



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA  
FACULTAD DE QUÍMICA UNIVERSIDAD DE SEVILLA



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

## **Desarrollo de Reacciones de Inserción y Adición Catalizadas por Complejos de oro (I)**

Memoria presentada por el Graduado

*Pedro David García Fernández*

para optar al grado de Doctor en Química

Sevilla, *Junio* 2022





DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA  
FACULTAD DE QUÍMICA UNIVERSIDAD DE SEVILLA



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

VºBº La Directora de la Tesis  
Fdo. Rosario Fernández Fernández  
Dpto. de Química Orgánica  
Universidad de Sevilla

VºBº La Directora de la Tesis  
Fdo. Elena Díez Martín  
Dpto. de Química Orgánica  
Universidad de Sevilla

VºBº El Director de la Tesis  
Fdo. José María Lasssaletta Simon  
Profesor de Investigación del CSIC  
Instituto de Investigaciones Químicas



**Índice de Contenidos**

Abstract .....	1
Capítulo 1: Transformaciones catalizadas mediante complejos de oro (I) .....	4
1.1. Antecedentes y generalidades .....	4
1.2. Ligandos comunes en catálisis homogénea de oro .....	9
1.3. Aplicaciones de complejos organometálicos de oro (I) en síntesis .....	15
Capítulo 2: Transformaciones de haloalquinos catalizadas mediante complejos de oro (I) ..	20
2.1. Antecedentes.....	20
2.2. Avances en la reacción de haloalquilación de alquenos no funcionalizados.....	28
2.2.1. Haloalquilación de alquenos <i>gem</i> -disustituidos.....	28
2.2.2. Estudio de la versión enantioselectiva de la reacción de haloalquilación de alquenos.....	34
2.3. Hidroalquilación de haloalquinos catalizada por complejos de oro (I).....	42
2.3.1. Estudio de la reacción entre haloalquinos y alquenos terminales. Optimización de las condiciones de reacción.....	43
2.3.2. Extensión de la reacción de <i>trans</i> -hidroalquilación .....	48
2.3.3. Estudio del mecanismo de reacción.....	54
2.3.4. Estudios experimentales: cinética y efectos isotópicos.....	57
2.3.5. Estudios computacionales .....	58
Capítulo 3: Hidrazonas como nucleófilos en catálisis de oro .....	63
3.1. Reactividad de hidrazonas. Antecedentes .....	63
3.2. Optimización de las condiciones de reacción en el sistema modelo .....	69
3.3. Extensión de la reacción a otros sustratos .....	73
4. Conclusions.....	86
5. Parte experimental .....	88
5.1. Síntesis de materias primas.....	88
5.1.1. Síntesis de complejos de oro (I).....	88
5.1.2. Síntesis de haloalquinos .....	89
5.1.3. Síntesis de hidrazonas .....	95
5.1.4. Síntesis de las alenamidas 52 y 57.....	100
5.1.5. Síntesis del alcoxialeno 55 .....	102

5.2. Haloalquilación de alquenos no funcionalizados.....	104
5.2.1. Procedimiento general para la reacción de haloalquilación de alquenos <i>gem</i> -disustituidos.....	104
5.2.2. Procedimiento general para la haloalquilación enantioselectiva del ciclopenteno.....	109
5.3. Reacción entre haloalquinos y alquinos terminales catalizada mediante complejos de oro (I).....	120
5.3.1. Procedimiento general para hidroalquilación de bromoalquinos catalizada mediante complejos de oro (I).....	120
5.3.2. Síntesis del 1,4-bis[( <i>Z</i> )-1-bromo-4-fenilbut-1-en-3-in-2-il]benceno (36).....	131
5.3.3. Síntesis del 1,3,5-tris[( <i>Z</i> )-4-bromo-3-fenilbut-3-en-1-in-1-il]benceno (37).....	132
5.3.4. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 39 y 40 .....	132
5.3.5. Procedimiento general para la reacción de haloalquilación de alquinos terminales catalizada mediante complejos de oro (I).....	133
5.4. Reacciones de adición nucleófila de hidrazonas a compuestos insaturados catalizada mediante complejos de oro (I).....	137
5.4.1. Adición nucleofílica de <i>N-terc</i> -butilhidrazonas a alquinos terminales catalizada mediante complejos de oro (I).....	137
5.4.2. Reacción de la <i>N-terc</i> -butilhidrazona de benzaldehído con el aleno 47 y la alenamida 52. Síntesis de los compuestos 48 y 53.....	142
5.4.3. Adición de la <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del aldehídoformaldehído a alenos activados.....	143
5.4.4. Adición de la <i>N,N</i> -dibencilhidrazona del aldehídoformaldehído a alenos activados.....	145
5.5. Estudio del Efecto Cinético Isotópico (KIE) .....	147
5.5.1. Síntesis del (etinil- <i>d</i> )benceno .....	147
5.5.2. Experimento de competencia intermolecular <i>in situ</i> .....	147
5.5.3. Medida de las constantes cinéticas de la reacción de (bromoetinil)benceno con fenilacetileno y fenilacetileno deuterado y determinación del efecto cinético isotópico.....	148
5.6. Datos cristalográficos de los compuestos (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-30b, 33d, 36 y 46h.....	150
5.7. Cálculos teóricos .....	154
5.7.1. Método computacional.....	154

## *Índice de contenidos*

---

5.7.2. Estructuras optimizadas.....	155
Apéndice I: Abreviaturas .....	159
Apéndice II: Métodos generales.....	161

## **Abstract**

Gold (I) complexes are the most effective catalysts for the electrophilic activation of unsaturated systems under homogeneous conditions, and a wide range of versatile synthetic tools have been developed for the construction of carbon–carbon or carbon–heteroatom bonds. This Ph.D. thesis is focused on the development of new insertion and addition reactions catalyzed by gold (I) complexes.

This document has been divided into three different chapters.

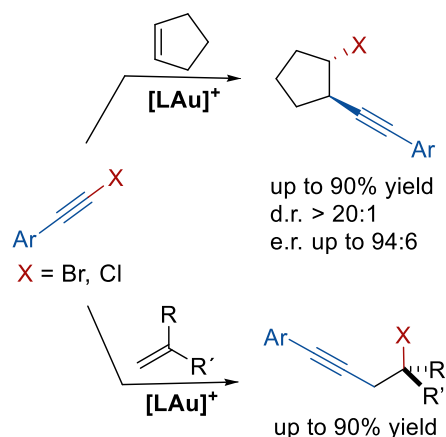
**Chapter 1** contains general considerations about gold (I) complexes, describing their structure, general reactivity with unsaturated systems, and common ligands used in catalysis. A brief overview of recent applications of gold catalysis in organic transformations has also been included.

**Chapter 2** summarizes the results obtained on the electrophilic activation of aromatic haloalkynes using gold (I) cationic complexes.

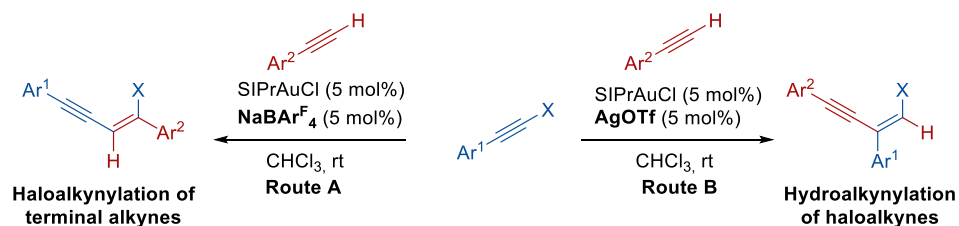
**Section 2.1.** highlights the recent progress on the development and applications of synthetic methods involving haloalkyne reagents, focusing on recent examples using homogenous gold catalysis.

**Section 2.2.** describes the expansion of our previous research in the haloalkynylation reaction of unfunctionalized alkenes in two different aspects. First, the use of *gem*-disubstituted alkenes has allowed the synthesis of compounds featuring a quaternary carbon atom, with good to excellent yields and complete regioselectivity (the bromine or chlorine atom being incorporated into the most substituted carbon of the alkene). In addition, we have explored the enantioselective version of the reaction. Although no significant asymmetric inductions have been observed in the haloalkynylation of terminal alkenes, the insertion of cyclic alkenes can be performed with good enantioselectivities (up to 94:6) using the (*S*)-BINAP ligand. The synthetic versatility of this methodology has been illustrated by performing nucleophilic substitutions avoiding HBr elimination, and by the synthesis of enantioenriched triazoles.





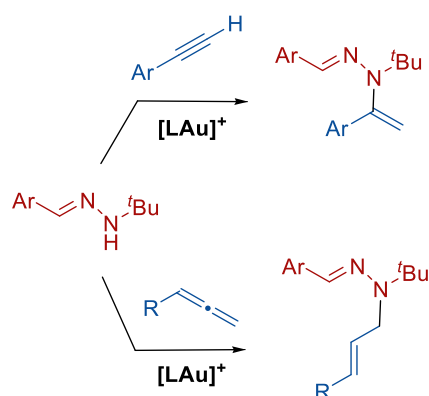
In **Section 2.3**, an interesting example of counter-anion-dependent divergent gold catalysis is reported. We disclose herein the results obtained in the gold (I) catalyzed reaction between terminal alkyne and aromatic haloalkynes. This reaction proceeds through divergent pathways depending on the nature of the catalyst counteranion. Therefore, cationic complexes containing NHC ligands and non-coordinating anions such as [BAR<sub>4</sub>]<sup>-</sup> catalyze the *cis*-haloalkynylation of terminal alkyne, while the introduction of a weakly basic triflate counteranion results in the stereoselective hydroalkynylation of haloalkynes, yielding haloenyne products in good yields and complete *trans* selectivity. This last result is especially relevant because it is the first example of hydroalkynylation reactions of haloalkynes catalyzed by gold (I) complexes. Although transition-metal-catalyzed hydrocarbofunctionalization reactions have emerged in recent years as particularly efficient and powerful tools for creating new carbon-carbon bonds, the participation of haloalkynes in this type of processes had been scarcely documented to date.



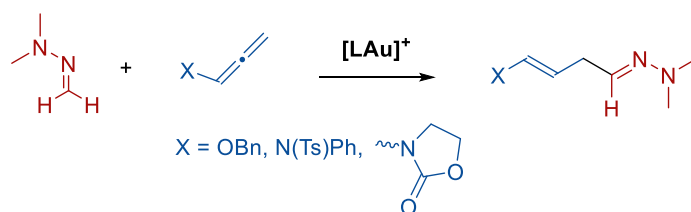
The mechanistic aspects will also be discussed at the end of this section. Experimental and computational studies suggest that the hydroalkynylation reaction takes place *via* nucleophilic attack of the terminal alkyne to the carbon 2 of the activated haloalkyne, assisted by a concerted proton abstraction by the triflate counteranion, and that the protodeauration is the turnover-limiting step, in agreement with an observed primary kinetic isotope effect.

**Chapter 3** describes our results on the use of hydrazones as the nucleophilic partner in their reaction with unsaturated systems activated by gold (I) complexes. To the best of our knowledge, this reactivity remains essentially unexplored to date. The structural design of hydrazones plays a key role in the reaction outcome, because of the ambident and

ambiphilic behaviour featured by these substrates. Here, *N*-monosubstituted hydrazones serve as nitrogen-centered nucleophiles to construct new nitrogen–carbon bonds in their reaction with terminal aromatic alkynes, allenes, and allenamides.



On the other hand, preliminary experiments demonstrate that formaldehyde *N,N*-disubstituted hydrazones behave as carbon-centered nucleophiles to construct carbon–carbon bonds in their reaction with activated allenamides.



## Capítulo 1: Transformaciones catalizadas mediante complejos de oro (I)

### 1.1. Antecedentes y generalidades

El oro ha sido considerado durante muchos años un metal inerte y precioso empleado en bisutería y microelectrónica.<sup>1</sup> Sin embargo, los avances realizados desde principios del siglo XXI empleando complejos catiónicos de oro, especialmente de oro (I), han revocado esta antigua concepción según la cual se consideraba a este metal como un elemento sin apenas interés desde el punto de vista sintético. Los recientes estudios postulan a los complejos de oro como excelentes catalizadores para llevar a cabo una gran cantidad de transformaciones de moléculas orgánicas simples presentando grandes ventajas frente a otros metales, como su resistencia a las condiciones aeróbicas y su gran actividad catalítica frente a determinados sustratos, lo que permite llevar a cabo reacciones en condiciones muy suaves.<sup>2</sup>

La principal característica que determina la reactividad de las sales catiónicas de oro es su comportamiento como ácidos blandos de Lewis, lo que les confiere una capacidad extraordinaria para activar y coordinarse a enlaces múltiples C-C, presentes en alquinos, alquenos o alenos, entre otros.<sup>3</sup> Los complejos de oro (I) presentan una especial afinidad por la nube  $\pi$  de los alquinos, pudiendo llevarse a cabo transformaciones sobre este fragmento de manera selectiva, incluso en presencia de otros grupos funcionales o insaturaciones.<sup>4</sup> La excelente quimioselectividad exhibida por estos catalizadores ha permitido el desarrollo de nuevas rutas sintéticas que involucran la creación de nuevos enlaces C-C o C-heteroátomo con una alta economía atómica y en condiciones más suaves que las necesarias para llevar a cabo dichas transformaciones con otros metales.<sup>5</sup>

Esta sensacional reactividad frente a sistemas  $\pi$ , especialmente alquinos, ha sido atribuida por muchos autores a efectos relativistas,<sup>6</sup> observados también en otros metales pesados ( $Z > 70$ ), pero que son especialmente acusados en el caso del oro.<sup>1b,6</sup> Estos efectos se asocian a la velocidad que alcanzan los electrones en las capas más cercanas al núcleo del átomo de oro, comparable con la velocidad de la luz, lo que produce una contracción del

---

<sup>1</sup> a) Friend, C. M.; Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 729. b) Echavarren, A. M. *An. Quím.* **2019**, *115*, 141.

<sup>2</sup> Stephen, A.; Hashmi, K. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 657.

<sup>3</sup> a) López, F.; Mascareñas, J. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075. b) Praveen, C. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *392*, 1. c) Campeau, D.; León Rayo, D. F.; Mansour, A.; Muratov, K.; Gagosz, F. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8756.

<sup>4</sup> Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028.

<sup>5</sup> Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897.

<sup>6</sup> a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395. b) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412. c) Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614.

orbital  $6s$ . Dicho efecto produce de manera indirecta un mayor apantallamiento de los orbitales  $5d$ , lo que provoca la expansión de estos.

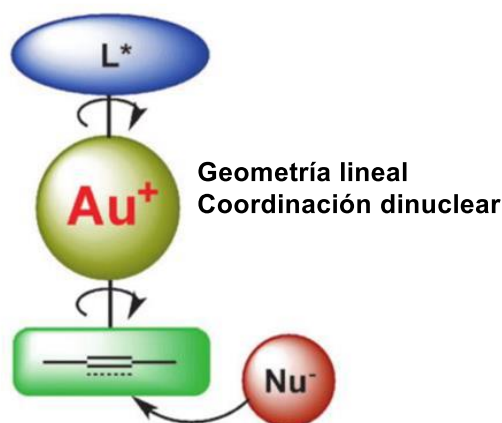
Esta contracción orbital está directamente ligada a su alta afinidad electrónica y electronegatividad (la más alta de todos los elementos de transición,  $\chi = 2.54$ ), muy parecida a la del átomo de carbono ( $\chi = 2.55$ ), lo que explica su tendencia a formar enlaces C-C (carbofilia) y Au-Au (aurofilia). Además, este fenómeno también afecta a la absorción de luz, otorgándoles un característico color y brillo. En términos de reactividad, esta contracción relativista disminuye la energía del LUMO, lo que se traduce en un alto carácter ácido de Lewis. Concretamente, en las especies catiónicas de oro (I) el orbital  $6s$  estabilizado ejerce de LUMO, confiriéndoles una alta afinidad por nucleófilos blandos, como los enlaces  $\pi$  C-C.<sup>6</sup>

Esta estabilización del orbital  $6s$  es también responsable de la estructura lineal y dinuclear que adquieren los complejos de oro (I).<sup>6c</sup> La menor energía del orbital  $6s$  frente al  $6p$  hace que el LUMO tenga un alto carácter  $s$  adoptando, por tanto, una hibridación  $sp$ , en la que los ligandos presentan una disposición angular de  $180^\circ$  respecto al centro metálico. Esta peculiar geometría hace, además, que las transformaciones en las que participan complejos catiónicos de oro (I) operen mediante mecanismos distintos a los típicos observados en las reacciones organometálicas, como adición oxidante, eliminación reductora y  $\beta$ -eliminación de hidrógeno.<sup>7</sup> Dentro del ámbito de la síntesis enantioselectiva, esta geometría lineal de los complejos dificulta la transferencia de quiralidad desde los ligandos ( $L^*$ ) a los productos finales debido a dos efectos distintos (Figura 1). En primer lugar, la restricción geométrica ubica al sustrato en las antípodas del ligando, lo que lo aleja de la atmósfera quiral generada en torno a éste. Por otro lado, tanto el enlace Au- $L^*$  como el Au-sustrato poseen rotación libre, lo que no favorece la inducción asimétrica en este tipo de transformaciones.<sup>8</sup>

---

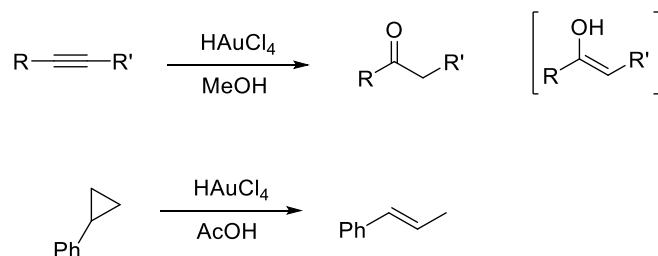
<sup>7</sup> Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 16.

<sup>8</sup> Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4567.



**Figura 1.** Geometría lineal y coordinación dinuclear que presentan los complejos de oro (I) en su interacción con alquinos.

A pesar de que en la actualidad podemos encontrar en la bibliografía una amplísima variedad de ejemplos de catálisis empleando especies de oro, no fue hasta finales de los años 70 cuando Thomas y col.<sup>9</sup> demostraron la reactividad de especies de oro en reacciones con compuestos orgánicos insaturados (Esquema 1). En concreto, los autores describieron la hidratación de alquinos catalizada por  $\text{HAuCl}_4$ , obteniéndose las correspondientes cetonas con un alto grado de regioselectividad y excelentes rendimientos, presentándose así como una interesante alternativa a los complejos de  $\text{Hg(II)}$  de elevada toxicidad. Adicionalmente, en este trabajo se demostró que el empleo de la misma especie de  $\text{Au(III)}$  también permite llevar a cabo la apertura de ciclopropanos de manera eficiente.



**Esquema 1.** Primeros ejemplos de transformaciones catalizadas por especies de oro.

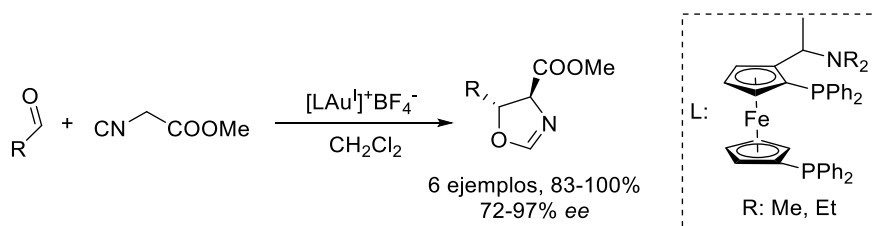
Una década más tarde, Ito y Hayashi desarrollaron el que es considerado primer ejemplo de catálisis homogénea asimétrica empleando compuestos organometálicos de oro.<sup>10</sup> En este trabajo los autores describen la reacción enantioselectiva entre aldehídos e isocianuros catalizada mediante complejos quirales derivados de ferrocenilfosfina (Esquema 2). En esa misma década aparecieron varias aplicaciones de complejos de oro dentro del campo de la catálisis heterogénea, como, por ejemplo, la hidroclicación de acetilenos desarrollada por Hutchings<sup>11</sup> o la oxidación de  $\text{CO}$  a  $\text{CO}_2$  descrita por Haruta y

<sup>9</sup> Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1983.

<sup>10</sup> Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.

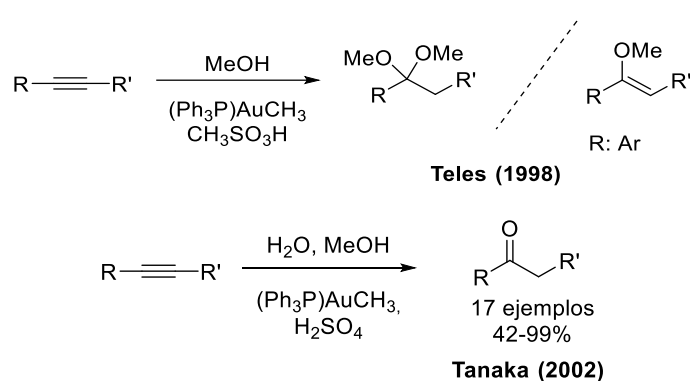
<sup>11</sup> Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, *96*, 292.

Yamada.<sup>12</sup> A pesar del gran interés que entrañan estas transformaciones, no se profundizará en los ejemplos de catálisis heterogénea, pues se alejan excesivamente de la temática principal de esta Tesis Doctoral.



**Esquema 2.** Primer ejemplo de catálisis homogénea empleando complejos organometálicos de oro.

A finales del siglo XX y principios del XXI, varios grupos de investigación desarrollaron independientemente los primeros ejemplos de activación electrófila de alquinos mediante catálisis homogénea de oro (I). Entre ellos, caben destacar las contribuciones realizadas por Teles en 1998 en el desarrollo de la reacción de inserción de alcoholes en alquinos.<sup>13</sup> En este trabajo los productos finales obtenidos se encontraban altamente influenciados por la estructura de los sustratos de partida, llegando a obtenerse acetales, enoles o mezcla de ambos. Poco después, Tanaka y col. Describieron la hidratación de triples enlaces para obtener las correspondientes cetonas con rendimientos entre moderados y excelentes.<sup>14</sup> En ambos trabajos era necesaria la presencia de un ácido fuerte, como ácido metanosulfónico o sulfúrico, para poder regenerar la especie catalíticamente activa (Esquema 3). Desde entonces, el número de reacciones catalizadas mediante complejos de oro (I) ha sufrido un incremento exponencial, llegando a considerarse estos complejos como las especies más activas y selectivas para la activación electrófila de enlaces C-C insaturados (alquinos, alenos y en menor medida alquenos).<sup>3</sup>



**Esquema 3.** Primeros ejemplos de catálisis homogénea de oro (I) con alquinos como sustratos.

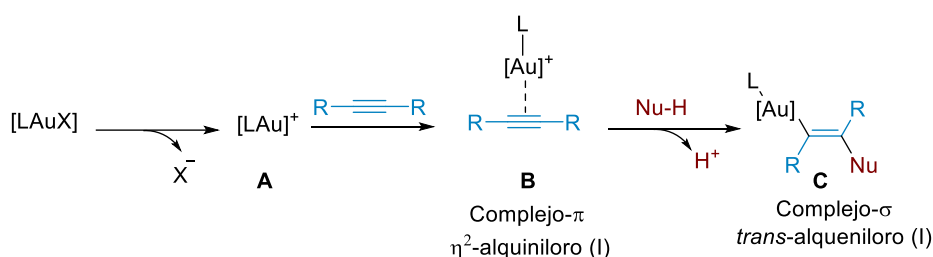
<sup>12</sup> Haruta, M.; Kobayashi, T.; Sano, H.; Yamada, N. *Chem. Lett.* **1987**, 16, 405.

<sup>13</sup> Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415.

<sup>14</sup> Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 114, 4745.

Aunque muchas sales de oro, como AuCl, NaAuCl<sub>4</sub> y AuI<sub>3</sub>, presentan actividad catalítica en ciertas reacciones, la mayoría de los ejemplos de catálisis homogénea de oro (I) están descritos empleando un precatalizador [LAuX] en el que el átomo de Au se encuentra enlazado a un ligando fosforado o carbeno N-heterocíclico (CNH) voluminoso y un haluro mediante un enlace lábil.<sup>7</sup> La presencia de estos ligandos voluminosos en las estructuras de los complejos de oro aumentan la actividad catalítica y selectividad en la activación de alquinos, puesto que disminuyen la probabilidad de coordinación de los productos finales insaturados al sitio activo del catalizador.<sup>15</sup> Además, la estructura de estos ligandos puede modificarse, permitiendo modular las propiedades electrónicas y estéricas de los complejos y, lo que es aún más importante, abre la puerta a un sinfín de transformaciones asimétricas.<sup>7,8,16</sup>

Los mecanismos de reacción por los que operan estos complejos [LAuX] requieren una etapa inicial de activación en la que se abstrae el ligando X de la especie precatalítica dando lugar a un compuesto catiónico de oro [LAu]<sup>+</sup> **A** (Esquema 4). En la siguiente etapa, esta especie cargada se coordina al triple enlace (o insaturación) del sustrato de partida formándose un complejo- $\pi$  dicoordinado  $\eta^2$ -alquiniuro (I) **B**, altamente electrofílico y susceptible de sufrir un ataque nucleófilo. Generalmente, esta especie **B** se transforma en un complejo- $\sigma$  *trans*-alqueniuro (I) **C** tras ser atacada por un nucleófilo (Nu-H).<sup>7,17</sup>



**Esquema 4.** Etapas generales en mecanismos de catálisis homogénea de oro (I)

Tras el ataque nucleófilo, los complejos generados pueden evolucionar hasta una gran variedad de intermedios posibles dependiendo de las condiciones de reacción y de la naturaleza de los sustratos. Finalmente, los productos de reacción se obtienen tras un proceso de desmetalación del complejo Au-sustrato, regenerándose la especie catalítica.

<sup>15</sup> a) Brooner, R. E. M.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 3182. b) Brown, T. J.; Dickens, M. G.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Commun.* **2009**, 6451.

<sup>16</sup> Li, Y.; Li, W.; Zhang, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 467.

<sup>17</sup> a) Stephen, A.; Hashmi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232. b) Cheng, X.; Zhang, L. *CCS Chem.* **2020**, *3*, 1989. c) Bistoni, G.; Belanzoni, P.; Belpassi, L.; Tarantelli, F. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 5239.

## 1.2. Ligandos comunes en catálisis homogénea de oro

El carácter ácido de Lewis del oro le permite, no solo activar enlaces múltiples carbono-carbono, sino también, interaccionar con otras bases de Lewis para formar una amplia gama de catalizadores organometálicos. Las estructuras de los complejos de oro más comunes presentan principalmente ligandos fosforados, especialmente fosfinas, o carbenos N-heterocíclicos (CNHs).

Las fosfinas presentan una estructura general  $PR_3$  en la que el átomo de fósforo dispone los sustituyentes hacia los vértices de un triángulo, lo que otorga a estos compuestos una geometría trigonal piramidal (Figura 2). La coordinación al centro metálico se produce a través del par de electrones libre presente en el átomo de fósforo. Las propiedades físico-químicas de estos ligandos están intrínsecamente relacionadas con la estructura de los sustituyentes R enlazados al átomo de fósforo, pudiendo ser éstos tanto cadenas alquílicas como aromáticas. De esta forma, las trialquilfosfinas, como trimetilfosfina, presentan un carácter donador  $\sigma$  mayor que las fosfinas que presentan sustituyentes aromáticos, como la trifenilfosfina.<sup>18</sup>

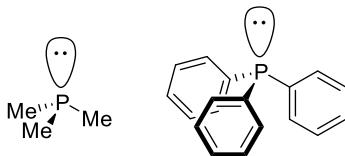


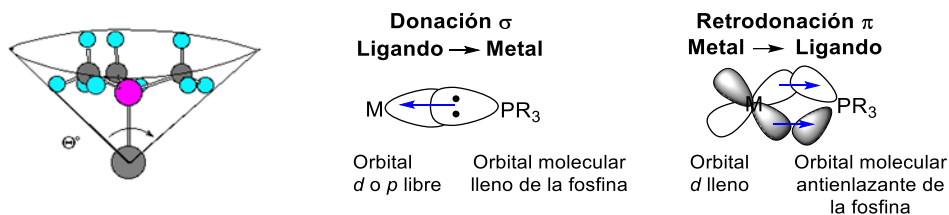
Figura 2. Estructura trigonal piramidal de la trimetilfosfina y la trifenilfosfina.

Como se ha mencionado previamente, la relevancia de estos ligandos reside en su capacidad para modular la reactividad de los centros metálicos a los que se encuentran coordinados. Esta modulación puede conseguirse mediante variación de las estructuras de los sustituyentes R enlazados al átomo de fósforo. Por un lado, las propiedades estéricas pueden modificarse en función del volumen estérico de los sustituyentes R, pudiendo alterarse el tamaño de éstos o añadir ramificaciones o anillos aromáticos. Las propiedades electrónicas, por otra parte, pueden modularse mediante adición de grupos donadores o atractores de electrones a los sustituyentes R.<sup>18</sup> Los recientes avances en el campo de la química organometálica revelan la importancia del estudio de las características de los ligandos, por lo que se han desarrollado varias metodologías con las que poder determinarlas. En concreto, en la caracterización de fosfinas, son especialmente importantes las medidas del ángulo cónico de Tolman ( $\Theta$ ) en la determinación de

<sup>18</sup> Hartwig, J. F.; "Dative phosphorous ligands and heavier congeners", en *Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis*, Mill Valley, California, 2010, pp 33-41.



propiedades estéricas y del parámetro electrónico de Tolman (TEP, siglas en inglés) en la determinación de propiedades electrónicas (Figura 3).<sup>19</sup>



**Figura 3.** Representación del modelo de ángulo cónico de Tolman y posibles interacciones entre fosfinas y centros metálicos.

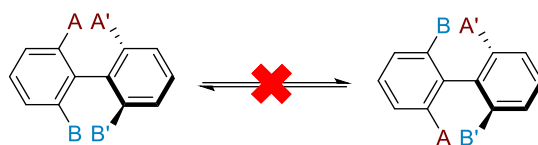
La influencia estérica del ligando sobre el centro metálico será mayor cuanto más pronunciado sea el ángulo cónico ( $\theta$ ). Esta propiedad adquiere especial relevancia en catálisis organometálica con oro (I) debido a la geometría lineal que presentan los complejos, siendo necesario el empleo de ligandos con un gran volumen estérico con el fin de incrementar la selectividad para la activación electrófila de compuestos insaturados.

La caracterización electrónica de las fosfinas (y de otros ligandos) se hace atendiendo a dos efectos diferentes. El primero de ellos, es la componente donadora- $\sigma$  desde el par de electrones libre de la fosfina hacia un orbital  $p$  o  $d$  libre del metal. Por otra parte, se encuentra la componente de la retrodonación- $\pi$ , que se produce desde el metal a un orbital de antienlace  $\sigma^*$  de la fosfina (Figura 3). Estas características pueden modularse realizando pequeñas modificaciones en las estructuras de los sustituyentes R de las fosfinas. Así, la presencia de grupos donadores- $\sigma$  da lugar a una mayor donación  $\sigma$  por parte del ligando, pero una disminución del efecto de retrodonación- $\pi$ , y viceversa.

Dada la gran actividad y facilidad para controlar sus propiedades, un gran número de grupos de investigación han realizado importantes esfuerzos para el desarrollo de distintas familias de fosfinas que puedan ser empleadas como ligandos en complejos metálicos. En los últimos años han aparecido fosfinas y bifosfinas con sustituyentes biarílicos, que permiten incrementar el volumen estérico en torno al centro metálico. Además, estos sustituyentes pueden presentar quiralidad axial cuando la barrera energética para la rotación libre del enlace Ar-Ar se incrementa hasta el punto de evitar la interconversión de los atropoisómeros (Esquema 5).<sup>20</sup>

<sup>19</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

<sup>20</sup> Lassaletta, J. M. (Ed.) *Atropisomerism and Axial Chirality*; World Scientific, London, 2019.



Esquema 5. Representación de atropoisomería en biarilos.

A modo de ejemplo, en la Figura 4 se representan algunas de las fosfinas comerciales más frecuentemente empleadas en catálisis organometálica de oro (I).

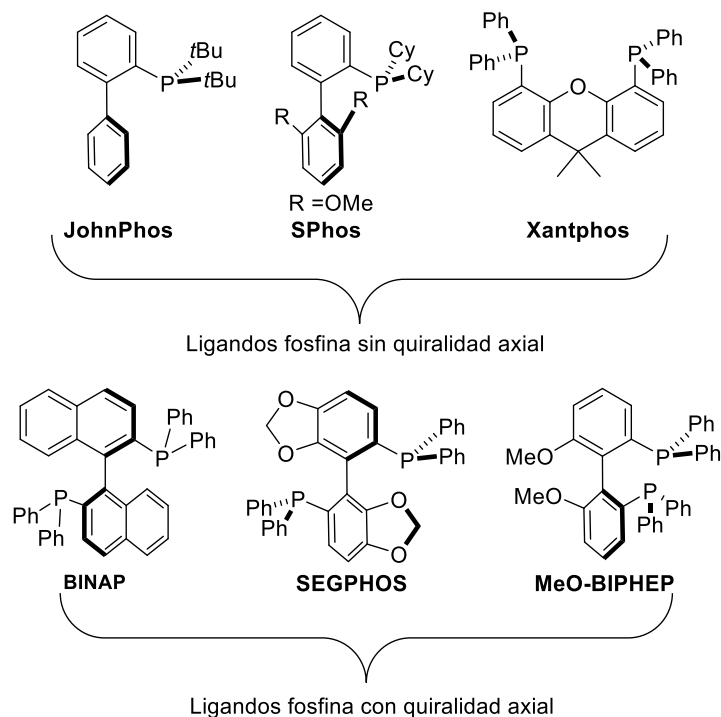


Figura 4. Ejemplos de fosfinas sin y con quiralidad axial empleadas en catálisis homogénea de oro (I).

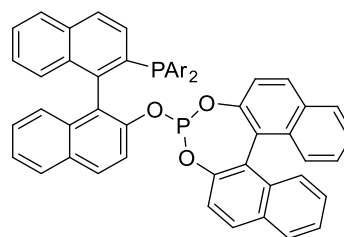
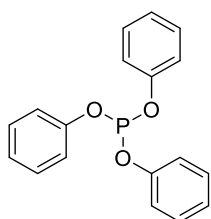
A pesar de la gran atención que han recibido las fosfinas dentro del campo de la catálisis organometálica, existen también otras familias de compuestos fosforados muy empleados en catálisis. Este es el caso de los fosfitos y los fosforamiditos que presentan heteroátomos (oxígeno o nitrógeno) directamente enlazados al átomo de fósforo, por lo que sus propiedades electrónicas son distintas a las de las fosfinas (Figura 5).<sup>21,22,23</sup>

<sup>21</sup> Fernández-Pérez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferrán, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119.

<sup>22</sup> Jiang, J. J.; Wong, M. K. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 364.

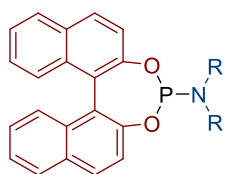
<sup>23</sup> Teichert, J.; Feringa, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486.

A) Derivados de fosfitos

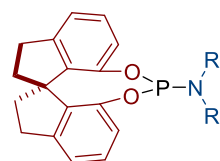


BINAPHOS

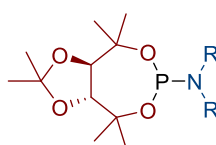
B) Derivados de fosforamiditos



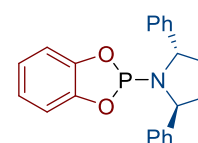
Esqueleto BINOL  
R: CH<sub>3</sub>,-CH(CH<sub>3</sub>)Ph



Esqueleto spirobiindanol  
R: CH<sub>3</sub>,-CH(CH<sub>3</sub>)Ph



Esqueleto TADDOL  
R: CH<sub>3</sub>,-CH(CH<sub>3</sub>)Ph



Esqueleto catecol  
Estructura de pirrolidina quiral

Figura 5. Ejemplos de fosfitos (Figura 5A) y fosforamiditos (Figura 5B) empleados en catálisis organometálica.

Por otra parte, otra familia de ligandos que se emplean habitualmente en la catálisis homogénea de oro (I) son los carbenos N-heterocíclicos. Los carbenos son especies que contienen al menos un átomo de carbono con 6 electrones de valencia, dos de ellos de no enlace.<sup>24</sup> Esta configuración especial hace que los carbenos sean extremadamente reactivos, propicios a experimentar reacciones de dimerización, inserción,<sup>25</sup> ciclopropanación y complejación con metales de transición.<sup>26</sup> Las propiedades químicas de los carbenos están influenciadas por la geometría, la hibridación y estructura electrónica que adoptan. De este modo, estas especies presentan principalmente una geometría lineal con hibridación *sp* en la que los espines son paralelos (estado triplete) o geometría angular con hibridación *sp*<sup>2</sup>. En esta última, los espines pueden ser paralelos (estado triplete) o antiparalelos (estado singlete), siendo éste último especialmente relevante en catálisis organometálica, puesto que estos carbenos presentan un par de electrones libres y un orbital molecular vacío, lo que genera una interacción muy efectiva con los centros metálicos con componente  $\sigma$  y  $\pi$ , similar a la que existe en las fosfinas (Figura 6).<sup>27</sup>

<sup>24</sup> Arduengo, A. J. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1106.

<sup>25</sup> Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.

<sup>26</sup> Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940.

<sup>27</sup> Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.

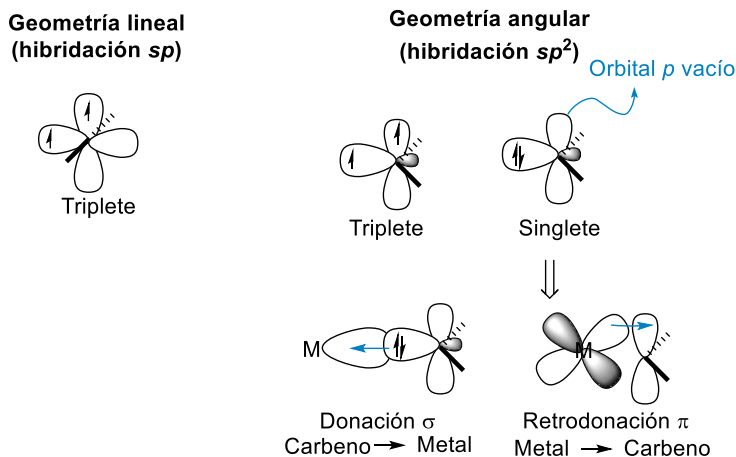
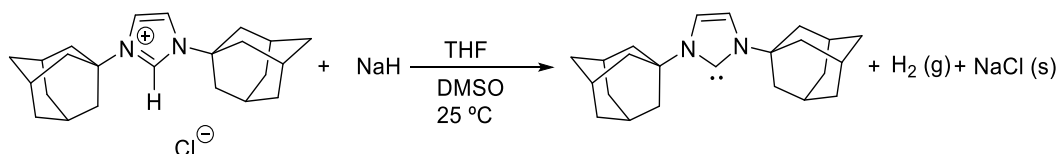


Figura 6. Tipos de carbenos en función de su geometría, hibridación y estructura electrónica.

Debido a su gran reactividad, los carbenos se consideraban especies imposibles de aislar hasta el año 1991, cuando Arduengo logró sintetizar y aislar el primer carbeno estable en ausencia de oxígeno y humedad debido a factores electrónicos y estéricos (Esquema 6).<sup>28</sup> En primer lugar, la estabilización electrónica del sistema está originada por la donación del par de electrones libre de los átomos de nitrógeno al orbital  $p$  libre del carbono carbénico. En segundo lugar, el gran volumen estérico en torno al carbono carbénico dificulta en gran medida que se den procesos de homodimerización.<sup>28</sup>



Esquema 6. Síntesis del primer carbeno libre estable.

La especial estabilidad de este tipo de carbenos N-heterocíclicos, en la que dos átomos de nitrógeno se encuentran localizados en las posiciones adyacentes al carbono carbénico formando un anillo de 5 miembros, ha generado un enorme interés en este tipo de estructuras, dando lugar en las últimas décadas al desarrollo de una de las familias de ligandos más importantes dentro del ámbito de la catálisis homogénea con oro.<sup>27,29</sup> En la actualidad estos compuestos se comercializan como carbenos libres o sales precursoras de los mismos. Estas últimas, a pesar de necesitar un tratamiento con base para coordinarse a los centros metálicos, son estables al aire, por lo que su manipulación es más sencilla, siendo esto una importante ventaja con respecto a los primeros. Algunos de los ligandos CNH y precursores de éstos más comunes empleados en catálisis organometálica de oro (I) se presentan en la Figura 7.

<sup>28</sup> Arduengo, A. J.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

<sup>29</sup> Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776.

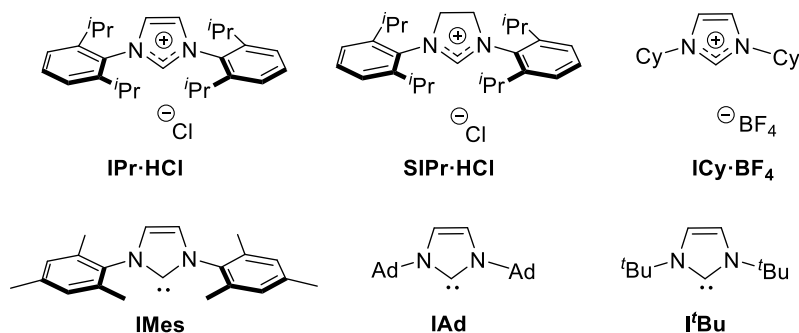


Figura 7. Precursores y CNHs comerciales más comunes.

En el marco de nuestro interés por el desarrollo de nuevos ligandos con propiedades modulables, nuestro grupo de investigación ha desarrollado en los últimos años familias de CNHs basados en estructuras de triazoloisoquinolinio.<sup>30</sup> En estos ligandos, la deslocalización electrónica implica la disminución de la energía del orbital LUMO, haciéndolo más accesible para la retrodonación del metal al ligando. De hecho, la determinación del carácter aceptor  $\pi$  del carbeno **I** usando el método desarrollado por Ganter y col.<sup>31</sup> (mediante experimentos de <sup>77</sup>Se-RMN de la selenourea correspondiente) muestra un incremento excepcional, en comparación con el triazolilideno más simple **II**, como consecuencia de la deslocalización del sistema (Figura 8).<sup>32</sup>

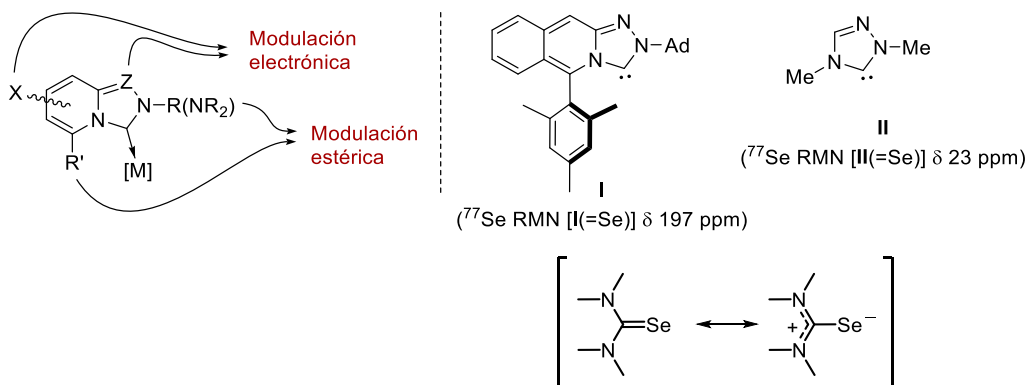


Figura 8. Medidas de la acidez- $\pi$  de CNHs mediante el método de Ganter.

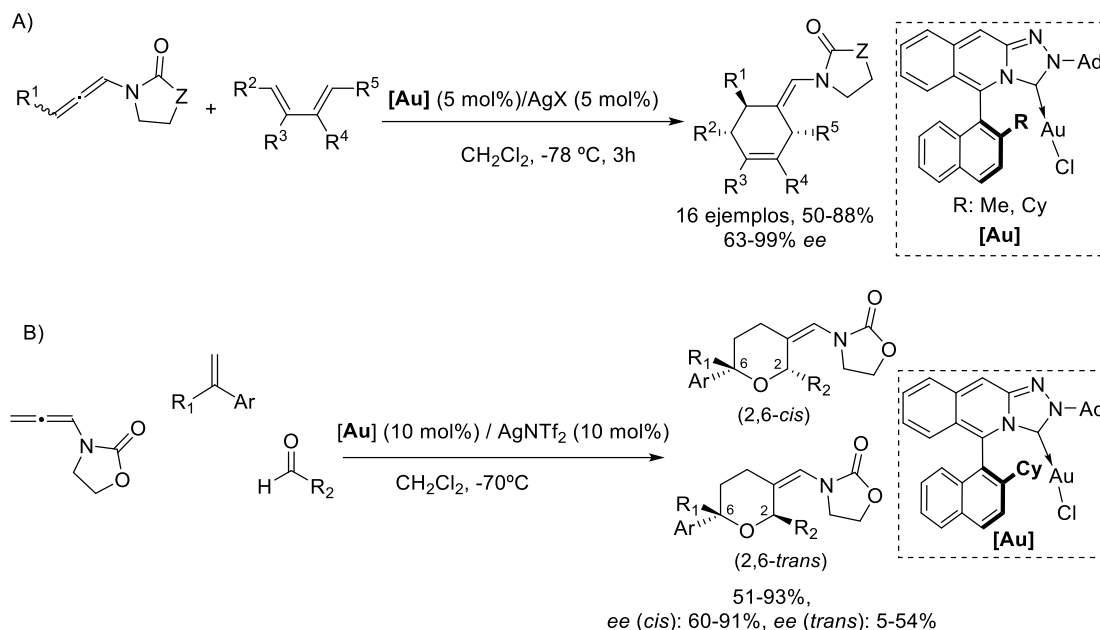
Estas excepcionales características electrónicas sumadas a la gran protección estérica que aportan al centro metálico de oro les hacen ligandos muy interesantes para la activación electrofílica de compuestos que contengan enlaces insaturados C-C. De hecho, complejos de oro (**I**) basados en carbenos N-heterocíclicos con estructura de triazoloisoquinolinilidenos han sido empleados con éxito como ligandos quirales en la

<sup>30</sup> a) Iglesias-Sigüenza, J.; Ros, A.; Díez, E.; Magriz, A.; Vázquez, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Dalton Trans.* **2009**, 7113. b) Grande-Carmona, F.; Iglesias-Sigüenza, J.; Álvarez, E.; Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Organometallics* **2015**, *34*, 5073.

<sup>31</sup> Liske, A.; Verlinden, K.; Buhl, H.; Schaper, K.; Ganter, C. *Organometallics* **2013**, 5269.

<sup>32</sup> Iglesias-Sigüenza, J.; Izquierdo, C.; Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 5196.

cicloadiación [4+2] entre alenamidas y dienos<sup>33</sup> (Esquema 7A) y la cicloadiación [2+2+2] entre alenamidas, alquenos y aldehídos (Esquema 7B).<sup>34</sup>



*Esquema 7. Ejemplos de aplicaciones de ligandos CNH quirales desarrollados en nuestro grupo de investigación en reacciones de cicloadiación.*

### 1.3. Aplicaciones de complejos organometálicos de oro (I) en síntesis

Los trabajos de Teles<sup>13</sup> y Tanaka<sup>14</sup> comentados en el Apartado 1.1, significaron un punto de inflexión en el desarrollo de la química del oro. La capacidad para activar sustratos insaturados llamó la atención de la comunidad científica, destinando importantes esfuerzos a la búsqueda de nuevas aplicaciones empleando complejos catiónicos de oro (I).<sup>35</sup>

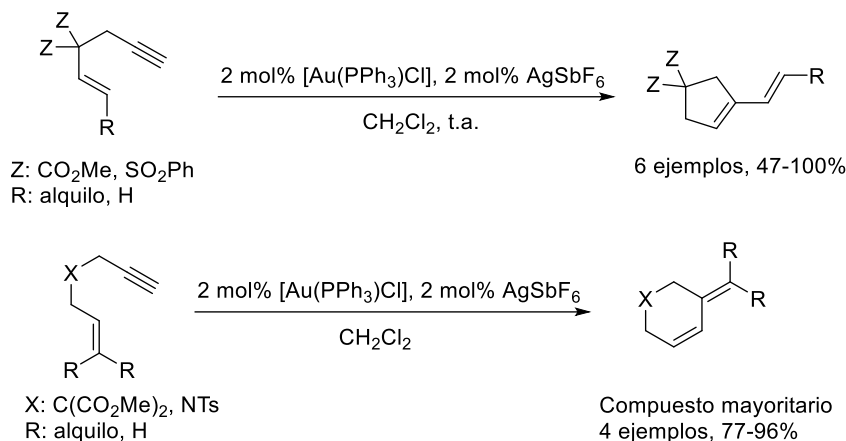
En concreto, desde principios del siglo XXI, la excelente capacidad de estos complejos para activar electrofílicamente sistemas insaturados, especialmente alquinos, se ha aprovechado en numerosas ocasiones para generar moléculas estructuralmente complejas mediante reacciones de isomerización de eninos. Así, desde que en el año 2004 se publicó el primer ejemplo de ciclaciones intramoleculares en 1,*n*-eninos catalizadas

<sup>33</sup> Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 14322

<sup>34</sup> Varela, I.; Faustino, H.; Díez, E.; Iglesias-Sigüenza, J.; Grande-Carmona, F.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Mascareñas, J. L.; López, F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2397.

<sup>35</sup> a) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51. b) *Gold Catalysis: An Homogeneous Approach, Catalytic Science Series*, Vol. 13 (Eds. F. D. Toste, V. Michelet), Imperial College Press, **2014**. c) *Homogeneous Gold Catalysis, Topics in Current Chemistry*, Vol 357 (Ed. L. M. Slaughter), Springer, **2015**.

mediante complejos de oro (I) (Esquema 8),<sup>36</sup> el número de transformaciones de este tipo descritas en la bibliografía ha aumentado exponencialmente.<sup>37</sup>



**Esquema 8.** Ciclación de 1,n-eninos catalizada mediante complejos de oro (I).

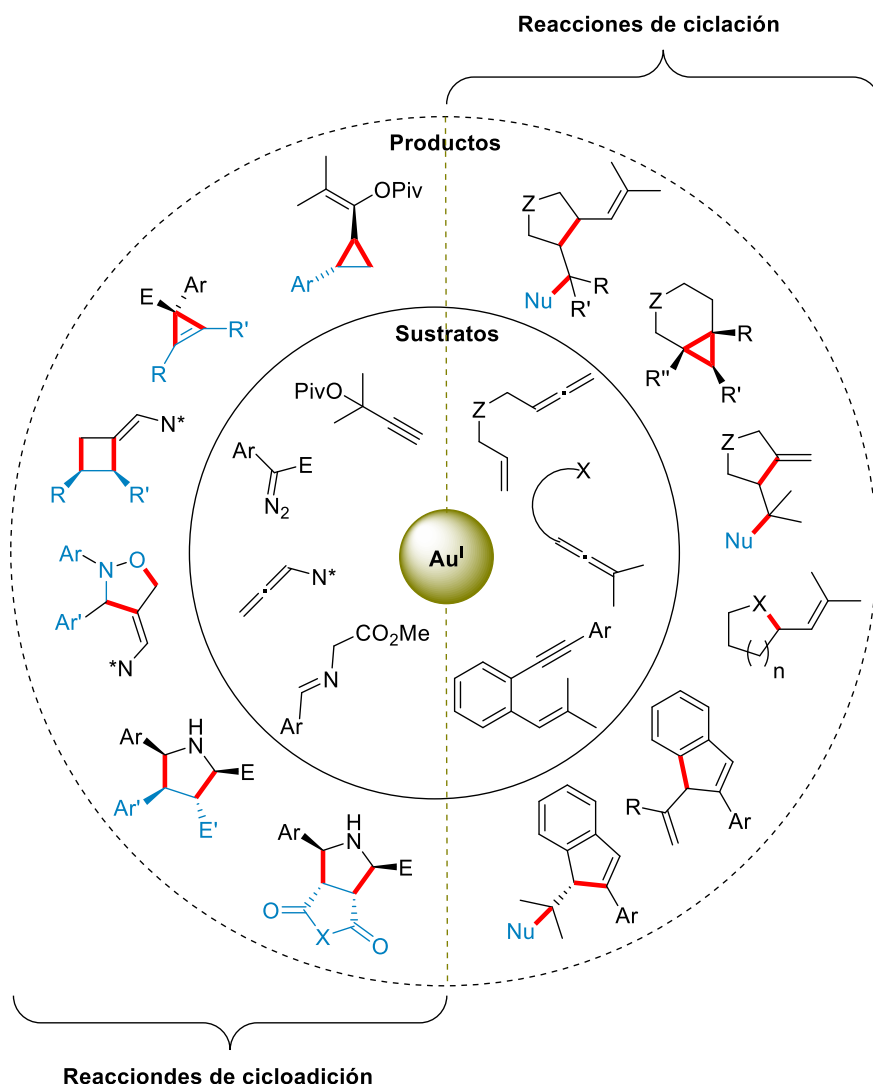
Por otro lado, la industria química ha realizado grandes esfuerzos para el desarrollo de procesos con una alta eficiencia y economía atómica. Entre ellos, destacan las reacciones de cicloadición, pues en ellas se generan dos o más enlaces simultáneamente lo que facilita la obtención de compuestos orgánicos policíclicos.<sup>38</sup> Estas transformaciones involucran enlaces múltiples C-C y C-heteroátomo, por lo que la aplicación de la catálisis de oro en ellas ha resultado ser de gran interés. En los últimos años, se han desarrollado un gran número de procedimientos para la síntesis de sistemas policíclicos, algunos de ellos de gran valor en el campo de síntesis total (Figura 9).<sup>3a,16,39</sup>

<sup>36</sup> Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevada, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402.

<sup>37</sup> a) Ma, S.; Yu, S.; Gu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200. b) Zhang, Z.; Zhu, G.; Tong, X.; Wang, F.; Xie, X.; Wang, J.; Jiang, L. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1457. c) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genet, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

<sup>38</sup> Poplata, S.; Tröster, A.; Zou, Y. Q.; Bach, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748.

<sup>39</sup> Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331.



**Figura 9.** Ejemplos de reacciones de cicloadición y ciclación catalizadas mediante complejos de oro (I).

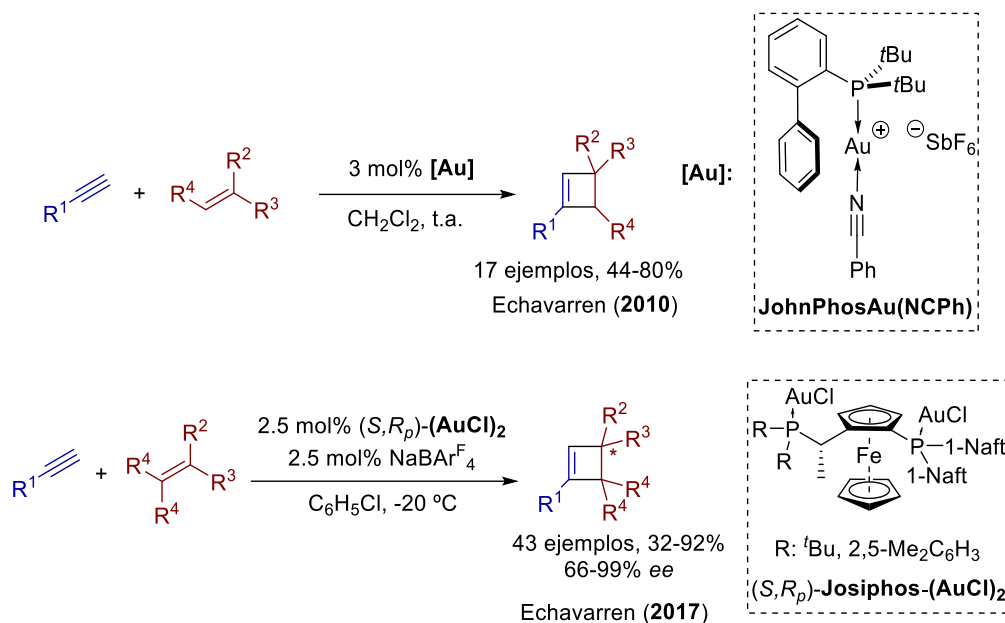
Entre las transformaciones descritas empleando complejos de oro (I), podemos destacar, por su relación con los inicios de esta Tesis Doctoral, la desarrollada en el año 2010, por el grupo de investigación del profesor Echavarren. Los autores describieron por primera vez la reacción de cicloadición [2+2] intermolecular entre alquinos y alquenos catalizada mediante complejos de oro (I) (Esquema 9).<sup>40</sup> Los ciclobutenos obtenidos en esta reacción resultan de especial interés, pues los anillos de cuatro miembros son elementos estructurales presentes en muchos productos naturales y moléculas pequeñas con actividad farmacéutica.<sup>41</sup> Posteriormente, la versión enantioselectiva de esta reacción de cicloadición

<sup>40</sup> López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292.

<sup>41</sup> Algunos ejemplos: a) Parsutkar, M. M.; Pagar, V. V.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15367. b) Dembitsky, V. M. *Phytomedicine* **2014**, *21*, 1559. c) Carreira, E. M.; Fessard, T. C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257. d) Slade, J.; Bajwa, J.; Liu, H.; Parker, D.; Viveló, J.; Chen, G.-P.; Calienni, J.; Villhauer, E.; Prasad, K.; Repič, O.; Blacklock, T. *J. Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 825.

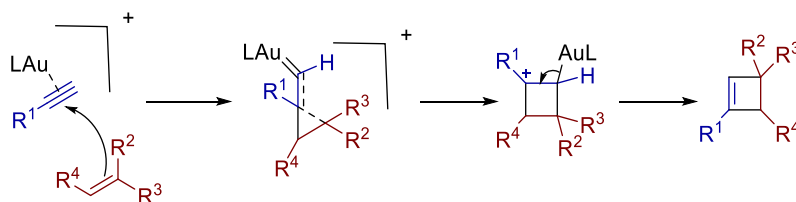


[2+2] se llevó a cabo con éxito empleando un catalizador de oro dinuclear con un ligando Josiphos (Esquema 9).<sup>42</sup>



Esquema 9. Reacciones de cicloadición [2+2] empleando complejos de oro (I).

En esta transformación, el complejo de oro activa electrofílicamente al triple enlace, de manera que esta especie es susceptible de sufrir un ataque nucleófilo por parte del alqueno. Estos procesos, a diferencia de las cicloadiciones fotoquímicas clásicas que transcurren de forma concertada, tienen lugar a través de un estado de transición ciclopropílico que evoluciona hacia los productos finales mediante una serie de reordenamientos.<sup>40</sup>

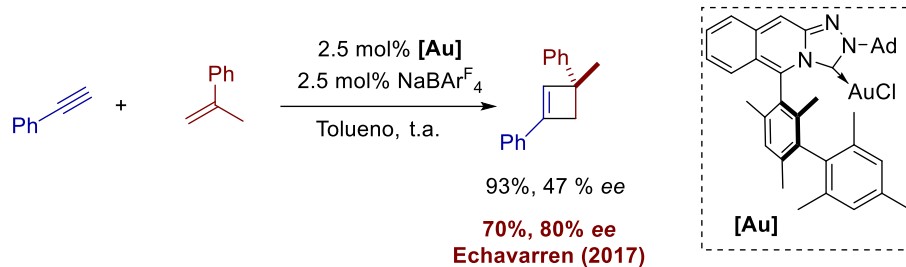


Esquema 10. Mecanismo de cicloadición [2+2] catalizada mediante complejos de Au (I) propuesto por Echavarren y col.

