



**Universidad de Santiago de Compostela**

**Facultad de Química**

**Departamento de Química Orgánica**

**Centro Singular de Investigación en Química Biológica  
y Materiales Moleculares (CIQUS)**

**Nuevas Ciclaciones Catalizadas  
por Carbenos de Rutenio**

**Fermín Cambeiro Cambeiro**

**Santiago de Compostela, Octubre de 2014**



**Universidad de Santiago de Compostela**

**Facultad de Química**

**Departamento de Química Orgánica**

**Centro Singular de Investigación en Química Biológica  
y Materiales Moleculares (CIQUS)**

**Nuevas Ciclaciones Catalizadas  
por Carbenos de Rutenio**



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

**Fermín Cambeiro Cambeiro  
Santiago de Compostela, Octubre de 2014**



**D. Carlos Saá Rodríguez**, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela.

**D<sup>a</sup>. Susana López Estévez**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela.

CERTIFICAN: Que la memoria adjunta titulada “**Nuevas ciclaciones catalizadas por carbenos de rutenio**” que, para optar al grado de Doctor en Química, presenta D. Fermín Cambeiro Cambeiro, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica y del Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS).

Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste expiden este certificado en Santiago de Compostela, a 8 de Octubre de 2014.

Fdo. Carlos Saá Rodríguez

Fdo. Susana López Estévez



## Agradecementos

A Carlos Saá e Susana López, directores de esta tese, por darme a oportunidade de desenvolver este traballo de investigación, pola a súa axuda, consellos e apoio durante esta viaxe. A Jesús Varela e Carlos González, membros do grupo, pola súa colaboración e polas axudas prestadas tanto nos espectros de RMN como no laboratorio, grazas.

Aos meus pais e ás miñas irmás por apoiarme en todo momento e darme as ferramentas necesarias para poder facer este longo camiño.

Aos meus compañeiros actuais de grupo: Carlos, Jaime, Rodri, Andrea, Damián e Borja; ás novas incorporacións, e aos que pasaron fugazmente por aquí, Shunsuke e Adrian.

Tamén quero agradecer ao resto de compañeiros do laboratorio, cos que puiden compartir momentos especiais: Silvia, Alejandro, Fernando, Hugo, Javi, Loreto, Paula, Carmen, Yendri, Jota, Verónica. Especial mención a dedicada a Julián, Olaia e Ana, creo que non fai falla explicar as razóns.

Aos do laboratorio do lado, en especial a Alex, Diego “Lojo” e Diego “Metal”.

Aos técnicos de RMN, Ramón e Mencha, polo bo traballo que realizades e que sen dúbida me permitiu finalizar con éxito esta experiencia.

Aos meus amigos de Cee, da facultade e da noite santiaguesa, aos cales non vou nombrar porque seguro que me olvido de algún.

Un agradecemento especial a Bea por todo o que fixemos, facemos e faremos xuntos.

Agradezo á XUGA polo apoio económico durante este traballo, así como ás entidades financiadoras dos proxectos de investigación: MICINN (CTQ2011-28258), Consolider Ingenio 2010 (CSD2007-00006), Xunta de Galicia e FEDER (CN2011/054).







*Á miña familia*



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Los carbenos metálicos en síntesis</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2. Estructura y tipos de complejos carbénicos metálicos</b> .....	<b>4</b>
1.2.1. Complejos nucleófilos: carbenos de Schrock .....	5
1.2.2. Complejos electrófilos: carbenos de Fischer .....	5
<b>1.3. Complejos carbénicos de rutenio y su reactividad en catálisis</b> .....	<b>6</b>
1.3.1. Reactividad de los catalizadores carbénicos de rutenio .....	7
1.3.1.1. Metátesis .....	7
1.3.1.2. Otras reacciones no metatéticas .....	8
1.3.1.2.1. Hidrosililación de alquinos .....	8
1.3.1.2.2. Cicloadición intramolecular [3+2] .....	9
1.3.1.2.3. Cicloadición [2+2+2] .....	10
1.3.1.2.4. Reacciones en tándem .....	10
<b>1.4. Generación <i>in situ</i> de complejos carbénicos de rutenio: reactividad en catálisis</b> .....	<b>11</b>
1.4.1. Reacciones de ciclopropanación y similares .....	12
1.4.1.1. Ciclopropanación intermolecular .....	12
1.4.1.2. Ciclopropanación intramolecular .....	16
1.4.1.3. Ciclopropanación de eninos .....	17
1.4.2. Síntesis de dienos conjugados a partir de alquinos .....	19
1.4.3. Reacciones de inserción C-H .....	22
1.4.4. Reacciones de activación X-H (X = O, N, S) .....	27
<b>2. FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C<sub>sp3</sub>-H VÍA TRANSFERENCIA DE HIDRURO EN DERIVADOS ALQUINÍLICOS</b> .....	<b>29</b>
<b>2.1. Reactividad de enlaces C<sub>sp3</sub>-H adyacentes a heteroátomos</b> .....	<b>31</b>
2.1.1. Alquinos como aceptores de hidruros .....	31
2.1.1.1. Carbenos de Fischer alquinílicos .....	32
2.1.1.2. Catálisis de oro .....	33
2.1.1.3. Catálisis de platino .....	35
2.1.1.4. Catálisis de rodio .....	36
<b>2.2. Objetivos</b> .....	<b>38</b>
<b>2.3. Estudio de la reactividad catalítica de especies carbénicas de rutenio derivadas de alquinos frente a enlaces C<sub>sp3</sub>-H activados</b> .....	<b>39</b>
2.3.1. Reactividad del alquilacetato 95a en presencia de catalizadores de Ru(II) y (trimetilsilil)diazometano .....	39
2.3.1.1. Preparación del alquilacetato 95a .....	39
2.3.1.2. Optimización de las condiciones de reacción .....	39

2.3.2. Alcance y extensión de la reacción .....	41
2.3.2.1. Reacciones de activación [1,5]/C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -H.....	41
2.3.2.1.1. <i>Preparación de las sustancias de partida</i> .....	41
2.3.2.1.2. <i>Reacciones de activación [1,5]/C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H catalizadas por rutenio</i> .....	44
2.3.2.2. Reacciones de activación [1,6]/C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -H.....	50
2.3.2.2.1. <i>Preparación de las sustancias de partida</i> .....	50
2.3.2.2.2. <i>Reacciones de activación [1,6]/C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H catalizadas por rutenio</i> .....	51
2.3.3. Marcaje isotópico y mecanismo.....	53
2.3.3.1. Síntesis de las sustancias de partida deuteradas .....	53
2.3.3.2. Estudio del mecanismo de reacción.....	54
<b>2.4. Conclusiones.....</b>	<b>58</b>
<b>3. ESTUDIO DE LA CICLACIÓN DE DERIVADOS ALQUINILCARBONÍLICOS A TRAVÉS DE COMPLEJOS CARBÉNICOS DE RUTENIO EN CONDICIONES CATALÍTICAS .....</b>	<b>59</b>
<b>3.1. Formación de 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas .....</b>	<b>61</b>
3.1.1. Importancia de los 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas .....	61
3.1.2. Aproximaciones sintéticas a 3,4-dihidropiranos .....	63
3.1.2.1. Reacciones hetero Diels-Alder .....	63
3.1.2.2. Metátesis de cierre de anillo.....	64
3.1.2.3. Reacción tándem Michael/hemiacetalización.....	65
3.1.2.4. Endo cicloisomerización de alquinoles.....	66
3.1.2.5. Arilación/ciclación de inamidoles (alquinoles funcionalizados) .....	67
3.1.3. Aproximaciones sintéticas a 3,4-dihidro-1,4-oxazinas.....	68
3.1.3.1. Doble adición nucleófila a 1-halo-1-alquinos.....	69
3.1.3.2. Alcoxilación de 3-aza-5-alquenoles.....	70
3.1.3.3. Cicloisomerización de oxoalquinos .....	71
3.1.3.4. Ciclación exo de alquinoles .....	72
3.1.4. Objetivos.....	73
3.1.5. Estudio de la reactividad catalítica de especies carbénicas de rutenio derivadas de alquinos frente a aldehídos y cetonas .....	74
3.1.5.1. Reactividad del alquinal 155a en presencia de catalizadores de Ru(II) y (trimetilsilil)diazometano .....	74
3.1.5.1.1. <i>Preparación del alquinal 155a</i> .....	74
3.1.5.1.2. <i>Optimización de las condiciones de reacción</i> .....	74
3.1.5.2. Alcance y extensión de la reacción .....	77
3.1.5.2.1. <i>Ciclación de alquinales y (trimetilsilil)diazometano en las condiciones optimizadas</i> .....	77
3.1.5.2.1.1. <i>Preparación de las sustancias de partida</i> .....	77
3.1.5.2.1.2. <i>Reacciones de ciclación de alquinales catalizadas por rutenio</i> .....	82
3.1.5.2.2. <i>Ciclaciones de alquinoles y (trimetilsilil)diazometano en las condiciones optimizadas</i> .....	86

3.1.5.2.2.1. Preparación de las sustancias de partida.....	86
3.1.5.2.2.2. Reacciones de ciclación de alquinonas catalizadas por rutenio .....	88
3.1.5.2.3. Ciclaciones de aza-alquinales o aza-alquinonas y (trimetilsilil)- diazometano en las condiciones optimizadas.....	92
3.1.5.2.3.1. Preparación de las sustancias de partida.....	92
3.1.5.2.3.2. Reacciones de ciclación de aza-alquinales y aza-alquinonas catalizadas por rutenio.....	93
3.1.5.3. Marcaje isotópico y mecanismo .....	95
3.1.5.3.1 Síntesis de las sustancias de partida deuteradas.....	95
3.1.5.3.2. Estudio del mecanismo de reacción .....	97
3.1.6. Derivatización de 2-vinil-3,4-dihidropiranos y 2-vinil-3,4-dihidro-1,4-oxazinas.....	100
<b>3.2. Formación de epoxipirrolidinas .....</b>	<b>102</b>
3.2.1. Importancia de las epoxipirrolidinas .....	102
3.2.2. Aproximaciones sintéticas a epoxipirrolidinas .....	103
3.2.2.1. Epoxi-anulación entre $\alpha$ -amido cetonas/aldehídos y sales vinilsulfónicas.....	103
3.2.2.2. Tándem aza-Payne/hidroaminación.....	104
3.2.2.3. Reacciones de oxidación de dihidropirroles.....	105
3.2.3. Objetivos.....	106
3.2.4. Ciclaciones de aza-alquinales y aza-alquinonas a través de especies carbénicas de rutenio en condiciones catalíticas.....	107
3.2.4.1. Ciclación del aza-alquinal 236a catalizada por rutenio .....	107
3.2.4.1.1. Preparación del aza-alquinal <b>236a</b> .....	107
3.2.4.1.2. Optimización de las condiciones de reacción .....	107
3.2.4.2. Alcance y extensión de la reacción .....	109
3.2.4.2.1. Ciclación de aza-alquinales/aza-alquinonas sustituidos y (trimetilsilil)diazometano en las condiciones optimizadas.....	109
3.2.4.2.1.1. Preparación de las sustancias de partida.....	109
3.2.4.2.1.2. Reacciones de ciclación de aza-alquinales y aza-alquinonas catalizadas por rutenio.....	112
3.2.4.3. Mecanismo de reacción .....	114
3.2.4.3.1. Estudio del mecanismo de reacción .....	114
<b>3.3. Conclusiones .....</b>	<b>116</b>
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>117</b>
<b>4.1. Procedimientos generales .....</b>	<b>119</b>
<b>4.2. Preparación del catalizador .....</b>	<b>120</b>
<b>4.3. Estudio de la reactividad catalítica de especies carbénicas de rutenio derivadas     de alquinos frente a enlaces C<sub>sp3</sub>-H activados.....</b>	<b>121</b>
4.3.1. Síntesis de las sustancias de partida .....	121
4.3.2. Alcance y extensión de la reacción .....	141
4.4.2.1. Procedimientos generales de ciclación .....	141

4.3.2.2. Ciclación de 5 y 6-alquinilacetales, éteres y carbamatos.....	142
4.3.3. Marcaje isotópico.....	158
4.3.3.1. Síntesis de las sustancias de partida deuteradas.....	158
4.3.3.2. Estudio del mecanismo de reacción.....	160
<b>4.4. Estudio de la reactividad catalítica de especies carbénicas de rutenio derivadas</b>	
<b>de alquinos frente a aldehídos y cetonas.....</b>	<b>163</b>
4.4.1. Formación de 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas.....	163
4.4.1.1. Síntesis de las sustancias de partida.....	163
4.4.1.2. Alcance y extensión de la reacción.....	196
4.4.1.2.1. <i>Procedimientos generales de ciclación</i> .....	196
4.4.1.2.2. <i>Ciclación de 5-alquinales y 5-alquinonas</i> .....	197
4.4.1.3. Marcaje isotópico.....	222
4.4.1.3.1. <i>Síntesis de las sustancias de partida deuteradas</i> .....	222
4.4.1.3.2. <i>Estudio del mecanismo de reacción</i> .....	226
4.4.1.4. Reacciones de derivatización de los 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas.....	230
4.4.2. Formación de epoxipirrolidinas.....	237
4.4.2.1. Síntesis de las sustancias de partida.....	237
4.4.2.2. Alcance y extensión de la reacción.....	254
4.4.2.2.1. <i>Procedimientos generales de ciclación</i> .....	254
4.4.2.2.2. <i>Ciclación de 5-aza-alquinales y 5-aza-alquinonas</i> .....	255
<b>5. ESPECTROS SELECCIONADOS.....</b>	<b>265</b>

## Abreviaturas

Å	Angstrom
Ac	acetilo
acac	acetilacetionato
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
AcOEt	acetato de etilo
Ar	arilo
bipy	bipiridina
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
°C	grado centígrado
Cbz	carbobenciloxi
ccf	cromatografía en capa fina
CG-EM	cromatografía de gases masas
Cp	ciclopentadienilo
Cp*	pentametilciclopentadienilo
(COCl) <sub>2</sub>	cloruro de oxalilo
cod	1,5-ciclooctadieno
CSA	ácido alcanforsulfónico
ct	cuartete de tripletes
Cy	ciclohexilo
d	doblete
δ	desplazamiento químico
Δ	calentamiento
DBU	1,8-diazabicycloundec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
dd	doble doblete
ddd	doble doble doblete
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMB	2,4-dimetoxibencilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dt	doble triplete
ee	exceso enantiomérico
EM	espectrometría de masas
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
equiv	equivalentes

ESI	ionización química por electrospray
Et	etilo
Et <sub>2</sub> O	eter dietílico
Et <sub>3</sub> N	trietilamina
g	gramo
h	hora
h $\nu$	condiciones fotoquímicas
hept	heptaplete
hex	hexano
Hz	hertzio
IE	impacto electrónico
<i>i</i> -Pr	isopropilo
<i>i</i> -PrOH	2-propanol
IQ	ionización química
<i>J</i>	constante de acoplamiento
JohnPhos	(2-bifenil)di- <i>terc</i> -butilfosfina
KO <sup>t</sup> Bu	<i>terc</i> -butóxido potásico
LDA	diisopropilamiduro de litio
m	multiplete
M	molar
M <sup>+</sup>	ión molecular
Me	metilo
Mes	2,4,6-trimetilfenilo
min	minuto
mg	miligramo
mL	mililitro
mmol	milimol
<i>m/z</i>	relación masa/carga
MS	<i>molecular sieves</i>
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
Na <sub>2</sub> AEDT	sal de sodio del ácido (etilendiamino)tetraacético
NBS	N-bromosuccinimida
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
<i>n</i> -PrOH	1-propanol
Nu	nucleófilo
p	pentete
p.	página
PCC	clorocromato de piridinio
Pf	punto de fusión



Ph	fenilo
Phebox	(bisoxalinil)fenilo
Pheox	(oxalinil)fenilo
ppm	partes por millón
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	piridina
Rdto	rendimiento
ref.	referencia
Rf	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
sa	singulete ancho
sat	saturada
sp	sustancia de partida
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
Tf	triflato
tfa	trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tis	1,3,5-triisopropilbenceno
TIPS	triisopropilsililo
TMS	trimetilsililo
Tol	tolilo
tol	tolueno
Ts	toluensulfonilo
μW	microondas
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
Xphos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo



## 1. INTRODUCCIÓN





## 1.1. Los carbenos metálicos en síntesis

Desde siempre la química ha tenido un papel fundamental en la resolución eficaz de muchos de los problemas que la sociedad ha ido planteando a lo largo de los años, desde la síntesis de nuevos medicamentos hasta el desarrollo de materiales con nuevas propiedades.

La demanda del tejido social e industrial actual ha llevado al desarrollo de nuevas tecnologías y métodos selectivos, eficaces y sostenibles en el campo de la síntesis química. La catálisis homogénea cumple todos estos requisitos para su aplicación en la síntesis orgánica altamente específica (tanto regio-, quimio-, diastereo-, como enantioselectiva) a través de reacciones organometálicas que generan compuestos de alto valor añadido en condiciones suaves y, en muchas ocasiones, bajo el principio de economía atómica.<sup>1</sup>

En este sentido, el diseño y formación de nuevos complejos organometálicos cobra especial relevancia destacando, en particular, los carbenos metálicos, que han demostrado tener una gran eficacia catalítica para un amplio rango de reacciones (metátesis, ciclopropanaciones, inserción X-H (X = C, Si, O, N, S, etc), ...).

Hasta la preparación en 1964 por Fischer y Maasböl<sup>2</sup> del primer complejo carbenoide metálico estabilizado por un heteroátomo, los carbenos libres (especies carbonadas, neutras y divalentes, donde el átomo de carbono dispone de sólo seis electrones en su capa de valencia) se habían considerado especies intermedias muy reactivas. Desde entonces se ha producido un rápido desarrollo de nuevos métodos sintéticos de una gran variedad de carbenos metálicos, estabilizados y no estabilizados.

En muchas ocasiones los carbenos metálicos son especies catalíticas intermedias que se generan en el curso de la reacción y que pueden experimentar una amplia gama de reacciones químicas. Así, durante los últimos 30 años han sido numerosos los metales de transición usados para la formación de especies carbénicas intermedias entre los que destacan el cobre,<sup>3</sup> rodio,<sup>3b,4</sup> rutenio,<sup>5</sup> paladio,<sup>6</sup> cobalto,<sup>7</sup> hierro,<sup>8</sup> plata<sup>3d,9</sup> y níquel.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259. (c) Tietze, L. F.; Hünert, F. *Stimulating Concepts in Chemistry*, Vögtle, F.; Stoddart, J. F.; Shibasaki, M. (Eds); Wiley-VCH: Weinheim, 2000, p. 39. (d) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695. (e) *Transition Metals for Organic Synthesis; Building Block and Fine Chemicals*, 2nd ed., Beller, M.; Bolm, C. (Eds); Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (f) *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Vols 10-11, Mingos, D. M. P.; Crabtree, R. H. (Eds); Elsevier: Oxford, 2006.

<sup>2</sup> Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580.

<sup>3</sup> (a) Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300. (b) Christenson, D. L.; Tokar, C. J.; Tolman, W. B. *Organometallics* **1995**, *14*, 2148. (c) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1088. (d) Bachmann, S.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3044. (e) Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10162.

<sup>4</sup> (a) West, F. G. *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry: A Practical Approach in Chemistry*, Clark, J. S. (Ed); Oxford University, Oxford, 2002, p. 115. (b) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861. (c) West, F. G. *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Andrew Evans, P. (Ed); Wiley-VCH: Weinheim, 2005, p. 417. (d) Davies, H. M. L.; Denton, J. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3061. (f) Padwa, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3072.

<sup>5</sup> Maas, G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183.

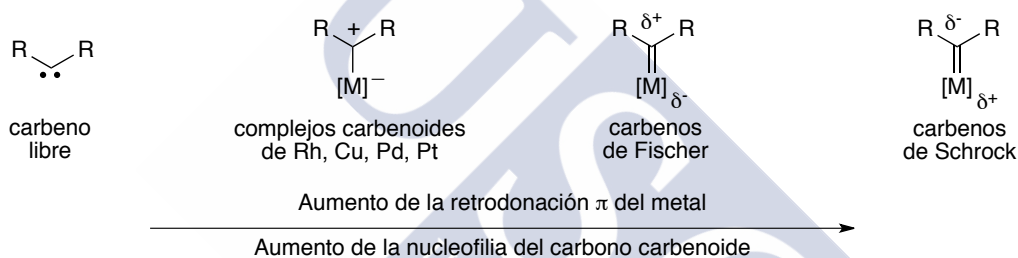
<sup>6</sup> (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Faucher, A.-M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3375. (b) Peng, C.; Cheng, J.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8708.

<sup>7</sup> (a) Nakamura, A.; Konishi, A.; Tsujitani, R.; Kudo, M.-A.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3449. (b) Chen, Y.;

## 1.2. Estructura y tipos de complejos carbénicos metálicos

Los carbenos libres se pueden estabilizar mediante la formación de complejos de metales de transición.<sup>11</sup> La sinergia que se establece entre las dos especies es casi perfecta, ya que el metal posee orbitales *d* ocupados y libres que poseen una simetría idónea para la interacción con los orbitales de los carbenos. La unión entre el metal y el carbono carbenoide en un complejo metal-carbeno consiste en un enlace dador de tipo  $\sigma$  del ligando al metal y un enlace  $\pi$  por retrodonación desde un orbital *d* ocupado del metal hacia el LUMO del ligando carbenoide.

Se han descrito gran cantidad de carbenos metálicos con diferentes metales de transición y estados de oxidación variables, los cuales pueden presentar características bien diferenciadas. Tradicionalmente, se han dividido los carbenos metálicos en dos grandes grupos, los de tipo Fischer o los de tipo Schrock, en función de la capacidad del metal para aceptar electrones  $\sigma$  procedentes del ligando carbenoide y de su capacidad de retrodonación  $\pi$  al orbital *p* vacío del carbono carbenoide (Figura 1).



**Figura 1.** Tipos de carbenos

Ruppel, J. V.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12074. (c) Fields, K. B.; Engle, J. T.; Sripathongnak, S.; Kim, C.; Zhang, X. P.; Ziegler, C. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 749.

<sup>8</sup> (a) Seitz, W. J.; Saha, A. K.; Hossain, M. M. *Organometallics* **1993**, *12*, 2604. (b) Wolf, J. R.; Hamaker, C. G.; Djukic, J.-P.; Kodadek, T.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9194. (c) Edulji, S. K.; Nguyen, S. T. *Organometallics* **2003**, *22*, 3374. (d) Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034. (e) Lai, T.-S.; Chan, F.-Y.; So, P.-K.; Ma, D.-L.; Wong, K.-Y.; Che, C.-M. *Dalton Trans.* **2006**, 4845. (f) Holzwarth, M. S.; Alt, I.; Plietker, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5351.

<sup>9</sup> (a) Davies, P. W.; Albrecht, S. J.-C.; Assanelli, G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1276. (b) Caballero, A.; Despagnet-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W.-S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, *332*, 835.

<sup>10</sup> (a) Nakamura, A.; Yoshida, T.; Cowie, M.; Otsuka, S.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2108. (b) Barluenga, J.; Barrio, P.; López, L. A.; Tomás, M.; García-Granda, S.; Alvarez-Rúa, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3008. (c) Waterman, R.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13350. (d) Ni, Y.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2609.

<sup>11</sup> (a) Casey, C. P. *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis*, Vol. 1, Alper H. (Ed); Academic Press: New York, 1976, p. 190. (b) *Transition Metal Carbene Complexes*, Dötz, K. H.; Fischer, H.; Hoffmann, P.; Kreissl, F. R.; Schubert, U.; Weiss, K. (Eds); Verlag Chemie, 1983 (c) Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 587. (d) Wulff, W. D. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds); Pergamon Press: Oxford, 1991, p. 1065. (e) Wulff, W. D. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12, Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., (Eds); Pergamon Press: Oxford, 1995, p. 469. (f) Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591.

### 1.2.1. Complejos nucleófilos: carbenos de Schrock

Los complejos metal-carbeno de tipo Schrock<sup>12</sup> se caracterizan por tener en su estructura un metal de transición temprana (Ta, Ti, Zr, etc) en alto estado de oxidación con ligandos dadores (p. ej., alquilo o ciclopentadienilo). En un complejo de tipo Schrock, la interacción entre el orbital  $2p$  del carbeno y el orbital  $d$  del metal es muy efectiva al ser próximos en energía, lo que deriva en un LUMO con alta energía poco adecuado para reaccionar con nucleófilos. En suma, la nucleofilia observada en los carbenos de Schrock es el resultado de una transferencia electrónica eficaz desde el metal al carbono carbenoide y de un LUMO alto en energía inaccesible a los reactivos nucleófilos (Figura 2).

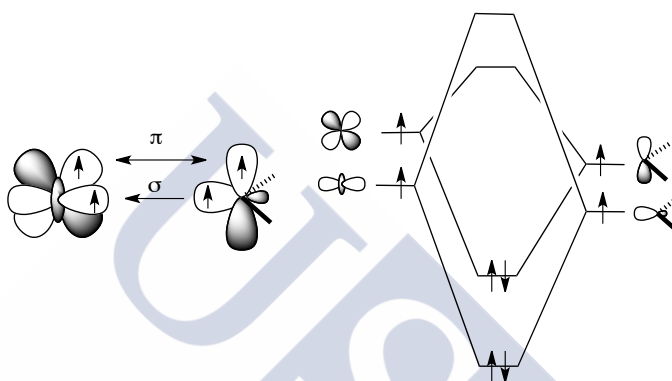


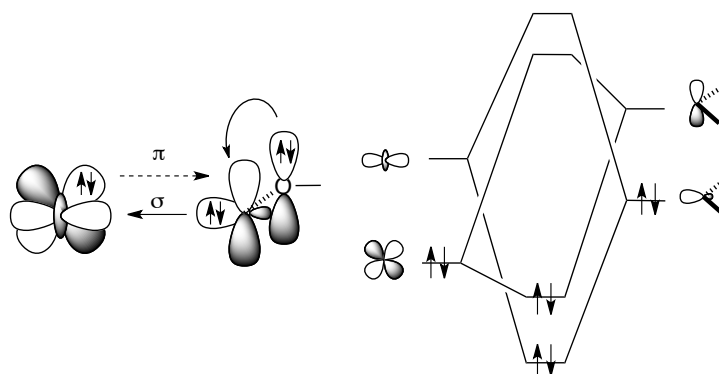
Figura 2. Enlace metal-carbeno tipo Schrock

### 1.2.2. Complejos electrófilos: carbenos de Fischer

Los carbenos de tipo Fischer<sup>11</sup> se caracterizan por ser complejos de metales de transición en bajo estado de oxidación de los grupos 6-8 (Fe, Mo, Cr, W), unidos al carbono carbenoide y estabilizados por ligandos con fuertes propiedades aceptoras (p.ej., grupos CO). La polaridad del enlace carbono-metal es ahora la contraria a la descrita para los complejos de tipo Schrock, siendo el carbono carbenoide electrófilo, susceptible, por tanto, al ataque por nucleófilos. Por lo general, los complejos de Fischer poseen un grupo amino o alcoxilo directamente unido al carbono carbenoide que compensa la deficiencia de carga de éste por conjugación.

La interacción entre los orbitales  $d$  del metal y el orbital  $2p$  vacío del carbeno en un complejo de tipo Fischer es poco eficaz debido a la diferencia de energía entre ambos, lo que da lugar a un LUMO de baja energía adecuado para la reactividad con nucleófilos (Figura 3).

<sup>12</sup> (a) Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6577. (b) Guggenberger, L. J.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6578. (c) Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5399.



**Figura 3.** Enlace metal-carbeno tipo Fischer

El solapamiento débil entre ambos orbitales, junto con la presencia de ligandos CO, reduce la capacidad de retrodonación del metal lo que justifica la electrofilia del carbono carbenoide. Dicha deficiencia electrónica está compensada en parte por la cesión electrónica del heteroátomo (O, N). La reactividad de los carbenos de Fischer aumenta al disminuir la cesión electrónica del heteroátomo directamente unido al carbono carbénico.

### 1.3. Complejos carbénicos de rutenio y su reactividad en catálisis

Los catalizadores carbénicos de rutenio siguen concentrando mucha atención ya que son usados en múltiples procesos debido a su estabilidad, tolerancia a distintos grupos funcionales, fácil manejo y disponibilidad.<sup>13</sup> A lo largo de los años estos catalizadores han ido evolucionando, desde el descubrimiento por Grubbs y colaboradores de **Ru-1**<sup>14</sup> y **Ru-2**,<sup>15</sup> hasta los nuevos catalizadores de metátesis más reactivos que incorporan en su estructura un quelato metal-oxígeno y carbenos N-heterocíclicos (NHC) (**Ru-3**, **Ru-4** y **Ru-5**)<sup>16</sup> (Figura 4).

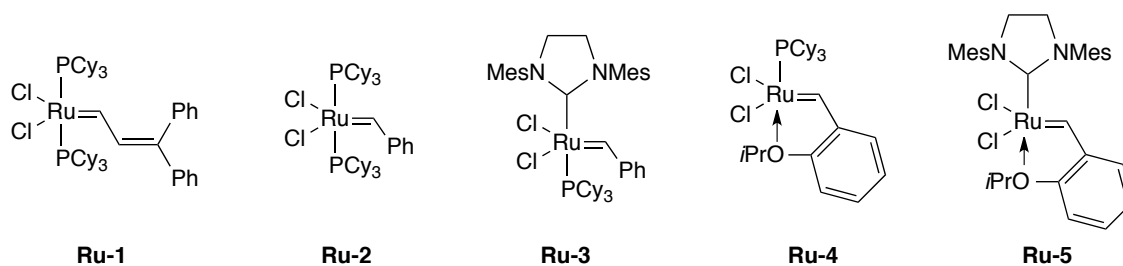
<sup>13</sup> Recientes trabajos en los que están involucrados catalizadores carbénicos de rutenio, ver: (a) Khan, R. K. M.; O'Brien, R. V.; Torker, S.; Li, B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12774. (b) Jakubec, P.; Hawkins, A.; Felzmann, W.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17482. (c) Hartung, J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10183. (d) Dae, C. S.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **2013**, 3288. (e) Khan, R. K. M.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10258.

<sup>14</sup> Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.

<sup>15</sup> (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039. (b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

<sup>16</sup> (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (b) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751. (c) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus Jr., P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791. (d) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.





**Figura 4.** Catalizadores carbénicos de rutenio

El uso catalítico de estos complejos estuvo enfocado principalmente a la consecución de mejoras en la reacción de metátesis. A finales de los años 90 se descubrieron nuevos procesos catalizados por estos complejos que amplían la utilidad sintética de los mismos.<sup>17</sup> Algunas de estas reacciones, además de las de metátesis, serán tratadas a continuación.

### 1.3.1. Reactividad de los catalizadores carbénicos de rutenio

#### 1.3.1.1. Metátesis

La reacción de metátesis está considerada como una de las reacciones más importantes de formación de enlaces C-C en la química actual, como así lo atestigua el hecho de que sus descubridores hayan sido galardonados con el premio Nobel de Química en el año 2005.<sup>18</sup>

La reacción de metátesis comenzó su historia cuando los investigadores de la industria del petróleo observaron, en los años 50, que las olefinas sufrían transformaciones en presencia de ciertos catalizadores. Fue a mediados de los 50 cuando *Du Pont Petrochemical* patentó la formación de nuevos polímeros insaturados a partir de norborneno<sup>19</sup> y la formación de buteno y eteno a partir de propeno.<sup>20</sup> Posteriormente, químicos de *Goodyear Tire and Rubber* supieron engarzar la conexión mecanística de ambas transformaciones,<sup>21</sup> pero no fue hasta 1971 cuando Hérisson y Chauvin propusieron la formación de intermedios de tipo carbénico como especies iniciadoras y propagadoras del ciclo catalítico.<sup>22</sup> Este mecanismo también fue apoyado por otros

<sup>17</sup> (a) Tallarico, J. A.; Malnick, L. A.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 344. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1258. (c) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754. (d) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *The Chem. Rec.* **2007**, *7*, 238. (e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3817.

<sup>18</sup> (a) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740; (b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748; (c) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.

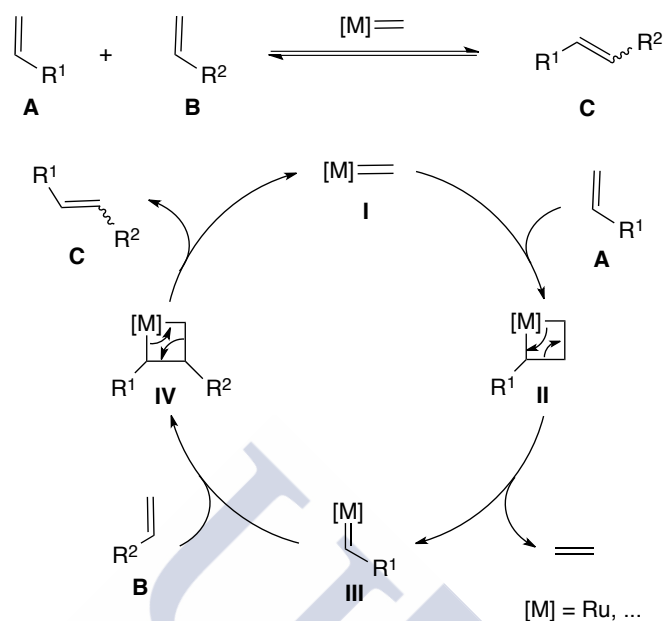
<sup>19</sup> (a) Anderson, A. W.; Merckling, N. G. *Du Pont de Nemours & Co., U.S. 2721189, 1955.* (b) Eleuterio, H.S. *U.S. 3074918, 1963.*

<sup>20</sup> Peters, E. F.; Evering, B. L. *U.S. 2963447, 1960.*

<sup>21</sup> (a) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327. (b) Calderon, N.; Ofstead, E. A.; Ward, J.P.; Judy, W. A.; Scott, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4133.

<sup>22</sup> Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

grupos (Casey,<sup>23</sup> Katz<sup>24</sup> y Grubbs<sup>25</sup>), lo que contribuyó notablemente a la confirmación mecánica del proceso (Esquema 1).



Esquema 1

### 1.3.1.2. Otras reacciones no metatéticas

Aunque las reacciones más conocidas son las de metátesis, los catalizadores carbénicos (en particular los de rutenio) también son capaces de promover otro tipo de transformaciones como la isomerización de olefinas, hidrogenaciones, reacciones radicalarias, activación de silanos, ciclopropanaciones, reacciones en tándem, cicloisomerizaciones, cicloadiciones [3+2], etc.<sup>17</sup> A continuación se detallarán algunas de las transformaciones no metatéticas más destacadas llevadas a cabo por los catalizadores de metátesis.

#### 1.3.1.2.1. Hidrosililación de alquinos

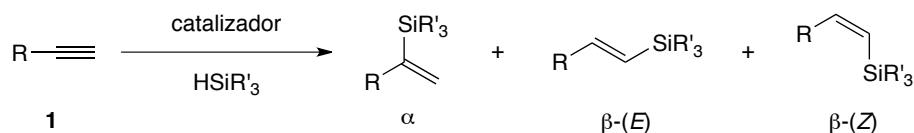
A pesar de que existen múltiples estrategias para preparar vinilsilanos, la hidrosililación de alquinos catalizada por metales de transición es una manera sencilla y rápida de acceder a estos compuestos. Si bien la hidrosililación de alquinos terminales puede dar una mezcla de tres silanos vinílicos isoméricos, se puede controlar la formación del isómero deseado (Esquema 2).<sup>26</sup>

<sup>23</sup> Casey, C. P.; Burkhardt, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808.

<sup>24</sup> Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592.

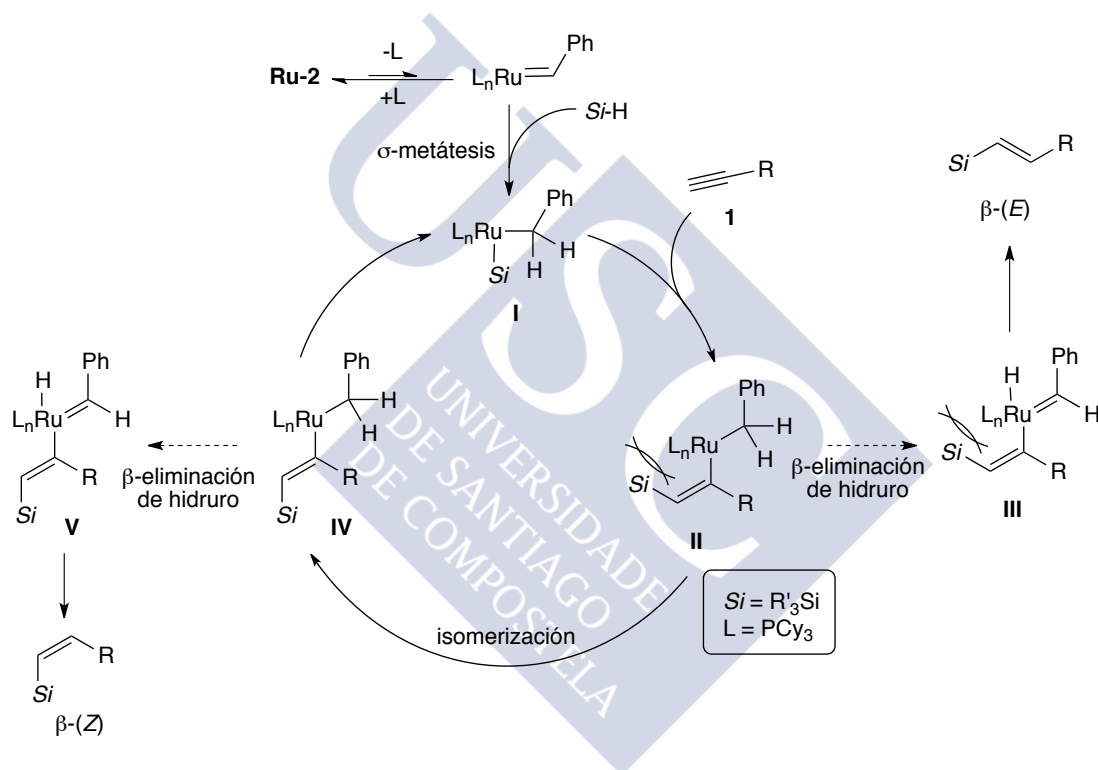
<sup>25</sup> (a) Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265. (b) Grubbs, R. H.; Carr, D. D.; Hoppin, C.; Burk, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3478.

<sup>26</sup> (a) Hiyama, T.; Kusumoto, T. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8, Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds); Pergamon Press: Oxford, 1991; p. 763. (b) Ojima, I.; Li, Z.; Zhu, J. *The Chemistry of Organosilicon Compounds*, Vol. 2, Rappoport, Z.; Apeloig, Y. (Eds); Wiley: Chichester, UK, 1998, p. 1687. (c) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *Synthesis* **2005**, *6*, 853. (d) Ball, Z. T. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Vol. 10, Crabtree, R. H.; Mingos, M. (Eds); Elsevier: Oxford, 2007, p. 789. (e)



**Esquema 2**

Así, el grupo de Cox investigó los factores (disolvente, temperatura, sustrato) que afectan a la regio- y estereoselectividad del proceso utilizando el catalizador de Grubbs de primera generación (**Ru-2**) y propuso un mecanismo basado en experimentos de RMN, en donde la etapa clave es la generación del intermedio **I**, mediante una  $\alpha$ -metátesis con el silano. La inserción *syn* del alquino **1** en el enlace Ru-Si seguido de una  $\beta$ -eliminación daría lugar al vinilsilano (*E* o *Z*), según la naturaleza del sustituyente R del alquino (Esquema 3).<sup>27</sup>



**Esquema 3**

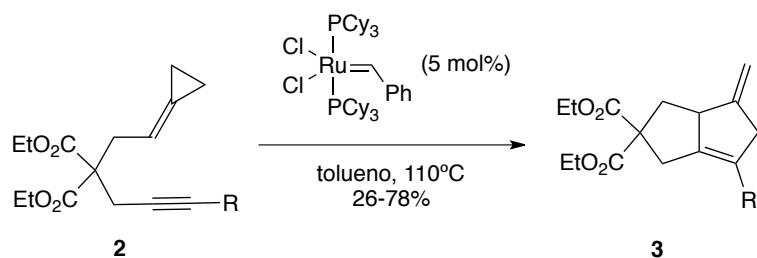
### 1.3.1.2.2. Cicloadición intramolecular [3+2]

En el año 2004, el grupo de Mascareñas<sup>28</sup> describió la primera cicloadición intramolecular [3+2] de 5-alkenilidenciclopropanos catalizada por el complejo de Grubbs de primera generación (Esquema 4).

Marciniec, B.; Maciejewski, H; Pietraszuk, C.; Pawluć, P. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*, Marciniec, B. (Ed); *Advances in Silicon Science*, Springer: Heidelberg, 2009.

<sup>27</sup> Aricó, C. S.; Cox, L. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2558.

<sup>28</sup> López, F.; Delgado, A.; Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10262.

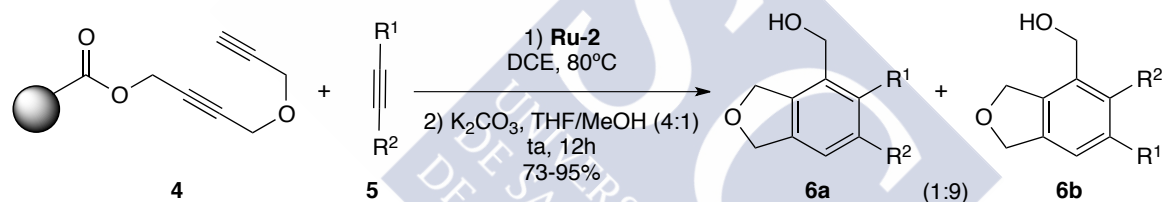


**Esquema 4**

Aunque el mecanismo del proceso no está claro, el hecho de que el mismo aducto fuese también aislado en presencia de los catalizadores  $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3\text{PF}_6/\text{Et}_4\text{NCl}$  ó  $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$  parece indicar que posiblemente la reacción transcurre a través de una especie intermedia no-carbénica generada en las condiciones de reacción.

#### 1.3.1.2.3. Cicloadición [2+2+2]

Los catalizadores de metátesis han sido utilizados con éxito en cicloadiciones [2+2+2] con sustratos en soporte sólido para formar quimiotecas de compuestos funcionalizados (Esquema 5).<sup>29</sup>



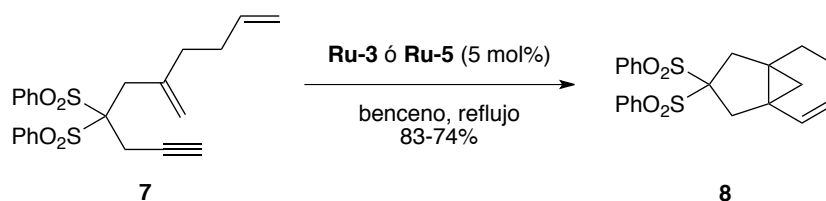
**Esquema 5**

#### 1.3.1.2.4. Reacciones en tándem

La gran variedad de reacciones que pueden catalizar los complejos de metátesis propició su uso en procesos en tándem. Así, se diseñaron sustratos enínicos capaces de combinar distintas reactividades como la metátesis olefínica y la ciclopropanación (*tándem ciclopropanación-metátesis*). Los procesos intramoleculares fueron desarrollados en el grupo de Diver<sup>30</sup> con la bis-sulfona **7**, que dio lugar al derivado ciclopropánico **8** con buen rendimiento (Esquema 6).

<sup>29</sup> Young, D. D.; Senaiar, R. S.; Deiters, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5563.

<sup>30</sup> Peppers, B. P.; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9524.



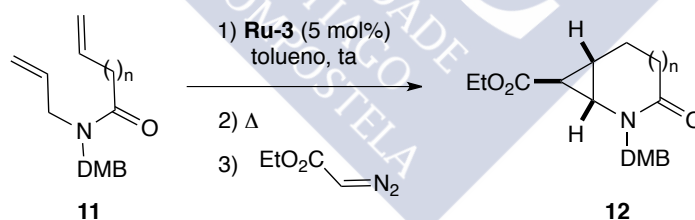
Esquema 6

En el año 2006, el grupo de Snapper desarrolló la variante intermolecular de metátesis de eninos seguido de posterior ciclopropanación con diazocompuestos (Esquema 7).<sup>31</sup>



Esquema 7

Recientemente, se ha descrito un nuevo proceso en tándem de metátesis-isomerización del doble enlace-ciclopropanación.<sup>32</sup> El proceso combina una metátesis olefínica-isomerización y posterior ciclopropanación del dieno **11** con diazoacetato de etilo para dar la amida bicíclica **12** con rendimientos moderados (Esquema 8). Los autores sugieren que un hidruro de rutenio, formado en las condiciones térmicas a partir del carbeno inicial, puede ser la especie que interviene en la etapa de isomerización.



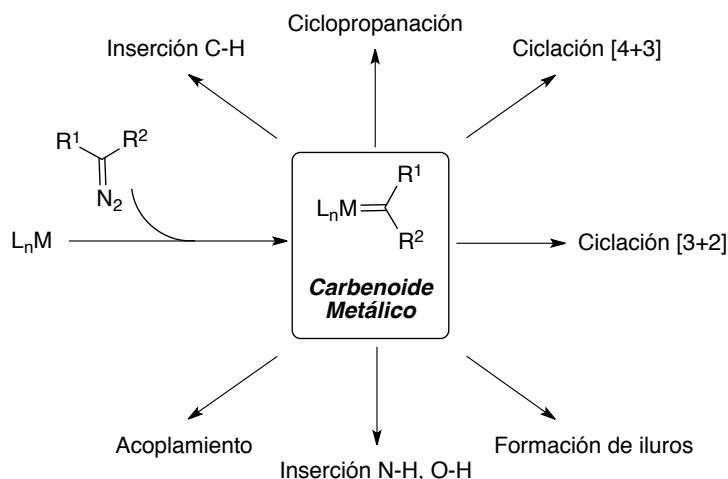
Esquema 8

## 1.4. Generación *in situ* de complejos carbénicos de rutenio: reactividad en catálisis

En los últimos años se han desarrollado numerosas reacciones de transferencia catalítica de carbenos metálicos generados *in situ* a partir de diazocompuestos (Figura 5).

<sup>31</sup> Kim, B. G.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 52.

<sup>32</sup> Mallagaray, A.; Domínguez, G.; Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 597.



**Figura 5.** Procesos catalizados por especies carbénicas metálicas

Si bien los complejos de cobre<sup>3</sup> y rodio<sup>4</sup> han sido utilizados de forma preferente en la literatura en años anteriores, la aparición más reciente de los complejos de rutenio ha revitalizado su utilización en procesos catalíticos.

#### 1.4.1. Reacciones de ciclopropanación y similares

La reacción de ciclopropanación, una de las muchas reacciones de formación de enlaces C-C, es muy útil para sintetizar una amplia gama de derivados ciclopropanados. Las distintas variantes de ciclopropanación utilizando diazocompuestos y complejos de rutenio se discutirán brevemente a continuación.

##### 1.4.1.1. Ciclopropanación intermolecular

La ciclopropanación intermolecular de alquenos con diazocompuestos catalizada por metales de transición es uno de los métodos más eficientes para la síntesis de derivados ciclopropanados.<sup>33</sup> Debido a su importancia en la naturaleza,<sup>34</sup> en los últimos 20 años se ha llevado a cabo una intensa búsqueda de nuevos complejos metálicos quirales, en aras de conseguir mejoras en la ciclopropanación asimétrica de alquenos con compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos. En este campo, los metales más extensamente empleados son el rodio y el cobre, pero poco a poco se han ido introduciendo nuevos complejos de rutenio que presentan ciertas ventajas sobre el rodio como su bajo coste o la gran diversidad de complejos que pueden ser evaluados debido a su elevado número de estados de oxidación. Por el contrario, estos complejos de rutenio presentan una electrofilia menor en el intermedio carbénico, no son generalmente compatibles con alquenos activados o altamente impedidos y pueden aparecer reacciones competitivas (metátesis u homologación del alqueno).

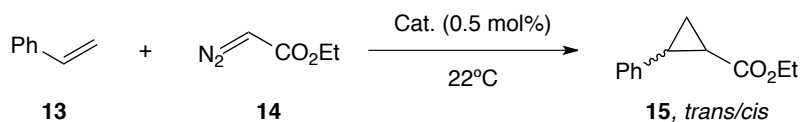
El primer ejemplo de actividad catalítica de un complejo de rutenio en la reacción de

<sup>33</sup> (a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. (b) Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 850.

<sup>34</sup> Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.

ciclopropanación de olefinas con diazoacetatos fue descrito por Hubert y Noels en 1980,<sup>35</sup> aunque su actividad resultó ser muy inferior a la de otros catalizadores (Tabla 1).

**Tabla 1.** Actividad catalítica y selectividad de diversos catalizadores en reacciones de ciclopropanación



Catalizador	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Cu(acac) <sub>2</sub>	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	Ru <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> Cl
Rdto (%)	98	57	65	92	38
<i>trans/cis</i>	67/33	69/31	68/32	60/40	64/36

Posteriormente, se descubrió que complejos de Ru(II) con ligandos porfirina<sup>36</sup> y Ru(II)-*pybox*,<sup>37</sup> complejos Ru(II) con ligandos fosfina,<sup>38</sup> catalizadores CpRu(II),<sup>39</sup> Cp\*Ru(II) y Cp\*Ru(IV),<sup>40</sup> complejos Ru-*areno*,<sup>41</sup> complejos Ru-*bis(imino)piridina*,<sup>42</sup> complejos Ru-*salen*,<sup>43</sup> complejos Ru-*difosfinodiimino*<sup>44</sup> e incluso complejos de Ru(II) con ligandos (iminofosforanil)ferrocenos<sup>45</sup> también catalizan la reacción de diazocompuestos con alquenos para formar ciclopropanos (Figura 6).

<sup>35</sup> Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petinot, N.; Teyssié, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695.

<sup>36</sup> (a) Galardon, E.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Chem. Commun.* **1997**, 927. (b) Frauekron, M.; Berkessel, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7175. (c) Lo, W.-C.; Che, C.-M.; Cheng, K.-F.; Mak, T. C. W. *Chem. Commun.* **1997**, 1205. (d) Galardon, E.; Roué, S.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2333. (e) Galardon, E.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 615. (f) Che, C. M.; Huang, J. S.; Lee, F. W.; Li, Y.; Lai, T. S.; Kwong, H. L.; Teng, P. F.; Lee, W. S.; Lo, W. C.; Peng, S. M.; Zhou, Z. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4119.

<sup>37</sup> (a) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223. (b) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Sugawara, Y.; Matsumoto, H.; Aoki, K.; Itoh, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247. (c) Nishiyama, H.; Soeda, N.; Naito, T.; Motoyama, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2865.

<sup>38</sup> (a) Demonceau, A.; Lemoine, C. A.; Noels, A. F.; Chizhevsky, I. T.; Sorokin, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8419. (b) Stoop, R. M.; Bauer, C.; Stez, P.; Wörle, M.; Wong, T. Y. H.; Mezzetti, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 5691. (c) Grabulosa, A.; Mannu, A.; Mezzetti, A.; Muller, G. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *696*, 4221.

<sup>39</sup> (a) Baratta, W.; Herrmann, W. A.; Kratzer, R. M.; Rigo, P. *Organometallics* **2000**, *19*, 3664. (b) Basato, M.; Tubaro, C.; Biffis, A.; Bonato, M.; Buscemi, G.; Lighezzolo, F.; Lunardi, P.; Vianini, C.; Benetollo, F.; Del Zotto, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1516.

<sup>40</sup> Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Knowles, D. R. T.; O'Leary, S.; Maitlis, P. M.; Gusev, O. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *558*, 163.

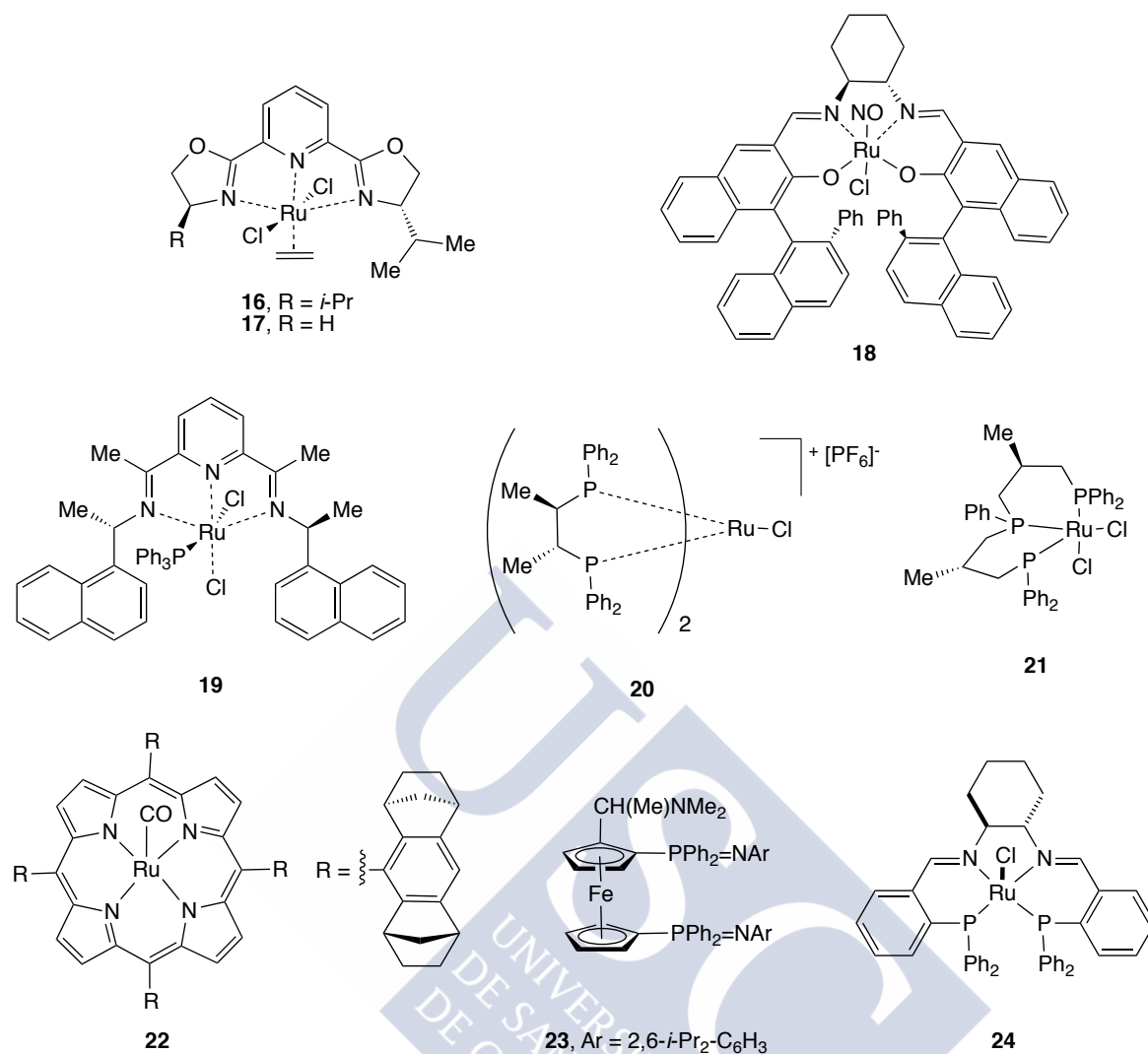
<sup>41</sup> (a) Simal, F.; Jan, D.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1653. (b) Leadbeater, N. E.; Scott, K. A.; Scott, L. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3231.

<sup>42</sup> (a) Bianchini, C.; Lee, H.-M. *Organometallics* **2000**, *19*, 1833. (b) Tang, W.; Hu, X.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3075.

<sup>43</sup> (a) Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1999**, 1163. (b) Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1999**, 1793. (c) Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3501.

<sup>44</sup> (a) Bonaccorsi, C.; Bachmann, S.; Mezzetti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 845. (b) Bonaccorsi, C.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2005**, *24*, 4953.

<sup>45</sup> Hoang, V. D. M.; Reddy, P. A. N.; Kim, T.-J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8014.

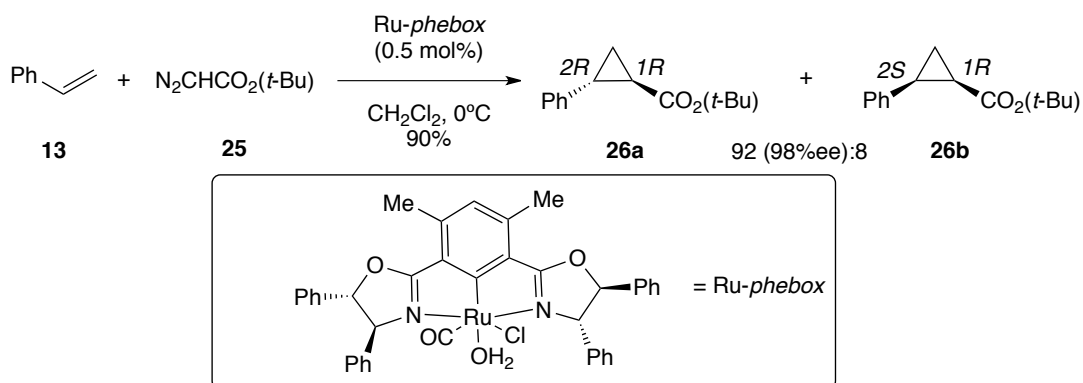


**Figura 6.** Complejos de rutenio y ligandos activos en la reacción de ciclopropanación

El primer complejo de rutenio que presentó excelentes diastereo- (*trans*>*cis*) y buenas enantioselectividades fue el diseñado por Nishiyama,<sup>37a</sup> con ligandos *pybox* (**16** y **17**) de simetría C<sub>2</sub>. Otros complejos exitosos con buenas diastereo- y enantioselectividades, son los que se generan mezclando Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> y los ligandos (iminofosforanil)ferroceno **23**,<sup>45</sup> en los que el isómero *cis* o *trans* resulta mayoritario dependiendo del ligando usado. En la última década, Nishiyama ha dado un decisivo impulso a esta reacción (nuevos sustratos, excelentes selectividades) con una nueva serie de complejos con ligandos bis(oxazolinil)fenilo (*phebox*) (Esquema 9).<sup>46</sup>

<sup>46</sup> Ito, J.-I.; Ujije, S.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4986.

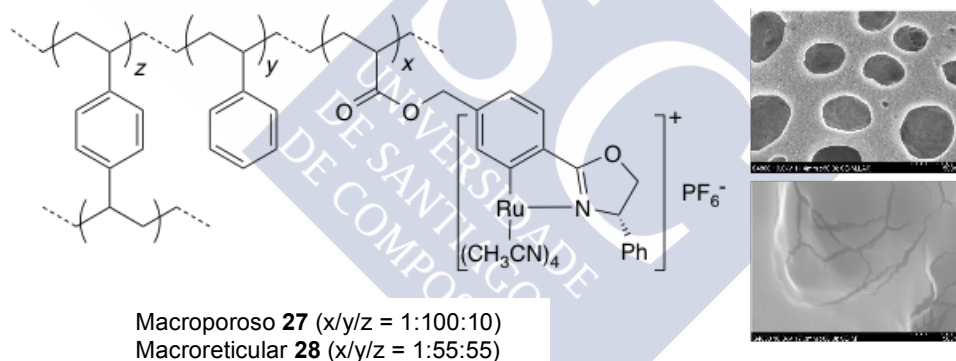




### Esquema 9

Junto a los complejos Ru-*phebox*, se han descubierto nuevos ligandos de estructura similar, pero sin simetría  $C_2$ , y que se conocen con el nombre de Ru-*pheox*.<sup>47</sup>

Además de los métodos de ciclopropanación asimétrica mediante catálisis homogénea de rutenio, también se conocen otros métodos mediante catálisis heterogénea como los Metal Organic Frameworks (MOF's)<sup>48</sup> o los catalizadores quirales de rutenio macroporosos en soporte polimérico.<sup>49</sup> Estos últimos presentan una gran actividad catalítica siendo posible usarlos hasta diez veces sin que se pierda su actividad (Figura 7).



**Figura 7.** Catalizadores de rutenio macroporosos

Se han propuesto fundamentalmente dos alternativas mecanísticas para esta reacción:

- formación inicial del complejo carbénico de rutenio **31** y reacción posterior con la olefina con generación del ciclopropano **33** y recuperación de la especie activa **29** (Esquema 10).<sup>50</sup>

<sup>47</sup> (a) Chanthamath, S.; Phomkeona, K.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7750. (b) Chanthamath, S.; Nguyen, D. T.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 772. (c) Chanthamath, S.; Takaki, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5818.

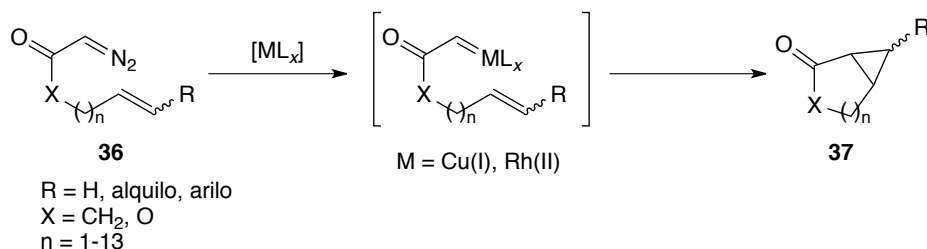
<sup>48</sup> Falkowski, J. M.; Wang, C.; Liu, S.; Lin, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8674.

<sup>49</sup> Abu-Elfotoh, A.-M.; Phomkeona, K.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8439.

<sup>50</sup> Park, S.-B.; Sakata, N.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303.



ha sido ampliamente estudiada por sus altos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 12).



**Esquema 12**

Últimamente, catalizadores quirales de Ru(II)-*pybox*, con ligandos porfirínicos o con bases de Schiff también han alcanzado buenos resultados en la ciclopropanación de diazoacetatos *trans*-alílicos con elevados rendimientos y excesos enantioméricos.<sup>54</sup> También se han utilizado complejos Ru(II)-*pheox* para sintetizar alquilidenciclopropanos mediante una ciclopropanación asimétrica de alenos intra- o intermolecular.<sup>55</sup>

#### 1.4.1.3. Ciclopropanación de eninos

La generación *in situ* de carbenos metálicos intermedios, especialmente en la interacción de alquinos con calizadores electrofílicos, ha permitido la obtención de novedosos esqueletos orgánicos en un solo paso.<sup>56</sup> Los derivados alquinílicos, como los eninos, son muy utilizados en distintas transformaciones catalizadas por metales de transición. Así, en presencia de catalizadores de metátesis, pueden evolucionar a cicloalquenos alquinílicos (1,3-dienos) (Esquema 13).<sup>57</sup>

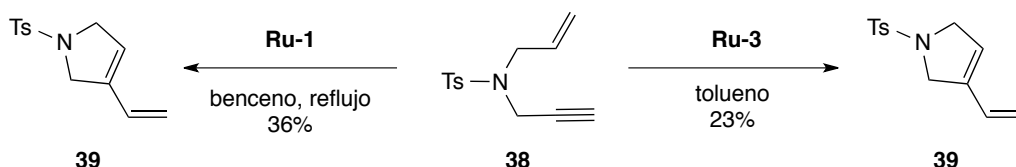
Barberis, M.; Pérez-Prieto, J.; Stiriba, S.-E.; Lahuerta, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3317. (e) Lin, W.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1547.

