

VNIVERSITATĪ VALÈNCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica

Programa de doctorado:

Química orgánica en la industria químico-farmacéutica



Reacciones de Formación de Enlaces Carbono-Carbono y Carbono-Heteroátomo Catalizadas por Complejos de Metales de Transición

Tesis Doctoral

Alejandra Rodríguez Gimeno

Valencia, 2015

Dra. Mercedes Medio Simón, Profesora titular de la Universidad de Valencia adscrita al departamento de Química Orgánica y,

Dra. Ana Belén Cuenca González, Investigadora postdoctoral de la Universidad Rovira i Virgili adscrita al departamento de Química Orgánica

CERTIFICAN:

Que Dña. Alejandra Rodríguez Gimeno ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada:

Reacciones de Formación de Enlaces Carbono-Carbono y Carbono-Heteroátomo Catalizadas por Complejos de Metales de Transición

dentro del programa de doctorado 325, titulado “Química Orgánica en la Industria-Químico-Farmacéutica”, y autorizan la presentación de la correspondiente memoria en el departamento de Química Orgánica, para que se cumplan los trámites reglamentarios para la obtención del título de Doctor en Química.

A efectos oportunos, expiden y firman la presente autorización:

Fdo.: Mercedes Medio Simón

Fdo.: Ana Belén Cuenca González

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Introducción general	5
<u>Capítulo I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro</u>	
Introducción	9
Conceptos generales en catálisis con complejos de oro	11
Reacciones catalizadas por complejos de oro	15
Reacciones con complejos de oro en presencia de fragmentos de tipo enino	20
<u>Sección 1. Reacciones en cascada catalizadas por complejos de Au(I) aplicadas a la síntesis de derivados policíclicos de tipo indólico</u>	
I.1.1 Introducción	27
1.1 Reacciones de hidroaminación basadas en el empleo de sustratos tipo 2-alquinil anilina	29
1.2 Reacciones de hidroarilación de indoles preformados	37
1.3 Reacciones en cascada de derivados de alquinilanilinas para la obtención de policiclos de tipo indólico	57
I.1.2 Objetivos	65
I.1.3 Resultados y discusión	69
3.1 Reacciones en cascada de hidroaminación/hidroarilación de 2-eninilanilinas. Resultados preliminares	69
3.2 Optimización de las condiciones de reacción para la ciclación de 2-(hept-6-en-1-inil)anilinas	70
3.3 Análisis del alcance sintético de la hidroaminación/hidroarilación en cascada de 2-eninilanilinas 1	73
3.4 Estudio de la reacción de ciclación en cascada de la 2-(oct-7-en-1-inil)anilina 1b	77
3.5 Efecto de diferentes aditivos en la reacción de hidroarilación de 2-alquenilindoles	95
I.1.4 Conclusiones	105

I.1.5 Parte experimental	107
5.1 Métodos generales	107
5.2 Síntesis de sustratos de partida	108
5.3 Procedimiento general para la síntesis de derivados indólicos 3a-3t por complejos de oro(I)	117
5.4 Síntesis de intermedios y complejos indólicos aurados	124

Sección 2. Reacciones de ciclación en cascada de derivados acetálicos de aril eninos catalizadas por complejos de Au(I)

I.2.1 Introducción	129
1.1 Reacciones de ciclación con alquinil aldehídos catalizadas por complejos de Au(I)	131
1.2 Reacciones de ciclación con alquinil acetales catalizadas por complejos de Au(I)	135
1.3 Reacciones de ciclación con eninil y alenil aldehídos catalizadas por complejos de Au(I)	143
1.4 Reacciones de ciclación con eninil y alenil acetales catalizadas por complejos de Au(I)	152
1.5 Reacciones en cascada de tres funcionalidades	154
I.2.2 Objetivos	159
I.2.3 Resultados y discusión	161
3.1 Resultados iniciales en la síntesis de compuestos policíclicos fusionados	163
3.2 Optimización de las condiciones de reacción para los acetales 6c y 6e	181
3.3 Estudio de la reacción en cascada para los sustratos 6c y 6e	187
3.4 Propuesta mecanística para la reacción de carbociclación en cascada de los acetales 6b-6e	197
I.2.4 Conclusiones	203
I.2.5 Parte experimental	205
5.1 Consideraciones generales	205
5.2 Síntesis de sustratos de partida	205
5.3 Reacciones de ciclación en cascada de derivados acetálicos	213

de aril eninos catalizadas por complejos de Au(I)

Capítulo II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

II.1 Introducción	227
1.1 Reacción aldólica. Aspectos generales y desarrollo	227
1.2 Reacción de Mukaiyama aldólica	234
1.3 Aldehídos enolizables en las reacciones de Mukaiyama aldólicas	245
1.4 Catálisis con hierro	265
1.5 Reacciones de Mukaiyama catalizadas por hierro	269
II.2 Objetivos	279
II.3 Resultados y discusión	281
3.1 Uso de acetales de aldehídos enolizables en las reacciones de tipo Mukaiyama	282
3.2 Uso de aldehídos enolizables en las reacciones de tipo Mukaiyama	295
II.4 Conclusiones	305
II.5 Parte experimental	307
5.1 Consideraciones generales	307
5.2 Síntesis de sustratos de partida	308
5.3 Reacciones de tipo Mukaiyama catalizadas por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	309
Referencias	325

ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
bs	Singulete ancho
Bu	Butilo
°C	Grados centígrados
CAAC	Ciclo Alquilo Amino Carbeno
Cat.	Catalizador
Cbz	Carbobenciloxi
Cy	Ciclohexilo
d	Doblete
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
ee	Exceso enantiomérico
Equiv	Equivalente
Et	Etilo
eV	Electronvoltio
h	Hora
HA	Ácido de Brönsted
Hex	Hexilo
HFIP	2,2-Hexafluoroisopropanol
HMPA	Hexametilfosforamida
HRMS	Espectroscopia de masas de alta resolución
Hz,	Hercio, Megahercio
MHz	
IMes	1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
<i>i</i> Pr	Isopropilo
L	Ligando
M	Molar
Me	Metilo
Mes	Mesitilo
MOM	Metoximetiléter
m.p.	Punto de fusión
MW	Irradiación de microondas
<i>n</i> Bu	Butilo
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona
Ph	Fenilo

PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
ppm	Partes por millón
<i>n</i> Pr	Propilo
q	Quadruplete
quint	Quintuplete
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.t.	Room temperature
s	Singulete
sext	Sextete
t	Tiempo
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> Bu	<i>Tert</i> -butilo
TBS	Tributilsililo
Tf	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
TMTU	Tetrametiltiourea
TOF	Del inglés <i>Timer of flight</i>
Tol	Tolilo
TON	Del inglés <i>Turnover number</i>
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
%	Porcentaje

INTRODUCCIÓN GENERAL

El término catálisis fue acuñado por Berzelius hace 150 años “al observar cambios en algunas sustancias cuando entraban en contacto con pequeñas cantidades de determinadas especies llamadas fermentos”. Años más tarde, en 1895, Ostwald elaboró la definición que se conoce actualmente: “*Un catalizador es una sustancia cuya presencia cambia la velocidad de una determinada reacción química sin aparecer en los productos*”.¹ Aunque data de hace más de 100 años, actualmente la catálisis sigue constituyendo un poderoso concepto actualizado extensa y constantemente, tanto en el ámbito académico como industrial. La investigación en catálisis conduce al desarrollo de procesos con elevada eficacia, en términos de consumo de energía así como en producción de residuos. La utilización del sistema catalítico adecuado disminuye la energía de activación de los procesos implicados lo que permite reducir la temperatura y/o los tiempos para una determinada transformación. Los catalizadores, al modificar las barreras energéticas de las diferentes vías de reacción posibles, puede dar lugar a cambios en la selectividad de dichas transformaciones, al modificar las barreras energéticas de las diferentes vías de reacción posibles y por tanto pudiendo mejorar o incluso invertir la proporción de productos obtenida.

Aunque la organocatálisis, o el uso de pequeñas moléculas puramente orgánicas para catalizar determinadas transformaciones químicas, ha experimentado un gran auge en los últimos años,² la catálisis metálica y en concreto la utilización de complejos de metales de transición como catalizadores sigue ocupando un lugar prioritario dentro de este campo.³ A diferencia de elementos como el C, H, N, O los metales de transición presentan diferentes estados de oxidación, geometrías, números de coordinación, etc. ofreciendo una gran variabilidad de comportamiento y reactividad. Además la reactividad de los diferentes grupos funcionales puede alterarse drásticamente tras su coordinación a complejos metálicos, especies electrofílicas pueden convertirse en nucleofílicas y viceversa, compuestos

estables en reactivos, etc., permitiendo el desarrollo de transformaciones no convencionales.⁴ Con todo ello la catálisis con metales de transición proporciona una herramienta valiosa para el desarrollo de innumerables y eficaces procesos catalíticos.

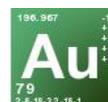
Procesos industriales como el refinado del petróleo, la síntesis de metanol o la polimerización de alquenos, ilustran el gran impacto de los complejos metálicos en catálisis.

No obstante, la continua investigación dentro de este campo permite desarrollar nuevos catalizadores más eficaces así como la optimización y/o puesta a punto de procesos químicos nuevos, así como procesos ya descritos.

Esta tendencia junto a la necesidad de hacer las síntesis más efectivas, siendo quimio-, regio- diastereo- y enantioselectivas, así como con economía atómica y gasto mínimo de energía para la producción de productos de alta calidad hace que la catálisis sea un campo en constante investigación y de interés para la sociedad.

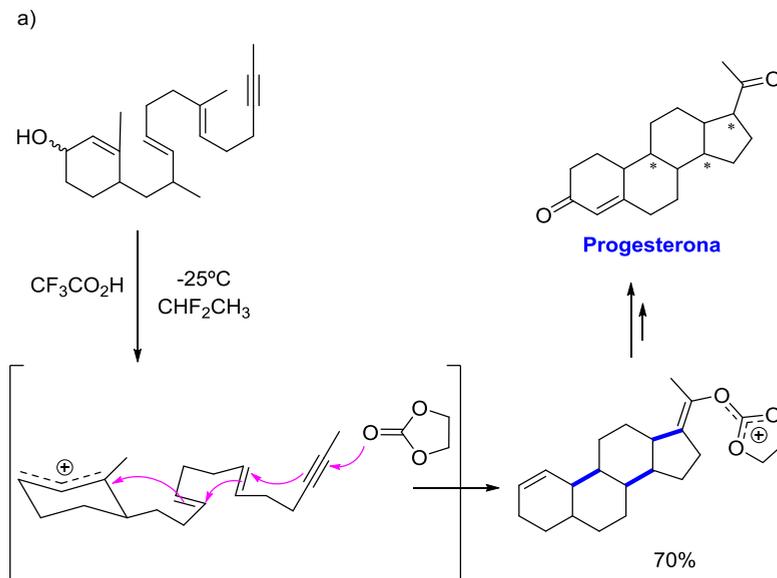
Capítulo I.

Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

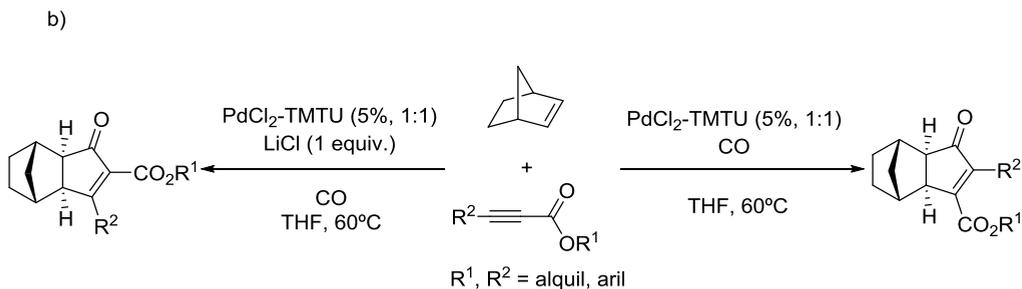


Introducción

Una reacción en cascada o reacción tándem (también llamada reacción domino) se define como una serie consecutiva de reacciones orgánicas, muy habitualmente de carácter intramolecular, que suelen proceder a través de intermedios altamente reactivos. Este tipo de aproximación permite la síntesis orgánica de moléculas multinucleares complejas, a partir de precursores acíclicos (Esquema I.1a, síntesis de la progesterona a través de ciclación catiónica de un polieno)⁵. La definición suele incluir el prerequisite de ser *intramolecular*, con el fin de distinguir este tipo de procesos, de las reacciones multicomponente, en la que por definición, más de dos sustratos reactivos se combinan de manera secuencial para dar lugar de forma selectiva a la formación productos que contienen la mayor parte de los átomos de los reactivos de partida (Esquema I.1b: reacción de Pauson-Khand).⁶



I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.1. Ejemplos clásicos de reacciones en cascada (a) y reacción multicomponente (b).

A través de las reacciones de tipo tándem se consigue, por tanto, la formación de varios enlaces de forma sucesiva sin tener que recurrir al aislamiento de intermedios, cambio de condiciones de reacción o adición de nuevos reactivos. En este sentido, resulta apropiado precisar que las reacciones en las que se requiere la adición de un reactivo y/o catalizador tras una primera transformación para que tenga lugar el siguiente proceso, y sin aislar el producto formado, se denominan reacciones consecutivas.⁷

Las reacciones en cascada constituyen por tanto una potente herramienta sintética para aumentar la complejidad estructural desde los sustratos a los productos, evitando largas y tediosas etapas de protección-desprotección de grupos funcionales, así como procesos de purificación de intermedios sintéticos. Tanto es así que constituyen una rama atractiva de la química orgánica, siendo objeto de constante investigación en los últimos años.⁸

Dentro de este tipo de procesos, las reacciones en cascada catalizadas por complejos de metales de transición están consideradas como uno de los métodos más efectivos para la construcción de estructuras moleculares complejas a partir de sustratos de partida sencillos en un solo paso gracias a su aptitud para promover transformaciones no convencionales.⁹ En particular, se han desarrollado una gran variedad de métodos para la formación de prácticamente todo tipo de enlaces mediante el empleo de complejos

metálicos de rutenio, hierro, iridio, rodio, cobre, platino, paladio y oro entre otros.¹⁰

En concreto, los complejos de oro, catalizadores empleados en el presente capítulo, han demostrado ser sistemas catalíticos de interés dentro de la química sintética. Así, la catálisis mediante complejos de oro es considerada una herramienta sintética apreciable dentro de la química orgánica ya que nuevas e importantes transformaciones se describen casi diariamente.¹¹ Dentro de este gran avance también se encuentra muy desarrollada el área de las reacciones de tipo tándem.¹² En general los complejos de oro han sido capaces de exhibir una mayor eficacia comparativa en reacciones ya descritas para otros metales, y además proporcionan nuevas oportunidades permitiendo el desarrollo de diferentes transformaciones. Muchas de las reacciones catalizadas por este metal transcurren en condiciones relativamente suaves, sin necesidad de excluir el oxígeno o la humedad, y con una elevada tolerancia hacia un gran número de grupos funcionales. La elevada acidez π del centro metálico en los complejos de oro, así como su capacidad para estabilizar intermedios catiónicos, proporcionan una reactividad única a dichos compuestos, capaces de llevar a cabo reacciones de formación de enlaces C-C, así como gran variedad de transformaciones que conllevan la formación de enlaces C-heteroátomo.¹³

Conceptos generales en catálisis con complejos de oro

El oro es el elemento químico de número atómico 79, con configuración electrónica $[\text{Ar}]5d^{10}6s^1$, situado en el grupo 11 de la tabla periódica. Forma parte de los metales de transición, siendo este un metal blando, de color amarillo. Presenta un único isotopo, ^{197}Au , con un spin nuclear, $I = 3/2$, pero su baja sensibilidad y momento cuadrupolar hacen que se hayan descrito solo

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

algunos espectros de ^{197}Au . Los estados de oxidación más usuales del oro son +1 y +3, y sus complejos son diamagnéticos, característica que permite la monitorización mediante RMN de las reacciones en las que se ven implicados.

Sin embargo la característica más importante del oro, que se manifiesta en su reactividad, es que presenta efectos relativísticos muy acusados.¹⁴ Físicamente esto se traduce en la contracción de sus orbitales *s* y *p*. Como puede observarse en la figura I.1.a, este efecto es máximo en el caso del oro. La contracción que experimentan los orbitales 6*s* al considerar los efectos relativísticos es la más alta de la serie. Como consecuencia indirecta de la contracción de los orbitales 6*s*, los electrones en orbitales *d* y *f* se encuentran más apantallados, sienten una menor atracción por el núcleo, produciéndose la expansión de los mismos (Figura I.1.b).

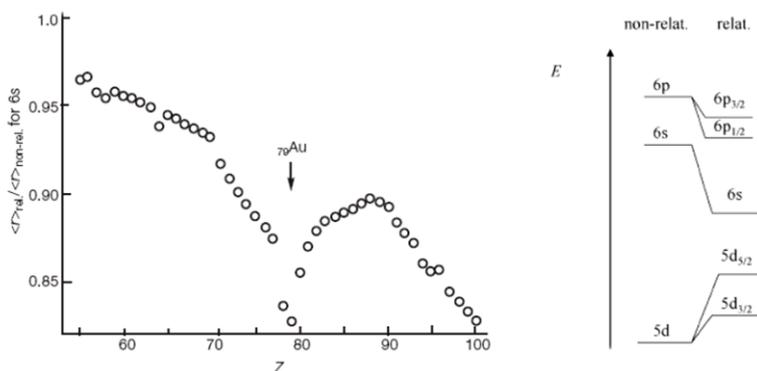


Figura I.1. a) Contracción de los orbitales 6*s*, figura extraída de ref. 14a; b) Esquema representativo de la energía de los orbitales moleculares del oro considerando, o no, los efectos relativísticos. Reeditado de ref. 15b.

Estos efectos configuran la estructura electrónica del oro y caracterizan el comportamiento del propio metal.¹⁵ Como consecuencia de dichos efectos el oro presenta un potencial de ionización más elevado que sus congéneres en la

tabla periódica (9.22 eV comparado con 7.57 eV para Ag), ya que los electrones en el orbital 6s se encuentran altamente estabilizados, propiedad que le confirió al oro, aunque de forma errónea, su renombre como el más inerte de los metales. Del mismo modo, como consecuencia de la contracción de los orbitales 6s y 6p, el oro presenta una elevada electronegatividad comparada con otros metales de transición.

Además, estos efectos relativísticos también son los responsables de la reactividad característica de los complejos de oro. La mayoría de las investigaciones dirigidas a explotar la actividad catalítica del oro se centran en la utilización de complejos de Au(I) y Au(III) como ácidos de Lewis. Si bien, es cierto que los complejos y sales de Au(III) han sido menos utilizados, quizás debido a su bajo potencial de reducción, que en algunos casos limita su utilización.¹⁶

En el caso de los complejos de Au(I) los orbitales 6s corresponden a los orbitales vacíos de más baja energía y por tanto responsables de su acidez. La contracción de estos orbitales, generando orbitales LUMO de más baja energía, confiere a estas especies una elevada capacidad para actuar como ácidos de Lewis. Además las especies catiónicas de Au(I) son cationes de gran tamaño y difusos, de modo que puede esperarse que las interacciones con nucleófilos sean predominantemente de tipo orbital, más que de carácter electrostático. De este modo los complejos de oro resultan altamente eficaces para la activación de enlaces múltiples, mientras que son compatibles con un gran número de grupos funcionales, debido a su menor acidez tipo n .¹⁷

La elevada acidez π de los complejos de oro, relacionada con la baja energía del orbital LUMO, hace que estas especies interactúen preferentemente con sistemas π de alquinos, alquenos, alenos, dienos, etc. Además los complejos de Au(I) se caracterizan por presentar una baja capacidad de retrodonación¹⁸ reforzando así la capacidad para activar enlaces múltiples de forma electrofílica. Así en los complejos [Au-sistemas π] la componente σ es la de

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

mayor contribución al enlace, siendo muy inferior la contribución tipo π (Figura I.2).

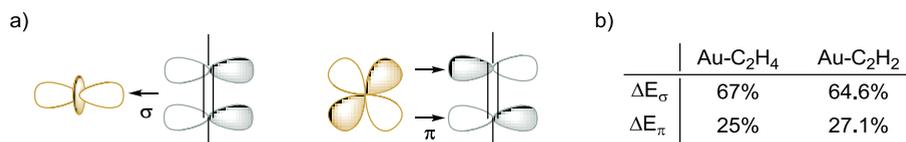


Figura I.2. a) Esquema representativo de las interacciones orbitales de mayor contribución al enlace entre complejos de oro y sistemas π . b) Contribución σ y π al enlace entre alquinos y alquenos y complejos de oro. Porcentajes extraídos de ref. 18b.

De este modo se produce la transferencia neta de densidad de carga desde los sistemas π al centro metálico, efecto responsable de la elevada actividad catalítica de los complejos de Au(I) para propiciar el ataque de nucleófilos a partir de la coordinación y activación de enlaces múltiples (Figura I.3).

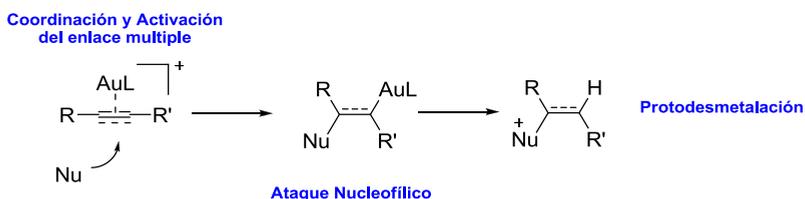


Figura I.3. Esquema representativo de la reactividad de complejos de Au(I) con enlaces múltiples. Aunque los sustituyentes del enlace múltiple se designan con los símbolos R y R', este esquema puede englobar situaciones en las que ambos grupos son iguales o distintos, y en este último caso su naturaleza puede influir en la regioselectividad del ataque nucleofílico.

Las especies organoauradas resultantes del ataque nucleófilo no suelen sufrir procesos de β -eliminación. Sin embargo, presentan enlaces C-Au susceptibles de reaccionar con electrófilos, como el protón, proceso conocido como protodesmetalación, por el que se libera el fragmento orgánico y se regenera el complejo de Au(I) inicial (ver figura 1.3).

Por otro lado la baja repulsión de los electrones en los orbitales difusos $5d$ proporciona complejos de oro de baja nucleofilia y poco proclives a experimentar adiciones oxidantes. Por ello los complejos de oro por sí mismos no suelen participar en ciclos de oxidación-reducción, reactividad característica de los metales de transición tardíos. Además, la relativa estabilidad redox de las especies de oro permite una fácil manipulación de los complejos sin la necesidad de excluir el oxígeno en las reacciones en las que participan.

También entre su reactividad cabe destacar el fenómeno de la aurofilia, la tendencia a formar enlaces Au-Au, observación experimental que corrobora de nuevo la influencia de los efectos relativísticos. Los orbitales $5d$ difusos de diferentes átomos de oro pueden interactuar electrostáticamente mediante fuerzas de dispersión de London, lo que promueve la formación de enlaces Au-Au a distancias de alrededor de 3Å .^{19,20}

Reacciones catalizadas por complejos de oro

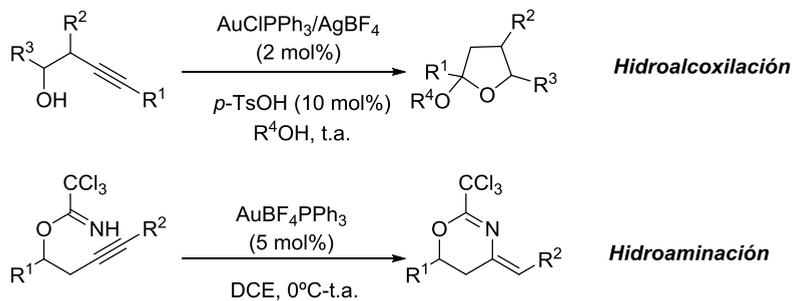
En la última década, han aumentado considerablemente las transformaciones que incluyen complejos de metales de transición como catalizadores π -ácidos como una estrategia eficiente para la síntesis de carbociclos y heterociclos.²¹ Entre los complejos de metales de transición capaces de activar sistemas π para su ataque nucleofílico inter o intramolecular, los complejos de oro resultan, como ya se ha indicado anteriormente, particularmente atractivos.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

Así, los complejos de oro (I) muestran una gran capacidad para activar electrofílicamente enlaces múltiples, especialmente alquinos, frente al ataque de nucleófilos. Dicha propiedad aplicada a reacciones de carácter intramolecular, supone una aproximación sencilla para la construcción de policiclos a través de la formación de enlaces C-C o C-Heteroátomo.²² Aunque algunos complejos de oro(III) también están considerados como ácidos de Lewis de tipo σ y esta característica hace que pueda activar de forma efectiva grupos funcionales de marcado carácter electrófilo como aldehídos, cetonas o iminas de forma quimio, regio y/o estereoselectiva, a través de su coordinación con los heteroátomos de oxígeno y nitrógeno.²³

La introducción de nuevos complejos, la modificación de los ligandos y/o de los contraiones en los mismos, así como la utilización combinada de estos con organocatalizadores²⁴ o reactivos oxidantes²⁵ ha permitido desarrollar una amplia variedad de transformaciones¹³ que aprovechan la acidez π de estos complejos.

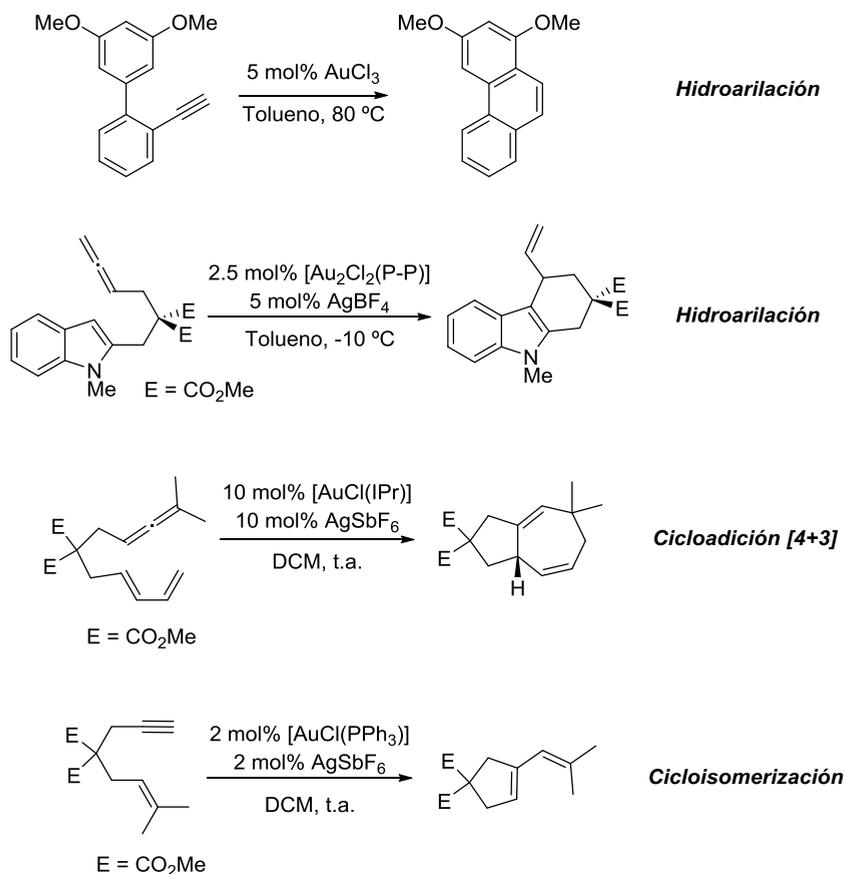
Sin embargo, la activación π de sistemas insaturados continúa siendo el campo de aplicación fundamental de los complejos de oro en catálisis. Su eficiencia en este sentido ha sido puesta de manifiesto en una gran variedad de procesos entre los que se pueden encontrar reacciones de alcoxilación,²⁶ hidroaminación,²⁷ y adición de diferentes heteronucleófilos^{13k} a sistemas insaturados de alquinos, alquenos, alenos y dienos (Esquema I.2), entre otros.



Esquema I.2. Ejemplos de reacciones de hidroalcoxilación e hidroaminación catalizadas por complejos de oro en alquinos.²⁸

Además la introducción de nucleófilos carbonados ha permitido el desarrollo de reacciones de formación de enlaces C-C, que incluyen reacciones de hidroarilación,²⁹ cicloadición,³⁰ cicloisomerización,³¹ etc. (Esquema I.3).

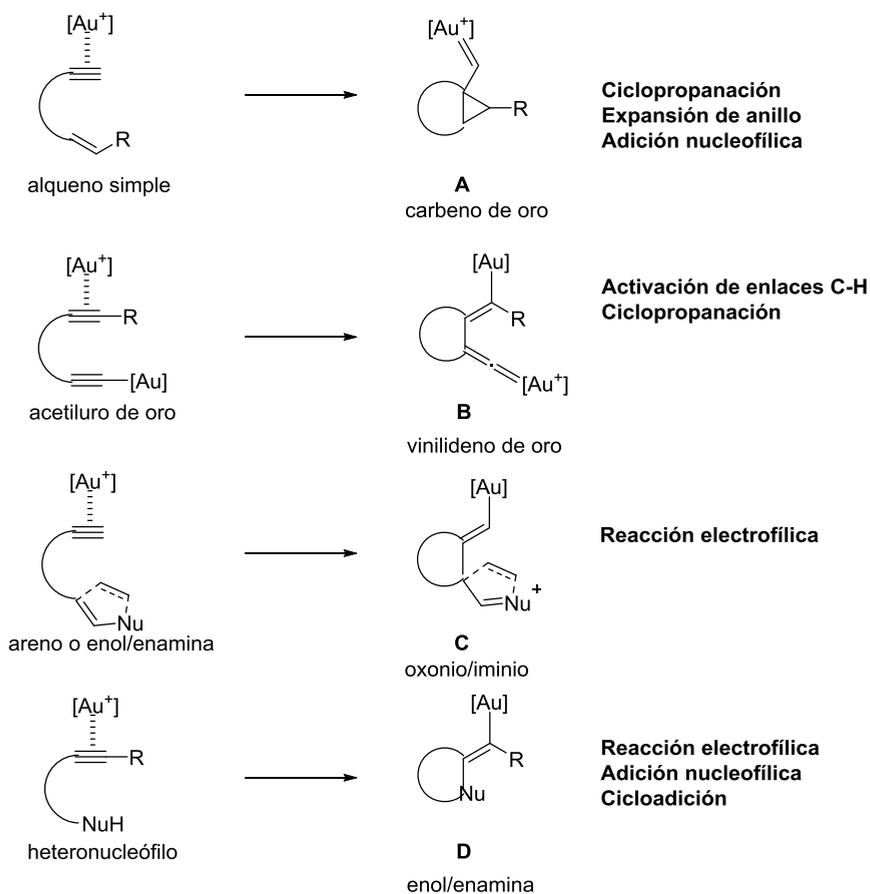
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.3. Ejemplos representativos de reacciones de hidroarilación,^{32,33} cicloadición³⁴ y cicloisomerización³⁵ catalizadas por diferentes complejos de oro.

Los ejemplos aquí expuestos ponen de manifiesto la gran cantidad de transformaciones en las que los complejos de oro desempeñan un papel fundamental como catalizadores en la activación de sistemas insaturados para la posterior adición de un componente nucleofílico. Es de particular importancia la activación de alquinos utilizando catalizadores basados en complejos de oro para formar intermedios reactivos que pueden dar lugar a transformaciones posteriores en el sistema, aspecto que constituye uno de los principales contenidos del presente capítulo. En el Esquema I.4 se recogen

algunos de los ejemplos más representativos.³⁶ Entre los ejemplos de intermedios más estudiados se incluyen ciclopropil carbenos de oro (A) derivados de la adición intramolecular de alquenos sobre alquinos activados con complejos de oro(I) (reacción de cicloisomerización),³⁷ vinilidenos de oro (B) derivados de la formación de acetiluros de oro e intermedios de tipo oxonio o iminio(C) formados a partir de enoles o enaminas (Esquema I.4). También se incluyen las especies reactivas de tipo enol/enamina (D) resultantes de la adición de heteronucleófilos de oxígeno o nitrógeno a alquinos.³⁸



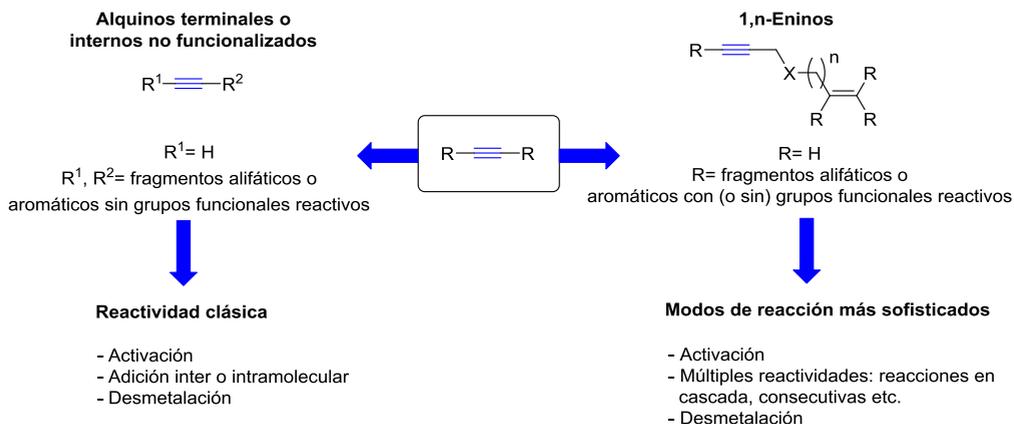
Esquema I.4. Reacciones de ciclación en cascada de alquinos catalizadas por oro a través de la generación de intermedios reactivos.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

Todos ellos constituyen intermedios importantes en transformaciones posteriores como ciclopropanación, adición nucleofílica, expansión de anillo, activación de enlaces C-H, reacciones electrofílicas y cicloadiciones.

Reacciones con complejos de oro en presencia de fragmentos de tipo enino

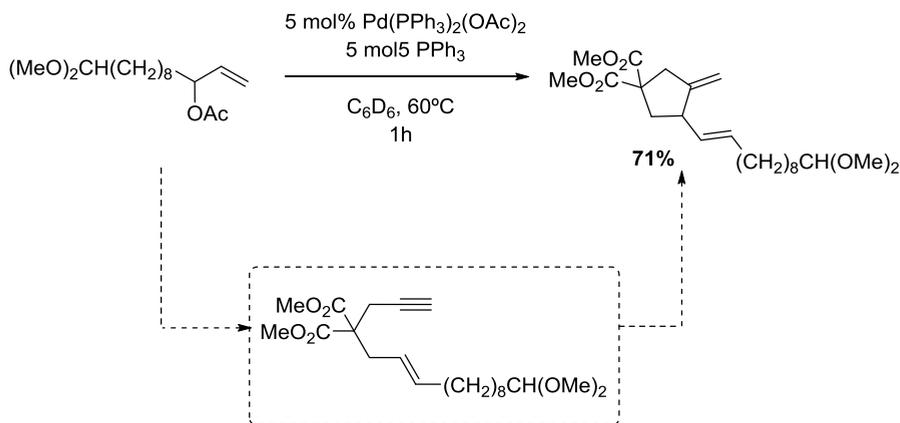
La activación con complejos de oro de alquinos que presentan grupos funcionales adicionales puede proporcionar una gran variedad de posibilidades de reacción. Dicha diversidad puede incluso incrementarse cuando el fragmento alquino se encuentra formando parte de un conjunto estructural de tipo 1,n-enino (Esquema I.5).³⁹



Esquema I.5. Posibilidades de reacción en función del tipo de sustitución del alquino.

En 1985, el grupo de Trost y Lautens observaron la formación de productos de cicloisomerización durante el estudio de la síntesis de 1,6-eninos con complejos de Pd(0) a través de la adición de propargil malonato de dimetilo a

acetatos alílicos (Esquema I.6).⁴⁰ Las reacciones de cicloisomerización, básicamente, comprenden reacciones intramoleculares generalmente en sustratos acíclicos sencillos que contienen fragmentos eno e ino.

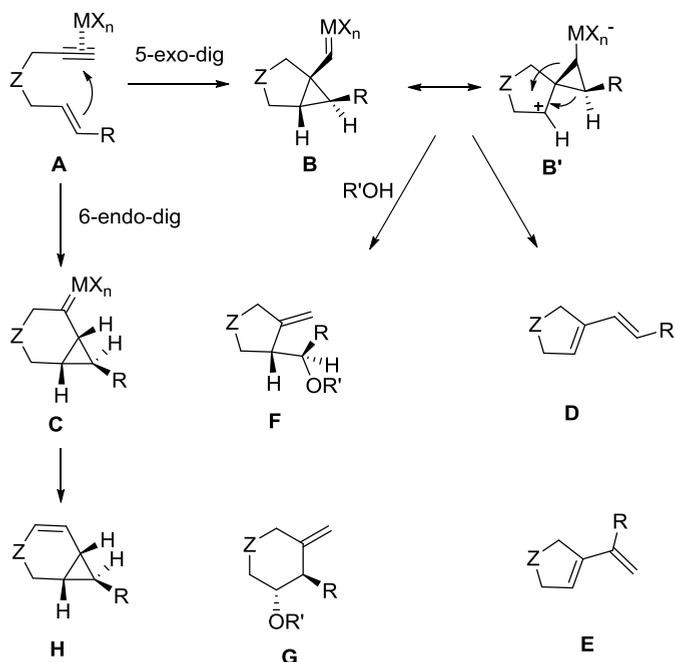


Esquema I.6. Obtención de productos de cicloisomerización en la síntesis de 1,6-eninos catalizada por complejos de Pd(II).

Desde este trabajo inicial, la reactividad de eninos ha sido ampliamente estudiada empleando una gran variedad de complejos de metales de transición como catalizadores, donde los complejos de Au(I) han demostrado complementar la reactividad mostrada por otras sales y complejos de metales electrofílicos.⁴¹

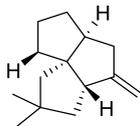
Así, el grupo de Echavarren y colaboradores mostró que los complejos de Au(I) actúan como catalizadores versátiles en las reacciones de metátesis intramolecular de eninos.⁴² La coordinación del complejo de oro MX_n al alquino forma un complejo metálico **A** que evoluciona para formar los ciclopropil carbenos de oro **B** (ataque 5-*exo*-dig) o **C** (ataque 6-*endo*-dig) (Esquema I.7).⁴³ El posterior reagrupamiento de **B** o **C** forma dienos conjugados **D** o **E**.^{43,44} Un ataque posterior de un nucleófilo de tipo $\text{R}'\text{OH}$ (alcoholes o agua) en el intermedio **B** da lugar a los productos de alcoxi o hidrox ciclación **F** o **G**.^{43,45,46}

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

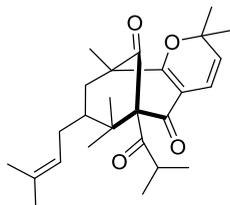


Esquema I.7. Generación de ciclopropil carbenos de oro a través de la activación de eninos, seguida de reagrupamiento o alcoxilación.

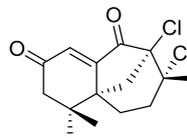
Desde entonces, numerosos grupos han estudiado o aplicado la reactividad de eninos en diversas transformaciones para la síntesis de estructuras cíclicas funcionalizadas (Esquema I.8).⁴⁷



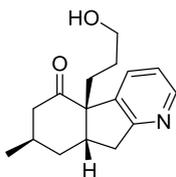
Ventricosene
Toste, 2008



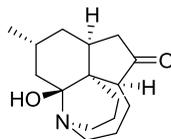
Papuaforin A
Barriault, 2014



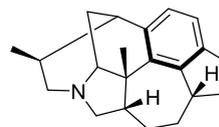
Gomerone C
Carreira, 2012



(+)-Lycopladine A
Toste, 2006



(+)-Fawcettimine
Toste, 2007



Daphenylline
Li, 2013

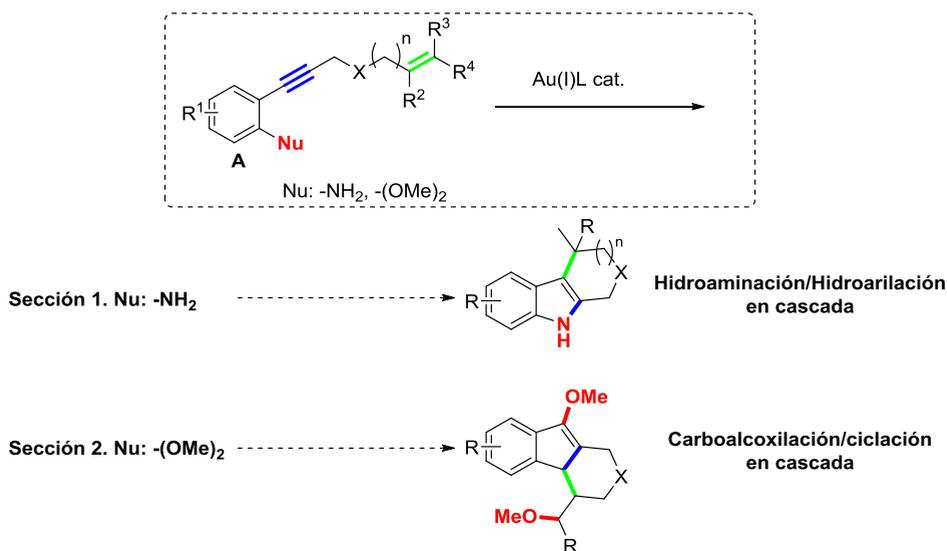
Esquema 1.8. Ejemplos seleccionados de la aplicación de los procesos de cicloisomerización empleando complejos de oro (I) aplicado a la preparación de moléculas de interés.

Mientras que las reacciones que implican procesos catalizados por complejos de oro y 1,n-eninos transcurren en general por mecanismos de cicloisomerización, la introducción de un nuevo grupo funcional en el fragmento enino puede dar acceso a otras vías de reacción interesantes, incrementando de esta forma la versatilidad y también la complejidad del proceso. De esta forma se han desarrollado reacciones en cascada en las que intervienen eninos en combinación con nucleófilos de carbono y heteronucleófilos de carácter tanto inter como intramolecular.

En este contexto, los objetivos de este capítulo están dirigidos a la síntesis de compuestos policíclicos en un proceso *one pot*, mediante reacciones intramoleculares en cascada catalizadas por complejos de oro. La estrategia se basa en la activación, por parte del complejo de oro, del alquino, presente en el fragmento enino, para la adición de nucleófilos. La variación en el tipo de

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

nucleófilo adicionado proporciona diversidad a la reacción ya que permite acceder a distintos tipos de compuestos policíclicos. En concreto, se abordarán procesos de hidroaminación/hidroarilación (*Sección 1*) y carboalcoxilación (*Sección 2*) intramolecular con sustratos de tipo **A** (Esquema I.9), por lo que en adelante se describirán y desarrollaran reacciones y conceptos mecanísticos alrededor de este tipo de transformaciones.



Esquema I.9. Esquema general de la reactividad presentada en el capítulo 1.

Sección 1. Reacciones en cascada catalizadas por complejos de Au(I) aplicadas a la síntesis de derivados policíclicos de tipo indólico

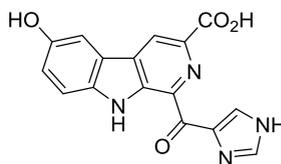
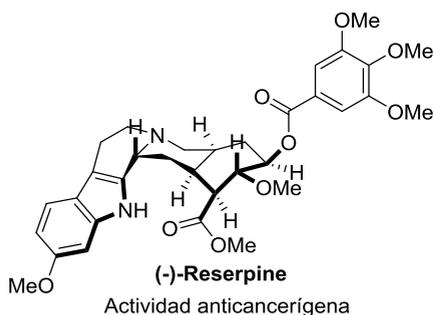
I.1.1 Introducción

Hace 140 años Adolf von Baeyer propuso la estructura del compuesto heteroaromático que supuso una revolución de la química orgánica, así como la química médica: el indol.

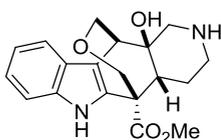
Después de más de un siglo, los compuestos de tipo indólico continúan siendo moléculas objetivo en química sintética.⁴⁸ La presencia de los anillos de indol en productos farmacéuticos, agroquímicos, fragancias, pigmentos, así como en la ciencia de los materiales,⁴⁹ son la causa del interés en el diseño de nuevas rutas sintéticas para acceder a estos compuestos de forma eficiente y en condiciones accesibles.

Entre la amplia diversidad de alcaloides indólicos, los derivados cíclicos de la triptamina, β -carbolinas,⁵⁰ y los análogos carbocíclicos, carbazoles,⁵¹ pueden encontrarse en una gran número de productos naturales, así como en fármacos o en componentes básicos utilizados ampliamente en síntesis orgánica (Esquema I.1.1).

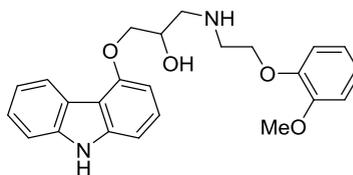
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Hyrtiocarboline
Aislado de la esponja *Hyrtios reticulatus*
Actividad contra células cancerígenas



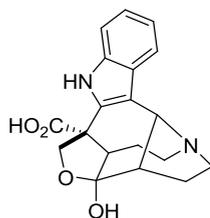
Alstilobanine E
Aislado de la planta *Alstonia angustiloba*



Carvedilol
Antagonista de los receptores beta-adrenérgicos

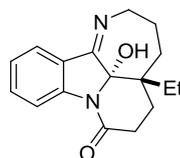
Esquema I.1.1 Ejemplos de alcaloides indólicos derivados de β -carbolinas y tetrahydrocarbazoles.⁵²

Los análogos cíclicos de mayor tamaño (tamaños de ciclo de 7 eslabones y mayores), aunque menos explorados, también muestran una gran diversidad de actividades biológicas⁵³ (Esquema I.1.2).



(-)-actinophyllic acid

Antitrombótico



(-)-Mersicarpine

Aisaldo de plantas de la especie Kopsia

Esquema I.1.2. Ejemplos de alcaloides indólicos de siete miembros de interés biológico.⁵⁴

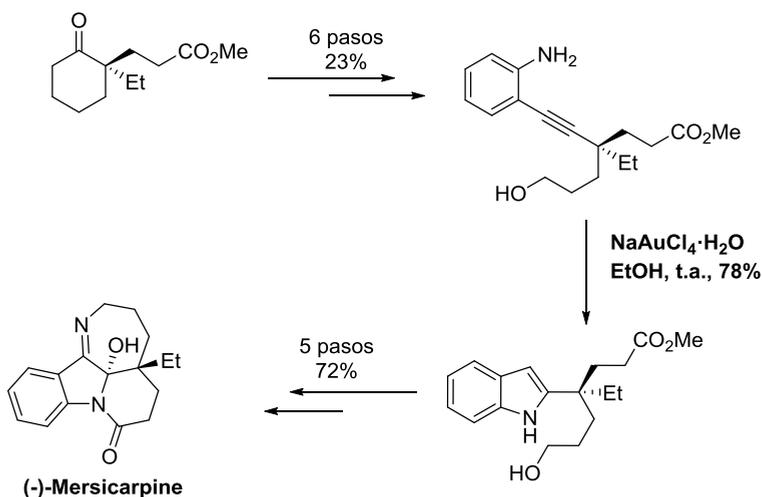
En esta área se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar métodos sintéticos modulares y concisos, que permitan acceder a estos compuestos en el menor número de pasos y disminuyendo la producción de residuos. Es decir, metodologías eficientes y con una destacada sostenibilidad. En este sentido, en los últimos años, las aproximaciones basadas en protocolos de empleo de catálisis con metales de transición se han convertido en una herramienta sintética de gran utilidad para la obtención de estructuras complejas como las anteriormente citadas.⁵⁵

1.1 Reacciones de hidroaminación basadas en el empleo de sustratos tipo 2-alquinil anilina

Dentro del grupo de las estrategias sintéticas basadas en el empleo de metales de transición se han desarrollado numerosos protocolos que suponen reacciones de hidroaminación catalizadas por complejos de oro. Entre ellos, la hidroaminación de derivados de alquinilanilinas constituye una ruta eficiente

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

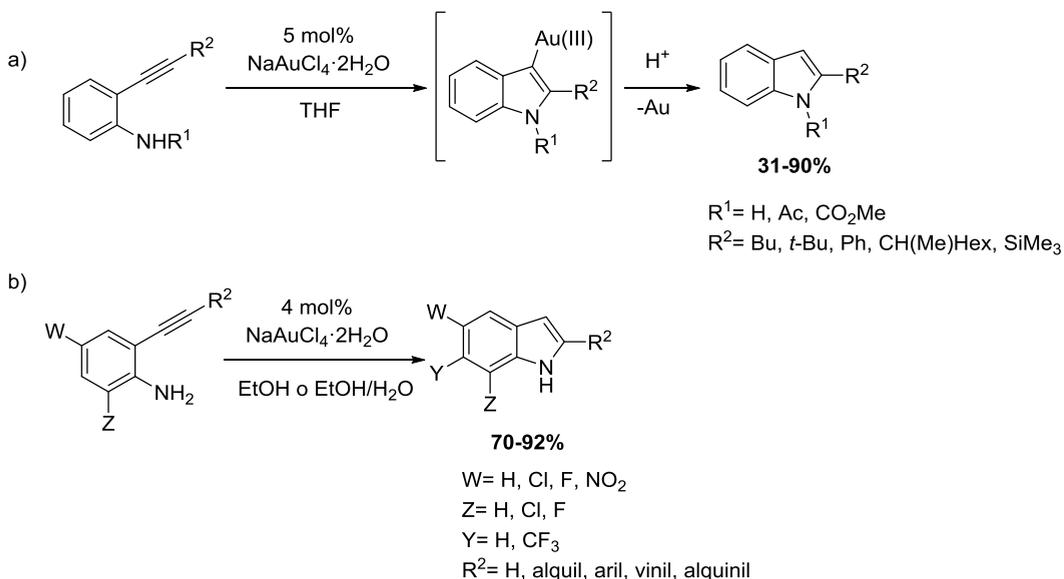
para la síntesis de derivados indólicos, no solo por la posibilidad de construir indoles a partir de reactivos de partida accesibles sino también por el hecho de que estas reacciones se pueden llevar a cabo bajo condiciones suaves y con una elevada economía atómica.⁵⁶ De esta forma, los procesos de ciclación 5-*endo*-dig de estos derivados representan una de las aproximaciones más eficientes para la síntesis del núcleo de indol. Ejemplo de ello, es la estrategia utilizada por el grupo de Fukuyama en la primera síntesis enantioselectiva del alcaloide indólico (-)-*Mersicarpine* (Esquema I.1.3).⁵⁷ Con este método obtuvieron el sintón indol a través de la hidroaminación 5-*endo*-dig del alquino.



Esquema I.1.3. Síntesis total de *Mersicarpine*.

De hecho, este tipo de aproximaciones al núcleo de indol empleando reacciones de alquilanilinas catalizadas por complejos de oro han sido objeto de estudio por diversos grupos. Así, el grupo de Utimoto describió la obtención de indoles funcionalizados en la posición C-2 mediante la ciclación de *o*-

alquinil anilinas empleando $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalizador (Esquema I.1.4a).⁵⁸ Posteriormente, Arcadi y colaboradores utilizaron esta misma estrategia pero empleando otros disolventes más compatibles con el medio ambiente como EtOH o mezclas EtOH- H_2O para el mismo fin obteniendo muy buenos resultados y mediante el empleo de una serie de sustratos con una gran variedad de grupos funcionales (Esquema I.1.4b).

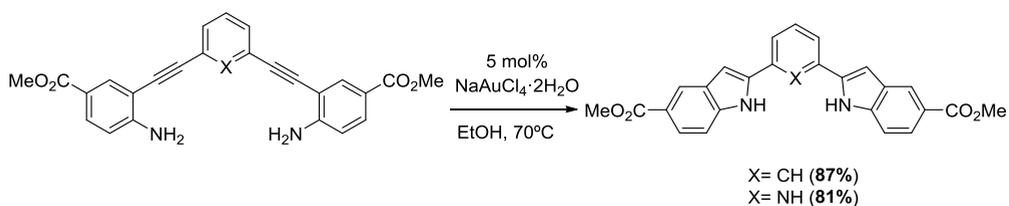


Esquema I.1.4. Síntesis de indoles 2-funcionalizados mediante reacciones catalizadas por sales de Au(III).

Otros grupos han empleado $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como iniciador en la síntesis de indoles funcionalizados y, entre ellos, un ejemplo interesante es la síntesis de derivados bis-indólicos propuesta por Balasubramanian y colaboradores (Esquema I.1.5).⁵⁹ Estos derivados fueron modificados posteriormente y se

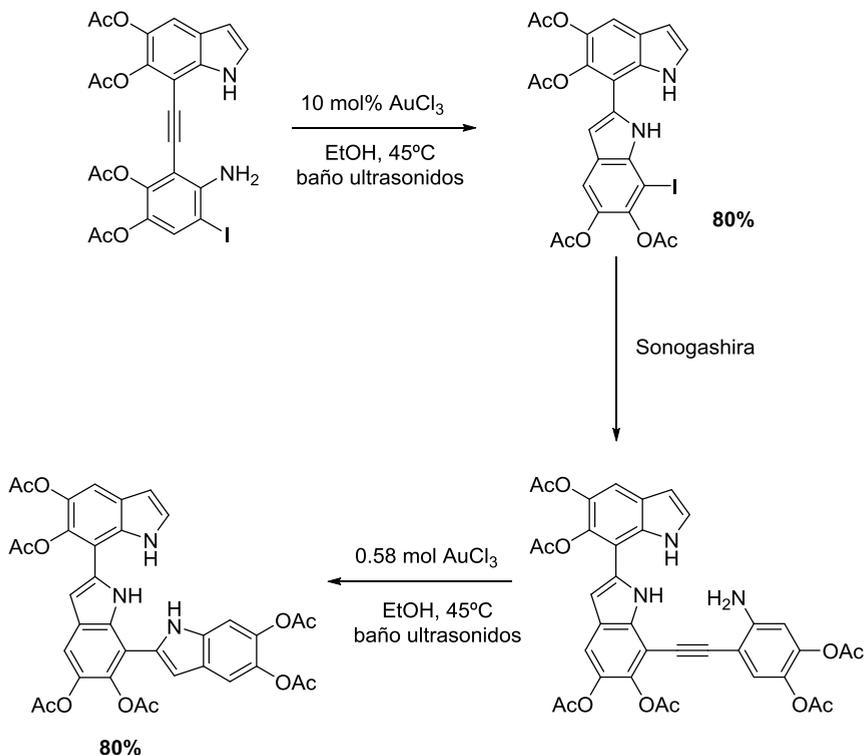
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

identificaron como una nueva clase de ligandos de ácidos nucleicos G-*quadruplex* del ADN.



Esquema I.1.5. Síntesis de derivados bis-indólicos capaces de interactuar con la molécula de ADN.

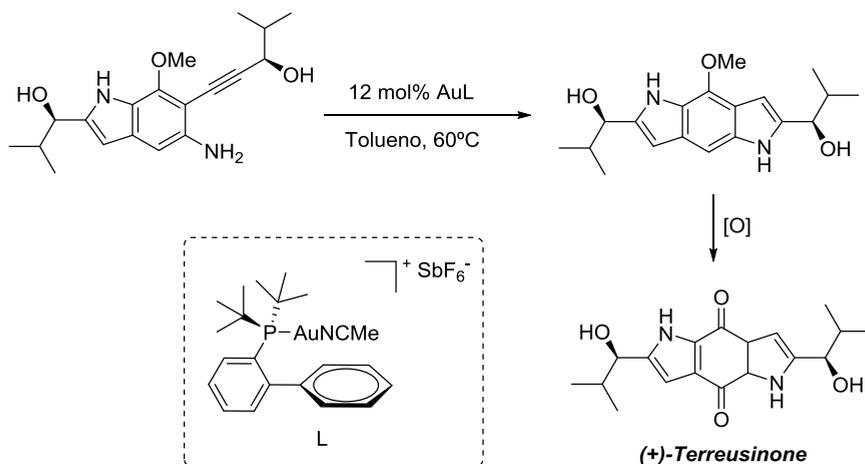
Otras sales de Au(III) resultaron ser catalizadores eficientes en la estrategia basada en la hidroaminación intramolecular de derivados de *o*-alquinilanilinas para dar lugar a los correspondientes indoles funcionalizados a través de ciclaciones 5-*endo*-dig (Esquema I.1.6).⁶⁰



Esquema I.1.6. Ejemplo seleccionado del empleo de AuCl₃ en la síntesis de derivados indólicos.^{60d}

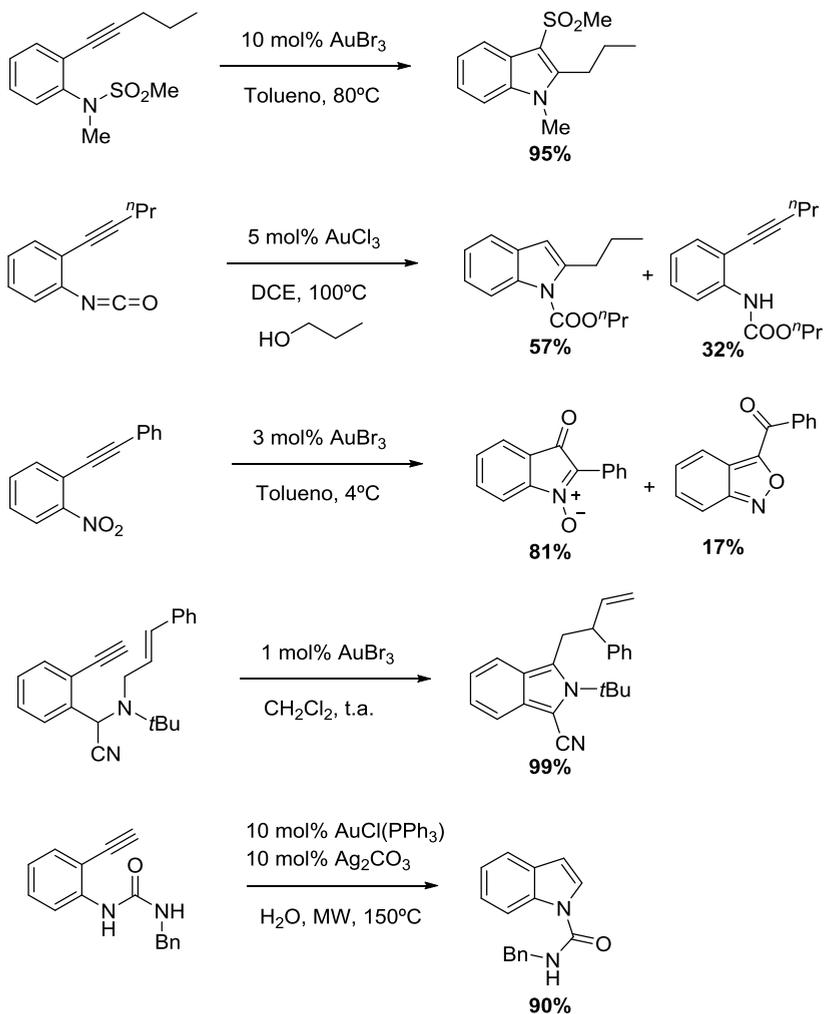
Del mismo modo, también se han utilizado complejos de Au(I) para este tipo de transformaciones.⁶¹ Ejemplo de ello, es la síntesis de la dipirrolbenzoquinona (+)-*Terreusinone*. Dicho proceso transcurre a través de una reacción clave de hidroaminación de 2-alquinilanilinas catalizada por el complejo catiónico de Au(I) *JohnPhos* ((acetonitrilo)-[(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina] Au(I) hexafluoroantimoniato). El compuesto intermedio obtenido es susceptible de ser oxidado mediante el empleo de Na₂NO(SO₃)₂ (sal de Fremy) para dar lugar al esqueleto de dipirrolbenzoquinona (Esquema I.1.7).⁶²

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.1.7. Obtención de (+)-Terreusinone mediante hidroaminación 5-*endo*-dig catalizada por oro.

Otros derivados nitrogenados como orto-alquinil-*N*-sulfonilanilinas,⁶³ 2-(alquinil)fenilisocianatos,⁶⁴ orto-alquinilnitrobenzenos,⁶⁵ *N*-(o-alquinilfenil)iminas,⁶⁶ y *N*-(2-alquinilfenil)ureas⁶⁷ entre otros también han sido empleados para la síntesis de indoles y heterociclos nitrogenados mediante hidroaminaciones intramoleculares catalizadas por complejos de oro (Esquema I.1.8).⁶⁸

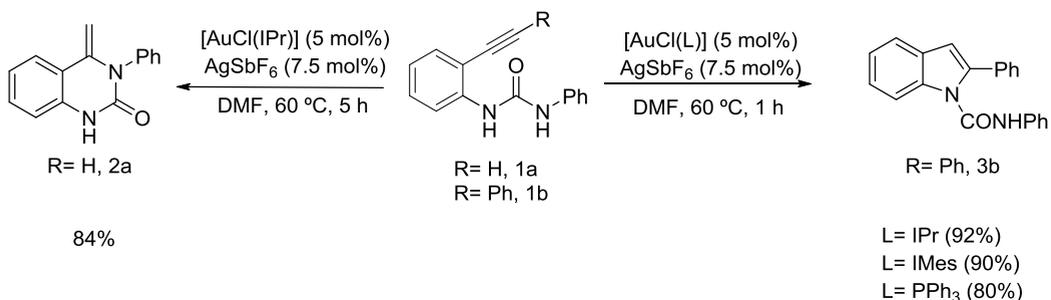


Esquema I.1.8. Ejemplos de derivados nitrogenados empleados en la síntesis de derivados indólicos.

En este sentido, en nuestro grupo de investigación, se utilizaron 1-(ortoetilnilaril)ureas para la síntesis de derivados de tipo indol y benzoxacina.⁶⁹ Con estos sustratos se llevó a cabo de forma selectiva la hidroaminación

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

intramolecular catalizada por complejos de Au(I) via ciclación 5-*endo*-dig o 6-*exo*-dig dependiendo del sistema catalítico empleado (Esquema I.1.9).



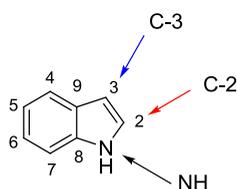
Esquema I.1.9. Obtención de derivados de tipo indol por hidroaminación de 1-(*o*-etnilaril)ureas catalizada por complejos de Au(I).

En general, los sustratos que contenían un alquino interno dieron lugar al modo de ciclación 5-*endo*-dig independientemente tanto de las propiedades electrónicas y estéricas del complejo de Au(I) empleado como del carácter electrónico y estérico del sustituyente del alquino. Así, el estudio de estas transformaciones puso de manifiesto que el tipo de sustitución sobre el alquino, es decir, la diferente distribución de la densidad de carga a ambos lados del triple enlace inducida por coordinación con el catión metálico, ejerce un efecto significativo sobre la selectividad de las reacciones de heterociclación de 1-(*o*-alqunilaril)ureas. Mediante la utilización del sistema catalítico adecuado se desarrolló una nueva metodología para la generación exclusiva de estructuras con el núcleo de 4-metilen-3,4-dihidroquinazolin-2-ona 2. Esta metodología es ventajosa frente a otras aproximaciones descritas en la literatura y que implican varias etapas o necesitan condiciones de reacción más drásticas.

De este modo, en los últimos años las estrategias basadas en reacciones de carbociclación de indoles generados *in situ* a través de la catálisis con complejos de Au han recibido una gran atención a la hora de obtener indoles funcionalizados o estructuras policíclicas que contengan el núcleo de indol.

1.2 Reacciones de hidroarilación de indoles preformados

El núcleo de indol puede considerarse un sistema heteroaromático electrónicamente rico, con una reactividad como nucleófilo muy superior a la de otros arenos en reacciones de sustitución electrofílica aromática. La posición más reactiva del indol en reacciones con electrófilos es la posición 3.⁷⁰ Sin embargo, la posición 2 del indol, así como el NH, con un valor de pKa entre 9 y 12 en H₂O, deben considerarse también como puntos reactivos de esta molécula en especial cuando la posición C-3 se encuentra funcionalizada (Esquema I.1.10).



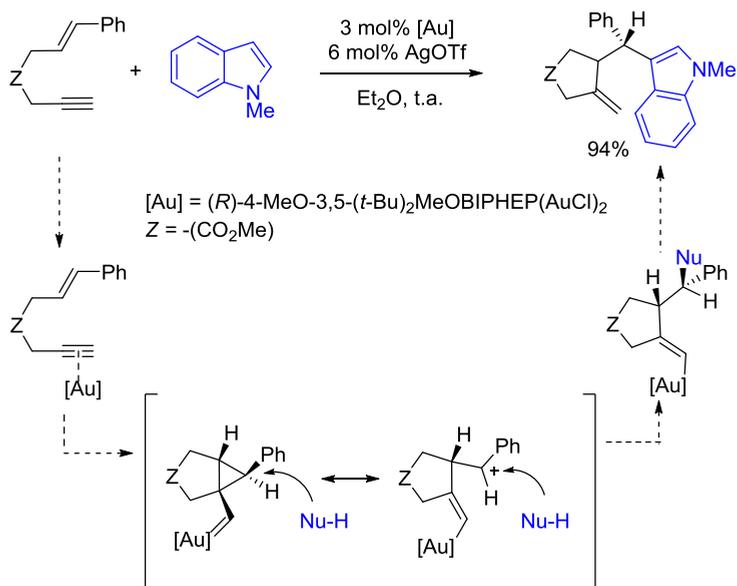
Esquema I.1.10. Puntos reactivos en la estructura del núcleo de indol.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

Reacciones intermoleculares de hidroarilación catalizadas por complejos de oro a partir de indoles preformados

Aprovechando la reactividad del indol, se han desarrollado numerosas transformaciones de carácter intermolecular para su funcionalización y para la obtención de derivados indólicos policíclicos.⁷¹

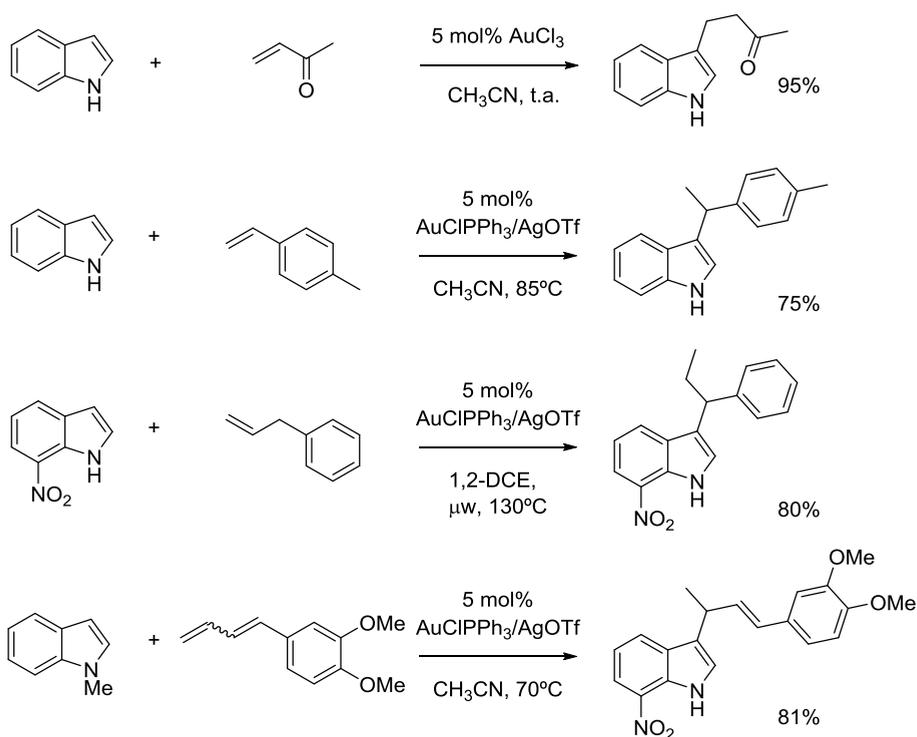
Los indoles se comportan como nucleófilos en reacciones de cicloisomerización de eninos en las que se obtienen los correspondientes indoles funcionalizados en la posición C-3 con buenos rendimientos (Esquema I.1.11).⁷²



Esquema I.1.11. Indoles en reacciones de cicloisomerización de 1,6-eninos catalizadas por complejos de oro.

Así, los indoles actúan como nucleófilos externos atrapando el intermedio carbocatiónico generado por la reacción de cicloisomerización intramolecular del enino, como se observa en el esquema I.1.11.

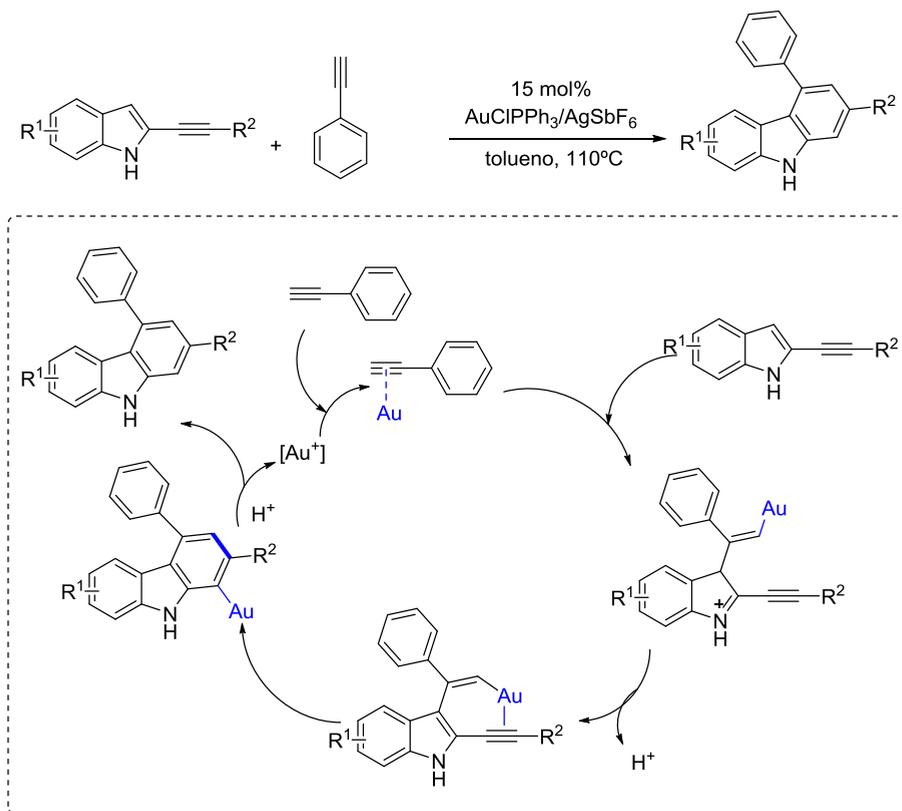
Del mismo modo, los indoles han sido utilizados como nucleófilos en reacciones de hidroarilación intermoleculares catalizadas por sales o complejos de oro (I) y oro (III) con olefinas relativamente activadas. Así por ejemplo, se han utilizado en adiciones 1,4 de Michael con cetonas α,β -insaturadas y adiciones a dienos conjugados así como a aril y alquil olefinas como se muestra a continuación (Esquema I.1.13).⁷³



Esquema I.1.13. Ejemplos de reacciones intermoleculares catalizadas por complejos de oro entre indoles y olefinas.

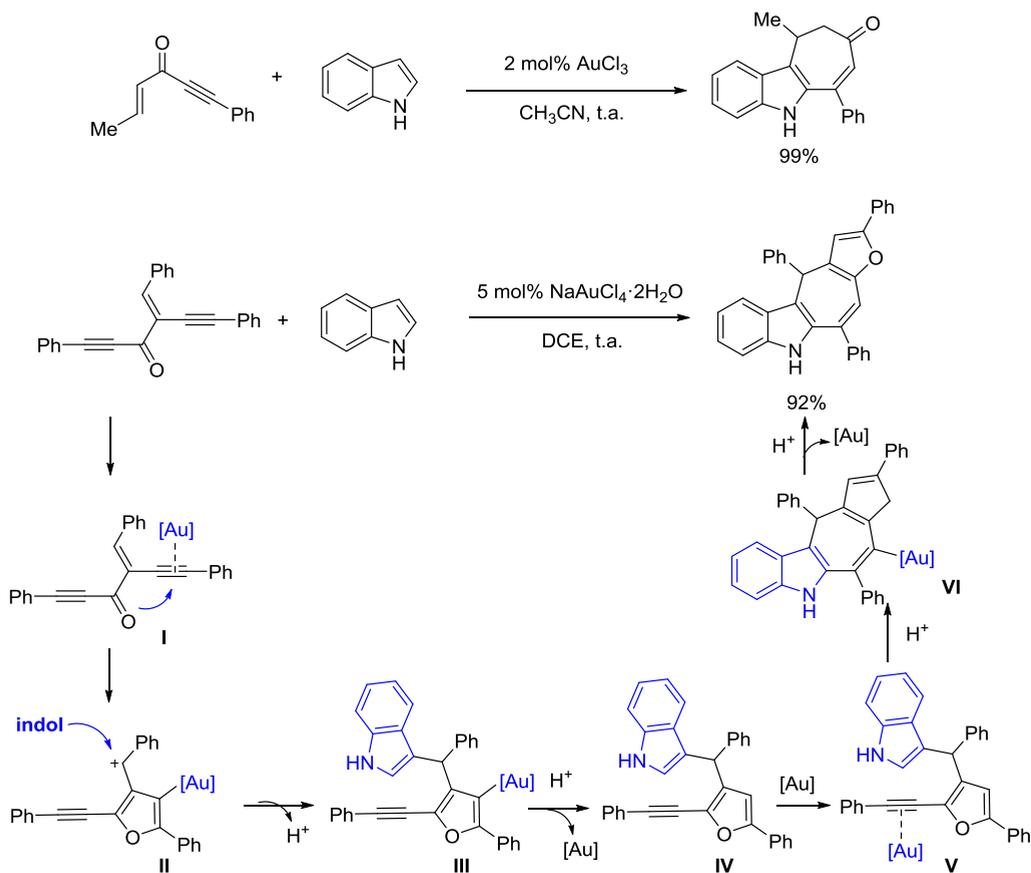
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

El grupo de Kundu y colaboradores ha descrito la obtención de estructuras de tipo carbazol a partir del empleo de propargil indoles (Esquema I.1.14).⁷⁴ Los autores propusieron la obtención del esqueleto de carbazol a través de una reacción de hidroarilación intermolecular inicial del alquino aromático con el 2-alquínindol mediada por el complejo de Au(I) para dar lugar a un enino intermedio que por carbociclación intramolecular daría lugar a los productos tricíclicos mostrados en el esquema I.1.14.



Esquema I.1.14. Síntesis de carbazoles a partir de indoles funcionalizados y arilacetilenos.

Los indoles también reaccionan de forma eficiente en transformaciones tándem intermoleculares con eninonas, bisalquini eninonas (Esquema I.1.15) y eninoles (Esquema I.1.16) para dar lugar a los correspondientes derivados indólicos policíclicos.⁷⁵



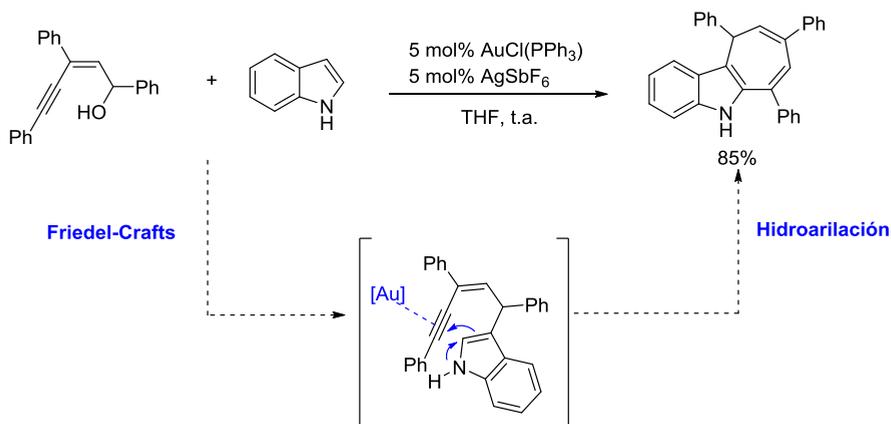
Reacción en cascada de ciclación carbonil-ino/Friedel-Crafts/ciclación indol-ino

Esquema I.1.15. Ejemplos de reacciones de indoles con eninonas intermoleculares catalizadas por complejos de oro.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

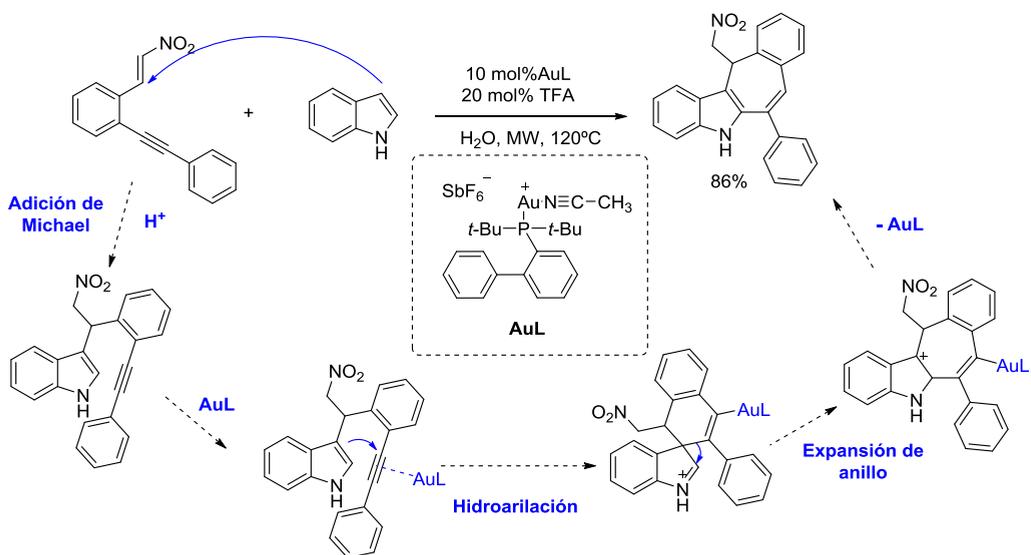
En el caso de las bisalquinil eninonas (Esquema I.1.15), el mecanismo que describen los autores está basado en la activación del alquino por parte del complejo de oro (III), el cual sufre un ataque nucleofílico por parte del carbonilo por una ciclación 5-*endo-dig* para dar un intermedio catiónico II. El ataque intermolecular nucleofílico del indol en el carbocatión da lugar al furano aurado III. A continuación, se produce una ciclación del indol con el alquino activado generando la especie aurada VI, que por protodesmetalación libera el complejo de oro y el producto indólico fusionado.