La actividad catalítica de los ligandos CNHs desarrollados en nuestro grupo de investigación fue evaluada también en estas nuevas transformaciones. Así, se estudió la reacción de cicloadición [2+2] desarrollada por Echavarren y col. empleando fenilacetileno y  $\alpha$ -metilestireno como sustratos de partida (Esquema 11). Con objeto de desarrollar la

<sup>42</sup> García-Morales, C.; Ranieri, B.; Escofet, I.; López-Suarez, L.; Obradors, C.; Konovalov, A. I.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13628.

versión enantioselectiva de esta transformación, se empleó un ligando CNH derivado de triazoloisoquinolinio con quiralidad axial desarrollado en nuestro grupo de investigación.<sup>43</sup> Sin embargo, aunque algunos de los resultados obtenidos fueron superiores en términos de reactividad a los ya publicados, la enantioselectividad resultó inferior a la descrita empleando fosfinas quirales como ligandos.



*Esquema 11. Reacción de cicloadición [2+2] catalizada mediante complejos de oro (I) con ligandos CNH derivados de triazoloisoquinolinio.*

<sup>43</sup> Cristina Izquierdo Cancho, Tesis Doctoral, Sevilla 2020.

## Capítulo 2: Transformaciones de haloalquinos catalizadas mediante complejos de oro (I)

### 2.1. Antecedentes

Como ya se ha comentado en el Capítulo 1, los complejos de oro catiónicos se encuentran entre los catalizadores más empleados para la activación electrofílica de sistemas insaturados, siendo particularmente efectivos y selectivos en el caso de los alquinos. De particular interés son aquellas aplicaciones que emplean haloalquinos como sustratos.<sup>44</sup> Estos compuestos presentan la peculiaridad de que poseen un átomo de halógeno enlazado a uno de los carbonos *sp* que constituyen el triple enlace, pudiendo exhibir tanto propiedades electrófilas como nucleófilas.<sup>1,45</sup>

Aunque, tradicionalmente los haloalquinos se han utilizado como precursores de acetiluros vía intercambio metal-halógeno, el avance de la catálisis organometálica ha permitido el desarrollo de numerosas transformaciones sintéticas que emplean haloalquinos como sustratos de partida.<sup>46</sup> Además, recientemente se han desarrollado una serie de metodologías que permiten la preparación de cloroalquinos,<sup>47</sup> bromoalquinos<sup>48</sup> y yodoalquinos<sup>48</sup> empleando condiciones suaves. En concreto, destacan aquellas transformaciones que emplean alquinos terminales como precursores, pues existe una alta gama de estos compuestos con una gran variabilidad estructural (Esquema 12).

---

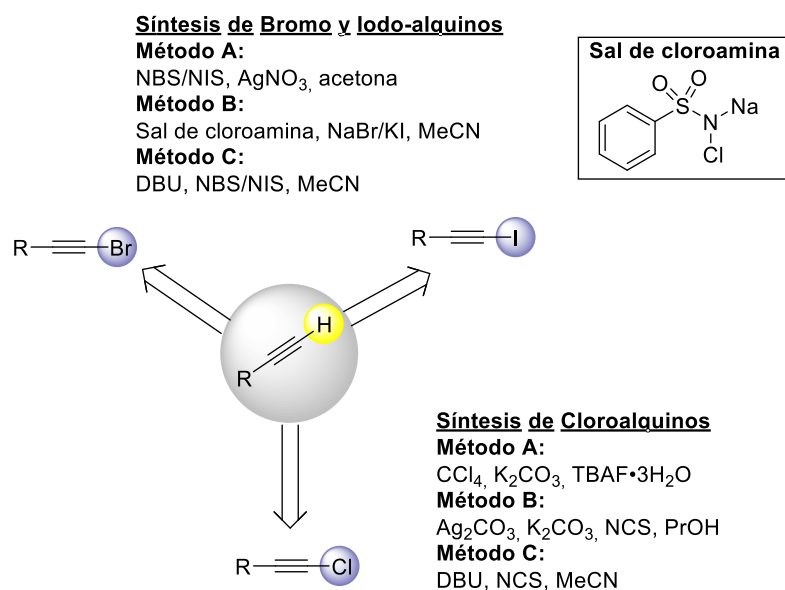
<sup>44</sup> Wu, W.; Jiang, H. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2483.

<sup>45</sup> a) Ott, E.; Dittus, G. *Über. Chem. Ber.* **1943**, *76*, 80. b) Poulsen, T. B.; Barnardi, L.; Aleman, J.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 441. c) Boger, D. L.; Brunette, S. R.; Garbaccio, R. M.; Boger, D. L.; Brunette, S. R.; Garbaccio, R. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5163. d) Trofimov, A.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13538.

<sup>46</sup> Petko, D.; Koh, S.; Tam, W. *Curr. Org. Synth.* **2019**, *16*, 546.

<sup>47</sup> a) Shi, D.; Liu, Z.; Zhang, Z.; Shi, W.; Chen, H. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1424. b) Zeng, X.; Tu, Y.; Zhang, Z.; You, C.; Wu, J.; Ye, Z.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4458.

<sup>48</sup> a) Hofmeister, B. H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 727. b) Liu, X.; Chen, G.; Li, C.; Liu, P. *Synlett*, **2018**, *29*, 2051.



**Esquema 12.** Selección de métodos para la preparación de haloalquinos a partir de alquinos terminales.

La versatilidad de los haloalquinos, sumada a su fácil disponibilidad y amplia variabilidad estructural, ha hecho que estos compuestos reciban una especial atención en los últimos años. A principios este siglo se han descrito diversos ejemplos de reacciones de acoplamiento C-C con haloalquinos empleando catalizadores basados en complejos de Cu(I) y Pd(0). Así, por ejemplo, en 2003, Lee y col. describi la síntesis de 1,3-diinos simétricos catalizada por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> empleando iodoalquinos como sustratos de partida (Esquema 13A).<sup>49</sup> Más adelante, en 2007, Jiang y Wang publicaron la reacción de acoplamiento entre alquinos terminales y bromoalquinos empleando exclusivamente como catalizador CuCl en presencia de CO<sub>2</sub> supercrítico (Esquema 13B).<sup>50</sup> En 2008, Lei y col. investigaron la síntesis de 1,3-diinos mediante acoplamiento C-C entre bromoalquinos y alquinos terminales empleando el complejo Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y CuI como catalizador en presencia de trietilamina (Esquema 13C).<sup>51</sup> También son muy interesantes los acoplamientos C(sp)-C(sp<sup>2</sup>), que permiten sintetizar compuestos altamente conjugados y biológicamente activos. A modo de ejemplo, caben destacar los trabajos de Gevorgyan<sup>52</sup> en el desarrollo de la reacción de alquilación de heterociclos ricos en electrones y de Jiang,<sup>53</sup> en la síntesis de 1,3-eninos mediante acoplamiento entre bromoalquinos y alquenos no funcionalizados (Esquema 13D y Esquema 13E, respectivamente).

<sup>49</sup> Damle, S. V.; Seomoon, D.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7085.

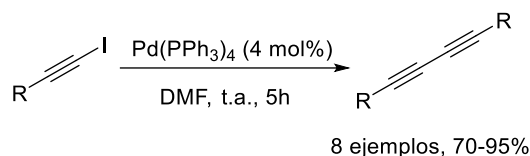
<sup>50</sup> Jiang, H. F.; Wang, A. Z. *Synthesis* **2007**, *11*, 1649.

<sup>51</sup> Shi, W.; Luo, Y.; Luo, X.; Chao, L.; Zhang, H.; Wang, J.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14713.

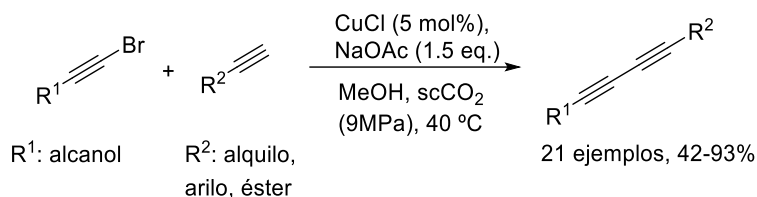
<sup>52</sup> Seregin, I. V.; Ryabova, V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *2*, 7742.

<sup>53</sup> Wen, Y.; Wang, A.; Jiang, H.; Zhu, S.; Huang, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5736.

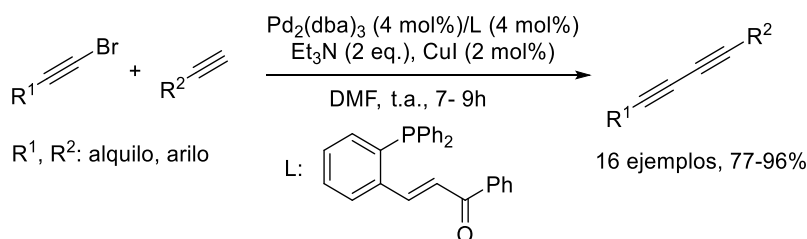
A) Reacción de homoacoplamiento de iodoalquinos (Lee, 2003)



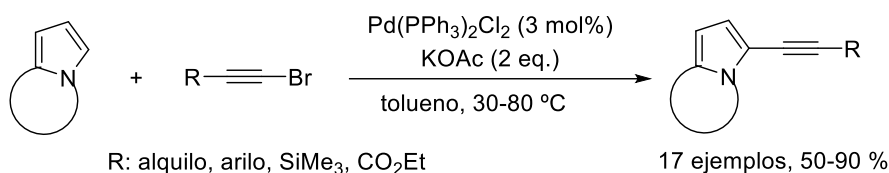
B) Síntesis de 1,3-diinos mediante acoplamiento de bromoalquinos y alquinos terminales catalizada por Cu(I) (Jiang y Wan, 2007)



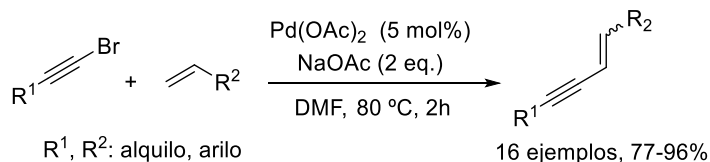
C) Síntesis de 1,3-diinos mediante acoplamiento de bromoalquinos y alquinos terminales catalizada por Cu(I) (Lei, 2008)



D) Reacción de Sonogashira inversa entre N-heterociclos y bromoalquinos (Gevorgyan, 2007)



E) Síntesis de 1,3-eninos mediante acoplamiento de bromoalquinos con alquenos no funcionalizados (Jiang, 2011)



*Esquema 13. Reacciones de acoplamiento empleando haloalquinos como sustratos.*

Aunque todos los métodos anteriormente mencionados presentan una alta eficiencia y permiten preparar moléculas de un alto valor para la sociedad, no cumplen el principio de economía atómica, pues en ninguno de ellos el átomo de halógeno queda

incorporado a la estructura final del producto. Durante décadas, la utilidad sintética de los haloalquinos estuvo restringida a este tipo de procesos, en los que se generaban nuevos enlaces C-C o C-heteroátomo mediante acoplamiento con el átomo de carbono activado debido a su enlace con el halógeno. Sin embargo, en los últimos años, la catálisis metálica ha modificado completamente este escenario y son muchas las transformaciones en las que el átomo de halógeno queda incorporado en la estructura final del producto, permitiendo acceder rápidamente a compuestos altamente funcionalizados que presentan gran utilidad en síntesis de productos naturales, ciencia de materiales o diseño de fármacos, entre otros.<sup>54</sup>

Entre estas transformaciones, cabe destacar las aportaciones llevadas a cabo por Jiang y col. empleando complejos de Pd. Así, en 2010, publicaron la reacción de bromoalquilación de alquinos internos<sup>55</sup> que permitía obtener los correspondientes isómeros *cis* con excelentes rendimientos (Esquema 14A), aunque la regioselectividad dependía en gran medida de los sustituyentes y no fue posible ampliar el estudio a alquinos terminales. Al mismo tiempo, Oshima y col. consiguieron desarrollar la reacción de adición *cis* de cloroalquilsilanos a alquinos terminales catalizada por Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>,<sup>56</sup> lo que constituye el primer ejemplo descrito en la bibliografía de haloalquilación de alquinos terminales (Esquema 14B). Un año más tarde, Jiang y col. ampliaron el estudio de la reacción de bromoalquilación sobre derivados de norborneno,<sup>57</sup> aunque en este caso no se observaron los correspondientes productos 1,2-disustituídos, sino que se generaron los 7-alquilnorbornanos con excelentes rendimientos (Esquema 14C). En este último trabajo destaca, además, el hecho de que empleando cicloocteno en vez de norborneno, en lugar de aislarse el producto de bromoalquilación, se obtuvo el de cicloadición [2+2]. Ese mismo año, Tong y col. desarrollaron otra versión de la reacción de haloalquilación sobre norborneno, consiguiendo en esta ocasión modular la selectividad del sistema mediante la variación del disolvente empleado para la transformación (Esquema 14D).<sup>58</sup> Muy recientemente, se ha descrito la bromoalquilación de vinilarenos con (bromoetil)triisopropilsilanos (Esquema 14E) catalizada por sales de Pd(II).<sup>59</sup> Esta transformación se produce con una regioselectividad 1,1 insólita hasta la fecha, insertándose tanto el átomo de bromo como el triple enlace en el carbono terminal del alqueno.

---

<sup>54</sup> Artículo de revisión reciente: Kreuzahler, M.; Haberhauer, G. *Chem. Eur. J.* **2022**, doi.org/10.1002/chem.202103046.

<sup>55</sup> Li, Y.; Liu, X.; Jiang, H.; Feng, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3338.

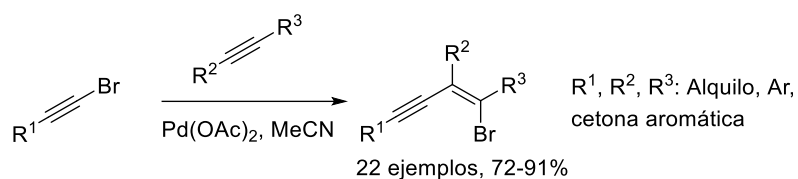
<sup>56</sup> Wada, T.; Iwasaki, M.; Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10671.

<sup>57</sup> Li, Y.; Liu, X.; Jiang, H.; Liu, B.; Chen, Z.; Zhou, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6341.

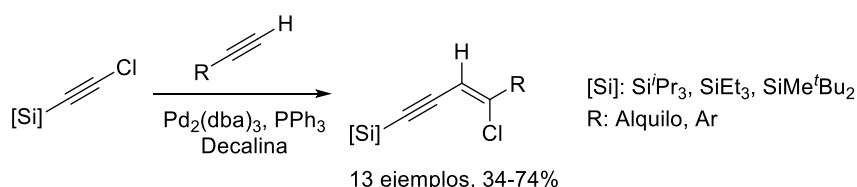
<sup>58</sup> Liu, H.; Chen, C.; Wang, L.; Tong, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5072.

<sup>59</sup> Ano, Y.; Kawai, N.; Chatani, N. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 12326.

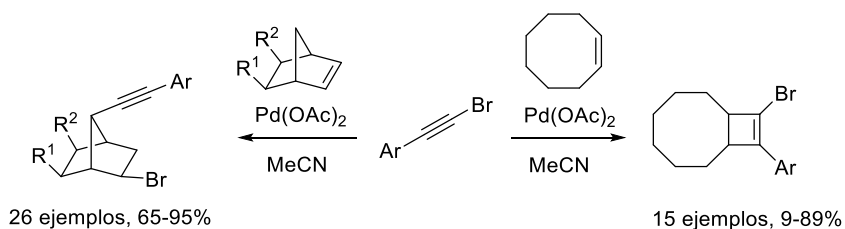
A) Haloalquinilación de alquinos internos (Jiang, 2010)



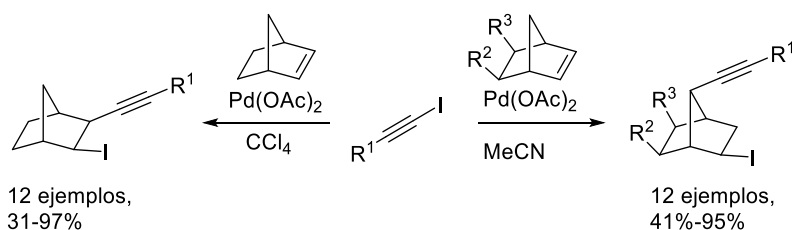
B) Haloalquinilación de alquinos terminales (Oshima, 2010)



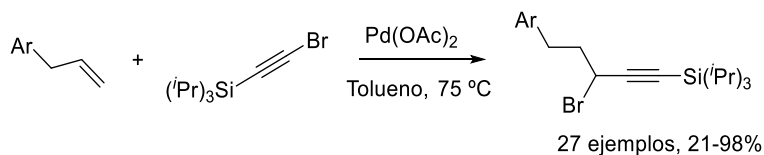
C) Bromoalquinilación de derivados de norborneno (Jiang, 2011)



D) Iodoalquinilación de derivados de norborneno (Tong, 2011)



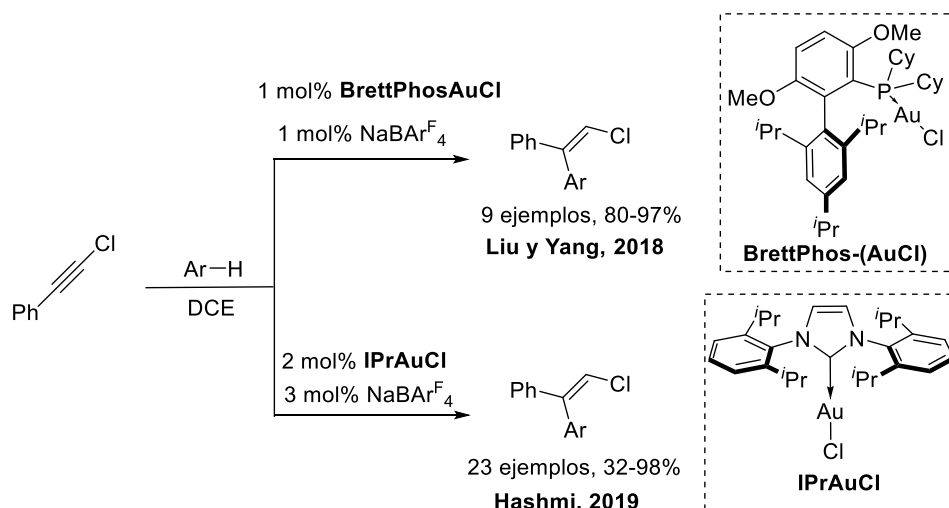
E) 1,1-Bromoalquinilación de alquenos (Ano, 2021)



**Esquema 14.** Transformaciones de haloalquinos con incorporación del átomo de halógeno a los productos finales.

Aunque las transformaciones que se acaban de comentar son de gran interés, el alto precio y la escasez de fuentes de paladio hace necesaria la búsqueda de complejos de otros metales. Una posible alternativa son los complejos de oro, los cuales, como se ha comentado en el Capítulo 1, son tremendamente efectivos en la activación electrofílica de triples

enlaces. De hecho, recientemente se han desarrollado varias aplicaciones de catalizadores de oro que emplean haloalquinos como sustratos, siendo particularmente interesantes las reacciones de hidrofuncionalización de haloalquinos.<sup>60</sup> Entre ellas, destacan las inserciones de O-H,<sup>61</sup> S-H,<sup>61a,62</sup> halógeno-H<sup>63</sup> y N-H<sup>64</sup> en los triples enlaces de haloalquinos para formar nuevos enlaces C-heteroátomo. No obstante, los escasos ejemplos descritos en la bibliografía de reacciones catalizadas por oro para la hidrocarbofuncionalización de haloalquinos (inserciones C-H), se reducen, en la mayoría de los casos, a hidroarilaciones intramoleculares del triple enlace.<sup>65</sup> Solo podemos citar dos ejemplos recientes de reacciones intermoleculares, las desarrolladas por Liu y Yiang<sup>61a</sup> y por Hashmi (Esquema 15).<sup>66</sup> En ambos ejemplos, los autores consiguen aislar con éxito los productos de *trans*-hidroarilación de (cloroetil)bencono empleando arenos ricos en electrones mediante catálisis homogénea de oro (I).



**Esquema 15.** Ejemplos de hidroarilación de cloroalquinos catalizada mediante complejos de oro (I).

Una transformación interesante empleando haloalquinos como sustratos de partida en catálisis de oro (I) es el trabajo desarrollado en el grupo de Zhang y Gao en el año 2018.<sup>67</sup> Estos autores describieron la cicloadición [2+2] entre cloroalquinos aromáticos y alquenos

<sup>60</sup> Cadierno, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 886.

<sup>61</sup> Algunos ejemplos: a) Liu, C.; Xue, Y.; Ding, L.; Zhang, H.; Yang, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6537. b) González-Liste, P. J.; León, F.; Arribas, I.; Rubio, M.; García-Garrido, S. E.; Cadierno, V.; Pizzano, A. *ACS Catal.* **2016**, 6, 3056. c) Chary, B. C.; Kim, S.; Shin, D.; Lee, P. H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7851.

<sup>62</sup> Leyva-Pérez, A.; Rubio-Marqués, P.; Al-Deyab, S. S.; Al-Resayes, S. I.; Corma, A. *ACS Catal.* **2011**, 1, 601.

<sup>63</sup> Zeng, X.; Liu, S.; Hammond, G. B.; Xu, B. *ACS Catal.* **2018**, 8, 904.

<sup>64</sup> Liu, C.; Yang, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6867.

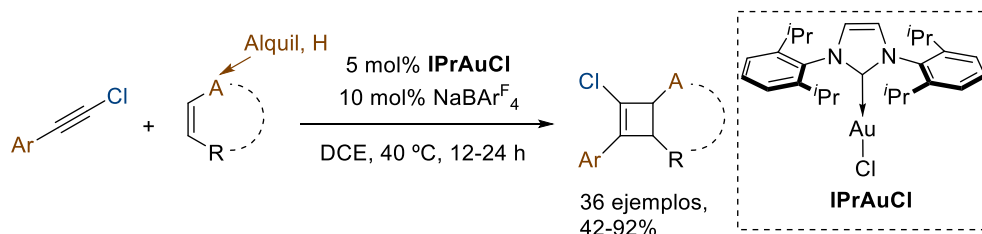
<sup>65</sup> Algunos ejemplos: a) Huang, G.; Cheng, B.; Xu, L.; Li, Y.; Xia, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5401. b) Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 12. c) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2120.

<sup>66</sup> Adak, T.; Schulmeister, J.; Dietl, M. C.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3867.

<sup>67</sup> Bai, Y. B.; Luo, Z.; Wang, Y.; Gao, J. M.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5860.

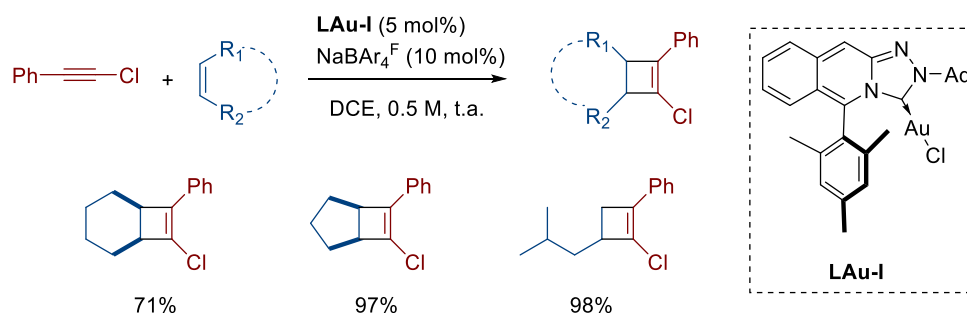


no funcionalizados catalizada mediante complejos de oro (I), generándose dos nuevos enlaces C-C, y manteniéndose además el átomo de halógeno en la estructura final del ciclobuteno (Esquema 16). Esta transformación es similar a la descrita por Echavarren y col. a partir de alquinos terminales<sup>40,42</sup> comentada en el Capítulo 1 (Apartado 1.3).



**Esquema 16.** Reacción de cicloadición [2+2] entre cloroalquinos y alquenos no funcionalizados catalizada mediante complejos de oro (I).

Los ligandos CNHs desarrollados en nuestro grupo de investigación<sup>30,32</sup> resultaron ser muy efectivos también en esta transformación, obteniéndose rendimientos incluso superiores a los observados por Zhang en algunos sustratos (Esquema 17).

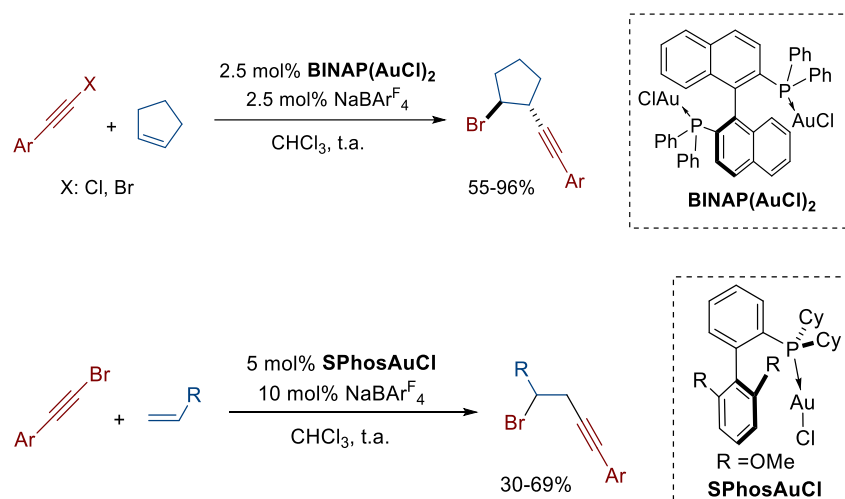


**Esquema 17.** Ensayos de cicloadición [2+2] entre (cloroetnil)benceno y alquenos catalizada por complejos de oro con ligandos desarrollados en nuestro grupo de investigación.

La extensión de esta metodología a bromoalquinos<sup>68</sup> mostró una reactividad inesperada hacia el producto de bromoalquilación en determinadas condiciones de reacción. La gran versatilidad sintética que ofrecen los productos de esta reacción permitiría llevar a cabo sobre ellos diversos tipos de transformaciones. Así, por ejemplo, son susceptibles de reaccionar mediante sustitución nucleófila sobre el carbono que porta el átomo de bromo, mediante activación electrófila del triple enlace e incluso mediante reacciones de acoplamiento C-C sobre el anillo aromático si se incorporan sustituyentes adecuados. Considerando el elevado interés sintético de esta transformación, en una Tesis Doctoral previa a esta investigación,<sup>43</sup> se llevaron a cabo estudios preliminares que

<sup>68</sup> En el artículo de Zhang y col. se muestra un único ejemplo empleando ciclopenteno y (bromoetnil)benceno, obteniéndose el correspondiente producto de cicloadición [2+2] con rendimientos moderados.

indicaron la elevada influencia del catalizador en el rendimiento de la reacción. Así, la reacción del ciclopenteno con diversos haloalquinos aromáticos en presencia de  $\text{BINAP}(\text{AuCl})_2$  permitió obtener los correspondientes productos de *trans*-haloalquilación con excelentes rendimientos (Esquema 18). Sin embargo, aunque la reacción con alquenos monosustituidos dio lugar a los productos correspondientes de manera totalmente regioselectiva, estos compuestos se obtuvieron con rendimientos moderados, siendo en este caso el SPhos el ligando más adecuado.<sup>43</sup>



**Esquema 18.** Estudios previos llevados a cabo en nuestro grupo de investigación sobre reacciones de haloalquilación empleando ciclopenteno y alquenos monosustituidos.

Como continuación a esta investigación, en este capítulo de la Tesis Doctoral se han abordado dos objetivos fundamentales:

1) Ampliar la reacción de haloalquilación sobre alquenos terminales *gem*-disustituidos. Esto permitiría la síntesis de compuestos con átomos de carbono cuaternarios, estructuras interesantes desde el punto de vista sintético.

2) Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos en la reacción con  $\text{BINAP}(\text{AuCl})_2$ , nos planteamos desarrollar una versión enantioselectiva del proceso empleando catalizadores quirales.

Los resultados más relevantes de esta investigación quedan recogidos en el Apartado 2.2 de este capítulo.

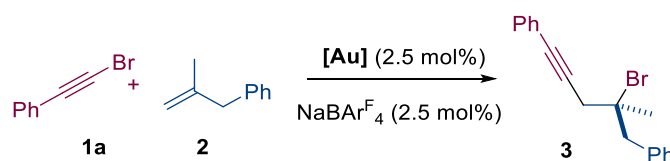
## 2.2. Avances en la reacción de haloalquilación de alquenos no funcionalizados

### 2.2.1. Haloalquilación de alquenos *gem*-disustituídos

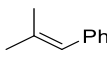
#### 2.2.1.1. Optimización de las condiciones de reacción

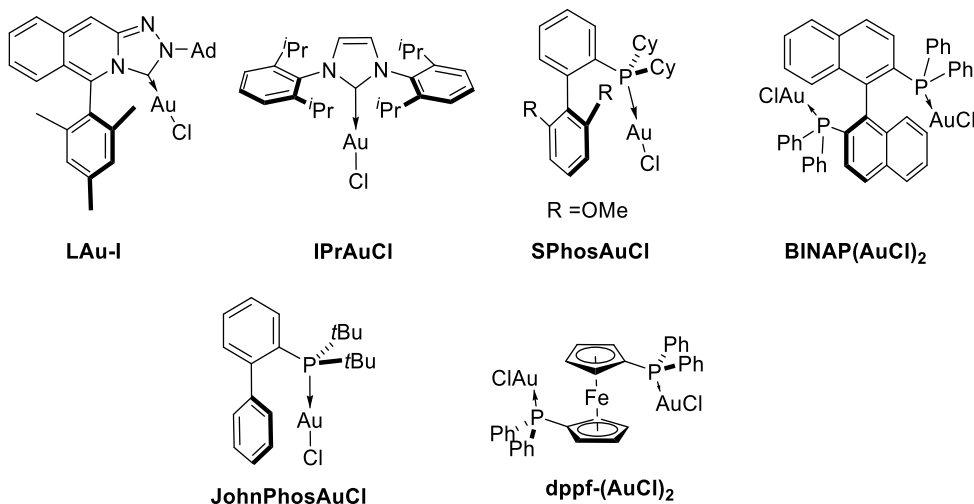
Como ya se ha comentado, la reacción de haloalquilación de alquenos *gem*-disustituídos permitiría obtener productos que contienen un átomo de carbono cuaternario funcionalizado, valiosos intermedios sintéticos cuya preparación con un alto nivel de eficiencia y economía atómica a partir de alquenos no está muy extendida debido al alto nivel de complejidad que entraña. Como reacción modelo se eligió la reacción entre el (bromoetnil)benceno (**1a**) y el (2-metilalil)benceno (**2**). Debido a que en los experimentos preliminares se observó una elevada influencia de la estructura del catalizador en el transcurso de la reacción, se llevó a cabo inicialmente un estudio de la reactividad empleando distintos complejos de oro (I). Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Optimización de la reacción de haloalquilación de alquenos terminales *gem*-disustituídos.<sup>[a]</sup>



Entrada	[Au]	Disolvente	Rdto (%) <sup>[b]</sup>
1	BINAP(AuCl) <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	nr <sup>[c]</sup>
2	SPhosAuCl	CHCl <sub>3</sub>	nr <sup>[c]</sup>
3 <sup>[d]</sup>	dppf-(AuCl) <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	nr
4	JohnPhos-AuCl	CHCl <sub>3</sub>	22
5	<sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> P-AuCl	CHCl <sub>3</sub>	nr
6	IPrAuCl	DCE	50
7	<b>LAu-I</b>	CHCl <sub>3</sub>	52
8 <sup>[e]</sup>	<b>LAu-I</b>	CHCl <sub>3</sub>	59
9 <sup>[f]</sup>	<b>LAu-I</b>	CHCl <sub>3</sub>	38
10 <sup>[f]</sup>	<b>LAu-I</b>	DCE	38
11 <sup>[f], [g]</sup>	<b>LAu-I</b>	CHCl <sub>3</sub>	nr

<sup>[a]</sup> Condiciones: Reacciones llevadas a cabo a t.a., alquino:alqueno en proporción 1:6. Escala de reacción 0.2 mmol, [**1a**]=0.5 M. <sup>[b]</sup> Rendimientos de productos aislados. <sup>[c]</sup> Aislado el producto de isomerización de **2**: . <sup>[d]</sup> [Au] 2.5 mol%, NaBAR<sub>4</sub><sup>F</sup> (5 mol%). <sup>[e]</sup> [Au] 5 mol%, NaBAR<sub>4</sub><sup>F</sup> (5 mol%). <sup>[f]</sup> Alquino:alqueno en proporción 1:3. <sup>[g]</sup> [**1a**]= 0.1 M.



El primer ensayo se llevó a cabo empleando las condiciones optimizadas previamente en el grupo de investigación para la reacción de haloalquilación del ciclopenteno [(bromoetil)benzeno (**1a**) como reactivo limitante, 6 equivalentes del alqueno, 2.5 mol% del precatalizador BINAP(AuCl)<sub>2</sub> y 2.5 mol% de NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub>, empleando CHCl<sub>3</sub> (0.5 M) como disolvente] (Tabla 1, Entrada 1). Lamentablemente, en estas condiciones no se observó la formación del producto de haloalquilación deseado, aislándose exclusivamente el producto de isomerización del alqueno **2**. El empleo de SPhos como ligando (mejores condiciones para la reacción con alquenos monosustituídos) dio lugar a resultados similares (Tabla 1, Entrada 2). Esta falta de reactividad se observó también con otros ligandos de tipo fosfina (dppf, JohnPhos o <sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>P); solo con el complejo de oro (I) con JohnPhos como ligando se consiguió aislar el producto **3**, aunque con un pobre rendimiento (22%, Tabla 1, Entrada 4). A continuación, se ensayaron complejos con ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico, que también habían resultado efectivos en los ensayos preliminares con otros alquenos. Tanto el complejo IPrAuCl (Tabla 1, Entrada 6) como el complejo **LAu-I** desarrollado en nuestro grupo de investigación que contiene un ligando derivado de triazoloisoquinolina desarrollado en nuestro grupo de investigación (Tabla 1, Entrada 7), permitieron obtener el producto de bromoalquilación con unos prometedores 50 y 52% de rendimiento respectivamente. Este resultado se pudo mejorar ligeramente (59%) aumentando la carga catalítica (5 mol%, Tabla 1, Entrada 8). La disminución de la proporción de alqueno a 3 equivalentes supuso la bajada drástica de rendimiento tanto en CHCl<sub>3</sub> como en DCE (Tabla 1, Entradas 9 y 10). La dilución de la reacción supuso también una pérdida de la reactividad del sistema.

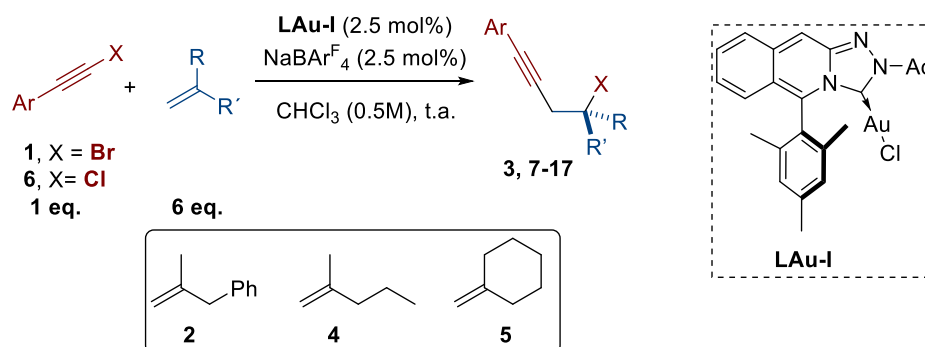
Hay que destacar que la reacción transcurre con total regioselectividad, observándose en todos los casos la incorporación del átomo de bromo en el carbono más sustituido del doble enlace.

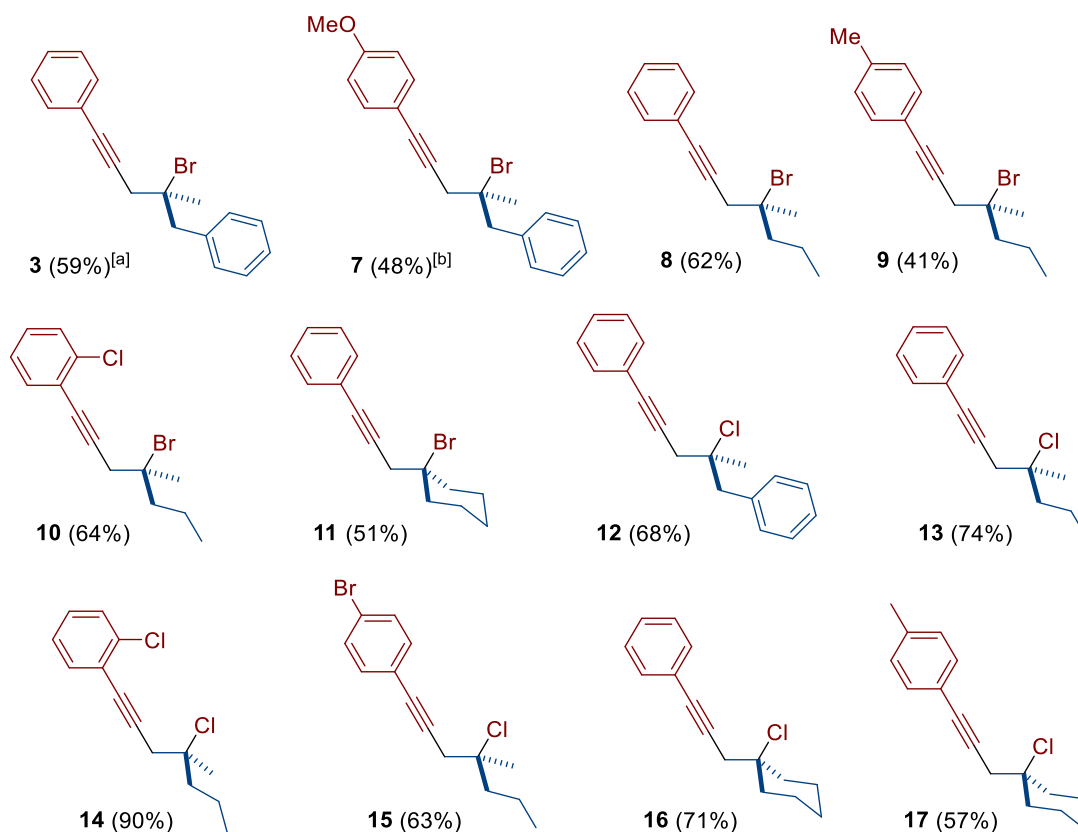
### 2.2.1.2. Estudio del alcance de la reacción de haloalquilación de alquenos *gem*-disustituidos

Una vez alcanzadas las mejores condiciones de reacción para el sistema modelo, se procedió a realizar una extensión de la metodología empleando distintos haloalquinos aromáticos sustituidos tanto con grupos dadores como aceptores de electrones. Además, con objeto de introducir variabilidad estructural en el esqueleto de los productos de inserción finales, se emplearon otros alquenos *gem*-disustituidos, el 2-metilpent-1-eno (**4**) y el metilenciclohexano (**5**). Además, la reacción se pudo extender no solo a bromoalquinos, sino también a cloroalquinos aromáticos con diferentes patrones de sustitución en el anillo, lo que da una mayor versatilidad a esta metodología. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

En la mayoría de los casos, los resultados obtenidos fueron mejores empleando solo un 2.5 mol% de catalizador (en vez del 5 mol% empleado en el caso del sistema modelo). Los nuevos productos de haloalquilación se obtuvieron con rendimientos de moderados a excelentes (41-90%) y con completa regioselectividad. Cabe mencionar que debido a la elevada reactividad del bromoalquino derivado del 1-etinil-4-metoxibenceno (compuesto **1b**) fue necesario llevar a cabo la reacción con 2-(metilalil)benceno (**2**) a 0°C para evitar la descomposición. Este comportamiento había sido observado previamente en la bromoalquilación del ciclopenteno con este mismo alquino.<sup>43</sup>

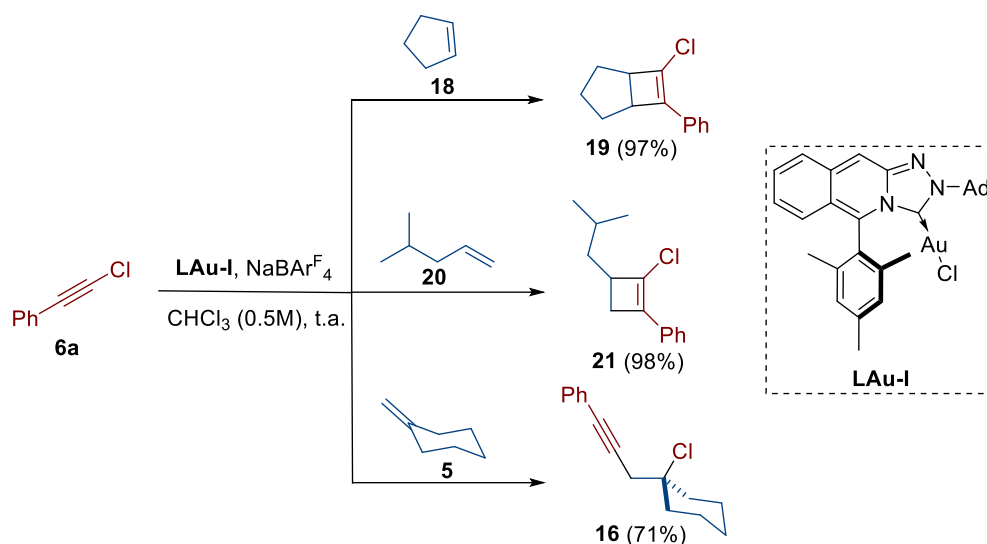
**Tabla 2.** Alcance de la reacción de haloalquilación de alquenos *gem*-disustituidos.





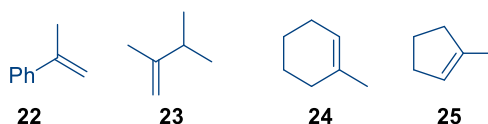
[a] 5 mol% **LAu-I**, 5 mol% NaBARF<sub>4</sub>. [b] Reacción llevada a cabo a 0 °C.

Como se observa en los resultados de la Tabla 2, la síntesis de estos productos de haloalquilación se produce de manera más efectiva cuando se emplean cloroalquinos aromáticos en lugar de los correspondientes bromoalquinos. Esta tendencia contrasta con el comportamiento observado en la haloalquilación de alquenos cíclicos, en la que el uso de cloroalquinos aromáticos daba lugar a peores rendimientos. Además, para estos sustratos cíclicos la sensibilidad del proceso era tan alta que modificaciones en los ligandos coordinados al centro metálico podían dar lugar a notables cambios en los mecanismos del proceso, pudiéndose incluso aislar los productos de cicloadición [2+2]. De hecho, éstos fueron los productos mayoritarios cuando se empleó el catalizador **LAu-I** en la reacción entre el (cloroetil)benzeno (**6a**) y el ciclopenteno (**18**) o el 4-metilpent-1-eno (**20**) (Esquema 19).<sup>43</sup> Sin embargo, estos cicloadductos nunca han sido detectados en las cloroalquilaciones de alquenos *gem*-disustituídos, debido posiblemente a la gran restricción estérica que implicaría la formación de un carbono cuaternario en estos derivados de ciclobuteno.



**Esquema 19.** Comparación de la reacción del (cloroetnil)benzeno (**6a**) con distintos alquenos empleando el complejo **LAu-I**.

En un intento por ampliar el alcance de esta reacción, se llevaron a cabo ensayos entre el (bromoetnil)benzeno (**1a**) y otros alquenos *gem*-disustituídos, como el  $\alpha$ -metilestireno (**22**) y el 2,3-dimetilbut-1-eno (**23**) así como alquenos trisustituídos, como el 1-metilciclohexeno (**24**) y el 1-metilciclopenteno (**25**) (Figura 10). Desafortunadamente, el incremento de volumen estérico cercano al doble enlace derivó en una total falta de reactividad.

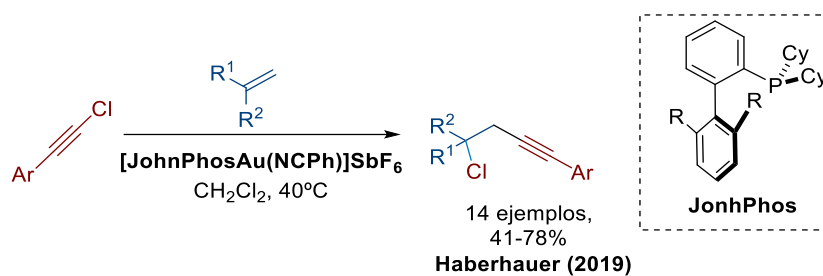


**Figura 10.** Alquenos ensayados en las reacciones de bromoalquilación con mayor impedimento en torno al doble enlace.

Durante el desarrollo de esta investigación, Haberhauer y col.<sup>69</sup> describieron la 1,2-cloroalquilación de alquenos 1,1-disustituídos catalizada empleando complejos catiónicos de oro (I) con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 20). Este trabajo incluye un completo y exhaustivo estudio mecanístico de la reacción en el que se concluye que la inserción del doble enlace en el enlace C-Cl no podía llevarse a cabo empleando alquenos internos, pudiendo solo aislarse los productos de cicloadición [2+2] en estos casos, tal y como proponen Zhang y Gao.<sup>67</sup> Sin embargo, nuestra investigación demuestra que también es posible llevar a cabo la reacción de cloroalquilación con alquenos cíclicos (ciclopenteno) con una adecuada selección del catalizador. En cualquier caso, la selectividad hacia la reacción de haloalquilación es mucho mayor en el caso de los bromoalquinos,

<sup>69</sup> Kreuzahler, M.; Haberhauer, G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8210.

pudiendo llevarse a cabo también con alquenos monosustituídos.<sup>70</sup>



**Esquema 20.** Reacción de cloroalquilación catalizada empleando complejos de oro (I) con ligandos fosfina.

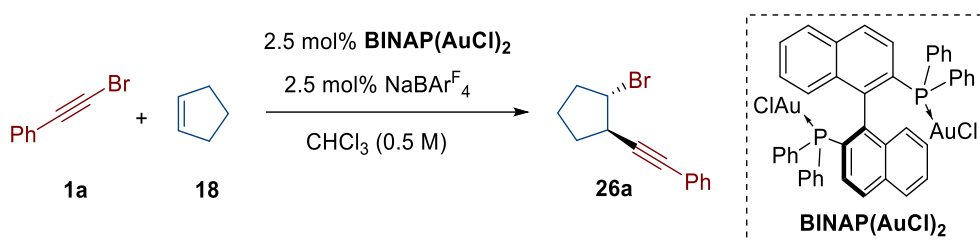
<sup>70</sup> También se han aislado productos de bromoalquilación en el curso de estudios mecanísticos llevados a cabo por Echavarren y col. en la reacción de acoplamiento cruzado de bromoalquinos con alilsilanos catalizada mediante complejos de Au(I): De Orbe, M. E.; Zanini, M.; Quinero, O.; Echavarren, A. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 7817.



## 2.2.2. Estudio de la versión enantioselectiva de la reacción de haloalquilación de alquenos

### 2.2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

Considerando la gran diversidad de complejos de oro (I) con ligandos quirales descritos hasta la fecha,<sup>8,16,71</sup> los siguientes ensayos se encaminaron a estudiar la posibilidad de desarrollar una versión enantioselectiva de esta reacción. Para los primeros estudios se eligió como sistema modelo la reacción entre el ciclopenteno (**18**) y el (bromoetnil)benceno (**1a**) (Esquema 21), que origina un producto cuya configuración relativa *trans*<sup>72</sup> había sido determinada previamente en nuestro grupo de investigación mediante el estudio por difracción de Rayos X.<sup>43</sup>



Esquema 21. Reacción modelo de bromoalquilación del ciclopenteno (**18**).

Los primeros ensayos se llevaron a cabo con el objetivo de identificar el catalizador más eficiente, para posteriormente analizar el efecto de otros parámetros de la reacción (temperatura, disolvente, carga catalítica, etc.) hasta alcanzar resultados óptimos de reactividad/enantioselectividad. Los resultados obtenidos con los distintos complejos de oro (I) ensayados se encuentran resumidos en la Tabla 3.

En primer lugar, dado que los mejores resultados en términos de reactividad en esta reacción modelo se habían obtenido empleando *rac*-BINAP como ligando, se evaluaron distintos compuestos de esta familia. Un ensayo preliminar a temperatura ambiente empleando el complejo (*S*)-[ $\text{BINAP}(\text{AuCl})_2$ ] permitió obtener el correspondiente producto de haloalquilación (*R,S*)-**26a** con un prometedor exceso enantiomérico del 66%. Este *ee* se pudo aumentar hasta un 88% disminuyendo la temperatura de la reacción a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , aunque los tiempos de reacción fueron sensiblemente más largos. El empleo del complejo (*S*)-BINAP-AuCl dio lugar a una disminución tanto en el rendimiento como en la enantioselectividad. La sustitución de los grupos fenilo sobre el átomo de fósforo del ligando por otros sustituyentes aromáticos más voluminosos [(*R*)-Xyl-BINAP y (*R*)-Tol-BINAP],

<sup>71</sup> Artículos de revisión: a) Wang, Y. M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889. b) Jiang, J.-J.; Wong, M.-K. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 364. c) Zuccarello, G.; Zanini, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 360.

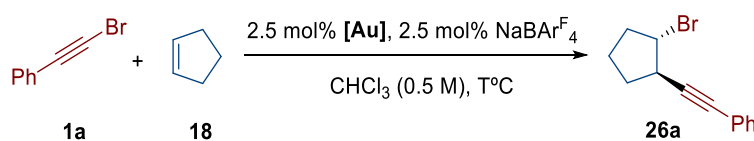
<sup>72</sup> Configuración asignada por analogía de reacción del 1-bromoetnil-4-metoxibenceno (determinada mediante estudio de difracción de Rayos X)

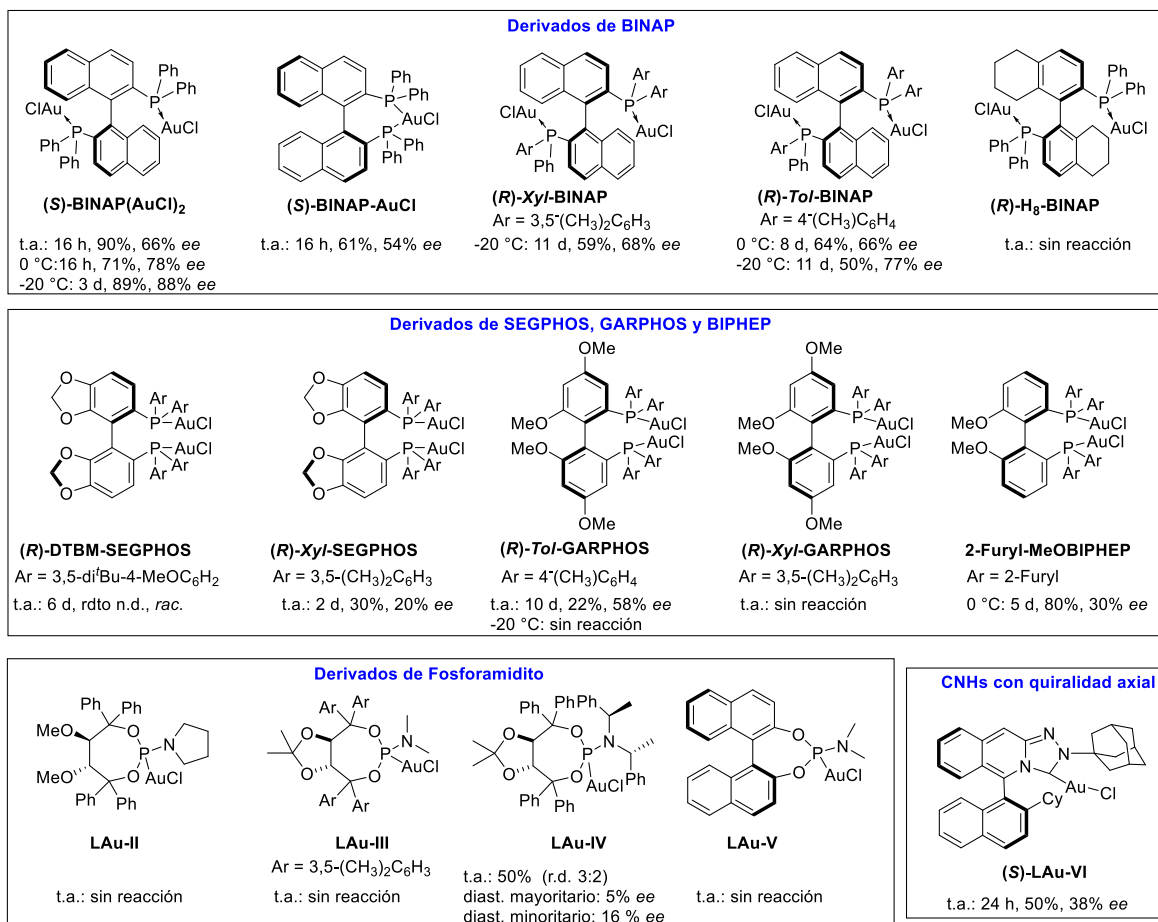
ocasionó un aumento importante de los tiempos de reacción y rendimientos más bajos, sin lograr mejorar el *ee*. Finalmente, la disminución de la conjugación del sistema, mediante la utilización de (*R*)-H<sub>8</sub>-BINAP llevó a una pérdida total de la reactividad.

A continuación, se estudió la actividad catalítica de otras familias de ligandos bifosfina con quiralidad axial con sustituyentes donadores de electrones en el sistema de bifenilo (derivados de SEGPHOS, GARPPOS y BIPHEP). En todos los casos, los resultados fueron peores en términos de reactividad y selectividad que los logrados con el complejo (*S*)-[BINAP(AuCl)<sub>2</sub>].

Seguidamente se procedió a evaluar la actividad catalítica de algunos ligandos de tipo fosforamidito. Debido a su peculiar estructura, en la que existe un enlace P-N, estos ligandos poseen propiedades electrónicas distintas a las de los ligandos previamente ensayados.<sup>23</sup> No obstante, tal y como se aprecia en la Tabla 3, solo se observó reactividad empleando el complejo **LAu-IV**, aunque en este caso con escasa diastereo- y enantioselectividad. Finalmente, se decidió evaluar la actividad catalítica de un complejo de oro (I) coordinado a un ligando de tipo carbeno N-heterocíclico con quiralidad axial con estructura básica de triazoloisoquinolina [(*R*)-**LAu-VI**]. Tal como se ha comentado previamente,<sup>33,34</sup> este ligando, desarrollado en nuestro grupo de investigación, había proporcionado excelentes resultados en algunas aplicaciones catalíticas con complejos de oro (I). Desafortunadamente, este complejo no consiguió mejorar los rendimientos ni los excesos enantioméricos obtenidos con el (*S*)-[BINAP(AuCl)<sub>2</sub>], siendo éste el complejo elegido para una posterior optimización de otros parámetros de la reacción.

**Tabla 3.** Estudio del efecto de distintos ligandos quirales en la enantioselectividad de la reacción de bromoalquilación del ciclopenteno (**18**).

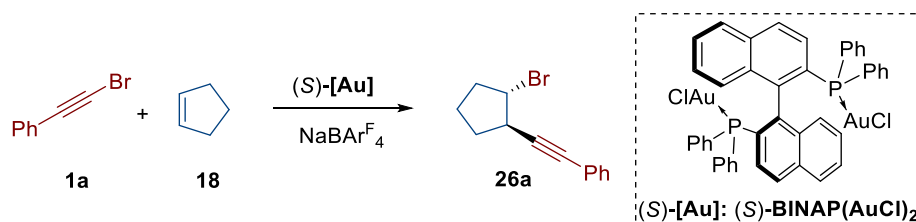




Como ya se ha comentado, el sistema catalítico (S)-[BINAP(AuCl)<sub>2</sub>]/NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub> permitió obtener el compuesto (R,S)-26a con un rendimiento del 90% y una enantioselectividad del 66% en el ensayo llevado a cabo en CHCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente (Tabla 4, Entrada 1). La disminución de la temperatura hasta -20 °C mejoró este resultado (ee 88%, Tabla 4, Entrada 2) sin afectar prácticamente al rendimiento de la reacción. A continuación, se analizó el efecto de otros parámetros de reacción, como la carga catalítica y la naturaleza del disolvente. En primer lugar, con el fin de activar simultáneamente los dos centros metálicos activos en el complejo (S)-[BINAP(AuCl)<sub>2</sub>], se duplicó la cantidad de NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub>. Sin embargo, esta modificación condujo a un importante descenso tanto en el rendimiento como en la enantioselectividad del proceso (Tabla 4, Entrada 3). El aumento de la carga catalítica hasta un 5 mol% redujo drásticamente la enantioselectividad de la reacción (ee 34%, Tabla 4, Entrada 4). Los siguientes ensayos se encaminaron a analizar la influencia del disolvente en la reactividad y selectividad de la reacción a 0 °C. Como se puede observar en la Tabla 4, el empleo de otros disolventes clorados, como el diclorometano y el 1,2-dicloroetano, mejoró ligeramente los rendimientos, pero la enantioselectividad del proceso se vio perjudicada (Tabla 4, Entradas 6 y 7). Por otro lado, la falta de solubilidad del catalizador en disolventes etéreos (como THF y dietiléter) y en acetonitrilo llevó a una pérdida total de la reactividad (Tabla 4, Entradas 8, 9 y 10). Finalmente, en disolventes

aromáticos polares como tolueno y trifluorotolueno (TFT), aunque se obtuvo el compuesto deseado con excesos enantioméricos similares, el rendimiento de la reacción fue bastante inferior (Tabla 4, Entradas 11 y 12).

**Tabla 4.** Optimización de los parámetros de reacción entre el ciclopenteno (**18**) y el (bromoetnil)benceno (**1a**).



Entrada	Condiciones <sup>[a]</sup>	T (°C) (t) <sup>[b]</sup>	Rdto. (%) <sup>[c]</sup>	ee (%) <sup>[d]</sup>
1	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), CHCl <sub>3</sub>	t.a. (16 h)	90	66
2	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), CHCl <sub>3</sub>	-20 °C (3 d)	89	88
3	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (5%), CHCl <sub>3</sub>	t.a. (16 h)	69	40
4	(S)-[Au] (5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (5%), CHCl <sub>3</sub>	t.a. (16 h)	81	34
5	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), CHCl <sub>3</sub>	0 °C (16 h)	71	78
6	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C (40 h)	74	66
7	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), DCE	0 °C (40 h)	84	66
8	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), THF	0 °C	nr <sup>[e]</sup>	--
9	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), Et <sub>2</sub> O	0 °C	nr <sup>[e]</sup>	--
10	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), CH <sub>3</sub> CN	0 °C	nr <sup>[e]</sup>	--
11	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), tolueno	0 °C (3 d)	49	72
12	(S)-[Au] (2.5%), NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup> (2.5%), TFT	0 °C (3 d)	63	76

<sup>[a]</sup> Proporción bromoalquino **1a**:ciclopenteno (**18**) 1:6. Escala de reacción: 0.2 mmol. <sup>[b]</sup> Monitorizada mediante CG-EM. <sup>[c]</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>[d]</sup> ee determinado mediante HPLC empleando columnas quirales. <sup>[e]</sup> Baja solubilidad de los reactivos y catalizador.

