

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

**REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE
ALQUINILCICLOPROPANOCARBOXAMIDAS**

CATALIZADAS POR ORO

LAURA FERNÁNDEZ GARCÍA

TRABAJO FIN DE MÁSTER

2012-2013

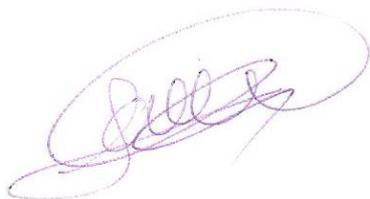
D. LAURA FERNÁNDEZ GARCÍA

Estudiante del Máster titulado “Química y Desarrollo Sostenible”

PRESENTA

La Memoria titulada **“Reacciones de cicloisomerización de alquilciclopropanocarboxamidas catalizadas por oro”**. El director, D. Enrique Aguilar Huergo, autoriza su presentación para que sea calificada como Trabajo de Fin de Máster.

Oviedo, Junio 2013

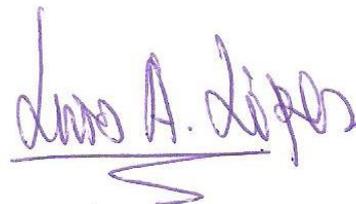


Fdo. Laura Fernández García



Fdo. Enrique Aguilar Huergo

Director



VºBº. Luis Ángel López García

Tutor

Índice

ÍNDICE

Introducción	pág.8
Antecedentes bibliográficos	pág. 9
1. Introducción a la activación carbofílica con oro	pág 10
1.1. Introducción.....	pág. 10
1.2. Activación de enlaces π C-C. Sistemas “ácidos π ”.....	pág. 11
1.3. Reactividad de sistemas “ácidos π ”.....	pág. 12
1.4. Adición de nucleófilos sobre alquinos activados por oro: Amidación.....	pág. 14
2. Reacciones de cicloisomerización de alquini-ciclopropanos “push-pull” catalizadas por oro	pág. 18
2.1.Reactividad de alquini-ciclopropanos en presencia de catalizadores de oro..	pág. 19
2.1.1. Adición de nucleófilos heteroatómicos al triple enlace.....	pág.19
2.1.2. Adición de nucleófilos carbonados al triple enlace.....	pág. 22
2.2.Alquini-ciclopropanos “push-pull”. Síntesis y reactividad.....	pág. 24
2.2.1. Síntesis de alquini-ciclopropanos “push-pull”.....	pág. 24
2.2.2. Reactividad de alquini-ciclopropanos “push-pull”.....	pág. 26
2.2.2.1. <i>Reacciones en medio ácido. Apertura de anillo de ciclopropano</i>	pág. 26
2.2.2.2. <i>Reactividad de ácidos alquini-ciclopropanocarboxílicos promovida por oro</i>	pág. 23
2.2.2.3. <i>Reactividad de alquini-ciclopropanocarboxamidas</i>	pág. 30
Discusión de resultados	pág. 31
3. Discusión de resultados	pág. 32
3.1. Objetivo.....	pág. 32

3.2. Reactividad de 2-alquini-2-metoxiciclopropanocarboxamidas activados por oro.....	pág. 33
3.2.1. Síntesis de alquini-2-metoxiciclopropanocarboxamidas.....	pág. 33
3.2.2. Descripción de la reacción.....	pág. 35
3.2.3. Mecanismos.....	pág. 39
3.3. Reactividad de 2-alquini-2-metoxiciclopropilmetanoles activados por oro.....	pág. 42
3.3.1. Síntesis de alquini-2-metoxiciclopropilmetanoles.....	pág. 42
3.3.2. Descripción de la reacción.....	pág. 42
3.3.3. Mecanismos.....	pág. 44
Parte experimental.....	pág. 46
4. Parte experimental.....	pág. 47
4.1. Aspectos generales.....	pág. 47
4.2. Técnicas analíticas.....	pág. 49
4.3. Procedimiento experimental.....	pág. 51
4.3.1. Síntesis de alquini-2-metoxiciclopropanocarboxamidas 44	pág. 53
4.3.2. Síntesis de azepinonas 57	pág. 60
4.3.3. Síntesis de alquini-2-metoxiciclopropilmetanoles 45	pág. 65
4.3.4. Síntesis de oxabicyclos 54	pág. 66
4.3.5. Síntesis de piranonas 56	pág. 68
Conclusiones	pág. 70
Bibliografía.....	pág. 72

ABREVIATURAS

®	marca registrada
Bu	butilo
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
dr	razón diastereomérica
E ⁺	electrófilo
EDG	grupo dador de electrones
Et	etilo
et al.	y colaboradores
EWG	grupo atractor de electrones
IPr	[1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)]imidazolio
<i>J</i>	constante de acoplamiento
L	ligando
LRMS	masa de baja resolución
M	metal
m/z	relación masa/carga
Me	metilo
min	minoritario
MS	molecular sieves
Nu ⁻	nucleófilo
pag	página
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
Pr	propilo

Rdto	rendimiento
R _f	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
S _N 2	sustitución nucleófila bimolecular
T	temperatura
t.a.	temperatura ambiente
^t Bu	<i>tert</i> -butil
THF	tetrahidrofurano
TLC	thin layer chromatography
Ts	tosilo
V	voltio
Δ	calor
δ	desplazamiento químico

Introducción

El objetivo de la investigación que se recoge en esta memoria es la determinación de la amplitud y la generalización de la reacción de cicloisomerización de alquinilciclopropanocarboxamidas catalizada por oro para obtener diferentes azepinonas en un proceso en cascada. Los primeros ejemplos de esta reacción han sido descritos en la tesis doctoral de Jesús Manuel Fernández García (*Universidad de Oviedo, 2013*).¹

Además, también se incluye un ejemplo de cicloisomerización de alquinilciclopropilmetanoles catalizada por oro para obtener biciclos [4.1.0] y dihidropiranonas.

Para una mejor comprensión del trabajo realizado, la memoria se estructura en las siguientes partes:

- Antecedentes bibliográficos.
- Discusión de resultados.
- Parte experimental.
- Conclusiones.
- Bibliografía.

*Antecedentes
Bibliográficos*

1. Introducción a la activación carbofílica con oro.

1.1. Introducción

En los últimos años, las reacciones catalizadas por metales de transición han pasado a ser una herramienta esencial para su uso en síntesis química. Así, entre ellas, las reacciones catalizadas por oro² han ido aumentando de forma exponencial, como se pone de manifiesto en la figura 1.

Anteriormente, el oro era considerado como un metal catalíticamente inactivo debido a dos principales prejuicios: (1) el oro es un metal muy costoso y esto hace que no sea asequible y (2) con 1.48 V tiene el potencial normal de reducción más alto de todos los metales, lo que *a priori* lo hace menos reactivo.

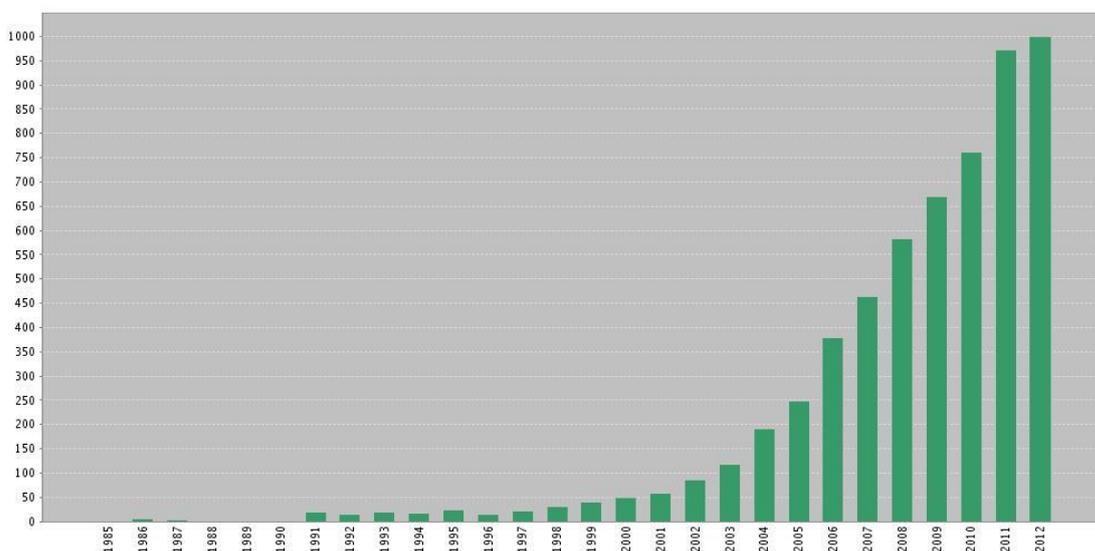


Figura 1. Publicaciones de catálisis con oro desde 1985 hasta 2012. (Figura obtenida de Web of Knowledge).

1.2. Activación de enlaces π C-C. Sistemas “ácidos π ”.

El enlace entre complejos de metales de transición con alquinos se discute dentro del marco del modelo de *Dewar-Chat-Ducanson*.^{3,4} Este modelo asume que tiene lugar una interacción σ , por solapamiento entre el sistema π del ligando y un orbital vacío del metal con la simetría adecuada, y una interacción π que resulta de la retrodonación de la densidad electrónica desde el orbital d ocupado del metal hacia un orbital π^* del ligando.

Hay cuatro componentes principales que pueden contribuir al enlace de alquinos como ligando de metales de transición (figura 2). Los orbitales π del alquino situados en el plano son los responsables de una donación $M \leftarrow L$ σ -simétrica, así como una retrodonación $M \rightarrow L$ π -simétrica. Por otra parte, los orbitales π ortogonales, fuera del plano, producen una donación $M \rightarrow L$ y también una retrodonación $M \leftarrow L$ debido a la presencia de orbitales π^* vacíos del alquino con simetría δ , que conduce a un solapamiento débil y por lo tanto contribuye poco al enlace.

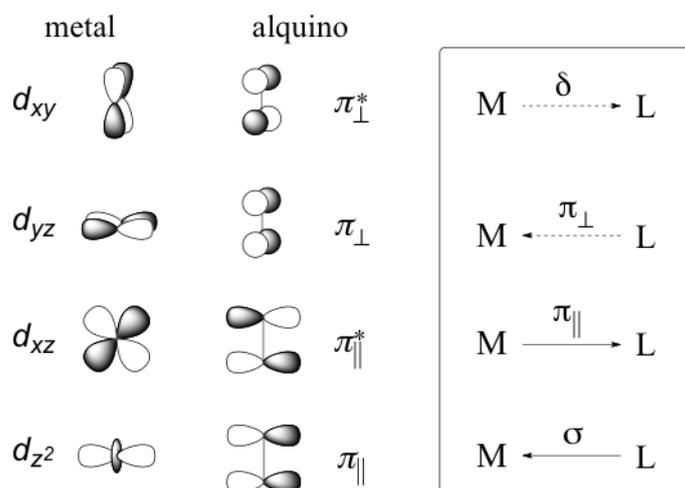


Figura 2. Diagrama de orbitales moleculares que muestra la interacción entre un metal de transición y un ligando alquino.

Debido a la contracción de los orbitales de valencia $6s$ y $6p$, como consecuencia de los efectos relativistas,⁵ las especies catiónicas de Au (I) son ácidos de Lewis mucho más fuertes que las especies derivadas de otros metales del grupo 11. Además como el catión de Au (I) es grande y difuso y comparte la carga positiva con su ligando, estarán favorecidas las interacciones orbitales frente a las interacciones por carga, lo que supondrá una mayor facilidad para unirse a un segundo ligando.

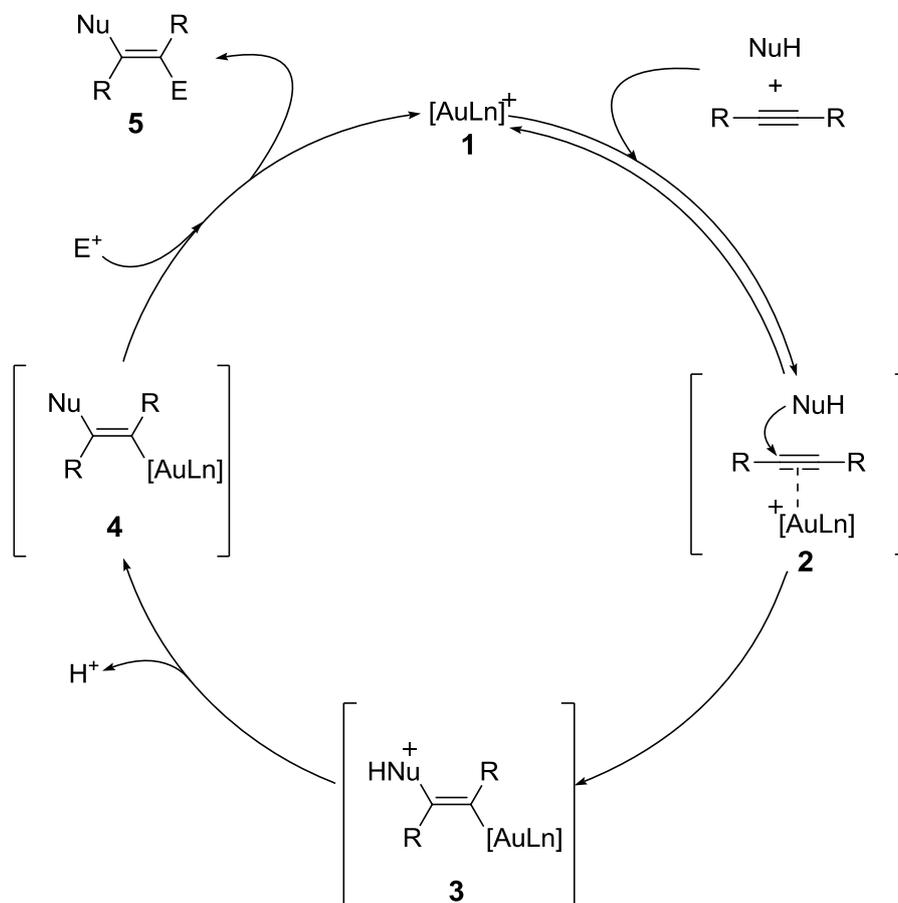
El fragmento LAu^+ activa preferente a electrófilos blandos, como los sistemas π . Esta quimioselectividad es especialmente interesante ya que les confiere un potencial extraordinario para generar y estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos a partir de olefinas, alenos o alquinos en presencia de otros grupos funcionales.

Se define como sistema “ácido π ”⁶ cualquier fragmento metálico unido a un enlace múltiple C-C, al que retira parte de su densidad electrónica. La coordinación induce una carga positiva en el ligando y así, el sistema π adquiere un cierto carácter de electrófilo. Los fragmentos LAu^+ son, por tanto, “ácidos π ”.

1.3. Reactividad de sistemas “ácidos π ”.

El modelo de reactividad para la catálisis con oro es la activación de enlaces múltiples C-C tanto de alquenos como de alenos y especialmente de alquinos (Esquema 1). Una vez activados, estos sistemas son susceptibles de recibir un ataque nucleófilo. Esta reacción no tiene lugar o es muy lenta en ausencia de catalizador. El uso de catalizadores de oro **1** permite incrementar la velocidad de reacción ya que son capaces de coordinarse a alquinos para formar un complejo oro-alquino **2** que puede sufrir la adición en posición *anti* de un nucleófilo dando lugar al intermedio de tipo **3**. A

continuación una desprotonación y la adición de un electrófilo llevan al producto de reacción **5** y a la recuperación de la especie catalítica.



Esquema 1. Mecanismo general de la catálisis con oro.

Dos características adicionales de estas reacciones son que el estado de oxidación del metal no cambia en el transcurso de la reacción y, además, que el fragmento LAu^+ es considerado no tóxico.

Cuando esta reacción transcurre de formar intramolecular se convierte en una herramienta muy útil para la formación de carbo- y heterociclos que son sustancias de gran interés tanto en la química orgánica como en la química médica.

La regioquímica de estas reacciones intramoleculares sigue las reglas de Baldwin,⁷ que clasifican las ciclaciones según tres criterios:

- El tamaño del ciclo: número de eslabones que posee el nuevo ciclo formado.
- El enlace roto durante el proceso: si en el producto final se encuentra fuera del nuevo ciclo se denomina *exo* y si se encuentra dentro del mismo se denomina *endo*.
- La geometría del centro electrófilo: tetraédrica (*tet*), trigonal (*tri*) o digonal (*dig*).

1.4. Adición de nucleófilos sobre alquinos activados por oro:

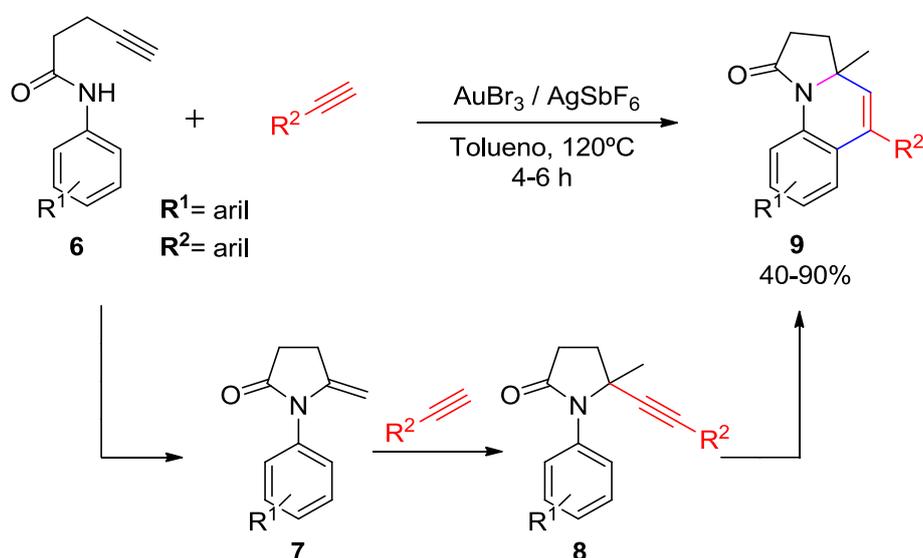
Amidación.

Como se ha descrito en el apartado anterior, la capacidad que tiene el oro para actuar como ácido de Lewis blando y carbofílico permite la activación de triples enlaces y facilita la adición de diversos nucleófilos carbonados, oxigenados o nitrogenados a estos sistemas, dando lugar a la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo.

La investigación llevada a cabo en este trabajo fin de Máster se centra en la reacción de alquinos activados por oro con nucleófilos nitrogenados, particularmente con amidas carboxílicas.