<sup>54</sup> (a) Park, S.; Murata, K.; Matsumoto, H.; Nishiyama, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2487. (b) Che, C. M.; Huang, J. S.; Lee, F. W.; Li, Y.; Lai, T. S.; Kwong, H. L.; Teng, P. F.; Lee, W. S.; Lo, W. C.; Peng, S. M.; Zhou, Z. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4119. (c) Saha, B.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Synlett* **2001**, 114. Munslow, I. J.; Gillespie, K. M.; Deeth, R. J.; Scott, P. *Chem. Commun.* **2001**, 1638. (d) Saha, B.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2002**, 846. (e) Saha, B.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 823. (f) Li, G.; Zhang, J.; Wai, P.; Chan, H.; Xu, Z.; Zhu, N.; Che, C. *Organometallics* **2006**, *25*, 1676. (g) Abu-Elfotouh, A.-M.; Nguyen, D. P. T.; Chanthamath, S.; Phomkeona, K.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3435.

<sup>55</sup> Chanthamath, S.; Chua, H.-W.; Kimura, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3408.

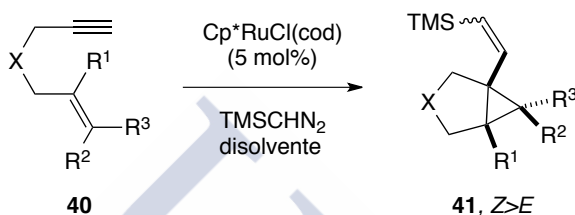
<sup>56</sup> (a) Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328. (b) Marco-Contelles, J.; Soriano, E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1350.

<sup>57</sup> (a) Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020. (b) Chatani, N.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049.



Esquema 13

Sin embargo, también existen transformaciones de eninos a derivados ciclopropanados en vez de 1,3-dienos como la reacción de los eninos **40** con diazoalcanos catalizada por el complejo  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  para dar los vinilciclopropanos **41** (Esquema 14).<sup>58</sup>



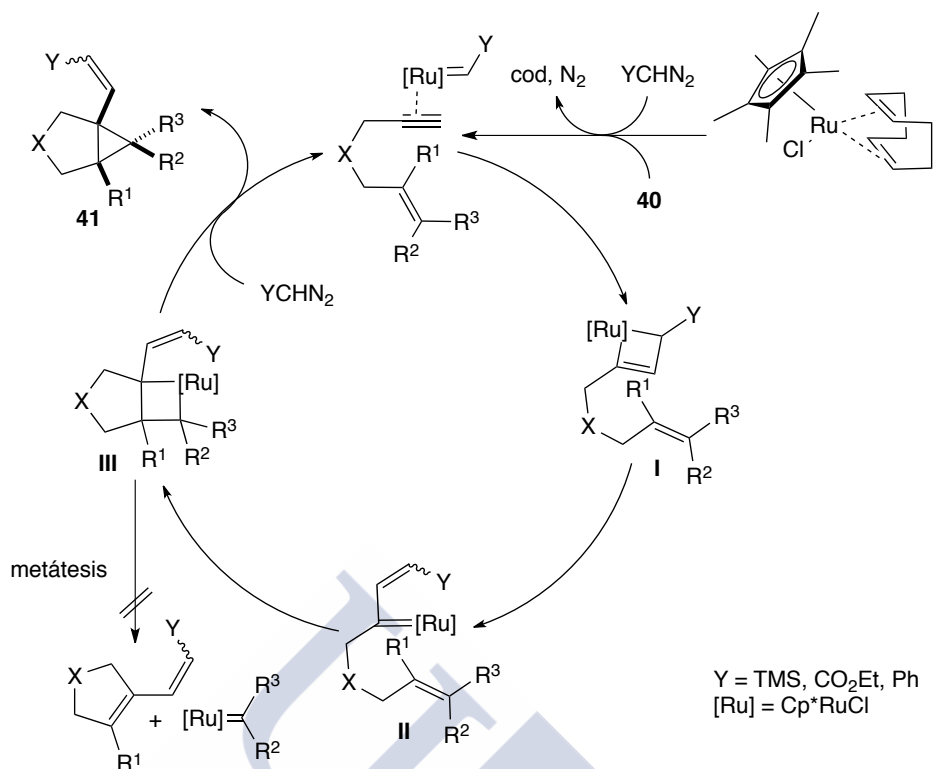
Esquema 14

Esta transformación se puede explicar mediante un mecanismo que supone la formación inicial del carbeno de rutenio previa eliminación del ligando cod y el  $\text{N}_2$  del diazo compuesto. Esta especie podría coordinarse con el alquino para formar el rutenaclobuteno **I**, que evoluciona al vinilcarbeno de rutenio **II**. Este carbeno puede reaccionar intramolecularmente con la olefina para dar el rutenacilo **III** que, tras la eliminación reductora, libera el vinilciclopropano **43** con la recuperación de la especie catalítica (Esquema 15).<sup>59,60</sup>

<sup>58</sup> (a) Monnier, F.; Castillo, D.; Dérien, S.; Toupet, L.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5474. (b) Monnier, F.; Bray, C. V.-L.; Castillo, D.; Aubert, V.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Toupet, L.; Ienco, A.; Mealli, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6037.

<sup>59</sup> Para una propuesta mecanística similar con el empleo del catalizador de Grubbs, ver: Mori, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *213*, 73.

<sup>60</sup> Para otras ciclopropanaciones con eninos fluorados y borados o con aleninos, ver: (a) Eckert, M.; Monnier, F.; Shchetnikov, G. T.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Toupet, L.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3741. (b) Vovard-Le Bray, C.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Murakami, H. *Synlett* **2008**, 193. (c) Vovard-Le Bray, C.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Comp. Rend. Chim.* **2010**, *13*, 292. (d) Eckert, M.; Moulin, S.; Monnier, F.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Roisnel, T.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9456. (e) Bray, C. V.-L.; Klein, H.; Dixneuf, P. H.; Macé, A.; Berrée, F.; Carboni, B.; Dérien, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1919.



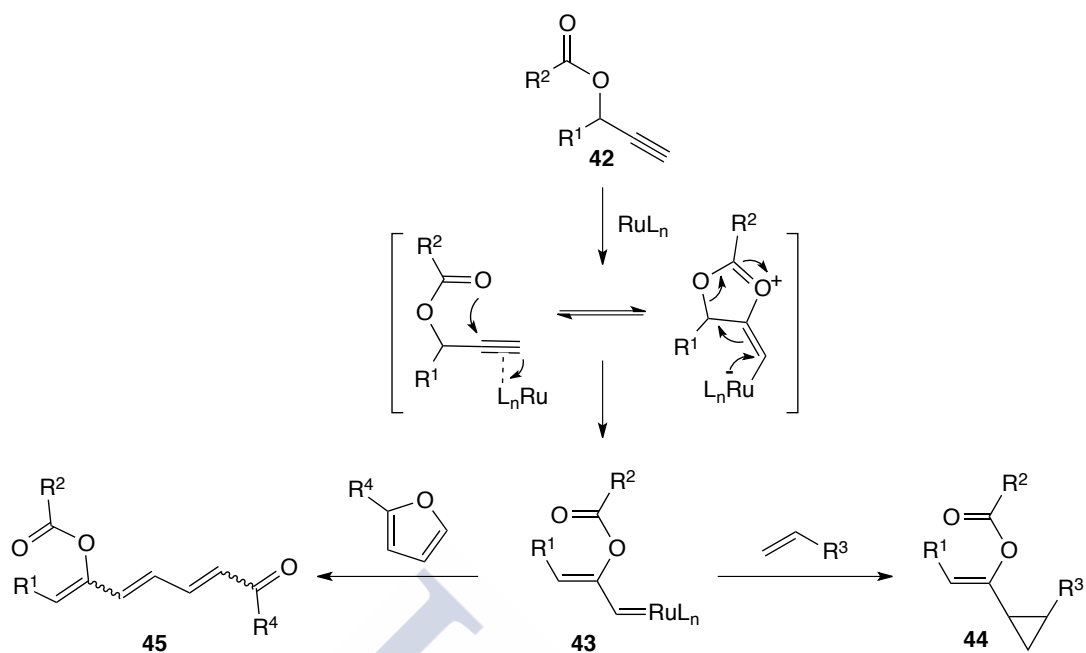
Esquema 15

### 1.4.2. Síntesis de dienos conjugados a partir de alquinos

La reestructuración de Rautenstrauch es un buen ejemplo de como acetatos propargílicos sencillos pueden transformarse en estructuras mucho más complejas.<sup>61</sup> Esta reestructuración fue observada por primera vez al utilizar el complejo de rutenio  $[(\text{RuCl}_2(\text{CO})_3)_n]$ . El intermedio vinilcarbénico **43** generado puede reaccionar con otros grupos funcionales como olefinas para dar vinilciclopropanos o polienos (Esquema 16).<sup>62</sup>

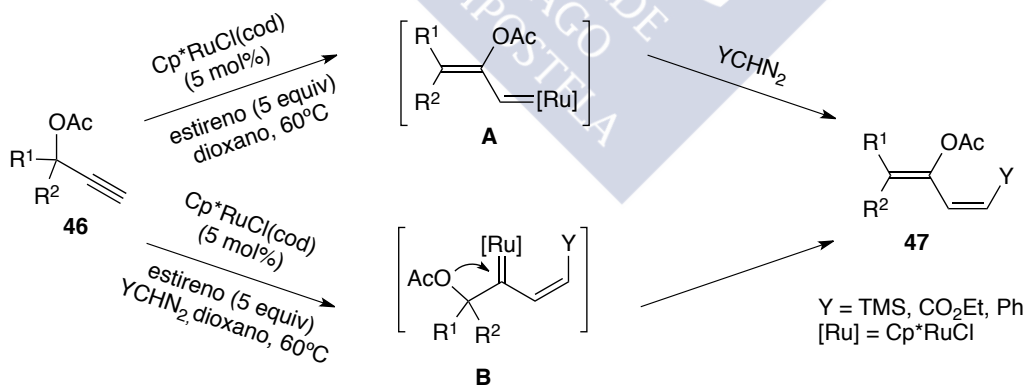
<sup>61</sup> Rautenstrauch, V. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 950.

<sup>62</sup> (a) Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505. (b) Miki, K.; Fujita, M.; Uemura, S.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1741. (c) Ohe, K.; Fujita, M.; Matsumoto, H.; Tai, Y.; Miki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9270.



Esquema 16

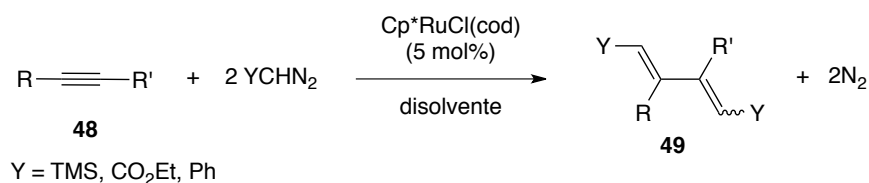
El grupo de Dixneuf describió recientemente la reacción catalizada por complejos  $Cp^*Ru(II)$  entre acetatos propargílicos y diazocompuestos para dar dienos conjugados funcionalizados.<sup>63</sup> Esta reacción representa el acoplamiento formal de dos fuentes carbénicas (el reestructurado intermediario vinilcarbénico **A** y el del diazocompuesto) para formar un doble enlace C-C. Otra alternativa mecanística deriva de la formación inicial del carbeno de rutenio seguido de la cicloadición [2+2] con el alquino para generar el intermediario vinilcarbénico **B** que, tras una migración 1,2 del acetato, daría lugar al dieno conjugado **47** (Esquema 17).



Esquema 17

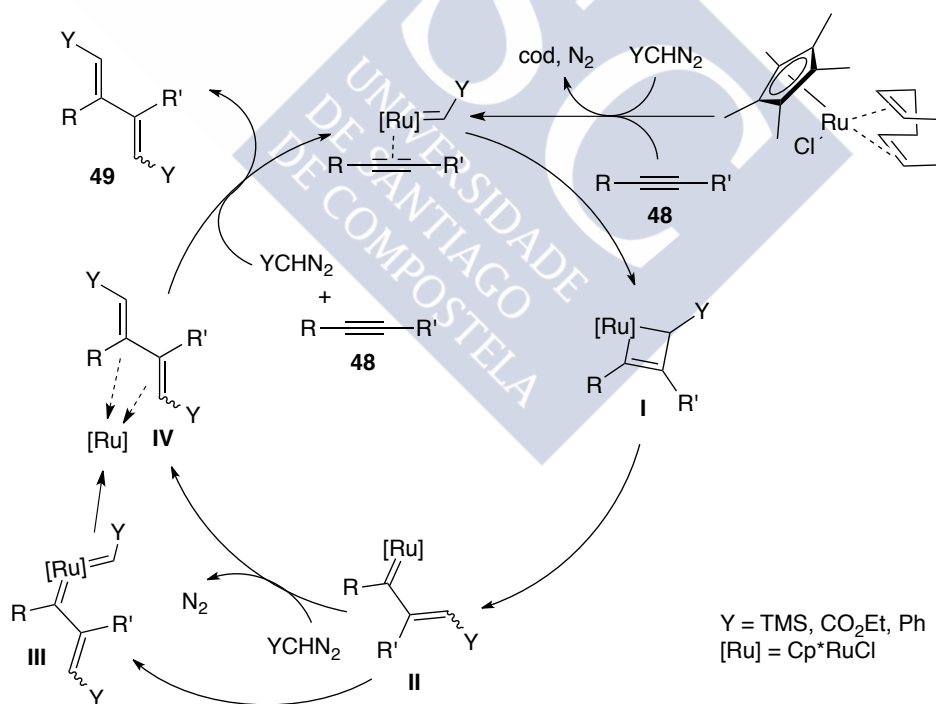
<sup>63</sup> Vovard-Le Bray, C.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 1467.

Otro método sintético sencillo catalizado por complejos de Ru(II) que permite obtener dienos conjugados a partir de alquinos consiste en la doble adición de dos unidades carbénicas (Esquema 18).<sup>64</sup>



Esquema 18

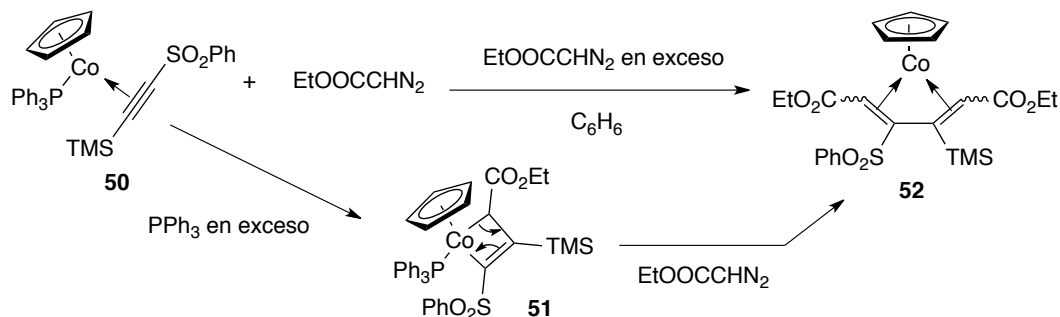
El ciclo catalítico propuesto comienza con la formación del carbeno de rutenio que, por coordinación con el alquino seguido de una cicloadición [2+2], genera el rutenociclobuteno I. Su apertura conduce al complejo vinilcarbénico de rutenio II. La coordinación de una segunda molécula del diazocompuesto, con generación del biscalcarbeno de rutenio III, seguido de eliminación reductora de ambas especies carbénicas conduce al complejo diénico IV. Alternativamente, una interacción directa entre el diazocompuesto y el carbeno electrofílico del intermedio II podría dar lugar al intermedio diénico IV. La liberación del dieno conjugado 49 de la esfera de coordinación metálica regeneraría la especie catalítica activa (Esquema 19).



Esquema 19

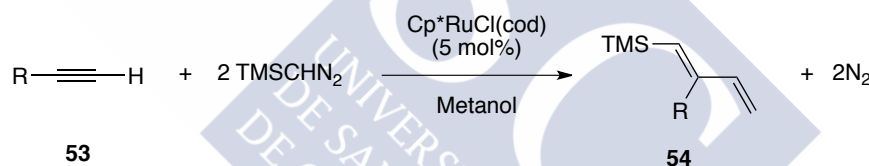
<sup>64</sup> (a) Le Paih, J.; Dérien, S.; Ismail, O.; Dixneuf, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7400. (b) Le Paih, J.; Vovard-Le Bray, C.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7391.

Este ciclo catalítico está en sintonía con la observación de O'Connor, en donde la adición estequiométrica de dos moléculas de diazocompuesto a un complejo de cobalto (I) coordinado a un alquino generó el complejo **52** con el ligando diénico coordinado al metal análogo al intermedio **IV** (Esquema 20).<sup>65</sup>



Esquema 20

Estos dienos se obtuvieron con buenos rendimientos y, generalmente, como mezcla de isómeros *E/Z* en distintas proporciones dependiendo de las condiciones de reacción empleadas. Además, cuando se usó metanol como disolvente, se obtuvo el dieno monodesililado **54** debido probablemente a una desililación (rotura Si-C) causada por el metanol (Esquema 21).



Esquema 21

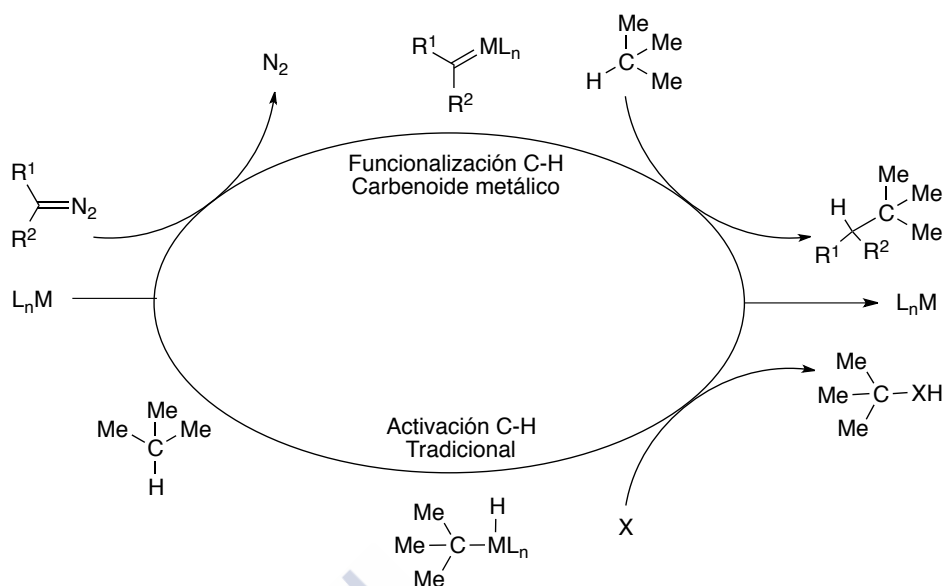
### 1.4.3. Reacciones de inserción C-H

La funcionalización directa de enlaces inertes C-H catalizada por carbenos metálicos es una potente y atractiva estrategia para formar enlaces C-C. El método tradicional para la activación C-H consiste en la adición oxidante de un complejo metálico altamente reactivo en un enlace C-H, seguido de la inserción del ligando con liberación del producto y la regeneración de la especie activa. Por el contrario, la funcionalización vía carbenoide metálico hace uso de un diazocompuesto que, con la pérdida de nitrógeno, genera el carbeno que se inserta en el enlace C-H para formar el producto, con regeneración del catalizador metálico (Figura 8).<sup>66</sup>

<sup>65</sup> (a) O'Connor, J. M.; Ji, H.; Iranpour, M.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1586. (b) O'Connor, J. M.; Chen, M.-C.; Rheingold, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5241. (c) O'Connor, J. M.; Chen, M.-C.; Frohn, M.; Rheingold, A. L.; Guzei, I. A. *Organometallics* **1997**, *16*, 5589. (d) O'Connor, J. M.; Baldrige, K. K.; Vélez, C. L.; Rheingold, A. L.; Moore, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8826.

<sup>66</sup> (a) Doyle, M. P.; McKervey, M.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley: New York, 1998. (b) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.





**Figura 8.** Métodos de activación C-H

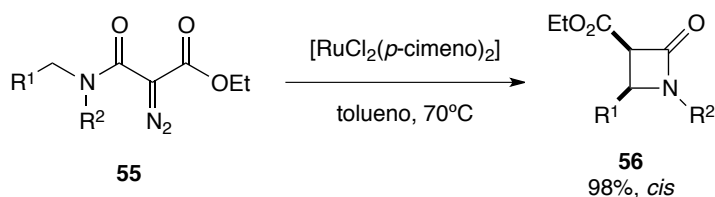
Mientras los complejos de rodio<sup>67</sup> son ampliamente conocidos en reacciones catalíticas de inserción de carbenoides en una amplia gama de enlaces C-H de modo regio- y estereoselectivo, apenas se han encontrado otros metales que tengan una actividad comparable. Uno de estos metales que también se utiliza en la activación de enlaces C-H es el cobre,<sup>68</sup> aunque presenta por lo general una reactividad inferior a los complejos de rodio. El uso de complejos de rutenio en este tipo de procesos comenzó a recibir mayor atención por parte de la comunidad científica a partir de comienzos de siglo. Los primeros catalizadores de rutenio que se desarrollaron fueron los que tenían ligandos porfirínicos,<sup>69</sup> pero debido a que su síntesis o posteriores derivatizaciones eran demasiado laboriosas, se buscaron otros catalizadores más manejables y estructuralmente simples y fáciles de modular. Así, en el año 2005, fue descrita la primera inserción C-H intramolecular de un carbenoide catalizada por  $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cimen})]_2$  para formar selectivamente *cis*- $\beta$ -lactamas y *trans*- $\gamma$ -lactamas a partir de  $\alpha$ -diazoacetamidas (Esquema 22).<sup>70</sup>

<sup>67</sup> (a) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861. (b) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.

<sup>68</sup> (a) Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379.

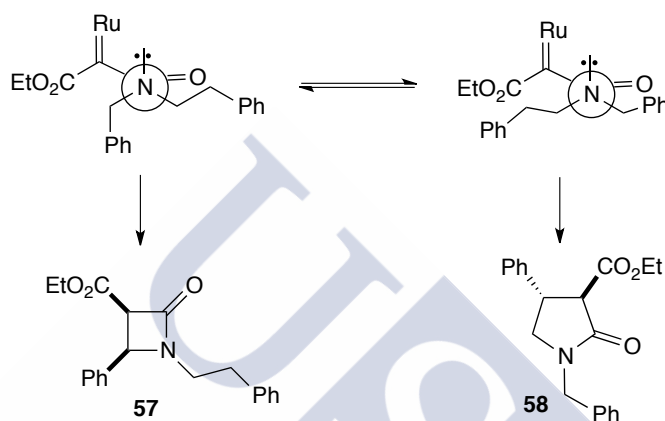
<sup>69</sup> (a) Cheung, W.-H.; Zheng, S.-L.; Yu, W.-Y.; Zhou, G.-C.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2535. (b) Zheng, S.-L.; Yu, W.-Y.; Xu, M.-X.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1445.

<sup>70</sup> (a) Choi, M. K.-W.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1081. Para ciclaciones con otros catalizadores de Ru(II), ver: (b) Grohmann, M.; Maas, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12172. (c) Choi, M. K.-W.; Yu, W.-Y.; So, M.-H.; Zhou, C.-Y.; Deng, Q.-H.; Che, C.-M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1256.



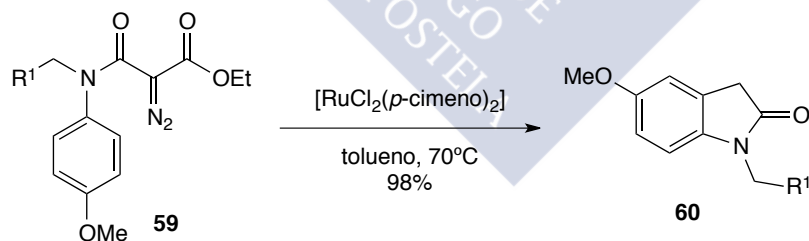
Esquema 22

La obtención de  $\beta$ - y  $\gamma$ -lactamas deriva de la activación de los dos C-H bencílicos (Esquema 23).



Esquema 23

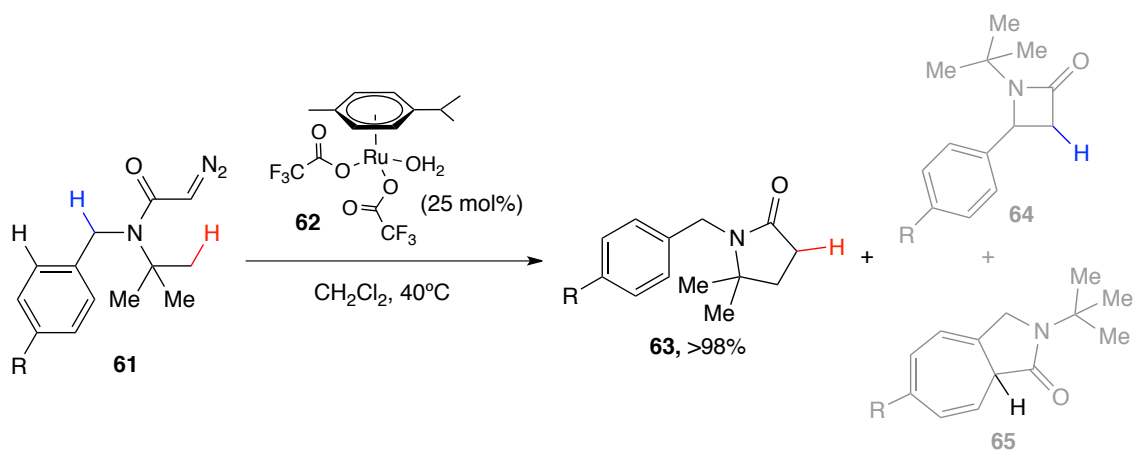
Cuando se usaron las  $\alpha$ -diazoanilidas **59** como sustratos de partida se obtuvieron las  $\gamma$ -lactamas **60** de manera selectiva por activación directa de un enlace C-H aromático y posterior descarboxilación (Esquema 24).



Esquema 24

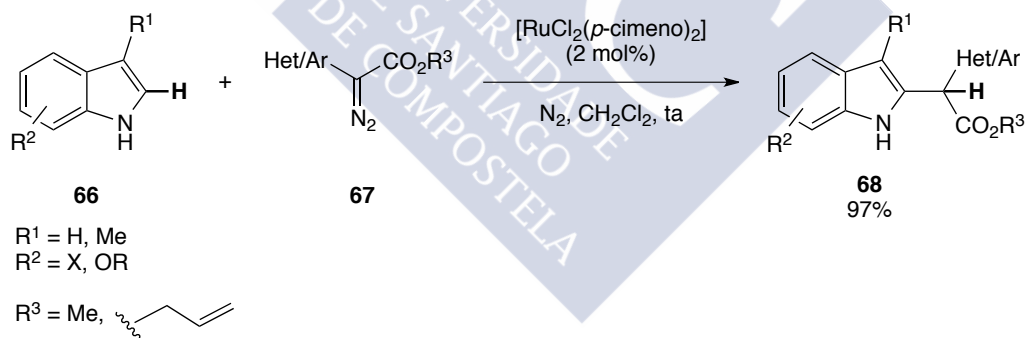
Un ejemplo relevante de quimioselectividad fue descrito por el grupo de Che, en el que se obtuvo el producto derivado de la inserción intramolecular en un enlace C-H primario en presencia de otros enlaces C-H más reactivos en la molécula (Esquema 25).<sup>71</sup> Esta reacción representa una transformación de activación  $C_{sp^3}\text{-H}$  a través de una inserción carbénica.

<sup>71</sup> Lo, V. K.-Y.; Guo, Z.; Choi, M. K.-W.; Yu, W.-Y.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7588.



Esquema 25

También la activación de enlaces C-H de manera intermolecular ha despertado un gran interés científico debido a su gran versatilidad. Los núcleos aromáticos son buenos candidatos ya que presentan múltiples enlaces C-H con capacidad de ser activados y permitirían funcionalizar muchos compuestos farmacológicamente activos con dichas unidades. Uno de ellos es el indol, cuya funcionalización directa y selectiva en C2 en indoles desprotegidos ha sido descrita recientemente (Esquema 26).<sup>72</sup> Este procedimiento es muy selectivo, funciona en condiciones muy suaves y con una baja carga catalítica. Sin embargo, la presencia de grupos voluminosos en el nitrógeno o en C3 disminuyen drásticamente la reactividad debido probablemente a impedimentos estéricos.

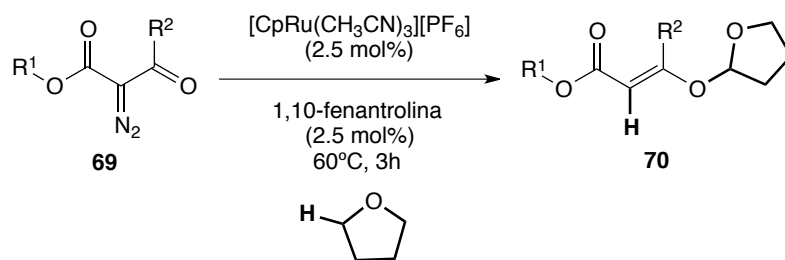


Esquema 26

Recientemente, Lacour describió la activación intermolecular de enlaces  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  catalizada por complejos  $\text{CpRu(II)}$  catiónicos usando  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -cetoésteres **69** y tetrahidrofuranos como reactivos.<sup>73</sup> Los aductos de tetrahidrofurano obtenidos **70** derivan de la formación de un nuevo enlace C-O cinéticamente favorecido (Esquema 27).

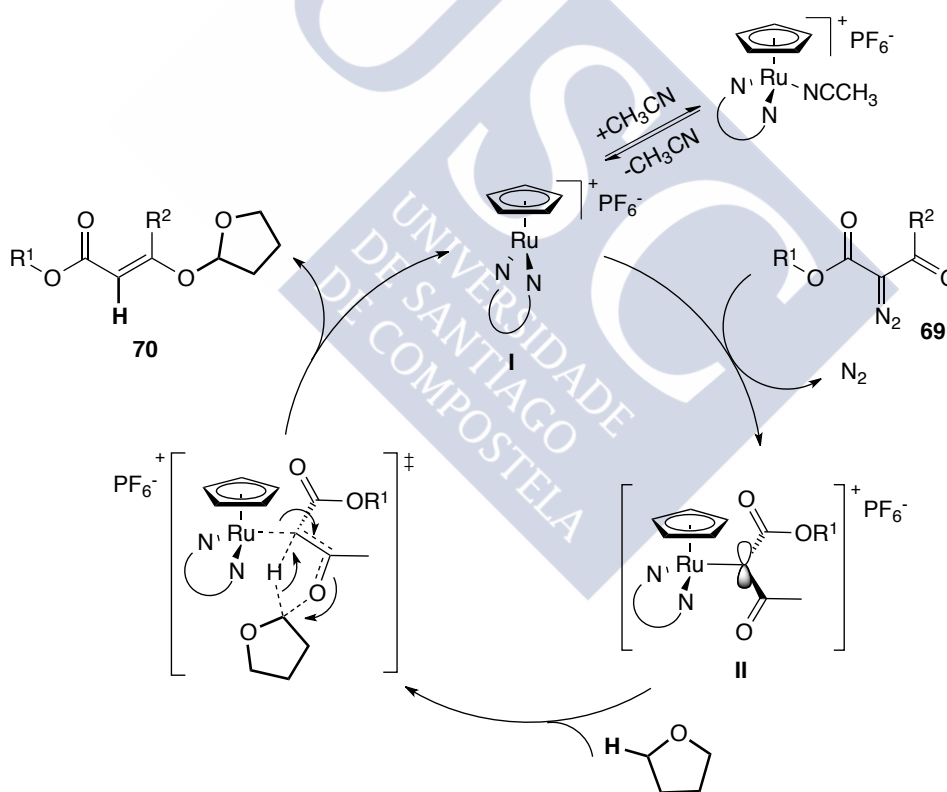
<sup>72</sup> Chan, W.; Yeung, S.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W. *Org. Lett.* **2010**, 12, 604.

<sup>73</sup> Tortoreto, C.; Achard, T.; Zeghida, W.; Austeri, M.; Guénee, L.; Lacour, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5847.



Esquema 27

El ciclo catalítico propuesto comienza con la formación de una especie precursora por coordinación del catalizador  $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{PF}_6]$  con la 1,10-fenantrolina. Esta especie disocia un ligando monodentado para generar la especie de rutenio activa de 16 electrones **I**. Tras la reacción con el diazocompuesto se genera el complejo carbenoide de rutenio **II**. Finalmente, una reacción concertada entre la cetona y el enlace C-H más activado del tetrahidrofurano formaría el enlace C-O a través de un estado de transición de cinco miembros, propiciando la liberación del producto final **70** y la regeneración de la especie catalítica activa (Esquema 28).

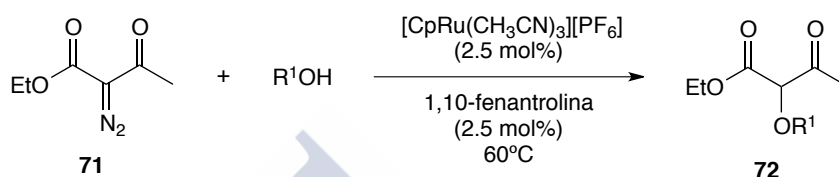


Esquema 28

#### 1.4.4. Reacciones de activación X-H (X = O, N, S)

Los primeros ejemplos de activación S-H fueron descritos a finales de los años 90 y principios del 2000 usando catalizadores porfirínicos de rutenio.<sup>36d,e</sup> Al mismo tiempo, el grupo de Del Zotto observó que el complejo  $[\text{CpRu}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]$  también catalizaba las inserciones N-H y S-H.<sup>74</sup>

Recientemente, Lacour encontró que el complejo  $[\text{CpRu}(\text{bipy})_2]^+$ , formado por la combinación de  $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{PF}_6]$  y ligandos bipyridina, puede catalizar la inserción de diazoacetatoacetatos de etilo en enlaces O-H en condiciones suaves de reacción (Esquema 29).<sup>75</sup>



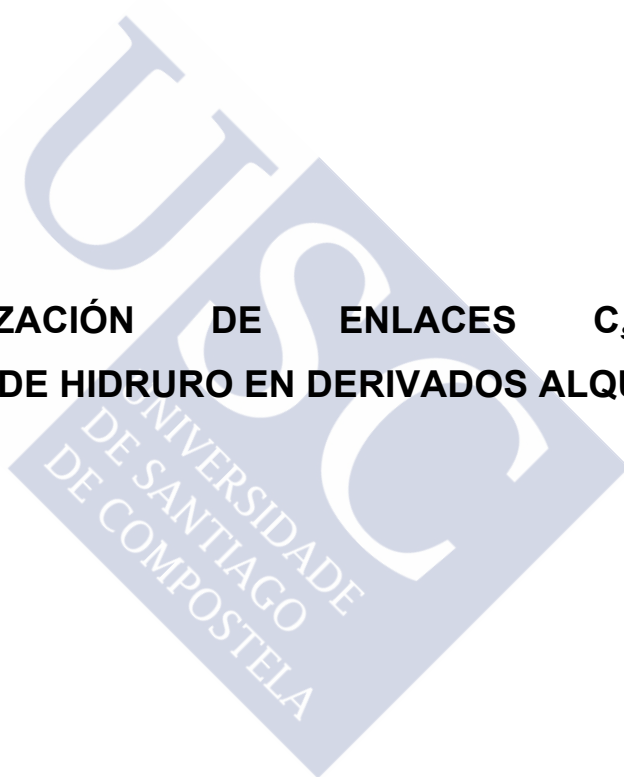
Esquema 29

<sup>74</sup> Del Zotto, A.; Baratta, W.; Rigo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3079.

<sup>75</sup> Austeri, M.; Rix, D.; Zeghida, W.; Lacour, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1394.



**2. FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES  $C_{sp^3}$ -H VÍA  
TRANSFERENCIA DE HIDRURO EN DERIVADOS ALQUINÍLICOS**

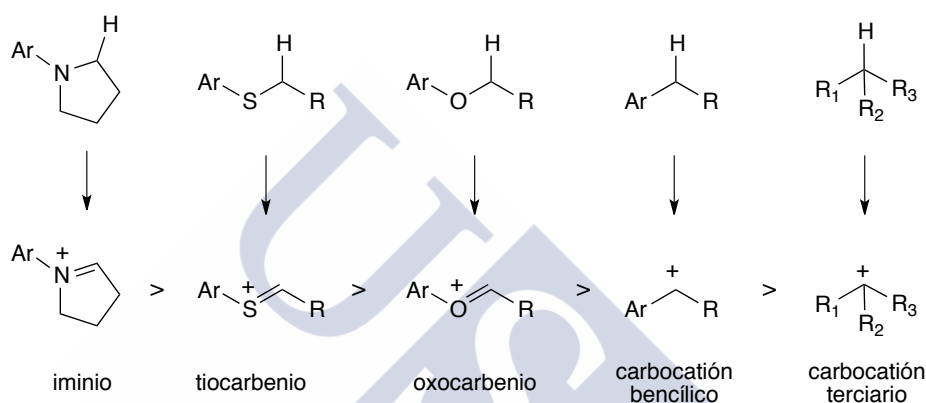






## 2.1. Reactividad de enlaces $C_{sp^3-H}$ adyacentes a heteroátomos

La reacción en cascada de transferencia [1,n]-H y posterior ciclación (proceso redox neutro intramolecular) abre una nueva ruta de síntesis de moléculas complejas.<sup>76</sup> Los heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre pueden facilitar la migración de hidruro, así como los grupos aromáticos o alquilo. Estos heteroátomos juegan un doble papel, por un lado el de polarizar y hacer más débil el enlace C-H, aumentando la densidad de carga negativa en el hidrógeno y facilitando la abstracción del mismo. Por otro lado, favorecen la estabilización de los cationes generados (iminio, oxocarbenio y tiocarbenio).<sup>77</sup> Los sustituyentes aromáticos o alquílicos también pueden estabilizar los cationes via  $\pi-p$  conjugación o  $\sigma-p$  conjugación (Figura 9).



**Figura 9.** Estabilidad de los diferentes cationes

Los grupos funcionales con dos heteroátomos como los acetales y los ditioacetales también pueden facilitar la migración de hidruro.<sup>78</sup>

### 2.1.1. Alquinos como aceptores de hidruros

Aunque son bien conocidos los procesos de transferencia de grupos nucleófilos hacia alquinos activados (coordinados a metales como Pt y Au),<sup>79</sup> los procesos de transferencia directa de un hidruro a alquinos activados (coordinados a metales) eran menos hasta épocas muy recientes. Entre ellos destacaron las hidroalquilaciones de alquinos en sustratos aromáticos

<sup>76</sup> (a) Wang, L.; Xiao, J. *Adv. Synth. Cat.* **2014**, *356*, 1137. (b) Haibach, M. C.; Seidel D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5010.

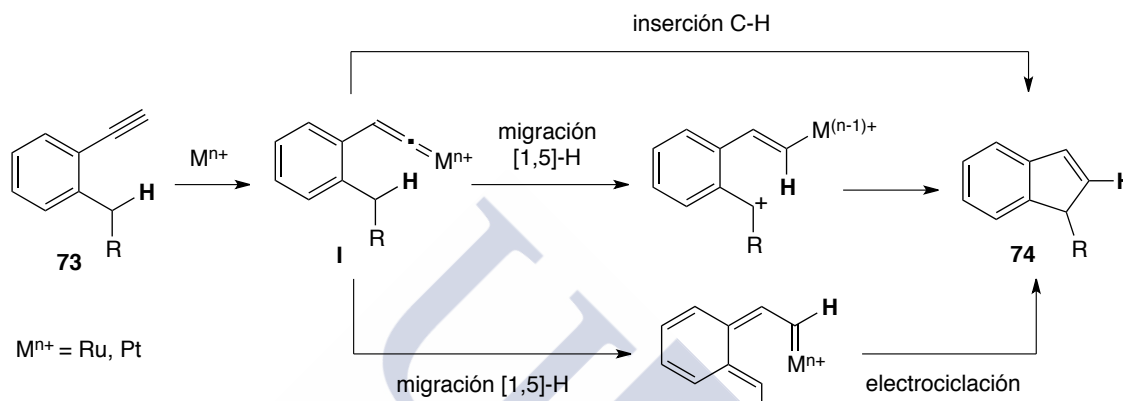
<sup>77</sup> (a) Brunet, P.; Wuest, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2020. (b) Mori, K.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1386.

<sup>78</sup> (a) Alajarin, M.; Bonillo, B.; Ortin, M.; Sanchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5645. (b) Alajarin, M.; Bonillo, B.; Marin-Luna, M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16093.

<sup>79</sup> (a) Dubé, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062. (b) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766. (c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. (d) Zou, Y.; Garayalde, D.; Wang, Q.; Nevado, C.; Goeke, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10110. (e) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208. (f) An, S. E.; Jeong, J.; Baskar, B.; Lee, J.; Seo, J.; Rhee, Y. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11837.

activados por metales (Pt o Ru).<sup>80</sup> La formación inicial de una especie vinilideno **I** sería clave en la evolución del proceso por tres vías diferentes (Esquema 30):

- mediante una inserción del vinilideno metálico **I** en el enlace C-H bencílico.
- mediante una secuencia de transferencia de hidruro desde la posición bencílica seguido de un cierre de anillo.
- mediante una secuencia de migración/electrociclación- $6e^-$  y eliminación reductora.



Esquema 30

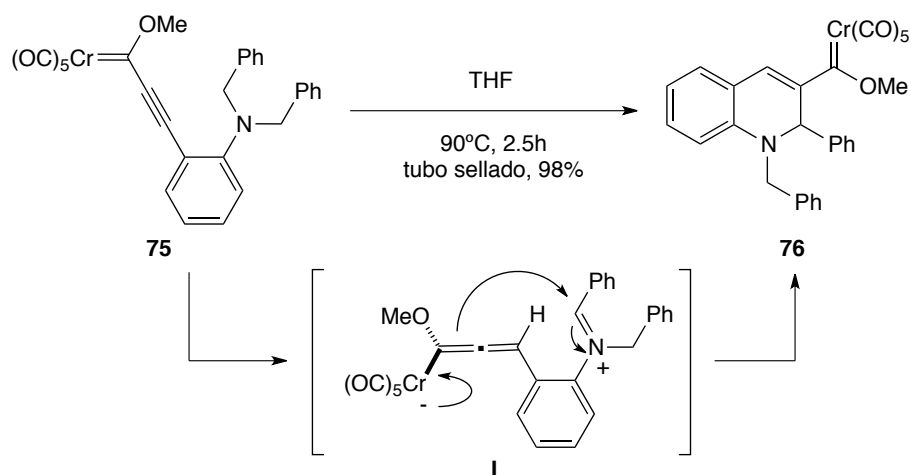
Recientemente se han descubierto otros complejos metálicos que son capaces de inducir la migración [1,5]-H desde la posición en  $\alpha$  a un heteroátomo hacia un alquino. Los resultados más sobresalientes se comentarán a continuación.

#### 2.1.1.1. Carbenos de Fischer alquínílicos

En el año 2008 el grupo de Barluenga describió un proceso de transferencia [1,5]-H y posterior ciclación en los complejos alquínilcarbénicos **75** para generar carbenos 1,2-dihidroquinolínicos (Esquema 31).<sup>81</sup> La formación del complejo carbénico **76** podría derivarse de un proceso intramolecular en dos etapas, primero una migración de hidruro al carbono más electrofílico para generar la especie intermedia zwitteriónica **I** seguido de la ciclación al carbeno **76**.

<sup>80</sup> (a) Bajracharya, G. B.; Pahadi, N. K.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6204. (b) Odedra, A.; Datta, S.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3289. (c) Tobisu, M.; Nakai, H.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5471. (d) Yang, S.; Li, Z.; Jian, X.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3999.

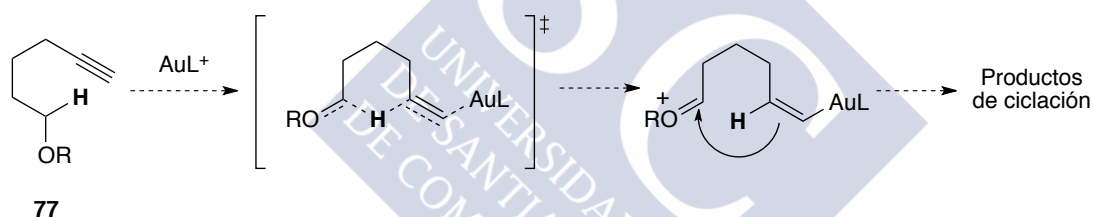
<sup>81</sup> Barluenga, J.; Fañanás-Mastral, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6594.



Esquema 31

### 2.1.1.2. Catálisis de oro

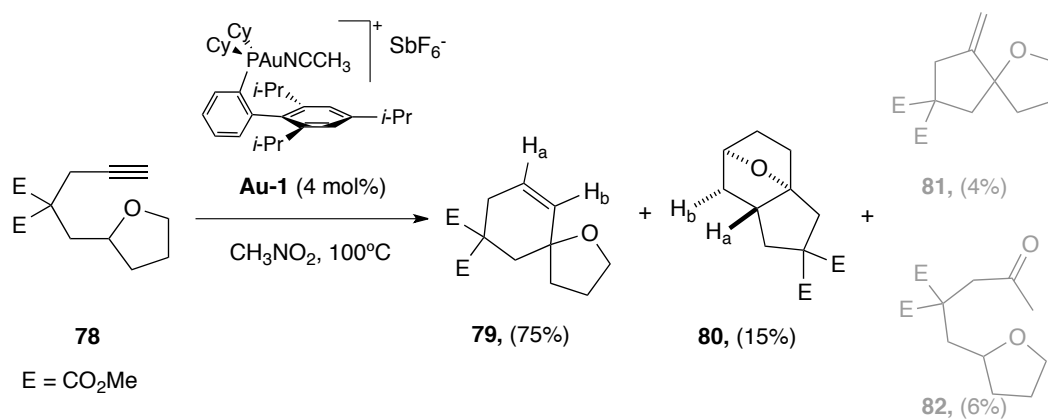
En el año 2010, el grupo de Gagosz describió una migración [1,5]-H mediante la activación 6-exo de éteres alquínlicos en procesos catalizados por oro.<sup>82</sup> Esta transferencia podría transcurrir a través de un estado de transición de 6 miembros que, tras atrapado de la especie oxonio por la especie de oro vinílica, daría lugar a productos de ciclación (Esquema 32).



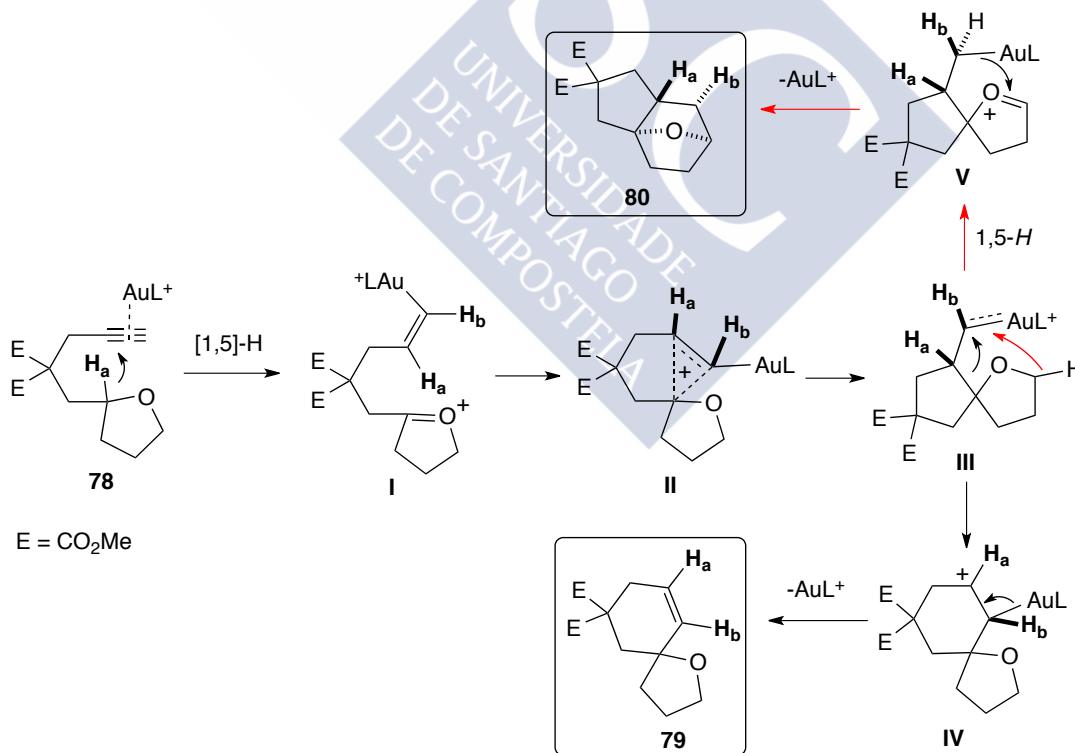
Esquema 32

Después de una búsqueda minuciosa de las condiciones de reacción, la ciclación del éter alquínlico **78** en presencia del catalizador **Au-1** dio lugar mayoritariamente a dos productos, el biciclo espiránico **79** y el éter tricíclico **80**, con un buen rendimiento global (Esquema 33).

<sup>82</sup> Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3543.

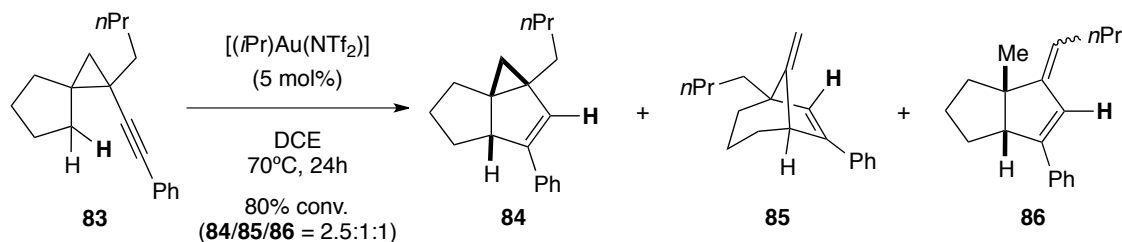

**Esquema 33**

Los experimentos de deuteración llevados a cabo sugieren que la cicloisomerización transcurre mediante una transferencia directa del hidrógeno  $H_a$  al alquino para formar el oxonio **I**. La interacción subsiguiente del oxonio con el grupo viniloro genera el intermedio ciclopropánico **II**, que evoluciona al intermedio bicíclico **III**. Esta especie sería la precursora de los dos productos aislados mayoritariamente, bien por una transferencia [1,2] de un grupo alquílico y posterior eliminación a **79**, o bien mediante una transferencia [1,5]-H y posterior atrapado del oxonio para obtener **80** (Esquema 34).


**Esquema 34**

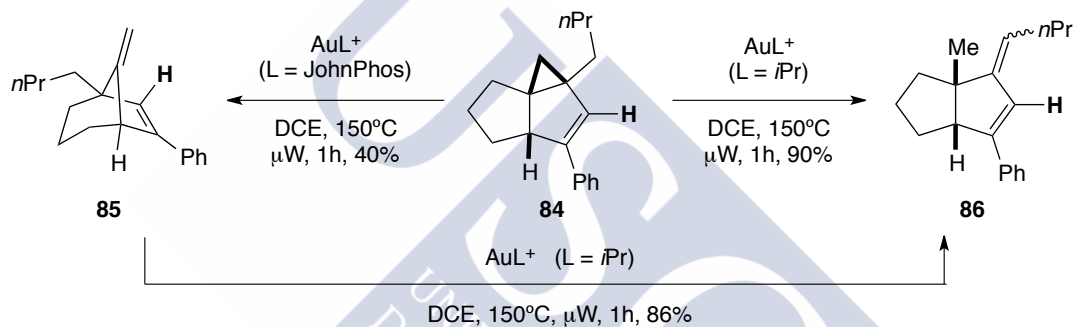
Recientemente, el grupo de Barluenga describió la reacción catalizada por oro de transferencia [1,5]-H de enlaces  $C_{sp^3-H}$  no activados/ciclación en sustratos alquínliciciclopropánicos

(Esquema 35).<sup>83</sup> Este proceso revela la rotura de un enlace no activado  $C_{sp^3}\text{-H}$  de manera selectiva para formar un nuevo enlace C-C.



Esquema 35

Después de un largo proceso de optimización, los autores encontraron condiciones selectivas para obtener cada uno de los compuestos anteriores y, además, transformaron selectivamente el compuesto **84** en **85** y **86** y el compuesto **85** en **86** (Esquema 36).



Esquema 36

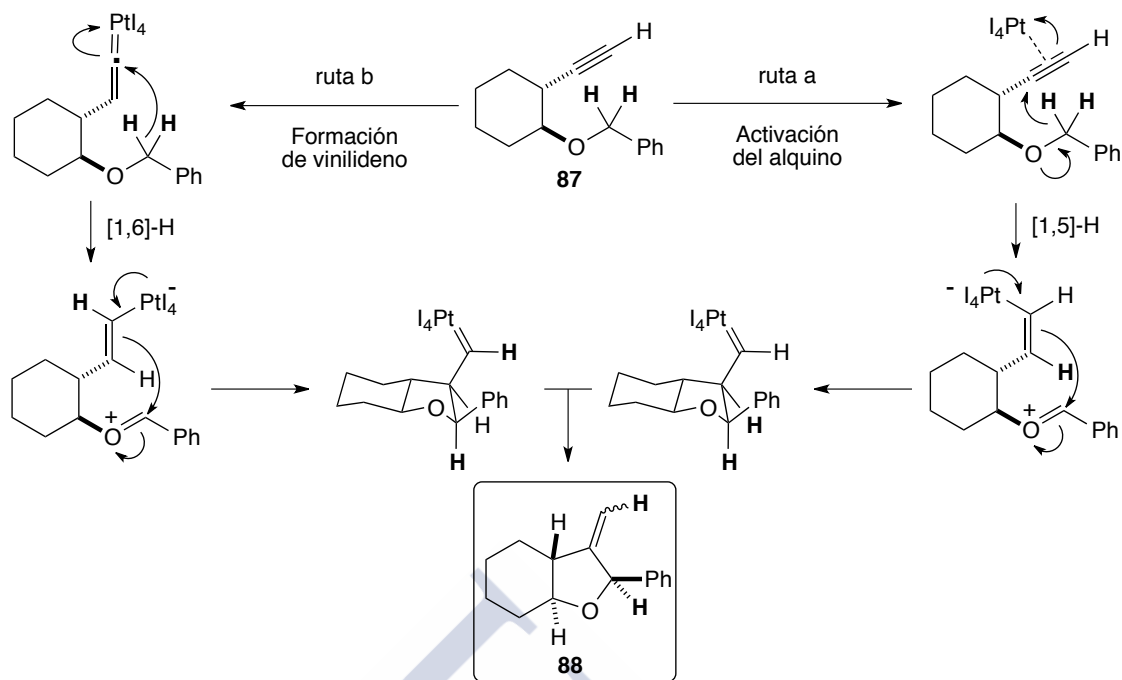
### 2.1.1.3. Catálisis de platino

En paralelo a la catálisis con oro, el grupo de Sames describió procesos de migración [1,n]-H seguidos de ciclación catalizados por  $PtI_4$  en alquíníleteres.<sup>84</sup> Los autores han propuesto dos alternativas mecanísticas basándose en las pruebas de marcaje isotópico (Esquema 37):

- mediante activación del alquino por el metal, transferencia [1,5]-H y ciclación final.
- mediante formación del vinilideno metálico, transferencia [1,6]-H y ciclación final.

<sup>83</sup> Barluenga, J.; Sigüeiro, R.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M.; Rodríguez, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 41.

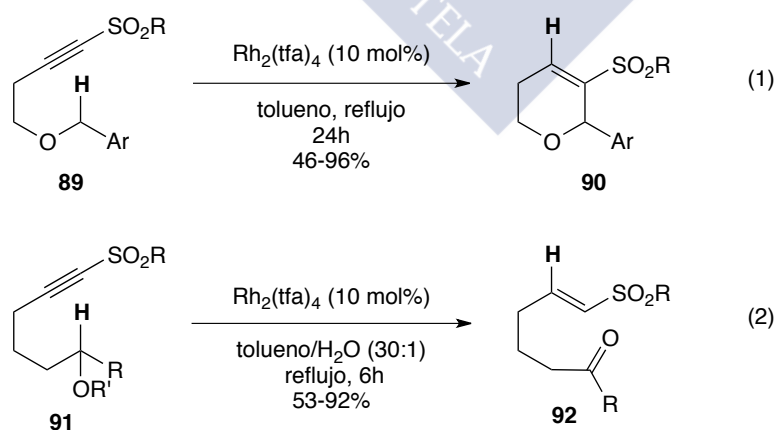
<sup>84</sup> Vadola, P. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16525.



Esquema 37

#### 2.1.1.4. Catálisis de rodio

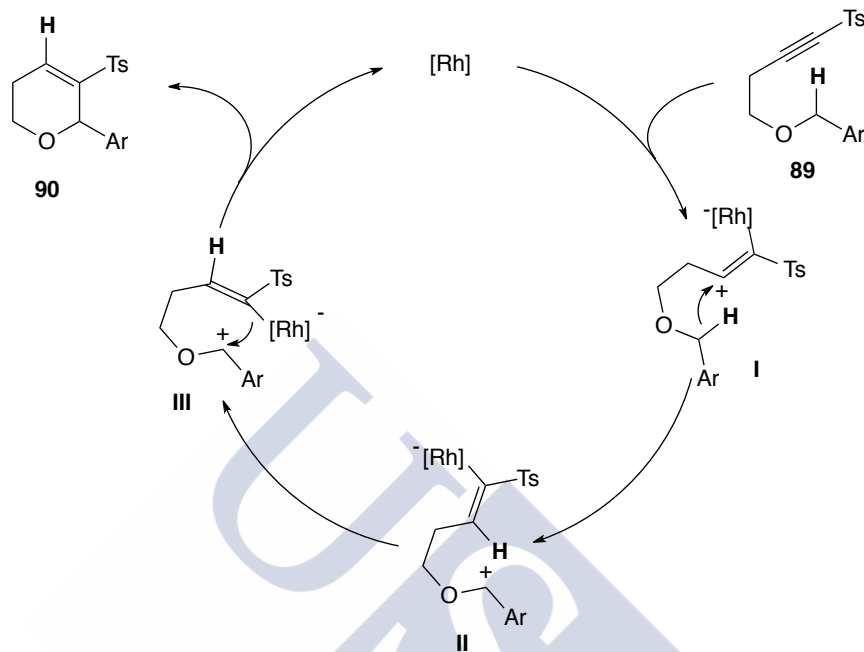
Durante el estudio con alquiniulfonas, el grupo de Urabe describió dos nuevos procesos catalizados por sales de rodio.<sup>85</sup> El primero resultó ser una ciclación de **89** derivada de una migración [1,5]-H de alquiniéteres bencílicos para dar los dihidropiranos **90** (eq. 1), y el segundo una aparente reacción redox intramolecular de los alquiniéteres **91** para dar las cetoolefinas **92** (eq. 2). Probablemente estas reacciones transcurren mediante la rotura del enlace  $C_{sp^3-H}$  en  $\alpha$  al oxígeno seguida de una transferencia de hidruro a la alquiniulfona (Esquema 38).



Esquema 38

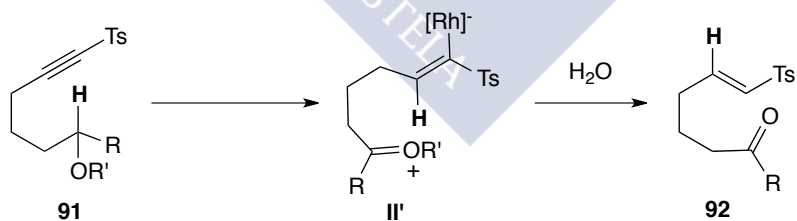
<sup>85</sup> Shikanai, D.; Murase, H.; Hata, T.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3166.

La propuesta de ciclo catalítico de los autores comienza con la coordinación del rodio al alquino generando un carbono catiónico en  $\beta$  al grupo sulfonilo (intermedio I). La abstracción del hidrógeno en  $\alpha$  al oxígeno para dar el intermedio zwitteriónico II, seguido de ciclación podría liberar el producto **90** y regenerar la especie activa (Esquema 39).



Esquema 39

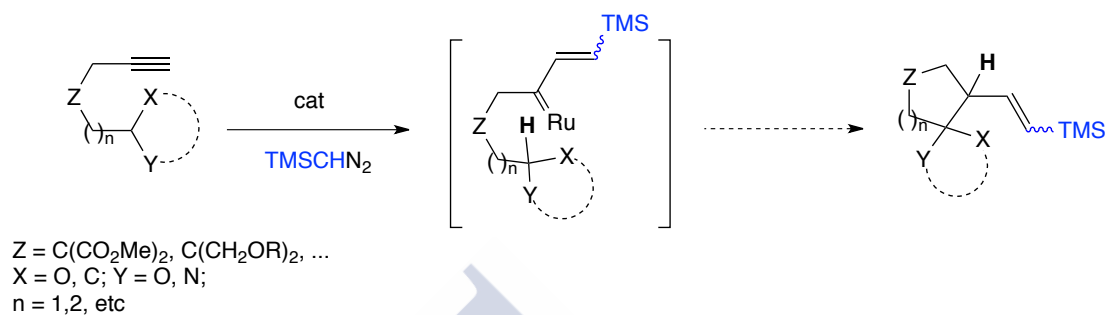
En el caso del éter **91**, la cetona **92** podría derivarse del atrapado con  $H_2O$  del intermedio zwitteriónico **II'** correspondiente (formalmente sería el producto resultante de una reducción intramolecular (alquino a olefina) y una oxidación (éter a cetona)) (Esquema 40).



Esquema 40

## 2.2. Objetivos

A la vista de la facilidad de formación de especies vinilcarbénicas de rutenio a partir de alquinos y diazoalcanos y al carácter electrófilo del carbono carbenoide de dichas especies nos propusimos explorar, como primer objetivo de tesis, el estudio de su reactividad frente a enlaces  $C_{sp^3-H}$  activados por heteroátomos como acetales, éteres, carbamatos, etc (Esquema 41).



**Esquema 41**

En analogía a los procesos catalizados por otros metales (Au, Pt, Rh), los posibles procesos de ciclación resultantes (procesos intramoleculares redox-neutros) podrían derivarse de reacciones en cascada con transferencia  $[1,n]-H$  seguidos de ciclación.