### 2.2.2.2. Extensión de la reacción de haloalquilación enantioselectiva a otros sustratos

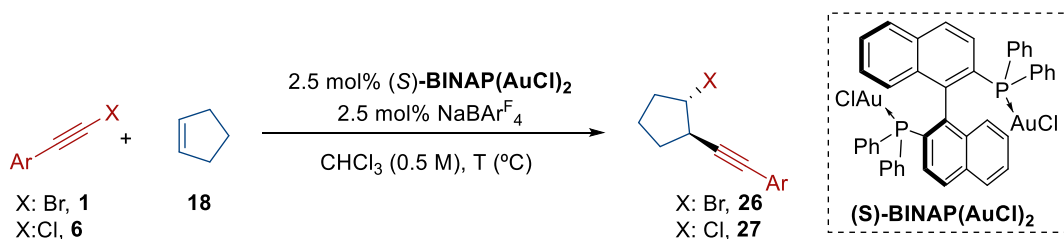
Una vez obtenidas las condiciones óptimas para la reacción de bromoalquilación enantioselectiva del ciclopenteno [2.5 mol% (S)-[BINAP(AuCl)<sub>2</sub>], 2.5 mol% NaBAR<sub>4</sub><sup>F</sup> y CHCl<sub>3</sub> como disolvente a -20 °C], se estudió el alcance de la reacción, analizando los resultados obtenidos empleando bromoalquinos aromáticos con diferentes sustituyentes en el anillo. En todos los casos, los productos de bromoalquilación se obtuvieron con rendimientos de

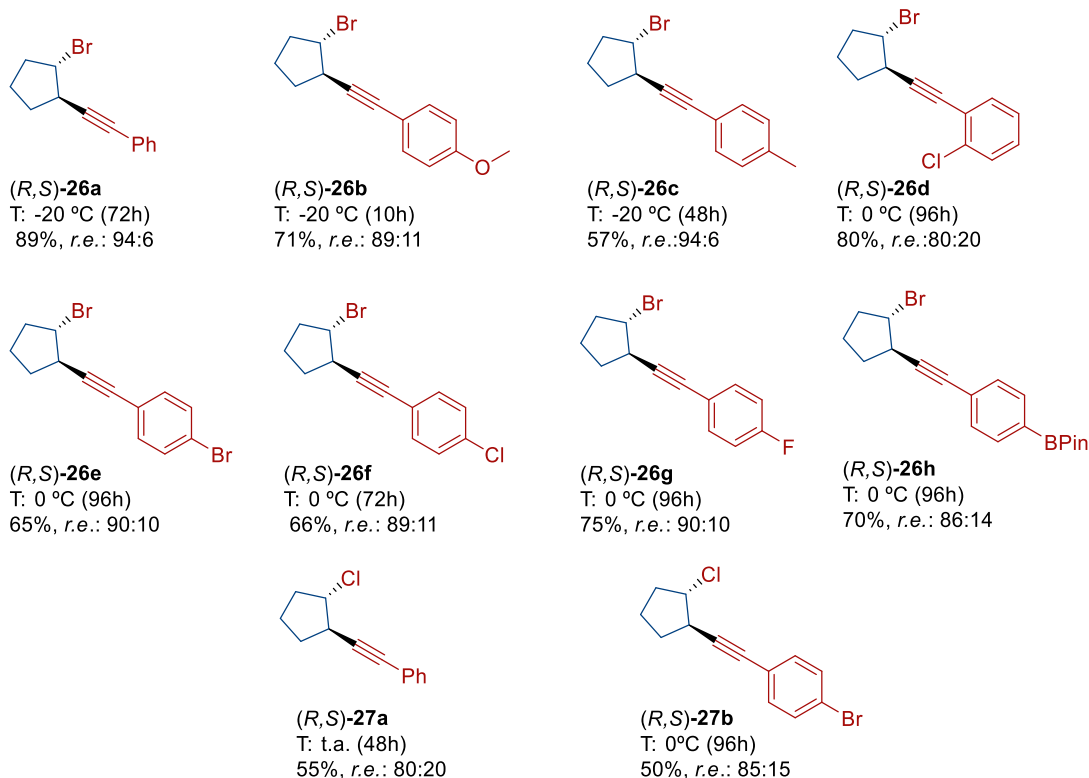
buenos a excelentes y con elevados niveles de enantioselectividad (*r.e.* 80:20 a 94:6, Tabla 5).

En primer lugar, se evaluaron sistemas aromáticos ricos en electrones, como el 1-bromoetnil-4-metoxibenceno (**1b**) y el 1-bromoetnil-4-metilbenceno (**1c**). Debido a la elevada reactividad de los sustratos de partida, las reacciones pudieron llevarse a cabo a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  en tiempos de reacción razonables, lo que permitió obtener los correspondientes productos (*R,S*)-**26b** y (*R,S*)-**26c** con elevadas relaciones enantioméricas (*r.e.* 89:11 y 94:6, respectivamente, Tabla 5). A continuación, se evaluó la influencia de grupos atractores de electrones en los anillos aromáticos de los bromoalquinos de partida. En estos casos, debido a la menor reactividad de estos sustratos, las reacciones se llevaron a cabo a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , obteniéndose los productos de inserción con rendimientos y selectividades similares a los anteriores, excepto en el caso del compuesto (*R,S*)-**26d**, que presenta un sustituyente en la posición *orto* del anillo aromático y que se obtuvo con una selectividad ligeramente inferior ((*R,S*)-**26d**, 80%, *r.e.* 80:20, Tabla 5).

Finalmente, se evaluó el efecto de la modificación del haloalquino de partida. Desafortunadamente, las cloroalquilaciones enantioselectivas fueron menos eficientes. Estudios previos habían demostrado la menor reactividad de los cloroalquinos respecto a los bromoalquinos en esta reacción, lo que conllevaba tiempos de reacción más largos y menores rendimientos. Los correspondientes productos de inserción (*R,S*)-**27a** y (*R,S*)-**27b** se obtuvieron también con enantioselectividades algo inferiores a las de sus respectivos bromoalquinos (Tabla 5, *r.e.* 80:20 y 85:15)

**Tabla 5.** Reacción enantioselectiva del ciclopenteno (**18**) con distintos haloalquinos aromáticos (**1**).





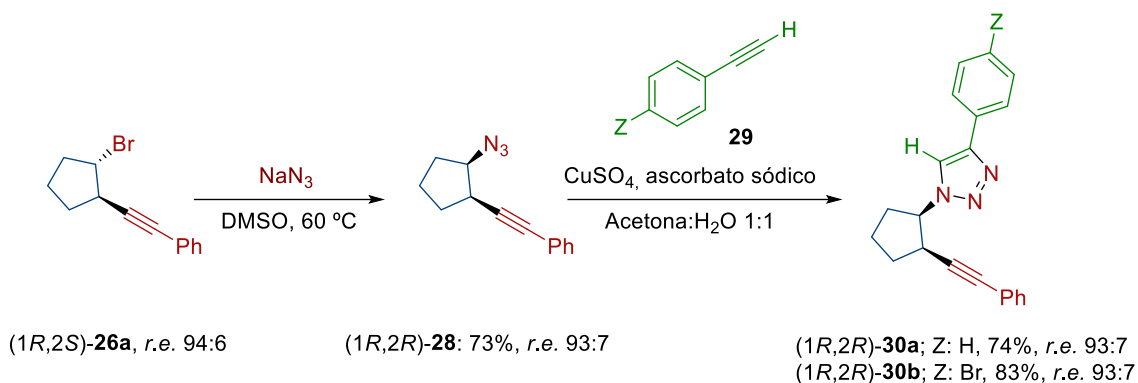
### 2.2.2.3. Transformaciones sintéticas de los productos de bromoalquilación. Asignación de la configuración absoluta

Los productos obtenidos mediante la reacción de bromoalquilación del ciclopenteno presentan una gran versatilidad sintética, que queda patente por ejemplo en la posibilidad para llevar a cabo sustituciones nucleófilas sobre el átomo de carbono unido al bromo. Esta transformación puede llegar a ser complicada, pues este tipo de estructuras tienden a sufrir eliminaciones de HBr que les permiten extender la conjugación del sistema mediante creación de nuevos enlaces  $\pi$ .<sup>73</sup>

El tratamiento del producto de bromoalquilación (*1R,2S*)-**26a** con  $\text{NaN}_3$  en DMSO a 60 °C permitió obtener la azida correspondiente (*1R,2R*)-**28** con un rendimiento del 73%. Como cabía esperar, esta reacción ocurre con inversión total de la configuración sobre el carbono alifático C(2) sin que ocurra pérdida de la pureza enantiomérica. Seguidamente, la cicloadición 1,3-dipolar entre la azida (*1R,2R*)-**28** y el fenilacetileno (**29a**) o el 1-bromo-4-etinilbenceno (**29b**), empleando condiciones previamente descritas en bibliografía,<sup>74</sup> permitió obtener los triazoles (*1R,2R*)-**30a** y (*1R,2R*)-**30b** con rendimientos del 74% y 83%, respectivamente (*Esquema 22*).

<sup>73</sup> Haidzinskaya, T.; Kerchner, H. A.; Liu, J.; Watson, M. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3857.

<sup>74</sup> a) Meldal, M.; Tomøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. b) Merino-Montiel, P.; López, O.; Álvarez, E.; Fernández-Bolaños, J. G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4888.



Esquema 22. Síntesis de los triazoles (1*R*,2*R*)-**30a** y (1*R*,2*R*)-**30b**.

La difusión lenta de pentano en una disolución del triazol **30b** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> permitió obtener cristales adecuados para realizar un estudio por difracción de Rayos X de monocristal. Del diagrama ORTEP se deduce la configuración absoluta (*R,R*) de los centros estereogénicos en este compuesto (Figura 11), lo que indica que el producto de haloalquilación de partida **26a** posee configuración absoluta (1*R*,2*S*). La configuración absoluta de los demás compuestos **26** y **27** se asignó por analogía.

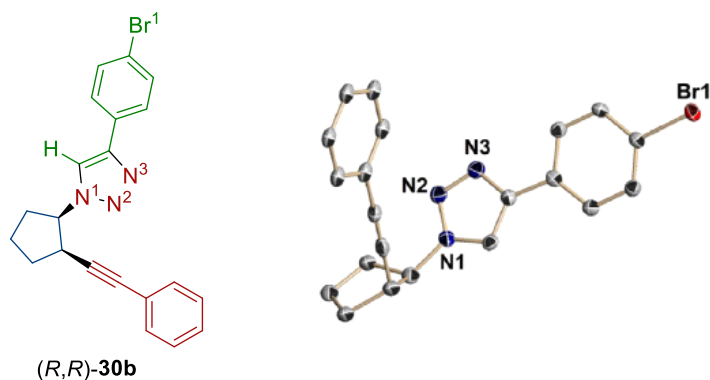
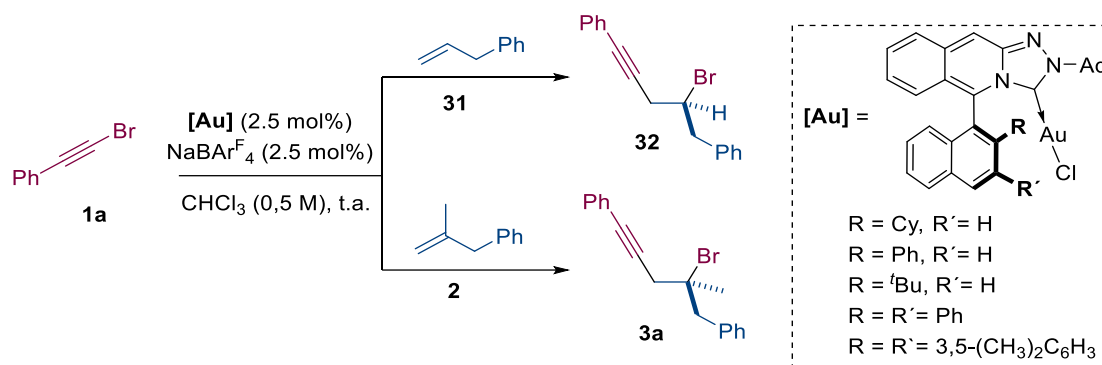


Figura 11. Diagrama ORTEP del compuesto (1*R*,2*R*)-**30b**

En un intento de extender la versión asimétrica a otros alquenos, se llevaron a cabo diversos experimentos de haloalquilación con alquenos terminales empleando complejos de oro (I) con ligandos quirales. El hecho de que en los ensayos previos con alquenos monosustituídos,<sup>43</sup> o en los llevados a cabo con alquenos *gem*-disustituídos (comentados en el Apartado 2.2.1 de esta Tesis Doctoral), no se hubieran obtenido buenos resultados en la reacción de haloalquilación al emplear BINAP como ligando, parecía indicar que el desarrollo de una versión enantioselectiva del proceso podría ser más complicada. Se eligieron dos sistemas modelo, la reacción del (bromoetil)benzoceno (**1a**) con el alilbenzoceno (**31**) y con el 2-metilalilbenzoceno (**2**) y se analizaron los resultados empleando una serie de catalizadores quirales basados en carbenos N-heterocíclicos con quiralidad axial sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación (Esquema 23).<sup>30,33,34,43</sup>

Desafortunadamente, ninguna de las condiciones empleadas permitió obtener los aductos correspondientes con enantioselectividades superiores al 20%, y en todos los casos los rendimientos fueron moderados.



*Esquema 23. Reacciones de haloalquilación de alquenos monosustituidos y gem-disustituidos empleando catalizadores quirales.*

Como resultado de esta investigación se demuestra que la reacción de haloalquilación de alquenos no funcionalizados catalizada mediante complejos de oro (I) puede llevarse a cabo de manera completamente regio y diastereoselectiva con una adecuada selección de ligandos. Asimismo, se ha desarrollado la haloalquilación asimétrica del ciclopenteno, pudiéndose obtener los aductos correspondientes con buenas enantioselectividades.<sup>75</sup>

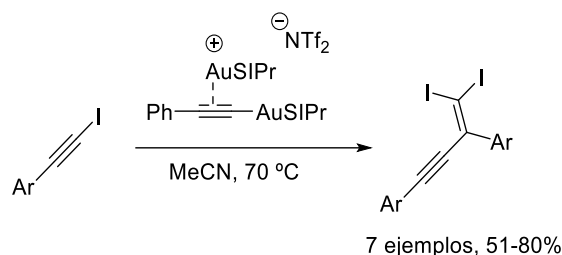
<sup>75</sup> García-Fernández, P. D.; Izquierdo, C.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 629.



### 2.3. Hidroalquilación de haloalquinos catalizada por complejos de oro (I)

Como se ha comentado previamente, existen algunos ejemplos en la bibliografía de reacciones entre haloalquinos y alquinos, entre los que destacan la haloalquilación de alquinos internos y terminales catalizadas por complejos de paladio, desarrolladas por Jiang<sup>55</sup> y Oshima,<sup>56</sup> respectivamente (comentadas en el Apartado 2.1, Esquema 14A y B). Sin embargo, los ejemplos de este tipo de reacciones de inserción empleando catalizadores de oro (I) son muy escasos.

En 2015, Hashmi y col. publicaron la primera reacción de haloalquilación de un alquino catalizada mediante complejos de oro (I) (Esquema 24).<sup>76</sup> En este trabajo los autores proponen que esta reacción de dimerización de iodoalquinos transcurre de manera eficiente a través de un mecanismo de catálisis dual en el que una especie  $\sigma,\pi$ -dinuclear de acetiluro de oro actúa como catalizador. Esta contribución adquiere una gran importancia dentro del campo de la catálisis homogénea de oro, puesto que se trata de uno de los primeros ejemplos descritos en los que el triple enlace del sustrato de partida se mantenía en el producto final, algo poco habitual dada la alta afinidad de estos complejos por las especies que presentan insaturaciones en sus estructuras.

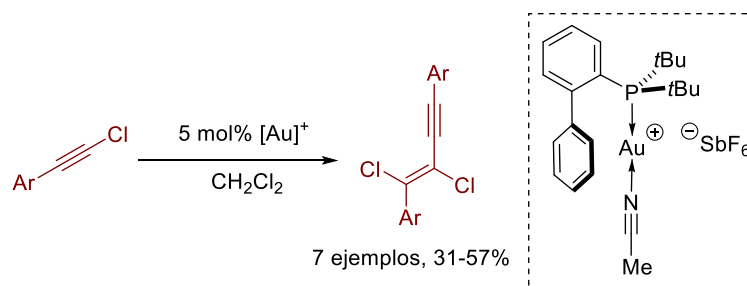


**Esquema 24.** Dimerización de iodoalquinos catalizada mediante por especies dinucleares de oro.

En 2019, Haberhauer y col. publicaron una reacción de dimerización de cloroalquinos aromáticos (Esquema 25).<sup>77</sup> Sin embargo, la variabilidad estructural se encontraba bastante limitada, lo que disminuye el valor sintético de esta transformación.

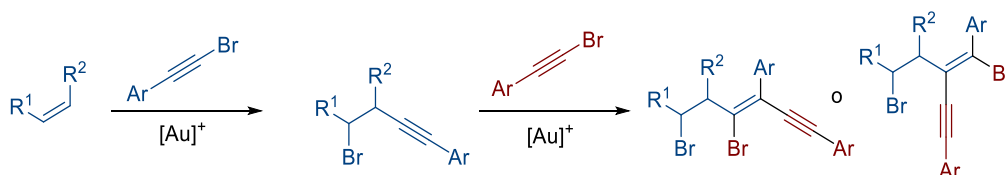
<sup>76</sup> Mader, S.; Molinari, L.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3910.

<sup>77</sup> Kreuzahler, M.; Daniels, A.; Wölper, C.; Haberhauer, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1337.



**Esquema 25.** Reacción de dimerización de cloroalquinos aromáticos catalizada por complejos de oro (I).

Por otro lado, durante el desarrollo de la investigación descrita en el apartado anterior (reacciones entre haloalquinos y alquenos, Apartado 2.2), se observó en algunos ensayos la presencia minoritaria de un producto correspondiente a una nueva bromoalquinilación del triple enlace presente en los compuestos obtenidos en la primera bromoalquinilación (Esquema 26).



**Esquema 26.** Subproductos observados en la reacción de bromoalquinilación.

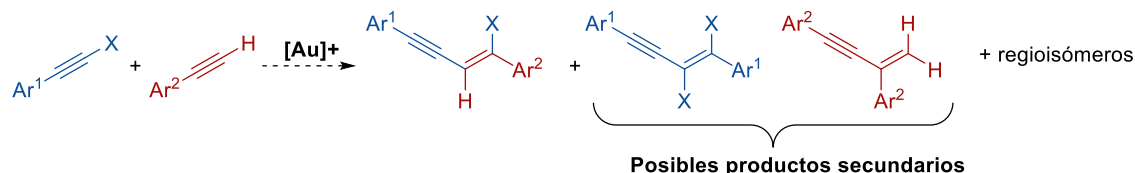
Teniendo en cuenta los escasos antecedentes descritos en la bibliografía, y en base a estos resultados preliminares, se decidió ampliar nuestro estudio para explorar la reactividad entre haloalquinos y alquinos terminales, empleando complejos de oro (I) como precatalizadores.<sup>78</sup> Los resultados obtenidos en esta investigación se desarrollan en el siguiente capítulo de esta Tesis Doctoral.

### 2.3.1. Estudio de la reacción entre haloalquinos y alquinos terminales. Optimización de las condiciones de reacción

Las reacciones entre haloalquinos y alquinos terminales pueden resultar especialmente complicadas, teniendo en cuenta que en la bibliografía se encuentran descritas algunas otras reacciones catalizadas por complejos de oro (I), como las homodimerizaciones de cloroalquinos<sup>77</sup> o de alquinos terminales,<sup>79</sup> que en nuestro caso deben evitarse (Esquema 27).

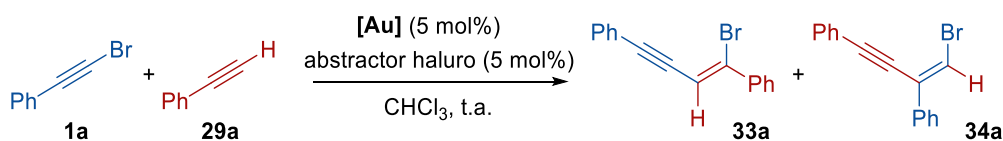
<sup>78</sup> Los resultados obtenidos en esta investigación han sido publicados: García-Fernández, P. D.; Iglesias-Sigüenza, J.; Rivero-Jerez, P. S.; Díez, E.; Gómez-Bengoa, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16082.

<sup>79</sup> Sun, S.; Kroll, J.; Luo, Y.; Zhang, L. *Synlett*, **2012**, *23*, 54.



Esquema 27. Posibles productos de la reacción entre haloalquinos y alquinos terminales.

En nuestra investigación se escogió como sistema modelo para llevar a cabo los estudios preliminares la reacción entre el (bromoetnil)benceno (**1a**) y el fenilacetileno (**29a**) (Esquema 28).



Esquema 28. Reacción modelo para el estudio de la reacción entre haloalquinos y alquinos.

Los primeros ensayos se llevaron a cabo empleando el (bromoetnil)benceno (**1a**) como reactivo limitante,  $\text{CHCl}_3$  como disolvente y  $\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$  como agente abstractor de haluro, por ser las condiciones más habituales en los ensayos con alquenos descritos en el apartado anterior de esta Tesis Doctoral. Inicialmente se estudió el comportamiento del complejo de oro (I) (**LAu-I**) desarrollado en nuestro grupo de investigación, que presenta un ligando con esqueleto de triazoloisoquinolinio. En las condiciones empleadas se obtuvo exclusivamente el producto **33a**, procedente de la *cis*-bromoalquilación del fenilacetileno (**29a**), con un rendimiento moderado (50%, Tabla 6, Entrada 1). La estereoquímica *cis* se asignó mediante la observación de efecto NOE entre el protón olefínico y los protones de anillo aromático. La regioselectividad se determinó por comparación de los datos de RMN con los descritos en la bibliografía para los compuestos **33a** y **34a**.<sup>80</sup> Resultados similares se obtuvieron empleando como precatalizador  $\text{IPrAuCl}$  (Tabla 6, Entrada 2), mientras que el complejo  $\text{SIPrAuCl}$  fue algo más eficiente, obteniéndose el compuesto **33a** con un 50% de rendimiento tras solo 5h de reacción y con un menor exceso de acetileno (Tabla 6, Entrada 3).

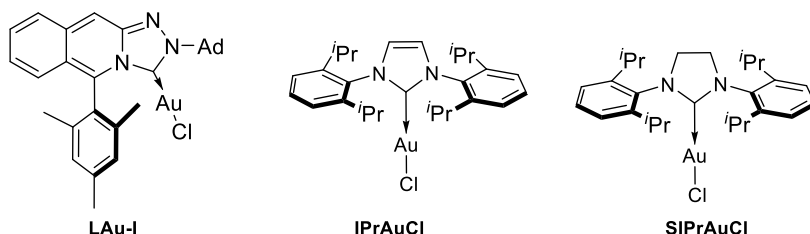
Existen numerosos estudios que demuestran que los contraaniones juegan un papel fundamental tanto en la cinética como en la selectividad de las transformaciones catalizadas mediante complejos catiónicos de oro (I).<sup>81</sup> Por ello, los siguientes ensayos se encaminaron a estudiar el efecto del contraanión en el transcurso de la reacción. Así, aunque con el

<sup>80</sup> **33a**: Chelucci, G.; Capitta, F.; Baldino, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10250. **34a**: Chen, Z.; Jiang, H.; Li, Y.; Qi, C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8049.

<sup>81</sup> a) Jia, M.; Bandini, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638. b) Schießl, J.; Schulmeister, J.; Doppiu, A.; Wörner, E.; Rudolph, M.; Karch, R.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2493. c) Schießl, J.; Schulmeister, J.; Doppiu, A.; Wörner, E.; Rudolph, M.; Karch, R.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3949.

complejo **LAu-I** los resultados empleando  $\text{AgSbF}_6$  fueron similares a los obtenidos con  $\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$  (Tabla 6, Entrada 4), el uso de  $\text{IPrAuCl}/\text{AgSbF}_6$  permitió aislar, además del producto **33a**, un producto minoritario que se identificó como el producto de *trans*-hidroalquilación del (bromoetil)benzeno **34a** (Tabla 6, Entrada 6). El empleo de  $\text{AgNTf}_2$  llevó a una mezcla de los compuestos **33a** y **34a** en la que este último se aisló como producto mayoritario (Tabla 6, Entrada 7). Afortunadamente, la utilización de  $\text{IPrAuCl}/\text{AgOTf}$  permitió aislar exclusivamente el producto de *trans*-hidroalquilación, con un rendimiento del 58% (Tabla 6, Entrada 8). La falta de reactividad observada en experimentos control realizados con las sales de plata  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{AgNTf}_2$  y  $\text{AgOTf}$  en ausencia de fuente de oro (I), confirmó que estas especies no son catalíticamente activas en esta transformación. Además, el empleo del complejo preformado  $\text{IPrAuOTf}$  llevó a rendimientos similares a los obtenidos cuando la especie catalítica se genera *in situ* en el medio de reacción (Tabla 6, Entrada 9). El empleo del sistema catalítico  $\text{SIPrAuCl}/\text{AgOTf}$  permitió obtener el producto de *trans*-hidroalquilación **34a** con un prometedor rendimiento del 72%, aunque ligeramente contaminado con una pequeña cantidad del compuesto **33a**. La reacción llevada a cabo con este complejo en combinación con  $\text{AgOTf}$  supuso la disminución drástica del rendimiento hasta un 22% (Tabla 6, Entrada 11). El empleo de especies más básicas, como  $\text{AgTFA}$  y  $\text{AgOAc}$ , llevó a una inhibición total de la actividad catalítica del sistema (Tabla 6, Entradas 12 y 13).

**Tabla 6.** Optimización de condiciones de la reacción entre el (bromoetil)benzeno (**1a**) y el fenilacetileno (**29a**).<sup>[a]</sup>

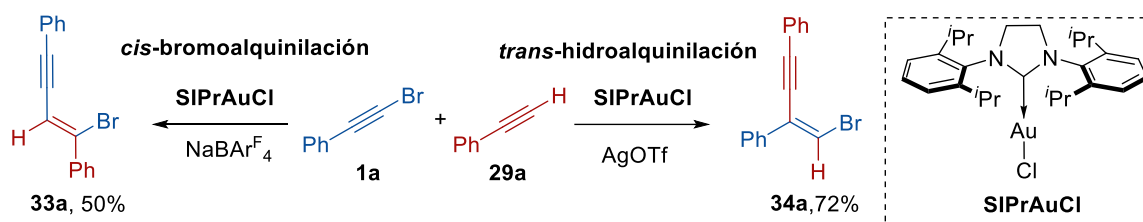


Entrada	[Au]	Abstractor haluro	Tiempo (h)	33a:34a	Rdto (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>LAu-I</b>	$\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$	20	1:0	50
2	<b>IPrAuCl</b>	$\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$	20	1:0	40
3 <sup>[c]</sup>	<b>SIPrAuCl</b>	$\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$	5	1:0	50
4	<b>LAu-I</b>	$\text{AgSbF}_6$	48	1:0	52
5	<b>LAu-I</b>	$\text{AgOTf}$	160	1:3.4	26
6	<b>IPrAuCl</b>	$\text{AgSbF}_6$	15	6:1	52
7	<b>IPrAuCl</b>	$\text{AgNTf}_2$	5	1:3.5	63
8	<b>IPrAuCl</b>	$\text{AgOTf}$	5	0:1	58
9	<b>IPrAuOTf</b>	-	5	0:1	51

10	SIPrAuCl	AgOTf	5	1:14	72
11	SIPrAuCl	AgOTs	24	0:1	22
12	SIPrAuCl	AgOAc	72	--	--
13	SIPrAuCl	AgTFA	72	--	--

[a] Reacción realizada a escala de 0.2 mmol en  $\text{CHCl}_3$  anhidro (0.4 mL) a temperatura ambiente; **1a:29a** en una proporción 1:3. Controlado por CG-EM. [b] Rendimiento combinado de los productos **33a** y **34a** aislados. [c] **1a: 29a** en una proporción 1:1.5.

Estos resultados preliminares fueron muy significativos y constituyen un ejemplo perfecto de la denominada catálisis divergente. La catálisis divergente puede ser definida como la modulación de un sistema catalítico para crear una divergencia en el mecanismo de reacción, que, en última instancia, conduce a la formación de diferentes productos a partir de los mismos materiales de partida. En el caso concreto de la catálisis de oro, esta divergencia puede conseguirse mediante la modificación de los ligandos unidos al centro metálico, del estado de oxidación del oro o de los contraaniones utilizados.<sup>82</sup> En nuestro caso, el empleo de complejos catiónicos con ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico y aniones no coordinantes como  $[\text{BAr}^{\text{F}}_4]^-$  conduce a la *cis*-bromoalquinilación del alquino terminal, mientras que la introducción de un contraanión débilmente básico como el triflato, conduce estereoselectivamente a la *trans*-hidroalquinilación del haloalquino (Esquema 29). Este último resultado es especialmente relevante, al ser el primer ejemplo de reacciones de hidroalquinilación de haloalquinos catalizadas mediante complejos de oro (I). Por ello, los siguientes ensayos se encaminaron a evaluar otros parámetros de la reacción, intentando encontrar condiciones que mejoraran el rendimiento y la selectividad hacia el producto **34a**.



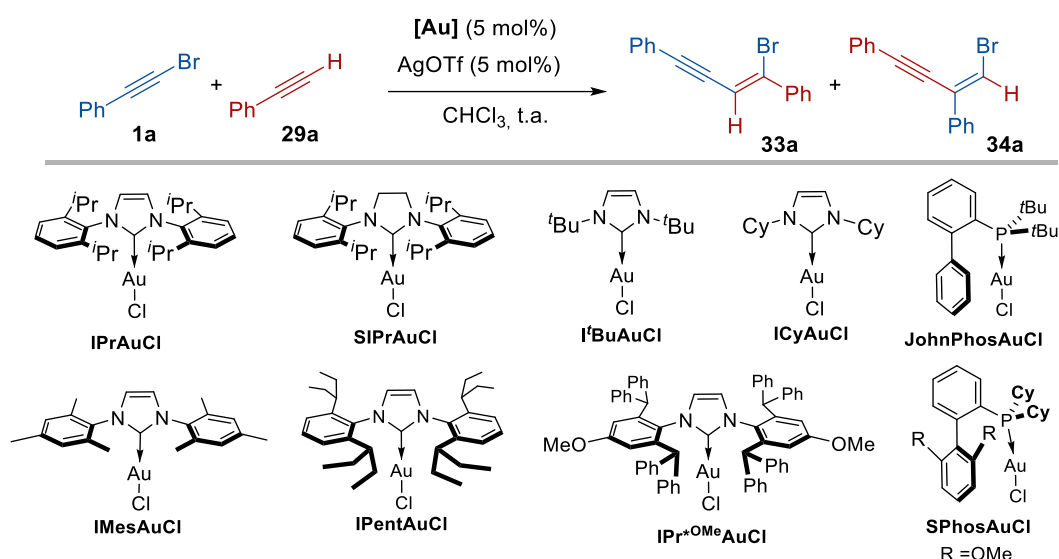
Esquema 29. Ejemplo de catálisis de oro divergente desarrollada en esta Tesis Doctoral.

Por tanto, una vez establecido el contraanión triflato como el más adecuado para la *trans*-hidroalquinilación del haloalquino, se analizaron otros sistemas catalíticos. Así, los complejos de oro (I) con ligandos CNH menos voluminosos, como *t*-Bu, ICy e incluso IMES no fueron suficientemente activos para llevar a cabo esta transformación (Tabla 7, Entradas 3-5), lo que demuestra la importancia de una protección estérica adecuada alrededor del centro metálico. Solo complejos de oro (I) con ligandos muy voluminosos, como IPentAuCl

<sup>82</sup> Chintawar, C. C.; Yadav, A. K.; Kumar, A.; Sancheti, S. P.; Patil, N. T. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8478.

y IPr\*OMeAuCl, dieron lugar a cantidades significativas del producto **34a** (Tabla 7, Entradas 6 y 7), aunque con cantidades variables de producto de bromoalquinilación. Ligandos fosfina voluminosos también se evaluaron en esta reacción, pero los resultados en términos de rendimiento y selectividad fueron muy inferiores. Así, por ejemplo, el empleo del ligando JohnPhos permitió obtener los productos **33a** y **34a** en proporciones 1:2 con solo un 18% de rendimiento global tras 9 días de reacción (Tabla 7, Entrada 8). De estos resultados se deduce que el mejor sistema catalítico es SIPrAuCl/AgOTf, que llevando a cabo la reacción a escala de 1 mmol permitió obtener exclusivamente el producto de hidroalquinilación **34a** en solo 5h a temperatura ambiente con un excelente rendimiento del 80% (Tabla 7, Entrada 10). Cuando este último ensayo se repitió sin atmósfera inerte y sin exclusión de agua, el rendimiento se redujo a un 73% (Tabla 7, Entrada 11), posiblemente debido a la hidrólisis parcial del alquino terminal (favorecida por la presencia en el medio de aniones triflato)<sup>83</sup> o del (bromoetnil)benceno.<sup>84</sup> Ensayos llevados a cabo en otros disolventes como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o tolueno dieron lugar a resultados similares en términos de rendimiento y selectividad. Sin embargo, la reacción en 1,2-dicloroetano condujo a peores resultados, generando los productos **33a:34a** en proporción 1:8 y con un rendimiento global del 67%.

**Tabla 7.** Optimización de las condiciones para la reacción de hidroalquinilación del (bromofenil)acetileno **1a**<sup>[a]</sup>



Entrada	[Au]	t (h)	33a:34a	Rdto. (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	<b>IPrAuCl</b>	5	0:1	58
2 <sup>[c]</sup>	<b>SIPrAuCl</b>	5	1:14	72
3	<b>I'BuAuCl</b>	120	--	--
4	<b>ICyAuCl</b>	120	--	--

<sup>83</sup> Ebule, R. E.; Malhotra, D.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1478.

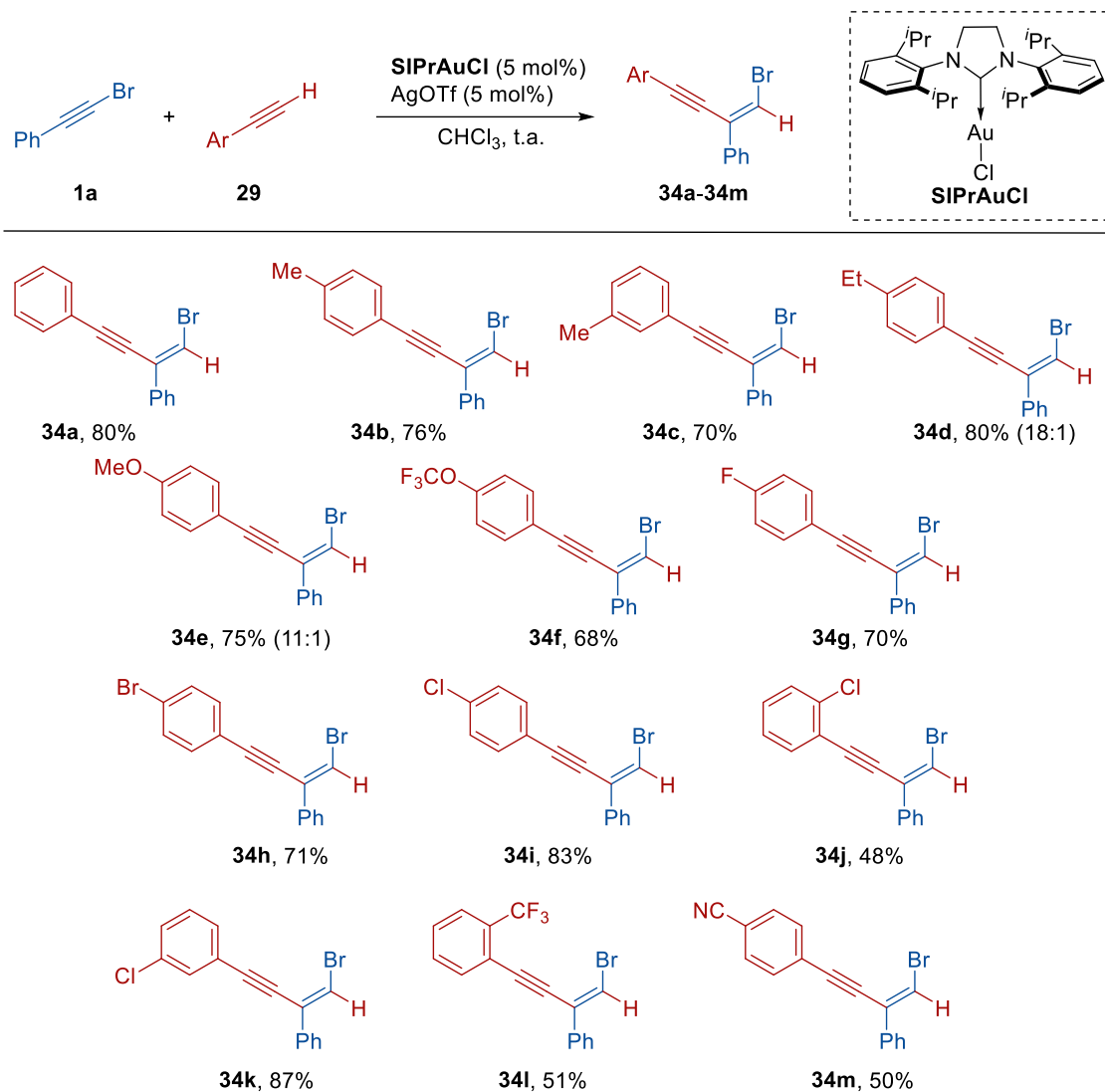
<sup>84</sup> Xie, L.; Wu, Y.; Yi, W.; Zhu, L.; Xiang, J.; He, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9190.

5	<b>IMesAuCl</b>	120	--	--
6	<b>IPentAuCl</b>	5	1:9	62
7	<b>IPr*OMeAuCl</b>	24	1:3.8	50
8	<b>JohnPhosAuCl</b>	216	1:2	18
9	<b>SPhos</b>	264	1:2	27
10 <sup>[d]</sup>	<b>SIPrAuCl</b>	5	0:1	80
11 <sup>[d], [e]</sup>	<b>SIPrAuCl</b>	5	0:1	73

<sup>[a]</sup> Reacción llevada a cabo a escala de 0.2 mmol con AgOTf en CHCl<sub>3</sub> anhidro (0.4 mL) a temperatura ambiente, **33a:34a** en una proporción 1:1.5. Controlado por CG-EM. <sup>[b]</sup> Rendimiento combinado de los productos **33a** y **34a**. <sup>[c]</sup> **1a:29a** en proporción 1:3. <sup>[d]</sup> Escala de 1 mmol. <sup>[e]</sup> Reacción realizada en condiciones aeróbicas sin exclusión de agua.

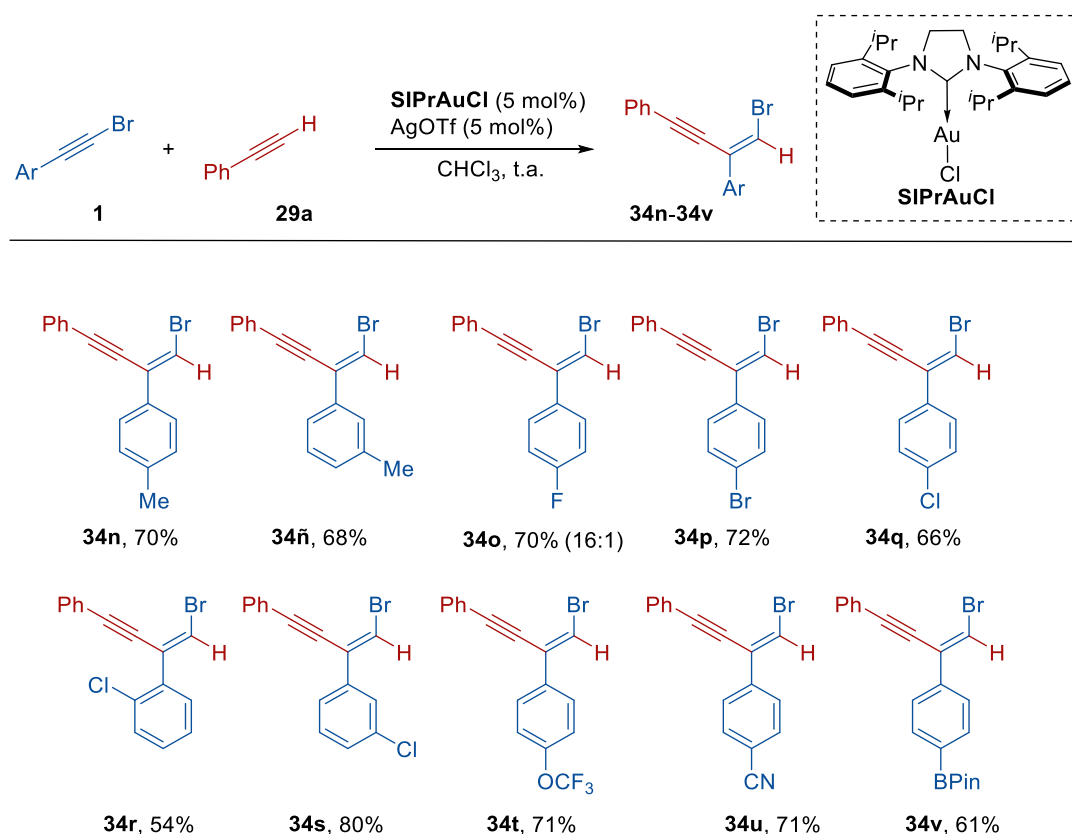
### 2.3.2. Extensión de la reacción de *trans*-hidroalquilación

Una vez alcanzadas las mejores condiciones para la reacción de *trans*-hidroalquilación del (bromoetnil)benceno (**1a**), se llevó a cabo la extensión de esta metodología a una variedad de bromoalquinos aromáticos **1** y de arilacetilenos **29**. Las reacciones se llevaron a cabo empleando el sistema catalítico SIPrAuCl (5 mol%)/AgOTf (5 mol%), a una escala de 0.6 mmol del haloalquino **1**, empleando 0.9 mmol del arilacetileno correspondiente, en CHCl<sub>3</sub> (1.2 mL) y a temperatura ambiente. En el Esquema 30 se muestran los resultados obtenidos en la reacción del (bromoetnil)benceno **1a** con una serie de arilacetilenos con sustituyentes donadores y aceptores de electrones en el anillo aromático (compuestos **34a-m**). En el Esquema 31 se muestran los resultados obtenidos en la reacción entre el fenilacetileno (**29a**) y bromoalquinos con diferentes patrones de sustitución en el anillo aromático (compuestos **34n-v**).



*Esquema 30. Productos de trans-hidroalquínulación de arilacetilenos 29 con (bromoetnil)benzeno (1a).*

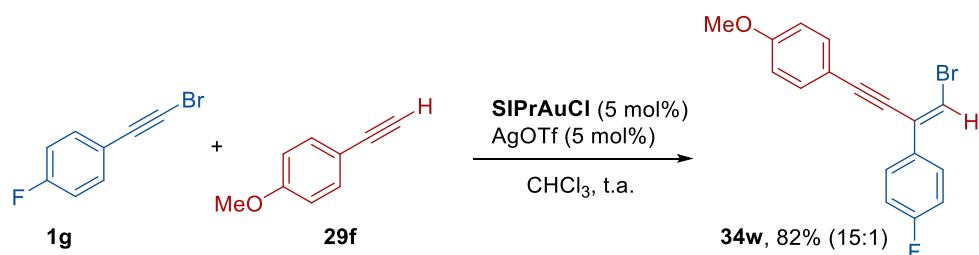




**Esquema 31.** Productos de *trans*-hidroalquilación de fenilacetileno (**29a**) con bromoalquinos aromáticos **1**.

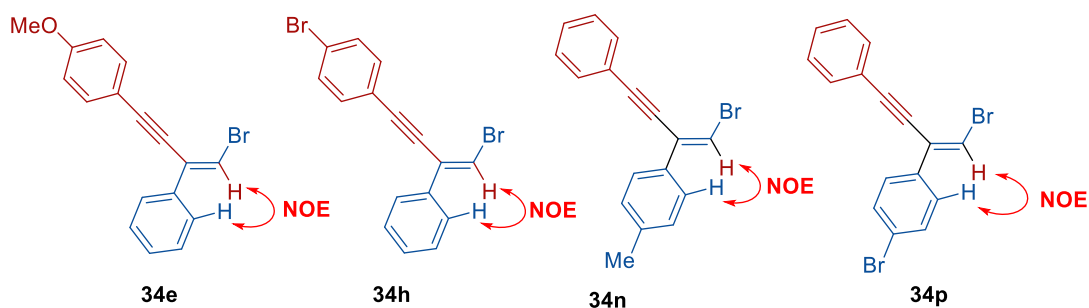
En todos los casos se observaron excelentes selectividades (>20:1) hacia los productos de hidroalquilación **34**; solo en los casos de los compuestos **34d**, **34e** y **34o** se observó el producto de bromoalquilación en pequeña proporción. Las reacciones pudieron llevarse a cabo empleando sustratos con sustituyentes en posiciones *orto*, *meta* y *para* en los anillos aromáticos, obteniéndose los productos correspondientes con rendimientos de buenos a excelentes en la mayoría de los casos. Solo los sustratos con sustituyentes en las posiciones *orto* dieron lugar a los productos de hidroalquilación con rendimientos moderados (compuestos **34j**, **34l** y **34r**).

La reacción es igualmente eficiente cuando se introducen modificaciones en ambos sustratos. Así, la reacción entre el 1-(bromoetil)-4-fluorobenceno y el 1-etinil-4-metoxibenceno permitió obtener el correspondiente producto de hidroalquilación **34w** con un rendimiento excelente (80%, 15:1, Esquema 32).



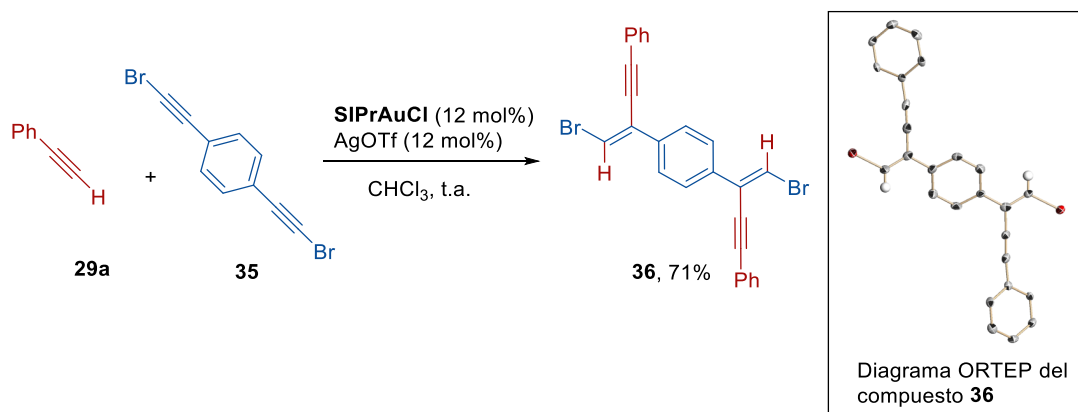
**Esquema 32.** Reacción entre el 1-(bromoetil)-4-fluorobenceno (**1g**) y el 1-etil-4-metoxibenceno (**29f**).

La realización de experimentos NOE en algunos de los nuevos compuestos sintetizados (**34e**, **34h**, **34n** y **34p**), permitió demostrar la formación de los productos de *trans*-hidroalquilación (Figura 12).



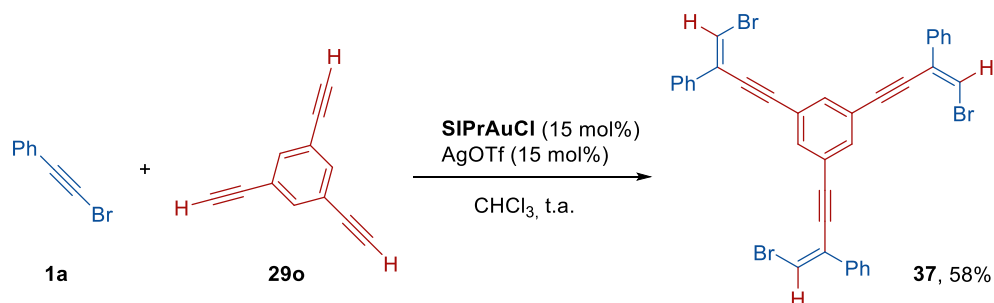
**Figura 12.** Experimentos NOE realizados para elucidar las estructuras de los productos de hidroalquilación.

Con objeto de demostrar la aplicabilidad de esta metodología, se llevaron a cabo ensayos de hidroalquilación de sistemas aromáticos di- o trisustituidos. Así, la reacción del 1,4-bis(bromoetil)benceno (**35**) con un exceso de fenilacetileno permitió aislar el producto deseado con un rendimiento del 71% (Esquema 33). La difusión lenta de hexano en una disolución saturada del compuesto **36** en dietiléter permitió obtener cristales adecuados para su análisis mediante difracción de Rayos X, lo que permitió confirmar la regio- y estereoselectividad asignada.



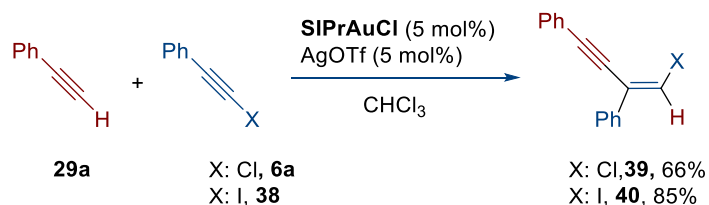
**Esquema 33.** Reacción de *trans*-hidroalquilación del 1,4-bis(bromoetnil)benzeno (**35**).

También fue posible llevar a cabo la reacción empleando 1,3,5-trietnilbenzeno como sustrato, en este caso añadiendo un exceso de (bromoetnil)benzeno. El correspondiente producto **37** se obtuvo con un rendimiento del 58% (Esquema 34).



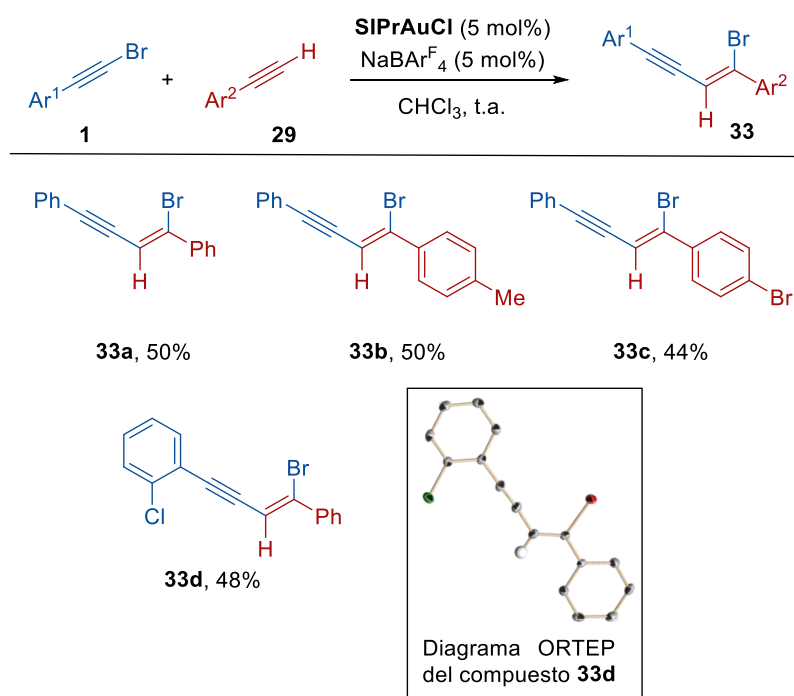
**Esquema 34.** Reacción de *trans*-hidroalquilación empleando 1,3,5-trietnilbenzeno.

La reacción de *trans*-hidroalquilación funciona bien no solo con el (bromoetnil)benzeno (**1a**), sino que tanto el (cloroetnil)benzeno (**6a**) como el (iodoetnil)benzeno (**38**) fueron capaces de reaccionar con el fenilacetileno dando lugar a los productos **39** y **40** con buenos resultados tanto en términos de rendimiento como de selectividad (Esquema 35). Este resultado refuerza notablemente la versatilidad sintética de la metodología.



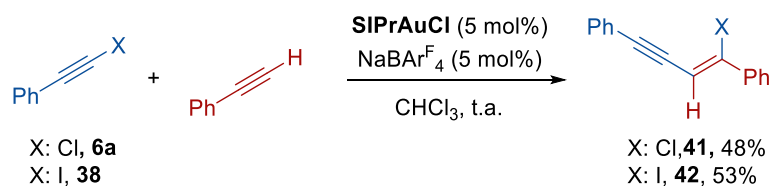
**Esquema 35.** Reacción de *trans*-hidroalquilación del (clorofenil)acetileno (**6a**) con (iodofenil)acetileno (**38**).

Como ya se ha comentado, estos resultados son particularmente interesantes al constituir el primer ejemplo de hidroalquilación de haloalquinos catalizada mediante complejos de oro (I). No obstante, con objeto de aplicar el concepto de catálisis divergente se llevaron a cabo una serie de experimentos empleando una selección de bromoalquinos aromáticos **1** y arilacetilenos **29** con el sistema catalítico SIPrAuCl/NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub>. En consonancia con lo observado en los experimentos preliminares, en estas condiciones se obtuvieron exclusivamente los productos de *cis*-bromoalquilación **33**, aunque con rendimientos moderados (Esquema 36). Además, el análisis mediante difracción de rayos X de la estructura del compuesto **33d** permitió asignar de manera inequívoca la regio- y estereoselectividad del proceso.



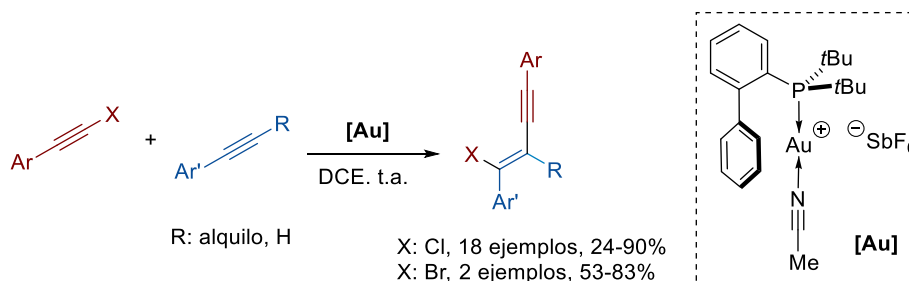
**Esquema 36.** Reacción de *cis*-bromoalquilación de arilacetilenos **29**.

De nuevo, la reacción funciona también con cloro y iodoalquinos con rendimientos similares (Esquema 37).



**Esquema 37.** Reacción de *cis*-haloalquilación empleando cloroetilbenceno y iodoetilbenceno.

Simultáneamente a la investigación desarrollada en esta Tesis Doctoral, Haberhauer y col. publicaron los resultados obtenidos en la reacción de *cis*-haloalquinilación de alquinos internos y terminales empleando complejos de oro (I) con un ligando JohnPhos (Esquema 38).<sup>85</sup>



Esquema 38. Reacción de haloalquinilación de alquinos catalizada por complejos de oro (I).

### 2.3.3. Estudio del mecanismo de reacción

Como ya se ha comentado anteriormente, son numerosos los estudios que indican que los contraaniones empleados en las transformaciones llevadas a cabo mediante catálisis de oro poseen un efecto muy importante en la reactividad.<sup>86,81</sup> Con objeto de racionalizar los resultados obtenidos en nuestras investigaciones, llevamos a cabo un exhaustivo estudio mecanístico.

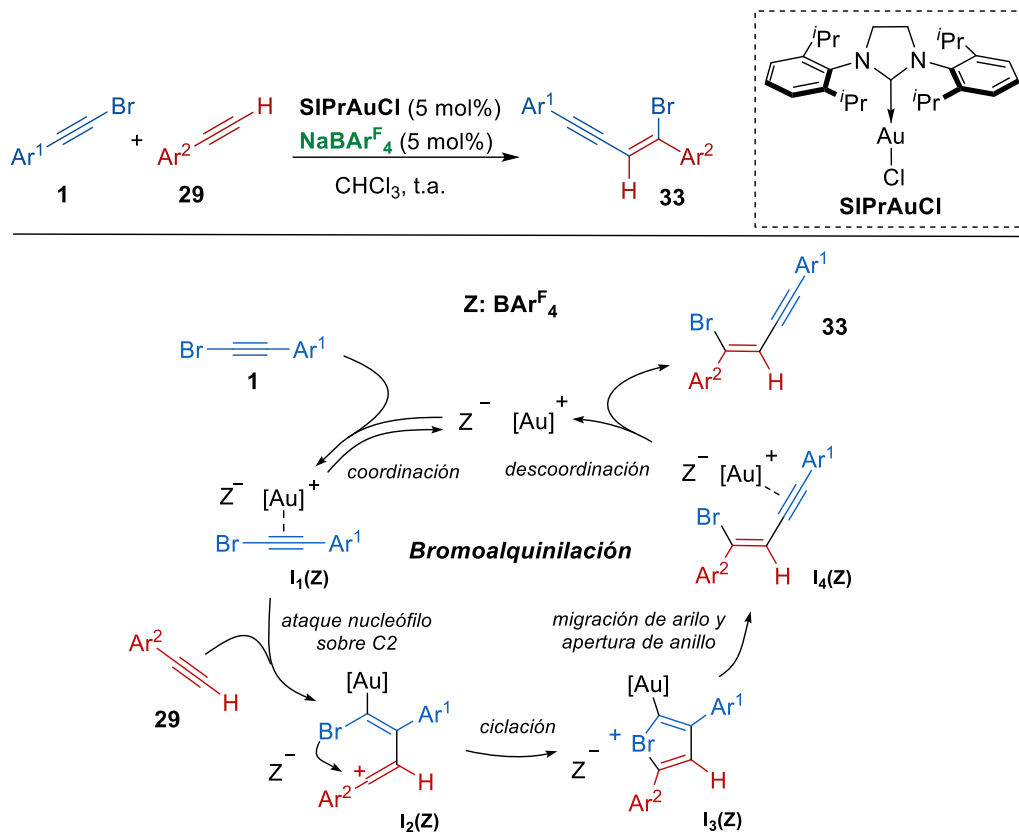
En el Esquema 39 se muestra un posible mecanismo para explicar la reacción de bromoalquinilación de arilacetilenos observada con el sistema catalítico  $\text{SiPrAu}^+ \text{BAR}^{\text{F}_4^-}$ , fuertemente ácido. En estas condiciones, proponemos que la reacción transcurre mediante el ataque del alquino terminal preferentemente sobre el carbono 2 del haloalquino activado  $[\text{I}_1(\text{Z})]$ , generando un catión vinílico intermedio  $\text{I}_2(\text{Z})$ .<sup>87</sup> Este catión vinílico resultante se transforma en un intermedio bromonio cíclico de cinco miembros  $[\text{I}_3(\text{Z})]$ , que mediante migración 1,2 del anillo aromático  $\text{Ar}^1$  y reapertura del ciclo genera el complejo de oro (I)  $\text{I}_4(\text{Z})$ . Por último, la descoordinación del centro metálico libera el producto de *cis*-bromoalquinilación (compuestos **33**) y regenera la especie catalítica. Esta propuesta

<sup>85</sup> a) Kreuzahler, M.; Haberhauer, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9433. b) Kreuzahler, M.; Haberhauer, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17739.

