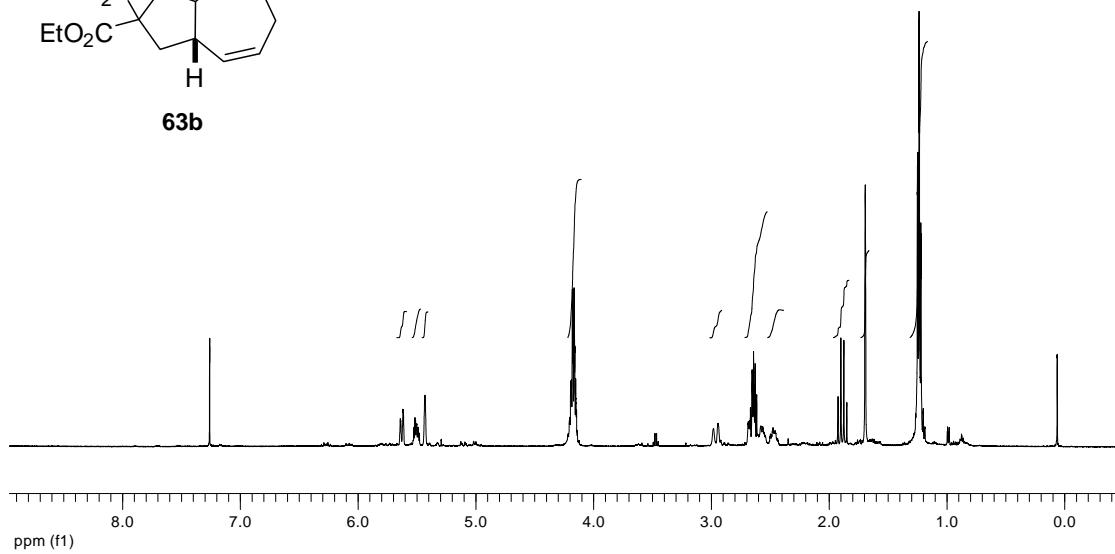
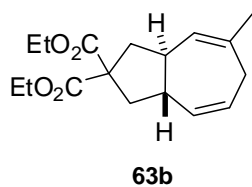




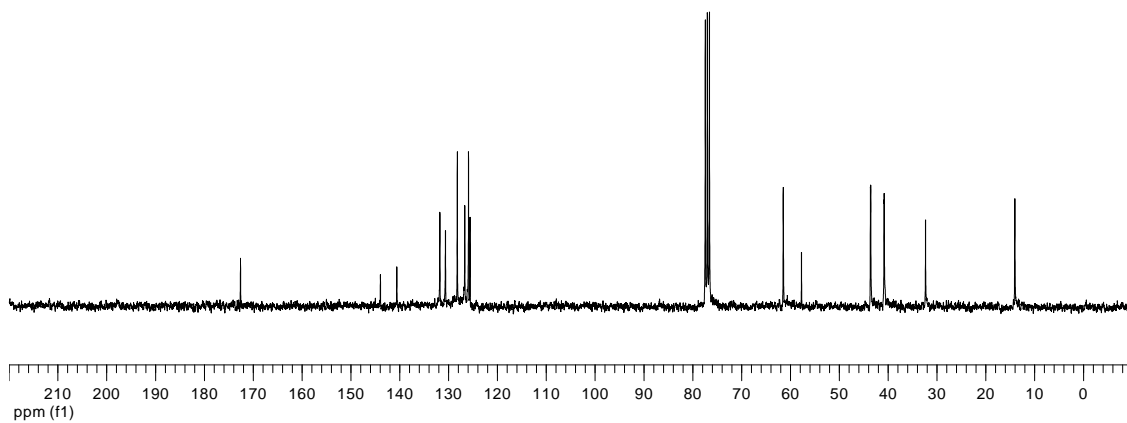
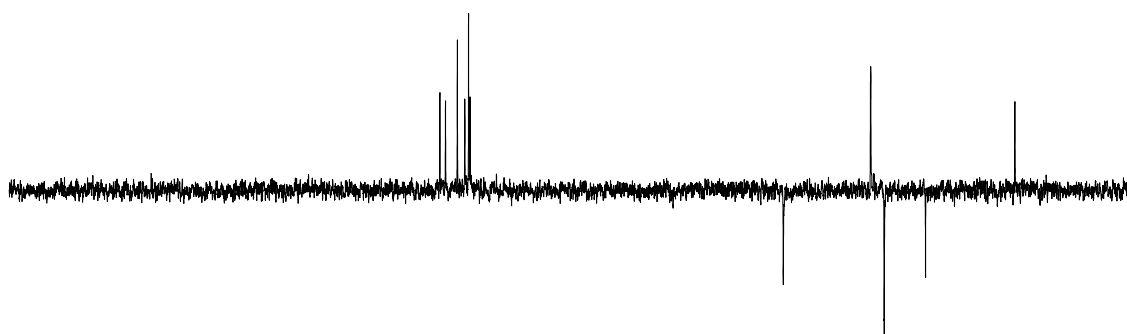
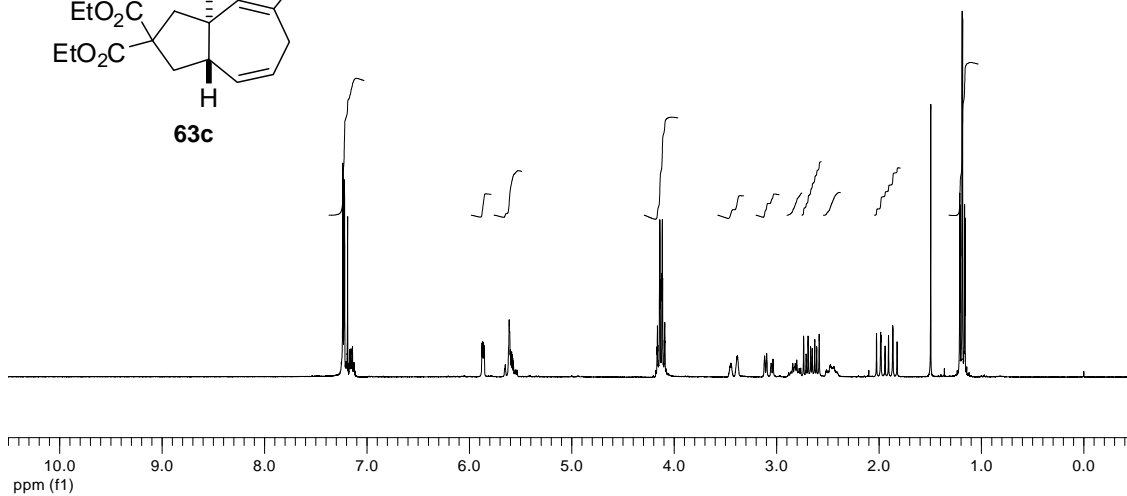
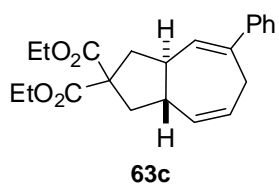
65a



Espectros seleccionados

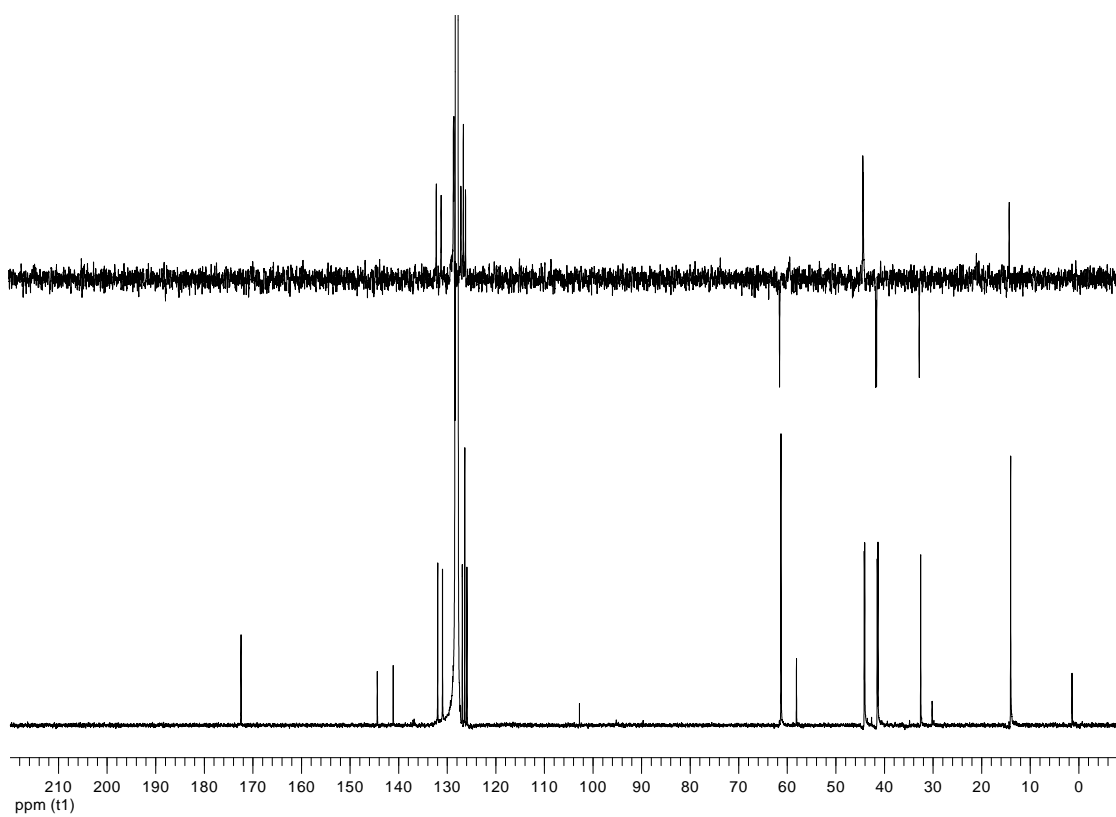
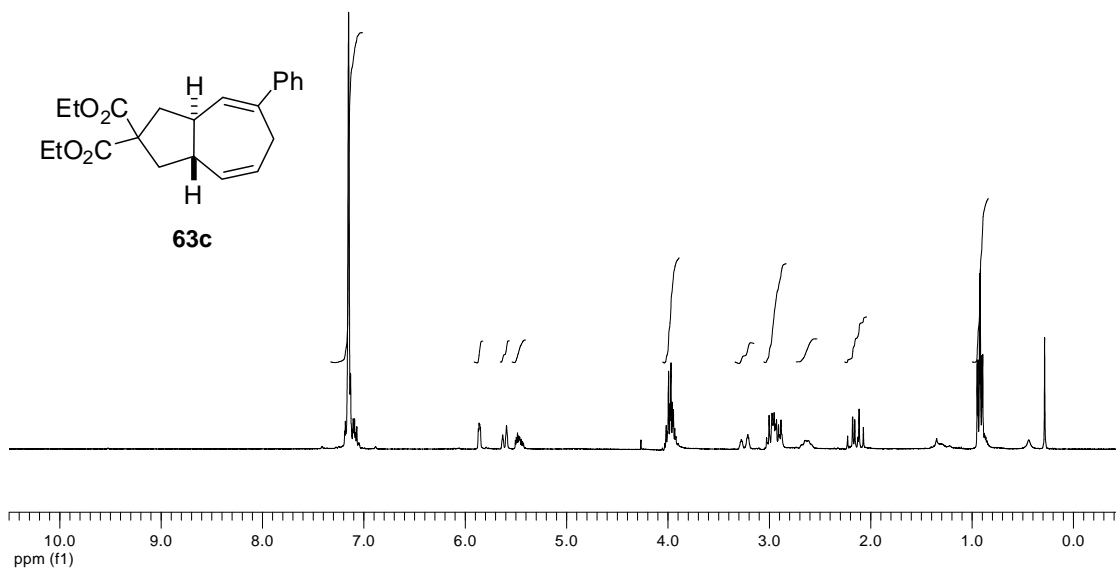