En la bibliografía existen muy pocos ejemplos con estos sistemas ya que los nucleófilos nitrogenados empleados con más frecuencia son carbamatos⁸ o tosilamidas.⁹ Los únicos ejemplos encontrados se muestran a continuación.

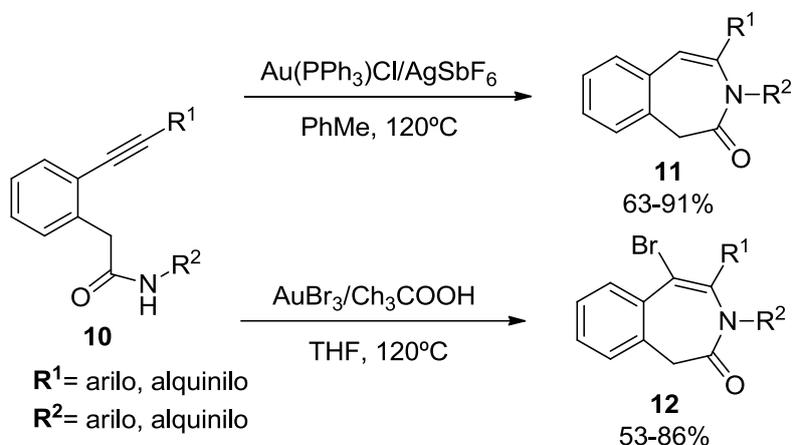
El primero de ellos es una reacción en cascada de hidroamidación/hidroarilación catalizada por oro para sintetizar pirrolo[1,2-*a*]quinolin-1(2*H*)-onas **9**. Inicialmente, tendría lugar la activación del triple enlace de la *N*-aril-4-inamida **6** por medio del catalizador de oro que, a través de una hidroamidación intramolecular, formaría un intermedio enamina **7**. A continuación, los autores proponen el ataque de un alquino a la enamina generando una propargilamida **8** que, mediante una hidroarilación intramolecular catalizada por oro, da lugar a los productos finales **9** con rendimientos de moderados a excelentes (Esquema 2).¹⁰



Esquema 2. Síntesis de pirrolo[1,2-*a*]quinolin-1(2*H*)-onas **7** catalizadas por oro.

Un segundo ejemplo, más vinculado al trabajo de esta memoria, es la síntesis de 3-benzoazepinonas **11** mediante una reacción regioselectiva de hidroamidación *7-endo-dig* de 2-(1-alquínil)fenilacetamidas **10** catalizada por oro con rendimientos de moderados a excelentes. Por otra parte, se obtuvieron 5-bromo-3-benzoazepinonas **12** mediante una reacción mediada por $AuBr_3$ en la que esta sal

actuaría no solo como catalizador sino también como reactivo y dador de átomo de bromo, con rendimientos de moderados a muy buenos (Esquema 3).¹¹



Esquema 3. Síntesis de 3-benzoazepinonas **11** y de 5-bromo-3-benzoazepinonas **12** catalizada por oro.

En este punto es preciso destacar que los heterociclos nitrogenados de siete miembros constituyen un importante grupo de compuestos cuya estructura están presente en numerosos productos naturales y compuestos con actividad biológica. Por ejemplo, la benzazepina *Chileninona Berberrubina* **13** es un producto natural¹² y algunas benzoazepinonas poseen actividad biológica como por ejemplo la Zatebradina **15** para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares¹³ ó la Alsterpaullona **14** contra el Alzheimer¹⁴, entre otros (Figura 3).

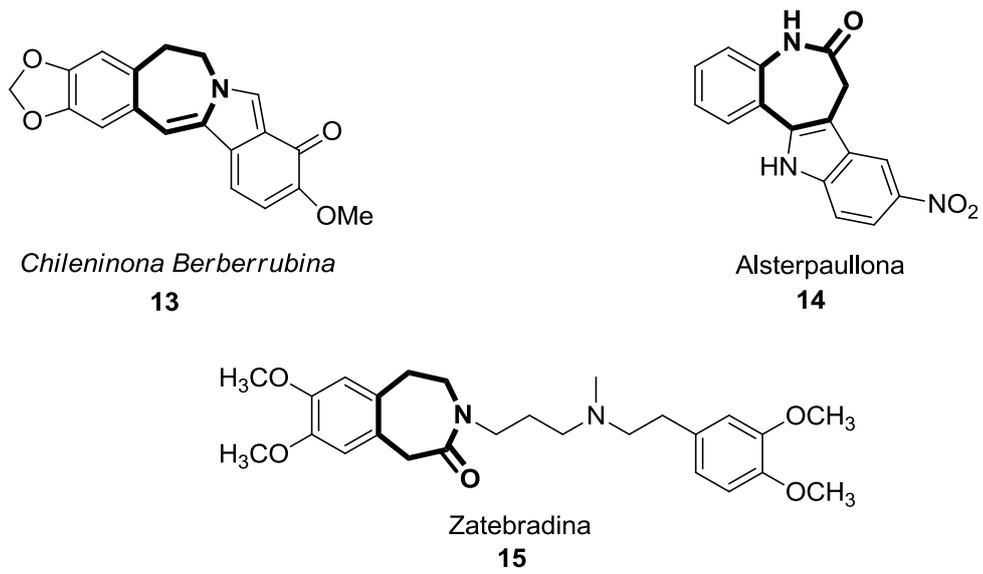


Figura 3. Heterociclos de siete miembros nitrogenados presentes en productos naturales y con actividad biológica.

2. Reacciones de cicloisomerización de alquinilciclopropanos “push-pull” catalizadas por oro.

En el apartado anterior se ha puesto de manifiesto la capacidad que tiene el oro para activar triples enlaces y así hacerlos susceptibles de recibir un ataque nucleófilo. Cuando se combina esta activación con un ciclopropano puede tener lugar una expansión de anillo en la que se crea un nuevo sistema cíclico, generalmente más estable.

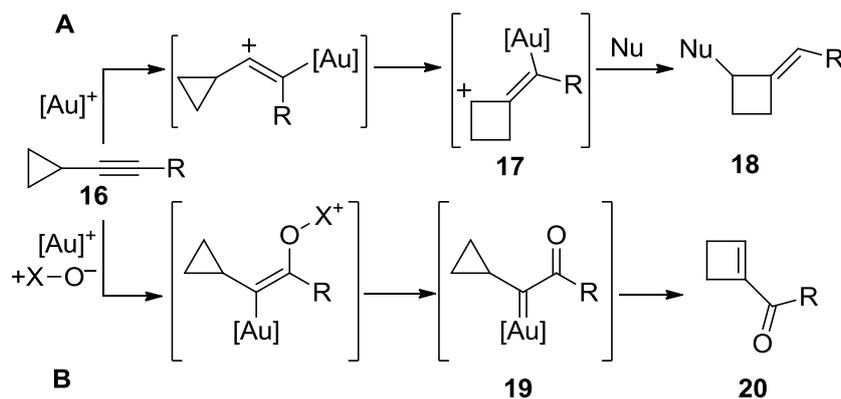
Los derivados sustituidos de los ciclopropanos que presentan grupos dadores y aceptores de densidad electrónica, denominados ciclopropanos “push-pull”, son sustratos particularmente adecuados para que tenga lugar la apertura del anillo.

Antes de comenzar con la descripción de estos sistemas, se hace una breve introducción de la reactividad de alquinilciclopropanos en presencia de catalizadores de oro.

2.1. Reactividad de alquinilciclopropanos en presencia de catalizadores de oro.

Los alquinilciclopropanos son compuestos muy versátiles y son susceptibles de ser activados por un metal carbofílico como el oro. La reactividad más común de este tipo de sistema involucra generalmente la apertura de anillo.¹⁵

En el esquema **4** se muestran dos posibles modos para la activación del triple enlace del alquinilciclopropano **16** por catalizadores de oro.



Esquema 4. Modos de activación de alquini-ciclopropanos por oro.

En el modo **A** se forma el catión ciclobutilo **17** debido a la expansión del anillo de ciclopropano y a continuación es atrapado por un nucleófilo externo para formar ciclobutanos **18**.¹⁶

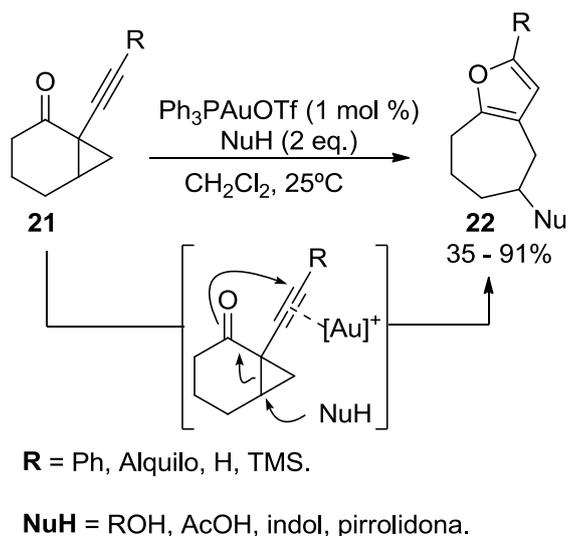
Alternativamente, en el modo **B**, la presencia de un oxidante externo da lugar al complejo carbeno **19**, que evoluciona para generar acilciclobutenos **20**.¹⁷

Del segundo modo de activación solo existe una referencia en la bibliografía,¹⁷ el resto de reacciones siguen el modo **A** y se comentarán a continuación. Se han estructurado atendiendo a la naturaleza del nucleófilo empleado.

2.1.1. Adición de nucleófilos heteroatómicos al triple enlace.

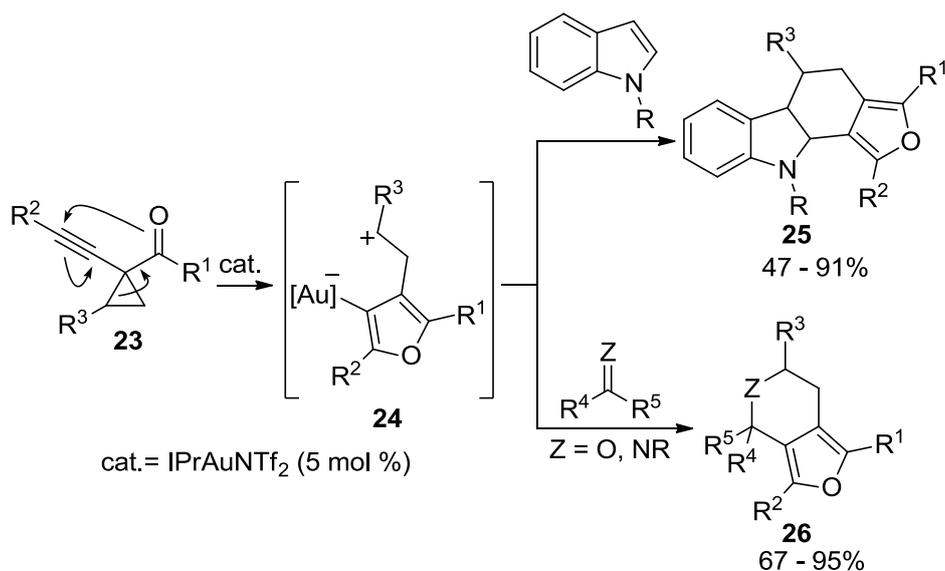
Alquini-ciclopropanos funcionalizados con grupos carbonilo han sido empleados como sustratos para la adición de nucleófilos heteroatómicos al triple enlace. En la mayoría de los casos, el triple enlace y el grupo carbonilo se sitúan como sustituyentes 1,1 del anillo de ciclopropano.

Un ejemplo en el que se accede a furanos **22** a partir de alquinilciclopropanos se muestra en el esquema 5.¹⁸ Se propone un mecanismo en el que la apertura del anillo, facilitada por la adición de un nucleófilo externo, promovería el ataque *5-endo-dig* del carbonilo sobre el triple enlace activado para dar lugar a los productos de reacción con rendimientos de moderados a excelentes.



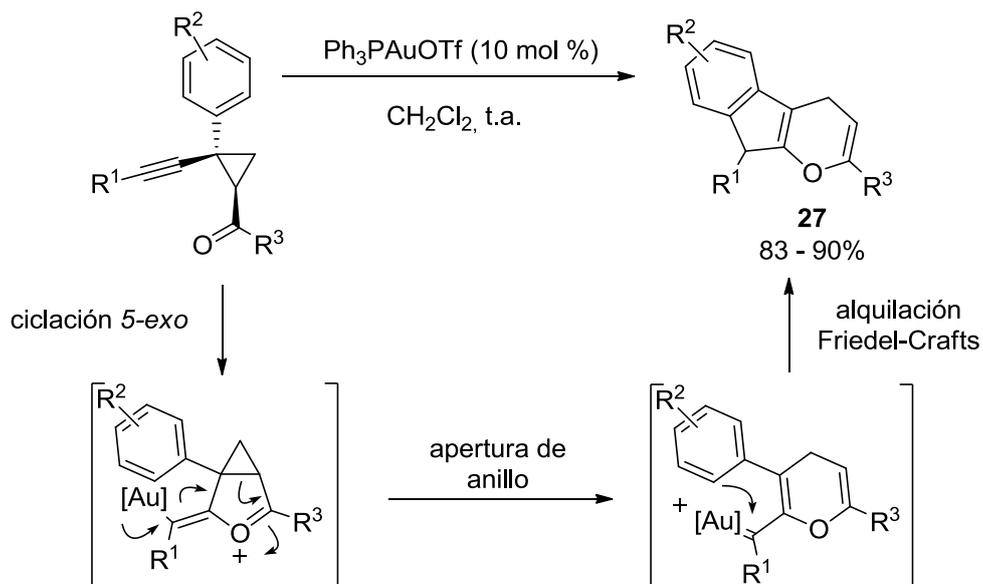
Esquema 5. Formación de furanos catalizada por oro a partir de alquinilciclopropanos.

Cuando el grupo carbonilo no forma parte de un ciclo, como ocurre con las cetonas **23**, se propone que la apertura de anillo tiene lugar con anterioridad a la interacción con la especie nucleófila externa. En presencia de un sistema insaturado los 1,4-dipolos generados **24** pueden evolucionar a través de cicloadiciones formales [4+2], dando lugar a sistemas policíclicos **25** cuando se emplean indoles, o a furanos bicíclicos **26** si se utilizan iminas o cetonas (Esquema 6).¹⁹



Esquema 6. Proceso en cascada de apertura de anillo/cicloadiición [4+2].

Por otra parte, empleando 1-acil-2-alkinil-2-aryl ciclopropanos se ha desarrollado un proceso tándem en el que se accede a indenos fusionados a anillos de pirano **27** a través de una secuencia ciclación 5-*exo*/apertura de ciclopropano/alkilación tipo Friedel-Crafts (Esquema 7).²⁰

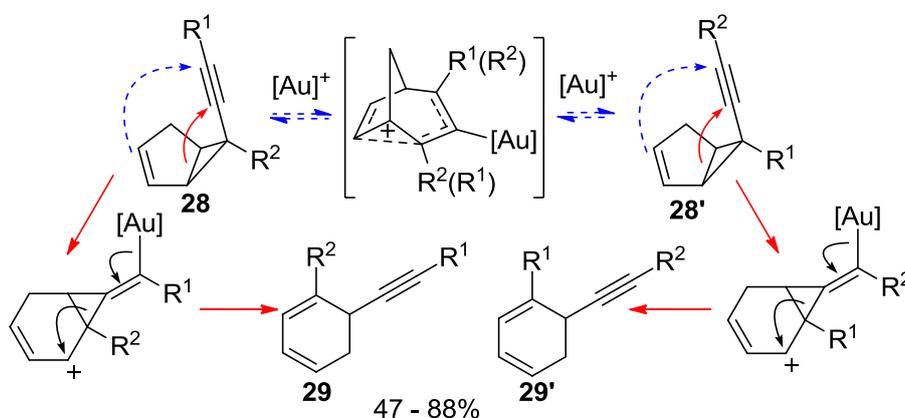


Esquema 7. Reactividad de acilalkinilciclopropanos promovida por Ph₃PAuOTf.

2.1.2 Adición de nucleófilos carbonados al triple enlace.

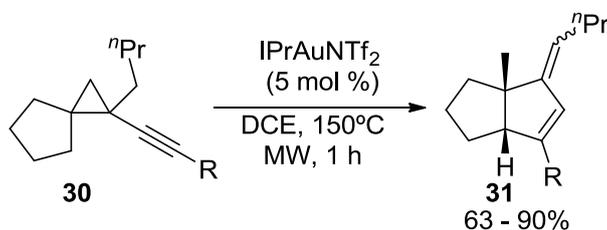
La adición de nucleófilos carbonados sobre alqunilciclopropanos activados por oro permite acceder a diferentes carbociclos.

En el esquema 8 se muestra la formación de ciclohexadienos regioisómeros **29** y **29'**, a partir de alqunilciclopropanos **28** y **28'** que se encuentran en equilibrio, a través de una ciclación 6-*endo-dig*.²¹



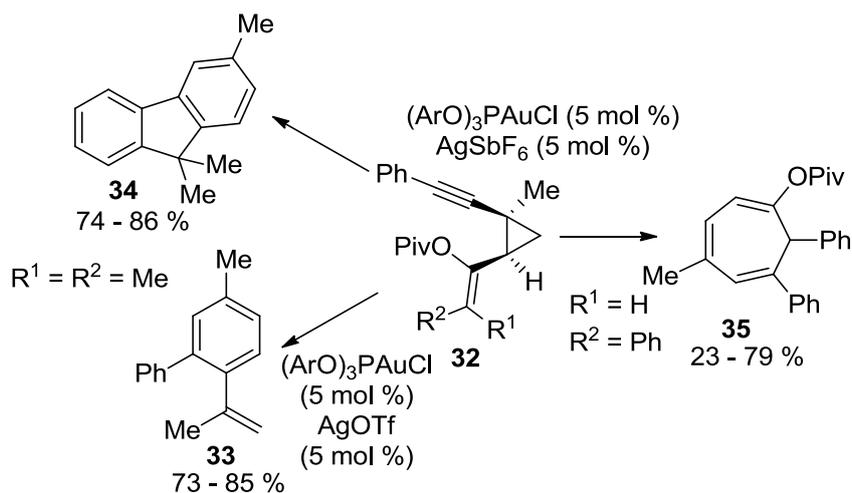
Esquema 8. Formación de ciclohexadienos **28** y **29** a partir de alqunilciclopropanos.