Sin embargo, la utilización de eninolos para la formación de dihidrocicloheptaindoles (Esquema I.1.16) está basada en una reacción tándem catalizada por el complejo catiónico de oro (I) $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]^+$ que consiste en una alquilación de Friedel-Crafts seguida de una hidroarilación del alquino.



Esquema I.1.16. Reacciones de indoles con eninolos intermoleculares catalizadas por complejos de oro.

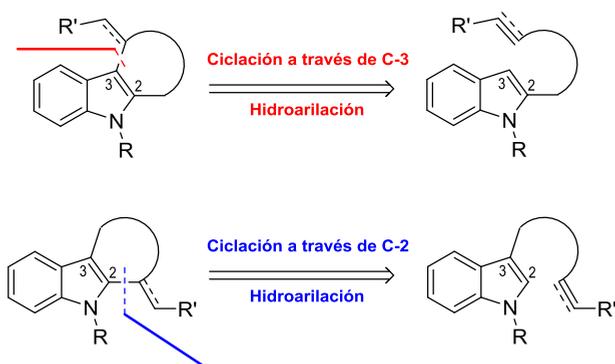
Liu y colaboradores exploraron la reactividad de indoles con *orto*-etinil nitroestirenos sustituidos en la reacción en cascada de adición de Michael seguida de anulación, ambos procesos catalizados por complejos de Au(I) (Esquema I.1.17).⁷⁶ Los autores propusieron que en esta transformación se producía en primer lugar la adición de Michael por parte del indol y una posterior hidroarilación intramolecular para dar los tetraciclos indólicos como productos.



Esquema I.1.17. Reacción de adición de Michael y anulación en cascada catalizada por oro para la obtención de derivados indólicos tetracíclicos.

Reacciones de hidroarilación intramoleculares de alquinos en indoles funcionalizados

El desarrollo de reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos, alenos y alquenos activados, en indoles previamente funcionalizados constituye una estrategia elegante utilizada de cara a la construcción de moléculas relacionadas con el núcleo de carbazol (Esquema I.1.18).

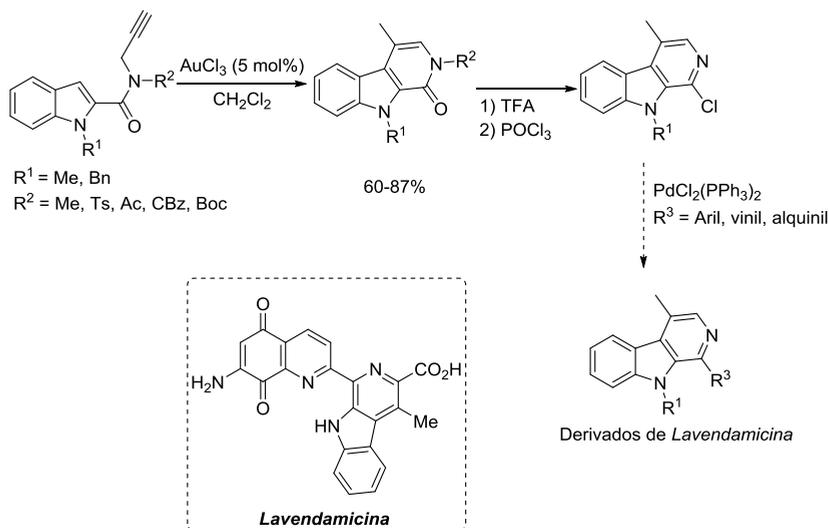


Esquema I.1.18. Estrategias utilizadas para la síntesis de carbazoles y derivados mediante reacciones de hidroarilación de enlaces múltiples catalizadas por Au.

Los complejos de Au han demostrado ser activos para promover reacciones de hidroarilación de alquinos intra- e intermoleculares.⁷⁷ Esta habilidad ha sido utilizada en la síntesis de alcaloides indólicos análogos de β -carbolinas y carbazoles, además de otros policiclos interesantes. En particular, se ha podido acceder de forma regioselectiva a estructuras cíclicas de cinco, seis, siete e incluso ocho eslabones.

Ejemplo de ello es el proceso descrito por el grupo de Pawda⁷⁸ aplicado para la síntesis de derivados de *Lavendamicina*. Las *N*-propargilindol-2-carboxamidas en presencia de cantidades catalíticas de AuCl₃ proporcionan β -carbolinonas como productos de la reacción de cicloisomerización (Esquema I.1.19). La conversión a las correspondientes β -clorocarbolinas, mediante

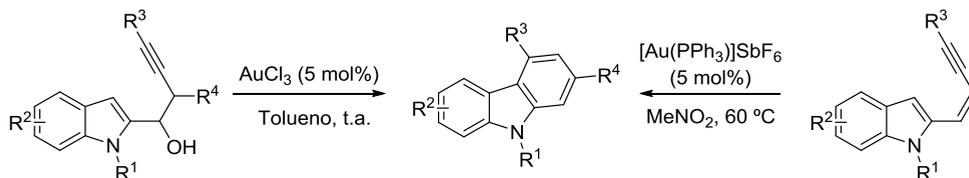
desprotección del grupo Boc y reacción con POCl_3 , permite la utilización de éstas en reacciones de acoplamiento cruzado, conduciendo finalmente a la obtención de derivados de *Lavendamicina*.



Esquema I.1.19. Síntesis de β -carbolinonas mediante catálisis con Au.

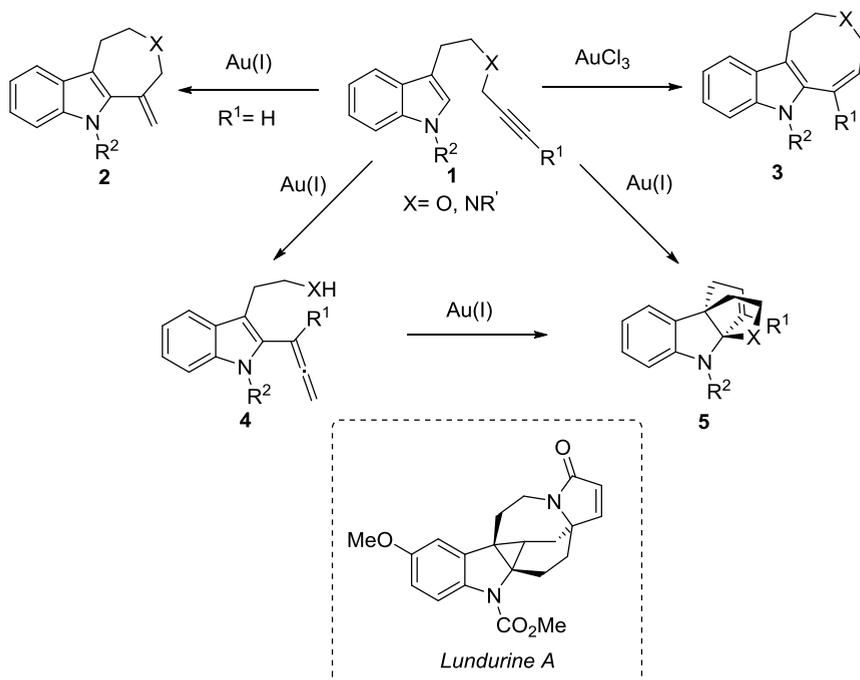
Las reacciones de hidroarilación de alquinos con alquínil indoles también han sido utilizadas para la síntesis de carbazoles, análogos carbonados de β -carbolinas. Así mismo, las reacciones de carbociclación llevadas a cabo sobre 2-enilindoles,⁷⁹ así como indol-alquínilalcoholes^{80,81} en presencia de complejos de Au, permite el acceso a este tipo de estructuras (Esquema I.1.20).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.1.20. Síntesis de carbazoles mediante catálisis con sales de Au (III) y complejos de Au (I).

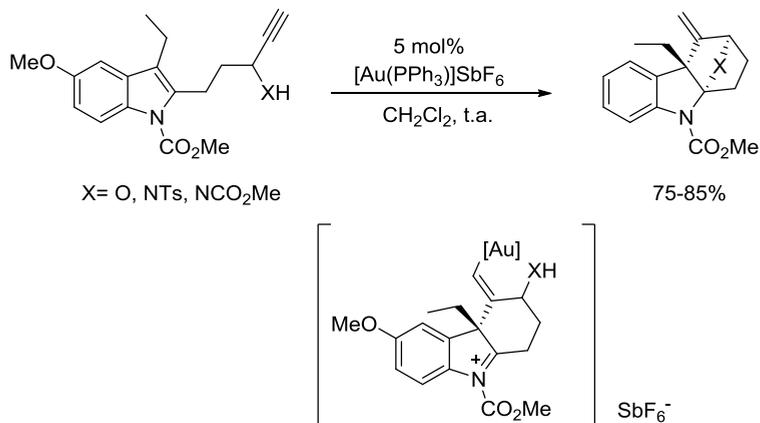
Otros ejemplos interesantes son los desarrollados por Echavarren y colaboradores donde, a partir de una misma familia de indolil alquinos funcionalizados en la posición C-3, y mediante el empleo de catálisis con complejos de Au(I), es posible acceder a diversas estructuras policíclicas basadas en el núcleo del indol dependiendo del complejo de oro utilizado y la sustitución del alquino. En dichas transformaciones tiene lugar la reacción de hidroarilación intramolecular por medio de la posición C-2 del anillo de indol (Esquema I.1.21).⁸² Así también este mismo grupo llevó a cabo la síntesis del esqueleto de *Lundurine* a través de la hidroarilación regioselectiva 8-*endo*-dig catalizada por AuCl₃ obteniendo rendimientos moderados.



Esquema I.1.21. Acceso a diversas estructuras policíclicas derivadas del esqueleto indol a partir de indolil alquinos.

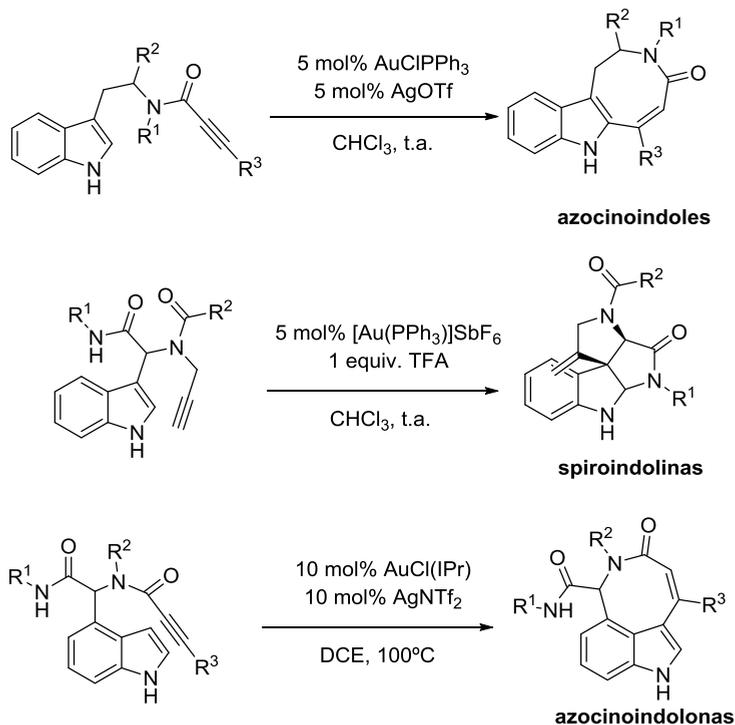
También ha sido descrito el acceso a otros policiclos nitrogenados, como por ejemplo las indolinas, empleando indolil alquínil alcoholes (Esquema I.1.22).⁸³ La reacción tándem que describe el grupo de Wang, no se limita al uso de alcoholes como nucleófilos sino que una serie de sulfonamidas y carbamatos pueden ser utilizados para dar lugar a las indolinas tetracíclicas con buenos rendimientos. El mecanismo propuesto por los autores para la reacción tándem consiste en el ataque regioselectivo de la posición C-3 del indol al alquino y por adición del nucleófilo oxigenado o nitrogenado al ión iminio se obtenían las indolinas policíclicas, bien entendido después del proceso de protodesmetalación.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.1.22. Indolilalquil alcoholos, sulfonamidas y carbamatos en la síntesis de indolinas mediante catálisis con Au(I).

Las indolilpropargilamidas suponen otro tipo de sustratos versátiles en la hidroarilación de alquinos para obtener diversos tipos de heterociclos nitrogenados (Esquema I.1.23)⁸⁴. Utilizando estos reactivos, Van der Eycker y colaboradores pudieron acceder a los correspondientes azocinoindoles y spiroindolinas a partir de los indoles funcionalizados en la posición C-3, y a azocinoindolonas con los indoles funcionalizados en la posición C-4 del arilo. También en todos los casos a través de una reacción de hidroarilación intramolecular catalizada por complejos de oro (I).

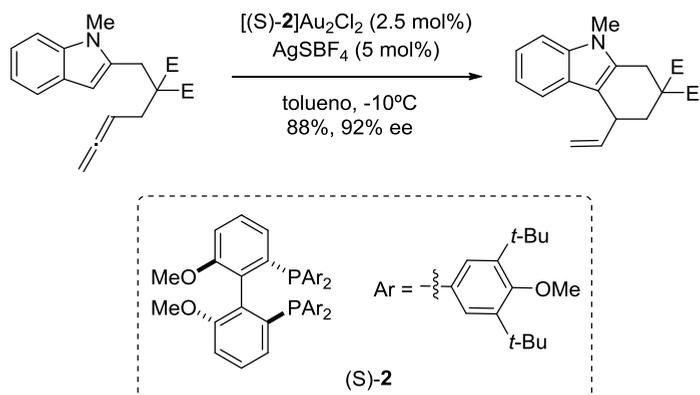


Esquema I.1.23. Indolilpropargilamidas como sustratos versátiles en la hidroarilación de alquinos.

Reacciones de hidroarilación intramolecular de alenos en sustratos tipo indol funcionalizado

Las reacciones de hidroarilación de alenos promovidas por catálisis con complejos de oro han sido objeto de atención como procedimientos sintéticos para desarrollar compuestos heterocíclicos aromáticos funcionalizados. En este sentido, Widenhoefer y colaboradores introdujeron la reacción de hidroindolización intramolecular de alenos catalizada por complejos de Au(I) como método eficiente para la obtención de 4-vinil-tetrahidrocarbazoles y análogos (Esquema I.1.24).⁸⁵

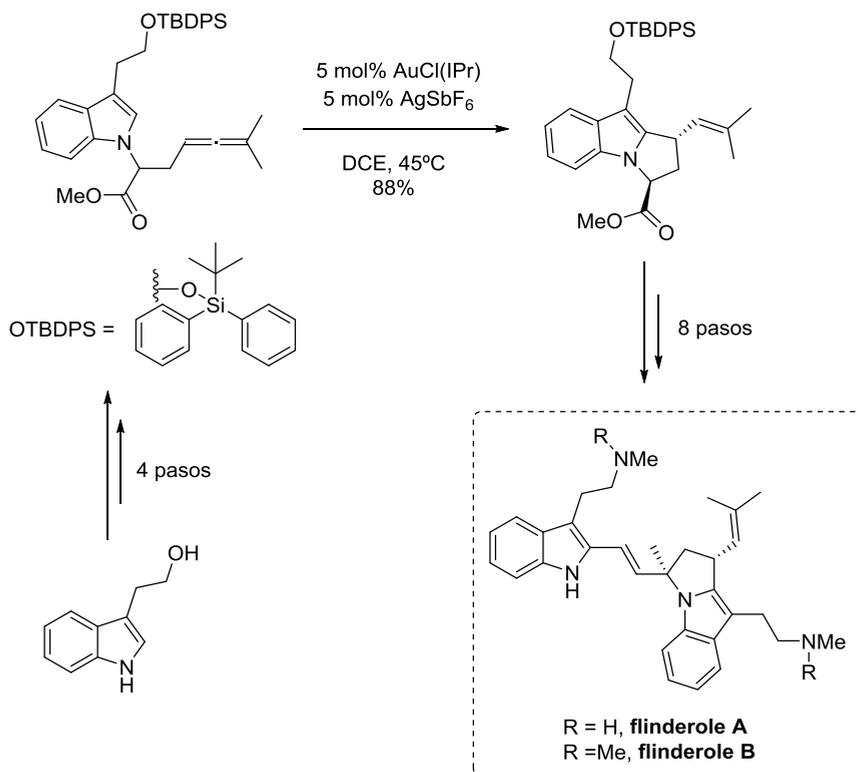
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.1.24. Síntesis de derivados de tetrahydrocarbazoles por hidroarilación de 2-alenilindoles catalizada por complejos de Au(I).

La alquilación *exo*-alílica de los 2-alenilindoles catalizada por oro resulta efectiva para alenilindoles que contienen tanto grupos electrón dadores como aceptores en el anillo del indol y la metodología también funcionaba adecuadamente con alenos sustituidos tanto en el carbono interno del aleno como en el terminal.

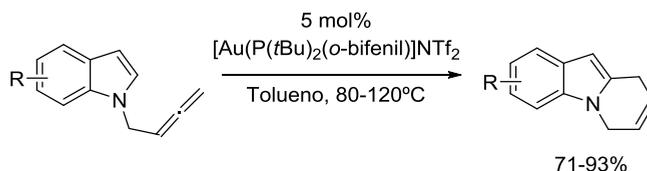
Una estrategia similar fue la utilizada por el grupo de Toste, en este caso se aplicó la reacción de hidroarilación de indoles N-sustituidos con alenos catalizada por $\text{AuCl}(\text{IPr})/\text{AgSbF}_6$ en la síntesis total de *flinderoles B* y *C* (alcaloides bisindólicos antimaláricos) (Esquema I.1.25).



Esquema I.1.25. Síntesis total de *flinderole A* y *B*.

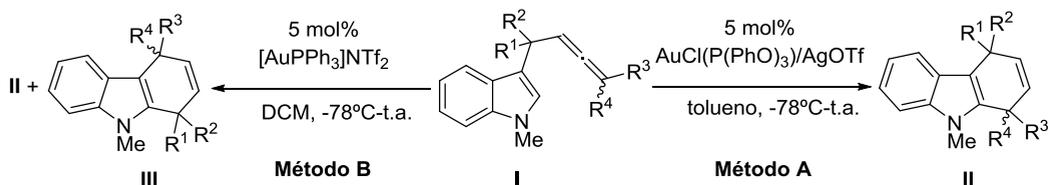
Barluenga y colaboradores también estudiaron la cicloisomerización de *N*-alenil indoles sustituidos catalizada por complejos de Au(I) aplicada a la formación de derivados de tipo pirido-indol via hidroarilación 6-*endo* del aleno (Esquema I.1.26).⁸⁶

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



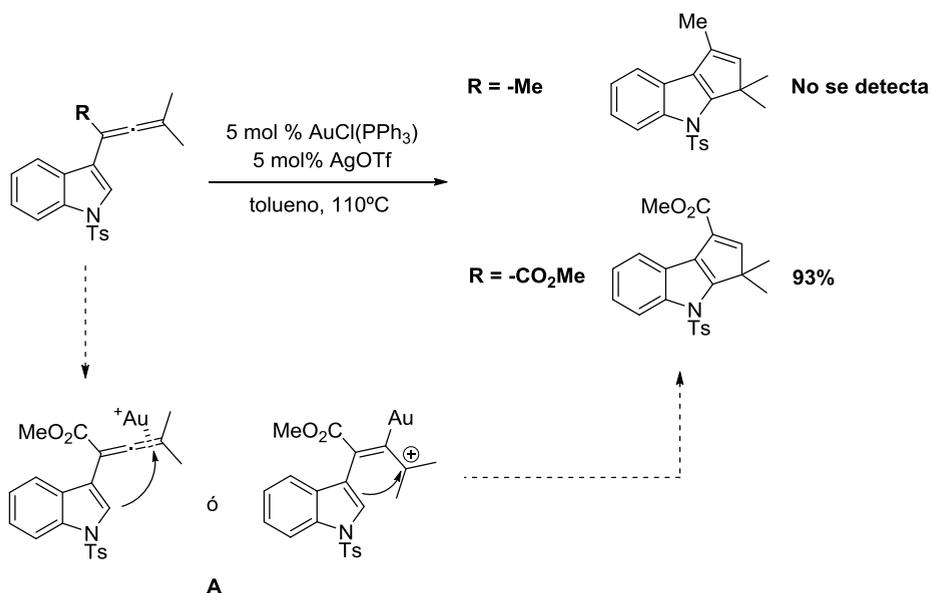
Esquema I.1.26. Reacciones de cicloisomerización de alenil indoles para la formación de derivados de tipo pirido-indol.

La utilización de alenilindoles en reacciones de anulación catalizadas por complejos de Au(I) también fue explorada por el grupo de Sanz y colaboradores, que describieron el acceso regioselectivo a 4,9-dihidro-1*H*-carbazoles **II** y **III** (Esquema I.1.27).⁸⁷ En este estudio se argumenta que la selección apropiada del catalizador y del disolvente permite la formación selectiva de ambos isómeros de dihidrocarbazol. Así, aplicando el método A a una serie de alenilindoles con distinta sustitución, que implica la utilización de un complejo de oro (I) de tipo fosfito y tolueno como disolvente, obtuvieron únicamente el regiosómero **II** en todos los casos. Con el método B, que implica el empleo de un complejo de oro(I) de tipo fosfino y diclorometano como disolvente, obtuvieron mayoritariamente el regioisómero **III** en todos los casos pero con una distinta relación de productos dependiendo de la sustitución en el aleno.



Esquema I.1.27. Obtención regioselectiva de dihidrocarbazoles.

El efecto de la sustitución en el fragmento aleno de los 3-alenilindoles fue explorada por el grupo de Ma. En este sentido, estos autores determinaron que la presencia de un sustituyente electrón aceptor en el aleno se mostró crucial en la transformación (Esquema I.1.28).⁸⁸ Los autores afirman que el sustituyente electrón aceptor es fundamental en la activación selectiva del enlace C=C relativamente rico en electrones en el aleno generando el intermedio **A**, que sufre el ataque del C2 del indol para la formación de los derivados de dihidrociclopentaindoles.

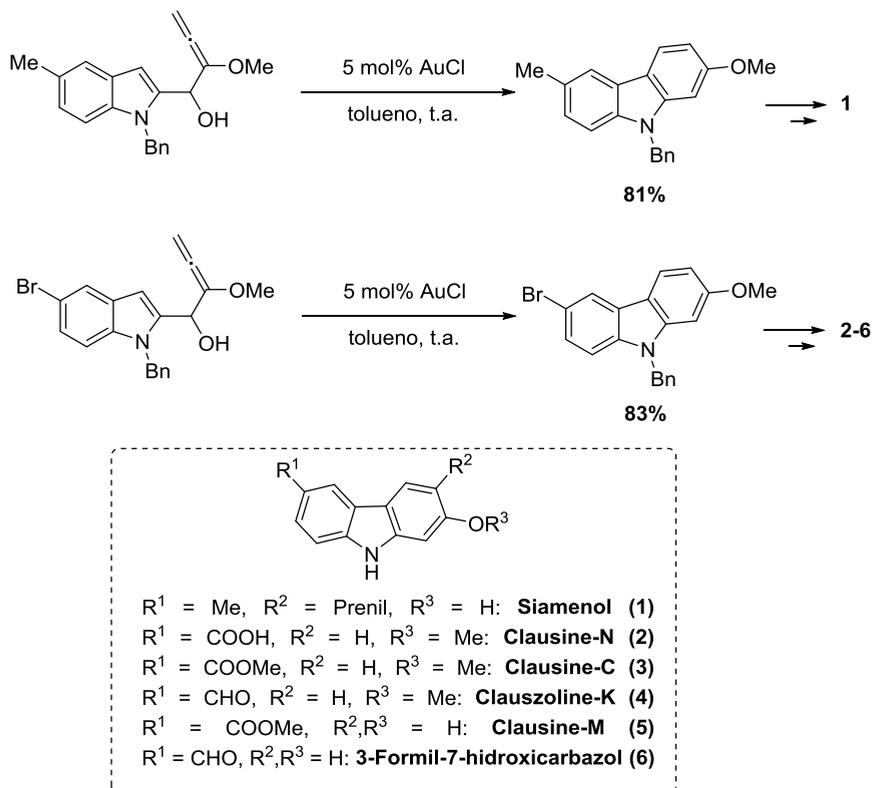


Esquema I.1.28. Influencia del sustituyente en el aleno de 3-alenilindoles.

Otros grupos de investigación han explorado la hidroarilación intramolecular de alenoles conectados a la posición C-2 del anillo de indol orientada a la síntesis de derivados de tipo carbazol.⁸⁹ Así, por ejemplo, el grupo de Ma y colaboradores, utilizando dicha hidroarilación catalizada por AuCl como paso clave, sintetizaron una familia de alcaloides de tipo carbazol con diversas

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

actividades biológicas, como anti-HIV en el caso del *Siamenol* (Esquema I.1.29).^{89d}



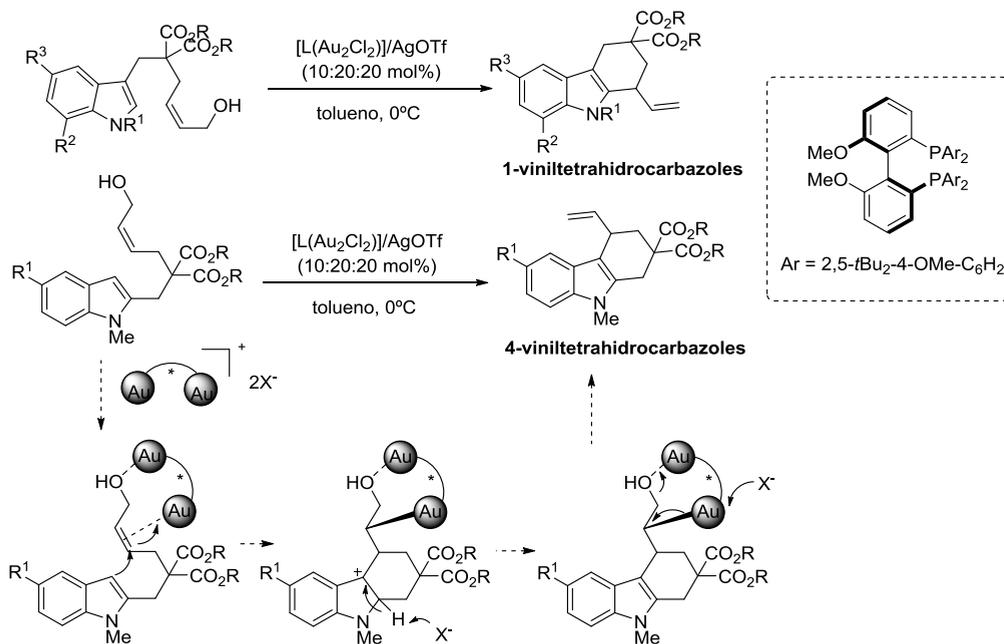
Esquema I.1.29. Aplicación de la hidroarilación de 2-alenolindoles catalizada por Au(I) en la síntesis de alcaloides de tipo carbazol.

Reacciones intramoleculares de hidroarilación de alquenos presentes en indoles funcionalizados

Como se ha mostrado a lo largo de la introducción del presente capítulo, los complejos de oro han sido ampliamente utilizados en la activación electrofílica de sistemas insaturados para la posterior adición intramolecular de un componente nucleofílico. Sin embargo, en comparación con alquinos o alenos, la activación electrofílica de olefinas no activadas con estos complejos es un campo comparativamente mucho menos estudiado debido a su menor reactividad de cara a las adiciones nucleofílicas.⁹⁰ Sin embargo, en los últimos años este campo está en continua revisión.

Recientemente, Bandini y colaboradores han descrito el uso de alcoholes alílicos como equivalentes sintéticos de olefinas desactivadas en alquilaciones intramoleculares de Friedel-Craft de indoles (Esquema I.1.30).⁹¹

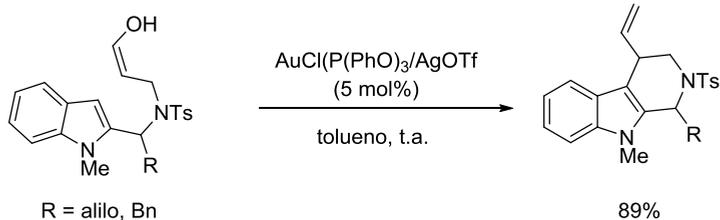
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.1.30. Síntesis de tetrahydrocarbazoles mediante alquilación intramolecular de Friedel-Craft de indoles con alcoholes alílicos.

De este modo, realizaron la síntesis tanto de 1-vinil como de 4-vinil tetrahydrocarbazoles a través de alquilaciones intramoleculares en las posiciones nucleofílicas C-2 y C-3 del indol catalizadas por un complejo bimetalico de oro de manera eficiente, independientemente de los sustituyentes presentes en el indol o como *linkers*. En este trabajo, los autores propusieron como mecanismo la activación simultánea del alqueno y el grupo hidroxilo por parte del complejo bimetalico de Au(I).

Estos mismos autores aplicaron dicha metodología a la síntesis de tetrahydro- β -carbolinas a partir de indolil alcoholes que contenían un grupo NTs como fragmento conector (Esquema I.1.31).⁹²



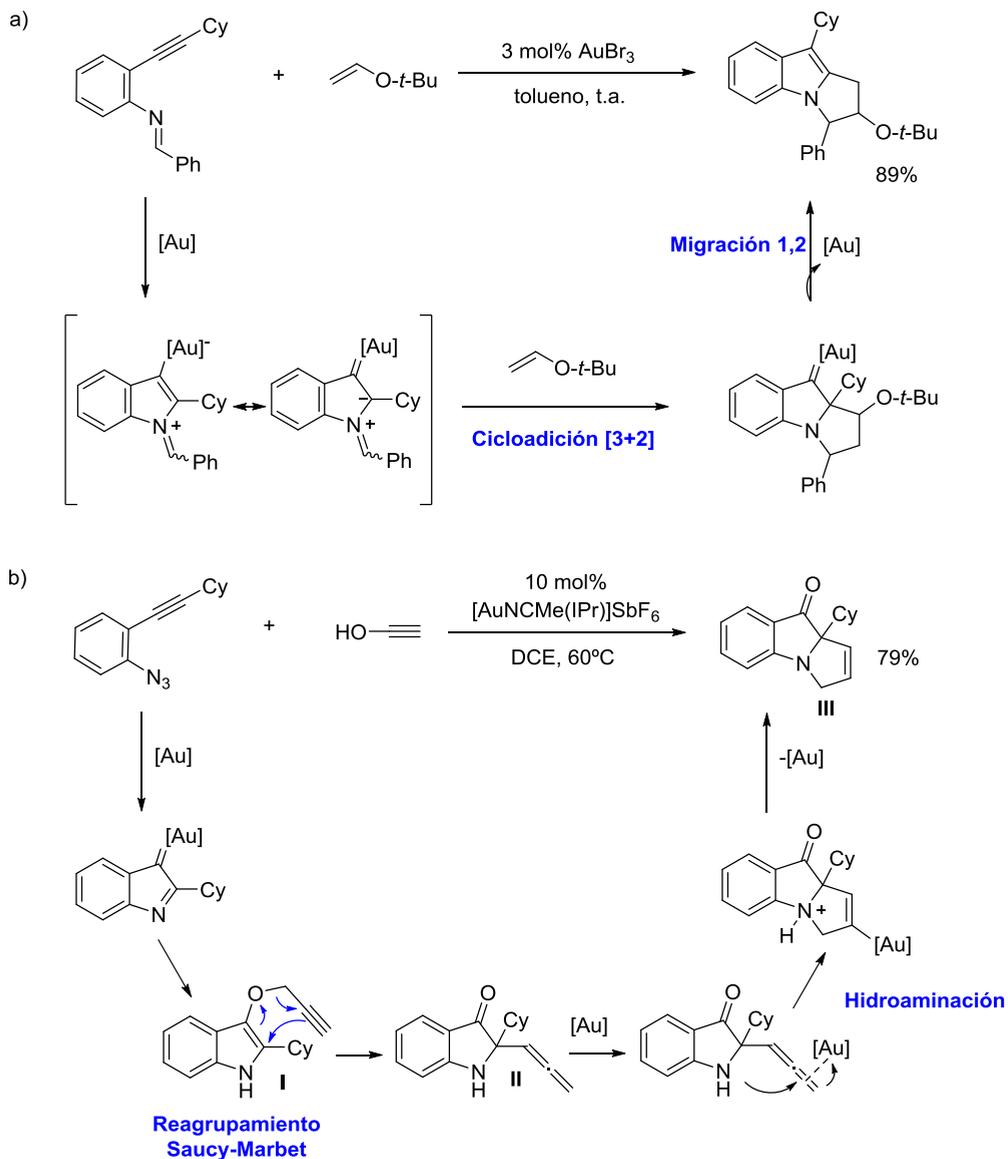
Esquema I.1.31. Síntesis de tetrahidro- β -carbolinas catalizada por Au(I).

1.3. Reacciones en cascada de derivados de alquinilanilinas para la obtención de policíclicos de tipo indólico.

Las reacciones en cascada catalizadas por complejos metálicos suponen un método sintético directo y conciso para la preparación de estructuras policíclicas basadas en el núcleo de indol a partir de sustratos acíclicos a través de procesos *one-pot*. De esta forma, mediante aproximaciones inter o intramoleculares, se puede acceder de forma directa al núcleo de indol que posteriormente participa en otras transformaciones.

Así, los grupos de Iwasawa y Zhang emplearon aproximaciones intermoleculares para la obtención esqueletos policíclicos basados en el núcleo de indol, utilizando *o*-alquinil aril iminas o azidas (Esquema I.1.32).⁹³

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

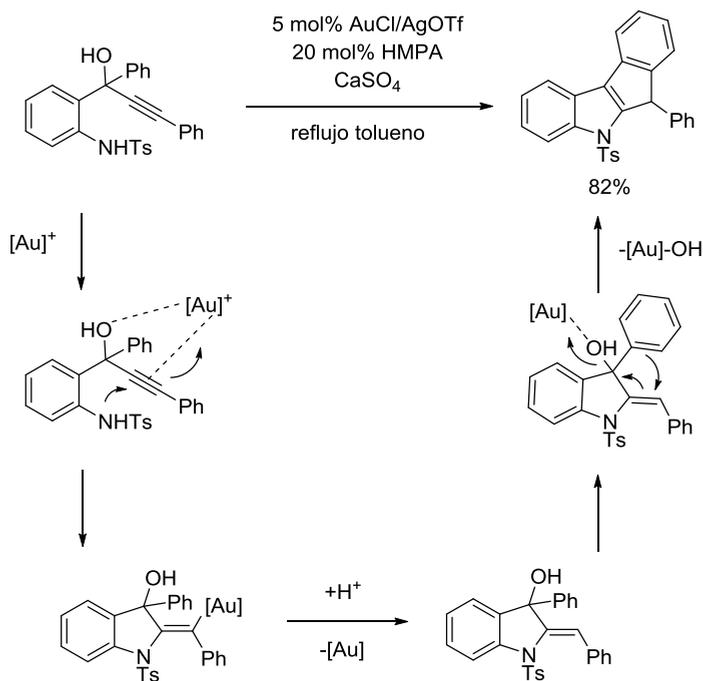


Esquema I.1.32. Ejemplos de reacciones intermoleculares de *o*-alquilnilaril derivados nitrogenados.

Iwasawa y colaboradores emplearon *N*-(*o*-alquilnilaril)iminas conteniendo alquinos internos, que tras una hidroaminación 5-*endo-dig*, una posterior

cicloadición [3+2] intermolecular y migración 1,2 de alquilo dieron lugar a derivados indólicos tricíclicos (Esquema I.1.32a). Por otro lado, el grupo de Zhang aplicó otra estrategia para la síntesis de derivados indólicos similares (Esquema I.1.32b). En este caso, la reacción de 2-alquínil aril azidas catalizada por el complejo de tipo carbeno IPr de Au(I) da lugar a un 3-alquíniloxiindol **I** que sufre un reagrupamiento Saucy-Marbet para generar el aleno **II**. Una hidroaminación intramolecular de este aleno activado y posterior protodesmetalación genera el derivado de 3*H*-pirroloindolona **III**.

También se han utilizado otras estrategias intramoleculares para la síntesis de productos basados en el núcleo del indol utilizando *o*-propargil alcohol aril anilinas.⁹⁴ Un ejemplo de ello es la reacción propuesta por el grupo de Chan, en la que emplean 2-tosil aminofenil prop-1-in-3-oles (Esquema I.1.33).^{94a}

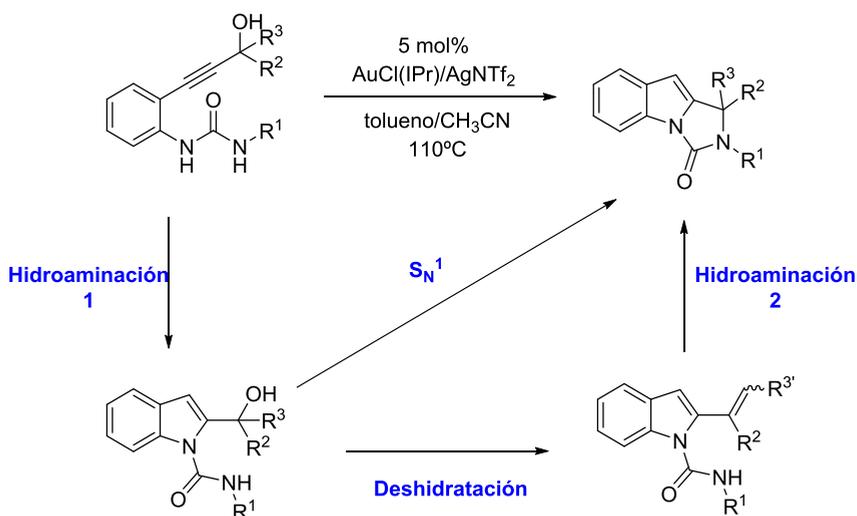


Esquema I.1.33. Reacción tándem cicloisomerización/alquilación Friedel Craft propuesta Chan y colaboradores.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

La reacción de tipo tándem comienza por la activación del alquino por parte de la sal de Au(I) e hidroaminación intramolecular 5-*exo-dig*. El vinil indol aurado generado *in situ* sufre protodesmetalación y alquilación intramolecular Friedel-Craft para dar lugar al indol fusionado que se muestra en el esquema I.1.33.

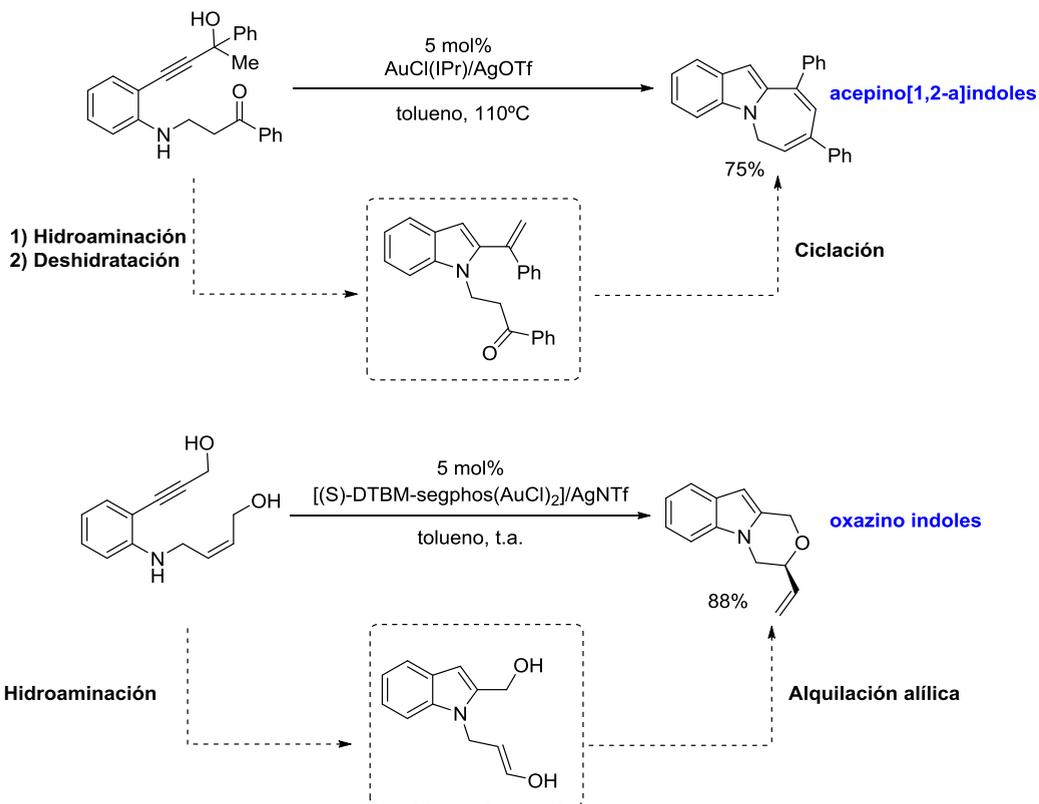
Recientemente, en el grupo de Hashmi también se han utilizado sustratos que conectaban propargil alcoholes con ureas. Estos sustratos fueron explorados con el ánimo de propiciar una transformación basada en la doble hidroaminación intramolecular de propargil alcoholes dando lugar a imidazoindolonas (Esquema I.1.34).^{94e} Sin embargo, los autores proponen otra vía de reacción basada en una primera hidroaminación seguida de una sustitución nucleofílica para llegar al mismo tipo de productos.



Esquema I.1.34. Doble hidroaminación intramolecular de propargil alcoholes.

El grupo de Bandini utilizó una estrategia en cascada similar para la obtención de acepino[1,2-*a*]indoles y oxazino indoles (Esquema I.1.35).^{94b,c,d} En estas transformaciones aparte de incluir un alcohol propargílico en el sustrato de partida, funcionalizaron la anilina con un alcohol alílico adicional o una cetona.

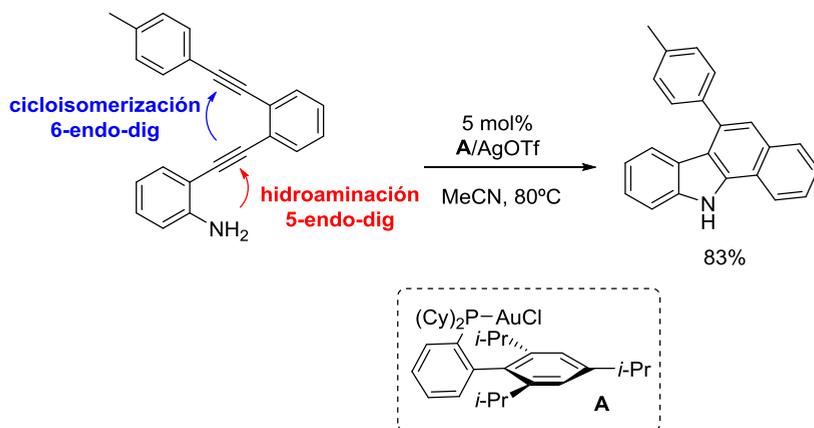
La presencia de estos grupos funcionales permitió obtener los correspondientes indoles fusionados con anillos de aceptor u oxazina mediante alquilaciones intramoleculares.



Esquema I.1.35. Obtención de acepino[1,2-a]indoles y oxazino indoles.

Otro ejemplo interesante lo constituye la utilización de *o*-dialquilil anilinas. Este protocolo fue el desarrollado por el grupo de Ohno para la síntesis de carbazoles (Esquema I.1.36).⁹⁵ Dicha metodología supone una reacción de hidroaminación 5-*endo*-dig seguida de una cicloisomerización 6-*endo*-dig para obtener los derivados indólicos de tipo carbazol de forma eficiente.

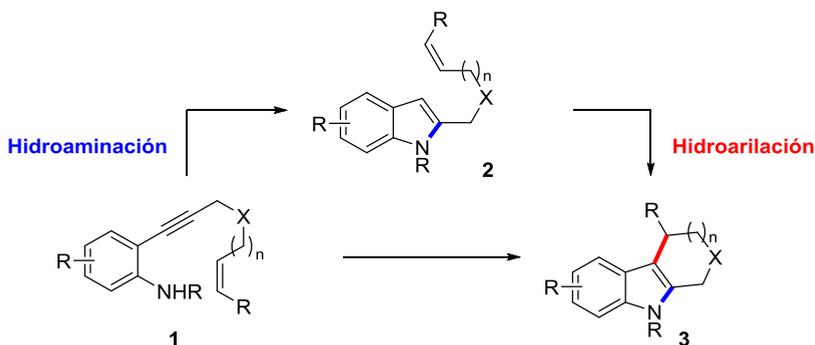
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.1.35. Reacción en cascada de o-bisalquinilanilinas para obtener estructuras de tipo carbazol.

I.1.2 Objetivos Sección 1

Entre el amplio número de transformaciones catalizadas por complejos de Au(I), las reacciones de hidroarilación de alquenos han sido relativamente poco exploradas y escasamente utilizadas desde un punto de vista sintético, posiblemente como resultado de la mayor dificultad para activar este tipo de enlaces. Así lo pone de manifiesto la escasez de métodos sintéticos destinados a la obtención de alcaloides indólicos mediante la hidroarilación de alquenos no activados, frente al gran número de transformaciones que utilizan alquinos o alenos. En este sentido, y debido a la notable capacidad de los complejos de Au para activar enlaces múltiples frente al ataque de nucleófilos, se planteó como objetivo del presente capítulo el estudio de la reacción de hidroaminación/hidroarilación *one-pot* de 2-eninilanilinas **1**, catalizada por complejos de oro (Esquema I.1.36).



Esquema I.1.36. Esquema de reacción en la síntesis de esqueletos de alcaloides tipo indólico **3**.

Esta estrategia, basada en la hidroaminación e hidroarilación *one-pot* permitiría el acceso directo a derivados indólicos policíclicos en tan solo una

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

etapa, sin la necesidad de preparar los correspondientes indoles previamente funcionalizados.

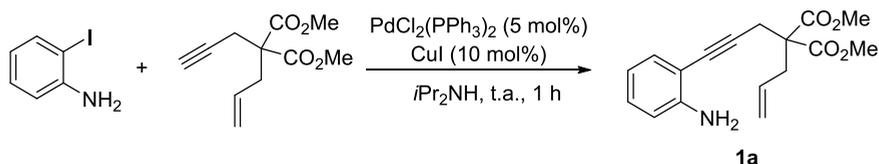
I.1.3. Resultados y discusión Sección 1

3.1. Reacciones en cascada de hidroaminación/hidroarilación de 2-eninilanilinas.

Resultados preliminares

La estrategia de síntesis *one-pot* de derivados fusionados de indol se probó inicialmente con la 2-eninilanilina **1a**.

Dicho compuesto se sintetizó mediante una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira entre la 2-iodoanilina y el 2-alil-2-(prop-2-inil) malonato de dimetilo (Esquema I.1.37).

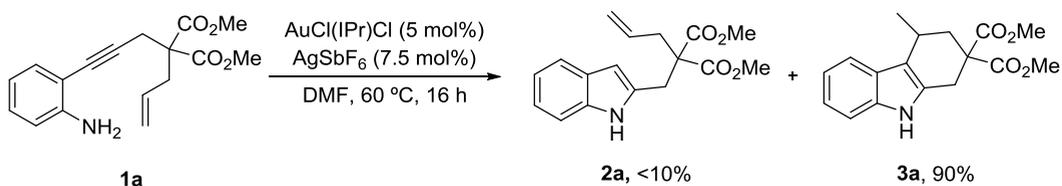


Esquema I.1.37. Síntesis de la 2-eninilanilina **1a**.

A continuación se ensayó la reacción de ciclación en presencia de un 5 mol% de [AuCl(IPr)] y 7.5 mol% de AgSbF₆, sistema catalítico empleado con éxito en la reacción de ciclación de 1-(*o*-alquilaril)ureas previamente estudiada en nuestro grupo de investigación.⁶⁹ La 2-eninilanilina **1a** fue transformada en el tetrahydrocarbazol **3a** con un 90% de rendimiento tras calentar a 60 °C en DMF durante 16 h (Esquema I.1.38), detectándose únicamente trazas del correspondiente indol **2a**. Este alentador resultado inicial puso de manifiesto la capacidad de los complejos de Au(I) para promover un proceso tándem de ciclación de tipo 5-*endo*-dig/6-*exo*-trig,⁹⁶ incluso en presencia del grupo amino

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

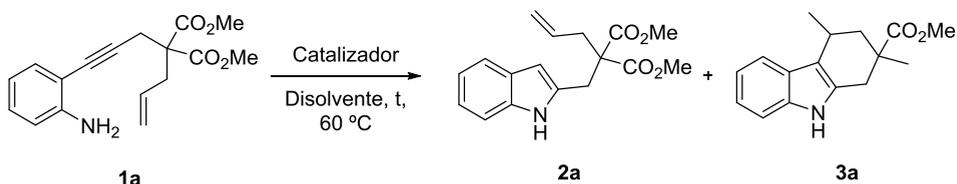
libre.⁹⁷ Además, la detección del indol intermedio **2a** permitió identificar la naturaleza de cascada de dicha transformación.



Esquema I.1.38. Cicloisomerización de la 2-eninilanilina **1a** catalizada por [Au(IPr)Cl]/AgSbF₆.

3.2. Optimización de las condiciones de reacción para la ciclación de 2-(hept-6-en-1-inil)anilinas.

Seguidamente se procedió a la optimización de las condiciones de reacción con el fin de obtener el correspondiente tetrahydrocarbazol **3a** de forma todavía más eficiente (Tabla I.1.1).

Tabla I.1.1 Optimización de las condiciones de reacción para la cicloisomerización de la 2-eninilanilina **1a**.

Entrada	Catalizador ^a	Disolvente ^b	t (h)	2a (%) ^c	3a (%) ^c
1	[AuCl(IPr)]/AgSbF ₆	DMF	16	8	90
2	[AuCl(PPh ₃)]/AgSbF ₆	DMF	38	50	18
3	PtCl ₂	dioxano	40	-	-
3	PtCl ₂ /HCl ^d	dioxano	20	>95	-
4	[Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF ₆	DMF	1.5	-	≥95
5	[Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF ₆	EtOH	3	10	88
6	[Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF ₆	Tolueno	17	65	35
7	[Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF ₆	DCM	17	90	9
8	[Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF ₆ ^e	DMF	1.5	28	72
9	[Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF ₆ ^f	DMF	1.5	-	26
10	TfOH ^g	DMF	15	-	-
11	TfOH ^g	Tolueno	38	-	-
12	<i>t</i> BuOK ^h	NMP	15	-	-

^a 5 mol% [Au] o [Pt]; 7.5 mol% de Ag en el caso que se indique. ^b Concentración 0.125 M si no se indica lo contrario. ^c Determinado mediante análisis de ¹H-RMN de la mezcla de reacción. ^d 5 mol% [Pt]/10 mol% HCl. ^e Concentración 0.25 M. ^f Concentración 0.0625 M. ^g Se utilizó un 20% de TfOH. ^h Se utilizaron 2.5 eq. de base.

La reacción en presencia de un 5 mol% del complejo de oro estabilizado por el ligando PPh₃ junto con un 7.5 mol% de AgSbF₆ no condujo a mejores resultados, observándose en este caso una menor conversión del sustato **1a**

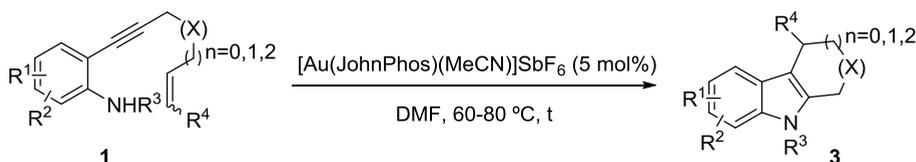
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

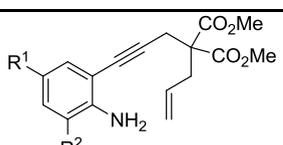
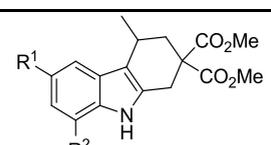
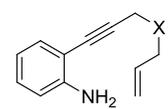
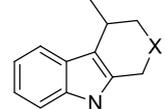
al correspondiente tetrahydrocarbazol **3a** (Tabla I.1.1, entrada 2). El ensayo de sales de platino(II) como PtCl_2 no proporcionó mejores resultados, recuperándose por completo el sustrato de partida tras 20 h de reacción a 60 °C en dioxano. Del mismo modo la utilización del sistema catalítico PtCl_2/HCl , descrito para reacciones de hidroarilación de alquenos,⁹⁸ no resultó efectivo, obteniéndose únicamente el indol **2a** como producto de la transformación (Tabla I.1.1, entradas 2 y 3). Sin embargo, la utilización del complejo catiónico $[\text{Au}(\text{JohnPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$ bajo las condiciones de reacción anteriormente ensayadas (60 °C, DMF) proporcionó mejores resultados, obteniéndose el tetrahydrocarbazol **3a** en un rendimiento $\geq 95\%$ tras tan solo 1.5 h de reacción (Tabla I.1.1, comparar entradas 1 y 4). A continuación se evaluó el efecto del cambio de disolvente sobre la transformación (Tabla I.1.1, entradas 5-7), observándose que disolventes próticos como el EtOH, podrían ser también una elección adecuada para esta transformación. Por el contrario la utilización de disolventes no próticos, como el tolueno o diclorometano, no resultó efectiva. En estos casos se obtuvo el tetrahydrocarbazol **3a** con un menor rendimiento. A continuación se evaluó el efecto de la concentración (Tabla I.1.1, entradas 8 y 9). Se ensayaron reacciones en las que se modificó dicha característica (0.0625M y 0.25M en DMF) de la mezcla de reacción y se obtuvo el correspondiente tetrahydrocarbazol **3a** con menor rendimiento (entrada 8) o incluso su formación no tuvo lugar (entrada 9). Con el fin de verificar la validez del sistema catalítico encontrado para promover la reacción de hidroaminación/hidroarilación en cascada se llevaron a cabo una serie de experimentos de control en presencia de ácido de Brønsted o base (Tabla I.1.1, entradas 10-12). Sin embargo, la utilización de un 20 mol% de TfOH,^{99,100} así como de cantidades sobreestequiométricas de base¹⁰¹ dio lugar a la recuperación completa del compuesto de partida.

3.3. Análisis del alcance sintético de la hidroaminación/hidroarilación en cascada de 2-eninilanilinas 1.

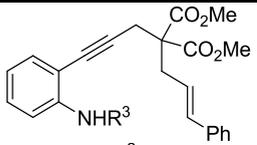
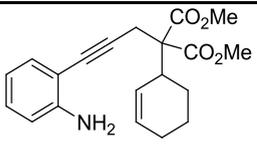
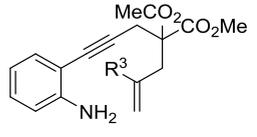
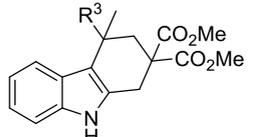
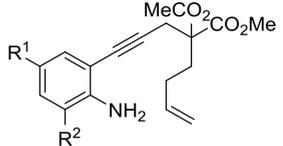
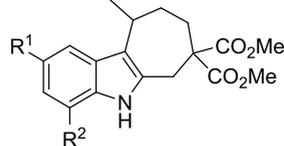
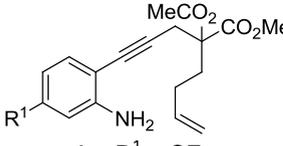
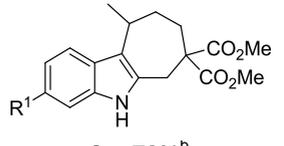
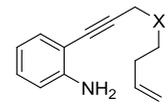
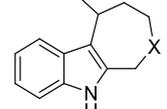
Ante la eficacia demostrada por el complejo $[\text{Au}(\text{JohnPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$ para catalizar la reacción en cascada de 2-eninilanilinas, se decidió evaluar el alcance sintético de la transformación. Para ello se prepararon los compuestos **1b-1r**, en los que se introdujeron modificaciones en el anillo aromático, así como en los fragmentos enínicos unidos en posición 2 (Tabla I.1.2).

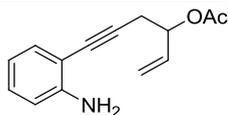
Tabla I.1.2. Síntesis de derivados indólicos cíclicos **3a-3t** mediante catálisis con complejos de oro.



Entrada	2-eninilanilina 1	T (°C)	t(h)	Cicloindol 3 ^a
1	 1a , R ¹ = R ² = H	60	1.5	 3a , 91%
2	1b , R ¹ = Me, R ² = Br	60	19	3b , 75%
3	1c , R ¹ = Cl, R ² = H	60	6	3c , 81%
4	1d , R ¹ = <i>i</i> Pr, R ² = H	60	6	3d , 78%
5	1e , R ¹ = OMe, R ² = H	60	23	3e , 90% ^b
6	 1f , X = NTs	80	28	 3f , 90% ^b
7	1g , X = CH ₂	60	28	3g , 90% ^b

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

8	1h , X = O	80	31	3h , 48% ^b
				
9	1i , R ³ = H	80	40	- ^b
10	1j , R ³ = Me	80	40	- ^b
11	1k	80	40	- ^b
				
12	1l , R ³ = Me	60	22	3l , 80%
				
13	1m , R ¹ = R ² = H	80	24	3m , 94% ^b
14	1n , R ¹ = Me, R ² = Br	80	20	3n , 80% ^b
15	1o , R ¹ = Cl, R ² = H	80	44	3o , 77% ^b
16	1p , R ¹ = OMe, R ² = H	80	20	3p , 82% ^b
				
17	1q , R ¹ = CF ₃	80	44	3q , 76% ^b
				
18	1r , X = NTs	80	21	3r , 80% ^b
19	1s , X = O	80	52	3s , 40% ^c
				

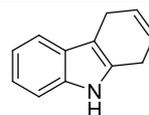


20

1t

80

24

**3t, 81%^b**

^a Rendimiento aislado. ^b Se adicionó un 5 mol% de [Au] adicional a las 8h de reacción para alcanzar la conversión completa al correspondiente cicloindol. ^c Se adicionó un 10 mol% de [Au] adicional para alcanzar la conversión completa al correspondiente cicloindol. En este caso aunque el producto fue detectado en el crudo de reacción, no pudo ser aislado.

Inicialmente se evaluó el efecto de la sustitución sobre el anillo aromático. Los sustratos **1b** y **1c**, con átomos de halógeno electroaceptores, fueron transformados en los correspondientes tetrahydrocarbazoles **3b** y **3c** con un 75% y 81% de rendimiento (Tabla I.1.2, entradas 2 y 3). Del mismo modo la introducción de sustituyentes electrodonadores resultó compatible con la reacción, obteniéndose los correspondientes cicloindoles **3d** y **3e** con buenos rendimientos (78 y 90% respectivamente, Tabla I.1.2, entradas 4 y 5). En este último caso, en presencia de un grupo *para* metoxilo, fue necesario la adición de un 5 mol% adicional de [Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF₆ para alcanzar la conversión completa del intermedio indol al correspondiente tetrahydrocarbazol. Este resultado nos resultó llamativo ya que, en principio, al aumentar la nucleofilia del indol debería favorecerse la reacción de hidroarilación. Sin embargo, la presencia de dicho grupo metoxilo con carácter donador de electrones parece ralentizar en parte la reacción.

A continuación se evaluó la modificación del fragmento enino, en concreto se introdujeron distintos fragmentos conectores situados entre ambos enlaces múltiples. La reacción resultó ser compatible con la presencia de grupos coordinantes como átomos de nitrógeno (entrada 6), proporcionando la tetrahydro-β-carbolina **3f** con un 90% de rendimiento. También se observó compatibilidad con la presencia de cadenas alifáticas no sustituidas, indicando que la compresión del ángulo entre los extremos reactivos no es imprescindible para que se produzca la reacción de hidroarilación (entrada 7,

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

el compuesto **3g** se obtuvo con un 90% de rendimiento). Sin embargo, la reacción con el sustrato **1h**, que presenta un átomo de oxígeno en la cadena conectora, proporcionó el tetrahidropirano-indol **3h** con un rendimiento menor, debido posiblemente a la capacidad coordinante de este heteroátomo (entrada 8).

Posteriormente se ensayó la reacción en cascada para una serie de sustratos en los que el fragmento 1,6-enínico presentaba alquenos 1,2-disustituídos. Desafortunadamente en estos casos (sustratos **1i** – **1k**) la etapa de hidroarilación no tuvo lugar, detectándose únicamente el correspondiente indol acíclico como producto de reacción, incluso al utilizar 2-eninilanilinas *N*-metiladas, que en principio podrían favorecer la etapa de hidroaminación e hidroarilación (entradas 9-11). Sin embargo, el proceso en cascada fue compatible con eninos 2-metil-sustituídos (entrada 12), proporcionando el tetrahidrocarbazol **3j** con un 80% de rendimiento.

A continuación se evaluó la transformación para sustratos con un fragmento 1,7-enínico, transformación que reviste comparativamente una mayor dificultad. La reacción de ciclación en cascada catalizada por complejos de Au(I) resultó eficaz para convertir diferentes 2-(oct-7-en-1-inil)anilinas en los correspondientes hexahidrociclohepta-indoles. En este caso la transformación de tipo tándem podría conducir a los correspondientes indoles fusionados con ciclos de siete miembros a través de un proceso 5-*endo-dig*/7-*exo-trig*, a priori más exigente; posiblemente como consecuencia de factores entrópicos desfavorables para la formación de anillos de siete miembros.¹⁰² Afortunadamente, la adición del catalizador en porciones (adición de un 5 mol% adicional a las 8 h de reacción) permitió obtener el cicloheptaindol **3m** con un rendimiento del 94% (Tabla I.1.2, entrada 13). La introducción de sustituyentes electroaceptores (entradas 14, 15 y 17), así como electrodonadores (entrada 16) no redujo la eficacia de la transformación, obteniéndose los compuestos **3n-3q** con rendimientos buenos. La utilización de fragmentos

1,7-enínicos con átomos de nitrógeno en la cadena permitió también obtener el hexahidroazepinoindol **3r** con un 80% de rendimiento. No obstante, y como se había observado anteriormente en la ciclación de 2-(hept-6-en-1-inil)anilinas, la introducción de átomos de oxígeno redujo la eficacia de la transformación (entrada 19).

La reacción también resultó compatible con la utilización de 1,5-eninos (Tabla I.1.2, entrada 20). La reacción en cascada del 1,5-enino **1t** condujo al dihidrocarbazol **3t** con un 81% de rendimiento. En este caso, a diferencia de los anteriores, la etapa de hidroarilación tiene lugar a través de una ciclación 6-*endo*-trig, junto con la eliminación del grupo acetato. La reactividad observada podría explicarse como consecuencia de la coordinación del grupo acetato al complejo catiónico, generando una especie de carbocatión alílico,¹⁰³ que tras el ataque nucleofílico del indol, conduciría al producto cíclico **3t**.

Los resultados expuestos anteriormente indican que esta metodología permite el acceso a diferentes tipos de derivados indólicos fusionados, como tetrahydrocarbazoles, tetrahydro- β -carbolinas, tetrahidropirano-indoles y sus homólogos cíclicos de siete miembros, en todos los casos con buenos o excelentes rendimientos.

3.4. Estudio de la reacción de ciclación en cascada de la 2-(oct-7-en-1-inil)anilina **1m.**

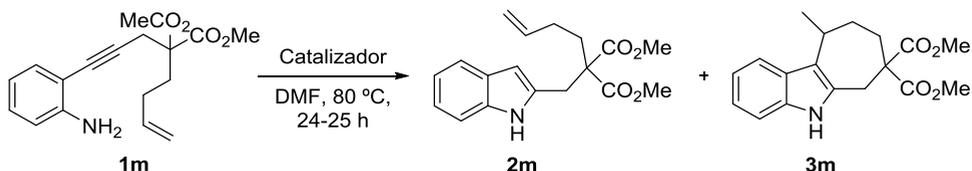
Durante la optimización de las condiciones de reacción para la hidroaminación/hidroarilación en cascada de la 2-(oct-7-en-1-inil)anilina **1m** se observó que la segunda etapa de la transformación presentaba una eficiencia menor comparada con la correspondiente reacción de hidroarilación de la 2-eninilanilina **1a**.

Aunque en presencia de un 5 mol% de [Au(JonhPhos)(MeCN)]SbF₆ se produjo la conversión al correspondiente indol **2m** de forma cuantitativa, la posterior

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

transformación en el cicloheptaindol **3m** solo se produjo con un 51% de rendimiento (Tabla I.1.3).

Tabla I.1.3. Optimización de las condiciones de reacción para el sustrato **1m**.



Entrada	Catalizador ^a	2m (%) ^b	3m (%) ^b
1	[Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF ₆	49	51
2	[Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF ₆ ^c	40	60
3	[Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF ₆ ^d	6	94

^a 5 mol% [Au], 7.5 mol% Ag; si no se indican otras condiciones. ^b Determinado mediante análisis de ¹H RMN de la mezcla de reacción. ^c Se utilizó un 10 mol% [Au].

^d Se adicionó un 5 mol% de [Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF₆ a las 8h de reacción.

La utilización de un 10 mol% del complejo [Au(JohnPhos)(MeCN)]SbF₆ no produjo un incremento en la eficacia de la reacción, y el cicloheptaindol **3m** se obtuvo con tan solo un 60% de rendimiento. Únicamente la adición en porciones del correspondiente complejo permitió aumentar el rendimiento del compuesto **3m**, alcanzándose en este caso un 94%. Un efecto similar fue observado para otros sustratos de modo que para lograr la conversión completa al correspondiente cicloindol **3** fue necesario adicionar una carga adicional del complejo de Au(I). Estos resultados parecen indicar una posible desactivación de la especie catalítica durante la etapa de hidroarilación, de forma que únicamente la adición de una nueva carga de complejo permite incrementar la eficacia de la transformación.

Muchas transformaciones catalizadas por complejos de oro, muestran *turnovers* bajos, debido, entre otros factores, a que los complejos catiónicos de oro tienden a reducirse gradualmente formando Au(0) (precipitación en forma de partículas o formación de un espejo de oro metálico), y complejos de mayor índice de coordinación $[L_2Au]^+$,¹⁰⁴ ambas formas con una menor o ausente actividad catalítica.¹⁰⁵

Puesto que la desactivación de la especie catalítica podría ser la causa de la eficacia menor de la reacción de hidroarilación en determinados sustratos se evaluó la estabilidad del complejo $[Au(\text{JonhPhos})(\text{MeCN})]SbF_6$ en las condiciones de reacción.

Inicialmente se evaluó la estabilidad térmica del complejo catiónico $[Au(\text{JonhPhos})(\text{MeCN})]SbF_6$ en DMF, por lo que una disolución del mismo en DMF se calentó durante 15 h a 80 °C. El análisis de la mezcla mediante ³¹P-RMN, mostró una única señal a 57.7 ppm, desplazamiento químico equivalente al de una muestra del complejo en DMF recién preparada (Figura I.1.1).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

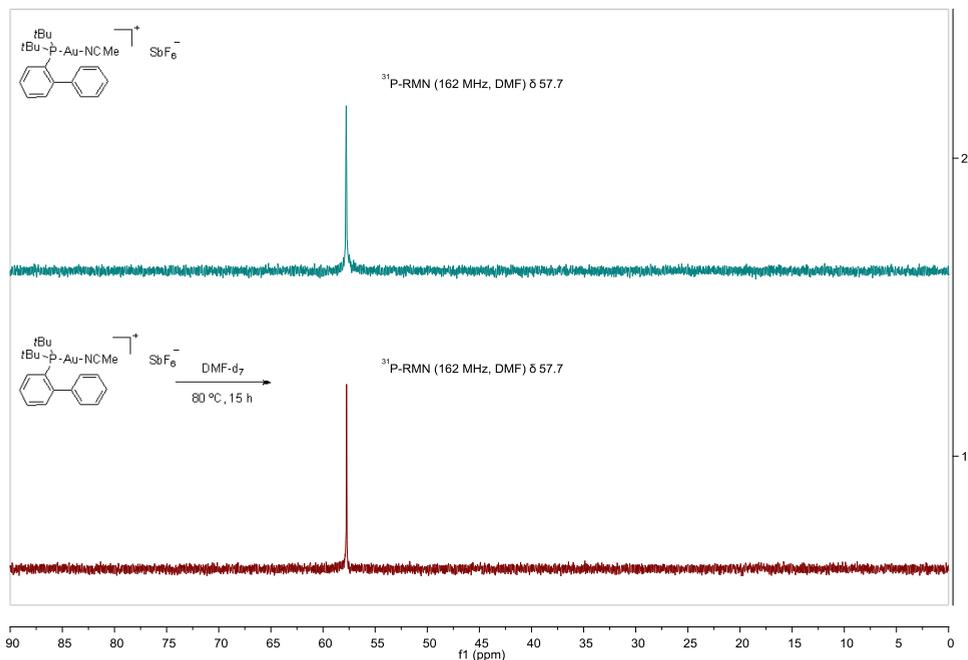


Figura I.1.1. Espectros de ^{31}P -RMN del complejo catiónico $[\text{Au}(\text{JonhPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6^-$, antes y después de calentar a 80°C en DMF.

Estos resultados indicaron la estabilidad térmica del complejo catiónico de Au(I) en las condiciones de reacción (DMF, 80°C). No obstante en la mayoría de los casos la desactivación de los complejos de Au(I) se atribuye a la interacción del complejo catiónico $[\text{Au}(\text{L})]^+$ con sustratos con capacidad reductora. Por ello se procedió a evaluar la estabilidad del complejo catiónico durante el transcurso de la reacción. Para ello se ensayó la reacción de hidroarilación del indol **2m** en presencia de un 20 mol% del complejo $[\text{Au}(\text{JonhPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6^-$ en DMF-d_7 a 80°C . El seguimiento de la reacción mediante ^{31}P -RMN indicó una posible modificación en la especie catalítica, observándose un cambio en el desplazamiento químico desde 54.5 ppm al

inicio de la reacción a 59.1 ppm cuando la reacción presenta una conversión próxima al 100% (Figura I.1.2).¹⁰⁶

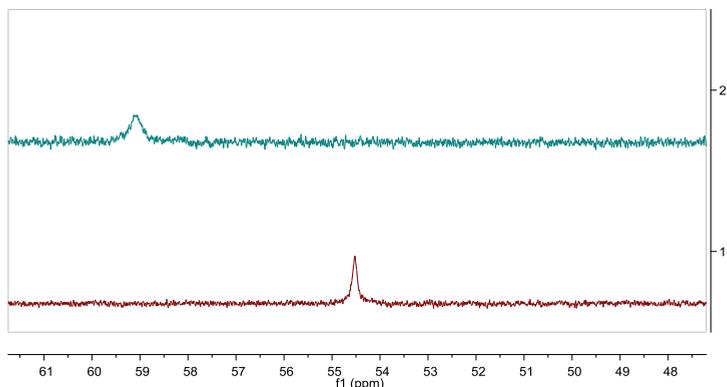
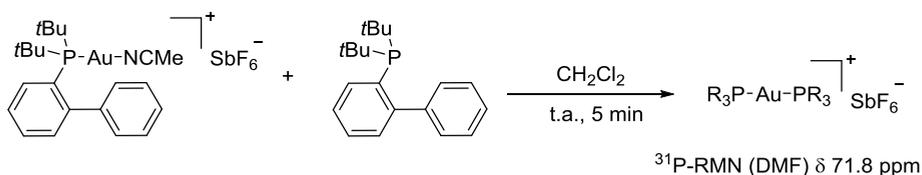


Figura I.1.2. Sección del espectro de ^{31}P -RMN, 1) al inicio y 2) al final de la reacción de hidroarilación del indol **2m** en presencia de un 20 mol% de $\text{Au}(\text{JonhPhos})(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ mostrando las señales mayoritarias.

Con el fin de comparar si la nueva especie formada correspondía al complejo dicoordinado $[\text{L}_2\text{Au}]^+$ procedente de la reducción del complejo catiónico inicial, se preparó una muestra real de este compuesto. Para ello se hicieron reaccionar cantidades equimoleculares de $[\text{Au}(\text{JonhPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$ y la fosfina biarílica JonhPhos en diclorometano (Esquema I.1.39).¹⁰⁷



Esquema I.1.39 Síntesis del complejo dicoordinado $[\text{Au}(\text{JonhPhos})_2]\text{SbF}_6$.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

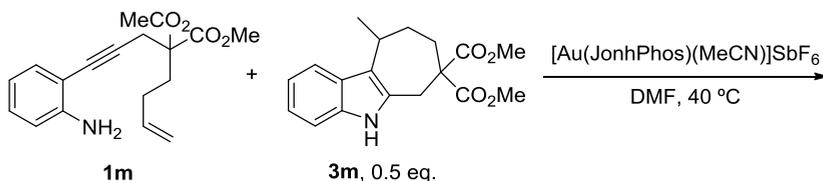
Tras 5 min la mezcla resultante se evaporó a sequedad y se disolvió en DMF- d_7 . El espectro de ^{31}P -RMN mostró una señal a 71.8 ppm, con un desplazamiento superior al del correspondiente complejo catiónico, que pudo ser atribuida al complejo dicoordinado $[\text{L}_2\text{Au}]^+$,¹⁰⁸ junto con una señal a 18.4 ppm correspondiente a la fosfina libre sin reaccionar. Sin embargo, la señal correspondiente al complejo dicoordinado $[\text{L}_2\text{Au}]^+$ no coincide con la observada durante la reacción catalítica, por lo que la formación de esta especie como vía de desactivación de la especie catalítica fue excluida.

Estos resultados sugirieron que en la reacción de hidroarilación del indol **2m** la desactivación del complejo catiónico se produce mediante una vía diferente a la formación de Au(0) y el complejo dicoordinado $[\text{L}_2\text{Au}]^+$, hecho que estaría de acuerdo con la mayor estabilidad frente al proceso de reducción descrita para complejos de Au(I) estabilizados con fosfinas biarílicas.¹⁰⁴

Ante estos resultados se procedió a evaluar otras posibilidades para la desactivación de la especie catalítica. Una causa plausible sería el establecimiento de una interacción no productiva entre el sustrato o el producto de la reacción y el complejo catiónico, de forma que estos compuestos pudiesen actuar "secuestrando" la especie catalítica y, por tanto, reduciendo su actividad catalítica durante la transformación.

Con el fin de evaluar esta hipótesis se condujeron diferentes reacciones en las que se analizó el efecto de la adición externa del indol **2m** y del cicloheptaindol **3m**.

Inicialmente se procedió a evaluar el efecto de la presencia del cicloheptaindol **3m** sobre la velocidad de reacción en la etapa de hidroarilación, adicionando 0.5 equivalentes del mismo al inicio de la transformación (Esquema I.1.40).



Esquema I.3.40. Efecto de la adición del cicloheptaindol **3m** en la transformación.

En este caso no se observó un efecto significativo sobre la velocidad de la transformación, observándose conversiones similares para reacciones en presencia o ausencia del indol fusionado **3m**.

Es decir la presencia del compuesto **3m**, no parece tener un efecto negativo sobre la transformación, lo que podría excluir este compuesto como el responsable de la posible desactivación del complejo catiónico.

Del mismo modo se analizó el efecto de la adición del indol **2m** sobre la velocidad de la primera etapa de la transformación, la reacción de hidroaminación. Para ello se siguieron de forma paralela reacciones de hidroaminación de la 2-eninilanilina **1m** en presencia (0.5 equivalentes) o ausencia del indol **2m**¹⁰⁹ y se analizó comparativamente la evolución de ambas transformaciones (Figura I.1.3).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

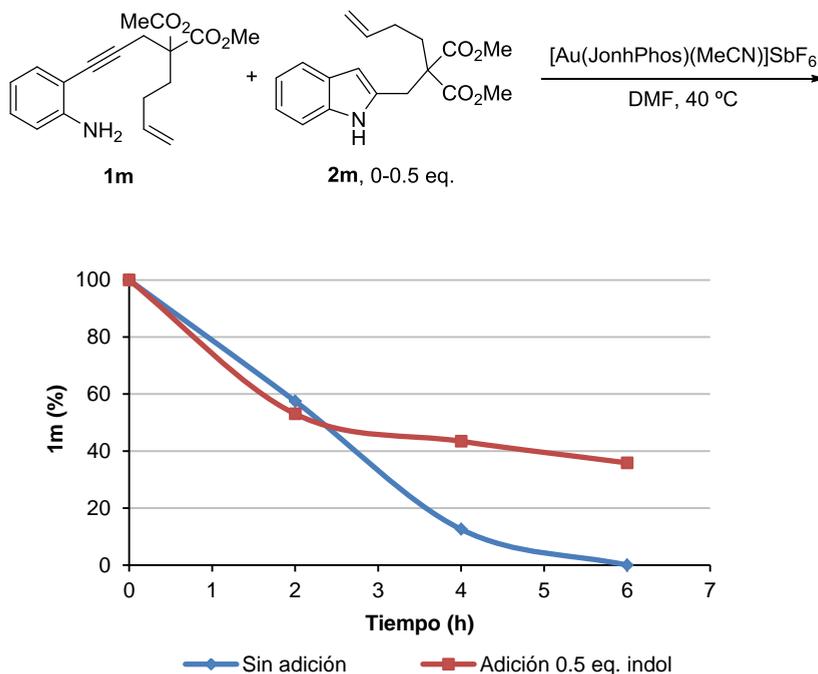


Figura I.1.3. Reacciones de hidroaminación de la 2-eninilanilina **1m** con o sin adición del indol **2m**. En la gráfica se representa la desaparición de **1m**.