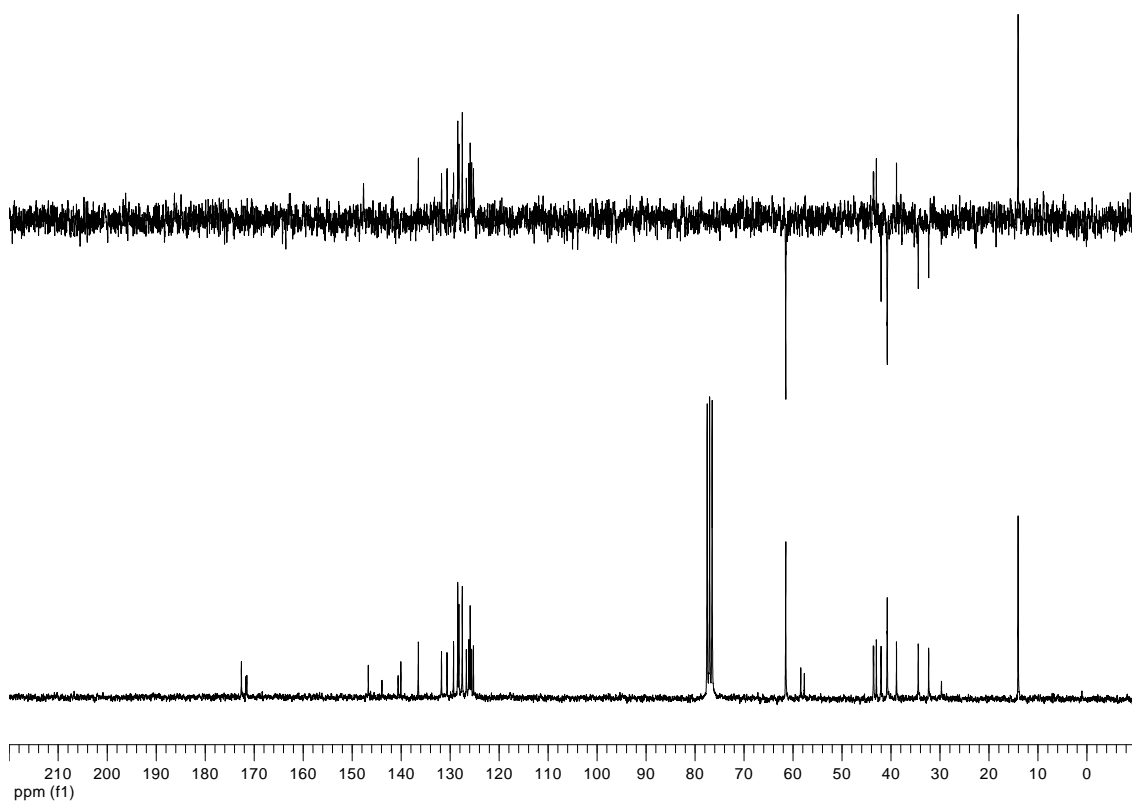
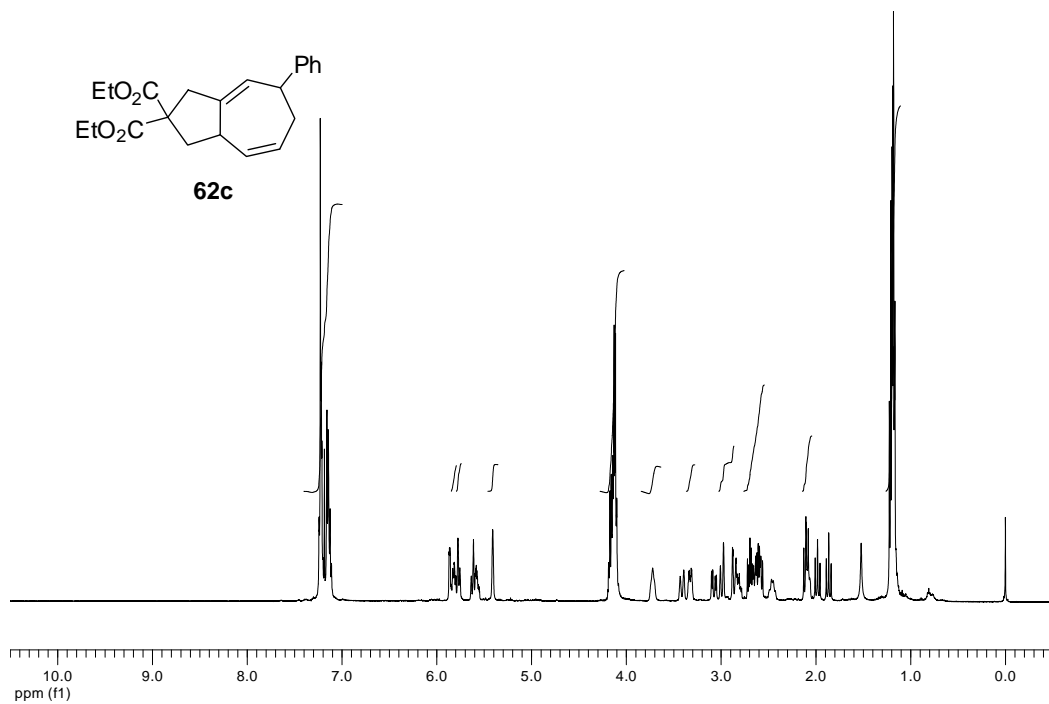
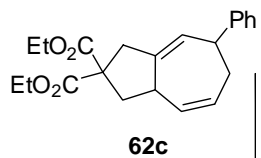
Cl₃CD



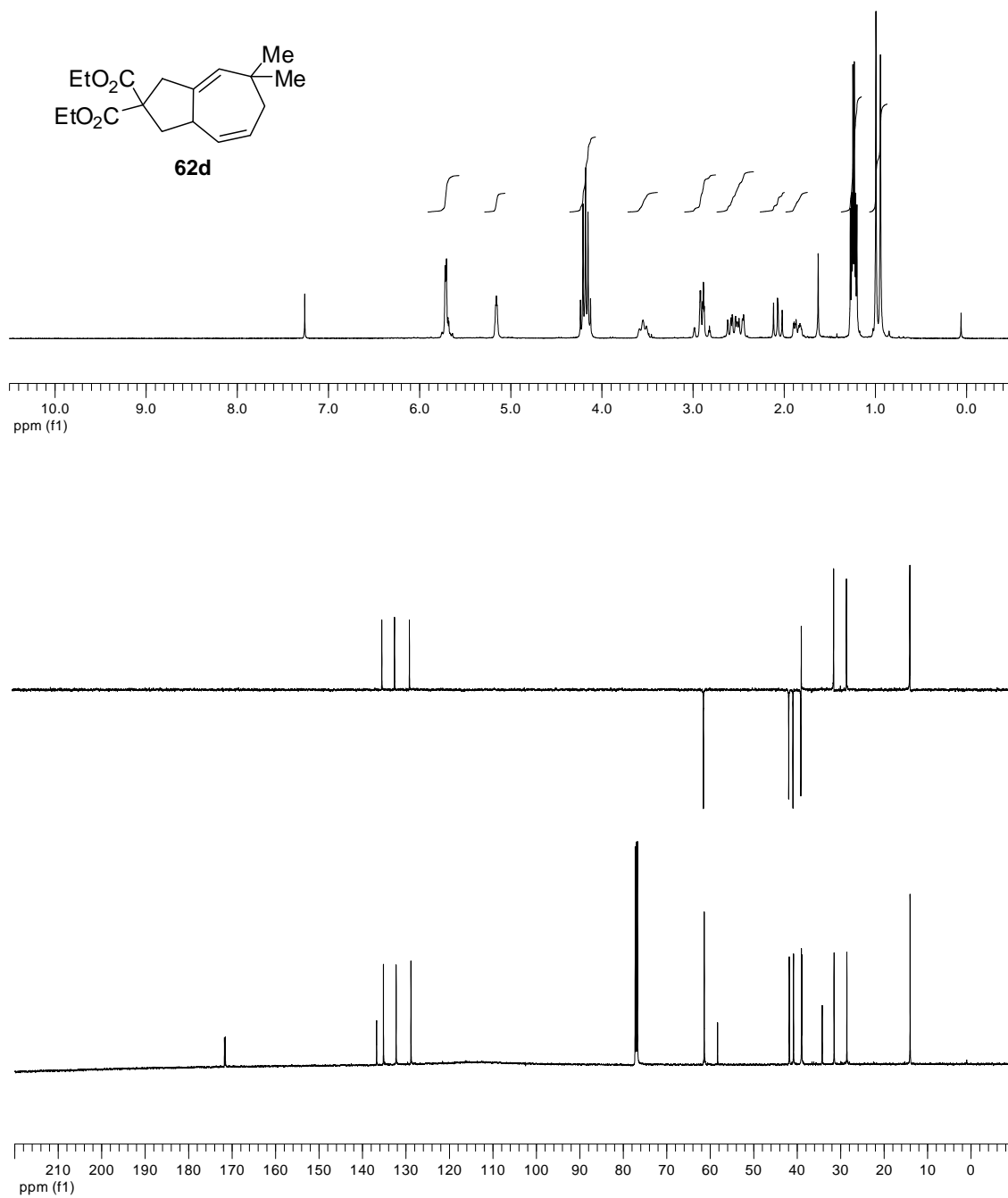
Espectros seleccionados

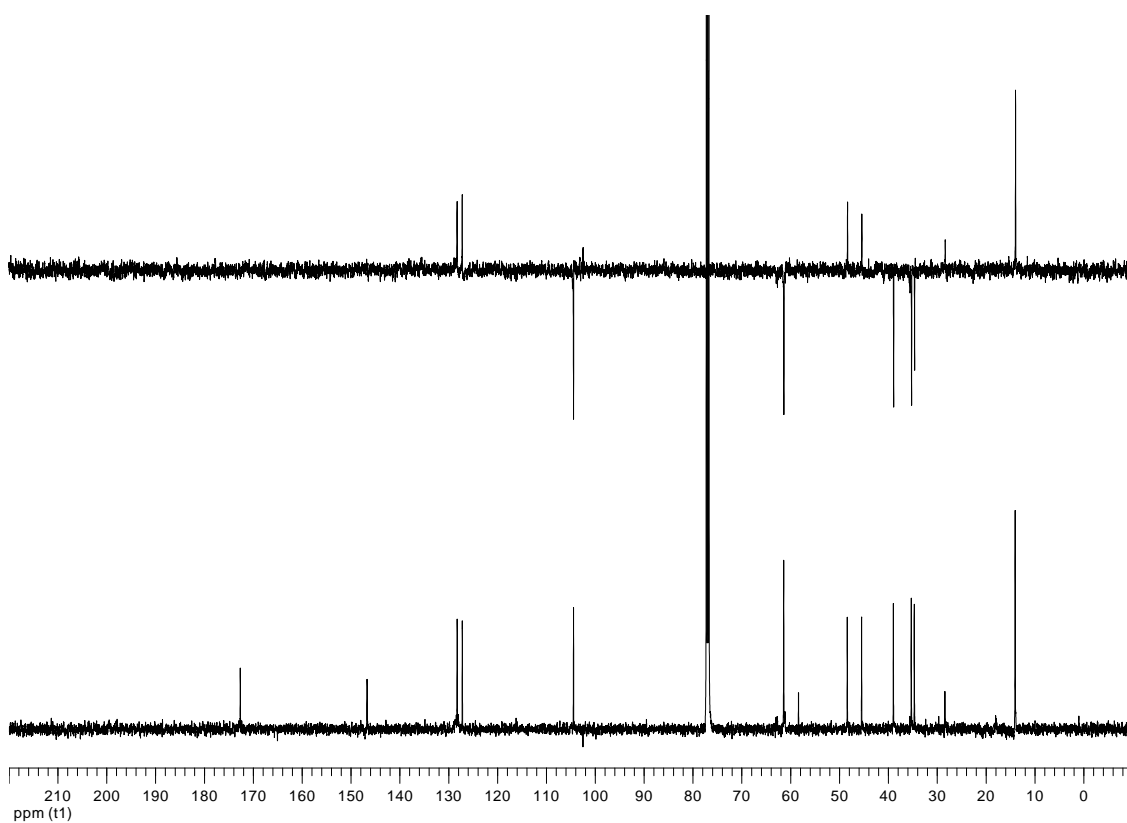
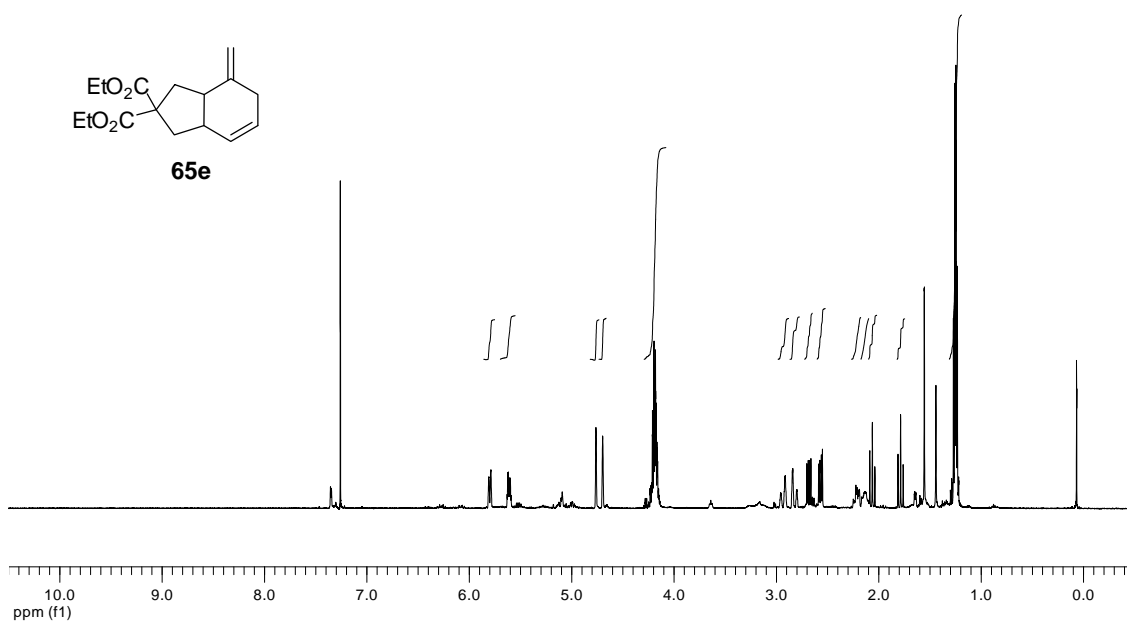
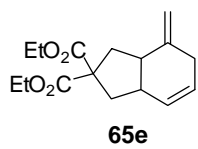
C₆D₆