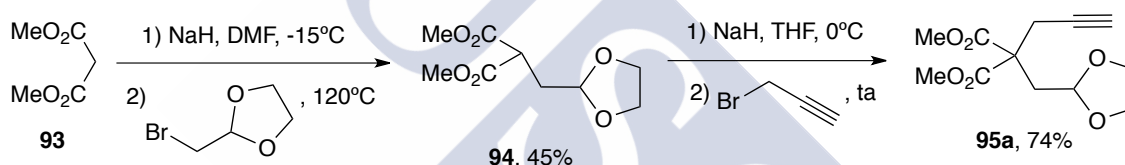


## 2.3. Estudio de la reactividad catalítica de especies carbénicas de rutenio derivadas de alquinos frente a enlaces $C_{sp^3-H}$ activados

### 2.3.1. Reactividad del alquilacetato **95a** en presencia de catalizadores de Ru(II) y (trimetilsilil)diazometano

#### 2.3.1.1. Preparación del alquilacetato **95a**

Para comenzar el estudio de ciclación se eligió como sustrato de partida el alquilacetato **95a**, tanto por su fácil preparación como por la presencia de un carbono cuaternario con grupos voluminosos para favorecer la reacción al aproximar los dos grupos funcionales reactivos (efecto Thorpe-Ingold).<sup>86</sup> Para su síntesis se alquiló de manera secuencial el malonato de dimetilo con el 2-(bromometil)-1,3-dioxolano y el bromuro propargílico con un moderado 33% de rendimiento global (Esquema 42).

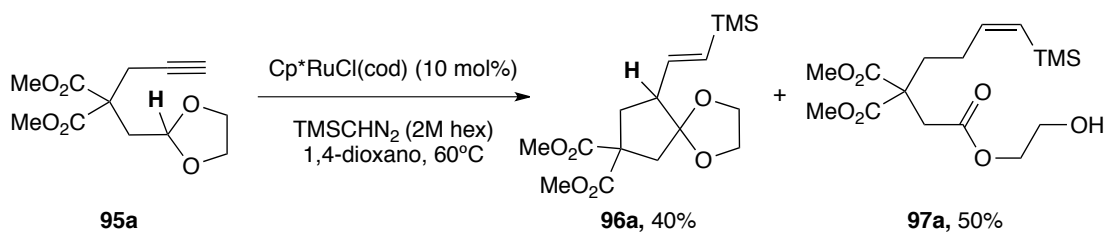


Esquema 42

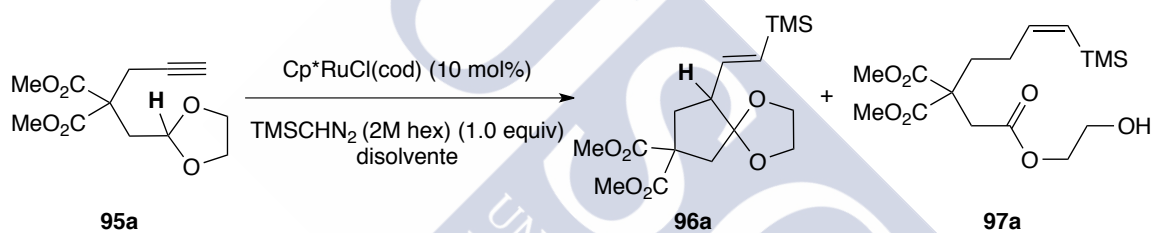
#### 2.3.1.2. Optimización de las condiciones de reacción

Comenzamos el estudio de la reactividad de derivados heterocíclicos con catalizadores de Ru(II) usando el alquilacetato **95a**, (trimetilsilil)diazometano (2M hex) comercial y unas condiciones modificadas con respecto a las descritas en bibliografía<sup>58</sup> (10 mol% del complejo de rutenio, 1.0 equiv de TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) en 1,4-dioxano a 60°C) (Esquema 43). Tras 20 min de reacción se aislaron en cantidades similares el acetal espirocíclico **96a** y el hidroxiéster **97a**. Similares proporciones se obtuvieron cuando la reacción se llevó a temperatura ambiente, aunque con menor rendimiento global (Tabla 2, entrada 2).

<sup>86</sup> (a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080. (b) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc., Trans.* **1921**, 119, 305. (c) Ingold, C. K.; Sako, S.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, 121, 1177. (d) Jung, M. E.; Gervay, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 224. (e) Jung, M. E.; Piizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735.


**Esquema 43**

Al comprobar que la funcionalización de enlaces  $C_{sp^3-H}$  en condiciones de formación *in situ* de especies carbénicas de rutenio es posible, se procedió a optimizar el proceso. Muy probablemente, el aislamiento del hidroxíéster **97a** puede ser debido a un proceso de hidrólisis derivado de la presencia de pequeñas cantidades de agua en la reacción. Por ello, se varió la naturaleza del disolvente para comprobar su influencia en la relación de productos formados (Tabla 2).

**Tabla 2.** Optimización de las condiciones de ciclación del alquinilacetal **95a**


Entrada	Condiciones <sup>[a]</sup>	Rdto % <sup>[b]</sup> ( <b>96a/97a</b> )
1	1,4-dioxano, 60°C, 20 min	40/50
2	1,4-dioxano, ta, 20 min	30/28
3	THF, ta, 20 min	36/41
4	Et <sub>2</sub> O, ta, 20 min	80/ <sup>[c]</sup>
5 <sup>[d]</sup>	Et <sub>2</sub> O, ta, 12 h	34/-
6	tolueno, ta, 12 h	40/-
7	MeOH, ta, 2 h	66( <b>96a'</b> )/ <sup>[e]</sup>

[a] **95a** [0.15 M]. [b] Rendimientos aislados. [c] Trazas del producto de hidrólisis **97a**. [d] CpRuCl(cod) como catalizador. [e] Se aisló el producto de activación  $C_{sp^3-H}$  desililado **96a'**.

De los resultados obtenidos se desprende que:

- El uso de disolventes de tipo éter cíclico (como 1,4-dioxano y THF) facilita la formación del hidroxíéster **97a**, al promover más fácilmente la hidrólisis del acetal. En todo caso, el rendimiento global de estas transformaciones se sitúa entre moderado y excelente (entradas 1-3).
- El uso de éteres acíclicos como el dietiléter, en condiciones anhidras permitió aislar el acetal espirocíclico **96a** como único producto de reacción con un 80% de rendimiento (entrada 4).

- Al realizar la reacción con el catalizador  $CpRuCl(cod)$ , menos voluminoso pero más pobre en electrones, se obtuvo el producto **96a** con un 34% de rendimiento (entrada 5).
- Con disolventes apolares como el tolueno se obtuvo exclusivamente el producto ciclado **96a**, aunque en tiempos largos de reacción y con un 40% de rendimiento (entrada 6).
- En todos los casos, el producto de ciclación **96a** fue aislado mayoritariamente como isómero *E*, si bien se observaron trazas del producto *Z*, excepto al utilizar como catalizador el  $CpRuCl(cod)$ .
- Por otro lado, cuando se utilizó un disolvente polar prótico como el metanol, se obtuvo el producto de activación  $C_{sp^3-H}$  desililado **96a'** con un 66% de rendimiento (entrada 7) (Figura 10).<sup>87</sup>

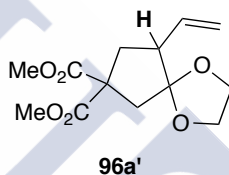


Figura 10

Tras el estudio de optimización del proceso de ciclación del alquinilacetal **95a** (Tabla 2), quedaron establecidas como condiciones típicas de reacción las reflejadas en la entrada 4 (TMSCHN<sub>2</sub> (1.0 equiv),  $Cp^*RuCl(cod)$  y dietiléter como disolvente).

### 2.3.2. Alcance y extensión de la reacción

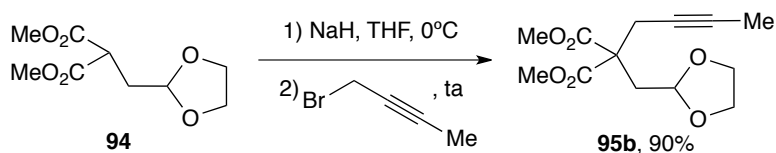
#### 2.3.2.1. Reacciones de activación [1,5]/ $C_{sp^3-H}$

##### 2.3.2.1.1. Preparación de las sustancias de partida

Para estudiar el alcance y las limitaciones de la reacción se prepararon una serie de derivados alquinílicos **95b-m** funcionalizados análogos al alquinilacetal **95a**.

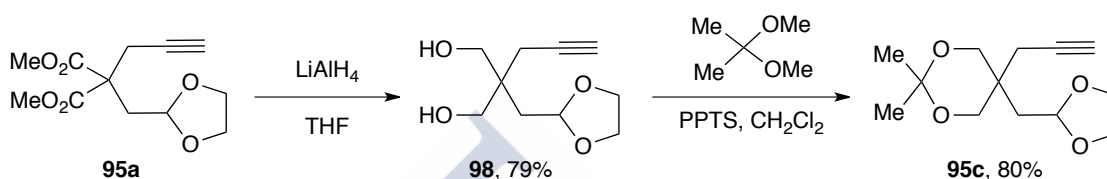
El alquinilacetal no terminal **95b** se preparó con un 90% de rendimiento por alquilación del acetal **94** con el 1-bromo-2-butino (Esquema 44).

<sup>87</sup> Para la formación de productos de reacción desililados en reacciones llevadas a cabo en MeOH, ver ref. 58. Muy probablemente, la desililación es facilitada por el disolvente (MeOH).



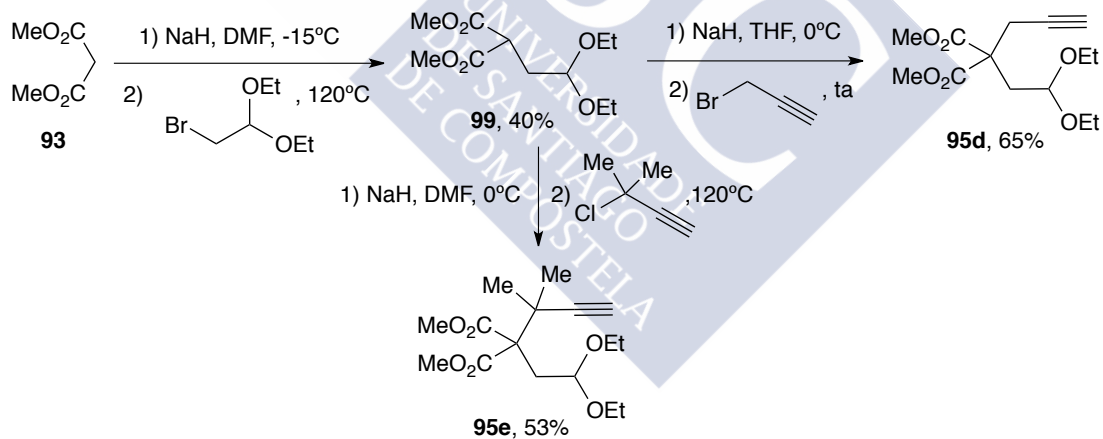
**Esquema 44**

El alquínilacetal **95c** se preparó con un 63% de rendimiento global mediante una doble reducción con  $\text{LiAlH}_4$  de los grupos éster de **95a** al diol **98** seguida de protección con 2,2-dimetoxipropano en medio ácido (Esquema 45).



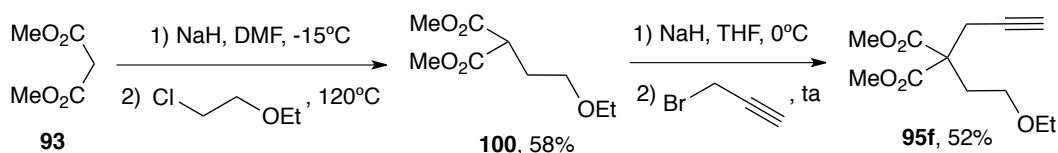
**Esquema 45**

La preparación de los alquínilacetales acíclicos **95d** y **95e** se llevó a cabo por dialquilación secuencial del malonato de dimetilo con 2-bromo-1,1-dietoxietano seguido de bromuro propargílico ó 3-cloro-3-metilbut-1-ino, respectivamente (Esquema 46).



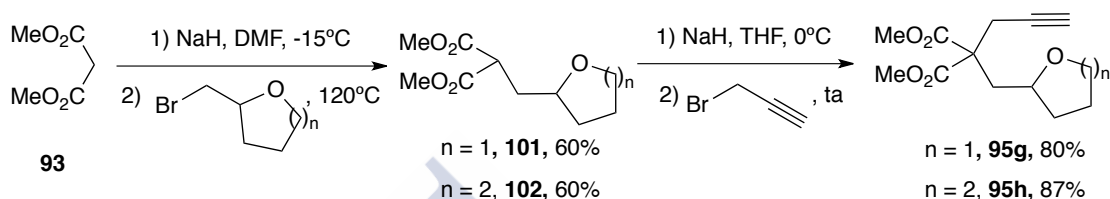
**Esquema 46**

La síntesis del alquíniléter **95f** se llevó a cabo por dialquilación secuencial del malonato de dimetilo con 2-cloroetil etil éter seguido de bromuro propargílico (Esquema 47).



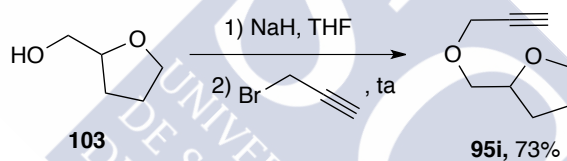
Esquema 47

Los alquiniéteres **95g** y **95h** se sintetizaron mediante dialquilación secuencial siguiendo el procedimiento experimental descrito en bibliografía (Esquema 48).<sup>82</sup>



Esquema 48

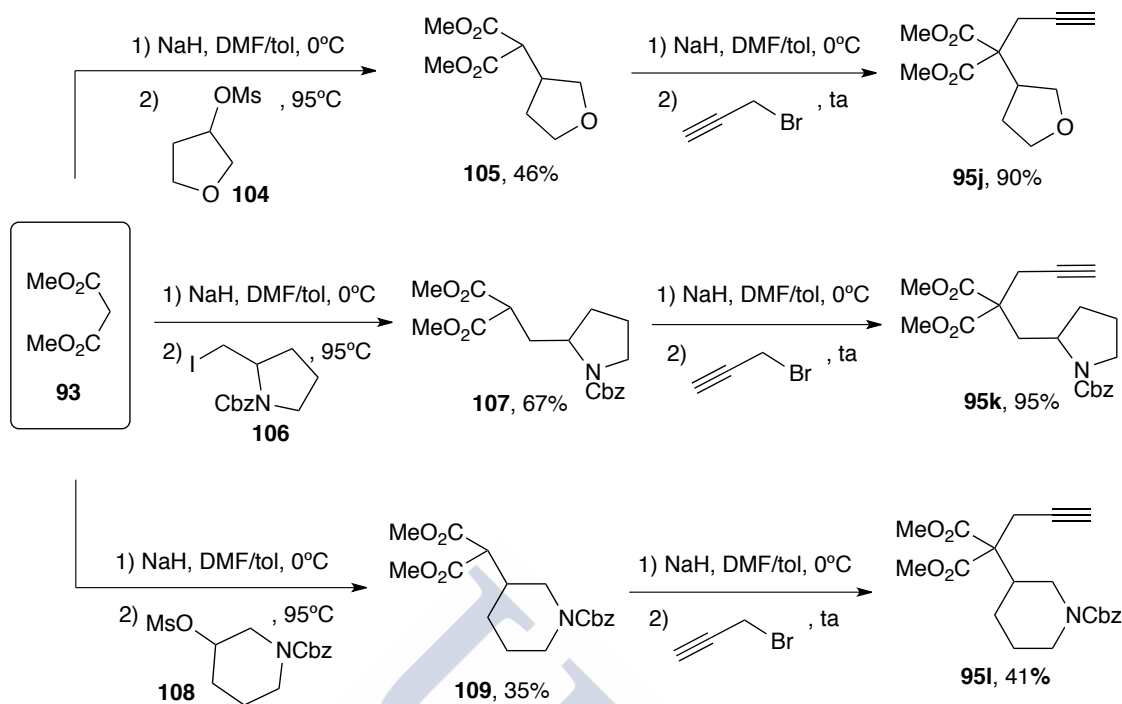
El alquiniéter **95i** se sintetizó mediante alquilación del alcohol **103** siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía (Esquema 49).<sup>88</sup>



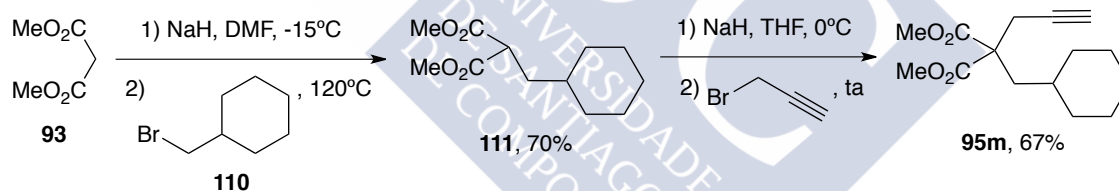
Esquema 49

El alquiniéter **95j** y los alquiniilcarbamatos **95k** y **95l** se sintetizaron mediante dialquilaciones secuenciales del malonato de dimetilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en bibliografía (Esquema 50).<sup>84</sup>

<sup>88</sup> Bayardo Velasco, E.; Fuentes, A.; González, C.; Corona, D.; García-Orozco, I.; Cuevas-Yáñez, E. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 2966.


**Esquema 50**

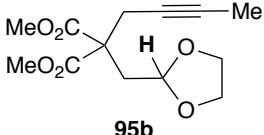
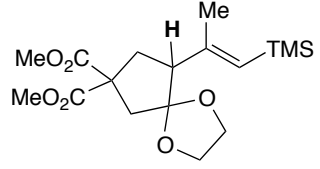
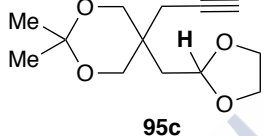
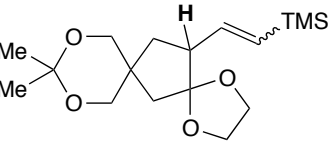
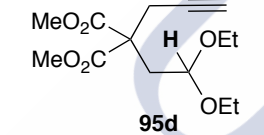
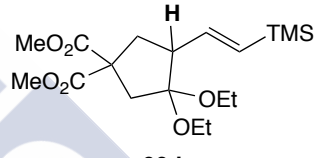
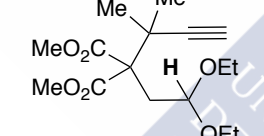
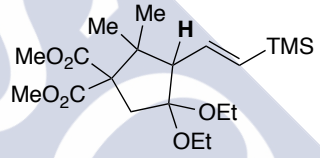
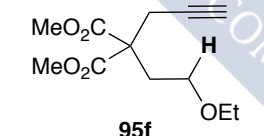
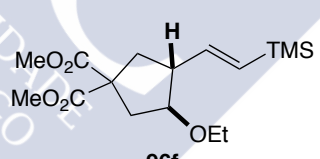
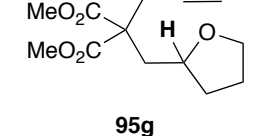
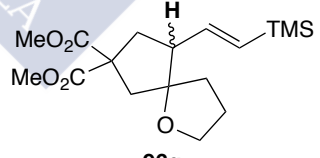
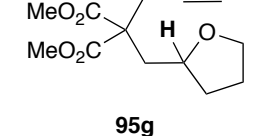
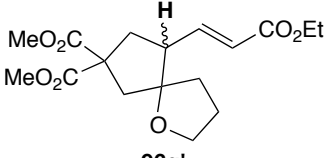
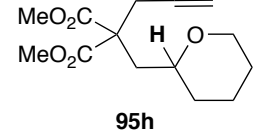
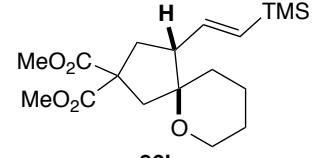
El alquino **95m** se sintetizó siguiendo el procedimiento habitual de alquilación secuencial del malonato de dimetilo con el bromuro **110** y el bromuro propargílico (Esquema 51).

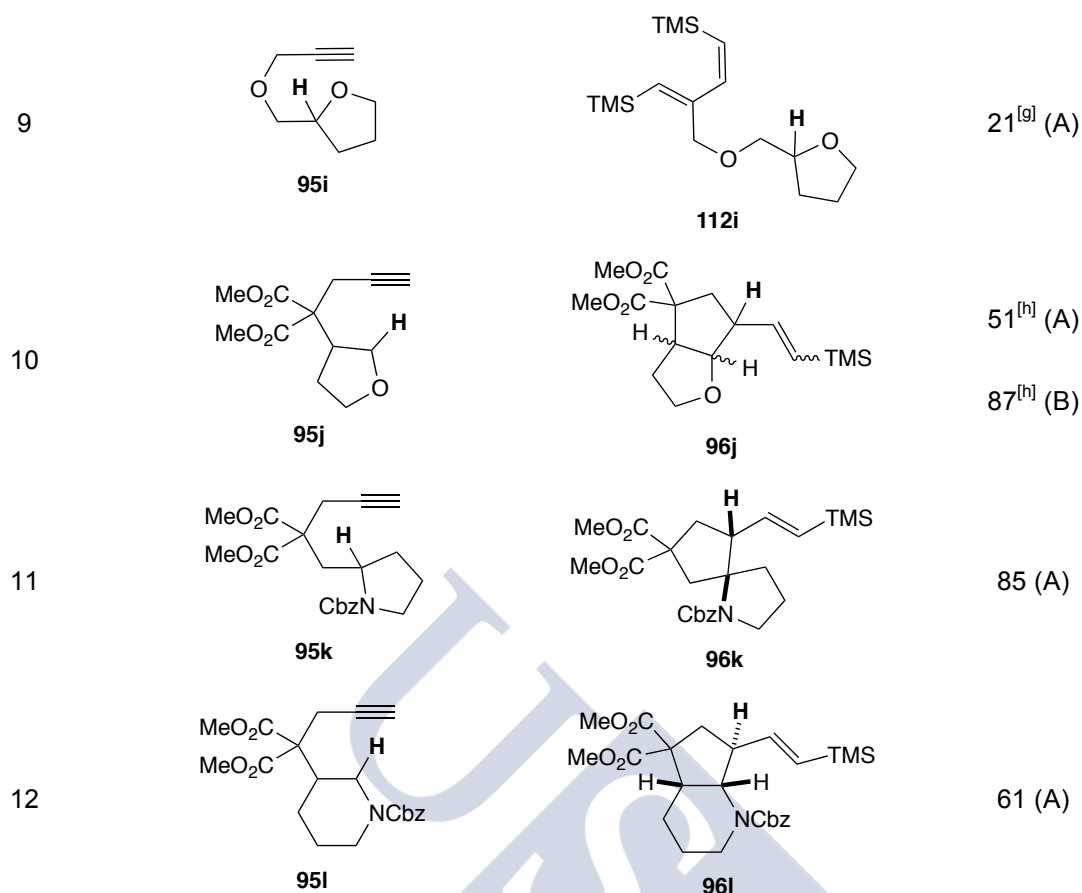

**Esquema 51**

### 2.3.2.1.2. Reacciones de activación [1,5]/ $C_{sp^3-H}$ catalizadas por rutenio

Los derivados alquínicos **95b-m** se hicieron reaccionar en dos condiciones diferentes: (a) TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.0 equiv), Et<sub>2</sub>O, ta (Condiciones **A**) y (b) TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.0 equiv), dioxano, 60°C (Condiciones **B**), usando en ambos casos como catalizador un 10 mol% del complejo Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod). Los resultados obtenidos se reflejan en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Reacciones de activación [1,5]/ $C_{sp^3-H}$  en alquinilacetatos, alquiniléteres y alquinilcarbamatos catalizadas por rutenio

Entrada <sup>[a]</sup>	Derivados alquinílicos	Producto	Rdto (%) <sup>[b]</sup>
1	 <p><b>95b</b></p>	 <p><b>96b</b></p>	25 <sup>[c]</sup> (A)
2	 <p><b>95c</b></p>	 <p><b>96c, E/Z (5:1)</b></p>	20 <sup>[d]</sup> (A)
3	 <p><b>95d</b></p>	 <p><b>96d</b></p>	41 (A) 61 (B)
4	 <p><b>95e</b></p>	 <p><b>96e</b></p>	40 (B)
5	 <p><b>95f</b></p>	 <p><b>96f</b></p>	53 (B)
6	 <p><b>95g</b></p>	 <p><b>96g</b></p>	79 <sup>[e]</sup> (A)
7	 <p><b>95g</b></p>	 <p><b>96g'</b></p>	55 <sup>[f]</sup>
8	 <p><b>95h</b></p>	 <p><b>96h</b></p>	48 (A)



[a] Condiciones **A**: **95** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.0 equiv), Et<sub>2</sub>O, Cp\*RuCl(cod) (10 mol%), ta. Condiciones **B**: **95** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.0 equiv), dioxano, Cp\*RuCl(cod) (10 mol%), 60°C. [b] Rendimientos aislados. [c] Se aislaron pequeñas cantidades del dieno conjugado sililado **112b** (11%). [d] Como producto mayoritario se aisló el hidroxiéster **97c** (61%). [e] Mezcla de diastereoisómeros (4:1). [f] Dioxano, 3.0 equiv de EtOOCCHN<sub>2</sub>, tubo sellado, 110°C, 24h; mezcla de diastereoisómeros (1:1). [g] Se recuperó un 40% de la sustancia de partida. [h] El producto de ciclación se aisló como mezcla de diastereoisómeros.

De los resultados obtenidos en la Tabla 3 se puede establecer que:

- La utilización de alquinos no terminales dificulta el curso de la reacción, ya que se aísla el producto de ciclación tan sólo con un 25% de rendimiento (entrada 1). También se aísla, como producto minoritario (11%) por primera vez, el dieno conjugado sililado **112b**, proveniente de una doble adición del diazocompuesto al carbeno.<sup>89</sup> La configuración de los productos de reacción fue determinada mediante experimentos NOESY (Figura 11).

<sup>89</sup> Para más detalles, ver: ref. 64.



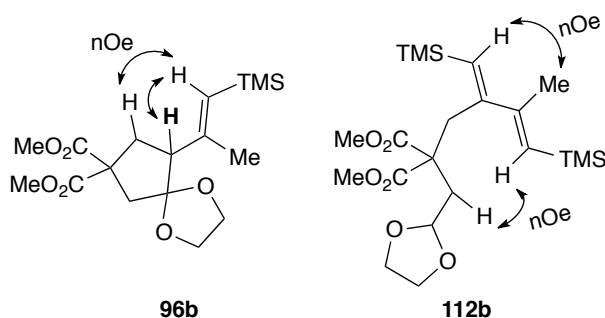


Figura 11

- El cambio de los grupos éster del centro cuaternario por un grupo acetal con mayor rigidez conformacional dio lugar a una mezcla de reacción con el mismo tipo de productos observados anteriormente para el alquinilacetal **95a**: el producto ciclado derivado de la activación [1,5]- $C_{sp^3-H}$  **96c** (20%, como mezcla de isómeros *E/Z*, 5:1) y el hidroxiléster **97c** (61%, isómero *Z*, Figura 12) (entrada 2). Todos los intentos por mejorar la selectividad de la reacción, condiciones anhidras o uso de tamices moleculares, resultaron infructuosos.

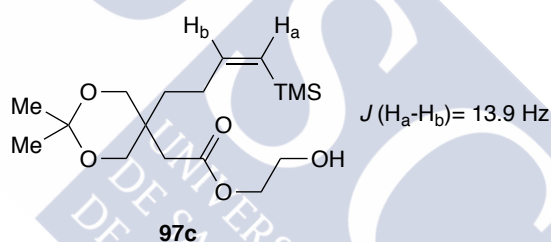
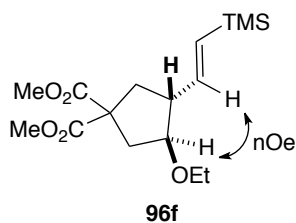


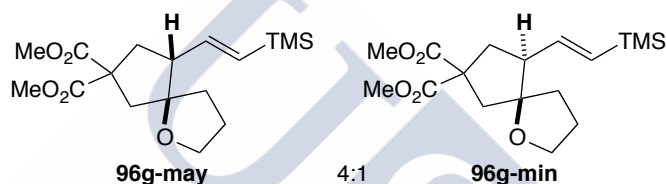
Figura 12

- El cambio del acetal cíclico por uno acíclico, como en el alquinilacetal **95d** dio lugar a una reacción más limpia, aunque menos reactiva en las condiciones **A**. Al cambiar de disolvente y temperatura (condiciones **B**) se obtuvo el producto cíclico **96d** con un 61% de rendimiento (entrada 3).
- Un aumento del impedimento estérico alrededor del grupo alquino influyó negativamente en el transcurso de la reacción. Así, para el alquinilacetal **95e**, con dos metilos en alfa al alquino, se necesitó calentar prolongadamente la reacción para aislar exclusivamente el espirocompuesto **96e** con un 40% de rendimiento (entrada 4).
- El cambio del grupo acetal (dos heteroátomos en el grupo  $C_{sp^3-H}$  activo) por éteres y carbamatos (un solo heteroátomo en el grupo  $C_{sp^3-H}$  activo) proporcionó resultados interesantes. Así, el alquiniléter lineal **95f** dio lugar mayoritariamente a un único diastereoisómero del homoaliléter cíclico **96f** con un 53% de rendimiento (entrada 5). Se observaron por RMN otros productos isómeros minoritarios que no fueron caracterizados. El producto aislado **96f** se caracterizó mediante experimentos NOESY (Figura 13).



**Figura 13**

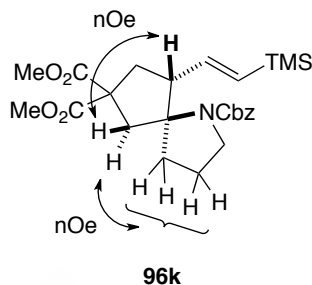
- El alquíniler cíclico **95g**, con un grupo  $C_{sp^3-H}$  conformacionalmente más rígido, reaccionó a temperaturas más bajas y en tiempos más cortos de reacción para dar una mezcla de diastereoisómeros espirocíclicos **96g** (4:1) con un rendimiento global del 79% (entrada 6). Ambos diastereoisómeros se pudieron separar mediante una columna cromatográfica y se caracterizaron mediante experimentos de NOESY (Figura 14).



**Figura 14**

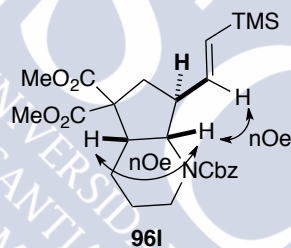
- Sin embargo, precursores de carbenos estabilizados como el diazoacetato de etilo presentó una reactividad muy baja. Así, se necesitó aumentar la temperatura hasta los 110°C y 3.0 equiv del diazocompuesto para obtener el espiro compuesto **96g'**, como una mezcla de diastereoisómeros (1:1), con un moderado 55% de rendimiento tras 24h de reacción (entrada 7).
- El aumento del tamaño del éter cíclico como en el pirano **95h**, con variación conformacional menos adecuada en el  $C_{sp^3-H}$  activado, afectó enormemente al transcurso de reacción al necesitar tiempos más largos. Se obtuvo el espiro compuesto **96h** con un 48% de rendimiento como un único diastereoisómero (entrada 8).
- También el cambio conformacional debido a la sustitución del carbono cuaternario por un oxígeno (**95i**) tuvo una importancia crucial en la transformación, ya que no se observó ningún producto de ciclación sino el dieno conjugado sililado **112i** como un único isómero con un bajo rendimiento (entrada 9).
- Los alquínileres cíclicos con  $C_{sp^3-H}$  secundarios, como el **95j** también resultaron ser muy activos en las dos condiciones de reacción (entrada 10). Se aisló el éter bicíclico **96j** como una mezcla de diastereoisómeros con moderado/buen rendimiento según las condiciones usadas.

- El cambio de heteroátomo, N vs O, en el  $C_{sp^3-H}$  activo (efecto *terc*-amínico)<sup>90</sup> favoreció el curso de la reacción. Así, el alquilcarbamato **95k** dio lugar al espiro derivado nitrogenado **96k** con muy buen rendimiento en las condiciones de reacción **A** (entrada 11). El único diastereoisómero aislado fue identificado mediante experimentos NOESY (Figura 15).



**Figura 15**

- También los alquilcarbamatos con  $C_{sp^3-H}$  secundarios resultaron ser reactivos. Así, la ciclación de **95l** dio lugar al bicyclo nitrogenado fusionado **96l** como diastereoisómero mayoritario (Figura 16) con un 61% de rendimiento (entrada 12)

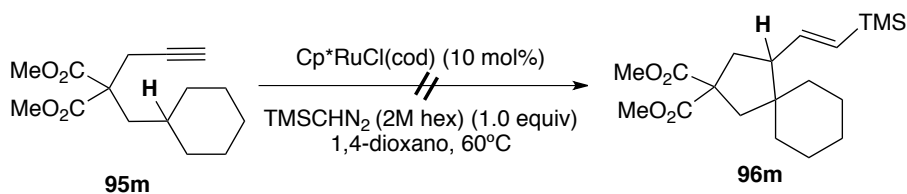


**Figura 16**

- La configuración del doble enlace de los productos de reacción provenientes de la activación  $C_{sp^3-H}$  fue siempre *E*, independientemente de la sustitución en el centro cuaternario o de las condiciones usadas.

Para poner de manifiesto la importancia que tienen los heteroátomos en el  $C_{sp^3-H}$  activo, se llevó a cabo una prueba con el alquino **95m**, que no presenta heteroátomos, en las condiciones de reacción **B** (Esquema 52). El intento resultó infructuoso, recuperándose la sustancia de partida inalterada tras varias horas de reacción.

<sup>90</sup> Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1972**, *14*, 211.

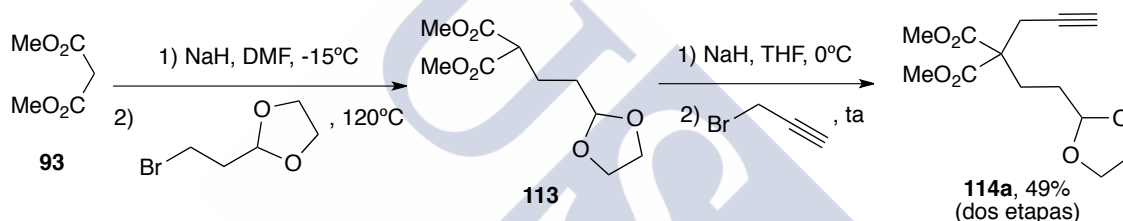


**Esquema 52**

### 2.3.2.2. Reacciones de activación [1,6]/ $C_{sp^3-H}$

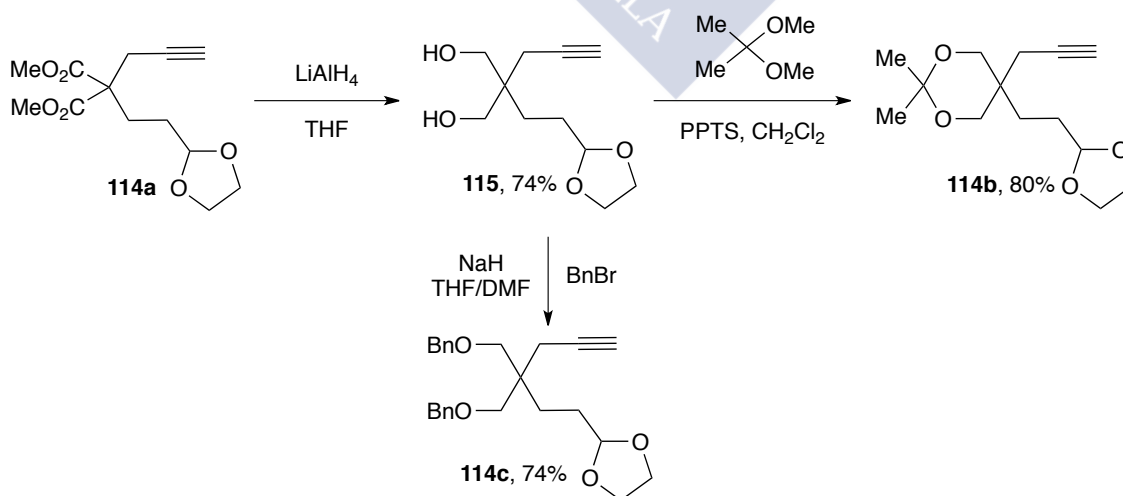
#### 2.3.2.2.1. Preparación de las sustancias de partida

El alquinilacetal **114a** se sintetizó con un moderado 49% de rendimiento global según el procedimiento habitual de alquilación secuencial del malonato de dimetilo con el 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano y el bromuro propargílico (Esquema 53).



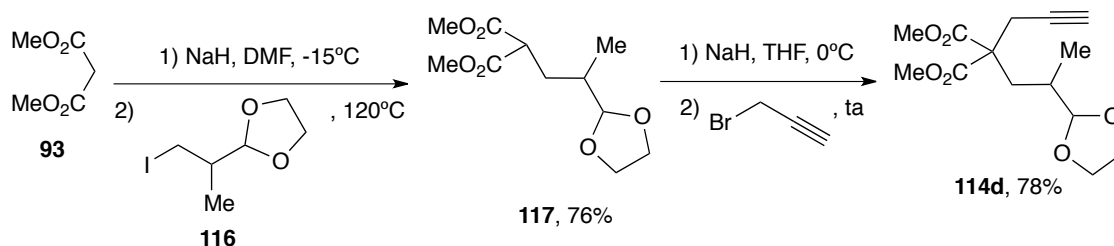
**Esquema 53**

La síntesis de los alquinilacetales **114b** y **114c** se llevó a cabo a partir del diol común **115**, preparado por reducción de los ésteres del alquinilacetal **114a**. El tratamiento de **115** con 2,2-dimetoxipropano en medio ácido o con bromuro bencílico dio lugar a los alquinilacetales **114b** y **114c**, respectivamente (Esquema 54).



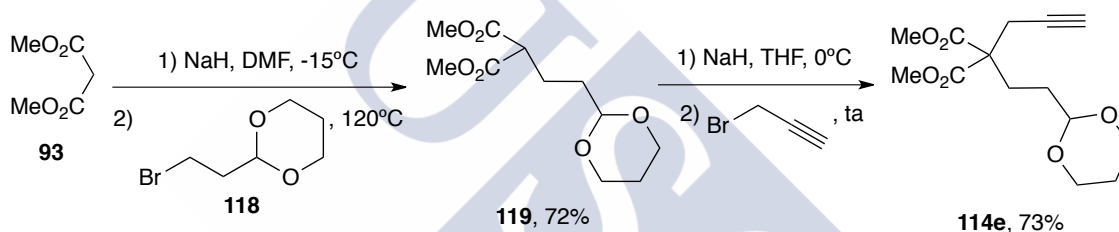
**Esquema 54**

El alquinilacetal **114d** se preparó mediante una ruta sintética similar usando el yoduro **116** descrito en bibliografía (Esquema 55).<sup>91</sup>



Esquema 55

El alquinilacetal **114e** se sintetizó con un moderado 52% de rendimiento global por alquilación secuencial del malonato de dimetilo con 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano y el bromuro propargílico (Esquema 56).



Esquema 56

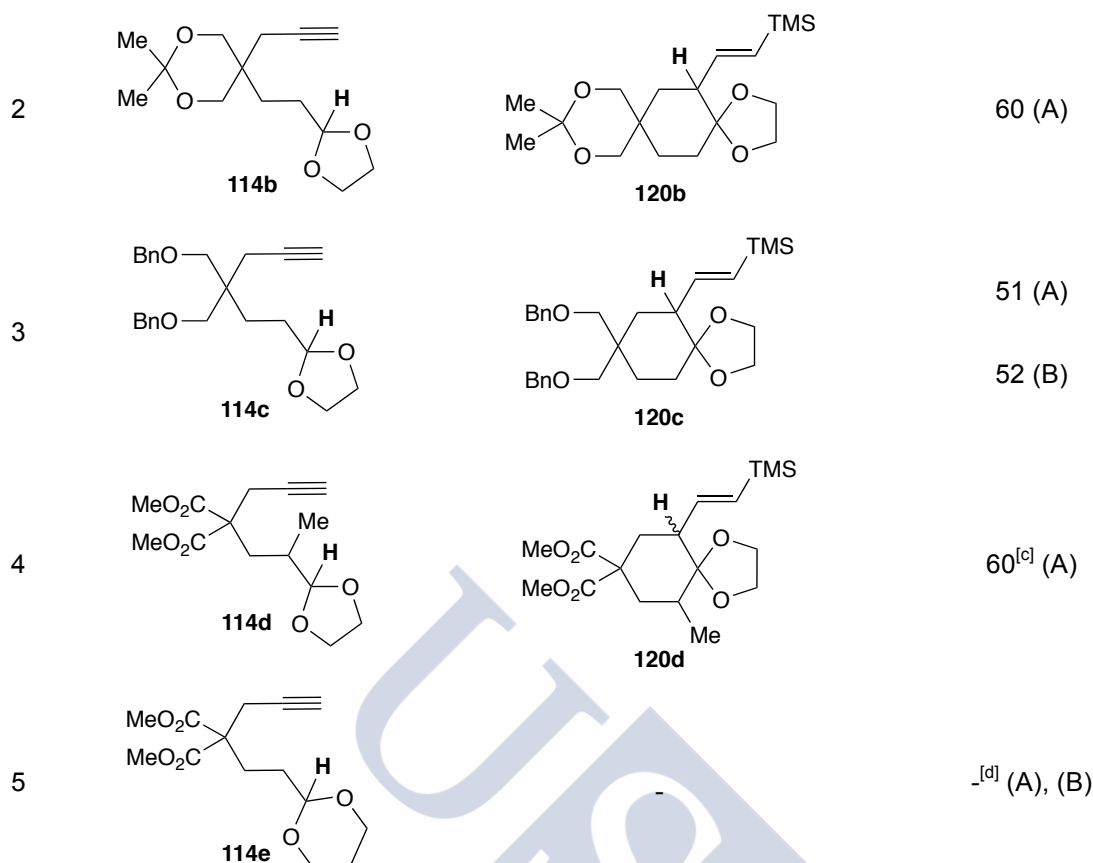
### 2.3.2.2.2. Reacciones de activación [1,6]/ $C_{sp^3-H}$ catalizadas por rutenio

Los alquinilacetales **114** se hicieron reaccionar bajo las condiciones de reacción **A** o **B** según se refleja en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Reacciones de activación [1,6]/ $C_{sp^3-H}$  en los alquinilacetales **114a-e** catalizadas por rutenio

Entrada <sup>[a]</sup>	Alquinilacetales	Producto	Rdto (%) <sup>[b]</sup>
1	<p><b>114a</b></p>	<p><b>120a</b></p>	81 (A)

<sup>91</sup> Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2582.

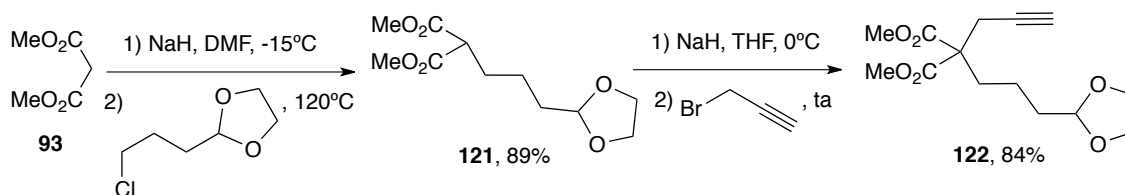


[a] Condiciones **A**: **114** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.0 equiv), Et<sub>2</sub>O, Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (10 mol%), ta. Condiciones **B**: **114** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.0 equiv), dioxano, Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (10 mol%), 60°C. [b] Rendimientos aislados. [c] Mezcla de diastereoisómeros (3:1). [d] Se recuperó el sustrato de partida inalterado.

De los resultados obtenidos en la Tabla 4 se puede establecer que:

- La configuración del doble enlace en el producto de ciclación **120** es siempre *E*, independientemente de la sustitución en el centro cuaternario o de las condiciones usadas.
- Las reacciones de ciclación por activación [1,6]-H son dependientes de la conformación adoptada entre los dos grupos reactivos debido a la sustitución en el carbono cuaternario (entradas 1-3). Al igual que en el caso de la activación [1,5]-H, los grupos ésteres en C4 proporcionaron rendimientos más altos (entrada 1 vs entradas 2, 3).
- La sustitución alquímica en alfa al enlace  $C_{sp^3-H}$  activo (**114d**) provoca un ligero descenso en el rendimiento y la aparición del producto de ciclación **120d** como una mezcla de diastereoisómeros 3:1 (entrada 4).
- Al igual que en el caso del alquililéter **95h**, la activación de enlaces  $C_{sp^3-H}$  en anillos oxigenados de seis eslabones no resulta del todo efectiva, observándose únicamente trazas del espirociclo **120e** mediante (CG-EM) (entrada 5). La mayoría de la sustancia de partida **114e** se recuperó inalterada.

Para estudiar los procesos de activación  $[1,7]-C_{sp^3-H}$  se preparó el alquiniacetato **122** según el proceso habitual de alquilación secuencial (Esquema 57).



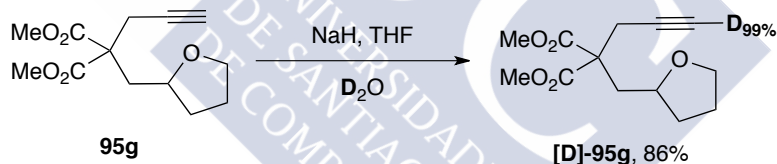
Esquema 57

Desafortunadamente, no se observó ningún proceso de activación  $[1,7]-C_{sp^3-H}$  ya que al someter el alquiniacetato **122** a las condiciones de reacción habituales (**A** o **B**) se recuperó inalterado.

### 2.3.3. Marcaje isotópico y mecanismo

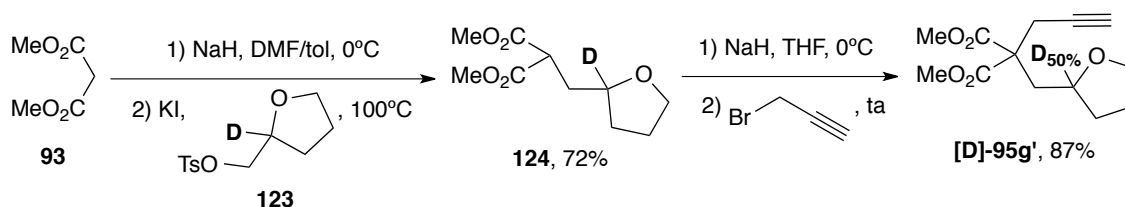
#### 2.3.3.1. Síntesis de las sustancias de partida deuteradas

Los alquiniéteres deuterados **[D]-95g** y **[D]-95g'** se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía.<sup>82</sup> El alquiniéter **[D]-95g** se sintetizó por tratamiento con NaH y atrapado del anión con  $D_2O$  (Esquema 58).



Esquema 58

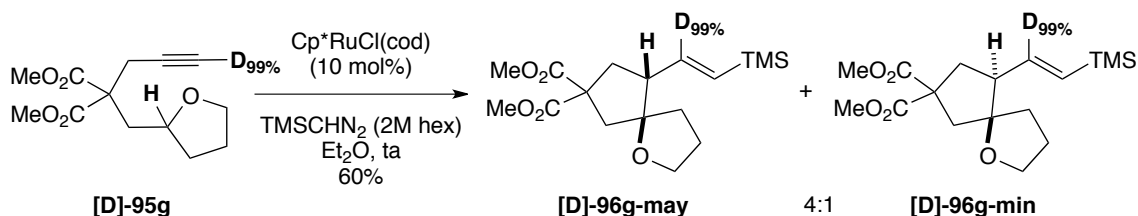
La síntesis del alquiniéter deuterado **[D]-95g'** se llevó a cabo por alquilación secuencial del malonato de dimetilo **93** con el tosilato deuterado **123** y el bromuro propargílico (Esquema 59).



Esquema 59

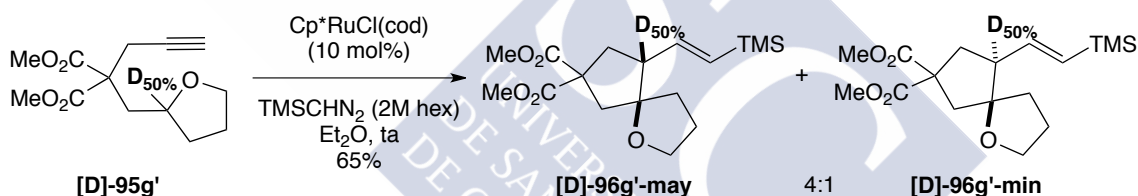
### 2.3.3.2. Estudio del mecanismo de reacción

Con el objetivo de tener más información sobre el proceso de activación  $C_{sp^3-H}$ , se realizaron una serie de experimentos con sustratos deuterados. Al someter el alquíniler **[D]-95g** a las condiciones de reacción **A** se obtuvieron los dos diastereoisómeros **[D]-96g-may** y **[D]-96g-min** con el deuterio en la posición vinílica esperada (Esquema 60).



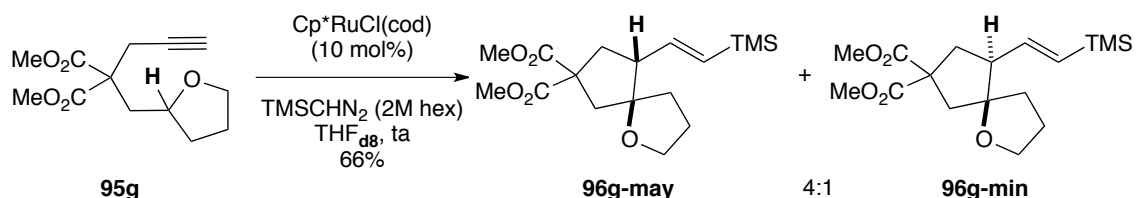
Esquema 60

Quando se sometió el alquíniler **[D]-95g'** a las condiciones de reacción **A** se obtuvo una mezcla de los dos diastereoisómeros **[D]-96g'** con incorporación de deuterio en la posición alílica. Este resultado corrobora la hipótesis mecanística basada en una transferencia de hidruro desde la posición en alfa al oxígeno hacia la alílica promovida por el heteroátomo (Esquema 61).



Esquema 61

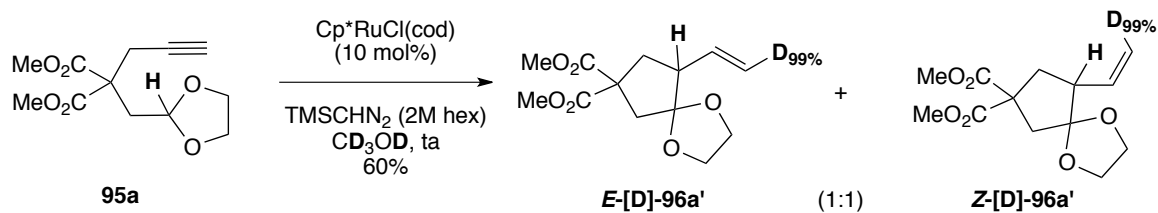
Para conocer la posible interacción del disolvente con los intermedios de reacción se realizaron dos experimentos en disolventes deuterados. En primer lugar, cuando se utilizó el THF- $d_8$  no se observó ninguna deuteración en los diastereoisómeros esperados **96g-may** y **96g-min** (Esquema 62).



Esquema 62

Quando se realizó la reacción del alquínilacetal **95a** en  $CD_3OD$  se obtuvo el espiroacetal esperado **[D]-96a'** (el deuterio se ubica en la posición vinílica terminal) como mezcla de isómeros *E/Z* (1:1) con un rendimiento moderado (Esquema 63).





Esquema 63

Este resultado podría derivarse de una reacción previa entre el diazocompuesto y el metanol generando diazometano monodeuterado. Además, si se observa detenidamente el espectro de  $^1H$ -RMN, la integral de  $H_b$  (5.06 y 5.12 ppm), correspondiente a los isómeros *Z* y *E*, integra por 0.8H, mientras que la señal de  $H_a$  (5.77 ppm), correspondiente a los isómeros *Z* y *E*, integra por 1.0H, lo que sugiere la existencia de trazas de diazometano dideuterado (Figura 17).

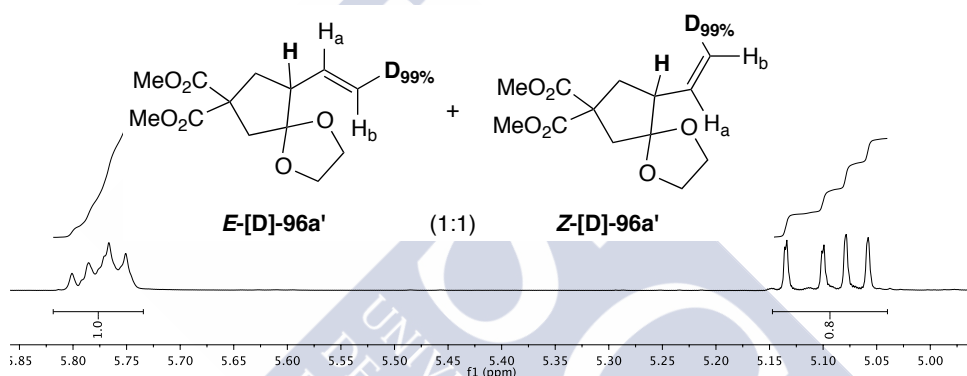
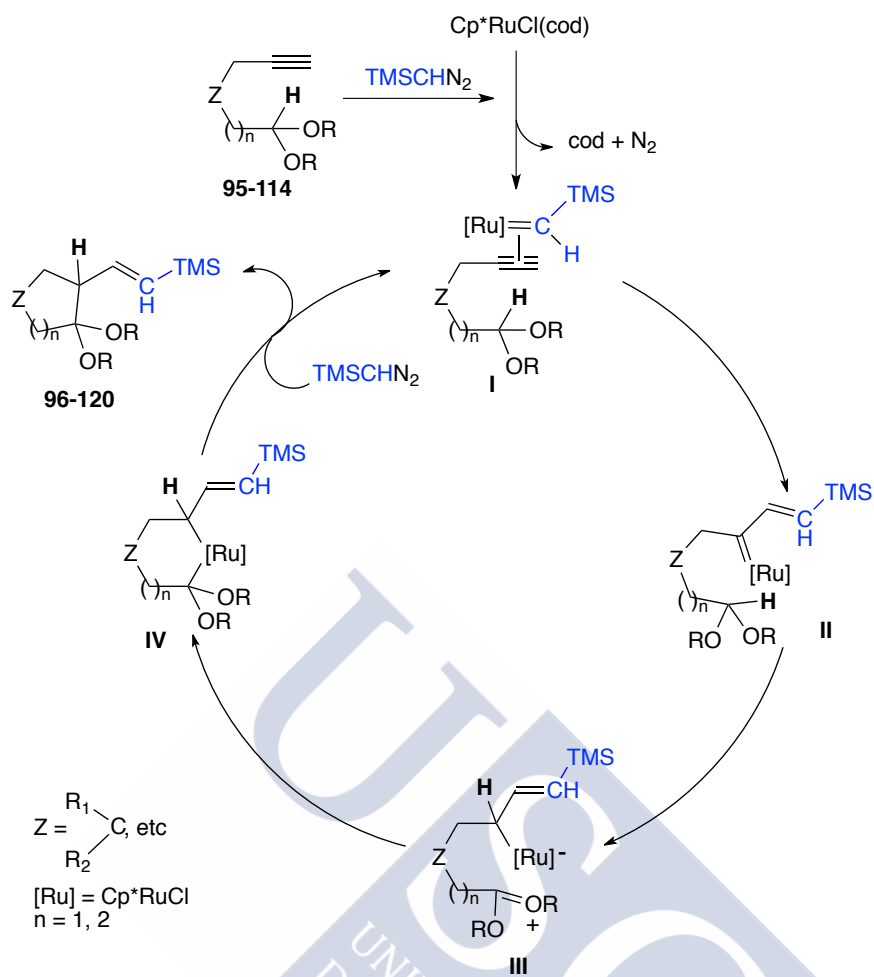


Figura 17

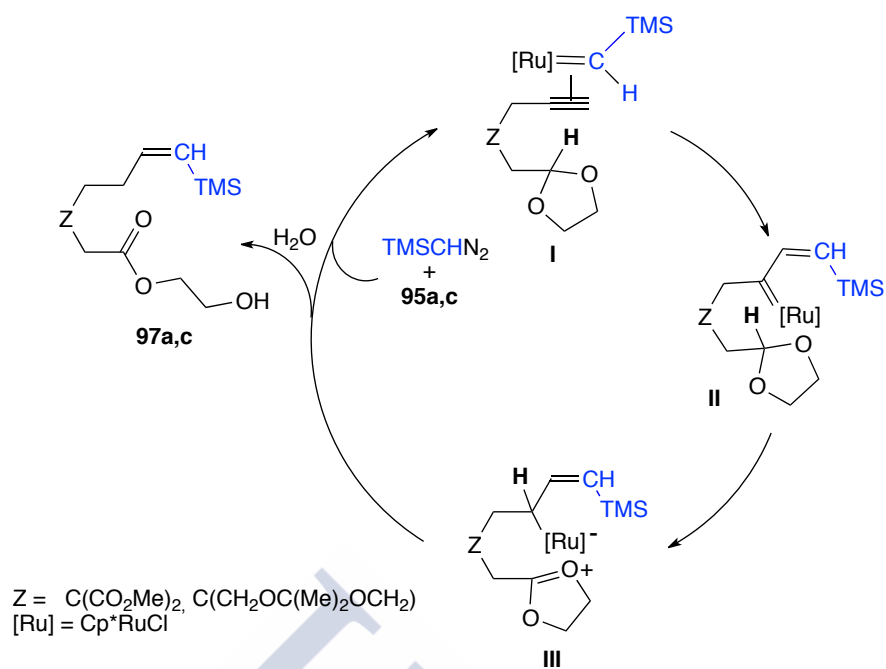
Con todos estos datos, no se puede descartar totalmente una interacción entre el metanol y el grupo trimetilsililo en algún intermedio de la reacción.

Teniendo en cuenta todos los precedentes y nuestros resultados de marcaje isotópico, se planteó la hipótesis mecanística para el ciclo catalítico representada en el Esquema 64. Inicialmente la especie carbénica **I** se genera por pérdida del ligando *cod* en presencia de  $TMSCHN_2$  y coordinación del alquino. Tras formación del metalaciclobuteno por cicloadición [2+2] y posterior apertura del ciclo se genera la especie vinilcarbénica de rutenio **II**. A continuación, el carbeno de rutenio electrofílico podría inducir una migración [1,5]-H o [1,6]-H para formar un ión oxonio transitorio **III**, que se acopla con el rutenio nucleofílico para generar el metalacilo **IV**. Finalmente, la eliminación reductora genera los espiro compuestos **96-120** con recuperación de la especie catalítica en presencia de  $TMSCHN_2$ . Aunque no se conoce con detalle el papel del disolvente en el transcurso de la reacción, podría facilitar la estabilidad de alguna de las especies metálicas intermedias.



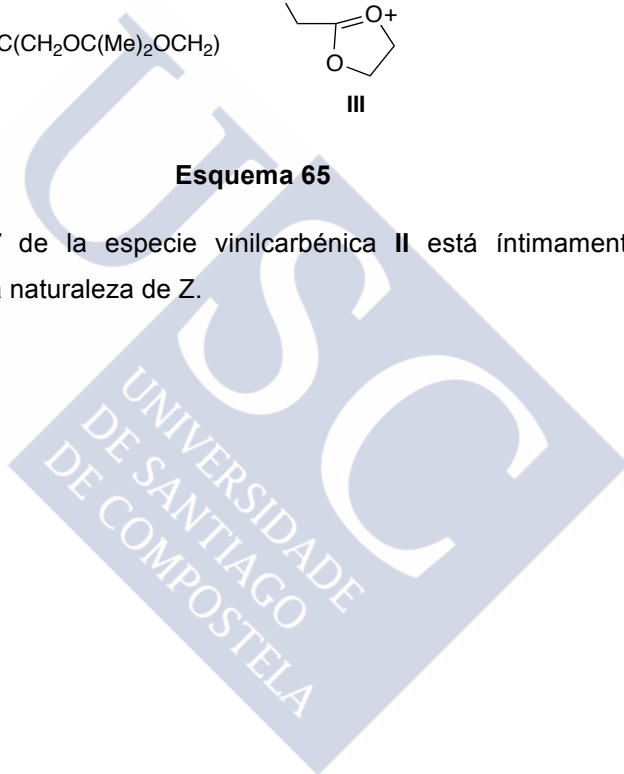
Esquema 64

La formación de los hidroxiésteres **97a** y **97c** como productos mayoritarios durante la ciclación de los dioxolanos **95a** y **95c** podría deberse a la hidrólisis de la especie zwitteriónica **III** (Esquema 65).



**Esquema 65**

La configuración  $E,Z$  de la especie vinilcarbénica **II** está íntimamente asociada a la conformación derivada de la naturaleza de  $Z$ .



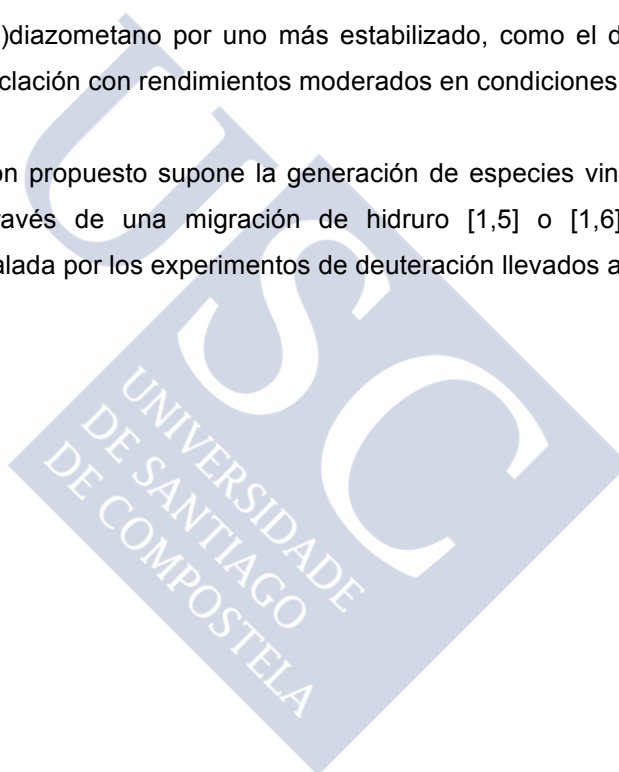
## 2.4. Conclusiones

Se ha descrito una nueva reacción catalizada por  $Cp^*RuCl(cod)$  entre alquinos funcionalizados y diazoalcanos para dar bicíclicos espiránicos o fusionados de 5 y 6 miembros. La reacción supondría un proceso en cascada con transferencia [1,5] y [1,6]-H y posterior ciclación mediante la formación previa de especies vinilcarbénicas de rutenio. La reacción transcurre en condiciones suaves y rendimientos que oscilan entre moderados y buenos, siendo la configuración del doble enlace de los productos aislados mayoritariamente *E*.