El seguimiento de la reacción mediante cromatografía de gases permitió observar que la presencia exógena del indol **2m** no parece ralentizar apreciablemente la velocidad de la reacción hasta que se alcanzan conversiones de aproximadamente 50%. Posteriormente se observa una disminución en la velocidad de conversión para la reacción en la que se adicionó el indol **2m**, con conversiones más bajas para tiempos iguales respecto a la reacción en ausencia del indol **2m**. Este resultado parece sugerir un efecto negativo de la presencia del indol **2m** sobre la velocidad de reacción, que podría estar relacionado con el establecimiento de una interacción no productiva entre el derivado indólico acíclico y el complejo metálico,

reduciendo de este modo la actividad catalítica de la especie catiónica de Au(I).

Con el fin de detectar la posible formación de un complejo del indol **2m** con el catalizador de Au(I) y que fuera responsable de la disminución de la actividad catalítica, se ensayó la reacción de hidroarilación del indol **2m** en presencia de cantidades estequiométricas del complejo $[\text{Au}(\text{JonhPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$ en DMF. Sin embargo en estas condiciones la reacción condujo directamente al cicloheptaíndol **3m** de forma cuantitativa (Esquema I.1.41).



Esquema I.1.41. Reacción estequiométrica entre el indol **2m** y el complejo $[\text{Au}(\text{JonhPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$ en DMF.

Ante estos resultados decidimos ensayar la reacción utilizando diclorometano como disolvente, ya que en este medio la reacción de hidroarilación se produce de forma mucho más lenta (Ver tabla I.1.1, entrada 7, solo un 9% de conversión al tetrahydrocarbazol **3a** tras 17 h de reacción a 60 °C), permitiendo observar mejor posibles estados intermedios. De este modo, al mezclar cantidades estequiométricas del indol acíclico **2m** y el complejo de Au(I) $[\text{Au}(\text{JonhPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$ en diclorometano no se observó la conversión al correspondiente producto de reacción, si no que tras 12 h de reacción a temperatura ambiente se detectó la formación cuantitativa de una nueva especie, un complejo formado por reacción entre el indol **2m** y el complejo catiónico.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

El análisis del espectro de ^{31}P -RMN mostró una única señal diferente a la del complejo catiónico de partida, indicando la formación cuantitativa de un nuevo producto en el que el fragmento metálico $[\text{Au}(\text{L})]$ presenta un entorno ligeramente distinto (Figura I.1.4).

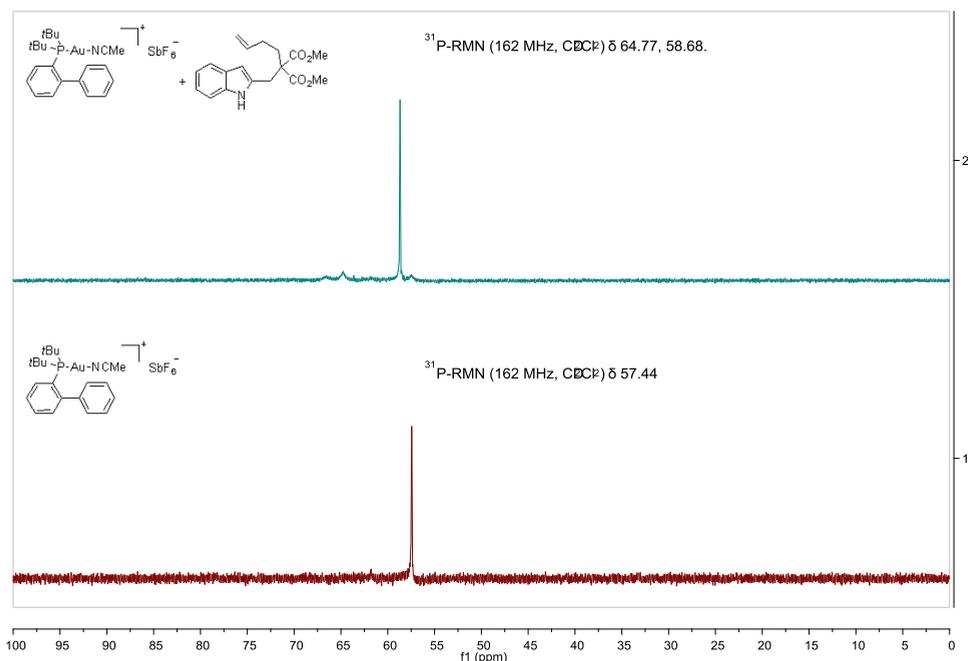


Figura I.1.4. Espectros de ^{31}P -RMN para 1) el complejo catiónico inicial y 2) la especie formada por reacción con el indol **2m**.

El análisis del espectro de ^1H -RMN indicó la formación de una única especie en la que la estructura del indol **2m** se encontraba ligeramente modificada. Los cambios más significativos corresponden a la desaparición de la señal correspondiente al protón de la posición 3 del indol junto con un ensanchamiento de las señales correspondientes al sistema olefínico (Figura I.1.5).

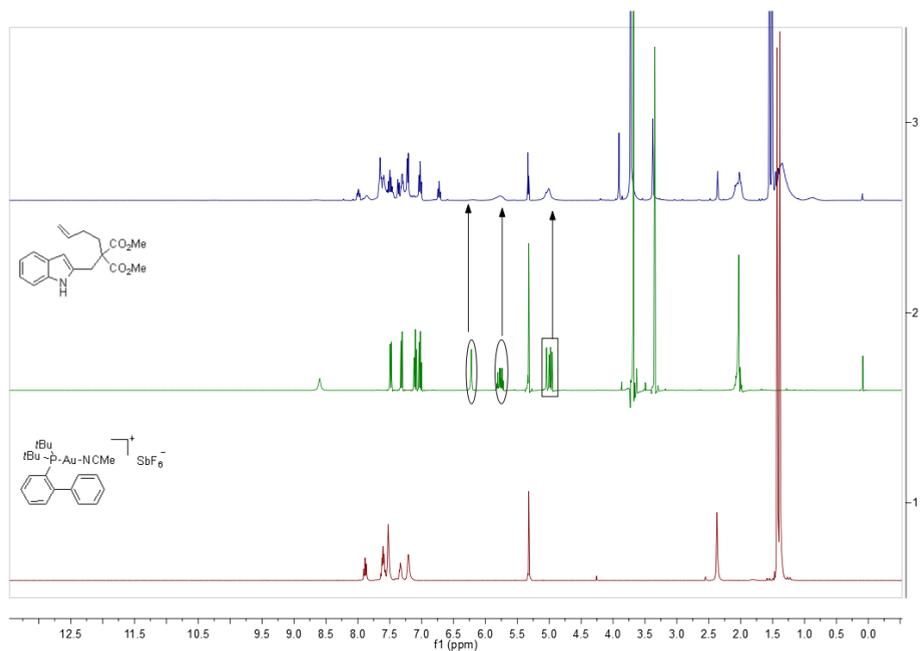
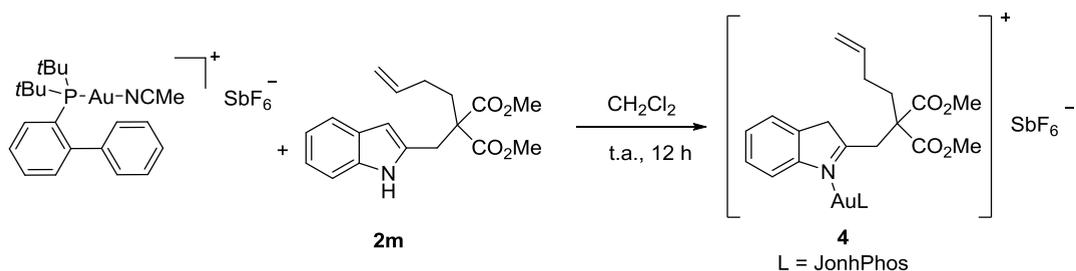


Figura I.1.5. Espectros de ^1H -RMN para 1) el complejo catiónico inicial, 2) el indol **2m** y 3) especie formada en la reacción entre **2m** y el complejo catiónico.

El análisis de los espectros mono- y bidimensionales registrados para dicha especie permitió identificar la formación del indol metalado **4** (Esquema I.1.42).

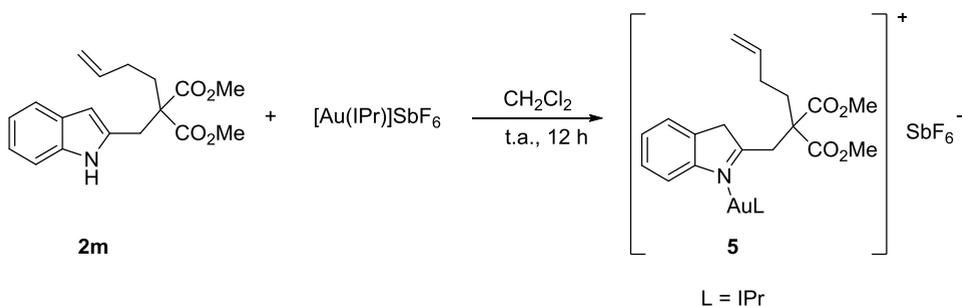


Esquema I.1.42. Formación del indol metalado **4**.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

Con el fin de comprobar que la formación de esta especie podría tener lugar en condiciones catalíticas se registró el espectro de ^{31}P -RMN del indol metalado **4** en $\text{DMF-}d_7$ y se comparó con el espectro registrado al final de la reacción de hidroarilación del indol **2m** en condiciones catalíticas. Curiosamente los espectros de ^{31}P -RMN en ambos casos son similares mostrando señales a 58.7 ppm y 59.1 ppm respectivamente, lo que podría indicar la formación de especies metaladas durante el transcurso de la reacción catalítica.

En este punto decidimos explorar el alcance del proceso de metalación del indol acíclico **2m**, por lo que se examinó si la formación de este tipo de especies sería posible en presencia de otros complejos de Au(I). Con este fin se hicieron reaccionar cantidades equimoleculares del indol **2m** y el complejo $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{SbF}_6^{110}$ (complejo que proporciona el cicloheptaindol **3m** con un 20% en condiciones catalíticas) en diclorometano. Tras 12 h de reacción a temperatura ambiente se observó la formación cuantitativa del correspondiente indol metalado **5** (Esquema I.1.43).



Esquema I.1.43. Síntesis del indol metalado **5**.

En el espectro de ^1H -RMN se observó la pérdida de la señal correspondiente al protón indólico, mientras que el resto de la estructura del indol no sufrió importantes modificaciones (Figura I.1.6).

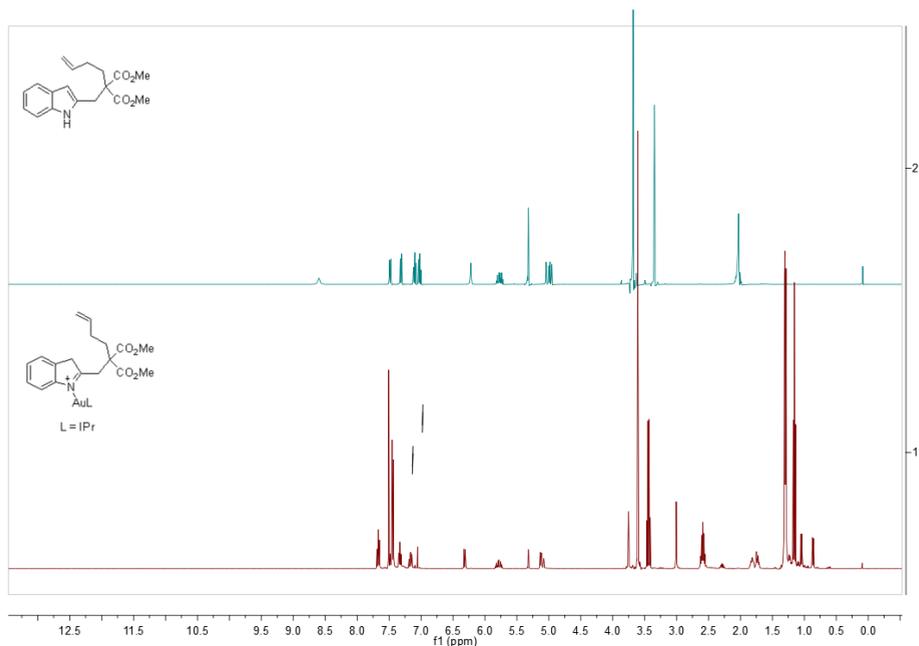


Figura I.1.6. Espectro de ^1H -RMN para 1) el indol metalado **5**, 2) el indol **2m**.

En este caso no se produjo un ensanchamiento de las señales correspondientes a los protones olefínicos, posiblemente debido a una menor coordinación del fragmento alquénico al centro metálico, como consecuencia de la presencia de un ligando con mayor carácter dador en el complejo de Au(I) utilizado.

Todos los intentos llevados a cabo con el objeto de obtener cristales adecuados para su caracterización por difracción de rayos X de cualquiera de las dos especies metaladas **4** y **5** resultaron infructuosos. Sin embargo, la

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

crystalización de una disolución de diclorometano/pentano a baja temperatura permitió caracterizar inequívocamente la especie diaurada **6** (Figura I.1.7).

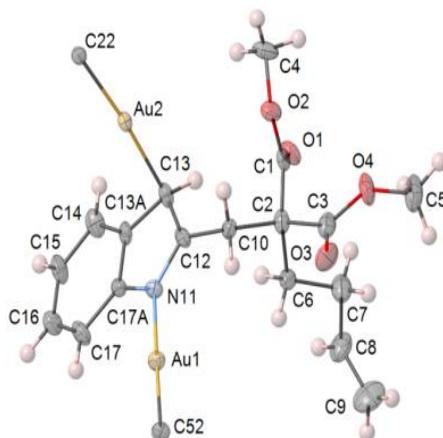
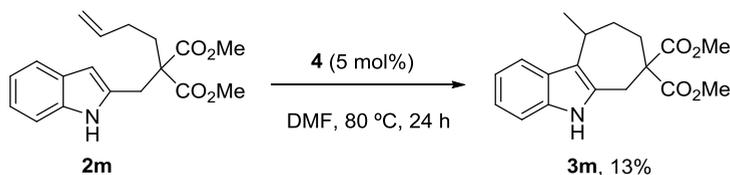


Figura I.1.7. Estructura de rayos X del complejo diaurado **6** (ligandos IPr omitidos).

La estructura fue identificada como un *3H*-indol 6π con dos complejos $[\text{Au}(\text{IPr})]^+$ unidos a las posiciones N-1 y C-3 respectivamente,¹¹¹ siendo el primer ejemplo descrito de una estructura diaurada de *3H*-indol.¹¹²

Puesto que la formación de este tipo de especies durante el transcurso de la reacción de hidroarilación podría ser la causa de la reducción del TON o incluso la desactivación completa del complejo catiónico, se analizó la actividad catalítica del complejo **4** en la reacción de hidroarilación estudiada. Para ello se llevó a cabo la reacción de hidroarilación del indol **2m** en presencia de un 5 mol% del indol metalado **4**. En este caso solo se observó un 13% de conversión al correspondiente cicloheptaindol **3m** tras 24 h de reacción (Esquema I.1.44), demostrando la baja actividad catalítica de este

compuesto y por tanto indicando que su formación podría ser la responsable de la disminución del TON o incluso de la desactivación de la especie activa.

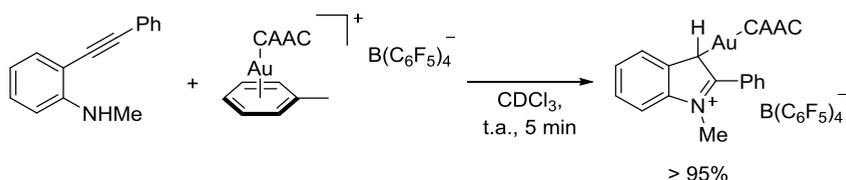


Esquema I.1.44. Reacción de hidroarilación del indol **2m** en presencia de un 5 mol% del indol metalado **4**.

Por tanto, el anillo de indol parece actuar como una especie de “*esponja*” o agente que secuestra el complejo catiónico de oro modificando su estructura, sus características y generando una especie con menor actividad catalítica.¹¹³

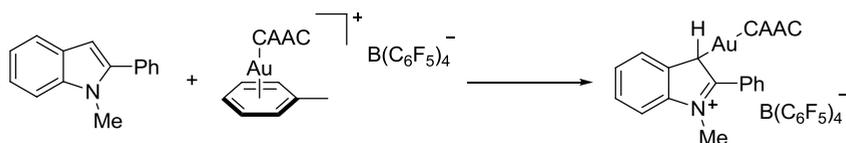
La formación de especies similares, en las que se establece una interacción entre el anillo aromático de indol y complejos metálicos de Au(I) ha sido estudiada previamente en relación a transformaciones que implican la obtención de indoles o bien su funcionalización. Inicialmente el grupo de Bertrand,¹¹⁴ durante el estudio de reacciones de hidroaminación catalizadas por complejos de Au(I) observó que la reacción estequiométrica entre la *N*-metil-2-(feniletinil)anilina y el complejo de Au(I) estabilizado por un ligando de tipo CAAC (*cyclic alkyl amino carbene*) conducía de forma cuantitativa a la obtención del catión indoleninio metalado en la posición 3 del anillo aromático, presumiblemente formado por la coordinación del producto de hidroaminación al centro metálico (Esquema I.1.45).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



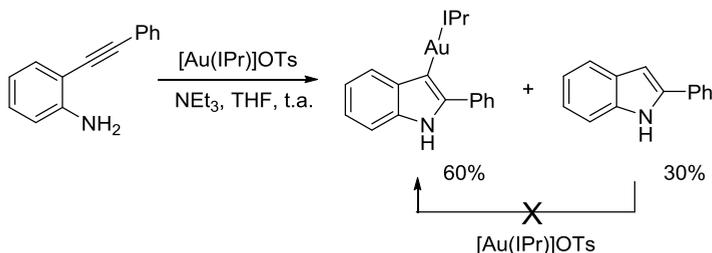
Esquema I.1.45. Reacción de hidroaminación mediada por cantidades estequiométricas de Au(I).

Así la reacción entre el producto de hidroaminación, el 1-metil-2-fenil-1*H*-indol, y el complejo de Au(I) condujo del mismo modo al correspondiente catión indoleninio (Esquema I.1.46)



Esquema I.1.46. Reacción entre el 1-metil-2-fenil-1*H*-indol y el complejo de Au(I) estabilizado por el ligando CAAC.

No obstante la formación de este tipo de compuestos en los que se produce la metalación del anillo indólico proporcionando un complejo estable no es un comportamiento usual para los complejos de Au(I). En este sentido, el grupo de Hashmi ha descrito un procedimiento para acceder a indoles metalados en la posición 3, a través de la reacción de hidroaminación de 2-feniletilnilanilina mediada por cantidades estequiométricas de [Au(I*Pr*)]OTs, aunque solo en presencia de trietilamina¹¹⁵ (Esquema I.1.47).

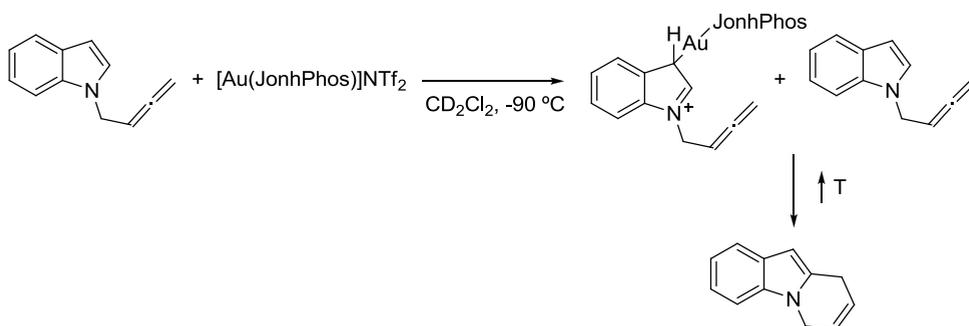


Esquema I.1.47. Reacción de hidroaminación de 2-(feniletilinil)anilina mediada por [Au(IPr)]OTs en presencia de base.

En este caso la reacción directa entre el 2-fenil-1*H*-indol y el complejo de Au(I) [Au(IPr)]OTs no permitió acceder al correspondiente indol metalado.

La dificultad para acceder a intermedios estables de este tipo también ha sido evaluada por el grupo de Barluenga durante el estudio mecanístico de la reacción de anulación de *N*-alencilindoles.¹¹⁶ En un intento de elucidar el mecanismo de la transformación se estudió la reacción de anulación del 1-(buta-2,3-dienil)-1*H*-indol en presencia de cantidades equimoleculares del complejo [Au(JonhPhos)]NTf₂ a baja temperatura (-90 °C). A esta temperatura fue posible detectar la formación del correspondiente catión indoleninio en equilibrio con el sustrato de partida (Esquema I.1.48). Sin embargo, el aumento de la temperatura condujo a la coordinación del fragmento alénico al complejo metálico y la posterior formación del producto de reacción. El *N*-metilindol utilizado en este estudio como sustrato modelo mostró un comportamiento similar, de forma que aunque a baja temperatura pudo detectarse la formación de especies metaladas, el aumento de la temperatura produce su evolución al complejo de tipo η^2 en equilibrio con *N*-metilindol libre.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.1.48. Detección de especies metaladas en la ciclación de *N*-alencilindoles.

Los ejemplos aquí descritos ponen de manifiesto que, en general, la metalación de indoles *N*-sustituidos con complejos metálicos de Au(I) no es un proceso termodinámicamente favorecido. Este tipo de compuestos han sido detectados a baja temperatura y solo en algunos casos se alcanzan complejos estables de los mismos.

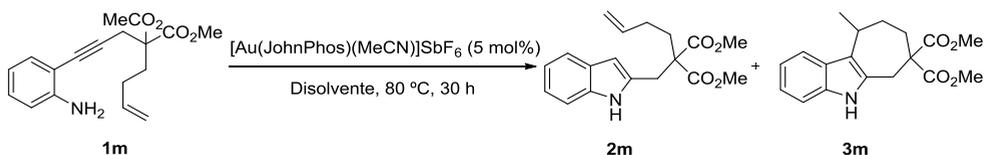
3.6. Efecto de diferentes aditivos en la reacción de hidroarilación de 2-alquencilindoles.

Como se indicó en el apartado anterior, la interacción del indol, sustrato de la reacción, con el complejo de Au(I) puede generar especies improductivas no catalíticas y, como consecuencia, disminuir la velocidad de la transformación o incluso inhibir la misma. La presencia de aditivos, con capacidad coordinante o naturaleza ácida podría neutralizar en parte esta interacción no productiva entre la especie catalítica y el indol, reduciendo el proceso de desactivación, y por tanto permitiendo alcanzar conversiones superiores en la reacción de hidroarilación.

Efecto del disolvente

Durante la optimización de las condiciones de reacción para la ciclación en cascada de la 2-eninililina **1a** se observó una marcada dependencia de la eficacia de la transformación con el disolvente utilizado en la misma. La utilización de DMF o EtOH resultó compatible con la transformación, mientras que disolventes como tolueno o diclorometano no resultaron adecuados. En este punto se decidió analizar en mayor profundidad el efecto del disolvente en la transformación de la 2-eninililina **1m** (tabla I.1.4).

Tabla I.1.4. Efecto del disolvente en la reacción de hidroaminación/hidroarilación en cascada de la 2-eninililina **1m**.



Entrada	Disolvente	2m (%) ^a	3m (%) ^a
1	Diclorometano	>95	-
2	1,2-dicloroetano	>95	-
3	Tolueno	>95	-
6	DMA	37	63
7	DMF	36	64
5	EtOH	50	50
4	THF	92	8
8	(CF ₃) ₂ CHOH	>95	-
9	DMF/(CF ₃) ₂ CHOH ^b	-	>95

La utilización de disolventes de baja capacidad coordinante como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tolueno no resultó compatible con la

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

reacción de hidroarilación, proporcionando únicamente el indol acíclico **2m** como producto de reacción. Sin embargo, disolventes de mayor polaridad como la DMF o DMA (dimetilacetamida) proporcionaron mejores resultados, obteniéndose el indol fusionado **3m** con un 64% y 63% de rendimiento respectivamente. Este tipo de disolventes con mayor capacidad coordinante podrían contribuir a la estabilización del complejo metálico de oro frente a la formación de especies metaladas no productivas.¹¹⁷ Adicionalmente, este tipo de disolventes también podrían actuar como transportadores de protón, facilitando los procesos de protodesmetalación, que en teoría liberarían el metal de especies catalíticamente más estériles, pudiéndolo reconducir a ciclos más productivos. El EtOH, disolvente prótico, que favorecería los procesos de protodesmetalación pero con una menor capacidad coordinante, proporcionó el cicloheptaindol **3m** únicamente con un 50% de rendimiento. En este sentido, el empleo de una mezcla DMF/HFIP 1:1 de (CF₃)₂CHOH (HFIP) con mayor carácter ácido¹¹⁸ (pK_a_{DMSO} = 18.2) y por tanto con mayor capacidad para promover procesos de protodesmetalación¹¹⁹ y DMF, disolvente con marcada capacidad coordinante, condujo a conversiones superiores, obteniéndose el cicloheptaindol **3m** con un >95% de rendimiento tras 12 h de reacción.

Estos resultados parecen indicar que la presencia de disolventes con cierto carácter coordinante y/o disolventes próticos con marcado carácter ácido proporciona un medio de reacción adecuado para acelerar la segunda etapa de la transformación, obteniéndose rendimientos superiores del cicloheptaindol **3m**.

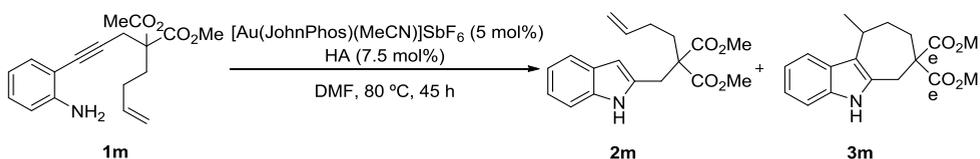
Efecto de la adición de ácidos de Brønsted

La detección del indol metalado **4** y la evaluación de su actividad catalítica proporcionaron una posible explicación para el bajo TON observado en la

reacción de hidroarilación como consecuencia de la desactivación de la especie catalítica. En este punto se decidió explorar qué aditivos, en pequeñas cantidades, podrían ser efectivos para inhibir la formación de estas especies o bien para reincorporar la especie activa en el ciclo catalítico que conduce a los correspondientes indoles fusionados.

La presencia de sustancias próticas como $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$, como ya se indicó anteriormente, o bien la adición de ácidos de Brønsted, podría impedir la interacción tipo σ entre el indol y el complejo metálico o bien producir la protodesmetalación de la especie una vez generada, situación que podría ejercer un efecto global positivo sobre la transformación. En este sentido, se ensayó la reacción en cascada de la 2-eninilanilina **1m** en presencia de 5 mol% del complejo $[\text{Au}(\text{JohnPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$ y 7.5 mol% de diferentes ácidos de Brønsted (Tabla I.1.5).

Tabla I.1.5. Efecto de la adición de ácidos de Brønsted sobre la eficacia de la reacción en cascada de 2-eninilanilinas



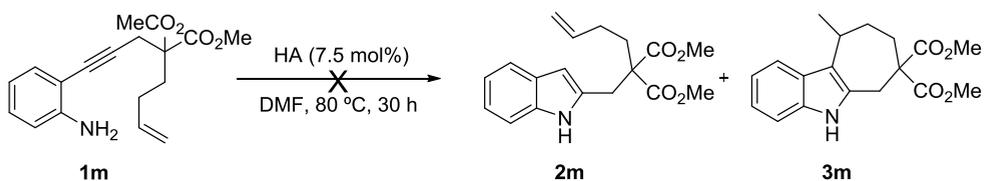
Entrada	HA	2m (%) ^a	3m (%) ^a
1	-	36	64
2	HOAc	38	72
3	BzOH	14	86
4	<i>p</i> -NO ₂ BzOH	5	95
5	HOTf	55	45
6	<i>p</i> -TsOH	55	45

^a Conversiones determinadas mediante cromatografía de gases

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

La adición de ácidos carboxílicos como el ácido acético o ácido benzoico mejoró la eficacia de la transformación, obteniéndose el cicloheptaindol **3m** con un 72% y 86% de rendimiento (Tabla I.1.5, entradas 2 y 3), incluso se llegó a una conversión completa de **1m** en el indol policíclico **3m** con la adición de ácido *p*-nitrobenzoico tras 45 horas (Tabla I.1.5, entrada 4). Sin embargo, la adición de ácidos con un pKa inferior como el ácido *p*-toluensulfónico o triflico no tuvo un efecto positivo, ya que se obtuvieron mezclas equimoleculares de **2m** y **3m**. La presencia de sustancias con una acidez demasiado elevada podría ejercer en contrapartida efectos negativos sobre la transformación, como la disminución de la nucleofilia de otros puntos básicos de la molécula necesaria para que se produzca la reacción de hidroaminación e hidroarilación en cascada.

El rol de co-catalizador de estas sustancias fue excluido al llevar a cabo diferentes experimentos de control (Esquema I.1.49).



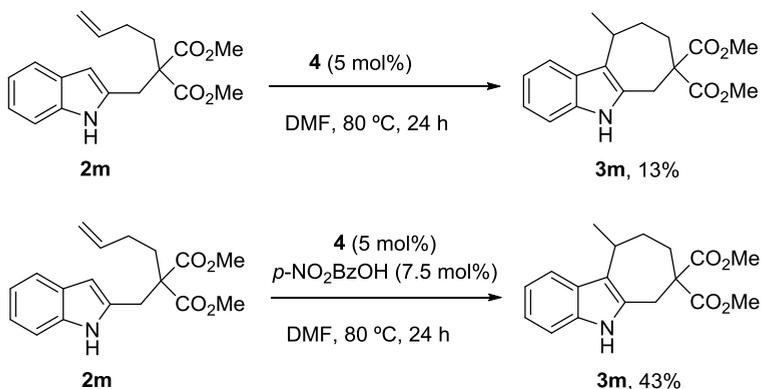
HA = HOAc, BzOH

Esquema I.3.12. Reacción en cascada de la 2-eninilanilina **1m** en presencia de 7.5 mol% de HOAc o BzOH.

En ningún caso la presencia única de cantidades catalíticas de ácido promovió la reacción de hidroaminación e hidroarilación en cascada.

El efecto positivo de estas sustancias ácidas, de modo que la especie catalítica es capaz de transformar un mayor número de moléculas de sustrato

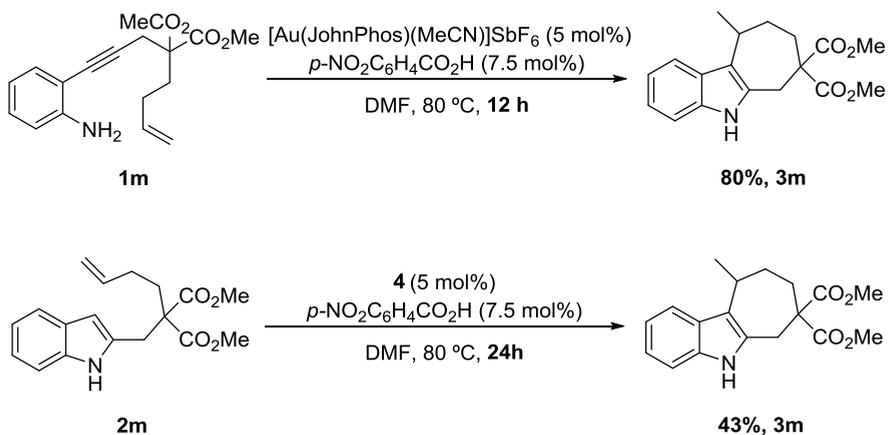
en el correspondiente cicloheptaindol **3m**, quedó particularmente puesto de manifiesto en la reacción de hidroarilación del indol **2m** en presencia de un 5 mol% del indol metalado **4** y 7.5 mol% de *p*-NO₂BzOH. Comparando con resultados anteriores sin adición de ácidos de Brønsted, en los que se observó un 13% de conversión al correspondiente cicloheptaindol **3m** tras 24 h de reacción (Esquema I.1.50), en este caso la adición de un aditivo ácido para liberar el oro del complejo **4** por protodesmetalación dio lugar a la formación del carbazol **3m** con un rendimiento mejorado (43%) tras 24 horas de reacción.



Esquema I.1.50. Reacción de hidroarilación del indol **2m** en presencia de un 5 mol% del indol metalado **4** (a) y con adición de *p*-NO₂BzOH como aditivo (b)

Así también, la conversión directa de la 2-eninilanilina **1m** al cicloheptaindol **3m** empleando el sistema catalítico optimizado y con adición de 7.5 mol% de ácido *p*-NO₂BzOH (Esquema I.1.51) fue más rápida que la conversión del indol **2m** a **3m** catalizada por la mezcla del complejo **4** y 7.5 mol% de ácido *p*-NO₂BzOH.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.1.51. Reacción de hidroaminación/hidroarilación en cascada de 2-eninilanilina **1m** en presencia de 7.5 mol% de $p\text{-NO}_2\text{BzOH}$ (a) y reacción de hidroarilación del indol **2m** en presencia de un 5 mol% del indol metalado **4** con adición de $p\text{-NO}_2\text{BzOH}$ como aditivo.

Este resultado indicó que el indol metalado **4** no es el catalizador en la reacción en cascada directa sino que es un complejo con una capacidad catalítica baja resultante del secuestro parcial de $[\text{Au}(\text{JohnPhos})(\text{MeCN})]\text{SbF}_6$ por parte del indol intermedio **2m** en un proceso que compite con la reacción de hidroarilación.

I.1.4 Conclusiones Sección 1

- Se ha desarrollado una nueva metodología, que a través de la reacción de hidroaminación-hidroarilación en cascada de 2-eninilanilinas, que permite acceder de forma directa a derivados indólicos fusionados como tetrahidrocarbazoles, tetrahidro- β -carbolinas, tetrahidropirano-indoles y sus homólogos cíclicos de siete miembros, en todos los casos con buenos o excelentes rendimientos.
- El estudio a nivel mecanístico de la transformación ha permitido establecer que el producto intermedio de esta transformación, el indol procedente de la reacción de hidroaminación, puede actuar como agente nocivo que secuestraría parte del complejo catiónico de Au(I), impidiendo su participación en ciclos catalíticos productivos. La estructura característica del indol, intermedio de estas transformaciones, parece favorecer la formación y estabilización de los correspondientes indoles metalados en la posición 3, compuestos que han sido detectados y caracterizados. Además, se ha podido caracterizar por difracción de rayos X un 3*H*-indol 6π con dos complejos [Au(IPr)]⁺ unidos a las posiciones N-1 y C-3 respectivamente, siendo el primer ejemplo descrito de una estructura diaurada de 3*H*-indol.
- El estudio de la reactividad de estos compuestos, así como el análisis de su actividad catalítica parece indicar que su formación en las reacciones de hidroarilación, podría ser la responsable de la pérdida de actividad catalítica del complejo de Au(I).
- Se han identificado diferentes tipos de aditivos, que en pequeñas cantidades, ejercen un efecto positivo sobre la reacción de ciclación de 2-eninilanilinas, permitiendo alcanzar rendimientos superiores.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

- La adición de reactivos con capacidad coordinante parece inhibir la formación de especies metaladas, hecho que permite alcanzar rendimientos superiores del correspondiente indol fusionado.
- La adición de cantidades catalíticas de ácidos de Brønsted permite aumentar la eficacia de estas transformaciones. Aunque el rol específico de cada aditivo no ha sido estudiado en profundidad, su presencia en el medio de reacción podría disminuir la formación de especies metaladas no productivas o bien favorecer la desaturación de las mismas.

I.1.5 Parte experimental Sección 1

5.1 Métodos generales

Los compuestos de proveedores comerciales empleados en la parte experimental de la presente tesis, incluyendo materiales de partida, disolventes y la mayoría de catalizadores se han utilizado sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

Todas las reacciones se han llevado a cabo en tubos sellados de tipo Schleck bajo atmósfera de Argon. Los disolventes utilizados se destilaron previamente empleando desecantes. Los disolventes deuterados y N,N-dimetilformamida proceden de Aldrich y se utilizaron sin purificar. Los espectros de RMN se registraron, a menos que se indique lo contrario, a temperatura ambiente en espectrómetros Bruker DPX-300, Bruker AVANCE-400 o Bruker DPX-500. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. En los espectros de ^1H y ^{13}C están referenciados a los disolventes deuterados (CDCl_3 : 7.26 / 77.2 ppm; CD_2Cl_2 : 5.32 / 54.0 ppm; Acetone- d_6 : 2.05 / 29.8 ppm; DMF- d_7 : 2.75 / 29.8 ppm; THF- d_6 : 1.73 / 25.4 ppm). Los desplazamientos de ^{31}P se dan en δ ppm en relación a H_3PO_4 (solución al 5%) como patrón externo. Los datos de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro TRIPLETOFT5600 (ABSciex, USA). La cromatografía de capa fina se llevó a cabo utilizando láminas de aluminio comerciales (espesor de 0.2mm) con gel de sílice 60 F254 (E. Merck), y se visualizaron con luz UV (254nm). Las reacciones fueron seguidas por cromatografía de gases. La purificación de los productos por cromatografía flash se realizó utilizando sílice E. Merck (230-400 mesh). Los puntos de fusión se midieron en un aparato Cambridge.

Materiales

2-haloanilinas y derivados, alquinos y alquenos son comerciales y se utilizaron sin purificación previa. Todos los reactivos comerciales y catalizadores utilizados se adquirieron de Aldrich o Strem Chemical Co. Los siguientes sustratos de partida no comerciales fueron preparados siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía: 2-iodo-4-metoxianilina¹²⁰

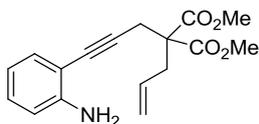
5.2 Síntesis de sustratos de partida

Síntesis de eninos

Los siguientes eninos no comerciales se prepararon siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía: 2-alil-2-(prop-2-inil) malonato de dimetilo,¹²¹ 2-(2-metilalil)-2-(prop-2-inil) malonato de dimetilo,¹²² *N*-alil-4-metil-*N*-(prop-2-inil)bencenosulfonamida,¹²³ hept-1-en-6-ino,¹²⁴ 3-(prop-2-iniloxi)prop-1-eno,¹²⁵ 2-(but-3-enil)-2-(prop-2-inil) malonato de dimetilo,¹²⁶ *N*-(but-3-enil)-4-metil-*N*-(prop-2-inil)bencenosulfonamida,¹²⁷ 4-(prop-2-iniloxi)but-1-eno,¹²⁸ 2-cinamil-2-(prop-2-inil) malonato de dimetilo,¹²⁹ hex-1-en-5-in-3-il acetato¹³⁰.

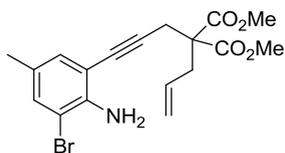
Síntesis de 2-anilina-eninos. Procedimiento general A

Sobre una mezcla de CuI (10 mol%), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol %) en *i*Pr₂NH (0.5 M) bajo Argon, se adicionaron la correspondiente 2-haloanilina (1.3 eq) y enino (1 eq) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se consumió el enino de partida. A continuación, se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ (2-3 ml) y se filtró sobre Celite®. El disolvente se evaporó a presión reducida y las 2-haloanilinas correspondientes se purificaron por cromatografía en columna.



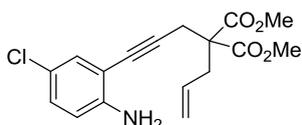
2-allyl-2-(3-(2-aminofenil)prop-2-ynil) malonato de dimetilo (1a).

El compuesto **1a** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite denso amarillo. Eluyentes:Hexano: acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 90%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (ddd, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 0.3$ Hz), 7.07 (ddd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.69 – 6.58 (m, 2H), 5.67 (ddt, 1H, $J = 17.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 7.4$ Hz), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.07 (s, 2H), 2.87 (dt, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 148.1, 131.9, 131.5, 129.2, 119.9, 117.4, 114.1, 107.5, 89.1, 80.4, 57.2, 52.7, 36.7, 24.0. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1387, encontrada 302.1390.



2-allyl-2-(3-(2-amino-3-bromo-5-metilfenil)prop-2-ynil) malonato de dimetilo (1b).

El compuesto **1b** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como sólido blanco. Eluyentes:Hexano: acetato de etilo = 50:1. Rendimiento: 70%. m.p.: 79-81 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 5.65 (ddt, 1H, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 7.4$ Hz), 5.24-5.12 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.05 (s, 2H), 2.86 (dt, 2H, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz), 2.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 143.5, 133.1, 131.5, 131.5, 127.4, 120.1, 108.5, 108.3, 89.7, 80.1, 57.2, 52.9, 36.8, 24.0, 19.9. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.0648, encontrada 394.0633.

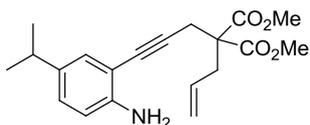


2-allyl-2-(3-(2-amino-5-clorofenil)prop-2-ynil)malonato de dimetilo (1c).

El compuesto **1c** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite denso amarillo Eluyentes: Hexane: acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 95%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 5.64 (ddt, 1H, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 7.4$ Hz), 5.25 – 5.10 (m, 2H), 4.14 (bs, 2H), 3.75 (s,

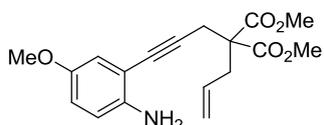
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

6H), 3.04 (s, 2H), 2.84 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 146.8, 131.4, 131.1, 129.3, 121.6, 120.1, 115.2, 108.8, 90.3, 79.3, 57.1, 52.8, 36.8, 23.9. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.0997, encontrada 336.0993.



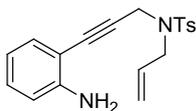
2-aliil-2-(3-(2-amino-5-isopropilfenil)prop-2-inil) malonato de dimetilo (1d). El compuesto **1d** se preparó siguiendo el procedimiento general A y

se obtuvo como aceite amarillo claro. Eluyentes:Hexano: acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 93%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.96 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.67 (ddt, 1H, $J = 17.7$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 5.24-5.13 (m, 2H), 4.10 (bs, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.07 (s, 2H), 2.88 (dt, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 2.75 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz), 1.18 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 146.1, 138.1, 131.6, 129.5, 127.6, 120.0, 114.3, 107.5, 88.7, 80.8, 57.3, 52.8, 36.8, 33.0, 24.0, 24.0. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.1856, encontrada 344.1855.



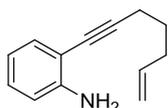
2-aliil-2-(3-(2-amino-5-metoxifenil)prop-2-inil) malonato de dimetilo (1e). El compuesto **1e** se preparó siguiendo el procedimiento general A y

se obtuvo como aceite denso naranja. Eluyentes:Hexano: acetato de etilo = 10:1. Rendimiento: 92%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.77 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.72 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.66 (ddt, 1H, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz), 5.18 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.87(dt, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 151.7, 142.3, 131.6, 120.0, 116.8, 116.1, 115.7, 108.4, 89.3, 80.5, 57.2, 55.8, 52.8, 36.8, 24.0. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.1492, encontrada 332.1503.



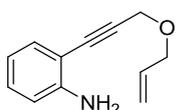
N-allyl-N-(3-(2-aminofenil)prop-2-inil)-4-metilbencenosulfonamida (1f). El compuesto **1f** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo

como aceite denso amarillo. Eluyentes:Hexano: acetato de etilo = 5:1. Rendimiento: 83%. ^1H NMR (300 MHz,) δ 7.77 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (ddd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.66 – 6.56 (m, 2H), 5.79 (ddt, 1H, $J = 16.4$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 5.32 (dq, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 5.26 (dq, 1H, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.34 (s, 2H), 3.90 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz,) δ 147.9, 143.6, 135.9, 132.2, 132.1, 129.8, 129.6, 127.7, 119.8, 117.5, 114.2, 106.8, 87.0, 82.4, 49.3, 36.9, 21.4. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.1318, encontrada 341.1315.



2-(hept-6-en-1-inil)anilina (1g). El compuesto **1g** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite denso amarillo claro. Eluyentes:Hexano: acetato de etilo =

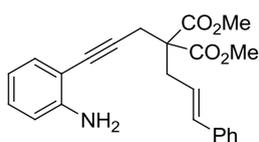
200:1). Rendimiento: 96%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.99 (td, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.57 (td, 1H, $J = 6.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz) 5.75 (ddt, 1H, $J = 16.9$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.7$ Hz), 5.04 - 4.89 (m, 2H), 4.06 (bs, 2H), 2.40 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.64 (quint, 2H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.7, 137.9, 132.1, 129.0, 117.9, 115.4, 114.2, 109.0, 95.4, 77.4, 33.0, 28.2, 19.1. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 186.1277, encontrada 186.1277.



2-(3-(aliloxi)prop-1-inil)anilina (1h). El compuesto **1h** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite amarillo Eluyentes:Hexano: acetato de etilo =

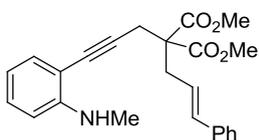
20:1. Rendimiento: 70%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.12 (ddd, 1H, $J = 9.3$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.72 – 6.64 (m, 2H), 5.96 (ddt, 1H, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.8$ Hz), 5.35 (dq, 1H, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 5.25 (ddt, 1H, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.44 (s, 2H),

4.22 (bs, 2H), 4.15(dt, 2H, $J = 6$ Hz, $J = 1.5$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.0, 134.0, 132.4, 129.8, 117.8, 117.7, 114.2, 107.2, 90.3, 82.9, 70.6, 58.0. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188.1070, encontrada 188.1068.



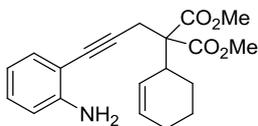
(E)-2-(3-(2-aminofenil)prop-2-inil)-2-(3-fenilalil) malonato de dimetilo (1i). El compuesto **1i** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite denso marrón. Eluyentes:Hexano:

acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 84%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.24 (m, 6H), 7.12 (ddd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.69 (ddd, 2H, $J = 8.6$ Hz, $J = 4.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 6.08 (dt, 1H, $J = 15.5$, $J = 7.6$ Hz), 3.81 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.07 (dd, 2H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 148.1, 136.8, 134.7, 132.0, 129.3, 128.4, 127.5, 126.2, 122.9, 117.5, 114.1, 107.6, 89.2, 80.50, 57.5, 52.8, 36.1, 24.2. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1700, encontrada 378.1697.



2-cinamil-2-(3-(2-(metilamino)fenil)prop-2-inil) malonato de dimetilo (1j). El compuesto **1j** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite amarillo. Eluyentes:Hexano:

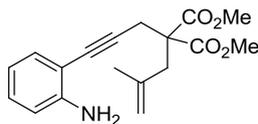
acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 69%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.19 (m, 7H), 6.67-6.51 (m, 3H), 6.06 (dt, $J = 15.5$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 3.81 (s, 6H), 3.13 (s, 2H), 3.05 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 2.93 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 150.3, 137.1, 134.9, 132.0, 129.8, 128.7, 127.7, 126.5, 123.2, 116.0, 109.0, 107.4, 89.7, 80.9, 57.8, 53.0, 36.3, 30.3, 24.5. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.1856, encontrada 392.1855.



2-(3-(2-aminofenil)prop-2-inil)-2-(ciclohex-2-enil)

malonato de dimetilo (1k). El compuesto **1k** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se

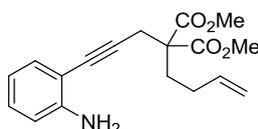
obtuvo como aceite amarillo. Eluyentes:Hexano: acetato de etilo = 10:1. Rendimiento: 96%. Yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (dd, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.65 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.65 (td, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 5.83-5.69 (m, 2H), 4.26 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.11 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 170.4, 148.3, 132.1, 129.4, 129.3, 127.5, 117.6, 114.2, 107.9, 90.1, 80.4, 61.0, 52.8, 52.5, 39.1, 25.0, 24.4, 24.0, 22.4. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.1700, encontrada 342.1708.



2-(3-(2-aminofenil)prop-2-inil)-2-(2-metilalil)

malonato de dimetilo (1l). El compuesto **1l** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite denso naranja. Eluyentes:Hexano:

acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 78%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.08 (ddd, 1H, $J = 8.2$, $J = 7.4$, $J = 1.6$ Hz), 6.65 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.6$ Hz), 6.63 (td, 1H, $J = 7.5$, $J = 1.1$ Hz), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.25 (bs, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.69 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 148.3, 139.8, 132.1, 129.4, 117.6, 116.5, 114.2, 107.8, 89.6, 80.8, 56.9, 52.9, 39.9, 24.2, 23.3. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1543, encontrada 316.1549.

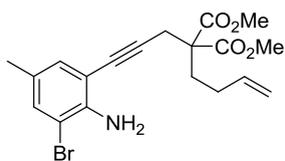


2-(3-(2-aminofenil)prop-2-inil)-2-(but-3-enil)

malonato de dimetilo(1m). El compuesto **1m** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite denso amarillo. Eluyentes:Hexano:

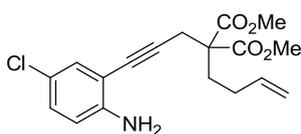
acetato de etilo = 10:1. Rendimiento: 87%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (ddd, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 0.3$ Hz), 7.08 (ddd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.3$

Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.68-6.59 (m, 2H), 5.79 (ddt, 1H, $J = 16.6$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 5.06 (dq, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 4.98 (dq, 1H, $J = 10.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.23 (bs, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 148.1, 137.1, 132.0, 129.3, 117.5, 115.3, 114.1, 107.6, 89.1, 80.3, 57.0, 52.8, 31.5, 28.3, 24.3. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1543, encontrada 316.1536.



2-(3-(2-amino-3-bromo-5-metilfenil)prop-2-inil)-2-(but-3-enil) malonato de dimetilo (1n). El compuesto **1n** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite incoloro. Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 30:1. Rendimiento: 70%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 5.78 (ddt, 1H, $J = 16.7$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 5.05 (dq, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 4.98 (ddd, 1H, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 143.6, 137.2, 133.3, 131.6, 127.5, 115.6, 108.6, 108.5, 89.8, 80.2, 57.1, 53.0, 31.7, 28.5, 24.4, 20.0. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.0805, encontrada 408.0802.

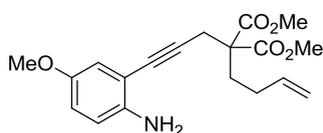
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 5.78 (ddt, 1H, $J = 16.7$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 5.05 (dq, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 4.98 (ddd, 1H, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 143.6, 137.2, 133.3, 131.6, 127.5, 115.6, 108.6, 108.5, 89.8, 80.2, 57.1, 53.0, 31.7, 28.5, 24.4, 20.0. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.0805, encontrada 408.0802.



2-(3-(2-amino-5-clorofenil)prop-2-inil)-2-(but-3-enil) malonato de dimetilo (1o). El compuesto **1o** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite denso amarillo.

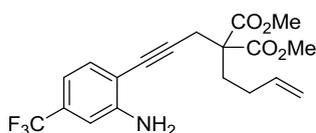
Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 90%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 6.99 (dd, 1H $J = 8.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 5.77 (ddt, 1H, $J = 16.6$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 5.04 (dq, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 4.97 (ddd, 1H, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.3$ Hz), 4.26 (bs, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.08 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 147.0, 137.1, 131.2, 129.4, 121.7,

115.5, 115.3, 108.9, 90.4, 79.3, 57.0, 52.9, 31.6, 28.4, 24.3. HRMS (TOF) calc. para $C_{18}H_{21}ClNO_4$ $[M+H]^+$ 350.1154, encontrada 350.1159.



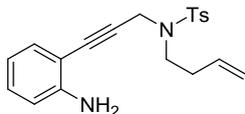
2-(3-(2-amino-5-metoxifenil)prop-2-ynil)-2-(but-3-enil) malonato de dimetilo (1p). El compuesto **1p** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite naranja. Eluyentes:

Hexano: acetato de etilo = 10:1. Rendimiento: 90%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.71 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.79 (ddt, 1H, $J = 16.6$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 5.05 (dq, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 4.98 (ddd, 1H, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.3$ Hz), 3.94 (bs, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0, 151.8, 142.5, 137.3, 117.0, 116.2, 115.8, 115.5, 108.5, 89.3, 80.5, 57.2, 56.0, 52.9, 31.6, 28.5, 24.4. HRMS (TOF) calc. para $C_{19}H_{24}NO_5$ $[M+H]^+$ 346.1649, encontrada 346.1664.



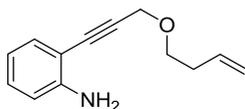
2-(3-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-ynil)-2-(but-3-enil) malonato de dimetilo (1q). El compuesto **1q** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite amarillo. Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 80%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.78 (ddt, 1H, $J = 15.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 5.05 (dq, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 4.98 (ddd, 1H, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.48 (bs, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0, 148.5, 137.1, 132.5, 131.1 (q, $J = 32.0$ Hz), 124.1 (q, $J = 272.3$ Hz), 115.6, 113.8 (q, $J = 3.8$ Hz), 110.5 (q, $J = 3.9$ Hz), 91.5, 79.4, 57.1, 52.9, 31.7, 28.4, 24.4. ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -63.15. HRMS (TOF) calc. para $C_{19}H_{21}NO_4F_3$ $[M+H]^+$ 384.1417, encontrada 384.1401.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



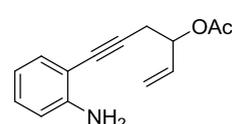
N-(3-(2-aminofenil)prop-2-inil)-N-(but-3-enil)-4-metilbencenosulfonamida (1r). El compuesto **1r** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite denso amarillo. Eluyentes: Hexano:

acetato de etilo = 10:1. Rendimiento: 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.6 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.08 (ddd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.60 (td, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 5.79 (ddt, 1H, $J = 17.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.8$ Hz), 5.13 (dq, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 5.07 (ddd, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.39 (s, 2H), 3.93 (bs, 2H), 3.34 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.0, 143.7, 136.1, 134.7, 132.4, 130.0, 129.7, 127.8, 117.8, 117.4, 114.4, 106.9, 87.2, 82.6, 46.0, 37.5, 32.5, 21.6. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.1475, encontrada 355.1489.



2-(3-(but-3-eniloxi)prop-1-inil)anilina (1s). El compuesto **1s** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite amarillo claro.

Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 65%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 7.12 (td, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 6.67-6.65 (m, 2H), 5.86 (ddt, 1H, $J = 17.0$ Hz, $J = 10.2$, $J = 6.7$ Hz), 5.14 (ddd, 1H, $J = 17.3$ Hz, $J = 3.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.22 (bs, 2H), 3.66 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 2.41 (qt, 2H, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.2, 135.1, 132.5, 129.9, 117.9, 116.7, 114.4, 107.3, 90.6, 82.9, 69.3, 59.0, 34.1. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 202.1226, encontrada 202.1225.



6-(2-aminofenil)hex-1-en-5-in-3-il acetato (1t). El compuesto **1t** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite amarillo. Eluyentes:

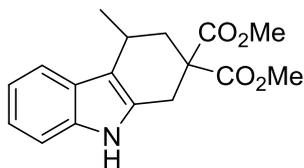
Hexano: acetato de etilo = 30:1. Rendimiento: 54%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ 7.23 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.09 (ddd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.68 – 6.62 (m, 2H), 5.95 (ddd, 1H, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.2$ Hz), 5.49 (qt, 1H, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 5.39 (dt, 1H, $J = 17.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz), 5.29 (dt, 1H, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.20 (bs, 2H), 2.82 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 148.1, 135.2, 132.1, 129.4, 118.0, 117.8, 114.3, 108.1, 90.1, 79.5, 72.6, 25.8, 21.3. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.1176, encontrada 230.1173.

5.3 Procedimiento general para la síntesis de derivados indólicos 3a-3t catalizada por complejos de oro (I)

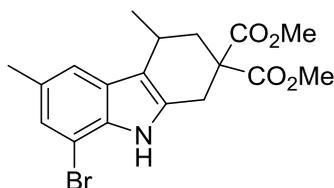
Sobre una mezcla de la correspondiente 1,n-eninilánilina **1** (0.3 mmol) en DMF seca (0.125M) en un reactor tipo Schlenk seco y bajo argón, se adicionó el complejo $[\text{Au}(\text{JohnPhos})(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$ (5 mol%) y se puso en un baño de aceite a 60°C (80°C). Como se ha indicado en los resultados de la presente sección, se adicionó un 5 mol% extra de $[\text{Au}(\text{JohnPhos})(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$ después de 8 horas de reacción. La reacción se mantuvo a la temperatura indicada hasta que se agotó el reactivo de partida. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (2-3 ml) y se filtró sobre óxido de aluminio activado. El disolvente se eliminó a presión reducida y el correspondiente derivado indólico **3** se purificó por cromatografía

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



4-metil-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-2,2(9*H*)-dicarboxilato de dimetilo (3a).

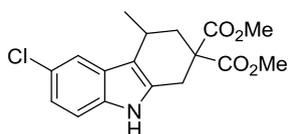
(eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 10:1). Rendimiento: 91%. Aceite amarillo denso. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (bs, 1H), 7.50 (dm, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (dt, 1H, $J = 16.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.64 (ddd, 1H, $J = 13.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 1.80 (dd, 1H, $J = 13.4$, $J = 10.1$ Hz), 1.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 171.0, 136.5, 130.7, 127.0, 121.3, 119.6, 119.3, 113.5, 110.9, 54.7, 53.1, 52.9, 38.7, 29.5, 26.1, 21.3. HRMS (EI) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$ 301.1314, encontrada 301.1302.



8-bromo-4,6-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-carbazol-2,2(9*H*)-dicarboxilato de dimetilo (3b).

(eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 10:1). Rendimiento: 75%. Sólido amarillo claro, m.p.: 195-197 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (bs, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (dt, 1H, $J = 16.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 3.18 (dd, 1H, $J = 14.2$ Hz, $J = 3.9$ Hz), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.71 (ddd, 1H, $J = 13.4$ Hz, $J = 5.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz), 2.41 (s, 3H), 1.86 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 10.2$ Hz), 1.42 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 170.9, 133.3, 131.6, 130.1, 128.2, 124.9, 118.6, 114.2, 104.0, 54.6,

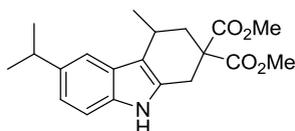
53.2, 53.0, 38.5, 29.5, 26.2, 21.4, 21.2. HRMS (TOF) calc. para $C_{18}H_{21}NO_4Br$ $[M+H]^+$ 394.0648, encontrada 394.0641.



6-cloro-4-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-2,2(9H)-dicarboxilato de dimetilo (3c). (eluyentes: Hexano:

acetato de etilo = 10:1). Rendimiento: 81%. Sólido amarillo claro, m.p.: 192-194 °C. 1H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 0.5$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (dt, 1H, $J = 14.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 3.18 (dd, 1H, $J = 16.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.74 (ddd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 1.91 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 10.2$ Hz), 1.45 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1, 170.9, 134.8, 132.3, 128.0, 125.0, 121.5, 119.1, 113.4, 111.8, 54.6, 53.1, 53.0, 38.5, 29.5, 26.0, 21.1. HRMS (TOF) calc. para $C_{17}H_{19}NO_4Cl$ $[M+H]^+$ 336.0997, encontrada 336.0963.

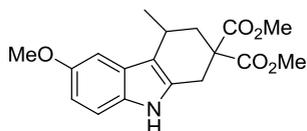


6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-2,2(9H)-dicarboxilato de dimetilo (3d). (eluyentes:

Hexano: acetato de etilo = 5:1). Rendimiento: 78%.

Sólido amarillo claro, m.p.: 64-66 °C. 1H NMR (300

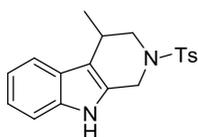
MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (bs, 1H), 7.41 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.03 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (dt, 1H, $J = 14.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 3.24-3.11 (m, 2H), 3.00 (hept, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.72 (ddd, 1H, $J = 13.4$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 1.88 (dd, 1H, $J = 13.4$ Hz, $J = 10.1$ Hz), 1.47 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.31 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4, 171.0, 140.0, 135.0, 130.8, 127.0, 120.3, 116.7, 113.3, 110.7, 54.7, 53.1, 52.9, 38.7, 34.4, 29.5, 26.1, 24.9, 24.8, 21.3. HRMS (TOF) calc. para $C_{20}H_{26}NO_4$ $[M+H]^+$ 344.1856 encontrada 344.1844.



6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-1H-carbazol-2,2(9H)-dicarboxilato de dimetilo (3e).

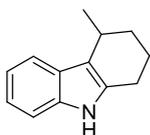
(eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 5:1).

Rendimiento: 90%. Sólido amarillo claro, m.p.: 105-107 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (bs, 1H), 7.16 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 0.5$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (dt, 1H, $J = 14.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.70 (ddd, 1H, $J = 13.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 1.87 (dd, 1H, $J = 13.4$ Hz, $J = 10.0$ Hz), 1.43 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 171.0, 153.8, 131.7, 127.4, 113.3, 111.4, 110.7, 102.5, 56.2, 54.7, 53.1, 52.9, 38.6, 29.6, 26.1, 21.1. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.1492 encontrada 332.1498.



4-metil-2-tosil-2,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (3f). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 5:1).

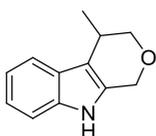
Rendimiento: 90%. Sólido amarillo claro, m.p.: 80-83 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (bs, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.30 (m, 3H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 4.40 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 4.18 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 3.38 - 3.14 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.38 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.9, 136.5, 133.8, 129.9, 128.2, 127.8, 126.3, 122.0, 119.8, 118.8, 113.6, 111.2, 51.3, 43.8, 28.1, 21.7, 18.9. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.1318 encontrada 341.1308.



4-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol (3g). (eluyentes:

Hexano: acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 91%. Aceite denso incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (bs, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.08 (ddt, 2H, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.1$ Hz), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.38 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz,

CDCl₃) δ 134.0, 133.9, 127.6, 120.9, 119.1, 118.8, 115.2, 110.6, 32.3, 27.3, 23.6, 21.4, 20.6. HRMS (TOF) calc. para C₁₃H₁₅N [M+H]⁺ 186.1277 encontrada 186.1274.



4-metil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (3h). (eluyentes:

Hexano: acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 48%. Aceite

denso amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (bs, 1H),

7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 3H),

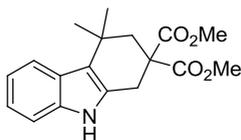
4.80 (t, 2H, *J* = 1.4 Hz), 4.02 (dd, 1H, *J* = 11.1 Hz, *J* = 4.5 Hz), 3.67 (dd, 1H, *J*

= 11.1 Hz, *J* = 5.3 Hz), 3.24- 3.08 (m, 1H), 1.38 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz). ¹³C NMR

(75 MHz, CDCl₃) δ 136.2, 131.3, 126.8, 121.7, 119.7, 118.9, 113.1, 111.1,

72.6, 63.9, 28.4, 18.0. HRMS (TOF) calc. para C₁₂H₁₄NO [M+H]⁺ 188.1070

encontrada 188.1063.



4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-carbazol-2,2(9H)-

dicarboxilato de dimetilo (3l). (eluyentes: Hexano:

acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 80%. Sólido

blanco, m.p.: 133-135 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

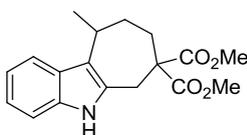
7.96 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.29 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.14 (t, 1H, *J* =

7.1 Hz), 7.09 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 3.77 (s, 6H), 3.23 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.44 (s,

6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 136.6, 129.6, 126.0, 121.1, 119.9,

119.1, 116.7, 111.1, 53.3, 52.8, 44.4, 31.7, 30.1, 29.2. HRMS (TOF) calc. para

C₁₈H₂₂NO₄ [M+H]⁺ 316.1543 encontrada 316.1544.



10-metil-6,8,9,10-tetrahidrociclohepta[b]indol-

7,7(5H)-dicarboxilato de dimetilo (3m).(eluyentes:

Hexano: acetato de etilo = 10:1). Rendimiento: 90%.

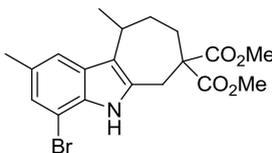
Sólido amarrillo claro, m.p.: 134-136 °C. ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 7.94 (bs, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.27- 7.23 (m, 1H), 7.14- 7.02

(m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.47- 3.32 (m, 2H), 3.35- 3.23 (m, 1H), 2.51

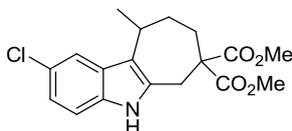
(ddd, 1H, *J* = 14.6 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 2.2 Hz), 2.26 (ddd, 1H, *J* = 14.6 Hz, *J* =

7.8 Hz, $J = 1.0$ Hz), 2.10-1.80 (m, 2H), 1.31 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 171.3, 135.1, 130.3, 128.5, 121.2, 119.1, 118.1, 117.4, 110.7, 57.0, 53.0, 52.7, 32.7, 30.6, 30.2, 29.8, 20.3. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1543 encontrada 316.1549.



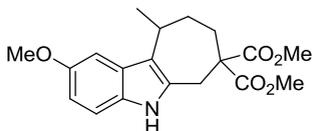
4-bromo-2,10-dimetil-6,8,9,10-tetrahydrociclohepta[b]indol-7,7(5H)-dicarboxilato de dimetilo (3n). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 80%. Sólido blanco, m.p.:

175-177 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (bs, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.41 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.37 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.49 (ddd, 1H, $J = 14.4$ Hz, $J = 11.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.27 (dd, 1H, $J = 14.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (ddd, 1H, $J = 14.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 171.1, 132.1, 131.4, 130.1, 129.7, 124.9, 118.3, 117.1, 103.9, 56.8, 53.1, 52.7, 32.8, 30.5, 30.1, 29.9, 21.4, 20.2. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.0805 encontrada 408.0813.



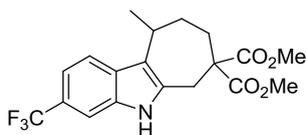
2-cloro-10-metil-6,8,9,10-tetrahydrociclohepta[b]indol-7,7(5H)-dicarboxilato de dimetilo (3o). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 10:1). Rendimiento:

77%. Sólido blanco, m.p.: 58-60 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (bs, 1H), 7.45 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.15 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.4$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J = 8.6$, $J = 2.0$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.41 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.34 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 3.29-3.15 (m, 1H), 2.51 (ddd, 1H, $J = 14.6$ Hz, $J = 10.6$, $J = 2.3$ Hz), 2.26 (ddd, 1H, $J = 14.6$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz), 2.04- 1.81 (m, 2H), 1.30 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 171.3, 133.5, 132.0, 129.6, 124.9, 121.4, 117.6, 117.3, 111.7, 56.9, 53.1, 52.7, 32.8, 30.5, 30.1, 29.7, 20.2. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.1154 encontrada 350.1136.



2-metoxi-10-metil-6,8,9,10-tetrahidrociclohepta[b]indol-7,7(5H)-dicarboxilato de dimetilo (3p). (eluyentes:

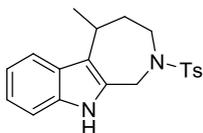
Hexano: acetato de etilo = 5:1). Rendimiento: 82%. Sólido amarillo claro, m.p.: 175-177 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (bs, 1H), 7.16 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 0.3$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.78 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 3.32 (dd, 1H, $J = 15.2$ Hz, $J = 0.7$ Hz), 3.26- 3.19 (m, 1H), 2.50 (ddd, 1H, $J = 14.6$, $J = 10.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 2.26 (dd, 1H, $J = 14.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 2.05-1.81 (m, 2H), 1.31 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 171.3, 154.0, 131.3, 130.3, 128.9, 117.3, 111.4, 111.0, 100.5, 56.9, 56.1, 53.0, 52.7, 32.8, 30.5, 30.2, 29.8, 20.2. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.1649 encontrada 346.1657.



10-metil-3-(trifluorometil)-6,8,9,10-tetrahidrociclohepta[b]indol-7,7(5H)-dicarboxilato de dimetilo (3q). (eluyentes:

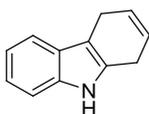
Hexano: acetato de etilo = 5:1). Rendimiento: 76%. Sólido amarillo claro, m.p.: 152-154 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.48 (t, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.28 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.38-3.26 (m, 1H), 2.55 (ddd, 1H, $J = 14.6$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 2.30 (ddd, 1H, $J = 14.7$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz), 2.06-1.84 (m, 2H), 1.32 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 171.4, 133.9, 133.5, 130.7, 125.5 (q, $J = 269.3$ Hz), 123.1 (q, $J = 31.5$ Hz), 118.3, 115.9 (q, $J = 3.0$ Hz), 108.2 (q, $J = 4.5$ Hz), 56.9, 53.2, 52.8, 32.9, 30.5, 30.2, 29.7, 20.2. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -60.47. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.1417 calculada 384.1425.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



5-metil-2-tosil-1,2,3,4,5,10-hexahidroacepino[3,4-b]indol (3r). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 10:1). Rendimiento: 80%. Sólido amarillo, m.p.: 95-97 °C. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (td, 1H, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.07 (td, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 4.46 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 3.70 (dt, 1H, $J = 14.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz), 3.54 (ddd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 11.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 3.39-3.26 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.25 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.5, 136.1, 135.0, 130.5, 129.8, 128.1, 127.22, 121.8, 119.5, 118.4, 118.3, 111.1, 46.3, 45.7, 33.6, 28.6, 21.6, 19.9. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.1475 encontrada 355.1464.



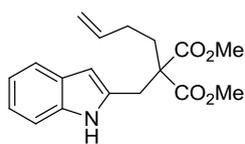
4,9-dihidro-1H-carbazol (3t). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 50:1). Rendimiento: 81%. Sólido blanco, m.p.: 142-144 °C. ^1H NMR (400 MHz, Acetona) δ 9.83 (bs, 1H), 7.41 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.32 (dt, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 0.8$ Hz), 7.05 (td, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 6.98 (td, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 6.05-6.00 (m, 1H), 5.95-5.89 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, Acetona) δ 137.3, 132.2, 128.2, 123.8, 121.5, 119.4, 118.3, 111.4, 106.9, 24.9, 23.9. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 170.0964 encontrada 170.0962.

5.4 Síntesis de intermedios y complejos indólicos aurados

Procedimiento para la síntesis del indol 3m catalizada por oro (I)

Sobre una mezcla de la 1,n-eninilánilina **1m** (0.5 mmol) en EtOH anhidro (0.125M) en un reactor tipo Schlenk seco y bajo argón, se adicionó el complejo $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 mol%) y se puso en un baño de aceite a 60°C. La reacción se mantuvo a la temperatura indicada hasta que se agotó el reactivo de

partida. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (2-3 ml) y se filtró sobre óxido de aluminio activado. El disolvente se eliminó a presión reducida y el indol **3m** se purificó por cromatografía en columna (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1).



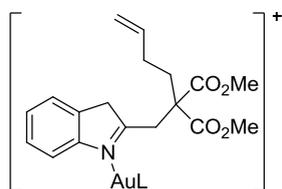
2-((1H-indol-2-il)metil)-2-(but-3-enil) malonato de

dimetilo (2m). Rendimiento: 87%. Sólido amarillo claro,

m.p.: 72-74 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (bs, 1H), 7.53 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz), 7.17-7.04 (m, 2H), 6.25 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 5.87-5.65 (m, 1H), 5.10-4.92 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 2.07-2.06 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 137.2, 136.3, 133.7, 128.3, 121.5, 120.1, 119.6, 115.5, 110.8, 102.8, 58.8, 52.8, 33.5, 32.9, 28.8. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1543 encontrada 316.1535.

Síntesis del complejo indólico aurado 4

Sobre una mezcla del producto **2m** (0.1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) en un reactor tipo Schlenk seco y bajo argón, se adicionó el complejo $[\text{Au}(\text{JohnPhos})(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$ (0.1 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el disolvente a vacío y el sólido se lavó con dietil éter dando lugar al complejo **4** como un sólido blanco (98%).



L = JohnPhos

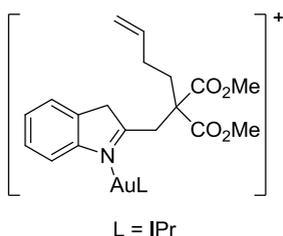
Complejo 4. m.p.: 78-80 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.02-7.95 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, $J = 7.5$

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

Hz), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.21 (dd, 2H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.02 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 6.72 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.74 (bs, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 2.12-1.95 (m, 4H), 1.53 (d, 18H, $J_{\text{PH}}^{\beta} = 16.1$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 186.5, 170.7, 151.1, 149.4 (d, $J_{\text{PC}}^1 = 12.3$ Hz), 144.2 (d, $J_{\text{PC}}^2 = 6.1$ Hz), 136.9, 134.3 (d, $J_{\text{PC}}^3 = 3.5$ Hz), 133.9 (d, $J_{\text{PC}}^4 = 7.6$ Hz), 132.2 (d, $J_{\text{PC}}^5 = 2.0$ Hz), 129.9, 129.2, 128.7, 128.4 (d, $J_{\text{PC}}^6 = 7.5$ Hz), 127.5, 125.4, 124.8, 124.4, 120.4, 119.4, 116.3, 57.9, 53.8, 45.1, 41.7, 38.8 (d, $J_{\text{PC}}^7 = 26.6$ Hz), 35.5, 31.3 (d, $J_{\text{PC}}^8 = 5.9$ Hz), 29.42. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2) δ 58.7. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{AuNO}_4\text{P}$ $[\text{M}]^+$ 810.2981 calculada 810.2972.

Síntesis del complejo indólico aurado 5.

Sobre una mezcla del producto **2m** (0.1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) en un reactor tipo Schlenk seco y bajo argón, se adicionó el complejo $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{SbF}_6$ (0.1 mmol) (generado a partir de una mezcla estequiométrica de $[\text{Au}(\text{IPr})\text{Cl}]$ y AgSbF_6) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el disolvente a vacío y el sólido se lavó con dietil éter dando lugar al complejo **5** como un sólido violeta con un rendimiento cuantitativo.



Complejo 5. m.p.: 88-90 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.67 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.51 (s, 2H), 7.47 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.44 (d, 4H, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (td, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.17 (td, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 6.32 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 5.85-5.72 (m, 1H), 5.16-5.05 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.00 (s, 2H), 2.66-2.52 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 188.3, 171.2, 170.4, 151.3, 146.7, 137.0, 134.3, 134.1, 131.9, 128.5, 128.4, 125.4, 125.1, 125.1, 118.3, 116.3, 57.8, 53.6, 45.0, 41.1, 35.7, 29.5, 29.1, 24.9, 24.4. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{AuN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 900.4009 encontrada 900.3990.

Sección 2. Reacciones de ciclación en cascada de derivados acetálicos de aril eninos catalizadas por complejos de Au(I)

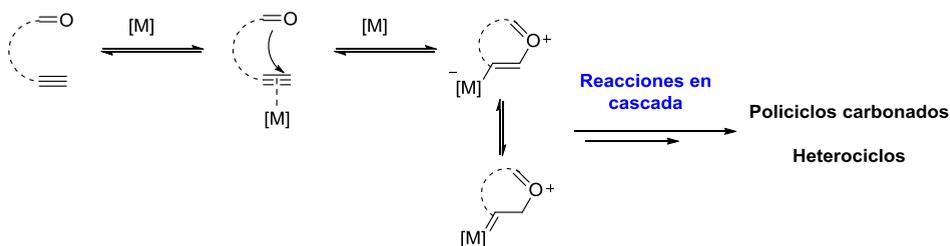
Como ya se indicó en la introducción de la sección I.1 de esta memoria, a través de las reacciones de tipo tándem se consigue la formación de varios enlaces de forma sucesiva sin tener que recurrir al aislamiento de intermedios, cambio de condiciones de reacción o adición de nuevos reactivos. Este tipo de aproximación permite así la síntesis orgánica de moléculas policíclicas complejas, a partir de precursores acíclicos convenientemente funcionalizados.

En la sección anterior se ha ilustrado la preparación de derivados policíclicos de tipo indol a través de una estrategia de tipo tándem. Ahora, en la presente sección se expondrá el estudio de una serie de procesos de carbociclación en cascada de derivados acetálicos de aril eninos catalizadas por complejos de Au(I).