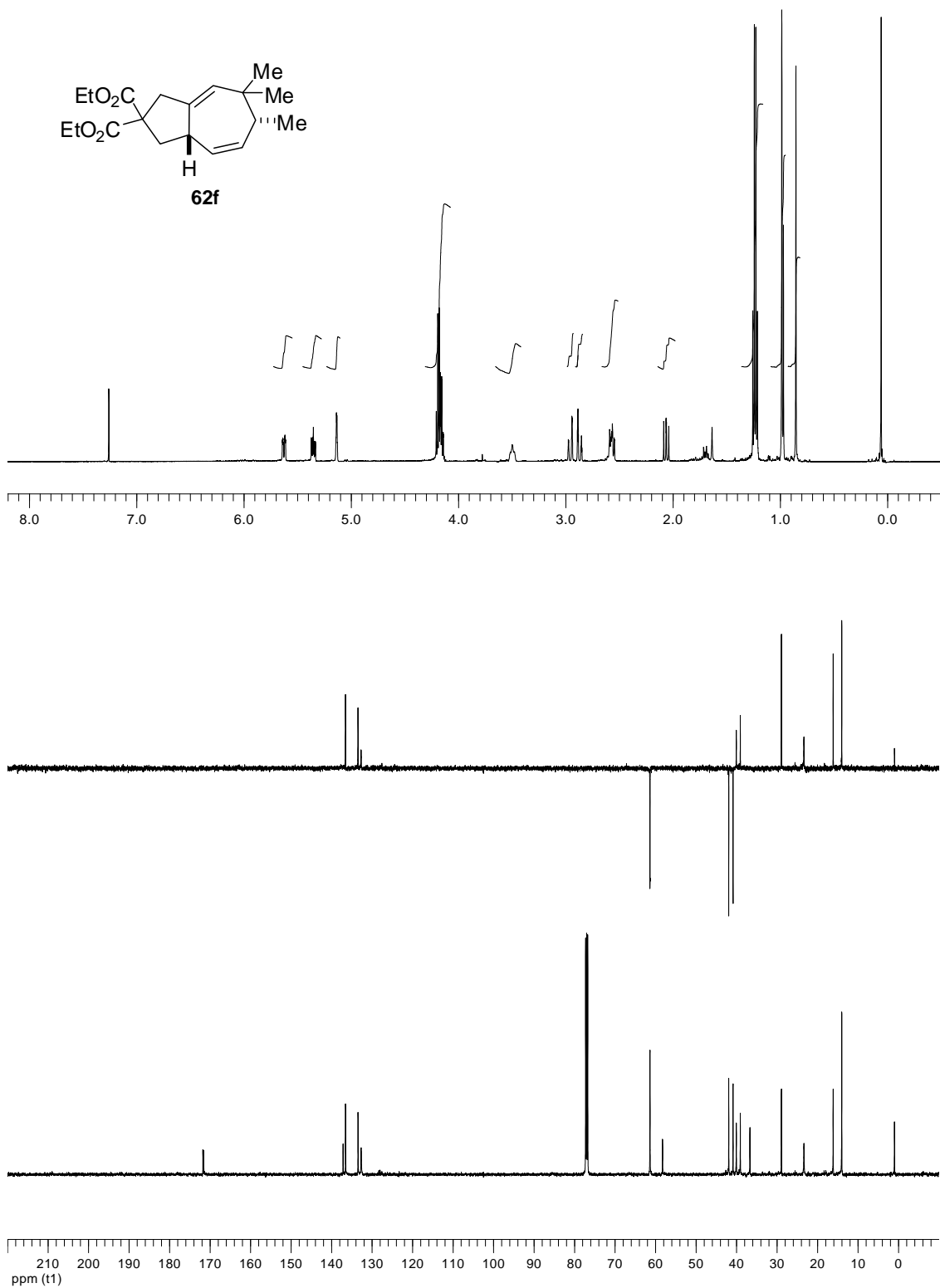
Espectros seleccionados



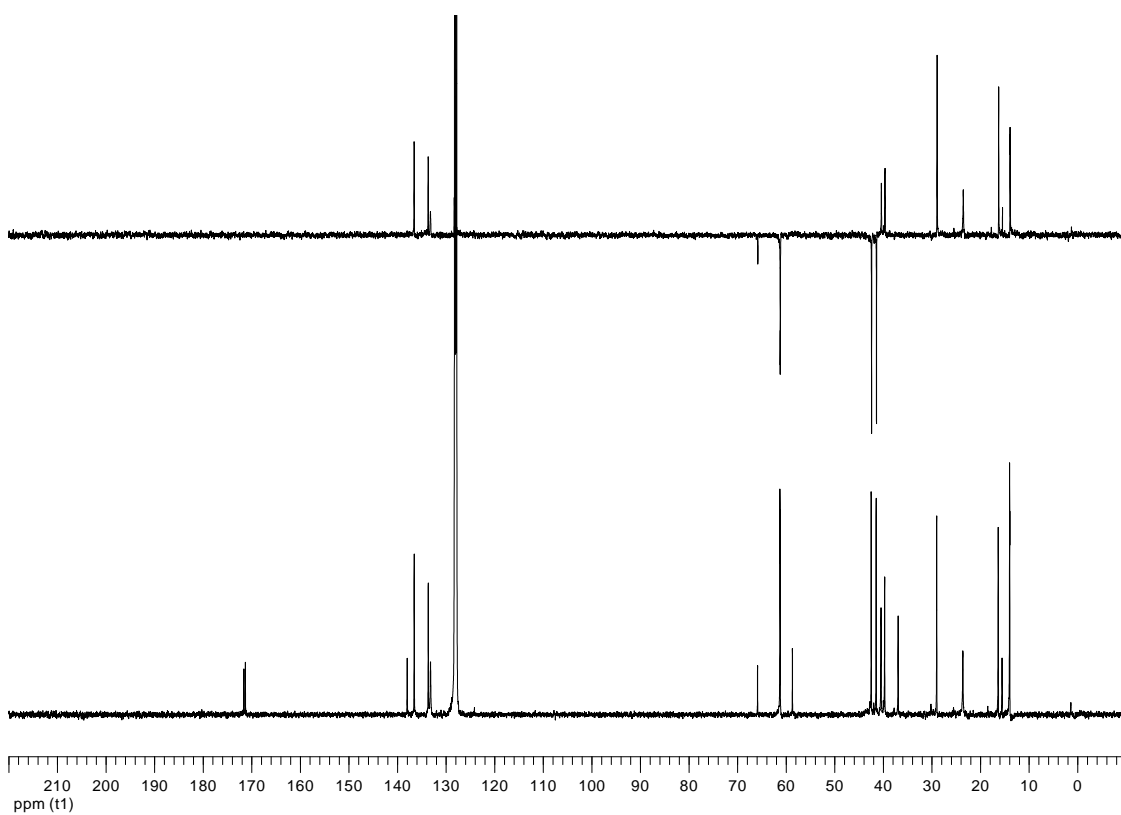
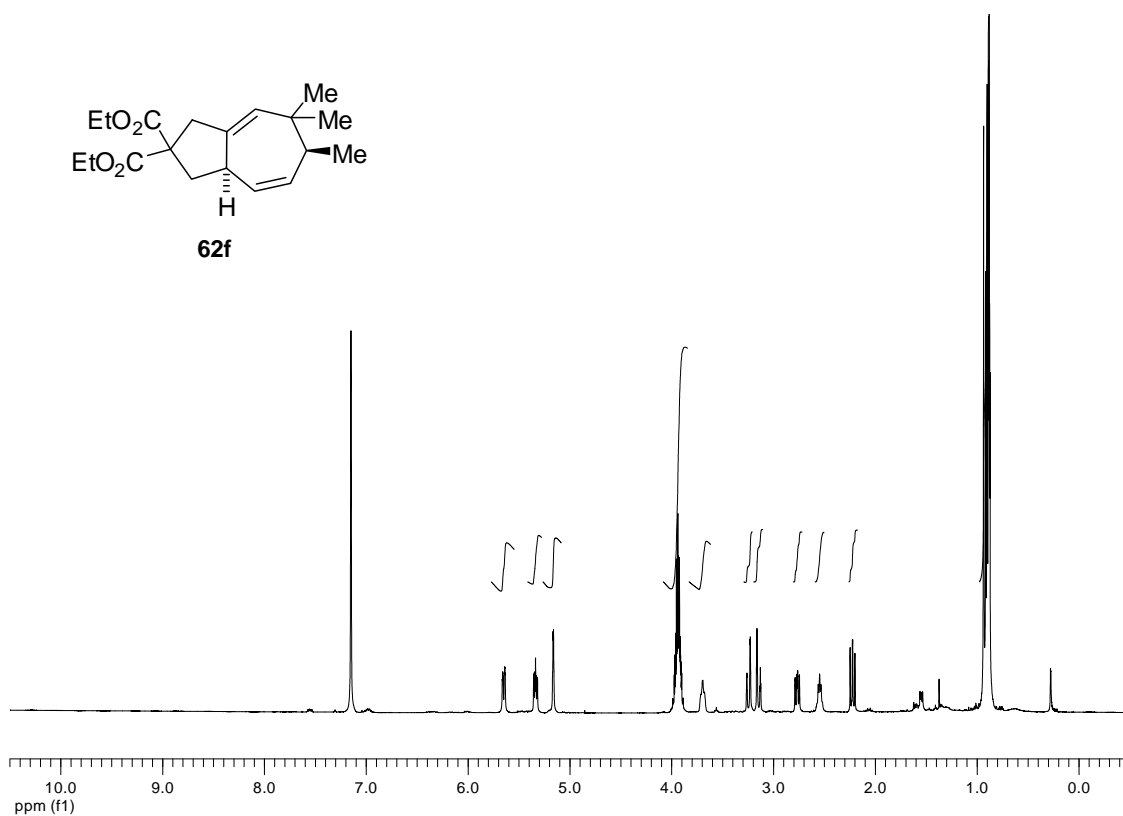
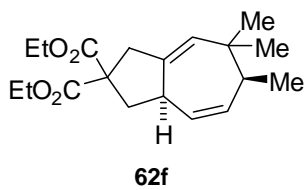