Otro ejemplo es la formación de pentalenos **31** mediante la cicloisomerización de los alqunilciclopropanos **30** (Esquema 9).²²



Esquema 9. Formación de pentalenos **31** a partir de alqunilciclopropanos.

Por otra parte, en el Esquema 10, se muestra como el alqunilciclopropano **32** puede experimentar reacciones de ciclación promovidas por oro con co-catalizadores de plata en las que tiene lugar la apertura del anillo de ciclopropano generando estirenos **33**, fluorenos **34** o cicloheptatrienos **35**, dependiendo de la sustitución del doble enlace y/o del cocatalizador de plata utilizado.²³



Esquema 10. Ejemplo de reactividad de alqunilciclopropanos con sustituyentes alqueno.

Con todos los ejemplos descritos anteriormente se demuestra la versatilidad que poseen los alqunilciclopropanos debido a la presencia de un triple enlace, que es fácilmente activado por el catalizador, y de un anillo tensionado que puede experimentar reacciones de apertura.

2.2. Alquínilciclopropanos “push-pull”. Síntesis y reactividad.

Los ciclopropanos son compuestos útiles en síntesis orgánica debido a la tensión de anillo y a su fácil interacción con electrófilos.

En los ciclopropanos “push-pull” la presencia de un sustituyente dador y otro aceptor de densidad electrónica en las posiciones 1 y 2 del ciclopropano facilita la apertura del anillo debido a que actúan de manera sinérgica (Figura 4).

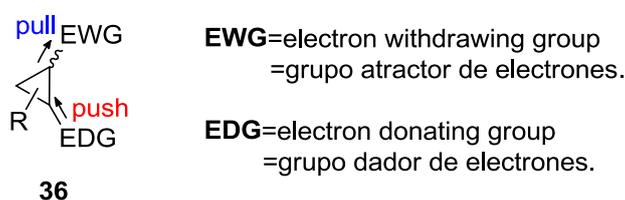


Figura 4. Ciclopropano “push-pull”.

2.2.1. Síntesis de alquínilciclopropanos “push-pull”.

En la investigación que se describe en este trabajo fin de Máster, los sistemas empleados como productos de partida son alquínilciclopropanos **37**. La forma más frecuente de prepararlos es la adición de especies carbenoides **38** a alquenos **39**,²⁴ metodología que también es válida para la síntesis de ciclopropanos “push-pull” **36** (Figura 5).

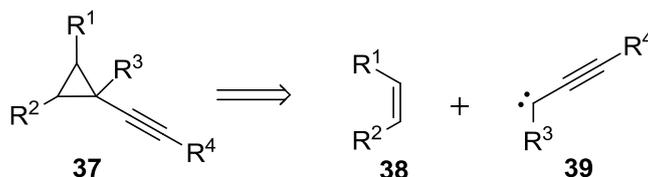
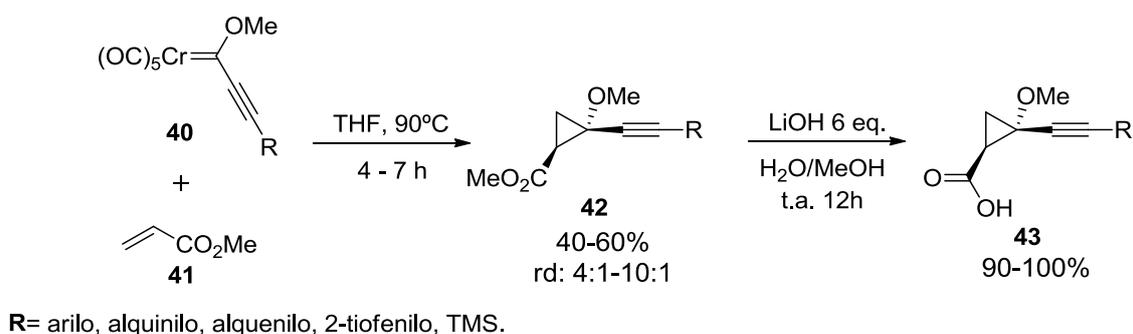


Figura 5. Ruta sintética para acceder a alquínilciclopropanos.

Así, se han sintetizado alquinilciclopropanos “push-pull” **42** con rendimientos moderados a partir de metoxialquinilcarbenos de Fisher de cromo **40** y acrilato de metilo **41** mediante cicloadición formal [2+1] con diastereoselectividades entre buenas y muy buenas, siendo el isómero mayoritario aquel que tiene una disposición relativa *cis* entre los sustituyentes éster y alquilo (Esquema **11**).^{1,25}

A su vez, estos ésteres alquinilciclopropanocarboxílicos han sido hidrolizados a los correspondientes ácidos alquinilciclopropanocarboxílicos **43** con rendimientos excelentes y con una retención total de la configuración (Esquema **11**).



Esquema 11. Síntesis de alquinilciclopropanos “push-pull”

Tanto los alquinilciclopropil ésteres **42** y ácidos **43** (Esquema **11**) como las amidas **44** (Figura **6**) empleadas en esta memoria tienen carácter “push-pull” debido a que poseen un grupo metoxilo rico en densidad electrónica y un grupo carbonilo deficiente en densidad electrónica.

Por otra parte los ciclopropilmetanoles **45** (Figura **6**) no poseen carácter “push-pull” ya que carecen de un sustituyente capaz de retirar densidad electrónica. Esto implica una reactividad diferente a los sistemas con carácter “push-pull”.

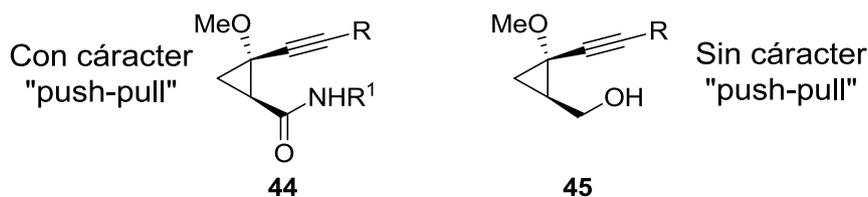


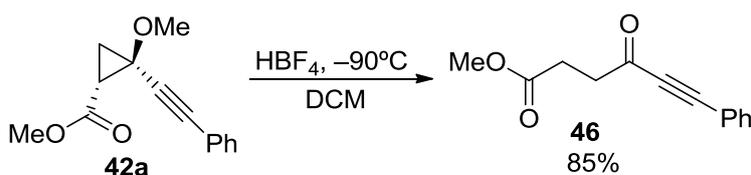
Figura 6. Alquinielciclopropanos usados en la investigación.

2.2.2 Reactividad de alquinielciclopropanos “push-pull”.

Como se ha comentado con anterioridad, la presencia de un sustituyente dador y otro aceptor de densidad electrónica en las posiciones 1 y 2 del ciclopropano facilitan la apertura del anillo debido a que actúan de manera sinérgica.

2.2.2.1. Reacciones en medio ácido. Apertura de anillo de ciclopropano.

Así por ejemplo, el ciclopropil éster **42a** experimenta, en condiciones ácidas, una reacción de apertura para formar el γ -cetoéster **46** (Esquema 12).²⁶ Esta transformación es característica de los ciclopropanos con carácter “push-pull”.

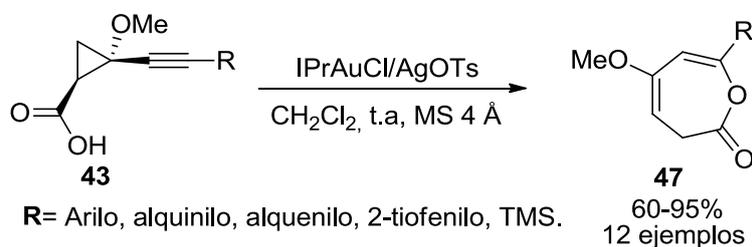


Esquema 12. Reacción de apertura del alquinielciclopropano **42a** con HBF₄.

2.2.2.2. Reactividad de ácidos alquinielciclopropanocarboxílicos promovida por oro.

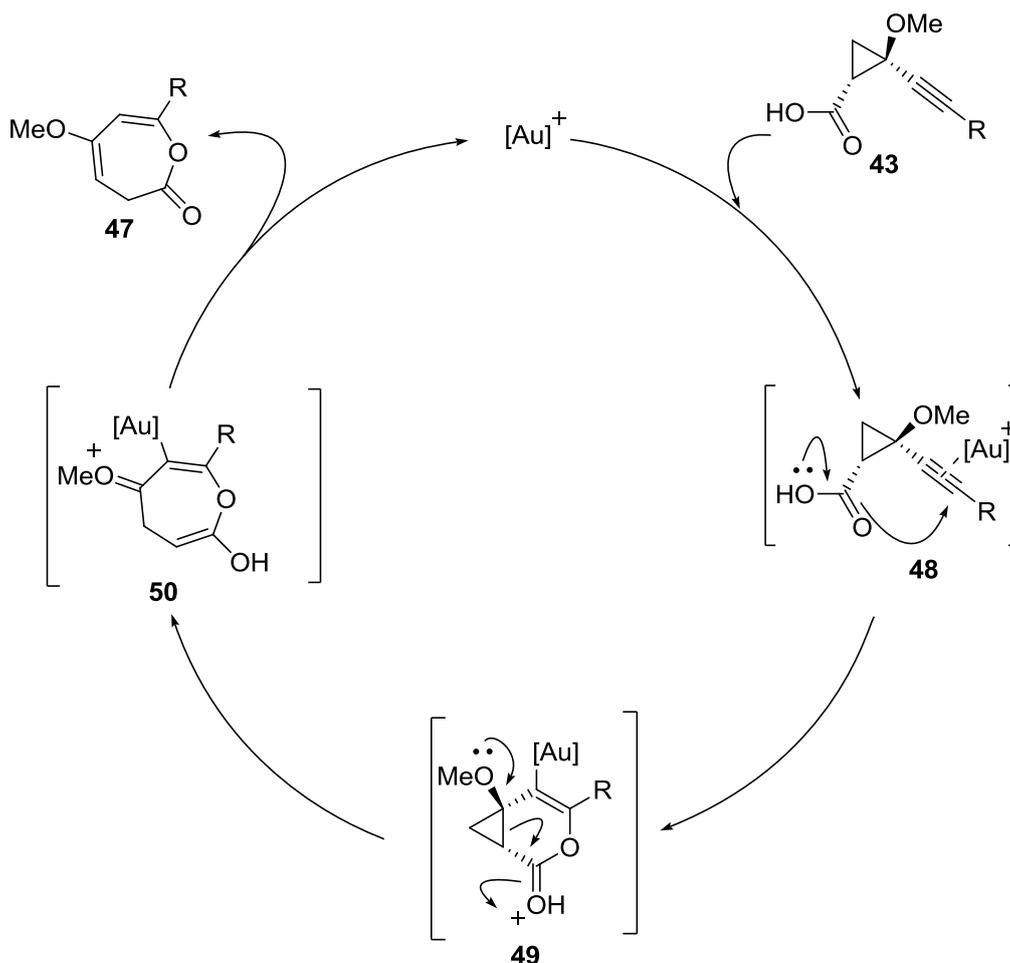
Los ácidos alquinielciclopropanocarboxílicos en presencia de IPrAuCl (3 mol %) y AgOTs (3 mol %) en diclorometano a temperatura ambiente forman exclusivamente las 5-metoxioxepin-2(3*H*)-onas **47**. Se necesita el empleo de tamiz molecular para evitar

la presencia de agua en el medio de reacción que condujera a la formación de productos de hidrólisis o hidratación del triple (Esquema 13).¹



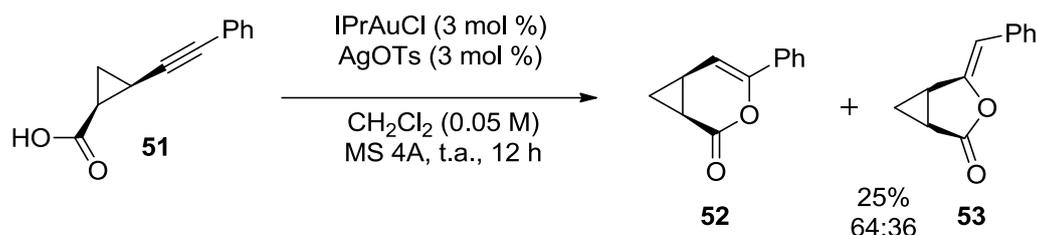
Esquema 13. Reacción de los ácidos alquinilciclopropanocarboxílicos **43** en presencia de IPrAuCl/ AgOTs.

El mecanismo propuesto para esta reacción comenzaría por la activación del triple enlace del ciclopropano de partida **43** por parte del catalizador de oro, que daría lugar al intermedio **48**. A continuación tendría lugar un ataque nucleófilo tipo *6-endo-dig* del ácido sobre el triple enlace generando el intermedio bicíclico **49**, que tras posterior apertura del anillo del ciclopropano conduciría al intermedio **50**. Por último, una etapa de desprotonación y pérdida del fragmento metálico daría lugar a la lactona de siete miembros **47** (Esquema 14).



Esquema 14. Mecanismo para la formación de la lactona **47**.

Se comprobó que la naturaleza “push-pull” de los sustratos de partida es necesaria para la formación de los ciclos de siete eslabones, ya que al someter al alquínilciclopropano **51**, que no posee sustituyentes dadores de densidad electrónica, a las condiciones de reacción para sistemas “push-pull” se obtuvo una mezcla de productos bicíclicos en una relación 64:36 y con un rendimiento global del 25%. El producto mayoritario **52** es el resultado de una cicloisomerización con una regioquímica *6-endo-dig*; el producto minoritario **53** tiene una regioquímica complementaria *5-exo-dig*. En ninguno de los dos casos se produjo la apertura del anillo de ciclopropano (Esquema **15**).¹

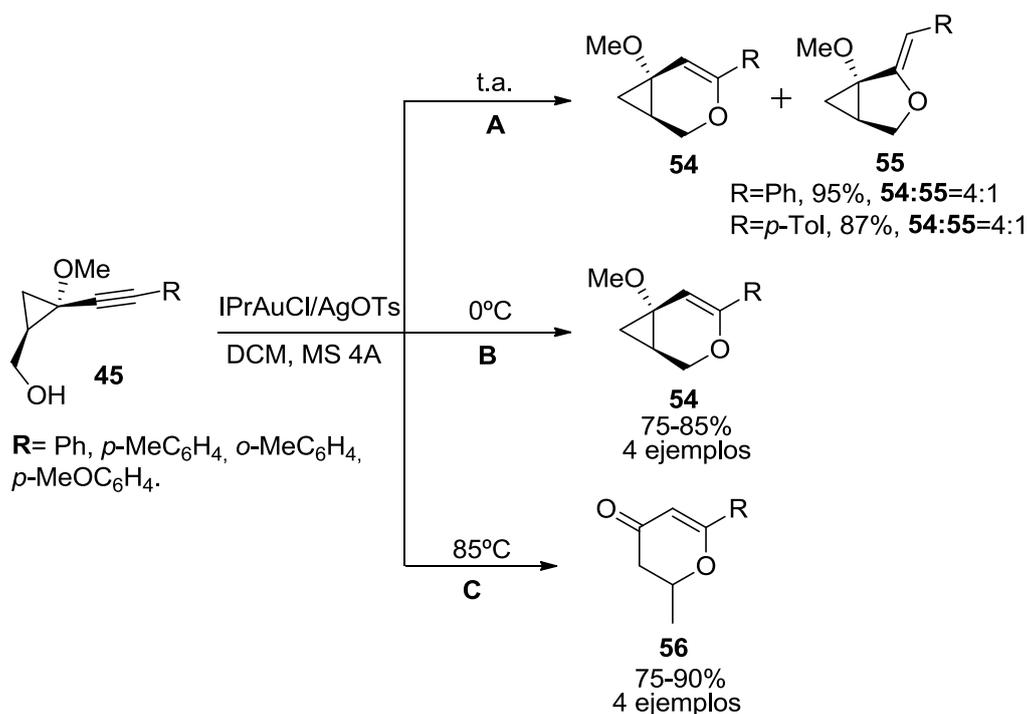


Esquema 15. Reacción del ciclopropano no activado **51**.

Por otra parte los derivados que carecen de un grupo atractor, como los alcoholes **45**, tampoco experimentan la apertura del anillo de ciclopropano. La reacción llevada a cabo en las mismas condiciones que para los sistemas “push-pull” conduce a la formación de una mezcla de aductos bicíclicos regioisómeros, resultantes de un ataque nucleófilo del alcohol sobre el triple enlace, con un excelente rendimiento combinado, pero nuevamente sin que haya tenido lugar la apertura del anillo de ciclopropano. Esta transformación origina como productos mayoritarios los compuestos biciclos [4.1.0] **54**, resultantes de un ataque con regioquímica *6-endo-dig*, y como productos minoritarios se generan los regioisómeros *5-exo-dig*, los biciclos [3.1.0] **55** (Esquema **16A**).¹

La regioselectividad de la reacción pudo ser controlada disminuyendo la temperatura a 0°C. En tales condiciones el rendimiento no se vio afectado y se obtuvieron exclusivamente los biciclos [4.1.0] **54** (Esquema **16B**).¹

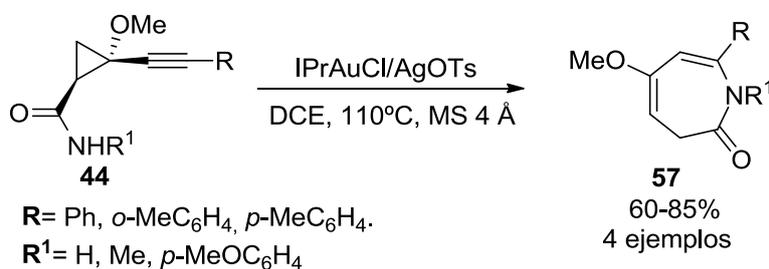
Sin embargo cuando la reacción se llevó a cabo a 85°C, se obtuvieron como únicos productos de reacción las dihidropirranonas **56** con rendimientos muy elevados (Esquema **16C**).¹



Esquema 16. Reacción del ciclopilmetanol **45** a diferentes temperaturas.