I.2.1 Introducción

Las reacciones de carboalcoxilación de alquinos en cascada mediadas por metales de transición con carácter π -ácido constituyen una estrategia adecuada para la obtención de esqueletos fusionados polisustituídos, tanto carbonados como heterocíclicos a partir de precursores relativamente accesibles.¹³¹ En estos procesos tienen lugar la formación de enlaces C-O y C-C de forma simultánea o consecutiva, pero dentro de un único proceso químico. Por lo general, este tipo de transformaciones se inician mediante la adición de un nucleófilo oxigenado no prótico al alquino activado por el complejo metálico.¹³² Como consecuencia de dicha adición inicial se genera un intermedio de tipo oxonio cargado positivamente. Dicho intermedio puede participar a continuación en reacciones posteriores inter o intramoleculares con carbo o heteronucleófilos en reacciones en cascada (Esquema I.2.1).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

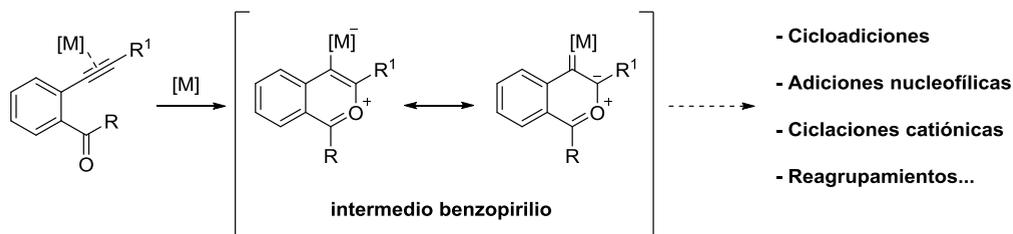


Esquema I.2.1. Ejemplo de un proceso general en reacciones de carboalcoxilación de sustratos que contienen un grupo carbonilo catalizadas por complejos de metales de transición.

Entre los metales de transición los complejos de Au(I) ocupan, como ya se ha indicado anteriormente, un lugar preferente respecto a la activación de sistemas π frente a un posible ataque nucleofílico inter o intramolecular. La efectividad de los complejos de Au(I) en este tipo de procesos ha sido demostrada para una gran variedad de heteronucleófilos. Debido a los efectos relativísticos comentados anteriormente en la introducción del presente capítulo, los complejos catiónicos de oro(I) poseen, además de una gran capacidad para actuar como ácidos π , una menor afinidad por bases de carácter σ (oxofilia) y, por tanto, tienen la capacidad de activar enlaces C-C múltiples, en especial alquinos, en presencia de agua, alcoholes u otros grupos funcionales oxigenados.¹³³ Esta propiedad ha sido explorada sintéticamente en una serie de procesos que se ilustran a continuación.

1.1 Reacciones de ciclación con alquínil aldehídos catalizadas por complejos de Au(I)

Una aproximación interesante para acceder a esqueletos de tipo policíclico funcionalizado consiste en la utilización como sustratos de 2-alquínil aril aldehídos y cetonas (Esquema I.2.2).¹³⁴ En presencia de un complejo metálico con carácter π -ácido este tipo de sustratos experimenta el ataque nucleofílico del grupo carbonilo sobre su función alquino previamente activada. Como resultado de dicho ataque nucleofílico tiene lugar la generación de iones oxonio o de tipo benzopirilio, que constituyen intermedios reactivos que posteriormente pueden participar en reacciones de cicloadición, adiciones nucleofílicas, ciclaciones catiónicas y/o reagrupamientos, fragmentaciones, etc (Esquema I.2.2).

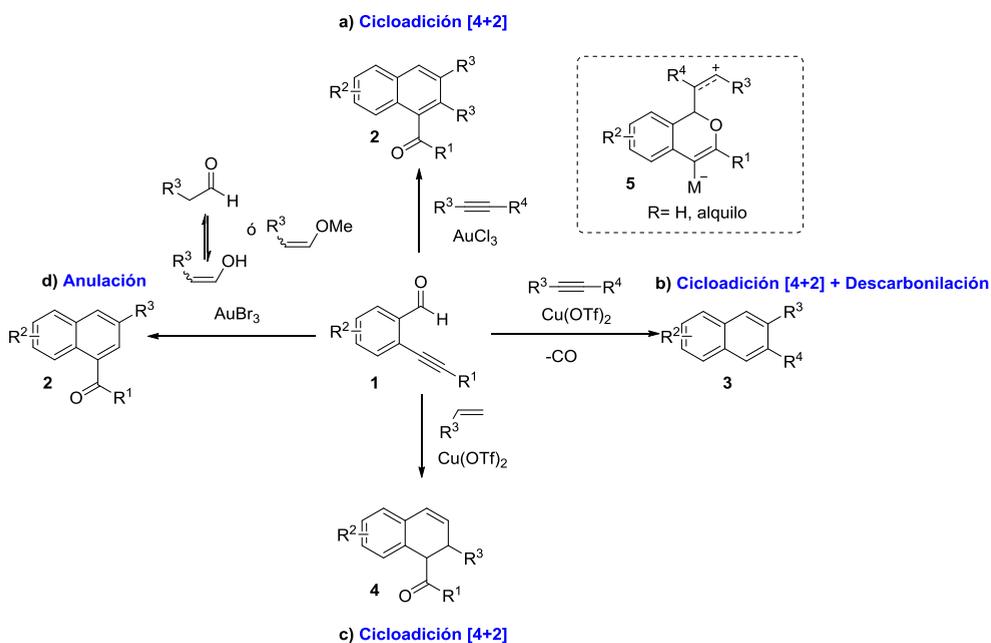


Esquema I.2.2. Ataque nucleofílico del oxígeno carbonílico al alquino activado por un complejo metálico para formar intermedios de tipo benzopirilio.

Un ejemplo que ilustra este tipo de reactividad es la reacción de ciclación de 2-alquínilbenzaldehídos, sustratos versátiles en numerosas transformaciones catalizadas tanto por complejos de oro como por otros metales de transición.¹³⁵ Yamamoto y colaboradores exploraron las posibilidades de este sustrato en varios estudios.^{135h} Así, la benzanulación intermolecular del α -

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

alquinil aldehído **1** en presencia de AuCl_3 da lugar a la formación del intermedio reactivo de tipo oxonio **5** (Esquema I.2. 3a). Según los autores, dicha especie es capaz de experimentar una reacción de cicloadición [4+2] de tipo Diels-Alder en presencia de un alquino para dar lugar a los correspondientes derivados de tipo naftaleno **2**. El empleo de sales de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) para dicha transformación dio lugar al derivado de naftaleno **3** como producto mayoritario a través de un proceso de descarbonilación (Esquema I.2. 3b).¹³⁵ⁱ



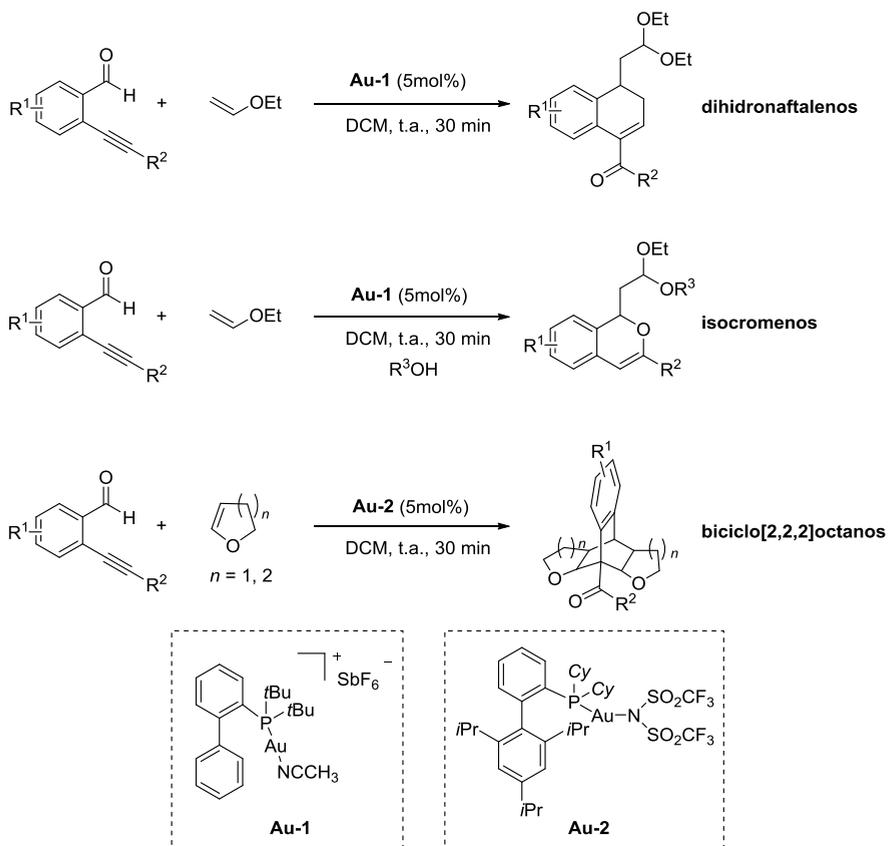
Esquema I.2.3. Estudios del grupo de Yamamoto con 2-alquinilbenzaldehídos en las reacciones de anulación catalizadas por complejos de oro (III) o de cobre (II) en presencia de alquinos, alquenos, éteres vinílicos o aldehídos.

Posteriormente estos mismos autores comprobaron que el empleo de alquenos en lugar de alquinos como dienófilos conduce a la obtención de derivados de tipo dihidronaftaleno **4** (Esquema I.2. 3c), si bien en este caso las sales de cobre (II) mostraron ser más eficaces para catalizar la transformación que las correspondientes sales de oro (III).^{135j} Alternativamente, cuando emplearon éteres vinílicos en la anulación con 2-alquinilbenzaldehídos **1** la reacción proporcionó naftalenos de tipo **2** muy probablemente debido a la eliminación de agua o metanol (Esquema I.2. 3d).

Dicha metodología ha sido también extendida al empleo de aldehídos o acetales con protones relativamente ácidos en posición α capaces de generar los correspondientes enoles (tautomerización) y enol éteres (eliminación de metanol) en presencia del catalizador ácido de Lewis, conduciendo así a los derivados de tipo naftaleno **2** (Esquema I.2. 3d).

Recientemente, aplicando una estrategia similar, Hammond y colaboradores describieron la síntesis de derivados de dihidronaftalenos, isocromenos y policiclos a través de reacciones de anulación catalizadas por complejos de Au(I) de 2-alquinil benzaldehídos con éteres vinílicos (Esquema I.2.4).¹³⁶

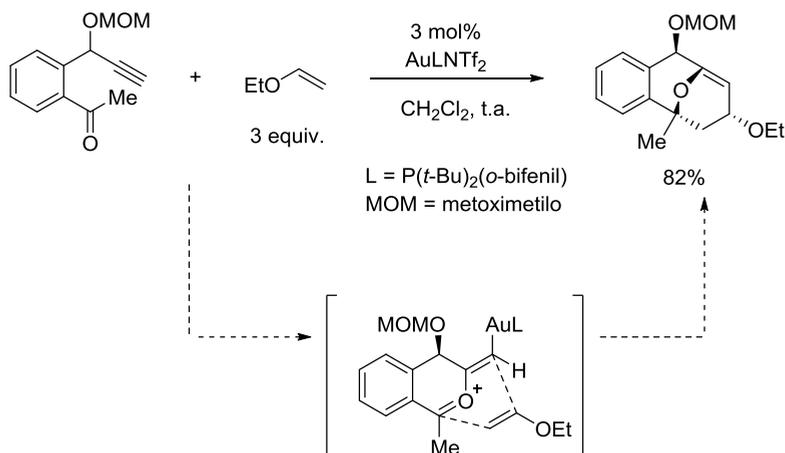
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.2.4. Síntesis de dihidronaftalenos, isocromenos y biciclooctanos catalizadas por complejos de oro (I).

Del mismo modo, también se han utilizado *o*-propargil aril cetonas que previa activación con el correspondiente complejo de oro(I) dan lugar a especies de tipo 1,4-dipolos que pueden participar en reacciones intermoleculares de oxaciclación/cicloadición [4+2] con enol éteres (Esquema I.2.5).¹³⁷ El común denominador en este tipo de reactividad, empleando como sustratos compuestos carbonílicos aromáticos sustituidos en *orto* con un grupo

propargilo, es la generación de un intermedio de tipo benzopirilio por ataque del oxígeno nucleofílico al alquino activado por el complejo metálico. Este intermedio generalmente actúa como dieno (1,4-dipolo) en cicloadiciones con dienófilos como enoles, enol éteres, alquenos o alquinos.



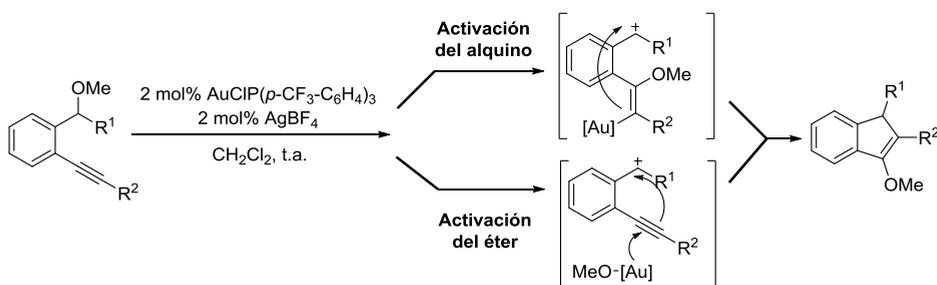
Esquema I.2.5. Reacción en cascada de oxaciclación/cicloadición [4+2] intermolecular de *o*-propargil aril cetonas con enol éteres.

1.2 Recciones de ciclación con alquínil acetales catalizadas por complejos de Au(I)

El empleo de aril alquinos *o*-sustituidos con otros nucleófilos de oxígeno como éteres, enol éteres o acetales da lugar a diversas reactividades. De este modo, Toste y colaboradores describieron la síntesis de indenil éteres a través de la carboalcoxilación intramolecular de *o*-alquínil bencil éteres catalizada por complejos de tipo fosfina de Au(I).¹³⁸ En este estudio se plantea la posibilidad de dos mecanismos de activación de los reactivos de partida por parte del complejo de Au(I). La primera propuesta consiste en la activación del alquino

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

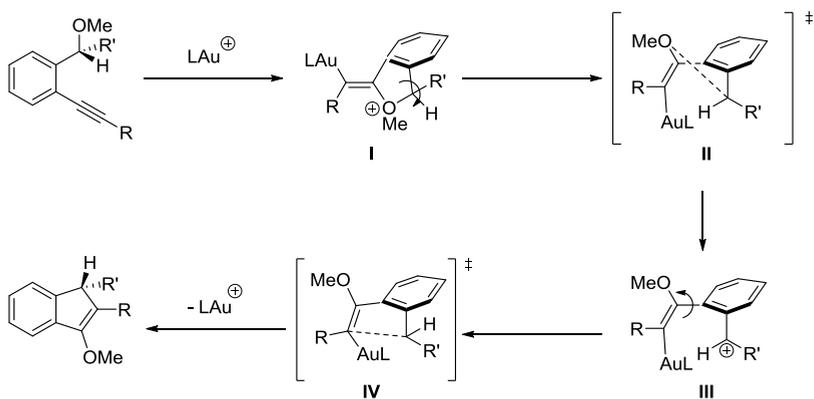
por parte del complejo metálico seguida de la escisión del enlace C-O (ataque nucleofílico del átomo de oxígeno del metil éter) para dar lugar al carbocatión bencílico, que posteriormente es atrapado por el intermedio vinílico de oro conduciendo así al derivado indenil éter como producto principal. La segunda posibilidad implicaría la activación clásica de tipo ácido de Lewis del éter bencílico que genera un alcóxido de Au(I) y a su vez un carbocatión bencílico. Dicho carbocatión podría ser atrapado a través de un proceso concertado (o por pasos) por parte del acetileno al tiempo que el alcóxido de Au(I) se adicionaría al alquino generando así el indenil éter producto (Esquema I.2.6).



Esquema I.2.6. Mecanismos de activación propuestos por el grupo de Toste en la reacción de *o*-alquilil bencil éteres catalizada por oro (I).

A través de ensayos de deuteración del éter metílico y reacciones con éteres metílicos enantioméricamente puros, estos autores fueron capaces de dilucidar el mecanismo de esta transformación. Así, la activación del alquino promovería la adición nucleofílica 5-*exo*-dig del éter bencílico generando el intermedio cationico **I** (Esquema I.2.7). A continuación, se produciría la ionización del enlace C-O a través del estado de transición **II**, que maximizaría el solapamiento del carbocatión con el sistema π aromático y evitaría la interacción del sustituyente bencílico (R') con el enol éter. Este mecanismo permite la retención de la quiralidad del enlace C-O en el intermedio carbocatiónico **III**. Así, la adición intramolecular

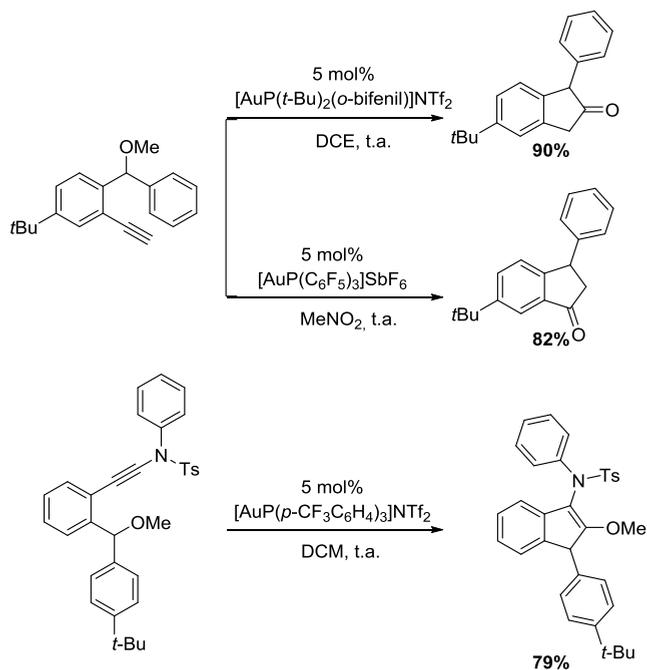
del vinilideno de oro (I) al carbocatión, a través del estado de transición IV, transfiere la quiralidad al enlace C-C del indeno.



Esquema I.2.7. Mecanismo de retención de la quiralidad propuesto por el grupo de Toste en la reacción de *o*-alquinil bencil éteres catalizada por oro (I).

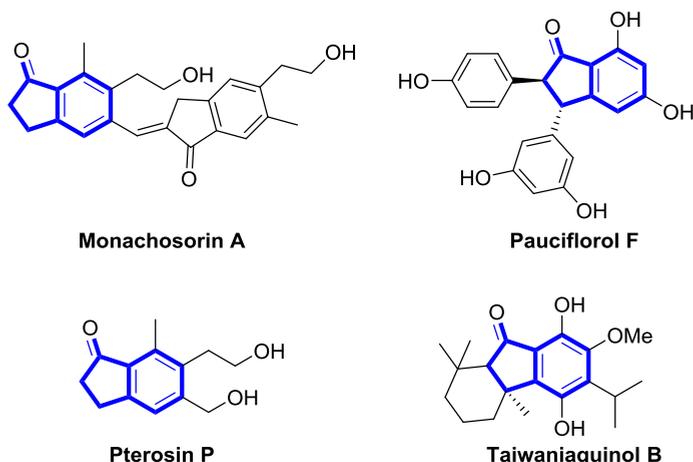
Así mismo, otros grupos han utilizado reacciones de carboalcoxilación intramolecular catalizadas por complejos de Au(I) con 2-alquinil bencil éteres para la síntesis de indenonas e indenos funcionalizados (Esquema I.2.8).¹³⁹

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.2.8. Ejemplos de reacciones de carboalcoxilación de *o*-alquinil bencil éteres catalizadas por complejos de Au (I) para la obtención de indenonas e indenil éteres.

Las indenonas constituyen un grupo de productos interesantes ya que forman parte de muchas moléculas bioactivas y productos naturales (Esquema I.2.9).

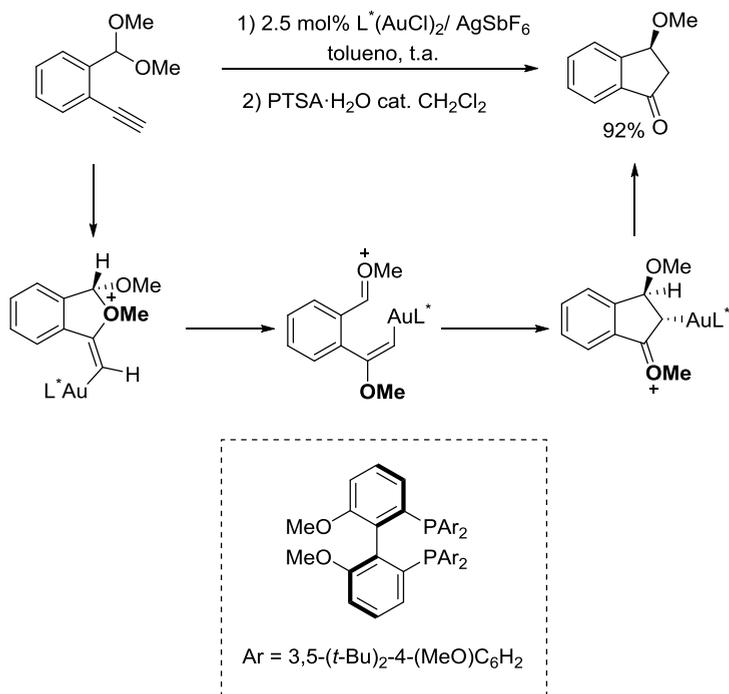


Esquema I.2.9. Ejemplos de estructuras bioactivas que contienen el núcleo de indenona.

Los acetales han sido ampliamente utilizados como grupos protectores de aldehídos y cetonas debido a su carácter químico inerte en muchas condiciones de reacción. Sin embargo, la utilización de catalizadores basados en metales de transición ofrece la posibilidad de utilizar los acetales como funcionalidades reactivas en diversas transformaciones.¹⁴⁰

Siguiendo esta premisa, Toste y colaboradores extendieron su estudio con *o*-alquinil bencil éteres a *o*-alquinil bencil acetales.¹⁴¹ Los acetales, en principio, podrían comportarse mejor en este tipo de carboalcoxilaciones catalizadas por oro (I) debido a la mayor estabilización de los iones oxocarbenio que se generan en estos casos en comparación con los carbocationes bencílicos obtenidos mediante el empleo de los éteres. De esta forma obtuvieron una serie de 3-metoxi indenonas con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema I.2.10).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

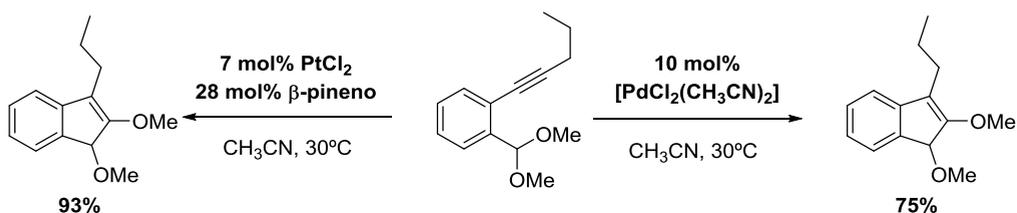


Esquema I.2.10. Formación de 3-metoxiindenonas a partir de la carboalcoxilación de *o*-alquínil bencil acetales catalizada por complejos de Au(I).

La transformación permitió la presencia en el anillo aromático tanto de grupos dadores como aceptores de electrones, así como el cambio de dimetilacetal a dietilacetal. Sin embargo, la reacción está limitada a alquinos terminales, siendo el único alquino interno reactivo el que se encuentra sustituido por un éster metílico aceptor de electrones.

Basado en una serie de ensayos experimentales los autores proponen un mecanismo para la reacción donde el acetal actúa como nucleófilo en la adición al alquino activado por el complejo de Au(I) y como electrófilo el ión oxonio, que recibe la adición nucleofílica de la especie aurada vinílica (Esquema I.2.10).

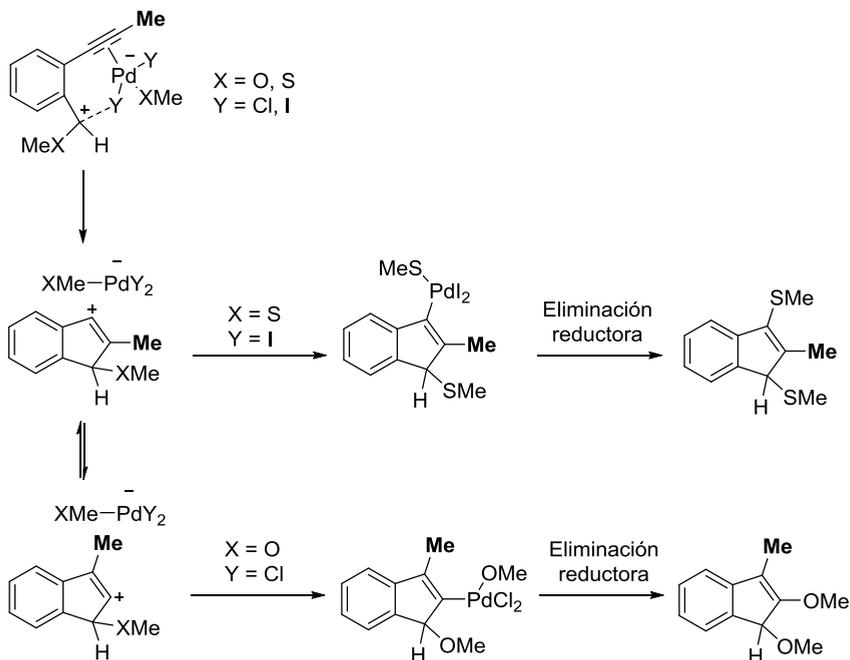
Yamamoto y colaboradores han estudiado también las reacciones de carboalcoxilación en acetales y tioacetales de *o*-alquinilbenzaldehídos catalizadas, en este caso, por complejos de Pd(II) y Pt(II). A través de esta metodología se puede acceder a los correspondientes indenil éteres. (Esquema I.2.11)¹⁴²



Esquema I.2.11. Síntesis de indenil éteres por dos estrategias del grupo de Yamamoto.

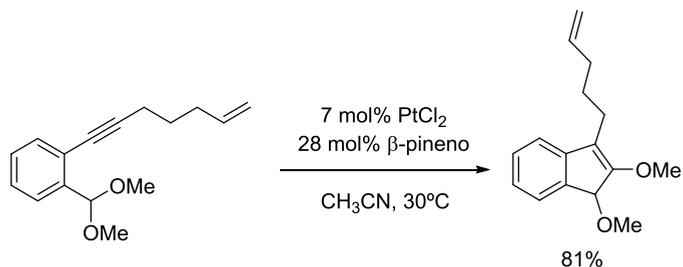
En dichas transformaciones se utilizaron tanto alquinos terminales como internos, donde se pudo comprobar experimentalmente, y mediante cálculos computacionales, la existencia de una migración 1,2 del sustituyente del alquino a través de un intermedio de tipo par iónico, un proceso sin precedentes anteriores para el caso de los acetales (Esquema I.2.12).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.2.12. Resultados de cálculos computacionales para las reacciones de tioacetales y acetales de *o*-alquínilbenzaldehídos catalizadas por sales de Pd(II).

La introducción en el fragmento alquino de otro grupo reactivo susceptible de activación por parte del complejo metálico, como por ejemplo un alqueno, (sustrato tipo 1,6-enino/acetal) condujo al mismo tipo de reactividad por tanto sin la intervención en la transformación del nuevo grupo reactivo (Esquema I.2.13).

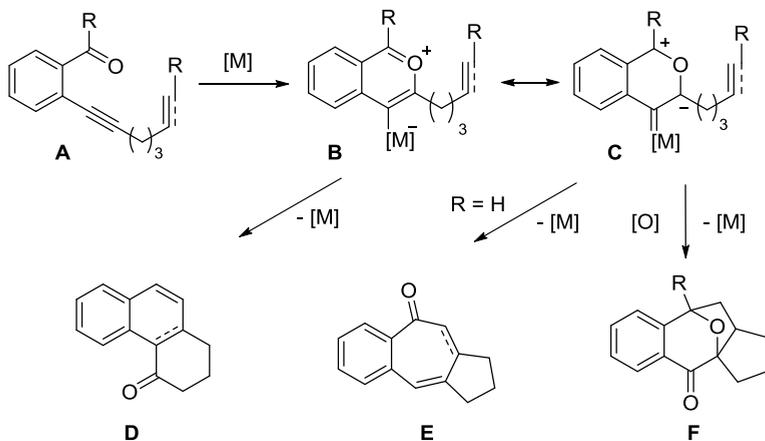


Esquema I.2.13. Introducción de otro grupo funcional en la reacción de acetales de *o*-alquinilbenzaldehídos catalizada por PtCl₂.

1.3 Recciones de ciclación con eninil y alenil aldehídos catalizadas por complejos de Au(I)

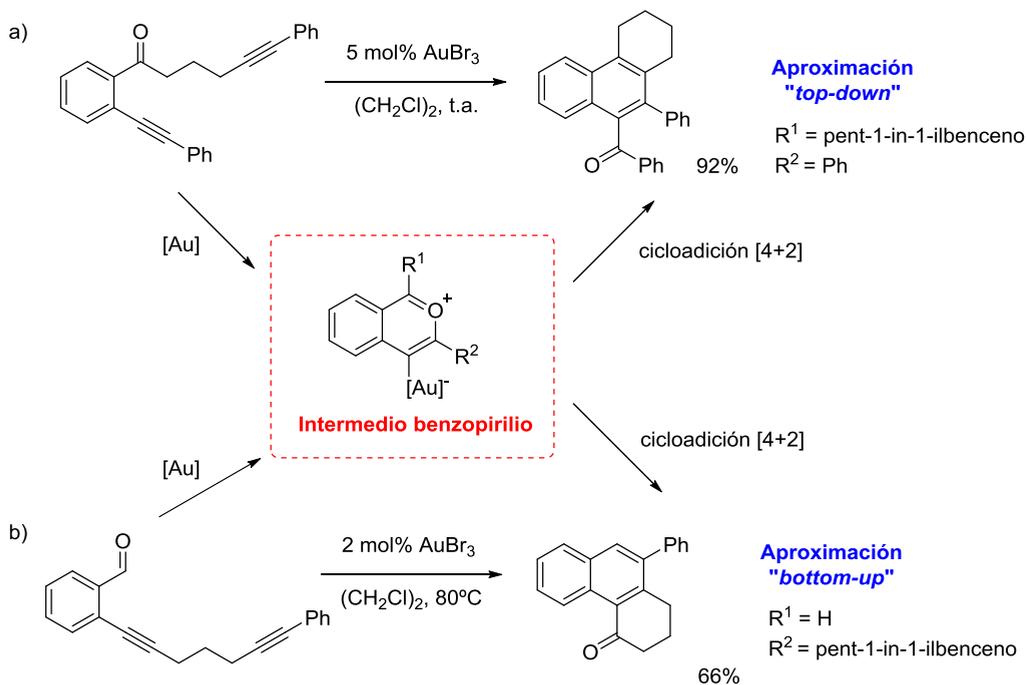
La combinación de un alquino, un alqueno y un grupo carbonilo en un mismo sustrato puede dar acceso a diferentes policiclos mediante ciclaciones intramoleculares aplicando catálisis con complejos de metales de transición. Así, los derivados de *o*-aril carbonil eninos o diinos **A** han sido extensamente utilizados con estos propósitos para obtener triciclos fusionados de tipo **D-E** o tetraciclos de tipo **F** (Esquema I.2.14).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.2.14. Reacciones tándem de *o*-aril carbonil diinos y eninos catalizadas por complejos de metales de transición.

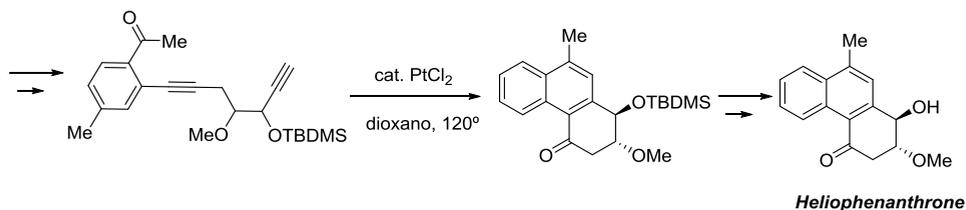
Los productos de tipo naftaleno **D** han sido obtenidos por dos tipos de cicloadiciones [4+2] intramoleculares catalizadas por $AuBr_3$ dependiendo de la posición del carbonilo: aproximación “*top-down*” o “*bottom-up*” (Esquema I.2.15).¹⁴³ Ambas aproximaciones transcurren a través de un intermedio benzopirilio que posteriormente sufre una cicloadición [4+2] intramolecular con el resto alquino. En la aproximación “*top-down*”, la cadena carbonada está unida al carbonilo dando lugar a tetrahidrofenantrenonas (Esquema I.2.15a). Sin embargo, en la aproximación “*bottom-up*”, la cadena carbonada se extiende desde el alquino dando lugar a dihidrofenantrenonas (Esquema I.2.15b).



Esquema I.2.15. Aproximaciones utilizadas para la síntesis de derivados de naftaleno y fenantrenonas.

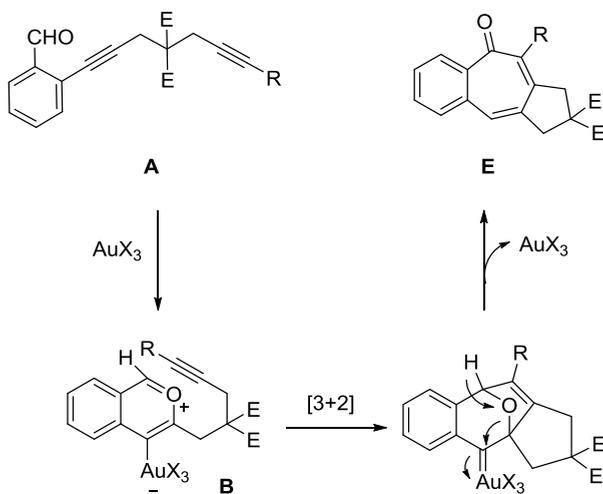
Empleando ambas aproximaciones se obtuvieron los correspondientes derivados de naftaleno y fenantrenonas de forma eficiente. Esta metodología también ha servido para la síntesis total de productos naturales como *Heliphenanthrone*, donde el paso clave consiste en una reacción de Diels-Alder intramolecular en el catión isobenzopirilio de tipo **B** (Esquema I.2.16).^{143b}

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.2.16. Síntesis total de *Heliophenanthrone*.

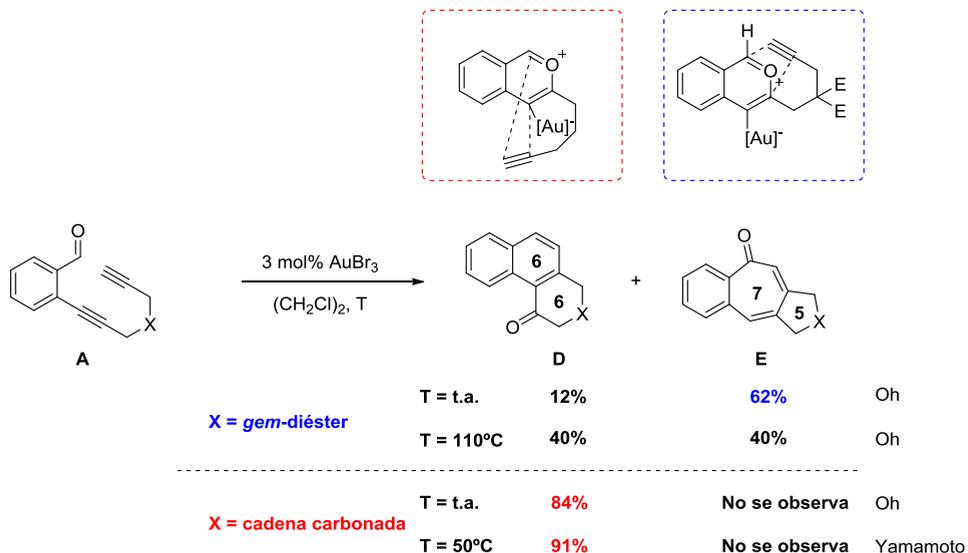
Las dienonas o enonas tipo **E** y policiclos tipo **F** (Esquema I.2.14) han sido generadas a partir de *o*-diinil y eninil benzaldehídos de tipo **A** conteniendo un grupo diéster geminal entre los enlaces múltiples C-C mediante catálisis con sales de Au(III), complejos de Pt(II) y de Rh(I) por el grupo de Oh.¹⁴⁴ En un trabajo preliminar empleando *o*-diinil benzaldehídos los autores lograron la formación de enonas fusionadas de tipo **E** mediante una reacción en cascada de ciclación/cicloadición [3+2] catalizada por AuBr₃. El mecanismo propuesto por este equipo investigador transcurría mediante la formación de un intermedio de tipo benzopirilio **B** por ataque 6-*endo*-dig del oxígeno carbonílico al alquino activado y posterior cicloadición [3+2] con el alquino terminal (Esquema I.2.17).^{144a}



Esquema I.2.17. Mecanismo propuesto para la formación de dihidrobenzoazulenonas de tipo **E**.

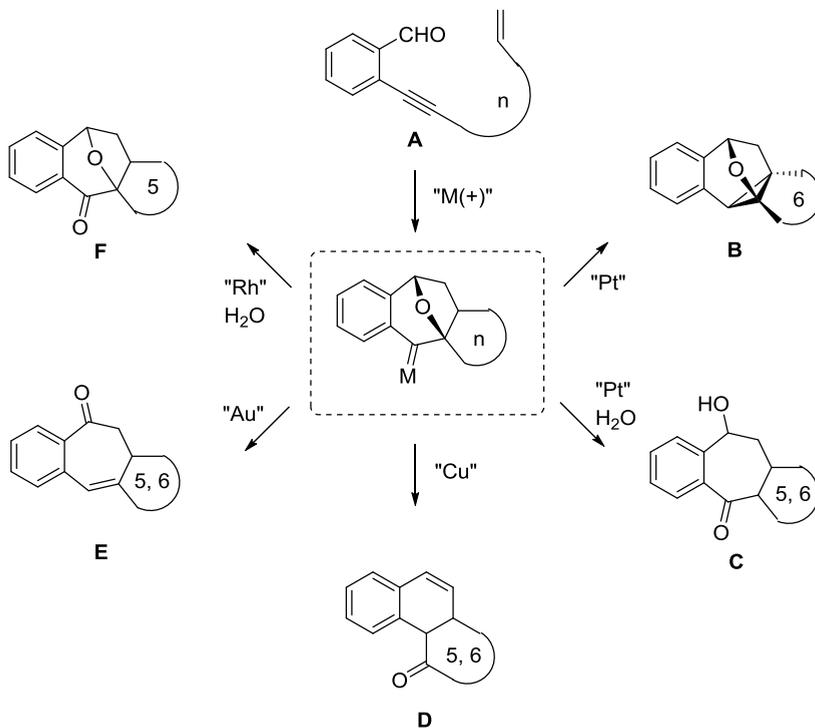
En este trabajo se establece una comparación con los resultados descritos previamente por Yamamoto y colaboradores,¹⁴³ donde mediante catálisis con AuBr_3 a 50°C y empleando sustratos de tipo **A** que soportan una cadena alifática como *linker* se obtuvieron únicamente productos de tipo naftalenona **D** por reacción en cascada ciclación/cicloadiación [4+2] intramolecular (Esquema I.2.18). Sin embargo, Oh y colaboradores empleando derivados tipo *o*-diinil benzaldehídos **A** con *linkers* de tipo diéster, y a temperatura ambiente, obtuvieron mayoritariamente enonas de tipo **E**. Por tanto, la presencia o ausencia de un grupo *gem*-diéster puede favorecer la cicloadiación [3+2] o [4+2] y este hecho fue razonado por los autores como un efecto Thorpe-Ingold¹⁴⁵ que facilita la formación de los productos de los anillos de cinco miembros.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.2.18. Comparativa de los resultados obtenidos por los grupos de Yamamoto y Oh para diinil benzaldehídos **A**.

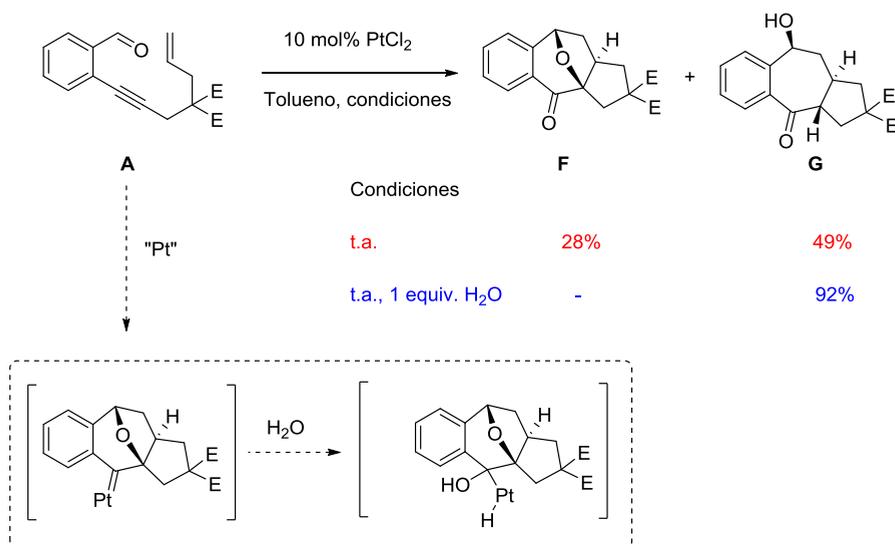
Así, con sustratos de tipo **A**, Oh y colaboradores observaron la formación de varios policiclos dependiendo de la sustitución, del catalizador empleado y de las condiciones de reacción (Esquema I.2.19).^{144a}



Esquema I.2.19. Diversidad de productos obtenidos a partir de 2-eninilbenzaldehídos.

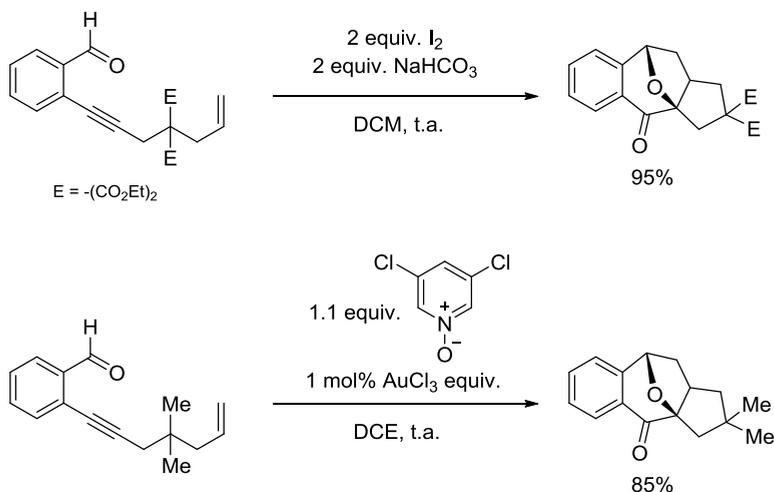
Otros grupos de investigación han accedido a policiclos de tipo **F** a partir de eninil benzaldehídos **A** empleando reacciones catalizadas por complejos de Rh(I), Pt(II) o Au(III).¹⁴⁶ En todos estos casos, el agua aparentemente actúa como oxidante externo, como se ilustra en el esquema I.2.20.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.2.20. Ejemplo representativo de síntesis de policiclos de tipo **F** y **G** mediante el empleo de un oxidante externo.

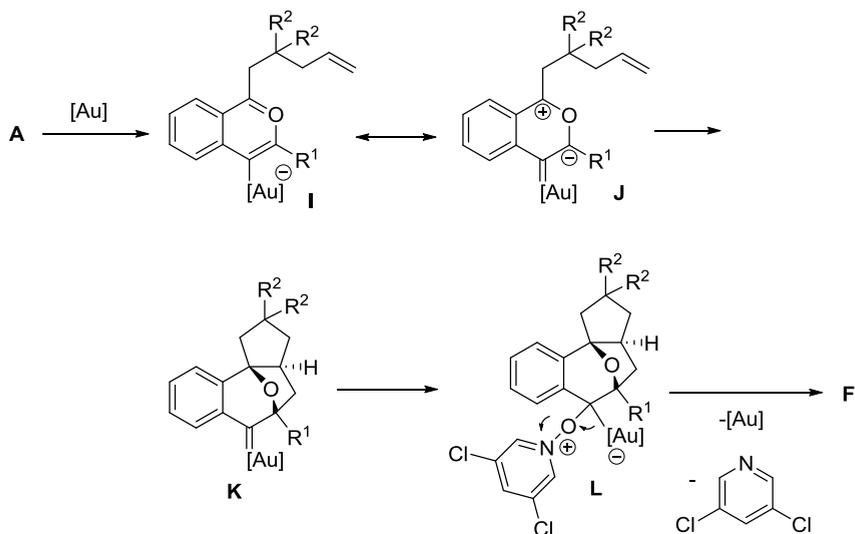
Alternativamente, se ha desarrollado el acceso a policiclos de tipo **F** mediado por I₂ en condiciones básicas o empleando catálisis con AuCl₃ en combinación con N-óxidos de piridina como oxidantes externos (Esquema I.2.21).^{146e,146f}



Esquema I.2.21. Ejemplos seleccionados para la obtención de policiclos tipo **F** por mediación de un oxidante externo.

La obtención de este tipo de productos viene acompañada siempre de la utilización de un oxidante externo, independientemente del catalizador o iniciador de la transformación. La obtención de policiclos tipo **F**, como se muestra en el ejemplo representativo del esquema I.2.22, se produce a través de un ataque 6-*endo*-dig intramolecular del carbonilo al alquino activado por la sal de oro (III) para dar lugar al isobenzopirilio intermedio **I**. A continuación, tiene lugar la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular (**J**) por la cual se obtiene el carbeno de oro (**K**). La oxidación intermolecular de **K** con el N-óxido de piridina a través del aducto **L**, regenera el catalizador de oro y da lugar a la formación de los cetoéteres policíclicos **F** (Esquema I.2.22).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

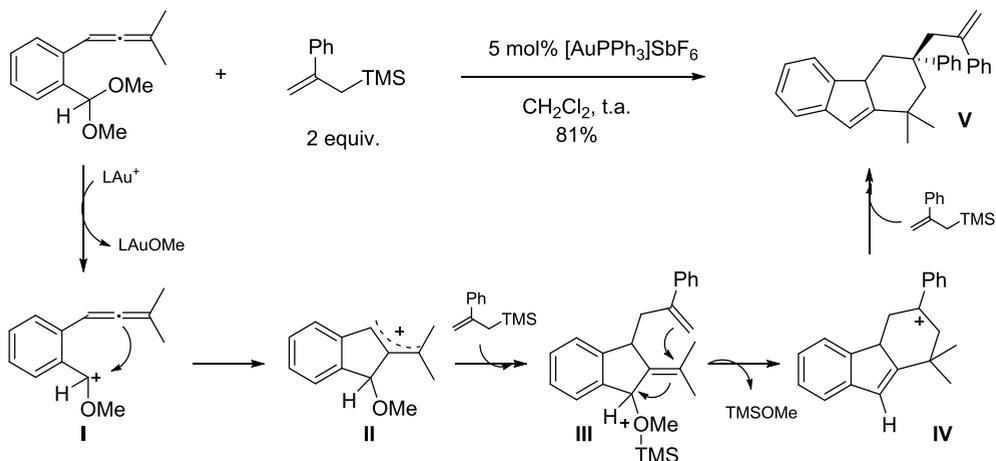


Esquema I.2.22. Mecanismo para la formación de cetoéteres tetracíclicos **F**.

Así, los ejemplos aquí expuestos manifiestan la gran cantidad de policiclos fusionados que pueden obtenerse con un mismo tipo de sustrato dependiendo de las condiciones empleadas, sustitución y tipo de catalizador.

1.4 Reacciones de ciclación con eninil y alenil acetales catalizadas por complejos de Au(I)

Empleando acetales de *o*-alenilbenzaldehídos, el grupo de Liu consiguió llevar a cabo una serie de procesos en cascada que implican una reacción de carbociclación seguida de una anulación [3+3] intermolecular con derivados tipo 2-ailisilanos sustituidos (Esquema I.2.23).¹⁴⁷

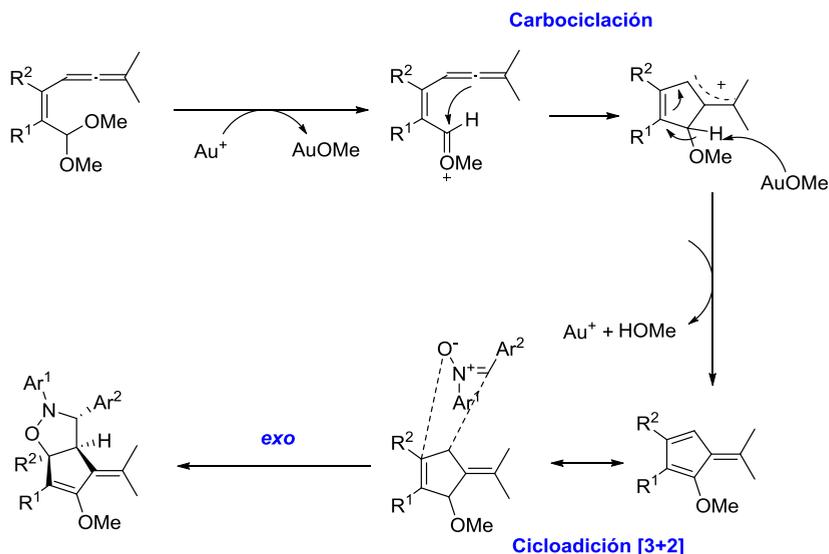


Esquema I.2.23. Mecanismo propuesto para la reacción en cascada de acetales de *o*-aleniilbenzaldehídos con aliilsilanos.

El mecanismo que describen los autores comienza por la activación del acetal mediante el complejo de oro(I) para dar lugar a especies oxonio **I**. Dichas especies sufren una carbociclación de tipo Prins generando un carbocatión alílico **II** que reacciona con el 2-fenilalilsilano para dar el intermedio de alilación **III** con su grupo metoxilo estabilizado por el grupo trimetilsililo. Dicho intermedio a través de una pérdida de TMSOMe , que desencadena una ciclación intramolecular, genera un catión terciario **IV** que induce una segunda alilación para liberar el producto **V** (Esquema I.2.23).

El mismo grupo de investigación también desarrolló reacciones en cascada de carbociclación/cicloadiición [3+2] intermolecular con alenilacetales y nitronas (Esquema I.2.24).¹⁴⁸ Esta transformación resulta interesante mecanísticamente ya que los alenilacetales actúan como equivalentes de 1,2-dipolos, un comportamiento sin precedentes.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



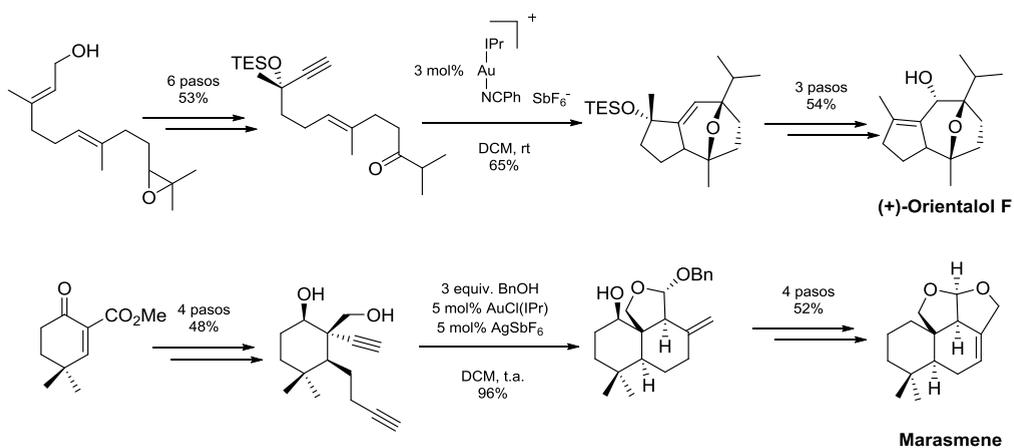
Esquema I.2.24. Reacción en cascada intermolecular de allenilacetales con nitronas.

De esta forma, la introducción de una tercera función reactiva en estas transformaciones constituye una aproximación interesante sintéticamente para acceder a esqueletos policíclicos de mayor complejidad en una reacción en cascada de forma *one-pot* puesto que el nuevo grupo funcional permite ampliar las posibilidades reactivas de la estructura.

1.5 Reacciones en cascada de tres funcionalidades

Las transformaciones en cascada intramoleculares en las que intervienen tres funcionalidades constituyen un método elegante y eficiente para la construcción de esqueletos policíclicos complicados e interesantes. En este

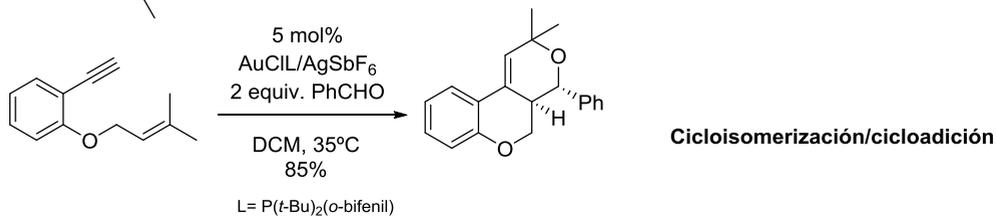
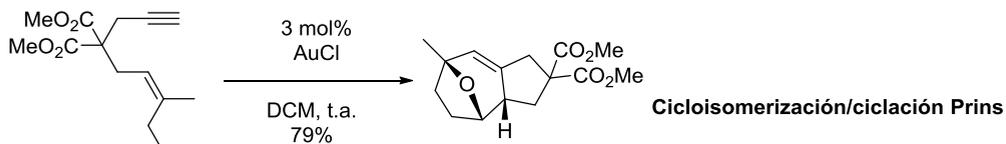
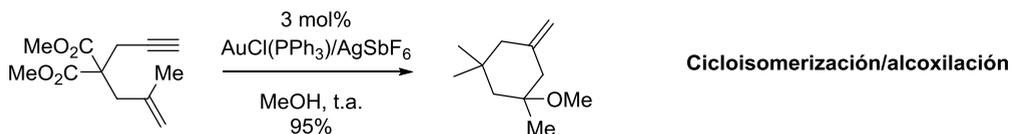
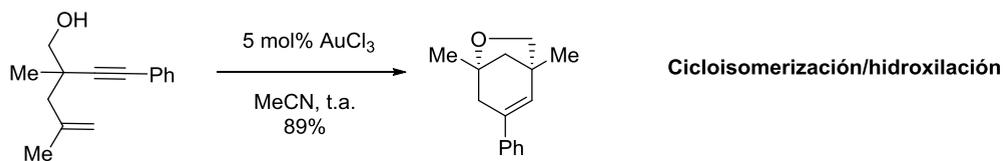
sentido, se han utilizado 1,*n*-eninos y diinos como sustratos versátiles en reacciones en cascada catalizadas por complejos de oro con distintos nucleófilos de oxígeno como alcoholes, éteres y carbonilos en diversas aproximaciones que incluyen síntesis totales de productos naturales con interés biológico (Esquema I.2.25).¹⁴⁹



Esquema I.2.25. Síntesis total de (+)-Orientalol F^{149b} y Marasmene^{149c}.

Así, se han conseguido reacciones tándem de cicloisomerización/hidroxilación^{149d}, cicloisomerización/ciclación Prins^{149f} y ciclación/cicloadición^{149h} entre otras (Esquema I.2.26).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

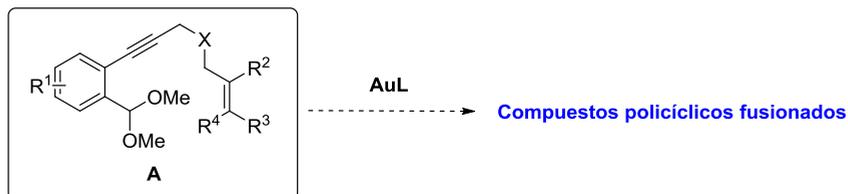


Esquema I.2.26. Ejemplos de reactividad de 1,*n*-eninos con diferentes nucleófilos de oxígeno.

I.2.2 Objetivos Sección 2

Como objetivo complementario a las reacciones en cascada catalizadas con complejos de oro, presentadas en la sección anterior, y que conducen a la preparación de compuestos heterocíclicos fusionados, se planteó la preparación de compuestos carbocíclicos mediante reacciones en cascada intramoleculares a partir de sustratos que contienen las funciones acetal¹⁵⁰ y enino (Esquema I.7.1).^{151,152}

La estrategia planteada permitiría el acceso directo a diferentes estructuras policíclicas a través de la formación de varios enlaces C-C o C-O en una sola etapa.



Esquema I.2.27. Esquema de reacción en la síntesis de policiclos fusionados.

I.2.3 Resultados y discusión Sección 2

Para el estudio de la síntesis de policiclos fusionados a través de una reacción en cascada *one pot* se prepararon inicialmente una serie de acetales **6a-6e** (Figura I.2.1).

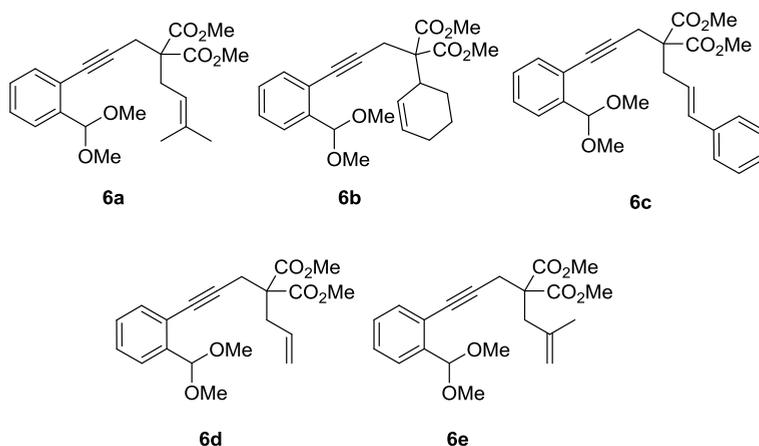


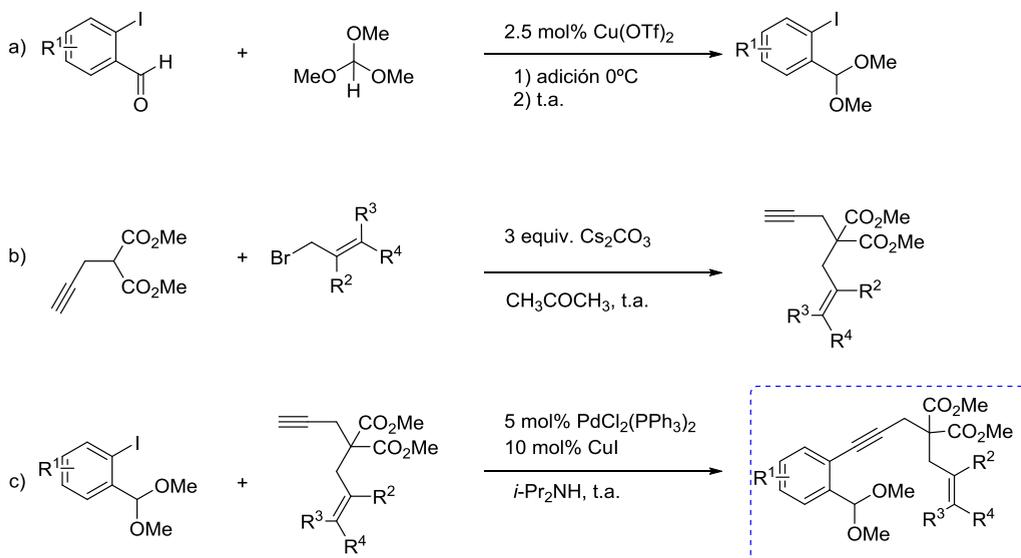
Figura I.2.1. Acetales **6a-6e**.

Estos acetales difieren en el tipo de sustitución de olefina que forma parte del fragmento 1,6-enino. Las variaciones incluyen la presencia de un alqueno terminal monosustituido (**6d**), o bien terminal 2,2-disustituido (**6e**), 1,2-disustituido *trans* (**6c**), 1,2-disustituido *cis* (**6b**) o trisustituido (**6a**).

Los sustratos de partida se sintetizaron a través de una serie de transformaciones que siguen el esquema general descrito a continuación: a) síntesis del correspondiente acetal mediante reacción catalizada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en ausencia de disolvente de trimetoximetano y un aldehído aromático yodado en posición *orto*, b) síntesis del correspondiente 1,6-enino mediante

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

alquilación en acetona y carbonato de cesio de 2-(prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo con el bromuro de alilo correspondiente y c) acoplamiento de los dos fragmentos anteriores (acetal y 1,6-enino que corresponda en cada caso) por medio de una reacción de tipo Sonogashira catalizada por el complejo dicloro bis(trifenilfosfina) paladio(II) y yoduro de cobre (I) en diisopropilamina previamente desoxigenada (Esquema I.2.28).



Esquema I.2.28. Procedimiento general para la síntesis de acetales **6a-6e**.

3.1 Resultados iniciales en la síntesis de compuestos policíclicos fusionados

Para el estudio inicial, se seleccionaron unas condiciones de reacción estándar, empleando como catalizador un 5 mol% del complejo de Au(I) con ligando tipo fosfina AuCl(PPh₃) y 5 mol% de AgSbF₆ para generar *in situ* el complejo catiónico, ya que este tipo de complejos de Au(I) han sido ampliamente utilizados en reacciones que implican la activación de alquinos.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción con el acetal **6a** que contiene en su estructura un fragmento de olefina trisustituida con dos grupos metilo en la posición terminal.

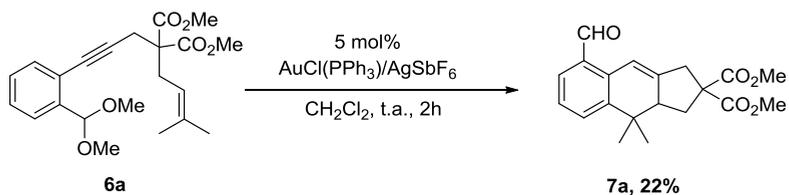
Síntesis y evaluación del sustrato 6a

La preparación del acetal **6a** se realizó siguiendo el esquema general I.2.28 y se obtuvo con un rendimiento global de 50%.

La reacción con el sustrato **6a** se llevó a cabo a temperatura ambiente en diclorometano como disolvente (0.057M).

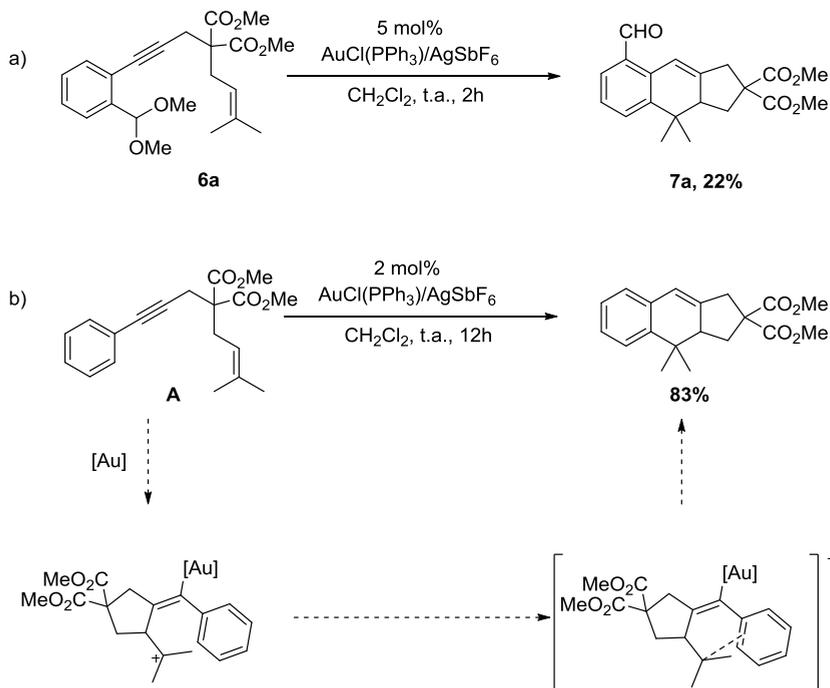
Se obtuvo con un 22% de rendimiento un nuevo producto que pudo identificarse a través de estudios de RMN como tetrahidro-2H-ciclopenta[b]naftaleno **7a** (Esquema I.2.29).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.2.29. Reacción de cicloadición [4+2] intramolecular del acetal **6a**.

El compuesto tricíclico **7a**, se encuentra estructuralmente relacionado con productos descritos en la bibliografía que provienen de la cicloadición [4+2] intramolecular de 1,6-aryl eninos (Esquema I.2.30b).¹⁵³



Esquema I.2.30. Comparativa de la reacción de cicloadición [4+2] intramolecular con el sustrato **6a** (a) y con el 1,6-enino **A** (b).

A continuación, se llevó a cabo la reacción en las condiciones modelo con el sustrato **6b** que contiene una olefina 1,2-sustituida *cis* formando parte de un anillo de ciclohexeno.

Síntesis y evaluación del sustrato 6b

La preparación del acetal **6b** se realizó siguiendo el procedimiento general en tres pasos con buenos rendimientos en todos ellos (70-97%) (Esquema I.2.28).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

En la reacción del sustrato **6b** en las condiciones adoptadas (5 mol% AuCl(PPh₃)/AgSbF₆, CH₂Cl₂ (0.057M), t.a.) se observó la desaparición completa de las señales del sustrato de partida tras 2 horas de reacción (Figura I.2.2).

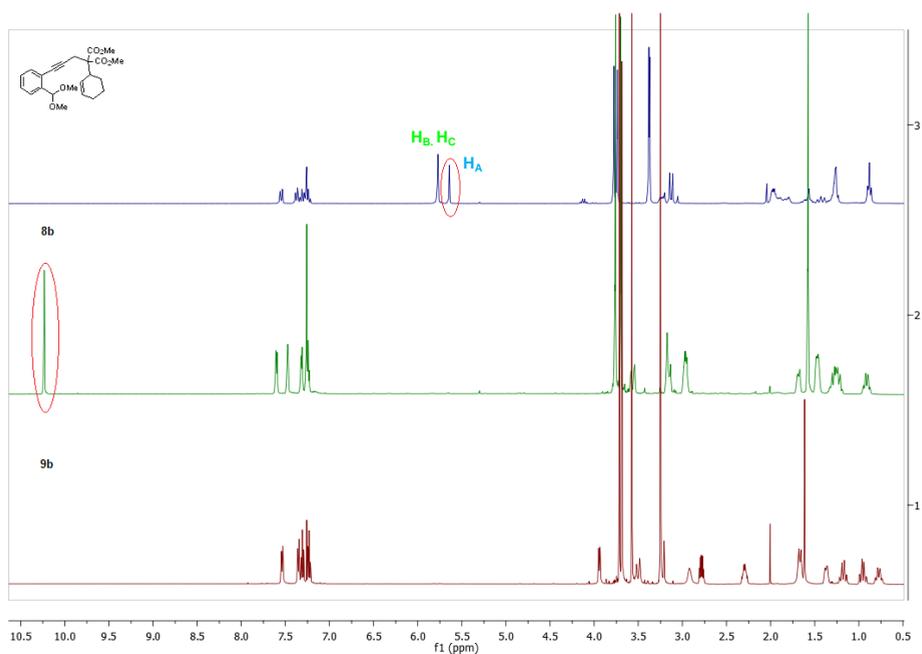
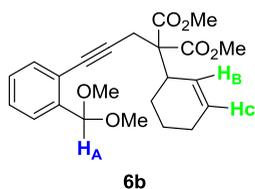
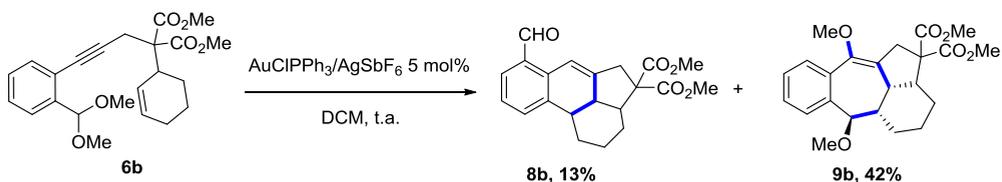


Figura I.2.2. Espectros de ¹H-RMN del sustrato de partida **6b** (arriba, espectro azul), producto **8b** (espectro verde) y **9b** (abajo, espectro rojo).

La reacción llevada a cabo con el enino **6b**, dio lugar a la formación de dos nuevos compuestos con estructuras policíclicas **8b** y **9b** (Esquema I.2.31). La formación del producto **8b**, obtenido con un rendimiento del 13%, puede racionalizarse de forma similar a la descrita anteriormente para **6a** como resultado de una ciclación donde el acetal no interviene sino que sufre exclusivamente una hidrólisis para dar lugar al correspondiente aldehído.¹⁵³ Por su parte, la estructura policíclica **9b**, que implica la formación de 3 nuevos enlaces, se obtuvo como un único diastereoisómero con un rendimiento moderado (42%).



Esquema I.2.31. Reacción de ciclación en cascada del eninil acetal **6b**.

La asignación de las señales significativas de los espectros resultaron compatibles tanto con la estructura de tipo azuleno **9b** como con la de tipo antraceno **I** (Figura I.2.3).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

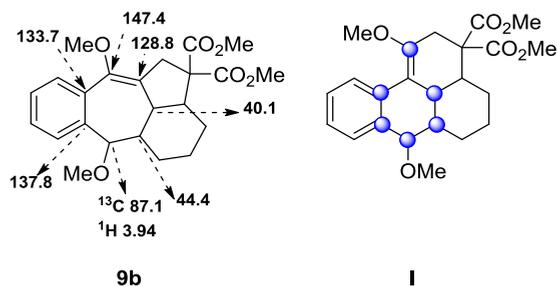


Figura I.2.3. Asignaciones de ¹³C representativas en la estructura del compuesto **9b** y señales de ¹³C de asignación equivalente en la estructura **I**.

No obstante, la estructura del compuesto obtenido pudo ser establecida inequívocamente por difracción de rayos X de monocristal confirmando la fusión de los cuatro ciclos y la estereoquímica (Figura I.2.4).

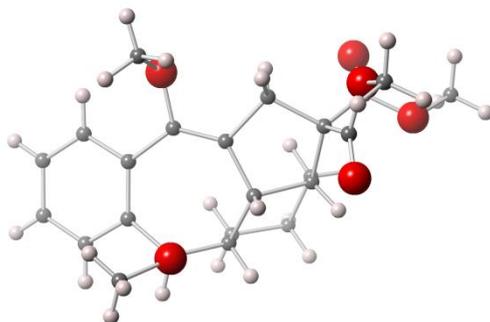


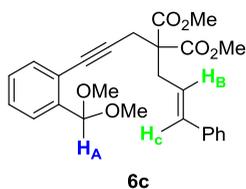
Figura I.2.4. Estructura de rayos X del producto tetracíclico **9b**.

El siguiente sustrato ensayado fue 2-cinamil-2-(3-(2-(dimetoximetil)fenil)prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo **6c**, que contiene una olefina 1,2-disustituida con configuración *trans* y conjugada con un anillo aromático.

Síntesis y evaluación del sustrato 6c

La síntesis del sustrato **6c** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general en tres pasos empleado para la preparación acetales anteriores con rendimientos cuantitativos en las tres etapas de la síntesis (90-97%) (Esquema I.2.28).

En la reacción con este sustrato se obtuvieron dos nuevos compuestos (Figura I.2.5).



I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

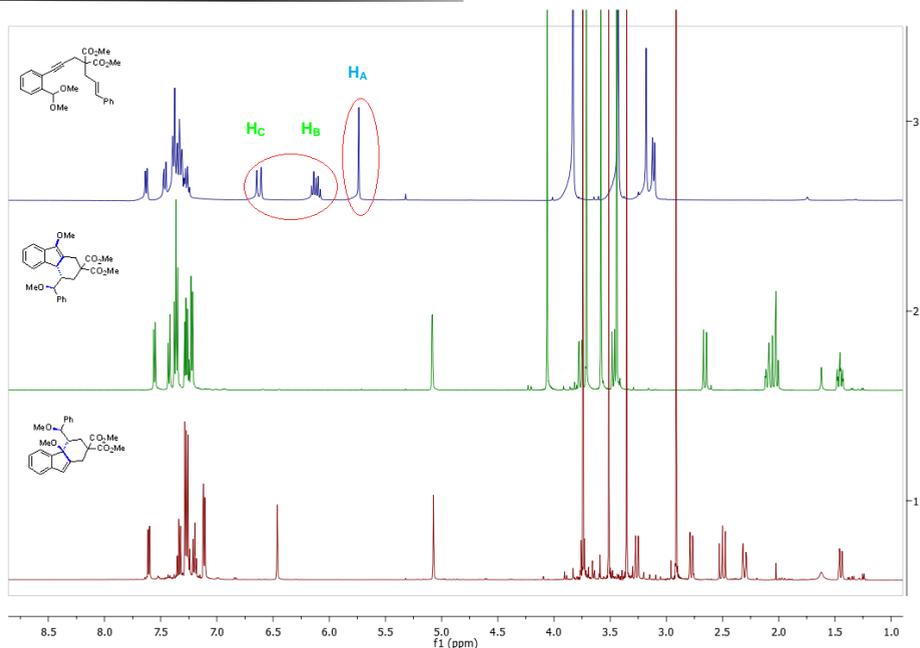
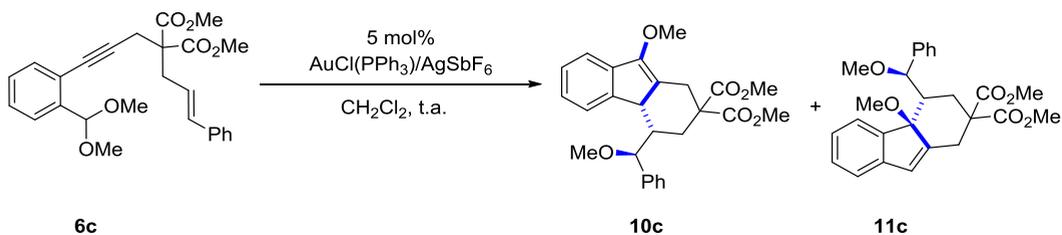


Figura I.2.5. Espectros de ^1H RMN del eninil acetal **6c** (parte superior, espectro azul) y los regioisómeros **10c** (espectro verde) y **11c** (parte inferior, espectro rojo).

La comparación de la zona comprendida en el rango de desplazamiento entre δ 5.5 y 5.0 ppm de los espectros de ^1H -RMN de los productos derivados de la ciclación de los eninos **6b** y **6c** permite deducir que se han generado estructuras distintas en el proceso de ciclación en cada caso. Mientras que el producto **9b** derivado del enino **6b** no muestra señales en esta zona (ver Figura I.2.2 espectro color rojo), los dos productos derivados de la ciclación de **6c** muestran una señal a δ 5.08. El valor de desplazamiento químico de este H, puede correlacionarse con la proximidad de dos grupos desapantallantes metoxilo y fenilo en posición α .

Los dos productos derivados de la ciclación de **6c** mostraron señales significativas distintas en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y no se observaron señales duplicadas en ningún caso, lo que sugiere que se

formaron como únicos diastereoisómeros de la transformación. De esta forma, la reacción llevada a cabo con el enino **6c**, dio lugar a la formación de 3 ciclos fusionados mediante la participación de todos los grupos reactivos del sustrato de partida (Esquema I.2.32).



Esquema I.2.32. Reacción de ciclación en cascada del acetal **6c**.

La estructura del producto **10c** y la configuración relativa de los carbonos en los anillos de 5 y 6 eslabones pudo ser inequívocamente asignada por difracción de rayos X de monocristal (Figura I.2.6).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

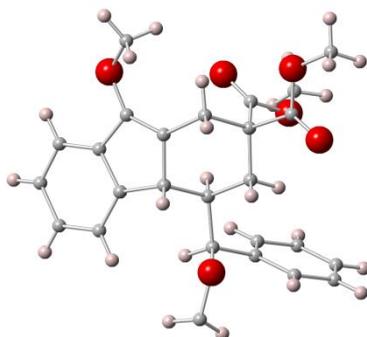
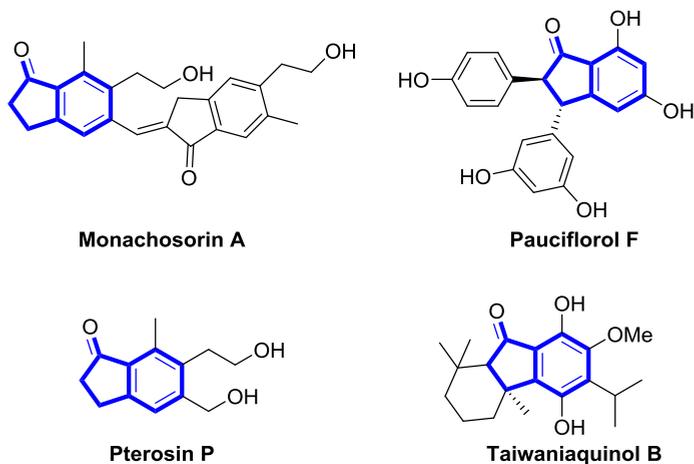


Figura I.2.6. Estructura de rayos X del producto tricíclico **10c**.

La obtención de los productos **10c** y **11c** implica la participación de las tres funcionalidades (alquino, alqueno y acetal) en la formación de cuatro enlaces sigma nuevos en un proceso *one pot*. De esta forma, el enino **6c** que contiene una olefina 1,2-disustituida *trans* dio lugar a derivados de tipo indanona tricíclicos presentes en numerosos productos naturales y moléculas bioactivas (Esquema I.2.33).