Espectros seleccionados

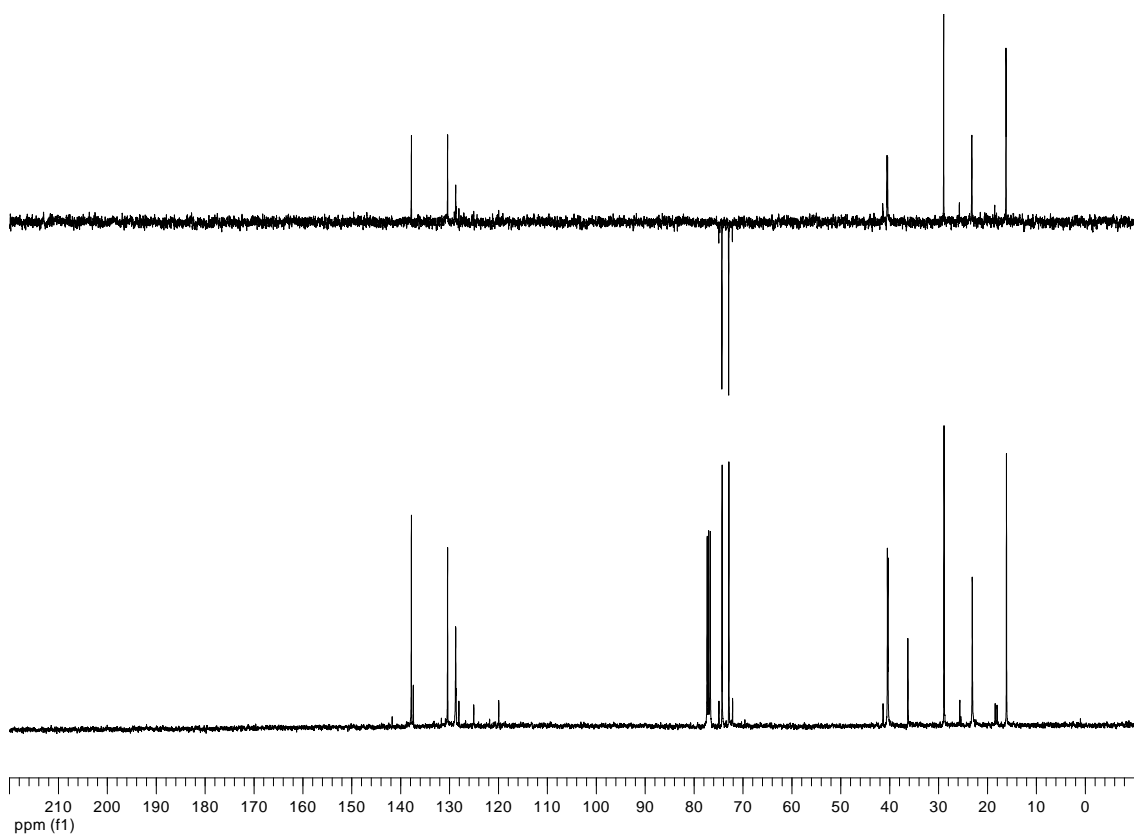
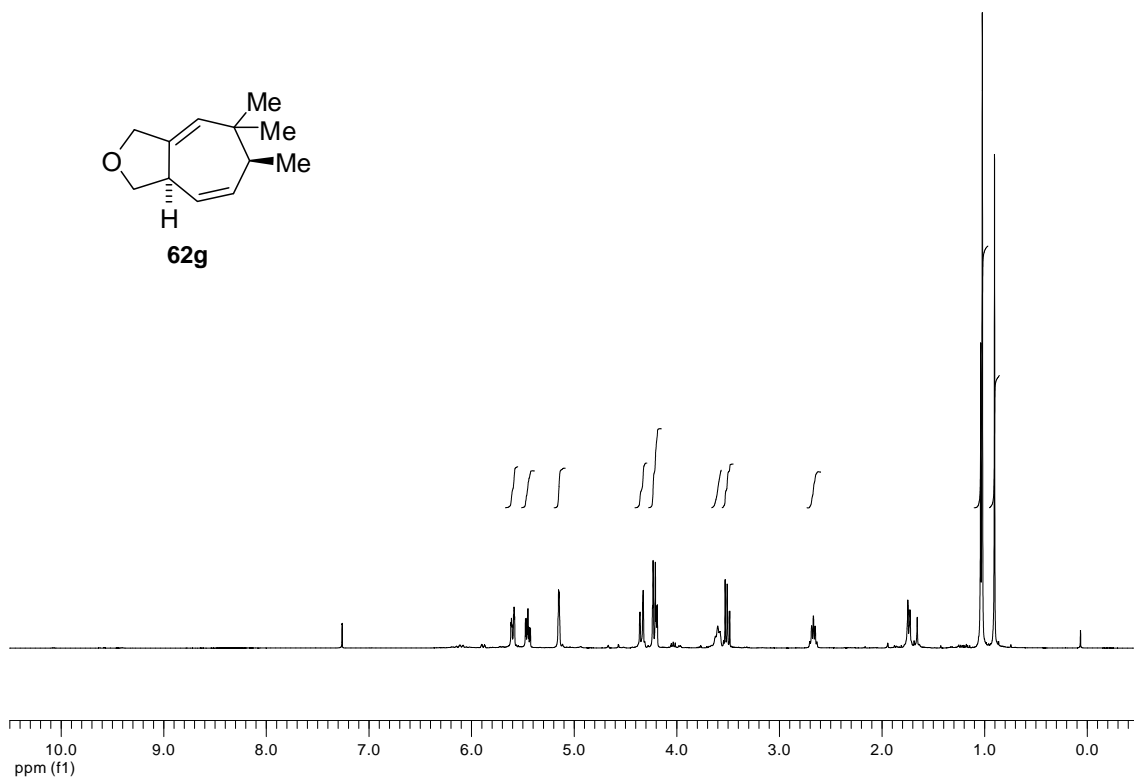
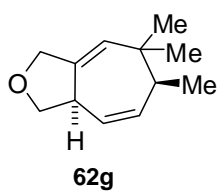
CDCl₃

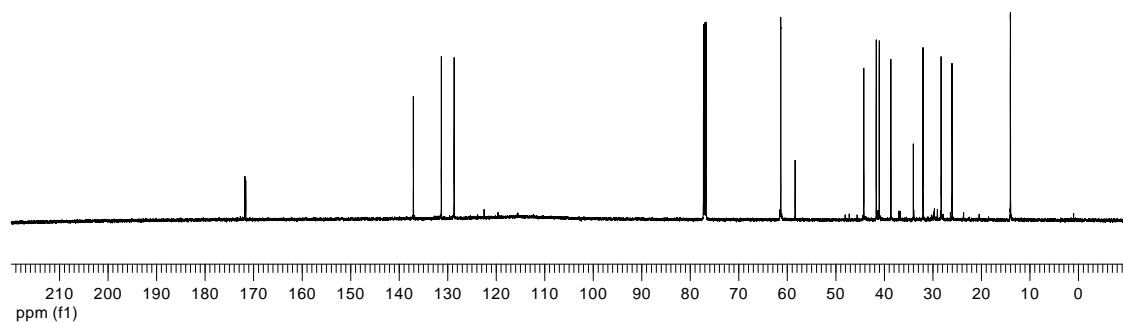
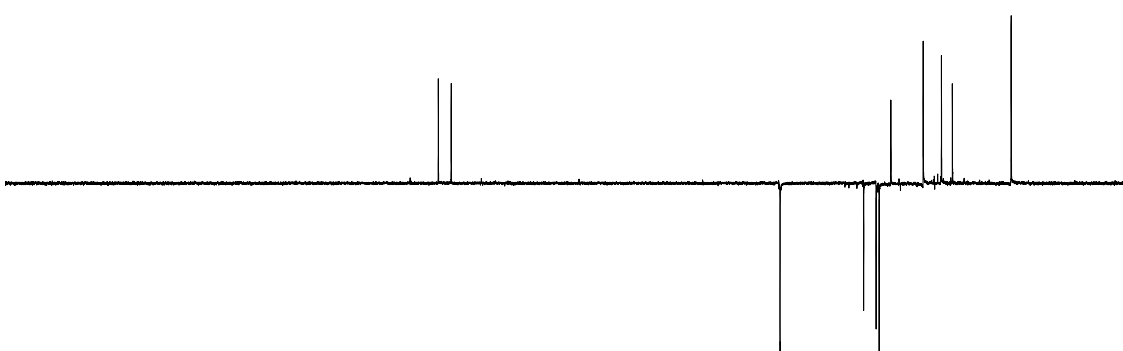
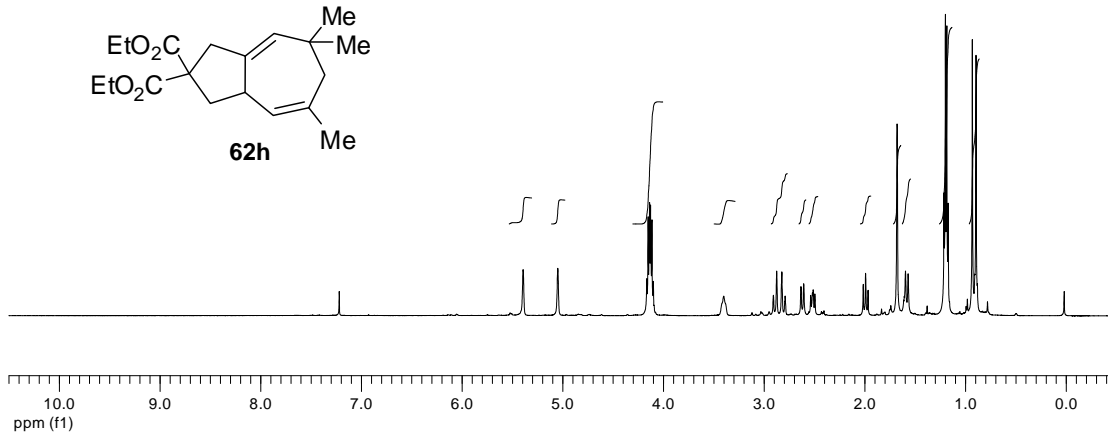
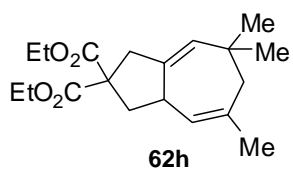