2.2.2.3. Reactividad de alquinilciclopropanocarboxamidas.

Por su parte, las alquinilciclopropanocarboxamidas **44** en presencia de IPrAuCl (3 mol %) y AgOTs (3 mol %), en dicloroetano, a 110°C y con tamiz molecular, dan lugar a las 5-metoxiazepin-2(3*H*)-onas **57**. La reacción tiene lugar de forma regioselectiva y la secuencia puede ser considerada una ciclación formal 7-endo-dig (Esquema 17). Se han descrito cuatro ejemplos de esta reacción.¹



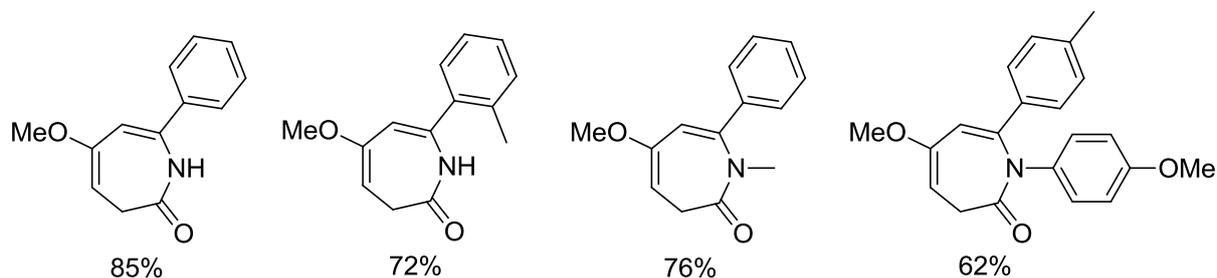
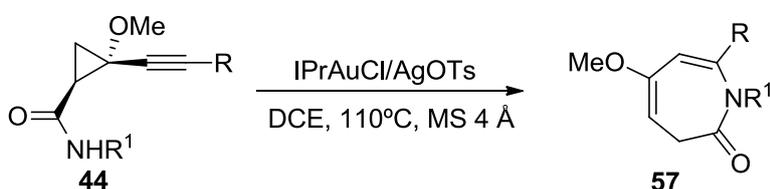
Esquema 17. Reacción de las alquinilciclopropanocarboxamidas **44** en presencia de IPrAuCl/AgOT .

*Discusión de
Resultados*

3. Discusión de Resultados.

3.1. Objetivo.

Como se ha descrito en los antecedentes bibliográficos, en la tesis doctoral de Jesús Manuel Fernández García (*Universidad de Oviedo*, 2013) se llevó a cabo la optimización de la reacción de síntesis de 5-metoxiazepin-2(3*H*)-onas **57** y la descripción de los primeros cuatro ejemplos (Esquema 18).¹



Esquema 18. Reacción de formación de azepinonas **57** en presencia de IPrAuCl/AgOTs.

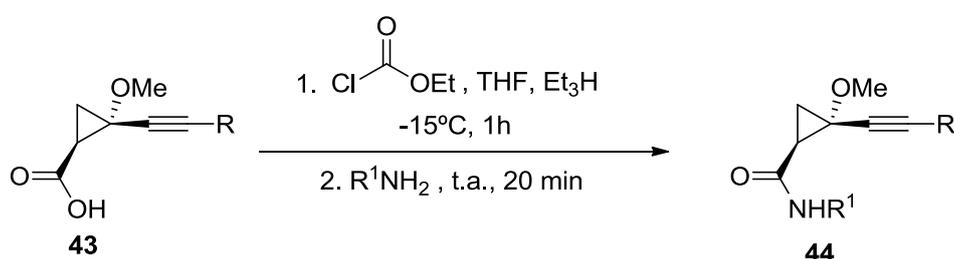
El objetivo de esta investigación es la determinación de la amplitud y la generalización de esta reacción introduciendo diferentes sustituyentes en el alquino y en el átomo de nitrógeno.

Además se pretende expandir la reacción de ciclación de alqunilciclopropilmetanoles catalizada por oro.

3.2. Reactividad de 2-alquínil-2-metoxiciclopropanocarboxamidas activados por oro.

3.2.1. Síntesis de alquínilciclopropanocarboxamidas.

Las alquínilciclopropanocarboxamidas **44** utilizadas en la investigación se prepararon a partir de los ácidos ciclopropanocarboxílicos **43** mediante el método del anhídrido mixto por adición sucesiva de cloroformiato de etilo a -15°C y de una amina primaria o amoníaco (Tabla 1).



Entrada	R	R ¹	Amida	Rdto ^a	rd ^b
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	44a	82	5:1
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	44b	70	5:1
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	44c	79	4:1
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	44d	43	4:1
5	^t Bu	Me	44e	68	5:1
6	^t Bu	H	44f	72	5:1
7	ⁿ Bu	Me	44g	67	5:1
8	ⁿ Bu	H	44h	75	5:1

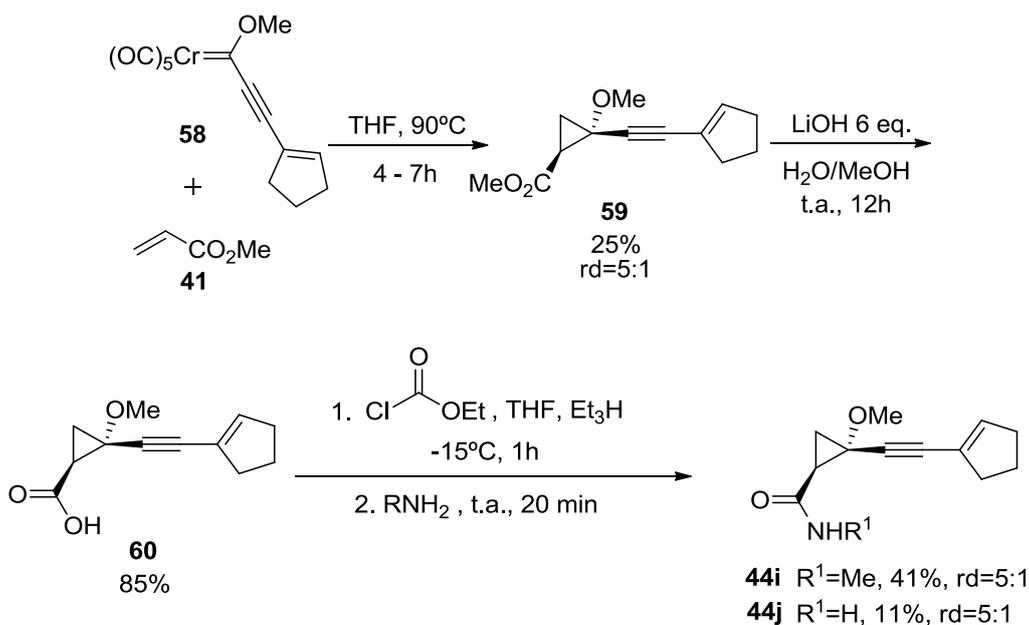
^aRendimiento del producto aislado ^bRelación diastereomérica correspondiente a los sustratos de partida **43** y a los productos **44** siendo el isómero mayoritario aquel en el que los sustituyentes alquínilo y amida o carboxilo se encuentran en posición relativa *cis*.

Tabla 1. Preparación de alquínilciclopropanocarboxamidas **44**.

Esta reacción transcurre con rendimientos buenos siendo el isómero mayoritario aquel que tiene los sustituyentes alquino y carboxamida en posición *cis*. Si bien los diastereoisómeros formados pueden ser separados por columna cromatográfica, para el desarrollo del proceso en cascada de formación de azepinonas **57** se ha trabajado con la

mezcla de diastereoisómeros, por simplicidad operativa. Como se puede observar en la Tabla 1 se han preparado alquinielciclopropanocarboxamidas **44** con diferente sustitución del triple enlace incluyendo restos aromáticos (entradas **1-4**) y alifáticos (entradas **5-8**) y en la amida que puede ser primaria (entradas **2, 4, 6, 8**) o secundaria (entradas **1, 3, 5, 7**).

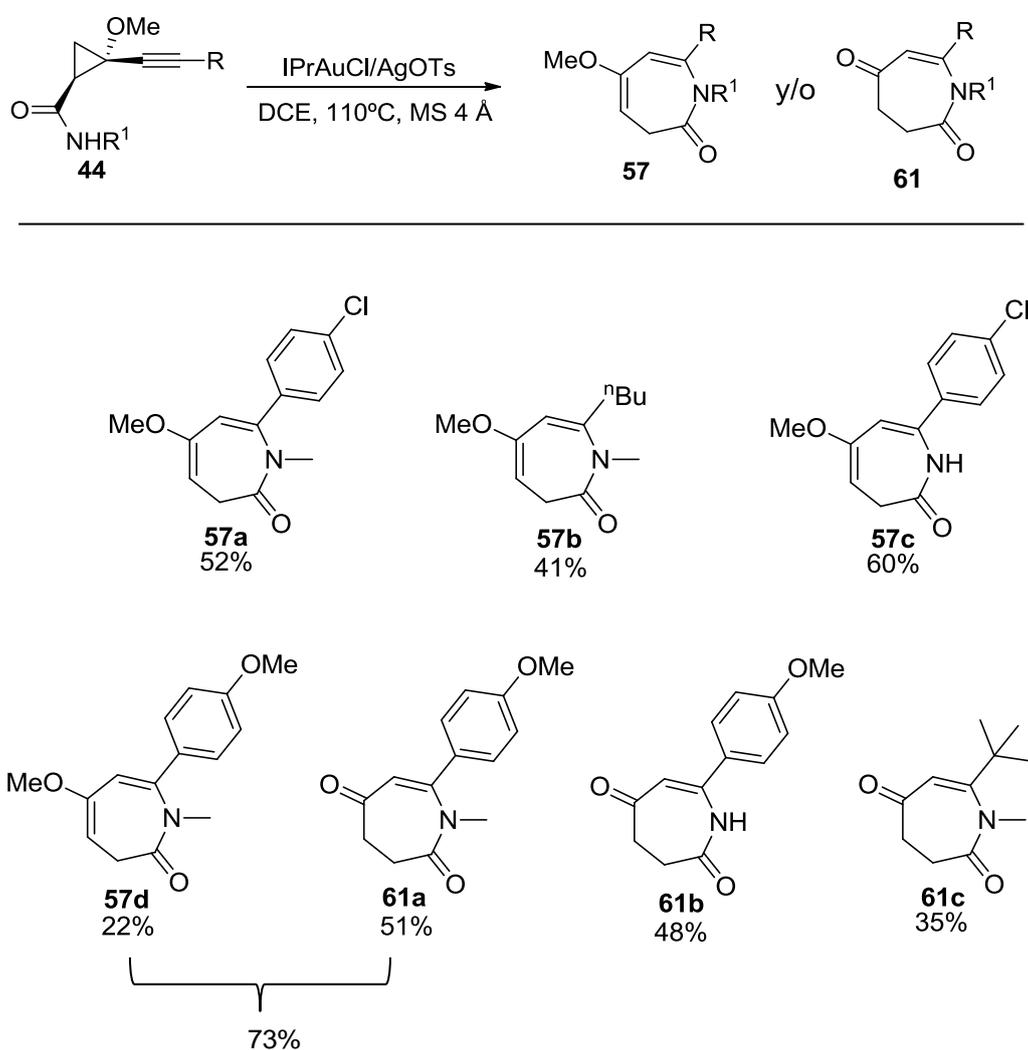
Para la preparación de las alquinielciclopropanocarboxamidas **44i** y **44j** (**R**= 1-ciclopentenilo) se llevó a cabo la ciclopropanación entre el correspondiente metoxialquinielcarbeno de Fischer **58** y acrilato de metilo **41** en las condiciones descritas en los antecedentes bibliográficos y se obtuvo el ciclopropil éster **59** con rendimiento del 25% y relación diastereomérica 5:1. Su hidrólisis del dió lugar al ácido **60** con rendimiento muy bueno. Finalmente, las amidas **44i** y **44j** se sintetizaron mediante el método del anhídrido mixto siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. A lo largo de toda la secuencia se mantuvo la relación diastereomérica siendo el isómero mayoritario fue aquel que posee los sustituyentes alquino y éster, ácido o amida en posición relativa *cis* (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de alquinielciclopropanocarboxamidas **44i** y **44j**.

3.2.2. Descripción de la reacción.

Se sometió las amidas sintetizadas **44** a las condiciones de cicloisomerización optimizadas que consisten en el uso del sistema catalítico IPrAuCl (3 mol %)/AgOTs (3 mol %), en el que ambos componentes han sido previamente liofilizados para evitar productos secundarios de hidratación; el disolvente empleado fue 1,2-dicloroetano, y la reacción se calentó a 110°C durante 12 horas. Los resultados obtenidos se recogen en el Esquema 20.

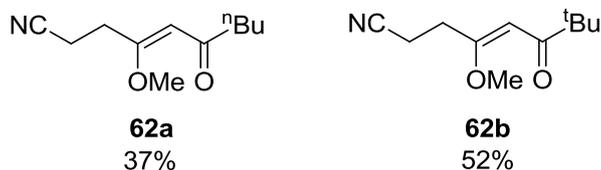
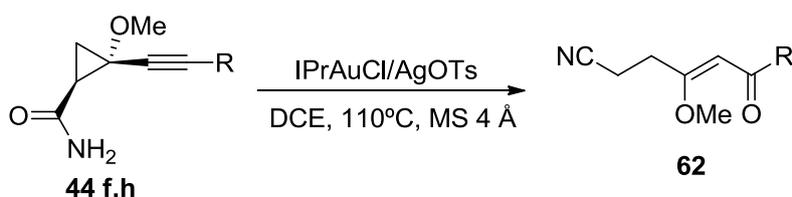


Esquema 20. Generalización del proceso.

En los casos anteriores, la reacción en cascada ha tenido lugar con una regioquímica formal *7-endo-dig*, obteniéndose las azepinonas **57** y/o las dihidroazepindionas **61** con rendimientos que van de moderados a buenos, teniendo en cuenta que el diastereoisómero *trans* de la ciclopropilcarboxamida de partida permanece sin reaccionar durante esta transformación probablemente por la lejanía del grupo amida al triple enlace.

Así, se han obtenido azepinonas y/o dihidroazepindionas con sustituyente Me en el nitrógeno ($R^1=Me$) que contienen, en el alquino, restos aromáticos tanto con un sustituyente dador (**57d** y **61d**) como atractor (**57a**) de densidad electrónica y con sustituyentes alquilo primario (**57d**) y alquilo terciario (**61b**). Además se obtuvieron azepinonas y/o dihidroazepinonas con sustituyente H en el nitrógeno ($R^1=H$) y restos aromáticos dador (**61a**) y atractor (**57c**) en el alquino.

Sin embargo, con las alquini-ciclopropanocarboxamidas **44f** y **44h** ($R=$ alquilo, $R^1=H$) se obtuvieron como productos de reacción los compuestos 4-metoxi-6-oxo-4-enonitrilos **62** con rendimientos moderados (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis de oxoenitrilos **62**.

De esta forma se han obtenido dos oxoenonitrilos, uno de ellos con sustituyente alquilo primario (**62a**) y el otro con alquilo terciario (**62b**).

Se ha determinado la estructura de los oxoenonitrilos **62** mediante experimentos mono- y bidimensionales de RMN. A continuación se describen los espectros de protón y carbono del oxoenonitrilo **62b**.

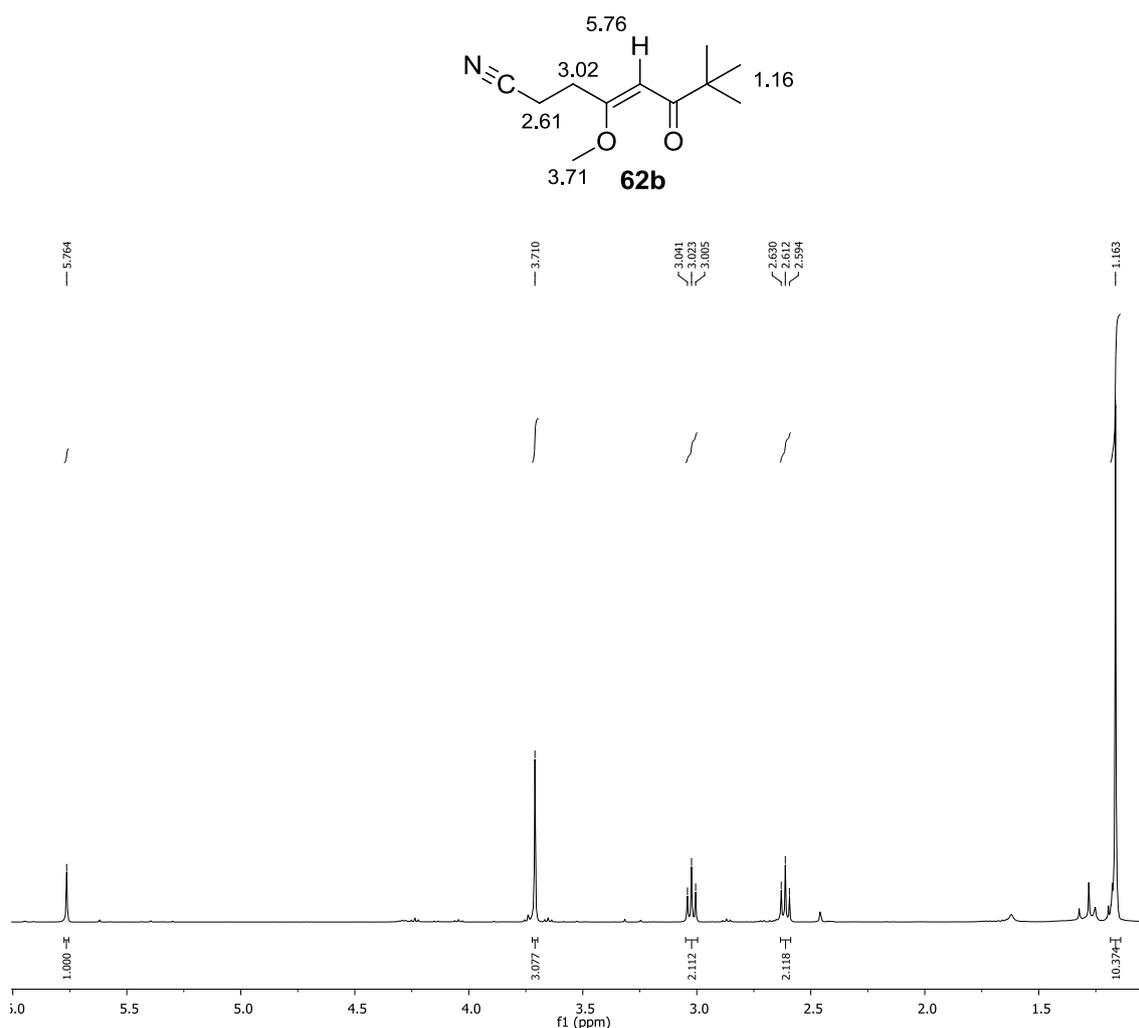


Figura 7. Estructura y espectro de protón (400 MHz) del producto **62b**.