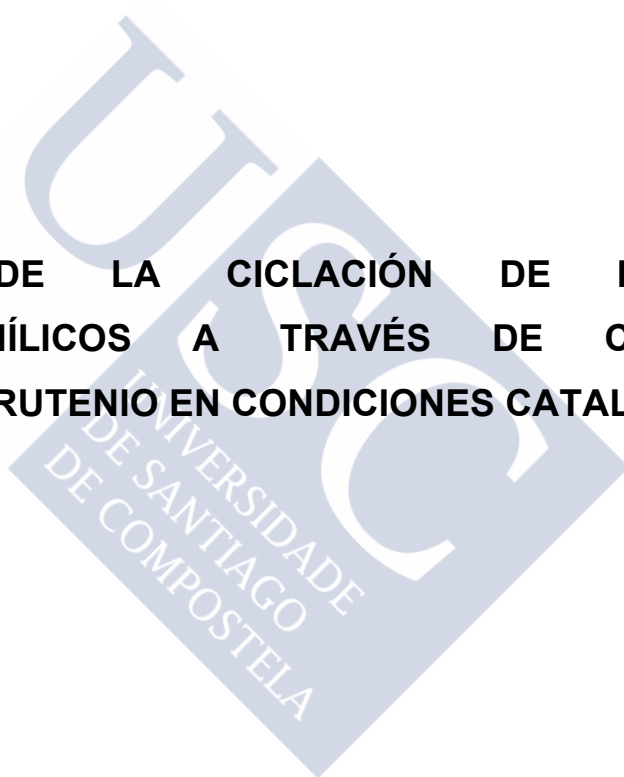
Los disolventes polares apróticos de tipo éter son los más apropiados para la reacción. Los disolventes polares próticos como el metanol dan lugar a productos desililados.

El cambio del (trimetilsilil)diazometano por uno más estabilizado, como el diazoacetato de etilo, dio lugar al producto de ciclación con rendimientos moderados en condiciones más drásticas.

El mecanismo de reacción propuesto supone la generación de especies vinilcarbénicas de rutenio que evolucionan a través de una migración de hidruro [1,5] o [1,6]. La hipótesis mecanística propuesta está avalada por los experimentos de deuteración llevados a cabo.



**3. ESTUDIO DE LA CICLACIÓN DE DERIVADOS  
ALQUINILCARBONÍLICOS A TRAVÉS DE COMPLEJOS  
CARBÉNICOS DE RUTENIO EN CONDICIONES CATALÍTICAS**





### 3.1. Formación de 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas

#### 3.1.1. Importancia de los 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas

Los piranos, heterociclos oxigenados de seis miembros son estructuras que se encuentran presentes en un gran número de productos naturales y moléculas biológicamente activas (Figura 18).<sup>92</sup>

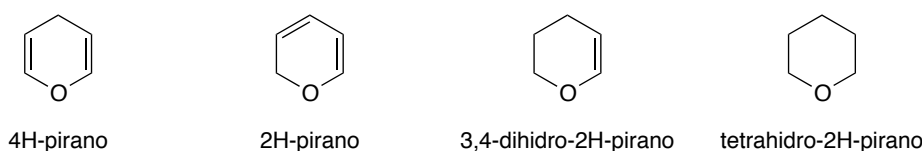


Figura 18

Sus derivados parcialmente hidrogenados (*3,4-dihidropiranos*)<sup>93</sup> son precursores interesantes de *tetrahidropiranos*<sup>94</sup> y *glicales*,<sup>95</sup> que son muy utilizados en química de carbohidratos.<sup>96</sup> Algunos compuestos tetrahidropiránicos presentan un gran potencial anticancerígeno, como las tubulexinas,<sup>97</sup> o tienen gran actividad antibiótica y antifúngica, como la (+/-)-centrolobina (Figura 19).<sup>98</sup>

<sup>92</sup> Fravel, B. W. *Pyrans and their Benzo Derivatives: Applications in Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 7, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; V. Scriven, E. F.; Taylor, R. J. K. (Eds); Elsevier, 2008, p. 701.

<sup>93</sup> Larrosa, I.; Romea, P.; Urpi, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683.

<sup>94</sup> Para una recopilación, ver: Clarke, P. (Ed.); *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4949.

<sup>95</sup> (a) Seeberger, P. H.; Bilodeau, M. T.; Danishefsky, S. J. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 75. (b) Ramesh, N. G.; Balasubramanian, K. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4477. (c) Schmidt, R. R.; Vankar, Y. D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1059. (d) Smoot, J. T.; Demchenko, A. V. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2009**, *62*, 161. (e) Boltje, T. J.; Buskas, T.; Boons, G.-J. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 611.

<sup>96</sup> (a) Sears, P.; Wong, C.-H. *Science* **2001**, *291*, 2344. (b) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576. (c) Yu, B.; Wang, L.-X.; Danishefsky, S.; Crich, D. *Carbohydrate Synthesis towards Glycobiology*, Ding, K.; Dai L.-X. (Eds); Wiley-VCH, 2012.

<sup>97</sup> Voigt, T.; Gerding-Reimers, C.; Ngoc Tran, T. T.; Bergmann, S.; Lachance, H.; Schölermann, B.; Brockmeyer, A.; Janning, P.; Ziegler, S.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 410.

<sup>98</sup> Chan, K.-P.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4491.

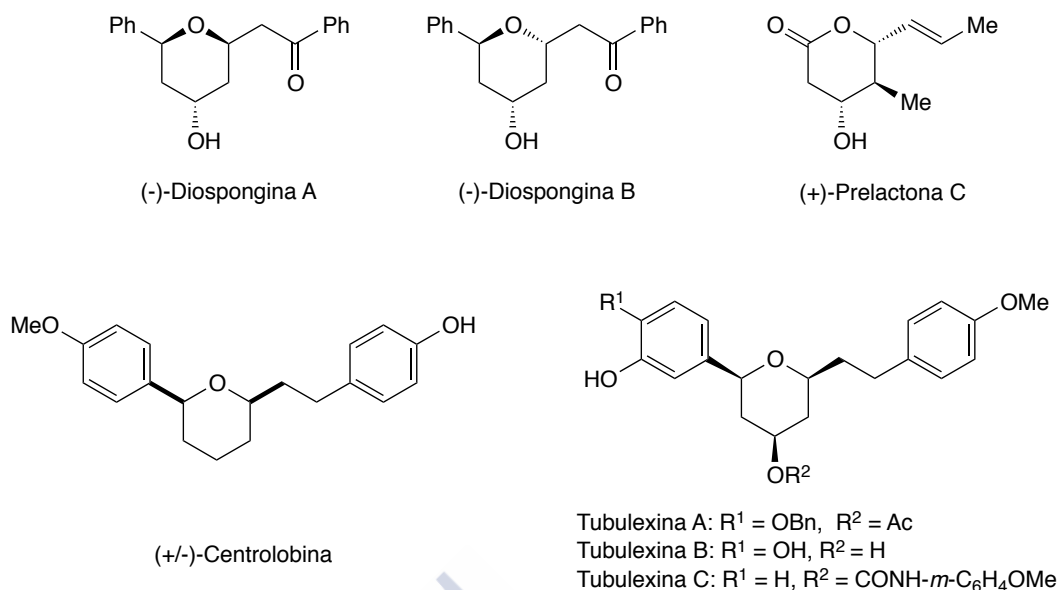


Figura 19

Por otro lado, las morfolinás bicíclicas, como las oxabispidinas,<sup>99</sup> han mostrado un amplio abanico de propiedades biológicas que han llamado la atención de la industria farmacéutica (Figura 20). De hecho, han sido patentadas como moléculas con gran potencial terapéutico, incluyendo usos como agentes retardantes en el tratamiento de la arritmia (Astrazeneca),<sup>100</sup> inhibidores de la mTOR y PI3 kinasa (Wyeth)<sup>101</sup> e inhibidores del factor Xa (GlaxoSmithKline).<sup>102</sup> Algunas variantes estructurales de estas morfolinás bicíclicas también despiertan gran interés en la industria farmacéutica, como los esqueletos 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano. En los últimos años son múltiples las aproximaciones sintéticas<sup>103</sup> realizadas a este tipo de estructuras potencialmente muy atractivas para la industria farmacéutica. Alguna de las aproximaciones sintéticas más

<sup>99</sup> Brice, H.; Gill, D. M.; Goldie, L.; Keegan, P. S.; Kerr, W. J.; Svensson, P. H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4836.

<sup>100</sup> Bjoere, A.; Cladingboel, D.; Ensor, G.; Herring, A.; Kajanus, J.; Lundqvist, R.; Olsson, C.; Sigfridsson, C.-G.; Strandlund, G. *PCT Int. Appl.* **2006**, Aplicación: WO 2006-SE688 20060612.

<sup>101</sup> Zask, A.; Kaplan, J. A.; Verheijen, J. C.; Curran, K. J.; Richard, D. J.; Ayrál-Kaloustian, S. *U.S. Pat. Appl. Publ.* **2009**, Aplicación: US 2008-251712 20081015.

<sup>102</sup> Chan, C.; Hamblin, J. N.; Kelly, H. A.; King, N. P.; Mason, A. M.; Patel, V. K.; Senger, S.; Shah, G. P.; Watson, N. S.; Weston, H. E.; Whitworth, C.; Young, R. J. *PCT Int. Appl.* **2002**, Aplicación: WO 2002-GB2586 20020606.

<sup>103</sup> (a) Kilonda, A.; Dequeker, E.; Comperoué, F.; Delbeke, P.; Toppet, S.; Hoomaert, G. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 849. (b) Long, D. D.; Hungerford, N. L.; Smith, M. D.; Brittain, D. E. A.; Marquess, D. G.; Claridge, T. D. W.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2195. (c) Timmer, M. S. M.; Risseeuw, M. D. P.; Verdoes, M.; Filippov, D. V.; Plaisier, J. R.; van der Marel, G. A.; Overkleef, H. S.; van Boom, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 177. (d) Sayago, F. J.; Fuentes, J.; Angulo, M.; Gasch, C.; Ángeles Pradera, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4695. (e) Chen, Z.; Venkatesan, A. M.; Dos Santos, O.; Delos Santos, E.; Dehnhardt, C. M.; Ayrál-Kaloustian, S.; Ashcroft, J.; McDonald, L. A.; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1643. (f) Xiao, H.-Y.; Balog, A.; Attar, R. M.; Fairfax, D.; Fleming, L. B.; Holst, C. L.; Martin, G. S.; Rossiter, L. M.; Chen, J.; Cvjic, M.-E.; Dell-John, J.; Geng, J.; Gottardis, M. M.; Han, W.-C.; Nation, A.; Obermeier, M.; Rizzo, C. A.; Schweizer, L.; Spires, T.; Shan, W.; Gavai, A.; Salvati, M. E.; Vite, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4491. (g) Brawn, R. A.; Guimarães, C. R. W.; McClure, K. F.; Liras, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4802.



recientes y flexibles utiliza como intermedios clave derivados de la 2-vinil-3,4-dihidro-1,4-oxazina,<sup>104</sup> un tipo de estructura aza-3,4-dihidropiránica de gran valía sintética.<sup>105</sup>

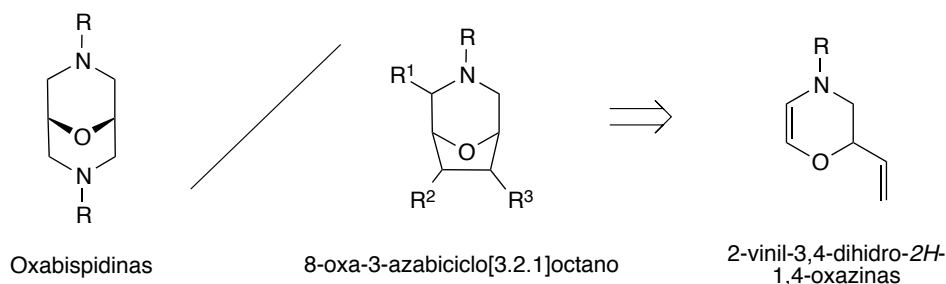


Figura 20

### 3.1.2. Aproximaciones sintéticas a 3,4-dihidropiranos

Han sido muchas las aproximaciones sintéticas que se han realizado a lo largo de los años para la obtención de 3,4-dihidropiranos. Algunas de ellas permiten obtener los piranos con elevadas diastereo- y enantioselectividades, destacando las siguientes:

- Reacciones hetero Diels-Alder (HDA)
- Reacciones de metátesis de cierre de anillo
- Reacciones tándem Michael/hemiacetalización
- *Endo* cicloisomerización de alquinoles
- Arilación/ciclación de alquinoles

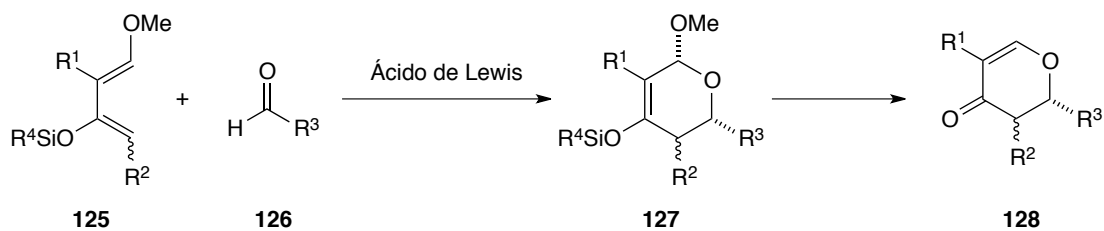
#### 3.1.2.1. Reacciones hetero Diels-Alder

Entre los años 70 y 80, el grupo de Danishefsky<sup>106</sup> desarrolló una metodología altamente eficaz para la síntesis de dihidropiranos y dihidropiranonas mediante el ensamblaje de sililoxidienos y aldehídos, a través de una cicloadición [4+2] catalizada por ácidos de Lewis (Esquema 66).

<sup>104</sup> Bogacki, R.; Gill, D. M.; Kerr, W. J.; Lamont, S.; Parkinson, J. A.; Paterson, L. C. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8931.

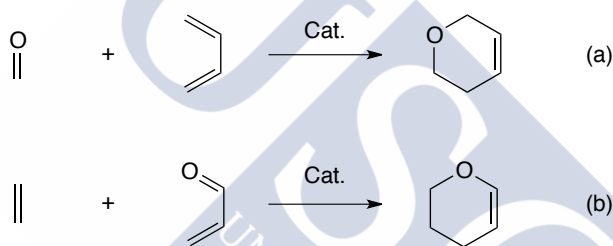
<sup>105</sup> Kitabayashi, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2862.

<sup>106</sup> (a) Danishefsky, S. J.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807. (b) Danishefsky, S. J.; Kerwin, J. F.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 358. (c) Danishefsky, S. J.; Larson, E. R.; Askin, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6457. (d) Larson, E. R.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6458. (e) Danishefsky, S. J.; Larson, E.; Askin, D.; Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1246.



Esquema 66

La reacción hetero Diels-Alder (HDA) ha sido muy estudiada por diversos grupos de investigación,<sup>107</sup> siendo ampliamente utilizada en síntesis orgánica al transcurrir con un gran estereocontrol.<sup>108</sup> Existen dos tipos de reacciones HDA fundamentales: (a) entre dienos y aldehídos o cetonas, que transcurren vía una demanda electrónica normal,<sup>109</sup> y (b) entre heterodienos (aldehídos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas) y alquenos con elevada densidad electrónica, que transcurren a través de una demanda electrónica inversa.<sup>110</sup> En ambos casos, los grupos carbonilo son los puntos de anclaje del catalizador (Esquema 67).



Esquema 67

### 3.1.2.2. Metátesis de cierre de anillo

La formación de sistemas cíclicos a través de una reacción de metátesis es una aproximación sintética ampliamente utilizada.<sup>111</sup> Así, se han preparado de forma eficiente de 3,4-

<sup>107</sup> (a) Danishefsky, S. J.; Deninno, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 15. (b) Tietze, L. F.; Ketschau, G. *Stereoselective Heterocyclic Synthesis I (Topics in Current Chemistry)*, Vol. 189, Metz, I. P. (Ed); Springer: Berlin, 1997, p. 1. (c) Jørgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. (Eds); Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; p. 151. (d) Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Fidanze, S. *Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part B*, Vol. 60, Palmer, D. C. (Ed); Wiley-VCH: New York, 2004; p. 529. (e) Seayad, J.; List, B. *Multicomponent Reactions*, Zhu, J.; Bienaymé, H. (Eds); Wiley-VCH: New York, 2005; p. 277. (f) Maruoka, K. *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd Ed.*; Ojima, I. (Ed); Wiley-VCH: New York, 2005; p. 467. (g) Gasperi, T.; Punzi, P.; Migliorini, A.; Tofani, D. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2098.

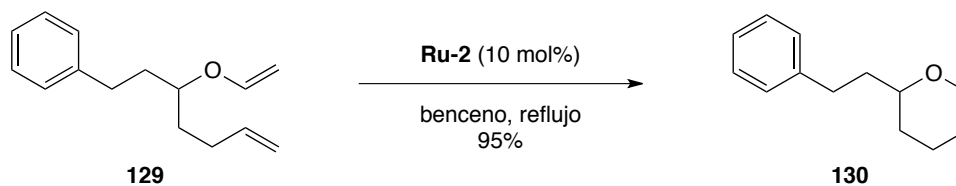
<sup>108</sup> (a) Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press: London, 1987. (b) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974. (c) Himanen, J. A.; Pihko, P. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3765.

<sup>109</sup> Fujiwara, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5512.

<sup>110</sup> (a) Tietze, L. F.; Saling, P. *Synlett* **1992**, 281. (b) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558. (c) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635. (d) Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2093. (e) Lv, J.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9786.

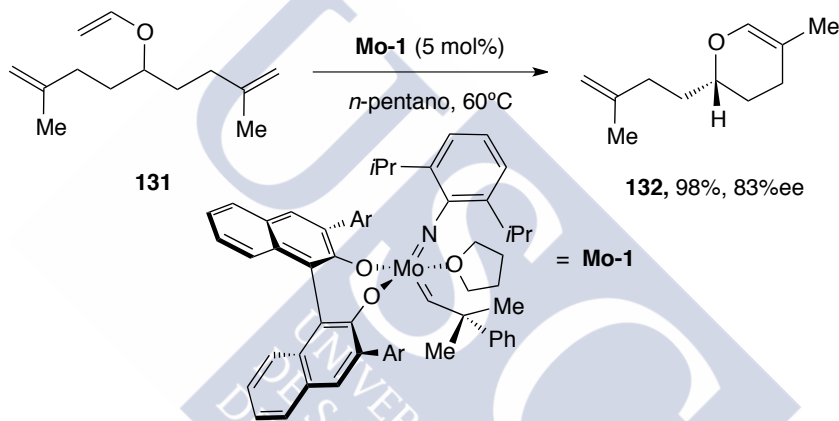
<sup>111</sup> (a) Clark, J.; Hamelin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 372. (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.

dihidropiranos a partir de vinil éteres (utilizando la reacción de metátesis con catalizadores de Grubbs) (Esquema 68).<sup>112</sup>



**Esquema 68**

Una extensión elegante desarrollada por el grupo de Hoveyda, la síntesis de 3,4-dihidropiranos asimétricos, requirió el uso de catalizadores quirales de molibdeno en una metátesis asimétrica de cierre de anillo (Esquema 69).<sup>113</sup>



**Esquema 69**

### 3.1.2.3. Reacción tándem Michael/hemiacetalización

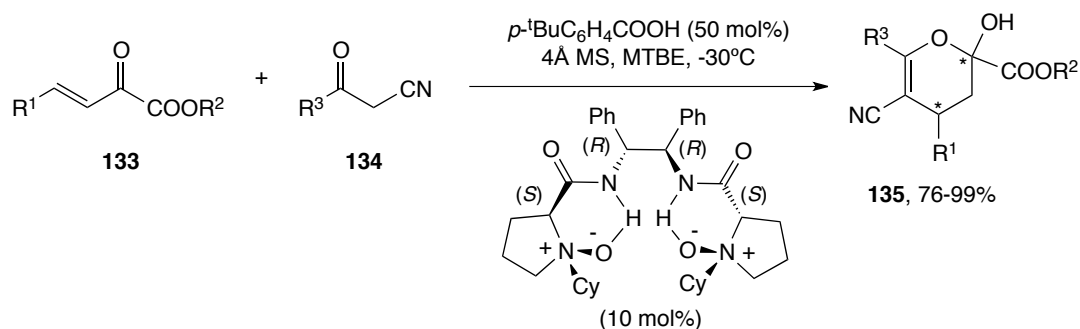
La reacción en tándem Michael/hemiacetalización entre nucleófilos estabilizados y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas activadas también es otro método eficiente para la síntesis de 3,4-dihidropiranos quirales. Inicialmente esta metodología fue desarrollada con organocatalizadores como la tiourea o la cincona<sup>114</sup> pero, recientemente el grupo de Feng empleó de forma exitosa como organocatalizador un *N,N'*-dióxido derivado de prolina (Esquema 70).<sup>115</sup>

<sup>112</sup> Sturino, C. F.; Wong, J. C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9623.

<sup>113</sup> Lee, A.-L.; Malcolmson, S. J.; Puglisi, A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5153.

<sup>114</sup> (a) Zhao, S.-L.; Zheng, C.-W.; Wang, H.-F.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2811. (b) Yao, W.; Pan, L.; Wu, Y.; Ma, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2422.

<sup>115</sup> Feng, J.; Fu, X.; Chen, Z.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2640.



Esquema 70

### 3.1.2.4. Endo cicloisomerización de alquinoles

Los vinilidenos metálicos poseen el átomo de carbono carbénico electrofílico ( $C_\alpha$ ) que es susceptible de sufrir adiciones nucleófilas en procesos catalíticos (Figura 21).

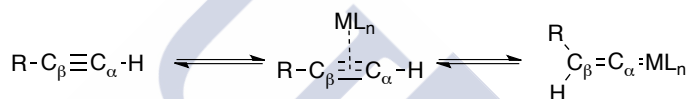


Figura 21

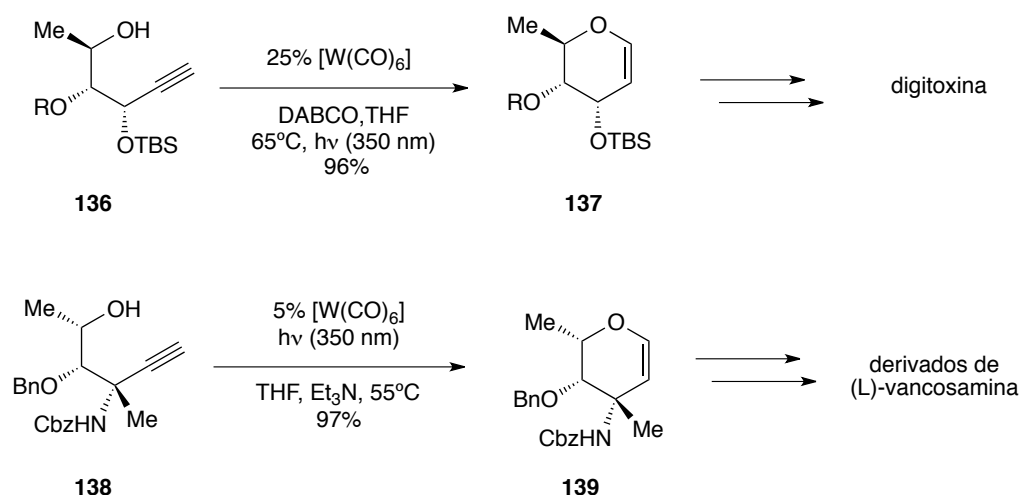
En los años 90, el grupo de McDonald descubrió que los alcoholes homo- y bis-homopropargílicos pueden transformarse mediante una cicloisomerización intramolecular en 2,3-dihidrofuranos y 3,4-dihidropiranos utilizando complejos de molibdeno y wolframio.<sup>116</sup> La optimización del proceso se desarrolló en dos etapas (rendimientos bajos del 40-45% para las dos etapas), para posteriormente hacerla subestequiométrica y catalítica, con un buen número de aplicaciones sintéticas en el campo de los nucleósidos (Esquema 71).<sup>117</sup> Además de los complejos de molibdeno y wolframio, esta transformación catalítica ha sido llevada a cabo utilizando complejos de rodio<sup>118</sup> y rutenio.<sup>119</sup>

<sup>116</sup> (a) McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11061.

<sup>117</sup> (a) McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4246. (b) McDonald, F. E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3103. (c) McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Díaz, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304. (d) McDonald, F. E.; Reddy, K. S. *J. Organom. Chem.* **2001**, *617-618*, 444. (e) McDonald, F. E.; Reddy, K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3653. (f) Cutchins, W. W.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 749. (g) Davidson, M. H.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1601.

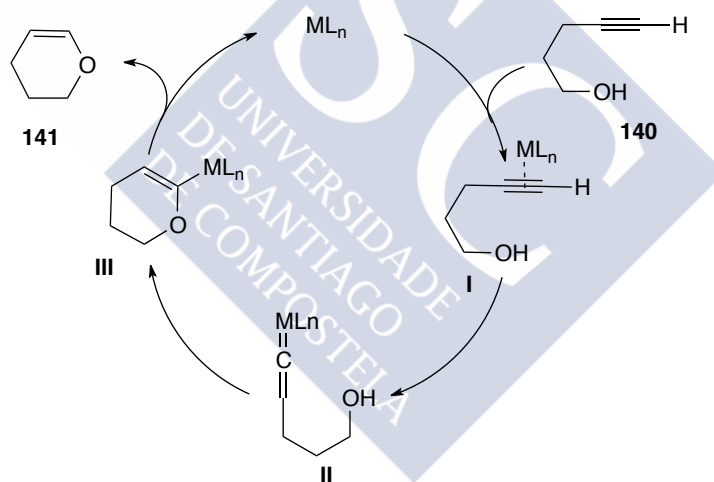
<sup>118</sup> Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7482.

<sup>119</sup> (a) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2528. (b) Varela-Fernández, A.; González-Rodríguez, C.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350. (c) Liu, P. N.; Su, F. H.; Wen, T. Bin; Sung, H. H.-Y.; Williams, I. D.; Jia, G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7889.



Esquema 71

El mecanismo general de estas cicloisomerizaciones de alquinoles supone la coordinación del metal con el alquino con formación del intermedio vinilideno **II** seguido de la adición nucleófila del grupo hidroxilo al  $\text{C}_\alpha$  para formar la especie metálica vinílica **III**. La protonólisis final libera el enoléter cíclico **141** con recuperación de la especie catalítica (Esquema 72).

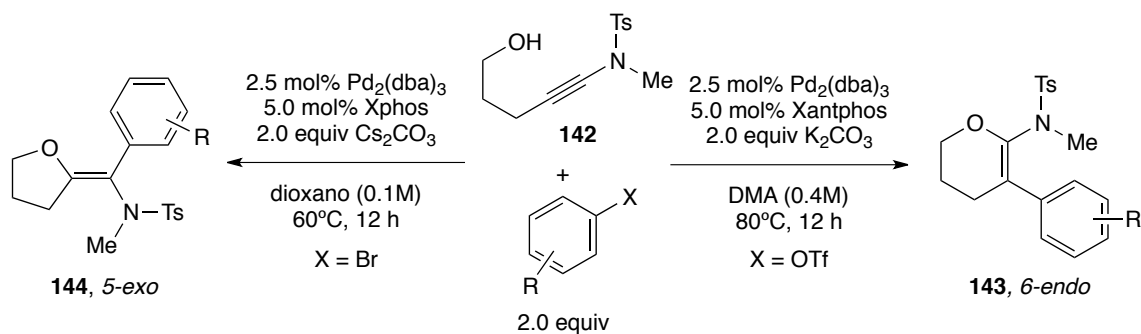


Esquema 72

### 3.1.2.5. Arilación/ciclación de inamidoles (alquinoles funcionalizados)

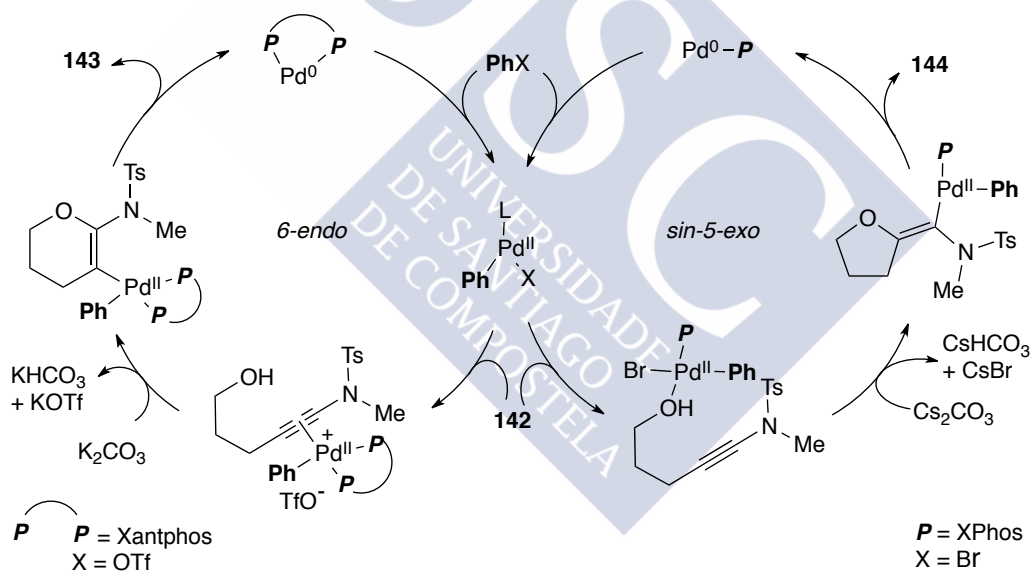
Recientemente, el grupo de Osuka ha descrito la reacción de ciclación catalizada por paladio de inamidoles de manera controlada y regioselectiva para obtener los productos cíclicos 5-*exo* o 6-*endo*.<sup>120</sup> De esta manera pudo sintetizar una gran variedad de 3,4-dihidropiranos disustituídos con buenos rendimientos (Esquema 73).

<sup>120</sup> Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6255.



Esquema 73

Para elaborar un mecanismo plausible llevaron a cabo experimentos de RMN, llegando a la conclusión de que los primeros aductos formados serían [ArPdBr(Xphos)] con afinidad por el grupo hidroxilo, y [ArPd(Xantphos)]<sup>+</sup>OTf<sup>-</sup>, con más afinidad por la inamida (Esquema 74). Este último está preparado para la ciclación 6-*endo* al estar el triple enlace con carga positiva en la posición alfa. Por otro lado, la coordinación de [ArPdBr(XPhos)] con el grupo hidroxilo podría facilitar la formación de un alcóxido en presencia de la base y la posterior inserción *sin* con respecto al enlace oxígeno-paladio.



Esquema 74

### 3.1.3. Aproximaciones sintéticas a 3,4-dihidro-1,4-oxazinas

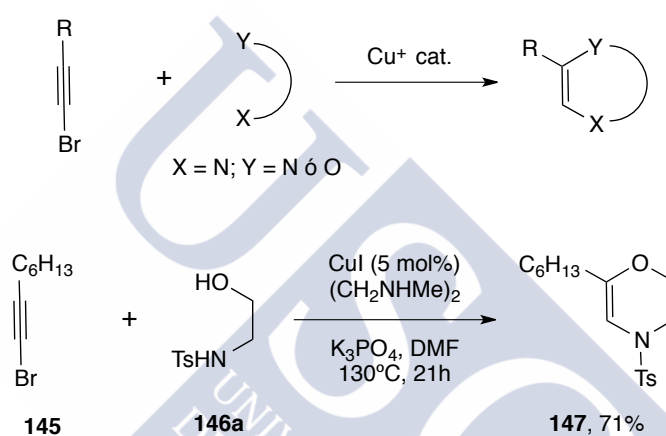
La síntesis de anillos heterocíclicos que contienen átomos de oxígeno y nitrógeno es muy relevante ya que dichas unidades estructurales son frecuentes en numerosos compuestos bioactivos.<sup>121</sup> Algunas de las metodologías empleadas para la síntesis de 3,4-dihidro-1,4-oxazinas requieren:

<sup>121</sup> (a) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897. (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 75.

- Doble adición nucleófila a 1-halo-1-alquinos
- Alcoxilación de 3-aza-5-alquenoles
- Cicloisomerización de oxoalquinos
- Ciclación exo de alquinoles

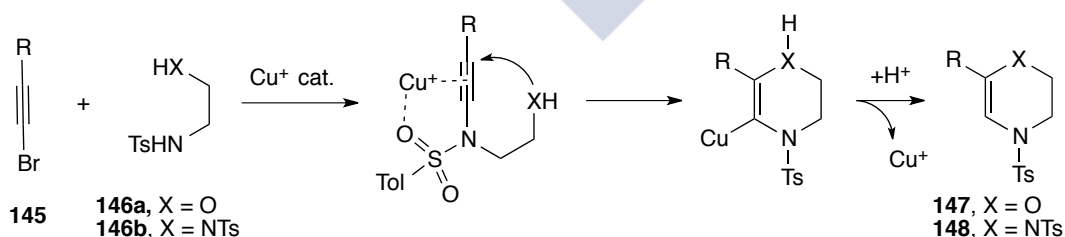
### 3.1.3.1. Doble adición nucleófila a 1-halo-1-alquinos

Aunque esta metodología fue principalmente usada para la síntesis de 1,4-diaza-2-cicloalquenos a partir de una doble aminación de haloacetilenos catalizada por cobre, lo cierto es que también se pueden preparar compuestos en los cuales uno de los heteroátomos es un átomo de oxígeno, aunque requiere condiciones más drásticas y tiempos más largos de reacción (Esquema 75).<sup>122</sup>



Esquema 75

El mecanismo propuesto para esta transformación catalizada por Cu(I) supone una primera alquilación de la sulfonamida **146** con el haloalquino **145** seguida de una segunda adición a la inamida de manera *6-endo* para dar lugar a la dihidrooxazina **147** (Esquema 76).

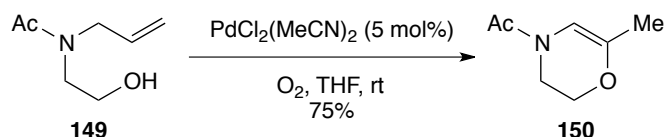


Esquema 76

<sup>122</sup> Fukudome, Y.; Naito, H.; Hata, T.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1820.

## 3.1.3.2. Alcoxilación de 3-aza-5-alquenoles

Las ciclaciones oxidantes catalizadas por paladio han adquirido gran relevancia en la síntesis de heterociclos debido a su versatilidad y bajo impacto ambiental.<sup>123</sup> Así, se ha descrito recientemente la formación de dihidrooxazinas mediante una ciclación aeróbica oxidante de 3-aza-5-alquenoles catalizada por paladio (Esquema 77).<sup>124</sup>



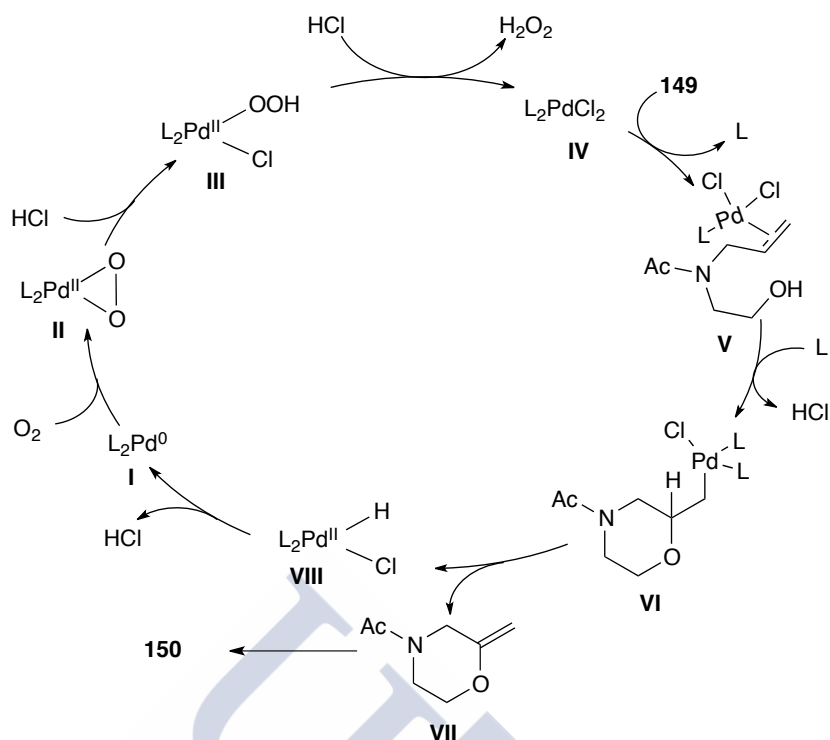
Esquema 77

Tras la formación de la especie catalítica de paladio activa, el mecanismo propuesto comienza con el ataque nucleófilo intramolecular 6-exo del hidroxilo al alqueno coordinado al Pd en la especie **V** para dar el complejo  $\sigma$ -alquilapaladio **VI**. Este evoluciona por  $\beta$ -eliminación al compuesto *exo* metilénico **VII** que isomeriza a la 1,4-oxazina final **150**. La especie de hidruro de paladio **VIII** generada elimina HCl para dar la especie de Pd(0) **I**. La oxigenación genera el complejo peroxo **II**, susceptible de protonación y apertura, para dar el hidroperóxido **III**. Una segunda protonación genera nuevamente la especie activa **IV** (Esquema 78).

<sup>123</sup> (a) Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066. (b) Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707. (c) Lu, Y.; Wang, D.-H.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5916.

<sup>124</sup> Broggini, G.; Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Fasana, A.; Zecchi, G. *Synlett* **2011**, 227.

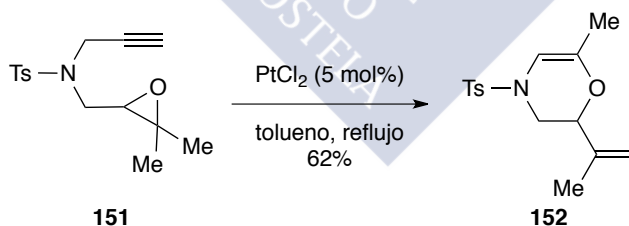




Esquema 78

### 3.1.3.3. Cicloisomerización de oxoalquinos

Los complejos de Pt, Au o Pd pueden actuar como ácidos de Lewis suaves en la activación de alquinos generando centros electrofílicos.<sup>125</sup> En el grupo de Fang se descubrió la ciclación catalizada por platino del derivado alquinílico **151** a la vinil dihidrooxazina **152**, en el que el grupo epóxido actúa como nucleófilo (Esquema 79).<sup>126</sup>

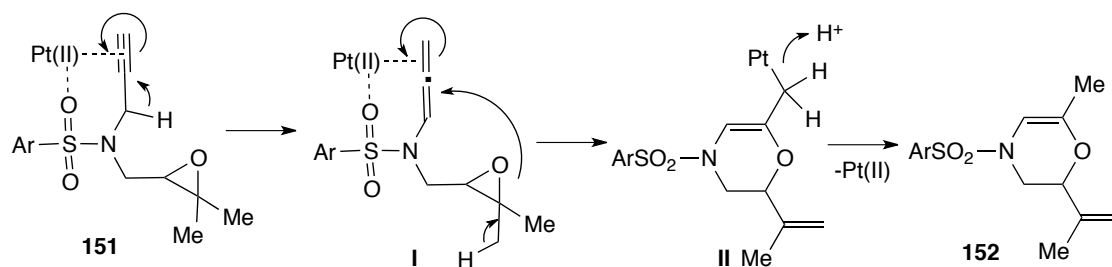


Esquema 79

El mecanismo más probable para esta transformación supone la coordinación del metal al alquino y a la sulfonamida, la isomerización al aleno intermedio I, el ataque nucleofílico del epóxido y la protonólisis a la dihidrooxazina **152** (Esquema 80).

<sup>125</sup>Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.

<sup>126</sup>Wang, Z.; Lin, X.; Luck, R. L.; Gibbons, G.; Fang, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2643.

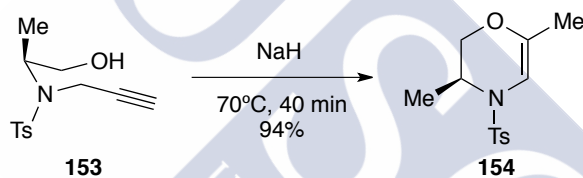


Esquema 80

Este es uno de los pocos ejemplos descritos en el cual se generan al mismo tiempo dos unidades olefínicas susceptibles de reaccionar selectivamente en transformaciones posteriores.

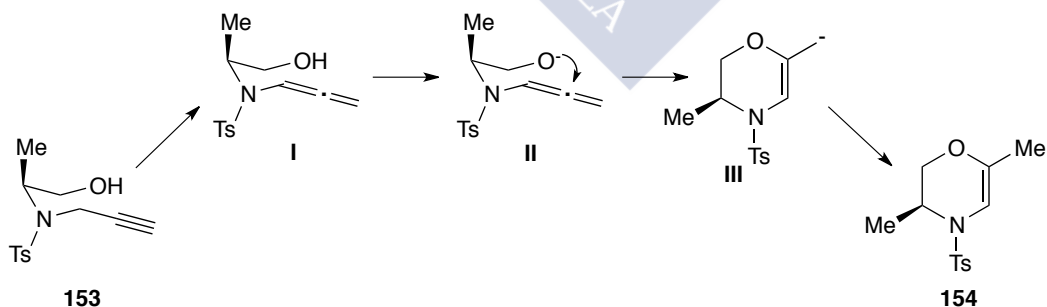
### 3.1.3.4. Ciclación *exo* de alquinoles

Recientemente se ha descrito un nuevo proceso de formación de dihidrooxazinas por ciclación *exo* de azaalquinoles en medio básico (Esquema 81).<sup>127</sup> Las dihidrooxazinas **154** se obtuvieron con buenos rendimientos de forma regio- y diastereoselectiva.



Esquema 81

Los cálculos DFT realizados indican que esta ciclación tipo *exo* se inicia con la formación de una especie alénica I, que tras formación del alcóxido, ciclación y protonación conduce a la dihidrooxazina final **154** (Esquema 82).



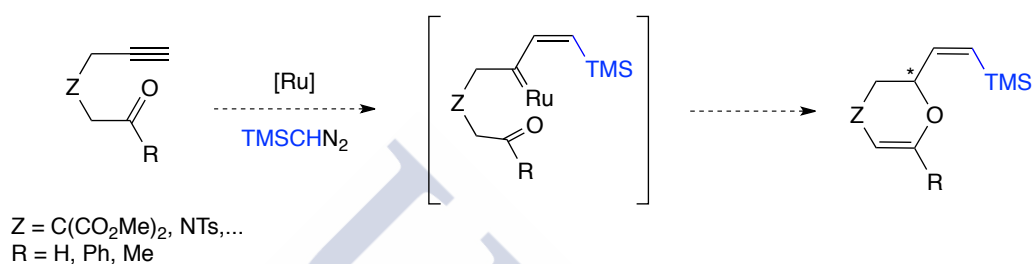
Esquema 82

<sup>127</sup> Vandavasi, J. K.; Hu, W.-P.; Chen, H.-Y.; Senadi, G. C.; Chen, C.-Y.; Wang, J.-J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3134.

### 3.1.4. Objetivos

Teniendo en cuenta el carácter electrófilo del carbono de las especies carbénicas de rutenio (puesto de manifiesto en el primer objetivo de la tesis) nos propusimos explorar, como segundo objetivo de tesis, su reactividad frente a nucleófilos oxigenados del tipo aldehído o cetona (Esquema 83).

Los posibles heterociclos formados, dihidropiranos o dihidrooxazinas, serían susceptibles de fácil manipulación al incorporar dos olefinas activadas. Además, la generación de un centro asimétrico en el proceso podría suscitar el estudio de un proceso enantioselectivo.



Esquema 83

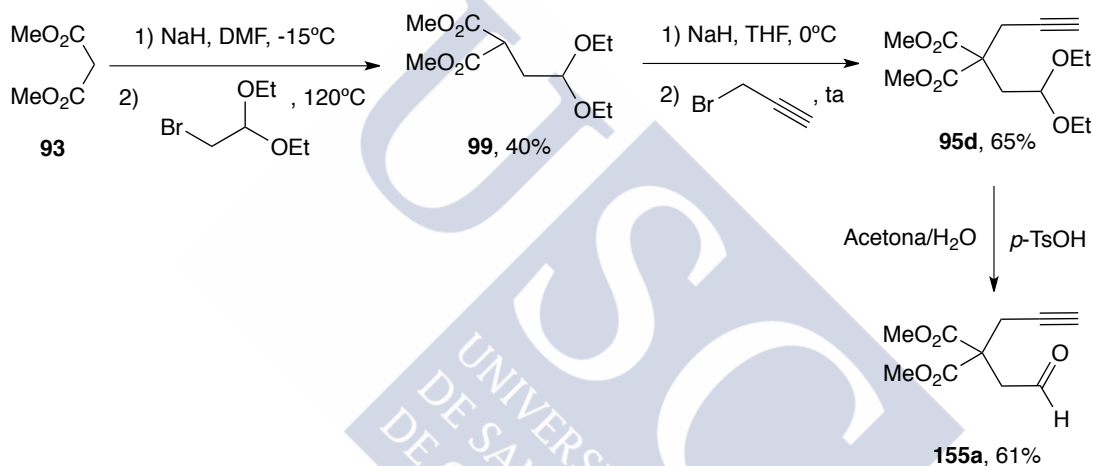


### 3.1.5. Estudio de la reactividad catalítica de especies carbénicas de rutenio derivadas de alquinos frente a aldehídos y cetonas

#### 3.1.5.1 Reactividad del alquinal **155a** en presencia de catalizadores de Ru(II) y (trimetilsilil)diazometano

##### 3.1.5.1.1. Preparación del alquinal **155a**

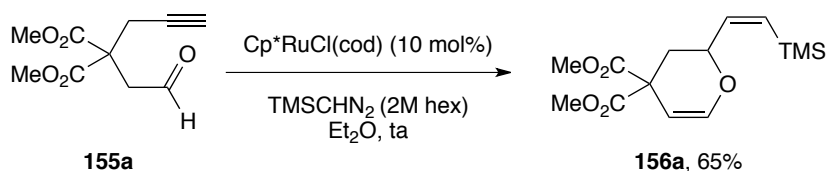
La elección como sustrato de partida del alquinal **155a** (Esquema 84) se debió a su fácil preparación y a su doble sustitución en C3, que podría favorecer la reacción al aproximar los dos grupos funcionales (efecto Thorpe-Ingold favorable).<sup>86</sup>



Esquema 84

##### 3.1.5.1.2. Optimización de las condiciones de reacción

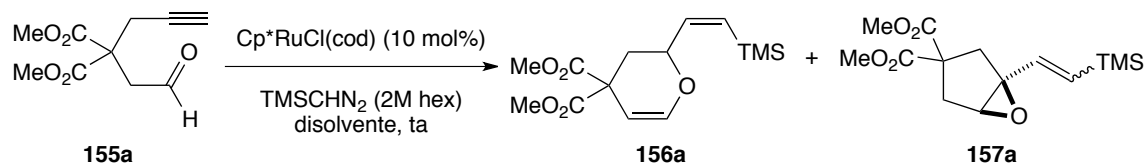
Comenzamos el estudio con la reacción del alquinal **155a** y el (trimetilsilil)diazometano (2M hex) comercial, empleando las condiciones anteriormente descritas para la activación  $C_{sp^3}\text{-H}$  en alquinalacetales. De forma satisfactoria, en tan solo 1h de reacción, se obtuvo el dihidropirano **156a** con un 65% de rendimiento (Esquema 85). La identificación de **156a** está fundamentada en datos espectroscópicos ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -RMN, EM).



Esquema 85

A continuación se realizó un estudio de optimización de la ciclación del alquinal **155a** variando las condiciones de reacción, fundamentalmente el disolvente y el número de equivalentes de diazoalcano utilizados (Tabla 5).

**Tabla 5.** Optimización de las condiciones de reacción



Entrada	$\text{TMSCHN}_2$ (equiv)	Condiciones <sup>[a]</sup>	Rdto % <sup>[b]</sup> ( <b>156a/157a</b> )
1	1.1	$\text{Et}_2\text{O}$ , 1 h	65/-
2 <sup>[c]</sup>	1.1	$\text{Et}_2\text{O}$ , 1 h	68 <sup>[d]</sup> /-
3 <sup>[e]</sup>	2.4	$\text{Et}_2\text{O}$ , 18 h	57/-
4	1.8	$\text{Et}_2\text{O}$ , 1 h	66/-
5	1.8	Tolueno, 1h	34/-
6	1.8	Acetona, 5 h	57/5 <sup>[f]</sup>
7	1.8	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5 h	54/10 <sup>[g]</sup>
8	1.8	MeOH, 5 h	- <sup>[h]</sup>
9	1.8	<i>i</i> -PrOH, 1 h	71/6 <sup>[i]</sup>

[a] **155a** [0.15 M]. [b] Rendimientos aislados. [c]  $\text{CpRuCl}(\text{cod})$  como catalizador. [d] Mezcla isómeros *Z/E* (1:4). [e] 5 mol% de catalizador. [f] Isómero *E*. [g] Mezcla isómeros *Z/E* (1:6). [h] Mezcla compleja. [i] Mezcla isómeros *Z/E* (1:1.9).

De los resultados de la Tabla 5 se puede establecer que:

- La transformación transcurre en tiempos de reacción cortos excepto en la entrada 8, ya que en metanol como disolvente se producen reacciones secundarias que conducen a una mezcla compleja de productos. El producto mayoritario obtenido en todas las condiciones evaluadas fue el dihidropirano **156a**.
- El uso del complejo de rutenio con el ligando Cp (menor impedimento estérico y menor riqueza electrónica que  $\text{Cp}^*$ ) da lugar al dihidropirano **156a** en rendimientos similares al de su homólogo  $\text{Cp}^*$  (entrada 2) aunque como una mezcla de isómeros *Z/E* (1:4).
- Cuando se disminuye la cantidad de catalizador a 5 mol% y se aumentan los equivalentes del diazo compuesto (2.4 equiv) la reacción se vuelve más lenta y con disminución del rendimiento (Entrada 3). Por otro lado, si se mantiene la cantidad del catalizador (10 mol%) y se aumenta la cantidad de diazo compuesto hasta 1.8 equivalentes se observa una muy pequeña mejora en el rendimiento final (entrada 4).
- Otros disolventes como el tolueno, la acetona y el diclorometano dan lugar a rendimientos moderados y tiempos de reacción más largos (entradas 5 y 6). Además, se obtiene como producto minoritario de reacción el viniloxirano **157a** como mezcla de isómeros *Z/E* (entradas 6 y 7).

- Los disolventes polares dieron mejores resultados que los apolares, si exceptuamos el metanol que puede dar reacciones secundarias con el aldehído. De hecho, cuando se utilizó el *i*-PrOH para evitar dichas reacciones secundarias, se obtuvo el dihidropirano **156a** con el rendimiento más elevado (entrada 9). Como producto minoritario se obtuvo el viniloxirano **157a** con un 6% de rendimiento.

Un resultado similar se obtuvo con el alcohol terciario *t*-BuOH (Tabla 6). Sin embargo, con otros alcoholes primarios como el etanol y el propanol se obtuvieron mezclas complejas de reacción aislándose el dihidropirano **156a** en bajos rendimientos (entradas 3 y 4).

**Tabla 6.** Ciclación de **155a** en disolventes polares práticos

Entrada	TMSCHN <sub>2</sub> (equiv)	Condiciones <sup>[a]</sup>	Rdto % <sup>[b]</sup> ( <b>156a/157a</b> )
1	1.8	<i>i</i> -PrOH, 1h	71/6
2 <sup>[c]</sup>	1.1	<i>t</i> -BuOH, 1h	59/8 <sup>[d]</sup>
3	1.8	EtOH, 1h	28 <sup>[e]</sup> /-
4	1.8	<i>n</i> -PrOH, 1h	45 <sup>[f]</sup> /-

[a] **155a** [0.15 M]. [b] Rendimientos aislados. [c] Reacción llevada a cabo a 70°C. [d] Mezcla *E/Z* (9:1). [e] Además del dihidropirano **156a** se aislaron otros productos como una mezcla inseparable e imposible de caracterizar. [f] Se aisló una mezcla compleja similar a la reacción anterior.

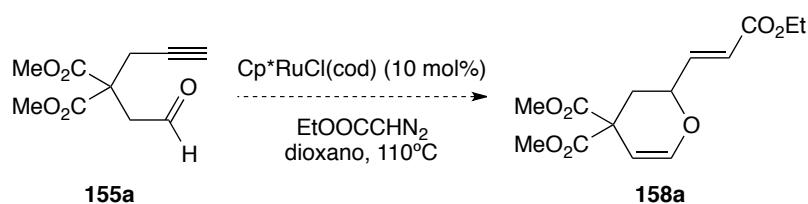
Para finalizar el estudio de optimización se utilizaron otros catalizadores de rutenio (II) en la reacción de ciclación del alquinal **155a** (Tabla 7). Se comprobó que tanto la presencia del ligando rico en electrones como el Cp\* y un ligando lábil como el 1,5-ciclooctadieno son fundamentales para el transcurso de la reacción.

**Tabla 7.** Ciclación de **155a** con otros catalizadores de rutenio (II)

Entrada	TMSCHN <sub>2</sub> (equiv.)	Catalizador	Condiciones <sup>[a]</sup>	Rdto % ( <b>156a</b> )
1	1.8	Cp*RuCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O, 24h	sp + trazas <sup>[b]</sup>
2	1.8	[RuCl <sub>2</sub> ( <i>p</i> -cimeno)]	Et <sub>2</sub> O, 24h	sp
3	1.8	Grubbs 2 <sup>a</sup> gen.	Et <sub>2</sub> O, 24h	sp

[a] **155a** [0.15M], ta. [b] El crudo de reacción mostró señales en RMN del producto final en muy baja proporción con respecto a la sustancia de partida.

La utilización de un diazocompuesto estabilizado como el diazoacetato de etilo dio lugar a una mezcla compleja en la que se pudo observar el dihidropirano **158a** en pequeña proporción (Esquema 86), sin procederse a su caracterización.



Esquema 86

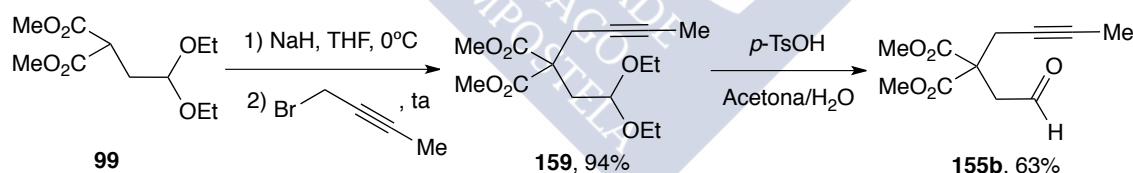
Como resumen de los experimentos de optimización llevados a cabo podemos concluir que las mejores condiciones de reacción encontradas requieren la adición del catalizador  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (10 mol%) sobre una mezcla del alquinal **155a** [0.15 M], 1.8 equivalentes de  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) e *i*-PrOH (Condiciones **A**) o  $\text{Et}_2\text{O}$  (Condiciones **B**) como disolventes a temperatura ambiente.

### 3.1.5.2. Alcance y extensión de la reacción

#### 3.1.5.2.1. Ciclación de alquinales y (trimetilsilil)diazometano en las condiciones optimizadas

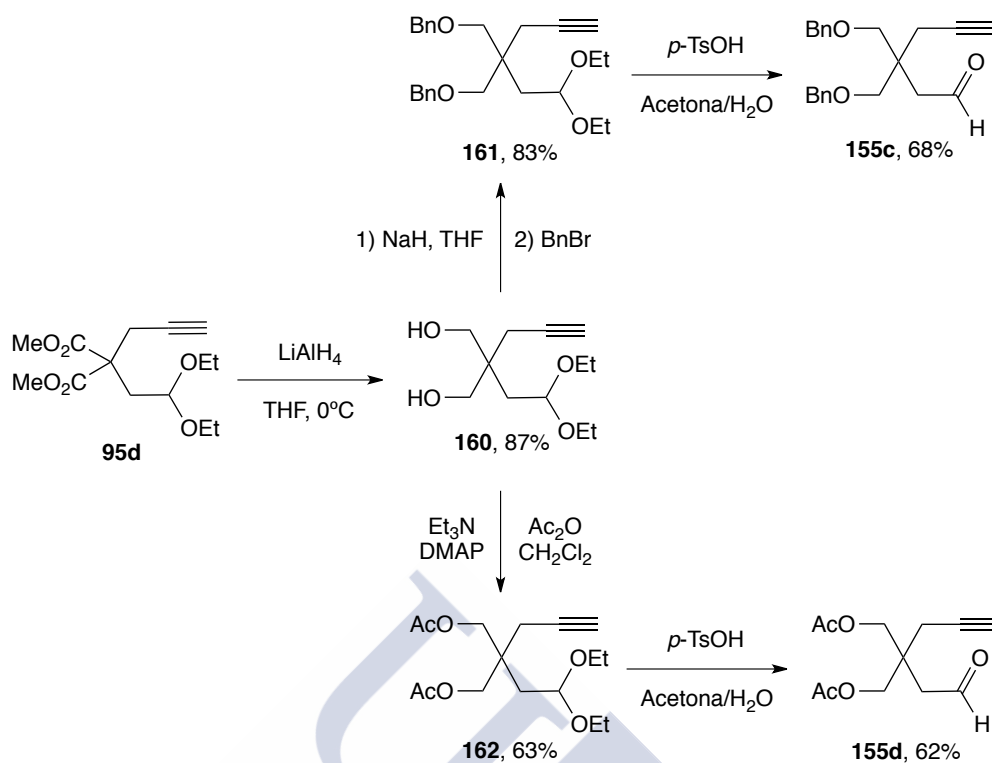
##### 3.1.5.2.1.1. Preparación de las sustancias de partida

Se prepararon una serie de alquinales con diferentes grados de sustitución con el fin de estudiar el alcance y las limitaciones de la reacción. El alquinal metilado **155b** se preparó por alquilación del acetal **99** con el 1-bromobut-2-ino seguido de la hidrólisis del acetal en medio ácido (Esquema 87).



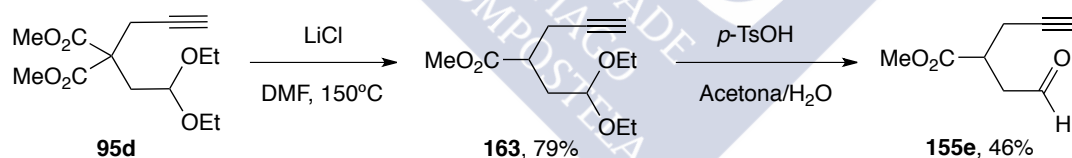
Esquema 87

Los alquinales **155c** y **155d** se prepararon a partir del diol **160** obtenido por reducción del alquilacetaldel **95d**. Después de la protección del diol con bromuro bencílico o anhídrido acético para dar los alquilacetales **161** y **162** se procedió a la hidrólisis de los grupos acetal en condiciones ácidas para dar lugar a los alquinales **155c** y **155d** en rendimientos globales moderados (Esquema 88).



Esquema 88

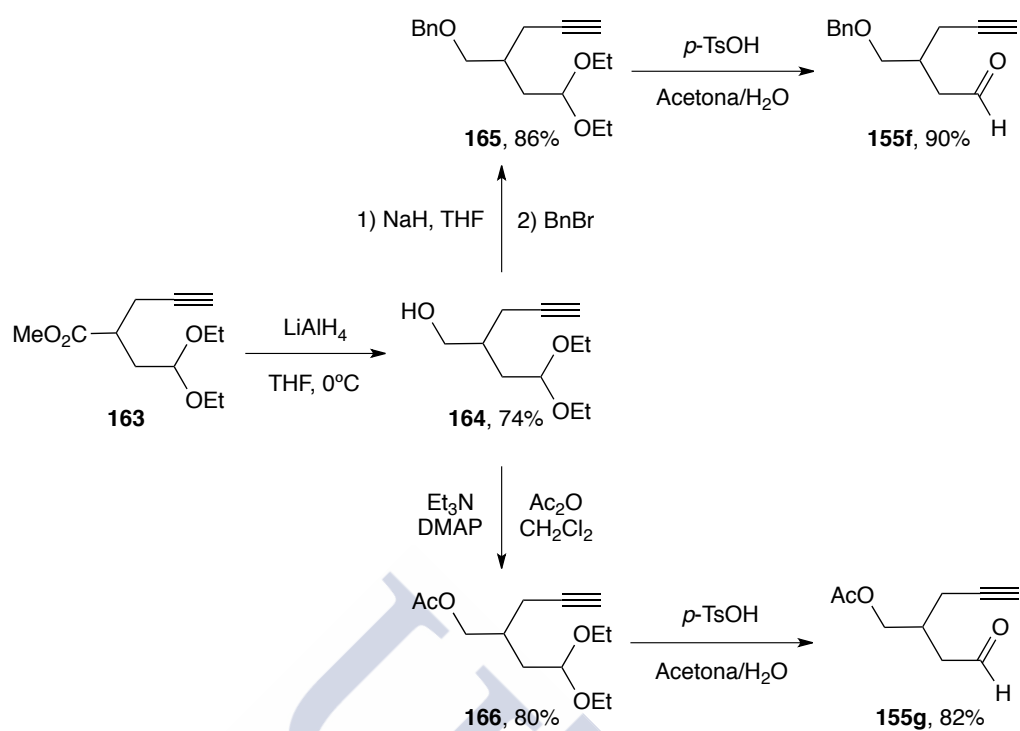
El alquinal **155e** se sintetizó por descarboxilación e hidrólisis del alquiniacetato **95d**. Así, el tratamiento con LiCl en DMF en condiciones drásticas seguido de la hidrólisis del alquiniacetato **163** obtenido en condiciones ácidas dio lugar al alquinal **155e** con rendimiento moderado (Esquema 89).