<sup>86</sup> a) Rocchigiani, L.; Jia, M.; Bandini, M.; Macchioni, A. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3911. b) Gatto, M.; Belanzoni, P.; Belpassi, L.; Biasiolo, L.; Del Zotto, A.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7363.

<sup>87</sup> Algunos ejemplos de catálisis homogénea de oro en los que se proponen intermedios vinil catiónicos: a) Tavakkolifard, S.; Sekine, K.; Reichert, L.; Ebrahimi, M.; Museridz, K.; Michel, E.; Rominger, F.; Babaahmadi, R.; Ariafard, A.; Yates, B. F.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12180. b) Weingand, V.; Wurm, T.; Vethacke, V.; Dietl, M. C.; Ehjeij, D.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Xie, J.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3725. c) Claus, V.; Schukin, M.; Harrer, S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Asiri, A. M.; Xie, J.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12966. d) Wurm, T.; Bucher, J.; Duckworth, S. B.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3364.

mecanística se apoya en experimentos de marcaje isotópico de  $^{14}\text{C}$  realizados por Echavarren y col.<sup>70</sup> en un contexto relacionado. Además, concuerda con los resultados obtenidos en estudios computacionales y experimentales llevados a cabo por Haberhauer y col. en la reacción de cloroalquilación de alquinos internos comentada previamente.<sup>85</sup>

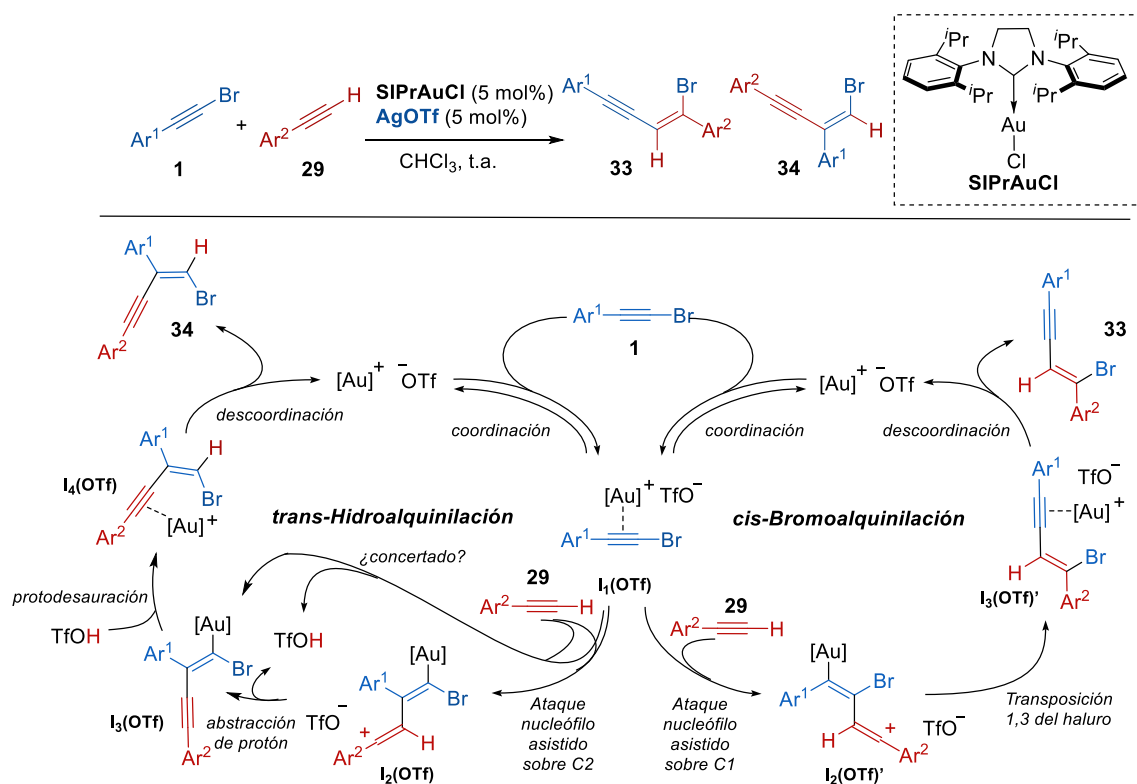


Esquema 39. Mecanismo propuesto para la reacción de *cis*-bromoalquilación de arilacetilenos.

Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un contraión con carácter básico, como  $-\text{OTf}$ , nos planteamos la posibilidad de que la desprotonación del protón ácido del alquino terminal en algún momento del ciclo catalítico pudiera jugar un papel determinante en el resultado de la reacción. Así, el mecanismo propuesto se detalla en la figura izquierda del Esquema 40. En primer lugar, la regioquímica observada en los productos **34** señalaría de nuevo hacia un ataque preferente del alquino terminal al carbono 2 del haloalquino activado  $[\text{I}_1(\text{OTf})]$  para generar un catión vinílico intermedio  $[\text{I}_2(\text{OTf})]$  altamente electrofílico. La presencia de aniones triflato básicos en el medio de reacción podría dar lugar a la desprotonación de este intermedio obteniendo un complejo de tipo enino  $\text{I}_3(\text{OTf})$ . El ácido triflico generado asistiría a la formación del intermedio  $\text{I}_4(\text{OTf})$ , que, tras liberar el producto **34**, regenera la especie catiónica catalíticamente activa. Alternativamente, el intermedio  $\text{I}_3(\text{OTf})$  podría obtenerse directamente desde la especie activada del haloalquino  $\text{I}_1(\text{OTf})$  en una etapa concertada en la que el enlace C–C se forma

a la vez que el enlace C–H se rompe, evitándose la formación del catión vinílico intermedio de alta energía.

Por otro lado, la presencia minoritaria de productos **33** detectada en algunos ensayos con este sistema catalítico podría explicarse, o bien mediante la ciclación de **I<sub>2</sub>(OTf)** para generar un intermedio bromonio de manera similar a la propuesta en el Esquema 39 anterior, o bien, atendiendo al mecanismo de *cis*-bromoalquilación en presencia de aniones triflato representado en la figura derecha del Esquema 40. En este mecanismo se propone el ataque preferente del alquino terminal sobre el carbono 1 del haloalquino activado **I<sub>1</sub>(OTf)**. El intermedio vinil catiónico formado **I<sub>2</sub>(OTf)'** sufriría una transposición 1,3 del haluro, para generar el complejo **I<sub>3</sub>(OTf)'**, que evolucionaría liberando los productos **33** y regenerando la especie catalíticamente activa.



**Esquema 40.** Mecanismos propuestos para la *trans*-hidroalquilación de haloalquinos (izquierda) y la *cis*-bromoalquilación de alquinos terminales (derecha) en presencia de aniones triflato.

La falta de reactividad observada al sustituir  $\text{OTf}^-$  por contraaniones más básicos como acetato o trifluoroacetato puede explicarse considerando el equilibrio de formación de la especie catalíticamente activa:



Este equilibrio podría encontrarse desplazado hacia la especie inactiva, lo que evitaría la existencia en el medio de una concentración suficiente del sustrato activado para que pueda transcurrir la reacción.

Como ya hemos comentado, el mecanismo de *cis*-haloalquinilación de alquinos había sido estudiado en paralelo por otros dos grupos de investigación.<sup>85,70</sup> Sin embargo, la falta total de antecedentes en la reacción de *trans*-hidroalquinilación de haloalquinos, hizo que se dedicara un esfuerzo importante en esta Tesis Doctoral a encontrar datos, tanto empíricos como computacionales, que nos permitieran apoyar el mecanismo propuesto.

### 2.3.4. Estudios experimentales: cinética y efectos isotópicos

El mecanismo propuesto en el Esquema 39 para la reacción de *cis*-bromoalquinilación de alquinos terminales empleando el sistema catalítico SIPrAuCl/NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub>, no implica etapas de formación o rotura de enlaces C-H (ni siquiera la etapa de protodesaturación, muy común en los procesos catalizados por oro).<sup>88</sup> En consecuencia, no debería observarse efecto cinético isotópico (KIE) cuando se llevara a cabo la reacción empleando reactivos deuterados. En cambio, para el proceso de *trans*-hidroalquinilación de bromoalquinos propuesto en el Esquema 40 sí se podrían diseñar experimentos con reactivos deuterados de los que se podría extraer información muy valiosa relativa al mecanismo de la reacción.<sup>89</sup>

Para ello, se preparó la especie monodeuterada de fenilacetileno y se analizaron dos reacciones paralelas entre el (bromoetnil)benceno **1a** y fenilacetileno **29a** por un lado y fenilacetileno monodeuterado **29a-D** por otro, lo que permitió determinar un KIE primario ( $K_H/K_D = 2.4$ ) cuando la reacción se llevó a cabo con el sistema catalítico SIPrAuCl/AgOTf en las condiciones optimizadas (Esquema 41). Este resultado indica que la formación del enlace C-C no puede estar involucrado en la etapa determinante de velocidad del ciclo catalítico en un mecanismo por etapas a través de la especie **I<sub>2</sub>(OTf)**, que se forma sin necesidad de romper o formar enlaces C-H/D. Además, la realización de estos experimentos permitió determinar una cinética de orden cero para estos procesos, lo que señala al intermedio **I<sub>3</sub>(OTf)** como el estado de reposo del ciclo catalítico (“resting state”)<sup>90</sup> y, por lo tanto, a la etapa de protodesaturación como el paso determinante de la velocidad.

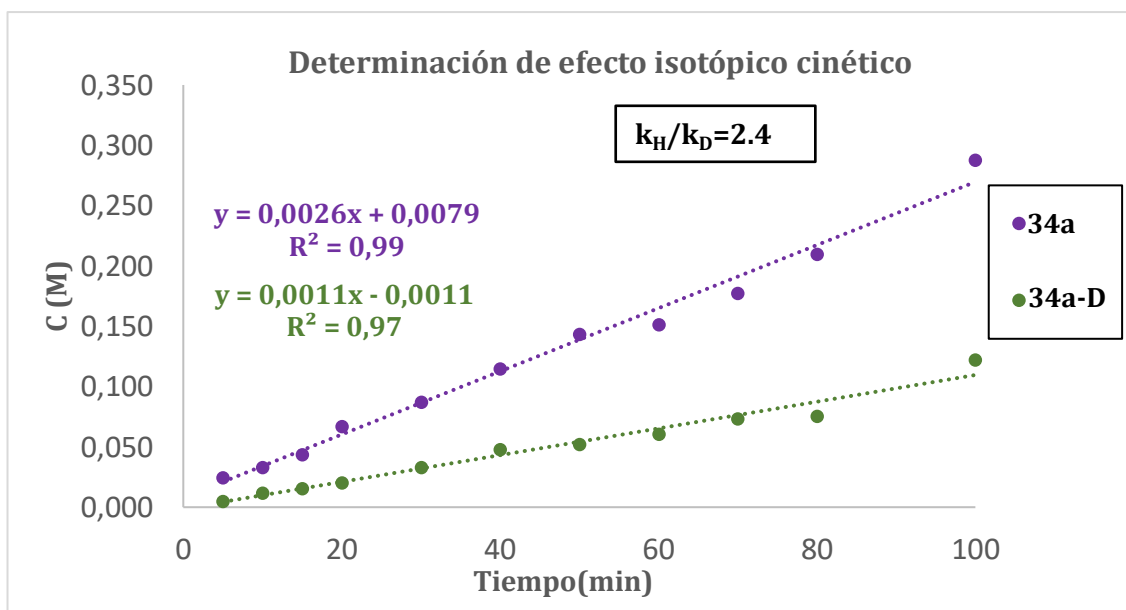
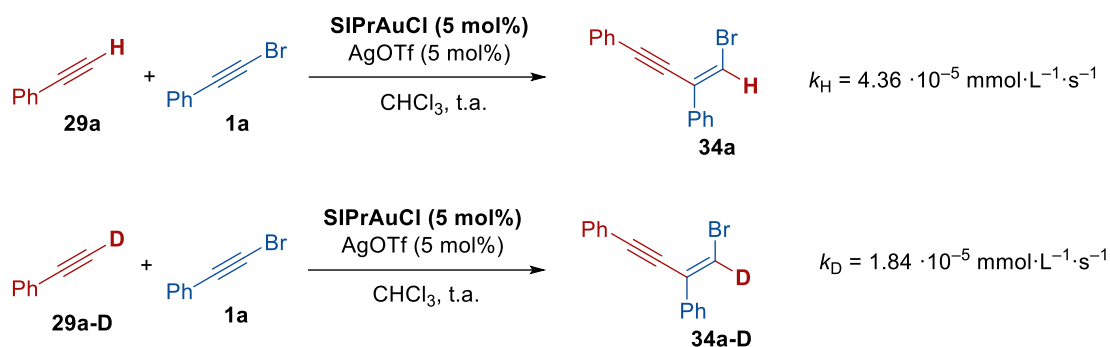
---

<sup>88</sup> Wang, W; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697.

<sup>89</sup> Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.

<sup>90</sup> Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10852.





*Esquema 41. Determinación del KIE mediante un experimento no competitivo y de la cinética de la reacción.*

Por otro lado, las evidencias experimentales observadas a lo largo de la optimización del proceso también apuntan hacia la etapa de protodesauración como la determinante de velocidad. En primer lugar, la reactividad del sistema es menor en disolventes húmedos, lo que puede traducirse en una mayor barrera de activación para la etapa de protodesauración debido a la solvatación de los protones del medio por moléculas de agua.<sup>91</sup> En segundo lugar, el proceso de hidroalquilación se ve favorecido por ligandos fuertemente donadores  $\sigma$ , que es, de nuevo, característico de reacciones donde la etapa de protodesauración es la determinante de la velocidad.<sup>88,91</sup>

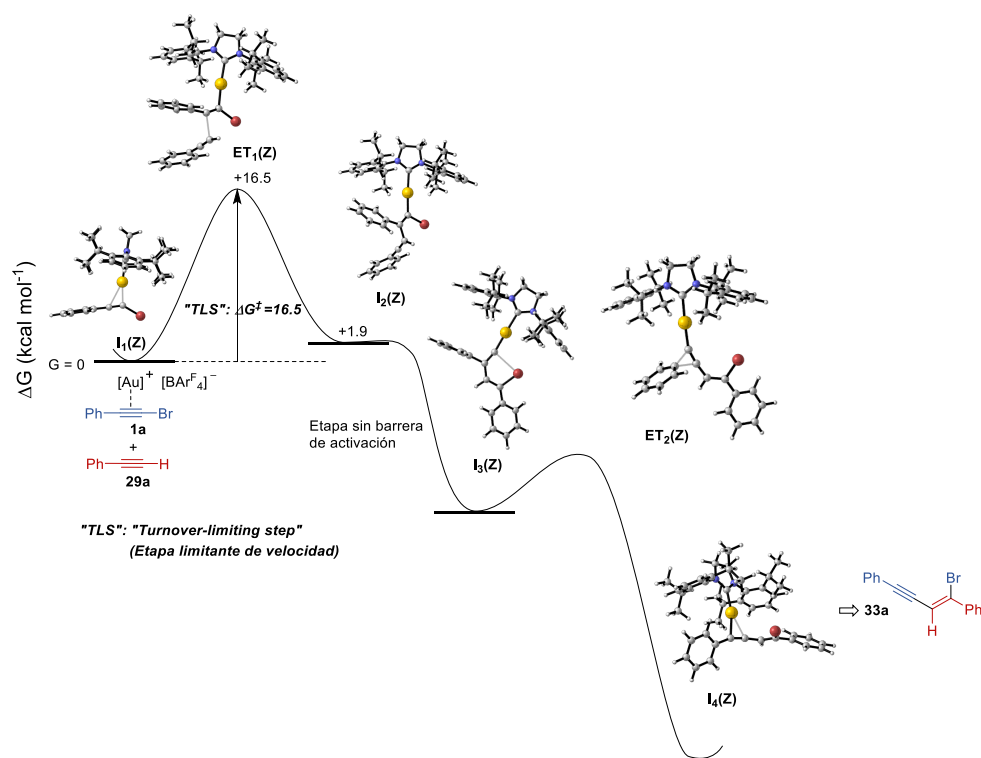
### 2.3.5. Estudios computacionales

Las hipótesis extraídas de las observaciones experimentales acerca de los mecanismos de los procesos de *cis*-bromoalquilación y *trans*-hidroalquilación han sido

<sup>91</sup> Babaahmadi, R.; Ghanbari, P.; Rajabi, N. A.; Hashmi, A. S. K.; Yates, B. F.; Ariaifard, A. *Organometallics* **2015**, *34*, 3186.

apoyadas por cálculos teóricos<sup>92</sup> realizados en colaboración con el Dr. Enrique Gómez-Bengoá, de la Universidad del País Vasco.<sup>93</sup> Como reacción modelo se eligió la reacción entre el (bromoetnil)benceno (**1a**) y el fenilacetileno (**29a**) empleando el precatalizador SIPrAuCl.

En primer lugar, cuando se emplea un contraión no básico y poco coordinante, como es el caso de  $[\text{BAr}^{\text{F}}_4]^-$ , los cálculos indican una preferencia por la reacción de *cis*-bromoalquinilación, que conduce al compuesto **33a**. Se calcularon los diferentes intermedios de reacción propuestos en el Esquema 39  $[\text{I}_1(\text{Z})$  a  $\text{I}_4(\text{Z})$ ], así como los correspondientes estados de transición (Figura 13), y los resultados concuerdan con los resultados experimentales observados en nuestra investigación, así como con los cálculos para el proceso de cloroalquinilación de alquinos aromáticos internos recientemente publicados por Haberhauer y col.<sup>85</sup>



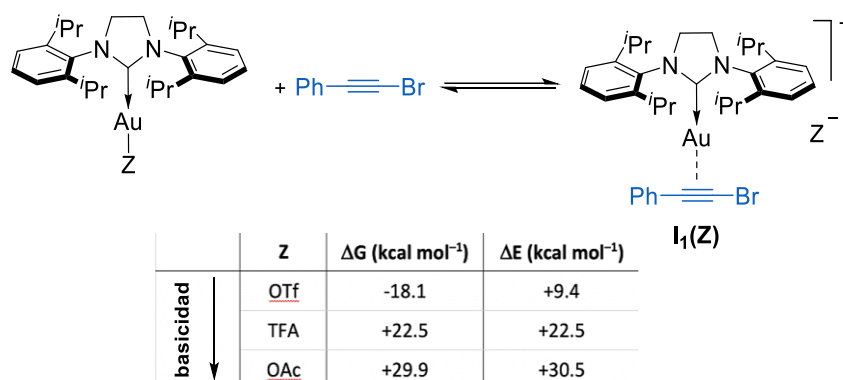
**Figura 13.** Perfil de energía libre para la reacción de **1a** con el fenilacetileno (**29a**) catalizada por oro (**I**) usando  $[\text{BAr}^{\text{F}}_4]^-$  como contraión.

En cuanto al proceso de *trans*-hidroalquinilación, el estudio mecanístico comenzó por el análisis del equilibrio para el intercambio del ligando sobre el centro metálico, necesario para iniciar el ciclo catalítico (Esquema 42). Cuando se emplea un contraión

<sup>92</sup> a) Faza, O. N.; Lopez, C. S. *Top. Curr. Chem.* **2014**, 357, 213. b) Pyykko, P. *Angew Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4412. c) Pyykko, P. *Inorganica Chim. Acta* **2005**, 358, 4113. d) Pyykko, P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1967.

<sup>93</sup> Cálculos realizados al nivel teórico M06/def2tzvpp//B3LYP/6-31G(d,p) (Au,SDD) (IEF-PCM, diclorometano) usando el software Gaussian 16.

ligeramente básico, como el triflato, se observó que la coordinación del (bromoetil)benzeno (**1a**) para formar el intermedio **I<sub>1</sub>(Z)** era exergónica, liberándose 18.1 kcal·mol<sup>-1</sup>, mientras que el mismo proceso para aniones más básicos, como trifluoroacetato o acetato, era endergónica (22.5 kcal·mol<sup>-1</sup> y 29.9 kcal·mol<sup>-1</sup>, respectivamente). Esta diferencia energética podría explicar la falta de reactividad observada cuando se lleva a cabo la transformación en presencia de TFA o AcO, aunque también hay que considerar la posibilidad de que los ácidos generados (ácido trifluoroacético o acético) no sean lo suficientemente fuertes para facilitar la etapa de protodesauración, que como se ha discutido, es la limitante de la velocidad.

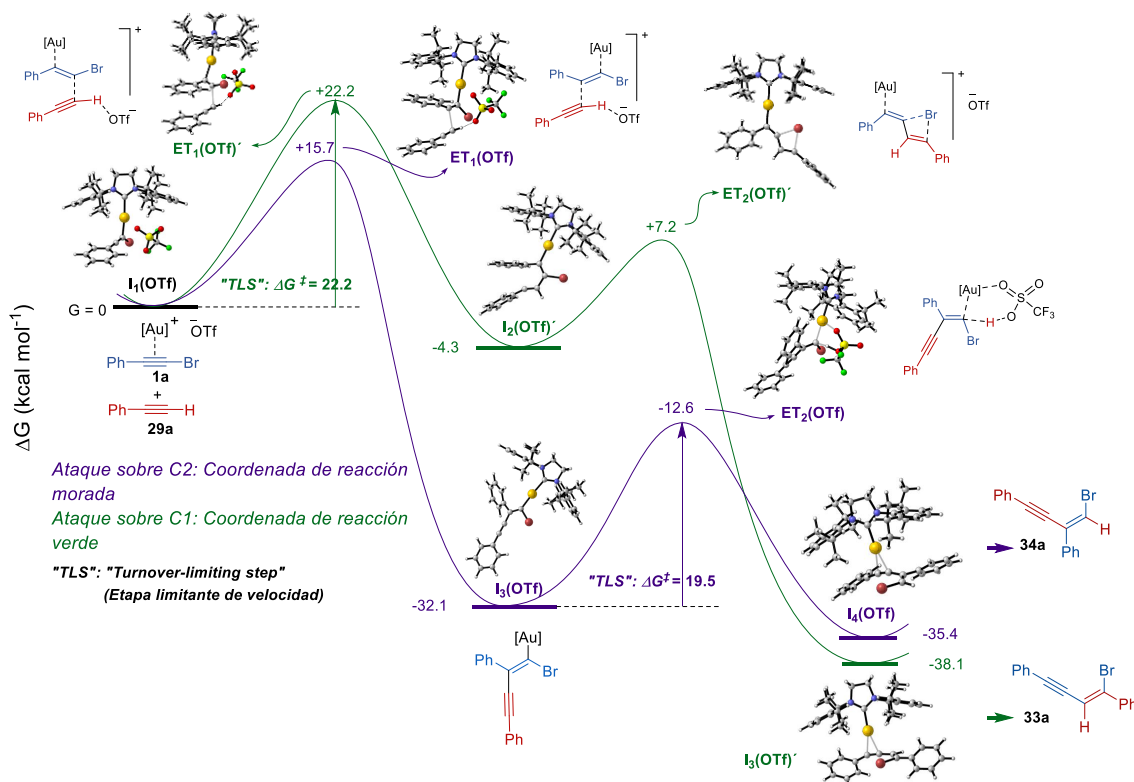


Esquema 42. Análisis computacional para el equilibrio de intercambio de ligandos.

Los cálculos y las evidencias experimentales presentados anteriormente dejan clara la importante función que desempeñan los aniones triflato en la reacción de *trans*-hidroalquilación. Con <sup>-</sup>OTf como contraanión se observa que el mecanismo preferente es distinto al de *cis*-bromoalquilación con [BAR<sup>F</sup><sub>4</sub>]<sup>-</sup> (Figura 13). La barrera energética para el ataque inicial sobre el carbono 2 es más baja (15.7 kcal·mol<sup>-1</sup> frente a 16.5 kcal·mol<sup>-1</sup> con BAR<sup>F</sup><sub>4</sub>), pero en este caso el estado de transición **ET<sub>1</sub>(OTf)** (coordenada de reacción morada, Figura 14), que presenta un enlace de hidrógeno, desprotona espontáneamente y da lugar a la formación del complejo neutro **I<sub>3</sub>(OTf)** liberando ácido triflórico. Conviene destacar que todos los intentos realizados para localizar el hipotético catión vinílico intermedio [**I<sub>2</sub>(OTf)** en el Esquema 40] fueron infructuosos, lo que apoya la hipótesis del proceso concertado que transformaría **I<sub>1</sub>(OTf)** en **I<sub>3</sub>(OTf)**. Finalmente, en concordancia con las evidencias experimentales, la etapa de protodesauración se muestra como la etapa limitante de velocidad con una energía de activación de 19.5 kcal·mol<sup>-1</sup>, dando lugar a la formación del producto de *trans*-hidroalquilación **34a** a través del intermedio **I<sub>4</sub>(OTf)**.

También se calculó el mecanismo alternativo propuesto en el Esquema 40 para la reacción de *cis*-bromoalquilación en presencia de triflato. Este mecanismo involucra el ataque sobre el carbono 1 del intermedio **I<sub>1</sub>(OTf)** (coordenada de reacción verde, Figura 14). Sin embargo, este ataque nucleofílico a través del estado de transición **ET<sub>1</sub>(OTf)**'

conlleva una mayor energía de activación (22.2 kcal·mol<sup>-1</sup>), siendo esta etapa la determinante de velocidad para este proceso. El catión vinílico intermedio **I**<sub>2</sub>(OTf)' sufrirá una transposición 1,3 del átomo de bromo relativamente rápida, que generaría el producto **33a** a través del intermedio **I**<sub>3</sub>(OTf)'.

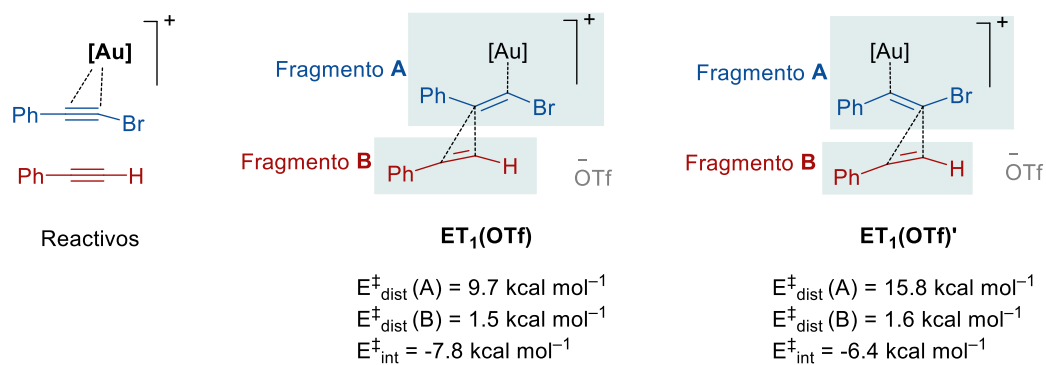


**Figura 14.** Perfiles de energía libre para las reacciones de **1a** con fenilacetileno (**29a**) catalizadas por complejos de oro (I) con OTf como contraanión.

Los cálculos realizados muestran la gran diferencia energética entre los estados de transición **ET**<sub>1</sub>(OTf) (ataque sobre el carbono 2) y **ET**<sub>1</sub>(OTf)' (ataque sobre el carbono 1), lo que explica el ataque preferente sobre C2 observado habitualmente en las reacciones de adición a haloalquinos catalizadas mediante complejos de oro (I). Para poder dar explicación a este fenómeno se realizó un análisis de la energía de distorsión/interacción en el proceso de formación del nuevo enlace C–C, separando cada estado de transición en dos fragmentos (Fragmentos **A** y **B**, Figura 15).<sup>94</sup> Este análisis reveló que el fragmento **B**, perteneciente al alquino terminal, solo se ve ligeramente distorsionado y, además, de manera similar en ambos estados de transición (1.5 kcal·mol<sup>-1</sup> y 1.6 kcal·mol<sup>-1</sup> respectivamente). Por el contrario, el fragmento **A** sufre una deformación mayor, y hay una diferencia significativa entre ambos estados de transición (9.7 kcal·mol<sup>-1</sup> frente a 15.8 kcal·mol<sup>-1</sup> para **ET**<sub>1</sub>(OTf) y **ET**<sub>1</sub>(OTf)', respectivamente), ya que el átomo de Au debe desplazarse desde la posición terminal hasta el átomo de carbono interno del triple enlace

<sup>94</sup> Bickelhaupt, F. M.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10070.

en el caso de  $ET_1(OTf)'$ . La energía de interacción estabilizante es bastante parecida en ambos casos, aunque ligeramente superior para  $ET_1(OTf)$  ( $-7.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) que para  $ET_1(OTf)'$  ( $-6.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), lo que favorece aún más el ataque sobre C2.



**Figura 15.** Análisis de las energías de distorsión/interacción para  $ET_1(OTf)$  y  $ET_1(OTf)'$ .

Todos estos cálculos apoyan la hipótesis inicial, explicando la preferencia del ataque sobre el carbono 2 del haloalquino y el efecto tan acusado del contraanión en esta reacción. Además, estos resultados están en consonancia con los experimentos cinéticos realizados que apoyan la hipótesis de que la protodesaturación sea el paso limitante de la velocidad.

### Capítulo 3: Hidrazonas como nucleófilos en catálisis de oro

Los resultados presentados en el capítulo anterior ponen de manifiesto una vez más la excelente actividad que presentan los complejos de oro (I) para la activación electrofílica de triples enlaces y su reacción con especies nucleofílicas como alquenos y alquinos. Por ello, a continuación, nos planteamos avanzar en el estudio de la activación catalítica de sistemas insaturados para su reacción con otros nucleófilos  $\pi$  neutros.

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una línea de investigación encaminada a explorar las aplicaciones de hidrazonas en síntesis, explotando su carácter nucleófilo. Aunque son numerosos los ejemplos descritos en la bibliografía en los que las hidrazonas se comportan como sustratos nucleofílicos, su empleo en catálisis metálica es todavía limitado. En este capítulo de la Tesis Doctoral evaluaremos su idoneidad como potenciales nucleófilos en su reacción con sistemas insaturados activados electrofílicamente mediante el empleo de complejos catiónicos de oro (I).

#### 3.1. Reactividad de hidrazonas. Antecedentes

En las últimas décadas, las hidrazonas han demostrado ser reactivos muy versátiles en el campo de la síntesis orgánica, empleándose para la preparación de compuestos polifuncionales con un alto valor añadido.<sup>95</sup> Además, estos compuestos son relativamente estables y pueden prepararse de manera muy sencilla mediante reacciones de condensación entre hidracinas y compuestos carbonílicos, lo que permite obtener familias de compuestos con una enorme variabilidad estructural.

El esqueleto central (N-N=C) otorga a las hidrazonas una reactividad ambifílica que puede ser modificada en función de la naturaleza de los otros sustratos con los que reaccionan (nucleófilos o electrófilos), del modo de activación de los diferentes catalizadores empleados, de las condiciones de reacción y, lo que resulta aún más interesante, del diseño estructural de la propia hidrazona (Figura 16, R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>).<sup>96</sup> En consecuencia, se ha estudiado el comportamiento de distintos tipos de hidrazonas en procesos de formación de enlaces C-N y C-C. Las hidrazonas *N*-monosustituidas (tipo A en la Figura 16) presentan una reactividad ambidente, pudiendo actuar como nucleófilos a través tanto del átomo de C azometínico como del N amínico. Los trabajos realizados por Baldwin y col.<sup>97</sup> demostraron que un diseño apropiado de estas estructuras permite un

---

<sup>95</sup> Lazny, R.; Nodzevska, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386.

<sup>96</sup> Retamosa, M. G.; Matador, E.; Monge, D.; Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13430.

<sup>97</sup> a) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Newington, I. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 176. b) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Bottaro, J. C.; Kolhe, J. N.; Perry, M. W. D.; Jain, A. U. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4223.

control de la selectividad de este ataque, de tal forma que las hidrazonas que presentan gran congestión estérica en torno al átomo de nitrógeno son susceptibles de actuar en procesos nucleofílicos de formación de enlaces C–C. Por otro lado, las *N,N*-dialquilhidrazonas (Tipo B en la Figura 16) presentan un carácter ambifílico en el C azometínico,<sup>98</sup> lo que les permite reaccionar tanto con nucleófilos (reactividad tipo imina)<sup>99</sup> como con electrófilos (reactividad tipo aza-enamina).<sup>100</sup> La importancia de los grupos funcionales presentes en la estructura en el control de la reactividad de estos compuestos es aún más llamativo en las hidrazonas Tipo C (Figura 16). En este caso, las *N*-acilhidrazonas (X=C) exhiben un comportamiento electrofílico propio de iminas,<sup>101</sup> mientras que las *N*-sulfonilhidrazonas (X=S) pueden actuar como nucleófilos a través de su átomo de N amínico.<sup>96</sup>

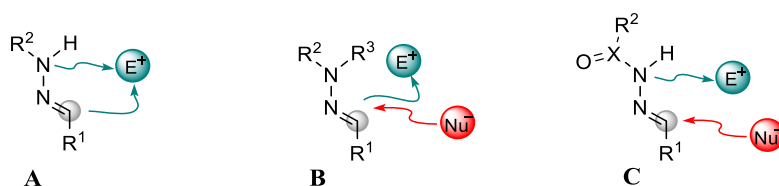


Figura 16. Reactividad múltiple que pueden presentar las hidrazonas.

Por otro lado, las características estructurales de las hidrazonas les confieren la capacidad para aceptar o donar enlaces de hidrógeno que permiten modular la reactividad de estos sistemas. Estas cualidades hacen que estos compuestos sean unos sustratos muy interesantes para ser empleados en organocatálisis enantioselectiva, campo en el que su comportamiento ha sido ya ampliamente estudiado.<sup>95,96</sup> El carácter nucleófilo de las hidrazonas en organocatálisis ha sido el más explorado hasta la fecha, comportándose estos compuestos como 2-azaenaminas en reacciones con electrófilos. A principios del siglo XXI Dixon y col.<sup>102</sup> y posteriormente Maruoka y col.<sup>103</sup> describieron los dos primeros ejemplos de ataques nucleofílicos de *N,N*-dialquilhidrazonas a *N*-Boc iminas empleando derivados de binaftol y ácidos dicarboxílicos con quiralidad axial como organocatalizadores, obteniéndose en ambos casos buenos resultados en términos de reactividad y enantioselectividad. Paralelamente a estas investigaciones, Jørgensen y col. describieron el ataque nucleofílico del nitrógeno amínico de hidrazonas *N*-monosustituidas poco impedidas a enonas cíclicas y acíclicas catalizado por alcaloides con excelentes

<sup>98</sup> Enders, D.; Díez, E.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Muñoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6329.

<sup>99</sup> Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.

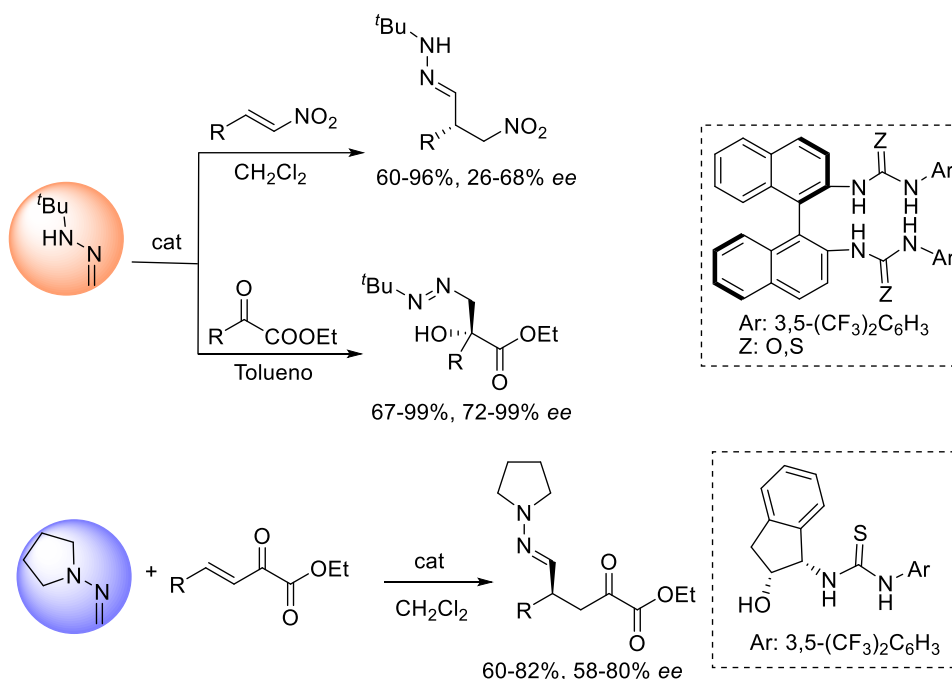
<sup>100</sup> a) Lassaletta, J. M.; Fernández, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3691. b) Lassaletta, J. M.; Fernández, R.; Gasch, C.; Vázquez, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9143. c) Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Synthesis* **1996**, 627.

<sup>101</sup> a) Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5176. b) Friestad, G. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157.

<sup>102</sup> Dixon, D. J.; Tillman, A. L. *Synlett* **2005**, *17*, 2635.

<sup>103</sup> Hashimoto, T.; Hirose, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7556.

rendimientos y buena enantioselectividad.<sup>104</sup> A raíz de estos trabajos se desarrollaron otras importantes contribuciones empleando distintos electrófilos. Entre ellas, cabe destacar los esfuerzos realizados por nuestro grupo de investigación en la activación nucleófila de hidrazonas *N*-monosustituidas y *N,N*-disustituidas empleando derivados de ureas y tioureas quirales en adiciones a sistemas conjugados<sup>105</sup> y adiciones tipo 1,2 a compuestos carbonílicos<sup>106</sup> (Esquema 43).



**Esquema 43** .Ejemplos de activación nucleófila de *N*-monoalquilhidrazonas (en naranja) y *N,N*-dialquilhidrazonas (en azul) mediante organocatálisis.

En contraposición a la amplia gama de aplicaciones de hidrazonas en organocatálisis, las transformaciones de estos compuestos en reacciones catalizadas mediante complejos metálicos son mucho más limitadas. La principal razón de esta escasez de trabajos con hidrazonas dentro del campo de catálisis organometálica es la tendencia de estos compuestos a formar complejos mediante interacción de los átomos de nitrógeno con ácidos de Lewis, ocasionando procesos secundarios de dimerización o descomposición, lo que conlleva una desactivación de los catalizadores.<sup>107</sup> La primera transformación de

<sup>104</sup> Perdicchia, D.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *13*, 3565.

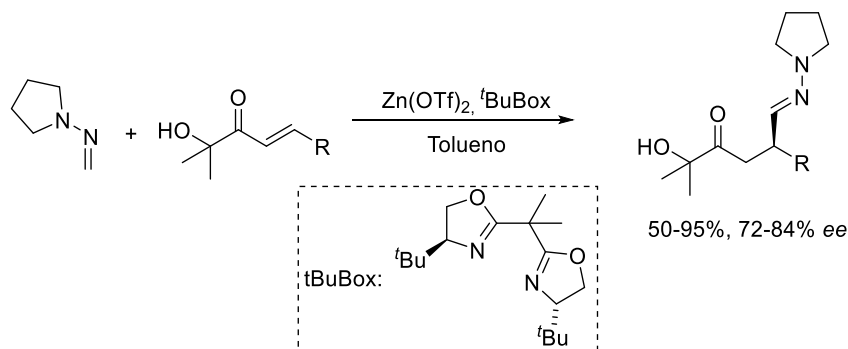
<sup>105</sup> a) Herrera, R. P.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3303. b) Monge, D.; Daza, S.; Bernal, P.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 326. c) Matador, E.; Iglesias-Sigüenza, J.; Monge, D.; Merino, P.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5096.

<sup>106</sup> a) Crespo-Peña, A.; Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12912. b) Monge, D.; Crespo-Peña, A. M.; Martín-Zamora, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8421. c) Serrano, I.; Monge, D.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4077.

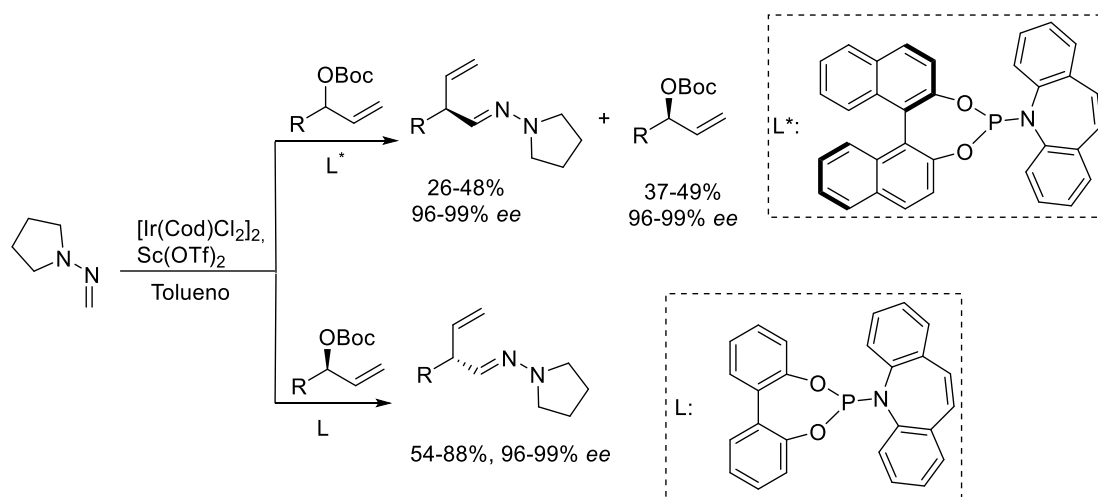
<sup>107</sup> Algunos ejemplos: a) Mukaiyama, T.; Akamatsu, H.; Han, J. S. *Chem. Lett.* **1990**, 889. b) Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Pareja, C.; Alcarazo, M.; Martín, J.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2001**, 1158.



hidrazonas empleando compuestos organometálicos como catalizadores fue descrita en 1998 por Kobayashi.<sup>108</sup> En este trabajo los autores consiguieron excelentes resultados en la activación electrófila de *N*-acilhidrazonas empleando cantidades catalíticas de Sc(OTf)<sub>3</sub>. Posteriormente, en 2004, el mismo grupo desarrolló la cicloadición [3+2] entre *N*-acilhidrazonas y olefinas catalizada por complejos quirales de Zr.<sup>109</sup> Esta metodología permite aislar los productos deseados con buenos rendimientos y enantioselectividades, aunque está limitada a alquenos que presenten en sus estructuras heteroátomos con pares de electrones libres directamente enlazados al doble enlace. En cuanto a las *N,N*-dialquilhidrazonas, cabe destacar los estudios realizados por nuestro grupo de investigación en la adición conjugada de la *N*-metilaminopirrolidina a  $\alpha$ -hidroxienonas empleando complejos quirales de Zn<sup>110</sup> (Esquema 44) y los Carreira y col. en las sustituciones alílicas asimétricas catalizadas mediante complejos de Ir<sup>111</sup> (Esquema 45).



**Esquema 44.** Adición conjugada enantioselectiva de *N,N*-dialquilhidrazonas a  $\alpha$ -hidroxienonas.



**Esquema 45.** Sustitución alílica asimétrica de *N,N*-dialquilhidrazonas catalizada mediante complejos de Ir.

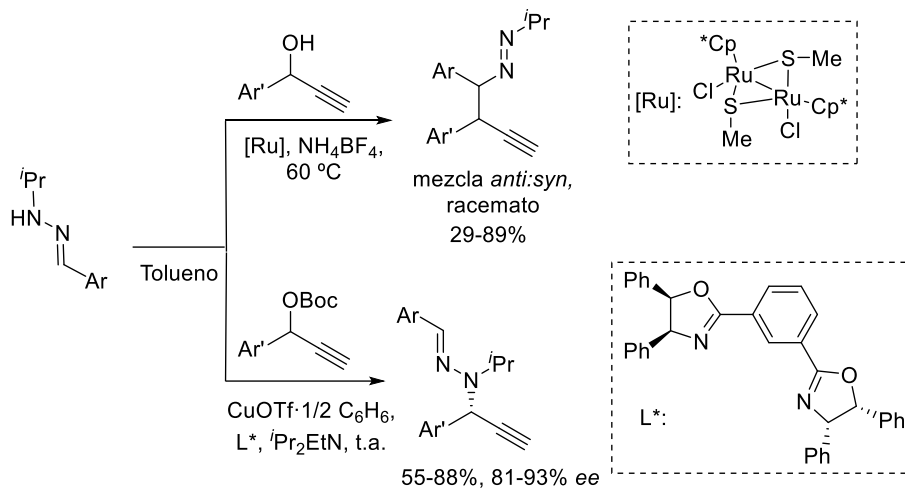
<sup>108</sup> Oyamada, H.; Kobayashi, S. *Synlett* **1998**, 249.

<sup>109</sup> Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279.

<sup>110</sup> Monge, D.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J.; Alcarazo, M.; Álvarez, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2867.

<sup>111</sup> Breitler, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5296.

Muy recientemente, Nishibayashi y Sakata han descrito la sustitución nucleofílica propargílica catalizada mediante complejos organometálicos empleando *N*-monoalquilhidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos (Esquema 46).<sup>112</sup> En esta investigación se confirma el carácter de nucleofílico ambidente de las hidrazonas, que puede ser perfectamente controlado por el sistema catalítico empleado. En concreto, se demuestra que las *N*-monoalquilhidrazonas en esta reacción se comportan como nucleófilos a través de su carbono azometínico cuando se emplean catalizadores de Ru, mientras que, en presencia de complejos de Cu, la reactividad nucleofílica tiene lugar a través del N amínico.

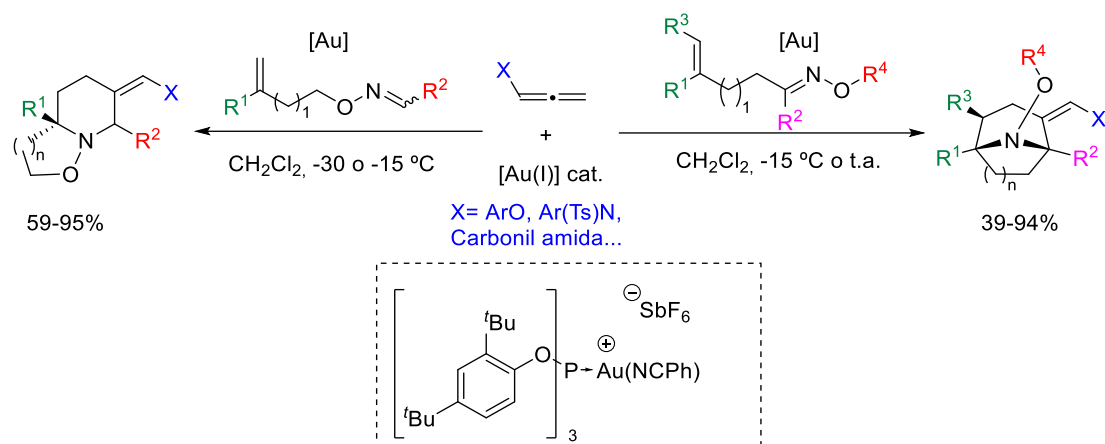


**Esquema 46.** Reacciones de sustitución nucleofílica de alcoholes propargílicos con hidrazonas. Efecto del complejo metálico.

Por otra parte, resulta muy significativa la escasez de ejemplos de aplicaciones de reactivos nitrogenados en catálisis homogénea empleando complejos de oro. Aunque los complejos de oro (I) muestran un fuerte carácter carbofílico, también presentan afinidad por bases de Lewis relativamente duras, como aminas e iminas, lo que permite que se puedan generar fuertes enlaces N–Au que pueden dificultar las transformaciones deseadas por desactivación del catalizador. En relación con este fenómeno de inhibición, es significativa la contribución reciente de Mascareñas y col. en la que proponen el empleo de derivados de tipo oxima para compensar la falta de reactividad observada con las iminas análogas. Los autores indican que la menor basicidad de Lewis del átomo de nitrógeno en la oxima podría generar enlaces N–Au más lábiles y, por tanto, favorecer la actividad catalítica de los complejos de oro (I). Efectivamente, la reacción de alenamidas con alqueniil oximas permitió la obtención con éxito de derivados de piperidina mediante reacciones de anelación intermoleculares (Esquema 47).<sup>113</sup>

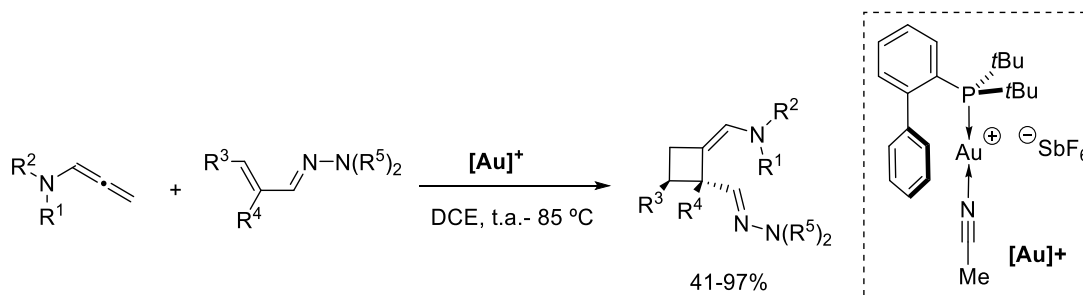
<sup>112</sup> Liu, S.; Tanabe, Y.; Kuriyama, S.; Sakata, K.; Nishibayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15650.

<sup>113</sup> Marcote, D. C.; Varela, I.; Fernández-Casado, J.; Mascareñas, J. L.; López, F. J. *Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16821.



**Esquema 47.** Reacción de anelación de oximas catalizada mediante complejos de oro (I).

En 2014, el mismo grupo de investigación publicó el único ejemplo descrito hasta la fecha de catálisis homogénea de oro (I) empleando *N,N*-dialquilhidrazonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como reactivos de partida (Esquema 48). En este trabajo se muestra cómo este tipo de hidrazonas pueden ser excelentes sustratos en las reacciones de cicloadición [2+2] con alenamidas, obteniéndose los ciclobutenos correspondientes con una excelente regio y diastereoselectividad.<sup>114</sup> Aunque este trabajo demuestra la compatibilidad de hidrazonas *N,N*-dialquilsustituidas con la catálisis homogénea de oro (I), conviene destacar que en esta aplicación no se observa la reactividad nucleófila típica de esta familia de compuestos a través del carbono azometínico<sup>96</sup> comentada anteriormente. Por el contrario, las hidrazonas se comportan como aza-enaminas vinílogas, manteniendo el grupo funcional hidrazona inalterado tras la reacción.



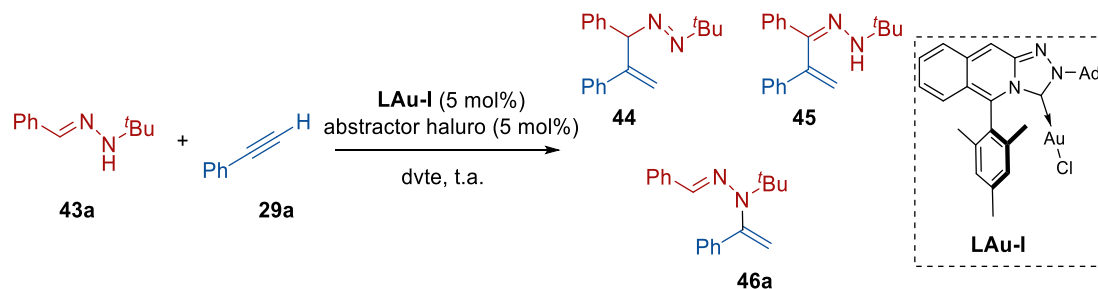
**Esquema 48.** Cicloadición [2+2] entre alenamidas e hidrazonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Teniendo en cuenta la escasez de antecedentes en el empleo de hidrazonas como sustratos en reacciones catalizadas por complejos de oro (I), resulta de interés abordar en este capítulo de la Tesis Doctoral el estudio de su comportamiento como nucleófilos en reacciones con sistemas insaturados activados electrofílicamente.

<sup>114</sup> Bernal-Albert, P.; Faustino, H.; Gimeno, A.; Asensio, G.; Mascareñas, J. L.; López, F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6196.

### 3.2. Optimización de las condiciones de reacción en el sistema modelo

Para iniciar este estudio se eligió como sistema modelo la reacción entre la *N*-*tert*-butilhidrazona derivada del benzaldehído **43a** y el fenilacetileno (**29a**). Para este caso, se esperaba que el empleo de una hidrazona con un sustituyente voluminoso en el nitrógeno amínico favoreciera la reactividad nucleofílica del carbono azometínico (que conduciría a los compuestos **44** o **45**, Esquema 49) frente a la del N amínico (compuesto **46a**). La regioselectividad en la adición al triple enlace es también un aspecto a analizar.



Esquema 49. Reacción modelo entre alquinos y la *N*-*tert*-butilhidrazona del benzaldehído.

Los primeros ensayos se llevaron a cabo empleando  $\text{CHCl}_3$  como disolvente y  $\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$  como agente abstractor de haluro, por ser las condiciones más habituales en los ensayos descritos en el capítulo anterior de esta Tesis Doctoral. Inicialmente se estudió la actividad del complejo de oro (I) **LAu-I**, desarrollado en nuestro grupo de investigación. En este caso solo se observó descomposición de la hidrazona de partida y no fue posible aislar ningún producto (Tabla 8, Entrada 1). El empleo de 1,2-dicloroetano como disolvente permitió aislar un producto cuya estructura, tras un análisis exhaustivo de sus espectros de RMN (mono y bidimensionales), se asignó al producto de la inserción del N-H en el triple enlace del alquino de partida (compuesto **46a**), confirmando el mayor carácter nucleofílico del N amínico de la hidrazona **43a**, que en este caso se impone a pesar de los factores estéricos. Los disolventes orgánicos aromáticos como tolueno y TFT dieron lugar a resultados similares a los obtenidos con DCE (Tabla 8, Entradas 4, 5). También se evaluaron disolventes etéreos como THF y  $\text{Et}_2\text{O}$ , aunque la falta de solubilidad del sistema catalítico en estos disolventes se tradujo en una pérdida total de la reactividad. Otros contraaniones, como  $\text{NTf}_2^-$  y  $\text{SbF}_6^-$ , permitieron obtener el compuesto **46a**, de nuevo con escaso rendimiento y en tiempos de reacción más largos (35% y 23% respectivamente, Tabla 8, Entradas 8 y 9). El empleo de  $\text{AgOTf}$  dio lugar a la descomposición de la hidrazona de partida, mientras que con otras sales de plata, como  $\text{AgTFA}$ ,  $\text{AgOAc}$  y  $\text{AgOTs}$ , no se observó reactividad.

Tabla 8. Efecto del disolvente y el agente abstractor de haluro en el rendimiento de la reacción.<sup>[a]</sup>

Entrada	Abstractor haluro	Dvte	t (h)	Rdto (%) <sup>[b]</sup>
1	NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	24	desc.
2	NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	DCE	24	36
3	NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	10
4	NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	Tolueno	24	35
5	NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	TFT	24	30
6	NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	THF	24	--
7	NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	Et <sub>2</sub> O	24	--
8	AgNTf <sub>2</sub>	DCE	48	35
9	AgSbF <sub>6</sub>	DCE	48	23
10	AgOTf	DCE	24	desc.
11	AgOTs	DCE	24	--
12	AgOAc	DCE	72	--
13	AgTFA	DCE	72	--

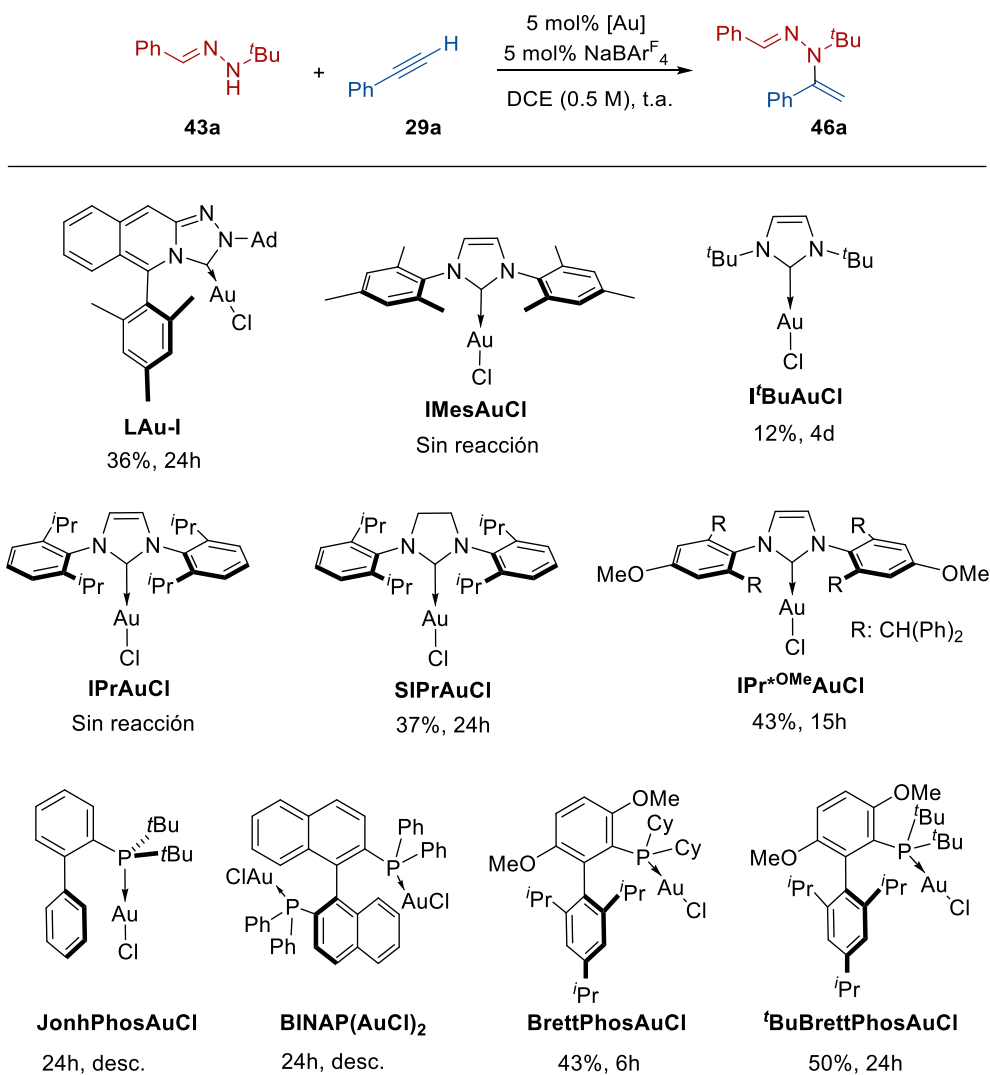
<sup>[a]</sup> Reacción realizada a escala de 0.2 mmol en disolventes anhidros (0.4 mL) a temperatura ambiente, proporción hidrazona **43a**:fenilacetileno **29a** 1:3. controlada por CG-EM. <sup>[b]</sup> Rendimiento de producto aislado.