C₆D₆

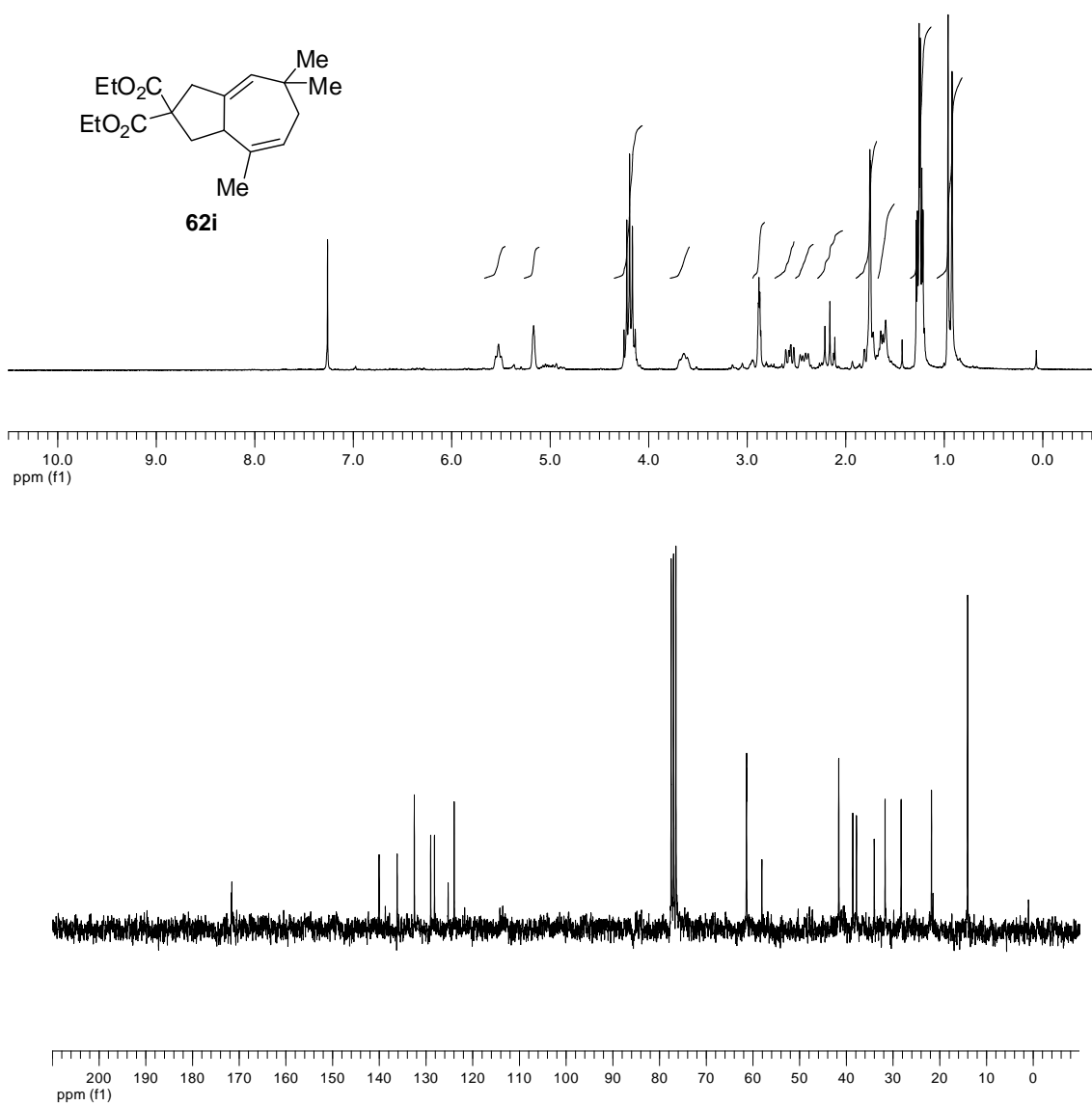


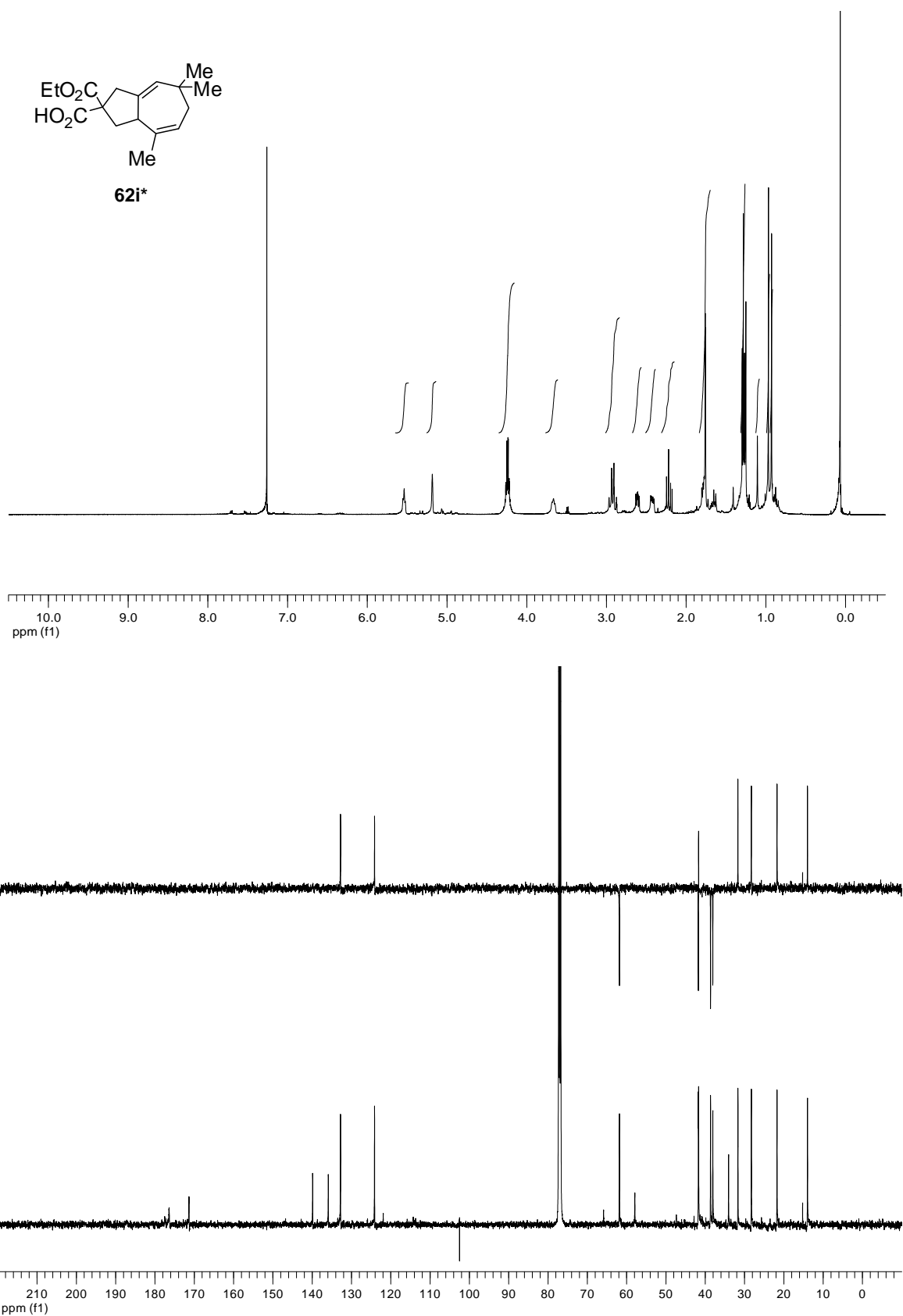
Espectros seleccionados



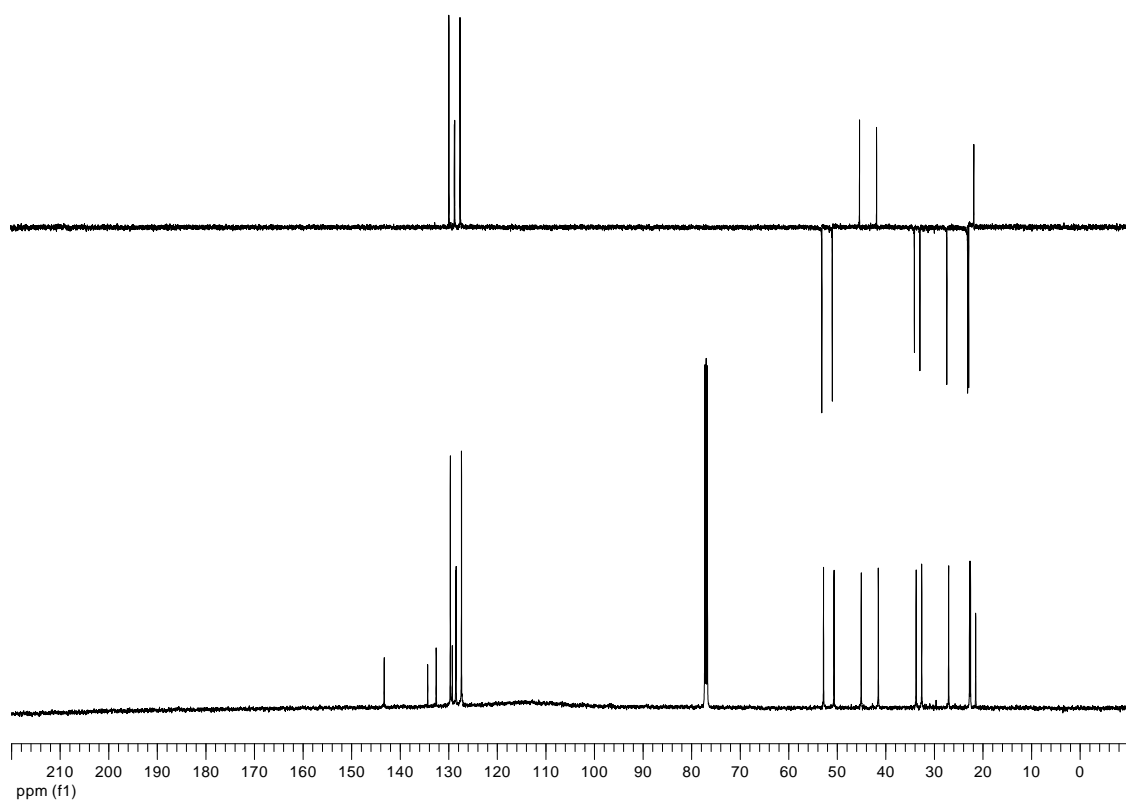
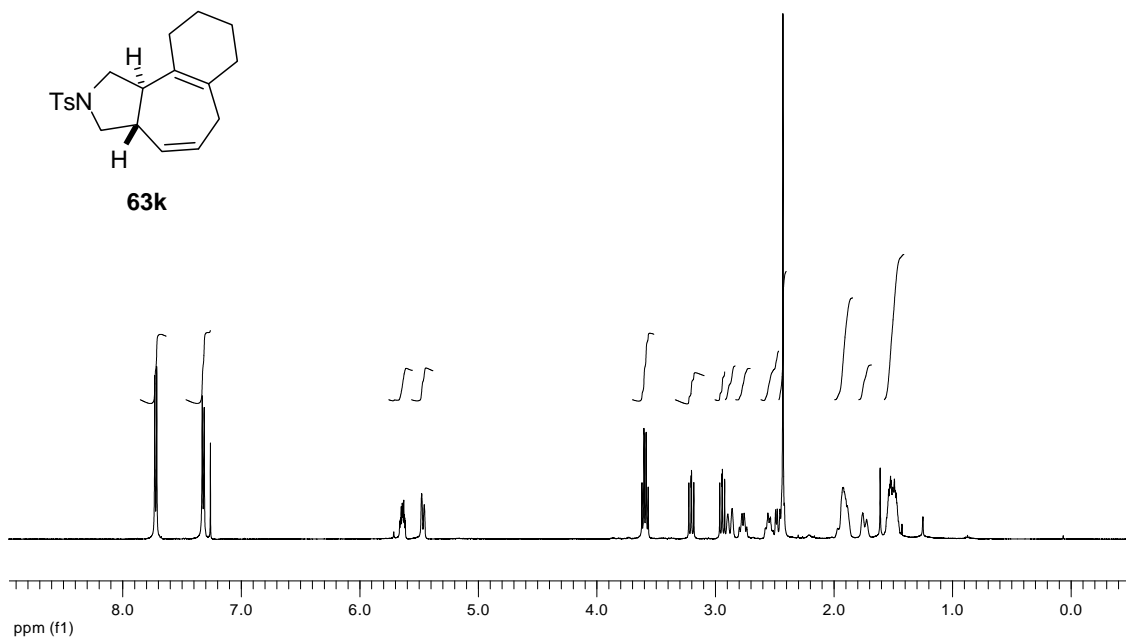
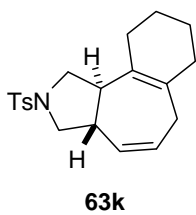


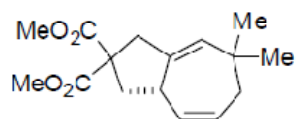
Espectros seleccionados



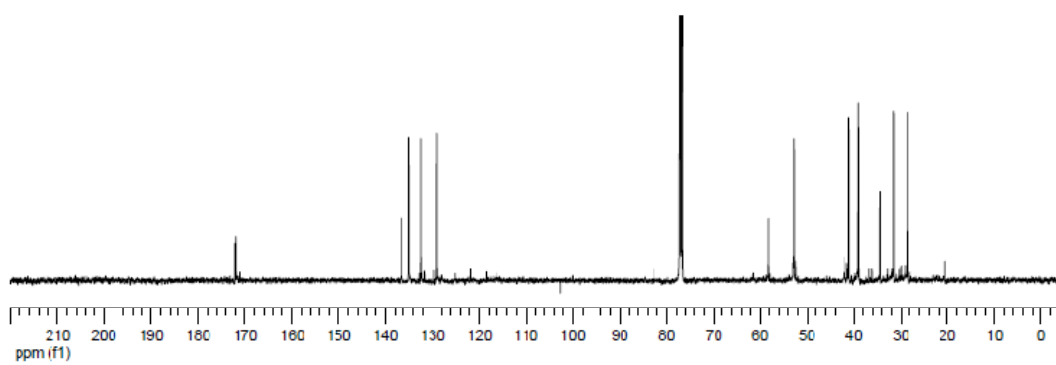
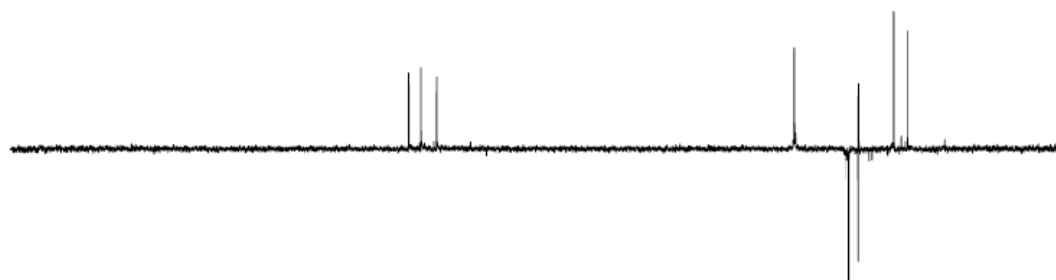
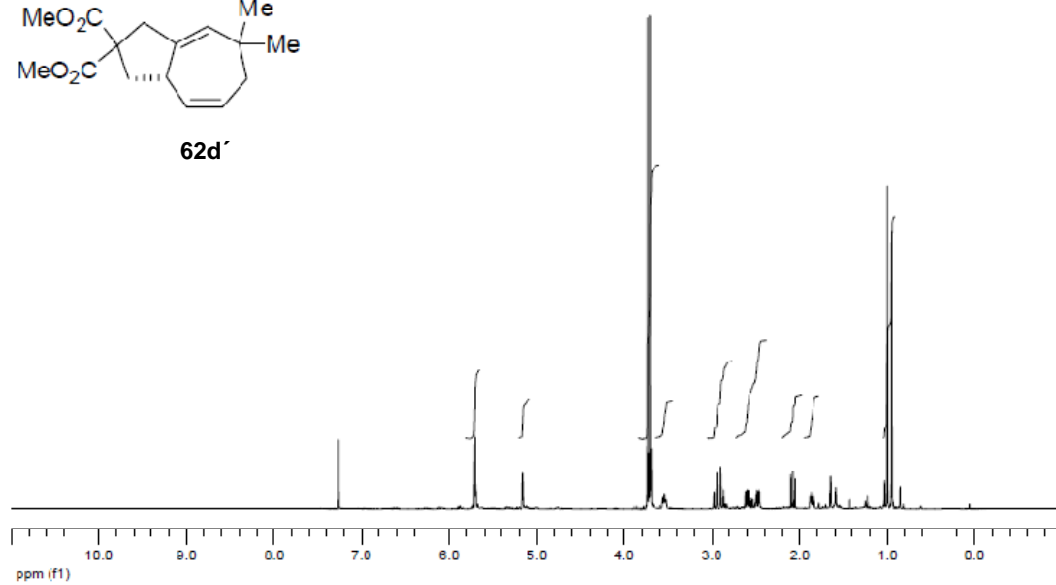