Esquema I.2.33. Ejemplos de estructuras bioactivas que contienen el núcleo de indanona.

Posteriormente se exploró la reactividad para el caso del enino **6d**, que incluye en su estructura una olefina terminal monosustituída.

Síntesis y evaluación del sustrato 6d

La preparación del sustrato **6d** se realizó reproduciendo la estrategia de síntesis general con un rendimiento total del 90% (Esquema I.2.28).

En el estudio de la reactividad del sustrato **6d** el empleo de 5 mol% del complejo $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ a temperatura ambiente dio lugar a la formación de un único producto en el que se observó la participación de todas las funcionalidades reactivas del sustrato de partida (Figura I.2.7).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

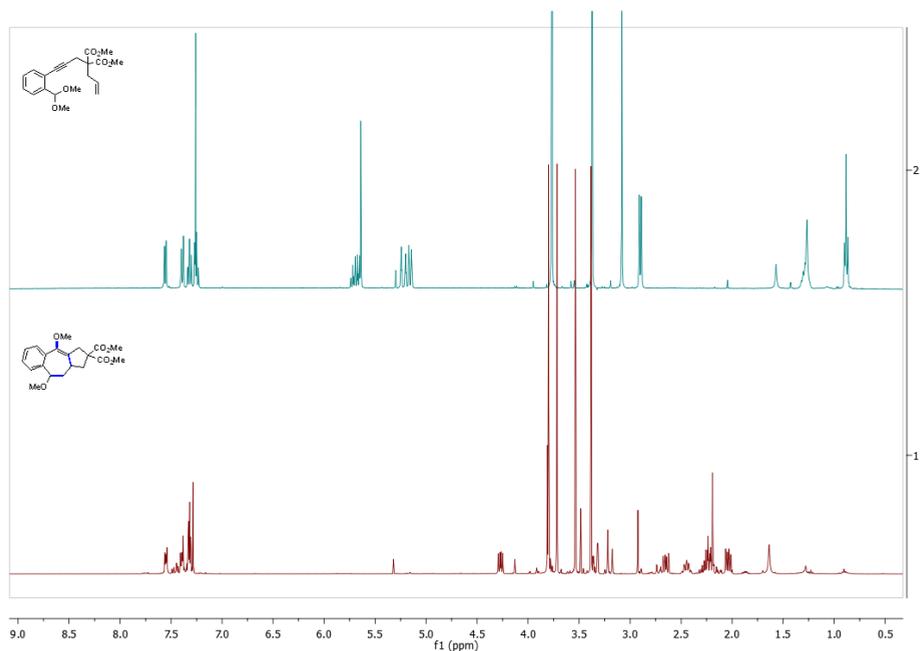
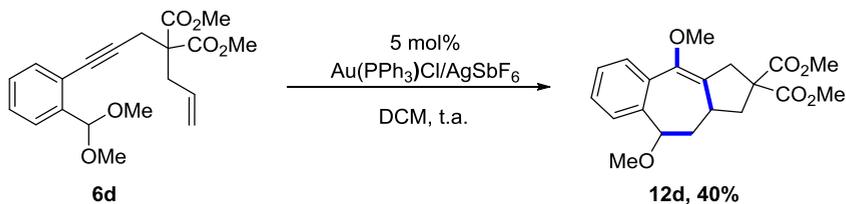


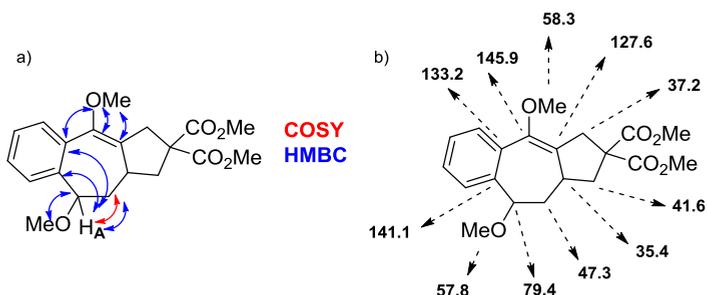
Figura I.2.7. Espectros de ¹H-RMN del sustrato **6d** (parte superior, espectro azul) y del producto **12d** (parte inferior, espectro rojo).

En este caso se pudo identificar la formación del tetrahydrobenzoazuleno **12d** con un rendimiento moderado (40%) (Esquema I.2.34). La estructura se dedujo a partir de datos de los espectros RMN mono y bidimensionales, que guardan similitud con los del producto **9b** analizado anteriormente y cuya estructura fue establecida inequívocamente por difracción de rayos X.



Esquema I.2.34. Reacción de ciclación en cascada para el acetal **6d**.

Los espectros de COSY y HMBC para el tetrahydrobenzoazuleno **12d** mostraron correlaciones significativas que permitieron asignar la estructura (Figura I.2.8). Así, el protón H_A (δ 4.27ppm, dd, $J = 10.6, 6.6$ Hz, 1H) muestra señales de cruce en el espectro COSY con un solo metileno (δ 2.31 – 2.20 ppm (m, 2H)) y en el espectro de HMBC muestra correlación con 2 carbonos cuaternarios (141.1 y 133.2 ppm) correspondientes al anillo aromático además de con un CH_2 (47.3 ppm) y un grupo metoxilo (57.8 ppm). Además, el valor de desplazamiento de ^{13}C del carbono cuaternario del éter de enol (δ 145.9 ppm), prácticamente igual al de la estructura **9b**, está en concordancia con la posición asignada al éter de enol. Dicha posición también se confirmó por correlaciones HMBC del grupo metoxilo del éter de enol con tres carbonos cuaternarios (δ 145.9, 133.2, 127.6 ppm).



I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

c)

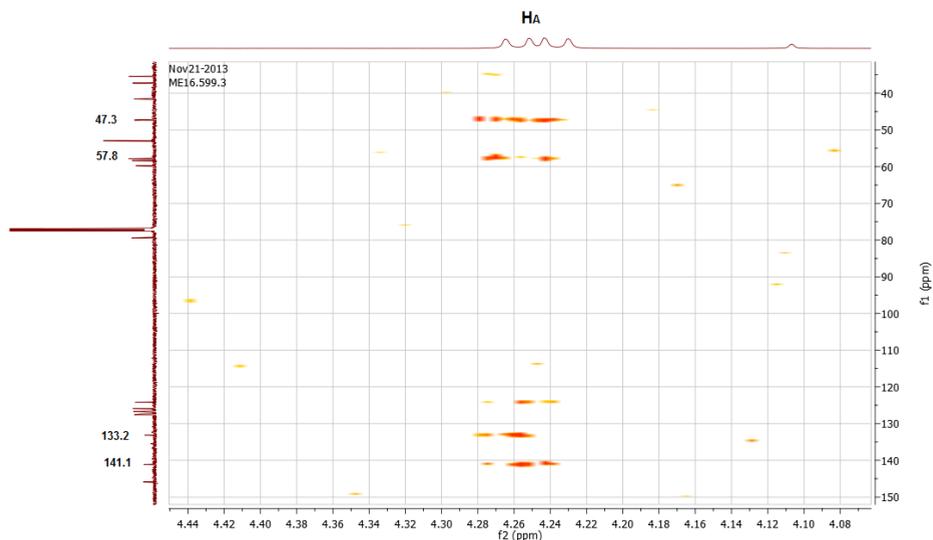


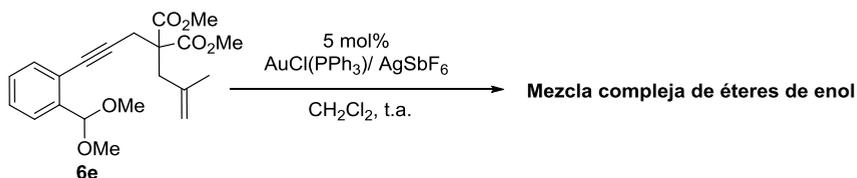
Figura I.2.8. a) Correlaciones significativas en los espectros de COSY y HMBC para el producto tricíclico **12d**. b) Asignaciones de desplazamientos de ^{13}C . c) Ampliación del espectro de HMBC de una región significativa.

A continuación, se procedió a estudiar la transformación para el acetal que contiene una olefina terminal 2,2-disustituída **6e**.

Síntesis y evaluación del sustrato 6e

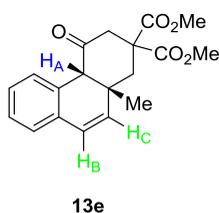
La síntesis del sustrato **6e** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general con un rendimiento del 90%.

En esta transformación en cascada, y mediante la aplicación de las condiciones estándar se obtuvo una mezcla compleja de éteres de enol (Esquema I.2.35).



Esquema I.2.35. Prueba de condiciones de reacción modelo para el acetal **6e**.

Con el fin de transformar todos los productos tipo éter de enol a su forma carbonilo y así poder evaluar mejor la eficacia de la transformación, se decidió aumentar la temperatura de la reacción hasta 60°C junto con la adición de ácido *p*-toluensulfónico catalítico. En la literatura se encuentra descrita la utilización de ácido *p*-toluensulfónico con mezclas similares de éteres de enol para conseguir su hidrólisis a las correspondientes cetonas.¹⁴¹ Esta aproximación aplicada a los productos del sustrato **6e**, junto con las condiciones de reacción estándar, condujo a la obtención cuantitativa de la tetrahydrofenantrenona **13e** como único diastereoisómero (Figura I.2.9).



I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

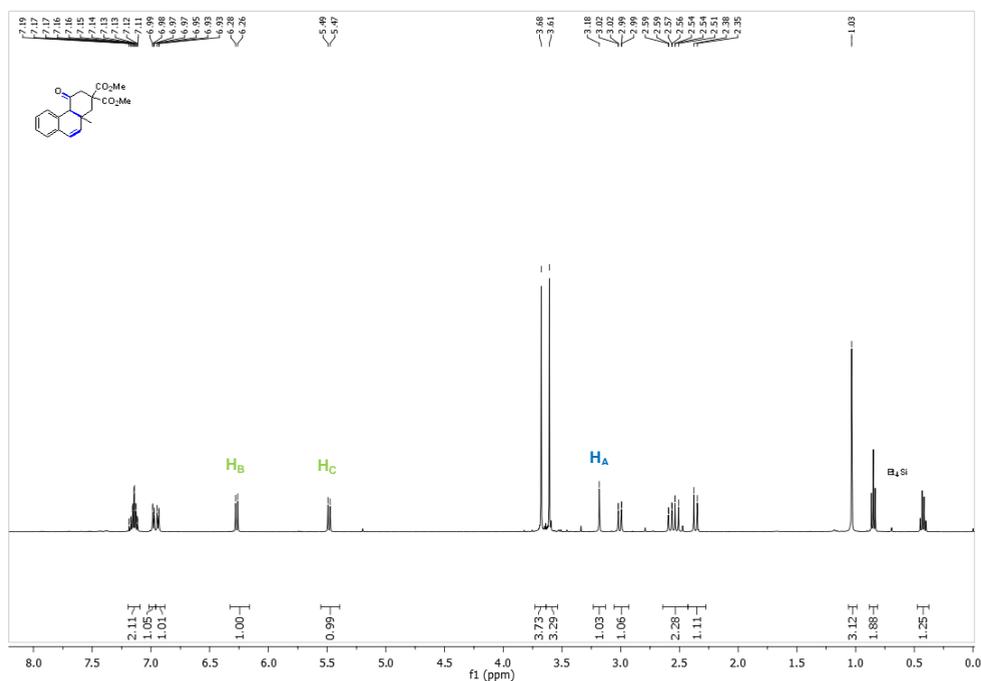


Figura I.2.9. Espectro de la mezcla de reacción del acetal **6e** conteniendo 50 mol% de Et₄Si como patrón interno.

Dos señales en la zona de protones olefínicos del espectro de ¹H-RMN de la mezcla de reacción del enino **6e** a δ 6.35 (d, $J = 9.6$ Hz, H_B), 5.56 (d, $J = 9.7$ Hz, H_C) fueron significativas para la conclusión de que también en este caso se había obtenido un producto de estructura diferente a los casos anteriores. El valor de la constante de acoplamiento de 9,6 Hz indica estereoquímica *cis* para estos hidrógenos. Adicionalmente, la multiplicidad del protón H_A (s, δ 3.18 ppm) fue clave para descartar estructuras observadas con otros sustratos.

Mediante la adquisición de espectros de HMBC y NOESY, se pudo establecer la conectividad y estereoquímica respectivamente de la estructura de la tetrahidrofenantrenona **13e** (Figura I.2.10).

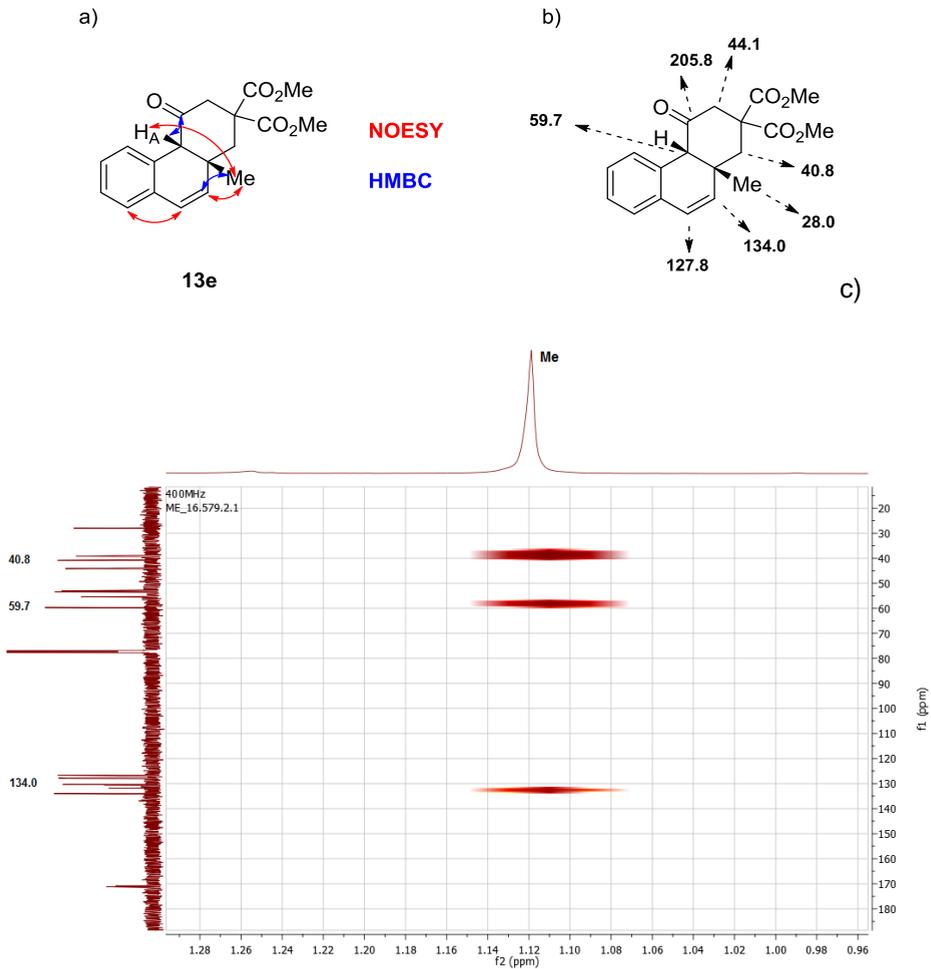


Figura I.2.10. a) Correlaciones significativas de NOESY y HMBC en la estructura de **13c**. b) Asignaciones de desplazamientos de ^{13}C . c) Ampliación del espectro de HMBC de una región significativa.

Se observaron correlaciones significativas con NOE positivo entre H_A y el grupo Me indicando su proximidad y su disposición *sin*. Otras señales importantes para la elucidación de la estructura se observaron en el espectro

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

de HMBC entre el grupo metilo y el carbono olefínico a δ 134.0 ppm, así como con el CH a δ 59.7 ppm y el metileno a δ 40.8 ppm.

En resumen, los resultados obtenidos para los sustratos de partida modelo (**6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e**) ponen de manifiesto que el tipo de sustitución en la olefina del 1,6-enino tiene una marcada influencia en el modo de ciclación. (Figura I.2.11).

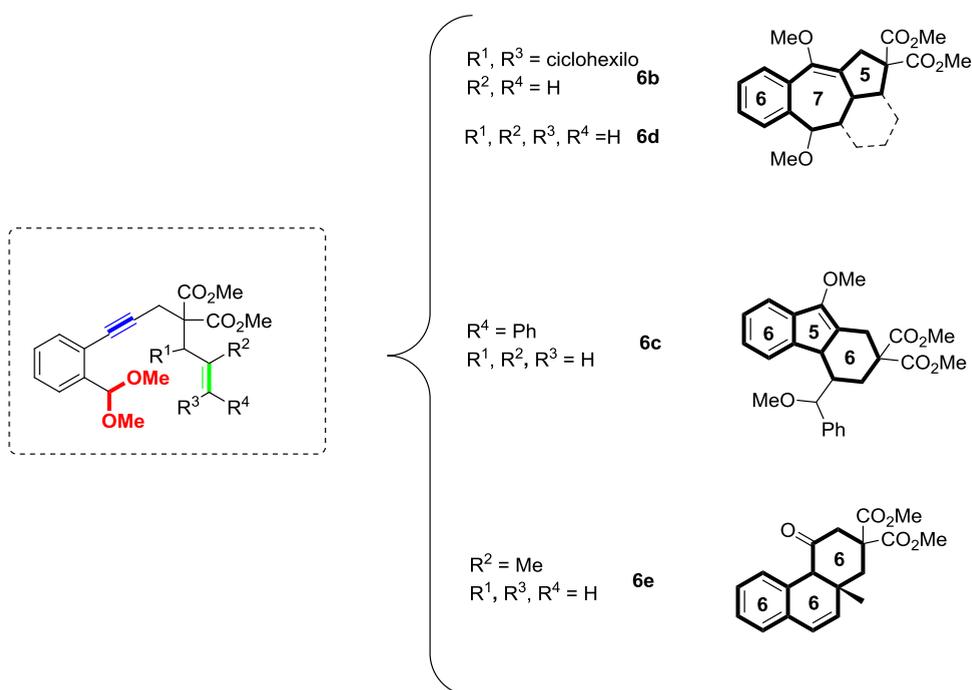


Figura I.2.11. Acetales que dieron lugar a la ciclación intramolecular con participación del acetal, el alquino y el alqueno.

A partir de estos resultados iniciales, se decidió explorar la reacción para los sustratos que dieron resultados más eficaces y claros en las reacciones de carbociclación en cascada, los compuestos **6c** y **6e**.

3.2 Optimización de las condiciones de reacción para los acetales **6c** y **6e**

En los ensayos preliminares descritos en el epígrafe 8.1 se utilizó el complejo de AuCl(PPh₃) como catalizador de referencia. No obstante, para determinar el sistema catalítico óptimo se llevó a cabo un estudio detallado del efecto del uso de otros complejos y sales de metales de transición en la eficacia de la reacción.

El primer sustrato ensayado fue 2-cinamil-2-(3-(2-(dimetoximetil)fenil)prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo **6c**, que contiene una olefina 1,2-disustituída con configuración *trans* y conjugada con un anillo aromático.

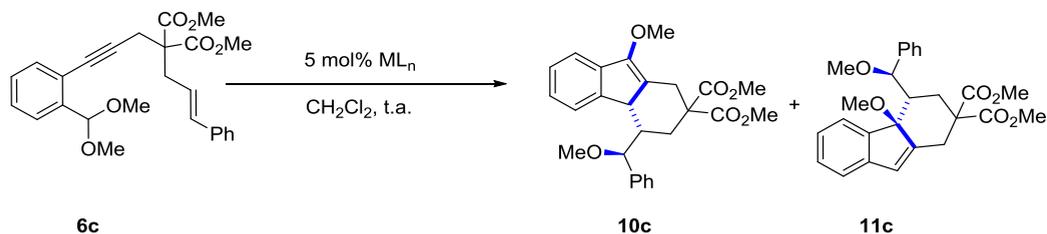
En primer lugar se ensayó FeCl₃·6H₂O, que ha sido descrito como un catalizador activo para promover la ciclación de alquinil acetales mediante la activación del grupo funcional acetal, dado su carácter oxofílico.¹⁵⁰ La reacción se llevó a cabo empleando 5 mol% de la sal de Fe(III) a temperatura ambiente (Entrada 1, Tabla I.2.1). De acuerdo con lo publicado en la literatura, FeCl₃·6H₂O fue capaz de activar el acetal, sin embargo, en este caso sólo se produjo la desprotección parcial del sustrato de partida.

A continuación se ensayó el sustrato **6c** con varios catalizadores basados en complejos de metales de transición capaces de activar electrofilicamente enlaces múltiples o bien que presentan una cierta habilidad para activar acetales frente a reacciones de sustitución (Tabla I.2.1). Así se ensayaron una serie de complejos de metales de transición como Pt(II) y Pd(II), ya que también han sido utilizados por el grupo de Yamamoto con sustratos similares. Sin embargo este tipo de sistemas catalíticos resultaron ser inactivos y en

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

todos los casos se recuperó el sustrato de partida intacto (Entradas 2 y 3, Tabla I.2.1).¹³⁵

Posteriormente se analizó la capacidad catalítica de una serie de complejos de oro. Entre los catalizadores explorados (Entradas 4-7, Tabla I.2.1), solo $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)/\text{SbF}_6$ y $\text{AuCl}(\text{P}(\text{OR})_3)/\text{AgSbF}_6$ demostraron ser activos. La ciclación del sustrato **6c** catalizada por estos complejos dió lugar a los productos con estructura tricíclica **10c** y **11c** con un 40% y 20% de rendimiento para el complejo de Au(I) con trifenilfosfina como ligando, y con 41% y 26% de rendimiento para el complejo de Au(I) con el ligando de tipo fosfito (Entradas 6 y 7, Tabla I.2.1).

Tabla I.2.1. Optimización de las condiciones de reacción para el sustrato **6c**.

Entrada	Catalizador ^a	t (h)	6c (%) ^b	10c (%) ^b	11c (%) ^b
1	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	21	74 ^c	-	-
2	$PtCl_2/(CO)$	16	≥95	-	-
3	$Pd(BF_4)_2(CH_3CN)_4$	21	38 ^c	-	-
4	$AuCl_3$	16	≥95	-	-
5	$AuCl(IPr)/AgSbF_6$	17	≥95	-	-
6	$AuCl(PPh_3)/AgSbF_6$	3	-	40	20
7	$AuCl(P(OR)_3)/AgSbF_6^d$	16	-	41	26

^a Condiciones de reacción: 5 mol% catalizador, 0,2 mmol **6c** y 3,5 ml (0,057M) de CH_2Cl_2 a t.a.. ^b Determinado por 1H RMN con tetraetilsilano como patrón interno. ^c Se detectó un 12% del sustrato de partida desprotegido como aldehído. ^d R= 2,4-*t*BuC₆H₃.

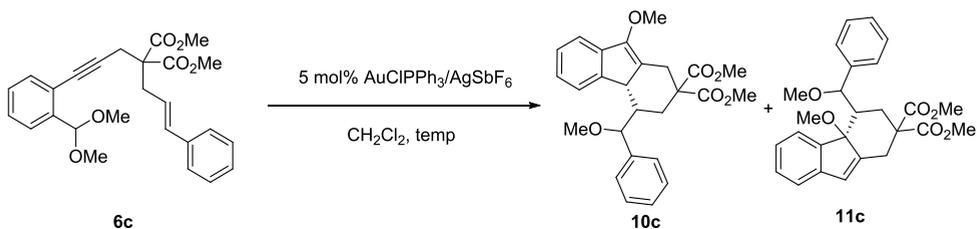
Así las condiciones de reacción óptimas fueron establecidas mediante el empleo de 5 mol% de $AuCl(PPh_3)$ y $AgSbF_6$ en diclorometano (0,057M) a temperatura ambiente.

Puesto que en la reacción con el sustrato **6c** se obtuvieron dos regioisómeros, se planteó realizar un estudio del efecto de la variación de la temperatura de la reacción en la proporción de productos tricíclicos obtenidos (Tabla I.2.2). De esta forma, se observó mediante el estudio a través de 1H RMN de la mezcla

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

de reacción que al disminuir la temperatura la relación entre **10c**:**11c** disminuyó favoreciendo la formación del regioisómero **11c** (Tabla I.2.2 entrada 2). Este efecto se ilustra especialmente bien cuando la reacción se lleva a cabo a -78°C dando lugar a la formación única del compuesto **11c** acompañada de sustrato de partida desprotegido en forma de aldehído sin reaccionar (Entrada 3, Tabla I.2.2). En contraste, un aumento de la temperatura de la reacción hasta 60°C hizo que se obtuviera únicamente el regioisómero **10c** en forma de su correspondiente cetona (Entrada 4, Tabla I.2.2). Estas observaciones podrían indicar la naturaleza termodinámica del regioisómero tricíclico **10c** y cinética del **11c**.

Tabla I.2.2. Efecto de la temperatura en la proporción de regioisómeros **10c** y **11c**.



Entrada	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	10c : 11c ^a
1	25	2:1
2	-20	2:3 ^b
3	-78	0:1 ^b
4	60	1:0 ^c

^a Proporción determinada por ^1H RMN de la mezcla de reacción. ^b Se observó desprotección del sustrato de partida al correspondiente aldehído. ^c El enol éter del producto se obtuvo como cetona.

A continuación se optimizaron las condiciones de reacción para el compuesto **6e** que contiene una olefina terminal 2,2-disustituida.

En la reacción de **6e** a temperatura ambiente en las condiciones de reacción previamente optimizadas, se obtuvo una mezcla compleja de reacción donde podía reconocerse una mezcla de enol éteres (Tabla I.2.3, entrada1). Sin embargo, una vez más, el aumento de la temperatura hasta 60°C y adición de ácido *p*-toluensulfónico catalítico condujo a la obtención cuantitativa de la tetrahidrofenantrenona **13e** como único diastereoisómero (Tabla I.2.3, entrada 2).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

Tabla I.2.3. Optimización de las condiciones de reacción para la reacción con el sustrato **6e**.



Entrada	$[\text{ML}_n]^a$	T (°C)	t (h)	13e (%) ^b
1	$[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{AgSbF}_6$	25	3	- ^c
2	$[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{AgSbF}_6$	60	3	≥95
3	$[\text{AuCl}(\text{JohnPhos})]/\text{AgSbF}_6$	60	3'15	17
4	$[\text{AuCl}(\text{P}(\text{OR})_3)]/\text{AgSbF}_6^c$	60	3'5	62
5	$[\text{AuCl}(\text{IPr})]/\text{AgSbF}_6$	60	0'5	28
6	AgSbF_6	60	2	10

^a **Condiciones de reacción:** 1) 5 mol% catalizador, 0'2 mmol de **6e** y 3'5 ml de CH_2Cl_2 . 2) 2'5 mol% of PTSA- H_2O y 0'2 ml de H_2O a temperatura ambiente. ^b Determinado por ^1H RMN empleando tetraetilsilano como patrón interno. ^c Se obtuvo una mezcla compleja de enol éteres derivados de **15a** a temperatura ambiente. ^d R= 2,4- $t\text{BuC}_6\text{H}_3$.

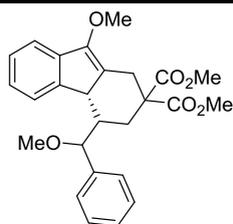
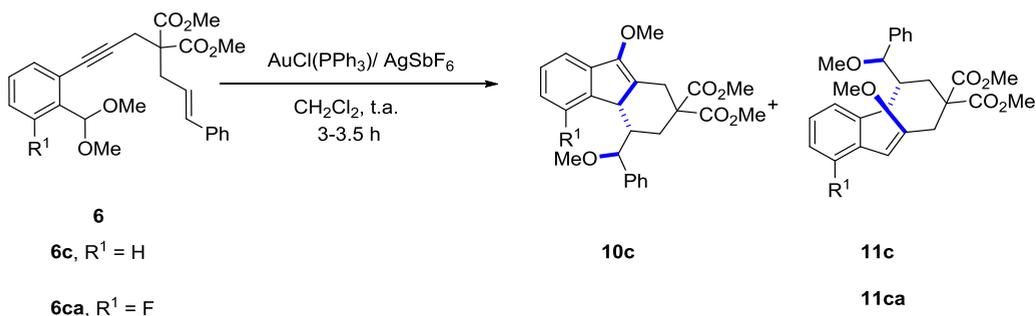
El empleo de otros complejos de Au(I) también condujo a la obtención de la tetrahydrofenantrona **13e** pero con peores resultados en todos los casos (Tabla I.2.3, entradas 3-5). Además, se comprobó la actividad catalítica del hexafluoroantimoniato de plata obteniendo un 10% del producto tricíclico **13e**.

3.3. Estudio de la reacción de carbociclación en cascada para los sustratos **6c** y **6e**

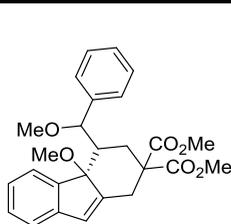
A continuación, se decidió explorar el alcance sintético de la reacción en las condiciones previamente identificadas como óptimas para los sustratos que dieron mejores resultados en las reacciones de carbociclación en cascada, compuestos **6c** y **6e**.

En primer lugar, se estudiaron las modificaciones en el sustrato de partida **6c** (Tabla I.2.4).

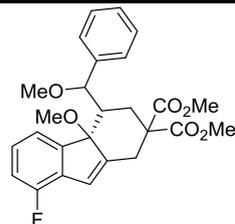
Tabla I.2.4. Ciclación de acetales **6** catalizada por complejos de oro.^{a,b}



10c, 40% + **11c**, 20%



11c, 20% + **10c**, 40%



11ca, 40%

^a Condiciones de reacción: 5 mol% AuCl(PPh₃)/AgSbF₆, 0.2 mmol de **6** en 3.5 ml (0.05M) de CH₂Cl₂ a t.a. ^b Rendimientos aislados.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

La reacción intramolecular con el acetal **6ca**, que contiene un átomo de flúor en el anillo aromático en posición *orto* con respecto al acetal, dio lugar a la formación selectiva de un solo regioisómero (**11ca**), con un rendimiento moderado (Tabla I.2.4). En el caso del compuesto **11ca** se pudieron obtener cristales adecuados para su medida por difracción de rayos X (Figura I.2.12).

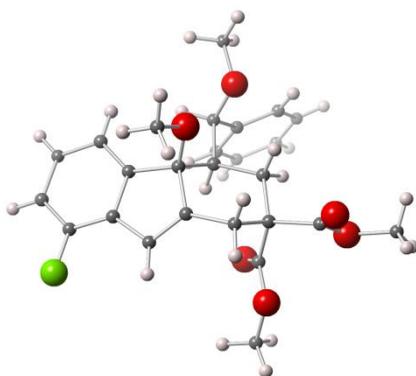
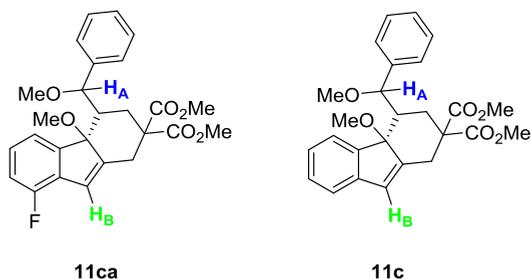


Figura I.2.12. Estructura de rayos X del producto **11ca**.

De esta forma, pudimos asignar inequívocamente la estructura tanto de **11ca** como de **11c** que son isoestructurales y presentan señales muy similares en los espectros de ^1H y ^{13}C (Figura I.2.13).



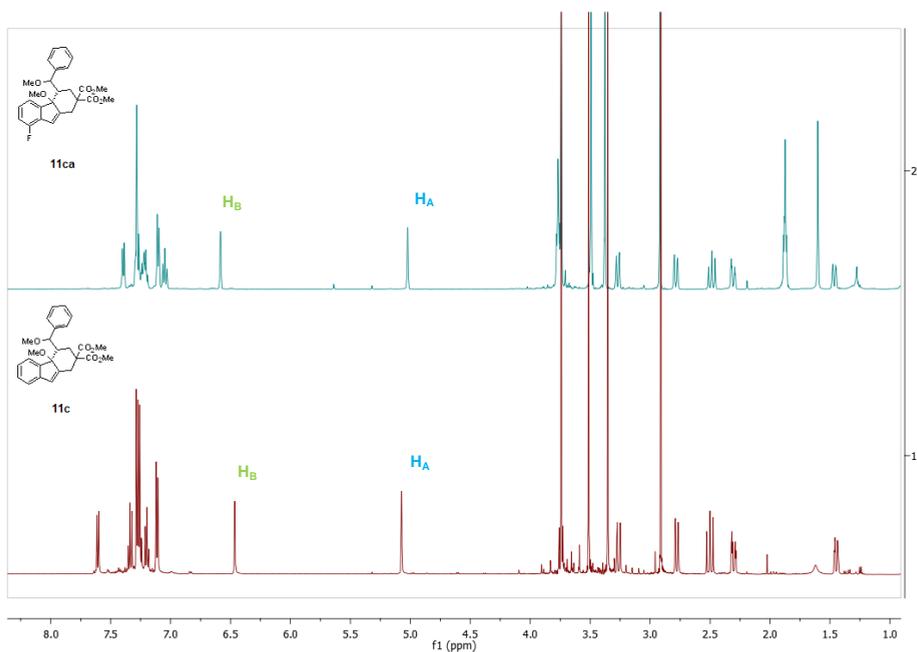


Figura I.2.13. Espectros de ^1H de los compuestos **11ca** (espectro parte superior azul) y **11c** (espectro parte inferior rojo).

Así, los protones H_A se observan a desplazamientos prácticamente iguales (**11ca**: s, 5.02 ppm; **11c**: s, 5.07 ppm) y los protones olefinicos H_B también muestran desplazamientos muy similares en ambos casos (**13c**: d, $J = 1.7\text{Hz}$, 6.58 ppm; **13b**: d, $J = 1.7\text{Hz}$, 6.46 ppm).

Del mismo modo, se pudieron relacionar las correlaciones observadas por NOESY para el compuesto **11ca** con la estructura obtenida por RX (Figura I.2.14).

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

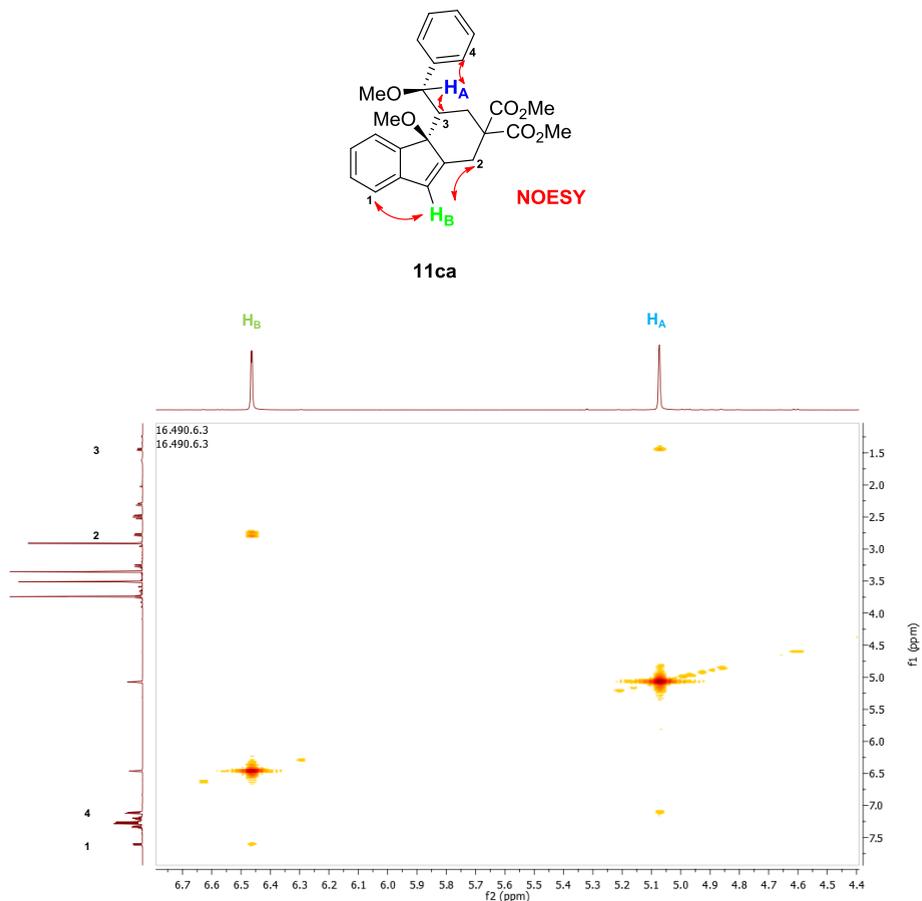
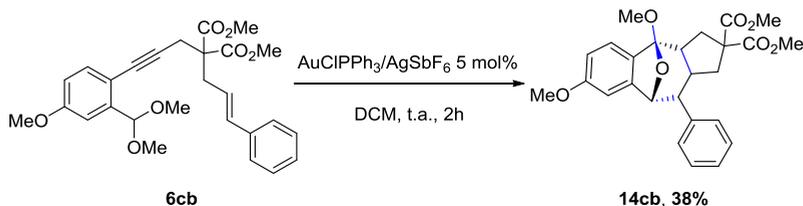


Figura I.2.14. Correlaciones observadas en el espectro de NOESY del compuesto **11ca**.

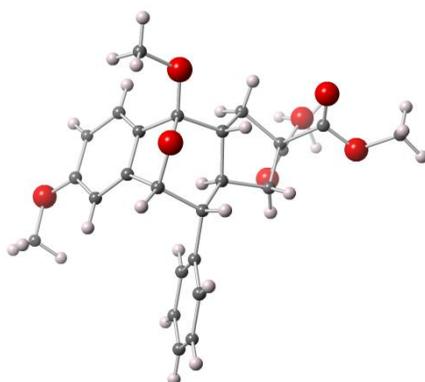
Así, el protón olefínico H_B muestra NOE positivo con un protón aromático (1: d, $J = 7.3\text{Hz}$, 7.61 ppm) y un metileno (2: dd, $J = 13.0, 1.9\text{ Hz}$; 2.78 ppm) y el protón H_A muestra señales de cruce con un CH (3: ddd, $J = 12.8, 3.0, 1.4\text{Hz}$; 1.45 ppm) y un protón aromático (4: m, 2H, 7.14 – 7.08 ppm).

Mientras que **6ca**, conteniendo un átomo de flúor en el anillo aromático siguió el mismo modo de ciclación que el análogo **6c**, la presencia de un grupo metoxilo electrón-dador en posición *meta* con respecto al acetal (**6cb**) condujo a un modo de ciclación diferente a los anteriores (Esquema I.2.36).



Esquema I.2.36. Reacción de carbociclación en cascada para el eninil acetal **6cb**.

En este caso, se produjo la formación de un esqueleto de hexahidrobenzoazuleno, esto es, ciclos fusionados de 6-7-5 miembros más un biciclo con puente de oxígeno en el anillo de siete eslabones. La estructura pudo ser caracterizada completamente por difracción de rayos X de monocristal y por RMN (Figura I.2.15). Este tipo de productos polioxáclicos están relacionados estructuralmente con ejemplos descritos en la bibliografía para derivados de eninonas o eninales.¹⁵⁴



I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

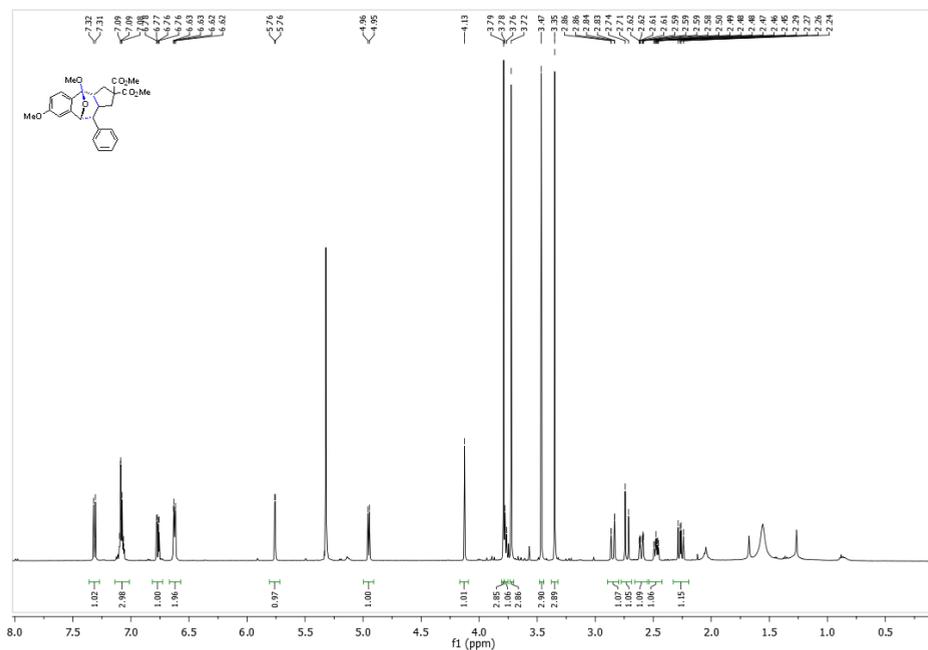


Figura I.2.15. Estructura de rayos X del producto **14cb** (parte superior) y espectro de ^1H de **14cb** (parte inferior).

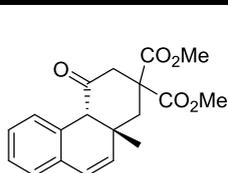
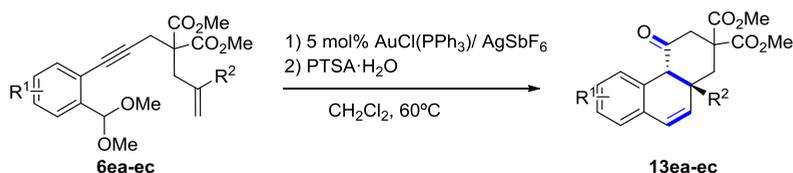
A continuación, se estudió la transformación para el acetal que contiene una olefina terminal 2,2-disustituida **6e** (Tabla I.2.5). Puesto que en la reacción en cascada inicial se obtuvo la cetona tricíclica **13e** de forma cuantitativa (95%) se analizó la generalidad de este tipo de transformación en cascada (Tabla I.2.5).

La introducción de un átomo de flúor en el anillo aromático en **6ea** permitió acceder a la correspondiente tetrahydrofenantrenona **13ea**, aunque con un rendimiento notablemente inferior (51%, Tabla I.2.5) al obtenido para **13e**.

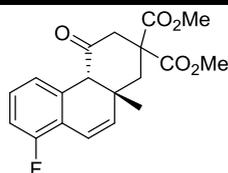
La presencia de un grupo electrón-dador metoxilo en el anillo aromático **6eb**, también dio lugar a la formación de la correspondiente cetona tricíclica **13eb** con un rendimiento similar. Del mismo modo, el sustrato **6ec**, que contiene un anillo aromático de naftaleno, resultó compatible con la transformación y se

obtuvo la correspondiente tetrahidrobenzofenantrenona **13ec** con un rendimiento similar a los anteriores.

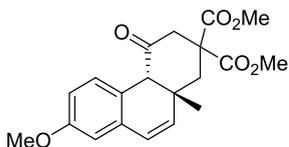
Tabla I.2.5. Ciclación de acetales **6e** catalizada por complejos de oro.^{a,b}



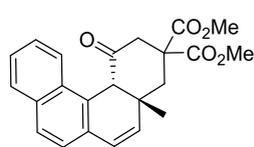
13e, 95%, 3h



13ea, 51%, 0.5h



13eb, 50%, 4h



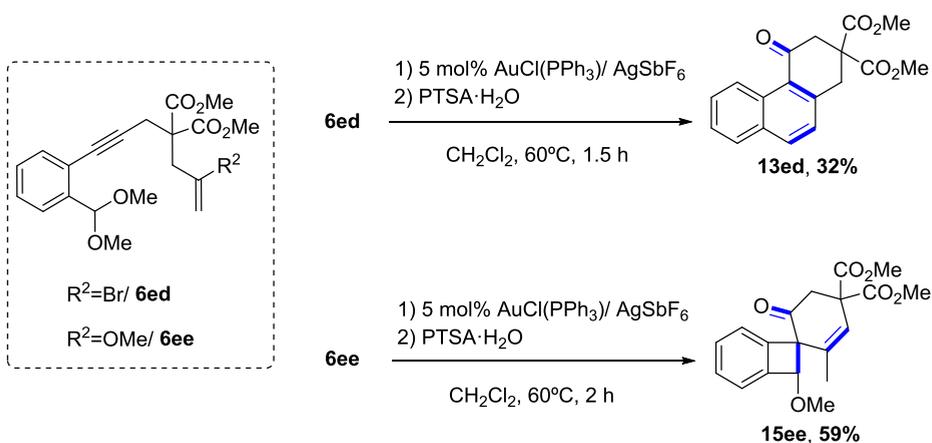
13ec, 52%, 2h

^aCondiciones de reacción: 1) 5 mol% AuClPPh₃/AgSbF₆, 0'2 mmol de **6e** y 3'5 ml de CH₂Cl₂ a 60°C. 2) 2'5 mol% de PTSA·H₂O y 0'2 ml de H₂O a t.a.. ^bRendimientos aislados.

A continuación, se evaluó la influencia de la naturaleza electrónica de la olefina 2,2-disustituída terminal. De este modo, se preparó el sustrato **6ed** con un átomo de bromo, y por tanto con carácter electrón-aceptor, en la posición interna de la olefina. En este caso, se produjo la formación de la cetona tricíclica correspondiente **13ed** con un rendimiento del 32%. Así, el carácter

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

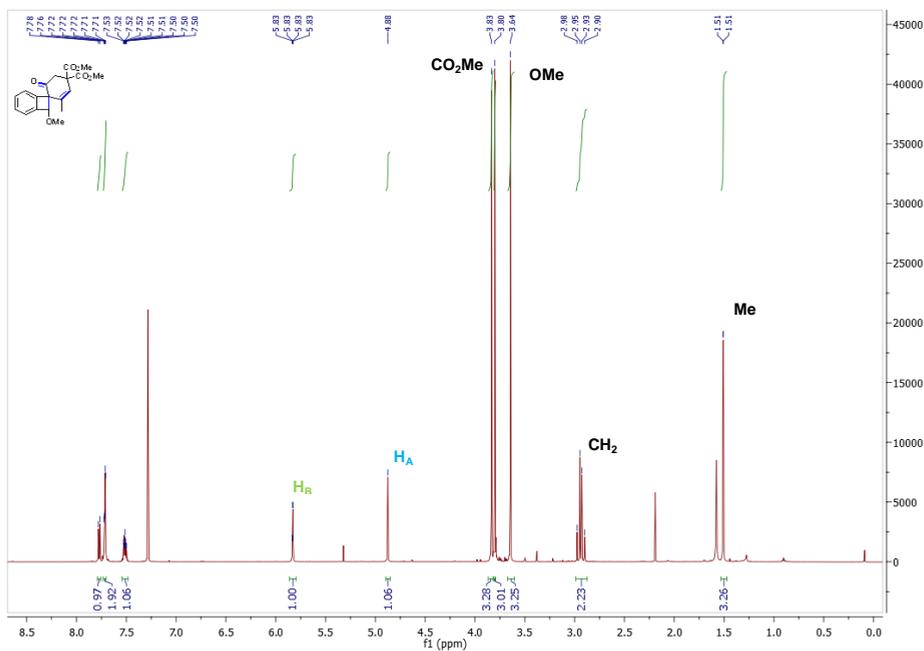
electrodeficiente de la olefina parece afectar negativamente a la eficiencia de la transformación. Sin embargo, la presencia de un grupo metoxilo electrón-dador como sustituyente en la olefina del acetal **6ee** cambió el patrón de ciclación y se obtuvo la espirocetona **15ee** con un 59% de rendimiento aislado (Esquema I.2.37).



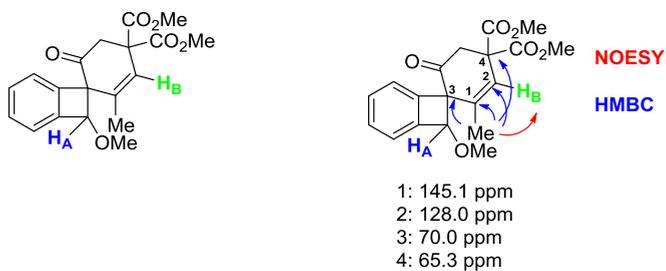
Esquema I.2.37. Comparativa entre la reacción de ciclación en cascada de los acetales **6ed** y **6ee**.

La espirocetona **15ee** pudo ser caracterizada a partir de los espectros de HMBC y NOESY (Figura I.2.16).

a)



b)



c)

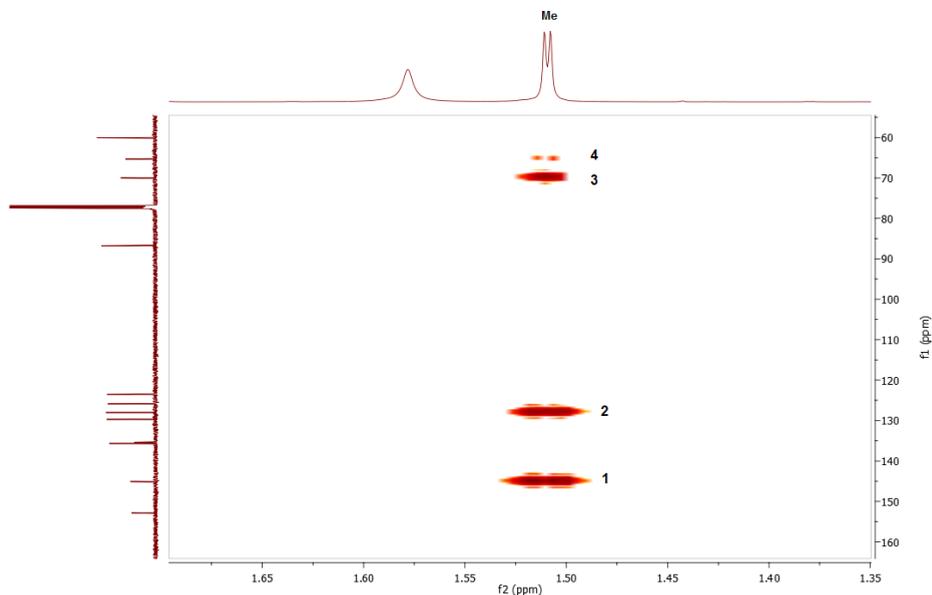
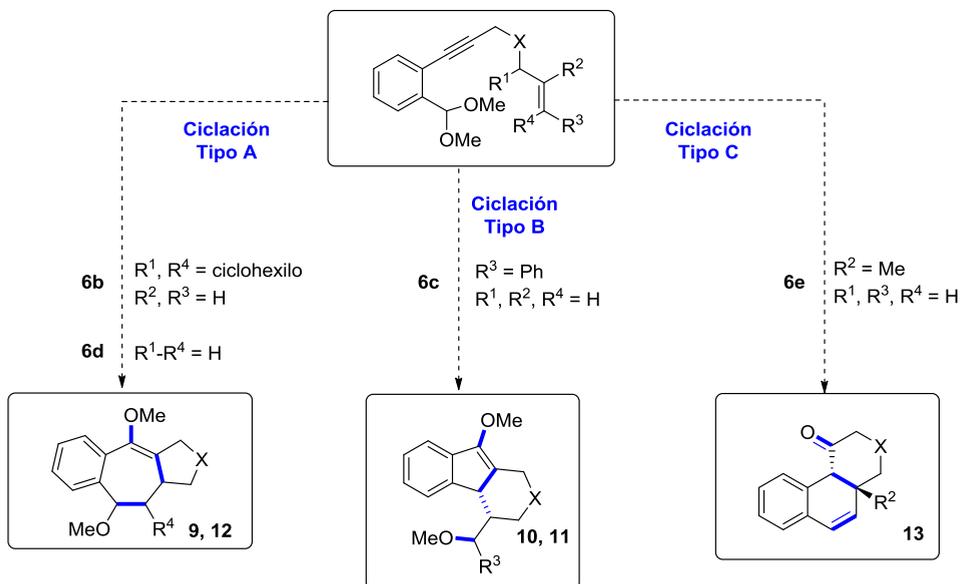


Figura I.2.16. a) Espectro de ^1H del compuesto **15ee**. b) Correlaciones significativas de NOESY y HMBC y asignación de desplazamientos de ^{13}C . c) Ampliación de espectro de HMBC con correlaciones asociadas al Me.

Se observaron correlaciones significativas con NOE positivo entre H_B y el grupo Me. Otras señales importantes para la elucidación de la estructura se observaron en el espectro de HMBC entre el grupo metilo y el carbono cuaternario olefínico a δ 145.1 ppm (C1), así como con el CH a δ 128.0 ppm (C2), el carbono cuaternario del espirociclo (C3) a δ 70.0 ppm y el carbono cuaternario (C4) a δ 65.3 ppm.

3.4. Propuesta mecanística para la reacción de carbociclación en cascada de los acetales 6b-6e

En resumen, para los sustratos ensayados se observaron tres modos de ciclación generales distintos en función del tipo sustitución en el resto de olefina (Esquema I.2.38).

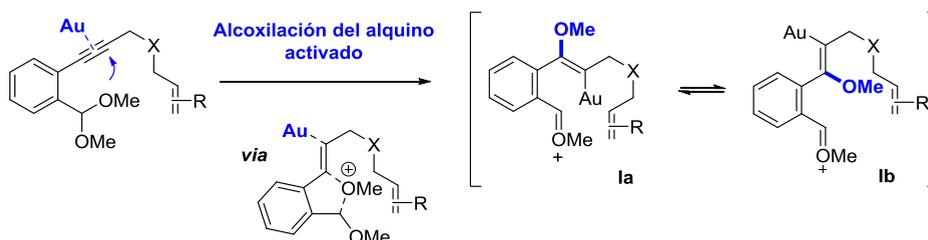


Esquema I.2.38. Modos de ciclación observados en la reacción de carbociclación en cascada de acetales.

Un mecanismo posible que podría explicar la formación de los productos policíclicos **9-13** se iniciaría con la formación del intermedio electrofílico tipo **I** generado a través de la alcoxilación 5-exo-dig del alquino activado por el

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

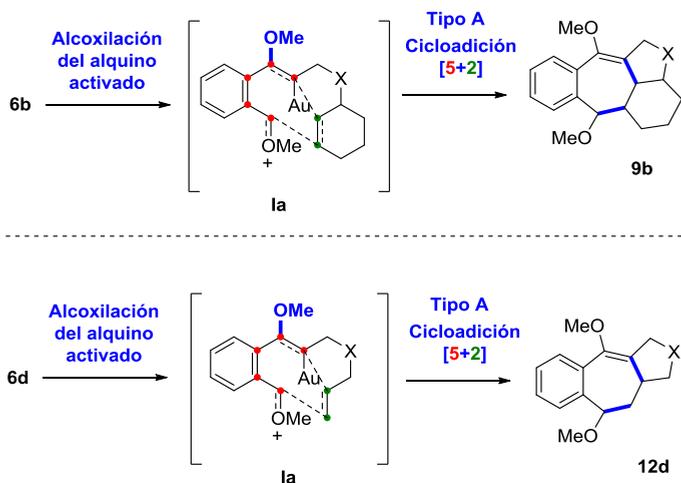
complejo de Au(I) (Esquema I.2.39) y posterior ruptura de uno de los dos enlaces C-O del grupo funcional acetal. Dicho intermedio **I** podría adoptar dos conformaciones **la** y **lb** cuya población estaría influenciada por el tipo de sustituyente de la olefina en posición 2, debido a la interacción del mismo con el entorno del oro.



Esquema I.2.39. Alcoxilación 5-exo-dig del alquino activado por el complejo de oro(I).

La reacción a través de **la**, podría explicar la formación de los productos **9**, **12**, **10** y **11** mediante las ciclaciones tipo A y B respectivamente.

En el modo de ciclación A, la formación de los productos tricíclicos con fusión de [6,7,5] miembros podría razonarse como resultado de una cicloadición [5+2] que tiene lugar con eninos que contienen olefinas con carácter dipolarófilo como los acetales **6b** y **6d** (Esquema I.2.40).

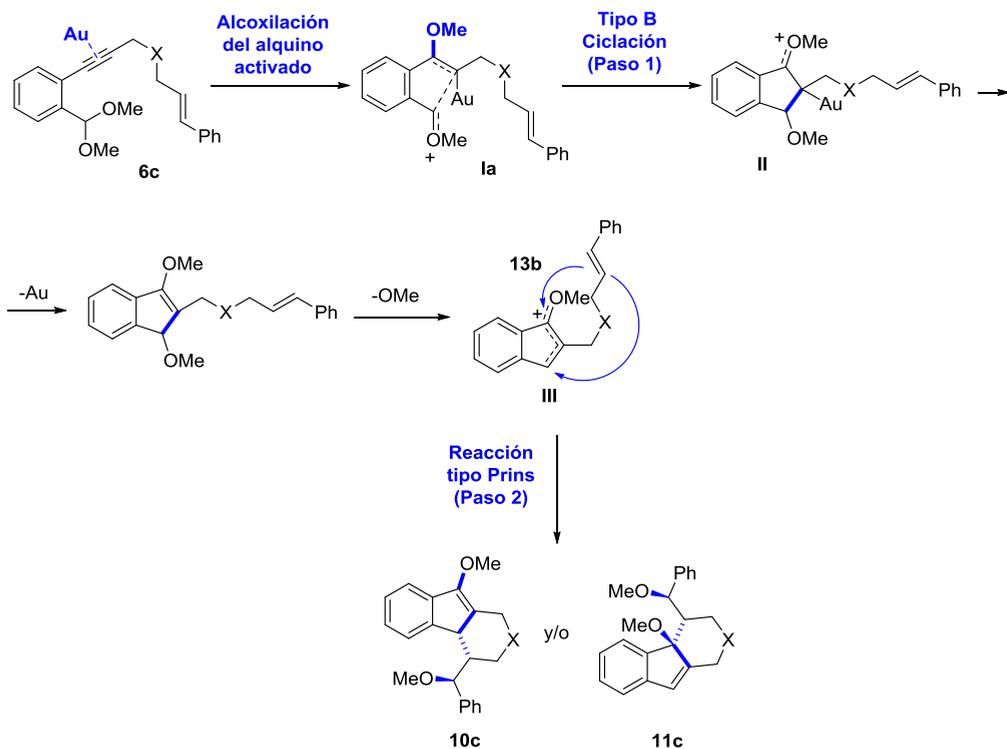


Esquema I.2.40. Propuesta de mecanismo para la ciclación tipo A para la obtención de los compuestos **9b** y **12d**.

Sin embargo, en las olefinas con una naturaleza pobre como dipolarófilos como es el caso de los sustratos tipo **6c**, el intermedio **I** podría evolucionar para generar un segundo intermedio **II** mediante el ataque del fragmento vinilo oro al carbono positivo del intermedio oxocarbenio. La eliminación primero de Au y después de metóxido en dicha especie daría lugar al intermedio reactivo electrofílico **III**. Este intermedio podría a su vez reaccionar con la olefina a través de una reacción tipo Prins que daría lugar a las dos estructuras de tipo indeno en función de la posición de ataque del sistema alílico. Finalmente, el carbocatión bencílico de la olefina sería atrapado por una molécula de metanol. De esta forma se produciría la formación de los productos carbocíclicos de tipo indeno **10c** y **11c** (Ciclación tipo B, Esquema I.2.41).

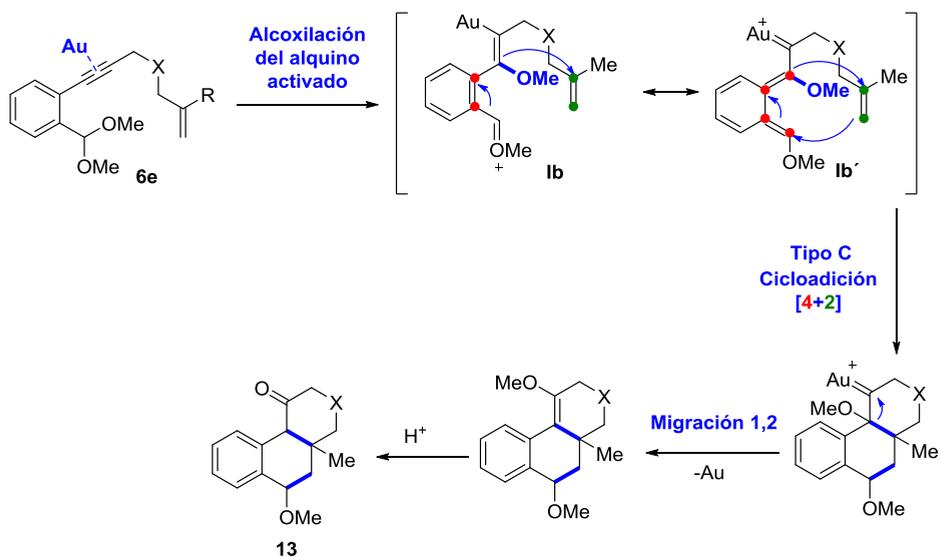
Debido a la naturaleza alílica del intermedio **III** podrían formarse los productos termodinámicos y/o cinéticos **10c** y **11c** respectivamente.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro



Esquema I.2.41. Propuesta de mecanismo para la ciclación tipo B para la obtención de los compuestos **10c** y **11c**.

Por otra parte, la formación de las tetrahydrofenantrenonas **13** a partir de los sustratos tipo **6e** podría explicarse a través de una cicloadición intramolecular [4+2] en la forma mesomérica carbenoide de oro **1b'** que seguida de una migración 1,2 del grupo metoxilo y eliminación de Au daría lugar al correspondiente éter de enol. En el tratamiento ácido posterior se producirían las cetona tricíclicas **13** (Esquema I.2.42).



Esquema I.2.42. Propuesta de mecanismo para la ciclación tipo C para la obtención de los compuestos **13**.

De esta forma, el mecanismo propuesto describe la influencia de la sustitución en el resto olefina en los sustratos reactivos **6a-6e** que finalmente se refleja en el resultado de la transformación en cascada.

I.2.4 Conclusiones Sección 2

- Se ha estudiado la ciclación intramolecular en cascada catalizada por complejos de oro (I) de sustratos que contienen los grupos funcionales acetal y enino, para dar lugar a diversos compuestos policíclicos fusionados mediante la intervención de tres funciones reactivas presentes en los sustratos de partida.
- Se ha observado que la sustitución en la olefina del enino posee una marcada influencia en la reactividad y modo de ciclación de los sustratos ensayados.
- Se han identificado tres modos de ciclación distintos dependiendo de las características electrónicas de la olefina, pudiendo acceder a productos de tipo azuleno **9** y **12**, tipo indanona **10** y **11** y tetrahidrofenantrenonas **13**. Se ha podido determinar la estructura de los compuestos policíclicos obtenidos mediante estudios de RMN mono- y bidimensionales así como por difracción de RX.
- Se ha planteado un posible mecanismo que explica de forma global la formación de los distintos productos policíclicos observados a través de un intermedio común formado por carboalcoxilación 5-exo-dig del alquino.

I.2.5 Parte experimental Sección 2

5.1. Consideraciones generales

Métodos generales

Los compuestos de proveedores comerciales empleados en el desarrollo experimental de la presente tesis, incluyendo materiales de partida, disolventes y la mayoría de catalizadores se han utilizado sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

Todas las reacciones se han llevado a cabo en tubos sellados de tipo Schleck bajo atmósfera de Argon. Los disolventes utilizados se destilaron de desecantes. Los disolventes deuterados proceden de Aldrich y se utilizaron sin purificar. Los espectros de RMN se registraron, a menos que se indique lo contrario, a temperatura ambiente en espectrómetros Bruker DPX-300, Bruker AVANCE-400 o Bruker DPX-500. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. En los espectros de ^1H y ^{13}C están referenciados a los disolventes deuterados (CDCl_3 : 7.26 / 77.2 ppm; CD_2Cl_2 : 5.32 / 54.0 ppm). Los datos de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro TRIPLETOFT5600 (ABSciex, USA). La cromatografía de capa fina se llevó a cabo utilizando láminas de aluminio comerciales (espesor de 0.2mm) con gel de sílice 60 F254 (E. Merck), y se visualizaron con luz UV (254nm). La purificación de los productos por cromatografía flash se realizó utilizando sílice E. Merck (230-400 mesh). Los puntos de fusión se midieron en un aparato Cambridge.

5.2. Síntesis de sustratos de partida

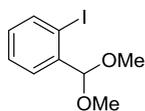
Los 2-halobenzaldehídos, alquinos y alquenos son comerciales y se utilizaron sin purificación previa. Todos los reactivos comerciales y catalizadores de

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

oro/plata utilizados se adquirieron de Aldrich o Strem Chemical Co. 1,6-Eninos se prepararon por alquilación propargil malonato de dimetilo con bromuros de alilo comerciales o accesibles con unos rendimientos totales entre 70-90% con procedimientos descritos en la literatura.^{121,122,129,155}

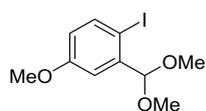
Síntesis de acetales de 2-halobencenos. Procedimiento general :

1-(dimetoximetil)-2-iodobenceno

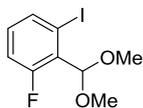


Sobre una mezcla de 2-iodobenzaldehído (1 equiv.) y trimetoximetano (2 equiv.), se adicionó el complejo $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (2.5 mol%) a 0°C. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta que se agotó el reactivo de partida (12 horas aproximadamente). A continuación, la reacción se diluyó con diclorometano (2-3 ml) y se filtró sobre celita, óxido de aluminio activado y Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y se obtuvo el producto como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación previa (Rendimiento:97%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.39 (s, 6H). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁵⁶

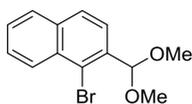
2-(dimetoximetil)-1-iodo-4-metoxibenceno



Se obtuvo a partir de la yodación de 3-metoxibenzaldehído¹⁵⁷ y siguiendo el procedimiento general a 40°C. Rendimiento: 40%. Aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 140.8, 140.2, 117.1, 113.7, 106.7, 86.2, 55.6, 54.2. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{I}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 330.9802, encontrada 330.9807.

2-(dimetoximetil)-1-fluoro-3-iodobenceno

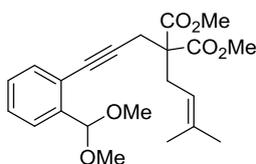
Se obtuvo a partir de 2-fluoro-6-iodobenzaldehído siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 90%. Aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (dd, $J = 4.8, 4.0$ Hz, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 6.99 (td, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.49 (s, 6H). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -111.43 (s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 159.5, 136.1, 136.1, 131.6, 131.5, 127.7, 127.6, 117.2, 117.0, 108.3, 97.3, 97.3, 55.7. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FIO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 296.08, encontrada 264.9508 (-(-OMe) $_2$).

1-bromo-2-(dimetoximetil)naftaleno

Se obtuvo a partir de 1-bromo-2-naftaldehído siguiendo el procedimiento general a 60°C. Rendimiento: 64%. Aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 – 8.35 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (dddd, $J = 24.2, 8.1, 6.8, 1.3$ Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.45 (s, 6H). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.¹⁵⁸

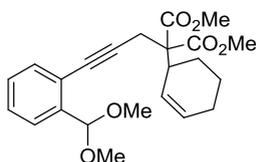
Síntesis de derivados acetálicos de aril eninos. Procedimiento general.

CuI (10 mol%), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %) fueron suspendidos en $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.66 M) bajo Argón. A continuación, se añadieron sucesivamente el correspondiente acetal de 2-halobenceno (1 eq) y el enino (1 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el enino. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró sobre Celite®. El disolvente se eliminó a presión reducida y el correspondiente acetal de aril enino se aisló mediante purificación en columna.



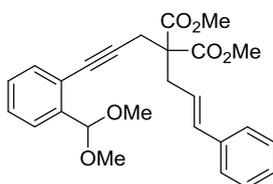
2-(3-(2-(dimetoximetil)fenil)prop-2-in-1-il)-2-(3-metilbut-2-en-1-il) malonato de dimetilo (6a). El compuesto **6a** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como aceite incoloro. Eluyentes:

Hexano: acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 50%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.28 (s, 6H), 2.97 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 17.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 139.5, 136.8, 132.4, 128.2, 127.9, 126.1, 122.1, 117.1, 101.9, 89.3, 80.8, 57.4, 53.6, 52.6, 31.0, 26.0, 23.7, 17.9. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 411.1778, encontrada 411.1764.



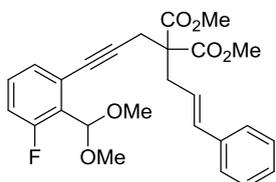
2-(ciclohex-2-en-1-il)-2-(3-(2-(dimetoximetil)fenil)prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (6b). El compuesto **6b** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como sólido blanco. Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 70%. m.p.

60-62 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.40 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (td, $J = 7.6$, 1.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 6H), 3.30 (d, $J = 3.5$ Hz, 6H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.06 (q, $J = 17.3$ Hz, 2H), 2.00 – 1.65 (m, 4H), 1.64 – 1.26 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 170.3, 139.7, 132.6, 129.2, 128.4, 128.1, 127.6, 126.2, 122.3, 102.3, 89.6, 80.9, 60.8, 54.0, 54.0, 52.7, 52.5, 39.1, 25.0, 24.5, 23.8, 22.4. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 423.1778, encontrada 423.1768.



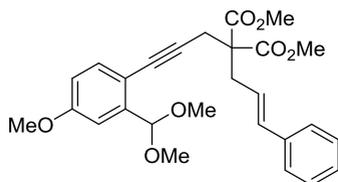
2-cinamil-2-(3-(2-(dimetoximetil)fenil)prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (6c). El compuesto **6c** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como sólido blanco. Eluyentes: Hexano:

acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 90%. m.p. 65-66 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 6H), 7.28 (ddd, $J = 14.2, 5.9, 4.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.12 (dt, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.43 (s, 6H), 3.18 (s, 2H), 3.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 139.6, 137.1, 134.8, 132.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.6, 126.4, 126.4, 123.4, 122.1, 102.0, 89.0, 81.3, 57.6, 53.7, 52.9, 36.2, 24.2. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 459.1778, encontrada 459.1766.



2-cinamil-2-(3-(2-(dimetoximetil)-3-fluorofenil)prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (6ca). El compuesto **6ca** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como aceite naranja. Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 30:1.

Rendimiento: 85%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.29 (m, 5H), 7.24 (dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.08 (dt, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.81 (s, 7H), 3.51 (s, 7H), 3.15 (s, 2H), 3.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 162.0, 160.0, 137.1, 135.0, 130.0, 129.9, 129.0, 128.9, 128.7, 127.7, 126.9, 126.8, 126.4, 124.3, 124.3, 123.2, 116.9, 116.8, 103.5, 89.8, 80.9, 80.8, 57.6, 55.5, 53.0, 36.4, 24.3. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 477.1684, encontrada 477.1660.

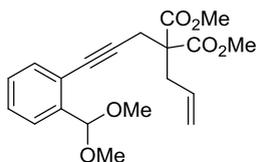


2-cinamil-2-(3-(2-(dimetoximetil)-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (6cb). El compuesto **6cb** se preparó siguiendo el procedimiento general A y se obtuvo como aceite amarillo. Eluyentes:

Hexano: acetato de etilo = 10:1. Rendimiento: 60%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.11 (dt, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1H),

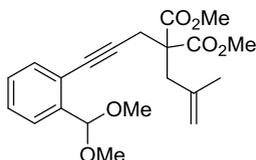
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

5.69 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.44 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 159.6, 141.4, 137.1, 134.8, 134.0, 128.6, 127.6, 126.4, 123.4, 114.9, 114.3, 111.1, 102.1, 87.2, 81.2, 57.7, 55.5, 54.0, 52.9, 36.2, 24.3. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.2064, encontrada 467.2048.



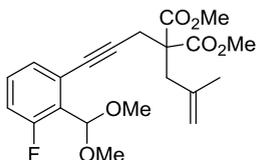
2-allyl-2-(3-(2-(dimetoximetil)fenil)prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (6d).

El compuesto **6d** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como aceite amarillo. Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 30:1. Rendimiento: 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 5.75 – 5.65 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.27 – 5.10 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.37 (s, 6H), 3.08 (s, 2H), 2.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 139.7, 132.7, 132.0, 128.4, 128.2, 126.3, 122.2, 120.1, 102.2, 89.0, 81.2, 57.4, 53.9, 52.9, 37.0, 24.1. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$ 360.41, encontrada 329.1379 (-OMe).



2-(3-(2-(dimetoximetil)fenil)prop-2-in-1-il)-2-(2-metilalil) malonato de dimetilo (6e).

El compuesto **6e** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como aceite incoloro. Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 30:1. Rendimiento: 90%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.95 (dd, $J = 7.7, 6.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.39 (s, 6H), 3.14 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 1.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 140.1, 139.7, 132.7, 128.4, 128.1, 126.3, 122.2, 116.5, 102.2, 89.3, 81.4, 56.9, 53.9, 52.9, 40.0, 24.0, 23.4. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.1802, encontrada 375.1794.



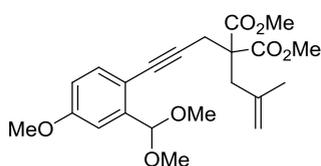
2-(3-(2-(dimetoximetil)-3-fluorofenil)prop-2-in-1-il)-2-

(2-metilalil) malonato de dimetilo (6ea). El compuesto

6ea se preparó siguiendo el procedimiento general y se

obtuvo como aceite amarillo. Eluyentes: Hexano:

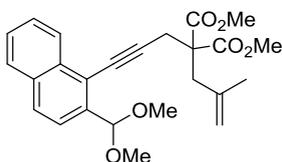
acetato de etilo = 10:1. Rendimiento: 83%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dt, $J = 7.7, 5.2$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 10.4, 7.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.99 – 4.83 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.48 (s, 6H), 3.12 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.69 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 162.0, 160.0, 139.9, 129.9, 129.8, 128.9, 128.8, 126.9, 126.8, 124.3, 124.3, 116.9, 116.7, 116.6, 103.6, 90.1, 80.9, 80.9, 56.7, 55.4, 52.9, 40.1, 24.0, 23.3. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1708, encontrada 393.1706.



2-(3-(2-(dimetoximetil)-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)-2-
(2-metilalil) malonato de dimetilo (6eb).

El compuesto **6eb** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como aceite

amarillo. Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 10:1. Rendimiento: 70%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.91 (ddd, $J = 12.5, 2.0, 1.2$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.38 (s, 6H), 3.09 (s, 2H), 2.92 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H), 1.69 (dd, $J = 1.4, 0.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 159.6, 141.4, 140.1, 134.0, 116.5, 115.1, 114.5, 111.0, 102.2, 87.6, 81.3, 57.0, 55.5, 54.1, 52.9, 40.0, 24.0, 23.4. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1908, encontrada 405.1915.

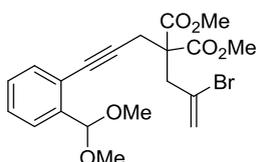


2-(3-(2-(dimetoximetil)naftalen-1-il)prop-2-in-1-il)-2-
(2-metilalil) malonato de dimetilo (6ec).

El compuesto **6ec** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como sólido

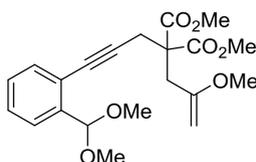
I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

blanco. Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 40%. m.p. 57-60 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.46 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.95 (dd, $J = 11.2, 1.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.43 (s, 6H), 3.31 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 1.73 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 140.1, 138.7, 133.5, 133.2, 128.5, 128.3, 127.0, 126.8, 126.6, 123.5, 119.7, 116.7, 103.1, 95.1, 79.2, 57.0, 54.3, 53.0, 40.2, 24.5, 23.4. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.1959, encontrada 425.1949.



2-(2-bromoalil)-2-(3-(2-(dimetoximetil)fenil)prop-2-in-1-il) malonato de dimetilo (6ed).

El compuesto **6ed** se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como sólido blanco. Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1. Rendimiento: 51%. m.p. 44-46 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.93 – 5.87 (m, 1H), 5.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.41 (s, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.20 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 139.6, 132.7, 128.4, 128.2, 126.5, 123.1, 122.0, 101.8, 88.8, 81.8, 56.4, 53.5, 53.2, 43.3, 23.6. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 461.0570, encontrada 461.0567.



2-(3-(2-(dimetoximetil)fenil)prop-2-in-1-il)-2-(2-metoxialil) malonato de dimetilo (6ee).

El sustrato de partida 3-bromo-2-metoxipropeno se preparó siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁵⁹ Seguidamente, se suspendieron en acetona (0.38 M) bajo Argon el bromuro de 2-metoxialilo (1 eq), 2-etinilmalonato de dimetilo (1 eq) y carbonato de cesio (3 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se filtró sobre Celite®. Luego se utilizó en el procedimiento general para preparar el compuesto **6ee**, que se obtuvo como aceite incoloro.

Eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 30:1). Rendimiento: 70%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.13 (s, 2H), 3.03 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 158.9, 139.5, 132.6, 128.2, 127.9, 126.2, 122.2, 102.0, 89.3, 85.1, 80.9, 56.0, 55.0, 53.7, 52.7, 37.9, 23.7. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.1751, encontrada 391.1746.