En el espectro de ¹H-RMN (Figura 7) se observa una señal singulete, en la zona de campos más altos, que se corresponde con los metilos del grupo *tert*-butilo con $\delta=1.16$ ppm. A mayor desplazamiento químico se encuentran dos señales triplete que se

asignan a los protones de los carbonos secundarios: $\delta=2.61$ ppm los protones unidos al carbono 2 y $\delta=3.02$ ppm para los protones del carbono 3, que experimentan acoplamiento entre ellos. La señal singulete a $\delta=3.71$ ppm corresponde a los protones del grupo metoxi y la otra señal singulete que se encuentra a mayor desplazamiento químico, con $\delta=5.76$ ppm, corresponde al protón olefínico.

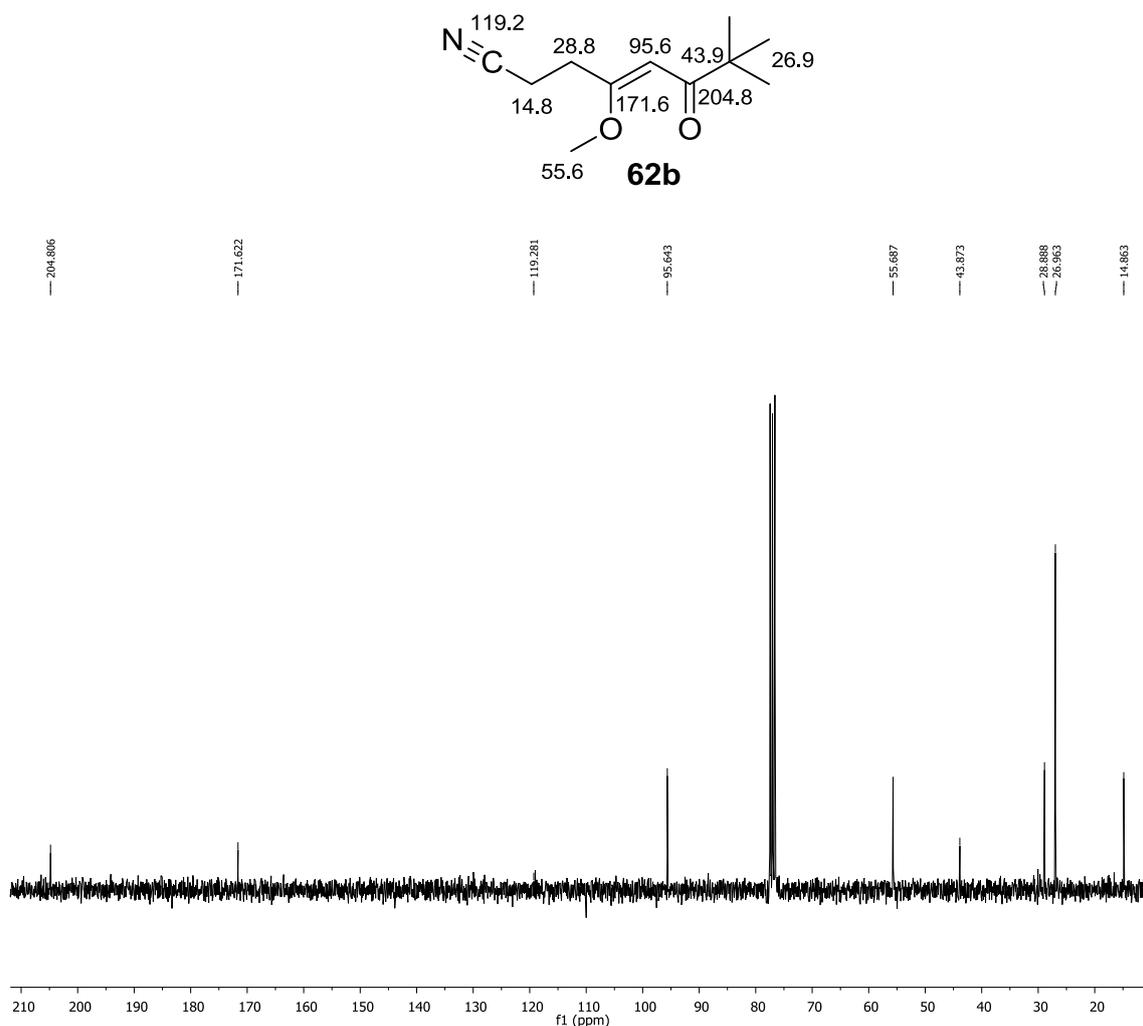
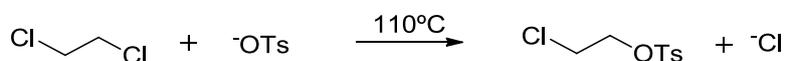


Figura 8. Estructura y espectro de carbono (100 MHz) del producto **62b**.

En el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 8) las señales en la zona de campos más altos corresponden al grupo *tert*-butilo y a los carbonos secundarios: $\delta=14.8$ ppm al carbono 2, $\delta=26.9$ ppm a los metilos del *tert*-butilo, $\delta=28.8$ ppm al carbono 3 y $\delta=43.9$

ppm al carbono cuaternario del *tert*-butilo. La señal con $\delta=55.6$ ppm se asigna al carbono del grupo metoxi y la señal con $\delta=95.6$ ppm al CH del doble enlace. Las señales más características son el carbono del nitrilo que corresponde a la señal con $\delta=119.0$ ppm y las señales con mayores desplazamientos que se asignan al carbono del enol-éter con $\delta=171.6$ ppm y a la cetona con $\delta=204.8$ ppm.

En algunas ocasiones, se obtiene como producto secundario el resultado de la reacción S_N2 entre el ^-OTs y el disolvente, 1,2-dicloroetano (Esquema 22).



Esquema 22. Reacción entre el ^-OTs y el 1,2-dicloroetano.

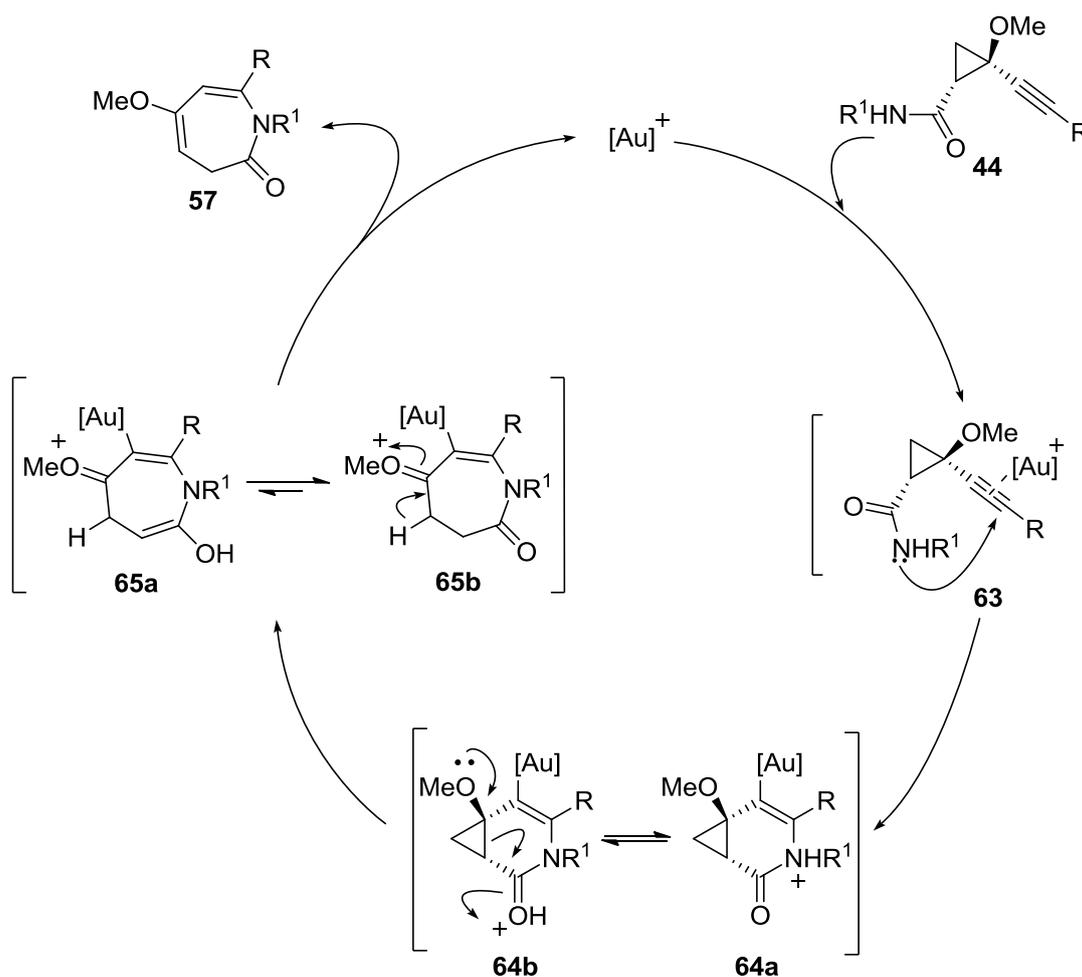
La reacción de cicloisomerización de las alquilciclopropanocarboxamidas **44i** y **44j** está pendiente de ser llevada a cabo ya que proceso de generalización de esta reacción aún continúa en desarrollo en nuestro grupo de investigación.

3.2.3. Mecanismos.

Para la formación de azepinonas **57** se propone un mecanismo similar al de cicloisomerización de los ácidos carboxílicos **43** descrito en los antecedentes bibliográficos (Esquema 14). Comenzaría con la activación del triple enlace por el catalizador de oro que daría lugar al complejo **63**. Éste sería susceptible de recibir un ataque nucleófilo por parte del nitrógeno que conduciría al intermedio **64a**, que estaría en equilibrio con la forma **64b**, que facilita la apertura del anillo de ciclopropano debido a su carácter “push-pull”. Esta apertura generaría el hemiaminal de cetona **65a** el cual podría experimentar una tautomería hacia la forma ceto **65b**. Finalmente, la

protodesmetalación formaría la azepinona **57** y regeneraría la especie catalítica de oro (Esquema 23).

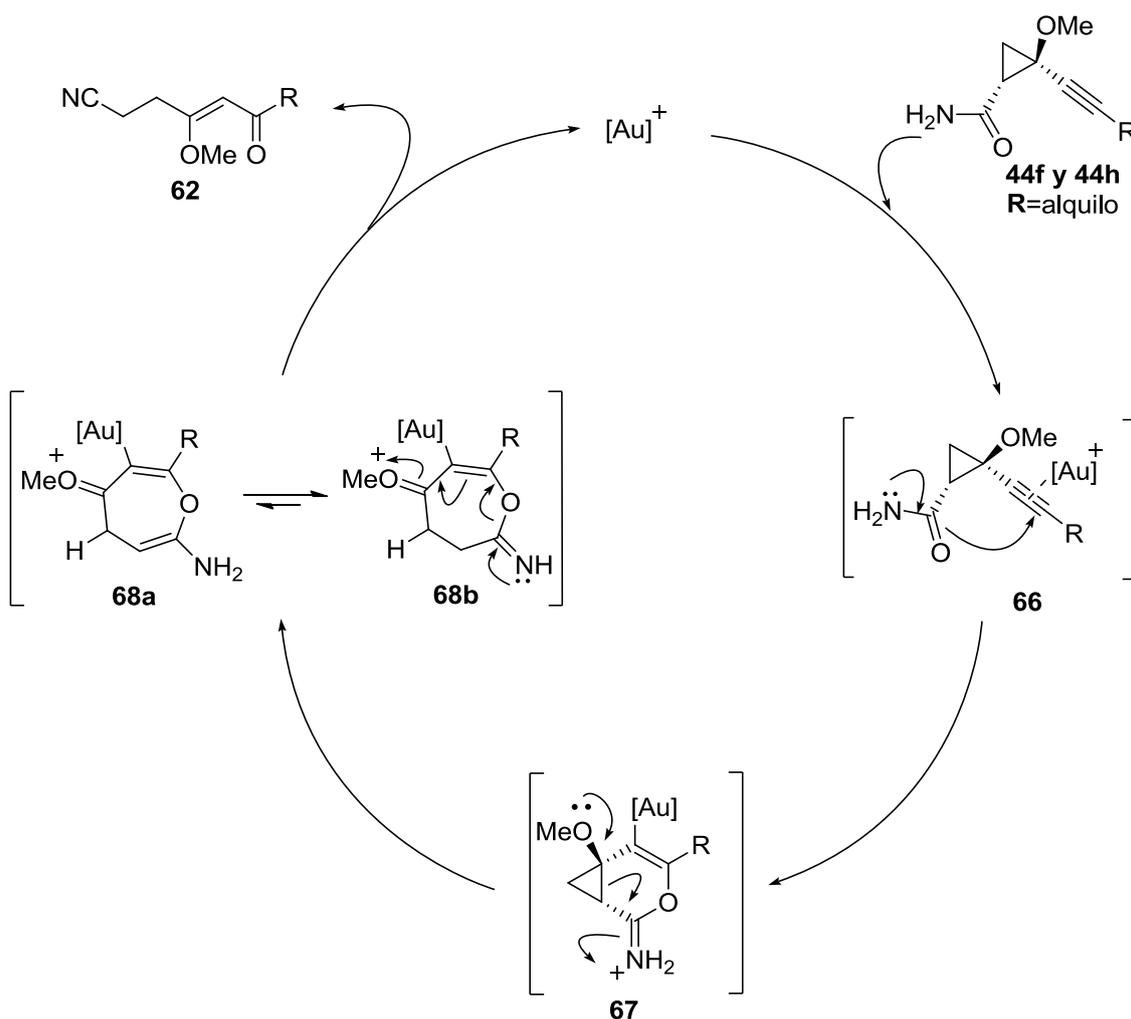
Las dihidroazepindionas **61**, son el resultado de la hidrólisis del fragmento enoléter de las azepinonas **57** que posiblemente tiene lugar durante el “work-up” de la reacción.



Esquema 23. Mecanismo propuesto para la formación de azepinonas **57**.

Por otro lado, el mecanismo que se propone para la formación de oxoenonitrilos **62** comenzaría con la activación del triple enlace por el catalizador de oro que daría lugar al sistema complejo **66**. Este intermedio sería susceptible de recibir, en este caso y

debido a que la amida es un nucleófilo bidentado, un ataque nucleófilo por parte del oxígeno que conduciría al intermedio **67** que facilitaría la apertura del anillo de ciclopropano debido a su carácter “push-pull”. Esta apertura generaría el amina de ceteno **68a** el cual podría experimentar una tautomería hacia el imidato **68b**. Finalmente, tras una apertura del anillo del intermedio **68b** se formaría el oxoenonitrilo **63** y se regeneraría la especie catalítica (Esquema **24**).



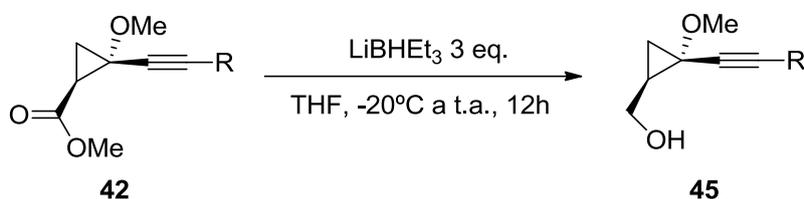
Esquema 24. Mecanismo propuesto para la formación de oxoenitrilos **62**.

De este resultado se extrae que para que tenga lugar el ataque a través del oxígeno es necesario que se cumplan dos requisitos: la ausencia de un sustituyente dador en el nitrógeno y que el grupo alquino posea un resto alquilo.

3.2. Reactividad de 2-alquínil-2-metoxiciclopropilmetanoles activados por oro.

3.2.1. Síntesis de alquínilciclopropilmetanoles.

Los alcoholes **45** han sido sintetizados a partir de los ésteres **42** empleando trietilborohidruro de litio como agente reductor (Tabla 2). Esta transformación transcurre con rendimientos muy buenos y con total retención de la estereoquímica del sustrato de partida.



Entrada	R	Alcohol	Rdto ^a	rd ^b
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	45a	70	5:1
2	^t Bu	45b	96	5:1

^aRendimiento del producto aislado ^bRelación diastereomérica correspondiente a los sustratos de partida **42** y a los productos **45**, siendo el isómero mayoritario, al igual que en el sustrato de partida, es aquel en el que los sustituyentes alquínilo y alcohol o éster se encuentran en posición relativa *cis*.

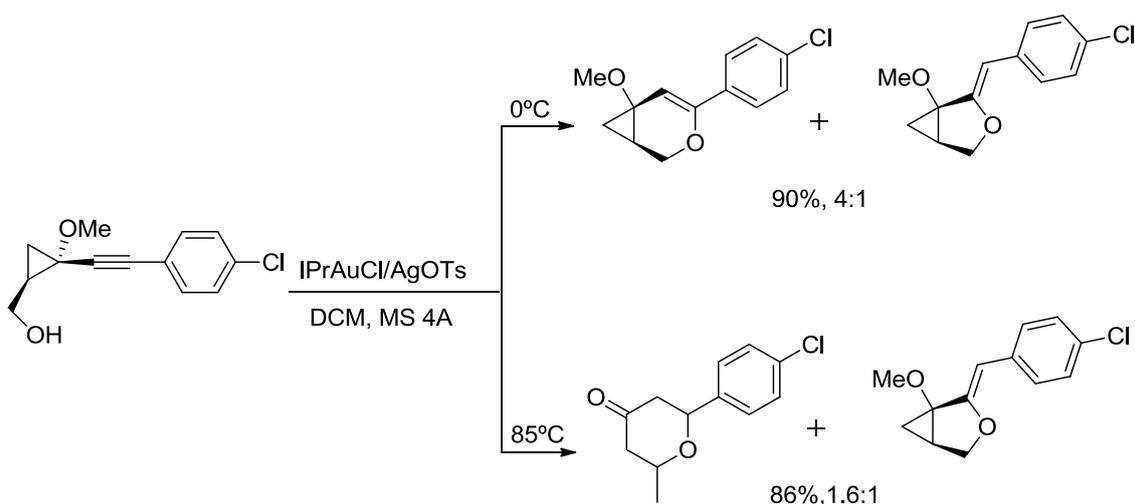
Tabla 2. Preparación de alquínilciclopropilmetanoles **45**.