Espectros seleccionados

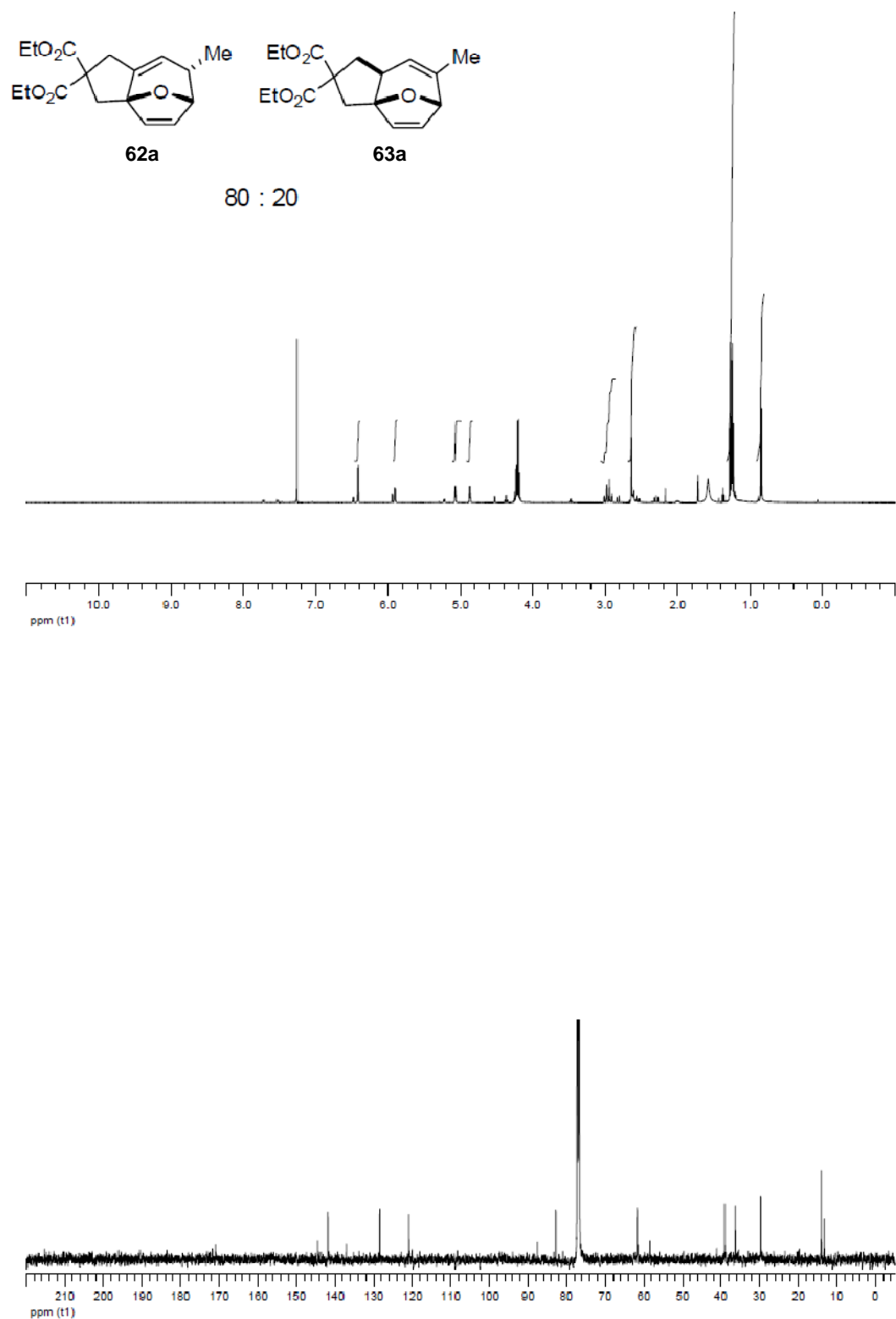


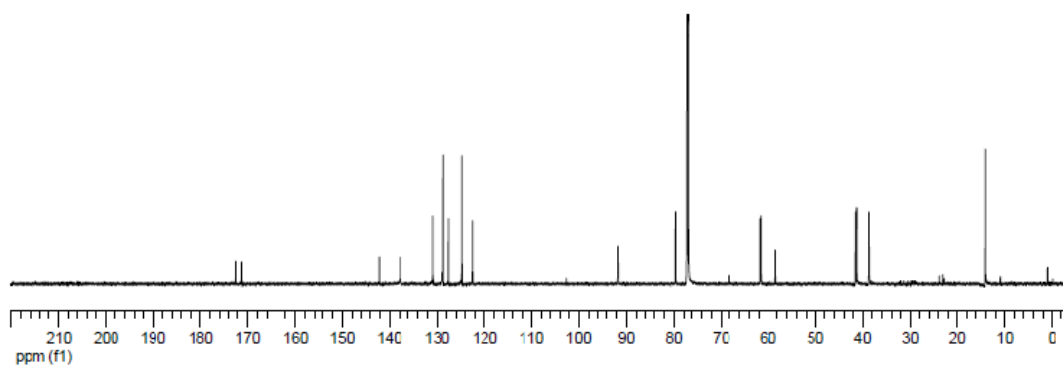
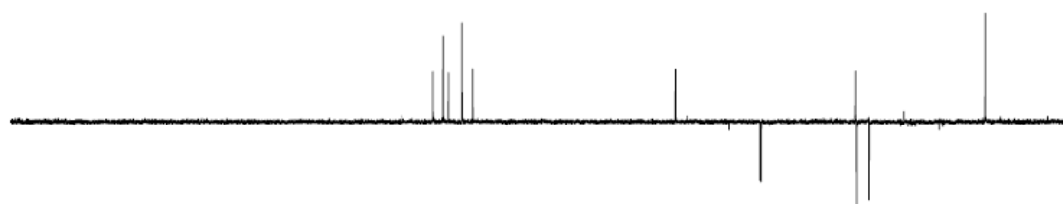
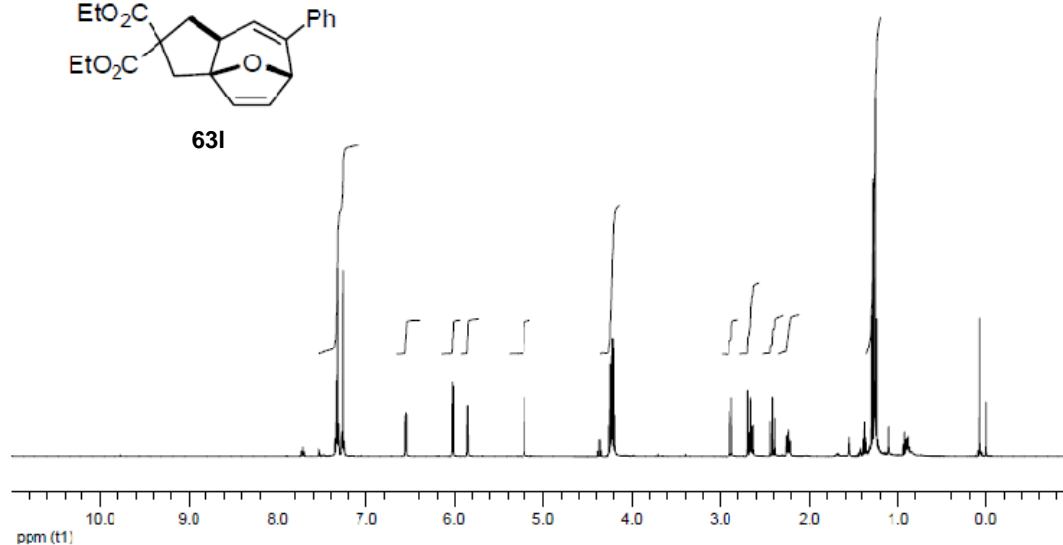
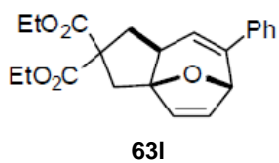


62d'

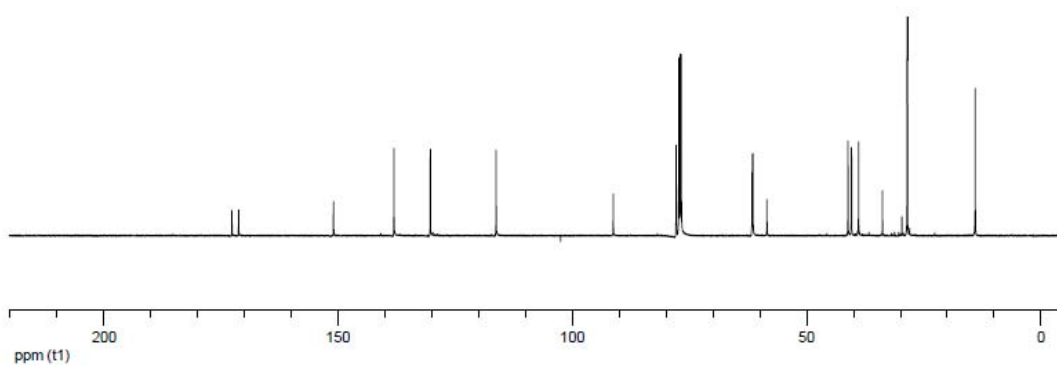
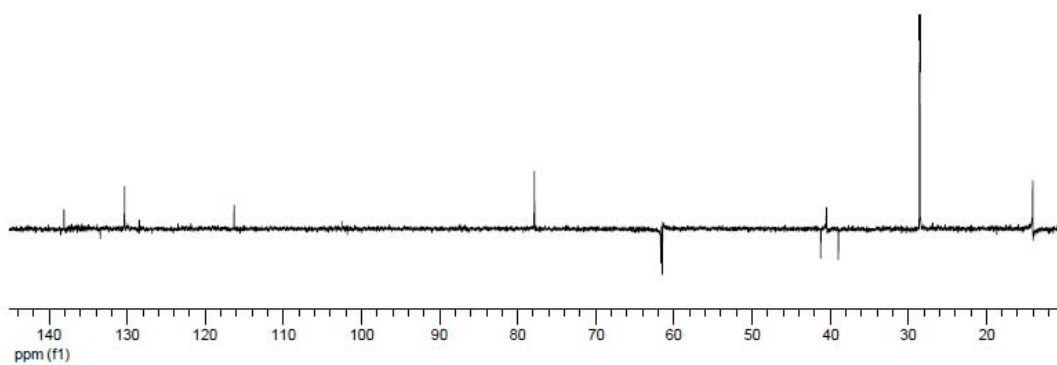
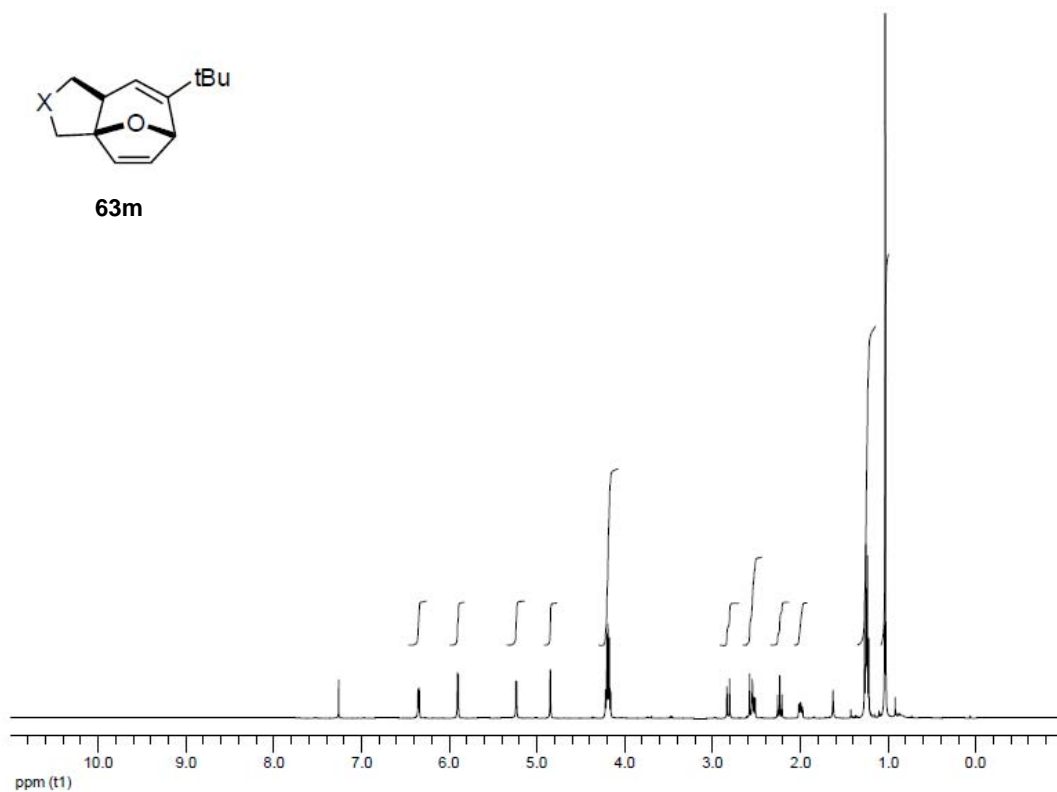
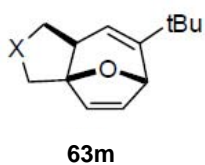