5.3. Reacciones de ciclación en cascada de derivados acetálicos de aril eninos catalizadas por complejos de Au(I)

Procedimiento representativo A

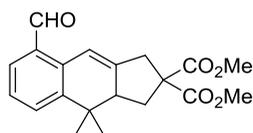
En un reactor tipo Schlenk se adicionó $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ (5 mol %) y AgSbF_6 (5 mol %) en CH_2Cl_2 anhidro (0.057M) bajo Argon. A continuación, se añadió el correspondiente derivado acetálico de aril enino (0.2 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se consumió el sustrato de partida (monitorizado por TLC). Luego, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (2-3 mL) y se filtró sobre óxido de aluminio activado. El disolvente se eliminó a presión reducida y el correspondiente producto de carbociclación se purificó por cromatografía en columna.

Procedimiento representativo B

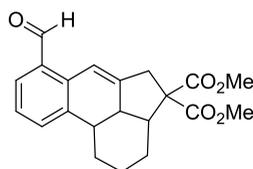
En un reactor tipo Schlenk se adicionó $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ (5 mol %) y AgSbF_6 (5 mol %) en CH_2Cl_2 anhidro (0.057M) bajo Argon. A continuación, se añadió el correspondiente derivado acetálico de aril enino (0.2 mmol) y se dejó en agitación a 60°C hasta que se consumió el sustrato de partida (monitorizado por TLC). Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, se adicionó H_2O (0.2 mL) y $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.025 equiv) y se dejó en agitación 2-8 horas (monitorizado por TLC). Luego, se diluyó la mezcla de

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

reacción con diclorometano (2-3 mL) y se filtró sobre óxido de aluminio activado, Celite® y Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el correspondiente producto de carbociclación se purificó por cromatografía en columna.

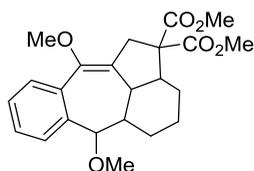


8-formil-4,4-dimetil-1,3,3a,4-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]naftaleno-2,2-dicarboxilato de dimetilo (7a). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 22%. Aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 12.2, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.3, 172.0, 171.9, 148.2, 145.6, 135.1, 130.6, 130.5, 129.4, 126.9, 114.9, 58.9, 53.1, 47.7, 40.0, 37.0, 34.7, 26.1, 21.8. HRMS (TOF) calc. para C₂₀H₂₂O₅ [M+H]⁺ 343.1540 encontrada 343.1542.



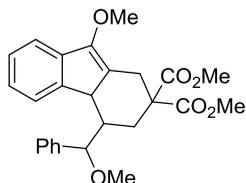
7-formil-2,3,3a,3a1,5,10b-hexahidroacefenantrileno-4,4(1H)-dicarboxilato de dimetilo (8b). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 30:1). Rendimiento: 12%. Sólido Amarillo claro. m.p. 100-102 °C ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.61 – 3.51 (m,

1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 19.9$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 19.9$ Hz, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 2H), 1.68 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 2H), 0.92 (tt, $J = 12.7, 6.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 193.4, 172.0, 170.1, 146.7, 140.5, 134.7, 133.6, 131.6, 130.4, 126.5, 115.4, 63.1, 53.0, 52.8, 43.5, 41.7, 38.8, 36.4, 29.5, 24.4, 23.5. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.1540 encontrada 355.1532.

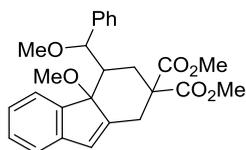


6,11-dimetoxi-1,2a,2a1,3,4,5,5a,6-octahidro-2H-dibenzo[cd,g]azuleno-2,2-dicarboxilato de dimetilo (9b). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 30:1). Rendimiento: 42%. Sólido blanco. m.p. 158-160 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.23 (td, $J = 7.3, 0.8$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.51 (dd, $J = 9.1, 8.4$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.37 (dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz, 1H), 1.24 – 1.12 (m, 1H), 0.95 (qd, $J = 13.0, 3.1$ Hz, 1H), 0.77 (q, $J = 12.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 170.3, 147.4, 137.8, 133.7, 128.8, 127.6, 126.8, 125.7, 87.1, 62.7, 59.0, 57.5, 52.9, 52.6, 44.4, 40.1, 35.5, 27.1, 25.5, 23.7. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 423.1778 encontrada 423.1768.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

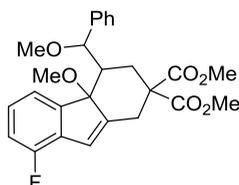


9-metoxi-4-(metoxi(fenil)metil)-1,3,4,4a-tetrahidro-2H-fluoreno-2,2-dicarboxilato de dimetilo (10c). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 40%. Sólido amarillo claro, m.p.: 119-121 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 4H), 5.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 13.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.45 (ddd, $J = 11.6, 9.0, 2.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 170.6, 150.9, 143.9, 141.4, 139.9, 128.3, 127.2, 126.9, 126.5, 124.8, 124.7, 120.0, 118.8, 83.2, 59.2, 57.7, 57.3, 52.9, 52.2, 47.6, 47.0, 30.6, 30.2. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.1959 encontrada 437.1935.

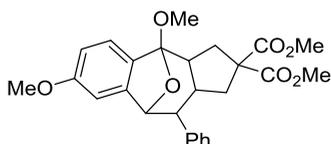


4a-metoxi-4-(metoxi(fenil)metil)-1,3,4,4a-tetrahidro-2H-fluoreno-2,2-dicarboxilato de dimetilo (11c).(eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 20%. Sólido incoloro, m.p.: 136-138 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (dd, $J = 13.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.78 (dd, $J = 13.0, 1.9$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 13.8, 13.1$ Hz, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 1.45 (ddd, $J = 12.8, 3.0, 1.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 170.4, 147.6, 144.7, 143.5, 142.3, 128.7, 128.2, 127.1, 127.0,

126.2, 124.8, 124.5, 122.0, 88.9, 82.1, 57.8, 57.7, 52.9, 52.2, 51.7, 51.4, 31.6, 26.0. HRMS (TOF) calc. para $C_{26}H_{28}O_6$ $[M+Na]^+$ 459.1778 encontrada 459.1666.



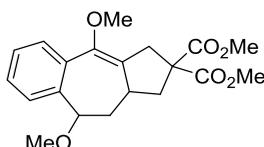
8-fluoro-4a-metoxi-4-(metoxi(fenil)metil)-1,3,4,4a-tetrahidro-2H-fluoreno-2,2-dicarboxilato de dimetilo (11ca). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 50:1). Rendimiento: 40%. Sólido amarillo. m.p. 131-134 °C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (dd, $J = 13.1, 2.1$ Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.79 (dd, $J = 13.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 1.46 (ddd, $J = 12.8, 2.8, 1.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7, 170.3, 157.6, 155.6, 148.0, 147.9, 147.9, 142.1, 130.0, 129.9, 128.3, 127.1, 126.5, 126.5, 126.1, 121.3, 120.6, 120.6, 116.0, 115.9, 89.5, 81.9, 68.1, 57.8, 57.6, 53.0, 52.4, 51.9, 51.5, 31.6, 26.0, 25.8. ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -122.0. HRMS (TOF) calc. para $C_{26}H_{27}FO_6$ $[M+H]^+$ 455.1465, encontrada 455.1485.



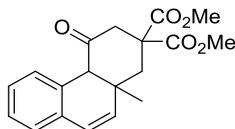
4,7-dimetoxi-10-fenil-3,3a,4,9,10,10a-hexahidro-4,9-epoxibenzo[f]azuleno-2,2(1H)-dicarboxilato de dimetilo (14cb). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 10:1). Rendimiento: 16%. Sólido amarillo claro. m.p. 118-121 °C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 – 7.43 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.11

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.14 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 12.9, 6.2$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 12.9, 6.2$ Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.68 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.53 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.06 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 172.7, 159.7, 143.2, 137.9, 130.0, 128.6, 128.4, 127.2, 122.0, 113.3, 111.7, 109.0, 82.7, 57.0, 55.5, 52.9, 52.9, 51.4, 50.4, 48.7, 42.1, 37.0, 34.2. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.50 encontrada 435.1804 ($-\text{H}_2\text{O}$).

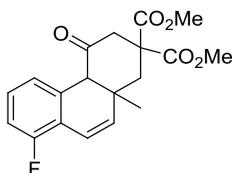


4,9-dimetoxi-3,9,10,10a-tetrahidrobenzo[f]azuleno-2,2(1H)-dicarboxilato de dimetilo (12d). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 10:1). Rendimiento: 40%. Aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.54 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 4.27 (dd, $J = 10.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 2H), 2.04 (dd, $J = 13.1, 7.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 171.9, 145.9, 141.1, 133.2, 127.6, 127.4, 126.7, 125.9, 124.2, 79.4, 59.7, 58.3, 57.8, 52.9, 47.3, 41.6, 37.2, 35.4. HRMS (EI) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.1646, encontrada 361.1655.



10a-metil-4-oxo-3,4,4a,10a-tetrahidrofenantreno-2,2(1H)-dicarboxilato de dimetilo (13ea). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 10:1). Rendimiento:

≥95%. Aceite amarillo. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (ddd, $J = 14.5, 7.2, 1.3$ Hz, 2H), 7.08 – 7.05 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.10 (dd, $J = 14.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 205.8, 171.2, 170.8, 134.0, 131.8, 130.5, 130.3, 128.0, 127.8, 127.8, 126.7, 59.7, 55.4, 53.4, 53.0, 44.1, 40.8, 39.1, 28.0. HRMS (EI) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 329.1384, encontrada 329.1378.

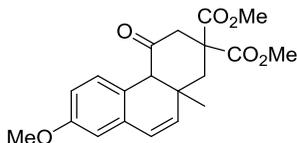


8-fluoro-10a-metil-4-oxo-3,4,4a,10a-tetrahidrofenantreno-2,2(1H)-

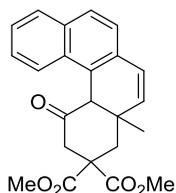
dicarboxilato de dimetilo (13ea). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 5:1).

Rendimiento: 51%. Sólido blanco. m.p. 125-127 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.11 (m, 1H), 7.02 – 6.91 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.10 (dd, $J = 14.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.6, 2.1$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 14.4, 0.6$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 204.8, 171.0, 170.6, 159.6, 157.6, 134.6, 134.6, 132.8, 132.7, 128.6, 128.5, 126.0, 126.0, 119.8, 119.8, 119.7, 114.9, 114.8, 59.3, 59.2, 55.4, 53.4, 53.0, 44.2, 40.8, 39.0, 27.9. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.1289 encontrada 347.1288.

I. Reacciones de heterociclación y carbociclación en cascada catalizadas por complejos de oro

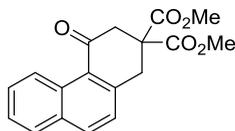


7-metoxi-10a-metil-4-oxo-3,4,4a,10a-tetrahidrofenantreno-2,2(1H)-dicarboxilato de dimetilo (13eb). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 10:1). Rendimiento: 50%. Sólido blanco, m.p.: 118-120 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 14.4, 2.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.6, 2.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.4, 0.8 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 206.0, 171.2, 170.8, 159.4, 134.7, 132.8, 131.1, 127.8, 122.7, 112.8, 112.4, 58.9, 55.4, 55.4, 53.4, 52.9, 44.0, 40.8, 39.3, 28.0. HRMS (TOF) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.1489 encontrada 359.1487.



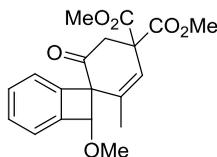
4a-metil-1-oxo-1,4,4a,12c-tetrahidrobenzo[c]fenantreno-3,3(2H)-dicarboxilato de dimetilo (13ec). (eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 5:1). Rendimiento: 52%. Sólido naranja, m.p.: 78-81 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 16.4, 8.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 14.6, 2.2 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 204.5, 171.2, 170.8, 134.0, 133.6, 133.1, 129.4, 129.0, 128.7, 128.1, 126.7, 126.4,

125.4, 125.3, 123.2, 55.6, 55.2, 53.4, 52.9, 44.7, 41.6, 39.7, 28.1. HRMS (TOF) calc. para $C_{23}H_{22}O_5$ $[M+H]^+$ 379.1540 encontrada 379.1556.



4-oxo-3,4-dihydrofenantreno-2,2(1H)-dicarboxilato de dimetilo (13ed).

(eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 25%. Aceite amarillo. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 195.4, 170.4, 142.1, 135.5, 133.3, 131.2, 129.5, 128.5, 126.9, 126.9, 126.5, 126.2, 55.1, 53.4, 45.3, 36.8. HRMS (TOF) calc. para $C_{18}H_{16}O_5$ $[M+H]^+$ 313.1071 encontrada 313.1068.



8-metoxi-2'-metil-6'-oxospiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclohexano]-

1,2',3,5-tetraeno-4',4'-dicarboxilato de dimetilo (15ee).

(eluyentes: Hexano: acetato de etilo = 50:1). Rendimiento: 59%. Aceite incoloro. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 5.83 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.6, 171.7, 171.5, 152.8, 145.1, 135.7, 135.4, 129.7, 128.0, 125.9, 123.5, 86.8, 70.0, 65.3, 60.1, 53.1, 53.1, 41.6, 15.6. HRMS (TOF) calc. para $C_{19}H_{20}O_6$ $[M]^+$ 344.1318 encontrada 329.1308 ($-CH_3$).

Capítulo II.

Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

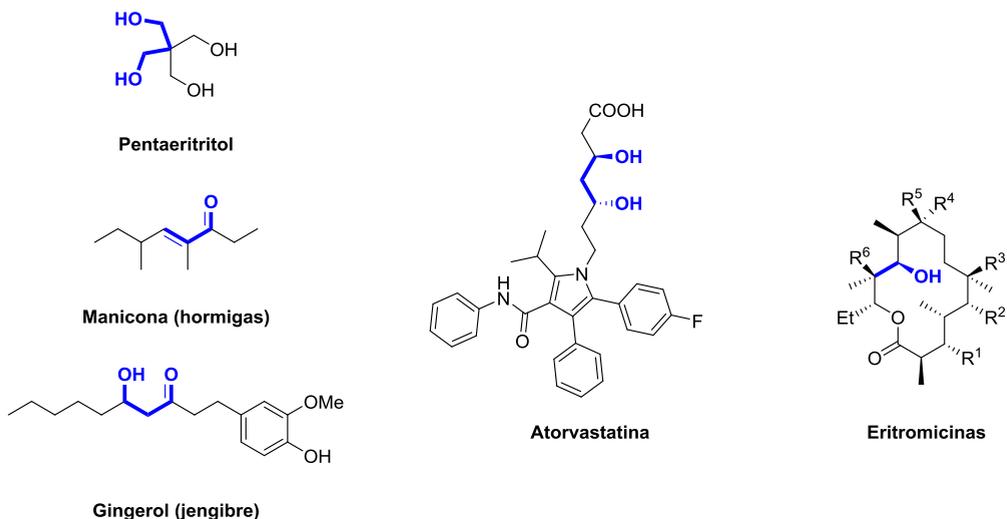


II.1 Introducción

1.1 Reacción aldólica. Aspectos Generales y desarrollo.

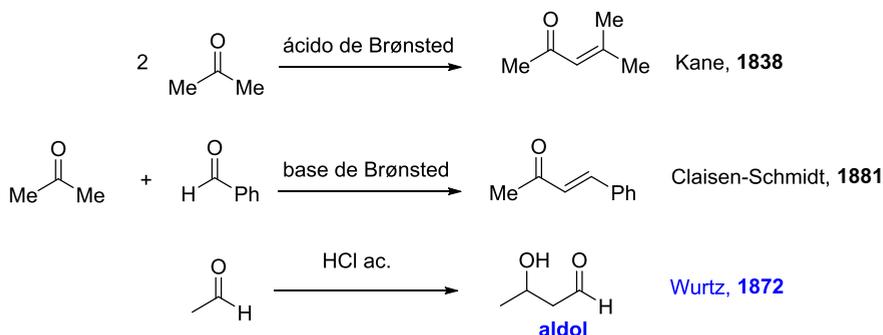
Las reacciones aldólicas constituyen uno de los procedimientos más relevantes para la formación de enlaces carbono-carbono, un proceso fundamental en química orgánica. Esta ruta proporciona un acceso rápido a compuestos β -hidroxi carbonílicos, elementos estructurales recurrentes en muchos productos naturales y moléculas bioactivas.¹⁶⁰ Así, las reacciones aldólicas se utilizan ampliamente en la producción a gran escala de productos químicos que servirán en sucesivos procesos como materias primas, tales como el pentaeritritol un componente con excelentes propiedades en el ámbito de las resinas y cuyos ésteres también constituyen una alternativa interesante como fluidos dieléctricos. Así mismo, y a modo de ejemplo, en la industria farmacéutica las reacciones de tipo aldólico están presentes en los procesos de la síntesis de principios ópticamente activos, como por ejemplo el fármaco antiolesterolémico Atorvastatina¹⁶¹. La unidad estructural aldólica también es especialmente común en los policétidos,¹⁶² una familia de productos naturales, de la que forma parte por ejemplo el antibiótico macrólido Eritromicina A, de los cuales derivan muchos agentes antibacterianos (Esquema II.1.1).

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.1. Ejemplos de productos de interés derivados de reacciones aldólicas.

El primer ejemplo en la literatura de este tipo de reacción data de más de 150 años, y se refiere a la descripción de Kane de la dimerización de la acetona en condiciones ácidas (Esquema II.1.2).¹⁶³ Unos años después, Schmidt y Claisen describieron la primera condensación aldólica en condiciones básicas entre un aldehído aromático y una cetona o un aldehído alifático.¹⁶⁴ En 1872, Wurtz reconoció por primera vez la presencia de las funciones aldehído y alcohol en el producto resultante, nombrando así la reacción y el producto, aldol. Independientemente en 1872, Alexander P. Borodin, químico y compositor, observó la dimerización aldólica a 3-hidroxiacetona a partir de acetaldehído bajo condiciones ácidas.



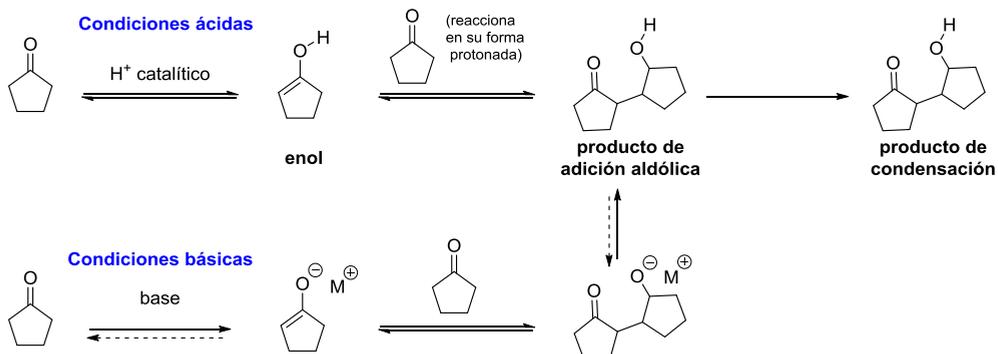
Esquema II.1.2. Descubrimiento de la adición y condensación aldólica.

Así, desde su descubrimiento se convirtió en un método eficaz para la formación de enlaces C-C y la generación con ellos de aldoles que poseían nuevos centros estereogénicos, fragmentos clave dentro de la síntesis orgánica de productos naturales y no-naturales.¹⁶⁵

En esta transformación, se presentan una serie de aspectos genéricos a tener en cuenta:

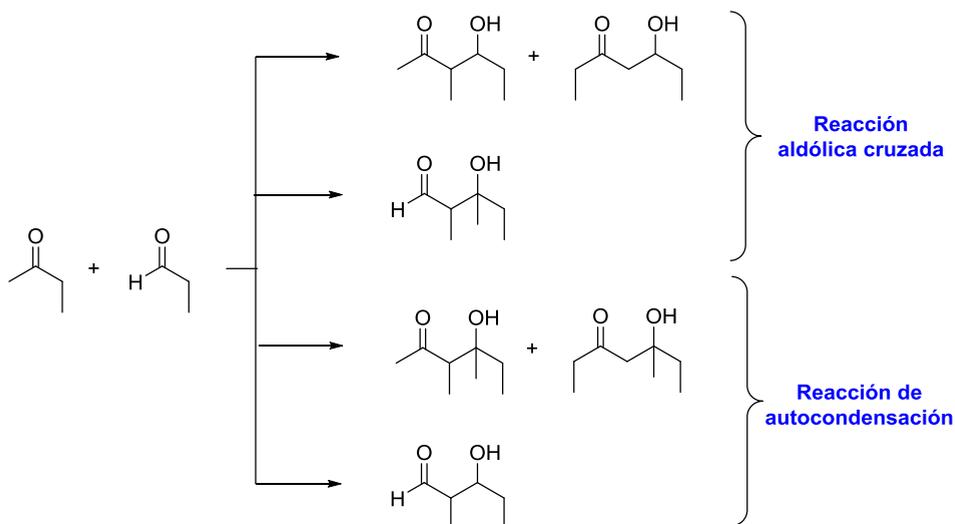
- La reacción transcurre mejor en disolventes de carácter polar prótico y puede ser mediada tanto por ácido como por base (Esquema II.1.3).

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.3. Auto-adición aldólica de ciclopentanona a) condiciones ácidas y b) condiciones básicas.

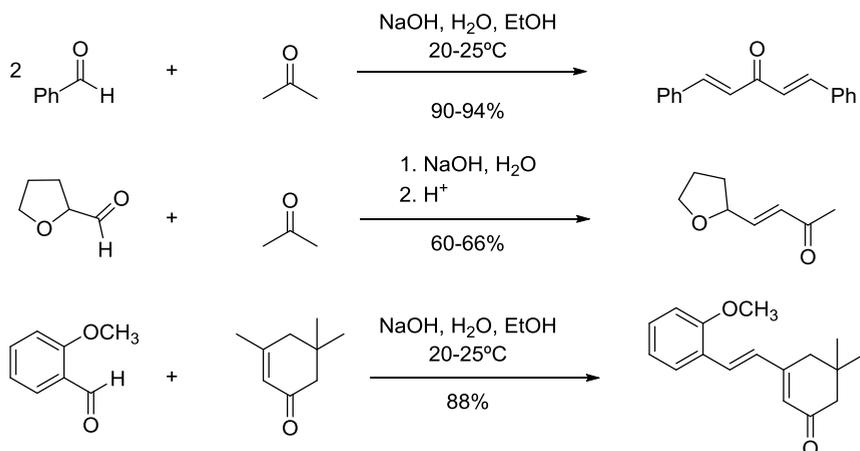
- Se trata de una transformación que puede llegar a ser reversible, en particular bajo condiciones básicas, en este sentido, la deshidratación que conduce a la generación del compuesto α,β -insaturado reduce la retro-escisión del enlace C-C formado.
- Se pueden producir procesos indeseados de deshidratación, policondensación y autocondensación.
- El control de la quimioselectividad no es siempre apropiado. A modo de ejemplo, en la reacción aldólica entre la 2-butanona y el propionaldehído pueden llegar a obtenerse hasta 6 productos distintos de formación de enlace C-C (Esquema II.1.4).



Esquema II.1.4. Posibles productos de tipo aldol en la reacción aldólica entre la 2-butanona y el propionaldehído.

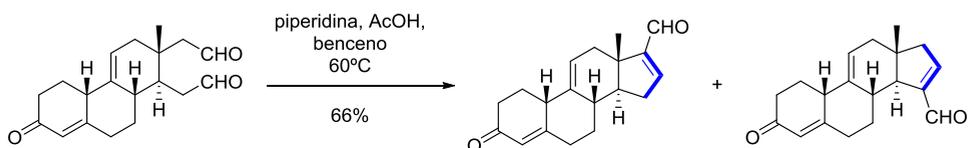
Cuando se trata de adiciones aldólicas, el empleo de la combinación de aldehídos aromáticos, por tanto no-enolizables, con cetonas alifáticas (*Reacción de tipo Claisen-Schmidt*) fue utilizado en el inicio de la transformación por un gran número de grupos de investigación (Esquema II.1.5).¹⁶⁶

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.5. Ejemplos de reacciones de tipo Claisen-Schmidt.

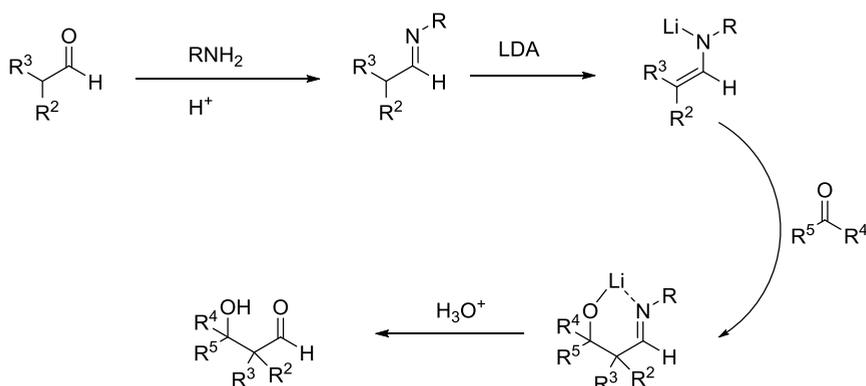
También fue aplicada esta metodología en las primeras síntesis de esteroides o síntesis biomiméticas de productos naturales, todas ellas en su versión intramolecular (Esquema II.1.6).¹⁶⁷



Esquema II.1.6. Ejemplo de síntesis de esteroides aplicando una reacción de tipo condensación aldólica.

A pesar de las numerosas aplicaciones y versatilidad, las adiciones aldólicas presentaban una gran limitación en lo que respecta al control sobre la estereoquímica de los productos y en la selección apropiada de los componentes nucleófilo/C-H ácido y carbonilo activo/electrófilo que permitan minimizar los procesos de auto- y poli-condensación. El intento de resolución de estos problemas condujo a la búsqueda del desarrollo de nuevas metodologías alternativas. En este momento fue cuando surgió la química de enolatos preformados en las reacciones aldólicas.

En 1963, Wittig y colaboradores desarrollaron un método basado en la generación previa del equivalente nucleófilo de la reacción aldólica en forma de enaminato metálico para poder llevar a cabo una reacción directa cruzada aldólica minimizando los procesos de autocondensación (Esquema II.1.7).¹⁶⁸



Esquema II.1.7. Aproximación de Wittig a la reacción aldólica mediante la generación de un enaminato metálico.

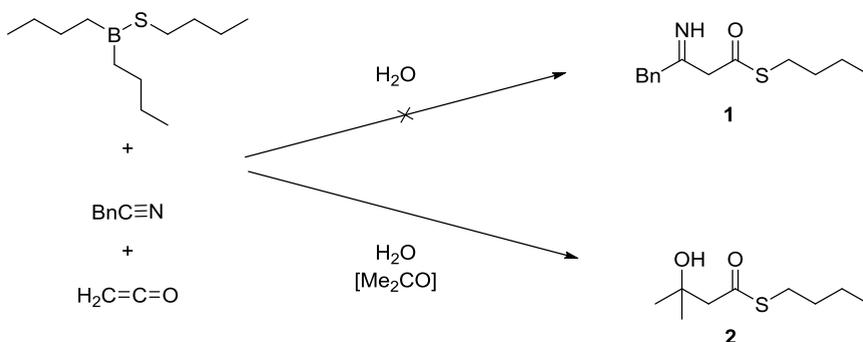
A través de esta metodología en la que se introduce el enolato nucleófilo previamente generado es posible resolver los problemas asociados de autocondensación, polimerización y regioquímica. No obstante, este procedimiento sufre de la limitación que supone el empleo de condiciones de reacción fuertemente básicas aparte del requisito de introducir y eliminar el grupo imino.

Así, y continuando con el desarrollo de métodos alternativos a las reacciones de adición aldólica cruzada, en 1973 Mukaiyama y colaboradores pusieron a punto una metodología que suponía la utilización de enolatos de boro y silicio en este tipo de transformaciones.

1.2 Reacción de Mukaiyama aldólica

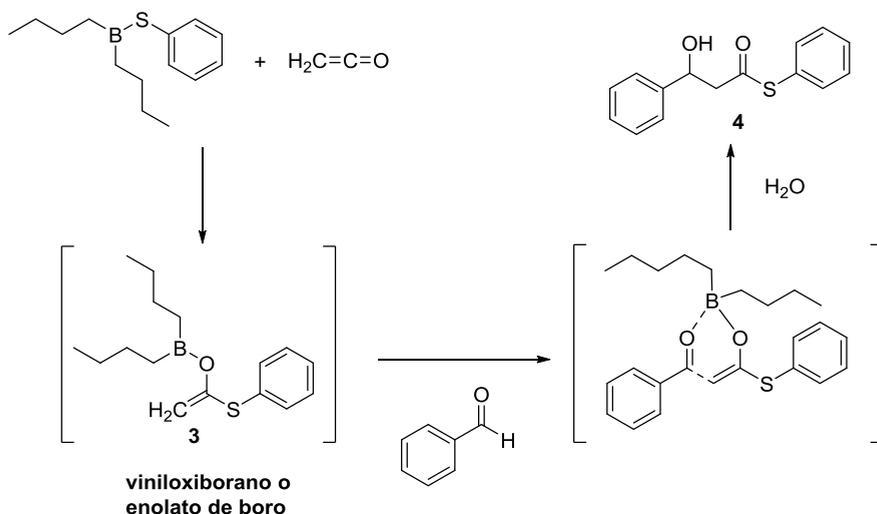
La utilización de boril y silil enol éteres juega un papel muy importante dentro de la síntesis orgánica y en particular de las reacciones de tipo aldol que permiten la formación controlada de enlaces C-C en condiciones suaves.¹⁶⁹

A principios de los años 70, el grupo de Mukaiyama estaba trabajando con compuestos de tipo tioboronito (compuestos que contienen un enlace de tipo B-S), ya que estaban interesados en compuestos con un enlace σ entre dos elementos con distinto carácter. Su intención era llevar a cabo la reacción entre la cetena (generada por ruptura térmica de acetona), fenilacetronitrilo y dibutiltioboronito para así poder acceder a la formación del imino tioéster **1** (Esquema II.1.8). Sin embargo, la reacción dio lugar al β -hidroximetilbutanoato **2**. La primera de las consideraciones relacionaba la presencia del fragmento dimetil alcohol en el producto final con la posible acetona residual proveniente de la destilación incorrecta de la cetena empleada.



Esquema II.1.8. Formación casual del β -hidroximetilbutanoato **2** (Mukaiyama, 1971).

Para verificar esta hipótesis, llevaron a cabo la misma reacción pero en presencia de benzaldehído comprobando así la formación del correspondiente β -hidroxitioéster (Esquema II.1.9). Esto sugería la participación de un nucleófilo tipo enolato de boro derivado de tioéster. Así, llevaron a cabo estudios mecanísticos comprobando que el enolato de boro **3** se genera como intermedio clave de la reacción.



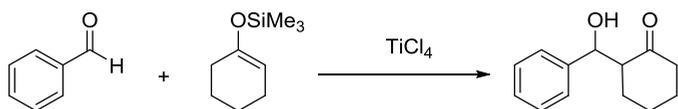
Esquema II.1.9. Comprobación de la formación del hidroxitioéster **4** (Mukaiyama, 1973).

De esta forma casual descubrieron la adición aldólica mediante enolato de boro, dando así lugar a una de las herramientas más eficaces en síntesis orgánica debido a sus condiciones de reacción suaves, alta regioselectividad y simplicidad del procedimiento.¹⁷⁰ Este hallazgo, en el que la adición de un nucleófilo a una cetena se producía por coordinación al boro como ácido de

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Lewis, en sí contenía un concepto subyacente que más tarde dio lugar al desarrollo de las reacciones aldólicas de Mukaiyama mediadas por TiCl_4 .

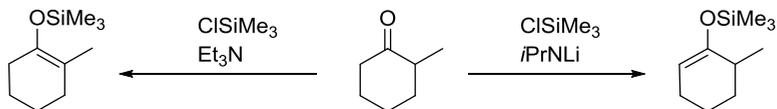
Así, en 1973, Mukaiyama y colaboradores desarrollaron la reacción aldólica en la que se utilizaban silil enol éteres para reaccionar con aldehídos en presencia de TiCl_4 como ácido de Lewis (Esquema II.1.10).¹⁷¹ La idea era que la coordinación por parte del oxígeno carbonílico de un aldehído (o cetona) a un ácido de Lewis como TiCl_4 daría lugar a un carbono carbonílico más electrofílico que podría reaccionar con un nucleófilo de carbono relativamente débil, como es el caso de un silil enol éter, para dar lugar a un nuevo enlace C-C.



Mukaiyama, 1973

Esquema II.1.10. Reacción aldólica de Mukaiyama con silil enol éteres.

En este sentido, los enolatos de silicio o silil enol éteres constituyen una opción recomendable ya que pueden actuar como un equivalente de anión enolato y son comparativamente más estables y menos básicos que los de otros metales alcalinos como de litio. Además, los silil enol éteres se preparan fácilmente por enolización/sililación de cetonas y se purifican por destilación o cromatografía. Otra ventaja de la utilización de silil enol éteres es el hecho de que se pueden preparar de forma regioselectiva en función de las condiciones empleadas, solucionando así los problemas de regioquímica asociados a las reacciones aldólicas descritas hasta el momento (Esquema II.1.11).



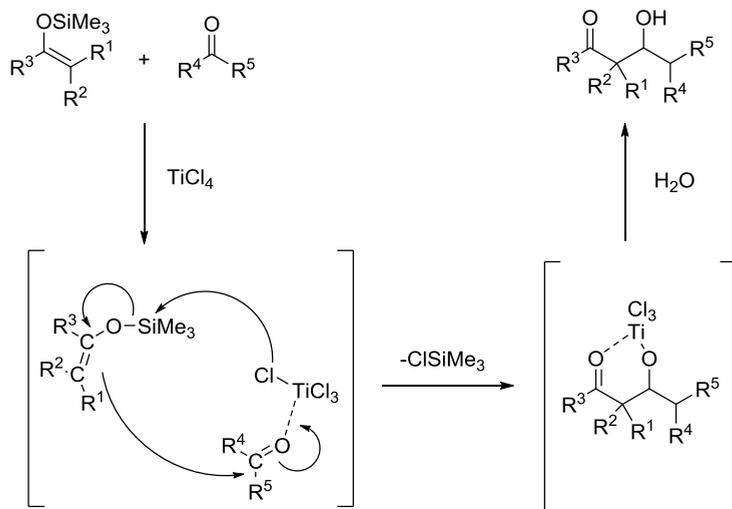
Esquema II.1.11. Preparación regioselectiva de silil enol éteres.

Con anterioridad al desarrollo realizado por Mukaiyama la química de los silil enol éteres estaba relativamente poco desarrollada y se habían utilizado, por ejemplo, como precursores de enolatos de litio y en reacciones con electrófilos como cloruro de sulfenilo.¹⁷²

Mukaiyama y colaboradores extendieron el alcance de la reacción mediada por TiCl_4 , ampliando el número de silil enol éteres y aldehídos ensayados.¹⁷³ La reacción la llevaron a cabo en condiciones estequiométricas con respecto al ácido de Lewis en diclorometano y, normalmente, a temperaturas bajas (oscilando entre temperatura ambiente hasta -78°C). En el caso de los aldehídos, los aldoles se obtuvieron con buenos rendimientos cuando la reacción se llevaba a cabo a -78°C . Sin embargo, con las cetonas, peores electrófilos, la reacción funcionaba peor a esa temperatura y se necesitaba 0°C o temperatura ambiente.

El mecanismo inicialmente propuesto está basado en el ataque del silil enol éter al carbonilo activado por parte del TiCl_4 como ácido de Lewis al oxígeno, para formar cloruro de trimetilsililo y un intermedio de tipo quelato (Esquema II.1.12). Los autores proponen que la formación del quelato estable de titanio podría minimizar la reversibilidad del intermedio. La posterior protonólisis del intermedio daría lugar a la formación del compuesto β -hidroxicarbonílico correspondiente.

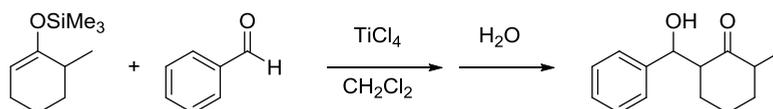
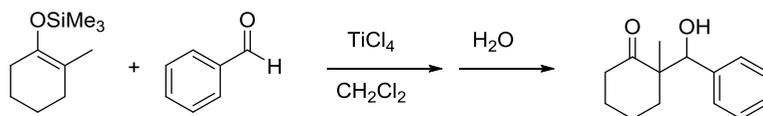
II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.12. Mecanismo propuesto por Mukaiyama y colaboradores para la reacción aldólica con silil enol éteres medida por TiCl₄.

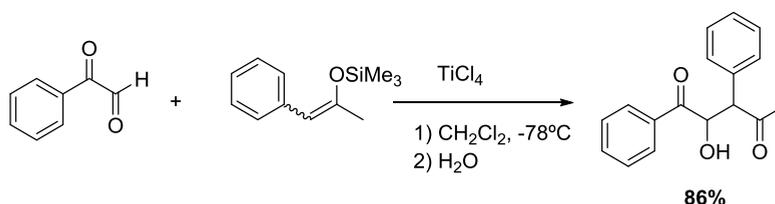
En el mismo trabajo, describieron la regioselectividad en la adición con silil enol éteres de cetonas asimétricas comparada con la observada para otros enolatos metálicos, dando lugar al producto de C-alkilación y no al producto de O-alkilación en todos los casos.

A través de este procedimiento no solo se pueden obtener una gran variedad de aldoles sino que es posible acceder regioselectivamente a los productos en el caso de que se empleen silil enol éteres de cetonas asimétricas (Esquema II.1.13). Es decir, que la reacción se produce con preservación de la integridad regioquímica del silil enol éter de partida para dar lugar al aldol regioselectivamente.



Esquema II.1.13. Regioselectividad en la reacción aldólica de Mukaiyama empleando silil enol éteres de cetonas asimétricas.

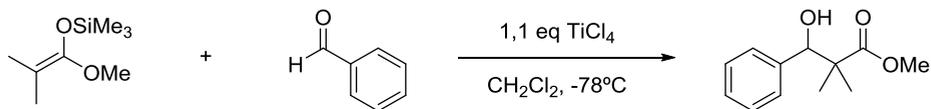
Dado que la reacción con aldehídos es más rápida que la adición a derivados de tipo cetona, es posible utilizar esta quimioselectividad con sustratos que contengan varias funciones carbonílicas distintas (Esquema II.1.14). Un ejemplo ilustrativo puede observarse en el tratamiento de fenilgloxal con trimetil((1-fenilprop-1-en-2-il)oxi)silano a -78°C , reacción que tiene lugar para dar el producto correspondiente a la reacción exclusivamente con el grupo aldehído.



Esquema II.1.14. Quimioselectividad de la reacción de Mukaiyama sobre el fenilgloxal.

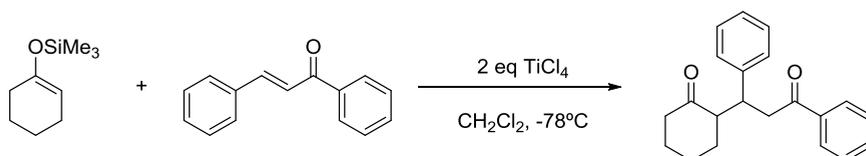
Posteriormente a la descripción de esta nueva metodología para las reacciones aldólicas, se desarrollaron varias reacciones relacionadas de formación de enlaces C-C (Esquema II.1.15).¹⁷⁴ Un ejemplo de ello lo constituye el empleo de acetales de cetona sililados que a través de la reacción de tipo Mukaiyama permiten el acceso a β -hidroxi ésteres en lugar de β -hidroxi cetonas.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.15. Utilización de acetales de cetena sililados como equivalentes nucleófilos en la reacción de Mukaiyama.

Una variante interesante dentro del desarrollo y aplicaciones de las reacciones de tipo Mukaiyama consiste en llevar a cabo la adición conjugada 1,4 de silil enol éteres a enonas mediada por TiCl_4 , llamada *reacción de Mukaiyama-Michael* ya que forma los mismos productos que tradicionalmente se formaban por la adición de enolatos metálicos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados (Esquema II.1.16).¹⁷⁵



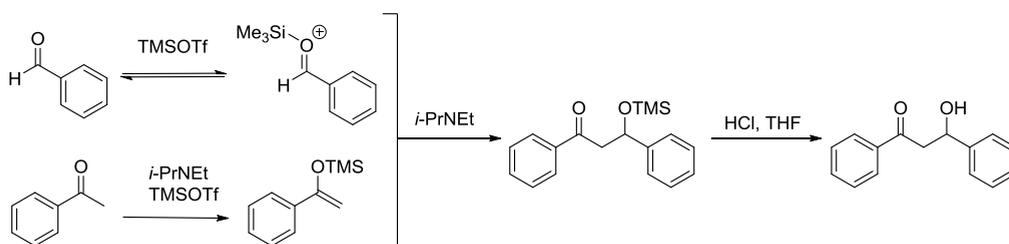
Esquema II.1.16. Reacción de tipo Mukaiyama-Michael.

Desde ese momento, la reacción de Mukaiyama ha sido hasta el momento ampliamente estudiada por muchos otros grupos de investigación que han intentado aplicar, solucionar y/o entender características como diastereoselectividad, aplicación de otros ácidos de Lewis, el efecto de los sustituyentes en el grupo sililo, el transcurso mecanístico etc.

Con respecto al catalizador, de un modo más general se han utilizado tanto ácidos de Lewis como BF_3 , SnCl_4 , AlCl_3 o ZnCl_2 , entre otros, pasando por

ácidos de Brønsted, así como también se han llevado a cabo reacciones organocatalizadas. El desarrollo de la transformación ha permitido su optimización pudiéndose llevar a cabo en condiciones catalíticas. Además, también se ha extendido el alcance de la reacción con respecto a la aplicación de otros electrófilos como cetonas, acetales, tioacetales, iminas y cetiminas, y otros nucleófilos como dienolatos de silicio, alilsilanos y cianosilanos entre otros.¹⁷⁶

Una aproximación interesante a las transformaciones de tipo Mukaiyama lo constituyen las reacciones de aldehídos aromáticos mediadas por ácidos de Lewis de silicio, como por ejemplo trimetilsilil triflato (TMSOTf).¹⁷⁷ Este tipo de ácidos de Lewis se han utilizado desde hace tiempo en reacciones de Mukaiyama estequiométricas entre silil enol éteres y varios electrófilos ya que son capaces de generar *in situ* el enolato de silicio (Esquema II.1.17).¹⁷⁸ Esta aproximación constituye una gran mejora del procedimiento, ya que estos ácidos de Lewis son compatibles con numerosos nucleófilos de carbono y su reactividad puede modularse modificando el volumen estérico de los sustituyentes alquílicos.

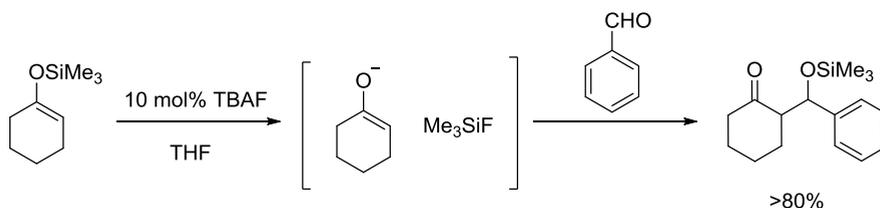


Esquema II.1.17. Generación del silil enol éter y adición de Mukaiyama mediadas por TMSOTf.

En contraste con todas las reacciones anteriormente descritas de transformaciones de Mukaiyama mediadas y/o catalizadas por ácidos, en 1977, Noyori, Kuwajima y colaboradores introdujeron una interesante variante

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

de la reacción de Mukaiyama entre un aldehído y un silil enol éter catalizada por una base fluorada (fluoruro de tetrabutilamonio, TBAF) (Esquema II.1.18)¹⁷⁹.



Esquema II.1.18. Reacción de Mukaiyama catalizada por TBAF.

El mecanismo que estos autores proponen consiste en la generación del enolato derivado del silil enol éter por la acción de un anión fluoruro, el cual reacciona con un aldehído dando lugar a un anión aldolato que rápidamente es atrapado para formar el derivado aldol sililado. En esta aproximación obtuvieron diastereoselectivamente los aductos con disposición relativa *sin* independientemente de la configuración del doble enlace del enolato. La reacción funciona bien con aldehídos aromáticos (>80% de rendimiento) pero, sin embargo, con aldehídos alifáticos descienden drásticamente los rendimientos obtenidos (hasta 35% de rendimiento).

Esta variante también fue extendida a otras fuentes de fluoruro como difluorotrimetilsiliconato de tris(dietilamino)sulfonio (TAS),¹⁸⁰ aparte de encontrar aplicación en la química de polímeros en reacciones de Mukaiyama-Michael.¹⁸¹

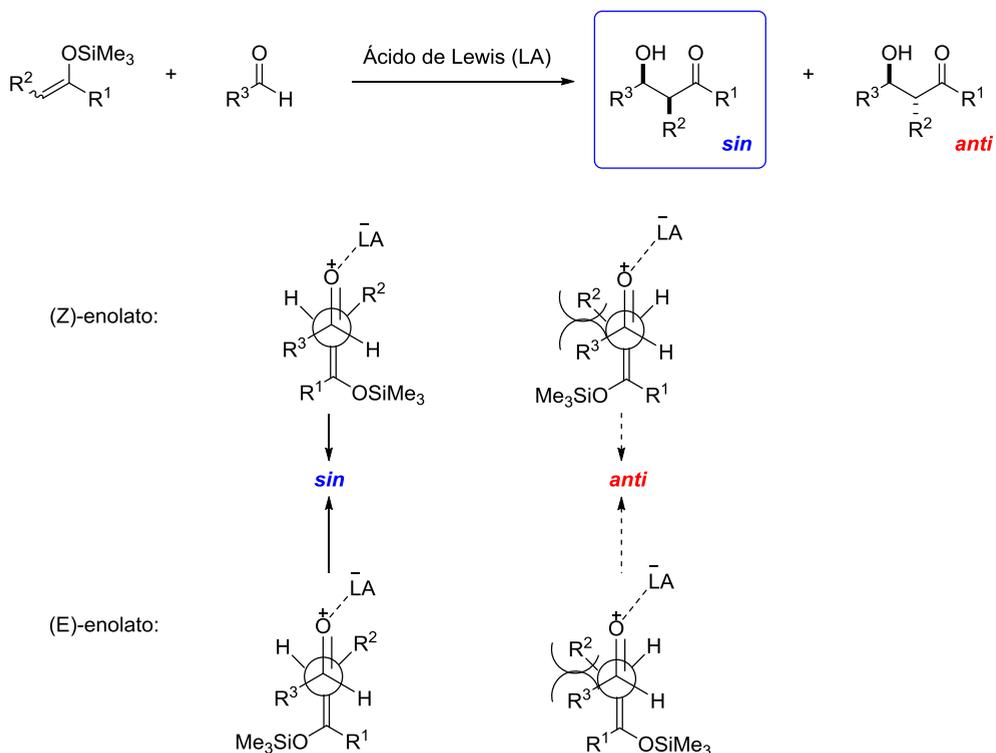
Actualmente, predomina la búsqueda de metodologías eficientes para las reacciones de Mukaiyama catalíticas, sostenibles, directas y enantioselectivas.¹⁸²

Aspectos mecanísticos en la reacción de Mukaiyama aldólica

A pesar de ser un método muy eficaz de formación de enlaces C-C, los factores que influyen en el grado y sentido de su estereoespecificidad son complejos y por tanto el mecanismo asociado a la reacción ha sido objeto de estudio en muchos grupos de investigación.¹⁸³

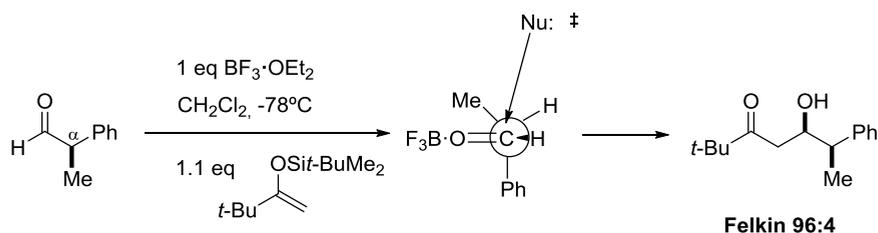
Además la diversidad de la reacción Mukaiyama-aldol hace difícil explicar el mecanismo con un único modelo. Noyori y colaboradores, propusieron inicialmente un modelo de estado de transición abierto (Esquema II.1.19).¹⁸⁴ Aunque este modelo tuvo aceptación, también se han propuesto modelos de estados de transición cíclicos. No obstante, salvo algunas excepciones¹⁸⁵, los análisis estereoquímicos en cuanto a la relación *sin/anti* de los productos se han realizado considerando modelos de estados de transición acíclicos.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.19. Estados de transición abiertos para la reacción de Mukaiyama-aldol.

También se ha estudiado el sentido de la inducción asimétrica 1,2 y 1,3 en adiciones nucleofílicas de Mukaiyama a aldehídos que poseen centros quirales en posición α basándose en predicciones de Felkin-Anh.¹⁸⁶ Como es conocido, el modelo de Felkin-Anh se aplica de forma general para interpretar las contribuciones de los factores torsionales, estéricos y electrónicos del centro estereogénico en α al carbonilo reactivo. El principio básico de este modelo de estado de transición es la minimización de las interacciones no enlazantes entre el nucleófilo y los sustituyentes del carbonilo (Esquema II.1.20).¹⁸⁷ Así, en la reacción mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ entre el 2-fenilpropanal y un silil enol éter muy impedido, como es *tert*-butil[(3,3-dimetilbut-1-en-2-il)oxi]dimetilsilano, el resultado es la formación casi exclusiva del producto Felkin.



Esquema II.1.20. Modelo de Felkin-Anh para la reacción de adición nucleofílica de Mukaiyama propuesto por Heathcock y colaboradores.

No obstante, la relación *sin/anti* de los productos está afectada además por la estereoquímica del aldehído y del enolato de silicio, y por el carácter de ácido de Lewis del catalizador. Por tanto, hay muchas variables a tener en cuenta, entre ellas es adecuado considerar efectos dipolares, inductivos y estéricos para poder interpretar la diastereoselección *sin/anti* observada para cada reacción. Las bases mecanísticas aún no están firmemente establecidas y, actualmente, se siguen realizando estudios y cálculos teóricos del mecanismo y de la diastereoselección.¹⁸³

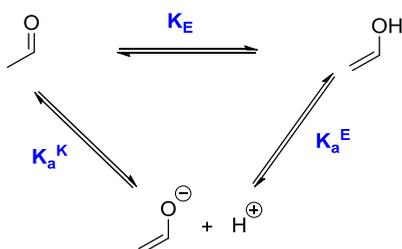
1.3 Aldehídos enolizables en las reacciones de Mukaiyama aldólicas

Aunque hace más de 40 años desde su descubrimiento, la reacción de Mukaiyama sigue sufriendo importantes restricciones en cuanto a la utilización de aldehídos que poseen hidrógenos relativamente ácidos en la posición α al carbonilo, denominados comúnmente como enolizables, y se siguen desarrollando numerosos métodos para aumentar su eficiencia y estereoselectividad.¹⁸²

Los aldehídos enolizables son normalmente muy reactivos y, por tanto, el control de mecanismos competitivos para evitar reacciones de autocondensación representa un reto aún sin resolver.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

La acidez de dicho hidrógeno α en este tipo aldehídos hace que el equilibrio ceto-enólico cobre mayor importancia propiciado que la forma enólica contribuya de forma apreciable (sino mayoritaria a veces) a dicho equilibrio. Como resultado de este fenómeno se produce una pérdida de reactividad ya que en su forma enol el carbonilo no tiene carácter electrofílico sino nucleofílico (Esquema II.1.21).



Esquema II.1.21. Equilibrio ceto-enólico en aldehídos.

Si comparamos las constantes de acidez de enolización ($\text{p}K_a^K$) descritas para los equilibrios ceto-enólicos de aldehídos y cetonas, los aldehídos presentan generalmente mayores proporciones de la forma enólica que las correspondientes cetonas, consecuencia lógica debido a la mayor acidez de los hidrógenos α en el caso del grupo funcional aldehído (Tabla II.1.1).¹⁸⁸ Así por ejemplo, la forma enólica del acetaldehído predomina 100 veces más que en la acetona (Entradas 1 y 2, Tabla II.1.1). El efecto dador inductivo del grupo alquilo de la acetona contribuye a disminuir el carácter ácido de los hidrógenos en posición α , propiciando así una mayor contribución de la forma ceto en el equilibrio. En el caso del fenilacetaldehído (Entradas 4 y 5), según si el enol que se produce es *trans* o *cis* hay una mayor proporción de éste en el equilibrio respectivamente. Si comparamos estos valores con la bencil metil cetona (Entrada 6), observamos que los hidrógenos en posición α del fenilacetaldehído son bastante más ácidos que los de la bencil metil cetona (la

constante de acidez del fenilacetaldehído es alrededor de 100 veces mayor que la bencil metil cetona).

Un ejemplo claramente ilustrativo lo constituye la constante de acidez del difenilacetaldehído (Entrada 9) considerablemente grande ($pK_a^K = 10,42$) como consecuencia de la naturaleza dibencílica del hidrógeno α , este fenómeno hace que dicho aldehído se enolice del orden de 10^6 veces más rápido que el acetaldehído ($pK_a^K = 16,73$).

Tabla II.1.1. Constantes de equilibrio cetó-enólico y constantes de acidez de aldehídos y cetonas simples en disolución acuosa a 25°C.

Entrada	Aldehído/Cetona	pK_a^K	K_E
1		16,73	$-1,6 \cdot 10^6$
2		19,27	$-2,14 \cdot 10^8$
3		15,49	$-7,24 \cdot 10^3$
4	 enol cis	13,11	$-2,24 \cdot 10^3$
5	 enol trans	12,53	$-5,01 \cdot 10^3$
6		15,9	-
7		18,31	$-9,12 \cdot 10^7$
8		18,26	$-3,02 \cdot 10^6$
9		10,42	-9,55

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Debido a su acidez, las disoluciones básicas o ácidas de aldehídos muy enolizables, como el difenilacetaldehído, contienen grandes cantidades de su forma enólica. Los cálculos basados en constantes de equilibrio revelan que en una disolución acuosa de hidróxido 0,1M el 97% de difenilacetaldehído existe como enolato y menos del 1% está presente como aldehído libre (Tabla II.1.2). El aldehído libre es la forma minoritaria también en disoluciones ácidas, siendo el aldehído hidratado la especie mayoritaria.^{188e}

Tabla II.1.2. Composición en disoluciones acuosas de difenilacetaldehído.

Especies	%	
	Disolución ácida	0,1M HO ⁻
Aldehído	17	0,40
Enol	1,80	0,042
Ión enolato		97
Aldehído hidratado	81	1,90
Anión hidrato		0,85

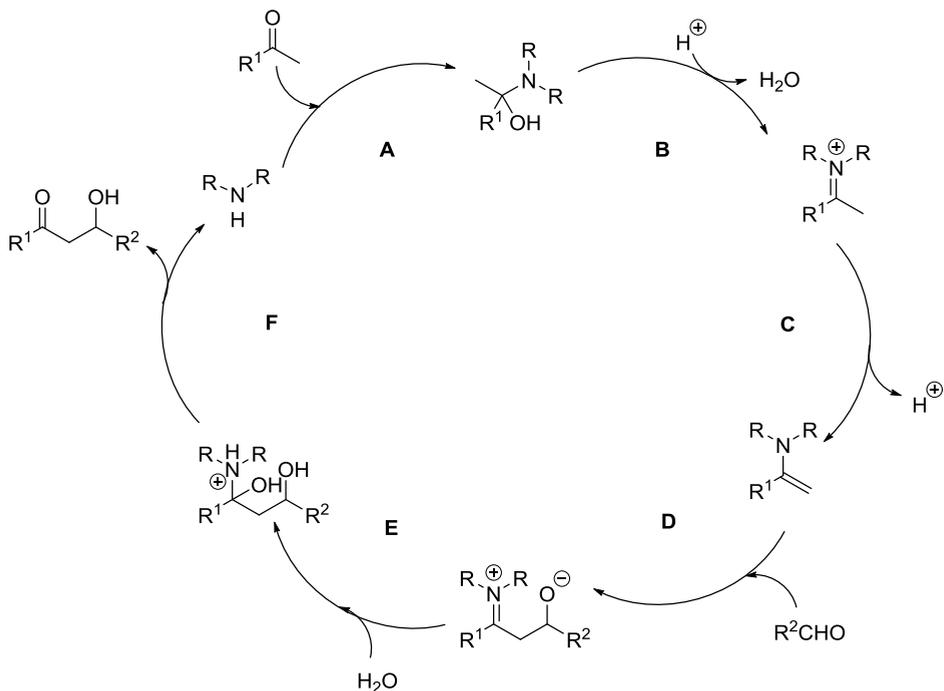
Por esta razón, la gran mayoría de adiciones directas y de Mukaiyama descritas emplean aldehídos no enolizables. La mayor parte de los métodos utilizados hasta el momento presentan una importante reducción en la eficiencia de la reacción¹⁸⁹ o, incluso, una reactividad nula¹⁹⁰ cuando se emplean aldehídos alifáticos muy enolizables como sustratos de partida. Los autores explican estos resultados, generalmente, debido a reacciones competitivas de autocondensación del aldehído y reacciones de polimerización.

En lo que se refiere a las adiciones aldólicas directas, la mayoría de los estudios más recientes se han realizado utilizando aldehídos no enolizables como electrófilos.¹⁹¹ Así, el desarrollo de métodos eficientes para las reacciones aldólicas cruzadas entre dos aldehídos potencialmente enolizables sigue representando un gran reto. La dificultad reside en la diferenciación por

parte del catalizador entre los aldehídos según el papel que jueguen en la reacción como componente nucleofílico o electrofílico, de lo contrario podrían obtenerse dos productos de reacción aldólica cruzada y dos de autocondensación.

Entre las estrategias más extendidas para resolver el empleo de aldehídos parcialmente enolizables en reacciones de Mukaiyama o aldólicas directas está la aproximación organocatalítica, que consiste en la utilización de moléculas orgánicas pequeñas como catalizadores (*organocatálisis*). Las más utilizadas son aminas que mimetizan a las aldolasas, enzimas existentes en la naturaleza. Su forma de actuación procede a través del ciclo catalítico descrito en el Esquema II.1.22. En primer lugar, se produce la formación de carbinolamina (A) que evoluciona por pérdida de agua a ión iminio (B) y al intermedio de enamina (C). Tanto la generación de la enamina como el posterior paso de formación del enlace C-C (D) son los pasos limitantes. La adición de agua produce una nueva carbinolamina (E) y su fragmentación (F) cierra el ciclo catalítico.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



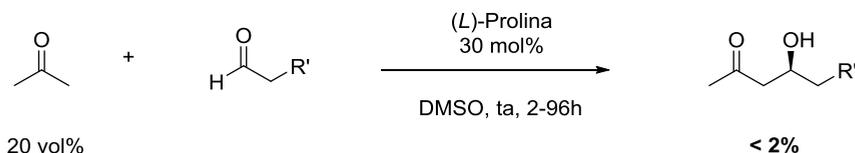
Esquema II.1.22. Ciclo catalítico general en las reacciones organocatalíticas.

En el caso de las adiciones cruzadas directas entre dos aldehídos distintos, MacMillan y colaboradores describieron un método efectivo utilizando L-Prolina como catalizador (Esquema II.1.23).¹⁹² Tradicionalmente, el acoplamiento entre dos aldehídos no equivalentes había sido un reto sintético en cuanto a la facilidad de los aldehídos a polimerizar bajo condiciones de catálisis metálica y, también, en lo referente a la selectividad de cada aldehído a reaccionar como dador nucleofílico y como aceptor electrofílico. La principal característica que presenta este trabajo es que el aldehído dador y el aceptor son enolizables pero aun así obtienen un único regioisómero del producto. Para conseguir evitar la autocondensación del aldehído dador, adicionan éste mediante una bomba de adición lenta sobre una disolución en DMF del aldehído aceptor en presencia del catalizador.



Esquema II.1.23. Dimerización aldólica de propionaldehído catalizada por L-Prolina.

Otras reacciones organocatalíticas descritas en la literatura utilizan un gran exceso de la cetona o componente nucleofílico a reaccionar, en lugar de la adición lenta del aldehído, para poder mejorar los rendimientos en la reacción (Esquema II.1.24).¹⁹³

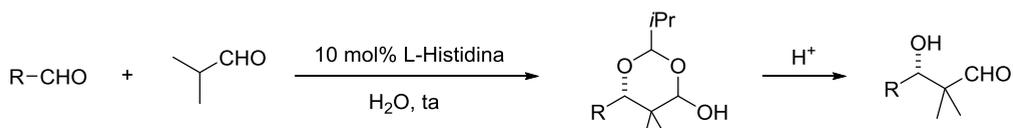


Esquema II.1.24. Ejemplo de reacciones organocatalíticas que emplean un gran exceso del componente nucleofílico.

Después de las primeras descripciones de reacciones cruzadas aldólicas entre aldehídos enolizables catalizadas por Prolina,^{194,195} se han descrito metodologías empleando derivados de prolina,¹⁹⁶ imidazolidonas quirales,¹⁹⁷ 1,2-diaminas quirales,¹⁹⁸ y sulfonamidas quirales.¹⁹⁹

Aunque estas transformaciones son procesos altamente enantioselectivos, hay problemas que no han podido ser resueltos. Debido a la inestabilidad del intermedio enamina,²⁰⁰ los aldehídos enolizables ramificados en la posición α reaccionan exclusivamente como componentes carbonílicos (aceptor electrofílico). Sin embargo, los aldehídos enolizables no ramificados en α pueden reaccionar actuando como componentes carbonílicos electrofílicos o componentes enólicos nucleofílicos. Teniendo en cuenta esto, Mahwald y colaboradores describieron la adición aldólica cruzada catalizada por L-Histidina de aldehídos enolizables (Esquema II.1.25).²⁰¹

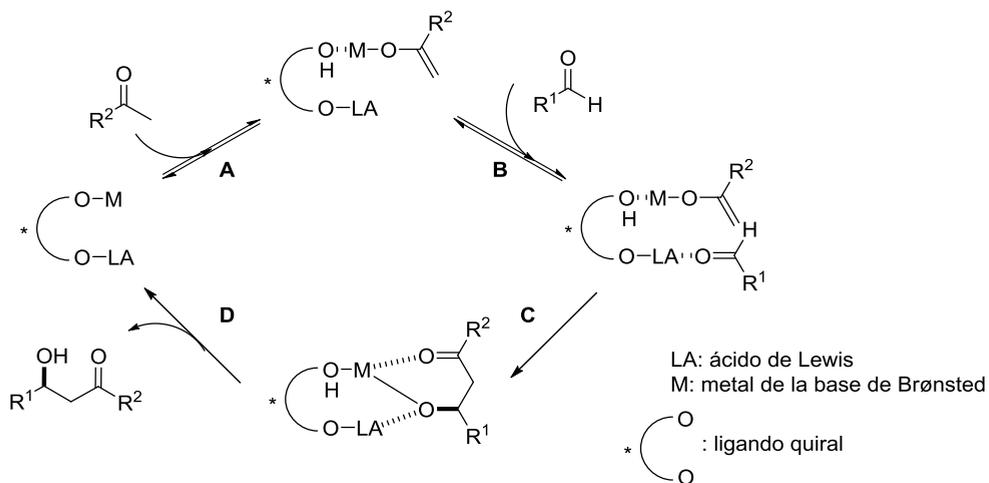
II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.25. Adición aldólica de isobutiraldehído a aldehídos enolizables catalizada por L-Histidina.

Así, por mediación de la Histidina, los aldehídos electrónicamente ricos sustituidos en α reaccionaban exclusivamente como nucleófilos y los electrónicamente pobres como electrófilos.

Otra alternativa empleada en las reacciones aldólicas directas cruzadas cetona/aldehído alifático parcialmente enolizable es la utilización de catalizadores heterobimetálicos.²⁰² Estos catalizadores presentan un modo de acción cooperativo análogo a la química enzimática, donde las aldolasas DHAP son ejemplos característicos. El mecanismo de estas reacciones aldólicas catalizadas por enzimas comprende la co-catálisis con un catión Zn^{+2} y un grupo funcional metálico básico en el sitio activo de la enzima. Éste último abstrae un protón del compuesto carbonílico (**A**) mientras que el ácido de Lewis actúa activando el otro compuesto carbonílico (**B**) para dar la reacción aldólica (**C**) y liberar el producto de adición (**D**) (Esquema II.1.26).

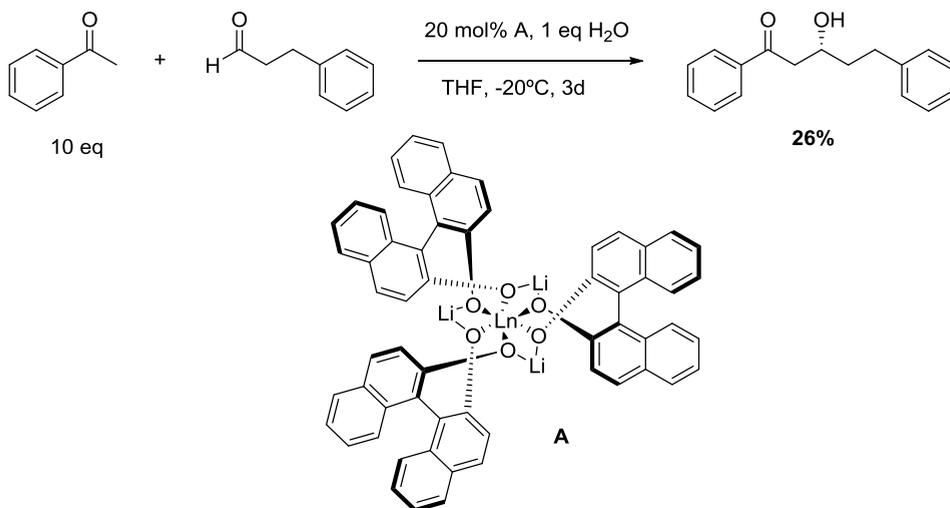


Esquema II.1.26. Mecanismo de reacción empleando una doble activación por parte del catalizador tipo *aldolasa*.

Estas aldolasas, por tanto, actúan como catalizadores multifuncionales utilizando su acidez de Lewis y basicidad de Brønsted.

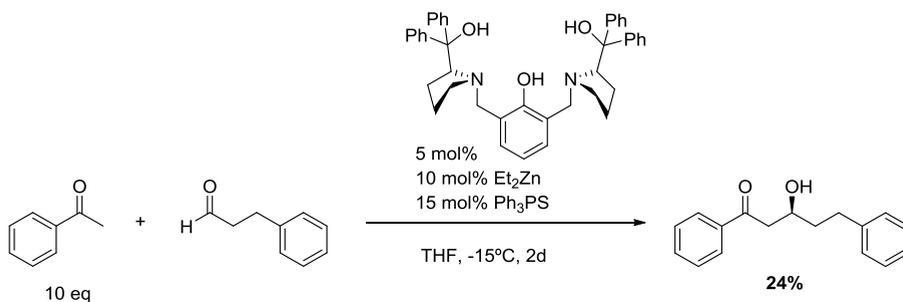
Shibasaki y colaboradores, basándose en este tipo de enzimas, desarrollaron complejos heterobimetálicos de Ln y La utilizando un gran exceso de cetona y obteniendo resultados pobres para aldehídos enolizables (Esquema II.1.27).

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.27. Utilización de complejos heterobimetálicos con aldehídos enolizables.

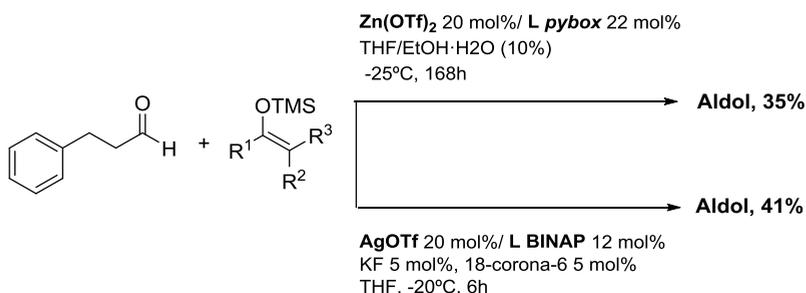
En la misma dirección, en el grupo de Trost se desarrollaron una serie de ligandos semi-corona que en conjunto con dietilzinc y exceso de la cetona de partida catalizaban la reacción.^{202c} Sin embargo, nuevamente los resultados con aldehídos enolizables fueron ineficientes, como se ilustra en la reacción de la acetofenona con el hidrocinamaldehído (Esquema II.1.28).



Esquema II.1.28. Ligandos de tipo semi-corona como cocatalizadores con aldehídos enolizables.

Reacciones de Mukaiyama empleando aldehídos enolizables como electrófilos

En cuanto a la reacción de Mukaiyama entre un aldehído enolizable y un silil éter de cetona, se han descrito reacciones catalizadas por ácidos de Lewis como $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ o AgOTf junto con ligandos quirales de tipo *pybox* y BINAP respectivamente (Esquema II.1.29).^{189c,190g} Estas metodologías proporcionan buenos rendimientos con aldehídos aromáticos pero se produce una significativa pérdida de eficacia cuando se aplican a aldehídos alifáticos parcialmente enolizables.

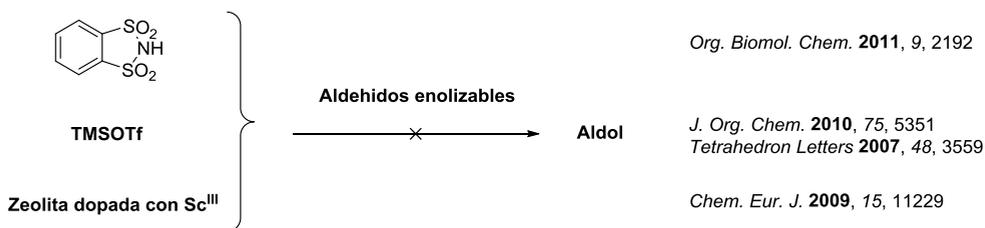


Esquema II.1.29. Ejemplos de reacciones de Mukaiyama catalizadas por ácido de Lewis con aldehídos enolizables.

De hecho, para aldehídos alifáticos con mayor tendencia a la enolización se requieren condiciones especiales de reacción. Los autores argumentan que es debido a una menor reactividad por parte de dichos aldehídos.

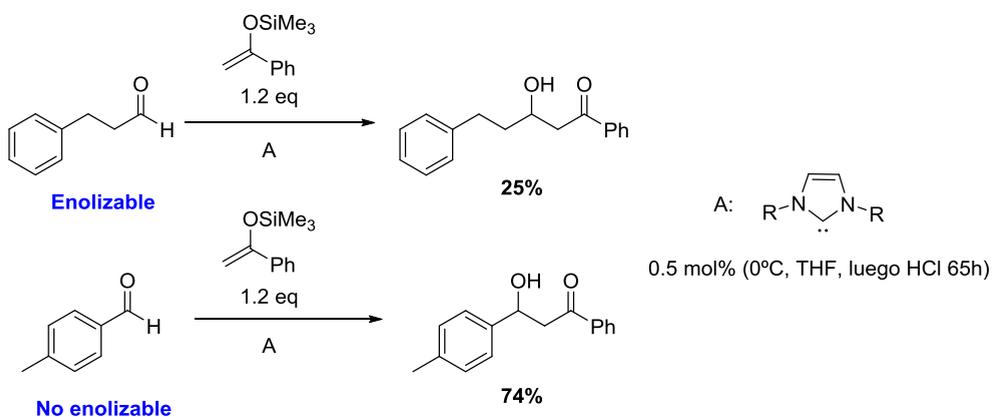
También se ha analizado la catálisis utilizando TMSOTf ^{190a,f}, ácidos de Brønsted de tipo imida^{189a} e incluso catalizadores heterogéneos de tipo zeolita,^{190c} todas ellas dando insatisfactorios o nulos resultados (Esquema II.1.30).

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.30. Estrategias catalíticas que han fallado en las reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables.

El empleo de carbenos N-heterocíclicos ha sido explorado también en estas transformaciones, ya que actúan activando el enlace Si-O y, por tanto, catalizan la adición de Mukaiyama. En este caso, los rendimientos varían en el rango de aceptables a buenos con aldehídos aromáticos pero, sin embargo, al emplear aldehídos enolizables descienden drásticamente los rendimientos de estas transformaciones (Esquema II.1.31).^{189b}



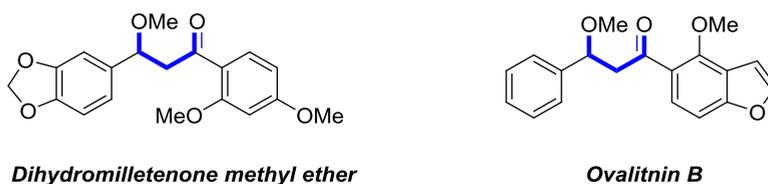
Esquema II.1.31. Reacciones de Mukaiyama catalizadas por carbenos N-heterocíclicos.

De esta forma, el uso de aldehídos conteniendo hidrógenos ácidos en α al carbonilo como sustratos de partida, normalmente requiere sistemas catalíticos no comerciales comparativamente más sofisticados²⁰³ o características estructurales y/o funcionales especiales en lo referente al aldehído²⁰⁴ o el silil enol éter²⁰⁵.

Estrategias empleadas en las reacciones aldólicas de Mukaiyama con aldehídos enolizables

Una opción, de entre las aproximaciones encaminadas a resolver las limitaciones en la obtención de los productos de adición aldólica utilizando aldehídos enolizables, es el empleo de sus correspondientes derivados protegidos, los acetales.²⁰⁶

La reacción de tipo Mukaiyama utilizando acetales da lugar a β -alcoxicetonas. Estos productos son elementos estructurales importantes en síntesis orgánica y se encuentran presentes tanto en compuestos biológicamente activos como en productos naturales (Esquema II.1.32).²⁰⁷

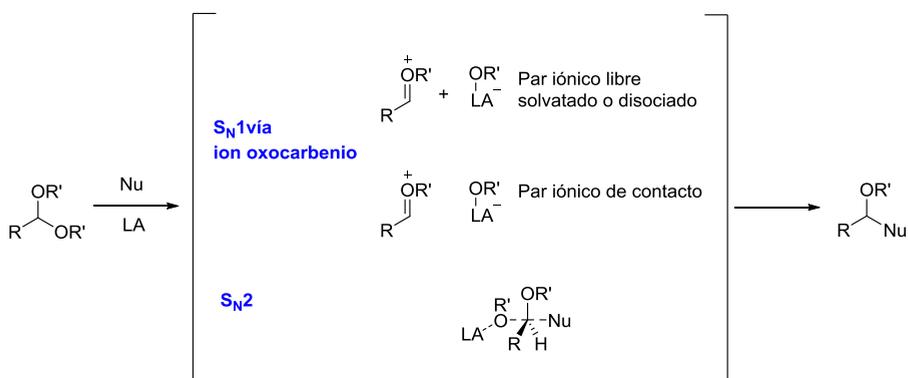


Esquema II.1.32. Ejemplos de productos naturales que contienen en su esqueleto β -alcoxicetonas.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Los acetales son grupos protectores típicos de la función carbonilo así como equivalentes sintéticos del carbonilo. En general, el grupo funcional acetal es estable bajo condiciones neutras y básicas fuertes mientras que en medio claramente ácido puede descomponer o desprotegerse dando lugar al correspondiente compuesto carbonílico. Sin embargo, bajo condiciones ácidas apropiadas, estos grupos protectores pueden ser activados y comportarse como electrófilos fuertes (Esquema II.1.33) pudiendo convertirse en equivalentes sintéticos reactivos del grupo carbonilo.²⁰⁸

En lo que respecta a la activación de acetales, existen dos posibles mecanismos: A) por desplazamiento directo (S_N2) o B) vía ion oxocarbenio (S_N1) (Esquema II.1.33). Los grupos de Denmark,²⁰⁹ Bartlett y Heathcock,²¹⁰ Sammakia,²¹¹ Davies,²¹² y Kobayashi²¹³ han estudiado de forma independiente el mecanismo de las reacciones de sustitución con acetales desde hace tiempo, trabajo que les ha permitido concluir que las reacciones de tipo aldólicas con acetales se producen por un mecanismo de tipo S_N1 en el que interviene el ion oxocarbenio libre.

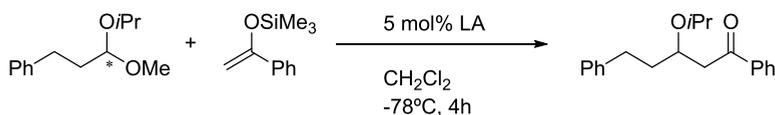


Esquema II.1.33. Posibles mecanismos en las reacciones de sustitución con acetales.

Kobayashi y colaboradores, realizaron una serie de reacciones con acetales quirales y varios ácidos de Lewis comprobando que la β -alcoxicetona correspondiente en cada caso era completamente racémica (Tabla II.1.3).²¹³

Por tanto, los resultados experimentales sugieren que las reacciones de sustitución de acetales con nucleófilos de silicio catalizadas por ácido de Lewis transcurren a través del intermedio ion oxocarbenio solvatado o disociado, es decir, a través de un mecanismo unimolecular de tipo S_N1 (Esquema II.1.33).

Tabla II.1.3. Reacción de tipo Mukaiyama con un acetal quiral y varios ácidos de Lewis.