De esta manera, se han sintetizado dos alcoholes: uno presenta un sustituyente aceptor de densidad electrónica (**45a**) y el otro un grupo alquilo terciario (**45b**).

3.2.2. Descripción de la reacción.

Se sometió el alcohol sintetizado **45a** a las condiciones descritas en el Esquema **16** que consisten en el uso del sistema catalítico IPrAuCl (3 mol %)/AgOTs (3 mol %), en el que ambos componentes han sido previamente liofilizados para evitar productos

secundarios de hidratación. Se llevaron a cabo dos reacciones; en ambas, el tiempo de reacción fue de 12 horas y se empleó tamiz molecular de 4 Å para evitar la presencia de agua en el medio de reacción. En la primera de ellas, se enfrió la reacción a 0°C y el disolvente empleado fue diclorometano. Así se han preparado el biciclo [4.1.0] **54a** y su isómero 5-*exo* **55a** con rendimiento combinado muy bueno y una relación regioisomérica **54a:55a**=4:1. La segunda reacción se llevo a cabo a 85°C y, en ella, se usó como disolvente 1,2-dicloroetano obteniéndose la dihidropirano **56a** y el producto 5-*exo* **55a** en relación **56a:55a**=1.6:1 con rendimiento combinado del 86% (Esquema 25).

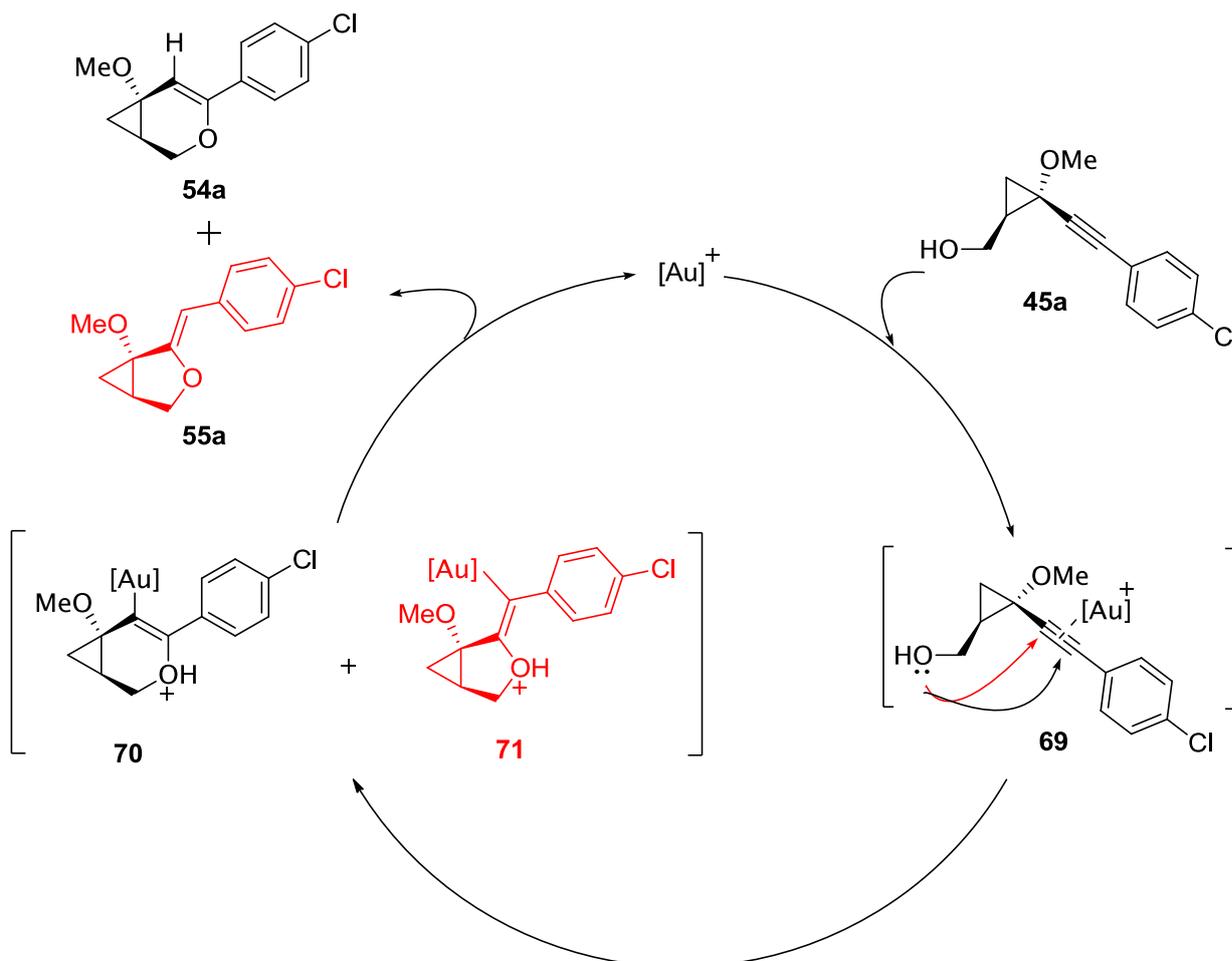


Esquema 25. Reacción del alquínilciclopropilmetanol **45a** a diferentes temperaturas.

La reacción con el alquínilciclopropilmetanol **45b** está pendiente de llevarse a cabo y actualmente en nuestro grupo de investigación continúa el estudio del alcance de estas dos reacciones.

3.2.3. Mecanismo.

El mecanismo que se propone para la reacción de formación del bicyclo [4.1.0] **54a** y de su isómero 5-*exo* **55a** se muestra en el esquema **26**.

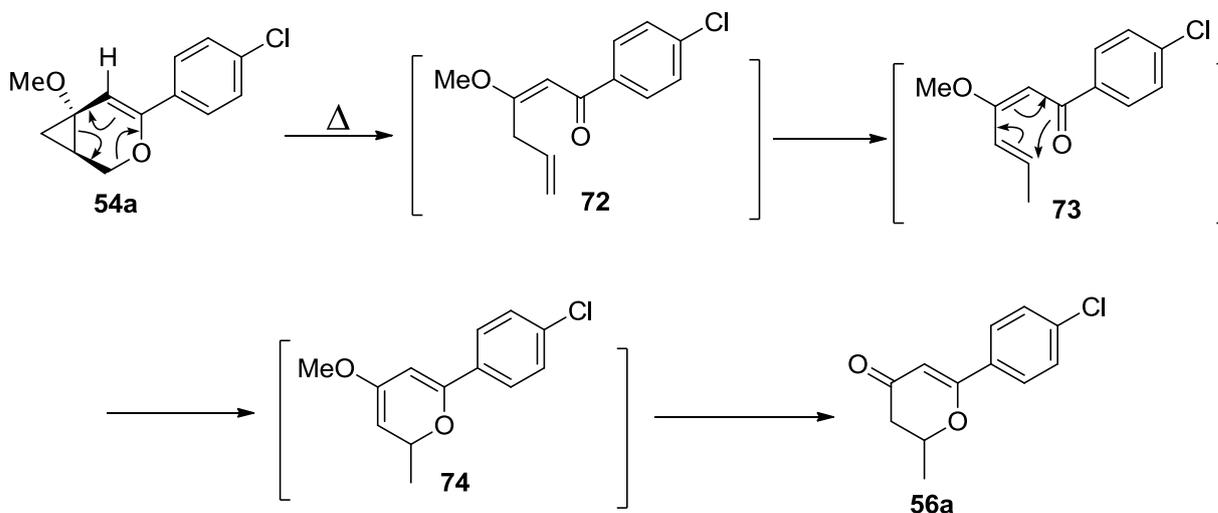


Esquema 26. Mecanismo propuesto para la formación del bicyclo **54a** y **55a**.

Comenzaría con la activación del triple enlace por el catalizador de oro que generaría el complejo **69**. Este intermedio podría recibir un ataque nucleófilo para dar lugar a una reacción de cicloisomerización al igual que en el caso de las amidas

alquinilciclopropanocarboxílicas **44** vistas en el apartado anterior. Pero, en este caso, los intermedios formados **70** (*6-endo-dig*) y **72** (*5-exo-dig*) no experimentarían la reacción de apertura del ciclopropano por no poseer un resto aceptor, sino que evolucionarían a través de una reacción de protodesmetalación dando lugar al producto final **54a** y su isómero **55a** y a la regeneración de la especie catalítica.

Por otra parte, se propone que la piranona **56a** se forma a partir del producto de ciclación *6-endo-diga* **54a** a 85°C que podría experimentar la reacción de apertura del ciclopropano a través de una reacción electrocíclica térmica que daría lugar a la dienona **72**. Ésta, tras una etapa de isomerización, generaría la dienona conjugada **73**, que podría experimentar una reacción de cierre electrocíclico generando el pirano **74** que se hidrolizaría al producto final **56a** (Esquema 27).



Esquema 27. Mecanismo propuesto para la formación de la dihidropiranonas **56a**.

Parte
Experimental

4. Parte experimental.

4.1. Aspectos Generales.

4.1.1. Condiciones de trabajo.

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos organometálicos u otros sistemas sensibles a la humedad o al oxígeno, se realizaron en atmósfera inerte de argón o de nitrógeno (99.999%), aplicando técnicas de Schlenk. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su utilización.

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas frigoríficas utilizando acetona y hielo o nitrógeno líquido y 2-propanol en función de la temperatura de trabajo requerida. Para las reacciones a baja temperatura durante tiempos prolongados se utilizaron baños refrigerados por una sonda de inmersión de un criogenizador Julabo® F70 con controlador de temperatura.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona o tubos de carrusel Radleys® empleando una placa calefactora dotada de termómetro de contacto.

5.1.2. Disolventes.

Todos los disolventes utilizados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso.²⁷ A continuación se indican los procedimientos empleados para los disolventes más comúnmente utilizados en el trabajo experimental descrito en esta memoria.

Tetrahidrofurano: se secaron y desoxigenaron empleando un sistema de purificación de disolventes PureSolv® inmediatamente antes de ser utilizados.

Diclorometano y 1,2-dicloroetano: Se secaron haciéndolos refluir, bajo atmósfera inerte, sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destilaron bajo atmósfera inerte justo antes de ser utilizados.

Los disolventes para realizar cromatografía de columna y TLC como hexano, acetato de etilo, trietilamina o ácido fórmico, han sido adquiridos con un grado extrapuro y utilizados sin ningún proceso de purificación.

5.1.3. Reactivos de partida.

Algunos reactivos comerciales líquidos fueron destilados antes de ser utilizados. El resto de reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin purificaciones adicionales.

5.1.4. Liofilización.

Algunos catalizadores han sido liofilizados en un liofilizador Alpha 2-4 LSC (Christ) siguiendo un método compuesto por tres etapas: 1) *manual freezing + warm up* durante 20 min, 2) *main drying* durante 2 h y 3) *final drying* durante 12 h.

5.1.5. Cromatografía.

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60, (230-240 mesh, Merck, Scharlau) como fase estacionaria.

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄ sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a la luz UV ($\lambda = 254$ nm), yodo, o empleando disoluciones colorantes como una disolución acuosa de K₂CO₃ y KMnO₄ o una disolución de vainillina en etanol con unas gotas de H₂SO₄ y posterior calefacción.

5.2. Técnicas analíticas.

5.2.1. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de ¹H-RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz), Bruker DPX-300 (300 MHz), Bruker AV-400 (400 MHz) y Bruker NAV-400 (400 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando la señal residual del disolvente como patrón de referencia interno. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, sa: singulete ancho, d: doblete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete desdoblado, t: triplete, td: triplete desdoblado, ta: triplete aparente c: cuadruplete, quin: quintuplete, sext: sextuplete, m: multiplete), constantes de acoplamiento (J en Hz) e integración. Los espectros de ¹³C-RMN se registraron en los espectrómetros Bruker AV-400 (400 MHz) y Bruker AV-300 (300 MHz) con desacoplamiento total de protón, las multiplicidades de los carbonos han sido determinadas por experimentos DEPT y se indican de la siguiente forma: c, CH₃; t, CH₂; d, CH; s, carbonos cuaternarios. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al desplazamiento químico del disolvente deuterado correspondiente.

5.2.2. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).

Se ha empleado un espectrómetro Finnigan-Mat 95 para obtener los espectros de masas en la Universidad de Oviedo. También se ha utilizado un espectrómetro VG AutoSpec M y MicroTof Focus (Bruker, Daltonics) en la Universidad de Vigo (CACTI) y en la Universidad de Burgos el espectrómetro Micromass AutoSpec. Se empleó ionización electrónica (EI) (70 eV) o ionización electrospary (ESI).

5.2.3. Cromatografía de gases y espectrometría de masas de baja resolución (LRMS).

Los espectros de masas de baja resolución se han obtenido en un cromatógrafo de gases con detección por espectrometría de masas Shimadzu QP2010 Plus dotado de un inyector automático AOC-20i.

5.2.4. Puntos de Fusión.

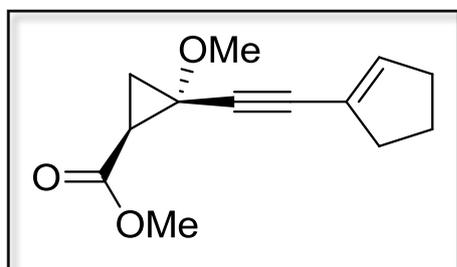
Los puntos de fusión han sido determinados usando el medidor GallenKamp.

5.3. Reacción de alqunilciclopropanocarboxamidas **44** en presencia de catalizadores de oro.

5.3.2. Síntesis del alqunilciclopropanocarboxilato de metilo **59**.

En un tubo sellado y bajo atmosfera de nitrógeno se añade el acrilato de metilo (15 equiv, 6.45 g) sobre una disolución del correspondiente carbeno **58** (1 equiv, 5 mmol) en THF seco (100 mL). Se agita la mezcla de reacción a 90 °C hasta que se observa por TLC la complete desaparición del complejo carbeno de partida **58**. (~12 h). Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el crudo es purificado por cromatográfica de columna usando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente; se aísla el correspondiente éster de alqunilciclopropano **59**.

(1S*,2S*)-metil-2-(ciclopent-1-en-1-iletinil)-2-metoxiciclopropanocarboxilato 59



Líquido amarillo.

Rendimiento: 25% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.

Rf: 0.48 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: C₁₃H₁₆O₃

Peso molecular (g/mol): 220

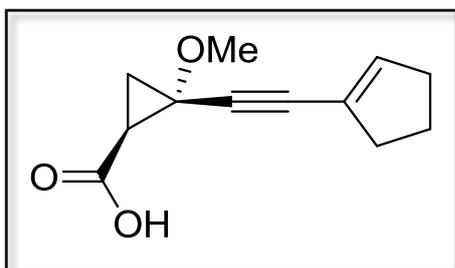
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 6.05 (s, 2 H, may+min), 5.89 (s, 2H, may+min), 3.60 (s, 3 H, may), 3.51 (s, 3 H, min), 3.25 (s, 3H, may), 3.17 (s, 3H, min), 2.32 (m, 8H, may+min), 2.01 (dd, *J*=9.6, 7.4 Hz, 2H, may+min), 1.80 (m, 4H, may+min), 1.58 (dd, *J*=7.4, 5.7 Hz, 1H, may), 1.44 (dd, *J*=9.5, 5.7, 1H, may), 1.33 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H, min).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 169.4 (s, may), 168.5 (s, min), 138.7 (d, min), 138.4 (d, may), 123.6 (s, may), 123.5 (s, min), 101.9 (d, may), 99.9 (d, min), 87.4 (s, min), 84.3 (s, may), 83.4 (s, may), 82.8 (s, min), 59.1 (s, may), 58.0 (s, min), 55.8 (c, min), 55.5 (c, may), 51.7 (c, min), 51.6 (c, may), 31.4 (t, min), 36.1 (t, may), 36.0 (t, min), 33.1 (t, may) 29.6 (c, min), 29.5 (c, may), 23.1 (d, may), 21.1 (d, min).

5.3.3. Síntesis del ácido alquinilciclopropanocarboxílico 60.

Se añade $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6 equiv, 378 mg) a una disolución del correspondiente éster de alquinilciclopropano **59** (1.5 mmol) en una mezcla $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (50 mL) en un matraz 250 mL. Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se observa la desaparición del éster de partida **59** (12 h). Se extrae la disolución con éter 2 x 25 ml, la fase acuosa resultante se neutraliza con HCl 1N y luego se extrae empleando éter 3 x 25 ml. No fue necesario la purificación del crudo por cromatografía de columna. Se obtiene el ácido de alquinilciclopropano **60**.

(1S*,2S*)-metil-2-(ciclopent-1-en-1-iletinil)-2-metoxiciclopropanocarboxilato 59



Líquido amarillo.

Rendimiento: 25% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.

Rf: 0.48 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$

Peso molecular (g/mol): 206

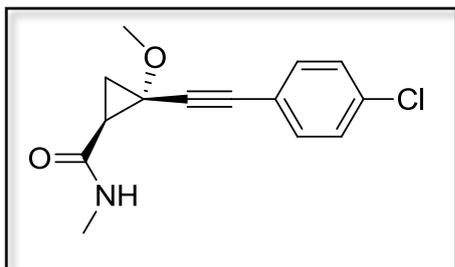
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.42 (sa, 2 H, may+min), 6.07 (s, 1H, min), 6.04 (s, 1H, may), 3.43 (s, 3H, min), 3.40 (s, 3H, may), 2.41 (m, 8H, may+min), 2.11 (m, 2H,

may+min), 1.87 (m, 4H, may+min), 1.70 (m, 2H, may+min), 1.62 (m, 1H, may), 1.51 (m=1H, min).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 175.8 (s, may), 174.8 (s, min), 138.7 (d, min), 139.3 (d, may), 138.8 (s, may), 124.2 (s, min), 123.6 (s, may), 101.1 (d, may), 100.2 (d, min), 85.2 (s, min), 84.1 (s, may), 83.7 (s, may), 82.5 (s, min), 60.2 (s, may), 56.2 (s, min), 55.9 (c, min), 55.8 (c, may), 36.8 (t, min), 36.2 (t, may), 33.5 (t, min), 33.3 (t, may) 29.6 (c, min), 29.5 (c, may), 23.2 (d, may), 21.7 (d, min).