A continuación, se evaluaron distintos sistemas catalíticos en la reacción modelo empleando DCE como disolvente y [BAR<sub>4</sub><sup>F</sup>]<sup>-</sup> como contraión. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 9. Inicialmente, se estudiaron otros complejos de oro (I) con ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico comerciales. Así, los ensayos empleando los complejos IMesAuCl o IPrAuCl no dieron lugar a reactividad ninguna, mientras que el complejo I<sup>t</sup>BuAuCl permitió obtener el compuesto **46a** con un escaso rendimiento del 12% tras varios días de reacción. El sistema catalítico SIPrAuCl/NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub> dio lugar a un resultado similar al obtenido con el catalizador inicial (37% en 24h). Por último, el incremento del volumen estérico y de la densidad electrónica del ligando (IPr<sup>\*OMe</sup>) llevó a una mayor reactividad del sistema (43% de rendimiento en 15 horas).

Seguidamente se estudió el comportamiento de ligandos de tipo fosfina en esta reacción. Inicialmente, se eligieron los ligandos JonhPhos y BINAP por ser representativos de familias de fosfinas mono y bidentadas, respectivamente. Sin embargo, en estos ensayos solo se observó descomposición de la hidrazona de partida. De nuevo, al igual que en el caso de los ligandos tipo CNH, un mayor impedimento estérico y la introducción de grupos donadores de electrones en las estructuras se tradujo en mejores rendimientos. Por un lado, el empleo de BrettPhos permitió aislar el producto de reacción con un 43% de rendimiento en tan solo 6 horas, mientras que con la utilización del complejo <sup>t</sup>BuBrettPhos se obtuvo un

rendimiento ligeramente superior, aunque el tiempo de reacción se vio incrementado hasta 24 horas. Por todo ello, estos dos catalizadores fueron los elegidos para llevar a cabo una posterior optimización de las condiciones de reacción.

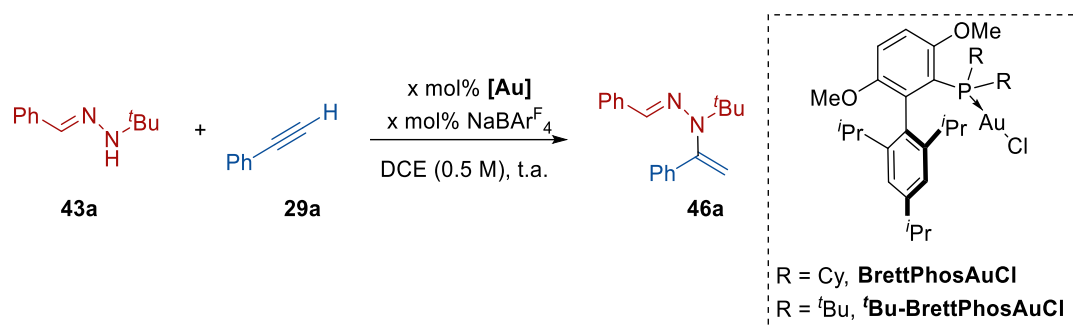
**Tabla 9.** Evaluación de la actividad catalítica de distintos complejos de oro (I) en la reacción entre la hidrazona **43a** y el alquino **29a**.<sup>[a]</sup>



<sup>[a]</sup> Escala de reacción: 0.6 mmol hidrazona **43a** y 1.8 mmol fenilacetileno **29a**.

Los ensayos llevados a cabo hasta la fecha empleaban la hidrazona como reactivo limitante y un exceso de fenilacetileno. Sin embargo, la descomposición de la *N*-*tert*-butilhidrazona derivada de benzaldehído (**43a**) observada en algunos de los ensayos, podría ser en parte la causa de los bajos rendimientos obtenidos. Por ello, a continuación, se llevaron a cabo una serie de ensayos modificando, entre otros factores, las proporciones de los sustratos de partida, y empleando los catalizadores que mejores resultados habían proporcionado en los experimentos previos (BrettPhos y <sup>t</sup>BuBrettPhos). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Optimización de las condiciones de reacción.<sup>[a]</sup>



Entrada	Proporción 43a:29a	Ligando	X mol% [Au]/NaBARF <sub>4</sub>	t (h)	Rdto (%) <sup>[b]</sup>
1	1:3	<b>BrettPhos</b>	5 mol%	6	43
2	1:3	<b><sup>t</sup>BuBrettPhos</b>	5 mol%	24	50
3 <sup>[c]</sup>	1:3	<b>BrettPhos</b>	5 mol%	18	42
4	1.5:1	<b>BrettPhos</b>	5 mol%	20	63
5	1.5:1	<b><sup>t</sup>BuBrettPhos</b>	5 mol%	24	54
6 <sup>[c]</sup>	1.5:1	<b>BrettPhos</b>	5 mol%	6	58
7 <sup>[d]</sup>	1.5:1	<b>BrettPhos</b>	5 mol%	48	66
8	1.5:1	<b>BrettPhos</b>	7.5 mol%	5	75
9	1.5:1	<b>BrettPhos</b>	10 mol%	5	78

<sup>[a]</sup> Reacción realizada a escala de 0.6 mmol en DCE anhidro (0.5 M) a temperatura ambiente. Controlado por CG-EM. <sup>[b]</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>[c]</sup> Adición lenta de una disolución de la hidrazona en DCE. <sup>[d]</sup> Adición de la hidrazona en dos porciones separadas por un periodo de 24 horas.

Inicialmente, se llevó a cabo un primer ensayo con BrettPhosAuCl manteniendo la proporción de los productos de partida, pero adicionando una disolución de la hidrazona gota a gota a lo largo de varias horas (Tabla 10, Entrada 3), pero el rendimiento se mantuvo inalterado. Afortunadamente, la modificación de las proporciones de los sustratos de partida empleando un ligero exceso de hidrazona (1.5 eq.) permitió aumentar el rendimiento de la reacción hasta un 63% (Tabla 10, Entrada 4). El ensayo llevado a cabo en las mismas condiciones con <sup>t</sup>BuBrettPhosAuCl solo dio lugar a un 54% de rendimiento del compuesto **46a**. Ni la adición lenta de una disolución de hidrazona (58%, Tabla 10, Entrada 6), ni la adición de ésta en dos porciones (66%, Tabla 10, Entrada 7) mejoraron significativamente el rendimiento. Finalmente, se llevaron a cabo dos ensayos aumentando la carga catalítica hasta un 7.5 mol% y un 10 mol % (Tabla 10, Entradas 8 y 9, respectivamente). En estas condiciones se obtuvieron rendimientos significativamente mejores en menores tiempos de reacción. Se decidió, por tanto, emplear una carga catalítica

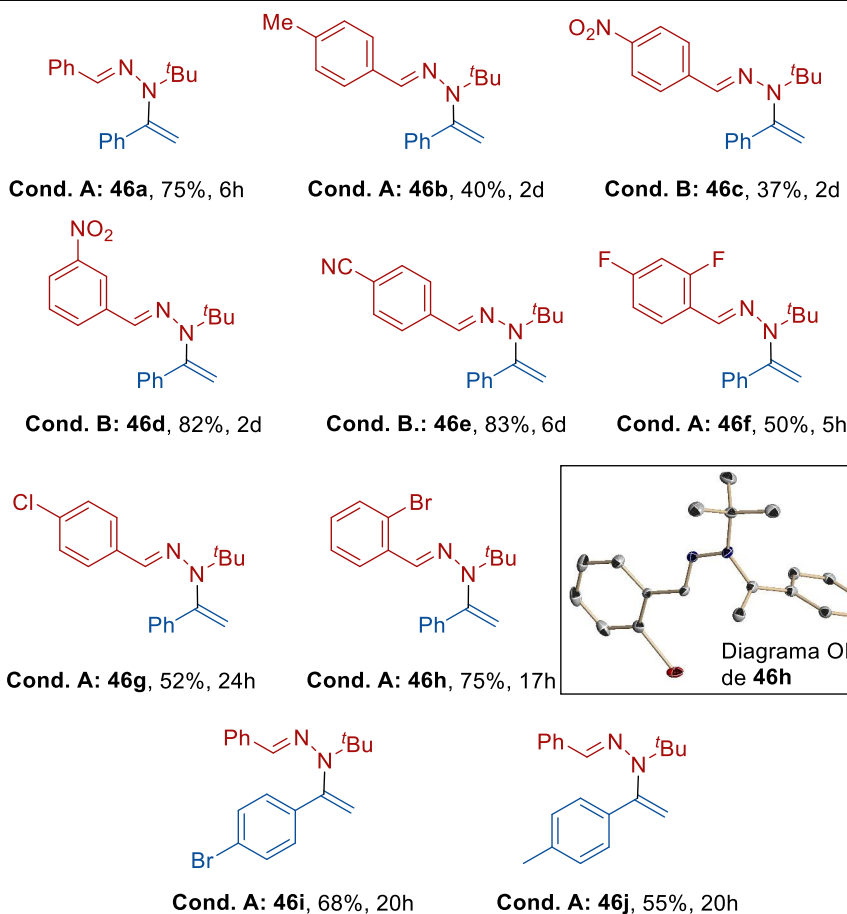
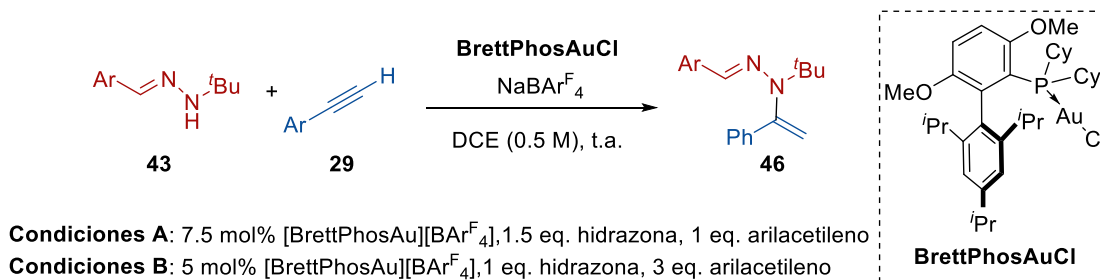
de 7.5 mol% del sistema [BrettPhosAu][BAr<sup>F</sup><sub>4</sub>] en la extensión de la reacción a otros sustratos.

### 3.3. Extensión de la reacción a otros sustratos

Una vez determinadas las mejores condiciones de reacción para el sistema modelo, se llevó a cabo la extensión de esta metodología a una variedad de *N-terc*-butilhidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos diferentemente sustituidas (Tabla 11). La estabilidad de las hidrazonas de partida en las condiciones de reacción fue el factor fundamental para obtener rendimientos más elevados. Así, por ejemplo, la presencia de grupos atractores de electrones en el anillo aromático, como NO<sub>2</sub> o CN (hidrazonas **43c**, **43d** y **43e**) aumentó notablemente la estabilidad de las hidrazonas y, en estos casos, los mejores rendimientos se obtuvieron empleando la hidrazona como reactivo limitante y un exceso de fenilacetileno. En estas condiciones, los productos **46d** y **46e** se aislaron con excelentes rendimientos (82% y 83%, respectivamente). Sin embargo, el producto **46c** se obtuvo con rendimientos moderados en todas las condiciones ensayadas. Por otra parte, la presencia de átomos de halógeno en el anillo aromático de la hidrazona también fue tolerada en esta transformación, aislándose los productos **46f**, **46g** y **46h** con rendimientos entre moderados y excelentes. Afortunadamente, el compuesto **46h** pudo ser recristalizado mediante evaporación lenta de una disolución del mismo en pentano, obteniéndose cristales adecuados para realizar un estudio de difracción rayos X de monocristal, lo que permitió confirmar la estructura del compuesto y la regioselectividad del proceso. Adicionalmente, se llevaron a cabo algunos ensayos modificando también la estructura del arilacetileno. Así, la reacción entre la *N-terc*-butilhidrazona **43a** y los alquinos 1-bromo-4-etinilbenceno (**29b**) y 1-etinil-4-metilbenceno (**29c**), permitió aislar los productos de reacción **46i** y **46j** con buenos rendimientos.



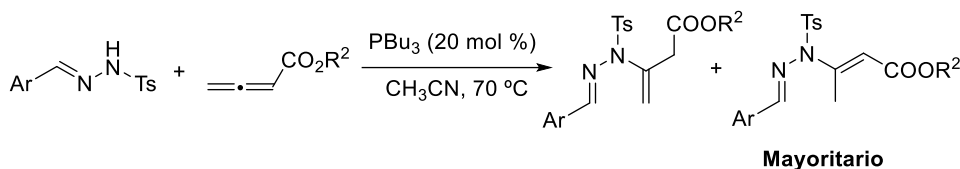
**Tabla 11.** Extensión de la reacción de adición nucleófila de hidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos a arilacetilenos.



Con objeto de comprobar el alcance de la metodología, se llevaron a cabo también ensayos empleando tanto *N-terc*-butilhidrazonas de aldehídos alifáticos (isovaleraldehído), como alquinos terminales con sustituyentes alifáticos (hex-1-ino). También se evaluaron alquinos internos, como (bromoetil)benceno **1a** y 1-fenilprop-1-ino. Desafortunadamente, en todos los casos se observó pérdida de la reactividad del sistema o descomposición de los sustratos de partida en todas las condiciones ensayadas.

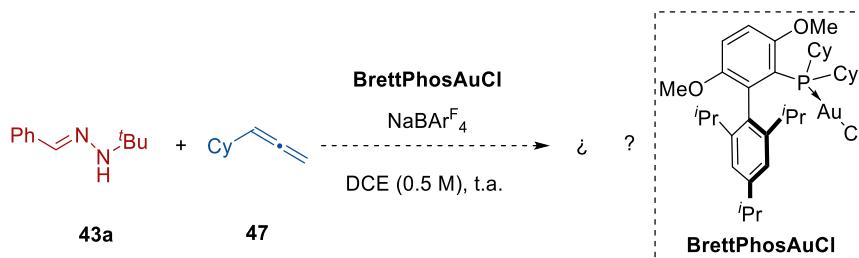
Los resultados descritos en esta Tesis Doctoral constituyen el primer ejemplo de reacción entre hidrazonas y alquinos catalizada mediante complejos de oro (I). Un ejemplo de reactividad similar descrita en la bibliografía con otros sistemas insaturados fue

publicado por Huang y col. en 2013.<sup>115</sup> Estos autores describen la reacción de adición nucleófila de *N*-tosilhidrazonas a alenos electrodeficientes catalizada por fosfinas (Esquema 50). En este trabajo los autores también observan la reactividad nucleofílica de las hidrazonas a través de su nitrógeno amínico, obteniéndose los correspondientes productos de la reacción aza-Michael, aunque con escasa regioselectividad.



**Esquema 50.** Reacción de adición de *N*-tosilhidrazonas aromáticas a alenos electrodeficientes catalizada por fosfinas.

Teniendo en cuenta este precedente, consideramos conveniente evaluar también la reactividad de las hidrazonas con alenos activados electrofílicamente mediante complejos de oro (I). Para iniciar el estudio de este proceso se empleó como sistema modelo la reacción entre la *N*-*tert*-butilhidrazona derivada de benzaldehído (**43a**) y el ciclohexilaleno (**47**) comercial (Esquema 51). Como condiciones iniciales se emplearon aquellas que habían dado mejor resultado en la reacción con fenilacetileno (1.5 eq. de hidrazona, DCE como disolvente y el sistema catalítico BrettPhosAuCl/NaBAR<sub>4</sub><sup>F</sup>). En estas condiciones se aisló un único producto mayoritario, aunque con bajo rendimiento (33%)



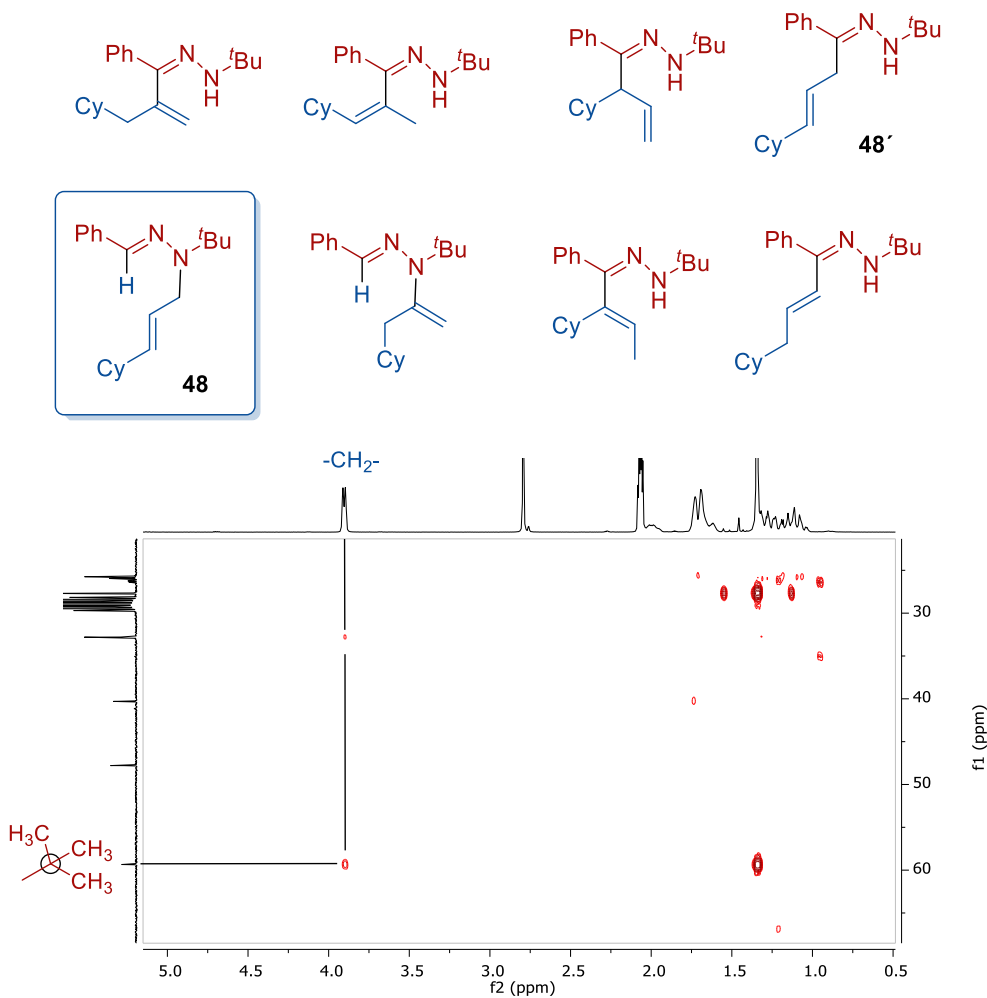
**Esquema 51.** Reacción modelo entre la *N*-*tert*-butilhidrazona **43a** y el ciclohexilaleno (**47**).

La falta de antecedentes en este tipo de reacción y la variedad de regioisómeros posibles hace que esta transformación sea especialmente compleja. En la Figura 17 se muestran algunos de los posibles productos de reacción, teniendo en cuenta que la hidrazona podría reaccionar tanto por el nitrógeno amínico como por el carbono azometínico y que el aleno también posee varios centros reactivos. Asimismo, hay que considerar posibles isomerizaciones posteriores.

Para la determinación de la estructura del nuevo compuesto obtenido se analizaron sus espectros mono y bidimensionales de RMN. En primer lugar, los experimentos <sup>1</sup>H-RMN y COSY indicaron la presencia de un -CH<sub>2</sub>- alifático y dos protones olefínicos que correspondían a un sistema Cy-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, lo que solo puede indicar que el ataque

<sup>115</sup> Li, E.; Xie, P.; Yang, L.; Liang, L.; Huang, Y. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 603.

nucleófilo por parte de la hidrazona se ha dado en el C terminal del aleno. Para determinar si la adición nucleófila había ocurrido por el nitrógeno amínico (estructura **48**) o el carbono azometínico (estructura **48'**) fue necesario emplear experimentos bidimensionales de resonancia magnética nuclear (HMBC y HSQC). En concreto, el espectro HMBC del producto mostró un claro acoplamiento entre los protones del -CH<sub>2</sub>- alifático y el C cuaternario del grupo *tert*-butilo, lo que indica que el ataque nucleófilo había transcurrido de nuevo a través del átomo de nitrógeno de la hidrazona.

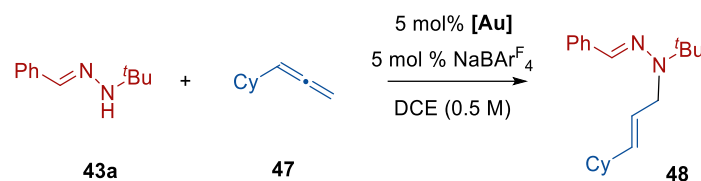


**Figura 17.** Posibles productos de la reacción entre la hidrazona **43a** y el ciclohexileno **47** (imagen de arriba) y espectro de HMBC del compuesto **48** (imagen de abajo).

Puesto que el catalizador BrettPhosAuCl en este sistema modelo dio lugar al correspondiente producto de adición nucleófila solo con rendimientos moderados, a continuación, llevamos a cabo una evaluación de la actividad catalítica de otros complejos metálicos. Los resultados se muestran en la Tabla 12. Un resultado similar se obtuvo empleando el complejo de oro (I) con ligando monofosfina JonhPhos (30%, Tabla 12, Entrada 2). El empleo del sistema catalítico BINAP(AuCl)<sub>2</sub>/NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub> dio lugar de nuevo a la descomposición de la hidrazona de partida (Tabla 12, Entrada 3). Seguidamente, se decidió ensayar los efectos de ligandos tipo carbeno N-heterocíclico, encontrándose de nuevo

diferencias importantes de reactividad en función de la estructura del ligando. Así, el complejo SIPrAuCl permitió obtener el compuesto deseado con solo un 11% de rendimiento, mientras que el complejo IPrAuCl fue más activo (50%, Tabla 12, Entrada 5). Afortunadamente, el complejo de oro (I) **LAu-I** desarrollado por nuestro grupo de investigación basado en una estructura de triazoloisoquinolilideno, permitió obtener el compuesto **48** con un prometedor 65% de rendimiento, aunque con elevados tiempos de reacción. El aumento de la cantidad catalítica al 7.5 mol% redujo los tiempos de reacción y aumentó sensiblemente el rendimiento hasta un excelente 98% (Tabla 12, Entrada 7).

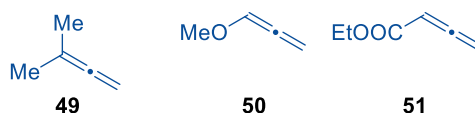
**Tabla 12.** Optimización de las condiciones de reacción con la *N*-terc-butilhidrazona derivada de benzaldehído (**43a**) y el ciclohexilaleno (**47**).<sup>[a]</sup>



Entrada	[Au]	t (h)	Rdto (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>BrettPhosAuCl</b>	20 h	33
2	<b>JohnPhosAuCl</b>	3 h	30
3	<b>BINAP(AuCl)<sub>2</sub></b>	24 h	- <sup>[c]</sup>
4	<b>SIPrAuCl</b>	24 h	11
5	<b>IPrAuCl</b>	24 h	50
6	<b>LAu-I</b>	96 h	65
7 <sup>[d]</sup>	<b>LAu-I</b>	26 h	98

<sup>[a]</sup> Escala: 0.2 mmol del ciclohexilaleno **47**, 1.5 eq. hidrazona **43a**. <sup>[b]</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>[c]</sup> Descomposición de la hidrazona de partida. <sup>[d]</sup> Ensayo llevado a cabo con 7.5 mol% de catalizador.

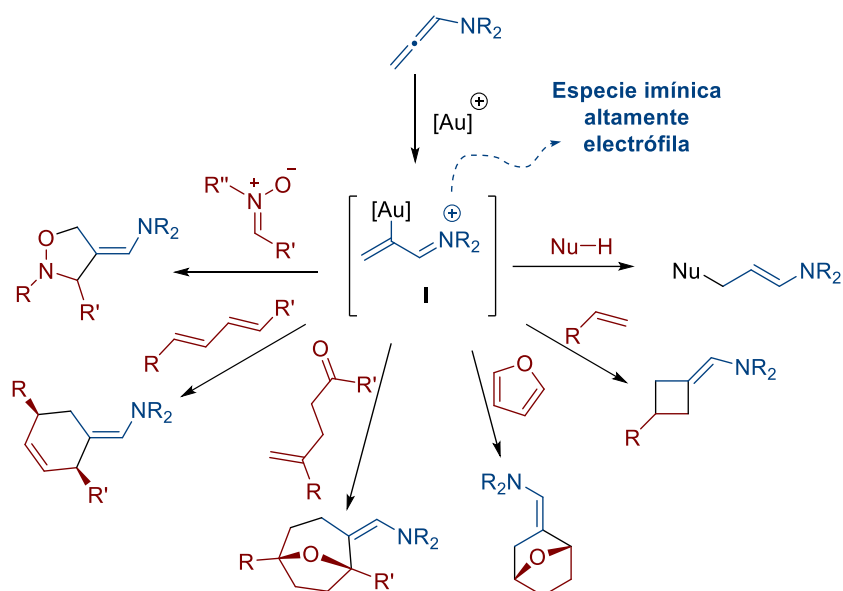
Desafortunadamente, los intentos de extender esta metodología a otros alenos comerciales, como el 3-metilbuta-1,2-dieno (**49**), el metoxialeno (**50**) y el buta-1,2-dienato de etilo (**51**) (Figura 18) dieron lugar a mezclas complejas de productos de las que fue imposible aislar ningún producto.



**Figura 18.**

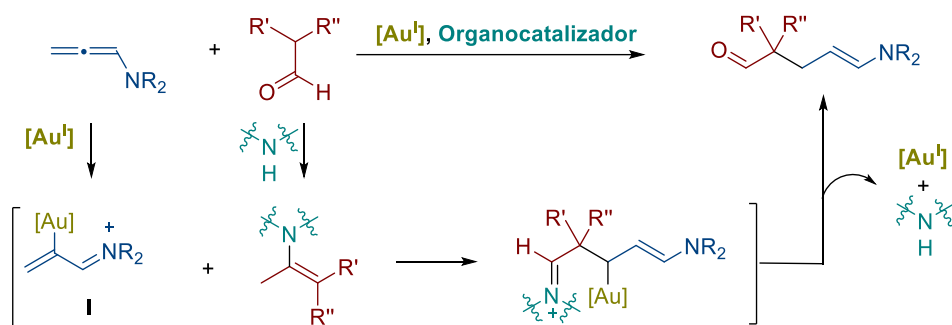
Los malos resultados obtenidos al emplear los alenos **49-51** se atribuyeron a la baja estabilidad de éstos en el medio de reacción, por lo que se decidió utilizar otros compuestos

más robustos que presentaran en su estructura el fragmento aleno. Las alenamidas constituyen una familia de compuestos que ha recibido recientemente un gran interés, postulándose como excelentes sustratos debido a su capacidad para generar intermedios imínicos altamente polarizados cuando interactúan con especies catiónicas de oro,<sup>3c</sup> dando lugar posteriormente a múltiples transformaciones (Esquema 52)



Esquema 52. Activación electrofílica de alenamidas en catálisis homogénea de oro.

Entre estas transformaciones, cabe destacar los trabajos recientes de los grupos de investigación de González<sup>116</sup> y Mascareñas y López.<sup>117</sup> Estos autores han descrito independientemente la  $\alpha$ -alquilación de aldehídos mediante la adición nucleofílica de enaminas, generadas *in situ*, a las alenamidas activadas electrofílicamente (Esquema 53).

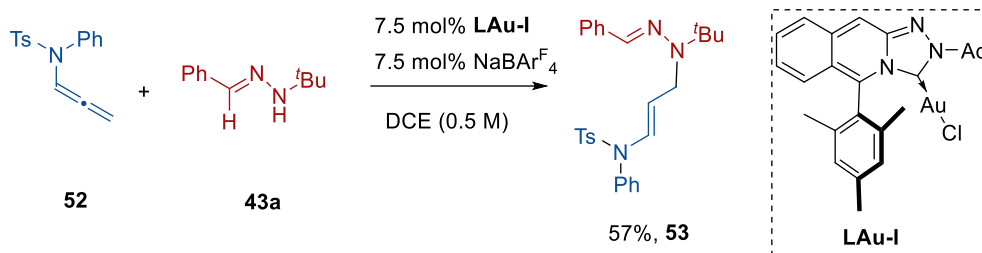


Esquema 53. Ejemplos de transformaciones de alenamidas activadas mediante catálisis organometálica de oro (I).

<sup>116</sup> Ballesteros, A.; Morán-Poladura, P.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2905.

<sup>117</sup> Fernández-Casado, J.; Nelson, R.; Mascareñas, J. L.; López, F. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2909.

Con objeto de comprobar si las hidrazonas podían presentar una reactividad similar a la mostrada por las enaminas en los ejemplos anteriores, se sintetizó la *N*-fenil-*N*-tosilalenamida **52**, sustrato habitual en este tipo de procesos. La reacción entre la *N*-*tert*-butilhidrazona **43a** y la alenamida **52**, empleando el sistema catalítico que mejor resultado había dado en la reacción con el ciclohexilaleno (Esquema 54), permitió obtener el producto de adición nucleofílica **53** con un rendimiento del 57%.



Esquema 54. Reacción entre la alenamida **52** y la hidrazona **43a**.

Para confirmar la selectividad del proceso se volvió a acudir a experimentos mono y bidimensionales de RMN (Figura 19). Una vez más, el experimento HMBC resultó ser clave, revelando la interacción entre los protones del grupo metileno alifático y el carbono cuaternario del grupo *tert*-butilo, por lo que, de nuevo se pudo deducir que el ataque nucleófilo había ocurrido en la posición terminal de la alenamida y a través del N amínico de la hidrazona.

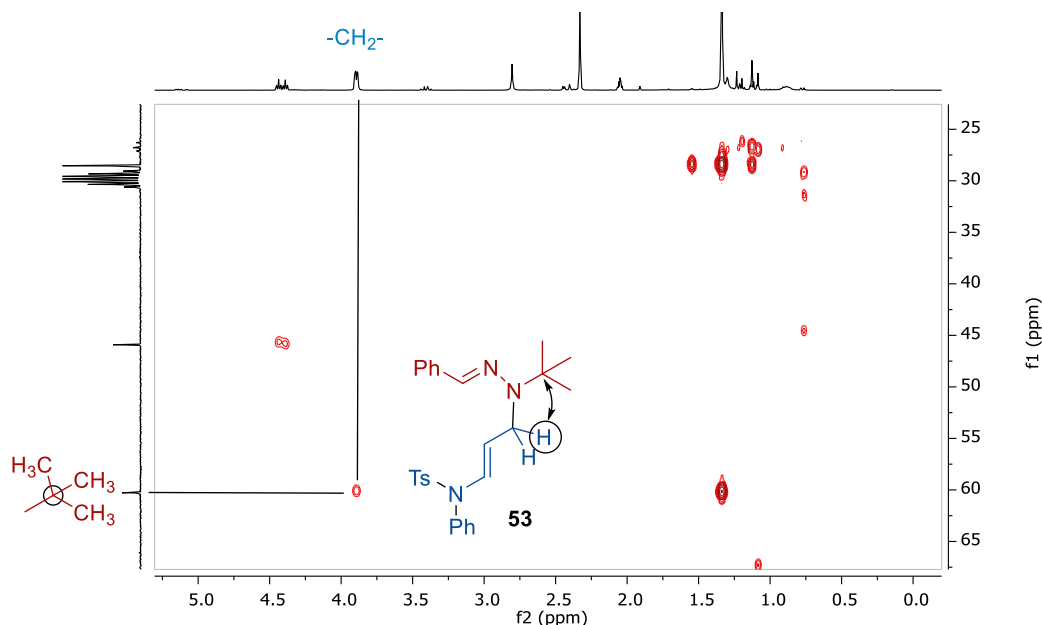
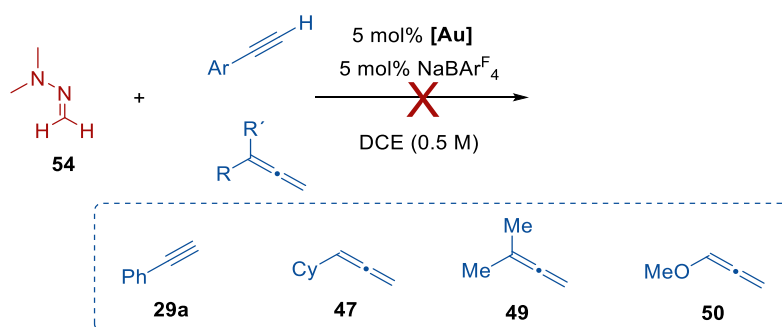


Figura 19. Espectro HMBC del compuesto **53**.

Los resultados presentados demuestran la eficiencia de los complejos de oro (I) en la formación de nuevos enlaces C–N entre *N*-monoalquilhidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos y sistemas altamente insaturados, siendo éste uno de los escasos ejemplos de reactividad de hidrazonas en catálisis homogénea de oro (I). No obstante, entre los objetivos

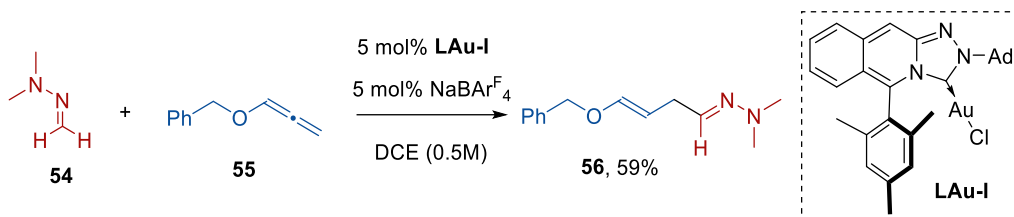
planteados al inicio de este proyecto se encontraba el desarrollo de nuevos protocolos para la creación de enlaces C–C empleando hidrazonas, dada la reactividad ambivalente que presentan estos sustratos.<sup>96</sup> Por ello, en la última parte de esta Tesis Doctoral se han concentrado esfuerzos dirigidos a la modificación estructural de las hidrazonas con objeto de modular su reactividad e incrementar el carácter nucleofílico del carbono azometínico de éstas en detrimento del nitrógeno amínico. La estrategia seguida para lograr dicho objetivo consistió en disminuir el impedimento estérico en torno al carbono azometínico de la hidrazona y emplear sistemas *N,N*-disustituídos, imposibilitándose, por tanto, la formación irreversible de un enlace C–N en los productos finales.

Para evaluar esta estrategia, inicialmente se eligió como sustrato modelo la *N,N*-dimetilhidrazona derivada de formaldehído **54** en la reacción con algunos de los sistemas insaturados estudiados previamente (Esquema 55). Desafortunadamente, ninguna de las condiciones previamente optimizadas para la reacción con el fenilacetileno (**29a**) permitió observar reactividad tras varios días de reacción.



Esquema 55.

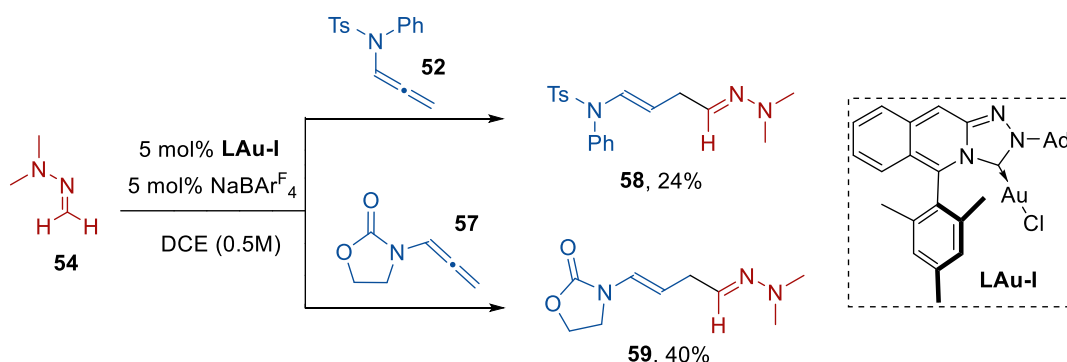
De igual modo, la reacción con el ciclohexilaleno (**47**) y con el aleno **49** solo permitió obtener mezclas complejas de compuestos. Sin embargo, un análisis espectroscópico del crudo de la reacción con el metoxialeno (**50**) permitió detectar señales que podrían corresponder al producto de inserción deseado, aunque la falta de estabilidad de éste en cromatografía en columna impidió su aislamiento. Este resultado podría indicar que la presencia de grupos donadores de electrones directamente enlazados al doble enlace podría incrementar la reactividad del sistema. De hecho, cuando se llevó a cabo la reacción sobre el benciloxialeno (**55**), empleando el complejo de oro (I) **LAu-I**, el correspondiente producto de adición **56** se obtuvo con un prometedor rendimiento del 59% (Esquema 56).



**Esquema 56.** Reacción entre la hidrazona derivada de formaldehído **54** y el benciloxialeno **55** empleando complejos de oro (I).

Este resultado fue especialmente alentador, pues valida la estrategia de emplear hidrazonas *N,N*-dialquilsustituidas como sustratos C-nucleófilos para la reacción con sistemas insaturados activados electrofílicamente mediante complejos de oro (I), siendo esta transformación desconocida hasta la fecha.

En un intento de ampliar el alcance de la reacción y teniendo en cuenta la excelente reactividad de las alenamidas en catálisis de oro (I)<sup>116,117</sup> y su compatibilidad con las hidrazonas, ya explorada previamente en esta Tesis Doctoral, decidimos investigar la reacción de la *N,N*-dialquilhidrazona de formaldehído **54** con las alenamidas **52** y **57** (Esquema 57).



**Esquema 57.** Reacción de adición de la hidrazona **54** a alenamidas empleando complejos de oro (I).

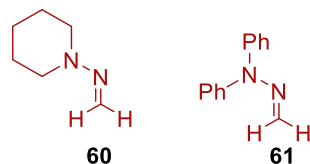
Así, la reacción llevada a cabo con el complejo **LAu-I** permitió obtener los correspondientes productos de adición **58** y **59**, aunque con rendimientos moderados. En ambos ensayos se observó alenamida de partida tras varios días de reacción. En un intento por aumentar la conversión, se llevó a cabo un ensayo aumentando la proporción de hidrazona **54**, pero esta modificación llevó a peores resultados, lo que fue atribuido a la interacción Au-N imínico de la hidrazona que, dado su pequeño tamaño, podía coordinar al centro metálico provocando procesos de dimerización o descomposición.<sup>107, 118</sup>

En un intento por debilitar la interacción Au-N imínico, que puede llevar a fenómenos de desactivación del catalizador, se decidió modificar la estructura de la hidrazona con objeto de aumentar el volumen estérico de ésta en torno al esqueleto

<sup>118</sup> Young, P. C.; Green, S. L. J.; Rosair, G. M.; Lee, A. L. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 9645.



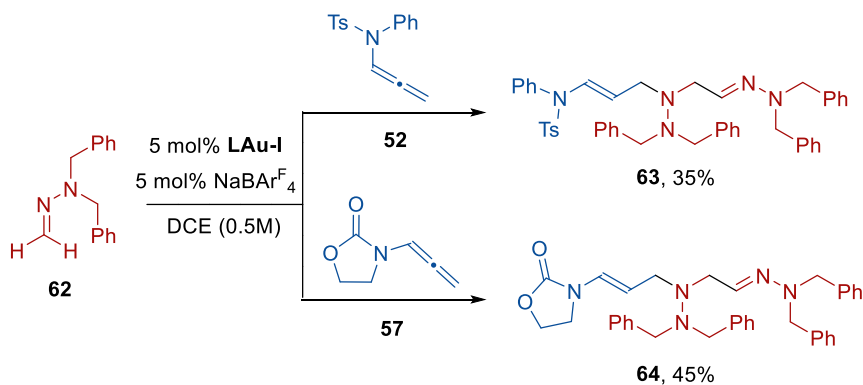
nitrogenado. Para ello, en primer lugar, se prepararon las hidrazonas **60** y **61**, derivadas de *N*-aminopiperidina y *N,N*-difenilhidracina. Desafortunadamente, ninguno de los ensayos realizados de reacción de estos sustratos con los compuestos **52**, **55** y **57** permitió aislar los productos de inserción deseados.



Esquema 58. Modificación de la estructura de la hidrazona.

Una posible explicación a esta falta de reactividad por parte de las hidrazonas es la disminución del carácter nucleófilo del átomo de carbono azometínico como consecuencia de dos factores distintos. El primero de ellos, es la inhibición de la conjugación  $n \rightarrow \pi$  en el esqueleto  $N-N=C$  de la hidrazona **60** a causa del elevado grado de piramidalización forzado por la conformación de silla que adquiere el anillo de piperidina, lo que dificulta el ataque nucleófilo. Por otra parte, la hidrazona **61** cuenta en su estructura con dos grupos fenilo, atractores de electrones, directamente enlazados al nitrógeno amínico, lo que, por efecto mesómero, podrían atrapar el par de electrones libre de este átomo disminuyendo notablemente el carácter nucleófilo de esta especie.

A continuación, se decidió preparar y evaluar una hidrazona derivada de formaldehído que contase con cadenas alquílicas lineales más voluminosas, eligiéndose para ello la *N,N*-dibencilhidrazona del formaldehído **62**. Se esperaba que la presencia de dos grupos bencilo muy voluminosos enlazados al átomo de nitrógeno amínico disminuyera su capacidad de coordinación al centro metálico por su mayor congestión estérica, sin alterar el carácter nucleofílico del carbono azometínico. Sorprendentemente, la reacción de la hidrazona **62** con las alenamidas **52** y **57** (Esquema 59) dio lugar a dos nuevos compuestos que presentaban dos fragmentos de tipo hidrazona en su estructura.



Esquema 59. Reacción de la *N,N*-dibencilhidrazona **62** con las alenamidas **52** y **57** catalizadas por complejos de oro (I).

Con objeto de elucidar las estructuras de estos nuevos productos se acudió nuevamente a los experimentos de RMN bidimensionales. En esta ocasión, la información extraída del experimento de correlación homonuclear protón-protón (COSY) fue fundamental, pues reveló la presencia de dos fragmentos independientes  $\text{CH}_2\text{-CH=N}$  y  $\text{CH=CH-CH}_2\text{-}$ . Complementariamente a este estudio, el experimento de correlación heteronuclear HMBC mostraba una señal de cruce entre los grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ) previamente mencionados, lo que indicaba que su localización dentro de la molécula era próxima. Con estos datos, así como otros adicionales extraídos de otros experimentos (HSQC y EM), se propusieron como posibles estructuras para los compuestos **63** y **64** las representadas en el Esquema 59 (obtenidos con rendimientos del 35 y 45%, respectivamente).

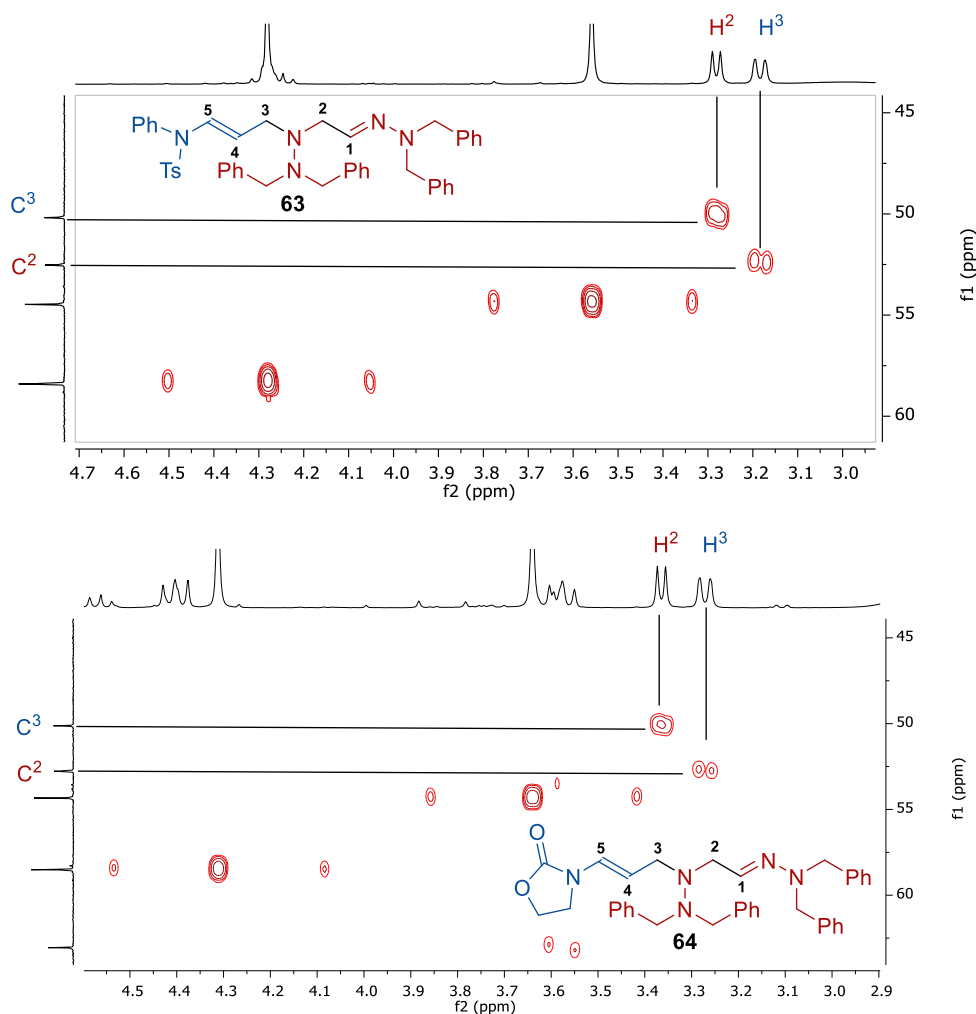
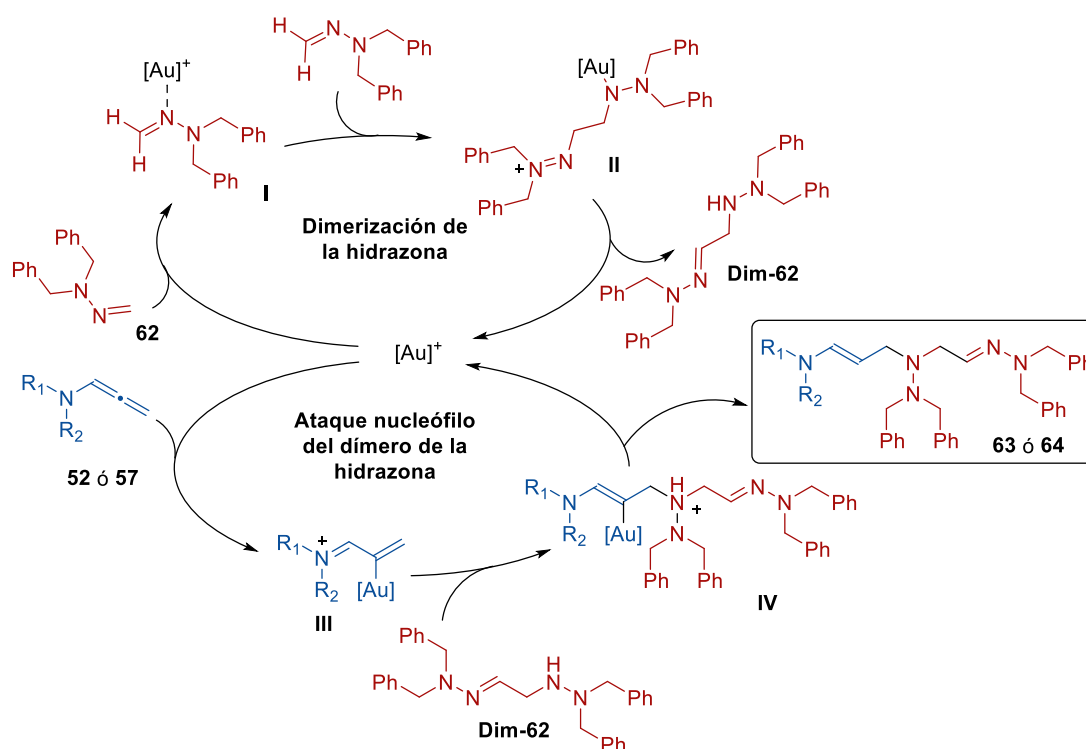


Figura 20. Experimentos HMBC de los compuestos **63** (arriba) y **64** (abajo).

La formación de estos compuestos podría explicarse mediante de una etapa previa de dimerización de la hidrazona de partida en las condiciones de reacción, lo que concuerda con resultados previamente descritos en la bibliografía para la reacción de hidrazonas de

formaldehído derivadas de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina.<sup>119</sup> En este trabajo los autores proponen la activación electrófila de la hidrazona mediante interacción de su N imínico con ácidos de Lewis seguido de un ataque nucleófilo de otra molécula de hidrazona.

En base a este precedente, se propone el mecanismo representado en el Esquema 60. En primer lugar, se propone la formación del dímero de la hidrazona **62** (**Dim-62**), mediante la activación de una molécula de hidrazona por el complejo de Au (I) y posterior ataque nucleófilo de otra molécula. Esta nueva especie cuenta en su estructura con un N amínico secundario, por lo que, al igual que en la formación de los compuestos **48** y **53**, puede darse la inserción del enlace N-H en el doble enlace terminal de la alenamida activada (**III**), lo que generaría los compuestos **63** y **64**.

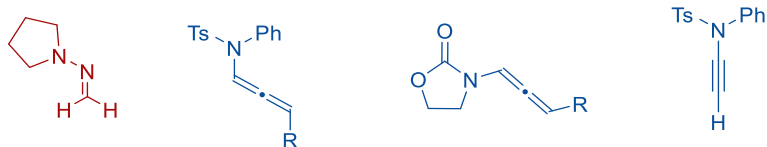


Esquema 60. Mecanismo propuesto para la formación de los productos **63** y **64**.

En la actualidad, la investigación continúa en varios aspectos. En primer lugar, el análisis de los resultados preliminares indica que esta transformación es muy sensible a la estructura de la hidrazona empleada. Es posible que la hidrazona de formaldehído derivada de la *N*-aminopirrolidina sea un buen modelo para esta transformación, debido a su elevado carácter C-nucleófilo,<sup>108,109,110</sup> lo que podría mejorar los rendimientos de la reacción. Por otra parte, es necesario llevar a cabo un análisis de la actividad de distintos ligandos, ensayando, no solo los de tipo carbeno N-heterocíclico, sino también fosfinas, fosfitos y fosforamiditos. Adicionalmente, la posibilidad de llevar a cabo esta reacción de manera enantioselectiva es especialmente atractiva. Ensayos preliminares con alenamidas

<sup>119</sup> Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Enders, D.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2002**, 498.

sustituidas (Esquema 61) indican que es posible la síntesis de compuestos que presenten centros estereogénicos en su estructura, lo que permitiría estudiar la transformación asimétrica. Finalmente, también nos planteamos ampliar el estudio a otros sustratos como inamidas.



*Esquema 61. Sustratos modelo.*

#### 4. Conclusions

The results collected along this Ph. D. Thesis confirm the extraordinary capacity of gold (I) complexes for the electrophilic activation of unsaturated systems. The main conclusions that can be drawn from this study are the following.

1. Gold (I)-catalyzed haloalkynylation of unfunctionalized *gem*-disubstituted alkenes can be performed with good to excellent yields and total regioselectivity toward the formation of tertiary halides. Interestingly, only a gold (I) complex with an N-heterocyclic carbene (NHC) ligand previously developed in our research group (a triazolylidene embedded in a tricyclic architecture, **LAu-I**) showed enough catalytic activity to carry out this transformation. Remarkably, aromatic chloroalkynes substrates led to higher yields (up to 90%) than brominated analogues, in clear contrast with previously reported results using monosubstituted alkenes ([2+2] addition products were always observed regardless of the catalyst used).

The enantioselective version of the reaction has also been explored. Although no significant asymmetric inductions have been observed so far in the haloalkynylation of terminal alkenes, the use of axially chiral (*S*)-BINAP ligand allows to perform the haloalkynylation of cyclopentene (**18**) with good yields and enantioselectivities (up to 94:6 *e.r.*).

2. A counteranion-dependent, divergent homogeneous gold (I)-catalyzed transformation of haloalkynes has been developed, exploiting the high sensitivity of gold (I)-based catalysts to the reaction conditions. Specifically, two divergent reaction outcomes for the gold (I)-catalyzed cross reaction between terminal alkynes and haloalkynes can be achieved by modifying the counteranion of the catalytically active cationic species. On the one hand, haloalkynylation of the terminal alkyne was observed when SIPrAuCl/NaBAR<sub>4</sub><sup>F</sup> was used, while an unprecedented hydroalkynylation of haloalkynes could be performed with high yields and selectivities with the SIPrAuCl/AgOTf catalytic system. In this last reaction, the weakly basic triflate counteranion served as a perfect proton shuttle to assist a concerted C-C bond formation with simultaneous deprotonation, while still allowing a favorable exchange equilibrium to the activated haloalkyne. A computational study suggests that protodeauration is the turnover-limiting step (TLS), in agreement with the observed zero-order kinetics and additional experimental data, including a primary kinetic isotope effect ( $k_H/k_D = 2.4$ ).

3. Hydrazones have been found to be suitable nucleophilic partners in gold (I)-catalyzed reactions with activated unsaturated compounds. Interestingly, different reactivities have been observed depending on the structure of the hydrazone, according to

the ambident behaviour of these compounds. On the one hand, the reaction of nonactivated alkynes, allenes, and allenamides with benzaldehyde *N-tert*-butylhydrazones leads, in all cases, to products featuring a new C–N bond, as a result of the higher nucleophilicity of the aminic nitrogen with respect to the azomethine carbon in these substrates. On the other hand, formaldehyde *N,N*-dimethylhydrazone, with lower steric hindrance at the azomethine carbon, reacts with alkoxyallenes and activated allenamides to afford compounds with new C–C bonds, although with moderate yields. Current efforts are directed at inhibiting the coordination of the iminic N atom to the cationic gold center, which hampers the catalytic turnover, and to the development of an enantioselective version of the coupling with substituted allenamides.

## 5. Parte experimental

### 5.1. Síntesis de materias primas

#### 5.1.1. Síntesis de complejos de oro (I)

Los siguientes complejos de oro (I) se han sintetizado siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía:

**- Complejos de Au(I) con ligandos bifosfina:<sup>120</sup>**

(*S*)-BINAP(AuCl)<sub>2</sub>

(*R*)-*Tol*-BINAP(AuCl)<sub>2</sub>

(*R*)-*Xylyl*-BINAP(AuCl)<sub>2</sub><sup>121</sup>

(*R*)-H<sub>8</sub>-BINAP(AuCl)<sub>2</sub><sup>122</sup>

(*R*)-*Xylyl*-SEGPPOS(AuCl)<sub>2</sub><sup>123</sup>

(*R*)-*DTBM*-SEGPPOS(AuCl)<sub>2</sub><sup>121</sup>

(*R*)-*Tol*-GARPPOS(AuCl)<sub>2</sub>

(*R*)-*Xylyl*-GARPPOS(AuCl)<sub>2</sub>

(*R*)-2-Furyl-MEOBIPHEP(AuCl)<sub>2</sub>

(*S*)-BINAP-AuCl<sup>124</sup>

**- Complejos de Au(I) con ligandos fosfina:<sup>83</sup>**

SPhosAuCl

JohnPhosAuCl

**- Complejos de Au(I) con ligandos carbeno N-heterocíclico derivados de imidazolio:<sup>125</sup>**

IMesAuCl

---

<sup>120</sup> Muñoz, M. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1293.

<sup>121</sup> Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.

<sup>122</sup> Handa, S.; Lippincott, D. J.; Aue, D. H.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10658.

<sup>123</sup> Himmelstrup, J.; Buendia, M. B.; Sun, X. W.; Kramer, S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12988.

<sup>124</sup> Preparado empleando solo 1 eq. de AuCl·SMe<sub>2</sub>. Martín-Rodríguez, M.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Wu, F. L. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1184.

<sup>125</sup> Collado, A.; Gómez-Suárez, A.; Martín, A. R.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5541.

IPentAuCl<sup>126</sup>

IPr<sup>\*OMe</sup>AuCl

ICyAuCl

SIPrAuCl

I<sup>t</sup>BuAuCl<sup>127</sup>

- **Complejos de Au(I) con ligandos carbeno N-heterocíclico derivados de triazoloisoquinolinio:**

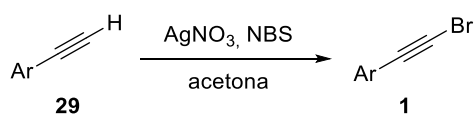
LAu-I<sup>32</sup>

(S)-LAu-VI<sup>33</sup>

### 5.1.2. Síntesis de haloalquinos

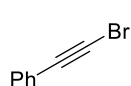
#### 5.1.2.1. Síntesis de los bromoalquinos 1

**Procedimiento general para la síntesis de bromoalquinos aromáticos<sup>48a</sup>**



A una mezcla de AgNO<sub>3</sub> (0.120 mmol, 20.4 mg) y el alquino terminal correspondiente **29** (1.20 mmol), bajo atmósfera de argón, se le añade acetona (3.00 mL) y *N*-bromosuccinimida (NBS) (1.50 mmol, 267 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del alquino de partida (ccf, 3-24 h). La mezcla se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna empleando el eluyente indicado en cada caso.

#### **(Bromoetnil)benceno (1a)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de fenilacetileno (**29a**) (1.20 mmol, 123 mg, 133 μL), tras purificación mediante cromatografía en columna (ciclohexano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9:1), se obtiene el compuesto **1a** como un líquido marrón de aspecto oleaginoso (102 mg, 47%, t<sub>r</sub> = 8.85 min).<sup>128</sup> Las

---

<sup>126</sup> Scott, R.; Collado, A.; Meiries, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. J. *Organomet. Chem.* **2015**, 775, 152.

<sup>127</sup> Sintetizado a partir del carbeno libre comercial.

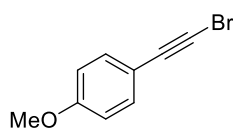
<sup>128</sup> Se incluyen los tiempos de retención (t<sub>r</sub>) en columna de cromatografía de gases para emplearlos como referencia en el seguimiento de las reacciones posteriores. El método utilizado se encuentra descrito en el Apéndice II.



constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>48a,129</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 – 7.42 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.37 – 7.27 (m, 3H, H<sub>ar</sub>).

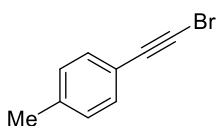
#### **1-(Bromoetnil)-4-metoxibenceno (1b)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1-etinil-4-metoxibenceno (**29f**) (1.20 mmol, 159 mg), tras purificación mediante cromatografía en columna (pentano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:1), se obtiene el compuesto **1b** como un sólido blanco (209 mg, 66%, t<sub>r</sub> = 11.32 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>129</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.33 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.89 – 5.79 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

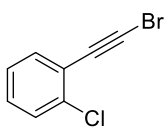
#### **1-(Bromoetnil)-4-metilbenceno (1c)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1-etinil-4-metilbenceno (**29c**) (1.20 mmol, 139 mg, 152 μL), tras purificación mediante cromatografía en columna (ciclohexano 100%), se obtiene el compuesto **1c** como un aceite marrón (105 mg, 75%, t<sub>r</sub> = 9.25 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>129</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 – 7.30 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.15-7.08 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### **1-(Bromoetnil)-2-clorobenceno (1d)**



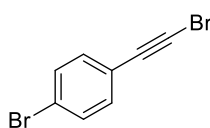
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1-cloro-2-etinilbenceno (**29j**) (1.20 mmol, 164 mg, 146 μL), tras purificación mediante cromatografía en columna (ciclohexano 100%), se obtiene el compuesto **1d** como un sólido blanco (197 mg, 76%, t<sub>r</sub> = 10.3 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>129</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 – 7.44 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.42 – 7.36 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.31 – 7.16 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).

---

<sup>129</sup> Li, M.; Li, Y.; Zhao, B.; Liang, F.; Jun, L. Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 30046.