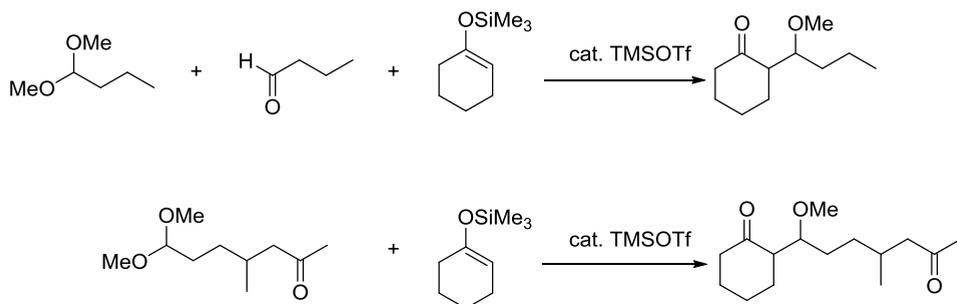
Disolvente	Ácido de Lewis	Rendimiento (%)	ee (%)
CH ₂ Cl ₂	Me ₃ SiOTf	78	0
CH ₂ Cl ₂	RuCl ₃	73	0
CH ₂ Cl ₂	FeCl ₃	84	0
CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄	46	0
CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄ ^a	78	0
CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	0	-
CH ₂ Cl ₂	SnCl ₄	43	0
Tolueno	Me ₃ SiOTf	40	0
THF	Me ₃ SiOTf	55	0

^a Se utilizó 50 mol% de catalizador.

El hecho de que intervenga el intermedio de ion oxocarbenio hace más reactivo al acetal frente a la adición de un nucleófilo en comparación con el carbonilo del aldehído activado por un ácido de Lewis. Así, en experimentos competitivos entre aldehídos o cetonas y acetales realizados por varios grupos

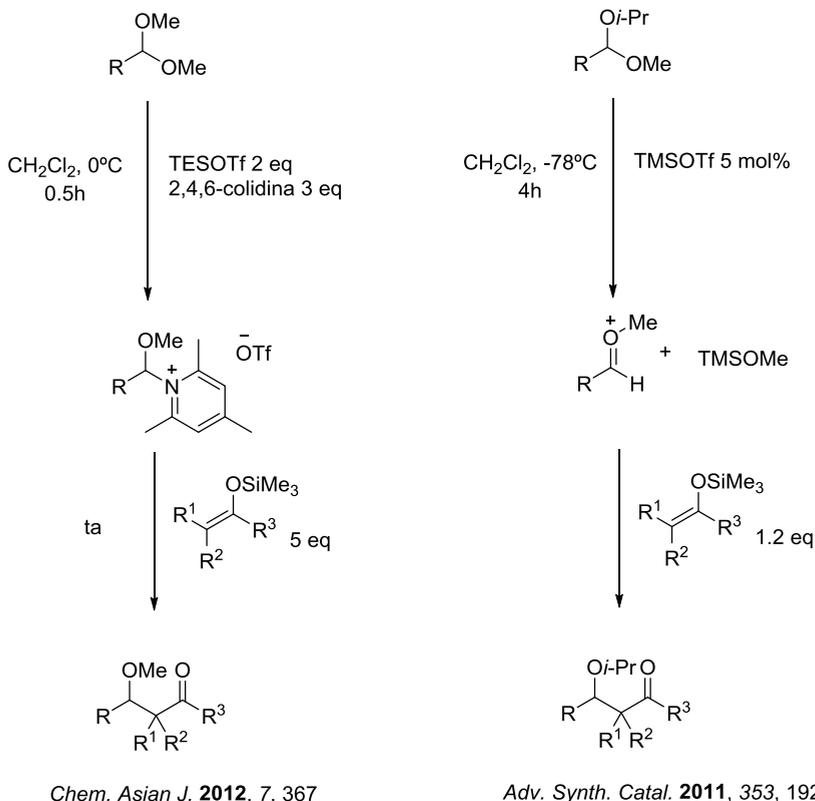
II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

de investigación, se observa una selectividad marcada hacia los acetales (Esquema II.1.34).^{208,214}



Esquema II.1.34. Selectividad en las reacciones de adición a acetales frente aldehídos o cetonas.

Desde los trabajos de Mukaiyama y Murakami,^{206g} que describieron las primeras reacciones de tipo aldólicas de acetales con silil enol éteres utilizando cantidades estequiométricas de TiCl_4 , se han descrito numerosos métodos mediados por ácido para reacciones de formación de enlaces C-C utilizando acetales.²¹⁵ Así, para generar el ion oxonio correspondiente se han utilizado condiciones ácidas con una gran variedad de ácidos de Lewis como TMSOTf, TiCl_4 , SnCl_4 , o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y, también, condiciones básicas débiles (exceso de 2,4,6-colidina sobre TESOTf). (Esquema II.1.35).^{213,216}

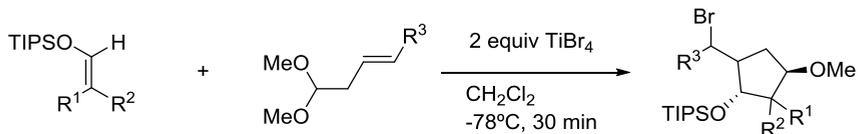


Esquema II.1.35. Ejemplos de reacciones de Mukaiyama con acetales.

Aunque el empleo de acetales para las reacciones de Mukaiyama da lugar generalmente a buenos rendimientos, requiere el uso de ácidos de Lewis fuertes, condiciones estrictamente anhidras y temperaturas muy bajas (normalmente -78°C) debido a que el intermedio ion oxonio generado es inestable en condiciones ácidas y muy reactivo frente a la hidrólisis.

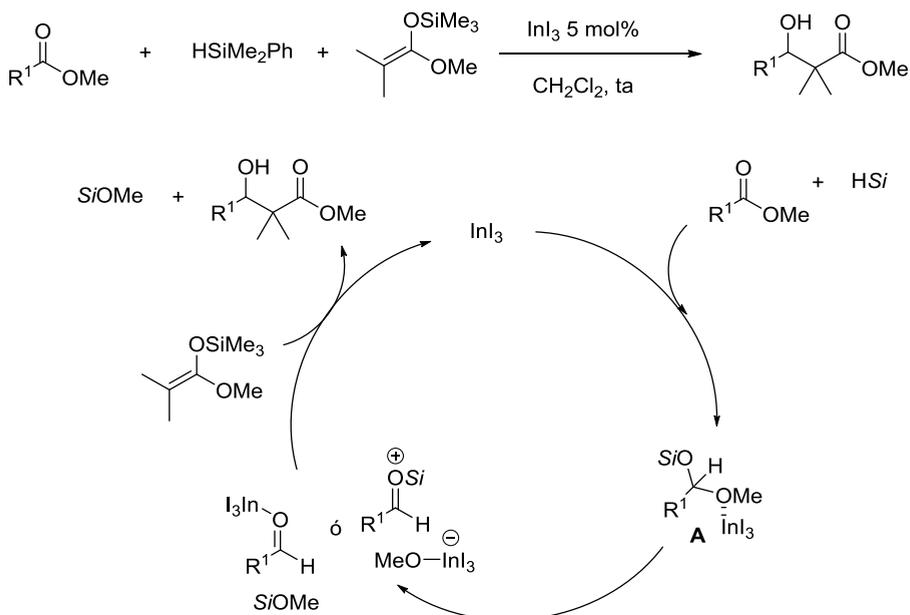
Así por ejemplo, en otra estrategia mediada por ácido de Lewis, utilizaron TiBr_4 sobreestequiométrico o $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PPh}_3)_2]\text{OTf}$ como precatalizador activado por hidrógeno a 70°C (Esquema II.1.36).²¹⁷

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



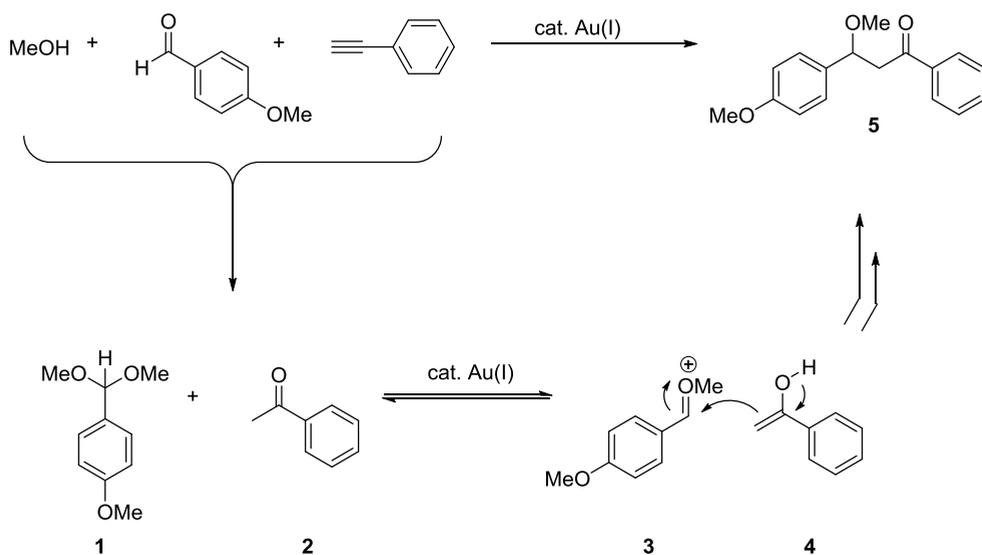
Esquema II.1.36. Ejemplo de reacción de Mukaiyama con acetales utilizando TiBr_4 sobreestequiométrico.

Otra alternativa descrita en las reacciones de Mukaiyama consiste en el uso de ésteres junto hidrosilanos en lugar de aldehídos y catálisis de InI_3 .²¹⁸ El mecanismo está basado en la hidrosililación de éster mediada por InI_3 , dando lugar a un acetal intermedio **A** que reacciona con el silil enol éter (Esquema II.1.37).



Esquema II.1.37. Empleo de ésteres en lugar de aldehídos en reacciones de Mukaiyama.

También se ha empleado la catálisis con oro para la síntesis de β -alcoxicetonas.²¹⁹ La estrategia empleada por Schultz, Wolfe y colaboradores se basa en una reacción multicomponente entre aldehídos, alquinos y alcoholes (Esquema II.1.38). El esquema mecanístico supone que, en presencia del complejo de Au(I), tiene lugar por un lado la hidratación rápida del alquino para dar lugar a la cetona **2** y por otro la conversión del aldehído en su correspondiente acetal **1**. Seguidamente y aprovechando de nuevo la catálisis de Au(I), el acetal se activa generando el ion oxocarbenio intermedio **3**. Dicho intermedio puede ser capturado por el enol tautómero del alquino hidratado **4** produciéndose así una adición intermolecular para dar lugar a la β -alcoxicetona **5** producto resultante de la transformación.

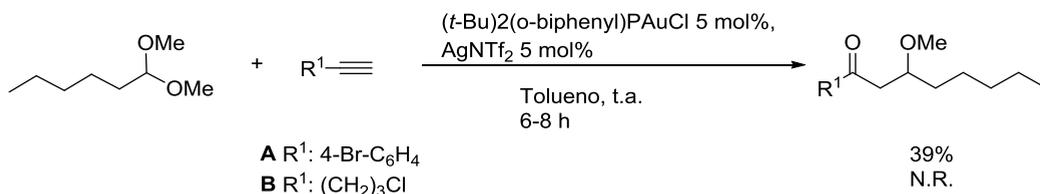


Esquema II.1.38. Síntesis de β -alcoxicetonas catalizada por Au(I) a través de acetales y alquinos.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Esta transformación funciona bien con aldehídos aromáticos o no enolizables, sin embargo, cuando utilizaron aldehídos alifáticos solo observaron la formación de los acetales correspondientes.

Una estrategia similar es la empleada por Hu y colaboradores,^{219b} que a diferencia del método anterior, utilizan como sustratos de partida acetales y alquinos (Esquema II.1.39). Así, se benefician de la activación por parte del oro de las dos funciones, dando lugar a la β -alcoxicetona producto de la adición.



Esquema II.1.39. Síntesis de β -alcoxicetonas catalizada por Au(I) a través de acetales y alquinos.

En ambos casos el desarrollo de la metodología se basa en reacciones con aldehídos (o acetales) aromáticos dando rendimientos variables. Con respecto a acetales alifáticos, los dos únicos resultados reflejados en la publicación empleando el acetal del hexanal (Esquema II.1.39) o bien la reacción se produce con un rendimiento limitado o no reacciona.

A la limitación asociada al empleo de aldehídos enolizables en las reacciones aldólicas de Mukaiyama se suma la necesidad de buscar catalizadores eficientes a la vez que económicos, estables y ecológicos para estas

transformaciones, requisitos que podría cumplir el hierro. En este sentido, el hierro es uno de los metales de transición más barato y menos tóxico, lo que presenta grandes ventajas en el campo de la catálisis homogénea donde la recuperación y reutilización del catalizador junto con las posibles trazas de metal en el producto final son, a menudo, cuestiones difíciles de resolver.

1.4 Catálisis homogénea con hierro

El desarrollo y la aplicación de métodos sintéticos eficientes, selectivos, convenientes y compatibles con el medio ambiente es un aspecto fundamental y deseado dentro de la química orgánica. Con esta premisa se han desarrollado numerosos procesos catalíticos, especialmente procesos catalizados por metales, que juegan un papel fundamental en la síntesis de productos naturales y no naturales.

Aunque una amplia variedad de metales de transición se han utilizado como catalizadores en reacciones orgánicas²²⁰ muchos de ellos derivan de metales pesados o tierras raras y debido a su elevado precio y toxicidad hacen que sus aplicaciones o las posibles mejoras introducidas tengan un valor relativo. Por el contrario, el hierro es uno de los metales más abundantes de la tierra y, por tanto, es uno de los más baratos y compatibles con el medio ambiente. Además, muchas de las sales y complejos basados en hierro son comerciales o están descritos en la literatura.

A pesar de sus ventajas, los catalizadores basados en hierro²²¹ han sido discretamente usados en catálisis orgánica comparados con otros metales de transición, siendo baratos, de fácil acceso, inocuos y estables.

El descubrimiento independiente en 1891 por parte de Mond y Berthelot del complejo de hierro pentacarbonilo significó el comienzo de la química del hierro.²²² Más tarde, otras contribuciones propiciaron la consideración del uso del hierro en catálisis (Pauson y Kealy, ferroceno 1951; Kochi y colaboradores,

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

1971 reacciones de acoplamiento cruzado de reactivos de Grignard con haluros orgánicos).²²³

Actualmente, el aumento creciente de reacciones con cantidades catalíticas de complejos de hierro apunta a un renacimiento de este metal en catálisis.²²⁴

Aspectos generales en la química del hierro

El hierro en estado fundamental tiene una configuración electrónica $[\text{Ar}]4s^03d^8$, siendo +2 y +3 sus estados de oxidación más comunes. Aunque los estados de oxidación +6, 0, -1 y -2 también son accesibles.

El hierro(II) es un catión que se comporta como un ácido de Lewis de fuerza intermedia. Tiene como configuración electrónica $[\text{Ar}] 3d^6$, encontrándose los seis electrones de la capa de valencia situados en orbitales tipo d. Se conocen los cuatro halogenuros tanto anhidros como hidratados. Forma también sales con casi todos los aniones estables, obteniéndose como sustancias hidratadas de color verde. La hidrólisis de las sales de hierro(II), al contrario que en el caso del Fe(III) que se da con mucha extensión y produce disoluciones ácidas, casi no se observa. Cuando se añaden aniones carbonato (CO_3^{-2}) sobre una disolución acuosa de Fe(II), se observa la formación del precipitado $\text{Fe}(\text{HCO}_3)^2$ y no se observa formación de CO_2 lo que nos confirma el carácter poco ácido de las disoluciones del hierro en este estado de oxidación.

El hierro(II) forma numerosos complejos sobre todo con ligandos fuertes como aminas, porfirinas y cianuro, siendo la mayor parte de los cuales de geometría octaédrica. Se conocen muchos complejos estables de hierro(II) en solución acuosa con aminas quelantes actuando como ligandos.

El hierro(III) es un catión con una configuración $3d^5$ y por tanto tiene una especial estabilidad, ya que los cinco electrones desapareados situados en orbitales 3d presentan una configuración de capa electrónica semillena. Por ello, el estado de oxidación (III) es el más común en el hierro. Debido a su alta

carga y pequeño tamaño, se comporta como un ácido duro de Lewis y forma compuestos de carácter iónico que se hidrolizan más fácilmente en agua que los compuestos de hierro(II).

El hierro(III) forma sales con casi todos los aniones, excepto con los que son demasiado reductores, como el yoduro (I^-) con los que da reacciones tipo redox. En disolución acuosa el hierro(III) se encuentra en forma de catión complejo $Fe(H_2O)_6^{+3}$. La hidrólisis sucesiva de este catión complejo va generando en el medio protones junto con especies del tipo $[Fe(H_2O)_6-n(OH)_n]^{3-n}$.

El hierro(III) forma gran número de complejos catiónicos, neutros y aniónicos, siendo la mayoría de ellos octaédricos, aunque se conocen algunos complejos tetraédricos como el anión $[FeCl_4]^-$. El ion hidratado $Fe(H_2O)_6^{+3}$, se combina con OH^- , F^- , Cl^- , CN^- , SCN^- , N_3^- , $C_2O_4^{2-}$ y otros aniones para formar diversos complejos de coordinación. En solución acuosa no se conocen complejos aminados de hierro(III) ya que este tiene más afinidad por ligandos O-dadores (agua) que por ligandos N-dadores (aminas). Sin embargo, sí que se forman complejos con ligandos N-dadores multiquelantes tales como EDTA, 2,2'-dipiridilo, N,N'-etilendiamina, N,N'-tetrametiletildiamina y 1,10-fenantrolina entre otros.

El hierro como catalizador

La aplicación más importante a escala industrial de un catalizador de hierro es la obtención de amoníaco mediante el proceso Haber-Bosch, que consiste en la reacción directa entre nitrógeno e hidrógeno donde se usa un óxido de hierro mixto como uno de los catalizadores. El proceso genera más de 100 millones de toneladas de fertilizantes nitrogenados al año y representa alrededor del 8.3% del consumo total de energía mundial anual.

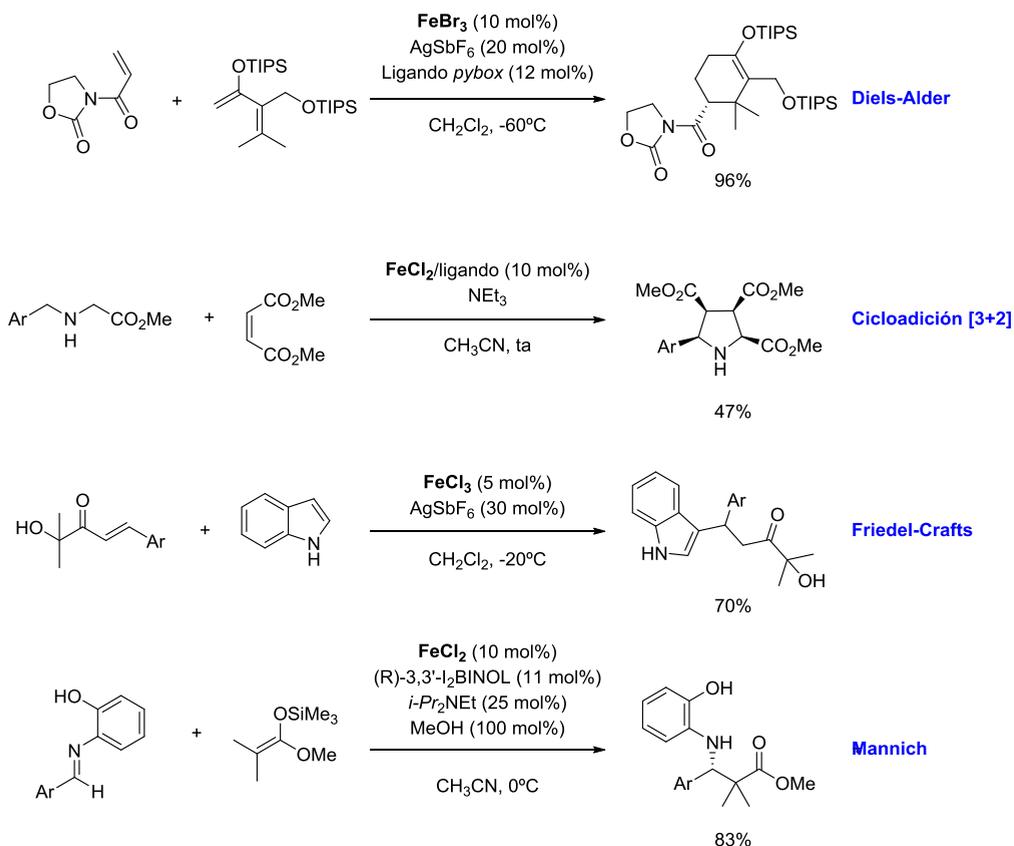
II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

La utilización del hierro como catalizador permite trabajar dentro de los límites de una química sostenible y respetuosa con el medio ambiente. Por tanto, el uso de hierro en reacciones que se llevan a cabo con otros metales mucho más tóxicos y caros es de interés.

Dos características de los compuestos de hierro que lo diferencian de varios de los metales nobles es la facilidad para el cambio en el estado de oxidación y su presencia en organismos vivos, lo que permite el estudio de procesos biomiméticos. Esto, junto a su acusado carácter ácido de Lewis, sobre todo en el caso del hierro(III), hace que sus compuestos sean muy versátiles catalíticamente.

Los principales usos del hierro en catálisis orgánica están relacionados con reacciones de transferencia de hidruro u oxígeno aunque también se han llevado a cabo reacciones de transferencia de carbenos, nitrenos y carbaniones.²²⁵ Sin embargo, este tipo de transformaciones de mayor carácter redox quedan fuera del contexto del empleo del metal en la presente memoria.

Un aspecto importante dentro de la química del hierro se relaciona con su carácter de ácido de Lewis. De hecho, el hierro(III) y hierro(II) han sido utilizados ampliamente como ácidos de Lewis en la generación de carbocationes, radicales y en la activación de sustratos electrofílicos.²²⁶ En este sentido, las sales de hierro se han empleado como catalizadores eficientes en reacciones de Diels-Alder,²²⁷ ciclaciones 1,3-dipolares,²²⁸ reacciones de Friedel-Craft²²⁹ o adiciones de Mannich entre otras (Esquema II.1.40).²³⁰



Esquema II.1.40. Ejemplos de aplicaciones de las sales de hierro en catálisis orgánica.

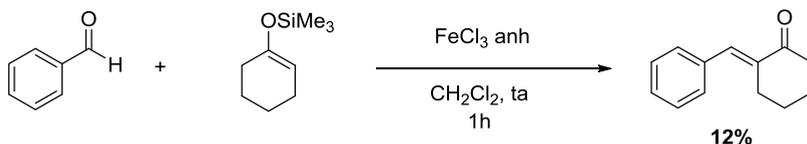
1.5 Reacciones de Mukaiyama catalizadas por hierro

Sorprendentemente, aunque las reacciones aldólicas de Mukaiyama están catalizadas tradicionalmente por ácidos de Lewis, hay muy pocos ejemplos del empleo de catalizadores de hierro para estas transformaciones.²³¹⁻²³⁹

En los inicios de la reacción, Mukaiyama y colaboradores ensayaron varias sales metálicas entre ellas el FeCl_3 anhidro.²³² Aunque se emplearon cantidades estequiométricas de esta sal en la adición del silil enol éter

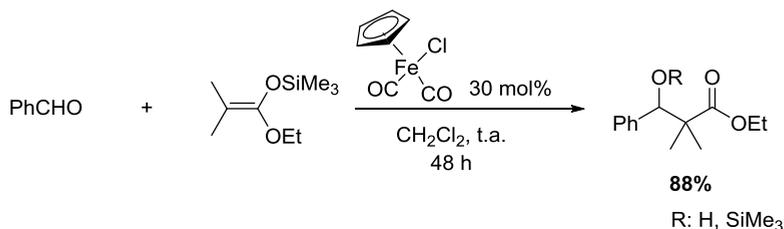
II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

derivado de la ciclohexanona al benzaldehído, en dicha transformación únicamente se obtuvieron cantidades mínimas (12%) del producto de eliminación (Esquema II.1.41).



Esquema II.1.41. Reacción de Mukaiyama catalizada por FeCl_3 anhidro.

En 1989, Colombo y colaboradores describieron los ciclopentadienil dicarbonil haluros de hierro como catalizadores eficientes para la adición de acetales de cetena a aldehídos (Esquema II.1.42).²³³

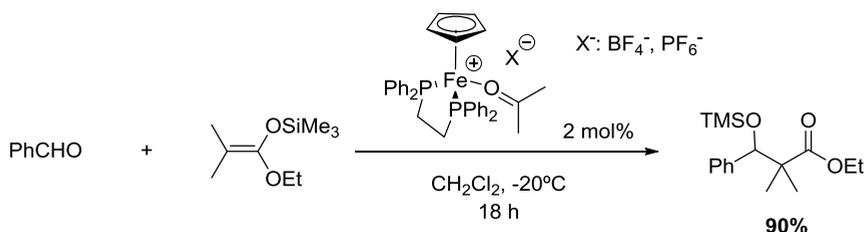


Esquema II.1.42. Utilización de complejos de haluros de hierro para catálisis en reacciones de Mukaiyama.

La metodología descrita consiste en la adición de 0,3 equivalentes del complejo de hierro en 3 porciones durante 48 horas. Con este procedimiento, obtienen mezclas de siloxi e hidroxí ésteres como productos empleando aldehídos aromáticos en general. Prueban también un aldehído alifático, 3-metilbutanal, obteniendo un resultado aceptable de la mezcla de ésteres (68%).

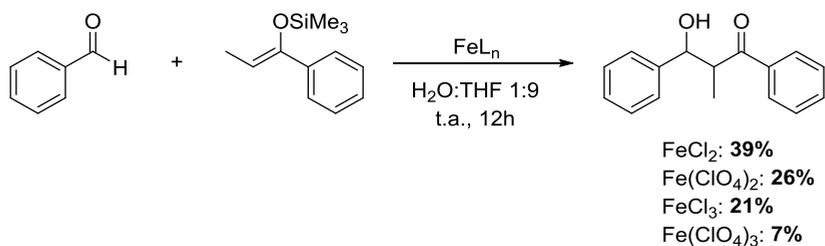
Tres años más tarde, Reetz y colaboradores propusieron una reacción similar utilizando complejos catiónicos de hierro que contenían ligandos

ciclopentadienilo y difosfina (Esquema II.1.43).²³⁴ En este trabajo presentan únicamente resultados de la reacción con el benzaldehído y varios silil enol éteres de cetena.



Esquema II.1.43. Complejos catiónicos de hierro en catálisis de reacciones de Mukaiyama.

Más tarde, el grupo de Kobayashi estudió una gran variedad de ácidos de Lewis basados en sales de metales de transición, entre las que se exploraron cloruros y percloratos de Fe(II) y Fe(III) (Esquema II.1.44).²³⁵ Los resultados de la reacción del benzaldehído con estas sales fueron en general ineficientes siendo la reacción con FeCl_2 la transformación más aceptable con un 39% de rendimiento.

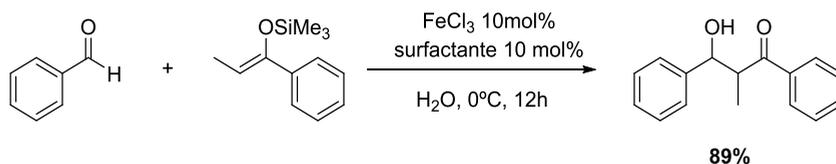


Esquema II.1.44. Resultados de Kobayashi con distintas sales de hierro para la reacción de Mukaiyama del benzaldehído con el silil enol éter de la 1-fenilpropanona.

Sin embargo, en 2004 este mismo equipo logró mejorar su propuesta llevando a cabo una catálisis en H_2O utilizando surfactantes aniónicos en combinación

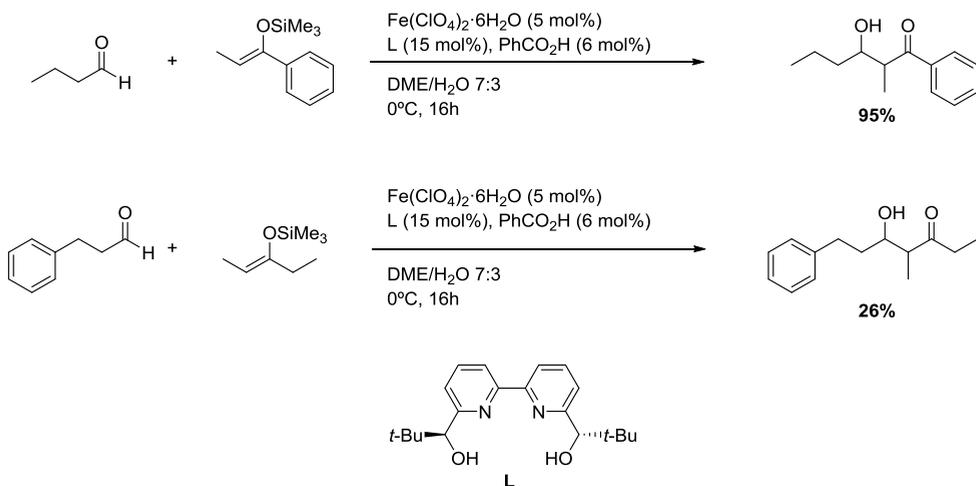
II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

con FeCl_3 como catalizador de la reacción de adición (Esquema II.1.45).²³⁶ En dicho trabajo se puede destacar un buen resultado (rendimiento 76%) empleando un aldehído claramente enolizable como es el hidrocinaldehído.



Esquema II.1.45. Catálisis en agua con sales de hierro.

Recientemente, ha sido descrito el uso de complejos de Fe(II) estabilizados con ligandos tipo bipyridina,^{231b} oxazolinofosfina^{231c} o ligandos bidentados bisoxazolina (*pybox*)^{231d} con buenos resultados para la versión asimétrica de este proceso. Entre los ligandos de Fe(II) descritos, únicamente el complejo de Fe(II) -bipyridina proporcionó resultados moderados con aldehídos alifáticos enolizables (Esquema II.1.46).



Esquema II.1.46. Ejemplos de utilización de ligandos de tipo biperidina en catálisis con hierro y aldehídos alifáticos.

Sin embargo, requiere ácido benzoico como aditivo en combinación con el catalizador. La intervención del ácido benzoico hace que se genere un complejo bimetalico con un puente carboxilato μ -oxo, que los autores proponen como la especie catalíticamente activa. El uso de sales de hierro con ácidos de Brønsted ha sido descrito también por otros grupos de investigación.²³⁷

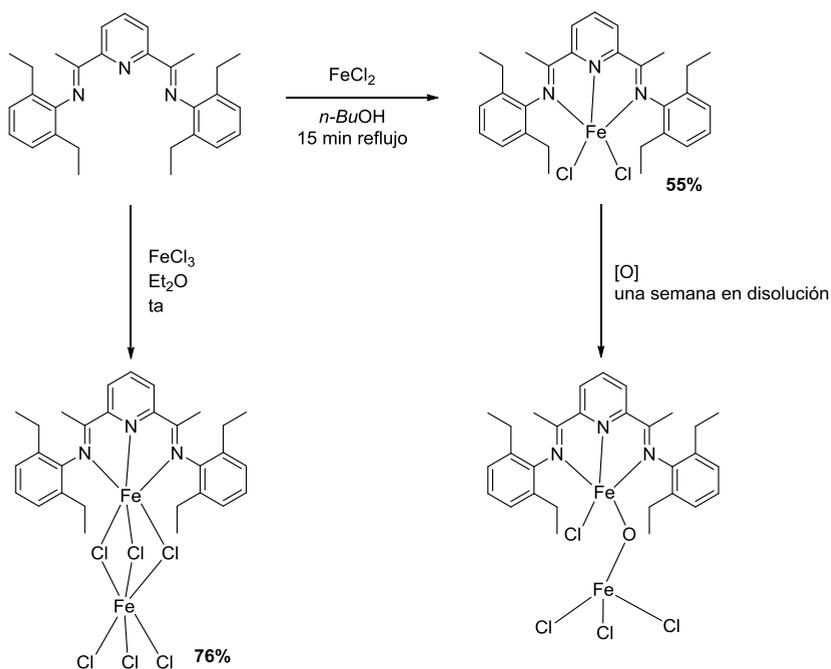
Otro trabajo descrito con el mismo ligando y utilizando ácido benzoico o piridina, dependiendo de la sal de Fe(II) empleada, $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ o $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$, proporcionó mejores resultados con aldehídos alifáticos.^{231b} Sin embargo, el resto de ligandos de Fe(II) descritos dieron resultados insuficientes en la reacción de Mukaiyama con aldehídos saturados o altamente enolizables.

Un inconveniente intrínseco que presentan estos métodos es que necesitan condiciones estrictamente anaeróbicas para prevenir la oxidación de Fe(II) a Fe(III), con la consiguiente pérdida de actividad catalítica. Además de que, en

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

general, las reacciones se llevan a cabo a baja temperatura y en atmósfera inerte de Ar.

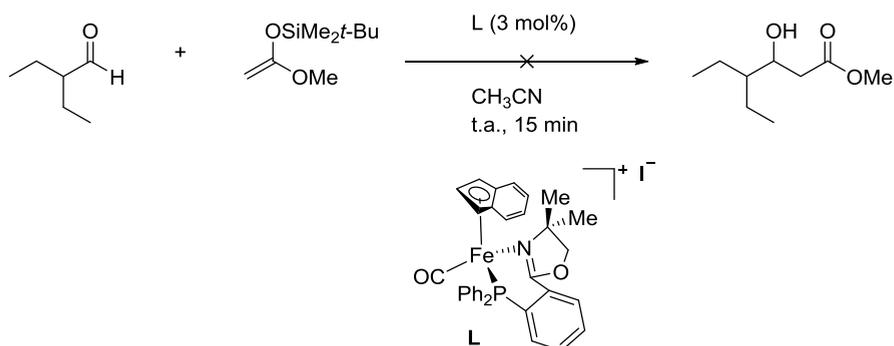
Además, se han estudiado complejos de Fe(II) y Fe(III) con estos ligandos de tipo bis(imino)piridina (Esquema II.1.47).^{231a}



Esquema II.1.47. Preparación de complejos de Fe(II) y Fe(III) con ligandos de tipo bis(imino)piridina.

La utilización de estos complejos requiere, adicionalmente, añadir AgSbF_6 para generar la especie activa por precipitación de AgCl . Sin embargo, la reacción con aldehídos enolizables (por ejemplo heptanal) dio lugar a mezclas multicomponente según evidenció el análisis por $^1\text{H-RMN}$ y los productos de adición de Mukaiyama no se observaron.

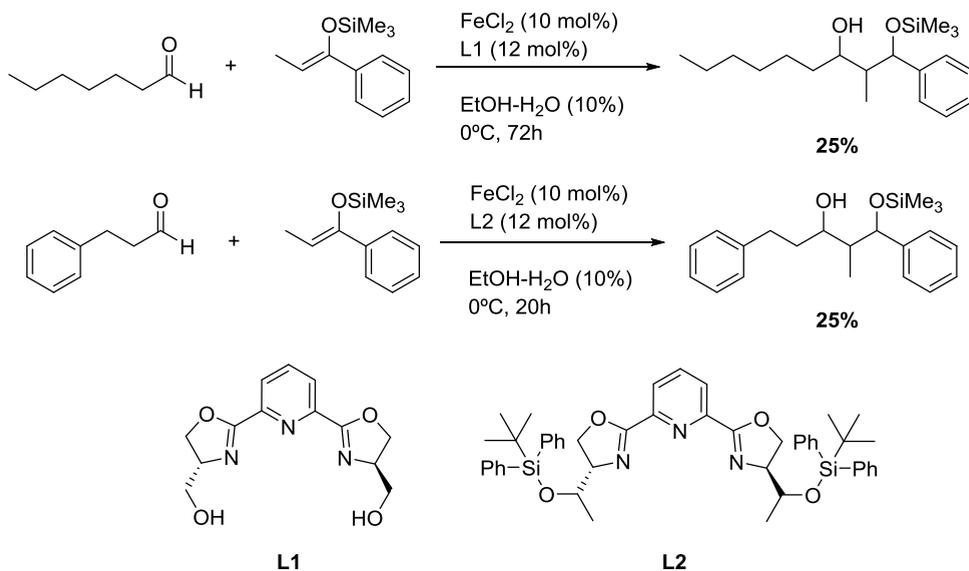
Los complejos de Fe(II) con ligandos oxazolinofosfina probados por el grupo de Bauer y colaboradores también resultaron en bajos o nulos rendimientos de reacción (Esquema II.1.48).^{231c} Con 2-etilbutanal, no obtuvieron el producto esperado pero sí productos secundarios indeterminados. Los autores postulan que dichos productos secundarios pueden deberse a reacciones de eliminación.



Esquema II.1.48. Complejos de Fe(II) con ligandos oxazolinofosfina del grupo de Bauer.

En cuando a ligandos de tipo *pybox*, los resultados descritos por el grupo de Mlynarski con aldehídos alifáticos, como el heptanal o el hidrocinaldehído, tampoco fueron buenos (Esquema II.1.49).^{231d,231e}

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



Esquema II.1.49. Empleo de ligandos de tipo *pybox* con aldehídos alifáticos.

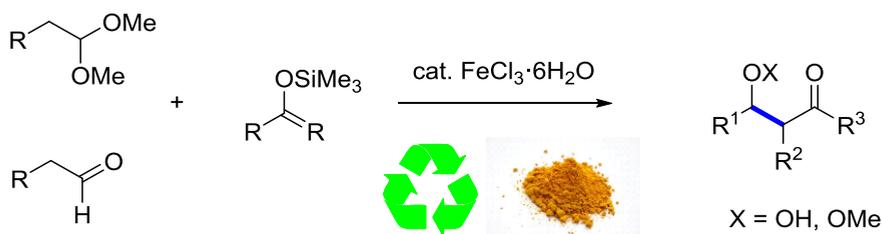
Además, estos dos métodos presentan el mismo inconveniente que los casos de $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ comentados anteriormente y que están asociados al empleo de $\text{Fe}(\text{II})$. El $\text{Fe}(\text{II})$ puede oxidarse a $\text{Fe}(\text{III})$ en contacto con el aire y, por tanto, se deben utilizar tanto disolventes desoxigenados previamente como atmósfera inerte.

Actualmente, la dirección de las líneas de investigación dentro de las reacciones de Mukaiyama es la búsqueda de metales baratos y compatibles con el medio ambiente, que puedan catalizar la reacción de forma tanto eficiente como diastereo- o enantioselectivamente. En este sentido, el desarrollo de las reacciones en disolventes orgánicos acuosos²³⁸ ha abierto la posibilidad de utilizar catalizadores compatibles con el agua como, por ejemplo, FeCl_3 o $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.²³⁹ No obstante, hasta el momento, su aplicación se encuentra generalmente centrada en aldehídos aromáticos o sin protones enolizables en α al carbonilo.

II.2 Objetivos

En relación con la segunda sección del capítulo anterior donde se pone de manifiesto la posibilidad de reacción intramolecular entre las funciones acetal y éter de enol en presencia de un catalizador, en este capítulo se analiza una versión intermolecular de reacción con este tipo de componentes y, concretamente, en reacciones de tipo Mukaiyama. En particular, se aborda el estudio sobre acetales y aldehídos enolizables ya que constituyen una de las limitaciones que todavía están pendientes en el marco de dicha reacción.

Con base en los antecedentes bibliográficos descritos anteriormente, se decidió ensayar además de complejos de oro, sales de hierro como $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalizadores en la reacción de Mukaiyama-aldol de aldehídos enolizables, debido a su carácter de ácido de Lewis moderado y alta compatibilidad con la presencia de agua y aire.



Esquema II.2.1. Esquema general en las reacciones aldólicas de Mukaiyama catalizadas por tricloruro de hierro hexahidratado.

II.3 Resultados y discusión

Como se ha expuesto a lo largo de la introducción, la limitación asociada a las reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos alifáticos que son proclives a sufrir procesos de enolización, es todavía una cuestión a resolver.

Para abordar este objetivo se escogieron una serie de aldehídos que, en general, por sus características de pKa han dado malos resultados en las reacciones de adición de Mukaiyama con silil enol éteres derivados de cetonas.^{189,190,231} Dichos aldehídos se muestran a continuación en la Figura II.3.1. En el estudio se incluyó también la evaluación de los acetales correspondientes.

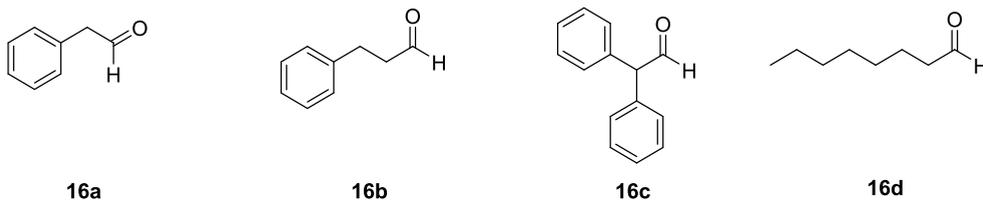


Figura II.3.1. Aldehídos alifáticos enolizables **16** objeto de estudio.

3.1 Uso de acetales de aldehídos enolizables en las reacciones de tipo Mukaiyama

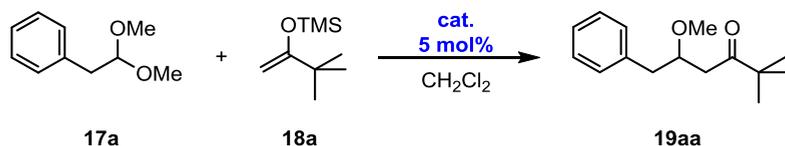
Estudio de la condiciones de reacción en un sustrato modelo

Para comenzar el estudio, se analizaron los acetales derivados de aldehídos enolizables, empleando como sustratos de partida modelo el dimetilacetal de 2-fenilaldehído (**17a**) y el silil enol éter derivado de la pinacolona (**18a**).

La utilización de un 5 mol% de catalizador, 1.1 equiv. del derivado silil enol éter **18a** y una concentración 0.29M en diclorometano con respecto al componente acetal (1equiv.) se adoptaron como condiciones iniciales de reacción. Es importante resaltar que las reacciones se llevaron a cabo sin necesidad de emplear el disolvente anhidro ni destilado ni atmósfera inerte.

En primer lugar, se realizó un experimento de control de la reacción sin catalizador en el que se pudo comprobar que la reacción no tiene lugar en ausencia del mismo recuperándose, por tanto, los reactivos de partida (Tabla II.3.1, entrada 1).

A continuación, se ensayaron distintas sales y complejos de metales de transición con cierto carácter de ácido de Lewis así como ácidos de Brønsted, capaces de abstraer un grupo metoxilo y generar el intermedio ion oxonio. Los resultados obtenidos a través de estos ensayos preliminares se muestran en la Tabla II.3.1.

Tabla II.3.1. Optimización de las condiciones de reacción de la reacción de tipo Mukaiyama entre **17a** y **18a**.^{a,b}

Entrada ^a	Cat.	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	19aa (%)
1	-	25	24	- ^e
2	TfOH	25	4	- ^d
3	TMSOTf	25	20	- ^d
4	I ₂	25	1	70
5	AgSbF ₆	25	20	≥95
6	[Ag(JohnPhos)(CH ₃ CN)]SbF ₆	25	20	- ^e
7	[Au(IPr)]AgSbF ₆	60	21	90
8	FeCl ₃	25	0.5	93
9	FeCl ₃ ·6H ₂ O	25	0.5	≥95

^aCondiciones de reacción: 1.0 equiv. **17a**, 1.1 equiv. **18a**, 0.05 equiv. (5 mol%) catalizador, CH₂Cl₂ 0.29 M. ^bRendimientos determinados por análisis de ¹H RMN con tetraetilsilano como patrón interno. ^cSe recuperó el acetal de partida y la cetona correspondiente al silil enol éter. ^dSe recuperaron los reactivos de partida desprotegidos en forma del aldehído y la cetona correspondientes. ^eSe recuperaron los reactivos de partida.

La catálisis con un ácido de Brønsted como el ácido triflico (Tabla II.3.1, entrada 2), produjo únicamente la desprotección de los reactivos de partida por hidrólisis dando como productos fenilacetaldehído y pinacolona.

Los ácidos de Lewis de tipo triflato de trimetil sililo, que han sido bastante utilizados para este tipo de transformaciones,^{177,178,190,203,206} no condujeron al

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

producto de adición aldólica de Mukaiyama, sino que en su lugar, se obtuvieron los sustratos de partida hidrolizados en su correspondiente forma de aldehído y cetona (Tabla II.3.1, entrada 3).

También se analizó la catálisis con yodo molecular (I_2) ya que ha sido descrito como un catalizador eficaz en este tipo de transformaciones, con el que se pueden utilizar condiciones neutras.²⁴⁰ En este caso la reacción tuvo lugar generando el aducto de tipo Mukaiyama **19aa** con un rendimiento moderado (Tabla II.3.1, entrada 4).

A continuación se decidió evaluar la capacidad catalítica de las sales de metales de transición del grupo XI, como Ag o Au, en este tipo de transformaciones. Este tipo de sales, aparte de su marcado carácter ácido de Lewis, poseen una considerable oxofilia, pudiendo coordinarse al sustrato acetal y abstraer uno de sus grupos metoxilo dando lugar así el intermedio ion oxocarbenio (Tabla II.3.1, entradas 5-7).²¹⁹ Así, en el caso en el que se empleó la sal de Ag con hexafluoruro de antimonio como contraion, se produjo la reacción dando lugar al producto de forma cuantitativa. La naturaleza de ácido de Lewis tuvo una marcada influencia para este tipo de reacciones. En este sentido, cuando se utilizó en la reacción un complejo de Ag estabilizado con una fosfina dadora (Tabla 1, entrada 6), la transformación no tuvo lugar y se recuperaron intactos los sustratos de partida.

En el caso del Au(I), se ensayó su complejo con el carbeno N-heterocíclico (IPr). La reacción de adición tuvo lugar en 21 horas para dar lugar al compuesto **19aa** con un rendimiento elevado (Tabla II.3.1, entrada 7), sin embargo la transformación necesita más temperatura (60°C) para ser eficaz.

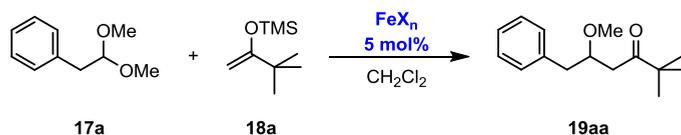
Tal y como ya se indicara en la introducción del presente capítulo, las sales de hierro presentan una serie de ventajas en cuanto a su utilización en la reacción de tipo Mukaiyama, por tanto, se decidió explorar su comportamiento en la reacción modelo entre el acetal **17a** y el silil enol éter **18a**. Así, tanto $FeCl_3$ y

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ mostraron ser capaces de catalizar la reacción en 30 min a temperatura ambiente dando lugar al producto de adición de Mukaiyama con rendimientos excelentes (Tabla II.3.1, entradas 8 y 9). Es oportuno resaltar que la sal de tricloruro de hierro hexahidratada proporciona un rendimiento mejor, aspecto interesante ya que dicha sal es más estable al aire.

A continuación, y dado que las sales de hierro (III) mostraron ser catalizadores adecuados para este tipo de transformaciones, se pasó a evaluar otras sales de Fe(II) y Fe(III) (Tabla II.3.2). Las sales de Fe(III) de acetilacetonato o acetato no fueron catalizadores activos en la presente reacción, recuperándose en todos los casos el acetal **17a** de partida y la pinacolona resultante de la desprotección de **18a**. Sin embargo, la correspondiente sal de perclorato de hierro (III) monohidratada catalizó la reacción obteniéndose el producto **19aa** con un rendimiento aceptable (Tabla II.3.2, entrada 3).

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Tabla II.3.2. Evaluación de la actividad catalítica de distintas sales de hierro.^{a,b}



Entrada	Cat.	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	19aa (%)
1	Fe(acac) ₃	25	24	- ^c
2	Fe(acac) ₃	60	24	- ^c
3	Fe(ClO ₄) ₃ ·H ₂ O	25	4	66
4	Fe(CH ₃ COO) ₃ ^c	25	24	- ^c
5	FeCl ₂ ·4H ₂ O	25	1	90
6	FeCl ₃ ·6H ₂ O	25	0.5	≥95

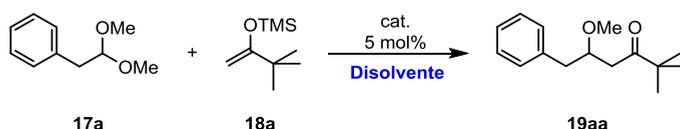
^aCondiciones de reacción: 1.0 equiv. **17a**, 1.1 equiv. **18a**, 0.05 equiv. (5%) catalizador, CH₂Cl₂ 0.29 M. ^bRendimientos determinados por análisis de ¹H RMN con tetraetilsilano como patrón interno. ^cSe recuperó el acetal de partida y la cetona correspondiente al silil enol éter.

Es interesante resaltar, que el cambio en el estado de oxidación, de Fe(II) a Fe(III), de la sal de hierro empleada no conlleva un impacto excesivo en la eficacia de la transformación (Tabla II.3.2, entradas 5-6). Aún así se consideró más apropiado utilizar FeCl₃·6H₂O, ya que la reacción se produce en menos tiempo y con un mayor rendimiento. Además, en general, las sales de Fe(II) son inestables frente a la oxidación y requieren condiciones más estrictas. Por tanto, FeCl₃·6H₂O que es estable, asequible y que no requiere condiciones especiales de reacción se estableció como catalizador para este tipo de reacciones.

Una vez establecido el catalizador, se pasó a estudiar el efecto del uso de otros disolventes descritos en la literatura para este tipo de reacciones.^{189c,213,238} En este sentido, se ensayaron las reacciones en

disolventes orgánicos acuosos, sin embargo, el uso de metanol o mezclas metanol-agua así como el uso de acetato de etilo mostró ser una elección inadecuada para esta transformación. En estos casos la reacción no tuvo lugar y se recuperaron intactos los sustratos de partida (Tabla II.3.3, entradas 1-5).

Tabla II.3.3. Optimización del disolvente.^{a,b}



Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	19aa (%)
1	CH ₃ OH	25	2	- ^c
2	CH ₃ OH	60	12	- ^c
3	CH ₃ OH (10% H ₂ O)	25	6	- ^c
4	CH ₃ OH (10% H ₂ O)	60	22	- ^c
5	CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	25	2	- ^c
6	CH ₃ OCH(CH ₃) ₃	25	14	49
7	CH ₃ OCH(CH ₃) ₃	40	2	42
8 ^d	CH ₃ OCH(CH ₃) ₃	25	2	26 ^c
9	CH ₂ Cl ₂	25	0.5	≥95

^aCondiciones de reacción: 1.0 equiv. **17a**, 1.1 equiv. **18a**, 0.05 equiv. (5%) FeCl₃·6H₂O, disolvente 0.29 M. ^bRendimientos determinados por análisis de ¹H RMN con tetraetilsilano como patrón interno. ^cSe recuperó el acetal de partida y la cetona correspondiente al silil enol éter. ^dSe utilizó 0.1 eq (10%) del catalizador.

La reacción con metil tertbutil éter a temperatura ambiente dió como resultado un 49% del compuesto **19aa** en 14 horas (Tabla II.3.3, entrada 6). Al obtener

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

este resultado relativamente positivo, se decidió forzar las condiciones de reacción aumentando tanto la temperatura (Tabla II.3.3, entrada 7) como la cantidad de catalizador (Tabla II.3.3, entrada 8) para tratar de promover de forma más eficaz la obtención de **19aa**, sin embargo la reacción resultó ser menos favorable.

Por tanto, se establecieron como condiciones óptimas para la reacción el empleo de 1 equiv. de acetal de partida, 1.1 equiv. del correspondiente silil enol éter, 5 mol% de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalizador, temperatura ambiente y diclorometano (0.29M) como disolvente (Tabla II.3.3, entrada 9).

Generalidad de la reacción de tipo Mukaiyama con acetales derivados de aldehídos

Una vez establecidas las mejores condiciones de reacción, se pasó a evaluar la eficacia de la reacción del acetal **17a** derivado del fenil acetaldehído con una serie de sili enol éteres **18** (Figura II.3.2).

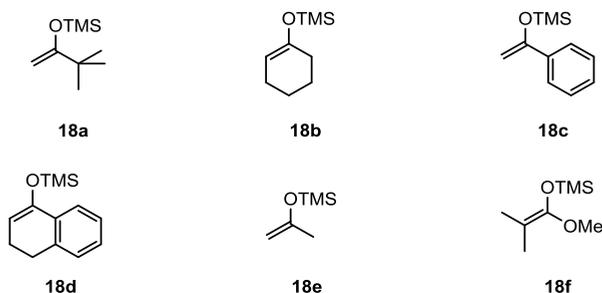


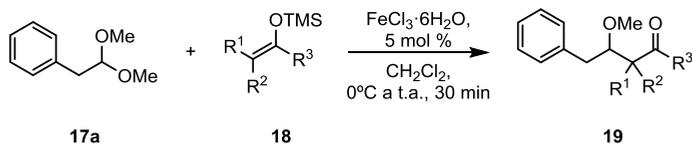
Figura II.3.2. Silil enol éteres **18** empleados.

Los silil enol éteres seleccionados, según las escalas de nucleofilía elaboradas por Mayr y colaboradores,²⁴¹ abarcan un amplio rango de componentes nucleofílicos de Mukaiyama.

En la Tabla II.3.4 se muestran los resultados obtenidos con esta serie de silil enol éteres y el acetal modelo **17a** en las condiciones de reacción optimizadas anteriormente.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Tabla II.3.4. Reacción de tipo Mukaiyama-aldol entre acetal **17a** y silil enol éteres **18** catalizada por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. ^{a,b}



Entrada	Nucleófilo 18	Producto	(%) ^b
1	18a		19aa ≥99
2	18b		19ab ≥99 ^c
3	18c		19ac 97
4	18d		19ad ≥99 ^d
5	18e		19ae 44 ^e
6	18f		19af 71

^a Condiciones de reacción: 1.0 equiv. **17a**, 1.1 equiv. **18a-f**, 0.05 equiv. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 0.29 M, 30 min, t.a.. ^b Rendimientos aislados. ^c Relación *sin:anti* 55:45. ^d Relación *sin:anti* 60:40. ^e Se obtuvo una proporción elevada de acetona que proviene de la desililación de **18e**.

En general, las reacciones fueron bastante eficaces con los rendimientos aislados casi cuantitativos en la mayoría de los casos independientemente de la estructura o el carácter electrónico del reactivo silil enol éter empleado.

El rendimiento obtenido con el silil enol éter derivado de la acetona **18e** fue considerablemente más bajo que con los demás debido a que éste mostró una mayor propensión a la desprotección en las condiciones de reacción (Tabla II.3.4, entrada 5).

En el caso del silil enol éter **18f** (Tabla II.3.4, entrada 6), el rendimiento de producto obtenido también resultó ser más bajo probablemente debido a que el considerable impedimento estérico que presenta contribuye a atenuar su capacidad nucleófila, aún así constituye un resultado comparativamente aceptable.^{213 b}

A continuación, se estudió la influencia de la estructura del acetal en la eficiencia de la reacción. Para ello, se escogieron los acetales derivados de aldehídos enolizables que se muestran en la figura II.3.3.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

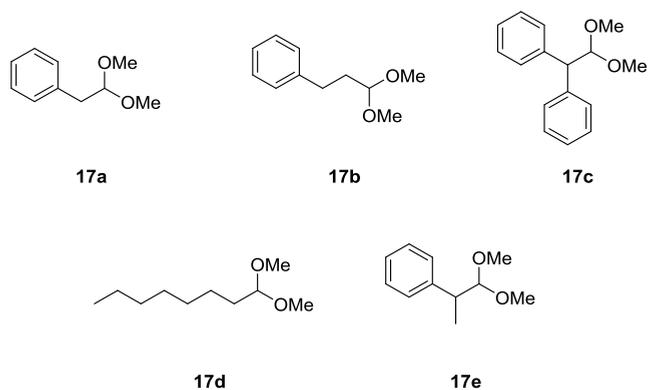
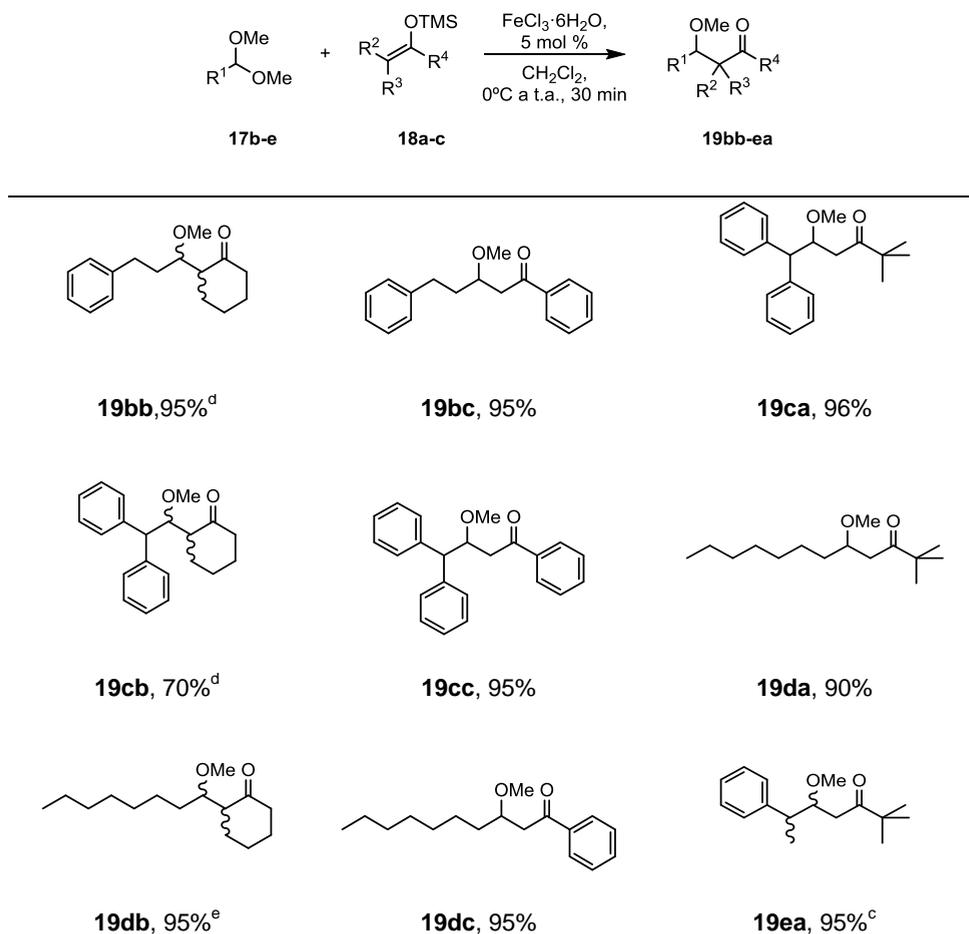


Figura II.3.3. Acetales **17** empleados derivados de aldehídos enolizables.

Se ensayó la reacción de los acetales **17b-e** con una selección de sili enol éteres (**3a-3c**) para dar los correspondientes productos **19** (Tabla II.3.5). En general, los rendimientos obtenidos estuvieron en el rango de satisfactorios a cuantitativos para los sili enol éteres evaluados.

Tabla II.3.5. Comportamiento de los acetales derivados de aldehído **17** en reacciones de tipo Mukaiyama-aldol con silil enol éteres **18** catalizadas por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.^{a,b}



^aCondiciones de reacción: 1.0 equiv. **17b-e**, 1.1 equiv. **18a-c**, 0.05 equiv. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 0.29 M, 30 min, t.a.. ^bRendimientos aislados. ^cRelación *sin: anti* 70:30. ^dRelación *sin: anti* 57:43. ^eRelación *sin:anti* 60:40.

El empleo del acetal **17b** derivado del hidrocinnamaldehído tanto con un enoxisilano alifático cíclico **18b** como con un aromático **3c** dio lugar a las correspondientes β -alcoxicetonas **19bb** y **19bc** con rendimientos cuantitativos

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

(Tabla II.3.5). Estos resultados proporcionan una mejora sustancial, tanto respecto al rendimiento obtenido como a las condiciones de reacción aplicadas.²¹³

Es interesante destacar que los acetales sustituidos en la posición α **17c** y **17e** no experimentaron un descenso en la eficacia de la reacción, sino que condujeron a la obtención de los correspondientes aductos **19** con rendimientos casi cuantitativos en todos los casos ensayados (Tabla II.3.5, compuestos **19ca-cc** y **19ea**).

En el caso del dimetil acetal del octanal **17d**, se obtuvieron rendimientos de los correspondientes productos (Tabla II.3.5, compuestos **19da-dc**) mayores al 90% en todos los casos, siendo un resultado destacable ya que los resultados descritos con aldehídos alifáticos lineales similares, como por ejemplo con el heptanal, son limitados.^{231d,231 e}

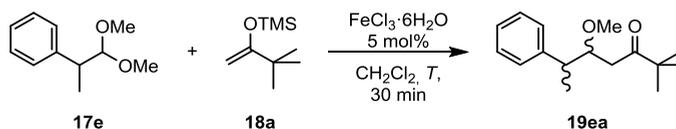
Las β -metoxicetonas **19** son estables bajo las condiciones de reacción establecidas y no dieron lugar a los correspondientes compuestos carbonílicos α,β -insaturados incluso en presencia de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, catalizador de carácter ácido.²⁴²

Otro aspecto a tener en cuenta en este tipo de transformaciones es la diastereoselectividad. En todos los casos predomina, en mayor o menor medida, el diastereoisómero *sin*, con una relación *sin:anti* que varía entre 55:45 y 70:30.

Con el objeto de aumentar la diastereoselección, se realizaron varios ensayos a temperaturas entre -78 y 25 °C y utilizando como modelo la reacción entre el acetal α sustituido **17e** y el silil enol éter **18a** (Tabla II.3.6). Sin embargo, la relación *sin:anti* de los productos se mantuvo constante en todos los ensayos llevados a cabo. Esta observación y el hecho de que la diastereoselectividad que se obtiene en la reacciones es similar a la descrita en reacciones

catalizadas por otros ácidos de Lewis,²⁴³ se ha atribuido en la bibliografía a efectos dipolares, inductivos y estéricos.²⁴⁴

Tabla II.3.6. Efecto de la temperatura en la diastereoselectividad de los productos de la reacción de Mukaiyama-aldol entre **17e** y **18a**.^a



Entrada	Temperatura (°C)	Rendimiento (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c
1	25	≥99	70:30
2	0	≥99	70:30
3	-40	≥99	70:30
4	-78	≥99	71:29

^a Condiciones de reacción: 1.0 equiv. **17e**, 1.1 equiv. **18a**, 0.05 equiv. FeCl₃·6H₂O, CH₂Cl₂ 0.29 M, 30 min. ^b Rendimientos aislados. ^c Relación *sin:anti* determinada por ¹H RMN.

3.2 Uso de aldehídos enolizables en las reacciones de tipo Mukaiyama

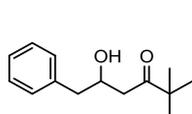
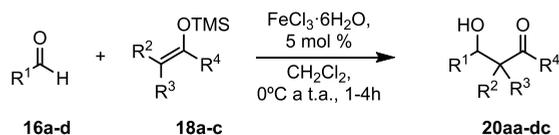
Seguidamente se analizó la reactividad de los correspondientes aldehídos. Los compuestos **16a-16d**, potencialmente enolizables, se eligieron debido a los bajos rendimientos descritos en la literatura para los mismos, en reacciones llevadas a cabo en condiciones clásicas de Mukaiyama^{189,190} (Figura II.3.1). Dichos aldehídos se hicieron reaccionar en las mismas condiciones de reacción previamente empleadas con sus correspondientes acetales **17** frente a una serie de silil enol éteres representativos **18a-18c** (Tabla II.3.7).

En general se observó un descenso en la eficiencia de la reacción en todos los casos en comparación con los resultados con los correspondientes acetales.

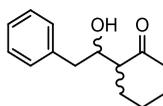
II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Aún así, se obtuvieron rendimientos satisfactorios en la mayoría de los casos utilizando las condiciones de reacción optimizadas previamente (Tabla II.3.7).

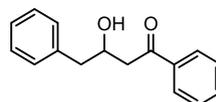
Tabla II.3.7. Aldehídos enolizables **16** en reacciones de tipo Mukaiyama-aldol con silil enol éteres **18** catalizadas por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.^{a,b}



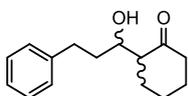
20aa, 88%



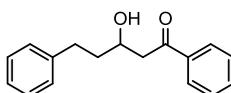
20ab, 50%^{c,d}



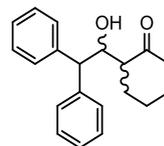
20ac, 83%



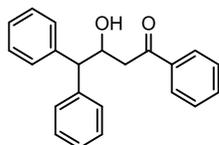
20bb, 69%^d



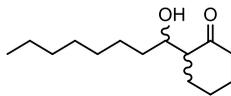
20bc, 41%



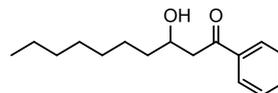
20cb, 89%^e



20cc, 41%^c



20db, 46%^d



20dc, 48%^c

^a Condiciones de reacción: 1.0 equiv. **16a-d**, 1.1 equiv. **18a-c**, 0.05 equiv. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 0.29 M, t.a.. ^b Rendimientos aislados. ^c Se utilizó 0.1 equiv. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. ^d Relación *sin:anti* 55:45. ^e La purificación por cromatografía en columna flash dio lugar a la cetona α,β -insaturada.

Las reacciones de adición de Mukaiyama con el fenilacetaldehído **16a** y silil enol éteres alifáticos y aromáticos (Tabla II.3.7, productos **20aa** y **20ac**) proporcionaron buenos resultados. Sin embargo, la utilización del silil enol éter derivado de la ciclohexanona **18b** con dicho aldehído dio lugar a un rendimiento comparativamente menor (28%) con 0.05 equiv. de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Este ejemplo requirió la adición de 0.1 equiv. de catalizador para lograr un rendimiento aceptable (Tabla II.3.7, **20ab**, 50%).

Los ensayos realizados con el hidrocinaldehído **16b** con los enoxisilanos **18b** y **18c** dieron lugar a rendimientos aceptables de los productos **20bb** y **20bc** respectivamente (Tabla II.3.7), aunque el rendimiento obtenido para la β -hidroxicetona **20bc** fue menor. No obstante, dicho resultado constituye un rendimiento mejorado a lo existente en la bibliografía para adiciones de Mukaiyama empleando dicho aldehído como electrófilo.^{189,231231}

Los productos β -hidroxi carbonílicos **20** son menos estables que sus correspondientes productos β -alcoxi carbonílicos **19** y, en algunos casos, dan lugar a la correspondiente cetona α,β -insaturada por eliminación de agua durante la purificación cromatográfica. Así, por ejemplo, en lugar de 2-(1-hidroxi-2,2-difeniletil)ciclohexanona **20cb** se obtuvo (*E*)-2-(2,2-difeniletilideno)ciclohexan-1-ona tras el proceso de purificación.

Los resultados obtenidos en las reacciones empleando como electrófilo el octanal **16d** fueron limitados (Tabla II.3.7, productos **20db** y **20dc**), incluso cuando se utilizó el silil enol éter derivado de la acetofenona **18d** se tuvo que aumentar la cantidad de catalizador (0.1 equiv.) para lograr un rendimiento de aproximadamente el 50%. A pesar de que los rendimientos son moderados, considerando que se emplea $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalizador y que no es necesaria la adición de ningún aditivo, los resultados son aceptables.²³¹

Con respecto a la diastereoselectividad, en las reacciones de los aldehídos **16** con el silil enol éter de la ciclohexanona **18b**, el diastereoisómero *sin* prevalece

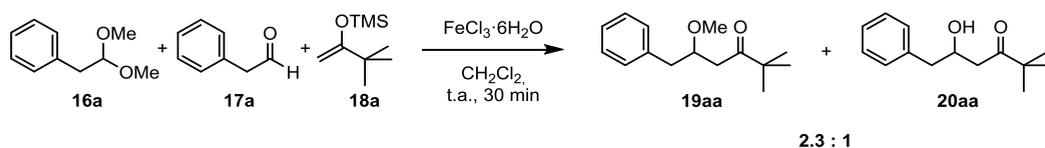
II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

en la proporción de productos **20** en todos los casos. De este modo, con respecto al curso estereoquímico de la reacción, se confirma un comportamiento similar tanto para la reacción con el sustrato de tipo acetal **17** como para la reacción directa con los correspondientes aldehídos **16**.

Un aspecto a destacar del procedimiento descrito para las adiciones directas de Mukaiyama es el tiempo requerido para completar las reacciones. Las reacciones aldólicas típicas, normalmente requieren entre 12-24h o incluso varios días para completarse, al contrario de los ejemplos presentados que requirieron tiempos de reacción notablemente menores (entre 1-4 h).²⁴⁵

En la comparativa de los resultados obtenidos para los acetales **17** y los aldehídos **16**, se observa una mayor efectividad en la transformación para los aldehídos enolizables protegidos como acetales en las condiciones de reacción aplicadas. Aún así, se ha puesto a punto un sistema capaz de llevar a cabo la adición aldólica de tipo Mukaiyama con una serie de aldehídos enolizables, sistema que ha permitido obtener las correspondientes β -hidroxi cetonas **20** con rendimientos considerablemente mejores que los obtenidos hasta ahora en la literatura.

Se realizó un ensayo de reacción competitiva, entre el aldehído **16a** y el acetal **17a** con el silil enol éter de la pinacolona **18a** utilizando las mismas condiciones de reacción previamente descritas (Esquema II.3.1).



Esquema II.3.1. Reacción competitiva entre el aldehído **16a** y el acetal **17a** con el silil enol éter **18a**.

En dicha reacción, se obtuvo una mezcla de los compuestos **19aa** y **20aa** en proporción 2,3:1, revelando así que el acetal **17a** reacciona más rápidamente que su correspondiente aldehído **16a**.

Por lo tanto, en estos sustratos y en presencia de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, el grupo funcional acetal, permite promover con elevada eficacia la reacción aldólica de Mukaiyama. Además, a través de la utilización de los acetales en lugar de sus correspondientes aldehídos se obtienen, en general, mejores rendimientos empleando los mismos tiempos de reacción. A su vez, las β -metoxicetonas **19** son más estables frente a la reacción de eliminación.

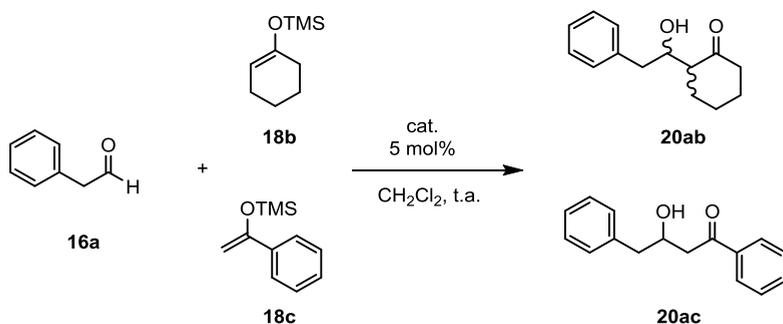
Aldehídos enolizables en reacciones de Mukaiyama-aldol catalizadas por otros ácidos de Lewis. Análisis comparativo

Para contrastar la eficacia de la reacción de Mukaiyama directa catalizada por el tricloruro de hierro hexahidratado, se exploraron este tipo de reacciones con una selección de aldehídos enolizables **16** en presencia de otros ácidos de Lewis representativos como agentes promotores de dicha transformación.

Para el caso del fenilacetaldehído **16a** con el silil enol éter **18b**, el empleo de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ resultó satisfactorio únicamente cuando se adicionó un 10 mol% de dicha sal (Tabla II.3.8, entrada 1) ya que con un 5 mol%, además de que el tiempo de reacción resultó ser de casi un día, el rendimiento fue limitado (Tabla II.3.8, entrada 2). El empleo del triflato de trimetilsililo para esta transformación tampoco fue satisfactorio (Tabla II.3.8, entrada 3), ya que se obtuvo una mezcla compleja de reacción. Sin embargo, en el ensayo realizado con el $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se logró aumentar sustancialmente el rendimiento en la obtención de la β -hidroxicetona **20ab** hasta un 74%, aunque a costa de aumentar el tiempo de reacción hasta 24h.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Tabla II.3.8. Fenilacetaldéhidó **16a** en reacciones de tipo Mukaiyama-aldol con silil enol éteres **18b** y **18c**.^{a,b}



Entrada ^a	18	Catalizador	T (h)	20 (%) ^b
1	18b	FeCl ₃ ·6H ₂ O	1.50	50 (20ab) ^{c,d}
2	18b	FeCl ₃ ·6H ₂ O	21	28 (20ab) ^d
3	18b	TMS(OTf)	19	- (20ab) ^e
4	18b	ZnCl ₂ ·Et ₂ O	24	74 (20ab)
5	18c	FeCl ₃ ·6H ₂ O	2	83 (20ac)
6	18c	AgSbF ₆	24	34 (20ac)
7	18c	Cu ₂ (OTf) ₂ ·C ₆ H ₆	24	48 (20ac)
8	18c	ZnCl ₂ ·Et ₂ O	24	80 (20ac)

^aCondiciones de reacción: 1.0 equiv. **16a**, 1.1 equiv. **18b**, 0.05 equiv. cat., CH₂Cl₂ 0.29 M, t.a..

^bRendimientos determinados por análisis de ¹H RMN con tetraetilsilano como patrón interno. ^cSe utilizó 0.1 equiv. FeCl₃·6H₂O. ^d Relación *sin:anti* 55:45. ^eSe obtuvo una mezcla compleja de productos. ^fRelación *sin:anti* 60:40.

En el caso del empleo del silil enol éter **18c**, el resultado obtenido empleando 5 mol% de FeCl₃·6H₂O era satisfactorio (Tabla II.3.8, entrada 5). La reacción llevada a cabo con un 5 mol% del hexafluoroantimoniato de plata (Tabla II.3.8, entrada 6), que utilizando el acetal **17a** había dado un buen resultado (Tabla de optimización II.3.1, entrada 5, ≥95%), disminuyó considerablemente su

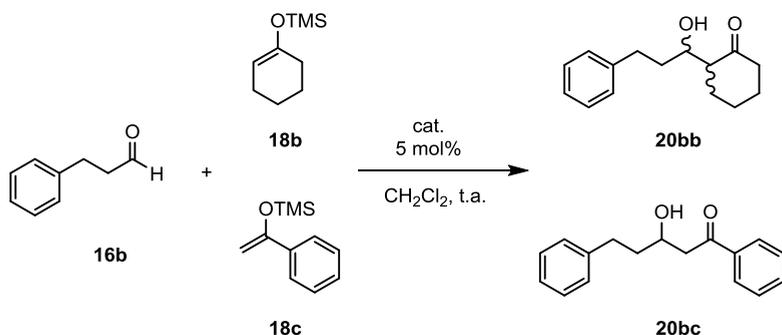
eficacia. Del mismo modo, la adición de 5 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ (Tabla II.3.8, entrada 7) tampoco mejoró el resultado obtenido con el tricloruro de hierro hexahidratado. Únicamente se consiguió alcanzar un rendimiento comparable al uso de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en la reacción empleando como catalizador cloruro de zinc-dietil éter (Tabla II.3.8, entrada 8), aunque requiere un tiempo de reacción mayor.

La reacción del sustrato **16b** con el nucleófilo **18b** catalizada por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ proporcionó un rendimiento satisfactorio (Tabla II.3.9, entrada 1) teniendo en cuenta resultados descritos anteriormente con este aldehído.

Como en el caso anterior, el ensayo utilizando como catalizador de la transformación el triflato de trimetilsililo (Tabla II.3.9, entrada 2) dio lugar a una mezcla compleja de productos en el análisis por ^1H RMN. Sin embargo, las pruebas con sales de otros metales de transición dieron lugar a rendimientos variables. En los experimentos llevados a cabo con el hexafluoroantimoniato de plata y con el cloruro de zinc-dietil éter (Tabla II.3.9, entradas 3 y 5) se obtuvieron rendimientos ligeramente superiores al correspondiente con tricloruro de hierro hexahidratado, no obstante, los tiempos de reacción requeridos fueron mayores. Al contrario, el complejo $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ dio lugar a un descenso acusado en el rendimiento (Tabla II.3.9, entrada 4) aunque aumentó ligeramente la diastereoselectividad en la relación de productos.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Tabla II.3.9. Hidrocinamaldehído **16b** en reacciones de tipo Mukaiyama-aldol con silil enol éteres **18b** y **18c**.^{a,b}



Entrada ^a	18	Catalizador	T(h)	20 (%) ^b
1	18b	FeCl ₃ ·6H ₂ O	3.5	69 (20bb) ^c
2	18b	TMS(OTf)	3.5	- (20bb) ^d
3	18b	AgSbF ₆	24	74 (20bb) ^e
4	18b	Cu ₂ (OTf) ₂ ·C ₆ H ₆	24	39 (20bb) ^f
5	18b	ZnCl ₂ ·Et ₂ O	24	72 (20bb) ^e
6	18c	FeCl ₃ ·6H ₂ O	4	41 (20bc)
7	18c	AgSbF ₆	24	87 (20bc)
8	18c	ZnCl ₂ ·Et ₂ O	24	74 (20bc)

^aCondiciones de reacción: 1.0 equiv. **16b**, 1.1 equiv. **18b**, 0.05 equiv. cat., CH₂Cl₂ 0.29 M, t.a..

^bRendimientos determinados por análisis de ¹H RMN con tetraetilsilano como patrón interno.