5.3.1. Síntesis de las alquilciclopropanocarboxamidas 44.

Una disolución del ácido de alquilciclopropano **43** (1 mmol) en THF (15mL) se enfría a -15 °C en un baño de acetona-hielo. Se añade Et₃N (1 equiv, 60 mg) y cloroformiato de etilo (1 equiv, 78 mg) dando lugar a un precipitado. Después de 1 h se añade la correspondiente amina (2 equiv), se continua agitando durante 15 min a -15 °C, posteriormente se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente. Se quita el disolvente a presión reducida, se añade acetato de etilo (25 mL) y, luego, 15 mL de una disolución de bicarbonato sódico al 5 %. Se extrae y la capa orgánica se lava sucesivamente con 15 mL de agua, con 15 mL de ácido clorhídrico 1 N y, finalmente, con otros 15 mL de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y, tras evaporar el disolvente a presión reducida, se obtiene la amida **44**.

(1S*,2S*)-2-((4-clorofenil)etnil)-2-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida 44a

Sólido amarillo.

Punto de fusión: 180-185°C

Rendimiento: 82% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.

Rf: 0.02 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: C₁₄H₁₄ClNO₂

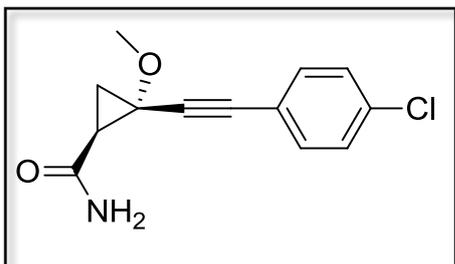
Peso molecular (g/mol): 263

LRMS: (EI) m/z (%) = 263 ([M]⁺, 16), 248 (83), 205 (100), 191 (84), 162 (99), 112 (94).

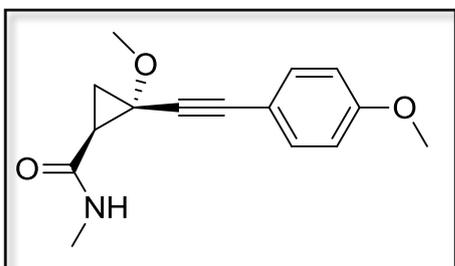
HRMS: (EI) Calculada para C₁₄H₁₄NO₂Cl [M]⁺: 263.0713, encontrada: 263.0709.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (d, *J* = 8.5, 2 H, may), 7.34 (d, *J* = 8.8, 2 H, min), 7.26 (d, *J* = 8.6, 2 H, min), 7.25 (d, *J* = 8.3, 2 H, may), 6.08 (sa, 1 H, min), 5.85 (sa, 1 H, may), 3.48 (s, 3 H, min), 3.45 (s, 3 H, may), 2.85 (d, *J* = 4.9, 3H, may), 2.84 (d, *J* = 5.2, 3H, min), 2.10 (dd, *J* = 9.9, 7.6, 1 H, min), 2.05 (dd, *J* = 8.2, 7.4, 1H, min), 1.71 (dd, *J* = 7.3, 5.7, 1H, may), 1.67 (dd, *J* = 7.6, 6.0, 1H, min), 1.05 (m, 2H, may+min).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 168.6 (s, min), 168.2 (s, may), 134.7 (d, 2C, min), 134.4 (d, 2C, may), 133.4 (d, min), 133.0 (d, may), 128.7 (d, 2 CH, min), 128.5 (d, 2 CH, may), 121.0 (s, min), 120.9 (s, may), 85.4 (s, may), 85.0 (s, may), 82.9 (s, min), 82.6 (s, min), 58.5 (s, may), 58.2 (s, min), 56.3 (c, min), 55.8 (c, may), 31.4 (t, min), 30.9 (t, may), 26.6 (may), 26.4 (min) 20.9 (d, min), 20.7 (d, may).

(1S*,2S*)-2-((4-clorofenil)etnil)-2-metoxiciclopropanocarboxamida**44b****Líquido amarillo.****Rendimiento:** 70% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.**Rf:** 0.05 (Hex/AcoEt: 5/1).**Fórmula molecular:** C₁₃H₁₂ClNO₂**Peso molecular (g/mol):** 249

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.37 (d, *J*= 8.5, 2 H, may), 7.27 (d, *J*=8.8, 2 H, may), 5.68 (sa, 1 H, may), 3.49 (s, 3 H, may), 2.09 (dd, *J*=9.6, 7.3 Hz, 1H, may), 1.73 (dd, *J*=7.4, 5.8 Hz, 1H, may), 1.57 (dd, *J*=9.6, 5.6 Hz, 1 H, may).

(1S*,2S*)-2-((4-metoxifenil)etnil)-2-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida 44c**Sólido amarillo.****Punto de fusión:** 190-195°C**Rendimiento:** 79% de una mezcla de diastereoisómeros 4:1.**Rf:** 0.08 (Hex/AcoEt: 5/1).**Fórmula molecular:** C₁₅H₁₇NO₃**Peso molecular (g/mol):** 259

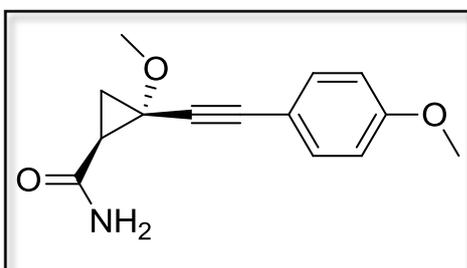
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.43 (m, 4 H, may+min), 6.86 (m, 4 H, may+min), 6.13 (sa, 1 H, min), 5.93 (sa, 1 H, may), 3.80 (s, 3 H, min), 3.79 (s, 3 H, may), 3.48 (s, 3 H, min), 3.45 (s, 3 H, min), 2.84 (d, *J*=4.8, 6H, may+min), 2.04 (m, 2H, may+min), 1.65 (m, 2H, may+min), 1.49 (m, 2H, may+min).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 168.61 (s, min), 168.5 (s, may), 159.8 (s,min), 159.7 (s, may), 133.5 (d, 2C, min), 133.3 (d, 2C, may), 114.7 (s, min), 114.5. (s, may), 114.0

(d, 2 CH, min), 113.8 (d, 2 CH, may), 86.7 (s, may), 86.5 (s, min), 83.0 (s, min), 82.5 (s, may), 58.5 (s, min), 58.2 (s, may), 56.2 (c, min), 55.8 (c, min), 55.7 (c, may), 53.1 (c, may), 31.6 (t, min), 31.5 (t, may), 26.6 (c, may), 26.4 (c, min) 20.8 (d, may), 20.7 (d, min).

(1S*,2S*)-2-((4-metoxifenil)etnil)-2-metoxiciclopropanocarboxamida

44d



Líquido amarillo.

Rendimiento: 43% de una mezcla de diastereoisómeros 4:1.

Rf: 0.06 (Hex/AcoEt: 5/1).

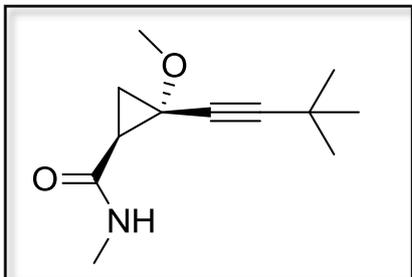
Fórmula molecular: C₁₄H₁₅NO₃

Peso molecular (g/mol): 245

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.38 (m, 4H, may+min), 6.82 (m, 4H, may+min), 6.06 (sa, 1 H, min), 5.80 (sa, 1 H, may), 3.85 (s, 3 H, min), 3.82 (s, 3 H, may), 3.54 (s, 3 H, min), 3.50 (s, 3 H, may), 2.07 (m, 2 H, may+min), 1.70 (m, 2H, may+min), 1.56 (m, 2H, may+min).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 171.1 (s, min), 170.5 (s, may), 160.1 (s, min), 159.8 (s, may), 133.5 (d, 2C, min), 133.3 (d, 2C, may), 114.3 (d, min), 114.2 (d, may), 113.9 (d, 2 CH, min), 113.8 (d, 2 CH, may), 86.9 (s, min), 86.5 (s, may), 82.0 (s, may), 81.9 (s, min), 58.6 (s, may), 58.5 (s, min), 56.3 (c, min), 55.8 (c, may), 55.5 (c, min), 55.3 (c, may), 31.2 (d, min), 31.0 (d, may), 21.9 (t, min), 21.3 (t, may).

(1S*,2S*)-2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida 4e



Líquido amarillo.

Rendimiento: 68% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.

Rf: 0.1 (Hex/AcoEt: 5/1).

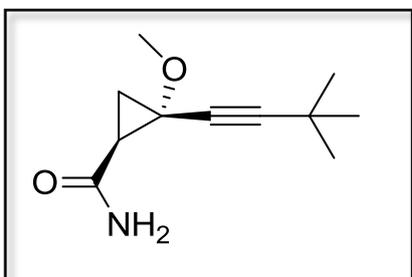
Fórmula molecular: C₁₂H₁₉NO₂

Peso molecular (g/mol): 209

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 6.05 (sa, 1 H, min), 5.84 (sa, 1 H, may), 3.39 (s, 3 H, min), 3.36 (s, 3 H, may), 2.81 (m, 6 H, may+ min), 1.96 (dd, *J*=10.0, 7.5, 1H, may), 1.66 (m, 1 H, min), 1.41 (m, 4H, may+min), 1.22 (s, 9H, may), 1.21 (s, 9H, min) .

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 168.9 (s, may), 96.4 (s, may), 73.3 (s, may), 57.4 (s, may), 55.3 (c, may), 53.4 (c, may), 31.1 (c, 3CH₃, min), 30.8 (c, 3CH₃, may), 27.5 (d, may), 26.3 (s, may), 20.9 (c, may).

(1S*,2S*)-2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-metoxiciclopropanocarboxamida 44f



Líquido amarillo.

Rendimiento: 76% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.

Rf: 0.08 (Hex/AcoEt: 5/1).

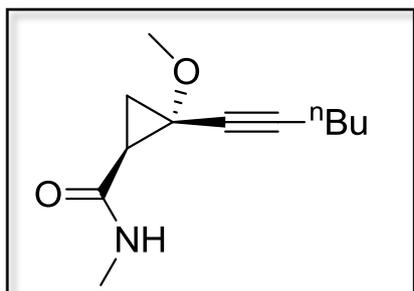
Fórmula molecular: C₁₁H₁₇NO₂

Peso molecular (g/mol): 195

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.01 (sa, 1 H, min), 5.73 (sa, 1 H, may), 3.46 (s, 3 H, min), 3.40 (s, 3 H, may), 2.56 (m, 2 H, may+ min), 1.94 (m, 2H, may+min), 1.53 (m, 2H, min), 1.23 (s, 9H, may), 1.22 (s, 9H, min).

(1S*,2S*)-2-(hex-1-in-1-il)-2-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida

44g



Líquido amarillo.

Rendimiento: 67% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.

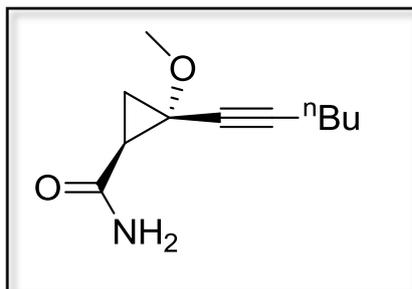
Rf: 0.1 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

Peso molecular (g/mol): 209

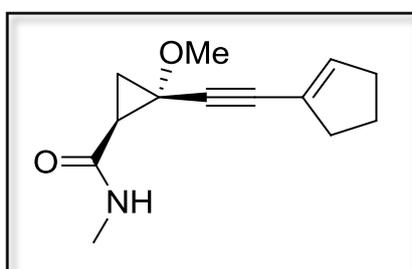
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.08 (sa, 1 H, min), 5.85 (sa, 1 H, may), 3.40 (s, 3 H, min), 3.37 (s, 3 H, may), 2.89 (d, $J=4.7$, 3H, may) 2.79 (d, $J=4.8$ Hz 3 H, min), 2.22 (m, 2H, may+min), 1.96 (m, 2H, may+min), 1.48 (m, 2H, may+min), 1.37 (m, 8H, may), 0.96 (m, 6H, may+min).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 169.3 (s, min), 168.8 (s, may), 87.9 (s, may), 84.9 (s, min), 74.9 (s, min), 74.6 (s, may), 57.9 (s, may), 57.1 (s, min), 55.9 (c, min), 55.3 (c, may), 31.2 (d, may), 30.9 (d, may), 30.6 (t, may), 30.5 (t, min), 26.5 (c, may), 26.3 (c, min), 21.9 (t, min), 21.8 (t, may), 21.0 (t, min), 20.5 (t, may), 18.5 (t, may), 18.3 (t, min), 13.5 (c, may), 13.3 (c, min).

(1S*,2S*)-2-(hex-1-in-1-il)-2-metoxiciclopropanocarboxamida**44h****Líquido amarillo.****Rendimiento:** 75% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.**Rf:** 0.08 (Hex/AcoEt: 5/1).**Fórmula molecular:** C₁₁H₁₇NO₂**Peso molecular (g/mol):** 195

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 6.01 (sa, 2 H, may+min), 3.42 (s, 3 H, min), 3.38 (s, 3 H, may), 2.22 (m, 2H, may+min) 1.95 (m, 2H, may+min), 1.45 (m, 2H, may+min), 1.41 (m, 8H, may+min), 0.89 (m, 6 H, may+min).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 171.7 (s, min), 170.9 (s, may) 88.1 (s, may), 58.4 (s, may), 57.6 (s, min), 55.9 (d, min), 55.4 (d, may), 30.6 (c, may), 30.5 (c, min), 21.9 (t, may), 21.8 (t, min), 20.9 (t, may), 20.8 (t, may), 18.5 (t, min) 13.5 (c, may), 13.4 (c, min).

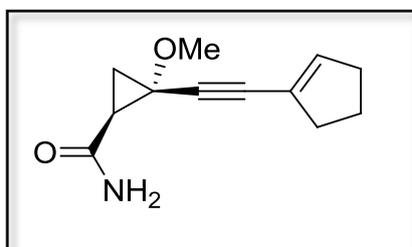
(1S*,2S*)-2-ciclopent-1-en-1-iletinil)-2-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida 61a**Líquido amarillo.****Rendimiento:** 41% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.**Rf:** 0.09 (Hex/AcoEt: 5/1).**Fórmula molecular:** C₁₃H₁₇NO₂**Peso molecular (g/mol):** 219

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ= 6.10 (s, 1 H, min), 6.05 (s, 1 H, may), 5.89 (sa, 2 H, may+min), 3.42 (s, 3H, min) 3.39 (s, 3H, may), 2.82 (d, J=4.9 Hz 6H, may+min), 2.41

(d, $J=7.0$ Hz 4 H, may+min), 2.00 (m, 2H, may+min), 1.89 (m, 2H, may+min), 1.57 (m, 2H, may+min) 1.48 (m, 2H, may+min), 0.87 (m, 4H, may+min).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 170.2 (s, min), 139.2 (s, may), 87.1 (d, may), 82.4 (s, may), 77.2 (s, may), 58.6 (s, may), 55.7 (c, may), 36.30 (t,may), 33.3 (t, may), 31.1 (c, min), 29.7 (d, may), 23.3 (t, may), 21.5 (t, may).

(1S*,2S*)-2-ciclopent-1-en-1-iletinil)-2-metoxiciclopropanocarboxamida 61b



Líquido amarillo.

Rendimiento: 41% de una mezcla de diastereoisómeros 5:1.

Rf: 0.08 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Peso molecular (g/mol): 205

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 6.09 (s, 1 H, may), 5.68 (sa, 2 H, may+min), 3.48 (s, 3H, min) 3.43 (s, 3H, may), 2.44 (m, 2H, may+min), 2.03 (m, 2H, may+min), 1.89 (m, 2H, may+min), 1.59 (m, 8H, may+min), 1.26 (m, 4H, may+min).

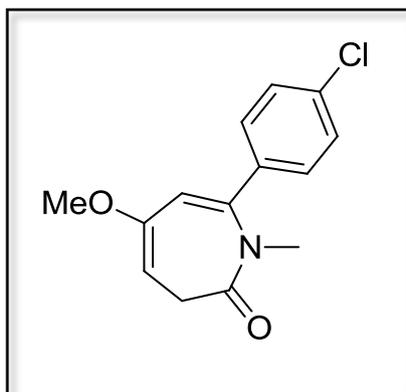
5.3.2. Síntesis de azepinonas 57.

Se prepara una disolución de IPrAuCl (3 mol %) y AgOTs (3 mol %) en CH_2Cl_2 (5 ml) en un tubo sellado bajo atmosfera de argón y protegida de la luz. La mezcla es agitada durante 30 min; después, se añade una disolución de la alqunilciclopropilcarboxamida **44** (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se deja agitando a 110°C hasta que se observa el final de la reacción por TLC (12 h). La azepinona final

57 se purifica por cromatografía de columna empleando una mezcla de hexano/AcOEt (5:1) como eluyente.

7-(4-clorofenil)-5-metoxi-1-metil-1H-azepin-2(3H)-ona

57a



Líquido amarillo.

Rendimiento: 52%.

Rf: 0.1 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: C₁₄H₁₄ClNO₂

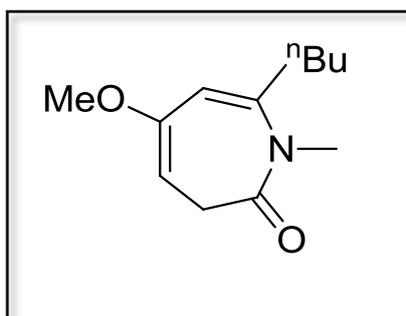
Peso molecular (g/mol): 263

¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ= 7.05 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 6.72 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 4.60 (t, *J*=7.0 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 2.53 (s, 2 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ= 170.0 (s), 155.1 (s), 144.0 (s), 135.7 (s), 134.9 (s), 128.8 (d, 2 CH), 128.7 (d, 2 CH), 124.26 (d), 115.3 (d), 93.7 (d), 55.5 (c), 34.9 (t).

7-butyl-5-methoxy-1-methyl-1H-azepin-2(3H)-one

57b



Líquido amarillo.

Rendimiento: 41%.

Rf: 0.24 (Hex/AcoEt: 5/1).

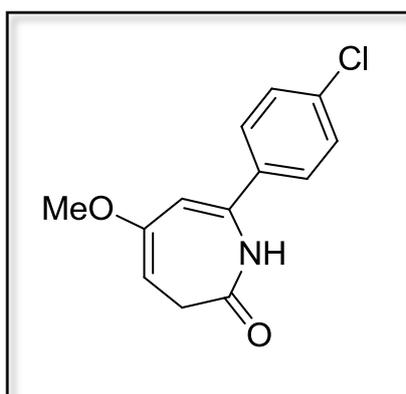
Fórmula molecular: C₁₂H₁₉NO₂

Peso molecular (g/mol): 209

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 5.76 (s, 1 H), 4.72 (t, J =7.0 Hz, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.08 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 0.93(m, 3H).