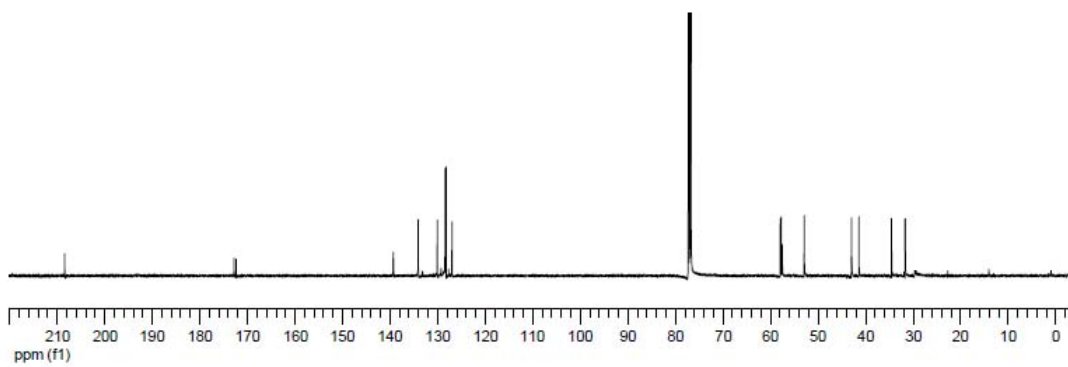
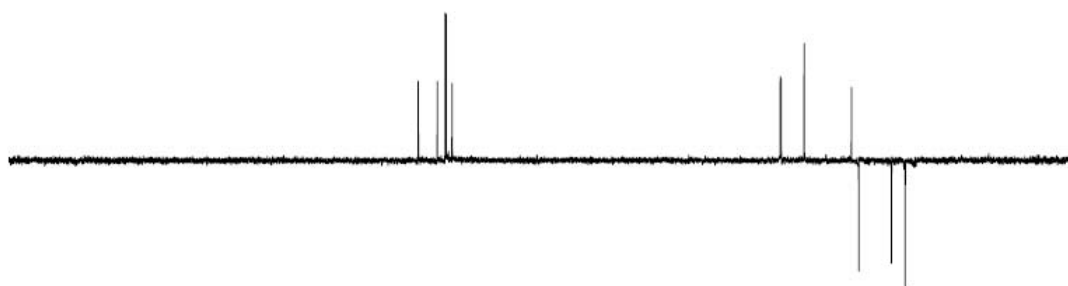
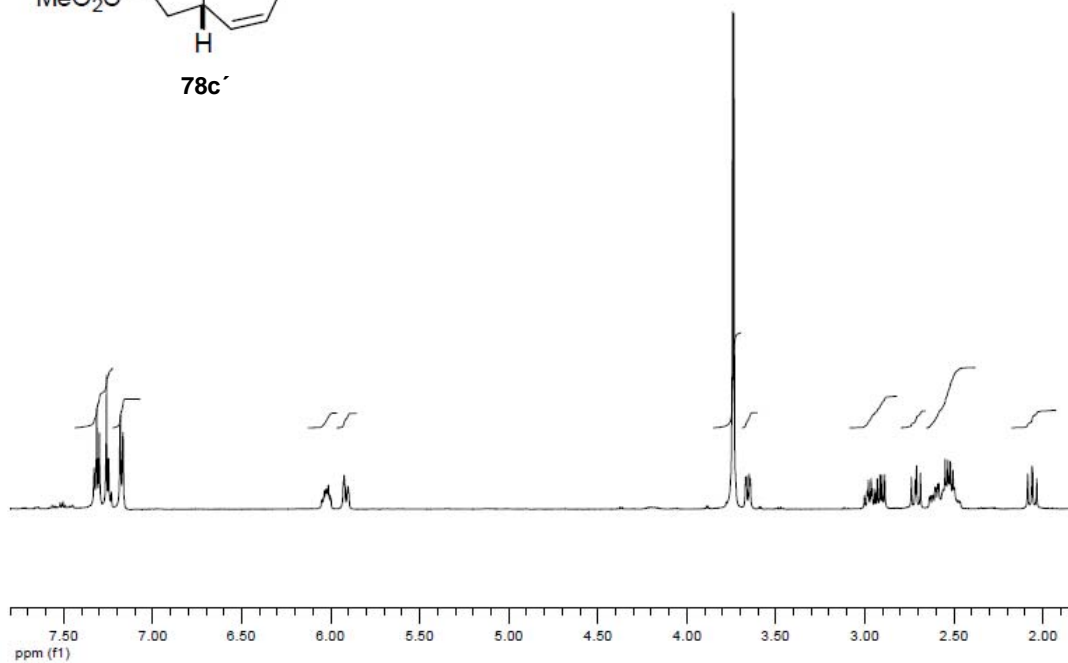
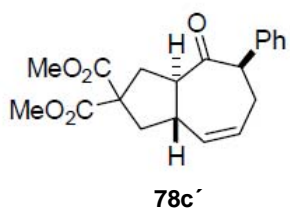
Espectros seleccionados



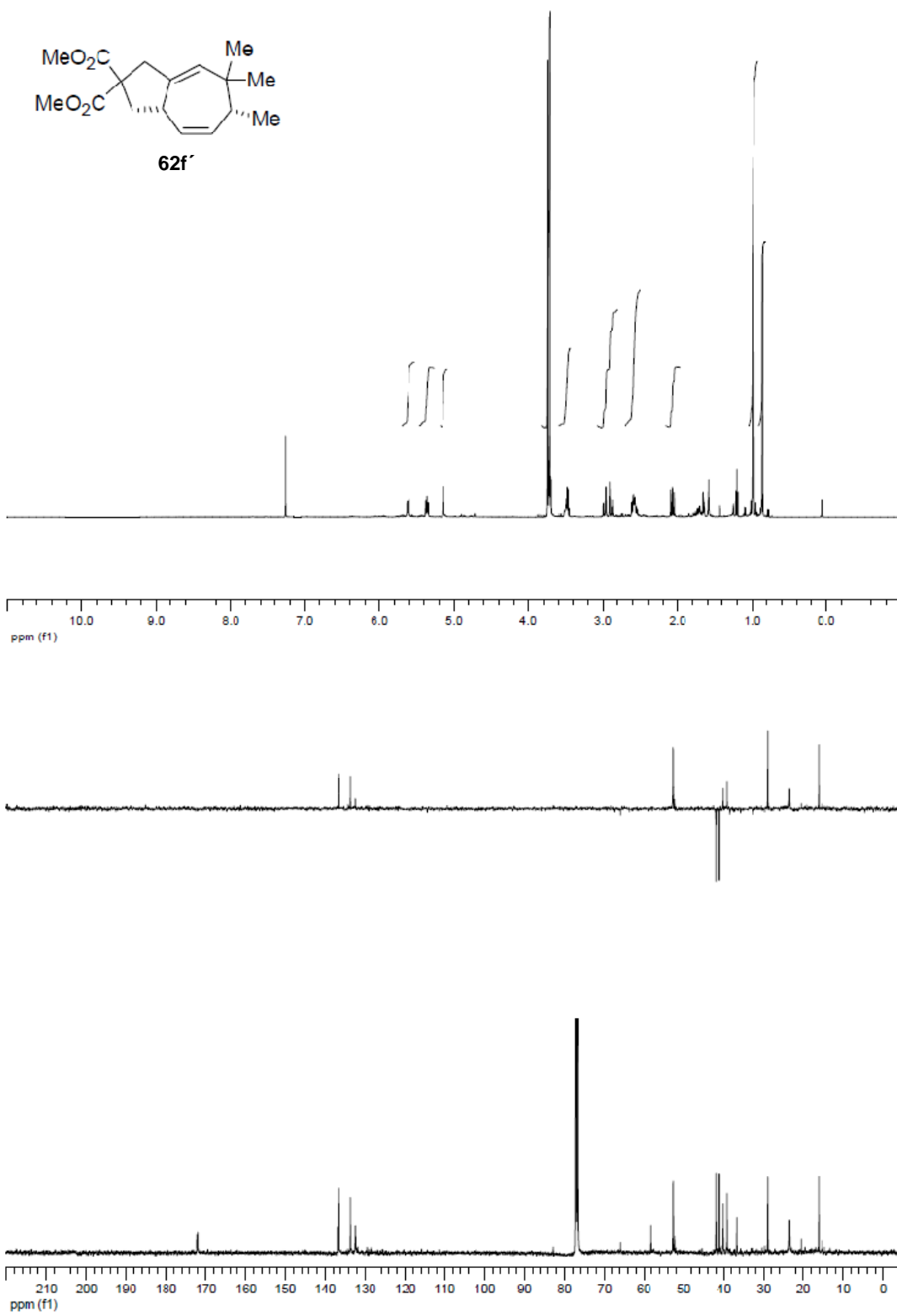


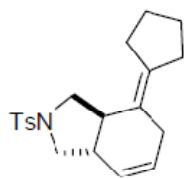
Espectros seleccionados



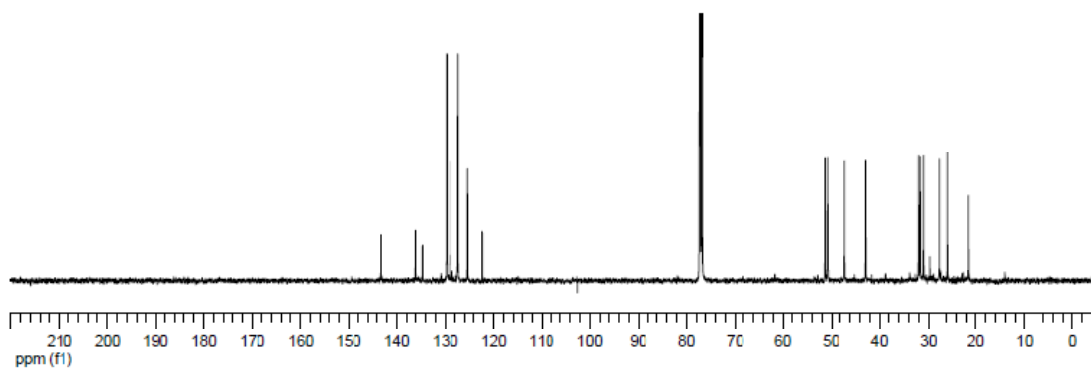
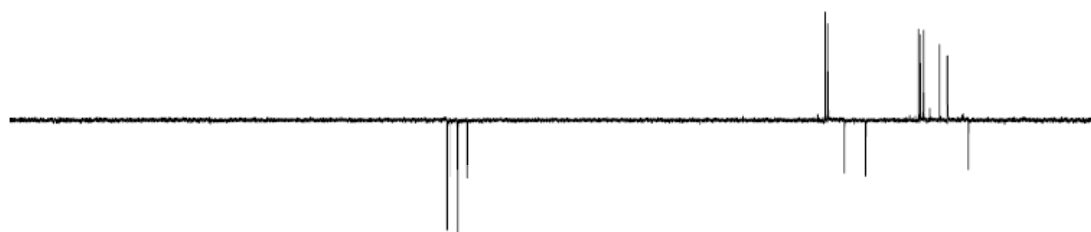
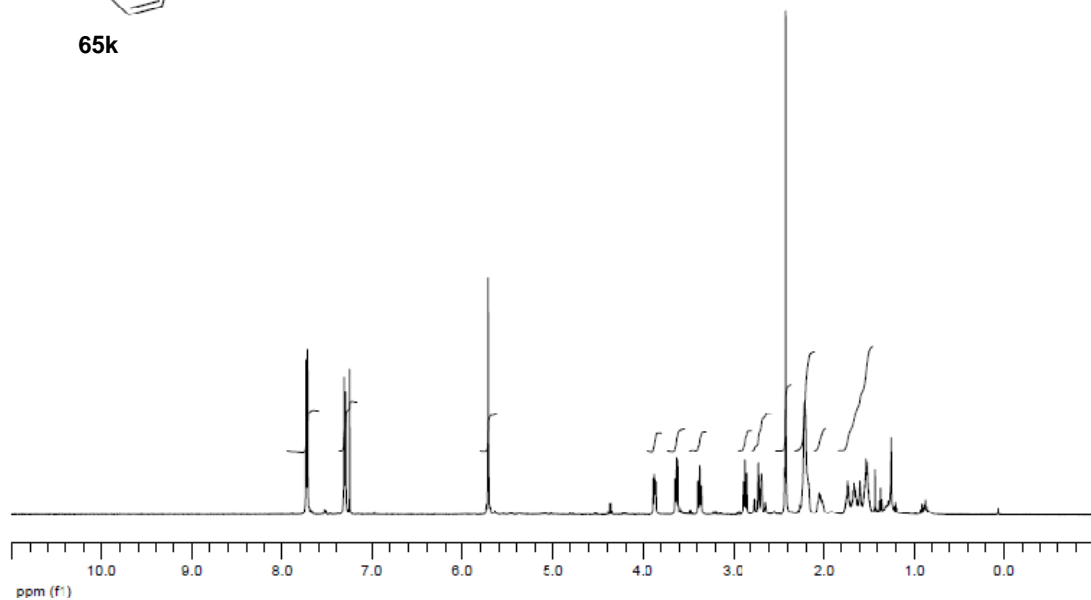