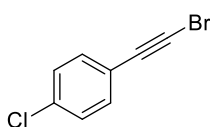
### 1-Bromo-4-(bromoetnil)benceno (**1e**)



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1-bromo-4-etinilbenceno (**29b**) (1.20 mmol, 217 mg), tras purificación mediante cromatografía en columna (ciclohexano), se obtiene el compuesto **1e** como un sólido color pardo (284 mg, 91%,  $t_r = 11.3$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>130</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 – 7.42 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.33 – 7.28 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

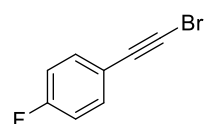
### 1-(Bromoetnil)-4-clorobenceno (**1f**)



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1-cloro-4-etinilbenceno (**29i**) (1.20 mmol, 164 mg), tras purificación mediante cromatografía en columna (ciclohexano), se obtiene el compuesto **1f** como un sólido blanco (281 mg, 69%,  $t_r = 10.4$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>129</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 – 7.34 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.32 – 7.26 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

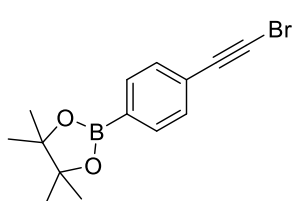
### 1-(Bromoetnil)-4-fluorobenceno (**1g**)



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1-etinil-4-fluorobenceno (**29h**) (1.20 mmol, 144 mg), tras purificación mediante cromatografía en columna (pentano), se obtiene el compuesto **1g** como un sólido blanco (184 mg, 77%,  $t_r = 8.57$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>129</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 – 7.39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.40 – 6.95 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

### 2-(4-(Bromoetnil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**1h**)

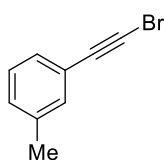


Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 2-(4-etinilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**29n**) (1.20 mmol, 274 mg), tras purificación mediante cromatografía en columna (ciclohexano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:1 → 1:1), se obtiene el compuesto **1h** como un sólido de color blanco (279 mg, 75%,  $t_r = 14.6$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>43</sup>

<sup>130</sup> Shi, W.; Guan, Z.; Cai, P.; Chen, H. *J. Catal.* **2017**, *199*, 204.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 1.34 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ).

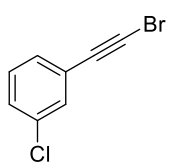
### 1-(Bromoetnil)-3-metilbenceno (**1i**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1-etinil-3-metilbenceno (**29d**) (1.20 mmol, 139 mg, 151  $\mu\text{L}$ ), tras purificación mediante cromatografía en columna (ciclohexano), se obtiene el compuesto **1i** como un aceite marrón (169 mg, 72%,  $t_r = 9.63$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>129</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.14 – 7.11 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.10 – 7.08 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.07 – 7.05 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

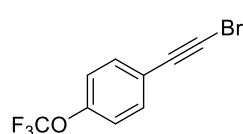
### 1-(Bromoetnil)-3-clorobenceno (**1j**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1-cloro-2-etinilbenceno (**29k**) (1.20 mmol, 164 mg, 148  $\mu\text{L}$ ), tras purificación mediante cromatografía en columna (ciclohexano), se obtiene el compuesto **1j** como un sólido blanco (220 mg, 85%,  $t_r = 10.2$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>129</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53 – 7.44 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.42 – 7.36 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.32 – 7.16 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

### 1-(Bromoetnil)-4-trifluorometoxibenceno (**1k**)



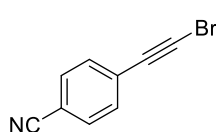
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1-etinil-4-trifluorometoxibenceno (**29g**) (1.20 mmol, 223 mg), tras purificación mediante cromatografía en columna (pentano), se obtiene el compuesto **1k** como un aceite amarillo (219 mg, 69%,  $t_r = 8.66$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>131</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 – 7.44 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.19 – 7.12 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

---

<sup>131</sup> Beltra, F.; Andna, L.; Miesch, L. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 373.

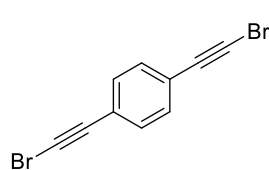
#### 4-(Bromoetnil)benzocitrilo (11).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 4-etinilbenzocitrilo (**29m**)<sup>132</sup> (1.20 mmol, 153 mg), tras purificación mediante cromatografía en columna (pentano), se obtiene el compuesto **11** como un sólido blanco (176 mg, 71%,  $t_r$  = 11.4 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>130</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.64 – 7.58 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.56 – 7.49 (m, 2H, H<sub>ar</sub>).

#### 1,4-Bis(bromoetnil)benceno (35)



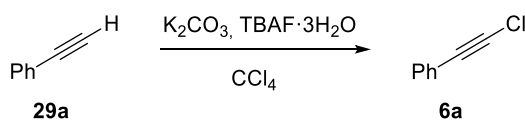
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.1, a partir de 1,4-bis(etinil)benceno (**29ñ**) (1.20 mmol, 151 mg), empleando NBS (3.12 mmol, 555 mg) y AgNO<sub>3</sub> (0.240 mmol, 40.8 mg), tras purificación mediante cromatografía en columna (pentano), se obtiene el compuesto **35** como un sólido amarillo pálido (198 mg, 58%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>129</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40 – 7.35 (m, 4H, H<sub>ar</sub>).

### 5.1.2.2. Síntesis de los cloroalquinos 6

#### 5.1.2.2.1. Síntesis del (cloroetnil)benceno (6a)

La síntesis del (cloroetnil)benceno (**6a**) se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en bibliografía:<sup>130</sup>



A un matraz de fondo redondo se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.0 mmol, 1.40 g), fenilacetileno (**29a**) (10.0 mmol, 1.10 mL), TBAF·3H<sub>2</sub>O (1.00 mmol, 316 mg) y CCl<sub>4</sub> (4.00 mL). La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentra a vacío, se añade hexano y se filtra sobre celita. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano 100%), obteniéndose el compuesto **6a** como un líquido

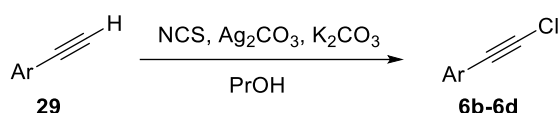
<sup>132</sup> El 4-etinilbenzocitrilo se preparó mediante reacción de acoplamiento de Sonogashira a partir de 4-bromobenzocitrilo y trimetilsililacetileno siguiendo condiciones previamente descritas en la bibliografía: Yamaguchi, Y.; Ochi, T.; Miyamura, S.; Tanaka, T.; Kobayashi, S.; Wakamiya, T.; Matsubara, Y.; Yoshida, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4504.

incolore (60%, 816 mg,  $t_r = 7.43$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 – 7.40 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.38 – 7.27 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

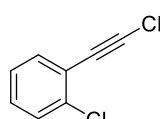
### 5.1.2.2.2. Procedimiento general para la síntesis de los cloroalquinos aromáticos **6b-6d**

La síntesis de los cloroalquinos **6b-6d** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en bibliografía:<sup>47a</sup>



A un matraz de fondo redondo se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.600 mmol, 82.9 mg), NCS (4.80 mmol, 641 mg) y  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (0.240 mmol, 66.1 mg). A continuación, se añade propan-1-ol (2.40 mL) y el alquino terminal correspondiente (1.20 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C hasta total desaparición del alquino de partida (ccf). A continuación, se enfría a 0 °C y se añade una disolución saturada de NaCl, se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) y las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose los correspondientes cloroalquinos **6b-6d**.

#### 1-Cloro-2-(cloroetilil)benceno (**6b**)



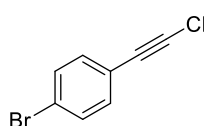
Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.2.2, a partir de 1-cloro-2-etinilbenceno (**29j**) (1.20 mmol, 164 mg, 145  $\mu\text{L}$ ), se obtiene el compuesto **6b** como un aceite marrón (163 mg, 80%,  $t_r = 9.39$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 – 7.46 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.41 – 7.38 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.26 (td,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.20 (td,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.5, 133.9, 129.7, 129.5, 126.6, 122.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 73.4, 66.5 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 169.9685; encontrado 169.9685.

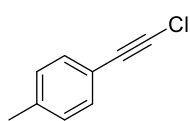
#### 1-Bromo-4-(cloroetilil)benceno (**6c**)



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.2.2, a partir de 1-bromo-4-etinilbenceno (**29b**) (1.20 mmol, 217.2 mg), se obtiene el compuesto **6c** como un aceite marrón (191 mg, 74%,  $t_r = 19.2$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>47a</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 – 7.40 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.33 – 7.26 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

### 1-(Cloroetnil)-4-metilbenceno (6d)

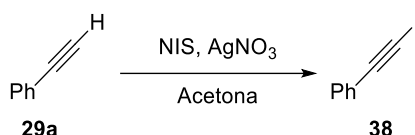


Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.2.2, a partir de 1-etnil-4-metilbenceno (**29c**) (1.20 mmol, 139 mg, 152  $\mu\text{L}$ ), se obtiene el compuesto **6d** como un aceite marrón (139 mg, 77%,  $t_r$  = 8.65 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>47a</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39 – 7.30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.16 – 7.08 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

### 5.1.2.3. Síntesis del (iodoetnil)benceno (38)

La síntesis del (iodoetnil)benceno (**38**) se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en la bibliografía:<sup>133</sup>



A una disolución de fenilacetileno (**29a**) (1.20 mmol, 123 mg, 133  $\mu\text{L}$ ) en acetona (4.50 mL), bajo atmósfera inerte, se añade  $\text{AgNO}_3$  (0.120 mmol, 20.4 mg) y *N*-iodosuccinimida (NIS) (1.32 mmol, 297 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y en oscuridad durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (9.00 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 6 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano), obteniéndose el compuesto **38** como un sólido blanco (90%, 246 mg,  $t_r$  = 12.3 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>133</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H).

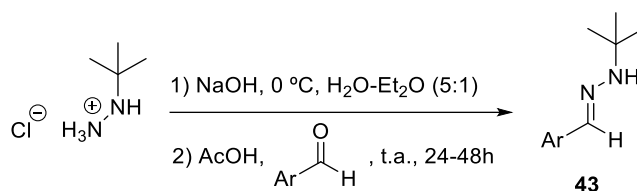
### 5.1.3. Síntesis de hidrazonas

#### 5.1.3.1. Síntesis de las *N*-*terc*-butilhidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos 43

La síntesis de las *N*-*terc*-butilhidrazonas **43** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en bibliografía:<sup>105c</sup>

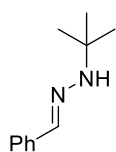
---

<sup>133</sup> Gao, C.; Nakao, S.; Blumm, S. A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10350.



A una disolución del clorhidrato de la *N*-*tert*-butilhidracina (15.7 mmol, 1.89 g) en una mezcla H<sub>2</sub>O-Et<sub>2</sub>O 5:1 (8.00 mL, desgasificado) a 0 °C, se añade poco a poco NaOH (15.7 mmol, 0.595 g) y la mezcla se agita durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo, se adiciona el aldehído correspondiente (12.3 mmol) y ácido acético (2.46 mmol, 141 µL). La mezcla de reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente y se agita hasta completa consumición del aldehído de partida (24-48h). A continuación, se añade una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1.50 mL) y H<sub>2</sub>O (8.00 mL) y la mezcla de reacción se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 13.0 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (25.0 mL), se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose las hidrazonas **43a-43h**.

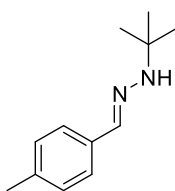
#### ***N*-*tert*-Butilhidrazona del benzaldehído (43a)**



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.3.1, a partir de benzaldehído (12.3 mmol, 1.35 mL), la reacción finaliza en 24 horas, obteniéndose el compuesto **43a** como un aceite amarillento (1.69 g, 78%, *t<sub>r</sub>* = 10.6 min).<sup>128</sup> Los datos espectroscópicos de **43a** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>105c</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 7.68 (s, 1H, CH=N), 7.57 – 7.50 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.35 – 7.27 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.25 – 7.18 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.12 (s, 1H, NH), 1.23 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

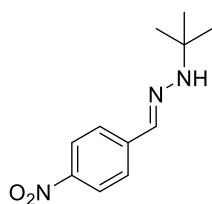
#### ***N*-*tert*-Butilhidrazona del 4-metilbenzaldehído (43b)**



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.3.1, a partir de 4-metilbenzaldehído (13.3 mmol, 1.74 g), la reacción finaliza en 48 horas, obteniéndose el compuesto **43b** como un aceite amarillento (2.15 g, 85%). Los datos espectroscópicos de **43b** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>105c</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 7.65 (s, 1H, CH=N), 7.45 – 7.41 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.16 – 7.11 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.02 (s, 1H, NH), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.21 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

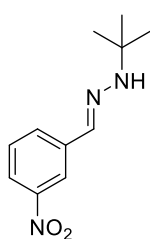
### *N*-*tert*-Butilhidrazona del 4-nitrobenzaldehído (43c)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.3.1, a partir de 4-nitrobenzaldehído (13.3 mmol, 2.00 g), la reacción finaliza en 24 horas, obteniéndose el compuesto **43c** como un sólido naranja (2.67 g, 91%,  $t_r$  = 13.5 min). Los datos espectroscópicos de **43c** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>134</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.21 – 7.15 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.77 – 7.70 (m, 3H, 2H<sub>ar</sub> y CH=NH), 7.02 (s a, 1H, NH), 1.27 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

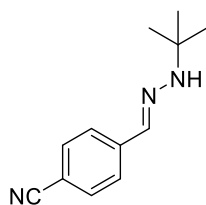
### *N*-*tert*-Butilhidrazona del 3-nitrobenzaldehído (43d)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.3.1, a partir de 3-nitrobenzaldehído (13.3 mmol, 2.00 g), la reacción finaliza en 24 horas, obteniéndose el compuesto **43d** como un sólido naranja (2.80 g, 95%,  $t_r$  = 14.1 min). Los datos espectroscópicos de **43d** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>105c</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  8.34 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 8.08 – 8.00 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.96 – 7.90 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.77 (s, 1H, CH=NH), 7.60 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.67 (s a, 1H, NH), 1.26 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

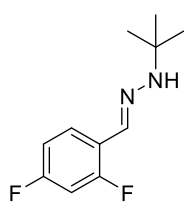
### *N*-*tert*-Butilhidrazona del 4-cianobenzaldehído (43e)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.3.1, a partir de 4-cianobenzaldehído (13.3 mmol, 1.74 g), la reacción finaliza en 24 horas, obteniéndose el compuesto **43e** como un aceite amarillento (2.49 g, 93%,  $t_r$  = 13.5 min). Los datos espectroscópicos de **43e** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>105c</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.69 – 7.65 (m, 5H, 4H<sub>ar</sub> y CH=NH), 6.77 (s a, 1H, NH), 1.25 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### *N*-*tert*-Butilhidrazona del 2,4-difluorobenzaldehído (43f)



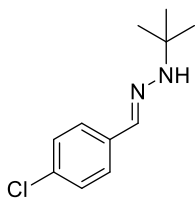
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.3.1, a partir de 2,4-difluorobenzaldehído (13.3 mmol, 1.45 mL), la reacción finaliza en 48 horas, obteniéndose el compuesto **43f** como un aceite amarillento (2.48 g, 88%). Los datos espectroscópicos de **43f** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>105c</sup>

<sup>134</sup> Wang, Y.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5612.



$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.95 – 7.84 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.81 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.02 – 6.90 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.47 (s a, 1H,  $\text{NH}$ ), 1.23 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

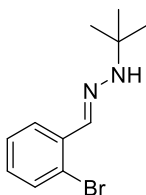
#### ***N*-*tert*-Butilhidrazona del 4-clorobenzaldehído (43g)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.3.1, a partir de 4-clorobenzaldehído (13.3 mmol, 1.87 g), la reacción finaliza en 48 horas, obteniéndose el compuesto **43g** como un sólido blanco (2.39 g, 86%, proporción *E/Z* 10:1,  $t_r$  = 13.5 min). Los datos espectroscópicos de **43g** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>135</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.65 (s,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.57 – 7.50 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.36 – 7.30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 1.23 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### ***N*-*tert*-Butilhidrazona del 2-bromobenzaldehído (43h)**



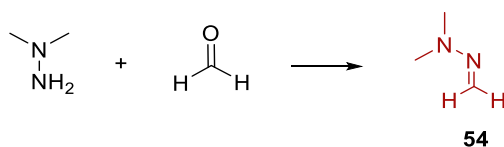
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.1.3.1, a partir de 2-bromobenzaldehído (13.3 mmol, 1.58 mL), la reacción finaliza en 24 horas, obteniéndose el compuesto **43h** como un aceite amarillento (3.05 g, 89%,  $t_r$  = 13.9 min). Los datos espectroscópicos de **43h** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>105c</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.98 (s,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.93 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.53 (dd,  $J$  = 8.0, 1.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.35 – 7.27 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.17 – 7.09 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.73 (s a, 1H,  $\text{NH}$ ), 1.25 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

### **5.1.3.2. Síntesis de las *N,N*-dialquil(aril)hidrazonas derivadas de formaldehído 54, 60-62**

#### **5.1.3.2.1. *N,N*-Dimetilhidrazona del formaldehído (54)**

La síntesis de la *N,N*-dimetilhidrazona del formaldehído (**54**) se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en la bibliografía.<sup>136</sup>



En un matraz de fondo redondo se añade paraformaldehído (144 mmol, 4.32 g) y *N,N*-dimetilhidracina (140 mmol, 10.7 mL) bajo atmósfera inerte y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 12 horas. Transcurrido este tiempo, se añade pentano (10.0

<sup>135</sup> Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujishiro, M.; Nakamura, I.; Yamamoto, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 389.

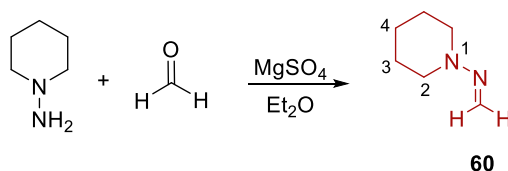
<sup>136</sup> Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *55*, 129.

mL) y  $\text{MgSO}_4$  anhidro y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos. A continuación, se decanta la fase orgánica y se seca sobre hidruro de calcio anhidro. El residuo resultante se purifica mediante destilación fraccionada, obteniéndose el compuesto **54** como un líquido transparente (7.10 g, 70%, p. eb. 77 °C). Los datos espectroscópicos de **54** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>136</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.15 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{N}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 6.09 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{N}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 2.80 (s, 6H,  $\text{N}(\underline{\text{CH}_3})_2$ ).

### 5.1.3.2.2. Hidrazona del formaldehído derivada de la 1-aminopiperidina (**60**)

La síntesis de la hidrazona de formaldehído derivada de 1-aminopiperidina (**60**) se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en la bibliografía.<sup>137</sup>

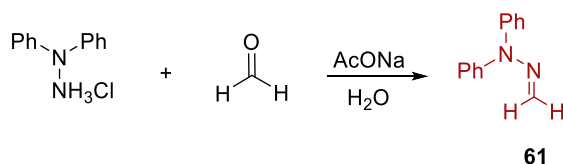


A una disolución de 1-aminopiperidina (13.3 mmol, 1.33 g) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (13.0 mL) bajo atmósfera inerte, se añade paraformaldehído (20.0 mmol, 601 mg) y  $\text{MgSO}_4$  (26.6 mmol, 3.20 g) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 1:1) obteniéndose la hidrazona **60** como un líquido incoloro (61%, 910 mg). Los datos espectroscópicos de **60** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>137</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.45 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H,  $\text{N}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 6.26 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H,  $\text{N}=\underline{\text{CH}_2}$ ), 3.07-2.88 (m, 4H,  $\text{H}_2$ ), 1.78 - 1.61 (m, 4H,  $\text{H}_3$ ), 1.56 - 1.39 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ).

### 5.1.3.2.3. *N,N*-Difenilhidrazona del formaldehído (**61**)

La síntesis de la *N,N*-difenilhidrazona derivada de formaldehído (**61**) se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en la bibliografía.<sup>138</sup>



<sup>137</sup> Zhang, H.; Luo, Y.; Zhu, C.; Dong, S.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5217.

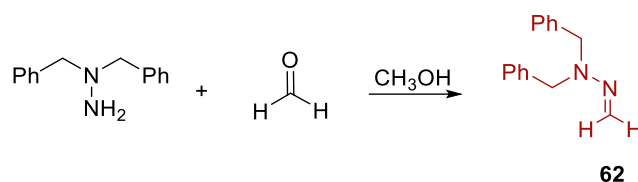
<sup>138</sup> Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Yoshida, T.; Ohara, S.; Yamada, K.; Yoshikawa, N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 519.

A una mezcla de paraformaldehído (14.6 mmol, 439 mg) y el hidrocloreto de la *N,N*-difenilhidracina (13.3 mmol, 2.94 g) se añade una disolución 2M de AcONa en H<sub>2</sub>O (6.65 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución 1M de NaOH en H<sub>2</sub>O (53.0 mL) y la mezcla de reacción se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 50.0 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la hidrazona **61** como un líquido denso negro (70%, 1.83 g). Los datos espectroscópicos de **61** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>139</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45 – 7.35 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.22 – 7.07 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 6.22 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, N=CH<sub>2</sub>), 6.11 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, N=CH<sub>2</sub>).

#### 5.1.3.2.4. *N,N*-Dibencilhidrazona del formaldehído (**62**)

La síntesis de la *N,N*-dibencilhidrazona del formaldehído (**62**) se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en la bibliografía.<sup>139</sup>



En un matraz de fondo redondo se añade paraformaldehído (13.3 mmol, 399 mg) y *N,N*-dibencilhidracina (13.3 mmol, 2.70 g) bajo atmósfera inerte. A continuación, se añade metanol (8.00 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y al residuo resultante se añade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.0 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 15.0 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto **62** como un sólido amarillo (1.72 g, 58%). Los datos espectroscópicos de **62** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>139</sup>

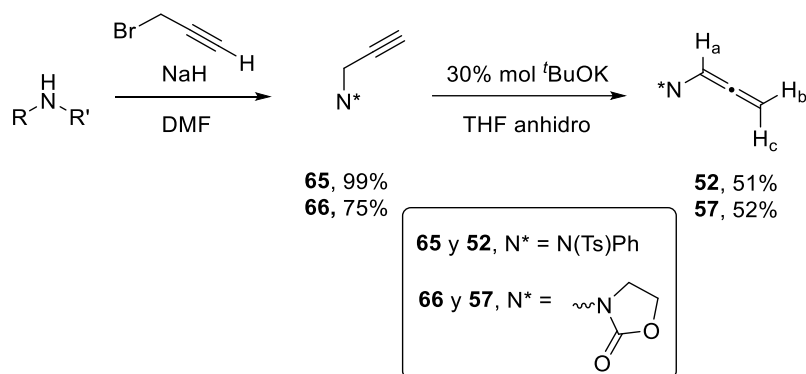
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29 – 7.07 (m, 10H, H<sub>ar</sub>), 6.01 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, N=CH<sub>2</sub>), 5.91 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, N=CH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 4H, 2 CH<sub>2</sub>Ph).

#### 5.1.4. Síntesis de las alenamidas **52** y **57**

La síntesis de las alenamidas **52** y **57** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en la bibliografía.<sup>140</sup>

<sup>139</sup> Larsen, C.; Harpp, D. N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2465.

<sup>140</sup> Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552.



### Procedimiento general para la síntesis de los alquinos **65** y **66**:

A una disolución de *N*-fenil-4-metilbencenosulfonamida (10.0 mmol, 2.46 g) o de la 2-oxazolidinona (10.0 mmol, 871 mg) en DMF anhidro (40.0 mL) bajo atmósfera inerte, se añade NaH (12.0 mmol, 324 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y, a continuación, se adiciona lentamente bromuro de propargilo (20.0 mmol, 0.570 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del sustrato de partida (ccf). Seguidamente, se añade una disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (20.0 mL) y la mezcla de reacción se extrae con AcOEt (2 x 20.0 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con H<sub>2</sub>O (3 x 20.0 mL) y con una disolución saturada de NaCl (20.0 mL), se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 5:1), obteniéndose los alquinos **65** y **66**.

Siguiendo el procedimiento general descrito previamente, el compuesto **65** se obtuvo como un sólido blanco amarillento (2.82 g, 99%). Los datos espectroscópicos de **65** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>141</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.40 – 7.15 (m, 7H, H<sub>ar</sub>), 4.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C≡CH), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH).

Siguiendo el procedimiento general descrito previamente, el compuesto **66** se obtuvo como un sólido blanco amarillento (936 mg, 75%). Los datos espectroscópicos de **66** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>142</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.32 – 4.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C≡CH), 3.69 – 3.62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 2.30 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH).

### Procedimiento general para la síntesis de las alenamidas **52** y **57**:

En un matraz de fondo redondo se disuelve el alquino correspondiente (7.50 mmol) en THF anhidro (22.5 mL) bajo atmósfera inerte, la mezcla se enfría a 0 °C y se añade *t*BuOK (1M en THF, 2.25 mmol, 2.25 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

<sup>141</sup> Lee, S. I.; Park, S. Y.; Chung, Y. K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2531.

<sup>142</sup> Piron, F.; Oprea, C.; Cismas, C.; Terec, A.; Roncali, J.; Grosu, I. *Synthesis* **2010**, 1639.

durante 24h. A continuación, se diluye con Et<sub>2</sub>O (20.0-50.0 mL) y se filtra sobre celita. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano-AcOEt 2:1), obteniéndose las alenamidas deseadas.

Siguiendo el procedimiento general descrito previamente a partir del alquino **65** (7.50 mmol, 2.14 g), se obtiene la alenamida **52** como un sólido de color blanco (1.094 g, 51%). Los datos espectroscópicos del compuesto **52** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>140</sup>

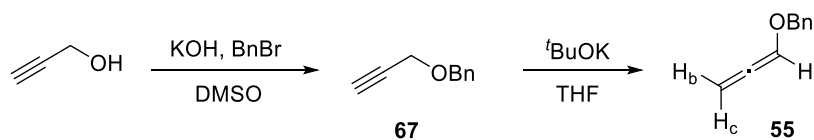
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.36 – 7.23 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 7.03 – 6.97 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>b</sub> y H<sub>c</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Siguiendo el procedimiento general descrito previamente a partir del alquino **66** (7.50 mmol, 936 mg), se obtiene la alenamida **57** como un sólido de color blanco (488 mg, 52%). Los datos espectroscópicos del compuesto **57** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>143</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 5.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>b</sub> y H<sub>c</sub>), 4.41 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>O), 3.60 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>N).

### 5.1.5. Síntesis del alcoxialeno **55**

Las síntesis del alcoxialeno **55** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en bibliografía.<sup>144</sup>



A una suspensión de KOH (150 mmol, 8.41 g) en DMSO (40 mL) se añade prop-2-in-1-ol (50.0 mmol, 2.91 mL) a 0 °C y se agita a esta temperatura 10 minutos. A continuación, se añade bromuro de bencilo (51 mmol, 6.1 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se añade H<sub>2</sub>O (100 mL) y la mezcla de reacción se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano-Et<sub>2</sub>O 97:3) obteniéndose el 3-benciloxiprop-1-ino (**67**) (5.58 g, 77%) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>144</sup>

<sup>143</sup> Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zifcsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 459.

<sup>144</sup> Lippincott, D. J.; Linstadt, R. T. H.; Maser, M. R.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 847.

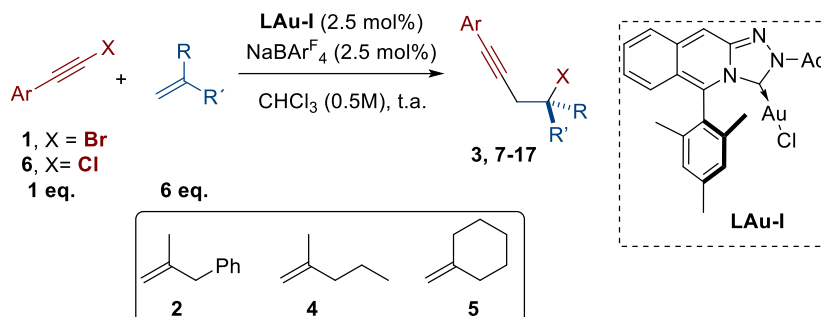
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 – 7.27 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$ ), 2.46 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ).

El compuesto **67** (10.0 mmol, 1.46 g) se disuelve en THF anhidro (3.5 mL) y se añade  $t\text{BuOK}$  (3.00 mmol, 339 mg) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se filtra sobre celita, se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$ , y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano- $\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{Et}_3\text{N}$  96:3:1) obteniéndose el alcoxialeno **55** (1.20 g, 82%) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos del compuesto **55** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>144</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 – 7.26 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.86 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_a$ ), 5.51 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_b$  y  $\text{H}_c$ ), 4.64 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ).

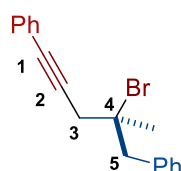
## 5.2. Haloalquilación de alquenos no funcionalizados.

### 5.2.1. Procedimiento general para la reacción de haloalquilación de alquenos *gem*-disustituídos



A una mezcla del haloalquino correspondiente (0.200 mmol) y el complejo LAu-I (2.5 mol%, 0.005 mmol, 3.27 mg) en  $\text{CHCl}_3$  seco (0.40 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona el alqueno *gem*-disustituído deseado (1.20 mmol) y se agita 10 minutos. A continuación, se añade  $\text{NaBAR}_4^{\text{F}_4}$  (2.5 mol%, 0.005 mmol, 4.43 mg) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del bromoalquino de partida (controlado por CG-EM). Seguidamente, se añade una gota de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose los correspondientes productos de haloalquilación.

#### 4-Bromo-1,5-difenil-4-metilpent-1-ino (**3**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de (bromoetinil)benceno (**1a**) (0.200 mmol, 36.2 mg) y (2-metilalil)benceno (**2**) (1.20 mmol, 159 mg, 180  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **3** como un aceite incoloro (32.6 mg, 52%,<sup>145</sup>  $t_r$  = n.d.).<sup>146</sup> Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **3** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53 – 7.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.42 – 7.29 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.42 – 3.32 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 2.98 (s, 2H,  $\text{H}_3$ ), 1.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

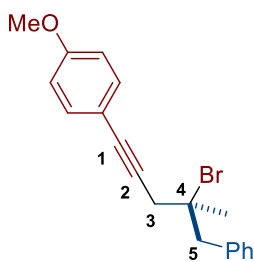
$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.8, 131.8, 131.0, 128.5, 128.2, 128.2, 127.2, 123.5 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 86.5, 84.2 ( $\text{C}_1$  y  $\text{C}_2$ ), 66.9 ( $\text{C}_4$ ), 49.9 ( $\text{C}_5$ ), 36.1, 31.6 ( $\text{C}_3$  y  $\text{CH}_3$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 312.0508; encontrado 312.0515.

<sup>145</sup> Este rendimiento pudo ser mejorado ligeramente (59%) aumentando la carga catalítica al 5 mol%.

<sup>146</sup> El análisis de la mezcla de reacción mediante cromatografía de gases no permitió observar el producto deseado, sino el correspondiente a la pérdida de HBr.

#### 4-Bromo-5-fenil-4-metil-1-(4-metoxifenil)pent-1-ino (7)



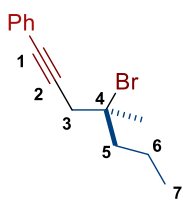
Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de 1-bromoetil-4-metoxibenceno (**1b**) (0.200 mmol, 42.2 mg) y (2-metilalil)benceno (**2**) (1.20 mmol, 159 mg, 180  $\mu$ L), la reacción se lleva a cabo a 0 °C y finaliza en 2 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:1→4:1), obteniéndose el compuesto **7** como un aceite incoloro (32.0 mg, 48%,  $t_r$  = n.d.).<sup>146</sup> Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **7** son los siguientes:

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.43 – 7.38 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.45 – 7.27 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 6.87 – 6.84 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.38 – 3.32 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.99 – 2.91 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159.7, 136.9, 133.2, 131.0, 128.2, 127.2, 115.7, 114.1 (12 C<sub>ar</sub>), 85.0, 83.9 (C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>), 67.2 (C<sub>4</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 49.8 (C<sub>5</sub>), 36.2 (C<sub>3</sub>), 31.6 (CH<sub>3</sub>).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrO (M<sup>+</sup>) 342.0614; encontrado 342.0615.

#### 4-Bromo-1-fenil-4-metilhept-1-ino (8)



Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de (bromoetil)benceno (**1a**) (0.200 mmol, 36.2 mg) y 2-metilpent-1-eno (**4**) (1.20 mmol, 101 mg, 148  $\mu$ L), la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **8** como un aceite incoloro (33.0 mg, 62%,  $t_r$  = 13.4 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **8** son los siguientes:

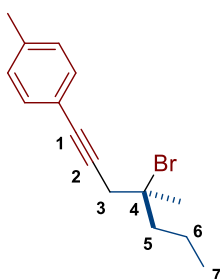
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.47 – 7.38 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.34 – 7.27 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 3.05 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 2.04 – 1.89 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.66 – 1.52 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.00 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  131.8, 128.4, 128.1, 123.5 (6 C<sub>ar</sub>), 86.2, 83.3 (C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>), 68.5 (C<sub>4</sub>), 46.8, 37.0 (C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub>), 31.5 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (C<sub>6</sub>), 14.2 (C<sub>7</sub>).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub><sup>79</sup>Br (M<sup>+</sup>) 264.0508; encontrado 264.0511.



#### 4-Bromo-4-metil-1-(4-metilfenil)hept-1-ino (**9**)



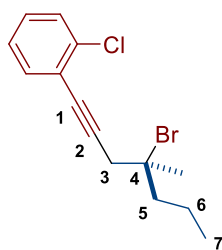
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de 1-(bromoetil)-4-metilbenceno (**1c**) (0.200 mmol, 36.2 mg) y 2-metilpent-1-eno (**4**) (1.20 mmol, 101 mg, 148  $\mu$ L), la reacción finaliza en 7 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **9** como un aceite incoloro (23.0 mg, 41%,  $t_r$  = 14.2 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **9** son los siguientes:

**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.03 (s, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.00 – 1.85 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63 – 1.54 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 0.99 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.2, 131.7, 129.5, 120.5 (6  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 85.4, 83.4 ( $\text{C}_1$  y  $\text{C}_2$ ), 68.6 ( $\text{C}_4$ ), 46.8, 37.1 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_5$ ), 31.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6, 19.4 ( $\text{ArCH}_3$  y  $\text{C}_6$ ), 14.2 ( $\text{C}_7$ ).

**EM** (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 278.0665; encontrado 278.0664.

#### 4-Bromo-1-(2-clorofenil)-4-metilhept-1-ino (**10**)



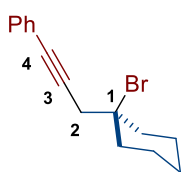
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de 1-(bromoetil)-2-clorobenceno (**1d**) (0.200 mmol, 43.1 mg) y 2-metilpent-1-eno (**4**) (1.20 mmol, 101 mg, 148  $\mu$ L), la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **10** como un aceite incoloro (39.0 mg, 64%,  $t_r$  = 14.6 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **10** son los siguientes:

**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48 – 7.43 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.40 – 7.37 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.25 – 7.16 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.18 – 3.05 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.07 – 1.88 (m, 5H,  $\text{H}_5$  y  $\text{CH}_3$ ), 1.64 – 1.53 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 0.99 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.2, 133.5, 129.4, 129.1, 126.5, 123.4 (6  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 91.7, 80.2 ( $\text{C}_1$  y  $\text{C}_2$ ), 68.2 ( $\text{C}_4$ ), 46.7, 37.0 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_5$ ), 31.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $\text{C}_6$ ), 14.2 ( $\text{C}_7$ ).

**EM** (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrCl}$  ( $\text{M}^+$ ) 298.0118; encontrado 298.0120.

#### 1-Bromo-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)ciclohexano (**11**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de (bromoetil)benceno (**1a**) (0.200 mmol, 36.2 mg) y metilenciclohexano (**5**) (1.2 mmol, 115 mg, 144  $\mu$ L), la reacción finaliza en 6 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **11** como un aceite incoloro (28.0 mg, 51%,

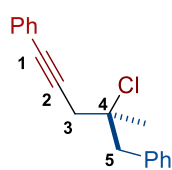
$t_r = 15.9$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **11** son los siguientes:

**$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 – 7.40 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.32 – 7.27 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.10 (s, 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.22 – 2.10 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ciclohex}}$ ), 1.85 – 1.62 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{ciclohex}}$ ), 1.31 – 1.20 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclohex}}$ ).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.8, 128.4, 128.1, 123.6 (6  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 86.2, 83.6 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ ), 72.1 ( $\text{C}_1$ ), 40.2, 38.4 ( $\text{C}_{\text{ciclohex}}$  y  $\text{C}_2$ ), 25.3, 23.3 ( $\text{C}_{\text{ciclohex}}$ ).

**EM** (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 276.0508; encontrado 276.0507.

#### 4-Cloro-1,5-difenil-4-metilpent-1-ino (**12**)



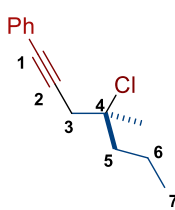
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de (cloroetinil)benceno (**6a**) (0.200 mmol, 27.2 mg) y (2-metilalil)benceno (**2**) (1.20 mmol, 159 mg, 180  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 15 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **12** como un aceite incoloro (37.0 mg, 68%,  $t_r = \text{n.d.}$ ).<sup>147</sup> Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **12** son los siguientes:

**$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 – 7.45 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.40 – 7.28 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.24 (s, 2H,  $\text{H}_5$ ), 2.85 (s, 2H,  $\text{H}_3$ ), 1.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.5, 131.8, 131.0, 128.5, 128.2, 127.2, 123.5 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 86.0, 84.0 ( $\text{C}_1$  y  $\text{C}_2$ ), 70.8 ( $\text{C}_4$ ), 48.6 ( $\text{C}_5$ ), 34.9, 30.1 ( $\text{C}_3$  y  $\text{CH}_3$ ).

**EM** (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}$  ( $\text{M}^+$ ) 268.1013; encontrado 268.1014.

#### 4-Cloro-1-fenil-4-metilhept-1-ino (**13**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de (cloroetinil)benceno (**6a**) (0.200 mmol, 27.2 mg) y 2-metilpent-1-eno (**4**) (1.20 mmol, 101 mg, 148  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **13** como un aceite incoloro (33.0 mg, 74%,  $t_r = 12.7$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **13** son los siguientes:

**$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 – 7.40 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.33 – 7.28 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.92 (s, 2H,  $\text{H}_3$ ), 1.95 – 1.81 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63 – 1.51 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ).

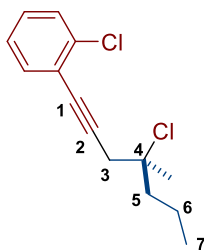
**$^{13}\text{C RMN}$**  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.8, 128.4, 128.1, 123.5 (6  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 85.8, 83.2 ( $\text{C}_1$  y  $\text{C}_2$ ), 71.7 ( $\text{C}_4$ ),

<sup>147</sup> El análisis de la mezcla de reacción mediante cromatografía de gases no permitió observar el producto deseado, sino el pico correspondiente a la pérdida de HCl.

45.5, 35.7 (C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C<sub>6</sub>), 14.3 (C<sub>7</sub>).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl (M<sup>+</sup>) 220.1013; encontrado 220.1013.

#### 4-Cloro-1-(2-clorofenil)-4-metilhept-1-ino (14)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de 1-cloro-2-(cloroetnil)benceno (**6b**) (0.200 mmol, 34.2 mg) y 2-metilpent-1-eno (**4**) (1.20 mmol, 101 mg, 149  $\mu$ L), la reacción finaliza en 24 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **14** como un aceite incoloro (46.0 mg, 90%,  $t_r$  = 14.0 min). Las constantes físicas y los datos

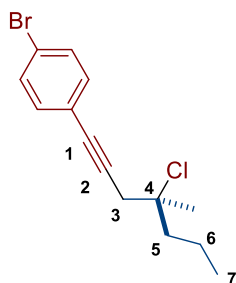
espectroscópicos del compuesto **14** son los siguientes:

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.47 – 7.43 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.40 – 7.36 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.25 – 7.16 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 3.03 – 2.90 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.03 – 1.84 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.63 – 1.50 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 0.98 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  136.2, 133.5, 129.3, 129.1, 126.5, 123.4 (6 C<sub>ar</sub>), 91.4, 80.1 (C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>), 71.6 (C<sub>4</sub>), 45.4 (C<sub>3</sub>), 35.7 (C<sub>5</sub>), 30.1 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C<sub>6</sub>), 14.3 (C<sub>7</sub>).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 254.0624; encontrado 254.0626.

#### 1-(4-Bromofenil)-4-cloro-4-metilhept-1-ino (15)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de 1-bromo-4-(cloroetnil)benceno (**6c**) (0.200 mmol, 43.1 mg) y 2-metilpent-1-eno (**4**) (1.20 mmol, 101 mg, 149  $\mu$ L), la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **15** como un aceite incoloro (38.0 mg, 63%,  $t_r$  = 14.8 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **15** son los

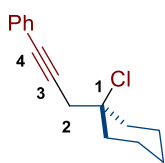
siguientes:

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44 – 7.41 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.29 – 7.26 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 2.89 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 1.94 – 1.80 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.59 – 1.51 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 0.98 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  133.3, 131.7, 122.5, 122.3 (6 C<sub>ar</sub>), 87.1, 82.3 (C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>), 71.4 (C<sub>4</sub>), 45.6 (C<sub>3</sub>), 35.8 (C<sub>5</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C<sub>6</sub>), 14.3 (C<sub>7</sub>).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub><sup>79</sup>BrCl (M<sup>+</sup>) 298.0118; encontrado 298.0120.

### 1-Cloro-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)ciclohexano (**16**)



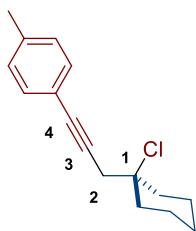
Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de (cloroetnil)benceno (**6a**) (0.200 mmol, 27.2 mg) y metilciclohexano (**5**) (1.20 mmol, 115 mg, 144  $\mu$ L), la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **16** como un aceite incoloro (33.0 mg, 71%,  $t_r$  = 14.8 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **16** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 – 7.42 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.32 – 7.27 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.94 (s, 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.10 – 1.98 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ciclohex}}$ ), 1.87 – 1.58 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{ciclohex}}$ ), 1.32 – 1.15 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclohex}}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.8, 128.4, 128.0, 123.61 (6  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 85.6, 83.6 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ ), 73.2 ( $\text{C}_1$ ), 39.0, 37.1 ( $\text{C}_{\text{ciclohex}}$  y  $\text{C}_2$ ), 25.3, 22.4 ( $\text{C}_{\text{ciclohex}}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}$  ( $\text{M}^+$ ) 232.1013; encontrado 232.1016.

### 1-Cloro-1-[3(4-metilfenil)prop-2-in-1-il]ciclohexano (**17**)



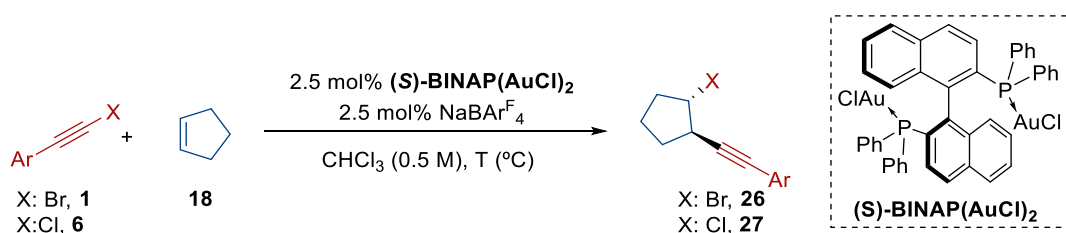
Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.1, a partir de 1-(cloroetnil)-4-metilbenceno (**6d**) (0.200 mmol, 30.0 mg) y metilciclohexano (**5**) (1.2 mmol, 115 mg, 144  $\mu$ L), la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **17** como un aceite incoloro (28.0 mg, 57%,  $t_r$  = 15.3 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **17** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.93 (s, 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.06 – 1.99 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ciclohex}}$ ), 1.87 – 1.59 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{ciclohex}}$ ), 1.29 – 1.18 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclohex}}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.1, 131.7, 129.1, 120.6 (6  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 84.8, 83.6 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ ), 73.3 ( $\text{C}_1$ ), 38.9, 37.1 ( $\text{C}_{\text{ciclohex}}$  y  $\text{C}_2$ ), 25.3, 22.4, 21.6 ( $\text{C}_{\text{ciclohex}}$  y  $\text{ArCH}_3$ ).

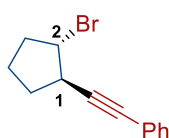
$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}$  ( $\text{M}^+$ ) 246.1170; encontrado 246.1171.

### 5.2.2. Procedimiento general para la haloalquilación enantioselectiva del ciclopenteno



A una mezcla del haloalquino correspondiente (0.200 mmol) y (*S*)-BINAP(AuCl)<sub>2</sub> (2.5 mol%, 0.005 mmol, 5.44 mg) en CHCl<sub>3</sub> seco (0.400 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona ciclopenteno (**18**) (1.20 mmol, 81.7 mg, 106 μL). La mezcla se agita 10 minutos y se añade NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub> (2.5 mol%, 0.005 mmol, 4.40 mg). La mezcla de reacción se agita a la temperatura indicada en cada caso hasta la desaparición del bromoalquino de partida, controlado por cromatografía de gases (CG-EM). A continuación, se añade una gota de Et<sub>3</sub>N y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniendo los correspondientes productos de haloalquilación **26-27**. Los datos espectroscópicos de estos compuestos coinciden con los descritos previamente en la versión racémica de esta reacción.<sup>43</sup>

**(((1*R*,2*S*)-2-Bromociclopentil)etil)benzeno (26a)**

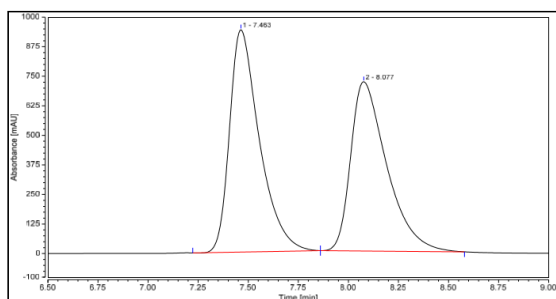


Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir de (bromoetil)benzeno (**1a**) (0.200 mmol, 36.2 mg) a -20 °C, la reacción finaliza en 3 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **26a** como un aceite incoloro (44.3 mg, 89%, 94:6 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

[α]<sup>25</sup><sub>D</sub> +51.7 (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

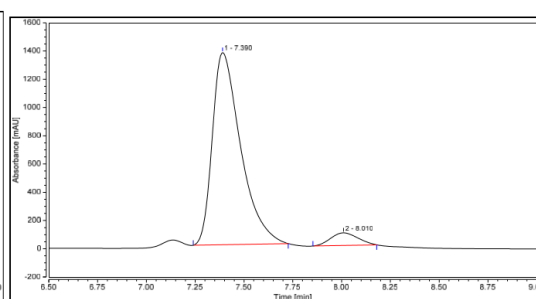
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 – 7.37 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.31 – 7.27 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 4.32 (c, *J* = 11.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.25 – 3.21 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.48 – 2.39 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>), 2.34 – 2.24 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>), 2.12 – 2.05 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>), 1.96 – 1.83 (m, 3H, H<sub>ciclopent</sub>).

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IA (hexano 100%, 30 °C, 0.8 mL/min): *t<sub>r</sub>* 7.39 min (mayoritario) y 8.01 min (minoritario).



**Canal Procesado: PDA 253 nm**

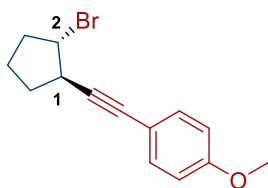
No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	7.463	162.391	52.09
2	8.077	149.341	47.91



**Canal Procesado: PDA 251 nm**

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	7.390	228.672	94.11
2	8.010	14.317	5.89

### 1-[[*(1R,2S)*-2-Bromociclopentil]etnil]-4-metoxibenceno (**26b**)

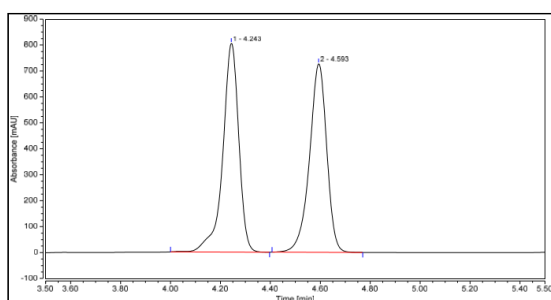


Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir de 1-(bromoetnil)-4-metoxibenceno (**1b**) (0.200 mmol, 42.0 mg) a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la reacción finaliza en 10 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  8:1 $\rightarrow$ 4:1), obteniéndose el compuesto **26b** como un aceite amarillo (40.0 mg, 71%, 89:11 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +173.1$  (*c* 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

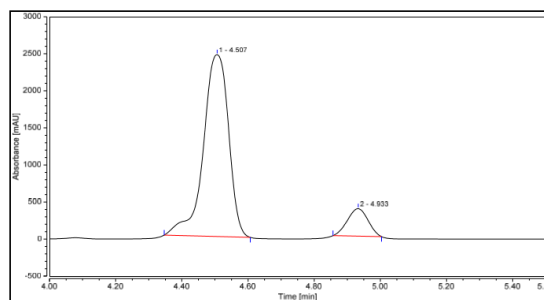
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 – 7.30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.84 – 6.79 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.31 (c,  $J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.25 – 3.17 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.50 – 2.35 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.33 – 2.20 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.15 – 2.00 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 1.98 – 1.79 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ).

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IF (hexano-*i*PrOH 98:2,  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1.0 mL/min):  $t_{\text{r}}$  4.51 min (mayoritario) y 4.93 min (minoritario).



Canal Procesado: PDA 254 nm

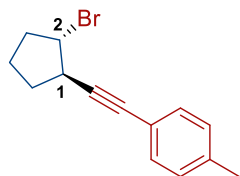
No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	4.243	59.870	50.72
2	4.593	58.164	49.28
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.



Canal Procesado: PDA 259 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	4.507	216.913	89.07
2	4.933	26.629	10.93

### 1-[[*(1R,2S)*-2-Bromociclopentil]etnil]-4-metilbenceno (**26c**)



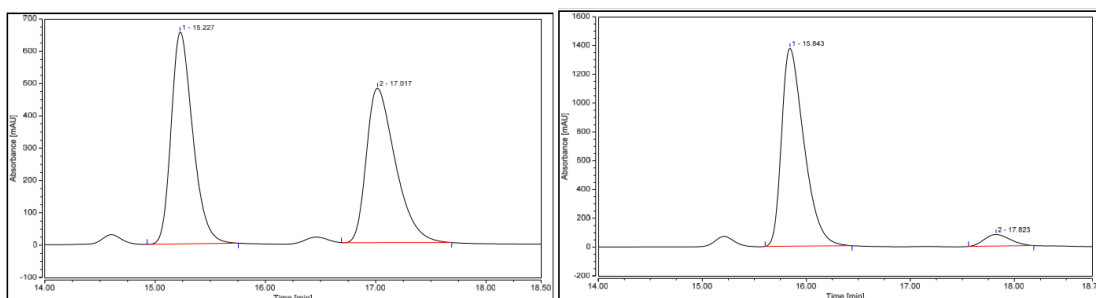
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir de 1-(bromoetnil)-4-metilbenceno (**1c**) (0.200 mmol, 39.0 mg) a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la reacción finaliza en 2 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **26c** como un aceite incoloro (30.0 mg, 57%, 94:6 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +157.8$  (*c* 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

## Parte Experimental

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.32 (c,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.25 – 3.19 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.45 – 2.23 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 – 1.78 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ).

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IA (doble columna, hexano 100%, 30 °C, 0.5 mL/min):  $t_r$  15.84 min (mayoritario) y 17.82 min (minoritario).



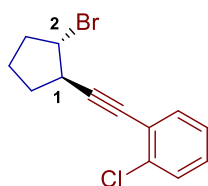
Canal Procesado: PDA 255 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	15.227	148.681	50.52
2	17.017	145.643	49.48

Canal Procesado: PDA 255 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	15.843	342.878	93.70
2	17.823	23.043	6.30

### 1-([(1*R*,2*S*)-2-Bromociclopentil]etil)-2-clorobenceno (**26d**)

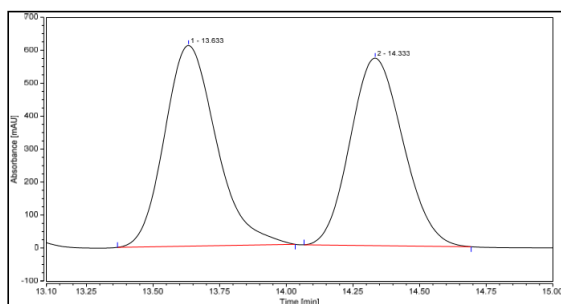


Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir de 1-(bromoetil)-2-clorobenceno (**1d**) (0.200 mmol, 43.1 mg) a 0 °C, la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **26d** como un aceite incoloro (45 mg, 80%, 80:20 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +69.5$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

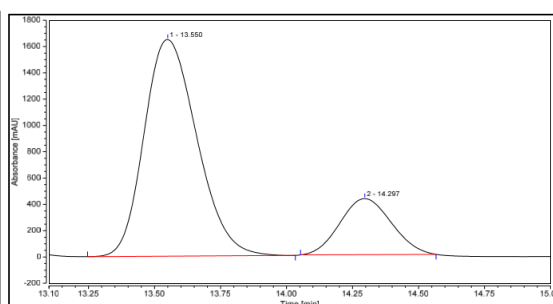
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46 – 7.33 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.25 – 7.14 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.38 (dt,  $J = 6.0, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.32 – 3.25 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.56 – 2.41 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.38 – 2.24 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.18 – 2.04 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.03 – 1.82 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ).

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IB (hexano 100%, 30 °C, 0.5 mL/min):  $t_r$  13.55 min (mayoritario) y 14.30 min (minoritario).



Canal procesado: PDA 259nm

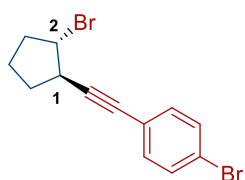
No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
1	13.633	137.328	51.19
2	14.333	130.969	48.81



Canal procesado: PDA 259nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	13.550	381.245	79.86
2	14.297	96.137	20.14

### 1-Bromo-4-([(1*R*,2*S*)-2-bromociclopentil]etnil)benceno (2*e*)



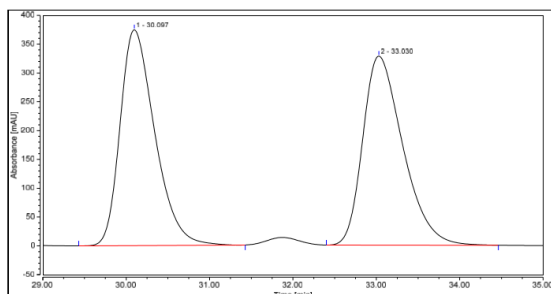
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir de 1-bromo-4-(bromoetil)benceno (**1e**) (0.200 mmol, 51.6 mg) a 0 °C, la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **2e** como un aceite incoloro (43.0 mg, 65%, 90:10 *r.e.*).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

$[\alpha]^{25}_D +88.6$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

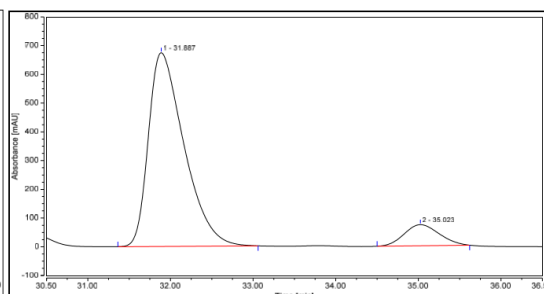
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 – 7.39 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.27 – 7.23 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.29 (c, *J* = 11.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.23 – 3.18 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.51 – 2.33 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>), 2.33 – 2.20 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>), 2.17 – 2.01 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>), 1.98 – 1.75 (m, 3H, H<sub>ciclopent</sub>).

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IA (hexano 100%, 30 °C, 0.5 mL/min): *t<sub>r</sub>* 31.89 min (mayoritario) y 35.02 min (minoritario).



Canal Procesado: PDA 262 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	30.097	180.509	49.70
2	33.030	182.712	50.30

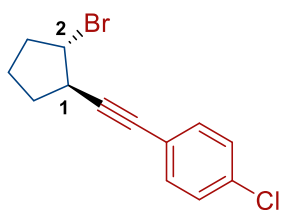


Canal Procesado: PDA 261 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	31.887	336.264	90.35
2	35.023	35.907	9.65



### 1-[[1R,2S]-2-Bromociclopentil]etnil)-4-clorobenceno (26f)

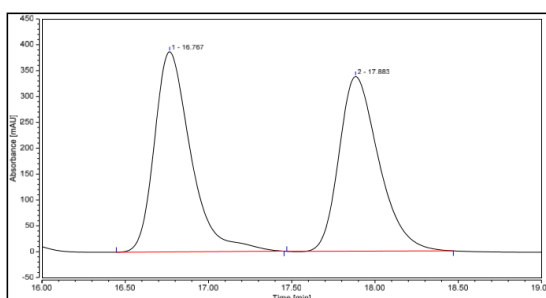


Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir de 1-(bromoetnil)-4-clorobenceno (**1f**) (0.200 mmol, 43.1 mg) a 0 °C, la reacción finaliza en 3 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **26f** como un aceite incoloro (37.0 mg, 66%, 89:11 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

$[\alpha]^{24}_D +17.9$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

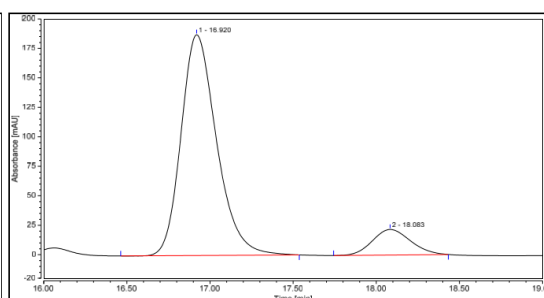
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 – 7.23 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 4.29 (c, *J* = 11.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.24 – 3.17 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.48 – 2.34 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>), 2.33 – 2.21 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>), 2.14 – 2.01 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>), 1.96 – 1.78 (m, 3H, H<sub>ciclopent</sub>).

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IA (doble columna, hexano 100%, 30 °C, 0.8 mL/min): *t<sub>r</sub>* 16.92 min (mayoritario) y 18.08 min (minoritario).