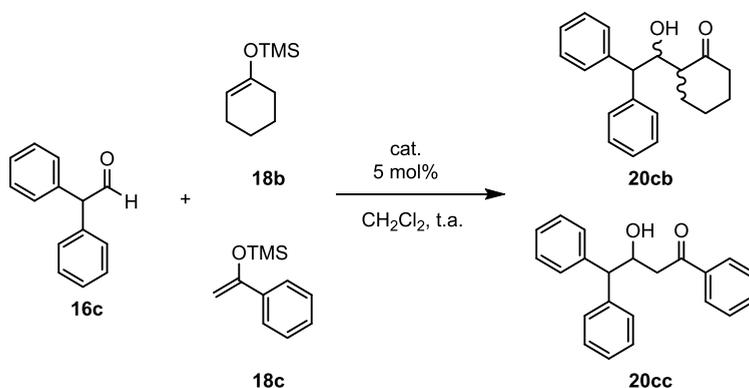
^cRelación *sin:anti* 55:45. ^dSe obtuvo una mezcla compleja de productos. ^eRelación *sin:anti* 60:40.

^fRelación *sin:anti* 70:30.

En los ensayos realizados en los que el nucleófilo fue el silil enol éter **18c** (Tabla II.3.9), los resultados con los complejos AgSbF₆ y ZnCl₂·Et₂O (Tabla II.3.9, entradas 7 y 8) mejoraron sustancialmente el rendimiento obtenido con FeCl₃·6H₂O (Tabla II.3.9, entrada 6). Sin embargo, nuevamente los tiempos de reacción fueron mucho más largos.

En el caso de la adición de Mukaiyama del enosisilano **18b** al difenilacetaldehído **16c** (Tabla II.3.10), se obtuvo la mayor eficacia en la reacción empleando el tricloruro de hierro hexahidratado (Tabla II.3.10, entrada 1) entre los ácidos de Lewis ensayados. El único resultado comparable en cuanto al rendimiento de la transformación fue el proporcionado utilizando hexafluoroantimoniato de plata (79% **20cb**).

Tabla II.3.10. 2,2-difenilacetaldehído **16c** en reacciones de tipo Mukaiyama-aldol con silil enol éteres **18b** y **18c**.^{a,b}



Entrada ^a	18	Catalizador	T (h)	20 (%) ^b
1	18b	FeCl ₃ ·6H ₂ O	3	89 (20cb) ^c
2	18b	TMS(OTf)	22	- (20cb) ^d
3	18b	AgSbF ₆	24	79 (20cb) ^e
4	18b	Cu ₂ (OTf) ₂ ·C ₆ H ₆	24	38 (20cb) ^f
5	18b	ZnCl ₂ ·Et ₂ O	24	26 (20cb) ^f
6	18c	FeCl ₃ ·6H ₂ O	1.5	41 (20cc) ^g
7	18c	AgSbF ₆	18	56 (20cc)

^aCondiciones de reacción: 1.0 equiv. **16b**, 1.1 equiv. **18b**, 0.05 equiv. cat., CH₂Cl₂ 0.29 M, t.a..

^bRendimientos determinados por análisis de ¹H RMN con tetraetilsilano como patrón interno.

^cRelación *sin:anti* 55:45. ^dSe obtuvo una mezcla compleja de productos. ^eRelación *sin:anti* 60:40.

^fRelación *sin:anti* indeterminar. ^gSe utilizó 0.1 equiv. de FeCl₃·6H₂O.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

Sin embargo, con el enoxisilano **18c**, la catálisis con $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ no dio tan buen resultado (Tabla II.3.10, entrada 6). No obstante, el empleo de 5 mol% del complejo AgSbF_6 proporcionó un rendimiento mejorado en el ensayo (Tabla II.3.10, entrada 7).

II.4 Conclusiones

- Se ha desarrollado un método general y robusto para las condensaciones de tipo Mukaiyama con dimetilacetales derivados de aldehídos altamente enolizables utilizando $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalizador y dando lugar a las correspondientes β -metoxicetonas con excelentes rendimientos.
- Esta metodología se ha extendido a aldehídos enolizables como sustratos de partida con rendimientos de aceptables a buenos de las correspondientes β -hidroxicetonas.
- La reactividad de los aldehídos enolizables se ha demostrado que es remarcablemente menor que la de sus correspondientes acetales, haciendo de la metodología empleando acetales más adecuada para esta transformación.
- Dadas las características compatibles con el medio ambiente, bajo coste y estabilidad del complejo $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ utilizado como catalizador, y el hecho de que las reacciones se llevan a cabo en ausencia de aditivos y al aire, nuestra aproximación representa un método adecuado para la formación de enlaces C-C utilizando reacciones de tipo Mukaiyama-aldol.

II.5 Parte experimental

5.1. Consideraciones generales

Los compuestos de casas comerciales empleados en el desarrollo experimental de la presente tesis, incluyendo materiales de partida, disolventes y la mayoría de catalizadores se han utilizado sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

Todas las reacciones se han llevado a cabo en tubos sellados de tipo Schleck. Los disolventes deuterados se compraron de Aldrich y se utilizaron sin purificar. Los espectros de RMN fueron adquiridos, a menos que se indique lo contrario, a temperatura ambiente en espectrómetros Bruker DPX-300, Bruker AVANCE-400 o Bruker DPX-500. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. En los espectros de ^1H y ^{13}C están referenciados a los disolventes deuterados (CDCl_3 : 7.26 / 77.2 ppm; CD_2Cl_2 : 5.32 / 54.0 ppm). Los datos de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro TRIPLETOFT5600 (ABSciex, USA). La cromatografía de capa fina se llevó a cabo utilizando láminas de aluminio comerciales (espesor de 0.2mm) con gel de sílice 60 F254 (E. Merck), y se visualizaron con luz UV (254nm). La purificación de los productos por cromatografía flash se realizó utilizando sílice E. Merck (230-400 mesh). Los puntos de fusión se midieron en un aparato Cambridge.

Materiales

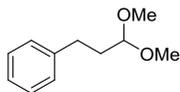
Los aldehídos **16**, acetales (**17a**, **17d** y **17e**) y silil enol éteres **18** son comerciales y se utilizaron sin purificación previa. Todos los reactivos comerciales y catalizadores utilizados se adquirieron de Aldrich o Strem Chemical Co.

5.2. Síntesis de sustratos de partida

Síntesis de acetales. Procedimiento general

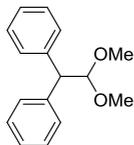
Sobre un mezcla del correspondiente aldehído (1 eq) y trimetoxietano (1,2 eq) en methanol (1 M), se adicionó ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,01 eq, 1 mol%) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que finalizó la reacción (12-24h, monitorizado por cromatografía de capa fina). La mezcla de reacción se extrajo con H₂O/Et₂O y los extractos de la fase orgánica se secaron con Na₂SO₄ y concentraron a presión reducida. El producto se obtuvo como aceite incoloro y se utilizó sin purificación previa en las reacciones.

(3,3-dimetoxipropil)benceno (17b)



Se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como un aceite incoloro. Rendimiento: $\geq 95\%$. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.28 - 7.02$ (m, 5H), 4.30 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.26 (s, 6H), 2.60 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.85 (ddd, $J = 10.0, 8.0, 5.9$ Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 141.8, 128.5, 126.0, 103.9, 52.9, 34.2, 31.0$. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.²⁴⁶

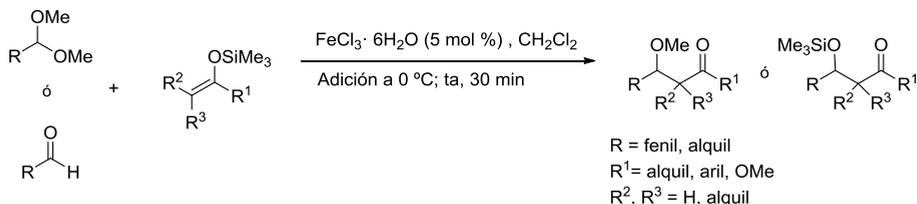
(2,2-dimetoxtetano-1,1-diil)dibenceno (17c)



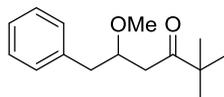
Se preparó siguiendo el procedimiento general y se obtuvo como un aceite incoloro. Rendimiento: $\geq 95\%$. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.44 - 7.21$ (m, 10H), 5.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.38 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 141.2, 128.8, 128.5, 126.5, 106.6, 54.7, 54.1$. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.^[247]

5.3. Reacciones de tipo Mukaiyama-aldol catalizadas por FeCl₃·6H₂O

Procedimiento general para las reacciones de tipo Mukaiyama-aldol:



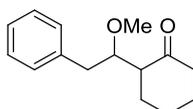
Sobre una mezcla del correspondiente aldehído **16** o el acetal **17** (0,5 mmol) y el silil enol éter **18** (0,55 mmol) en CH₂Cl₂ (0.29M) a 0°C, se adicionó FeCl₃·6H₂O (5 mol%). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y se monitorizó por cromatografía de capa fina hasta que se consumió el sustrato de partida. A continuación, se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ (2-3 ml) y se filtró sobre alúmina. El disolvente se evaporó a presión reducida y los productos correspondientes (**19** o **20**) se purificaron por cromatografía en columna.



5-metoxi-2,2-dimetil-6-fenilhexan-3-ona (19aa). Rendimiento: >99%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 100:1). Aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.29 -7.27 (m, 3H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.50 (dd, *J* = 17.2, 5.0 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H).

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

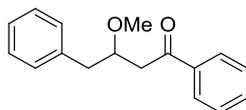
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 214.2, 138.5, 129.6, 128.4, 126.3, 78.3, 57.7, 44.3, 41.1, 40.1, 26.2. HRMS (TOF) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.1517 encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+=257.1515$.



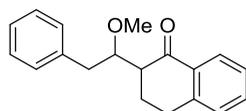
2-(1-metoxi-2-feniletil)ciclohexan-1-ona (19ab). Rendimiento >99%. Producto obtenido como mezcla de diastereoisómeros en proporción 55:45 (*sin/anti*).

Diastereoisómero *sin*: Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 100:1. Aceite amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 3.86 (td, J = 6.5, 4.3 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 13.7, 6.3 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.68 – 1.45 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz,) δ = 211.8, 138.8, 129.5, 128.5, 126.3, 79.5, 58.5, 53.4, 42.5, 37.9, 27.5, 27.3, 24.9. HRMS (TOF) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+=233.1542$ encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+=233.1537$.

Diastereoisómero *anti*: Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 100:1. Aceite amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.23 – 7.11 (m, 5H), 3.74 (ddd, J = 8.2, 4.6, 3.4 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.79 (dd, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.08 (ddd, J = 12.1, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.66 – 1.50 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 212.0, 139.9, 129.5, 128.3, 126.1, 81.7, 58.2, 53.2, 42.6, 37.9, 28.4, 27.6, 24.8. HRMS (TOF) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+=233.1542$ encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+=233.1537$.



3-metoxi-1,4-difenilbutan-1-ona (19ac). Rendimiento >99%. Sólido incoloro (p.f. 54-56°C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.09 – 8.04 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 5H), 4.31 (dtd, J = 7.3, 6.1, 4.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 16.6, 7.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.00 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 198.9, 138.3, 137.3, 133.2, 129.7, 128.7, 128.5, 128.2, 126.5, 78.7, 57.7, 42.9, 40.3. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura. ^[248]



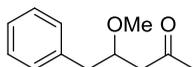
2-(1-metoxi-2-feniletíl)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (19ad). Rendimiento >99%. Producto obtenido como mezcla de diastereoisómeros en proporción 60:40 (*sin/anti*).

Diastereoisómero *sin*: Sólido amarillo (p.f. 61-63°C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.05 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 7H), 4.47 (ddd, J = 8.6, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 3.09 – 2.88 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J = 12.7, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 2.33 (dt, J = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 198.6, 144.2, 138.7, 133.7, 133.0, 129.4, 128.7, 128.6, 127.6, 126.6, 126.5, 79.8, 58.7, 50.4, 38.0, 29.1, 22.2.

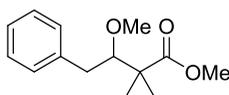
Diastereoisómero *anti*: Sólido amarillo (p.f. 62-63°C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.05 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 4.20 (dt, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.34 (dq, J = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 199.0,

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

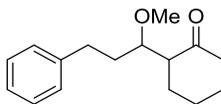
144.4, 140.1, 133.5, 133.2, 129.5, 128.9, 128.3, 127.4, 126.8, 126.2, 82.5, 58.1, 50.0, 38.1, 29.3, 23.6. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.^{249]}



4-metoxi-5-fenilpentan-2-ona (19ae). Rendimiento: 44%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 50:1. Aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.26 – 7.07 (m, 5H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.84 (dd, *J* = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 2H), 2.34 (dd, *J* = 16.3, 4.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 207.6, 138.1, 129.6, 128.5, 126.5, 78.4, 57.5, 47.9, 39.9, 31.2. HRMS (TOF) calculado para C₁₂H₁₆O₂ [M+H]⁺ 193.1223, encontrado 193.1214.



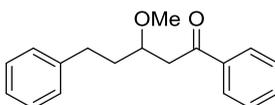
metil 3-metoxi-2,2-dimetil-4-fenilbutanoato (19af). Rendimiento: 71%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 50:1. Aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.24 – 7.14 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 8.7, 3.5 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.68 – 2.51 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 177.4, 139.9, 129.5, 128.4, 126.2, 88.1, 61.0, 51.9, 48.0, 38.0, 21.4, 20.8. HRMS (TOF) calculado para C₁₄H₂₀O₃ [M+Na]⁺ 259.1310 encontrado [M+Na]⁺=259.1310.



2-(1-metoxi-3-fenilpropil)ciclohexan-1-ona (19bb). Rendimiento: 95%
Producto obtenido como mezcla de diastereoisómeros en proporción 57:43 (*sin/anti*). Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 30:1.

Diastereoisómero *sin*: Aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 3.83 (dt, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.86 – 2.66 (m, 2H), 2.52 – 2.21 (m, 5H), 2.05 – 1.77 (m, 4H), 1.78 – 1.68 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 211.9, 142.2, 128.5, 125.9, 77.9, 58.5, 54.6, 42.4, 34.4, 32.0, 27.9, 27.4, 24.7. HRMS (TOF) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 269.1512, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 269.1511.

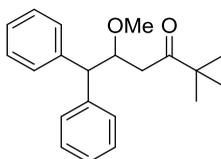
Diastereoisómero *anti*: Aceite incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 3.70 (ddd, J = 8.0, 4.8, 2.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.83 – 2.80 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.10 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 212.2, 142.5, 128.6, 128.4, 125.9, 79.2, 57.6, 52.7, 42.5, 33.1, 32.3, 27.9, 27.6, 24.8. HRMS (TOF) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 269.1512, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 269.1511.



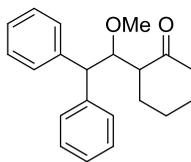
3-metoxi-1,5-difenilpentan-1-ona (19bc). Rendimiento: 95%. Aceite Amarillo.
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 5H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 16.2, 5.7 Hz, 1H), 3.02 – 3.09 (m, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 198.8, 142.0, 137.3, 133.2, 128.6,

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

128.6, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 125.9, 77.1, 57.3, 43.2, 36.3, 31.5. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.^[250]



5-metoxi-2,2-dimetil-6,6-difenilhexan-3-ona (19ca). Rendimiento: 96%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 50:1. Sólido blanco (p.f. 68-70 °C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 6H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 4.38 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.64 (dd, *J* = 17.5, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 17.5, 4.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 214.7, 142.5, 142.0, 129.1, 128.7, 128.6, 128.4, 126.6, 126.6, 80.2, 59.3, 56.9, 44.4, 41.3, 26.2. HRMS (TOF) calculado para C₂₁H₂₆O₂ [M+Na]⁺= 333.1830, encontrado [M+Na]⁺=333.1834.

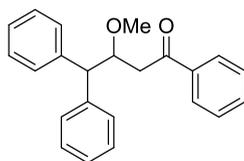


2-(1-metoxi-2,2-difeniletil)ciclohexan-1-ona (19cb). Rendimiento: 70%. Producto obtenido como mezcla de diastereoisómeros en proporción 57:43 (*sin/anti*). Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo 30:1.

Diastereoisómero *sin*: Sólido amarillo claro (p.f. 124-126 °C). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ= 7.32 – 7.31 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 6H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 4.58 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.84 – 1.77 (m,

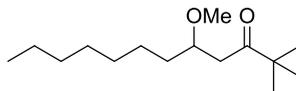
1H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.41 – 1.30 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 212.0, 142.5, 142.4, 129.0, 128.8, 128.4, 126.7, 126.5, 80.5, 60.5, 55.1, 52.7, 42.1, 26.5, 26.0, 24.7. HRMS (TOF) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+= 331.1669$, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+= 331.1668$.

Diastereoisómero *anti*: Sólido blanco (p.f. 122-125 °C). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 5H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 212.0, 142.7, 141.3, 129.8, 129.0, 128.5, 128.4, 126.6, 126.5, 85.1, 61.0, 54.6, 53.9, 42.8, 31.1, 27.9, 24.9. HRMS (TOF) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+= 331.1669$, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+= 331.1668$.

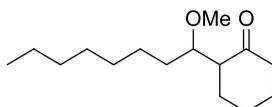


3-metoxi-1,4,4-trifenilbutan-1-ona (19cc). Rendimiento: 95%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 30:1. Sólido amarillo (p.f. 98-100 °C). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.78 – 7.75 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 5H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 4.62 (td, $J = 7.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 16.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.90 (dd, $J = 16.8, 3.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 199.2, 142.4, 141.8, 137.3, 133.2, 129.2, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 126.7, 126.6, 80.5, 59.1, 57.0, 43.1. HRMS (TOF) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+= 353.1512$, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+= 353.1509$.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



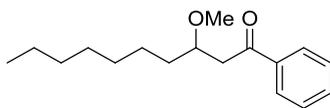
5-metoxi-2,2-dimetildodecan-3-ona (19da). Rendimiento: 90%. Aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.69 (ddd, J = 11.9, 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.78 (dd, J = 17.0, 6.9 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 17.0, 5.4 Hz, 1H), 1.36 – 1.17 (m, 12H), 1.12 (s, 9H), 0.90 – 0.80 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 214.6, 77.3, 57.4, 44.5, 41.5, 34.3, 31.9, 29.8, 29.4, 26.3, 26.3, 25.4, 22.8, 14.2. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura. ^[251]



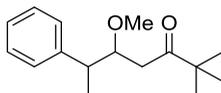
2-(1-metoxioctil)ciclohexan-1-ona (19db). Rendimiento: 95%. Producto obtenido como mezcla de diastereoisómeros en proporción 60:40 (*sin/anti*).

Diastereoisómero *sin*: Aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.67 (dt, J = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.43 – 2.17 (m, 3H), 2.15 – 1.58 (m, 7H), 1.33 – 1.16 (m, 11H), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 212.0, 78.1, 58.3, 54.3, 42.4, 32.2, 31.9, 29.8, 29.4, 27.4, 27.2, 25.7, 24.7, 22.7, 14.2.

Diastereoisómero *anti*: Aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.62 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.45 – 2.21 (m, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.69 – 1.19 (m, 15H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 212.3, 79.7, 57.6, 53.1, 42.4, 32.0, 31.1, 29.9, 29.4, 28.1, 27.6, 25.9, 24.7, 22.8, 14.2. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura. ^[252]



3-metoxi-1-fenildecan-1-ona (19dc). Rendimiento: 95%. Aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.59 (ddd, J = 6.4, 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 3.98 – 3.82 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 16.1, 6.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 16.1, 5.3 Hz, 1H), 1.66 – 1.24 (m, 12H), 0.92 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 199.2, 137.5, 133.1, 128.7, 128.3, 77.7, 57.3, 43.4, 34.5, 31.9, 29.8, 29.4, 25.3, 22.7, 14.2. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura. ^[247]

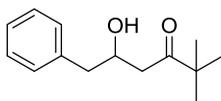


5-metoxi-2,2-dimetil-6-fenilheptan-3-ona (19ea). Rendimiento: 95%. El producto se obtuvo como mezcla de diastereoisómeros en proporción 71:29 (*sin/anti*), inseparables por cromatografía en columna. La asignación *sin/anti* se realizó comparando con los datos descritos en la literatura. ^[253] Aceite incoloro.

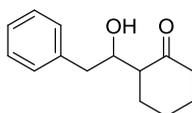
Diastereoisómero *sin*: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.15 (m, 5H), 3.91 (td, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.91 – 2.82 (m, 1H), 2.79 – 2.59 (m, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 3H), 1.07 – 1.04 (m, 9H).

Diastereoisómero *anti*: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.15 (m, 5H), 3.91 (td, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.79 – 2.59 (m, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 3H), 1.07 – 1.04 (m, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 214.6, 214.5, 144.3, 143.4, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 126.5, 126.4, 81.9, 81.7, 59.3, 58.7, 44.5, 44.4, 42.6, 40.4, 38.7, 26.3, 26.2, 17.3, 16.2.

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro



5-hidroxi-2,2-dimetil-6-fenilhexan-3-ona (20aa). Rendimiento: 88%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 50:1. Sólido blanco denso. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.49 – 7.19 (m, 5H), 4.62 – 4.27 (m, 1H), 3.03 – 2.50 (m, 4H), 1.21 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 217.3, 138.2, 129.4, 128.5, 126.5, 68.9, 44.2, 42.9, 42.3, 26.3. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura. ^[254]

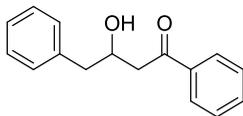


2-(1-hidroxi-2-feniletil)ciclohexan-1-ona (20ab). Rendimiento: 50%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 5:1. El producto se obtuvo como mezcla de diastereoisómeros en proporción 55:45 (*sin/anti*), inseparables por cromatografía en columna. Sólido blanco (p.f. 58-60°C).

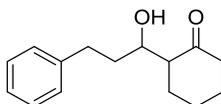
Diastereoisómero *sin*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.29 (m, 5H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 2.86 (dd, J = 13.7, 8.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.7, 6.3 Hz, 1H), 2.47 – 2.25 (m, 3H), 2.21 – 1.96 (m, 4H), 1.85 – 1.62 (m, 2H).

Diastereoisómero *anti*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.22 (m, 5H), 3.99 (br s, 1H), 2.96 (dd, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 13.8, 8.1 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.47 – 2.25 (m, 3H), 2.21 – 1.96 (m, 4H), 1.85 – 1.62 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 215.5, 214.7, 138.9, 138.7, 129.6, 129.3, 128.7, 128.5, 126.6, 126.5, 73.0, 70.3, 55.0, 54.2, 43.1, 42.8, 40.5, 39.6, 31.2, 28.1, 27.9,

26.8, 25.1, 25.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}O_2$ 219.1380; encontrado 219.1380.



3-hidroxi-1,4-difenilbutan-1-ona (20ac). Rendimiento: 83%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 5:1. Sólido amarillo (p.f. 75-77°C). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.95 – 7.93 (m, 2H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 3H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 3.26 (bs, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 200.6, 138.2, 136.9, 133.6, 129.6, 128.8, 128.7, 128.2, 126.7, 69.1, 44.2, 43.1. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura. [255]



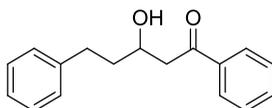
2-(1-hidroxi-3-fenilpropil)ciclohexan-1-ona (20bb). Rendimiento: 69%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 5:1. El producto se obtuvo como mezcla de diastereoisómeros en proporción 55:45 (*sin/anti*), inseparables por cromatografía en columna. Aceite incoloro.

Diastereoisómero *sin*: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 5H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.34 – 2.19 (m, 2H), 2.01 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 2H), 1.90 – 1.44 (m, 8H).

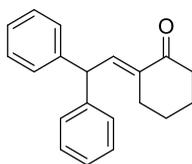
Diastereoisómero *anti*: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 5H), 4.05 (dt, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.34 – 2.19 (m, 2H), 2.01 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 2H), 1.90 – 1.44 (m, 8H). ^{13}C NMR (126 MHz,

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

CDCl₃) δ 215.9, 215.0, 142.5, 142.2, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 126.0, 125.9, 71.1, 68.7, 56.2, 55.4, 43.0, 42.8, 35.6, 34.9, 32.6, 31.7, 31.1, 30.9, 27.9, 27.8, 26.7, 25.1, 25.1. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calculado. para C₁₅H₂₁O₂ 233.1536; encontrado 233.1541.

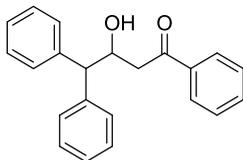


3-hidroxi-1,5-difenilpentan-1-ona (20bc). Rendimiento: 41%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 5:1. Aceite amarillo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ= 8.04 – 7.92 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 4.30 – 4.26 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 17.7, 2.8 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 17.7, 8.9 Hz, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 14.7, 9.7, 5.3 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 13.8, 9.5, 6.9 Hz, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ= 201.0, 142.0, 136.8, 133.7, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 126.0, 67.2, 45.2, 38.3, 32.0. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.^{207b, 256]}

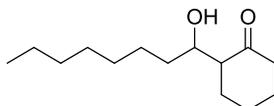


(E)-2-(2,2-difeniletilideno)ciclohexan-1-ona (20cb). Rendimiento: 89%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 100:1. Sólido blanco (p.f. 78-81°C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ= 7.35 – 7.19 (m, 10H), 7.13 (dt, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.63 (td, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ= 201.1, 143.0, 140.1, 136.2, 128.8,

128.4, 126.8, 48.9, 40.4, 27.1, 23.6, 23.3. HRMS (TOF) calculado para $C_{20}H_{20}O$ $[M+H]^+ = 277.1587$, encontrado $[M+H]^+ = 277.1584$.



3-hidroxi-1,4,4-trifenilbutan-1-ona (20cc). Rendimiento: 41%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 50:1. Sólido amarillo claro (p.f. 126-128°C). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.94 - 7.85$ (m, 2H), 7.63 – 7.22 (m, 13H), 5.13 (ddd, $J = 11.6, 7.4, 3.3$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 200.5, 142.2, 141.6, 136.9, 133.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.4, 128.2, 126.9, 126.8, 70.1, 57.8, 43.6$. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.^[257]



2-(1-hidroxiocetil)ciclohexan-1-ona (20db). Rendimiento: 46%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 20:1. El producto se obtuvo como mezcla de diastereoisómeros en proporción 55:45 (*sin/anti*), inseparables por cromatografía en columna. Aceite incoloro.

Diastereoisómero *sin*:

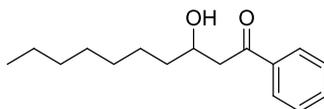
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.45 – 2.26 (m, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.38 (m, 3H), 1.37 – 1.20 (m, 11H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Diastereoisómero *anti*:

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.13 – 4.03 (m, 45/100x1H), 2.45 – 2.26 (m, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.38 (m,

II. Reacciones de tipo Mukaiyama con aldehídos enolizables catalizadas por sales de hierro

3H), 1.37 – 1.20 (m, 11H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 216.0, 215.2, 71.7, 69.2, 56.1, 55.1, 43.0, 42.8, 33.7, 33.0, 32.0, 32.0, 30.9, 29.8, 29.7, 29.4, 29.4, 28.0, 27.8, 26.5, 26.3, 25.3, 25.1, 25.1, 22.8, 14.2. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_2$ 227.2006; encontrado 227.2009.



3-hidroxi-1-fenildecan-1-ona (20dc). Rendimiento: 48%. Condiciones de purificación por cromatografía en columna, hexano: acetato de etilo = 20:1. Sólido blanco (p.f. 40-43 °C). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.97 – 7.95 (m, 2H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 4.22 (bs, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 3.04 (dd, $J = 17.6, 9.1$ Hz, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.42 – 1.21 (m, 9H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 201.2, 137.0, 133.7, 128.8, 128.2, 67.9, 45.2, 36.7, 32.0, 29.7, 29.4, 25.7, 22.8, 14.2. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura. ^[258] HRMS (TOF) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249.1849, encontrado 249.1849.

Referencias

- ¹ Leeuwen, P. W. N. M. *Homogenous Catalyst: Understanding the Art*, Ed. Kluwer Academic Publishers, **2004**.
- ² MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304-308.
- ³ Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of Transition Metals*, Ed. Wiley Interscience, **2009**.
- ⁴ Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, Ed. University Science Books, **1999**.
- ⁵ P. V. Fish, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2324.
- ⁶ N. Wu, L. Deng, L. Liu, Q. Liu, C. Li Z. Yang, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 65.
- ⁷ a) Vera, S.; Melchiorre, P. *An. Quim.* **2010**, *106*, 277. b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131.
- ⁸ a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, p. 672; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131 – 163; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115 – 136; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619 – 1665; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143 – 2173; f) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**. p. 502; g) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103 – 13159.
- ⁹ K. C. Majumdar, B. Sinha *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8085-8120. (a) Muller, T. J. J., Ed. *Metal Catalyzed Cascade Reactions; Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 19; Springer: New York, **2006**. (b) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186. (c) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006. (d) Yu, X.-H.; Wang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037–2046. (e) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993–3009. (f) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D.; Hüttel, M. R.M. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167–178 g) L. Lu, J. Chen, W. Xiao, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1278.
- ¹⁰ P.-F. Xu, W. Wang, *Catalytic Cascade Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014.

¹¹ a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211. b) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265. b) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325. c) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378. d) Hashmi, A. S. K. Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1766–1775. e) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3208–3221. G) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 2448–2462.

¹² Ejemplos seleccionados: a) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804. b) L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442. c) X. Liu, P. Ding, J. Huang, C. Che, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2645. d) S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923. e) F. Liu, D. Qian, L. Li, X. Zhao, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6669. f) Z. Han, D. Chen, Y. Wang, R. Guo, P. Wang, C. Wang, L. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6532. g) G. Tian, W. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4917. h) T. Teng, R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9298. i) H. Gao, X. Zhao, Y. Yu, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 456. j) H. Wu, Y. He, L. Gong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 460.

¹³ a) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. b) Fürstner, A.; Davies P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410. c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333. d) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. e) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. f) Skouta, R.; Li, C-J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4917. g) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. h) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Synlett* **2010**, 675. i) Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897. j) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6536. k) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657. l) Boorman, T. C.; Larrosa, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1910. m) De Haro, T.; Nevado, C. *Synthesis* **2011**, *16*, 2530.

¹⁴ a) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412. b) Pyykkö, P. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 4113. c) Pyykkö, P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1967.

¹⁵ a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature*, **2007**, *446*, 395. b) Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614.

¹⁶ Morita, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897.

¹⁷ Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

- ¹⁸ Aunque en complejos de tipo Au-alquino o Au-CO existe una baja retrodonación desde los orbitales $5d$ llenos del oro a los orbitales π^* del ligando, determinados hechos experimentales, así como cálculos teóricos demuestran el potencial del oro para estabilizar intermedios catiónicos mediante retrodonación a orbitales no enlazantes. Ver: a) Hertwig, R. H.; Koch, W.; Schröder, D.; Schwarz, H.; Hrusak, J.; Schwerdtfeger, P. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253. b) Nechaev, M. S.; Rayón, V. M.; Frenking, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134.
- ¹⁹ a) Schmidbaur, H. *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3. b) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931. c) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370.
- ²⁰ La tendencia a formar enlaces Au-Au ha permitido aislar clusters de Au. Para un ejemplo representativo, ver: Smirnova, E. S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9023.
- ²¹ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.
- ²² a) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.*, **2007**, 333–346. b) Kirsch, S. F. *Synthesis*, **2008**, *20*, 3183–3204. c) Das, A.; Sohel, S. Md. A., Liu, R.-S. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 960–979. d) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6536–6544. e) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657–1712. f) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 4405–4416.
- ²³ A. Das, S. M. A. Sohel, R.-S. Liu. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 960.
- ²⁴ Para ejemplos representativos del uso combinado de complejos de oro y organocatálisis, ver: Hashmi, A. S. K.; Hubbert, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1010.
- ²⁵ Wegne, H. A.; Auzias, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236-8247.
- ²⁶ Para revisiones recientes, ver: a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815. b) Teles, J. H. *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, 1st ed. (Eds.: Hashmi, A. S. K.; Toste, F. D.), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 201-235. c) Hugué, N.; Echavarren, A. M. *Top. Organomet. Chem.* 1st ed., Vol. 43 (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2011**, pp. 291-324.

-
- ²⁷ Para revisiones de reacciones de hidroaminación catalizadas por oro, ver: Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555.
- ²⁸ Para ejemplos expuestos, ver: a) V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489. b) J. Kang, H. Kim, J. Lee, S. Shin *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3537.
- ²⁹ Para revisiones recientes, ver: a) de Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 801. b) Bandini, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358.
- ³⁰ Para revisiones recientes, ver: Garayalde, D.; Nevado, C. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1462.
- ³¹ Para revisiones recientes de reacciones de cicloisomerización de eninos catalizadas por complejos de oro, ver: a) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. c) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208. d) Echavarren, A. M.; Jiménez-Núñez, E. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 924. e) Zhang, D-H.; Zhang, Z.; Shi, M.; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10271. f) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902.
- ³² a) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264. b) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556. Recientemente complejos de Au(I) estabilizados por ligandos dicatiónicos de fósforo han demostrado ser más eficientes para catalizar reacciones de hidroarilación de etinilbifenilos. Ver: c) Carreras, J.; Gopakumar, G.; Gu, L.; Gimeno, A.; Linowski, P.; Petušková, J.; Thiel, W.; Alcarazo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815.
- ³³ Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1935.
- ³⁴ Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336.
- ³⁵ Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402.
- ³⁶ H. Ohno, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 869.
- ³⁷ a) A. Fürstner, L. Morency, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030. b) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754.

- ³⁸ Para debates de los intermedios en reacciones catalizadas por oro, ver: A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.
- ³⁹ a) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215. b) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 813. c) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317. d) A. M. Echavarren, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431.
- ⁴⁰ B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781.
- ⁴¹ a) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402. b) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *11*, 1677.
- ⁴² a) C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328. b) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402. c) N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.
- ⁴³ M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511. b) M. Méndez, M. P. Muñoz, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549. c) M. P. Muñoz, M. Méndez, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Synthesis* **2003**, 2898.
- ⁴⁴ a) S. Oi, I. Tsukamoto, S. Miyano, Y. Inoue, *Organometallics* **2001**, *20*, 3704. b) C. H. Oh, S. Y. Bang, C. Y. Rhim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 887. c) B. M. Trost, G. A. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801. d) A. Fürstner, H. Szillat, B. Gabor, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305. e) A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785. f) A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863.
- ⁴⁵ a) C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2627; b) C. Nevado, L. Charruault, V. Michelet, C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, M. Méndez, M.-N. Rager, J. P. Genêt, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 706.
- ⁴⁶ Hidroxiciclación catalizada por triflato de mercurio: M. Nishizawa, V. K. Yadav, M. Skwarczynski, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1609.
- ⁴⁷ a) S. G. Sethofer, S. T. Staben, O. Y. Hung, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4315. b) G. Bellavance, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701. c) S. T. Staben, J. J.

Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991. d) X. Linghu, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7671. e) N. Huwyler, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13066. f) Z. Lu, Y. Li, J. Deng, A. Li, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 679.

⁴⁸ a) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1045. b) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671. c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. d) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875. e) Krüger, K.; Tillack, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2153. f) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673. g) Forke, R.; Gruner, K. K.; Knott, K. E.; Auschill, S.; Agarwal, S.; Martin, R.; Böhl, M.; Richter, S.; Tsiavaliaris, G.; Fedorov, R.; Manstein, D. J.; Gutzeit, H. O.; Knölker, H.-J. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1975. h) Shiri, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508. i) Inman, M.; Moody, C. J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29.

⁴⁹ a) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73. b) Kawasaki, T.; Higuchi, K. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761. c) Ishikura, M.; Yamada, K. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 803. d) Ishikura, M.; Abe, T.; Choshi, T.; Hibino, S. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 694

⁵⁰ Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797.

⁵¹ a) Bergman, J.; Pelcman, B. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1967. b) Sánchez, C.; Méndez, C.; Salas, J. A. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 1007.

⁵² a) Chen, F.-E.; Huang, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671-4706. b) Koyama, K.; Hirasawa, Y.; Zaima, K.; Hoe, T. C.; Chan, K.-L.; Morita, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6483. c) Feng, Y.; Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12846.

⁵³ Yamuna, E.; Kumar, R. A.; Zeller, M.; Prasad, K. J. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 228.

⁵⁴ a) Nakajima, R.; Ogino, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236. b) Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4894.

⁵⁵ a) Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303. b) Eichholzer, A.; Bandini, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608. c) Roy, J.; Jana, A. K.; Mal, D.

Tetrahedron **2012**, *68*, 6099. d) Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193.

⁵⁶ a) G. Abbiati, F. Marinelli, E. Rossi, A. Arcadi, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 856. M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448. A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657. K. Krüger, A. Tillack, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2153. A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, *Synthesis* **2004**, 610.

⁵⁷ R. Nakajima, T. Ogino, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236.

⁵⁸ a) K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799. b) A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, *Synthesis* **2004**, 610.

⁵⁹ a) N. Sakai, K. Annaka, A. Fujita, A. Sato, T. Konakara, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160. b) M. Xu, Q. Hou, S. Wang, H. Wang, Z. Yao, *Synthesis* **2011**, 636. c) J. Dash, P. S. Shirude, S. Balasubramanian, *Chem. Commun.* **2008**, 3055.

⁶⁰ a) I. Ambrogio, A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Synlett.* **2007**, 1775. b) Y. Miyazaki, S. Kobayashi, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 355. c) K. C. Majumdar, S. Samanta, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7213. d) L. Capelli, P. Manini, A. Pezzella, M. D'Ischia, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4243. e) J. Zhu, H. Xie, Z. Chen, S. Li, Y. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 516.

⁶¹ a) A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 971. b) D. D. Vachhani, V. P. Mehta, S. G. Modha, K. Van Hecke, L. V. Meervelt, E. V. Van der Eychen, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1593. c) L. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129.

⁶² a) C. Wang, J. Sperry, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6444. b) C. Wang, J. Sperry, *Synlett.* **2012**, *23*, 1824.

⁶³ I. Nakamura, U. Yamagishi, D. Song, S. Konta, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2284.

⁶⁴ S. Kamijo, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4764.

⁶⁵ N. Asao, K. Sato, Y. Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5675.

⁶⁶ T. S. A. Heugebaert, C. V. Stevens, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5018.

-
- ⁶⁷ D. W. J. Ye, X. Zhang, Y. Zhou, X. Ding, E. Feng, H. Sun, G. Liu, H. Jiang, H. Liu, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1201.
- ⁶⁸ N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395.
- ⁶⁹ A. Gimeno, M. Medio-Simón, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, A. B. Cuenca, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900.
- ⁷⁰ Ejemplos de alquilación en C-3 de indoles: a) J. Basset, M. Romero, T. Serra, M. D. Pujol, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 356; b) Y. L. Hu, H. Jiang, M. Lu, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 3079; c) Q. F. Wu, H. He, W. B. Liu, S. L. You, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11418; d) M. Z. Wang, C. Y. Zhou, M. K. Wong, C. M. Che, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 5723; e) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Narasimhulu, G. Satheesh, *Synlett*, **2009**, 727; f) R. Goikhman, T. L. Jacques, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3042; g) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Praneeth, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 199; h) S. Whitney, R. Grigg, A. Derrick, A. Keep, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3299.
- ⁷¹ M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
- ⁷² a) C. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, J. Genêt, V. Michelet, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319. b) L. Leseurre, C. Chao, T. Seki, E. Genin, P. Y. Toullec, J. Genêt, V. Michelet, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1911.
- ⁷³ a) A. Arcadi, G. Bianchi, M. Chiarini, G. D'Anniballe, F. Marinelli, *Synlett*. **2004**, 944. b) Z. Li, Z. Shi, C. He, *J. Organometallic Chem.* **2005**, *690*, 5049. c) M. Wang, M. Wong, C. Che, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8353.
- ⁷⁴ S. Samala, A. K. Mandadapu, M. Saifuddin, B. Kundu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6769.
- ⁷⁵ a) X. Xie, X. Du, Y. Chen, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9175. b) Y. Lu, X. Du, X. Jia, Y. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1517.
- ⁷⁶ S. Xu, Y. Zhou, J. Xu, H. Jiang, H. Liu, *Green Chem.* **2013**, *15*, 718.
- ⁷⁷ a) M. Bandini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358. b) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885.
- ⁷⁸ a) England, D. B.; Padwa, A.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3631. b) Verniest, G.; England, D.; De Kimpe, N.; Padwa, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1496.
- ⁷⁹ Praveen, C.; Perumal, P. T. *Synlett* **2011**, 521.

- ⁸⁰ Qiu, Y.; Kong, W.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6198.
- ⁸¹ Reacciones de hidroarilación de indol-alquilalcoholes sililados catalizadas por [Au(IPr)]NTf₂, conducen de forma similar a los correspondientes carbazoles. Ver: Hashmi, A. S. K.; Yang, W.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6576-6580.
- ⁸² a) C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105. b) C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358. c) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333. d) C. Ferrer, A. Escribano-Cuesta, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9015.
- ⁸³ Y. Liu, W. Xu, X. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1448.
- ⁸⁴ a) V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2841. b) S. G. Modha, D. D. Vachhani, J. Jacobs, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6550. c) A. Kumar, Z. Li, S. K. Sharma, V. S. Parmar, E. V. Van der Eycken, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6803. d) A. Kumar, D. D. Vachhani, S. G. Modha, S. K. Sharma, V. S. Parmar, E. V. Van der Eycken, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2097.
- ⁸⁵ a) Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066. b) C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1935.
- ⁸⁶ J. Barluenga, M. Piedrafita, A. Ballesteros, A. L. Suárez-Sobrino, J. M. González, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11827.
- ⁸⁷ E. Álvarez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9758.
- ⁸⁸ B. Chen, W. Fan, G. Chai, S. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3616.
- ⁸⁹ a) B. Alcaide, P. Almendros, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 939. b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, I. Fernández, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6688. c) Y Qiu, D. Ma, C. Fu, S. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1666. d) W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13134. d) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. T. Quirós, P. Gadzinski, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1871.
- ⁹⁰ S. Sengupta, X. Shi, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609.
- ⁹¹ a) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9533. b) M. Bandini, A. Gualandi, M. Monari, A. Romaniello, D. Savoia, M. Tragni, *J. Organometallic Chem.*

2009, 696, 338. c) M. Bandini, A. Bottoni, M. Chiarucci, G. Cera, G. P. Miscione, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 20690.

⁹² M. Bandini, A. Eichholzer, A. Gualandi, T. Quinto, D. Savoia, *ChemCatChem* **2010**, 2, 661.

⁹³ a) H. Kusama, Y. Miyashita, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2006**, 8, 289. b) N. Li, T. Wang, L. Gong, L. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 3585.

⁹⁴ a) P. Kothandaraman, W. Rao, S. J. Foo, P. W. H. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4619. b) G. Cera, S. Piscitelli, M. Chiarucci, G. Fabrizi, A. Goggiamani, R. S. Ramón, S. P. Nolan, M. Bandini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9891. c) M. Chiarucci, R. Mocchi, L. Syntrivanis, G. Cera, A. Mazzanti, M. Bandini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10850. d) M. Chiarucci, E. Matteucci, G. Cera, G. Fabrizi, M. Bandini, *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 1776. e) T. Wang, S. Shi, D. Pflästerer, E. Rettenmeier, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 292.

⁹⁵ a) K. Hirano, Y. Inaba, T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 368. b) K. Hirano, Y. Inaba, N. Takahashi, M. Shimano, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1212. c) K. Hirano, Y. Inaba, K. Takasu, S. Oishi, Y. Takemoto, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9068.

⁹⁶ El producto de ciclación 5-*endo-dig*/7-*endo-trig* no fue detectado en las condiciones de reacción descritas.

⁹⁷ Muchos de los ejemplos descritos acerca de la síntesis de derivados indólicos a través de hidroarilación de alquenos utilizan indoles alquilados como sustratos. Ver: X. Han, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3801.

⁹⁸ C. Liu, X. Han, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3700.

⁹⁹ Reacciones de adición de fenoles, ácidos carboxílicos y tosilaminas a alquenos pueden ser promovidas por cantidades catalíticas de ácidos de Brønsted. Ver: Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4175.

¹⁰⁰ Debido al efecto amortiguador de la DMF observado en las reacciones de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas estudiadas previamente en el grupo, la reacción también fue ensayada utilizando tolueno como disolvente.

- ¹⁰¹ La utilización de cantidades sobreestequiométricas de *t*BuOK en las condiciones ensayadas puede promover la ciclación de 2-(hexa-1,5-diinil)anilinas. Ver: a) C. Lee, C. Lin, J. Lee, C. Chiu, W. Lu, M. Wu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2106. b) K. Hirano, Y. Inaba, T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368.
- ¹⁰² Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, Ed. Oxford University Press, **2001**.
- ¹⁰³ a) Y. Wang, L. Zhu, Y. Zhang, Z. Chen, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 577. b) L. Zhu, Y. Wang, Y. Zhang, X. Li, H. Liu, Z. Chen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 441. c) H. Liu, Y. Wang, L. Zhu, X. Li, W. Zhou, Z. Chen, W. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2990.
- ¹⁰⁴ W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697.
- ¹⁰⁵ No obstante, en algunos casos nanopartículas generadas por la descomposición de complejos de Au(I) han demostrado presentar actividad catalítica. Ver: J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, I. Domínguez, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Science* **2012**, *338*, 1452.
- ¹⁰⁶ La utilización de un 20 mol% permitió alcanzar la conversión completa del correspondiente indol **2m**.
- ¹⁰⁷ A. Zhdanko, M. Ströbele, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14732.
- ¹⁰⁸ La señal de ³¹P-RMN correspondiente al complejo dicordinado [Au(PPh₃)₂] aparece a 45.5 ppm respecto a 30.6 ppm para el complejo catiónico [Au(PPh₃)₂]⁺OTf⁻ (datos a 25 °C). Ver: R. E. M. Brooner, T. J. Brown, R. A. Widenhofer, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8276.
- ¹⁰⁹ En este caso las reacciones se llevaron a cabo a 40 °C, con el fin de reducir la velocidad de la reacción de hidroaminación y de este modo detectar posibles diferencias entre las reacciones en presencia o ausencia del indol **2m**.
- ¹¹⁰ El complejo catiónico [Au(IPr)]SbF₆ se generó a partir de cantidades equimoleculares de [AuCl(IPr)] y AgSbF₆ en diclorometano y la suspensión resultante se filtró a través de celita para eliminar tanto el AgCl formado, como posibles residuos de AgSbF₆.
- ¹¹¹ De la cristalización a baja temperatura en una disolución de CH₂Cl₂/pentano se obtuvieron cristales, inestables y que difractaban débilmente, adecuados para su

caracterización por difracción de rayos X de monocristal ($[\mathbf{6}][\text{SbF}_6] \cdot 1.5(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$). $\text{C}_{73.50}\text{H}_{95}\text{Au}_2\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_4\text{Sb}$, $M = 1848.57$, monoclinico, $P2_1/c$, $a = 17.2829(4)$, $b = 20.6778(3)$, $c = 21.9456(4)$ Å, $b = 90.406(2)^\circ$, $U = 7842.6(3)$ Å³, $T = 120(1)$ K, $Z = 4$, 47052 reflexiones medidas, 19630 unicas ($R_{\text{int}} = 0.0986$). El anión SbF_6^- está desordenado sobre dos posiciones. Los átomos de hidrógeno de los metilos se refinaron como *rigid*, los demás *riding*. La estructura se refinó con una precisión de enlace C-C de 0.0142 Å, con $R1$ ($I > 2\sigma$) = 0.0631 y $wR2$ (todos los datos) = 0.1733. CCDC-1061399.

¹¹² Existen dos estructuras relacionadas descritas con complejos de paladio: a) M. Takani, H. Masuda and O. Yamauchi, *Inorg. Chim. Acta*, 1995, **235**, 367. b) M. Takani, T. Takeda, T. Yahima, O. Yamauchi; *Inorg. Chem.*, 2006, **45**, 5938.

¹¹³ M. Kumar, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3452.

¹¹⁴ X. Zeng, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 942.

¹¹⁵ A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 971.

¹¹⁶ J. Barluenga, M. Piedrafita, A. Ballesteros, A. L. Suárez-Sobrino, J. M. González, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11827.

¹¹⁷ La utilización de DMF en la reacción estequiométrica entre el indol **2m** y el complejo $\text{Au}(\text{JohnPhos})(\text{MeCN})[\text{SbF}_6]$ condujo al cicloheptaindol **3m**, mientras que la utilización de diclorometano permitió la conversión cuantitativa al indol metalado **4**.

¹¹⁸ Disolventes fluorados han sido utilizados en reacciones catalizadas por complejos de Au(I) como aditivos ácidos. Ver: a) I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Börner, *Synthesis* **2007**, 2925. b) M. J. Campbell, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1369.

¹¹⁹ El grupo hidroxilo de los disolventes fluorados presenta una mayor acidez que en los compuestos homólogos no fluorados. Para aplicaciones de alcoholes fluorados como disolventes, codisolventes o aditivos en catálisis homogénea, ver: I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Börner, *Synthesis* **2007**, 2925.

¹²⁰ 2-iodo-4-metoxianilina se preparó partiendo de 5-metoxi-2-nitroanilina en dos pasos siguiendo el procedimiento descrito en: S. W. Dantale and B. C. G. Söderberg, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 5507.

- ¹²¹ J.W. Faller and P. P. Fontaine, *J. Organomet. Chem.* 2006, **691**, 1912.
- ¹²² a) M. Nishizawa, V. K. Yadav, M. Skwarczynski, H. Takao, H. Imagawa and T. Sugihara, *Org. Lett.* 2005, **5**, 1609. b) A. M. Gomez, M. D. Company, S. Valverde and J. C. López, *Org. Lett.* 2002, **4**, 383.
- ¹²³ *N*-alil-4-metil-*N*-(prop-2-inil)bencenosulfonamida se preparó siguiendo un procedimiento descrito en: F. Monnier, C. Vovard-Le Bray, D. Castillo, V. Aubert, S. Dérien, P. H. Dixneuf, L. Toupet, A. Lenco and C. Meall, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, **129**, 6037 y los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en: K. T. Sylvester and P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, **131**, 8772.
- ¹²⁴ E-I. Negishi, S. J. Holmes, J. M. Tour, J. A. Miller, F. E. Cederbaum, D. R. Swanson and T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **111**, 3336.
- ¹²⁵ I. Ojima, A. T. Vu, S-Y. Lee, J. V. McCullagh, A. C. Moralee, M. Fujiwara and T. H. Hoang, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, **124**, 9164.
- ¹²⁶ B. M. Trost and Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, **127**, 17644.
- ¹²⁷ *N*-(but-3-enil)-4-metil-*N*-(prop-2-inil)bencenosulfonamida se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: F. Monnier, C. Vovard-Le Bray, D. Castillo, V. Aubert, S. Dérien, P. H. Dixneuf, L. Toupet, A. Lenco and C. Meall, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, **129**, 6037 y los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en: Y. Kavanagh, C. M. Chaney, J. Muldoon and P. Evans, *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 8601.
- ¹²⁸ Y. Kavanagh, C. M. Chaney, J. Muldoon and P. Evans, *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 8601.
- ¹²⁹ B. M. Trost, C. A. Merlic, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9590.
- ¹³⁰ C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer and A. M. Echavarren *J. Org. Chem.*, **2008**, **73**, 7721.
- ¹³¹ a) H. Ohno, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 869. b) S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**, *20*, 3183.
- ¹³² Quedan excluidos de esta definición los nucleófilos con carácter oxidante, como por ejemplo tipo sulfóxido (Ejemplo: A. B. Cuenca, S. Montserrat, K. M. Hossain, G.

Mancha, A. Lledós, M. Medio-Simón, G. Ujaque, G. Asensio, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4906) o N-óxido (Ejemplo: Y. Wang, Z. Zheng, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5316).

¹³³ a) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Synlett* **2010**, 675. b) Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

¹³⁴ a) G. Dyker, D. Hildebrandt, J. Liu, K. Merz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4399. b) B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2004**, 1726. c) N. Asao, *Synlett* **2006**, 1645.

¹³⁵ a) X. Yao, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1953; b) N. Asao, K. Sato, Menggenbateer, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3682; c) N. Asao, T. Nogami, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764; d) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5139; e) N. Asao, C. S. Chan, K. Takahashi, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11322; f) N. T. Patil, N. K. Pahadi, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10096; g) K. Sato, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8977. h) N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, T. Kasahara, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650. i) N. Asao, T. Nogami, S. Lee, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10921. j) N. Asao, T. Kasahara, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3504.

¹³⁶ D. Malhotra, L. Liu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4043.

¹³⁷ a) T. Teng, R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9298. b) T. Teng, A. Das, D. B. Huple, R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12565.

¹³⁸ P. Dubé, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062.

¹³⁹ a) C. Wang, Y. Hsieh, R. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 144. b) H. V. Adcock, T. Langer, P. W. Davies, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7262.

¹⁴⁰ a) L. Zhu, Z. Xi, J. Lv, S. Luo, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4496. b) W. Dong, M. Zhang, F. Xiao, Y. Wang, W. Liu, X. Hu, Q. Yuan, S. Zhang, *Synlett.* **2012**, *23*, 2799. c) M. Zhang, Y. Wang, Y. Yang, X. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 981. d) T. Xu, Z. Yu, L. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2113. e) G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12598.

¹⁴¹ W. Zi, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12600.

¹⁴² a) I. Nakamura, G. B. Bajracharya, Y. Mizushima, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4328. b) I. Nakamura, G. B. Bajracharya, H. Wu, K. Oishi, Y. Mizushima, I. D. Gridnev, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15423. c) I. Nakamura, Y.

Mizushima, I. D. Gridnev, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9844. d) I. Nakamura, Y. Mizushima, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15022.

¹⁴³ a) N. Asao, K. Sato, Menggenbateer, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3682. b) G. Dyker, D. Hildebrandt, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6093.

¹⁴⁴ a) N. Kim, Y. Kim, W. Park, D. Sung, A. K. Gupta, C. H. Oh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5289. b) S. Shin, A. K. Gupta, C. Y. Rhim, C. H. Oh, *Chem. Commun.* **2005**, 4429. c) A. K. Gupta, C. Y. Rhim, C. H. Oh, R. S. Mane, S. Han, *Green Chem.* **2006**, *8*, 25. d) C. H. Oh, J. H. Lee, S. J. Lee, J. I. Kim, C. S. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7505. e) C. H. Oh, J. H. Lee, S. M. Lee, H. J. Yi, C. S. Hong, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 71. f) C. H. Oh, S. M. Lee, C. S. Honh, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1308. g) J. W. Han, J. H. Lee, C. H. Oh, *Synlett.* **2013**, *24*, 1433.

¹⁴⁵ a) R.M. Beesley, C.K. Ingold and J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1915**, *107*, 1080. b) M. E. Jung and G. Piizzi, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1735.

¹⁴⁶ a) S. Shin, A. K. Gupta, C. Y. Rhim, C. H. Oh, *Chem. Commun.* **2005**, 4429. b) C. H. Oh, S. M. Lee, C. S. Hong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1308. c) A. K. Gupta, C. Y. Rhim, C. H. Oh, R. S. Mane, S.-H. Han, *Green Chem.* **2006**, *8*, 25. d) H.-S. Yeom, J.-E. Lee, S. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040. e) Y. Xie, Z. Yan, B. Qian, W. Deng, D. Wang, L. Wu, X. Liu, Y. Liang, *Chem. Commun.* **2009**, 5451. f) T. Groß, P. Metz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14787.

¹⁴⁷ a) T. Teng, M. Lin, D. Vasu, S. Bhunia, T. Liu, R. Liu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4744. b) D. Vasu, S. Kundlik, R. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1751.

¹⁴⁸ D. Vasu, R. Liu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13638.

¹⁴⁹ a) M. Rudolph, S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448. b) H. Teller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7764. c) H. Shi, L. Fang, C. Tan, L. Shi, W. Zhang, C. Li, T. Luo, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14944. d) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962. e) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. f) E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452. g) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847. h) D. B. Huple, R. Liu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10975.

¹⁵⁰ Para ejemplos de alquil acetales ver: a) *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12062-12063. b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7559–7563. c) *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12600–12603. Reacciones catalizadas por sales de hierro: d) *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2113-2116. e) *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9264 – 9272. f) A. Rodríguez-Gimeno, A. B. Cuenca, J. Gil-Tomás, M. Medio-Simón, A. Olmos, G. Asensio *J. Org. Chem.* **2014**.

¹⁵¹ Para ejemplos que involucran sustratos de tipo alenil acetales ver: a) S. Bhunia, R-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16488–16489; b) T-M. Teng, M-S. Lin, D. Vasu, S. Bhunia, T-A. Liu, R-S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4744–4748; c) D. Vasu, R-S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 13638–13641.

¹⁵² Para carbociclaciones de tipo Nazarov mediadas por ácido de Brønsted de eninil acetales, ver: L. Escalante, C. González-Rodríguez, J. A. Varela, C. Saá, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12316–12320.

¹⁵³ C. Nieto-Oberhuber, P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodríguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 269.

¹⁵⁴ a) J. W. Han, J. H. Lee, C. H. Oh, *Synlett* **2013**, 24, 1433-1437. b) T. Groß, P. Metz, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 14787. c) Y. Xie, Z. Yan, B. Qian, W. Deng, D. Wang, L. Wu, X. Liu, Y. Liang, *Chem. Commun.* **2009**, 5451. d) N. Asao, K. Sato, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3682. e) C. H. Oh, S. M. Lee, C. S. Hong, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1308. f) N. Kim, W. Park, D. Sung, A. K. Gupta, C. H. Oh, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5289. g) C. H. Oh, J. H. Lee, S. J. Lee, J. Kim, C. S. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7505. h) S. Shin, A. K. Gupta, C. Y. Rhim, C. H. Oh, *Chem. Commun.* **2005**, 4429. i) C. H. Oh, J. H. Lee, S. M. Lee, H. J. Yi, C. S. Hong, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 71.

¹⁵⁵ 2-(3-metilbut-2-en-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo: M. Nishizawa, V. K. Yadav, M. Skwarczynski, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1609. 2-(ciclohex-2-en-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo: B. L. Pagenkopf, D. B. belanger, D. J. R. O'Mahony, T. Livinghouse, *Synthesis* **2000**, 7, 1009.

¹⁵⁶ Procedimiento basado en: Kumar, R.; Chakraborti, A. K.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8319; Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en: Hasebein, P.; Aulinger, K.; Schepmann, D.; Wunsch, B.; *Tetrahedron*, **2013**, 69, 4552.

- ¹⁵⁷ Hathaway, B. A.; White, K. L.; McGill, M. E.; *Synthetic Communications*, **2007**, *37*, 3855.
- ¹⁵⁸ Smith, J. G.; Dibble, P. W.; Sandborn, R. E.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3762.
- ¹⁵⁹ Jacobson, R. M.; Raths, R. A.; McDonald, J. H.; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2545.
- ¹⁶⁰ a) *Modern Aldol Reactions*, ed. R. Mahrwald, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. b) K. C. Nicolau, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44. c) T. Mukaiyama *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8609. d) T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse *Synlett*. **2009**, *2*, 174. e) M. Markert, R. Mahrwald *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 40.
- ¹⁶¹ M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5031.
- ¹⁶² B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506.
- ¹⁶³ R. Kane, *J. Prakt. Chem.* **1838**, *15*, 129. R. Kane, *Ann. Phys. Chem., Ser. 2*, *44*, 475 (**1838**); *idem*, *J. Prakt. Chem.* *15*, 129 (**1838**).
- ¹⁶⁴ J. G. Schmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 2342; **1881**, *14*, 1459.
- ¹⁶⁵ S. B. J. Kan, K. K-H Ng, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097.
- ¹⁶⁶ Ejemplos de condensación entre aldehídos aromáticos y cetonas enolizables (Reacciones de Claisen-Schmidt): G. Kabas, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1213; M. E. Jung, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3.
- ¹⁶⁷ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. I. McLamo, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
- ¹⁶⁸ G. Wittig, H. D. Frommeld, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 683-684.
- ¹⁶⁹ M. B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 7th edn., Wiley, New Jersey, **2013**.
- ¹⁷⁰ T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, *6*, 559.
- ¹⁷¹ T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *9*, 1011-1014.

-
- ¹⁷² a) G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462-4464; b) G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4464-4465; c) S. Murai, Y. Kuroki, T. Aya, N. Sonoda, S. Tsutsumi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 741; d) S. Murai, Y. Kuroki, T. Aya, N. Sonoda, S. Tsutsumi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 946-947.
- ¹⁷³ T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
- ¹⁷⁴ a) K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 989; b) K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 1223.
- ¹⁷⁵ X. Li, L. Min, Y. Dong, W. Wu, Q. Qian, J. Ye, D. J. Dixon, *Nature Communications* **2014**, *5*, 4479. E. K. Kemppainen, G. Sahoo, A. Piisola, A. Hamza, B. Kótai, I. Pápai, P. M. Pihko, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5983. K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 1223.
- ¹⁷⁶ H. Gröger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137. T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. R. H. Qiu, G. P. Zhang, Y. Y. Zhu, X. H. Xu, L. L. Shao, Y. H. Li, D. L. An, S. F. Yin, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 6488. R. Qiu, X. Xu, L. Peng, Y. Zhao, N. Li, S. Yin, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 6172. R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.
- ¹⁷⁷ A. D. Dilman, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733-772.
- ¹⁷⁸ C. W. Downey, M. W. Johnson, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 3559-3562; T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570-4581; C. W. Downey, M. W. Johnson, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5351-5354.
- ¹⁷⁹ R. Noyori, K. Yokoyama, J. Sakata, I. Kuwajima, E. Nakamura, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265.
- ¹⁸⁰ a) E. Nakamura, M. Shimizu, I. Kuwajima, J. Sakata, K. Yokoyama, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 932. b) R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2106.
- ¹⁸¹ O. W. Webster, W. R. Hertler, D. Y. Sogah, W. B. Farnham, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5706.

- ¹⁸² F. Zhang, X. Wu, C. Liang, X. Li, Z. Wang, H. Li *Green Chem.* **2014**, *16*, 3768-3777. a) J. Matsuo, M. Murakami, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109-9118. b) T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3095-3118. c) L. M. Geary, P. G. Hultin, *Tetrahedron Asymm.* **2009**, *20*, 131-173. d) J. Mlynarski, J. Paradowska, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1502-1511. e) B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506-7525. f) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *3*, 65-75. g) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem, Eur. J.* **2002**, *8*, 36-44.
- ¹⁸³ Mecanismo de reacción: (a) Chan, T. H.; Aida, T.; Lau, P. W. K.; Gorys, V.; Harpp, D. N.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4029. (b) Dubois, J.-E.; Axiotis, G.; Bertounesque, E.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4655. (c) Heathcock, C. H.; Hug, K. T.; Flippin, L. A.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5973. (d) Gennari, C.; Beretta, M. G.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 893. Denmark, S. E.; Lee, W.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 707. J. M. Lee, P. Helquist, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973-14981.
- ¹⁸⁴ S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248.
- ¹⁸⁵ a) Myers, A. G.; Widdowson, K. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9672. (b) Myers, A. G.; Widdowson, K. L.; Kukkola, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2765.
- ¹⁸⁶ a) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322. b) C. H. Heathcock, L. A. Flippin, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1667.
- ¹⁸⁷ a) P. Caramella, N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2438. b) M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162.
- ¹⁸⁸ a) A. J. Kresge, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 43. b) Y. Chiang, M. Hojatti, J. R. Keeffe, A. J. Kresge, N. P. Schepp, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4000. c) Y. Chiang, A. J. Kresge, P. A. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6122; 1986, *108*, 6312. d) Y. Chiang, A. J. Kresge, P. A. Walsh, Y. Yin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 869. e) Y. Chiang, A. J. Kresge, E. T. Krogh, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2600. f) Y. Chiang, A. J. Kresge, Y. S. Tang, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 460. g) Y. Chiang, A. J. Kresge, N. P. Schepp, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3977. h) Y. Chiang, A. J. Kresge, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6392. i) P. Pruszynski, Y. Chiang, A. J. Kresge,

N. P. Schepp, P. A. Walsh, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 3760. j) A. M. Ross, D. L. Whalen, S. Eldin, R. M. Pollack, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1982.

¹⁸⁹ Reacciones aldólicas de Mukaiyama: (a) Barbero, M.; Bazzi, S.; Cadamuro, S.; Dughera, S.; Magistris, C.; Smarra, A.; Venturello, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2192-2197. (b) Song, J. J.; Tan, Z.; Reeves, J. T.; Yee, N. K.; Senanayake, C.H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1013-1016. (c) Jankowska, J.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1317-1321. Reacciones aldólicas directas organocatalíticas: (d) Suri, J. T.; Mitsumori, S.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3822-3828. (e) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D.W.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154. (f) Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3541-3544.

¹⁹⁰ a) Downey, C. W.; Johnson, M. W.; Lawrence, D. H.; Fleisher, A. S.; Tracy, K. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5351-5354. b) Li, J.; Fu, N.; Li, X.; Luo, S.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4501-4507. c) Olmos, A.; Alix, A.; Sommer, J.; Pale, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11229-11234. d) Luo, S.; Xu, H.; Zhang, L.; Li, J.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 653-656. e) Hatano, M.; Takagi, E.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4527-4530. f) Downey, C. W.; Johnson, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3559-3562. g) Wadamoto, M.; Ozasa, N.; Yanagisawa, A.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593-5601.

¹⁹¹ a) Bøgevig, A.; Kumaragurubaran, N.; Jørgensen, K. *Chem. Commun.* **2002**, 620-621; b) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1831. c) Torii, H.; Nakadai, M.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983. d) Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141. e) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285. f) Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5572. g) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527. h) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1738. i) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6678.

¹⁹² A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.

¹⁹³ a) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, 3, 573. b) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395. c) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386.

¹⁹⁴ a) J. Li, N. Fu, X. Li, S. Luo, J.-P. Cheng *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4501. b) S. Luo, H. Xu, L. Zhang, J. Li, J.-P. Cheng *Org. Lett.* **2008**, 10, 653-656. c) J. T. Suri, S. Mitsumori, K. Albertshofer, F. Tanaka, C. F. Barbas III *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3822-3828. d) R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III *Org. Lett.* **2004**, 6, 3541-3544. e) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2152-2154. f) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, 3, 573.

¹⁹⁵ a) Gijssen, H. J. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 17, 7585. (b) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Cordova, A.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9591. (c) Pihko, P. M.; Erkkila, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7607. (d) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2152. (e) Kofoed, J.; Machuqueiro, M.; Reymond, J.-L.; Darbre, T. *Chem. Commun.* **2004**, 1540. (f) Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3541. (g) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, 305, 1752. (h) Storer, R. I.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7705. (i) Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3949. (j) Mangion, I. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3696. (k) Casas, J.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Kaynak, B.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1343. (l) Reyes, E.; Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6605. (m) Cordova, A.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Casas, J.; Sunden, H. *Chem. Commun.* **2005**, 2047. (n) Cordova, A.; Ibrahim, I.; Casas, J.; Sunden, H.; Engqvist, M.; Reyes, E. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4772. (o) Kofoed, J.; Reymond, J.-L.; Darbre, T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1850. (p) Zhao, G.-L.; Liao, W.-W.; Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4929. (q) Smith, A. B. III; Tomioka, T.; Risatti, C. A.; Sperry, J. B.; Sfougatakis, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4359. r) U. Scheffler, R. Mahrwald *Synlett.* **2011**, 12, 1660-1667.

¹⁹⁶ Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5527.

¹⁹⁷ Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6722.

¹⁹⁸ Li, J.; Fu, N.; Li, X.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4501.

¹⁹⁹ Kano, T.; Sugimoto, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18130.

²⁰⁰ a) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3005–3015. (b) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7065–7074. (c) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Chem. Science* **2011**, *2*, 1793–1803. (d) Guillena, G.; Najera, C.; Ramon, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249–2293.

²⁰¹ a) M. Markert, U. Scheffler, R. Mahrwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16642. b) U. Scheffler, R. Mahrwald, *Synlett* **2011**, 1660. c) U. Scheffler, R. Mahrwald, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2310.

²⁰² a) Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871. b) N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168. c) B. M. Trost, I. Hisanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003. d) B. List, R. A. Lerner, C. F. III Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. e) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.

²⁰³ a) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363-4366. b) V. R. Chintareddy, K. Wadhwa, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8118-8132. c) L. C. Dias, A. A. de Marchi, M. A. B. Ferreira, A. M. Aguilar, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6299-6311. d) Y. Chi, S. T. Scroggins, E. Boz, J. M. J. Fréchet *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17287-17289. e) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1469-1472.

²⁰⁴ a) M. Markert, U. Scheffler, R. Mahrwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16642-16643. b) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.

²⁰⁵ a) M. Iwata, R. Yazaki, I. Chen, D. Sureshkumar, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5554-5560. b) A. Heydari, S. Khaksar, M. Sheykhan, M. Tajbakhsh, *J. Molec. Catal. A: Chem.* **2008**, *287*, 5-8. c) D. Magdziak, G. Lalic, H. M. Lee, K. C. Fortner, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284-7285. d) C. S. López, R. Álvarez, B. Vaz, O. N. Faza, Á. R. de Lera, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3654-3659. e) R. Zimmer, A. Peritz, R. Czerwonka, L. Schefzig, H. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3419.

²⁰⁶ a) H. Fujioka, K. Yahata, T. Hamada, O. Kubo, T. Okitsu, Y. Sawama, T. Ohnaka, T. Maegawa, Y. Kita, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 367-373. b) S. Kobayashi, K. Arai, T. Yamakawa, Y. Chen, M. M. Salter, Y. Yamashita, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1927 –

- 1932.c) H. Li, T. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7194–7195. d) A. D. Dilman, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733-772. e) S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8089-8110. f) G. Balme, J. Goré, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3336-3338. g) T. Mukaiyama, M. Murakami *Synthesis* **1987**, 1043-1054.
- ²⁰⁷ a) A. Phrutivorapongkul, V. Lipipun, N. Ruangrunsi, K. Kirtikara, K. Nishikawa, S. Maruyama, T. Watanabe, T. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 187; b) M. M. Faul, B. E. Huff, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407
- ²⁰⁸ T. Sato, J. Otera, H. Nozaki *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 901.
- ²⁰⁹ a) S. E. Denmark, T. M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3475; b) S. E. Denmark, T. M. Wilson, N. C. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9258; c) S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8089.
- ²¹⁰ I. Mori, K. Ishihara, L. A. Flippin, K. Nozaki, H. Yamamoto, P. A. Bartlett, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6107.
- ²¹¹ a) T. Sammakia, R. S. Smith, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2997; b) T. Sammakia, R. S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10998.
- ²¹² S. D. Bull, L. M. A. R. B. Correia, S. G. Davies, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2231.
- ²¹³ S. Kobayashi, K. Arai, T. Yamakawa, Y-J. Chen, M. M. Salter, Y. Yamashita *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1927.
- ²¹⁴ W-D. Z. Li, X-X Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3485. J-X. Chen, J. Otera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 91. T. Ooi, M. Takahashi, M. Yamada, E. Tayama, K. Omoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1150. T. Sato, J. Otera, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4971. S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259.
- ²¹⁵ a) A. D. Dilman, S. L. Ioffe *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733-772. b) A. Alexakis, P. Mangeney *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 477.
- ²¹⁶ a) H. Fujioka, K. Yahata, T. Hamada, O. Kubo, T. Okitsu, Y. Sawama, T. Ohnaka, T. Maegawa, Y. Kita *Chem. Asian. J.* **2012**, *7*, 367-373. b) C. W. Downey, M. W. Johnson, K. T. Tracy *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3299-3302. c) S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259-4275. d) L. Li, S. Das, S. C. Sinha, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 127-130. e) T. Ooi, E. Tayama, M. Takahashi, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*,

-
- 7403-7406. f) H. Sakurai, K. Sasaki, A. Hosomi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3195.
- g) S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248-3249.
- ²¹⁷ a) H. Li, T-P Loh *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7194-7195. b) I. Matsuda, Y. Hasegawa, T. Makino, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1405-1408.
- ²¹⁸ Y. Inamoto, Y. Nishimoto, M. Yasuda, A. Baba, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1168-1171.
- ²¹⁹ a) D. M. Schultz, N. R. Babij, J. P. Wolfe, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3451. b) M. Zhang, Y. Wang, Y. Yang, X. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 981.
- ²²⁰ *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals, Fourth Edition*, by Robert H. Crabtree, **2005** John Wiley & Sons, Inc., ISBN 0-471-66256-9.
- ²²¹ B. Plietker, *Iron Catalysis in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- ²²² L. Mond, F. Quinke, *J. Chem Soc.* **1891**, *59*, 604.
- ²²³ T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039.
- ²²⁴ A. Correa, O. García Mancheño, C. Bolm, *Chem.Soc.Rev.*, **2008**, *37*, 1108.
- ²²⁵ a) K. Gopalaiah, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248-3296. b) A. Correa, O. García Mancheño, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108-1117. c) S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317-3321. d) A. Fürstner, R. Martin, H. Krause, G. Seidel, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773-8787. e) J. Norinder, A. Matsumoto, N. Yoshikai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858-5859. f) C. M. Rao Volla, P. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1305. g) M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862-4865. h) Nadim S. Shaikh, Stephan Enthaler, Kathrin Junge, and Matthias Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2497-2501.
- ²²⁶ (a) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519. E. Nakamura, N. Yoshikai, *J.Org.Chem.* **2010**, *75*, 6061.
- ²²⁷ a) H. Usuda, A. Kuramochi, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4387-4390. b) E. P. Kündig, B. Bourdin, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1856-1858. c) E. J. Corey, N. Imai, H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728-729.

- ²²⁸ a) H. Wu, B. Wang, H. Liu, L. Wang, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 1210-1215. b) F. Viton, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4968-4969.
- ²²⁹ L. Yang, Q. Zhu, S. Guo, B. Qian, C. Xia, H. Huang, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1638-1645.
- ²³⁰ Y. Yamashita, M. Ueno, Y. Kuriyama, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 929-931.
- ²³¹ Pushkar Shejwalkar, Nigam P. Rath, Eike B. Bauer *Synthesis* **2014**, 46, 57-66. (a) Kitanosono, T.; Ollevier, T.; Kobayashi, S. *Chem Asian J.* **2013**, 8, 3061-3062. (b) Ollevier, T.; Plancq, B. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2289-2291. (c) Lenze, M.; Sedinkin, S. L.; Rath, N. P.; Bauer, E. B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2855-2858. (d) Jankowska, J.; Paradowska, J.; Rakiel, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2228-2231. (e) Jankowska, J.; Paradowska, J.; Mlynarski, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5281-5284.
- ²³² Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503-7509.
- ²³³ L. Colombo, F. Ulgheri, L. Prati, *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 6435.
- ²³⁴ T. Bach, D. N. A. Fox, M. T. Reetz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1634.
- ²³⁵ S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8287.
- ²³⁶ N. Aoyama, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 312.
- ²³⁷ M. C. White, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7194. J. Legros, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4225.
- ²³⁸ Mlynarski, J.; Bas, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 577-587.
- ²³⁹ (a) Perhoat, M.; Barbry, D.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 159-162. (b) Aoyama, N.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 312-313. (c) Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Basujima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8287-8288.
- ²⁴⁰ a) L. Wang, M. W. Wong, *Tetrahedron* **2008**, 49, 3916. b) P. Phukan, *Synthetic Communications* **2004**, 34, 1065.

²⁴¹ a) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66; b) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Jancker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500.

²⁴² Los compuestos β -methoxycarbonílicos sufren reacciones de eliminación en presencia de ácidos de Lewis. F. Ramírez, M. B. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2905.

²⁴³ a) M. Kamata, Y. Yokoyama, N. Karasawa, M. Kato, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3483-3486. b) M. Kamata, S. Nagai, M. Kato, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7779-7782. c) I. Mori, K. Ishihara, L. A. Flippin, K. Nozaki, H. Yamamoto, P. A. Bartlett, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem. Soc.* **1990**, *55*, 6107-6115. d) M. Hayashi, A. Inubushi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4037-4042. e) S. Torii, T. Inokuchi, S. Takagishi, H. Horike, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2173-2188.

²⁴⁴ a) J. M. Lee, P. Helquist, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973-14981. S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259-4275.

²⁴⁵ Reacciones aldólicas rápidas: a) A. Odedru, P. T. Seeberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2699. b) R. Schoeveart, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, *70*, 349.

²⁴⁶ M. P. Muñoz, M. C. de la Torre, M. A. Sierra, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2189-2194.

²⁴⁷ M. W. C. Robinson, A. M. Davies, R. Buckle, I. Mabbett, S. H. Taylor, A. E. Graham, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2559-2564.

²⁴⁸ J. N. Moorthy, S. Samanta, A. L. Koner, S. Saha, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13608-13617.

[²⁴⁹] J. W. Barlow, A. P. McHugh, O. Woods, J. J. Walsh, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1545-1554.

[²⁵⁰] J. T. Pulkkinen, P. Honkakoski, M. Peräkylä, I. Berczi, R. Laatikainen, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3562-3571.

[²⁵¹] J. Chen, K. Sakamoto, A. Orita, J. Otera, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8411-8420.

- [252] S. Torii, T. Inokuchi, S. Takagishi, H. Horike, H. Kuroda, K. Uneyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2173-2188.
- [253] I. Mori, K. Ishihara, L. A. Flippin, K. Nozaki, H. Yamamoto, P. Bartlett, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6107-6115.
- [254] S. Lou, J. A. Westbrook, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11440-11441.
- [255] a) S. E. Mann, A. E. Aliev, G. J. Tizzard, T. D. Sheppard, *Organometallics* **2011**, *30*, 1772-1775; b) J. T. Pulkkinen, P. Honkakoski, M. Peräkylä, I. Berczi, R. Laatikainen, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3562-3571.
- [256] J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1013-1016.
- [257] B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003-12004.
- [258] R. Qiu, G. Zhang, Y. Zhu, X. Xu, L. Shao, Y. Li, D. An, S. Yin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6488-6494.