Espectros seleccionados

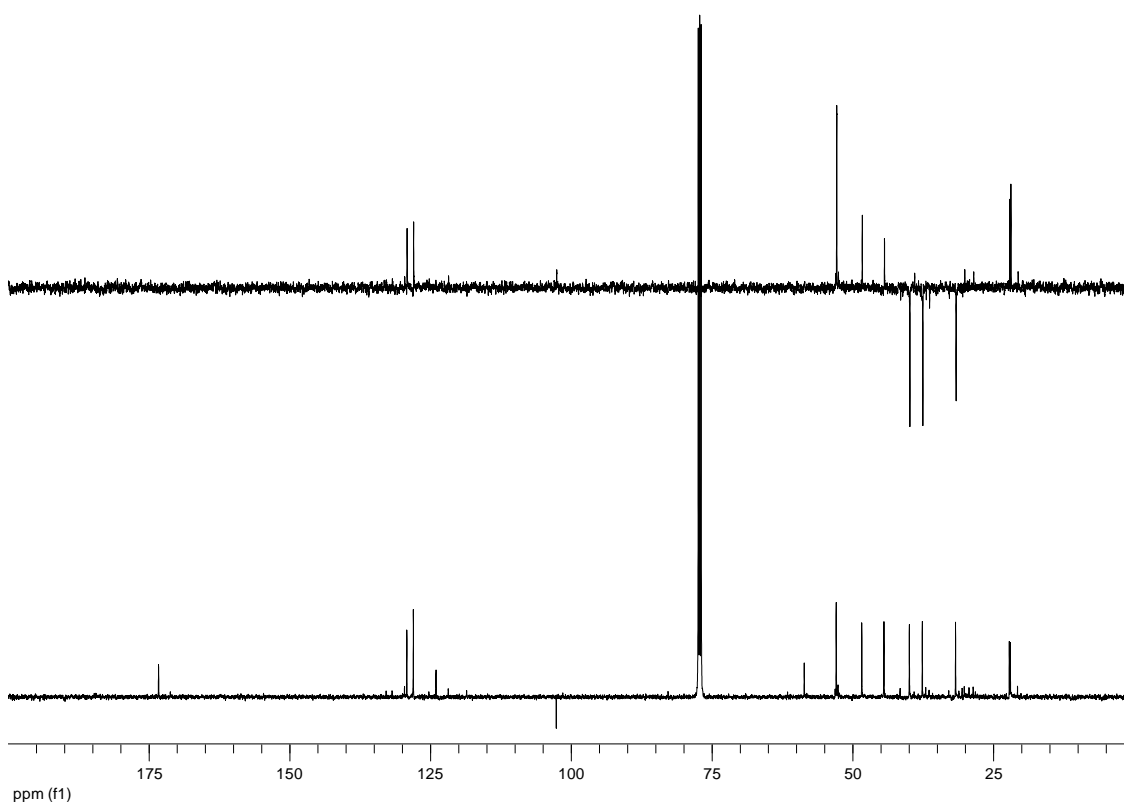
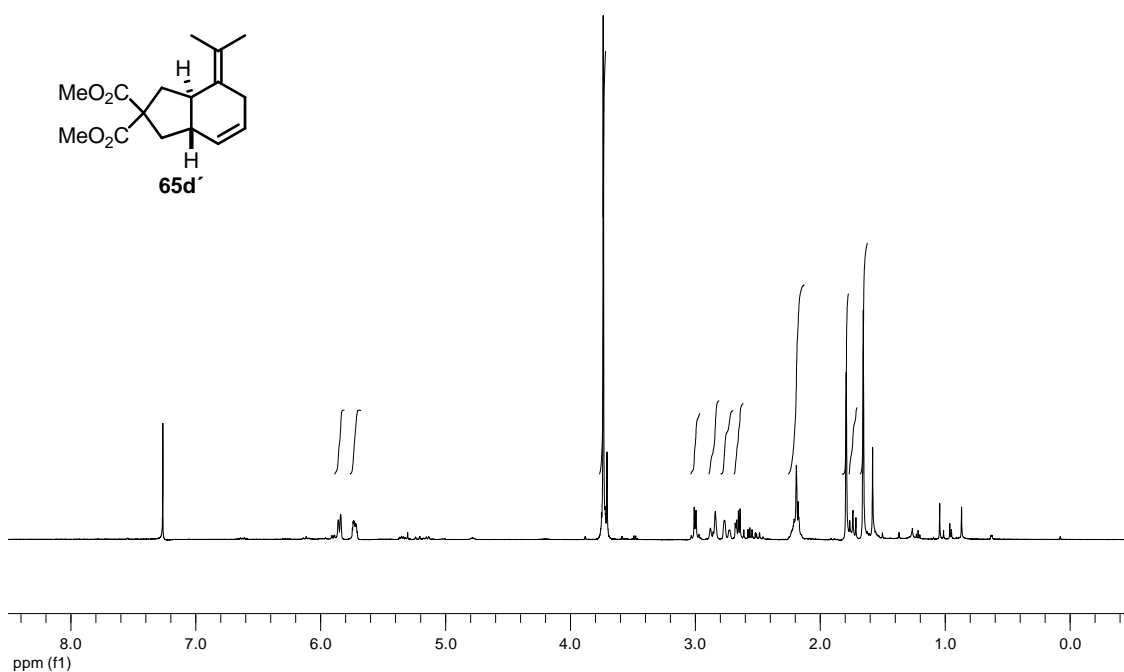


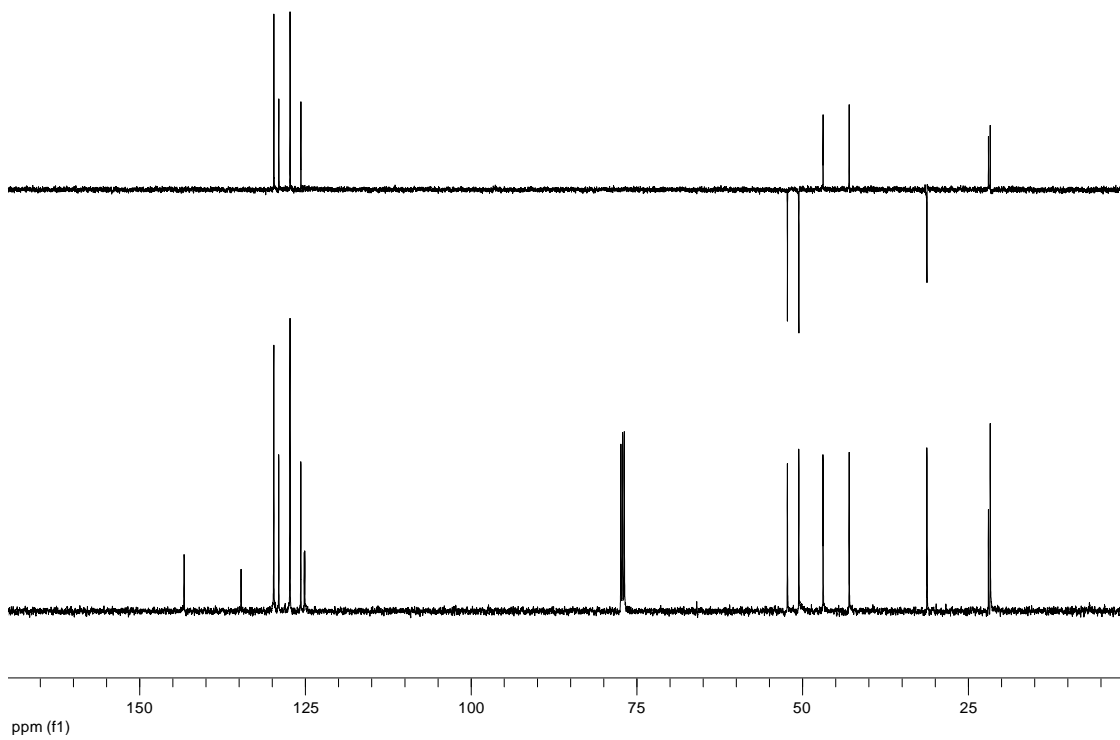
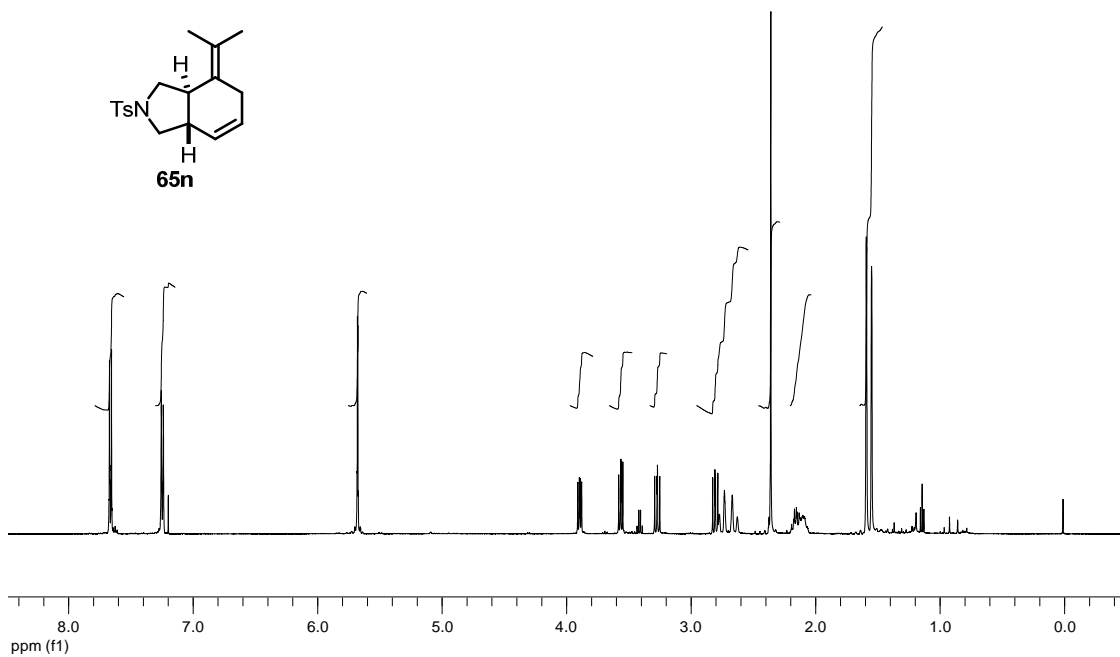
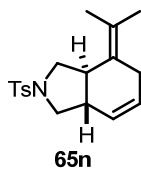


65k



2. Espectros seleccionados relacionados con la reacción de cicloadición [4C+2C]





Espectros seleccionados