Canal Procesado: PDA 259 nm

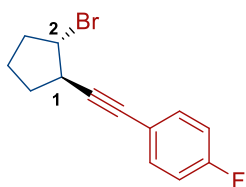
No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	16.767	97.769	51.17
2	17.883	93.315	48.83



Canal Procesado: PDA 259 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	16.920	46.414	88.97
2	18.083	5.753	11.03

### 1-[[1R,2S]-2-Bromociclopentil]etnil)-4-fluorobenceno (26g)

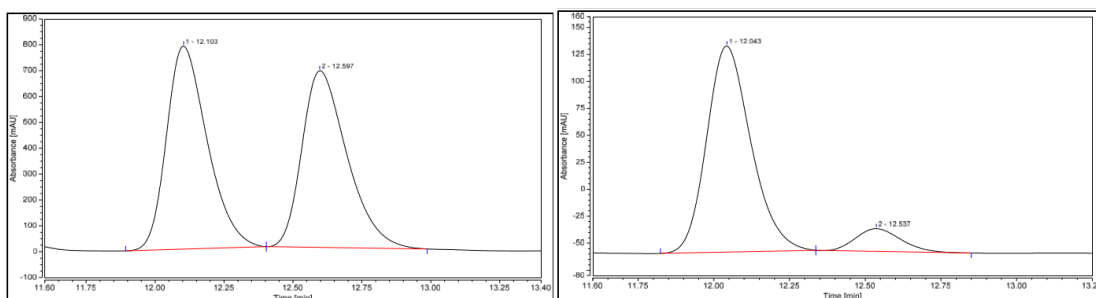


Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir de 1-(bromoetnil)-4-fluorobenceno (**1g**) (0.200 mmol, 39.8 mg) a 0 °C, la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **26g** como un aceite incoloro (37.0 mg, 75%, 90:10 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

$[\alpha]^{24}_D +25.3$  (*c* 0.65, CHCl<sub>3</sub>).

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 – 7.39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.00 – 6.99 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.29 (c,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.24 – 3.18 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.54 – 2.42 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.39 – 2.23 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.16 – 2.03 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 1.97 – 1.80 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ).

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IA (doble columna, hexano 100%, 30 °C, 1.0 mL/min):  $t_r$  12.04 min (mayoritario) y 12.54 min (minoritario).



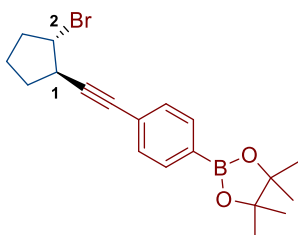
**Canal Procesado: PDA 240 nm**

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	12.103	134.410	50.95
2	12.597	129.418	49.05

**Canal Procesado: PDA 240 nm**

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	12.043	32.421	89.91
2	12.537	3.639	10.09

### Compuesto (1*R*, 2*S*)-26h



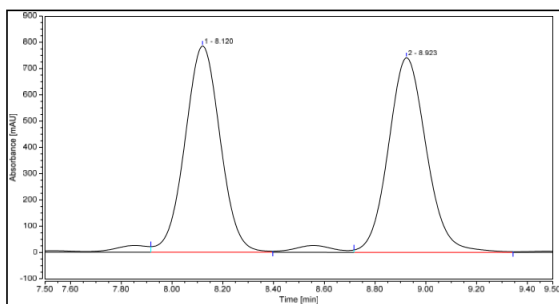
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir del bromoalquino **1h** (0.200 mmol, 61.2 mg) a 0 °C, la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:1→1:1), obteniéndose el compuesto **26h** como un sólido blanco (52 mg, 70%, 86:14 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +81.2$  ( $c$  0.55,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.32 (c,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.26 – 3.20 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.46 – 2.37 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.34 – 2.21 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 2.12 – 2.01 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 1.99 – 1.78 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 1.34 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ).

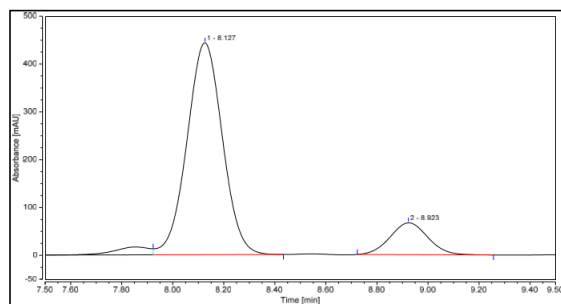
La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IG (hexano 100%, 30 °C, 0.5 mL/min):  $t_r$  8.13 min (mayoritario) y 8.92 min (minoritario).

## Parte Experimental



Processed Channel: PDA 267nm

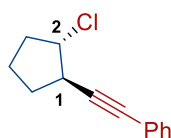
No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	8.120	126.631	49.59
2	8.923	128.700	50.41



Processed Channel: PDA 267nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	8.127	71.265	86.17
2	8.923	11.437	13.83

### (((1R,2S)-2-Clorociclopentil)etnil)benzeno (27a)

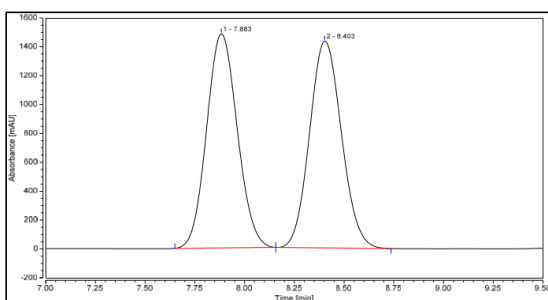


Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir de (cloroetnil)benzeno (6a) (0.200 mmol, 27.3 mg) a temperatura ambiente, la reacción finaliza en 2 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **27a** como un aceite incoloro (23.0 mg, 55%, 80:20 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

$[\alpha]^{25}_D +30.1$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

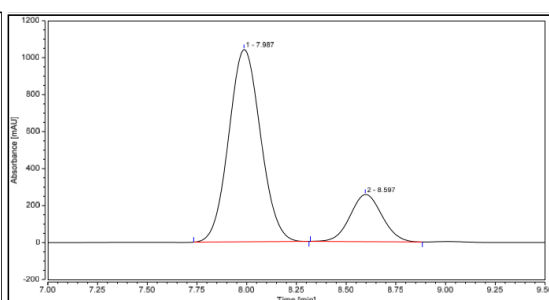
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 – 7.37 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.31 – 7.26 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 4.35 – 4.25 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.17 – 3.05 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.47 – 2.20 (m, 2H, H<sub>ciclopent</sub>), 2.01 – 1.77 (m, 4H, H<sub>ciclopent</sub>).

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak OD (hexano 100%, 30 °C, 0.5 mL/min): *t<sub>r</sub>* 7.99 min (mayoritario) y 8.60 min (minoritario).



Canal Procesado: PDA 251 nm

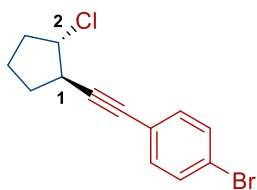
No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	7.883	264.634	49.87
2	8.403	266.001	50.13



Canal Procesado: PDA 252 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	7.987	193.340	80.28
2	8.597	47.480	19.72

### 1-Bromo-4-([(1*R*,2*S*)-2-clorociclopentil]etnil)benceno (**27b**)

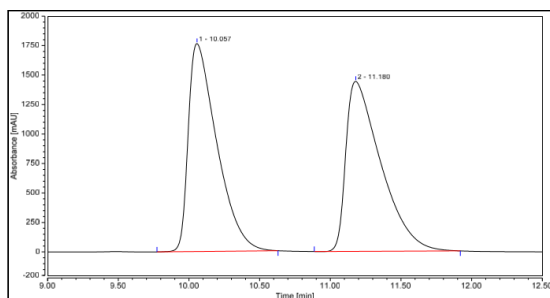


Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 2.2.2, a partir de 1-bromo-4-(cloroetnil)benceno (**6c**) (0.200 mmol, 43.1 mg) a 0 °C, la reacción finaliza en 4 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **27b** como un aceite incoloro (28.0 mg, 50%, 85:15 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la versión racémica.

$[\alpha]^{27}_D +78.4$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

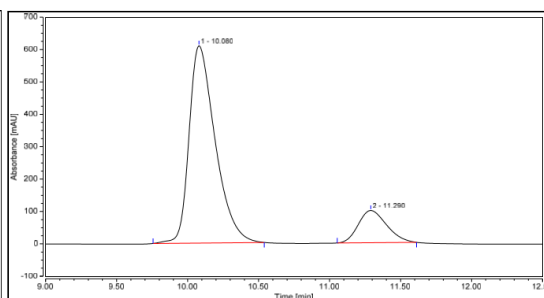
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 – 7.40 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.27 – 7.23 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 4.30 – 4.25 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.13 – 3.07 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.37 – 2.22 (m, 2H, H<sub>ciclopent</sub>), 2.01 – 1.80 (m, 4H, H<sub>ciclopent</sub>).

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IA (doble columna, hexano 100%, 30 °C, 0.8 mL/min): *t*<sub>r</sub> 10.08 min (mayoritario) y 11.29 min (minoritario).



Canal Procesado: PDA 260 nm

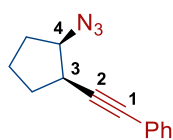
No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	10.057	411.987	49.94
2	11.180	412.967	50.06



Canal Procesado: PDA 260 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	10.080	129.814	84.95
2	11.290	23.001	15.05

#### 5.2.2.1. Síntesis del ([1*R*,2*R*)-2-azidociclopentil]etnil)benceno (**28**)



A una disolución de (1*R*,2*S*)-**26a** (0.400 mmol, 100 mg, 94:6 *r.e.*) en DMSO seco (0.700 mL) se añade azida sódica (0.800 mmol, 52.0 mg) y la mezcla se agita a 60 °C durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se añade H<sub>2</sub>O (15.0 mL) y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (2 x 25.0 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9:1), obteniéndose la azida (1*R*,2*R*)-**28** como un aceite amarillo (62.0 mg, 73%, 93:7 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto (1*R*,2*R*)-**28** son los siguientes:

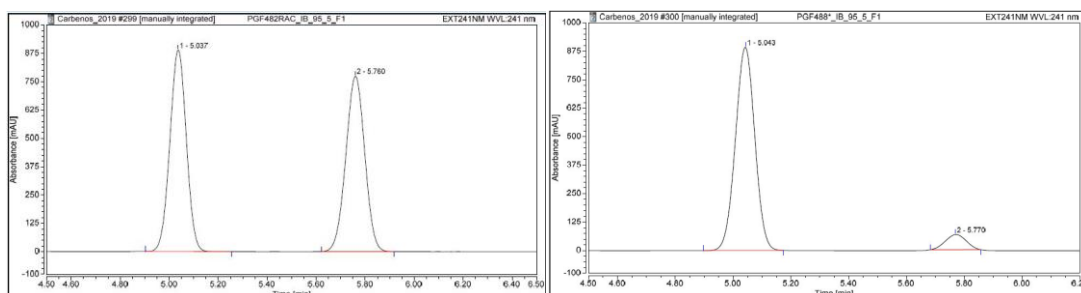
$[\alpha]^{25}_D +107.36$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 – 7.41 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.34 – 7.27 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.03 – 4.00 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.08 – 2.95 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.15 – 1.79 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ), 1.73 – 1.61 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ciclopent}}$ ).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.8, 128.3, 128.0, 123.6 (6  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 88.4, 83.6 ( $\text{C}_1$  y  $\text{C}_2$ ), 65.3 ( $\text{C}_4$ ), 37.7 ( $\text{C}_3$ ), 31.0, 30.8, 22.1 ( $\text{C}_{\text{ciclopent}}$ ).

**EM** (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 211.1104; encontrado 211.1102.

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IB (hexano-*i*-PrOH 95:5, 30 °C, 0.8 mL/min):  $t_r$  5.04 min (mayoritario) y 5.77 min (minoritario).



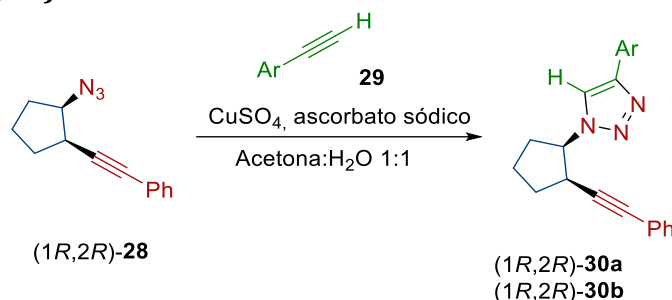
**Canal Procesado: PDA 241 nm**

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	5.037	69.302	49.93
2	5.760	69.508	50.07

**Canal Procesado: PDA 241 nm**

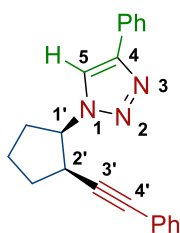
No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	5.043	69.558	92.64
2	5.770	5.530	7.36

### 5.2.2.2. Procedimiento general para la síntesis de los triazoles (1*R*,2*R*)-30a y (1*R*,2*R*)-30b



A una disolución de la azida (1*R*,2*R*)-**28** (0.190 mmol, 40.0 mg, 93:7 *r.e.*) en una mezcla acetona- $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (8.00 mL), se añade  $\text{CuSO}_4$  (0.080 mmol, 12.8 mg), ascorbato sódico (0.150 mmol, 29.7 mg) y el correspondiente alquino aromático **29** (0.280 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la total desaparición de la azida de partida (ccf, 1-3 h). Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo resultante se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15.0 mL) y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 15.0 mL). La fase acuosa resultante se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 25.0 mL) y las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) obteniéndose los correspondientes triazoles (1*R*,2*R*)-**30a** y (1*R*,2*R*)-**30b**.

#### 4-Fenil-1-[(1*R*,2*R*)-2-(feniletinil)ciclopentil]-1*H*-1,2,3-triazol (30a)



Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.2.2, a partir de fenilacetileno (**29a**) (0.280 mmol, 29.0 mg, 27.0  $\mu$ L), tras purificación mediante cromatografía en columna se obtiene el compuesto (1*R*,2*R*)-**30a** como un sólido blanco (44.0 mg, 74%, 93:7 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto (1*R*,2*R*)-**30a** son los siguientes:

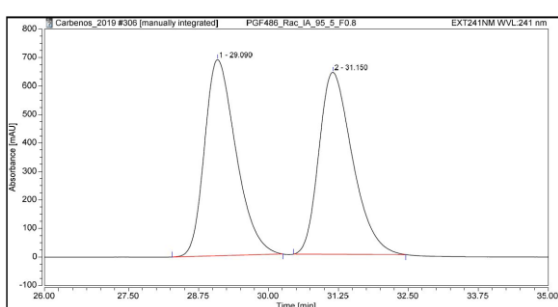
$[\alpha]^{27}_D +23.5$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.98 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.46 – 7.27 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.24 – 7.11 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 5.12 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.38 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.57 – 2.00 (m, 5H, H<sub>ciclopent</sub>), 1.95 – 1.75 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  131.5, 131.0, 128.9, 128.3, 128.1, 128.0, 125.8, 122.9 (12 C<sub>ar</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub>), 87.6, 84.8 (C<sub>3'</sub> y C<sub>4'</sub>), 64.2 (C<sub>1'</sub>), 37.9 (C<sub>2'</sub>), 31.7, 30.6, 22.7 (C<sub>ciclopent</sub>).

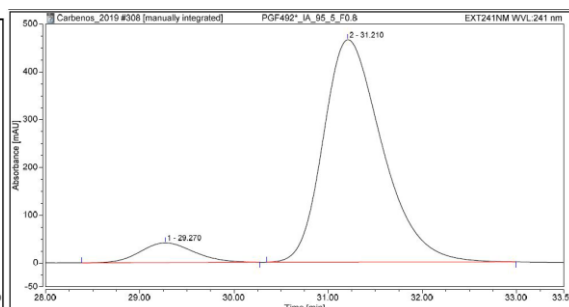
EM (AR-IE): *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 313.1573; encontrado 313.1571.

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IA (hexano-*i*PrOH 95:5, 30 °C, 0.8 mL/min): *t<sub>r</sub>* 29.27 min (minoritario) y 31.21 min (mayoritario).



Canal Procesado: PDA 241 nm

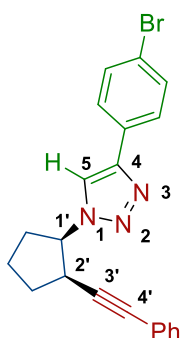
No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	29.090	449.102	50.21
2	31.150	445.310	49.79



Canal Procesado: PDA 241 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	29.270	27.066	7.42
2	31.210	337.572	92.58

#### 4-(4-Bromofenil)-1-[(1*R*,2*R*)-2-(feniletinil)ciclopentil]-1*H*-1,2,3-triazol (30b)



Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.2.2.2, a partir de 1-bromo-4-etinilbenceno (**29b**) (0.280 mmol, 51.0 mg), tras purificación mediante cromatografía en columna, se obtiene el compuesto (1*R*,2*R*)-**30b** como un sólido blanco (62.0 mg, 83%, 93:7 *r.e.*). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto (1*R*,2*R*)-**30b** son los siguientes:

P.f.: 141-144 °C.

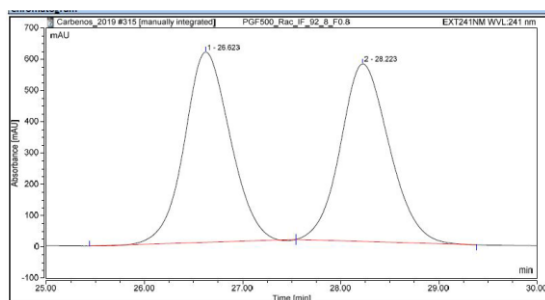
$[\alpha]_{D}^{25} +16.4$  (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.70 – 7.63 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.54 – 7.48 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.24 – 7.09 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 5.10 (c, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.37 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.55 – 2.01 (m, 5H, H<sub>ciclopent</sub>), 1.94 – 1.75 (m, 1H, H<sub>ciclopent</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146.0, 132.0, 131.5, 130.0, 128.3, 128.2, 127.3, 122.8, 121.9, 120.0 (12 C<sub>ar</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub>), 87.6, 84.9 (C<sub>3'</sub> y C<sub>4'</sub>), 64.2 (C<sub>1'</sub>), 37.9 (C<sub>2'</sub>), 31.6, 30.6, 22.7 (C<sub>ciclopent</sub>).

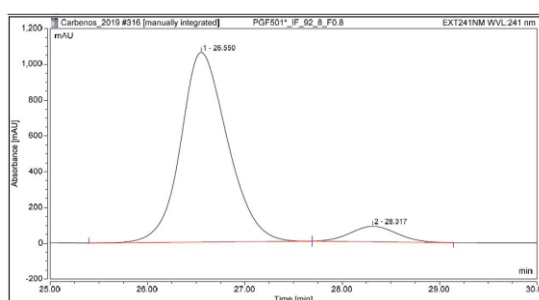
**EM** (AR-IE): *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 391.0679; encontrado 391.0687.

La proporción de enantiómeros (*r.e.*) se determinó mediante HPLC analítica empleando una columna Chiralpak IF (hexano-*i*-PrOH 92:8, 30 °C, 0.8 mL/min): *t<sub>r</sub>* 26.55 min (mayoritario) y 28.32 min (minoritario).



Canal Procesado: PDA 241 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	26.623	329.214	50.12
2	28.223	327.633	49.88



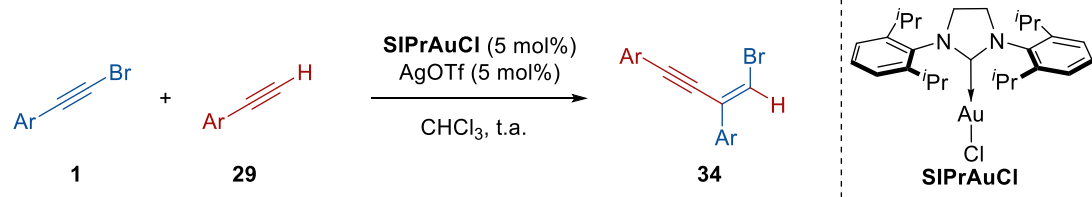
Canal Procesado: PDA 241 nm

No.	Retention Time min	Area mAU*min	Relative Area %
1	26.550	592.503	92.50
2	28.317	48.060	7.50

La difusión lenta de pentano en una disolución del triazol (**1*R*,2*R***)-**30b** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> permitió la obtención de cristales adecuados para su estudio por difracción de Rayos X. Los datos obtenidos se recogen en el Apartado 5.6.

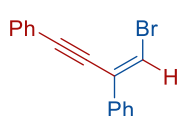
### 5.3. Reacción entre haloalquinos y alquinos terminales catalizada mediante complejos de oro (I)

#### 5.3.1. Procedimiento general para hidroalquilación de bromoalquinos catalizada mediante complejos de oro (I)



A una mezcla del bromoalquino correspondiente **1** (0.600 mmol) y SIPrAuCl (5 mol%, 0.030 mmol, 18.7 mg) en CHCl<sub>3</sub> seco (1.20 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona el alquino **29** (0.900 mmol) y la mezcla de reacción se agita 10 min a temperatura ambiente. Seguidamente se añade AgOTf (5 mol%, 0.030 mmol, 7.71 mg) y se agita a esa temperatura hasta la desaparición del bromoalquino de partida, controlado por cromatografía de gases (CG-EM). A continuación, se añade una gota de Et<sub>3</sub>N y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose los correspondientes productos de hidroalquilación **34**.

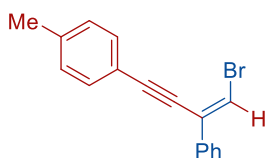
#### **(Z)-1-Bromo-2,4-difenilbut-1-en-3-ino (34a)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 108.6 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6 μL), la reacción finaliza en 5 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34a** como un aceite amarillento (136 mg, 80%, *t<sub>r</sub>* = 17.3 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de este compuesto corresponden con los descritos en la bibliografía.<sup>80</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 – 7.57 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.44 – 7.32 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 7.04 (s, 1H, C=CHBr).

#### **(Z)-1-Bromo-2-fenil-4-(4-metilfenil)but-1-en-3-ino (34b)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 108.6 mg) y 1-etinil-4-metilbenceno (**29c**) (0.900 mmol, 105 mg, 114 μL), la reacción finaliza en 6 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34b** como un aceite incoloro (136 mg, 76%, *t<sub>r</sub>* = 17.0 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34b** son los siguientes:

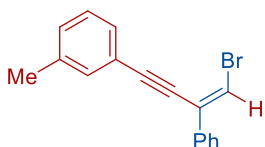
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 – 7.59 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.54 – 7.46 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.43 – 7.32 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.22 – 7.14 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.02 (s, 1H, C=CHBr), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.3, 137.1, 131.9, 130.5, 129.3, 128.8, 128.7, 126.5, 119.8 (12 C<sub>ar</sub> y C=CHBr), 112.8 (C=CHBr), 98.3, 86.2 (C≡C), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

EM (AR-IE): *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>Br (M<sup>+</sup>) 296.0195; encontrado 296.0193.

#### **(Z)-1-Bromo-2-fenil-4-(3-metilfenil)but-1-en-3-ino (34c)**





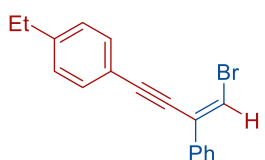
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 1-etinil-3-metilbenceno (**29d**) (0.900 mmol, 105 mg, 116  $\mu$ L), la reacción finaliza en 6 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34c** como un aceite incoloro (125 mg, 70%,  $t_r$  = 16.8 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34c** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66 – 7.58 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.44 – 7.33 (m, 5 $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.30 – 7.16 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.03 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HBr}$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.3, 137.0, 132.5, 130.5, 130.0, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 126.5, 122.7 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\underline{\text{C}}=\text{CHBr}$ ), 113.0 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HBr}$ ), 98.3, 86.4 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 296.0195; encontrado 296.0175.

#### (Z)-1-Bromo-4-(4-etilfenil)-2-fenilbut-1-en-3-ino (**34d**)



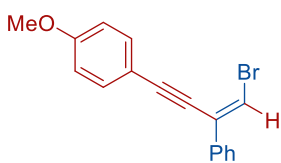
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 108.6 mg) y 4-etil-1-etinilbenceno (**29e**) (0.900 mmol, 117 mg, 126  $\mu$ L), la reacción finaliza en 3 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34d** como un aceite incoloro (149.4 mg, 80%, proporción **34d:33** 18:1,  $t_r$  = 17.5 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34d** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64 – 7.60 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.53 – 7.50 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.42 – 7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.22 – 7.19 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.01 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HBr}$ ), 2.67 (c, 2H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.6, 137.1, 132.0, 130.6, 128.8, 128.7, 128.1, 126.5, 120.1 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\underline{\text{C}}=\text{CHBr}$ ), 112.8 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HBr}$ ), 98.3, 86.2 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 310.0352; encontrado 310.0350.

#### (Z)-1-Bromo-2-fenil-4-(4-metoxifenil)but-1-en-3-ino (**34e**)



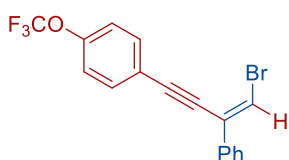
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 1-etinil-4-metoxibenceno (**29f**) (0.900 mmol, 119 mg), la reacción finaliza en 2 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90:10), obteniéndose el compuesto **34e** como un sólido naranja (140 mg, 75%, proporción **34e:33** 11:1,  $t_r$  = 17.9 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34e** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63–7.60 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.55–7.52 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.40–7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ) 6.99 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 6.99–6.88 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.3, 137.2, 133.5, 130.6, 128.8, 128.7, 126.5, 115.0, 114.3 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 112.4 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 98.3, 85.7 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 312.0144; encontrado 312.0144.

### **(Z)-1-Bromo-2-fenil-4-(4-trifluorometoxifenil)but-1-en-3-ino (34f)**



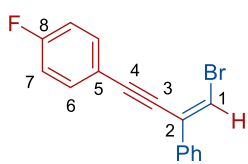
Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 1-etinil-4-(trifluorometoxi)benceno (**29g**) (0.900 mmol, 168 mg, 138  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 2 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34f** como un aceite incoloro (150 mg, 68%,  $t_r = 15.9$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34f** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65–7.60 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.43–7.37 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.26–7.23 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.08 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.6 (c,  $J_{\text{C-F}} = 1.8$  Hz,  $\text{F}_3\text{CO}-\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.8, 133.5, 130.3, 128.9, 128.9, 126.4, 121.7, 121.1 (11  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 120.6 (c,  $J_{\text{C-F}} = 257.7$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ), 113.8 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 96.4, 87.6 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}^{79}\text{BrF}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 365.9862; encontrado 365.9863.

### **(Z)-1-Bromo-2-fenil-4-(4-fluorofenil)but-1-en-3-ino (34g)**



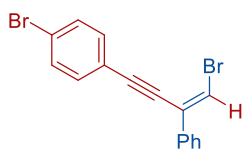
Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 1-etinil-4-fluorobenceno (**29h**) (0.900 mmol, 108 mg, 103  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 16 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34g** como un aceite incoloro (127 mg, 70%,  $t_r = 15.9$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34g** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64–7.53 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.44–7.32 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.12–7.00 (m, 3H, 2 $\text{H}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 250.5$  Hz,  $\text{C}_8$ ), 136.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.4$  Hz,  $\text{C}_6$ ), 130.3, 128.9, 128.8, 126.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}_2$ ), 119.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 115.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.2$  Hz,  $\text{C}_7$ ), 113.3 ( $\text{C}_1$ ), 96.9, 86.5 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrF}$  ( $\text{M}^+$ ) 299.9944; encontrado 299.9945.

**(Z)-1-Bromo-4-(4-bromofenil)-2-fenilbut-1-en-3-ino (34h)**



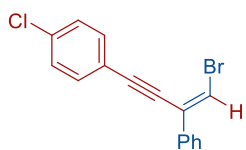
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 1-bromo-4-etinilbenceno (**29b**) (0.900 mmol, 163 mg), la reacción finaliza en 6 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34h** como un aceite incoloro (154 mg, 71%,  $t_r = 18.0$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34h** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64 – 7.54 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.55 – 7.42 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.46 – 7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.05 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}\text{Br}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.7, 133.3, 131.9, 130.3, 128.9, 128.9, 126.4, 123.4, 121.8 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\underline{\text{C}}=\text{CHBr}$ ), 113.7 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HBr}$ ), 96.8, 87.8 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 359.9144; encontrado 359.9142.

**(Z)-1-Bromo-4-(4-clorofenil)-2-fenilbut-1-en-3-ino (34i)**



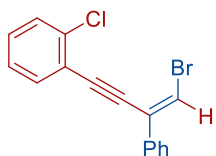
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 1-cloro-4-etinilbenceno (**29i**) (0.900 mmol, 123 mg), la reacción finaliza en 2 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34i** como un sólido amarillo (158 mg, 83%,  $t_r = 17.3$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34i** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 – 7.57 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.54 – 7.49 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.43 – 7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.05 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.8, 135.2, 133.2, 130.3, 129.0, 128.9, 128.9, 126.4, 121.4 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\underline{\text{C}}=\text{CHBr}$ ), 113.7 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HBr}$ ), 96.7, 87.7 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrCl}$  ( $\text{M}^+$ ) 315.9649; encontrado 315.9649.

**(Z)-1-Bromo-4-(2-clorofenil)-2-fenilbut-1-en-3-ino (34j)**



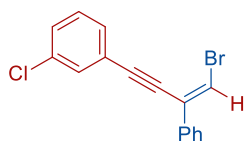
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 1-cloro-2-etinilbenceno (**29j**) (0.900 mmol, 123 mg, 109  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 3 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34j** como un aceite incoloro (91.5 mg, 48%,  $t_r = 16.8$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34j** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 – 7.62 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.64 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.45 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.42 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.31 (td,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.26 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.11 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.7, 136.3, 133.8, 130.3, 130.0, 129.6, 128.9, 128.8, 126.7, 126.5, 123.0 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 113.9 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 94.6, 91.6 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrCl}$  ( $\text{M}^+$ ) 315.9649; encontrado 315.9650.

### **(Z)-1-Bromo-4-(3-clorofenil)-2-fenilbut-1-en-3-ino (34k)**



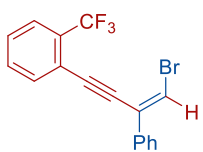
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 1-cloro-2-etinilbenceno (**29k**) (0.900 mmol, 123 mg, 111  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 2 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34k** como un aceite incoloro (166 mg, 87%,  $t_r = 16.2$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34k** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 – 7.56 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.47 (dt,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.42 – 7.34 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.31-7.28 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.06 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.7, 134.4, 131.7, 130.2, 130.1, 129.8, 129.3, 128.9, 128.9, 126.4, 124.6 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 114.0 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 96.3, 87.8 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrCl}$  ( $\text{M}^+$ ) 315.9649; encontrado 315.9650.

### **(Z)-1-Bromo-2-fenil-4-(2-trifluorometilfenil)but-1-en-3-ino (34l)**



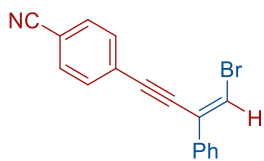
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 1-etinil-2-trifluorometilbenceno (**29l**) (0.900 mmol, 153 mg, 125  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 3 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34l** como un aceite incoloro (108.0 mg, 51%,  $t_r = 16.0$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34l** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79 – 7.74 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.72 – 7.69 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.64 – 7.60 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.64 – 7.61 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.49 – 7.44 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.42 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.09 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.6, 134.7, 131.6, 130.3, 128.9, 128.8, 126.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 126.1 (c,  $J_{\text{C-F}} = 20.0$  Hz,  $\text{F}_3\text{C}-\text{C}_{\text{ar}}$ ), 123.7 (c,  $J_{\text{C-F}} = 273.6$  Hz,  $\text{F}_3\text{C}$ ), 121.2 (c,  $J_{\text{C-F}} = 2.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 114.4 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 93.5, 92.02 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $C_{17}H_{10}^{79}BrF_3$  ( $M^+$ ) 349.9912; encontrado 349.9912.

**(Z)-1-Bromo-4-(4-cianofenil)-2-fenilbut-1-en-3-ino (34m)**



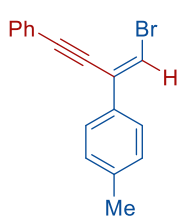
Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.600 mmol, 109 mg) y 4-etinilbenzonitrilo (**29m**) (0.900 mmol, 114 mg), la reacción finaliza en 6 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- $CH_2Cl_2$  4:1), obteniéndose el compuesto **34m** como un sólido blanco (134 mg, 50%,  $t_r$  = 18.0 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34m** son los siguientes:

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.66 (s a, 4H,  $H_{ar}$ ), 7.61 – 7.54 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.44 – 7.36 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7.11 (s, 1H,  $C=CHBr$ ).

$^{13}C$  RMN (76 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  136.4, 132.4, 132.3, 129.9, 129.1, 129.0, 127.7, 126.4, 118.5, 115.1 (12  $C_{ar}$  y  $C=CHBr$ ), 112.3 ( $C=CHBr$ ), 95.7, 90.8 ( $C\equiv C$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $C_{17}H_{10}N^{79}Br$  ( $M^+$ ) 306.9991; encontrado 306.9990.

**(Z)-1-Bromo-4-fenil-2-(4-metilfenil)but-1-en-3-ino (34n)**



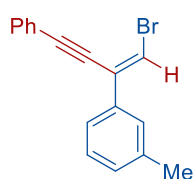
Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 1-(bromoetnil)-4-metilbenceno (**1c**) (0.600 mmol, 117 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu L$ ), la reacción finaliza en 6 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34n** como un aceite incoloro (125 mg, 70%,  $t_r$  = 16.9 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34n** son los siguientes:

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.63 – 7.56 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.54 – 7.58 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.40 – 7.33 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7.23 – 7.16 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.99 (s, 1H,  $C=CHBr$ ), 2.37 (s, 3H,  $CH_3$ ).

$^{13}C$  RMN (76 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  138.8, 134.2, 132.0, 130.3, 129.5, 129.0, 128.5, 126.3, 123.0 (12  $C_{ar}$  y  $C=CHBr$ ), 112.3 ( $C=CHBr$ ), 97.8, 86.9 ( $C\equiv C$ ), 21.4 ( $CH_3$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $C_{17}H_{13}^{79}Br$  ( $M^+$ ) 296.0195; encontrado 296.0205.

**(Z)-1-Bromo-4-fenil-2-(3-metilfenil)but-1-en-3-ino (34ñ)**



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 1-(bromoetnil)-3-metilbenceno (**1i**) (0.600 mmol, 117 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu L$ ), la reacción finaliza en 3 horas.<sup>148</sup> El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en

<sup>148</sup> El análisis por  $^1H$  RMN del crudo de reacción reveló una proporción **34ñ:33** de 16:1.

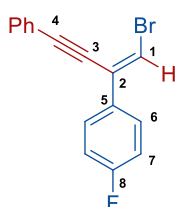
columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34ñ** como un aceite incoloro (121 mg, 68%,  $t_r$  = 16.8 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34ñ** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 – 7.57 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.43 – 7.40 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.40 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.27 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.17 (d a,  $J$  = 7.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.01 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.5, 137.0, 132.0, 130.5, 129.6, 129.0, 128.7, 128.6, 127.1, 123.7, 123.0 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 113.1 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 97.9, 86.9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 21.6( $\text{CH}_3$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 296.0195; encontrado 296.0194.

### (Z)-1-Bromo-4-fenil-2-(4-fluorofenil)but-1-en-3-ino (**34o**)



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 1-(bromoetnil)-4-fluorobenceno (**1g**) (0.600 mmol, 119 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 6 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34o** como un aceite incoloro (127 mg, 70%, proporción 16:1 **34o**:**33**,  $t_r$  = 16.1 min). Las constantes físicas y

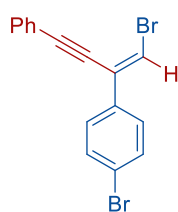
los datos espectroscópicos del compuesto **34o** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 – 7.57 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.40 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.10 – 7.05 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.98 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.1 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 248.8 Hz,  $\text{C}_8$ ), 133.1 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.4 Hz,  $\text{C}_5$ ), 132.0, 129.4, 129.1, 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}_2$ ), 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 8.3 Hz,  $\text{C}_6$ ), 122.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 115.8 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 21.8 Hz,  $\text{C}_7$ ), 112.9 ( $\text{C}_1$ ), 98.2, 86.6 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrF}$  ( $\text{M}^+$ ) 299.9944; encontrado 299.9948.

### (Z)-1-Bromo-2-(4-bromofenil)-4-fenilbut-1-en-3-ino (**34p**)



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 1-bromo-4-(bromoetnil)benceno (**1e**) (0.600 mmol, 156 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 2 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en

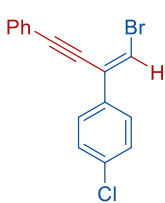
columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34p** como un sólido blanco (156 mg, 72%,  $t_r$  = 18.9 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34p** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 – 7.57 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.53 – 7.46 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.40 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.04 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.9, 132.0, 132.0, 129.5, 129.2, 128.6, 128.0, 122.9, 122.7 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 113.7 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 98.4, 86.3 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 359.9144; encontrado 359.9148.

**(Z)-1-Bromo-2-(4-clorofenil)-4-fenilbut-1-en-3-ino (34q)**



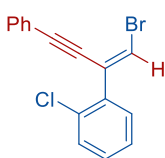
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 1-(bromoetnil)-4-clorobenceno (**1f**) (0.600 mmol, 129 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 16 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34q** como un aceite incoloro (126 mg, 66%,  $t_r$  = 17.4 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34q** son los siguientes:

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53 – 7.44 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.32 – 7.25 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.95 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.4, 134.7, 132.0, 129.4, 129.2, 129.0, 128.6, 127.7, 122.7 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 113.6 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 98.3, 86.3 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrCl}$  ( $\text{M}^+$ ) 315.9649; encontrado 315.9648.

**(E)-1-Bromo-2-(2-clorofenil)-4-fenilbut-1-en-3-ino (34r)**



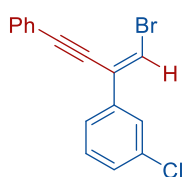
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 1-(bromoetnil)-2-clorobenceno (**1d**) (0.600 mmol, 129 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 3 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34r** como un aceite incoloro (102.9 mg, 54%,  $t_r$  = 16.8 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34r** son los siguientes:

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.54 – 7.50 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.45 – 7.40 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.35 – 7.27 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.84 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.6, 132.7, 131.9, 130.7, 130.4, 129.8, 129.0, 128.5, 128.2, 127.1, 122.9 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 117.3 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 98.1, 86.6 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrCl}$  ( $\text{M}^+$ ) 315.9649; encontrado 315.9648.

**(Z)-1-Bromo-2-(3-clorofenil)-4-fenilbut-1-en-3-ino (34s)**



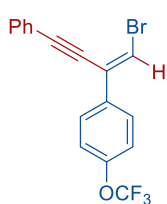
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 1-(bromoetnil)-3-clorobenceno (**1j**) (0.600 mmol, 129 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu$ L), la reacción finaliza en 7 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34s** como un aceite incoloro (153 mg, 80%,  $t_r$  = 17.3 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34s** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 – 7.58 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.50 (dt,  $J$  = 6.9, 1.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.41 – 7.29 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.07 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.7, 134.9, 132.0, 130.1, 129.3, 129.2, 128.8, 128.6, 126.6, 124.6, 122.7 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 114.4 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 98.5, 86.2 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrCl}$  ( $\text{M}^+$ ) 315.9649; encontrado 315.9650.

**(Z)-1-Bromo-4-fenil-2-(4-trifluorometoxifenil)but-1-en-3-ino (34t)**



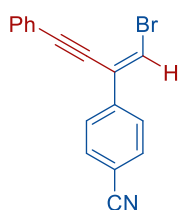
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 1-(bromoetnil)-4-trifluorometoxibenceno (**1k**) (0.600 mmol, 159 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu$ L), la reacción finaliza en 2 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **34t** como un aceite incoloro (126 mg, 71%,  $t_r$  = 15.9 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34t** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 – 7.56 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.43 – 7.33 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.26 – 7.20 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.04 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.4 (c,  $J_{\text{C-F}}$  = 1.8 Hz,  $\text{F}_3\text{CO}-\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.6, 132.0, 129.2, 128.6, 127.9, 122.6, 121.2 (11  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 120.6 (c,  $J_{\text{C-F}}$  = 257.6 Hz,  $\text{OCF}_3$ ), 113.9 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 98.4, 86.3 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}^{79}\text{BrF}_3\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ) 365.9862; encontrado 365.9864.

**(Z)-1-Bromo-2-(4-cianofenil)-4-fenilbut-1-en-3-ino (34u)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 4-(bromoetnil)benzonitrilo (**1l**) (0.6 mmol, 124 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu$ L), la reacción finaliza en 2 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4:1), obteniéndose el compuesto **34u** como un aceite



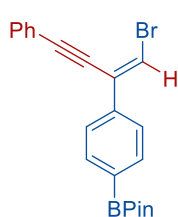
incolore (131 mg, 71%,  $t_r = 18.2$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34u** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76 – 7.64 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.63 – 7.55 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.44 – 7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.19 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.9, 132.5, 131.8, 129.3, 129.0, 128.5, 126.8, 122.1, 118.5, 116.3 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$ , CN y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 112.1 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 98.9, 85.4 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}$  ( $\text{M}^+$ ) 306.9991; encontrado 306.9987.

### Compuesto 34v



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del compuesto **1h** (0.600 mmol, 184.2 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 24 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4:1), obteniéndose el compuesto **34v** como un aceite amarillento (150 mg,

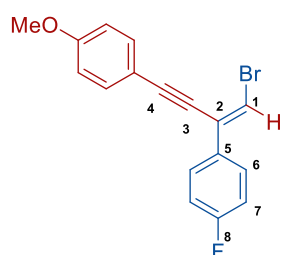
61%,  $t_r = 20.4$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34v** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 – 7.51 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.64 – 7.57 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.39 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.09 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 1.36 (s, 12H, 4  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139.5, 135.3, 132.0, 130.5, 129.0, 128.6, 125.7, 122.9 (11  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 114.0 ( $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 98.1, 86.6 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 84.1 (2  $\text{O}-\text{C}$ ), 25.0 (4  $\text{CH}_3$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{B}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 408.0891; encontrado 408.0893.

### (Z)-1-Bromo-2-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)but-1-en-3-ino (**34w**)



Seguendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.1, a partir del 1-(bromoetnil)-4-fluorobenceno (**1g**) (0.600 mmol, 119 mg) y 1-etnil-4-metoxibenceno (**29f**) (0.900 mmol, 119 mg), la reacción finaliza en 2 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4:1), obteniéndose el compuesto **34w** como un aceite amarillento (163

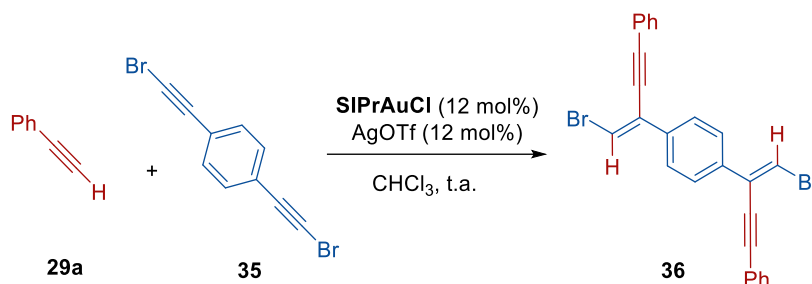
mg, 82%, proporción **34w:33** 15:1,  $t_r = 17.8$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **34w** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 – 7.56 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.54 – 7.50 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.10 – 7.03 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.92 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 6.91 – 6.87 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 248.5$  Hz,  $\text{C}_8$ ), 160.4, 133.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.5$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$  o  $\text{C}_2$ ), 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz,  $\text{C}_6$ ), 115.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.7$  Hz,  $\text{C}_7$ ), 114.9 ( $\text{C}_2$  o  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 114.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 112.0 ( $\text{C}_1$ ), 98.5, 85.5 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}^{79}\text{BrF}$  ( $\text{M}^+$ ) 330.0050; encontrado 330.0049.

### 5.3.2. Síntesis del 1,4-bis[(Z)-1-bromo-4-fenilbut-1-en-3-in-2-il]benceno (**36**)



A una mezcla de 1,4-bis(bromoetnil)benceno (**35**) (0.600 mmol, 170 mg) y SIPrAuCl (12 mol%, 0.072 mmol, 44.9 mg) en  $\text{CHCl}_3$  seco (1.20 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona fenilacetileno (**29a**) (1.80 mmol, 184 mg, 199  $\mu\text{L}$ ). La mezcla de reacción se agita 10 min, se añade AgOTf (12 mol%, 0.072 mmol, 18.5 mg) y a continuación, se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del bromoalquino de partida (ccf, 2 d). Seguidamente, se añade una gota de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  9:1), obteniéndose el producto **36** como un sólido blanco (208.0 mg, 71%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **36** son los siguientes:

P.f.: 99-102  $^\circ\text{C}$

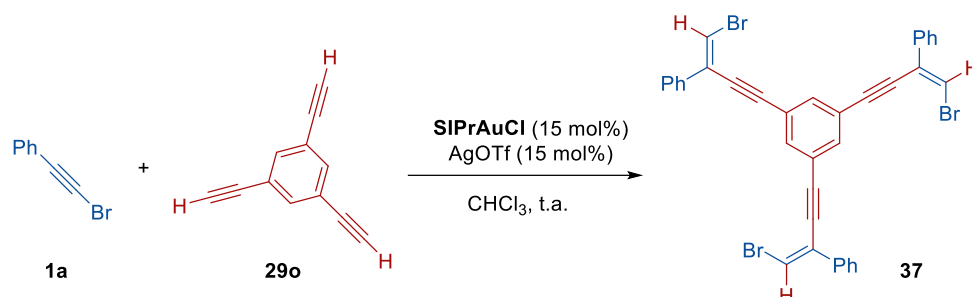
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.62 – 7.57 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.41 – 7.35 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.09 (s, 2H,  $\text{C}=\text{CHBr}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.1, 132.0, 129.8, 129.1, 128.6, 126.7, 122.8 (18  $\text{C}_{\text{ar}}$  y 2  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 113.7 (2  $\text{C}=\text{CHBr}$ ), 98.3, 86.4 (2  $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 485.9613; encontrado 485.9617.

La difusión lenta de hexano en una disolución del compuesto **36** en  $\text{Et}_2\text{O}$  permitió la obtención de cristales adecuados para su estudio por difracción de Rayos X. Los datos obtenidos se recogen en el Apartado 5.6.

### 5.3.3. Síntesis del 1,3,5-tris((Z)-4-bromo-3-fenilbut-3-en-1-il)benceno (**37**)



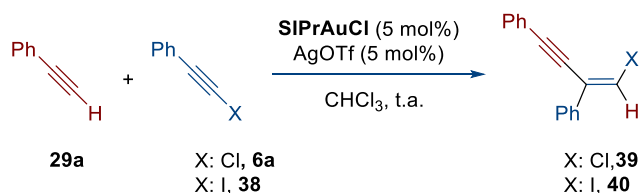
A una mezcla de (bromoetnil)benceno (**1a**) (2.70 mmol, 489 mg) y SIPrAuCl (15 mol%, 0.090 mmol, 56.1 mg) en CHCl<sub>3</sub> seco (1.20 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona 1,3,5-trietnilbenceno (**29o**) (0.600 mmol, 90.1 mg). La mezcla de reacción se agita 10 min, se añade AgOTf (15 mol%, 0.090 mmol, 23.1 mg) y a continuación, se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del 1,3,5-trietilbenceno de partida (ccf, 2 d). Seguidamente, se añade una gota de Et<sub>3</sub>N y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (pentano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9:1), obteniéndose el correspondiente producto de hidroalquilinilación **37** como un sólido marrón (220.1 mg, 58%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **37** son los siguientes:

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (s, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.64 – 7.58 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 7.46 – 7.34 (m, 9H, H<sub>ar</sub>), 7.09 (s, 3H, 3 C=CHBr).

<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 136.6, 134.9, 130.0, 128.9, 126.4, 123.9 (24 C<sub>ar</sub> y 3 C=CHBr), 114.4 (3 C=CHBr), 95.7, 88.1 (3 C≡C).

EM (AR-IE): *m/z* calculado para C<sub>36</sub>H<sub>21</sub><sup>79</sup>Br (M<sup>+</sup>) 689.9188; encontrado 689.9197.

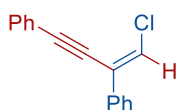
### 5.3.4. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos **39** y **40**



A una mezcla del haloalquino correspondiente (0.600 mmol) y SIPrAuCl (5 mol%, 0.030 mmol, 18.7 mg) en CHCl<sub>3</sub> seco (1.20 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6 μL). La mezcla de reacción se agita 10 min, se añade AgOTf (5 mol%, 0.030 mmol, 7.71 mg) y a continuación, se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del haloalquino de partida, controlando por cromatografía de gases (CG-EM). Seguidamente, se añade una gota de Et<sub>3</sub>N y se elimina el disolvente a

presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, obteniendo los correspondientes productos de hidroalquilación **39** y **40**.

**(Z)-1-Cloro-2,4-difenilbut-1-en-3-ino (39)**



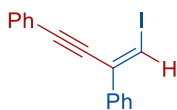
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.4, a partir de (cloroetnil)benceno (**6a**) (0.600 mmol, 82.1 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu$ L), la reacción finaliza en 7 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **39** como un aceite incoloro (94.3 mg, 66%,  $t_r$  = 15.6 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **39** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64 – 7.56 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.43 – 7.32 (m, 6 $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.86 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHCl}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.0, 132.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 127.2, 126.4, 123.9, 122.9 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y 2  $\text{C}=\text{CHCl}$ ), 98.8, 84.8 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}$  ( $\text{M}^+$ ) 238.0544; encontrado 238.0544.

**(Z)-2,4-Difenil-1-iodobut-1-en-3-ino (40)**



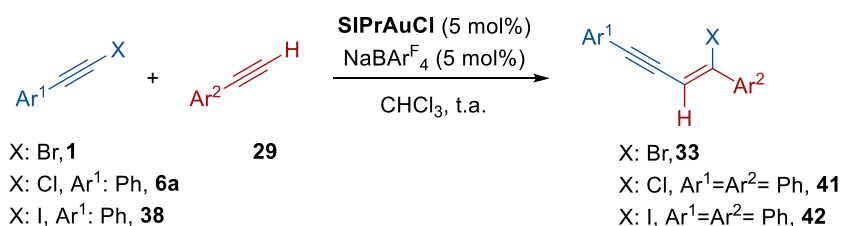
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.4, a partir de (iodoetnil)benceno (**38**) (0.600 mmol, 137 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu$ L), la reacción finaliza en 7 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **40** como un aceite amarillo (168 mg, 85%,  $t_r$  = 19.9 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **40** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68 – 7.54 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.43 – 7.32 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.23 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CHI}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.0, 136.7, 132.0, 129.0, 128.8, 128.6, 126.5, 122.9 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{CHI}$ ), 96.9, 90.2 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 86.9 ( $\text{C}=\text{CHI}$ ).

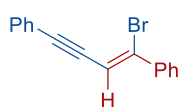
$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{I}$  ( $\text{M}^+$ ) 329.9900; encontrado 329.98940.

**5.3.5. Procedimiento general para la reacción de haloalquilación de alquinos terminales catalizada mediante complejos de oro (I)**



A una mezcla del haloalquino correspondiente (0.200 mmol) y SiPrAuCl (5 mol%, 0.010 mmol, 6.23 mg) en CHCl<sub>3</sub> seco (0.400 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona el alquino terminal **29** (0.900 mmol). La mezcla de reacción se agita 10 min, se añade NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub> (5 mol%, 0.010 mmol, 8.86 mg) y a continuación, se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del haloalquino de partida, controlando por cromatografía de gases (CG-EM). Seguidamente, se añade una gota de Et<sub>3</sub>N y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose los correspondientes productos de haloalquilación **33**, **41** y **42**.

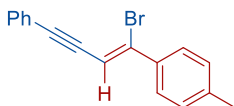
#### **(Z)-1-Bromo-1,4-difenilbut-1-en-3-ino (33a)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.4, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.200 mmol, 36.2 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.300 mmol, 30.6 mg, 32.9  $\mu$ L), la reacción finaliza en 5 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **33a** como un sólido amarillento (28.3 mg, 50%,  $t_r$  = 16.7 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **33a** corresponden con los descritos en la bibliografía.<sup>80</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.66 – 7.62 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.58 – 7.53 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.41 – 7.32 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 6.67 (s, 1H, C=CH-C $\equiv$ C).

#### **(Z)-1-Bromo-4-fenil-1-(4-metilfenil)but-1-en-3-ino (33b)**



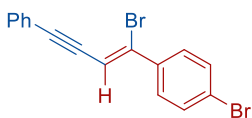
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.4, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.200 mmol, 36.2 mg) y 1-etnil-4-metilbenceno (**29c**) (0.300 mmol, 34.8 mg, 38.0  $\mu$ L), la reacción finaliza en 6 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **33b** como un sólido amarillento (29.7 mg, 50%,  $t_r$  = 17.5 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **33b** son los siguientes:

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.58 – 7.50 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.37 – 7.33 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.21 – 7.15 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.62 (s, 1H, C=CH-C $\equiv$ C), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  140.0, 135.7, 135.4, 131.8, 129.3, 128.7, 128.5, 127.5, 123.3 (12 C<sub>ar</sub> y CH=CBr), 110.4 (C=CH-C $\equiv$ C), 97.1, 88.2 (C $\equiv$ C), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>Br (M<sup>+</sup>) 296.0195; encontrado 296.0204.

**(Z)-1-Bromo-1-(4-bromofenil)-4-fenilbut-1-en-3-ino (33c)**



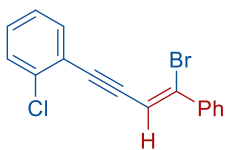
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.4, a partir de (bromoetnil)benceno (**1a**) (0.200 mmol, 36.2 mg) y 1-bromo-4-etinilbenceno (**29b**) (0.300 mmol, 54.3 mg), la reacción finaliza en 6 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **33c** como un sólido blanco (31.9 mg, 44%,  $t_r = 18.5$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **33c** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 – 7.53 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.52-7.48 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.36 – 7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.65 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.4, 133.7, 131.9, 131.8, 129.0, 129.0, 128.6, 124.0, 123.1 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{Br}$ ), 112.0 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ ), 98.1, 87.9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 359.9144; encontrado 359.9143.

**(Z)-1-Bromo-4-(2-clorofenil)-1-fenilbut-1-en-3-ino (33d)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.4, a partir de 1-bromoetnil-2-clorobenceno (**1d**) (0.200 mmol, 43.1 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.300 mmol, 30.6 mg, 32.9  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 9 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **33d** como un sólido amarillento (30.5 mg, 48%,  $t_r = 17.5$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **33d** son los siguientes:

$\text{P.f.}$ : 58-60°C.

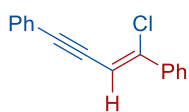
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68 – 7.63 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.59 (dd,  $J = 7.4, 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.44 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.41 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.32 – 7.22 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.73 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.4, 136.2, 136.1, 133.7, 129.8, 129.8, 129.5, 128.6, 127.6, 126.6, 123.3 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{Br}$ ), 111.1 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ ), 93.9, 92.9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrCl}$  ( $\text{M}^+$ ) 315.9649; encontrado 315.9648.

El compuesto **33d** se disolvió en una mezcla de EtOH caliente y hexano. El enfriamiento paulatino de la disolución permitió la obtención de cristales adecuados para su estudio mediante difracción de Rayos X. Los datos obtenidos se recogen en el Apartado 5.6.

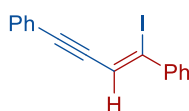
**(Z)-1-Cloro-1,4-difenilbut-1-en-3-ino (41)**



Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.4, a partir de (cloroetnil)benceno (**6a**) (0.200 mmol, 27.2 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.300 mmol, 30.6 mg, 32.9  $\mu$ L), la reacción finaliza en 5 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **41** como un sólido amarillento (22.8 mg, 48%,  $t_r$  = 16.2 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **41** coinciden con los descritos en la bibliografía para este compuesto:<sup>149</sup>

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 – 7.65 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.63 – 7.52 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.49 – 7.32 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.49 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ ).

**(Z)-1,4-Difenil-1-iodobut-1-en-3-ino (42)**



Seguindo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.3.4, a partir de (iodoetnil)benceno (**38**) (0.200 mmol, 45.6 mg) y fenilacetileno (**29a**) (0.300 mmol, 30.6 mg, 32.9  $\mu$ L), la reacción finaliza en 13 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano), obteniéndose el compuesto **42** como un sólido amarillento (35.0 mg, 53%,  $t_r$  = 17.3 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **42** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 – 7.53 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.42 – 7.28 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.62 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 141.7, 131.8, 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 128.6, 123.3, 119.2, 115.4 (12  $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}=\text{C}$ ), 96.8, 91.8 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ).

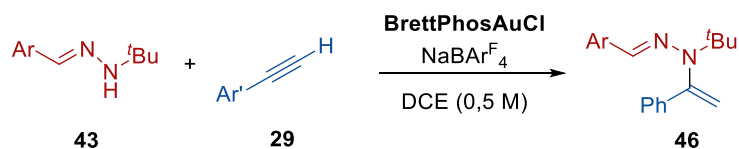
$\underline{\text{EM}}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{I}$  ( $\text{M}^+$ ) 329.9900; encontrado 329.9897.

---

<sup>149</sup> Zhu, G.; Chen, D.; Wang, Y.; Zheng, R. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5796.

## 5.4. Reacciones de adición nucleófila de hidrazonas a compuestos insaturados catalizada mediante complejos de oro (I)

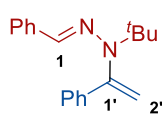
### 5.4.1. Adición nucleofílica de *N*-*tert*-butilhidrazonas a alquinos terminales catalizada mediante complejos de oro (I)



**Método A:** A una mezcla de BrettPhosAuCl (7.5 mol%, 0.045 mmol, 34.6 mg) en DCE seco (1.20 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona el arilacetileno **29** (0.600 mmol) y la hidrazona **43** (0.900 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 10 min y a continuación, se añade NaBARF<sub>4</sub> (7.5 mol%, 0.045 mmol, 39.9 mg) y se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del alquino **29**, controlando por cromatografía de gases (CG-EM). Seguidamente se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniendo los correspondientes productos **46**.

**Método B:** A una mezcla de BrettPhosAuCl (5 mol%, 0.030 mmol, 23.1 mg) en DCE seco (1.20 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona fenilacetileno (**29a**) (1.80 mmol, 199  $\mu$ L) y la hidrazona **43** correspondiente (0.600 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 10 min y a continuación se añade NaBARF<sub>4</sub> (5 mol%, 0.030 mmol, 26.6 mg) y se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición de la hidrazona de partida (ccf). Seguidamente se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose los correspondientes productos **46**.

#### *N*-*tert*-Butil-*N*-(1-fenilvinil)hidrazona del benzaldehído (**46a**)



Siguiendo el **método A** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de fenilacetileno (**29a**) (0.600 mmol, 66.4  $\mu$ L) y la *N*-*tert*-butilhidrazona de benzaldehído (**43a**) (0.900 mmol, 158 mg, 160  $\mu$ L), la reacción finaliza en 6 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano), obteniéndose el compuesto **46a** como un aceite amarillento (125 mg, 75%,  $t_r$  = 18.0 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46a** son los siguientes:

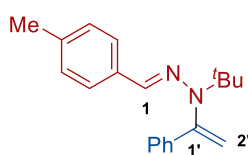
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.60 – 7.53 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.53 – 7.45 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.40 – 7.23 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.19 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.14 (tt,  $J$  = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.11 (s, 1H, H<sub>2'a</sub>), 5.26 (s, 1H, H<sub>2'b</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN** (76 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):  $\delta$  148.2, 139.3, 138.8 (2C<sub>ar</sub> y C<sub>1'</sub>), 131.7 (C<sub>1</sub>), 129.5, 129.3, 129.2, 127.5, 126.5, 126.0 (10C<sub>ar</sub>), 115.0 (C<sub>2'</sub>), 60.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).



EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $C_{19}H_{22}N_2$  ( $M^+$ ) 278.1776; encontrado 278.1776.