Esquema 89

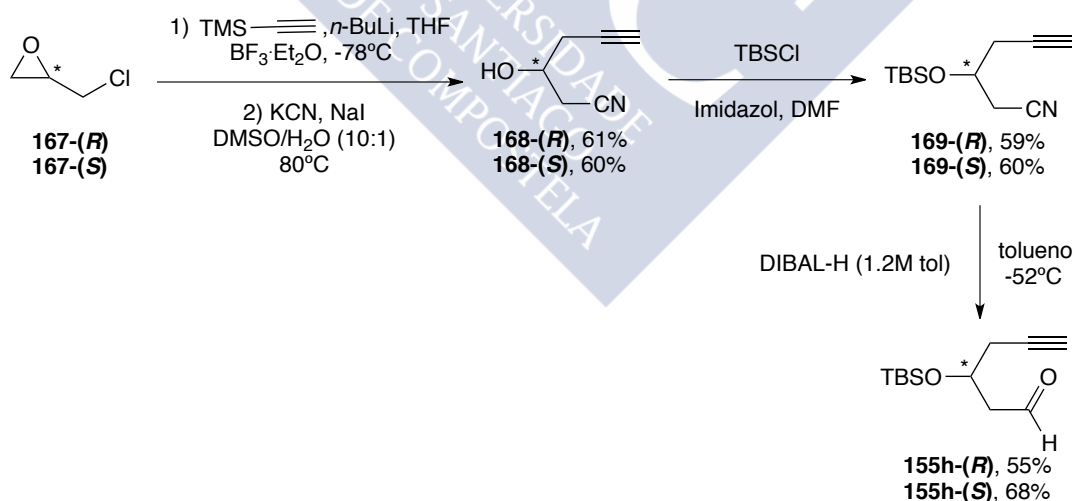
La preparación de los alquinales **155f** y **155g** se llevó a cabo a partir del alquiniacetato **164** (obtenido a su vez a partir de **163** por reducción del éster con  $\text{LiAlH}_4$ ) por tratamiento con bromuro bencilico o con anhídrido acético, respectivamente (Esquema 90).





Esquema 90

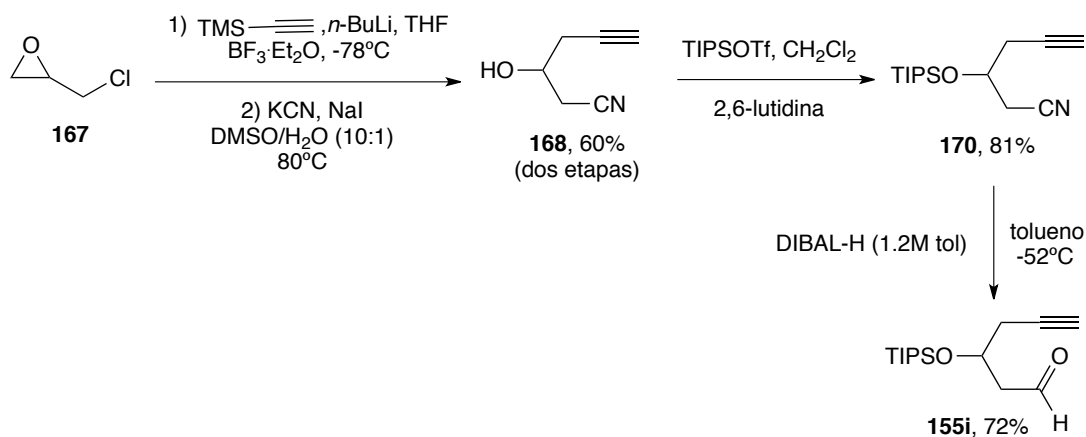
Los alquinales **155h-(R)** y **155h-(S)** se prepararon según el procedimiento descrito en la bibliografía a partir de la epiclorhidrina enantioméricamente enriquecida correspondiente **167** (Esquema 91).<sup>128</sup>



Esquema 91

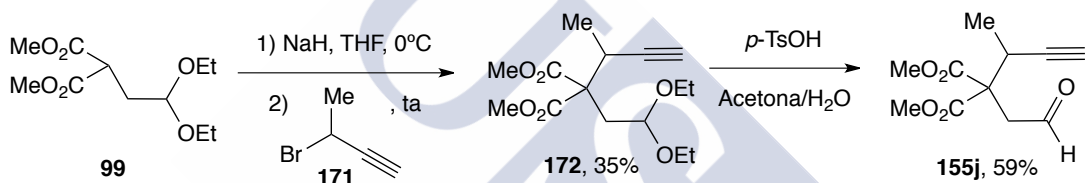
El alquinal **155i** se preparó a partir de la epiclorhidrina **167** según el procedimiento experimental descrito en la bibliografía (Esquema 92).<sup>129</sup>

<sup>128</sup> (a) Munakata, R.; Katakai, H.; Ueki, T.; Kurosaka, J.; Takao, K.; Tadano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14722. (b) Chang, S.; Lee, M.; Jung, D. Y.; Yoo, E. J.; Cho, S. H.; Han, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12366.



## Esquema 92

El alquinal **155j** se sintetizó siguiendo el procedimiento general de alquilación del acetal **99** con el 3-bromobut-1-ino seguido de hidrólisis del grupo acetal (Esquema 93).

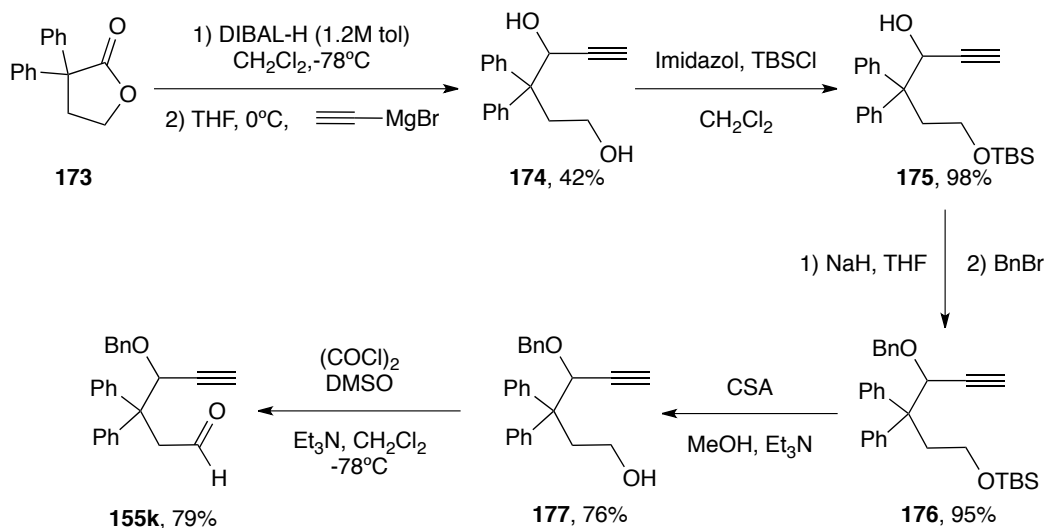


## Esquema 93

La preparación del alquinal **155k** se llevó a cabo mediante una secuencia de seis pasos a partir de la  $\alpha, \alpha$ -difeníl- $\gamma$ -butirolactona **173**. El tratamiento con DIBAL-H seguido de bromuro de etil magnesio dio lugar al diol **174** con un 42% de rendimiento global. Este diol se protegió en primer lugar con TBSCl y a continuación con bromuro bencílico para aislar el derivado alquinílico **176**. Su desprotección final seguido de la oxidación de Swern dio lugar al alquinal **155k** (Esquema 94).<sup>130</sup>

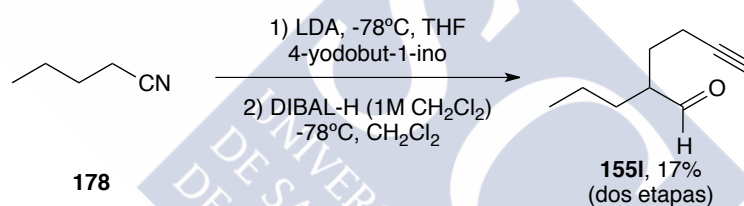
<sup>129</sup> Tseng, C.-C.; Ding, H.; Li, A.; Guan, Y.; Chen, D. Y.-K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4410.

<sup>130</sup> Joo, J. M.; Yuan, Y.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14818.



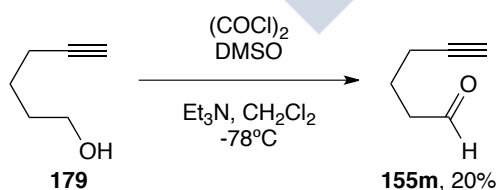
Esquema 94

El alquinal **155i** se preparó en una secuencia de dos pasos por tratamiento del valeronitrilo comercial **178** con LDA y atrapado del anión resultante con 4-yodobutino seguido de la reducción del nitrilo con DIBAL-H (Esquema 95).



Esquema 95

El 5-hexinal **155m** se preparó por oxidación Swern del alcohol precursor correspondiente (Esquema 96). Tanto el aldehído **155i** como el **155m** resultaron ser muy volátiles.

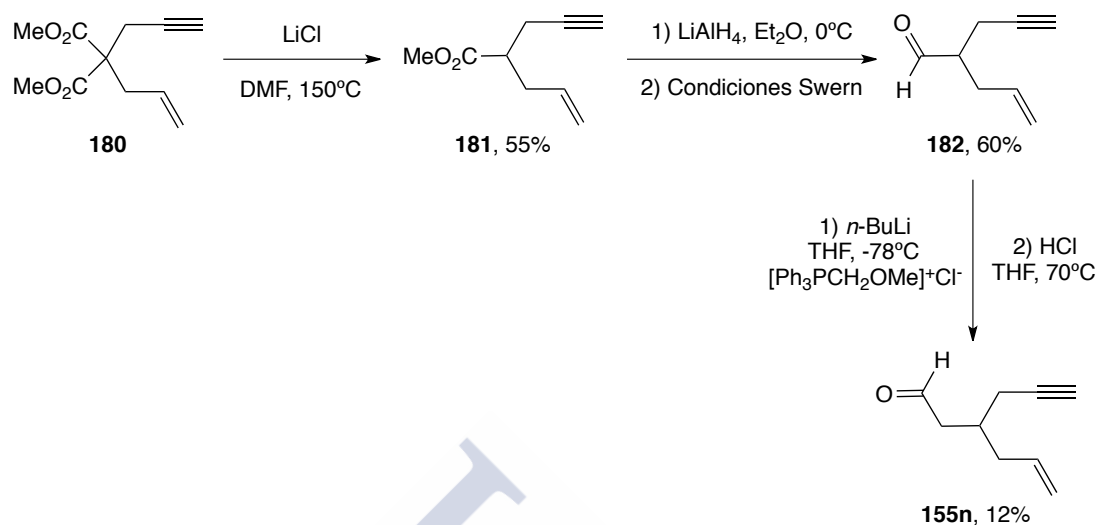


Esquema 96

La síntesis del eninal **155n** se llevó a cabo a partir del malonato **180**<sup>131</sup> en cinco etapas. La descarboxilación de **180** con LiCl en DMF a 150°C seguido de reducción con LiAlH<sub>4</sub> y reoxidación de Swern al eninal **182**. Este eninal se homologó mediante una reacción Wittig utilizando la sal de

<sup>131</sup> Zhu, S.; Liang, R.; Jiang, H.; Wu, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10861.

fosfonio metoximetilada seguido de hidrólisis para obtener el eninal **155n** en bajo rendimiento (Esquema 97). La secuencia sintética no ha sido optimizada.



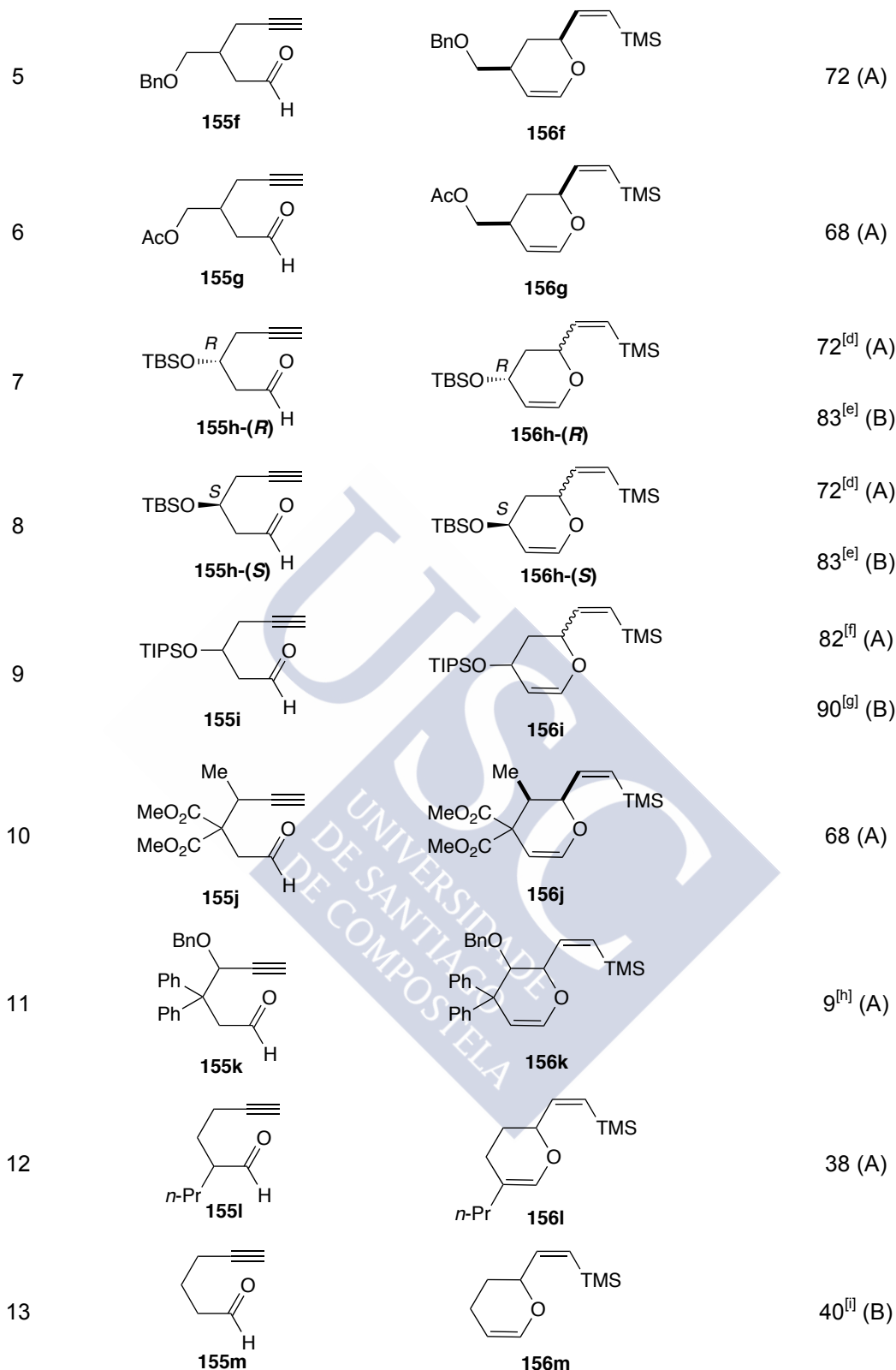
Esquema 97

#### 3.1.5.2.1.2. Reacciones de ciclación de alquinales catalizadas por rutenio

Todas las reacciones de ciclación de los alquinales se llevaron a cabo en las condiciones optimizadas **A** y **B** descritas anteriormente (Tabla 5, entradas 4 y 9). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 8.

Tabla 8. Reacciones de ciclación catalizadas por rutenio de los alquinales **155b-m**

Entrada <sup>[a]</sup>	Alquinal	Dihidropirano	Rdto % <sup>[b]</sup>
1	 <b>155b</b>	-	- <sup>[c]</sup> (A o B)
2	 <b>155c</b>	 <b>156c</b>	80 (A)
3	 <b>155d</b>	 <b>156d</b>	70 (A)
4	 <b>155e</b>	 <b>156e</b>	25 (A)



[a] Condiciones **A**: **155** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.8 equiv), *i*-PrOH, Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (10 mol%), ta. Condiciones **B**: **155** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.8 equiv), Et<sub>2</sub>O, Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (10 mol%), ta. [b] Rendimientos aislados. [c] Se recuperó la sustancia de partida inalterada. [d] Mezcla de diastereoisómeros *sin:anti* (3.3:1). [e] Mezcla de diastereoisómeros *sin:anti* (1.7:1). [f] Mezcla de diastereoisómeros *sin:anti* (4:1). [g] Mezcla de diastereoisómeros *sin:anti* (1.8:1). [h] Se aisló como producto mayoritario la ciclopentanona **183k** (21%). [i] Se usó TMSCHN<sub>2</sub> (2M Et<sub>2</sub>O).

De los resultados obtenidos se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- El alquinal no terminal **155b** se recuperó inalterado y no participó en la reacción de ciclación (entrada 1).
- Los alquinales con doble sustitución  $C_{sp^3}$  en C3 **155c,d** ciclaron a los correspondientes 2-vinil-3,4-dihidropiranos **156c,d** con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos (entradas 2 y 3).
- El estudio de la diastereoselectividad de la reacción se llevó a cabo inicialmente con alquinales monosustituídos en C3. Los sustratos con sustitución carbonada ciclaron de forma diastereoselectiva y con buenos rendimientos a excepción de **155e** que dio lugar a una reacción muy sucia en la que pudo aislarse el dihidropirano **156e** con un bajo 25% de rendimiento (entrada 4). Las ciclaciones de los alquinales monosustituídos **155f,g** transcurrieron con elevada diastereoselectividad a sus correspondientes derivados piránicos **156f,g** en buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos (entradas 5 y 6). Los tres dihidropiranos monosustituídos **156e-g** se obtuvieron como un isómero mayoritario *sin* (relación *cis* entre sustituyentes del anillo), que se caracterizaron mediante experimentos nOe y NOESY (Figura 22).

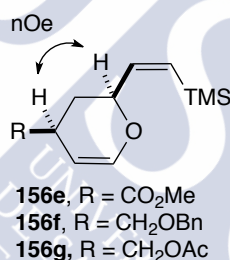
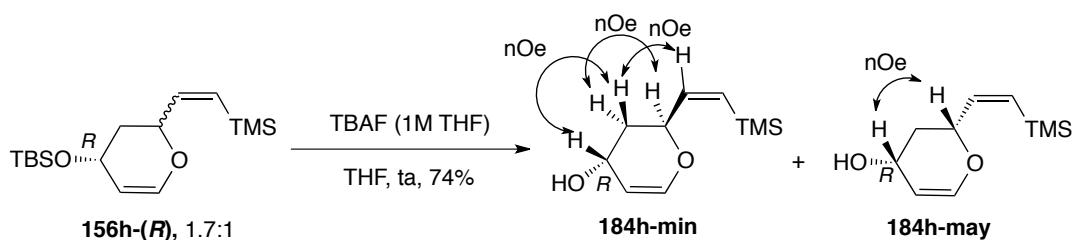


Figura 22

- La ciclación de los alquinales enantioméricamente enriquecidos **155h-(R)** y **155h-(S)** con sustituyentes oxigenados en C3 dio lugar con buen rendimiento al dihidropirano **156h** correspondiente como mezcla de diastereoisómeros *sin/anti* (3.3:1) (condiciones **A**). Cuando se utilizaron las condiciones **B** se obtuvieron los dihidropiranos **156h** con mejores rendimientos, pero con una relación diastereomérica *sin/anti* (1.7:1) (entradas 7 y 8). Cuando se cambió el tamaño del grupo protector de silicio en el alquinal precursor por uno más voluminoso como el TIPS en **155i** no se produjo un cambio significativo en la reactividad ni en la selectividad. Así, en las dos condiciones de reacción **A** y **B** se obtuvieron los dos diastereoisómeros **156i** con buenos rendimientos en relación *sin/anti* 4:1 y 1.8:1 respectivamente (entrada 9).
- La determinación de la estereoquímica relativa de los dos diastereoisómeros **156h-(R)** se realizó sobre los productos desililados (Esquema 98). Los experimentos nOe indican que el producto *sin* es el mayoritario, cuya determinación se extendió por comparación a los productos **156h-(S)** y **156i**.



Esquema 98

- La doble sustitución del alquinal **155j** en los carbonos C3 y C4, apenas afectó al transcurso de la reacción ya que se obtuvo un único diastereoisómero del dihidropirano **156j** con buen rendimiento (entrada 10). La determinación estructural de **156j** se realizó mediante experimentos nOe (Figura 23).

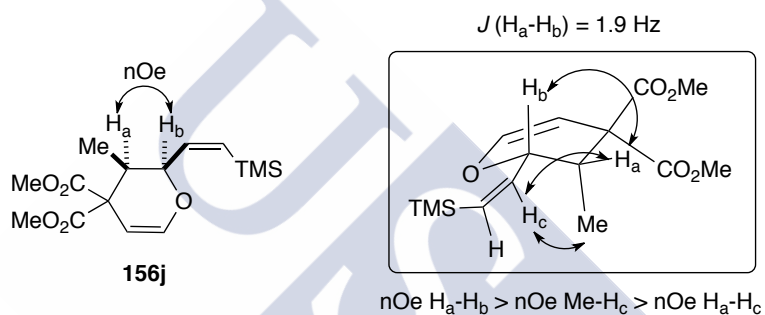


Figura 23

- Sin embargo, la doble sustitución en C3 y C4 en el alquinal **155k**, con una mayor congestión estérica y la presencia de un grupo coordinante, dio lugar a una reacción menos limpia en la que destacan dos productos (entrada 11). El minoritario resultó ser el dihidropirano **156k** (9%) como un único diastereoisómero (nOe indeterminado) y el mayoritario la ciclopentanona **183k** (21%)<sup>132</sup> como un diastereoisómero *anti* según su espectro NOESY (Figura 24).

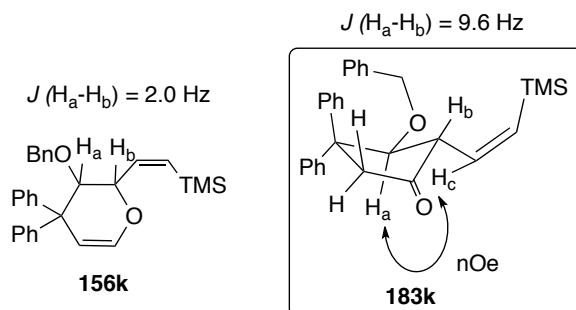
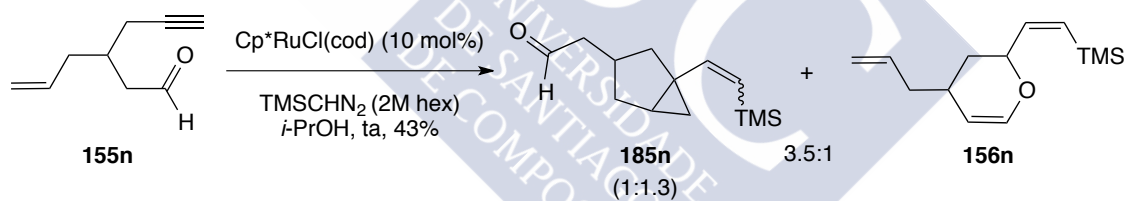


Figura 24

<sup>132</sup> Para un posible mecanismo de formación de **183k**, ver página 115.

- A continuación se estudió el efecto de la sustitución en el carbono C2 del alquinal sobre el curso de la reacción. De forma satisfactoria, la ciclación del alquinal **155l** dio lugar al dihidropirano **156l** con un 38% de rendimiento (entrada 12). Se observaron otros producto minoritarios por RMN que no se aislaron.
- Cuando se realizó la ciclación del alquinal no sustituido **155m** se obtuvo el dihidropirano **156m** con un rendimiento moderado (entrada 13). Al comparar este resultado con los obtenidos en la Tabla 5 podemos concluir que la presencia de sustituyentes (efecto Thorpe-Ingold) favorece el curso de la reacción.<sup>86</sup>

El estudio de la quimioselectividad de la reacción, realizado sobre el eninal **155n**, en el que la especie carbénica generada *in situ* puede ser atrapada por dos unidades potencialmente reactivas (alqueno y aldehído), dio lugar a una mezcla de dos productos (3.5:1) con un rendimiento global del 43%. El mayoritario resultó ser el derivado ciclopropanado **185n**, obtenido como una mezcla de diastereoisómeros según indica el espectro de <sup>1</sup>H-RMN en los que destacan la presencia de dos tripletes mayoritarios ( $J = 2.0$  y  $1.8$  Hz) a 9.68 ppm y 9.64 ppm correspondientes al aldehído, y cuatro dobletes, dos a 6.42 ppm ( $J = 14.5$  Hz) y otros dos a 5.44 ppm ( $J = 14.5$  Hz) correspondientes al vinilsilano. El producto minoritario se identificó como el dihidropirano **156n**, que resultó ser inestable (Esquema 99). Del resultado obtenido se puede concluir que la especie carbénica intermedia no tiene un acusado carácter polar (el grupo alqueno resultó más reactivo que el grupo aldehído).



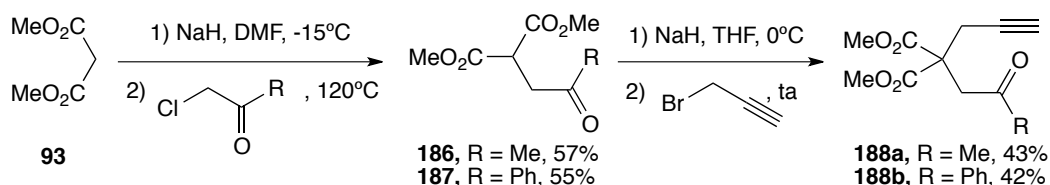
Esquema 99

### 3.1.5.2.2. Ciclaciones de alquinonas y (trimetilsilil)diazometano en las condiciones optimizadas

#### 3.1.5.2.2.1. Preparación de las sustancias de partida

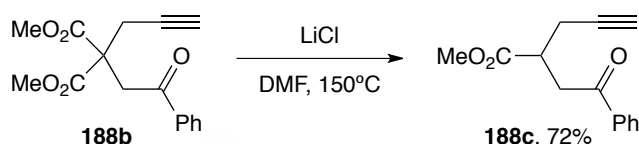
La alquinonas **188a** y **188b** se prepararon por alquilación secuencial del malonato de dimetilo **93** con las cloroacetonas correspondientes y el bromuro propargílico (Esquema 100).





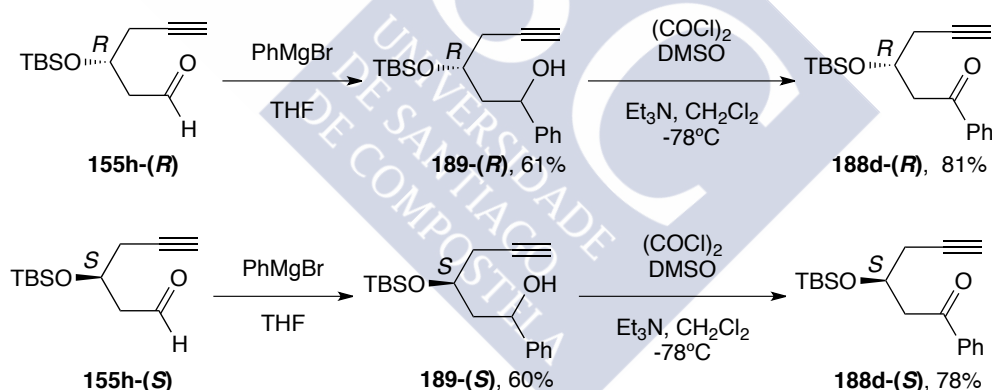
Esquema 100

La alquinona **188c** se preparó por descarboxilación de la alquinona **188b** con LiCl en DMF a  $150^\circ\text{C}$  (Esquema 101).



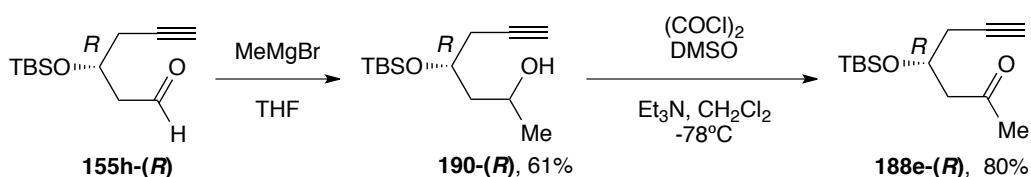
Esquema 101

La preparación de las cetonas sililoxiladas enantioméricamente puras **188d-(R)** y **188d-(S)** se llevó a cabo a partir de los alquinales enantioméricamente puros **155h-(R)** y **155h-(S)** por tratamiento con bromuro de fenilmagnesio seguido de una oxidación Swern de los alcoholes obtenidos (Esquema 102).



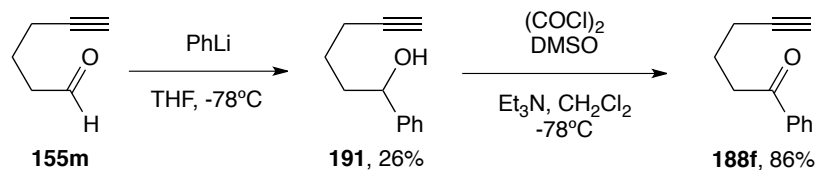
Esquema 102

La preparación de la alquinona **188e-(R)** se llevó a cabo de manera análoga a **188d-(R)** usando el bromuro de metilmagnesio seguido de una oxidación Swern del alcohol **190-(R)** (Esquema 103).



Esquema 103

La alquinona **188f** se preparó por adición del fenillitio al alquinal **155m** y posterior oxidación Swern del alcohol resultante **191** (Esquema 104).

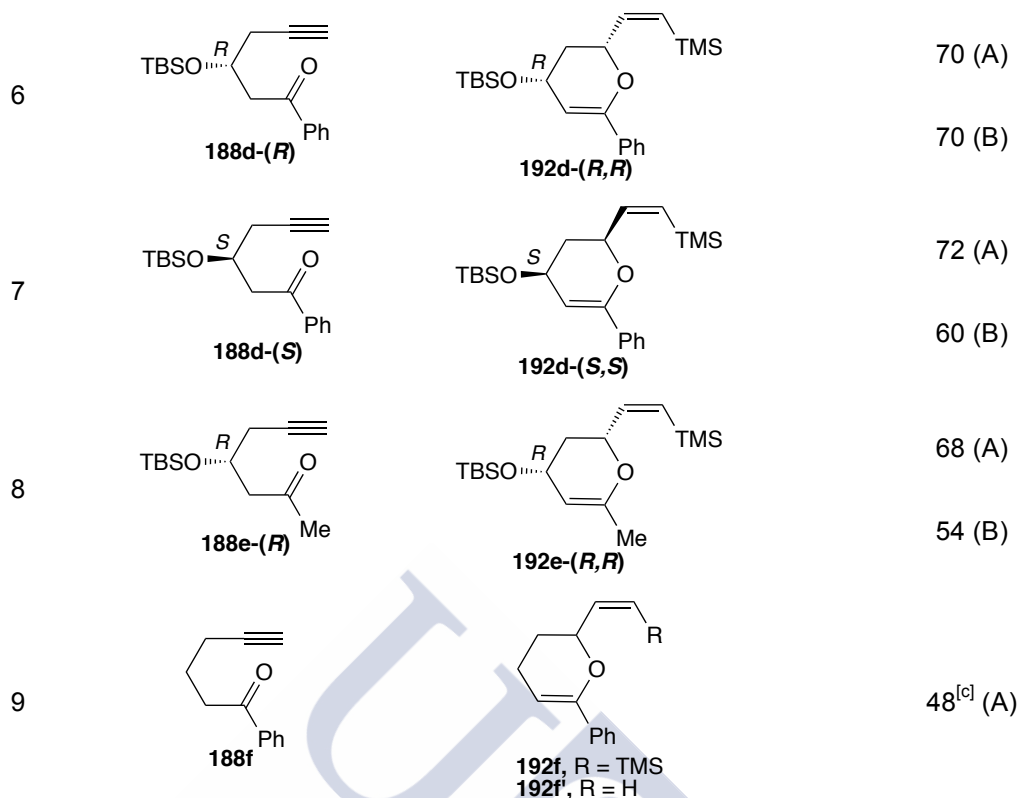


### 3.1.5.2.2. Reacciones de ciclación de alquinonas catalizadas por rutenio

Todas las reacciones de ciclación de las alquinonas **188a-f** se llevaron a cabo en presencia de un 10 mol% del catalizador Cp\*RuCl(cod), 1.8 equiv de (trimetilsilil)diazometano (2M hex) a temperatura ambiente usando distintos disolventes, *i*-PrOH (condiciones **A**), Et<sub>2</sub>O (condiciones **B**), MeOH (condiciones **C**) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (condiciones **D**) (Tabla 9).

**Tabla 9.** Reacciones de ciclación catalizadas por rutenio de las alquinonas **188a-f**

Entrada <sup>[a]</sup>	Alquinona	Dihidropirano	Rdto % <sup>[b]</sup>
1			<b>192a</b> , 34/ <b>192a'</b> , 20 (A)
	<b>188a</b>	<b>192a</b> , R = TMS <b>192a'</b> , R = H	
2			55 (C)
	<b>188a</b>	<b>192a'</b>	
3			71 (A)
	<b>188b</b>	<b>192b</b>	86 (D)
4			79 (C)
	<b>188b</b>	<b>192b'</b>	
5			<b>192c</b> , 46/ <b>192c'</b> , 10 (A)
	<b>188c</b>	<b>192c</b> , R = TMS <b>192c'</b> , R = H	



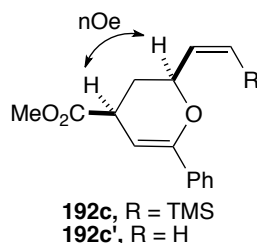
[a] Además de las condiciones **A** y **B** ya descritas, se utilizaron dos nuevas condiciones: Condiciones **C**: **188** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.8 equiv), MeOH, Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (10 mol%), ta. Condiciones **D**: **188** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.8 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (10 mol%), ta. [b] Rendimientos aislados. [c] Mezcla 4.6:1 favorable a **192f**.

De los resultados obtenidos se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- La ciclación de la alquinona **188a** en *i*-PrOH como disolvente (condiciones **A**) dio lugar a una mezcla de dos productos, el dihidropirano **192a** (34%) y el dihidropirano desililado **192a'** (20%) (entrada 1). Este resultado podría deberse al hecho de ser una cetona enolizable, que en *i*-PrOH pudiera causar la desililación parcial en algún producto intermedio de reacción. Cuando se llevó a cabo la reacción en metanol (condiciones **C**)<sup>133</sup> se obtuvo el dihidropirano desililado **192a'** con un moderado 55% de rendimiento (entrada 2).
- La ciclación de la alquinona no enolizable **188b** en *i*-PrOH (condiciones **A**) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (condiciones **D**) dio lugar al dihidropirano **192b** con buen rendimiento (entrada 3). La ausencia de protones enolizables facilita la reacción haciéndola mucho más limpia. Además, la ciclación en metanol (condiciones **C**) dio lugar de forma eficiente al dihidropirano desililado **192b'** con un 79% de rendimiento (entrada 4). Este resultado contrasta con los de los alquinales, siendo los primeros ejemplos en los cuales se obtiene de manera selectiva el producto desililado, ya que el uso de metanol con alquinales da lugar a mezclas complejas de reacción.
- El estudio de la diastereoselectividad de la reacción se realizó con alquinonas monosustituídas. En el caso de la alquinona **188c** se obtuvo un resultado mejorado con

<sup>133</sup> Para la formación de productos de reacción desililados en reacciones llevadas a cabo en MeOH, ver ref. 58.

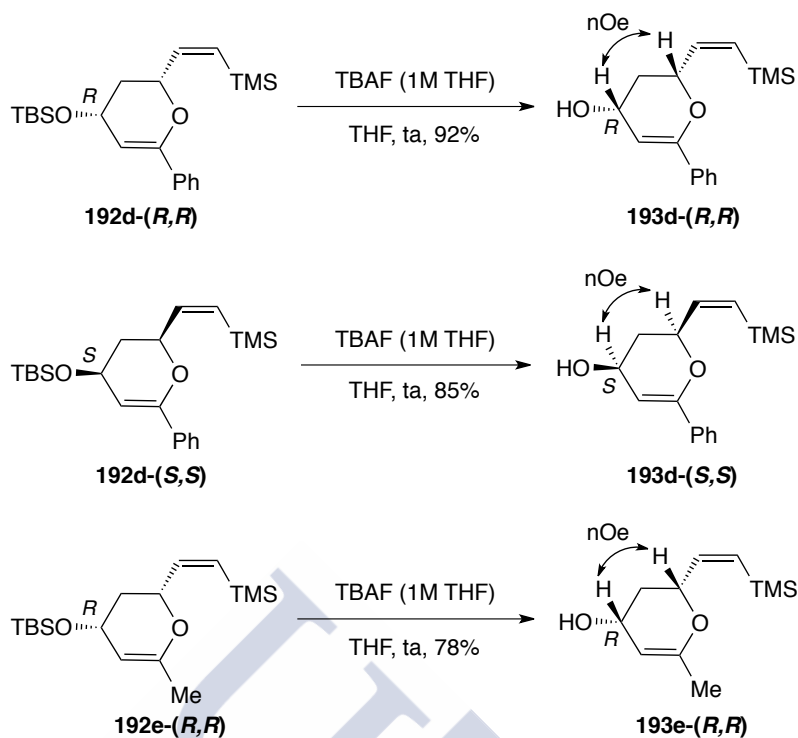
respecto al alquinal **155e**. Se obtuvo como producto mayoritario el dihidropirano **192c** (46%), como diastereoisómero *sin*, y como producto minoritario se obtuvo el dihidropirano desililado **192c'** (10%), también como un único diastereoisómero *sin* (entrada 5). Los diastereoisómeros aislados se caracterizaron mediante experimentos nOe (Figura 25).



**Figura 25**

- La ciclación de las alquinonas enantioméricamente enriquecidas **188d-(R)** y **188d-(S)** dio lugar selectivamente a los dihidropiranos *sin* **192d-(R,R)** y **192d-(S,S)** (entradas 6 y 7). Esto nos indica que la distereoselectividad de la reacción deriva del uso de alquinonas frente a alquinales ya que en este último caso se obtuvieron los dihidropiranos como mezclas de diastereoisómeros (Tabla 8, entradas 7 y 8).
- El uso de una cetona metilada en vez de fenilada como **188e-(R)** no supuso ninguna variación en el curso de la selectividad de la reacción, obteniéndose el dihidropirano **192e-(R,R)** como un único diastereoisómero con rendimientos moderados tanto en *i*-PrOH (condiciones **A**, aparecieron trazas del producto con pérdida del TMS por efecto del disolvente) como en Et<sub>2</sub>O (condiciones **B**).
- Cuando se realizó la ciclación de la alquinona **188f** en *i*-PrOH (condiciones **A**) se obtuvo una mezcla inseparable del dihidropirano sililado **192f** y del dihidropirano desililado **192f'** (mezcla 4.6:1 favorable a **192f**) con un moderado 48% de rendimiento global (Entrada 9). Este resultado indica que la presencia de hidrógenos enolizables favorece la aparición de productos minoritarios de ciclación desililados. Una vez más, la sustitución en la cadena de unión de los grupos reactivos favorece la reacción de ciclación (efecto Thorpe-Ingold).

La determinación estructural de los dihidropiranos **192d-(R,R)**, **192-(S,S)** y **192e-(R,R)** se realizó sobre los productos desililados correspondientes (Esquema 105).



Esquema 105

Además, se determinó el exceso enantiomérico de los dihidropiranos desililados **193d-(R,R)** y **193d-(S,S)** que resultó ser del 90% para **193d-(R,R)** y 99% para **193d-(S,S)** según sus cromatogramas (Figura 26).

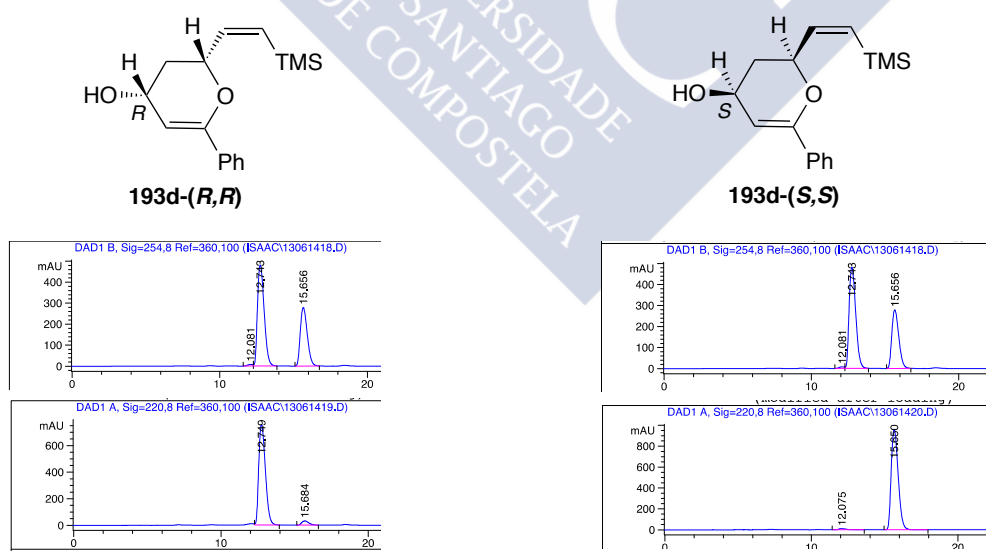
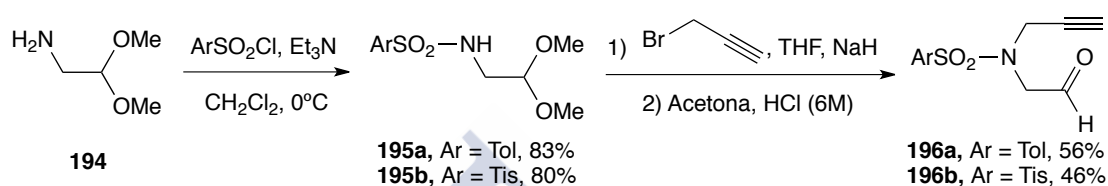


Figura 26

### 3.1.5.2.3. Ciclaciones de aza-alquinales o aza-alquinonas y (trimetilsilil)-diazometano en las condiciones optimizadas

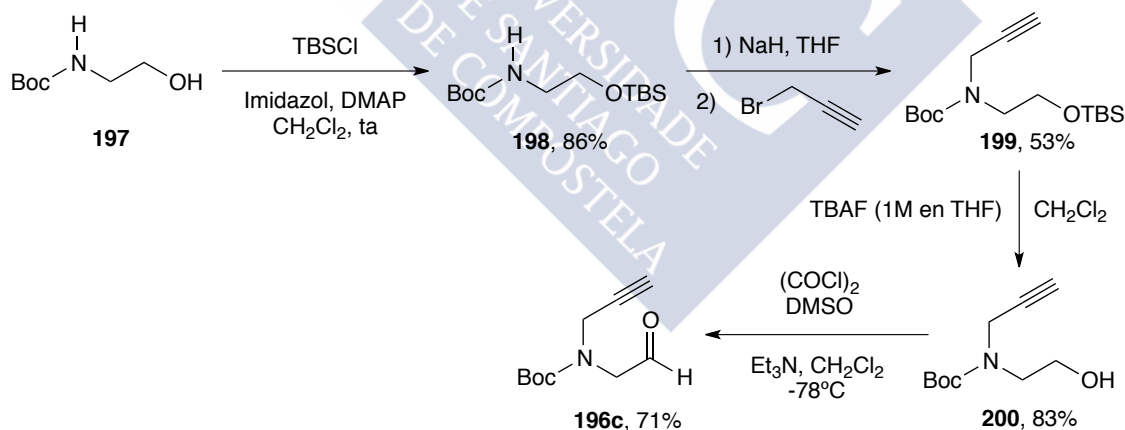
#### 3.1.5.2.3.1. Preparación de las sustancias de partida

La preparación de los aza-alquinales **196a** y **196b** se realizó en una secuencia de dos pasos comenzando por la formación de las tosilamidas **195a** y **195b** por adición del cloruro de sulfonilo correspondiente al aminoacetaldehído comercial **194** seguido de su alquilación con el bromuro propargílico y desprotección del acetal en condiciones ácidas (Esquema 106).



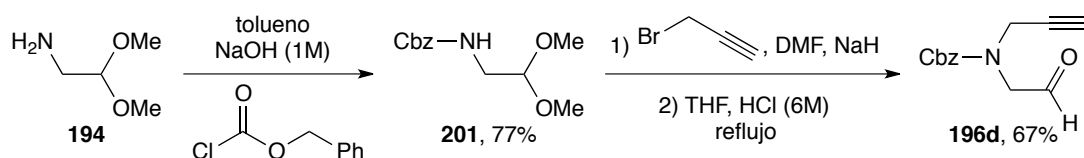
**Esquema 106**

El aza-alquinal **196c** se preparó en una secuencia de cuatro etapas a partir del amino alcohol **197** (Esquema 107). Comenzó con la protección del grupo alcohol con TBSCl para obtener el carbamato **198**, que tras alquilación con el bromuro propargílico y desililación con fluoruro de tetrabutilamonio dio lugar al alquinal **200**. Finalmente, la oxidación Swern del alcohol **200** dio lugar al aza-alquinal **196c** con un 26% de rendimiento global.



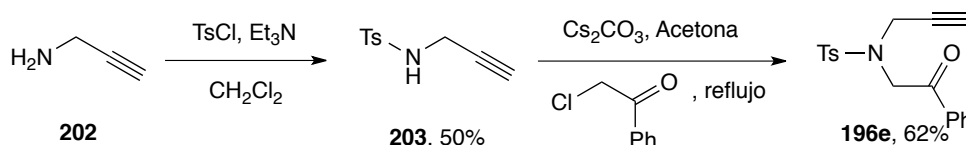
**Esquema 107**

La preparación del aza-alquinal **196d** se realizó en una secuencia de dos pasos comenzando por la formación del carbamato **201** por adición del cloroformiato bencílico al aminoacetaldehído comercial **194** seguido de la alquilación con el bromuro propargílico y desprotección del acetal en condiciones ácidas (Esquema 108).



Esquema 108

La aza-alquinona **196e** se preparó por alquilación de la tosilamida **203**, previamente sintetizada a partir de la propargilamina **202**, con la cloroacetofenona (Esquema 109).



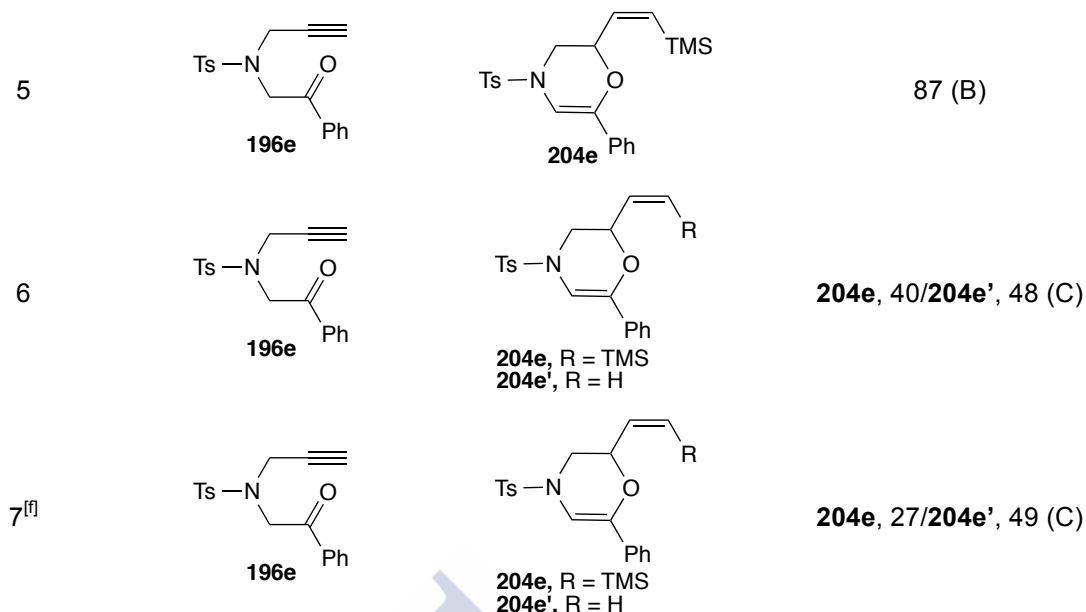
Esquema 109

### 3.1.5.2.3.2. Reacciones de ciclación de aza-alquinales y aza-alquinonas catalizadas por rutenio

Todas las reacciones de ciclación de los aza-alquinales y alquinonas **196a-e** se llevaron a cabo en las condiciones optimizadas descritas anteriormente (condiciones **A**, **B** o **C**). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Reacciones de ciclación catalizadas por rutenio de los aza-alquinales y aza-alquinonas **196a-e**

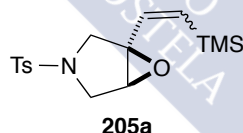
Entrada <sup>[a]</sup>	Aza-alquinal/ona	Dihidrooxazina	Rdto % <sup>[b]</sup>
1			- <sup>[c]</sup> (A) 58 <sup>[d]</sup> (B)
2			57 <sup>[e]</sup> (B)
3			58 (B)
4			55 (B)



[a] Condiciones **A** (*i*-PrOH), **B** (Et<sub>2</sub>O) o **C** (MeOH) descritas anteriormente. [b] Rendimientos aislados. [c] Mezcla compleja. [d] Se aisló como producto secundario la epoxipirrolidina **205a** con un 8% de rendimiento. [e] Se aislaron la epoxipirrolidina **205b** y la ciclopentanona **206b** como una mezcla inseparable con un 10% de rendimiento y la ciclopentanona **207b** con un 14% de rendimiento. [f] El metanol y el TMSCHN<sub>2</sub> se agitaron previamente 30 min añadiendo a continuación la azaalquinona **196e** y el complejo de rutenio.

De los resultados obtenidos se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- La ciclación del aza-alquinal **196a** en las condiciones **A** (*i*-PrOH como disolvente) dio lugar a una mezcla compleja de reacción. Sin embargo, en las condiciones **B** (Et<sub>2</sub>O como disolvente) la ciclación a la dihidrooxazina **204a** transcurrió con un apreciable 58% de rendimiento (entrada 1). Entre los productos secundarios obtenidos en ambos procesos, se observó la epoxipirrolidina **205a** en cantidades muy bajas (Figura 27).



**Figura 27**

- La ciclación del aza-alquinal **196b** en el que el grupo *p*-toluensulfonilo de **196a** se reemplazó por el 2,4,6-triisopropilsulfonilo más voluminoso, transcurrió de forma similar a su análogo **196a** obteniéndose como producto mayoritario la dihidrooxazina **204b** (entrada 2). Otros productos observados por RMN fueron la epoxipirrolidina **205b** y las ciclopentanonas **206b** y **207b** (Figura 28). La ciclopentanona **207b**, producto más estable, se aisló por cromatografía en columna.



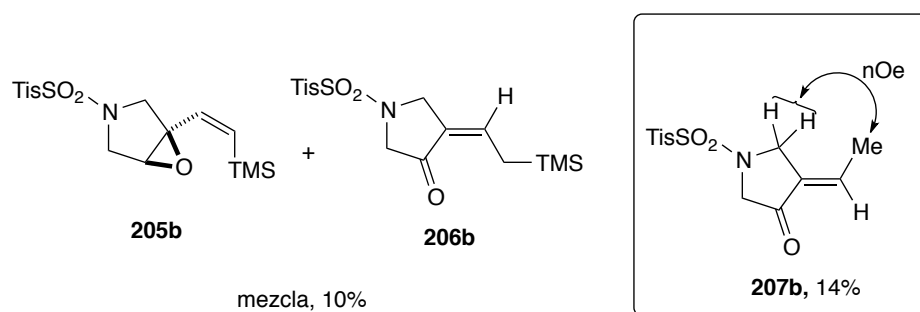


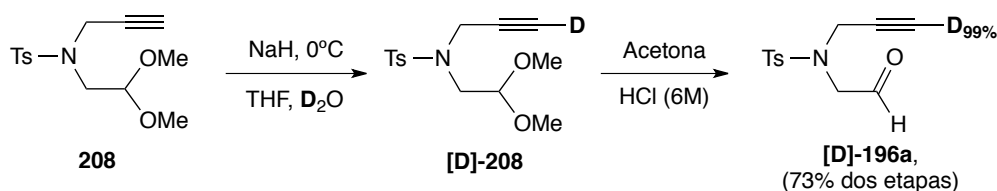
Figura 28

- La ciclación de los aza-alquinales con grupos protectores tipo carbamato **196c** y **196d** transcurrió de forma más limpia a las dihidrooxazinas **204c** y **204d** (entradas 3 y 4).
- De forma muy satisfactoria, la ciclación de la aza-alquinona **196e** en las condiciones **B** dio lugar a la dihidrooxazina **204e** con un excelente 87% de rendimiento (entrada 5).
- Cuando se realizó la ciclación de la aza-alquinona **196e** en las condiciones **C** (metanol como disolvente), se obtuvo una mezcla de la dihidrooxazina sililada **204e** (40%) y la dihidrooxazina desililada **204e'** (48%), aislables por cromatografía (entrada 6). Para aumentar la selectividad del proceso, se llevó a cabo un experimento en el que previamente el metanol y el (trimetilsilil)diazometano se agitaron en el mismo balón durante 30 min, para después añadir la aza-alquinona **196e** y el complejo de rutenio (entrada 7), obteniéndose nuevamente la mezcla de la dihidrooxazina **204e** (27%) y su análogo desililado **204e'** (49%). Como se observa, la selectividad de la reacción aumentó sensiblemente, si bien su rendimiento global se vio afectado. Este resultado parece indicar la existencia de una interacción entre el alcohol y el (trimetilsilil)diazometano, previa a la adición del catalizador, generándose diazometano libre que podría reaccionar para dar la dihidrooxazina desililada **204e'**. Otros intentos, aumentando el tiempo de interacción entre el metanol y el (trimetilsilil)diazometano hasta las 3h dieron resultados sensiblemente peores (pequeñas cantidades de la dihidrooxazina desililada **204e'** y sustancia de partida inalterada), indicando que el diazometano generado puede consumirse en otras reacciones secundarias.

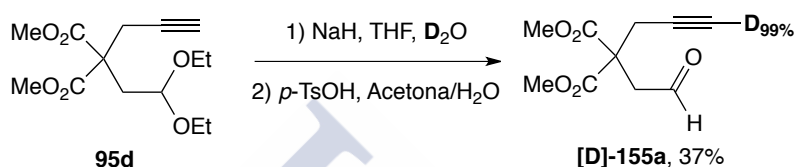
### 3.1.5.3. Marcaje isotópico y mecanismo

#### 3.1.5.3.1 Síntesis de las sustancias de partida deuteradas

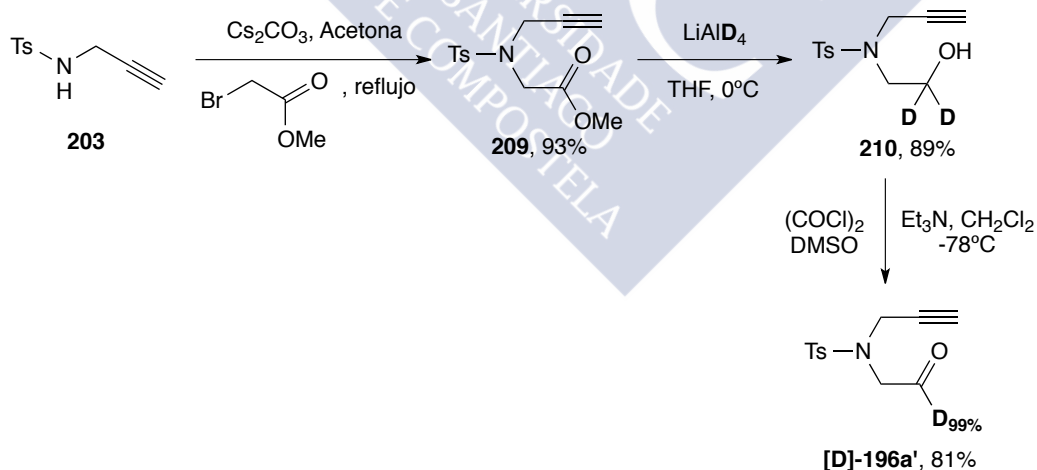
El aza-alquinal deuterado **[D]-196a** (99% grado de deuteración) se sintetizó con un rendimiento global del 73% a partir de la tosilamida **208** por tratamiento con hidruro sódico y atrapado del acetiluro con  $D_2O$  seguido de la desprotección del acetal en medio ácido (Esquema 110).

**Esquema 110**

El alquinal deuterado **[D]-155a** (99% grado de deuteración) se sintetizó con un rendimiento global del 37% a partir del alquilacetato **95d** por tratamiento con hidruro sódico y atrapado del acetiluro con  $\text{D}_2\text{O}$  seguido de la desprotección del acetal en medio ácido (Esquema 111).

**Esquema 111**

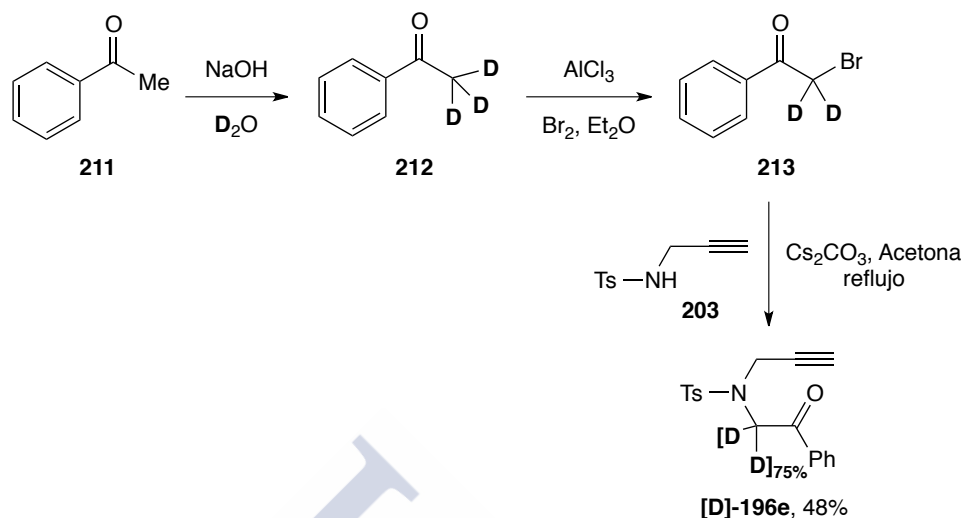
La preparación del aza-alquinal deuterado **[D]-196a'** (99% grado de deuteración) se llevó a cabo por oxidación Swern del aza-alquino dideuterado **210** (Esquema 112). A su vez, el aza-alquino dideuterado **210** se obtuvo por reducción del éster **209** con hidruro de litio y aluminio deuterado, que se había obtenido previamente por alquilación de la tosiamida **203** con bromoacetato de metilo. El rendimiento global del proceso fue del 67%.

**Esquema 112**

La preparación de la aza-alquino dideuterada **[D]-196e** (75% grado de deuteración) se realizó según los procedimientos descritos en bibliografía para obtener la acetofenona trideuterada **212**,<sup>134</sup> y la bromoacetofenona dideuterada **213**.<sup>135</sup> Finalmente, la alquilación de la tosiamida **203**

<sup>134</sup> Yun-He Xu, J. L.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1372

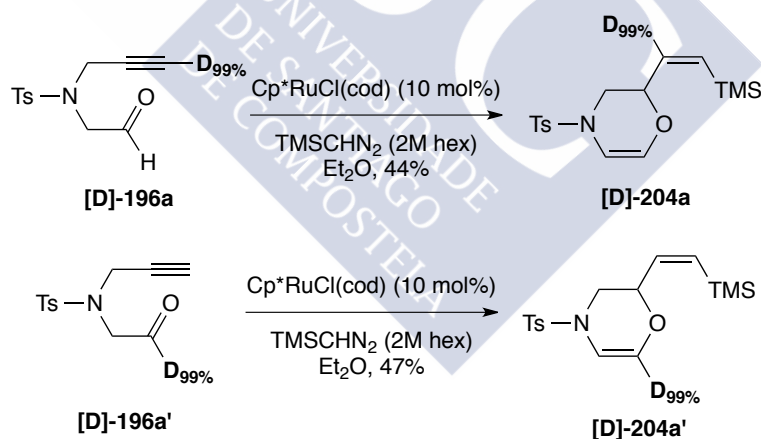
con la bromoacetofenona dideuterada **213** dio lugar a la aza-alquinona dideuterada **[D]-196e** con un moderado rendimiento (Esquema 113).



Esquema 113

### 3.1.5.3.2. Estudio del mecanismo de reacción

Para tratar de explicar los resultados obtenidos y analizar la importancia del disolvente en el proceso se llevaron a cabo una serie de experimentos con sustratos deuterados (Esquema 114).

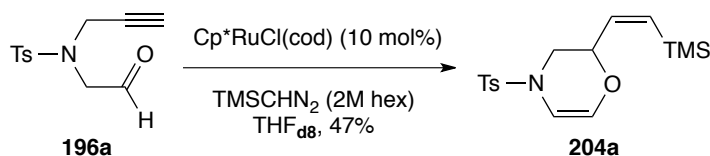


Esquema 114

En los procesos de ciclación de los aza-alquinales deuterados **[D]-196a** y **[D]-196a'** se obtuvieron las dihidrooxazinas deuteradas **[D]-204a** y **[D]-204a'** con la incorporación de deuterio en las posiciones esperadas. Estos resultados indican que no existe interacción del diazoalcano con el sustrato deuterado ni del disolvente polar aprótico con el sustrato lo suficientemente fuerte como para que se produzca algún intercambio de deuterio. Como prueba de confirmación, cuando

<sup>135</sup> Riches, S. L.; Saha, C.; Fontan Filgueira, N.; Grange, E.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7626.

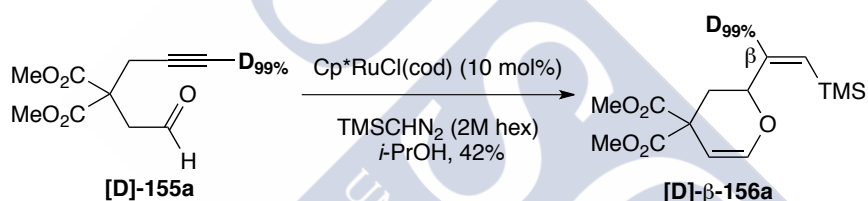
se llevó a cabo la ciclación del aza-alquinal **196a** no marcado en THF<sub>d8</sub> se obtuvo la esperada dihidrooxazina **204a** sin incorporación de deuterio (Esquema 115).



**Esquema 115**

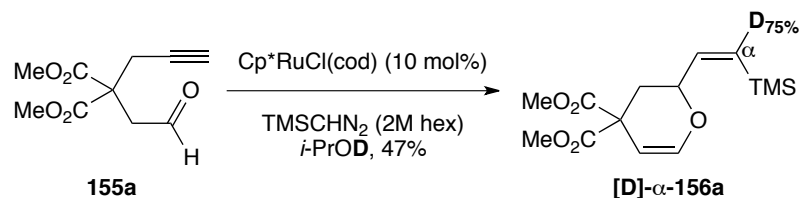
Una vez comprobado el efecto de los disolventes coordinantes polares apróticos (Et<sub>2</sub>O y THF) en la reacción, se estudió el efecto de un disolvente polar prótico como el *i*-PrOH en el transcurso de la reacción. Para ello se llevaron a cabo dos experimentos con el alquinal **155a**:

1. El primero consistió en la ciclación del alquinal deuterado **[D]-155a** en *i*-PrOH que dio lugar al dihidropirano **[D]-β-156a** deuterado (99% grado de deuteración) en la posición vinílica β (Esquema 116).