7-(4-clorofenil)-5-metoxi-1H-azepin-2(3H)-ona

57c



Líquido amarillo.

Rendimiento: 60%.

Rf: 0.12 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$

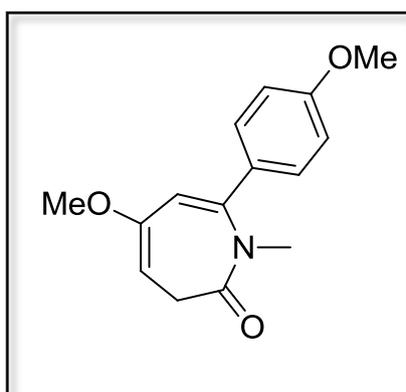
Peso molecular (g/mol): 249

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.49 (d, J =8.6 Hz, 2 H), 7.39 (d, J =8.6 Hz, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 4.78 (t, J =7.2 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.91 (d, J =7.1 Hz, 1 H), 1.59 (sa, 1 H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 173.9 (s), 152.9 (s), 146.4 (s), 138.3 (s), 138.6 (s), 129.2 (d, 2 CH), 127.9 (d, 2 CH), 110.2 (d), 91.0 (d), 55.7 (c), 32.8 (t).

7-(4-metoxi)-5-metoxi-1-metil-1H-azepin-2(3H)-ona

57d



Líquido amarillo.

Rendimiento: 22%.

Rf: 0.24 (Hex/AcoEt: 5/1).

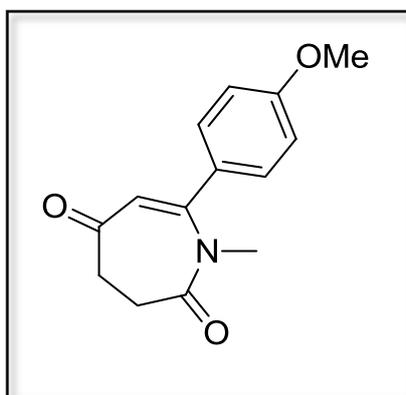
Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

Peso molecular (g/mol): 259

¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ= 7.32 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.92 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 4.83 (t, *J*=7.0 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H).

7-(4-meoxifenil)-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-azepin-2,5-diona

61a



Líquido amarillo.

Rendimiento: 22%.

Rf: 0.19 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: C₁₅H₁₇NO₃

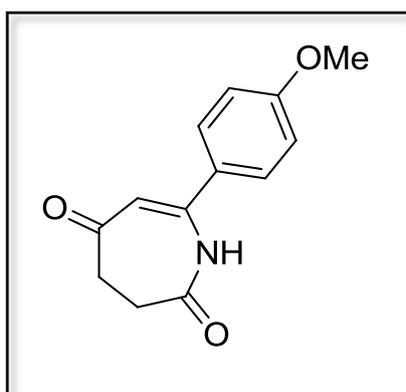
Peso molecular (g/mol): 259

¹H NMR (401 MHz, CDCl₃) δ= 7.30 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 5.85 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ=174.1 (s), 161.4 (s), 130.3 (s), 129.1 (s), 128.9 (d, 2 CH), 117.2 (s), 114.3 (d, 2 CH), 86.7 (d), 55.5 (c), 39.5 (t), 36.6 (c), 31.5 (t).

7-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-1*H*-azepin-2,5-diona

61a



Líquido amarillo.

Rendimiento: 48%.

Rf: 0.13 (Hex/AcoEt: 5/1).

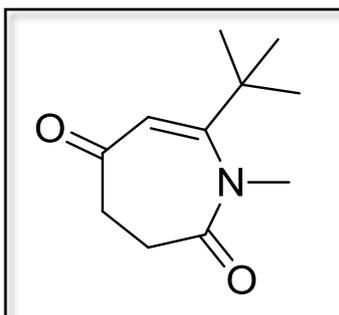
Fórmula molecular: C₁₃H₁₃NO₃

Peso molecular (g/mol): 231

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (d, J =8.9 Hz, 2 H), 6.96 (d, J =8.8 Hz, 2 H), 5.82 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.89 (m, 2H), 2.81 (m, 2H).

7-butyl-5-methoxy-1-methyl-1*H*-azepin-2(3*H*)-one

61c



Líquido amarillo.

Rendimiento: 35%.

Rf: 0.18 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

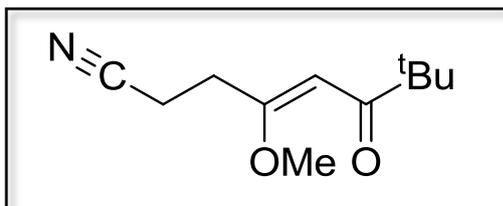
Peso molecular (g/mol): 195

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): 5.84 (s, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.03 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ =208.4 (s), 178.2 (s), 161.8 (s), 95.4 (d), 43.4 (t), 34.6 (s) 28.04 (t), 27.0 (c, 3 CH_3), 25.7 (c).

(*Z*)-4-metoxi-7,7-dimetil-6-oxooct-4-enonitrilo

62a



Líquido amarillo.

Rendimiento: 37%.

Rf: 0.14 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

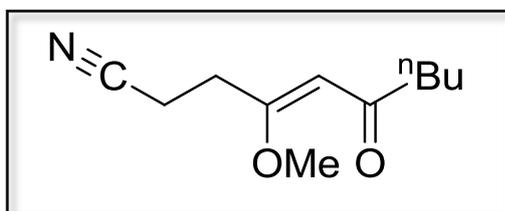
Peso molecular (g/mol): 195

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): 5.76 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.02 (t, $J=7.2$ Hz 2H), 2.61 (t, $J=7.2$ Hz 2H), 1.16 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta=204.8$ (s), 171.6 (s), 119.0 (s), 95.6 (d), 55.6 (c), 43.9 (t) 28.04 (t), 28.8 (c, 3 CH_3), 14.8 (t).

(Z)-4-metoxi-6-oxodec-4-enonitrilo

62b



Líquido amarillo.

Rendimiento: 37%.

Rf: 0.14 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

Peso molecular (g/mol): 195

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): 5.47 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.05 (t, $J=7.2$ Hz 2H), 2.25 (t, $J=7.2$ Hz 2H), 1.27 (m, 4H), 0.95 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta=201.4$ (s), 168.3 (s), 119.2 (s), 94.6 (d), 55.3 (c), 41.5 (t) 27.3 (t), 24.2 (t), 23.8 (t), 15.6 (c), 13.8 (t).

5.4. Reacciones de alquilciclopropilmetanoles 45 en presencia de oro.

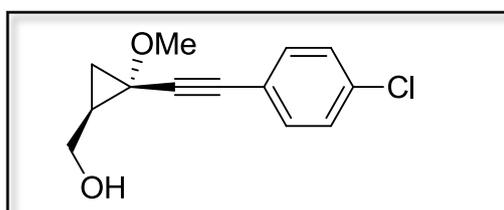
5.4.1. Síntesis de alquilciclopropilmetanoles.

Los alcoholes **45** fueron preparados por reducción de los ésteres **43**. Se disuelve el éster **43** (1 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de 50 mL bajo atmosfera inerte. Se añade LiBEt_3H 1.5 M en THF (2 equiv, 1.33 ml) a -20 °C y la mezcla de reacción se

agita hasta la total desaparición del éster **43** (~12 h). Se añade NaOH 1M (25 ml) y se elimina el THF bajo presión reducida. Se extrae el producto con dietil éter (2 x 25 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtiene el alcohol **45** sin necesidad de purificación posterior.

((1R*,2S*)-2-((4-clorofenil)etnil)-2-metoxiciclopropil)metanol

62a



Líquido amarillo.

Rendimiento: 70%.

Rf: 0.10 (Hex/AcoEt: 5/1).

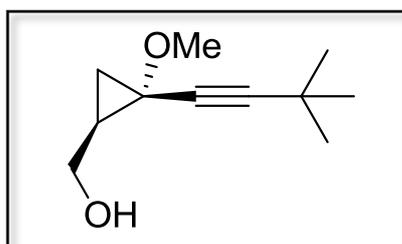
Fórmula molecular: C₁₃H₁₃ClO₂

Peso molecular (g/mol): 236

¹H NMR (401 MHz, CDCl₃): 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H maymin), 7.26 (d, *J* = 8.7, 4 H, may+ min), 3.65 (m, 2H, may+min), 3.62 (m, 4H, may+min), 3.53 (s, 3 H, may), 3.47 (s, 3 H, min), 2.23 (dd, *J* = 8.9, 7.5 Hz, 1 H, min), 2.18 (dd, *J* = 9.4, 7.4 Hz, 1 H, may), 1.93 (dd, *J* = 7.5, 5.9 Hz, 1 H, min), 1.77 (dd, *J* = 7.3, 5.9 Hz, 1 H, may), 1.62 (dd, *J* = 9.4, 5.9 Hz, 1 H, may), 1.51 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1 H, min)

((1R*,2S*)-2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-metoxiciclopropil)metanol

62b



Líquido amarillo.

Rendimiento: 96%.

Rf: 0.09 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: C₁₁H₁₈O₂

Peso molecular (g/mol): 182

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): 4.05 (m, 1H, min), 3.78 (m, 1H, may), 3.75 (m, 4H, may+min), 3.44 (s, 3H, min), 3.36 (s, 3H, may), 1.86 (m, 2H, may+min), 1.54 (m, 2H, may+min), 1.24 (s, 9H, min), 1.24 (s, 9H, may), 1.18 (m, 2H, may+min).

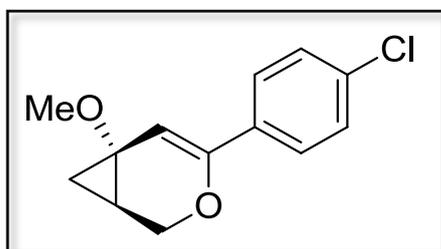
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ =109.9 (s, may), 95.4 (s, may), 75.5 (s, may), 63.9 (t, may) 56.0 (c, min), 55.58 (c, may), 31.3 (c, 3 CH_3 , may), 31.0 (c, 3 CH_3 , min), 28.3 (d, may), 25.9 (s, may), 20.1 (t, may), 11.4 (t, may).

5.4.2. Síntesis de oxabiciclos 54 y 55a.

Se introducen IPrAuCl (3 mol %), AgOTs (3 mol %) y CH_2Cl_2 (5 ml) en un tubo de carrusel bajo atmosfera de argón y protegido de la luz, la mezcla se agita durante 30 min. Después se añade una disolución del alcohol **45a** (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y, la mezcla de reacción se agita a 0 °C hasta que se observa la desaparición del alcohol **45a** por TLC. Los oxabiciclos **54a** y **55a** se purifican por columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla de hexano / AcOEt (5:1).

(1R,6S)-4-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxabiciclo[4.1.0]hept-4-eno

62b



Líquido amarillo.

Rendimiento: 74%.

Rf: 0.53 (Hex/ AcOEt : 5/1).

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$

Peso molecular (g/mol): 236

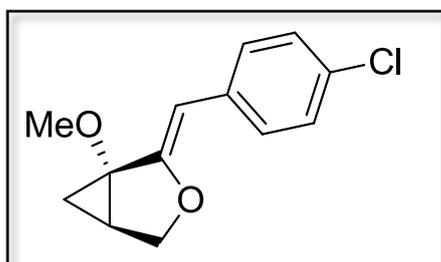
$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): 7.47 (d, J =8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J =8.5 Hz, 2H), 6.05 (s, 1

H), 4.26 (dd, $J=10.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J=10.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3 H), 1.78 (m, 1H), 1.32 (dd, $J=9.9, 5.1$ Hz, 1H), 1.07 (ta, $J=5.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 148.4 (s), 133.7 (s), 133.4 (s), 128.4 (d, 2CH), 125.5 (d, 2CH), 103.5 (d), 63.8 (t), 57.5 (s), 55.2 (c) 24.1 (d), 19.7 (t).

(1S,5R,Z)-2-(4-clorobenzilideno)-1-metoxi-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano

62b



Líquido amarillo.

Rendimiento: 16%.

Rf: 0.59 (Hex/AcoEt: 5/1).

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$

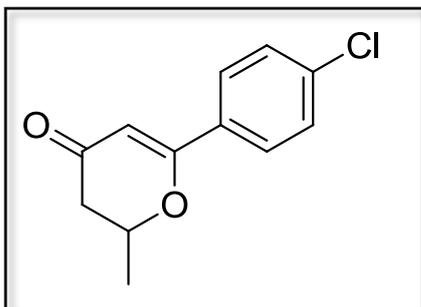
Peso molecular (g/mol): 236

^1H NMR (401 MHz, CDCl_3): 7.50 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.44 (s, 1 H), 4.41 (dd, $J=9.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3 H), 2.01 (ddd, $J=9.3, 5.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.59 (dd, $J=9.3, 5.3$ Hz, 1H), 0.94 (t, $J=5.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta=$ 154.1 (s), 134.7 (s), 130.3 (s), 128.6 (d, 2CH), 128.3 (d, 2CH), 96.2 (d), 72.8 (t), 71.0 (s), 56.8 (s), 21.4 (d), 20.9 (t).

5.4.2. Síntesis de piranonas 56a.

Se introducen IPrAuCl (3 mol %), AgOTs (3 mol %) y CH_2Cl_2 (5 ml) en un tubo de carrusel bajo atmosfera de argón y protegido de la luz, la mezcla se agita durante 30 min. Después se añade una disolución del alcohol **45a** (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agita la mezcla de reacción a 85°C hasta que se observa la desaparición del alcohol **45a** por TLC. La piranona **56a** se purifica por columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla de hexano / AcOEt (5:1).

6-(4-clorofenil)-2-metil-2H-piran-4(3H)-ona**56a****Líquido amarillo.****Rendimiento:** 46%.**Rf:** 0.41 (Hex/AcoEt: 5/1).**Fórmula molecular:** C₁₂H₁₁ClO₂**Peso molecular (g/mol):** 222

¹H NMR (401 MHz, CDCl₃): 7.67 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=6.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ= 193.1 (s), 169.0 (s), 137.1 (s), 131.2 (s), 128.9 (d, 2CH), 127.7 (d, 2CH), 102.0 (d), 76.1 (d), 42.9 (t), 20.4 (c).

Conclusiones

4. Conclusiones

Se han sintetizado 26 nuevos productos.

Se ha ampliado la síntesis de azepinonas mediante la reacción de cicloisomerización de alquini-ciclopropanoscarboxamidas catalizada por oro con seis nuevos ejemplos. Esta síntesis ha demostrado ser más sensible que las correspondiente oxepinonas y tres de ellas se han hidrolizado durante el work-up a dihidroazepindionas.

Esta reacción ha dado lugar a oxoenonitrilos **62** de cadena abierta como consecuencia de un ataque del oxígeno al triple enlace cuando se utilizan alquini-ciclopropanoscarboxamidas con sustituyentes alifáticos en el alquino (R =alquilo) y sustituyente H ($R^1=H$) en el nitrógeno.

Se ha obtenido un ejemplo de la reacción de cicloisomerización de alquini-ciclopropilmetanoles.

Bibliografía

Bibliografía

- (1) Jesús M. Fernández-García, *Tesis doctoral*, Universidad de Oviedo, **2013**.
- (2) Para revisiones recientes de catálisis de oro en síntesis orgánica, ver: (a) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2256. (b) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 1462. (c) L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129. (d) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4405. (e) F. López, J. L. Mascañeras, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075. (f) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994. (g) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657. (h) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, **38**, 3208. (i) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382. (j) A. Arca, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. (k) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239 (l) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3251 (m) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. (n) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, *43*, 333. (o) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *43*, 3410. (p) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395. (q) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. (r) A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387. (s) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51.
- (3) M. J. S Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71.
- (4) J. Chatt, L. A. Ducanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.
- (5) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2006**, *446*, 395. (e) F. López, J. L. Mascañeras, Bei
- (6) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.
- (7) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734

-
- (8) (a) S. Fustero, I. Ibañez, P. Barrio, M. A. Maestro, S. Catalán, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 832 (b) N. Gouault, M. L. Roch, C. Cornée, M. David, P. Uriac, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5614.
- (9) (a) F. M. Istrate, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3181. (b) P. W. Davies, N. Martin, *J. Organ. Chem.* **2011**, *696*, 159.
- (10) Y. Zhou, E. Feng, G. Liu, D. Ye, J. Li, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7344.
- (11) L. Zhang, D. Ye, Y. Zhou, G. Liu, E. Feng, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3671.
- (12) M. Shamma, M. Rahimizadeh, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 398.
- (13) A. Bisi, A. Rampa, R. Budriesi, S. Gobbi, F. Belluti, P. Ioan, E. Valoti, A. Chiarinia, P. Valentia, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1353.
- (14) M. Reiffen, W. Eberlein, P. Muller, M. Psiorz, K. Noll, J. Heider, C. Lillie, W. Kobinger, P. Luger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1496.
- (15) (a) D. J. Mack, J. T. Njardarsin, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 272 (b) B. L. Lu, L. Dai, M. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3318. (c) D. Garayalde, C. Nevado, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**.
- (16) S. Ye, Z.-X. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 804.
- (17) C.-W. Li, K. Pati, G.-Y. Lin, S. M. A. Sohel, H.-H. Hung, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891.
- (18) J. Zhang, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704.
- (19) J. Zhang, X. Huang, G. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814
- (20) X.-M. Zhang, Y.-J. Jiang, Y.-Q. Zhang, C.-A. Fa, F.-M. Zhang, *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 4726.

-
- (21) J. Barluenga, E. Tuleda, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107.
- (22) J. Barluenga, R. Sigüeiro, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, M. A. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10377.
- (23) (a) E. Gross, H.-C. Liu, F. D. Toste, G. A. Somorjai, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 947.
(b) D. J. Gorin, I. D. G. Watson, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3736.
- (24) (a) R. Vicente, J. González, L. Riesgo, J. González, L. A. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8063; (b) M. M. Díaz-Requejo, T. R. M. Belderrain, C. Nicasio, P. J. Pérez, *Dalton Trans.* **2006**, 5559; (c) H. M. L. Davies, S. A. Panaro, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4871.
- (25) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, I. Merino, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 303.
- (26) Patricia García-García, *Tesis Doctoral*, Universidad de Oviedo, **2006**.
- (27) D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press., 3rd Ed., **1998**.