#### *N-tert*-Butil-*N*-(1-fenilvinil)hidrazona del 4-metilbenzaldehído (46b)



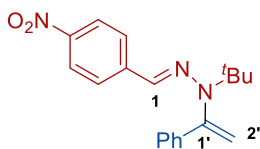
Siguiendo el **método A** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de fenilacetileno (**29a**) (0.600 mmol, 66.4  $\mu$ L) y la *N-tert*-butilhidrazona del 4-metilbenzaldehído (**43b**) (0.900 mmol, 182 mg), la reacción finaliza en 48 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano), obteniéndose el compuesto **46b** como un aceite amarillento (70.2 mg, 40%,  $t_r$  = 16.5 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46b** son los siguientes:

$^1H$  RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.60 – 7.52 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.41 – 7.24 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 7.18 (s, 1H,  $H_1$ ), 7.08 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.08 (s, 1H,  $H_{2'a}$ ), 5.24 (s, 1H,  $H_{2'b}$ ), 2.27 (s, 3H, Ar- $CH_3$ ), 1.43 (s, 9H, C( $CH_3$ ) $_3$ ).

$^{13}C$  RMN (76 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  148.4, 139.5, 137.1, 136.1, 132.2, 129.8, 129.5, 129.3, 126.6, 126.0 (12 $C_{ar}$ ,  $C_1$  y  $C_{1'}$ ), 114.8 ( $C_{2'}$ ), 60.0 (C( $CH_3$ ) $_3$ ), 29.4 (C( $CH_3$ ) $_3$ ), 21.2 (Ar $CH_3$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{24}N_2$  ( $M^+$ ) 292.1939; encontrado 292.1933.

#### *N-tert*-Butil-*N*-(1-fenilvinil)hidrazona del 4-nitrobenzaldehído (46c)



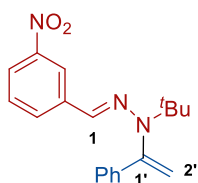
Siguiendo el **método B** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de fenilacetileno (**29a**) (1.80 mmol, 199  $\mu$ L) y la *N-tert*-butilhidrazona del 4-nitrobenzaldehído (**43c**) (0.600 mmol, 133 mg), la reacción finaliza en 48 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-Et $_2$ O 4:1), obteniéndose el compuesto **46c** como un sólido anaranjado (69.9 mg, 37%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46c** son los siguientes:

$^1H$  RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  8.18 – 8.08 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.73 – 7.65 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.56 – 7.47 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.43 – 7.29 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7.24 (s, 1H,  $H_1$ ), 6.20 (s, 1H,  $H_{2'a}$ ), 5.33 (s, 1H,  $H_{2'b}$ ), 1.48 (s, 9H, C( $CH_3$ ) $_3$ ).

$^{13}C$  RMN (76 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  147.2, 146.7, 145.5, 138.0 (3 $C_{ar}$  y  $C_1$ ), 129.7, 129.6 ( $C_{ar}$ ), 128.4 ( $C_1$ ), 126.5, 126.0, 124.7 ( $C_{ar}$ ), 115.8 ( $C_{2'}$ ), 61.2 (C( $CH_3$ ) $_3$ ), 29.5 (C( $CH_3$ ) $_3$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $C_{19}H_{21}N_3O$  ( $M^+$ ) 323.1628; encontrado 323.1624.

***N*-terc-Butil-*N*-(1-fenilvinil)hidrazona del 3-nitrobenzaldehído (46d)**



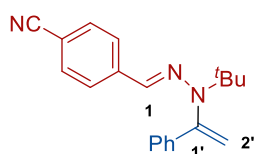
Siguiendo el **método B** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de fenilacetileno (**29a**) (1.80 mmol, 199  $\mu$ L) y la *N*-terc-butilhidrazona del 3-nitrobenzaldehído (**43d**) (0.600 mmol, 133 mg), la reacción finaliza en 48 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-Et<sub>2</sub>O 4:1), obteniéndose el compuesto **46d** como un sólido anaranjado (155 mg, 82%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46d** son los siguientes:

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.31 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.97 (ddd,  $J$  = 8.1, 2.4, 1.0 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.87 (dt,  $J$  = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.59 – 7.48 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.42 – 7.28 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.26 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 6.17 (s, 1H, H<sub>2a</sub>), 5.32 (s, 1H, H<sub>2b</sub>), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN** (76 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):  $\delta$  149.8, 147.5, 140.9, 138.4 (3C<sub>ar</sub> y C<sub>1'</sub>), 131.6, 130.5, 129.6, 129.5 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>1</sub>), 126.5, 121.4, 119.7 (C<sub>ar</sub>), 115.6 (C<sub>2'</sub>), 60.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**EM** (AR-IE):  $m/z$  calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>) 323.1628; encontrado 323.1627.

***N*-terc-Butil-*N*-(1-fenilvinil)hidrazona del 4-cianobenzaldehído (46e)**



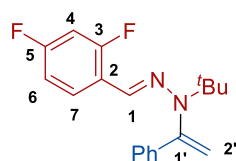
Siguiendo el **método B** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de fenilacetileno (**29a**) (1.80 mmol, 201.5  $\mu$ L) y la *N*-terc-butilhidrazona del 4-cianobenzaldehído (**43e**) (0.600 mmol, 76.0 mg), la reacción finaliza en 6 días. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-Et<sub>2</sub>O 4:1), obteniéndose el compuesto **46e** como un aceite amarillento (100.7 mg, 83%,  $t_r$  = 18.0 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46e** son los siguientes:

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.67 – 7.58 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.55 – 7.49 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.41 – 7.29 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.18 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 6.18 (s, 1H, H<sub>2a</sub>), 5.31 (s, 1H, H<sub>2b</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN** (76 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 147.4, 143.3 (C<sub>ar</sub>), 138.2 (C<sub>1'</sub>), 133.1, 129.7, 129.6 (C<sub>ar</sub>), 128.9 (C<sub>1</sub>), 126.5, 126.2, 119.8 (C<sub>ar</sub>), 115.7 (C<sub>2'</sub>), 109.8 (C $\equiv$ N), 60.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**EM** (AR-IE):  $m/z$  calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 303.1735; encontrado 303.1729.

***N*-terc-Butil-*N*-(1-fenilvinil)hidrazona del 2,4-difluorobenzaldehído (46f)**



Siguiendo el **método A** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de fenilacetileno (**29a**) (1.80 mmol, 199  $\mu$ L) y la *N*-terc-butilhidrazona del 2,4-difluorobenzaldehído (**43f**) (0.600 mmol, 126 mg), la reacción finaliza en 5 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano), obteniéndose el compuesto **46f**

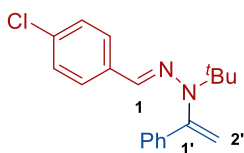
como un aceite amarillento (62.2 mg, 50%,  $t_r$  = 15.4 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46f** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.93 (td,  $J$  = 8.7, 6.8 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.57 – 7.51 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.40 – 7.29 (m, 3H,  $H_{ar}$ ), 7.26 (s, 1H,  $H_1$ ), 7.00 – 6.93 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.88 (ddd, 1H,  $J$  = 10.6, 9.1, 2.5 Hz,  $H_{ar}$ ), 6.15 (s, 1H,  $H_{2'a}$ ), 5.30 (s, 1H,  $H_{2'b}$ ), 1.45 (s, 9H,  $C(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  162.4 (dd,  $J_{C-F}$  = 247.0, 11.9 Hz,  $C_3$  o  $C_5$ ), 160.3 (dd,  $J_{C-F}$  = 246.3, 11.9 Hz,  $C_5$  o  $C_3$ ), 147.8, 138.5 ( $C_{ar}$  y  $C_{1'}$ ), 129.6, 129.5 ( $C_{ar}$ ), 127.1 (dd,  $J_{C-F}$  = 9.5, 5.5 Hz,  $C_7$ ), 126.5 ( $C_{ar}$ ), 122.9 (dd,  $J_{C-F}$  = 9.6, 3.9 Hz,  $C_2$ ), 122.8 (d a,  $J_{C-F}$  = 4.6 Hz,  $C_1$ ), 115.2 ( $C_{2'}$ ), 112.4 (dd,  $J_{C-F}$  = 21.7, 3.5 Hz,  $C_6$ ), 104.2 (t,  $J_{C-F}$  = 25.7 Hz,  $C_4$ ), 60.4 ( $C(\text{CH}_3)_3$ ), 29.4 ( $C(\text{CH}_3)_3$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{F}_2$  ( $M^+$ ) 314.1589; encontrado 314.1592.

#### *N*-terc-Butil-*N*-(1-fenilvinil)hidrazona del 4-clorobenzaldehído (**46g**)



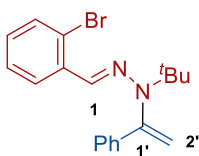
Siguiendo el **método A** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de fenilacetileno (**29a**) (0.600 mmol, 66.4  $\mu\text{L}$ ) y la *N*-terc-butilhidrazona del 4-clorobenzaldehído (**43g**) (0.900 mmol, 190 mg), la reacción finaliza en 24 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano 100%), obteniéndose el compuesto **46g** como un aceite amarillento (97.4 mg, 52%  $t_r$  = 17.1 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46g** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.57 – 7.44 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 7.41 – 7.24 (m, 5H,  $H_{ar}$ ), 7.15 (s, 1H,  $H_1$ ), 6.12 (s, 1H,  $H_{2'a}$ ), 5.26 (s, 1H,  $H_{2'b}$ ), 1.44 (s, 9H,  $C(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  147.9, 138.9, 137.7, 132.3 ( $3C_{ar}$  y  $C_{1'}$ ), 130.1, 129.5, 129.4, 129.3, 127.3, 126.5 ( $C_{ar}$  y  $C_1$ ), 115.2 ( $C_{2'}$ ), 60.3 ( $C(\text{CH}_3)_3$ ), 29.4 ( $C(\text{CH}_3)_3$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl}$  ( $M^+$ ) 312.1393; encontrado 312.1385.

#### *N*-terc-Butil-*N*-(1-fenilvinil)hidrazona del 2-bromobenzaldehído (**46h**)



Siguiendo el **método A** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de fenilacetileno (**29a**) (0.600 mmol, 66.4  $\mu\text{L}$ ) y la *N*-terc-butilhidrazona del 2-bromobenzaldehído (**43h**) (0.900 mmol, 230 mg), la reacción finaliza en 17 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano), obteniéndose el compuesto **46h** como un sólido blanco (160 mg, 75%,  $t_r$  = 17.3 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46h** son los siguientes:

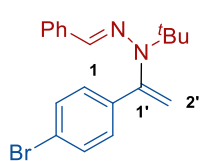
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.95 (dd,  $J$  = 8.0, 1.8 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.58 – 7.51 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.48 (s, 1H,  $H_1$ ), 7.44 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.40 – 7.25 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 7.10 – 7.02 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.12 (s, 1H,  $H_{2'a}$ ), 5.31 (s, 1H,  $H_{2'b}$ ), 1.47 (s, 9H,  $C(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (76 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  148.1, 138.5, 137.1, 133.6, 130.3, 129.6, 129.4, 128.8, 128.3, 126.7, 126.6, 122.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ,  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_1'$ ), 115.0 ( $\text{C}_2$ ), 60.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 356.0888; encontrado 356.0877.

La difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto **46h** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  permitió la obtención de cristales adecuados para su estudio mediante difracción de Rayos X. Los datos obtenidos se recogen en el Apartado 5.6.

#### ***N*-terc-Butil-*N*-[1-(4-bromofenil)vinil]hidrazona del benzaldehído (46i)**



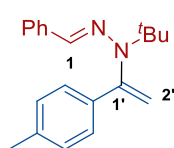
Seguendo el **método A** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de 1-bromo-4-etinilbenceno (**29b**) (0.600 mmol, 109 mg) y la *N*-terc-butylhidrazona del benzaldehído (**43a**) (0.900 mmol, 158 mg, 160  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 20 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano- $\text{Et}_2\text{O}$  98:2), obteniéndose el compuesto **46i** como un aceite amarillento (146 mg, 68%,  $t_r$  = 17.2 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46i** son los siguientes:

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.57 – 7.44 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.31 – 7.22 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.21 – 7.11 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$  y  $\text{H}_1$ ), 6.16 (s, 1H,  $\text{H}_{2\text{a}}$ ), 5.31 (s, 1H,  $\text{H}_{2\text{b}}$ ), 1.43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (76 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  147.3, 138.7, 132.8, 132.3, 129.3, 128.7, 127.8, 126.2, 122.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ,  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_1'$ ), 116.0 ( $\text{C}_2$ ), 60.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 356.0883; encontrado 356.0884.

#### ***N*-terc-Butil-*N*-[1-(4-metilfenil)vinil]hidrazona del benzaldehído (46j)**



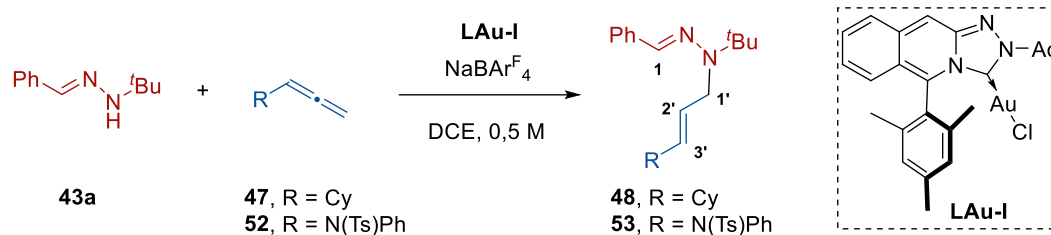
Seguendo el **método A** del procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.1, a partir de 1-etinil-4-metilbenceno (**29c**) (0.600 mmol, 69.7 mg) y la *N*-terc-butylhidrazona de benzaldehído (**43a**) (0.900 mmol, 158 mg, 160  $\mu\text{L}$ ), la reacción finaliza en 20 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano- $\text{Et}_2\text{O}$  98:2), obteniéndose el compuesto **46j** como un aceite amarillento (96.5 mg, 55%,  $t_r$  = 16.4 min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **46j** son los siguientes:

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.51 – 7.41 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.30 – 7.20 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.19 – 7.90 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$  y  $\text{H}_1$ ), 6.04 (s, 1H,  $\text{H}_{2\text{a}}$ ), 5.19 (s, 1H,  $\text{H}_{2\text{b}}$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (76 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  148.1, 139.1, 138.8, 136.3 ( $3\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}_1$ ), 131.5, 130.1, 129.1, 127.4, 126.5, 126.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$  y  $\text{C}_1$ ), 113.9 ( $\text{C}_2$ ), 60.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.1 ( $\text{Ar}-\text{CH}_3$ ).

EM (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 292.1934; encontrado 292.1937.

### 5.4.2. Reacción de la *N*-*tert*-butilhidrazona de benzaldehído con el aleno **47** y la alenamida **52**. Síntesis de los compuestos **48** y **53**.



A una disolución del complejo **LAu-I** (7.5 mol%, 0.045 mmol, 29.4 mg) en DCE seco (1.20 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona el aleno **47** o la alenamida **52** (0.600 mmol) y la *N*-*tert*-butilhidrazona del benzaldehído (**43a**) (0.900 mmol, 158 mg, 160  $\mu\text{L}$ ). La mezcla de reacción se agita durante 10 min y a continuación, se añade  $\text{NaBAR}_4^{\text{F}_4}$  (7.5 mol%, 0.045 mmol, 39.9 mg) y se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida.<sup>150</sup> Seguidamente se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano- $\text{Et}_2\text{O}$  5:1), obteniéndose los correspondientes productos **48** o **53**.

Siguiendo el procedimiento general descrito previamente, a partir del ciclohexilaleno (**47**) (0.600 mmol, 89.1  $\mu\text{L}$ ), se obtiene el producto **48** como un aceite blanco (176 mg, 98%,  $t_r = 16.7$  min). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **48** son los siguientes:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7.56 – 7.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.34 – 7.22 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$  y  $\text{H}_1$ ), 7.13 (tt,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.60 (ddt,  $J = 15.6, 6.6, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.46 (dtd,  $J = 15.5, 4.5, 0.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.89 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.04 – 1.91 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{cy}}$ ), 1.80 – 1.51 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{cy}}$ ), 1.32 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.30 – 0.99 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{cy}}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (76 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  139.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_3$ ), 129.3 ( $\text{C}_1$ ), 129.1, 127.1, 125.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 124.5 ( $\text{C}_2$ ), 60.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 48.7 ( $\text{C}_1$ ), 41.2, 33.7 ( $\text{C}_{\text{cy}}$ ), 28.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.9, 26.7 ( $\text{C}_{\text{cy}}$ ).

$\text{EM}$  (AR-IE):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 298.2404; encontrado 298.2405.

Siguiendo el procedimiento general descrito previamente a partir de la alenamida **52** (0.600 mmol, 171 mg), se obtiene el producto **53** como un aceite amarillo (158 mg, 57%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **53** son los siguientes:

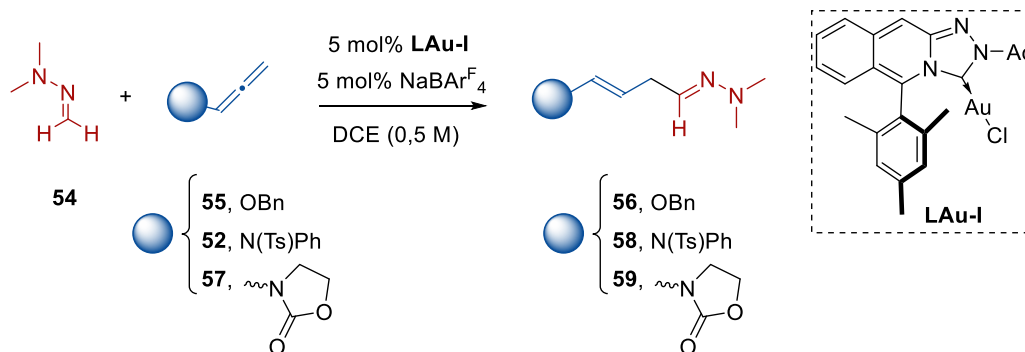
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  7.57 – 7.50 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.48 – 7.43 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.42 – 7.30 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.25 – 7.09 (m, 4H,  $2\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $\text{H}_1$  y  $\text{H}_3$ ), 6.99 – 6.93 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 4.41 (dt,  $J = 14.0, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.92 – 3.87 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 1.34 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

<sup>150</sup> La desaparición de **47** se controló mediante CG-EM. La desaparición de **52** mediante ccf.

$^{13}\text{C}$  RMN (76 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  144.8, 139.3, 138.1, 136.8 ( $C_{\text{ar}}$ ), 131.5 ( $C_3'$ ), 130.8, 130.5, 130.3, 130.0, 129.8, 129.2, 128.1, 127.3, 126.1 ( $C_{\text{ar}}$ ,  $C_1$ ), 108.0 ( $C_2$ ), 60.4 ( $C(\text{CH}_3)_3$ ), 45.9 ( $C_1$ ), 28.5 ( $C(\text{CH}_3)_3$ ), 21.5 ( $\text{Ar}-\text{CH}_3$ ).

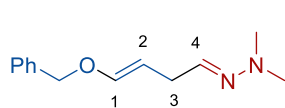
EM (AR-ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_3\text{NaS}$  484.2029 ( $\text{M}^{++}\text{Na}$ ); encontrado 484.2020.

### 5.4.3. Adición de la *N,N*-dimetilhidrazona del aldehídoformaldehído a alenos activados



En un Schlenk se añade el aleno correspondiente (0.400 mmol) y el complejo **LAu-I** (5 mol%, 0.020 mmol, 13.1 mg) bajo atmósfera inerte. A continuación, se adiciona DCE seco (0.800 mL) y la *N,N*-dimetilhidrazona del formaldehído (**54**) (1.20 mmol, 106.4  $\mu\text{L}$ ). La mezcla de reacción se agita durante 10 min y a continuación, se añade  $\text{NaBARF}_4$  (5 mol%, 0.020 mmol, 17.7 mg) y se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (ccf). Seguidamente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose los correspondientes productos de adición **56**, **58** o **59**.

#### Compuesto **56**



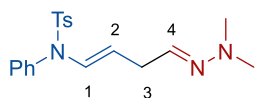
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.3, a partir de 1-benciloxialeno (**55**) (0.400 mmol, 58.4 mg), la reacción finaliza en 3 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 3:1 + 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), obteniéndose el compuesto **56** como un aceite amarillo (51.5 mg, 59%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **56** son los siguientes:

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.42 – 7.26 (m, 5H,  $H_{\text{ar}}$ ), 6.53 – 6.41 (m, 2H,  $H_1$  y  $H_4$ ), 4.90 (dt,  $J = 12.6, 7.3$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 4.76 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 2.82 – 2.74 (m, 2H,  $H_3$ ), 2.66 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (76 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  148.2 ( $C_4$ ), 138.6 ( $C_{\text{ar}}$ ), 136.4 ( $C_1$ ), 129.2, 128.5, 128.4 ( $C_{\text{ar}}$ ), 101.9 ( $C_2$ ), 71.6 ( $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 43.2 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 32.4 ( $C_3$ ).

EM (AR-ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ON}_2$  ( $\text{M}^{++1}$ ) 219.1490; encontrado 219.1490.

### Compuesto 58



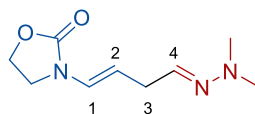
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.3, a partir de *N*-fenil-*N*-tosilalenamida (**52**) (0.400 mmol, 125 mg), la reacción finaliza en 48 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (pentano-Et<sub>2</sub>O 2:1 + 1% Et<sub>3</sub>N), obteniéndose el compuesto **58** como un aceite amarillo (34.2 mg, 24%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **58** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 7.62 – 7.56 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.42 – 7.38 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.06 (dt, *J* = 14.0, 1.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>) 7.01 – 6.96 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.43 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.41 (dt, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.85 (ddd, *J* = 6.9, 5.2, 1.4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.62 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (76 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 145.0, 138.0, 137.2 (3C<sub>ar</sub>), 135.1 (C<sub>4</sub>), 131.1 (C<sub>1</sub>), 131.0, 130.6, 130.3, 129.7, 128.3 (C<sub>ar</sub>), 109.8 (C<sub>2</sub>), 43.2 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 34.2 (C<sub>3</sub>), 21.6 (Ar-CH<sub>3</sub>).

EM (AR-IE): *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>+1) 358.1584; encontrado 358.1579.

### Compuesto 59



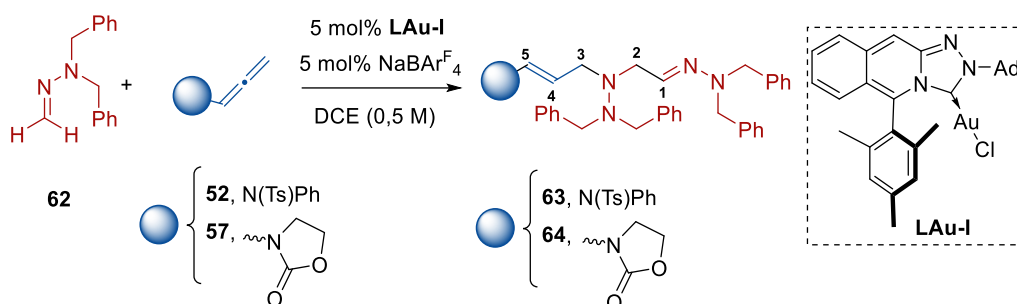
Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.3, a partir de la alenamida **57** (0.400 mmol, 50.1 mg), la reacción finaliza en 20 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 1:6 + 1% Et<sub>3</sub>N), obteniéndose el compuesto **59** como un aceite amarillo (31.6 mg, 40%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos del compuesto **59** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 6.64 (d a, *J* = 14.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.54 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.91 (dt, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.48 – 4.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.78 – 3.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.95 (t a, 2H, *J* = 6.9 Hz, H<sub>3</sub>), 2.68 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (76 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 156.0 (C=O), 135.5 (C<sub>4</sub>), 126.2 (C<sub>1</sub>), 107.6 (C<sub>2</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>O), 43.2, 43.2 (CH<sub>2</sub>N y N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 34.3 (C<sub>3</sub>).

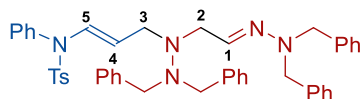
EM (AR-ESI): *m/z* calculado para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>+1) 198.1237; encontrado 198.1236.

#### 5.4.4. Adición de la *N,N*-dibencilhidrazona del aldehídoformaldehído a alenos activados



En un Schlenk se añade *N,N*-dibencilhidrazona del formaldehído (**62**) (0.400 mmol, 89.7 mg), la alenamida correspondiente (0.600 mmol), **LAu-I** (5 mol%, 0.020 mmol, 13.1 mg) y tamiz molecular de 4Å, bajo atmósfera inerte. Seguidamente se añade DCE seco (0.800 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. A continuación, se añade NaBARF<sub>4</sub> (5 mol%, 0.020 mmol, 17.7 mg) y se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (ccf). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose los compuestos **63** y **64**.

#### Compuesto 63



Seguando el procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.4, a partir de la *N*-fenil-*N*-tosilalenamida **52** (0.600 mmol, 188 mg), la reacción finaliza en 22 horas. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt 4:1), obteniéndose el compuesto **63** como un sólido naranja (49.5 mg, 34%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **63** son los siguientes:

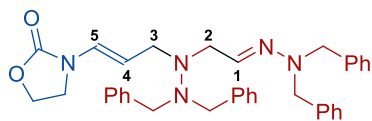
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.47 – 7.12 (m, 26H, 25H<sub>ar</sub> y H<sub>5</sub>), 6.96 – 6.90 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.23 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.32 – 4.21 (m, 5H, 2 NCH<sub>2</sub>Ph, H<sub>4</sub>), 3.56 (s, 4H, 2 NCH<sub>2</sub>Ph), 3.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 3.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (76 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 145.0, 140.6, 139.3, 137.9, 137.1 (C<sub>ar</sub>), 135.3 (C<sub>1</sub>), 131.5, 131.0, 130.6, 130.2, 130.0, 129.7, 129.1, 128.6, 128.6, 128.3, 127.7, 127.3 (C<sub>ar</sub> y C<sub>5</sub>), 111.1 (C<sub>4</sub>), 58.4 (2 CH<sub>2</sub>Ph), 54.5 (2 CH<sub>2</sub>Ph), 52.5 (C<sub>2</sub>), 50.2 (C<sub>3</sub>), 21.6 (Ar-CH<sub>3</sub>).

**EM** (AR-ESI): *m/z* calculado para C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S (M<sup>+</sup>+1) 734.3523; encontrado 734.3512.



Compuesto 64



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado 5.4.4, a partir de la alenamida **57** (0.600 mmol, 75.1 mg), la reacción finaliza en 23 horas. El residuo resultante se

purifica mediante cromatografía en columna (pentano-AcOEt 2:1 → 1:1), obteniéndose el compuesto **64** como un sólido naranja (51.7 mg, 45%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **64** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7.44 – 7.15 (m, 20H,  $H_{ar}$ ), 6.65 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 6.31 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $H_1$ ), 4.59 (dt,  $J = 14.1, 6.9$  Hz, 1H,  $H_4$ ), 4.45 – 4.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.31 (s, 4H, 2  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.64 (s, 4H, 2  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.62 – 3.53 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.36 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H,  $H_2$ ), 3.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $H_3$ ).

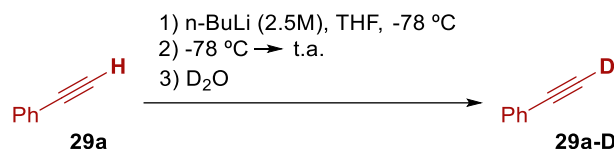
$^{13}\text{C-RMN}$  (76 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  155.9 (C=O), 140.9, 139.4 ( $C_{ar}$ ), 135.6 ( $C_1$ ), 130.3, 129.2, 128.7, 128.6, 127.7, 127.4 ( $C_{ar}$ ), 126.7 ( $C_5$ ), 108.9 ( $C_4$ ), 63.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 58.5 (2  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 54.3 (2  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 52.8 ( $C_2$ ), 50.1 ( $C_3$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ).

$\text{EM}$  (AR-ESI): calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}_5\text{Na}$  ( $\text{M}^{++}\text{Na}$ ) 596.2996; encontrado 596.2974.

## 5.5. Estudio del Efecto Cinético Isotópico (KIE)

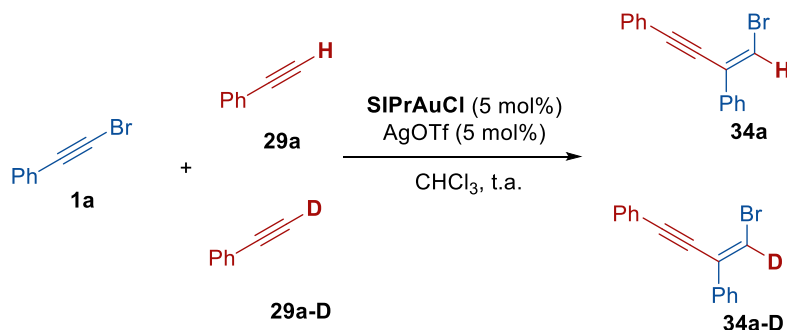
### 5.5.1. Síntesis del (etnil-*d*)benceno

La síntesis del (etnil-*d*)benceno se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en bibliografía:<sup>151</sup>



A una disolución de fenilacetileno (**29a**) (1.00 mmol, 102 mg) en THF (5.00 mL) se le añade butil litio (2.5M en hexano, 0.44 mL, 1.10 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  gota a gota durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se agita a esta temperatura 30 minutos. Seguidamente, se añade  $\text{D}_2\text{O}$  (721  $\mu\text{L}$ ) y la mezcla de reacción se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15.0 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. La ausencia del protón del alquino terminal en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN indicó un 100% de conversión en la síntesis del (etnil-*d*)benceno (**29a-D**).

### 5.5.2. Experimento de competencia intermolecular *in situ*

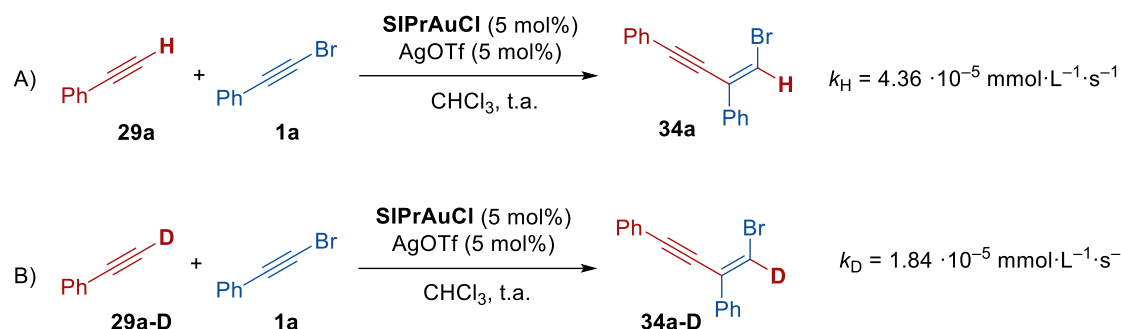


A una mezcla de (bromoetnil)benzene (**1a**) (0.600 mmol, 108.9 mg) y SIPrAuCl (5 mol%, 0.030 mmol, 18.7 mg) en  $\text{CHCl}_3$  seco (1.20 mL) bajo atmósfera inerte, se adiciona una mezcla equimolar de fenilacetileno (**29a**) (0.900 mmol, 91.9 mg, 99.6  $\mu\text{L}$ ) y fenilacetileno deuterado (**29a-D**) (0.900 mmol, 92.8 mg, 98.9  $\mu\text{L}$ ). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min y se añade AgOTf (5 mol%, 0.030 mmol, 7.71 mg). A continuación, la mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 6 horas. Seguidamente, se añade una gota de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El análisis por  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción reveló una proporción 4:1 de **34a:34a-D**.

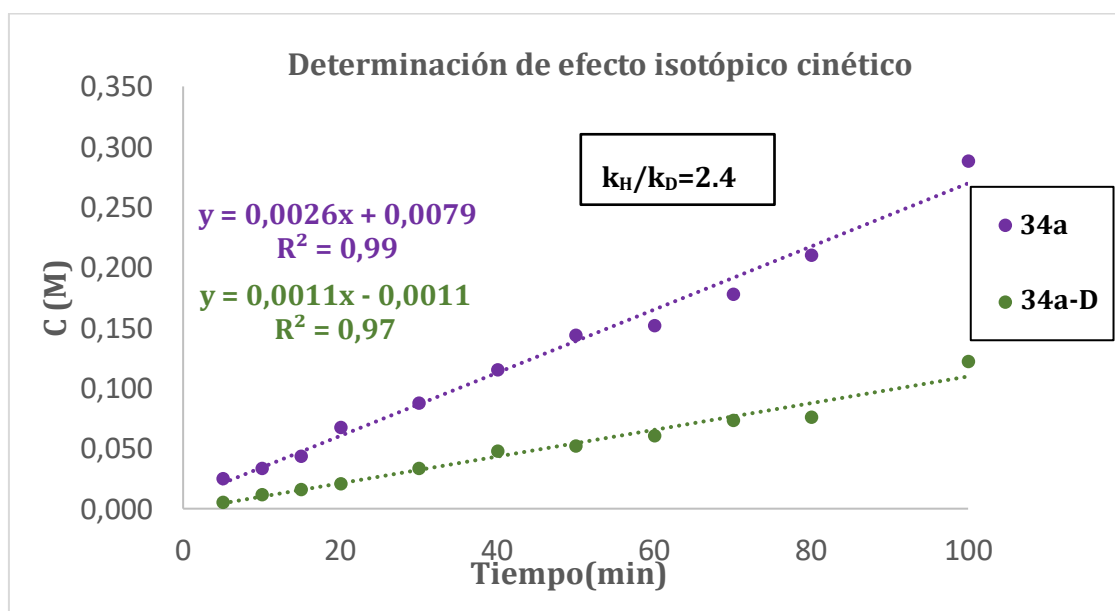
<sup>151</sup> Eisch, J. J.; Liu, W.; Zhu, L.; Rheingold, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7384.

### 5.5.3. Medida de las constantes cinéticas de la reacción de (bromoetil)benzene con fenilacetileno y fenilacetileno deuterado y determinación del efecto cinético isotópico.

#### Experimento de competencia intermolecular en paralelo



Seguendo el procedimiento general de reacciones de hidroalquilación descrito en el Apartado 5.3.1, se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo empleando fenilacetileno (**29a**) (0.300 mmol, 33.0  $\mu$ L, Reacción A) y fenilacetileno deuterado (**29a-D**) (0.300 mmol, 33.0  $\mu$ L, Reacción B), respectivamente. La aparición de los productos de hidroalquilación **34a** y **34a-D** a diferentes tiempos de reacción se analizó mediante cromatografía de gases (CG-EM) empleando 1,3,5-trimetilbenzene ( $t_r = 16.5$  min, 0.5M) como patrón interno. La determinación de las constantes cinéticas de ambas reacciones reveló un efecto isotópico cinético de 2.4.



<b>t (min)</b>	<b>[34a] (mM)</b>	<b>[34a-D] (mM)</b>
5	0,025	0,005
10	0,033	0,012
15	0,044	0,016
20	0,067	0,021
30	0,088	0,033
40	0,115	0,048
50	0,144	0,052
60	0,152	0,061
70	0,178	0,073
80	0,210	0,076
100	0,288	0,122

5.6. Datos cristalográficos de los compuestos (1*R*,2*R*)-30b, 33d, 36 y 46h.

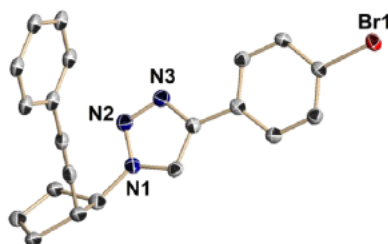


Tabla 13. Datos cristalográficos del compuesto (1*R*,2*R*)-30b

Empirical formula	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Br N <sub>3</sub>	
Formula weight	392.29	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	a = 5.8419(2) Å	α = 90°.
	b = 9.5446(3) Å	β = 90°.
	c = 32.0798(12) Å	γ = 90°.
Volume	1788.72(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.457 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	3.180 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	800	
Crystal size	0.170 x 0.120 x 0.030 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.755 to 66.047°.	
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, -10 ≤ k ≤ 9, -35 ≤ l ≤ 37	
Reflections collected	31497	
Independent reflections	3030 [R(int) = 0.0372]	
Completeness to theta = 66.047°	98.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7527 and 0.4949	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3030 / 0 / 226	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.796	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0236, wR2 = 0.0816	
R indices (all data)	R1 = 0.0239, wR2 = 0.0823	
Absolute structure parameter	0.022(5)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.531 and -0.459 e.Å <sup>-3</sup>	

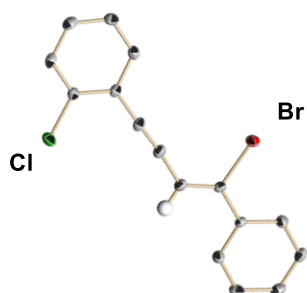


Tabla 14. Datos cristalográficos del compuesto 33d

CCDC	2006759	
Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> Br Cl	
Formula weight	317.60	
Temperature	273(2) K	
Wavelength	0.56086 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub> /c	
Unit cell dimensions	a = 14.8662(7) Å	α = 90°
	b = 10.6564(6) Å	β = 78.889(2)°
	c = 8.2653(4) Å	γ = 90°
Volume	1284.85(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.642 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	1.811 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	632	
Crystal size	0.640 x 0.480 x 0.080 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.868 to 23.393°.	
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 20, -15 ≤ k ≤ 14, -11 ≤ l ≤ 11	
Reflections collected	26126	
Independent reflections	3793 [R(int) = 0.0696]	
Completeness to theta = 19.665°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7449 and 0.5188	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3793 / 0 / 163	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.810	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0309, wR2 = 0.0961	
R indices (all data)	R1 = 0.0453, wR2 = 0.1131	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.524 and -0.897 e.Å <sup>-3</sup>	

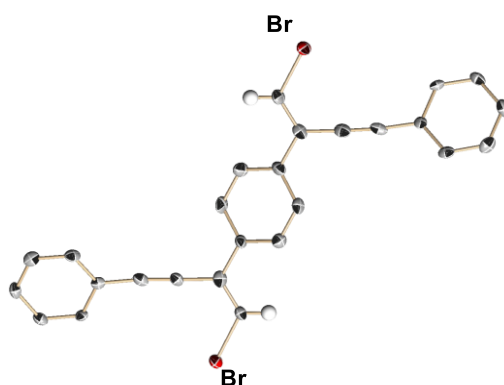


Tabla 15. Datos cristalográficos del compuesto 36.

Empirical formula	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub>	
Formula weight	488.21	
Temperature	273(2) K	
Wavelength	0.56086 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 9.0824(16) Å	∠ α = 70.215(6)°.
	b = 9.1642(15) Å	∠ β = 82.845(6)°.
	c = 13.448(2) Å	∠ γ = 75.795(7)°.
Volume	1020.0(3) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.590 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	2.138 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	484	
Crystal size	0.300 x 0.190 x 0.040 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.827 to 21.068°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	13762	
Independent reflections	4451 [R(int) = 0.0563]	
Completeness to theta = 19.665°	98.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7447 and 0.5554	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	4451 / 0 / 253	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.810	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1046, wR2 = 0.2932	
R indices (all data)	R1 = 0.1307, wR2 = 0.3018	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	2.817 and -3.000 e.Å <sup>-3</sup>	

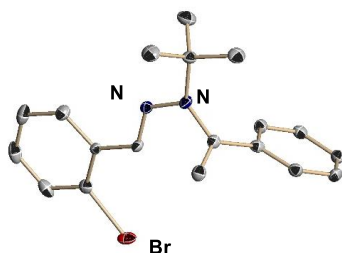


Tabla 16. Datos cristalográficos del compuesto 46h.

Empirical formula	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub>	
Formula weight	488.21	
Temperature	273(2) K	
Wavelength	0.56086 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 9.0824(16) Å	α = 70.215(6)°.
	b = 9.1642(15) Å	β = 82.845(6)°.
	c = 13.448(2) Å	γ = 75.795(7)°.
Volume	1020.0(3) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.590 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	2.138 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	484	
Crystal size	0.300 x 0.190 x 0.040 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.827 to 21.068°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	13762	
Independent reflections	4451 [R(int) = 0.0563]	
Completeness to theta = 19.665°	98.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7447 and 0.5554	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	4451 / 0 / 253	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.810	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1046, wR2 = 0.2932	
R indices (all data)	R1 = 0.1307, wR2 = 0.3018	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	2.817 and -3.000 e.Å <sup>-3</sup>	



## 5.7. Cálculos teóricos

### 5.7.1. Método computacional

Todas las estructuras han sido optimizadas empleando la teoría del funcional de la densidad (DFT) implementada en Gaussian 16,<sup>152</sup> con B3LYP<sup>153</sup> como funcional, 6-31(d,p) como base establecida para átomos no metálicos y SDD<sup>154</sup> como base para oro y bromo. Las energías finales han sido obtenidas realizando cálculos “single-point” sobre las estructuras previamente optimizadas a un nivel teórico M06<sup>155</sup>/def2tzvpp<sup>156</sup>, introduciendo los factores de solvatación con el método IEF-PCM<sup>157</sup> y diclorometano como disolvente. Los puntos estacionarios se caracterizaron por cálculos de frecuencia con objeto de verificar que muestran el número de frecuencias imaginarias correcto.

### Computational method

All structures were optimized using density functional theory (DFT) as implemented in Gaussian 16,<sup>152</sup> with B3LYP<sup>153</sup> as functional, 6-31G(d,p) as basis set for non-metallic atoms, and SDD<sup>154</sup> as basis set for gold and bromine. Final energies were obtained performing single-point calculations on the previously optimized structures at M06<sup>155</sup>/def2tzvpp<sup>156</sup> level of theory, introducing solvation factors with the IEF-PCM<sup>157</sup> method, and dichloromethane as solvent. The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that they have the right number of imaginary frequencies.

---

<sup>152</sup> Gaussian 16, Revision A.03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

<sup>153</sup> a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785. b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648. c) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.*, **1996**, *0*, 12974.

<sup>154</sup> a) Dolg, M.; Wedig, U.; Stoll, H.; Preuss, H. *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866. b) Andrae, D.; Haussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123.

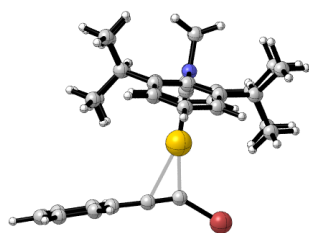
<sup>155</sup> Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

<sup>156</sup> a) Furche, F.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12753; b) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.

<sup>157</sup> a) Cancés, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032; b) Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253. c) Tomasi, J.; Mennucci B.; Cancès, E. *J. Mol. Struc.: THEOCHEM*, **1999**, *464*, 211.

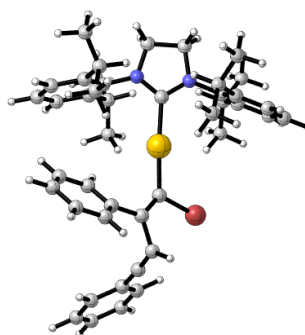
### 5.7.2. Estructuras optimizadas

**I<sub>1</sub>(Z)**



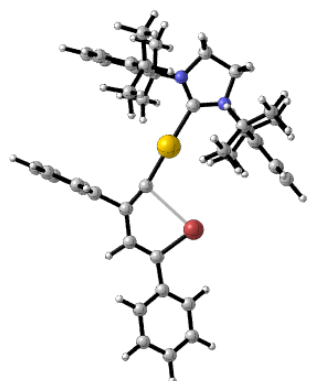
E= -4178.190363 Hartrees  
G= -4177.574732 Hartrees

**I<sub>2</sub>(Z)**



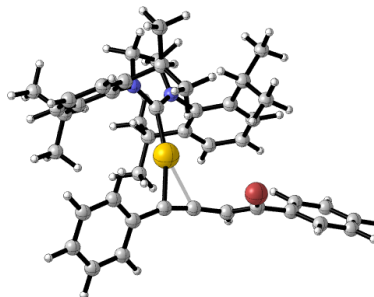
E= -4486.473759 Hartrees  
G= -4485.756909 Hartrees

**I<sub>3</sub>(Z)**



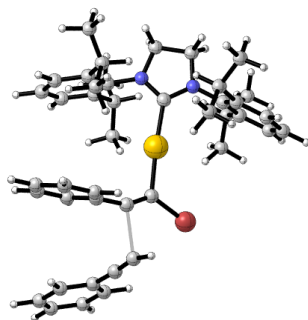
E= -4486.498437 Hartrees  
G= -4485.782684 Hartrees

**I<sub>4</sub>(Z)**



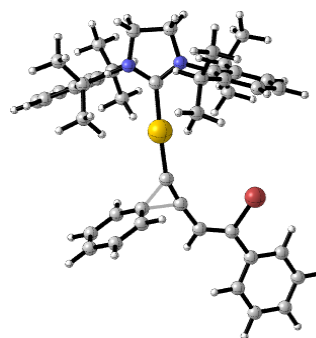
E= -4486.537545 Hartrees  
G= -4485.820921 Hartrees

**ET<sub>1</sub>(Z)**



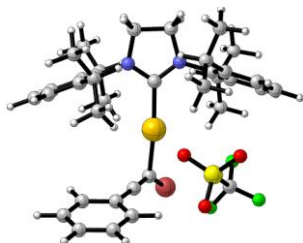
E= -4486.443968 Hartrees  
G= -4485.733641 Hartrees

**ET<sub>2</sub>(Z)**



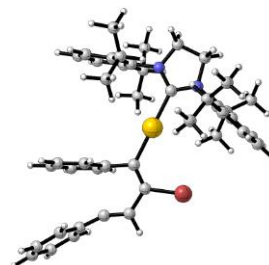
E= -4486.489732 Hartrees  
G= -4485.773602 Hartrees

**I<sub>1</sub>(OTf)**



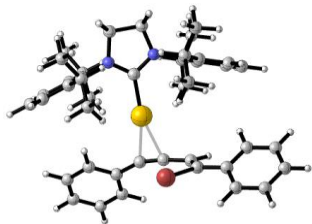
E= -5139.891886 Hartrees  
G= -5139.261699 Hartrees

**I<sub>2</sub>(OTf)'**



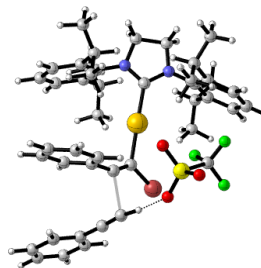
E= -4486.482534 Hartrees  
G= -4485.766669 Hartrees

**I<sub>3</sub>(OTf)'**



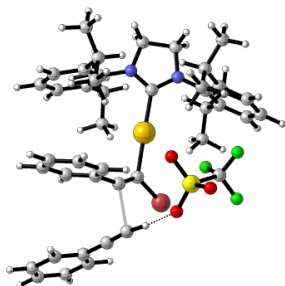
E= -4486.537545 Hartrees  
G= -4485.820921 Hartrees

**ET<sub>1</sub>(OTf)'**



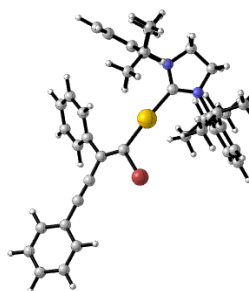
E= -5448.140556 Hartrees  
G= -5447.411494 Hartrees

**ET<sub>2</sub>(OTf)'**



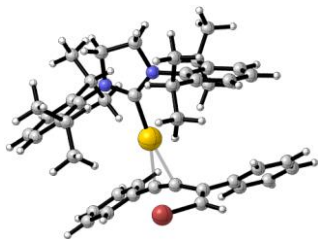
E= -4486.464553 Hartrees  
G= -4485.748345 Hartrees

**I<sub>3</sub>(OTf)**



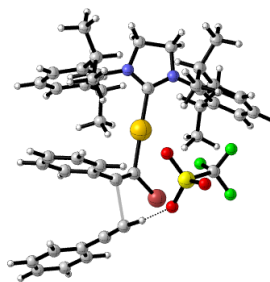
E= -4486.082876 Hartrees  
G= -4485.376801 Hartrees

**I<sub>4</sub>(OTf)**



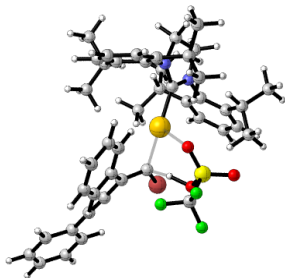
E= -4486.533004 Hartrees  
G= -4485.816301 Hartrees

**ET<sub>1</sub>(OTf)**



E= -5448.150599 Hartrees  
G= -5447.421890 Hartrees

**ET<sub>2</sub>(OTf)**



E= -5448.195140 Hartrees  
G= -5447.466978 Hartrees

**Apéndice I: Abreviaturas**

<b>Ac</b>	Acetil
<b>Ad</b>	1-Adamantilo
<b>Ar</b>	Arilo
<b>BAr<sup>F</sup><sub>4</sub></b>	<i>Tetrakis</i> [3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato
<b>BINAP</b>	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
<b>BINOL</b>	1,1'-Bi-2-naftol
<b>BIPHEP</b>	2,2'-Bis(difenilfosfino)bifenilo
<b>Boc</b>	<i>terc</i> -Butoxicarbonilo
<b>BPin</b>	Bis(pinacolato)diboro
<b>BrettPhos</b>	2-(Diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo
<b>ccf</b>	Cromatografía en capa fina
<b>CG</b>	Cromatografía de gases
<b>CNH</b>	Carbeno N-heterocíclico
<b>Cod</b>	Ciclooctadieno
<b>Col.</b>	Colaboradores
<b>COSY</b>	Correlation Spectroscopy (Espectroscopía de correlación)
<b>c</b>	Concentración
<b>Cp</b>	Ciclopentadienilo
<b>Cy</b>	Ciclohexilo
<b>dba</b>	Dibencilidenacetona
<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
<b>DCE</b>	1,2-Dicloroetano
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>Dppf</b>	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
<b>dvte</b>	Disolvente
<b>E</b>	Electrófilo
<b>Edist</b>	Energía de distorsión
<b>ee</b>	Exceso enantiomérico
<b>Ein</b>	Energía de interacción
<b>EM</b>	Espectrometría de masas
<b>Et</b>	Etilo
<b>ET</b>	Estado de transición
<b>Fu</b>	Furil
<b>GARPHOS</b>	Bis(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxifenil)fosfina
<b>Gem</b>	Geminal
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Correlacion Heteronuclear a Múltiples Enlaces)
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital Molecular Ocupado de más Alta Energía)
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía líquida de alta eficacia)
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy (Espectroscopía de coherencia cuántica heteronuclear)
<b>I</b>	Intermedio
<b>ICy</b>	1,3-Bis(ciclohexil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
<b>IMes</b>	1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
<b>IPent</b>	1,3-Bis(2,6-di- <i>neo</i> -pentilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
<b>IPr</b>	1,3-Bis(2,6-di- <i>iso</i> -propilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
<b>iPr</b>	<i>Iso</i> -propilo
<b>IPr*OMe</b>	1,3-Bis[2,6-bis(difenilmetil)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno

<b>t<sup>o</sup>Bu</b>	1,3-Bis( <i>terc</i> -butil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
<b>JonhPhos</b>	2-(Di- <i>terc</i> -butilfosfino)bifenilo
<b>k</b>	Constante cinética
<b>KIE</b>	Kinetic Isotopic Effect (Efecto Cinético Isotópico)
<b>L</b>	Ligando
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital Molecular Desocupado de más Baja Energía)
<b>m</b>	meta
<b>Me</b>	Metilo
<b>min</b>	Minutos
<b>MMPP</b>	Monoperoxifalato de magnesio
<b>n.d.</b>	No determinado
<b>NBS</b>	<i>N</i> -Bromosuccinimida
<b>NCS</b>	<i>N</i> -Clorosuccinimida
<b>NIS</b>	<i>N</i> -Iodosuccinimida
<b>NOE</b>	Nuclear Overhauser Effect (Efecto Nuclear Overhauser)
<b>nr</b>	Sin reactividad
<b>Nu</b>	Nucleófilo
<b>o</b>	orto
<b>ORTEP</b>	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (Programa de diagrama de elipsoide de la Oak Ridge)
<b>OTf</b>	Triflato
<b>P.f.</b>	Punto de fusión
<b>p</b>	para
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>Pr</b>	Propilo
<b>r.e.</b>	Relación enantiomérica o proporción enantiomérica
<b>R</b>	Radical/ sustituyentes
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>SC</b>	supercrítico
<b>SEGPPOS</b>	5,5'-Bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
<b>SIPr</b>	1,3-Bis(2,6-di- <i>iso</i> -propilfenil)-1,1,3,3-tetrahidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
<b>SPhos</b>	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
<b>t.m.</b>	Tamiz molecular
<b>TADDOL</b>	$\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
<b>TBAF</b>	Tetrabutylammonium fluoride (Fluoruro de tetrabutilamonio)
<b>t</b>	Tiempo
<b>T</b>	Temperatura
<b>t<sup>o</sup>Bu</b>	<i>terc</i> -Butilo
<b>t<sup>o</sup>BuBox</b>	2,2'- <i>Iso</i> -propilidenbis(4- <i>terc</i> -butil-oxazolina)
<b>TEP</b>	Tolman Electronic Parameter (Parámetro electrónico de Tolman)
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>TFT</b>	Trifluorotolueno
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TLS</b>	Turnover-limiting step (en un ciclo catalítico es la etapa limitante de velocidad)
<b>Tol</b>	Tolilo
<b>t<sub>r</sub></b>	Tiempo de retención
<b>Ts</b>	Tosilo
<b>XantPhos</b>	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
<b>Xyl</b>	Xililo
<b><math>\theta</math></b>	Ángulo cónico de Tolman
<b><math>\chi</math></b>	Electronegatividad

## **Apéndice II: Métodos generales**

- Reacciones bajo atmósfera inerte:

Para las reacciones llevadas a cabo en atmósfera inerte se ha utilizado N<sub>2</sub> comercial calidad "U" y argón comercial calidad "N-48".

- Seguimiento de reacciones:

- Control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (ccf), empleando placas cromatográficas de gel de sílice *Merk 60 GF<sub>254</sub>* de 0.25 mm de espesor. La detección de las sustancias se ha realizado mediante exposición de las placas cromatográficas a una fuente de radiación UV ( $\lambda = 254$  nm), y mediante el empleo de reveladores químicos genéricos, como *Mostain* (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de sulfato de cesio y 400 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10% v/v), revelador de Vainillina (1.5 g de Vainillina, 1 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y 100 mL de EtOH al 96%) o revelador de KMnO<sub>4</sub> (10 g de KMnO<sub>4</sub>, 66 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 17 mL de AcOH, 1 L de H<sub>2</sub>O), revelando las manchas correspondientes aplicando una fuente de calor.

- Cromatografía de gases (CG-EM) usando un equipo *Agilent Technologies 7890A* acoplado a un espectrómetro de masas *Agilent Technologies 5975C* y equipado con una columna aquiral de gases *Agilent HP-5MS* (5% fenilmetilsiloxano, 30 m x 250  $\mu$ m x 0.25  $\mu$ m) y helio como gas portador a un flujo constante de 1.0 mL/min. Las condiciones cromatográficas o de trabajo utilizadas fueron: volumen de inyección de 1  $\mu$ L en modo split (10:1) a una temperatura y presión de entrada de 250 °C y 12.7 psi, y la temperatura de la línea de transferencia 280 °C. Se estableció una temperatura de la fuente de ionización de 250 °C. El programa de temperatura empleado consistió en un gradiente de temperatura que comienza a 40 °C durante 2 min y se aplica una rampa de 15 °C/min hasta 300 °C. Posteriormente, se mantiene 4 min a esa temperatura. En el espectrómetro de masas se registraron los iones desde  $m/z$  33 hasta 550 Th. Los cromatogramas se procesaron usando el programa MSD ChemStation (*Agilent*).

- Purificación de productos:

La purificación de los compuestos obtenidos se ha llevado a cabo empleando diferentes tipos de técnicas:

➤ Cromatografía en columna con relleno de gel de sílice *Merk 60 F<sub>254</sub>* (tamaño de partícula: fina, 40-63  $\mu$ m; gruesa, 60-200  $\mu$ m), eluyendo por gravedad o aplicando presión de aire comprimido, siempre inferior a 0.5 bar (cromatografía flash). Los eluyentes empleados se indican en cada caso.

➤ Cristalizaciones, a partir de los disolventes adecuados indicados en cada caso.



- Caracterización de compuestos:

Los compuestos sintetizados descritos previamente en la bibliografía se han identificado mediante la comparación de sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y en algunos casos de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado empleando un aparato *Gallenkamp MFB-595*.

El valor de la rotación óptica ( $[\alpha]_D$ ) se ha determinado con un espectropolarímetro *Jasco P-2000*, empleando luz amarilla de Na ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) y celda de 1 dm de longitud.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y de  $^{13}\text{C}$ -RMN descritos en el Apartado 5 han sido realizados en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear del CITIUS (Centro de Investigación Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla). Los experimentos se registraron en espectrómetros *Bruker Advanced AV III 300 MHz* (300 MHz) y *Bruker Advanced AV III 500 MHz* (500 MHz). En algunos casos se ha empleado el espectrómetro *Advance AV 500* con criosonda. Las muestras se disolvieron en  $\text{CDCl}_3$  o acetona- $\text{d}_6$  comercial. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se proporcionan en ppm, empleando como referencia interna el propio disolvente, cuya señal tiene valor conocido ( $\text{CDCl}_3$ , con  $^1\text{H}$  a 7.26 ppm y  $^{13}\text{C}$  a 77.16 ppm; acetona- $\text{d}_6$ , con  $^1\text{H}$  a 2.05 ppm y  $^{13}\text{C}$  a 206.26 y 29.84 ppm). Los valores de constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en Hz. Para indicar la multiplicidad de las correspondientes señales se emplean las siguientes abreviaturas: a (ancho), s (singulete), d (doblete), t (tripleto), c (cuartete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), dt (doble tripleto), td (triple doblete), tt (triple tripleto) y m (multiplete).

Los espectros de masas (EM) se realizaron en el espectrómetro de alta resolución *DFS Thermo Scientific* del Servicio de Espectrometría de Masas del CITIUS (Centro de Investigación Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla). Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280 °C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250 °C, según las experiencias realizadas en cada uno de los equipos, que fueron las siguientes:

- Electro spray (ESI) con fuente de ionización de 70 eV. En los espectros de alta resolución se compara el valor de  $m/z$  (masa/carga) encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular ( $\text{M}^+$ ) con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

- Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de trampa de 300  $\mu\text{A}$ ; voltaje acelerador de 8 kV; resolución 1000 o 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 2 s/dec. Como referencia se empleó PFK.

Los experimentos de difracción de Rayos-X de monocristal se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos-X de Monocristal del CITIUS (Centro de Investigación Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla) por el Dr. Javier Iglesias Sigüenza, usando un difractor Bruker Kappa APEX DUO utilizando un monocromador de grafito

con radiación  $\text{AgK}\alpha_1$  ( $\lambda = 0.56085 \text{ \AA}$ ). Este instrumento está equipado con un detector de área CCD Apex-II y un dispositivo Bruker Cryo-Flex de baja temperatura que se fijó a 100K.

La determinación de las relaciones o excesos enantioméricos se ha llevado a cabo utilizando un equipo Thermo Fisher UltiMate 3000 HPLC equipado con un detector de diodo y empleando columnas quirales (*Chiralpak* IA, IB IF, IG o OD, 0,46 cm x 25 cm), con la fase estacionaria adecuada en cada caso empleando las mezclas de disolventes indicadas en cada caso.