**Esquema 116**

2. El segundo experimento de ciclación de **155a** se llevó a cabo en *i*-PrOD como disolvente obteniéndose el dihidropirano deuterado **[D]-α-156a** (75% grado de deuteración) (Esquema 116). El resultado parece indicar que hay una posible interacción del (trimetilsilil)diazometano con el isopropanol deuterado generándose ciertas cantidades de (trimetilsilil)diazometano parcialmente deuterado.

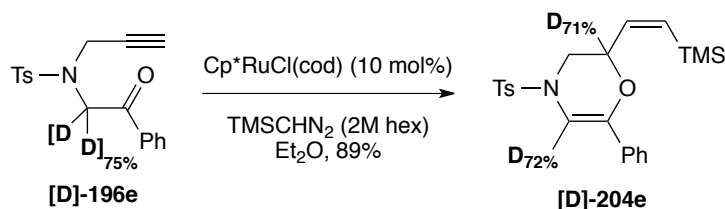


**Esquema 117**

Si tenemos en cuenta estos resultados y los de las entradas 6 y 7 de la Tabla 10, se puede establecer que existe una interacción inicial entre los alcoholes y el (trimetilsilil)diazometano que, en el caso del metanol, es determinante puesto que se obtiene como producto de reacción el dihidropirano desililado. En cambio, en el caso del alcohol secundario *i*-PrOH dicha interacción

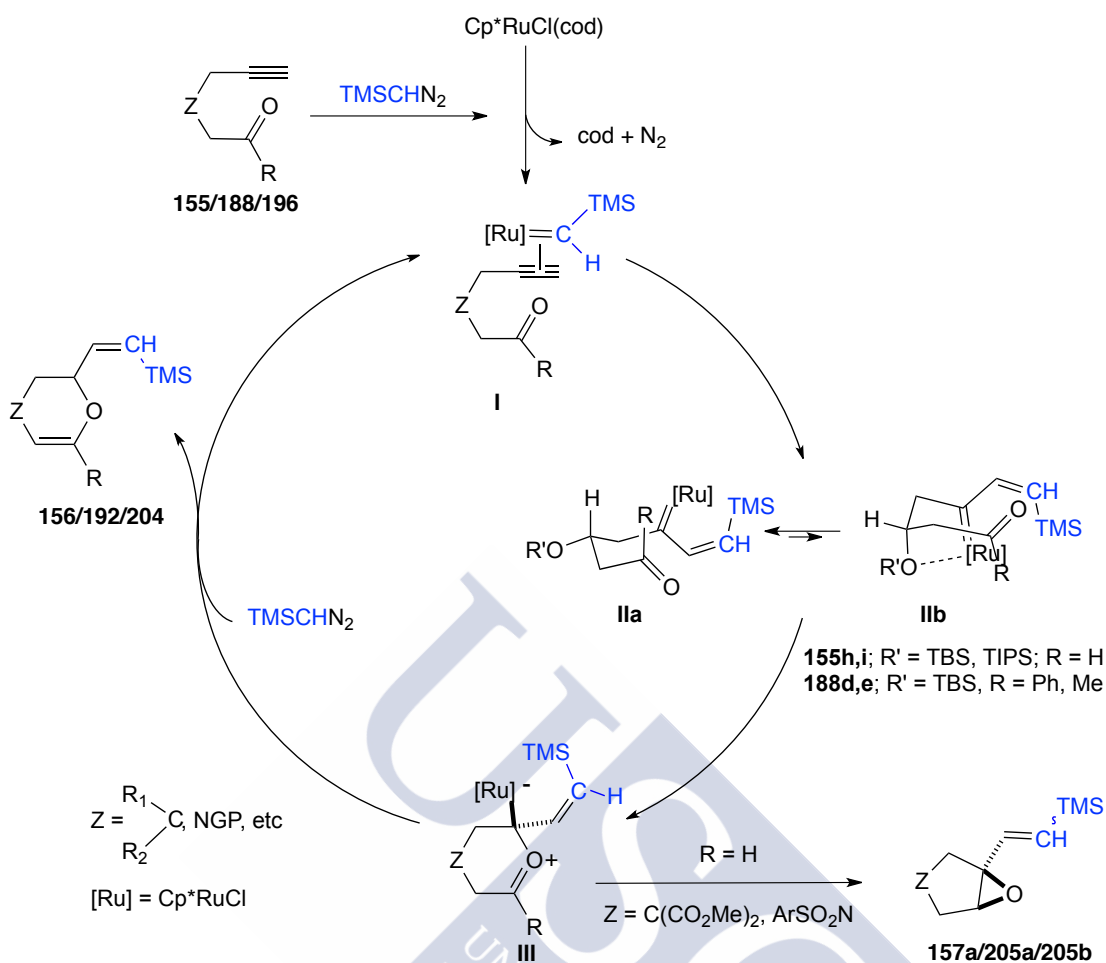
parece que no influye tan drásticamente en el proceso al obtenerse mayoritariamente los dihidropiranos sililados.

El último de los experimentos de marcaje isotópico llevados a cabo fue la ciclación de la azaalquinona **[D]-196e**, dideuterada en alfa a la cetona, que dio lugar a la dihidrooxazina **[D]-204e** dideuterada (71% y 72% de deuteración) en las posiciones alílica y enoléter esperadas (Esquema 118).



Esquema 118

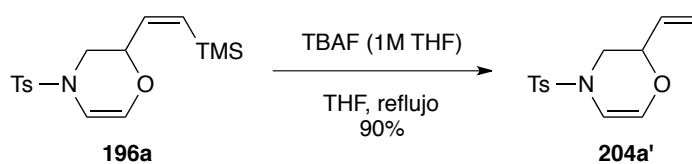
Con todos los precedentes<sup>58, 64</sup> y los resultados obtenidos se propuso un mecanismo para la ciclación que supone la generación de una especie carbénica de rutenio catalíticamente activa **I** a partir de la descoordinación del ligando cod de  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  en presencia de  $\text{TMSCHN}_2$  y la coordinación del alquino (Esquema 119). La formación del rutenociclobuteno por cicloadición [2+2] seguido de la apertura de anillo generaría el vinilcarbeno de rutenio **II**. En este punto se ilustra el equilibrio entre los posibles intermedios para dar lugar a los diastereoisómeros obtenidos, estando desplazado al conformero **IIa** con todos los sustituyentes en pseudoecuatorial. La baja diastereoselectividad encontrada en los alquinales **155h-(R)** y **155h-(S)** podría derivar de la existencia de un equilibrio entre los conformeros **IIa** y **IIb** debido a la coordinación del oxígeno con el rutenio. Si fuera un grupo carbonilo cetónico, se recuperaría la diastereoselectividad al prevalecer en el equilibrio el conformero **IIa** debido a problemas estéricos. Una vez generada esta especie, el carbeno de rutenio electrofílico podría inducir un ataque nucleófilo del grupo carbonilo para dar el intermedio zwitteriónico **III**. Finalmente, una desprotonación y reprotonación del enlace C-Ru generaría el 2-vinildihidropirano **156/192** ó la 2-vinildihidrooxazina **204** correspondiente con recuperación de la especie catalítica en presencia de  $\text{TMSCHN}_2$ . Por otro lado, el ataque directo de la especie aniónica a la especie oxacarbénica **III** daría lugar al viniloxirano **157a** o a las epoxipirrolidinas **205a** y **205b**.



Esquema 119

### 3.1.6. Derivatización de 2-vinil-3,4-dihidropiranos y 2-vinil-3,4-dihidro-1,4-oxazinas

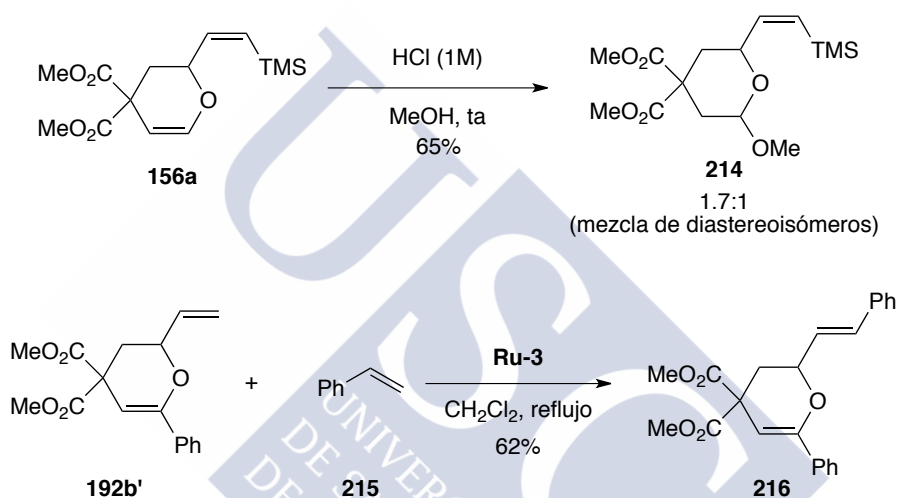
Debido a la facilidad con la que se introducen dos unidades olefinicas bien diferenciadas en el proceso de ciclación, se llevaron a cabo varias reacciones selectivas para demostrar su utilidad sintética. La primera de ellas fue la desililación del grupo vinilsilano por tratamiento de la 2-vinil-3,4-dihidro-1,4-oxazina **196a** con fluoruro de tetrabutilamonio, obteniéndose la dihidrooxazina desililada **204a'** con un excelente 90% de rendimiento (Esquema 120). La dihidrooxazina **204a'** es un potencial precursor de las oxabispindinas y los 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octanos.<sup>99, 103</sup>



Esquema 120

Por tanto, la obtención de dihidrooxazinas desililadas (grupos vinílicos terminales) puede lograrse de dos maneras diferentes, al utilizar metanol como disolvente en la reacción de ciclación (Tabla 10, entradas 6 y 7) o bien por desililación del producto de ciclación.

También se logró funcionalizar selectivamente los alquenos vinílicos (enoléteres) y alílicos (sililados y desililados) (Esquema 121). Así, la acetalización en medio ácido del éter vinílico en **156a** dio lugar al tetrahidropirano acetálico **214** con un 65% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros. Por otra parte, la formación *in situ* del 2-vinildihidropirano desililado **192b'** (a partir de la alquinona **188b**) seguido de una reacción de metátesis cruzada con estireno dio lugar al *trans*- $\beta$ -(dihidropiranyl)estireno **216** con un 62% de rendimiento (Esquema 121). Este último resultado permite visualizar una futura aproximación sintética a las tubulexinas (Figura 19), de gran potencial anticancerígeno.<sup>97</sup>

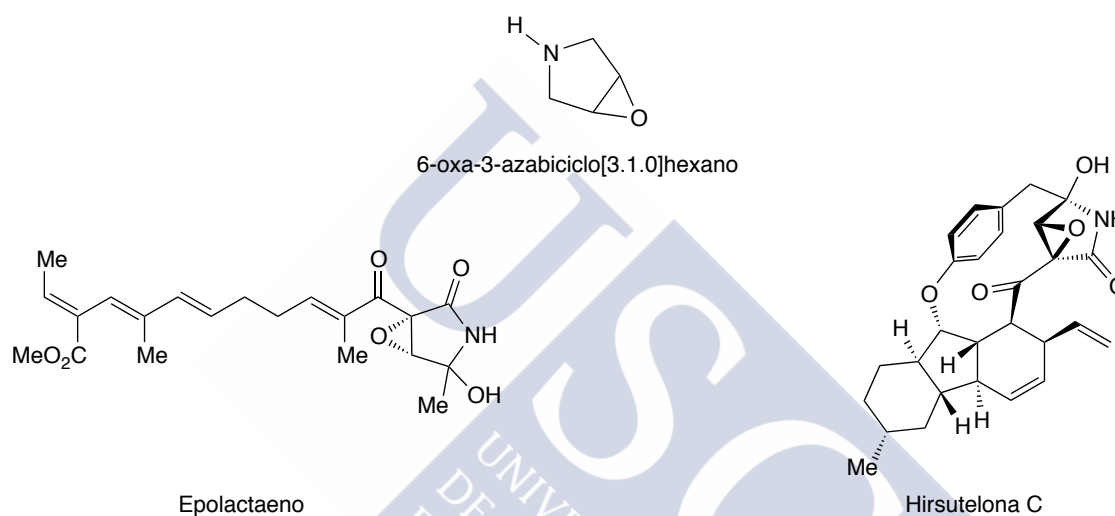


Esquema 121

## 3.2. Formación de epoxipirrolidinas

### 3.2.1. Importancia de las epoxipirrolidinas

Las estructuras de epoxipirrolidinas, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, se encuentran presentes en numerosos productos naturales, muchos de ellos con interesantes propiedades biológicas y farmacológicas como el epolactaeno,<sup>136</sup> con una potente actividad en el crecimiento de neuritas en la línea celular del neuroblastoma humano SH-SY5Y, o la familia de las hirsutelonas A, B y C<sup>137</sup> con importante y prometedora actividad frente a *mycobacterium tuberculosis* (Figura 29).



**Figura 29**

Además, estos oxabicyclos presentan una estructura muy atractiva ya que tienen tendencia a abrir por el epóxido, proporcionando intermedios clave en la síntesis de compuestos biológicamente activos como la allosecurinina<sup>138</sup> o las mitomicinas, que exhiben potentes actividades antitumorales.<sup>139</sup> De todas ellas, la mitomicina C, con baja toxicidad, se comercializa bajo el nombre de Mutamycin por la empresa farmacéutica Bristol-Myers Squibb. También sirven de intermedios para la síntesis de 3-amino-4-hidroxipirrolidinas, que pueden actuar como principios activos en fármacos para la prevención/tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.<sup>140</sup>

<sup>136</sup> Kuramochi, K.; Nagata, S.; Itaya, H.; Matsubara, Y.; Sunoki, T.; Uchiro, H.; Takao, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9743.

<sup>137</sup> Nicolaou, K. C.; Sun, Y.-P.; Sarlah, D.; Zhan, W.; Wu, T. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5708.

<sup>138</sup> Sampath, M.; Lee, P.-Y. B.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1988.

<sup>139</sup> Remers, W. A. *Anticancer Agents from Natural Products, 2nd Ed.*, Cragg, G. M.; Kingston, D. G. I.; Newman, D.J. (Eds.); Taylor & Francis Group, 2012, p. 623.

<sup>140</sup> Pericás, M. A.; Torrents, A.; Yenes, S.; Cuevas, F.; García, C. *E.P.* 1849781, **2007**.



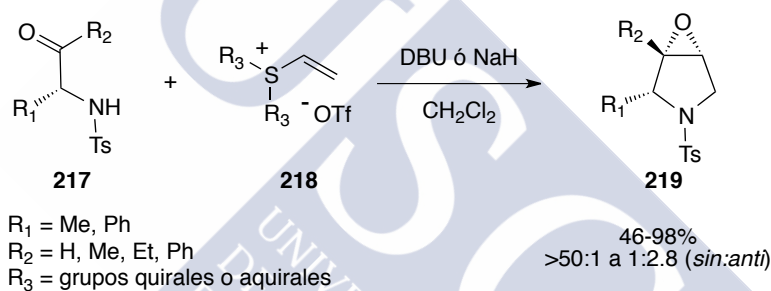
### 3.2.2. Aproximaciones sintéticas a epoxipirrolidinas

Hay pocas aproximaciones sintéticas directas a las epoxipirrolidinas descritas en bibliografía, aunque las realizadas hasta la fecha son muy eficientes. Algunas de estas aproximaciones sintéticas se discutirán brevemente a continuación:

- Epoxi-anulación entre  $\alpha$ -amido cetonas/aldehídos y sales de vinilsulfonio
- Tándem aza-Payne/hidroaminación
- Reacciones de oxidación de dihidropirroles

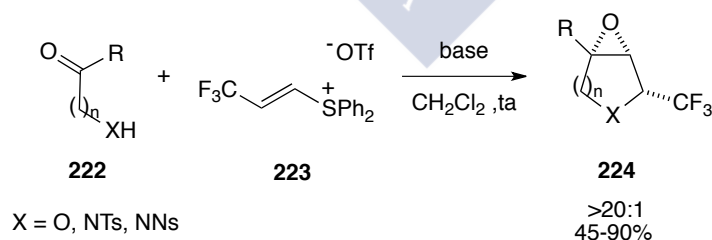
#### 3.2.2.1. Epoxi-anulación entre $\alpha$ -amido cetonas/aldehídos y sales vinilsulfónicas

El grupo de Aggarwal describió la formación de anillos nitrogenados de cinco, seis y siete miembros con la funcionalidad epoxi a través de reacciones entre sales de difenilvinilsulfonio y  $\alpha$ -,  $\beta$ -, o  $\gamma$ -amido aldehído/cetonas (Esquema 122).<sup>141</sup>



Esquema 122

Recientemente, la misma metodología fue aplicada a la síntesis diastereoselectiva de epoxipirrolidinas y derivados con sustituyentes  $\text{CF}_3$  (Esquema 123).<sup>142</sup>

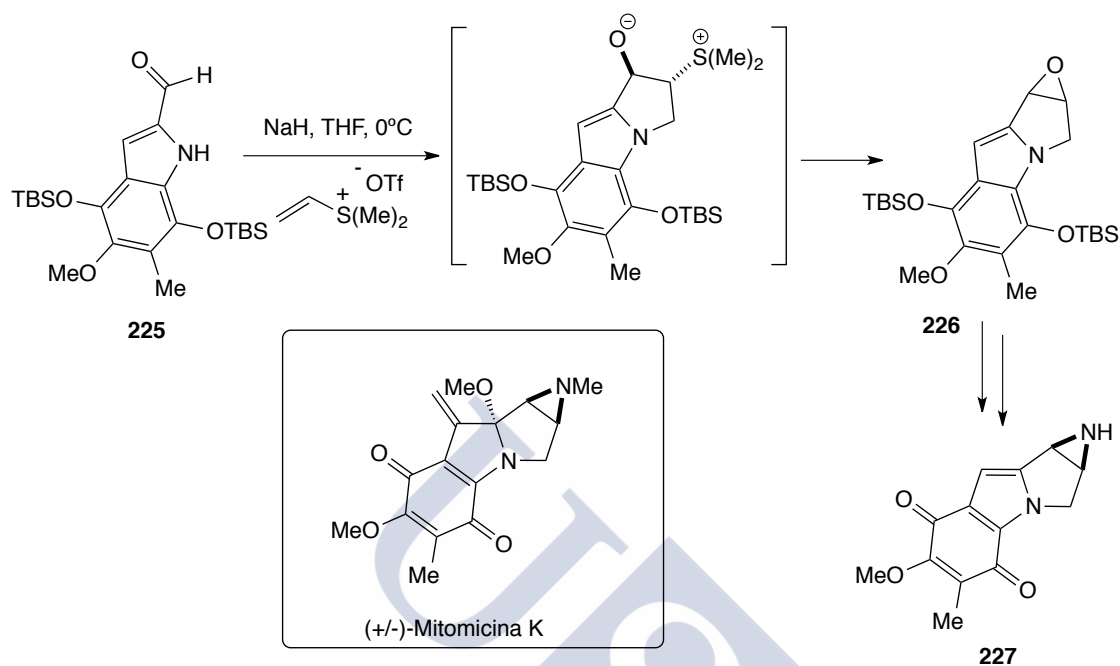


Esquema 123

<sup>141</sup> (a) Unthank, M. G.; Hussain, N.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7066. (b) Unthank, M. G.; Tavassoli, B.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1501.

<sup>142</sup> Fritz, S. P.; West, T. H.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6370.

Las reacciones de epoxi-anulación descritas anteriormente están basadas en investigaciones previas realizadas en derivados de las mitomicinas.<sup>143</sup> En el Esquema 124 se muestra la aproximación sintética a la (+/-)-mitomicina K.<sup>144</sup>



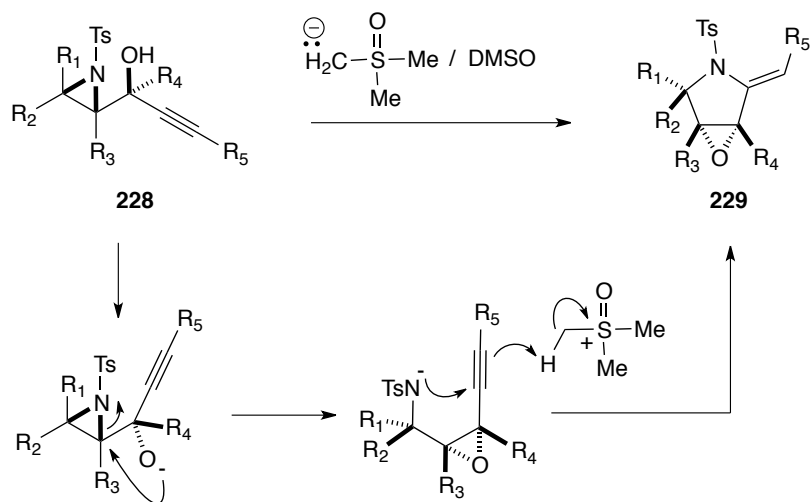
### 3.2.2.2. Tándem aza-Payne/hidroaminación

El grupo de Borham descubrió una reacción tándem en condiciones suaves, denominada aza-Payne/hidroaminación, en la cual se transformaron aziridinoles en sistemas pirrolidínicos funcionalizados usando como base un anión estabilizado de dimetilsulfoxonio.<sup>145</sup> El proceso se inicia por el ataque nucleófilo del alcóxido a la aziridina, apertura y posterior hidroaminación del alquino (Esquema 125).

<sup>143</sup> (a) Wang, Z.; Jimenez, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4977. (b) Wang, Z.; Jimenez, L. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 816. (c) Dong, W.; Jimenez, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2520. (d) Wang, Y.; Zhang, W.; Colandrea, V. J.; Jimenez, L. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10659. (e) Kim, K.; Jimenez, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 999.

<sup>144</sup> Wang, Z.; Jimenez, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6049.

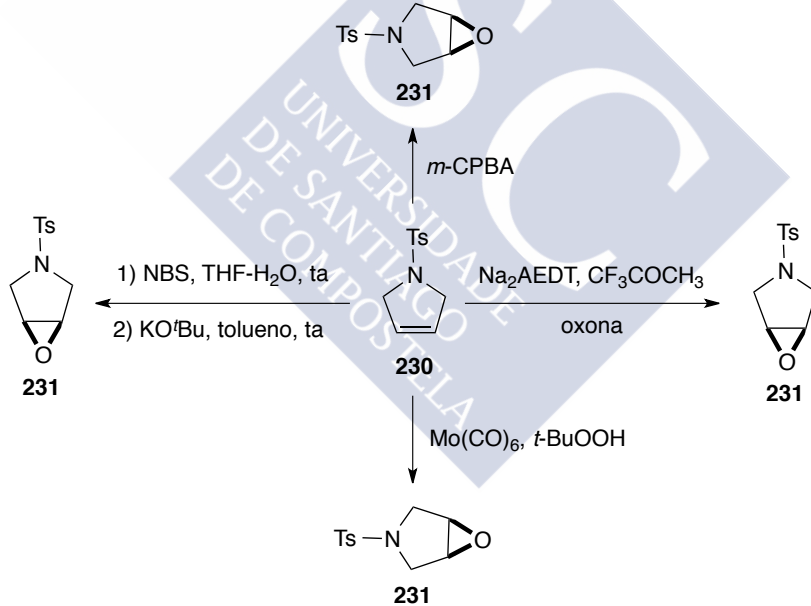
<sup>145</sup> Schomaker, J. M.; Geiser, A. R.; Huang, R.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3794.



Esquema 125

### 3.2.2.3. Reacciones de oxidación de dihidropirroles

También se han desarrollado métodos clásicos de epoxidación de 2,5-dihidropirroles que aparecen recogidos en el Esquema 126.<sup>146</sup>



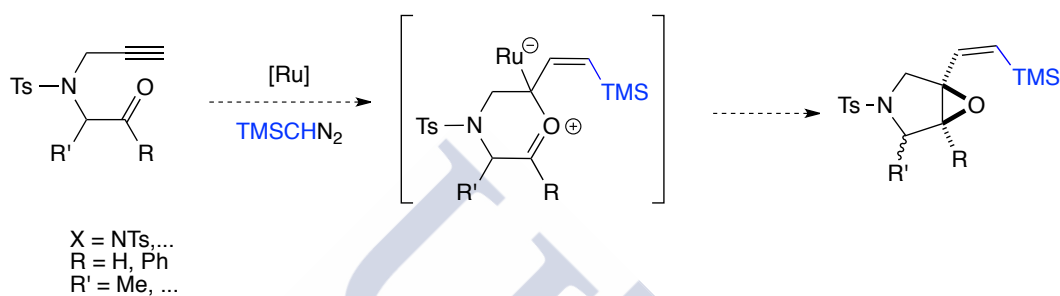
Esquema 126

<sup>146</sup> Curtis, K. L.; Evinson, E. L.; Handa, S.; Singh, K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3544.

### 3.2.3. Objetivos

El último objetivo de este trabajo de tesis se centró en la optimización del proceso de formación de epoxipirrolidinas mediante ciclaciones de aza-alquinales y alquinonas catalizadas por rutenio.

Para favorecer el proceso de ciclación se prepararon aza-alquinales y aza-alquinonas con sustitución en alfa al grupo carbonilo, con el doble propósito de dificultar la desprotonación-reprotonación del enlace C-Ru y favorecer el ataque de la especie aniónica al ión oxacarbénico (Esquema 127).



Esquema 127



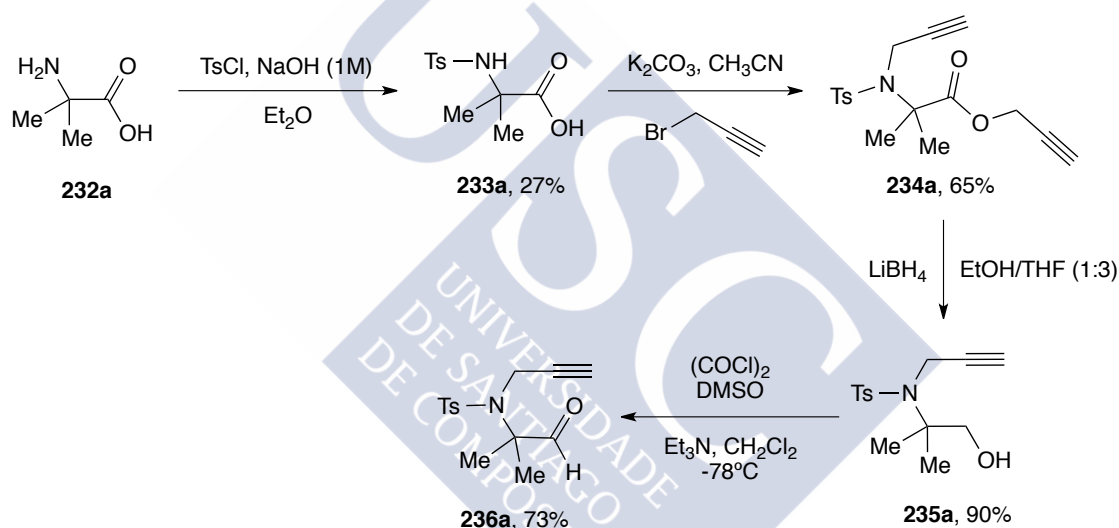
### 3.2.4. Ciclaciones de aza-alquinales y aza-alquinonas a través de especies carbénicas de rutenio en condiciones catalíticas

#### 3.2.4.1. Ciclación del aza-alquinal **236a** catalizada por rutenio

##### 3.2.4.1.1. Preparación del aza-alquinal **236a**

La elección como sustrato de partida del aza-alquinal **236a** se debió a su fácil preparación y a la doble sustitución en C2 que podría favorecer la formación de epoxipirrolidinas al carecer de hidrógenos en dicha posición necesarios para la  $\beta$ -eliminación.

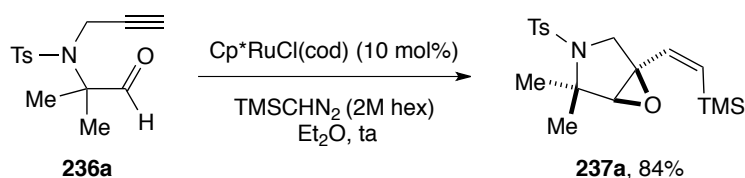
Tras la tosilación del aminoácido comercial **232a** seguida de dialquilación se obtuvo el aminoéster **234a** con moderado rendimiento. La reducción del grupo éster a alcohol seguido de oxidación Swern dio lugar al aza-alquinal **236a** (Esquema 128).<sup>127</sup>



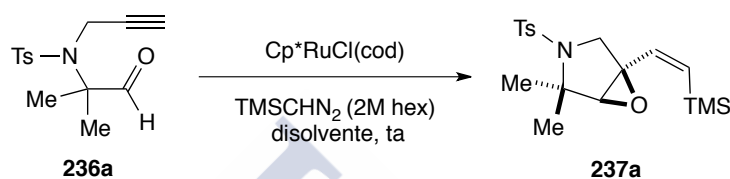
Esquema 128

##### 3.2.4.1.2. Optimización de las condiciones de reacción

Comenzamos el estudio con la reacción del alquinal **236a** y el (trimetilsilil)diazometano (2M hex) comercial, empleando las condiciones descritas anteriormente para aza-alquinales (Tabla 10). Al cabo de 10 minutos de reacción se obtuvo la epoxipirrolidina **237a** con un 84% de rendimiento (Esquema 129).

**Esquema 129**

Otras condiciones de optimización de la reacción se recogen en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Optimización de las condiciones de reacción

Entrada	TMSCHN <sub>2</sub> (equiv.)	Condiciones <sup>[a]</sup>	Rdto % <sup>[b]</sup> ( <b>237a</b> )
1	1.8	Et <sub>2</sub> O, 10 min	84
2	1.5	Et <sub>2</sub> O, 10 min	95
3	1.0	Et <sub>2</sub> O, 12 h	52
4 <sup>[c]</sup>	1.5	Et <sub>2</sub> O, 30 min	96 <sup>[d]</sup>
5	1.5	Acetona, 10 min	90
6	1.5	Tolueno, 10 min	87
7	1.5	MeOH, 10 min	_ <sup>[e]</sup>
8	1.5	<i>i</i> -PrOH, 10 min	68
9 <sup>[f]</sup>	1.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 10 min	88
10 <sup>[f]</sup>	1.5	Et <sub>2</sub> O, 30 min	96

[a] **236a** [0.15M], ta. [b] Rendimientos aislados. [c] CpRuCl(cod) como catalizador. [d] Mezcla Z/E (1:4). [e] Mezcla compleja. [f] Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (8 mol%).

De los resultados de la Tabla 11 se puede establecer que:

- La utilización de 1.5 equiv de diazoalcano mejora ligeramente el rendimiento del proceso (entrada 2). Sin embargo, la utilización de 1.0 equiv de diazoalcano no es suficiente para consumir totalmente la sustancia de partida (entrada 3).
- El uso del catalizador CpRuCl(cod) (menor riqueza electrónica y menor demanda estérica que Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod)) no afectó al rendimiento pero sí a la duración de la reacción y a la estereoselectividad al aislarse **237a** como una mezcla de isómeros Z/E (1:4) (entrada 4).
- Otros disolventes polares apróticos, como la acetona, o apolares, como el tolueno, dieron muy buenos resultados en tiempos de reacción cortos (entradas 5 y 6).

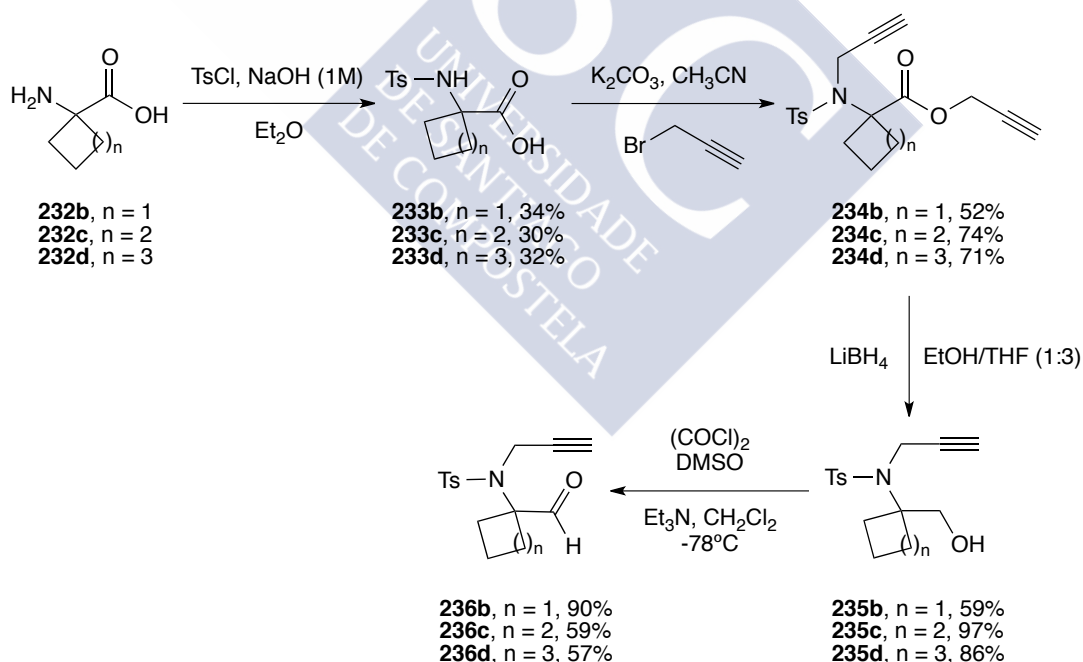
- Como ya había ocurrido con los aza-alquinales no sustituidos (Tabla 10), el empleo de disolventes polares práticos del tipo alcohol primario (MeOH) o secundario (*i*-PrOH) dieron peores resultados (entradas 7 y 8).
- Finalmente, la disminución de la carga catalítica hasta el 8 mol% no afectó al rendimiento de la reacción. Así, se obtuvo un 88% de rendimiento en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entrada 9) y cerca del 96% en Et<sub>2</sub>O en 30 minutos de reacción (entrada 10). Estas últimas condiciones se eligieron como referencia en la optimización (Condiciones **A**) aunque, para algunos sustratos, va a ser necesario utilizar un 10 mol% de catalizador y 1.8 equiv de diazocompuesto (Condiciones **B**, entrada 1).

### 3.2.4.2. Alcance y extensión de la reacción

#### 3.2.4.2.1. Ciclación de aza-alquinales/aza-alquinonas sustituidos y (trimetilsilil)diazometano en las condiciones optimizadas

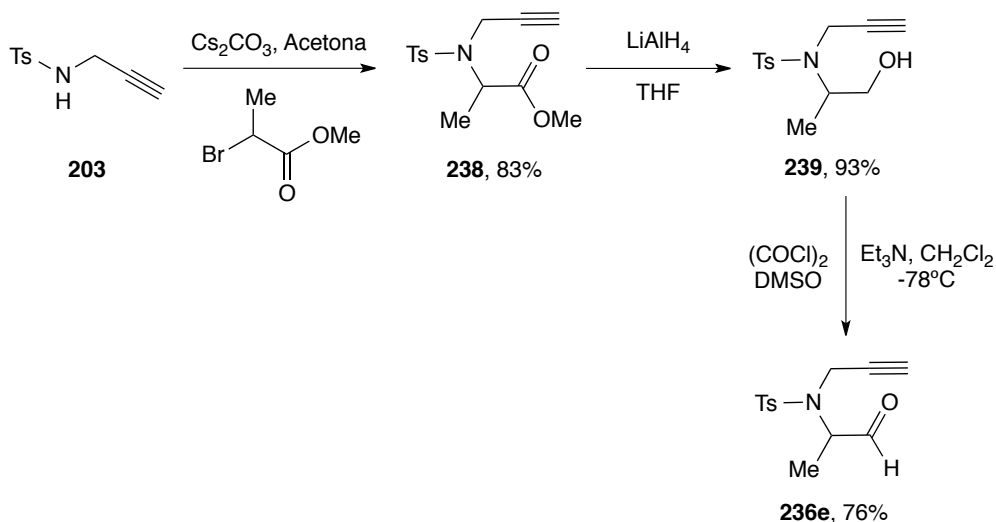
##### 3.2.4.2.1.1. Preparación de las sustancias de partida

Los aza-alquinales **236b-d** se prepararon mediante una ruta sintética similar al aza-alquinal **236a** (Esquema 130).



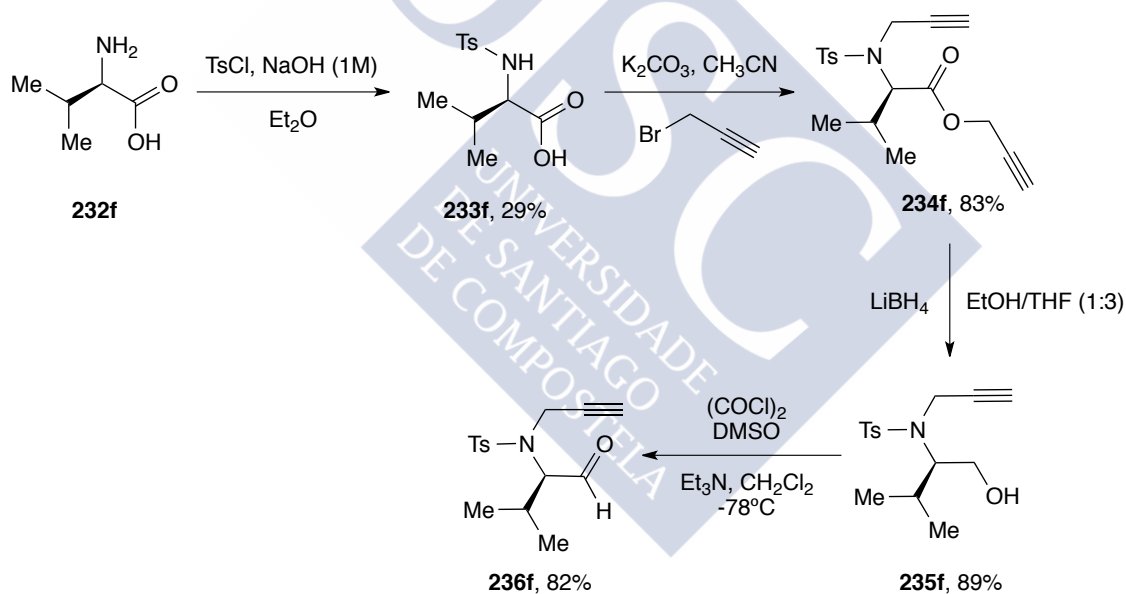
Esquema 130

El aza-alquinal monoalquilado en C2 **236e** se sintetizó a partir del aminoéster **238**, obtenido por alquilación de la tosilamida **203** con el  $\alpha$ -bromopropanoato de metilo. La reducción del éster con LiAlH<sub>4</sub> seguido de la oxidación Swern dio lugar al aza-alquinal **236e** con un buen 58% de rendimiento global (Esquema 131).



## Esquema 131

La preparación del aza-alquinal monoalquilado en C2 **236f** se realizó mediante una ruta sintética similar al aza-alquinal **236a** (Esquema 131).

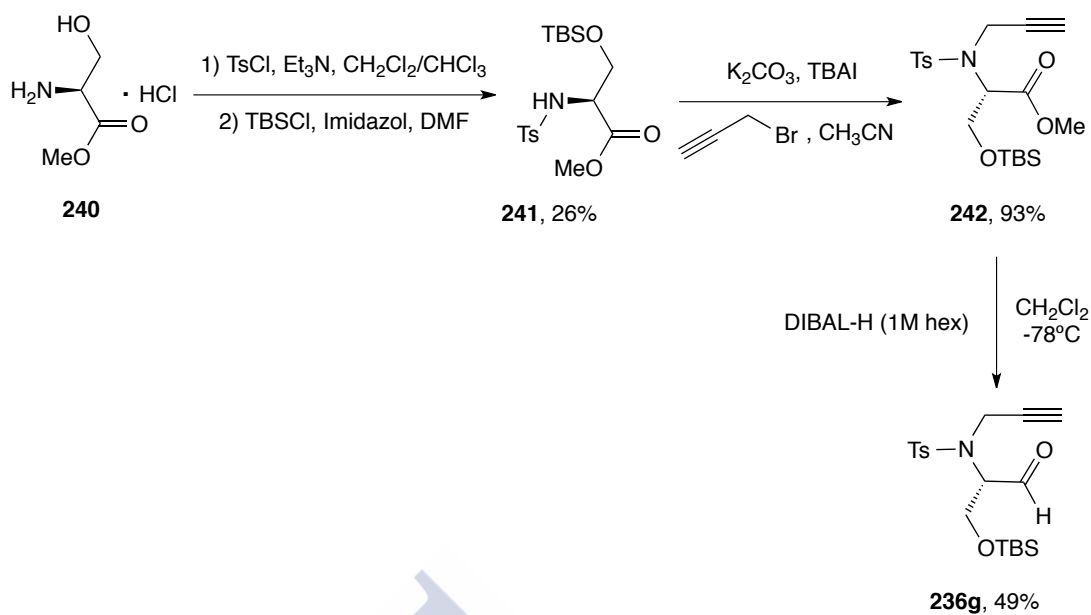


## Esquema 132

El aza-alquinal **236g** se preparó con un 49% de rendimiento por reducción con DIBAL-H del aza-alquínilester **242**. El éster **242** se preparó según el procedimiento descrito en bibliografía (Esquema 133).<sup>147</sup>

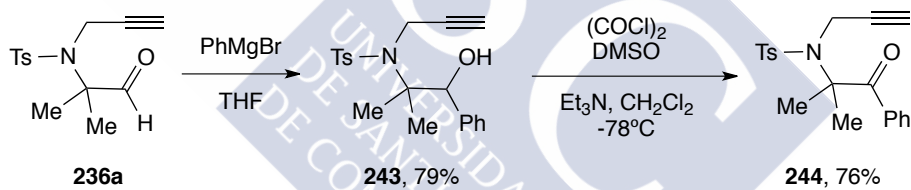
<sup>147</sup> Smith III, A. B.; Kim, D. -S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3247.





## Esquema 133

La aza-alquinona **244** se sintetizó con un 60% de rendimiento global a partir del aza-alquinal **236a** por tratamiento con bromuro de fenilmagnesio seguida de oxidación bajo las condiciones Swern (Esquema 134).

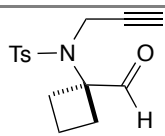
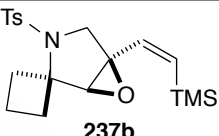
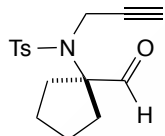
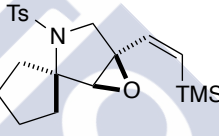
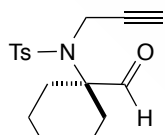
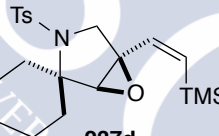
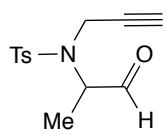
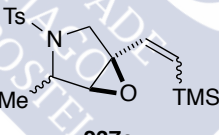
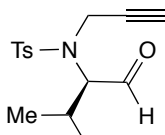
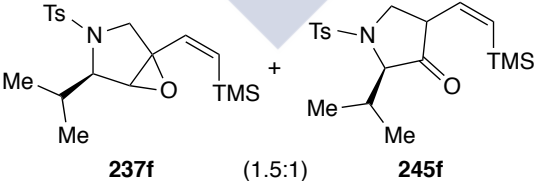
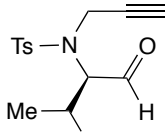
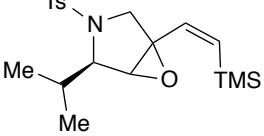


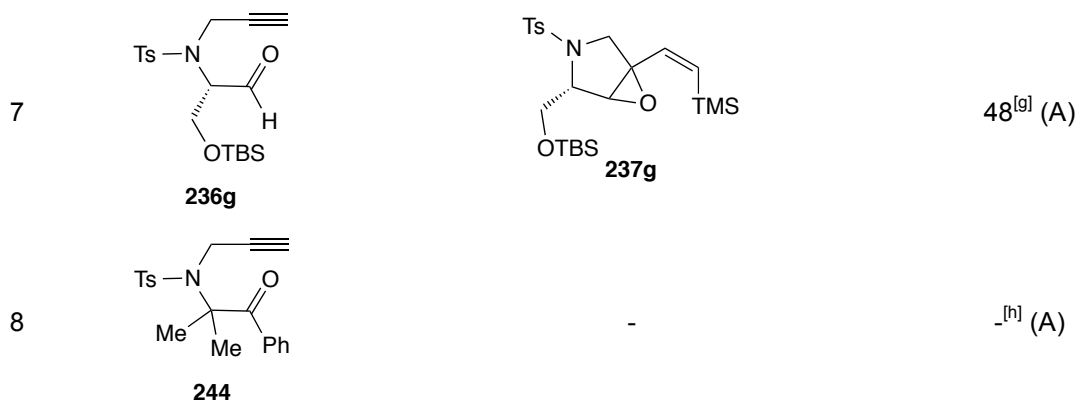
## Esquema 134

3.2.4.2.1.2. Reacciones de ciclación de aza-alquinales y aza-alquinonas catalizadas por rutenio

Todas las reacciones de ciclación de los aza-alquinales y aza-alquinonas **236a-g** y **244** se llevaron a cabo en las condiciones optimizadas anteriormente (Tabla 11) y los resultados se reflejan en la Tabla 12.

**Tabla 12.** Reacciones de ciclación catalizadas por rutenio de los aza-alquinales **236b-g** y la aza-alquinona **244**

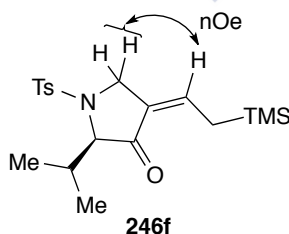
Entrada <sup>[a]</sup>	Aza-alquinal/ona	Epoxipirrolidina <b>237</b>	Rdto % <sup>[b]</sup>
1	 <b>236b</b>	 <b>237b</b>	95 (A)
2	 <b>236c</b>	 <b>237c</b>	89 (A)
3	 <b>236d</b>	 <b>237d</b>	92 (A)
4	 <b>236e</b>	 <b>237e</b>	50 <sup>[c]</sup> (B)
5	 <b>236f</b>	 <b>237f</b> + <b>245f</b> (1.5:1)	67 <sup>[d]</sup> (A)
6	 <b>236f</b>	 <b>237f</b>	37 <sup>[e], [f]</sup> (A)



[a] Condiciones **A**: **236/244** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.5 equiv), Et<sub>2</sub>O, Cp\*RuCl(cod) (8 mol%). Condiciones **B**: **236** [0.15M], TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.8 equiv), Et<sub>2</sub>O, Cp\*RuCl(cod) (10 mol%). [b] Rendimientos aislados. [c] Mezcla de diastereoisómeros. [d] También se aisló la pirrolidona **246f** con un 13% de rendimiento. [e] Se usaron unas gotas de trietilamina para basificar la sílica. [f] También se aisló en menor rendimiento la pirrolidona **247f**. [g] **237g** se aisló como mezcla de diastereoisómeros (2.9:1). [h] La sustancia de partida se recuperó intacta.

De los resultados obtenidos se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- La ciclación de los aza-alquinales con doble sustitución en alfa al aldehído transcurrió de forma muy eficiente obteniéndose entre buenos y excelentes rendimientos en todos los casos (entradas 1, 2 y 3). Los excelentes resultados pueden ser debidos a la combinación de dos factores, el efecto Thorpe-Ingold derivado de la doble sustitución y la ausencia de hidrógenos en alfa al aldehído.
- Los aza-alquinales monosustituídos en C2 **236e-g** dieron lugar a las epoxipirrolidinas **237e-g** como producto mayoritario de reacción. Así, en el caso de **236e** se obtuvo la epoxipirrolidina **237e** como una mezcla de tres diastereoisómeros (entrada 4), dos de ellos con configuración *Z* y otro *E* (4.5:1.9:1). En el caso de **236f**, con un sustituyente voluminoso isopropilo, se obtuvo una mezcla de tres productos, la epoxipirrolidina **237f** y la pirrolidona **245f** en una mezcla inseparable (1.5:1) con un rendimiento conjunto del 67% y la pirrolidona **246f** con un 13% de rendimiento (Figura 30).



**Figura 30**

- Cuando la reacción se elaboró con gel de sílice tratada con Et<sub>3</sub>N (entrada 6), se aislaron dos productos mayoritarios, la epoxipirrolidina **237f** (37%) y la pirrolidona **247f** (19%) (Figura 31).

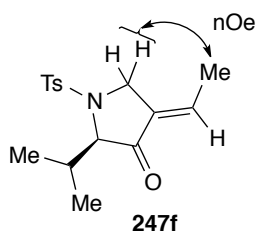


Figura 31

- La ciclación del aza-alquinal **236g** dio lugar a una mezcla compleja de productos. El mayoritario resultó ser la epoxipirrolidina **237g**, obtenido con un 48% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros (2.9:1) (entrada 7). Como productos minoritarios se aislaron la epoxipirrolidina **237g-E** (7%), como un único diastereoisómero, y la dihidrooxazina **248g** (5%) (Figura 32).

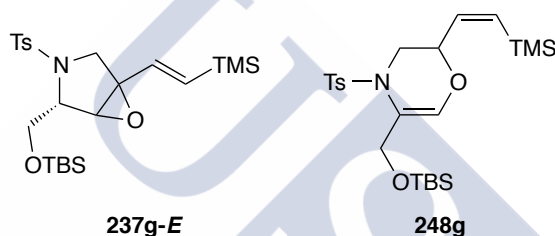


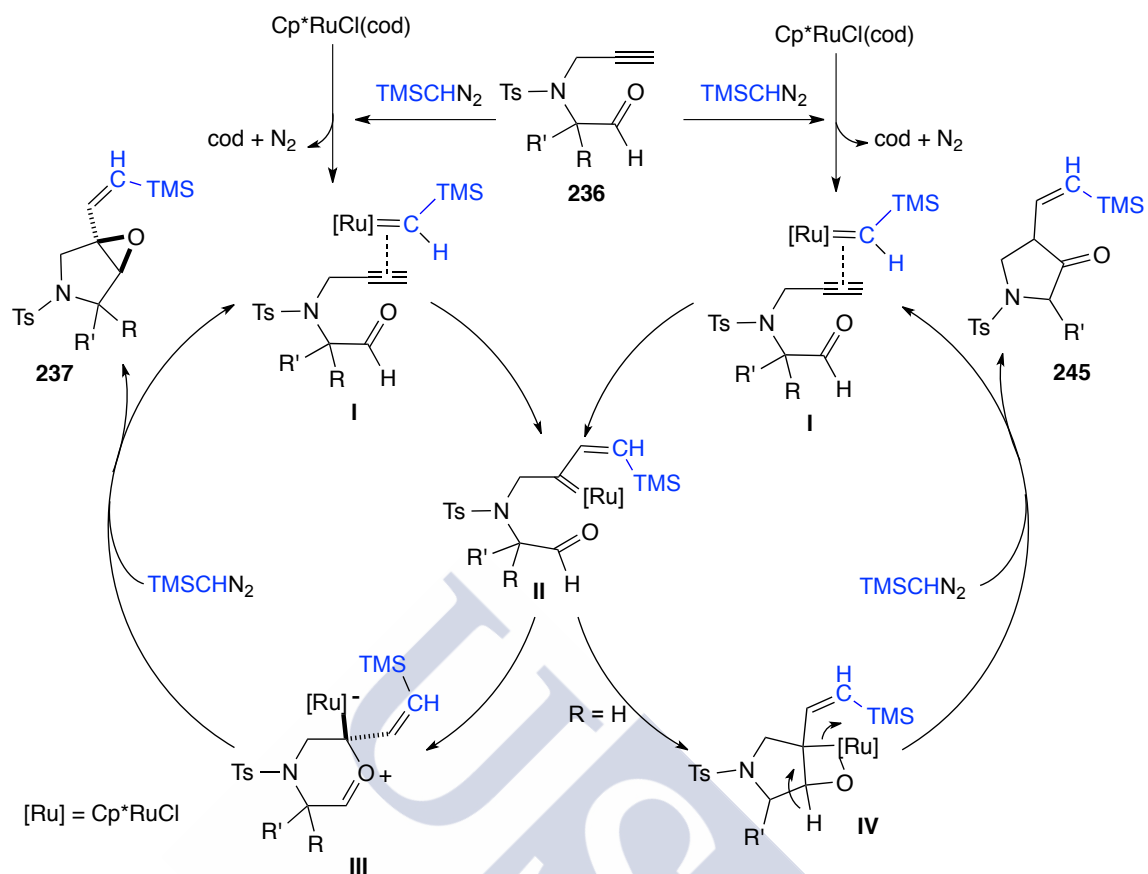
Figura 32

- A diferencia de las ciclaciones de los aza-alquinales, la aza-alquinona disustituida **244** se recuperó inalterada (entrada 8).

### 3.2.4.3. Mecanismo de reacción

#### 3.2.4.3.1. Estudio del mecanismo de reacción

Con los datos obtenidos hasta el momento y los precedentes descritos en esta memoria, se proponen dos alternativas mecanísticas para la ciclación según la naturaleza del aza-alquinal. Una vez formada la especie vinilcarbénica de rutenio **II** (intermedio común en todos los procesos anteriores), el ataque nucleófilo del carbonilo al carbono carbenoide electrofílico conduciría al intermedio zwitteriónico **III**. El ataque directo de la especie aniónica al ión oxacarbénico **III** produciría la epoxipirrolidina final **237**. Por otra parte, la formación de la pirrolidinona **245** podría derivarse de una cicloadición [2 + 2] entre la especie carbénica de rutenio y el aldehído para formar el rutenacilo **IV**, que evolucionaría a la cetona **245** observada mediante una secuencia de  $\beta$ -eliminación, eliminación reductora y tautomerización cetona-enólica (Esquema 135). No se puede descartar que la cetona **245** puede formarse a partir de la epoxipirrolidina **237** en medio ácido.



Esquema 135

La formación de la cetona **183k** podría seguir un curso mecanístico similar a la cetona **245** a partir del alquinal **155k** (p. 81).

### 3.3. Conclusiones

Se ha descrito un nuevo proceso de formación de 2-vinil 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas mediante la ciclación de 5-alquinales y 5-alquinonas en presencia de  $Cp^*RuCl(cod)$  y (trimetilsilil)diazometano. Los 2-vinil 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas se obtuvieron con rendimientos entre moderados y buenos, en condiciones de reacción suaves y con buena tolerancia a distintos grupos funcionales.

La reacción de ciclación transcurre en tiempos de reacción cortos y con buena selectividad *E/Z* y *sin/anti* (en el caso de las monosustituciones en C2, C3 y C4 de los dihidropiranos).

Los dihidropiranos y dihidrooxazinas presentan dos dobles enlaces químicamente diferentes, lo que ha permitido la manipulación selectiva de ambas unidades. Este hecho pone de manifiesto el potencial de la metodología en la síntesis de sustancias bioactivas.

El mecanismo de reacción propuesto supone la generación de especies vinilcarbénicas de rutenio en el grupo alquino que sufren el ataque nucleófilo del grupo carbonílico presente en la molécula. La especie zwitteriónica resultante evoluciona por desprotonación y reprotonación del enlace C-Ru a los compuestos cíclicos observados.

La ciclación de aza-alquinales con uno o dos grupos funcionales en el carbono en alfa al grupo carbonilo dio lugar selectivamente a epoxipirrolidinas vinílicas con muy buen rendimiento.

La isomería del doble enlace vinílico de la epoxipirrolidina es *Z*, al usar como catalizador  $Cp^*RuCl(cod)$  y *E*, al usar  $CpRuCl(cod)$ .

El mecanismo de formación de epoxipirrolidinas deriva del ataque directo de la especie aniónica al ion oxocarbénico intermedio.

#### **4. PARTE EXPERIMENTAL**







## 4.1. Procedimientos generales

Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera inerte utilizando argón desoxigenado y seco. Su secado se realizó mediante torres de material desecante (potasa, cloruro sódico anhidro, pentóxido de fósforo y tamices moleculares).

Los disolventes utilizados bien se adquirieron secos (sobre tamices moleculares,  $\geq 99.7\%$  CG, para THF, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PhMe, MeOH, *i*-PrOH y DMF) o bien se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso, en atmósfera de argón. Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona (para THF, Et<sub>2</sub>O, benceno y tolueno), CaH<sub>2</sub> (para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN, Et<sub>3</sub>N, piridina y *i*-Pr<sub>2</sub>NH) y tamices moleculares (MeOH y EtOH).<sup>148</sup>

Las reacciones a baja temperatura se llevaron a cabo en baños de hielo seco y un disolvente adecuado.

En las cromatografías en capa fina se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Merck. Las manchas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm) o por tratamiento con vapores de yodo, o con diversas disoluciones reveladoras: ácido fosfomolibdico en etanol, 2,4-dinitrofenilhidracina en etanol, *p*-anisaldehído en etanol, molibdato amónico tetrahidratado y sulfato de cerio (IV) en ácido sulfúrico acuoso (10%) [2.5:1 (en peso)/500 ml] o permanganato potásico y carbonato potásico en agua [1: 6.6 (en peso)/300mL; 5mL NaOH(5%)]. En las cromatografías en columna a presión se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck.<sup>149</sup>

En el seguimiento de las reacciones se utilizó un equipo de Agilent de cromatografía de gases HP-6890N acoplado a un detector de masas HP-5973N, empleando las columnas DB-35MS y HP-5MS para el CG y una fuente de ionización química para el EM. Los análisis HPLC se llevaron a cabo en un equipo HP 1100 usando columnas con fase estacionaria quiral (Chiralpack IA-3 y Chiralpack IC) y hexano o hexano/*i*-PrOH (95/5) como eluyentes.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX-250 MHz, AMX-300 MHz, Varian Mercury 300 MHz, Varian Inova 400 MHz y Bruker WM-500 MHz. Se utilizaron como disolventes deuterados CDCl<sub>3</sub>, acetona-d<sub>6</sub>, piridina-d<sub>5</sub>, dmsó-d<sub>6</sub> y CD<sub>3</sub>OD indicándose en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresaron en unidades  $\delta$ , en ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano o a la señal característica del disolvente y las constantes de acoplamiento *J* en Hz.

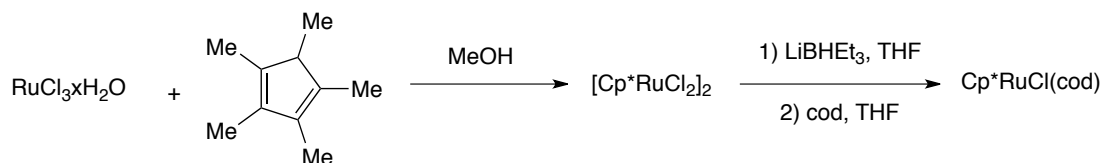
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi B-540.

<sup>148</sup> Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* 3ª Ed., Pergamon Press: Oxford, 1988.

<sup>149</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

## 4.2. Preparación del catalizador

- Preparación del catalizador Cp\*RuCl(cod)



En un Shlenck seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (1.0 g, 3.82 mmol) y 1,2,3,4,5-pentametilciclopentadieno (1.53 mL, 9.56 mmol, 2.5 equiv) en MeOH (25 mL) agitándose a reflujo durante 4h. Una vez pasado ese tiempo, se evaporó a la mitad y se guardó el shlenck en el congelador 24h bajo atmósfera de argón. Posteriormente se eliminó el disolvente vía cánula y se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se lavó con pentano seco (5 x 10 mL) obteniéndose  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$  como un sólido rojizo (0.800 g).

En un Shlenck seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$  (1.0 g, 3.25 mmol) en THF seco (10 mL). Se añadió  $\text{LiBHEt}_3$  (0.383 mL, 3.25 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla resultante se agitó 1.5h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a la mitad y se guardó en el congelador 2h. Se eliminó el disolvente vía cánula y se evaporó a sequedad, obteniéndose el complejo  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\mu_3\text{-Cl})]_4$ .

A una suspensión de  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\mu_3\text{-Cl})]_4$  (0.5 g, 0.46 mmol) en THF seco (10 mL) se adicionó 1,5-ciclooctadieno (0.30 mL, 2.44 mmol, 5.3 equiv) continuando con la agitación 1h a temperatura ambiente. Se filtró el disolvente vía cánula y se evaporó a vacío hasta sequedad. El sólido resultante se lavó repetidamente con pentano seco (5 x 10 mL) y se secó a vacío obteniéndose  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  como un sólido naranja (0.602 g, 86%).

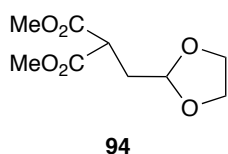
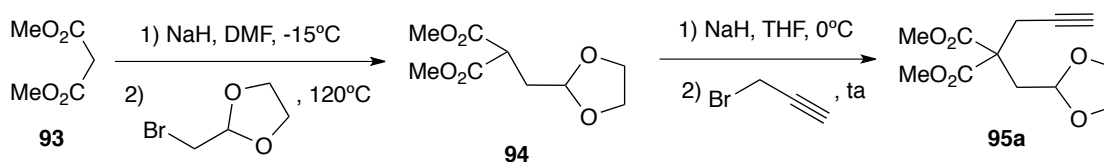
**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$  (ppm):** 4.05-4.01 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 4H), 1.55 (s, 15H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$  (ppm):** 95.6 (5 x C), 84.3 (2 x CH), 83.8 (2 x CH), 30.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 28.7 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 9.2 (5 x  $\text{CH}_3$ ).

### 4.3. Estudio de la reactividad catalítica de especies carbénicas de rutenio derivadas de alquinos frente a enlaces C<sub>sp3</sub>-H activados

#### 4.3.1. Síntesis de las sustancias de partida

- Síntesis de 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95a**)



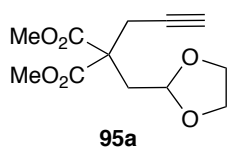
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.693 g, 15.90 mmol, 1.05 equiv) en DMF (25 mL) a -15°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (1.73 mL, 15.15 mmol) con agitación continua durante 2h hasta alcanzar la temperatura ambiente y se adicionó el 2-bromometil-1,3-dioxolano (1.72 mL, 16.66 mmol, 1.1 equiv). La mezcla se agitó durante 3h a 120°C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)malonato de dimetilo (**94**) como un aceite incoloro (1.5 g, 45%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.98 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 169.7 (2 x CO), 101.9 (CH), 65.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 52.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 46.5 (CH), 32.6 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 241 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 214 (7), 158 (9).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 241.0683 encontrada: 241.0679.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.11 g, 2.75 mmol, 1.2 equiv) en THF (10 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el acetal **94** (0.5 g, 2.29 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se adicionó el bromuro propargílico (0.380 mL, 3.44 mmol, 1.5 equiv). Se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95a**) como un sólido blanco (0.434 g, 74%).

p.f.: 40-42°C

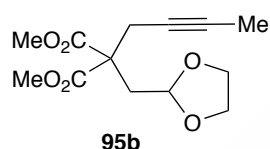
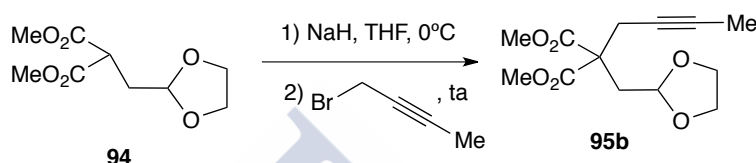
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 5.00 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 170.3 (2 x CO), 101.6 (CH), 79.0 (C), 71.6 (CH), 64.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 54.5 (C), 52.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>).

EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 279 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 245 (10), 214 (24).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na]: 279.0845 encontrada: 279.0844.

- Síntesis de 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-(but-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95b**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.059 g, 1.36 mmol) en THF (10 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el acetal **94** (0.250 g, 1.14 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se adicionó el 1-bromobut-2-ino (0.152 mL, 1.72 mmol, 1.5 equiv). Se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-(but-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95b**) como un sólido blanco (0.298 g, 96%).

p.f.: 65-67°C

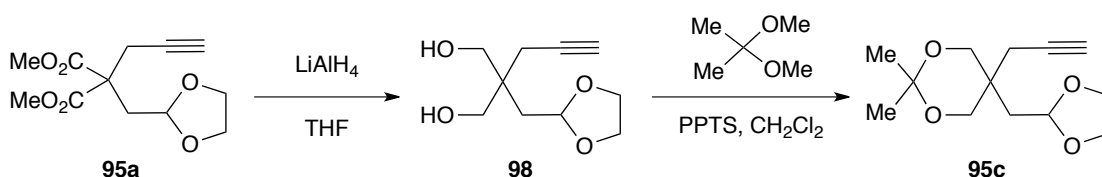
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 5.00 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.89 (c, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H).

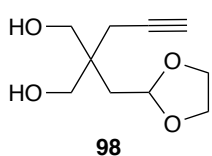
<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 170.7 (2 x CO), 101.8 (CH), 79.2 (C), 73.4 (C), 64.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 54.9 (C), 52.8 (2 x CH<sub>3</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 3.6 (CH<sub>3</sub>).

EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 293 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 246 (3), 151 (3), 135 (4).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 293.1001 encontrada: 293.0983.

- Síntesis de 5-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2,2-dimetil-5-(prop-2-in-1-il)-1,3-dioxano (**95c**)

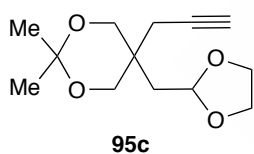




En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (0.136 g, 3.58 mmol, 1.4 equiv) en THF (10 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió el alquínilacetal **95a** (0.655 g, 2.55 mmol) en THF (5 mL) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente con continua agitación, hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (3:7) obteniendo 2-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-2-(prop-2-in-1-il)propano-1,3-diol (**98**) como un sólido blanco (0.406 g, 79%).

**$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 5.09-5.05 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 4H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.29 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 2.03 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 102.2 (CH), 80.6 (C), 71.3 (CH), 66.8 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 64.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 41.5 (C), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del diol **98** (0.386 g, 1.93 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron de manera secuencial 2,2-dimetoxipropano (1.27 mL, 10.42 mmol, 5.4 equiv) y PPTS (0.048 g, 0.193 mmol, 0.1 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), la mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:9) obteniendo 5-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-2,2-dimetil-5-(prop-2-in-1-il)-1,3-dioxano (**95c**) como un aceite incoloro (0.371 g, 80%).

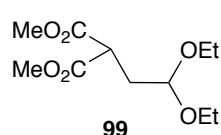
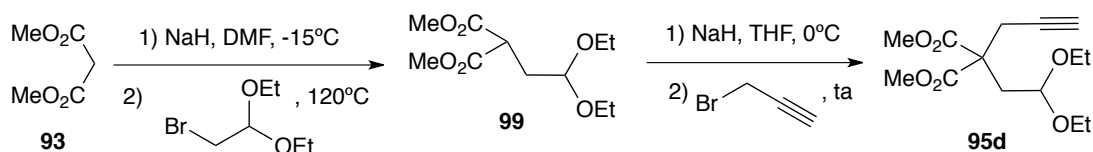
**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 5.00 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.58 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 2.02 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.74 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 101.7 (CH), 98.0 (C), 80.8 (C), 71.0 (CH), 66.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 64.7 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (C), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 263 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 14), 245 (100), 214 (22), 158 (20).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]:** 263.1259 encontrada: 263.1255.

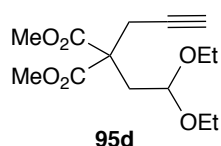
- Síntesis de 2-(2,2-dietoxietil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95d**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (1.60 g, 39.77 mmol, 1.05 equiv) en DMF (100 mL) a -15°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (4.32 mL, 37.88 mmol) con agitación continua durante 2h hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó 2-bromo-1,1-dietoxietano (6.2 mL, 41.66 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla se agitó durante 3h a 120 °C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2,2-dietoxietil)malonato de dimetilo (**99**) como un aceite amarillo (5.00 g, 53%).

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.60-3.37 (m, 5H), 2.17 (dd, *J* = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 169.8 (2 x CO), 100.8 (CH), 62.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 x CH<sub>3</sub>), 47.7 (CH), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 15.3 (2 x CH<sub>3</sub>).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.386 g, 9.67 mmol, 1.2 equiv) en THF (40 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el acetal **99** (2.0 g, 8.06 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (1.34 mL, 12.09 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2,2-dietoxietil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95d**) como un aceite amarillo (1.40 g, 60%).

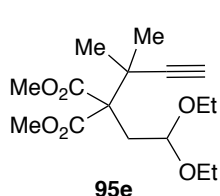
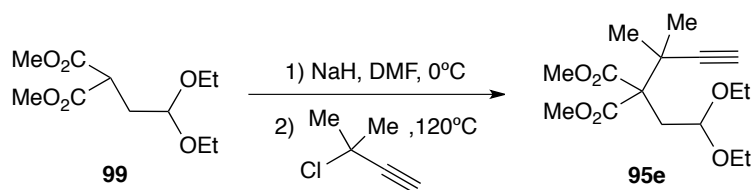
**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.89 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.43 (m, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.3 (2 x CO), 100.1 (CH), 78.8 (C), 71.6 (CH), 62.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 54.5 (C), 52.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 15.1 (2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 309 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 285 (1), 195 (16).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na]:** 309.1314 encontrada: 309.1309.

- Síntesis de 2-(2,2-dietoxietil)-2-(2-metilbut-3-in-2-il)malonato de dimetilo (**95e**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.023 g, 0.97 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el acetal **99** (0.200 g, 0.81 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó 3-cloro-3-metilbut-1-ino (0.109 mL, 0.097 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C (3h, ccf) hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2,2-dietoxietil)-2-(2-metilbut-3-in-2-il)malonato de dimetilo (**95e**) como un aceite amarillo (0.136 g, 53%).

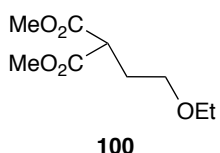
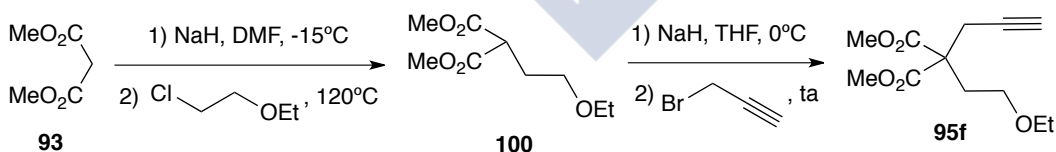
**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.82 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.1 (2 x CO), 101.2 (CH), 88.8 (C), 69.9 (CH), 61.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 61.5 (C), 51.8 (2 x CH<sub>3</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (C), 26.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 15.1 (2 x CH<sub>3</sub>).

**MS (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 337 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 298 (7), 167 (94).

**HRMS (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na]:** 337.1627 encontrada: 337.1622.

- Síntesis de 2-(2-etoxietil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95f**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.346 g, 7.94 mmol, 1.05 equiv) en DMF (20 mL) a -15°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (0.865 mL, 7.57 mmol) con agitación continua durante 2h hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó 2-cloroetil etil éter (0.913 mL, 8.33 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla se agitó durante 3h a 120 °C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

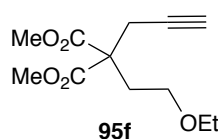
usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2-etoxietil)malonato de dimetilo (**100**) como un aceite amarillo (0.900 g, 58%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.72 (s, 6H), 3.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 4H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 169.9 (2 x CO), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (2 x CH<sub>3</sub>), 48.9 (CH), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>).

**MS (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 227 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 215 (26), 171 (18), 99 (72).

**HRMS (ESI) calculada para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 227.0890 encontrada: 227.0883.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.058 g, 1.47 mmol, 1.5 equiv) en THF (10 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el éter **100** (0.200 g, 0.98 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.129 mL, 1.17 mmol, 1.2 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2-etoxietil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95f**) como un aceite amarillo (0.123 g, 52%).

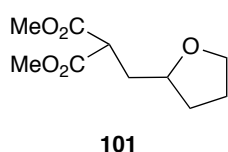
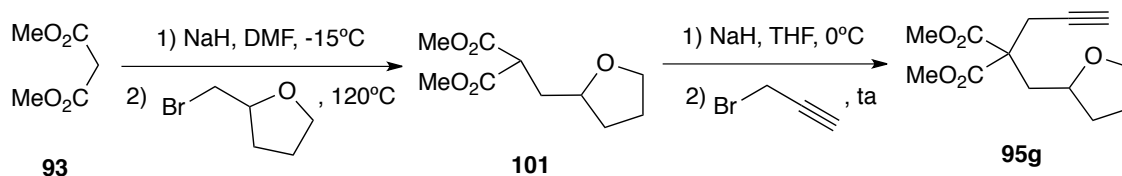
**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.71 (s, 6H), 3.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.38 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.0 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.5 (2 x CO), 78.8 (C), 71.4 (CH), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (C), 52.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 265 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 137 (9), 105 (14).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 265.1052 encontrada: 265.1046.

- Síntesis de 2-(prop-2-in-1-il)-2-((tetrahydrofuran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**95g**)



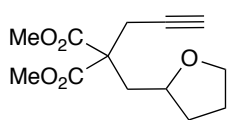
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.693 g, 15.90 mmol, 1.05 equiv) en DMF (25 mL) a -15°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (1.73 mL, 15.15 mmol) con agitación continua durante 2h hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó bromuro de tetrahydrofurfurilo (1.90 mL,



16.66 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla se agitó durante 3h a 120 °C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**101**) como un aceite amarillo (1.9 g, 60%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.91-3.82 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 13.9, 8.7, 3.8 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.48 (ddt, *J* = 11.8, 8.3, 6.9 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.1 (CO), 169.9 (CO), 76.5 (CH), 67.8 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 49.1 (CH), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>).



**95g**

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.120 g, 3.47 mmol, 1.2 equiv) en THF (20 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el éter cíclico **101** (0.500 g, 2.3 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.384 mL, 1.17 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(prop-2-in-1-il)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**95g**) como un aceite amarillo (0.470 g, 80%). Los datos espectroscópicos están en concordancia con lo publicado en bibliografía.<sup>82</sup>

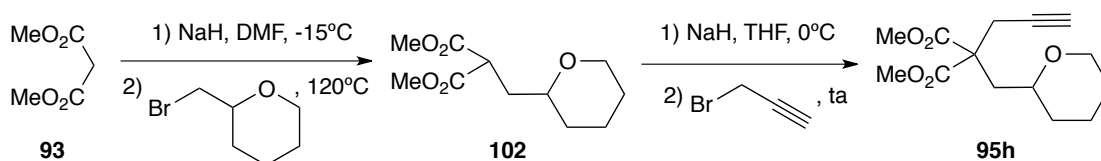
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.93 (dtd, *J* = 9.9, 6.6, 3.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (ddd, *J* = 8.2, 8.0, 6.2 Hz, 2H), 3.05 (dd, *J* = 17.3, 2.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 17.3, 2.7 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 14.6, 3.5 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 2.00 (t, *J* = 2.7Hz, 1H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.54 (ddt, *J* = 12.2, 8.5, 6.8 Hz, 1H).

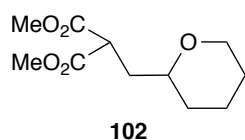
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.7 (CO), 170.6 (CO), 79.3 (C), 74.7 (CH), 71.3 (CH), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (C), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 277 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 223 (7), 158 (10).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 277.1046 encontrada: 277.1041.

- Síntesis de 2-(prop-2-in-1-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**95h**)





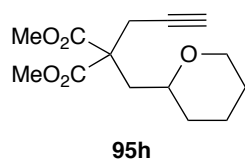
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.346 g, 7.95 mmol, 1.05 equiv) en DMF (15 mL) a  $-15^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (0.870 mL, 7.57 mmol) con agitación continua durante 2h hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó 2-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (1.06 mL, 8.33 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla se agitó durante 3h a  $120^{\circ}\text{C}$  hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**102**) como un aceite amarillo (1.05 g, 60%).

**$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 3.95-3.87 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (dd,  $J = 9.2, 5.5$  Hz, 1H), 3.33 (td,  $J = 11.6, 2.4$  Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.61-1.39 (m, 4H), 1.33-1.20 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 170.3 (CO), 170.0 (CO), 75.3 (CH), 68.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 48.2 (CH), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 253 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 221 (2), 149 (5), 121 (7), 105 (19).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]:** 253.1046 encontrada: 253.1044.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.148 g, 3.4 mmol, 1.2 equiv) en THF (15 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se adicionó el éter cíclico **102** (0.654 g, 2.84 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.475 mL, 4.26 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(prop-2-in-1-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**95h**) como un aceite amarillo (0.669 g, 87%).

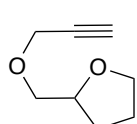
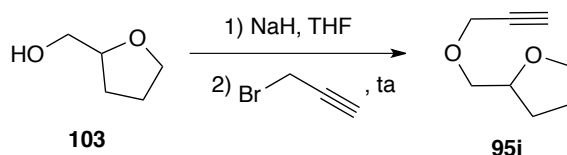
**$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 3.84-3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.36-3.22 (m, 2H), 2.96 (dd,  $J = 17.1, 2.7$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 17.1, 2.7$  Hz, 1H), 2.23 (dd,  $J = 14.7, 2.3$  Hz, 1H), 2.15 (dd,  $J = 14.7, 9.8$  Hz, 1H), 1.99 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.58-1.22 (m, 5H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 171.0 (CO), 170.9 (CO), 79.4 (C), 74.0 (CH), 71.4 (CH), 68.5 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 (C), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**MS (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 291 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 177 (2), 159 (3), 131 (5).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]:** 291.1208 encontrada: 291.1207.

- Síntesis de 2-((prop-2-in-1-iloxi)metil)tetrahidrofurano (**95i**)



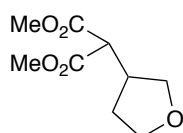
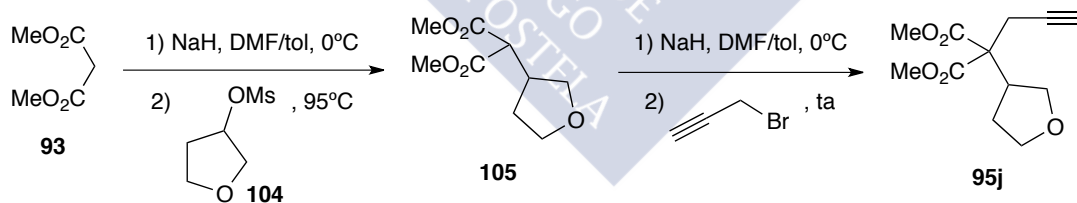
**95i**

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.352 g, 8.82 mmol, 0.9 equiv) en THF (20 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el alcohol **103** (0.948 mL, 9.80 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (1.5 mL, 13.72 mmol, 1.4 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante a 40°C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **95i** como un aceite amarillo (1.0 g, 73%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.25-4.20 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.0, 6.3 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 79.8 (C), 77.7 (CH), 74.5 (CH), 72.4 (CH<sub>2</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 58.6 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>).

- Síntesis de 2-((prop-2-in-1-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)malonato de dimetilo (**95j**)



**105**

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.661 g, 15.15 mmol, 2.0 equiv) en DMF:tol (10/10 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (1.73 mL, 15.15 mmol, 2.0 equiv) con agitación continua durante 30 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó **104**<sup>150</sup> (1.16 g, 7.57 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla se agitó a 95 °C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O

<sup>150</sup> Brookings, D. C.; Ford, D. J.; Franklin, R. J.; Ghawalkar, A. R.; Kulisa, C. L.; Neuss, J. C.; Reuberson, J. T. *PCT Int. Appl.*, WO 2013068458 A1, 2013.

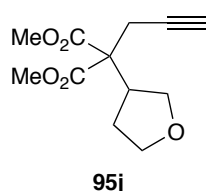
(10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(tetrahidrofuran-3-il)malonato de dimetilo (**105**) como un aceite amarillo (0.708 g, 46%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.94 (ddd, *J* = 8.9, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 3.89-3.70 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.34 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.08 (dtd, *J* = 12.8, 7.7, 4.9 Hz, 1H), 1.63 (dc, *J* = 12.5, 7.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 168.9 (2 x CO), 71.5 (CH<sub>2</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 54.9 (CH), 52.7(2 x CH<sub>3</sub>), 38.8 (CH), 30.3 (CH<sub>2</sub>).

**MS (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 225 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 171 (33), 139 (10), 121 (4).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 225.0733 encontrada: 225.0736.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.129 g, 2.97 mmol, 1.2 equiv) en DMF:tol (5 mL/5 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el éter cíclico **105** (0.500 g, 2.47 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.411 mL, 3.71 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(prop-2-in-1-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)malonato de dimetilo (**95j**) como un sólido blanco (0.539 g, 90%).

**pf:** 61-62 °C

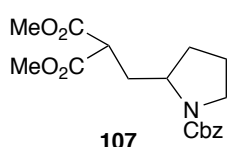
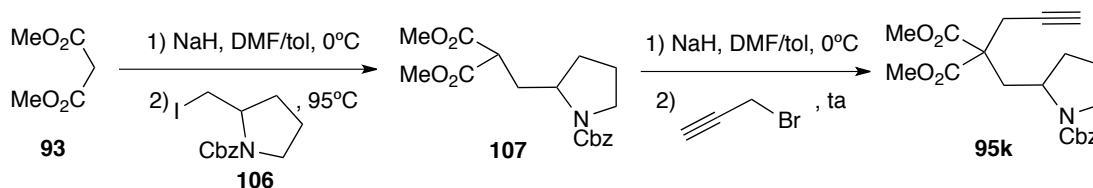
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.94 (dd, *J* = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (td, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.3 (CO), 170.0 (CO), 78.7 (C), 71.8 (CH), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 58.8 (C), 52.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 41.9 (CH), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>).

**MS (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 263 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 209 (17), 149 (9).

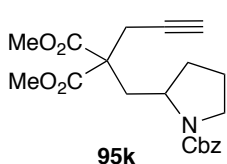
**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 263.0890 encontrada: 263.0895.

- Síntesis de 2-((1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95k**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.314 g, 7.2 mmol, 2.0 equiv) en DMF:tol (5/5 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (0.865 mL, 7.2 mmol, 2.0 equiv) con agitación continua durante 30 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó **106**<sup>151</sup> (1.25 g, 3.62 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla se agitó a 95 °C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-((1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-il)metil)malonato de dimetilo (**107**) como un aceite incoloro (0.683 g, 67%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.38-7.27 (m, 5H), 5.26-4.97 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.79-3.57 (m, 7H), 3.53-3.29 (m, 2H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.99-1.78 (m, 3H), 1.65 (sa, 1H).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.075 g, 1.72 mmol, 1.2 equiv) en DMF:tol (5 mL/5 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó **107** (0.500 g, 1.43 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.236 mL, 2.14 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-((1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95k**) como un aceite amarillo (0.500 g, 90%).

<sup>151</sup> Anderson, G. T.; Alexander, M. D.; Taylor, S. D.; Smithrud, D. B.; Benkovic, S. J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 125.

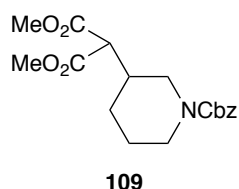
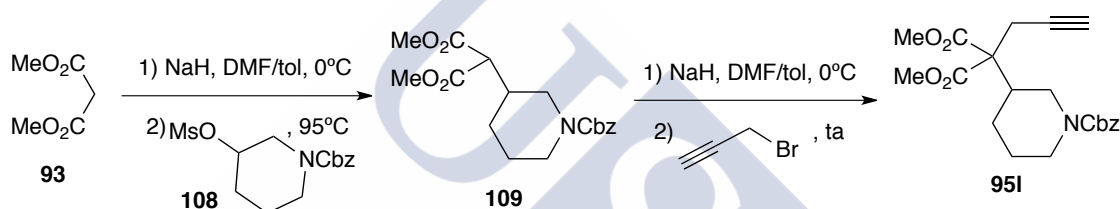
**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (rotámeros), δ (ppm):** 7.41-7.28 (m, 5H), 5.27-4.98 (m, 2H), 4.08-3.88 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 6H), 3.55-3.36 (m, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 3.19-2.77 (m, 2H), 2.44 (dd, *J* = 14.5, 5.6 Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (rotámeros), δ (ppm):** 170.6 (CO), 170.4 (CO), 154.9 (CO), 136.9 (C), 128.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.9 (CH), 79.3 (C), 71.8 (CH), 67.1/66.8 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (C), 53.8/53.5 (CH), 52.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 45.9/45.6 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 31.5/31.3 (CH<sub>2</sub>), 23.7/22.8 (2 x CH<sub>2</sub>).

**MS (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 410 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 388 (39), 344 (25), 312 (6), 214 (26), 158 (36).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>+1]:** 388.1755 encontrada: 388.1743.

- Síntesis de 2-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-3-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95I**)



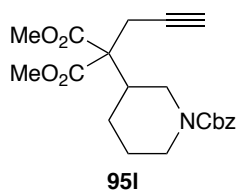
**109**

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.230 g, 5.74 mmol, 2.0 equiv) en DMF:tol (5 mL/5 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (0.570 mL, 4.97 mmol, 1.7 equiv) con agitación continua durante 30 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó **108**<sup>152</sup> (0.900 g, 2.87 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con una mezcla Et<sub>2</sub>O:hex (1:1) (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-3-il)malonato de dimetilo (**109**) como un aceite incoloro (0.350 g, 35%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 333K), δ (ppm):** 7.39-7.23 (m, 5H), 5.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.87 (dtt, *J* = 13.3, 4.4, 1.2 Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 6H), 3.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 13.6, 10.5, 3.4 Hz, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.66 (dtt, *J* = 8.9, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.32 (dddd, *J* = 13.3, 11.0, 10.1, 3.9 Hz, 1H).

<sup>152</sup> Zherish, S.; Buryanov, V. V.; Karpenko, O. V.; Gygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2011**, 22, 3669.

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 333K),  $\delta$  (ppm):** 168.4 (CO), 168.3 (CO), 155.3 (CO), 137.0 (C), 128.5 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.8 (2 x CH), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 54.5 (CH), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 47.7 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 (CH), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.045 g, 1.11 mmol, 1.2 equiv) en DMF:tol (3 mL/3 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el carbamato **109** (0.325 g, 0.93 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.154 mL, 1.39 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con una mezcla  $\text{Et}_2\text{O}$ /hex (1:1) (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-3-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95I**) como un aceite incoloro (0.147 g, 41%).

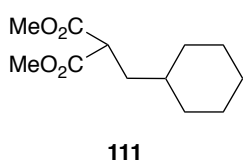
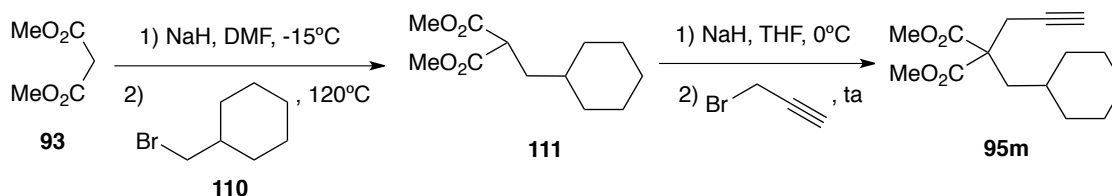
**$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 333K),  $\delta$  (ppm):** 7.38-7.23 (m, 5H), 5.15 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 12.9, 3.3$  Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.83 (doblete aparente,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.36 (tt,  $J = 11.8, 3.4$  Hz, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.52 (ct,  $J = 13.1, 4.4$  Hz, 1H), 1.32-1.21 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 333K),  $\delta$  (ppm):** 169.8 (CO), 169.7 (CO), 155.3 (CO), 137.2 (C), 128.5 (2 x CH), 127.9 (3 x CH), 79.0 (C), 71.8 (CH), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 59.6 (C), 52.5 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ), 44.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 (CH), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ).

**MS (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 410 ( $\text{M}^+\text{Na}$ , 100), 344 (40), 252 (15), 220 (15), 192 (17).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6$  [ $\text{M}^+\text{Na}$ ]:** 410.1574 encontrada: 410.1574.

- Síntesis de 2-(ciclohexilmetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95m**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.693 g, 15.90 mmol, 1.05 equiv) en DMF (25 mL) a -15°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (1.73 mL, 15.15 mmol) con agitación continua durante 2h hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó el bromuro **110** (2.33 mL, 16.66 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla se agitó durante 3h a 120 °C hasta la total desaparición del producto de partida

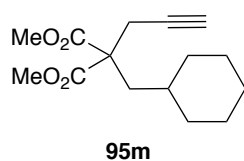
(ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(ciclohexilmetil)malonato de dimetilo (**111**) como un aceite transparente (2.42 g, 70%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.73 (s, 6H), 3.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 7.7, 6.9 Hz, 2H), 1.75-1.60 (m, 5H), 1.29-1.04 (m, 4H), 0.98-0.80 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.3 (2 x CO), 52.6 (2 x CH<sub>3</sub>), 49.4 (CH), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH), 33.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (2 x CH<sub>2</sub>).

**MS (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 251 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 229 (22), 197 (27), 179 (41), 119 (23).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>+1]:** 229.1434 encontrada: 229.1437.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.113 g, 2.6 mmol, 1.2 equiv) en THF (15 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el malonato **111** (0.500 g, 2.19 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.354 mL, 3.2 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(ciclohexilmetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95m**) como un sólido blanco (0.390 g, 67%).

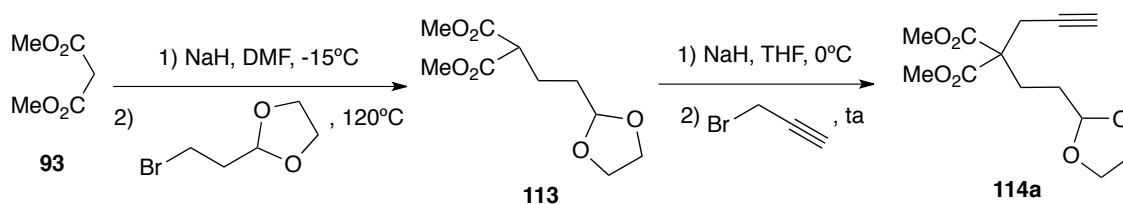
**pf:** 33-34 °C

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.72 (s, 6H), 2.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.03-1.99 (m, 3H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.33-1.08 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 2H).

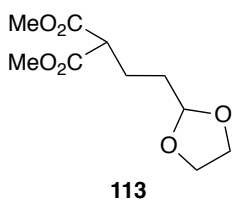
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 171.2 (2 x CO), 79.2 (C), 71.5 (CH), 56.3 (C), 52.8 (2 x CH<sub>3</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH), 26.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IE), *m/z* (% intensidad relativa):** 235 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O, 7), 206 (100), 170 (98), 147 (37), 138 (30), 124 (40).

- Síntesis de 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**114a**)



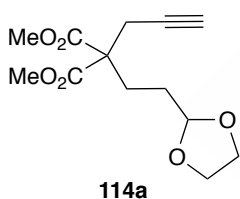




En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.693 g, 15.90 mmol, 1.05 equiv) en DMF (30 mL) a  $-15^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (1.73 mL, 15.15 mmol) con agitación continua durante 2h hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (1.9 mL, 16.66 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla se agitó durante 3h a  $120^{\circ}\text{C}$  hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etil)malonato de dimetilo (**113**) como un aceite amarillo (2.5 g, 71%).

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 4.87 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 169.7 (2 x CO), 103.8 (CH), 65.0 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 51.3 (CH), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.090 g, 2.06 mmol, 1.2 equiv) en THF (15 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se adicionó el acetal **113** (0.400 g, 1.72 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.286 mL, 3.04 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**114a**) como un aceite amarillo (0.390 g, 84%).

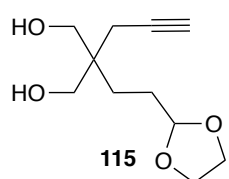
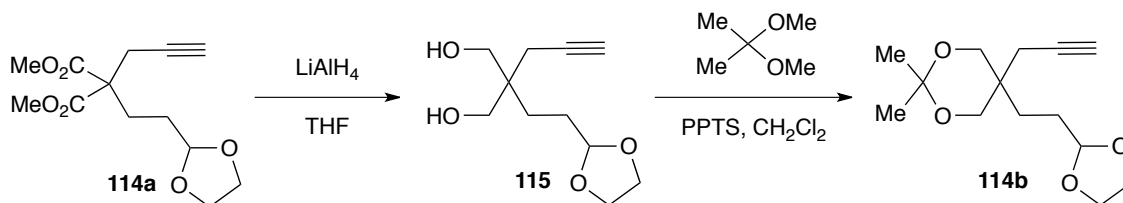
**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 4.87 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.81 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.01 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 1.64-1.54 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 170.4 (2 x CO), 103.8 (CH), 78.5 (C), 71.4 (CH), 64.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 56.4 (C), 52.7 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 293 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 100), 271 (25), 239 (45), 171 (10).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_6$  [ $\text{M}^+\text{+1}$ ]:** 271.1182 encontrada: 271.1176.

- Síntesis de 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2,2-dimetil-5-(prop-2-in-1-il)-1,3-dioxano (**114b**)



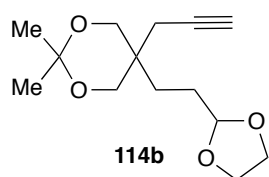
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (0.076 g, 2.01 mmol, 1.4 equiv) en THF (10 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió el alquinilacetil **114a** (0.390 g, 1.44 mmol) en THF (5 mL) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente con continua agitación, hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (3:7) obteniendo 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(prop-2-in-1-il)propano-1,3-diol (**115**) como un sólido blanco (0.231 g, 75%).

**$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 4.86 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 4H), 2.44 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.24 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 2.01 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H).

**$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 104.7 (CH), 80.8 (C), 70.9 (CH), 67.2 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 65.1 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 41.6 (C), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 237 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 153 (14).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]:** 237.1097 encontrada: 237.1098.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del diol **115** (0.256 g, 1.19 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron de manera secuencial 2,2-dimetoxipropano (0.792 mL, 6.46 mmol, 5.4 equiv) y PPTS (0.029 g, 0.119 mmol, 0.1 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), la mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:9) obteniendo 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2,2-dimetil-5-(prop-2-in-1-il)-1,3-dioxano (**114b**) como un aceite amarillo (0.241 g, 80%).

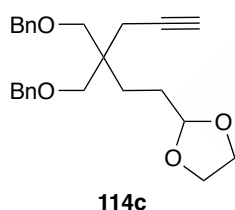
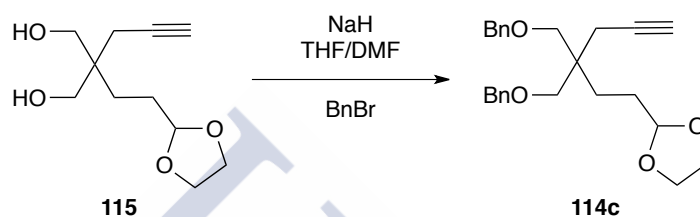
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.83 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 2.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 104.6 (CH), 98.3 (C), 80.7 (C), 70.9 (CH), 66.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 65.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 34.7 (C), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 277 (M<sup>+</sup>+Na, 4), 237 (100), 153 (11).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na]:** 277.1416 encontrada: 277.1410.

- Síntesis de 2-(3,3-bis((benciloxi)metil)hex-5-in-1-il)-1,3-dioxolano (**114c**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.084 g, 2.1 mmol, 3.0 equiv) en una mezcla THF/DMF (1 mL/5 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó lentamente el diol **115** (0.150 g, 0.7 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 1h y a continuación se adicionó bromuro bencilico (0.228 mL, 1.54 mmol, 2.2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo 2-(3,3-bis((benciloxi)metil)hex-5-in-1-il)-1,3-dioxolano (**114c**) como un aceite amarillo (0.205 g, 74%).

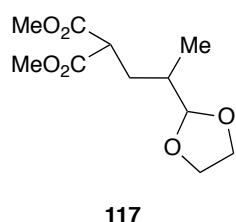
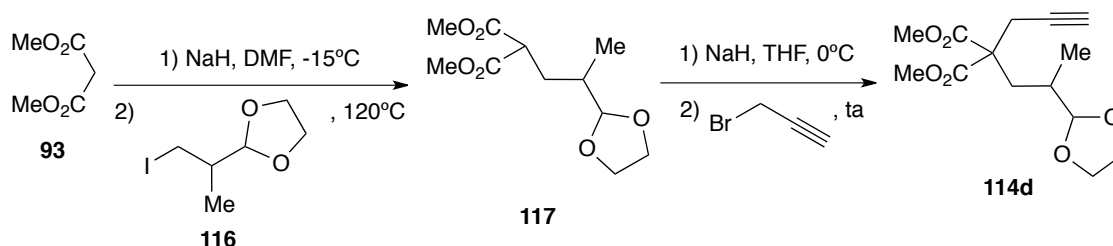
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.35-7.24 (m, 10H), 4.84 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 4H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.93 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.70-1.52 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 138.6 (2 x C), 128.2 (4 x CH), 127.3 (4 x CH), 127.3 (2 x CH), 104.9 (CH), 81.1 (C), 73.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 72.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 70.1 (CH), 64.8 (2 x CH<sub>2</sub>), 41.2 (C), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 417 (M<sup>+</sup>+Na, 100).

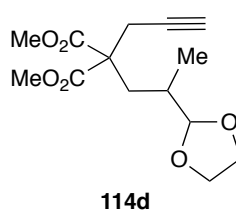
**EMAR (ESI) calculada para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 417.2042 encontrada: 417.2033.

- Síntesis de 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**114d**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.363 g, 8.3 mmol, 1.1 equiv) en DMF (20 mL) a -15°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (0.865 mL, 7.57 mmol) con agitación continua durante 1h a la misma temperatura, se adicionó el yoduro **116**<sup>91</sup> (2.38 g, 9.8 mmol, 1.3 equiv) y la mezcla se agitó a 50 °C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)propil)malonato de dimetilo (**117**) como un aceite amarillo (1.40 g, 76%).

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.67 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.67-3.55 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).  
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.1 (CO), 170.0 (CO), 107.2 (CH), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (2 x CH<sub>3</sub>), 49.8 (CH), 34.9 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.052 g, 1.21 mmol, 1.2 equiv) en THF (15 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el acetal **117** (0.250 g, 1.01 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, se adicionó el bromuro propargílico (0.164 mL, 1.51 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (12h, ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**114d**) como un aceite incoloro (0.226 g, 78%).

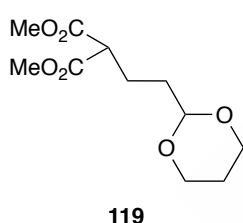
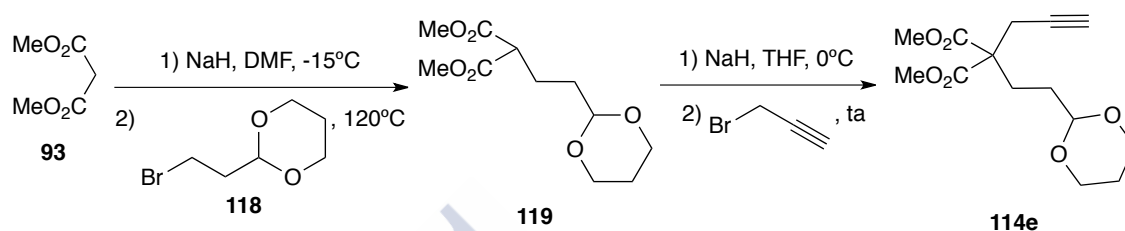
**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.66 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.34 (dd, *J* = 14.7, 3.5 Hz, 1H), 1.99 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.85-1.66 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 171.0 (CO), 170.8 (CO), 107.2 (CH), 79.0 (C), 71.5 (CH), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 56.4 (C), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 (CH), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 307 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 236 (19), 174 (3), 115 (2).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]:** 307.1152 encontrada: 307.1159.

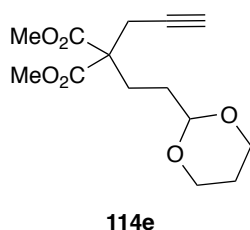
- Síntesis de 2-(2-(1,3-dioxan-2-il)etil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**114e**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.693 g, 15.90 mmol, 1.05 equiv) en DMF (25 mL) a  $-15^\circ\text{C}$ . A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (1.73 mL, 15.15 mmol) con agitación continua durante 2h hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó el bromuro **118** (2.25 mL, 16.66 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla se agitó durante 3h a  $120^\circ\text{C}$  hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2-(1,3-dioxan-2-il)etil)malonato de dimetilo (**119**) como un aceite incoloro (2.70 g, 72%).

**$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 4.51 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.77-3.66 (m, 8H), 3.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.12-1.92 (m, 4H), 1.64-1.57 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 169.8 (2 x CO), 101.6 (CH), 66.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 52.5 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 51.4 (CH), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.106 g, 2.43 mmol, 1.2 equiv) en THF (15 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se adicionó el acetal **119** (0.500 g, 2.03 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.337 mL, 3.04 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla

AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(2-(1,3-dioxan-2-il)etil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**114e**) como un aceite incoloro (0.423 g, 67%).

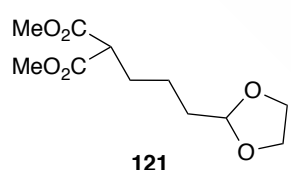
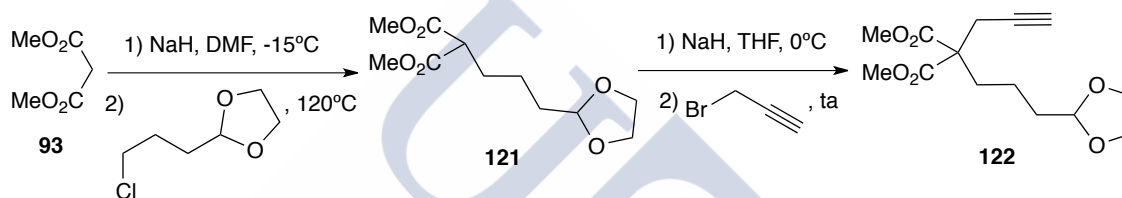
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.51 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.08 (ddt, *J* = 10.6, 5.1, 1.4 Hz, 2H), 3.80-3.68 (m, 8H), 2.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.21-2.02 (m, 3H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.6 (2 x CO), 101.9 (CH), 78.7 (C), 71.5 (CH), 67.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 56.6 (C), 52.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>).

**MS (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 307 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 214 (6), 158 (10).

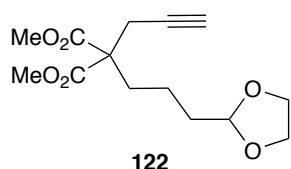
**EMAR (ESI) calculada para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 307.1152 encontrada: 307.1159.

- Síntesis de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**122**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (1.0 g, 25.0 mmol, 1.1 equiv) en DMF (80 mL) a -15°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (2.59 mL, 22.7 mmol) con agitación continua durante 2h hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano (3.29 mL, 25.0 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla se agitó durante 3h a 120°C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)malonato de dimetilo (**121**) como un aceite amarillo (5.00 g, 89%).

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.84 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.106 g, 2.43 mmol, 1.2 equiv) en THF (15 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el acetal **121** (0.500 g, 2.03 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.337 mL, 3.04 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**122**) como un aceite incoloro (0.278 g, 50%).

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.83 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.99-3.77 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 2.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.38-1.19 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.7 (2 x CO), 104.2 (CH), 78.9 (C), 71.5 (CH), 65.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 57.0 (C), 52.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 307 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 235 (12), 196 (21), 163 (18).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 307.1152 encontrada: 307.1145.

### 4.3.2. Alcance y extensión de la reacción

#### 4.4.2.1. Procedimientos generales de ciclación

##### Condiciones de ciclación A:

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquinilacetal, éter o carbamato correspondiente (0.15M) en Et<sub>2</sub>O y se añadieron sucesivamente TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.0 equiv) y el complejo Cp\*RuCl(cod) (10 mol%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición de la sustancia de partida. La reacción se trató con NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla AcOEt/hex indicada.

##### Condiciones de ciclación B:

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquinilacetal, éter o carbamato correspondiente (0.15M) en 1,4-dioxano y se añadieron sucesivamente TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.0 equiv) y el complejo Cp\*RuCl(cod) (10 mol%). La mezcla de reacción se agitó a 60°C hasta la desaparición de la sustancia de partida. La reacción se trató con NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla AcOEt/hex indicada.

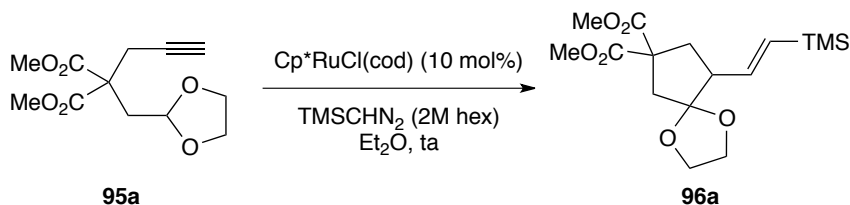
##### Condiciones de ciclación C:

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquinilacetal, éter o carbamato correspondiente (0.15M) en MeOH y se añadieron sucesivamente TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.0 equiv) y el complejo Cp\*RuCl(cod) (10 mol%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición de la sustancia de partida. La reacción se trató con NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. El residuo

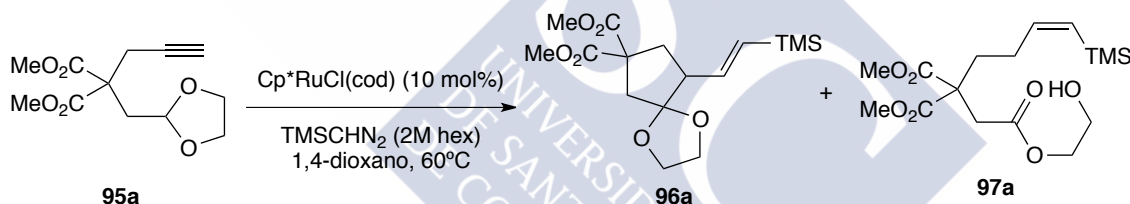
resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla AcOEt/hex indicada.

#### 4.3.2.2. Ciclación de 5 y 6-alquinilacetales, éteres y carbamatos

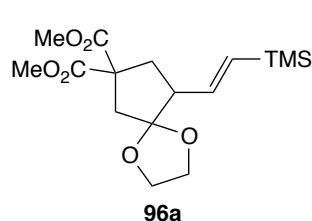
- Ciclación de 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95a**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinilacetal **95a** (0.070 g, 0.273 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.136 mL, 0.273 mmol, 1.0 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0103 g, 0.0273 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 20 minutos de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96a** como un aceite amarillo (0.074 g, 80%).



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquinilacetal **95a** (0.070 g, 0.273 mmol), 1,4-dioxano (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.136 mL, 0.273 mmol, 1.0 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0103 g, 0.0273 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 20 minutos de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96a** como un aceite amarillo (0.037 g, 40%) y **97a** como un aceite amarillo (0.049 g, 50%).



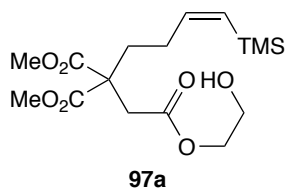
**R<sub>f</sub>** = 0.63 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm)**: 5.97 (dd, *J* = 18.7, 7.2 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 18.7, 0.8 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 4H), 3.73 (s, 6H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 3H), 2.27 (dd, *J* = 13.4, 12.2 Hz, 1H), 0.04 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 172.4 (CO), 171.8 (CO), 142.8 (CH), 133.7 (CH), 116.4 (C), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (C), 53.0 (CH), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), -1.3 (3 x CH<sub>3</sub>).



**EM (ESI)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 365 ( $M^+Na$ , 100), 298 (13), 214 (14).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{16}H_{27}O_6Si$  [ $M^++1$ ]: 343.1577 encontrada: 343.1579.

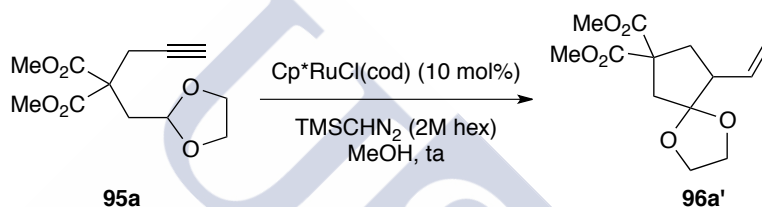


**R<sub>f</sub>** = 0.13 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**, **δ (ppm)**: 6.18-6.10 (m, 1H), 5.49 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.96 (s, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.07-1.97 (m, 4H), 0.06 (s, 9H).

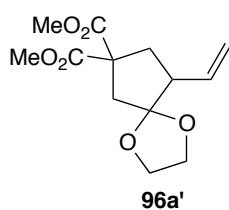
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**, **δ (ppm)**: 170.9 (2 x CO), 169.9 (CO), 146.2 (CH), 130.4 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (C), 52.8 (2 x CH<sub>3</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 0.03 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 383 ( $M^+Na$ , 100), 271 (23).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{16}H_{29}O_7Si$  [ $M^++1$ ]: 361.1683 encontrada: 361.1678.



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **C** empleando el alquinilacetil 95a (0.070 g, 0.273 mmol), MeOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.136 mL, 0.273 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0103 g, 0.0273 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 2h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 96a' como un aceite amarillo (0.049 g, 66%).



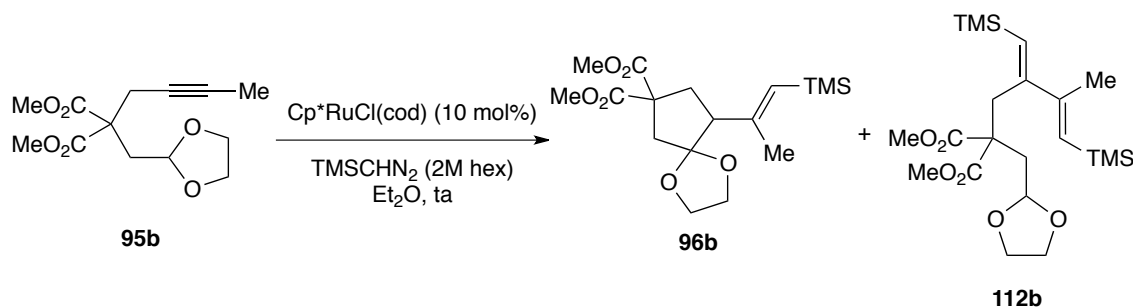
**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**, **δ (ppm)**: 5.85-5.72 (m, 1H), 5.18-5.06 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 4H), 3.74 (s, 6H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 3H), 2.25 (dd,  $J = 13.4, 11.9$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**, **δ (ppm)**: 172.4 (CO), 171.8 (CO), 135.1 (CH), 117.4 (CH<sub>2</sub>), 116.1 (C), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (C), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 50.4 (CH), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>).

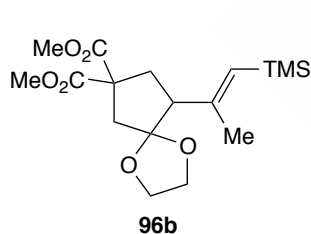
**EM (ESI)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 293 ( $M^+Na$ , 100), 246 (1), 167 (6).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{13}H_{18}NaO_6$  [ $M^++Na$ ]: 293.1001 encontrada: 293.0996.

- Ciclación de 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-(but-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95b**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniacetal **95b** (0.060 g, 0.222 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.5 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.111 mL, 0.222 mmol, 1.0 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0084 g, 0.0222 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 2h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96b** como un aceite amarillo (0.020 g, 25%) y **112b** como un aceite amarillo (0.011 g, 11%).

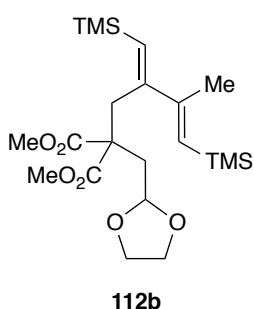


**Rf** = 0.50 (AcOEt/hex 1:4), <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 5.39 (s, 1H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 11.7, 8.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 0.08 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 172.3 (CO), 171.9 (CO), 150.5 (C), 127.3 (CH), 116.6 (C), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH), 55.1 (C), 52.8 (2 x CH<sub>3</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), -0.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 379 (M<sup>+</sup>+23, 100), 357 (21), 214 (12).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]: 357.1733 encontrada: 357.1735.



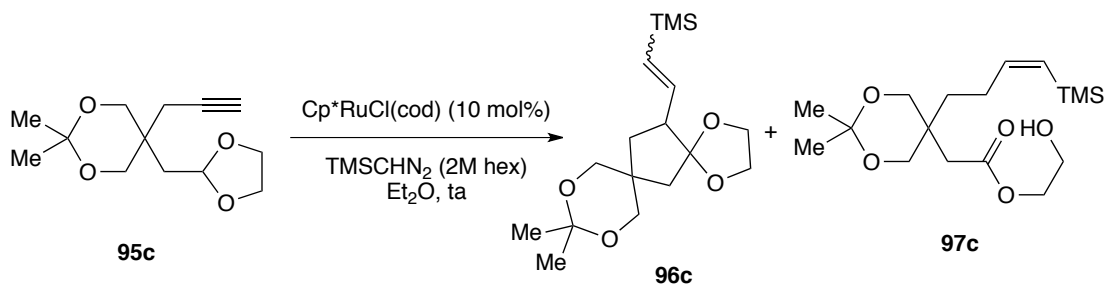
**Rf** = 0.58 (AcOEt/hex 1:4), <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 5.52 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.10 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.22 (s, 2H), 2.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 0.17 (s, 9H), 0.11 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 171.5 (2 x CO), 156.9 (C), 155.6 (C), 130.4 (CH), 125.7 (CH), 101.9 (CH), 64.6 (2 x CH<sub>2</sub>), 54.5 (C), 52.3 (2 x CH<sub>3</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 0.3 (3 x CH<sub>3</sub>), -0.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

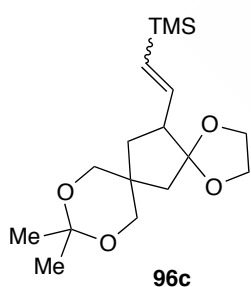
**EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 465 (M<sup>+</sup>+23, 100), 379 (7), 298 (39).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>NaSi<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 465.2105 encontrada: 465.2100.

- Ciclación de 5-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2,2-dimetil-5-(prop-2-in-1-il)-1,3-dioxano (**95c**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinilacetil **95c** (0.060 g, 0.250 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.6 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.125 mL, 0.250 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0095 g, 0.0250 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 20 minutos de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96c** (mezcla de isómeros *E/Z* (5:1)) como un aceite amarillo (0.017 g, 21%) y **97c** como un aceite amarillo (0.054 g, 63%).

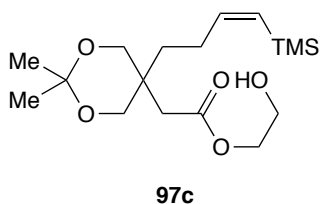


**R<sub>f</sub>** = 0.57 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**, (isómero mayoritario), **δ (ppm)**: 6.00 (dd, *J* = 18.7, 7.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 18.7, 1.0 Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.48 (dd, *J* = 13.3, 11.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.04 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**, (isómero mayoritario), **δ (ppm)**: 144.3 (CH), 132.8 (CH), 117.2 (C), 97.7 (C), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 65.1 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (CH), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (C), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), -1.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 349 (M<sup>+</sup>+Na, 33), 236 (100), 197 (91).

**EMAR (IE)** calculada para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si [M<sup>+</sup>]: 326.1913 encontrada: 326.1909.



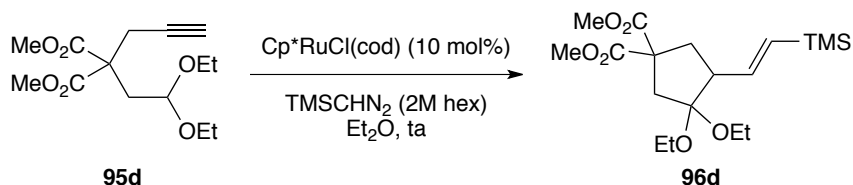
**R<sub>f</sub>** = 0.15 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**, **δ (ppm)**: 6.25-6.14 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 11.8, 2H), 3.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.42 (sa, 1H), 2.14- 2.02 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 0.1 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**, **δ (ppm)**: 171.8 (CO), 147.6 (CH), 131.8 (CH), 98.5 (C), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (C), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 0.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

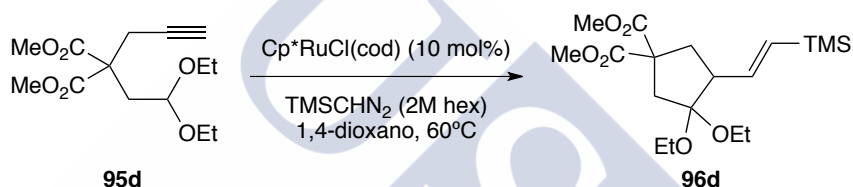
**EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 367 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 327 (44), 287 (19).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>NaSi [M<sup>+</sup>+Na]: 367.1917 encontrada: 367.1911.

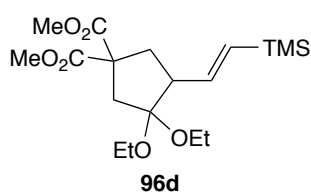
- Ciclación de 2-(2,2-dietoxietil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95d**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniacetal **95d** (0.050 g, 0.174 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.1 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.087 mL, 0.174 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0066 g, 0.0174 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 12h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96d** como un aceite amarillo (0.027 g, 41%).



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquiniacetal **95d** (0.050 g, 0.174 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.1 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.087 mL, 0.174 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0066 g, 0.0174 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 12h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96d** como un aceite amarillo (0.040 g, 61%).



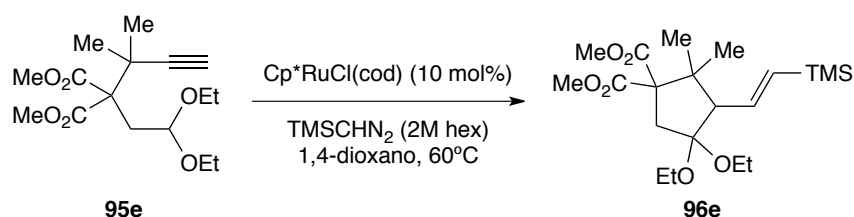
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.12 (dd, *J* = 18.7, 8.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 18.7, 1.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.82 (ct, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 1.14-1.07 (m, 6H), 0.03 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 172.2 (2 x CO), 145.3 (CH), 131.1 (CH), 108.8 (C), 57.1 (CH<sub>2</sub>), 56.9 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (C), 53.0 (CH), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>), -1.3 (3 x CH<sub>3</sub>).

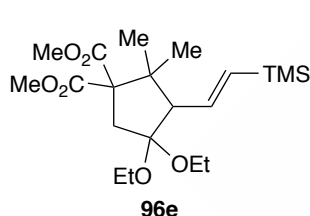
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 395 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 349 (4), 321 (16).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>NaSi [M<sup>+</sup>+Na]:** 395.1866 encontrada: 395.1869.

- Ciclación de 2-(2,2-dietoxietil)-2-(2-metilbut-3-in-2-il)malonato de dimetilo (**95e**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquinilacetal **95e** (0.070 g, 0.222 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.5 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.111 mL, 0.222 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0084 g, 0.0222 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 12h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo **96e** como un aceite amarillo (0.036 g, 40%).



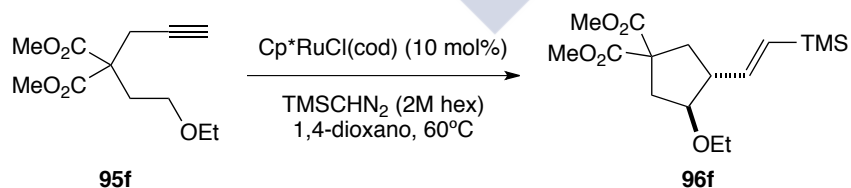
**$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 6.21 (dd,  $J = 18.9, 9.2$  Hz, 1H), 5.77 (d,  $J = 18.9$ , 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 3H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.17 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.97 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.24 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.05 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 171.1 (CO), 170.6 (CO), 143.7 (CH), 134.0 (CH), 107.1 (C), 64.2 (C), 62.6 (CH), 56.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 ( $\text{CH}_3$ ), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 47.6 (C), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3$ ), -1.1 (3 x  $\text{CH}_3$ ).

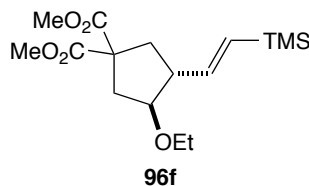
**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 423 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 19), 349 (100), 327 (6).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{NaSi}$  [ $\text{M}^+\text{+Na}$ ]:** 423.2179 encontrada: 423.2173.

- Ciclación de 2-(2-etoxietil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95f**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquiniléter **95f** (0.040 g, 0.165 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.1 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.083 mL, 0.165 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0062 g, 0.0165 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 12h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1.5:8.5) obteniendo **96f** (isómero mayoritario) como un aceite incoloro (0.029 g, 53%).



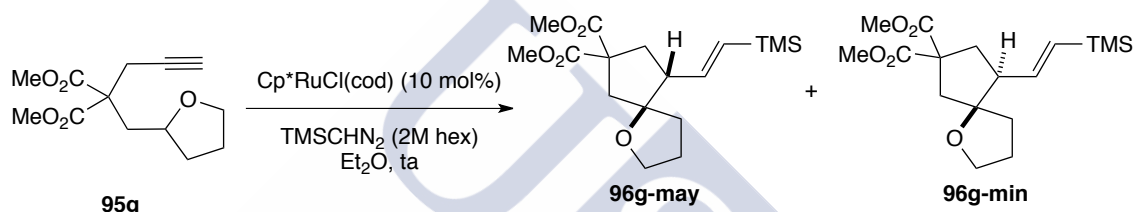
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 5.96 (dd, *J* = 18.7, 6.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 18.7, 1.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (c, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.61 (dd, *J* = 13.8, 6.4 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 13.8, 6.4 Hz, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.03 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 172.7 (CO), 172.2 (CO), 146.6 (CH), 130.8 (CH), 83.7 (CH), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (C), 52.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 51.2 (CH), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>), -1.3 (3 x CH<sub>3</sub>).

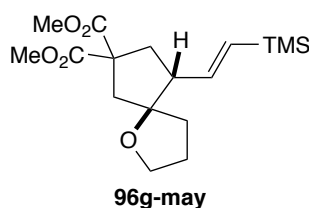
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 351 (M<sup>+</sup>+23, 100), 283 (2), 223 (4).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>NaSi [M<sup>+</sup>+Na]:** 351.1604 encontrada: 341.1590.

- Ciclación de 2-(prop-2-in-1-il)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**95g**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniéter **95g** (0.100 g, 0.393 mmol), Et<sub>2</sub>O (2.5 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.196 mL, 0.393 mmol, 1.0 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0149 g, 0.0393 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 40 minutos de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96g-may** y **96g-min** como una mezcla 4:1 (0.105 g, 79%).

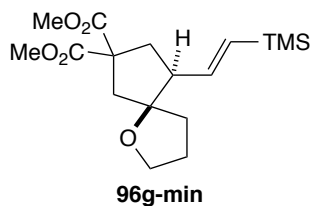


**R<sub>f</sub> = 0.28 (AcOEt/hex 1:4), <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 5.91 (dd, *J* = 18.7, 6.5 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 18.7, 0.9 Hz, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.77- 2.69 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.04 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 172.8 (CO), 172.5 (CO), 144.9 (CH), 132.2 (CH), 91.4 (C), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (C), 53.5 (CH), 52.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), -1.2 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 341 (M<sup>+</sup>+1, 100), 251 (11), 191 (42).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]:** 341.1784 encontrada: 341.1778.

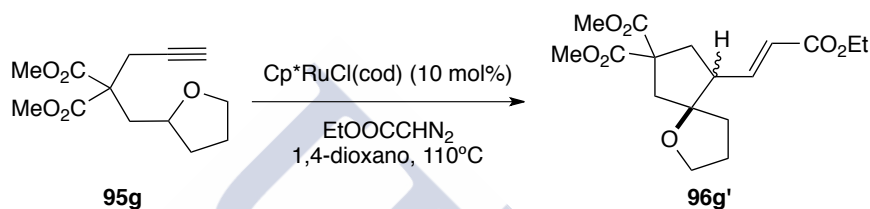


**R<sub>f</sub>** = 0.35 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 5.97 (dd, *J* = 18.7, 7.4 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.60 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.86-1.77 (m, 4H), 0.04 (s, 9H).

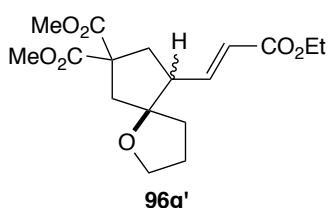
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 173.4 (CO), 172.3 (CO), 144.4 (CH), 133.5 (CH), 91.6 (C), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 57.6 (C), 55.6 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), -1.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa)**: 341 (M<sup>+</sup>+1, 100), 251 (11), 191 (42).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]**: 341.1784 encontrada: 341.1778.



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** sólo que aumentando la temperatura hasta los 110°C, empleando el alquiniéter **95g** (0.080 g, 0.314 mmol), 1,4-dioxano (2.0 mL), EtCOOCHN<sub>2</sub> (0.098 mL, 0.942 mmol, 3.0 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0119 g, 0.0314 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 24h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96g'** como un aceite amarillo (0.059 g, 55%) y como mezcla de diastereoisómeros (1:1).



**R<sub>f</sub>** = 0.37 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 6.90 (dd, *J* = 15.7, 8.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 15.7, 0.5 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 15.7, 0.9 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 4H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.86 (c, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.36 (dd, *J* = 12.5, 6.6 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 13.6, 9.1 Hz, 1H), 1.86-1.78 (m, 6H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 173.1 (CO), 172.3 (CO), 172.2 (CO), 172.1 (CO), 166.2 (CO), 166.1 (CO), 146.8 (CH), 146.4 (CH), 123.3 (CH), 122.8 (CH), 91.5 (C), 91.4 (C), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 57.8 (C), 56.6 (C), 52.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 52.8 (2 x CH<sub>3</sub>), 51.0 (CH), 49.9 (CH), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (2 x CH<sub>3</sub>).

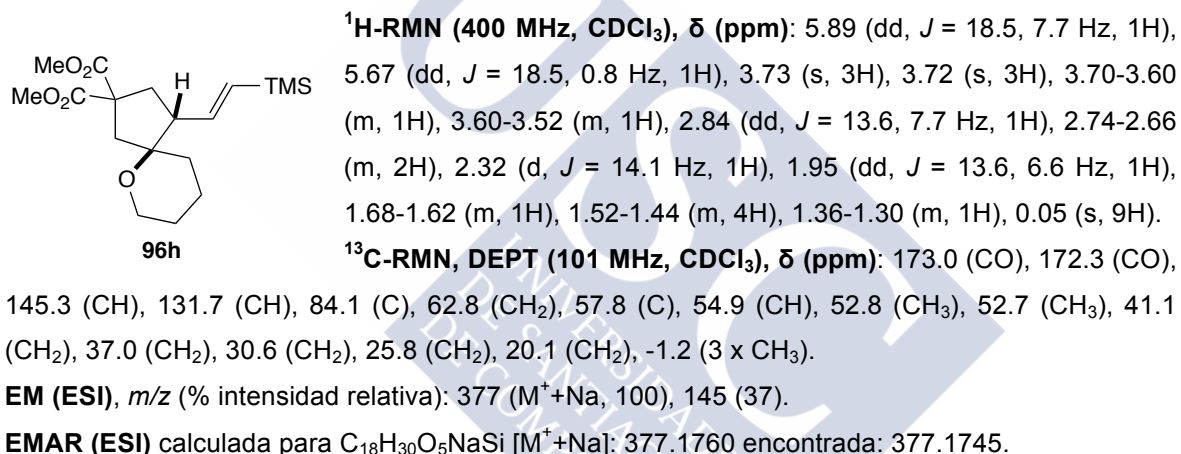
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa)**: 363 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 235 (41), 203 (42).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na]**: 363.1420 encontrada: 363.1414.

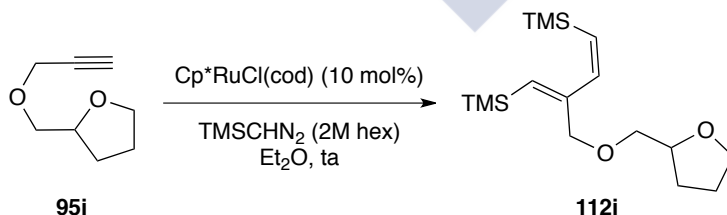
- Ciclación de 2-(prop-2-in-1-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**95h**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniéter **95h** (0.060 g, 0.223 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.5 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.111 mL, 0.222 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0084 g, 0.0222 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 12h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **96h** como un aceite amarillo (0.038 g, 48%).

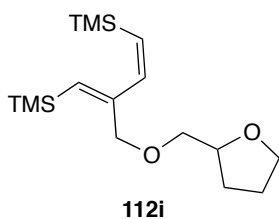


- Ciclación de 2-((prop-2-in-1-iloxi)metil)tetrahydrofurano (**95i**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniéter **95i** (0.060 g, 0.428 mmol), Et<sub>2</sub>O (2.7 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.214 mL, 0.428 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0162 g, 0.0428 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 12h de reacción se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **112i** como un aceite amarillo (0.029 g, 21%) y recuperándose sustancia de partida.





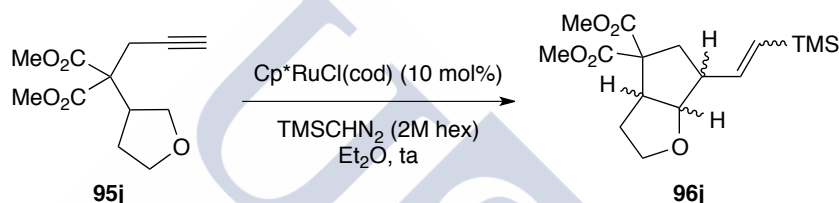
**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 6.90 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.59 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.40 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 1H), 0.15 (s, 9H), 0.10 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 153.8 (C), 148.9 (CH), 131.7 (CH), 131.2 (CH), 77.7 (CH), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 72.5 ( $\text{CH}_2$ ), 68.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 0.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 0.1 (3 x  $\text{CH}_3$ ).

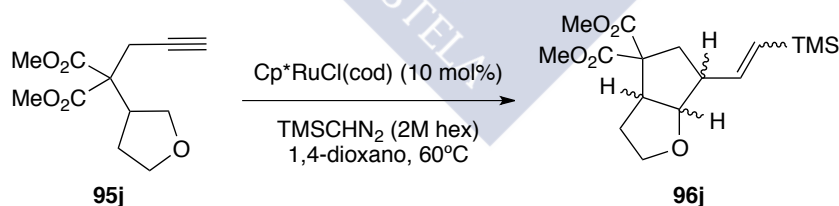
**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 335 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 298 (2), 105 (40).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NaSi}_2$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]:** 335.1839 encontrada: 335.1833.

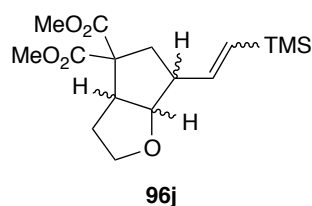
- Ciclación de 2-(prop-2-in-1-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)malonato de dimetilo (**95j**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniéter **95j** (0.060 g, 0.250 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.6 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.125 mL, 0.250 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl(cod)}$  (0.0095 g, 0.0250 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 2h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt/hex}$  (1:4) obteniendo **96j** como un aceite amarillo (0.042 g, 52%) y como una mezcla compleja de diastereoisómeros.



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquiniéter **95j** (0.060 g, 0.250 mmol), 1,4-dioxano (1.6 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.125 mL, 0.250 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl(cod)}$  (0.0095 g, 0.0250 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 40 min de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt/hex}$  (1:4) obteniendo **96j** como un aceite amarillo (0.071 g, 87%) y como una mezcla compleja de diastereoisómeros.



Mezcla de dos diastereoisómeros E (señales indicadas con \* y ^) y un diastereoisómero Z (señales indicadas con #).

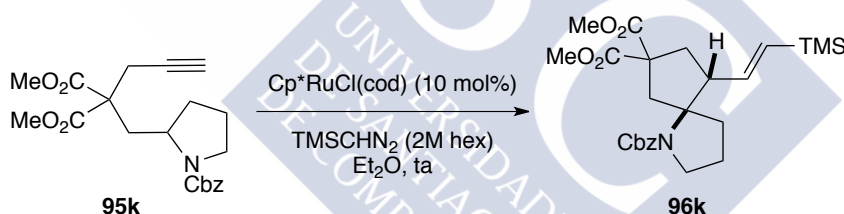
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.10 (dd, *J* = 18.7, 6.4 Hz, 1H)\*, 6.04 (dd, *J* = 13.9, 9.4 Hz, 1H)#, 5.90 (dd, *J* = 18.8, 5.7 Hz, 1H)^, 5.71 (dd, *J* = 18.7, 0.9 Hz, 1H)\*, 5.70 (dd, *J* = 18.8, 1.6 Hz, 1H)^, 5.56 (d, *J* = 13.9 Hz)#, 4.39-4.27 (m, 3 H), 3.93-3.85 (m, 3H), 2.73 (s, 6H)\*, 3.72 (s, 6H)^, 3.68 (s, 6H)#, 3.67-3.47 (m, 5H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 3H), 2.48-2.32 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 6H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 2H), 0.14 (s, 9H)#, 0.05 (s, 9H)\*, 0.02 (s, 9H)^.

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 172.3 (CO)\*, 172.3 (CO)^, 172.6 (CO)#, 170.8 (CO)#, 170.7 (CO)^, 170.4 (CO)\*, 148.2 (CH)#, 146.5 (CH)^, 143.6 (CH)\*, 132.0 (CH)\*, 131.6 (CH)#, 130.4 (CH)^, 89.5 (CH)#, 88.9 (CH)^, 85.2 (CH)\*, 68.8 (CH<sub>2</sub>)#, 68.8 (CH<sub>2</sub>)^, 68.4 (CH<sub>2</sub>)\*, 63.2 (C)\*, 62.3 (C)^, 62.0 (C)#, 53.0 (CH<sub>3</sub>)\*, 52.9 (CH<sub>3</sub>)#, 52.8 (CH<sub>3</sub>)^, 52.5 (CH<sub>3</sub>)^, 52.4 (CH<sub>3</sub>)\*, 52.4 (CH<sub>3</sub>)#, 50.1 (CH)^, 48.4 (CH)#, 48.2 (CH)\*, 48.2 (CH)#, 48.1 (CH)\*, 48.0 (CH)^, 40.0 (CH<sub>2</sub>)#, 37.5 (CH<sub>2</sub>)^, 36.1 (CH<sub>2</sub>)\*, 30.3 (CH<sub>2</sub>)\*, 29.8 (CH<sub>2</sub>)^, 29.7 (CH<sub>2</sub>)#, 0.2 (3 x CH<sub>3</sub>)#, -1.2 (3 x CH<sub>3</sub>)\*, -1.3 (3 x CH<sub>3</sub>)^.

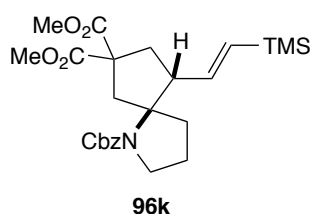
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 349 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 237 (7), 177 (16).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>NaSi [M<sup>+</sup>+Na]: 349.1447 encontrada: 349.1442.

- Ciclación de 2-((1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95k**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquini-carbamato **95k** (0.100 g, 0.258 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.7 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.129 mL, 0.258 mmol, 1.0 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0098 g, 0.0258 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 2h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96k** como un aceite amarillo (0.103 g, 85%).



**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm):** 7.37-7.29 (m, 5H), 5.89 (dd, *J* = 18.8, 6.5 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 18.8, 0.7 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 3H), 0.00 (s, 9H).

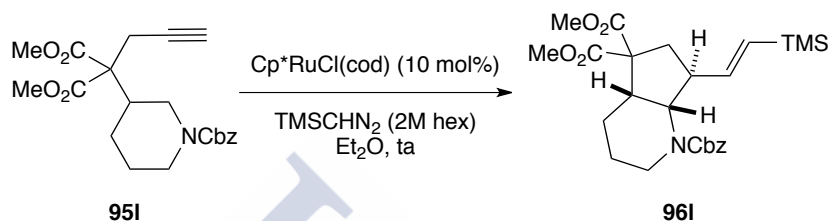
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm):** 172.0 (2 x CO), 152.5 (CO), 144.2 (CH), 137.3

(C), 132.7 (CH), 128.3 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.1 (2 x CH), 72.0 (C), 65.1 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (C), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), -1.3 (3 x CH<sub>3</sub>).

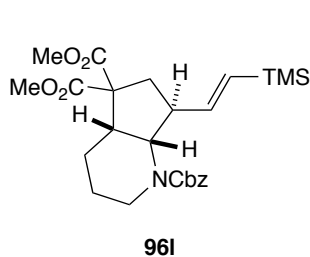
**EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 496 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 474 (38), 298 (4).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]: 474.2312 encontrada: 474.2306.

- Ciclación de 2-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-3-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetil (95I)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinilcarbamato **95I** (0.050 g, 0.129 mmol), Et<sub>2</sub>O (0.9 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.065 mL, 0.129 mmol, 1.0 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0049 g, 0.0129 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 2h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **96I** como un aceite amarillo (0.037 g, 61%).



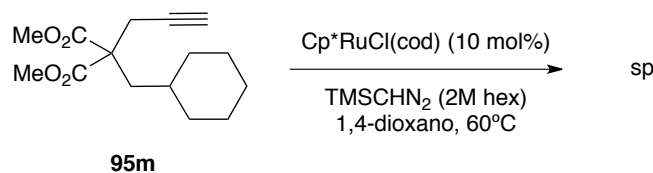
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Py-d<sub>5</sub>, 363K), δ (ppm):** 7.55-7.49 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 18.4, 5.8 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 0.14 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, Py-d<sub>5</sub>, 363K), δ (ppm):** 172.3 (CO), 170.0 (CO), 155.2 (CO), 147.6 (CH), 137.4 (C), 131.2 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (C), 59.4 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 43.8 (CH), 42.0 (CH), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), -1.5 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 496 (M<sup>+</sup>+23, 100), 441 (11), 407 (8).

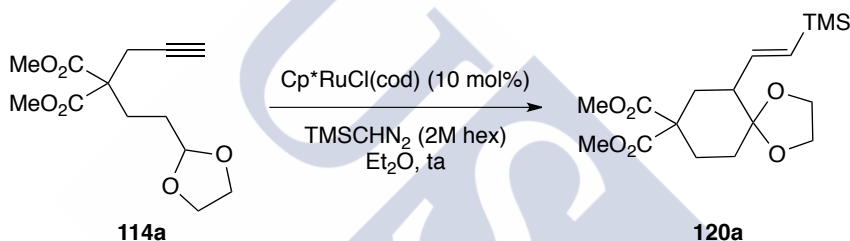
**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>NaSi [M<sup>+</sup>+Na]: 496.2131 encontrada: 496.2116.

- Ciclación de 2-(ciclohexilmetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95m**)

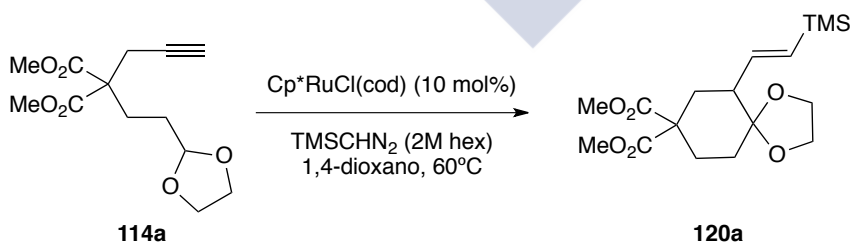


Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquino **95m** (0.080 g, 0.300 mmol), 1,4-dioxano (2.0 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.150 mL, 0.300 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0114 g, 0.0300 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 24h de reacción no se observó evolución de la sustancia de partida (ccf y CG-EM).

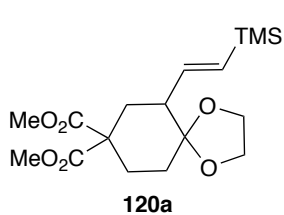
- Ciclación de 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**114a**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniacetato **114a** (0.060 g, 0.222 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.5 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.111 mL, 0.222 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0084 g, 0.0222 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 4h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **120a** como un aceite amarillo (0.064 g, 81%).



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquiniacetato **114a** (0.060 g, 0.222 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.5 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.111 mL, 0.222 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0084 g, 0.0222 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 4h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **120a** como un aceite amarillo (0.071 g, 90%).



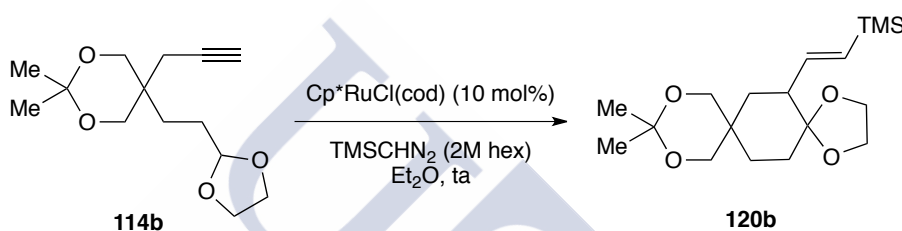
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.00 (dd, *J* = 18.9, 6.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 18.9, 1.0 Hz, 1H), 3.96-3.82 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 0.03 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 172.1 (CO), 171.1 (CO), 144.1 (CH), 132.7 (CH), 109.1 (C), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (C), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 48.0 (CH), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), -1.2 (3 x CH<sub>3</sub>).

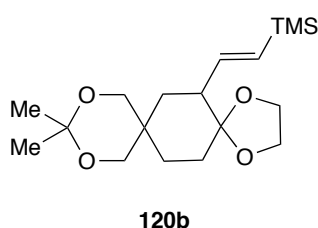
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 379 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 357 (21), 316 (4).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]:** 357.1733 encontrada: 357.1725.

- Ciclación de 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2,2-dimetil-5-(prop-2-in-1-il)-1,3-dioxano (**114b**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniacetal **114b** (0.060 g, 0.236 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.5 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.118 mL, 0.236 mmol, 1.0 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0089 g, 0.0236 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 4h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **120b** como un sólido blanco (0.043 g, 54%).



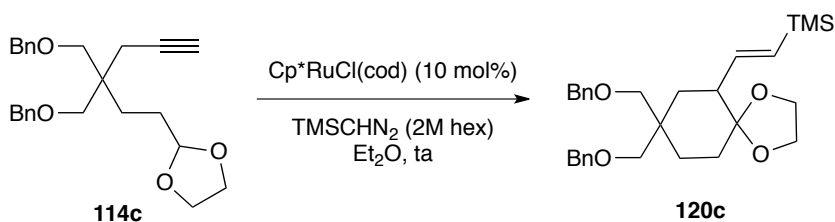
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.00 (dd, *J* = 18.8, 6.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 18.8, 1.0 Hz, 1H), 3.97-3.82 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.04 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C -RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 145.0 (CH), 132.1 (CH), 110.4 (C), 98.3 (C), 71.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (C), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>), -1.2 (3 x CH<sub>3</sub>).

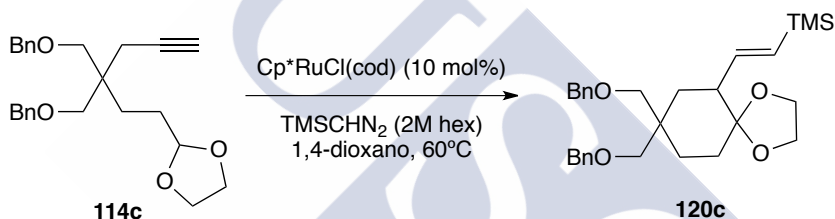
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 363 (M<sup>+</sup>+Na, 33), 323 (100).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]:** 341.2148 encontrada: 341.2147.

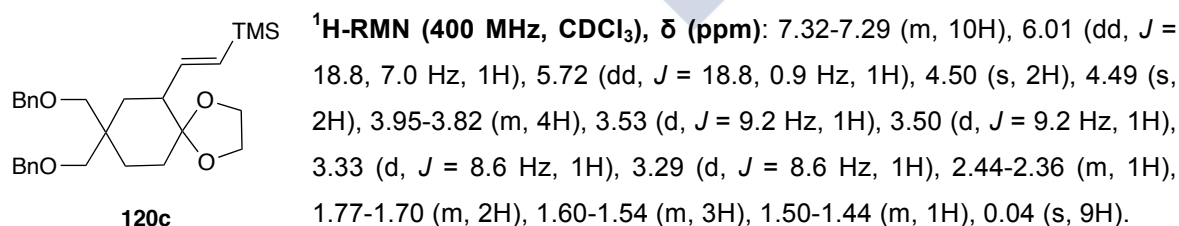
- Ciclación de 2-(3,3-bis((benciloxi)metil)hex-5-in-1-il)-1,3-dioxolano (**114c**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniacetato **114c** (0.080 g, 0.203 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.3 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.101 mL, 0.203 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0077 g, 0.0203 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 10h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo **120c** como un aceite amarillo (0.050 g, 51%).



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquiniacetato **114c** (0.080 g, 0.203 mmol), 1,4-dioxano (1.3 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.101 mL, 0.203 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0077 g, 0.0203 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 4h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo **120c** como un aceite amarillo (0.051 g, 52%).

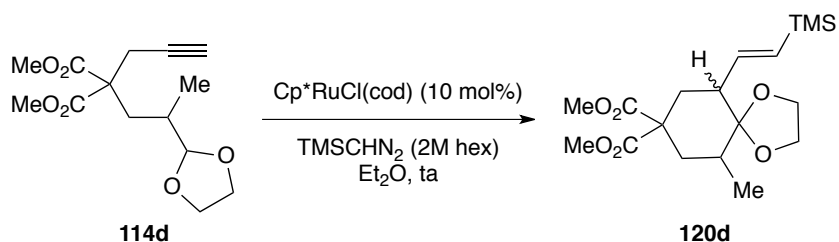


**$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 145.7 (CH), 138.9 (C), 138.8 (C), 131.7 (CH), 128.2 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.3 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 127.2 (CH), 110.5 (C), 76.7 ( $\text{CH}_2$ ), 73.2 ( $\text{CH}_2$ ), 73.1 ( $\text{CH}_2$ ), 69.4 ( $\text{CH}_2$ ), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.2 (CH), 38.4 (C), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), -1.1 (3 x  $\text{CH}_3$ ).

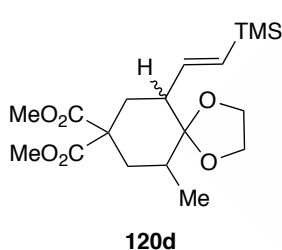
**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 503 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 481 (54), 441 (20).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{NaSi}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]:** 503.2594 encontrada: 503.2588.

- Ciclación de 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**114d**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniacetal **114d** (0.060 g, 0.211 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.4 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.105 mL, 0.211 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0080 g, 0.0211 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 4h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo **120d** como un aceite amarillo (0.047 g, 60%).



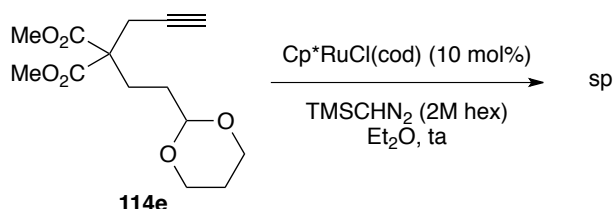
**$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (Isómero may\*/Isómero min<sup>#</sup>),  $\delta$  (ppm):** 5.99 (dd,  $J = 19.2, 6.3$  Hz, 1H)<sup>#</sup>, 5.96 (dd,  $J = 18.8, 6.9$  Hz, 1H)<sup>\*</sup>, 5.81 (d,  $J = 19.2$ , 1H)<sup>#</sup>, 5.78 (d,  $J = 18.8$ , 1H)<sup>\*</sup>, 3.96-3.86 (m, 8H), 3.75 (s, 3H)<sup>#</sup>, 3.71 (s, 3H)<sup>\*</sup>, 3.69 (s, 3H)<sup>#</sup>, 3.67 (s, 3H)<sup>\*</sup>, 2.76-2.71 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 4H), 2.32- 2.23 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 4H), 0.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H)<sup>\*</sup>, 0.86 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H)<sup>#</sup>, 0.03 (s, 18H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (Isómero may\*/Isómero min<sup>#</sup>),  $\delta$  (ppm):** 172.5 (CO)<sup>\*</sup>, 172.3 (CO)<sup>#</sup>, 172.1 (CO)<sup>#</sup>, 171.3 (CO)<sup>#</sup>, 144.6 (CH)<sup>#</sup>, 144.4 (CH)<sup>\*</sup>, 132.7 (CH)<sup>#</sup>, 132.7 (CH)<sup>\*</sup>, 111.7 (C)<sup>#</sup>, 111.0 (C)<sup>\*</sup>, 67.3 (CH<sub>2</sub>)<sup>#</sup>, 66.5 (CH<sub>2</sub>)<sup>#</sup>, 65.2 (CH<sub>2</sub>)<sup>\*</sup>, 65.1 (CH<sub>2</sub>)<sup>\*</sup>, 54.5 (C)<sup>#</sup>, 52.6 (CH<sub>3</sub>)<sup>#</sup>, 52.6 (CH<sub>3</sub>)<sup>#</sup>, 52.5 (CH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>, 52.4 (CH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>, 51.8 (C)<sup>\*</sup>, 49.9 (CH)<sup>#</sup>, 44.9 (CH)<sup>\*</sup>, 37.9 (CH)<sup>#</sup>, 36.7 (CH<sub>2</sub>)<sup>#</sup>, 35.3 (CH<sub>2</sub>)<sup>\*</sup>, 34.7 (CH)<sup>\*</sup>, 34.5 (CH<sub>2</sub>)<sup>\*</sup>, 34.2 (CH<sub>2</sub>)<sup>#</sup>, 14.3 (CH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>, 14.1 (CH<sub>3</sub>)<sup>#</sup>, -1.2 (3 x CH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>, -1.3 (3 x CH<sub>3</sub>)<sup>#</sup>.

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 393 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 371 (36).

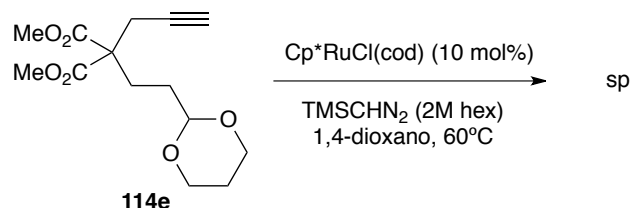
**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{Si}$  [ $\text{M}^+ + 1$ ]:** 371.1890 encontrada: 371.1899.

- Ciclación de 2-(2-(1,3-dioxan-2-il)etil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**114e**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniacetal **114e** (0.060 g, 0.211 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.4 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.105 mL, 0.211 mmol, 1.0 equiv),

Cp\*RuCl(cod) (0.0080 g, 0.0211 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 24h de reacción no se observó evolución de la sustancia de partida (ccf y CG-EM).

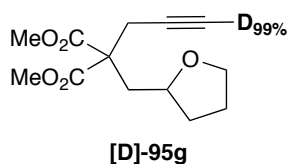
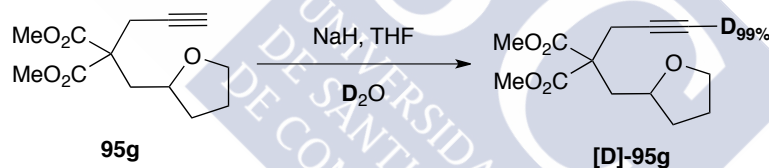


Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquiniacetato **114e** (0.060 g, 0.211 mmol), 1,4-dioxano (1.4 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.105 mL, 0.211 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0080 g, 0.0211 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 24h de reacción no se observó evolución de la sustancia de partida (ccf y CG-EM).

### 4.3.3. Marcaje isotópico

#### 4.3.3.1. Síntesis de las sustancias de partida deuteradas

- Síntesis de 2-(3-deuteroprop-2-in-1-il)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**[D]-95g**)



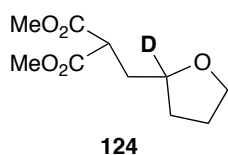
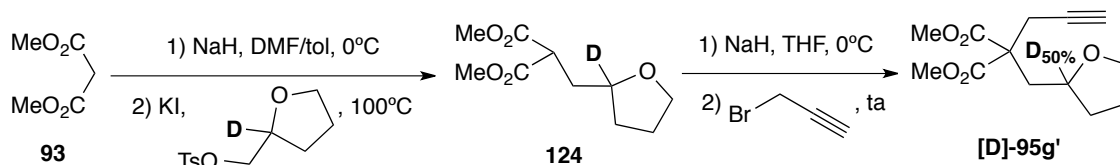
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.045 g, 1.102 mmol, 1.4 equiv) en THF (15 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el alquiniéter **95g** (0.200 g, 0.787 mmol), la mezcla se agitó durante 1h y 30 minutos, se adicionó D<sub>2</sub>O (5 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el alquiniéter deuterado **[D]-95d** como un aceite incoloro (0.173 g, 86%)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.98-3.90 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 14.6, 3.5 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 14.6, 9.7 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.54 (ddt, *J* = 12.1, 8.5, 6.8Hz, 1H).



$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 170.7 (CO), 170.6 (CO), 78.8 (t,  $J = 7.5$  Hz), 74.7 (CH), 71.0 (t,  $J = 37.8$  Hz), 67.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 (C), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ).

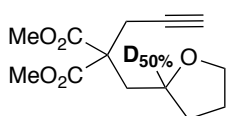
- Síntesis de 2-((2-deuterotetrahidrofuran-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo ([D]-95g')<sup>82</sup>



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.120 g, 2.7 mmol, 1.2 equiv) en DMF:tol (7/3.5 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó malonato de dimetilo (0.518 mL, 4.53 mmol, 2.0 equiv) con agitación continua durante 30 minutos hasta alcanzar la temperatura ambiente, se adicionó el (2-deuterotetrahidrofuran-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.583 g, 2.26 mmol, 1.0 equiv), KI (0.187 g, 1.13 mmol, 0.5 equiv) y la mezcla se agitó a 100°C hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo dimethyl 2-((2-deuterotetrahidrofuran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**124**) como un aceite incoloro (0.356 g, 72%).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.91-3.64 (m, 8.5H), 3.60 (dd,  $J = 8.7, 6.0$  Hz, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 170.1 (CO), 169.9 (CO), 76.5 (0.5 x CH), 67.8 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 (0.5 x  $\text{CH}_2$ ), 34.7 (0.5 x  $\text{CH}_2$ , en  $\alpha$  al CD), 31.4 (0.5 x  $\text{CH}_2$ ), 31.3 (0.5 x  $\text{CH}_2$ , en  $\alpha$  al CD), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.080 g, 1.84 mmol, 1.2 equiv) en THF (15 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el éter **124** (0.336 g, 1.54 mmol) lentamente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se adicionó el bromuro propargílico (0.256 mL, 3.04 mmol, 1.5 equiv) y se continuó agitando la mezcla resultante hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna

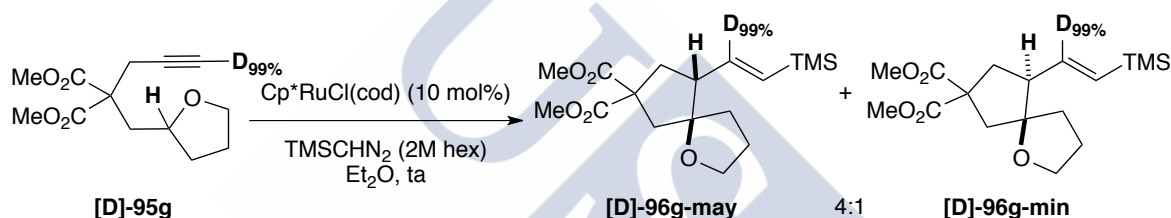
sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo 2-((2-deuterotetrahidrofuran-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**[D]-95g'**) como un aceite incoloro (0.346 g, 87%).

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.94 (dtd, *J* = 13.3, 6.6, 3.9 Hz, 0.5H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.04 (dd, *J* = 17.3, 2.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 17.3, 2.8 Hz, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 1H).

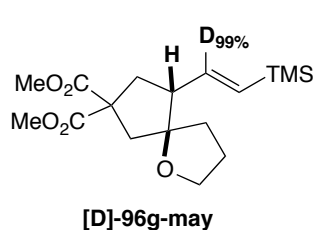
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.9 (CO), 170.7 (CO), 79.3 (C), 74.8 (0.5 x CH), 71.4 (CH), 67.8 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (C), 52.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 37.9 (0.5 x CH<sub>2</sub>), 37.8 (0.5 x CH<sub>2</sub>, en α al CD), 32.2 (0.5 x CH<sub>2</sub>), 32.1 (0.5 x CH<sub>2</sub>, en α al CD), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>).

#### 4.3.3.2. Estudio del mecanismo de reacción

- Ciclación de 2-(3-deuteroprop-2-in-1-il)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**[D]-95g**)

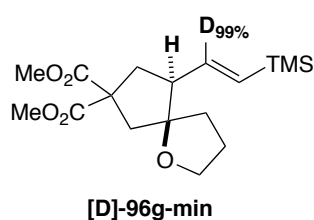


Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniéter **[D]-95g** (0.080 g, 0.314 mmol), Et<sub>2</sub>O (2.0 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.156 mL, 0.314 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0119 g, 0.0314 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 40 minutos de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1.5:8.5) obteniendo **[D]-96g-may** y **[D]-96g-min** como una mezcla 4:1 (0.064 g, 60%).



**R<sub>f</sub>** = 0.28 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 5.70 (s, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.42 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.02-1.74 (m, 4H), 1.67-1.55 (m, 1H), 0.04 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 172.8 (CO), 172.4 (CO), 144.6 (t, *J* = 23.0 Hz, CD), 132.0 (CH), 91.4 (C), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (C), 53.4 (CH), 52.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), -1.2 (3 x CH<sub>3</sub>).

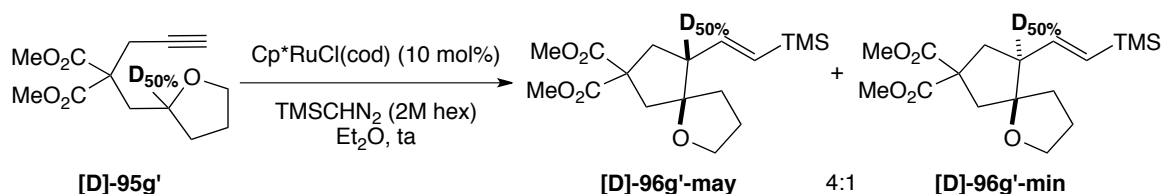


**R<sub>f</sub>** = 0.35 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 5.72 (s, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.59 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.86-1.77 (m, 4H), 0.04 (s, 9H).

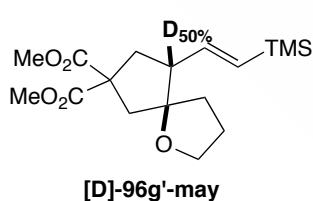
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 173.4 (CO), 172.4 (CO),

133.3 (CH), 91.6 (C), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 57.6 (C), 55.5 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), -1.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

- Ciclación de 2-((2-deuterotetrahidrofuran-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo ([D]-95g')

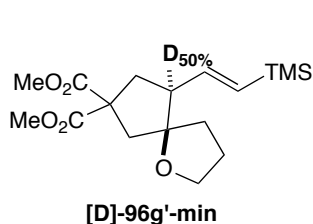


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniéter **[D]-95g'** (0.040 g, 0.157 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.0 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.078 mL, 0.157 mmol, 1.0 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0059 g, 0.015 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 40 minutos de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1.5:8.5) obteniendo **[D]-96g'-may** y **[D]-96g'-min** como una mezcla 4:1 (0.034 g, 65%).



**R<sub>f</sub>** = 0.28 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 5.90 (dd, *J* = 18.7, 6.1 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.76-2.68 (m, 1.5H), 2.42 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.98-1.74 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.03 (s, 9H).

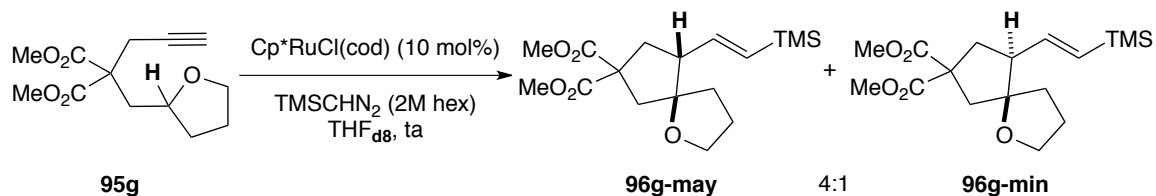
**<sup>13</sup>C NMR, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 172.8 (CO), 172.4 (CO), 144.9 (0.5 x CH), 144.9 (0.5 x CH), 132.2 (0.5 x CH), 132.2 (0.5 x CH), 91.4 (C), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (C), 53.5 (0.5 x CH), 52.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (0.5 x CH<sub>2</sub>), 36.9 (0.5 x CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), -1.2 (3 x CH<sub>3</sub>).



**R<sub>f</sub>** = 0.35 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 5.97 (dd, *J* = 18.7, 7.4 Hz, 0.5H), 5.95 (d, *J* = 18.7 Hz, 0.5H), 5.72 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.59 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 0.5H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.85-1.76 (m, 4H), 0.03 (s, 9H). **<sup>13</sup>C**

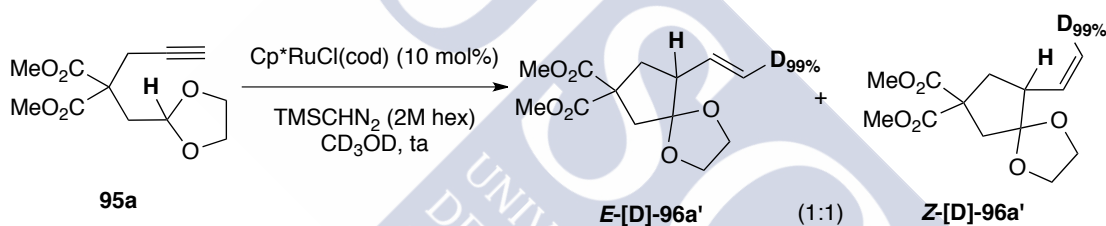
**NMR, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 173.4 (CO), 172.3 (CO), 144.4 (0.5 x CH), 144.3 (0.5 x CH), 133.4 (CH), 91.5 (C), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 57.6 (C), 55.6 (0.5 x CH), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (0.5 x CH<sub>2</sub>), 38.9 (0.5 x CH<sub>2</sub>), 33.0 (0.5 x CH<sub>2</sub>), 32.9 (0.5 x CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), -1.2 (3 x CH<sub>3</sub>).

- Ciclación de 2-(prop-2-in-1-il)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metil)malonato de dimetilo (**95g**)

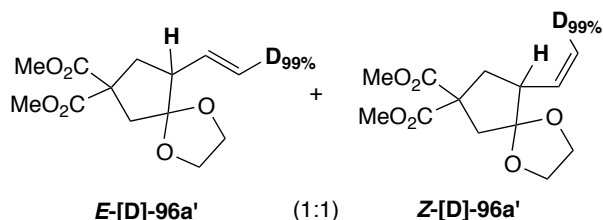


Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquiniléter **95g** (0.040 g, 0.157 mmol),  $\text{THF}_{-d_8}$  (1.0 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.078 mL, 0.157 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0059 g, 0.0157 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 40 minutos de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1.5:8.5) obteniendo **96g'-may** y **96g'-min** como una mezcla 4:1 (0.035 g, 66%).

- Ciclación de 2-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**95a**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **C** empleando el alquinilacetal **95a** (0.080 g, 0.312 mmol),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (1.5 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.156 mL, 0.312 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0118 g, 0.0312 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 2h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM). Se elaboró de manera habitual y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **[D]-96a'** como un aceite amarillo (0.050 g, 60%).



$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5.80-5.75 (m, 1H), 5.12 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, isómero *E*), 5.07 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, isómero *Z*), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.74 (s, 6H), 3.73 (s, 6H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.57 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.24 (dd,  $J = 13.5$ ,

12.0 Hz, 1H).

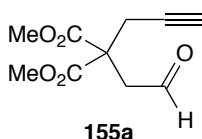
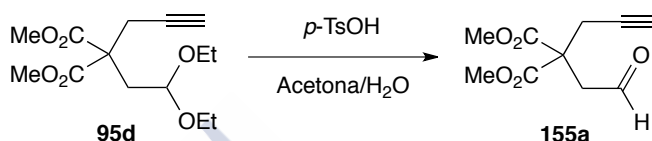
$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 172.6 (C), 172.0 (C), 135.2 (CH), 117.3 (t,  $J = 23.7$  Hz, CHD), 116.3 (C), 65.6 ( $\text{CH}_2$ ), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 (C), 53.1 ( $\text{CH}_3$ ), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 50.6 (CH), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ).

## 4.4. Estudio de la reactividad catalítica de especies carbénicas de rutenio derivadas de alquinos frente a aldehídos y cetonas

### 4.4.1. Formación de 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas

#### 4.4.1.1. Síntesis de las sustancias de partida

- Síntesis de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**155a**)



En un matraz de fondo redondo seco y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquiniacetal **95d**<sup>153</sup> (0.798 g, 2.79 mmol) en acetona (15 mL) a la que se le adicionó *p*-TsOH (0.105 g, 0.558 mmol, 0.2 equiv) y H<sub>2</sub>O (0.150 mL, 8.37 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en Et<sub>2</sub>O (20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**155a**) como un sólido blanco (0.366 g, 61%).

pf: 60-62 °C (hex/AcOEt)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.74 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.27 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

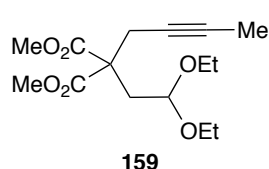
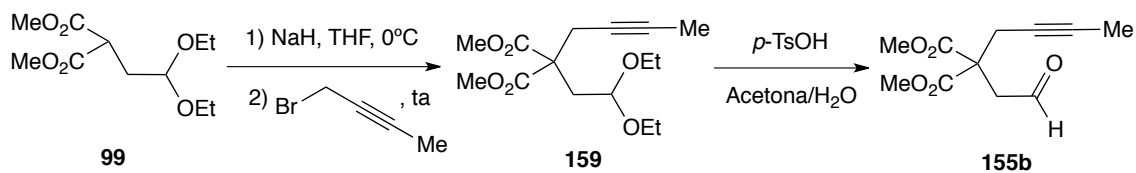
<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 198.5 (CHO), 169.3 (2 x CO), 78.6 (C), 72.3 (CH), 53.9 (C), 53.4 (2 x CH<sub>3</sub>), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>).

EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa): 213 (M<sup>+</sup>+1, 33), 182 (10), 181 (100), 153 (41).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 235.0577 encontrada: 235.0578.

<sup>153</sup> Ver página 124

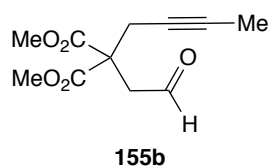
- Síntesis de 2-(but-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**155b**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.058 g, 1.4 mmol, 1.2 equiv) en THF (8 mL) a 0°C. A continuación, se añadió el malonato de dimetilo monoalquilado **99** (0.300 g, 1.2 mmol), la mezcla de reacción se continuó agitando 45 min a temperatura ambiente, se añadió 1-bromobut-2-ino (0.157 mL, 1.8 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(but-2-in-1-il)-2-(2,2-dietoxietil)malonato de dimetilo (**159**) como un aceite amarillo (0.340 g, 94%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.54 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.78 (c, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.72 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.7 (2 x CO), 100.2 (CH), 79.1 (C), 73.4 (C), 62.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 54.9 (C), 52.6 (2 x CH<sub>3</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 15.2 (2 x CH<sub>3</sub>), 3.5 (CH<sub>3</sub>).



En un matraz de fondo redondo seco y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquilacetal **159** (0.320 g, 1.06 mmol) en acetona (10 mL) a la que se le adicionó *p*-TsOH (0.040 g, 0.21 mmol, 0.2 equiv) y H<sub>2</sub>O (0.057 mL, 3.1 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en Et<sub>2</sub>O (15 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 2-(but-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**155b**) como un sólido amarillo (0.151 g, 63%).

pf: 43-44 °C

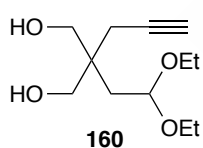
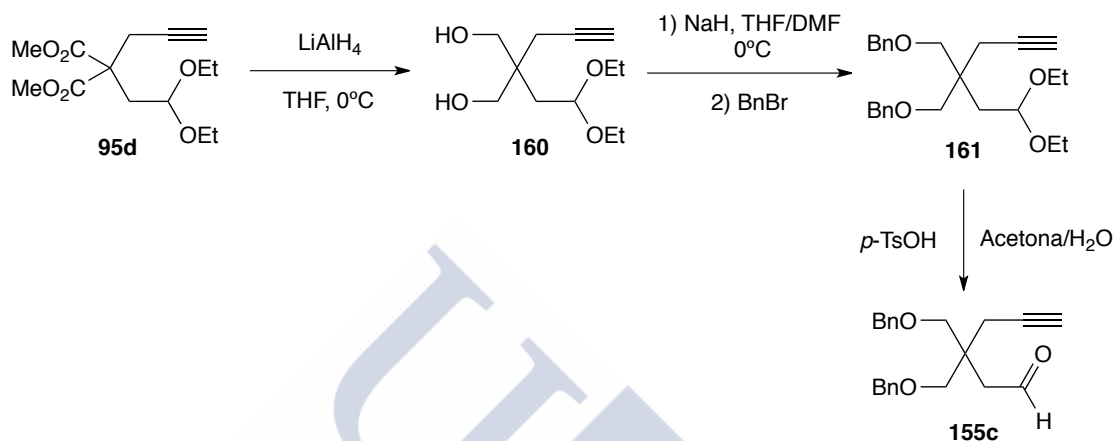
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.71 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.18 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.87 (c, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.71 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 198.8 (CHO), 169.6 (2 x CO), 79.9 (C), 73.1 (C), 54.3 (C), 53.2 (2 x CH<sub>3</sub>), 46.1 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 3.5 (CH<sub>3</sub>).

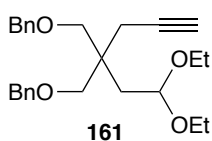
EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 249 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 227 (61), 195 (45), 167 (51), 151 (44).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+1]: 227.0914 encontrada: 227.0914.

- Síntesis de 3,3-bis((benciloxi)metil)hex-5-inal (**155c**)



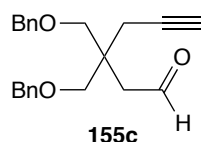
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (0.139 g, 3.68 mmol, 1.4 equiv) en THF (20 mL) a 0°C. A continuación, se añadió el alquinilacetal **95d** (0.752 g, 2.62 mmol) en THF (5 mL) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente con continua agitación, hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 2-(2,2-dietoxietil)-2-(prop-2-in-1-il)propano-1,3-diol (**160**) como un aceite incoloro (0.528 g, 87%).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.275 g, 6.87 mmol, 3.0 equiv) en una mezcla THF/DMF (4 mL/20 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó lentamente el diol **160** (0.528 g, 2.29 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 1h y a continuación se adicionó bromuro bencilico (0.681 mL, 5.73 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo el (((2-(2,2-dietoxietil)-2-(prop-2-in-1-il)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(metileno))dibenceno (**161**) como un aceite amarillo (0.789 g, 83%).

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.35-7.21 (m, 10H), 4.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 4H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.47-3.32 (m, 2H), 2.40 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.93 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 138.8 (2 x C), 128.3 (4 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.4 (4 x CH), 100.7 (CH), 81.6 (C), 73.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 72.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 70.3 (CH), 61.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 40.7 (C), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 15.4 (2 x CH<sub>3</sub>).



En un matraz de fondo redondo seco y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquiniilacetal **161** (0.789 g, 1.92 mmol) en acetona (10 mL) a la que se le adicionó *p*-TsOH (0.071 g, 0.38 mmol, 0.2 equiv) y H<sub>2</sub>O (0.104 mL, 5.77 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en Et<sub>2</sub>O (30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 3,3-bis((benciloxi)metil)hex-5-inal (**155c**) como un aceite incoloro (0.440 g, 68%).

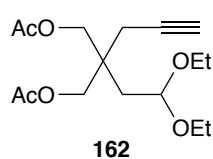
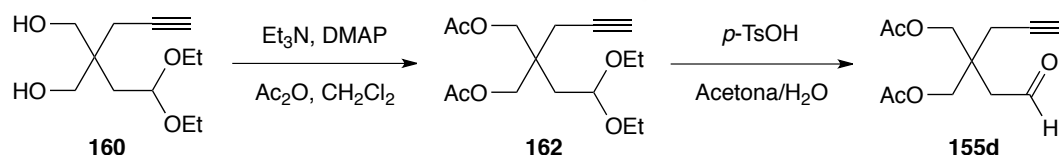
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.80 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 10H), 4.48 (s, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 201.4 (CHO), 138.2 (2 x C), 128.4 (4 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.6 (4 x CH), 80.4 (C), 73.5 (2 x CH<sub>2</sub>), 72.3 (2 x CH<sub>2</sub>), 71.3 (CH), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (C), 23.2 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 359 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 299 (13), 247 (20), 245 (52), 177 (12), 149 (26).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 359.1613 encontrada: 359.1618.

- Síntesis de diacetato de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-in-1-il)propano-1,3-diilo (**155d**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una mezcla del diol **160** (0.500 g, 2.17 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.50 mL, 10.86 mmol, 5.0 equiv) y DMAP (0.013 g, 0.108 mmol, 0.05 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). A continuación, se añadió anhídrido acético (0.614 mL, 6.51 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadieron una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se



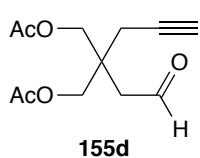
secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el diacetato de 2-(2,2-dietoxietil)-2-(prop-2-in-1-il)propano-1,3-diilo (**162**) como un aceite amarillo (0.433 g, 63%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.8 (2 x CO), 100.2 (CH), 79.6 (C), 71.5 (CH), 65.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 61.7 (2 x CH<sub>2</sub>), 38.7 (C), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 15.4 (2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 337 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 313 (14), 229 (6), 209 (8), 121 (40).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 337.1622 encontrada: 337.1619.



En un matraz de fondo redondo seco y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquinilacetato **162** (0.433 g, 1.37 mmol) en acetona (8 mL) a la que se le adicionó *p*-TsOH (0.052 g, 0.27 mmol, 0.2 equiv) y H<sub>2</sub>O (0.074 mL, 4.11 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a

temperatura ambiente durante 5h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en Et<sub>2</sub>O (30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el diacetato de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-in-1-il)propano-1,3-diilo (**155d**) como un aceite incoloro (0.205 g, 62%).

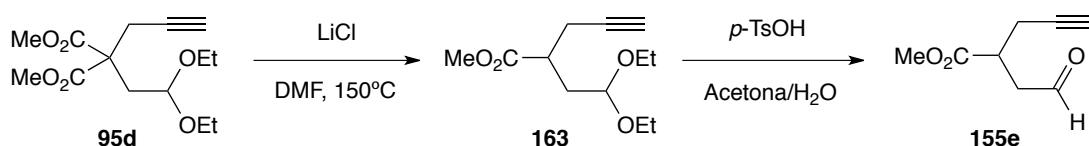
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.81 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 4H), 2.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H).

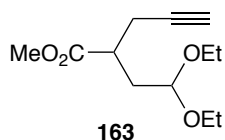
**<sup>13</sup>C-NMR, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 199.5 (CHO), 170.5 (2 x CO), 78.7 (C), 72.4 (CH), 65.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (C), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 263 (M<sup>+</sup>+Na, 21), 181 (7), 121 (100), 91 (26).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 263.0890 encontrada: 263.0895.

- Síntesis de 2-(2-oxoetil)pent-4-inoato de metilo (**155e**)





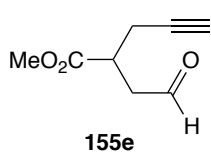
En un tubo sellado seco y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión del alquinilacetal **95d** (0.388 g, 1.35 mmol), LiCl (0.193 g, 4.61 mmol, 3.4 equiv) en DMF (10 mL). La mezcla se burbujeó con argón durante 5 min y se calentó a 150°C hasta la total desaparición del producto de partida (3h, ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(2,2-dietoxietil)pent-4-inoato de metilo (**163**) como un aceite incoloro (0.243 g, 79%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.55 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.73 (dtd, *J* = 8.6, 6.9, 5.1 Hz, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.08 (ddd, *J* = 14.0, 8.7, 5.3 Hz, 1H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 14.0, 6.1, 5.3 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 174.6 (CO), 101.1 (CH), 81.1 (C), 70.3 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 40.6 (CH), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 15.4 (2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 251 (M<sup>+</sup>+Na, 82), 183 (100), 123 (53), 95 (57).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 251.1254 encontrada: 251.1252.



En un matraz de fondo redondo seco y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquinilacetal **163** (0.370 g, 1.62 mmol) en acetona (8 mL) a la que se le adicionó *p*-TsOH (0.061 g, 0.324 mmol, 0.2 equiv) y H<sub>2</sub>O (0.087 mL, 4.86 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en Et<sub>2</sub>O (30 mL), la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 2-(2-oxoetil)pent-4-inoato de metilo (**155e**) como un aceite amarillo (0.115 g, 46%).

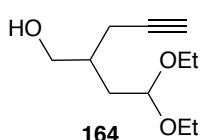
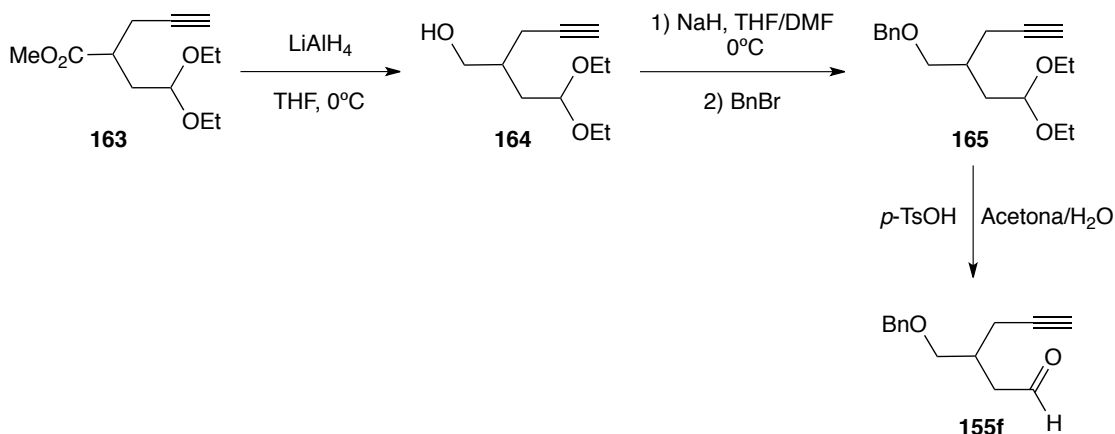
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.78 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.15-2.96 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 199.6 (CHO), 173.2 (CO), 80.3 (C), 71.2 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH), 20.8 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 177 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 153 (97), 123 (71), 95 (12).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NaO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 177.0522 encontrada: 177.0526.

- Síntesis de 3-((benciloxi)metil)hex-5-inal (**155f**)



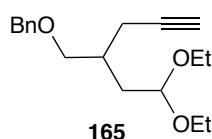
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (0.158 g, 4.16 mmol, 1.0 equiv) en THF (15 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió el alquiniacetato **163** (0.950 g, 4.16 mmol) en THF (5 mL) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente con continua agitación, hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 2-(2,2-dietoxietil)pent-4-in-1-ol (**164**) como un aceite amarillo (0.620 g, 74%).

**$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 4.61 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.73-3.58 (m, 4H), 3.56-3.44 (m, 2H), 2.38 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.29 (dd,  $J = 6.3, 2.7$  Hz, 2H), 1.98 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  101.6 (CH), 82.5 (C), 69.9 (CH), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 61.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 (CH), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 223 ( $\text{M}^+\text{Na}$ , 95), 209 (43), 193 (16), 141 (79), 109 (100).

**EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$  [ $\text{M}^+\text{Na}$ ]:** 223.1305 encontrada: 223.1309.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.186 g, 4.65 mmol, 1.1 equiv) en una mezcla THF/DMF (2 mL/10 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se adicionó lentamente el alcohol **164** (0.620 g, 3.10 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y se adicionó bromuro bencilico (0.407 mL, 3.41 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en

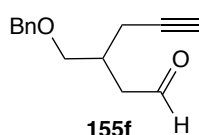
columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo el (((2-(2,2-dietoxietil)pent-4-in-1-il)oxi)metil)benceno (**165**) como un aceite amarillo (0.782 g, 86%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.38-7.27 (m, 5H), 4.60 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 4H), 2.37 (dt, *J* = 5.8, 2.7 Hz, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 138.6 (C), 128.4 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.6 (CH), 101.4 (CH), 82.5 (C), 73.2 (CH<sub>2</sub>), 72.1 (CH<sub>2</sub>), 69.7 (CH), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 15.4 (2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 313 (M<sup>+</sup>+Na, 54), 252 (8), 181 (16), 166 (13), 137 (34), 109 (91), 91 (100).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 313.1774 encontrada: 313.1781.



En un matraz de fondo redondo seco y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquiniacetald **165** (0.782 g, 2.69 mmol) en acetona (15 mL) a la que se le adicionó *p*-TsOH (0.102 g, 0.53 mmol, 0.2 equiv) y H<sub>2</sub>O (0.145 mL, 8.07 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y sobre el residuo resultante se añadió Et<sub>2</sub>O (30 mL), la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) 3-((benciloxi)metil)hex-5-inal (**155f**) como un aceite amarillo (0.527 g, 90%).

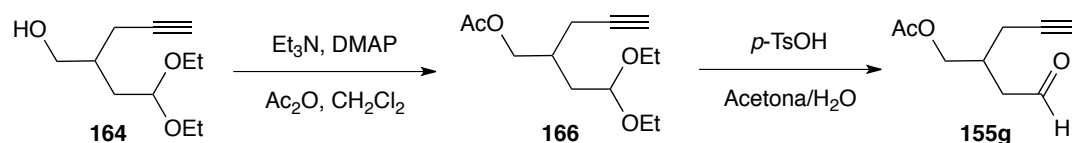
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.78 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.52 (dd, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

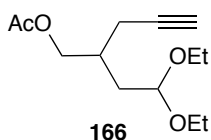
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 201.4 (CHO), 138.2 (C), 128.5 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.7 (2 x CH), 81.6 (C), 73.3 (CH<sub>2</sub>), 71.9 (CH<sub>2</sub>), 70.5 (CH), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH), 20.7 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 239 (M<sup>+</sup>+Na, 72), 209 (8), 181 (14), 109 (56), 91 (100).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 239.1043 encontrada: 239.1034.

- Síntesis del acetato de 2-(2-oxoetil)pent-4-in-1-ilo (**155g**)





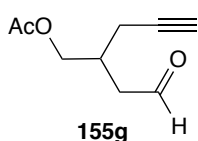
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una mezcla del alcohol **164** (0.618 g, 3.09 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.06 mL, 7.72 mmol, 2.5 equiv) y DMAP (0.018 g, 0.154 mmol, 0.05 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). A continuación, se añadió anhídrido acético (0.437 mL, 4.63 mmol, 1.5 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadieron una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el acetato de 2-(2,2-dioxiethyl)pent-4-in-1-ilo (**166**) como un aceite incoloro (0.601 g, 80%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.0, 6.9 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 171.1 (CO), 101.2 (CH), 81.5 (C), 70.3 (CH), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 15.4 (2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 265 (M<sup>+</sup>+Na, 83), 244 (4), 137 (100), 109 (39), 81 (21).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 265.1410 encontrada: 265.1405.



En un matraz de fondo redondo seco y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquilacetato **166** (0.589 g, 2.43 mmol) en acetona (12 mL) a la que se le adicionó *p*-TsOH (0.092 g, 0.48 mmol, 0.2 equiv) y H<sub>2</sub>O (0.131 mL, 7.29 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en Et<sub>2</sub>O (30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el acetato de 2-(2-oxoetil)pent-4-in-1-ilo (**155g**) como un aceite incoloro (0.336 g, 82%).

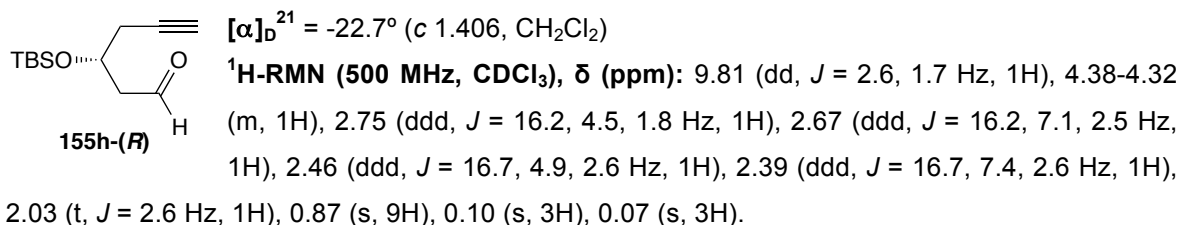
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.79 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.42-2.26 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 200.3 (CHO), 170.8 (CO), 80.6 (C), 71.0 (CH), 65.7 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>).

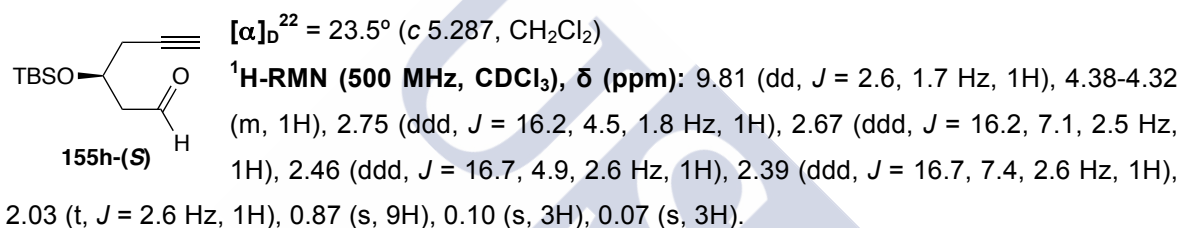
**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 169 (M<sup>+</sup>+1, 2), 109 (100), 81 (15).

- Síntesis de (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hex-5-inal (**155h-(*R*)**) y (*S*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hex-5-inal (**155h-(*S*)**)

Los alquinales **155h-(*R*)** y **155h-(*S*)** se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía.<sup>128</sup>



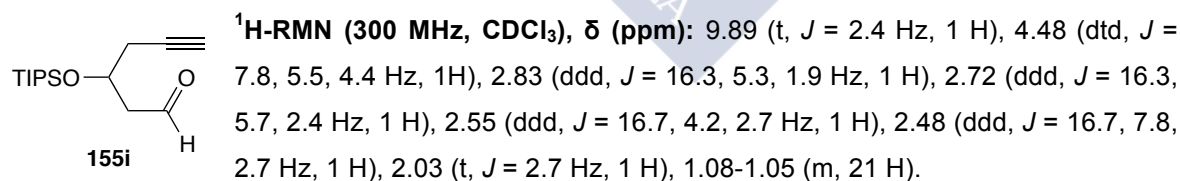
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 201.3 (CHO), 80.3 (C), 71.2 (CH), 66.8 (CH), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.0 (C), -4.3 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>).



**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 201.3 (CHO), 80.3 (C), 71.2 (CH), 66.8 (CH), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.0 (C), -4.3 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>).

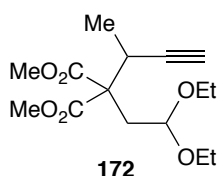
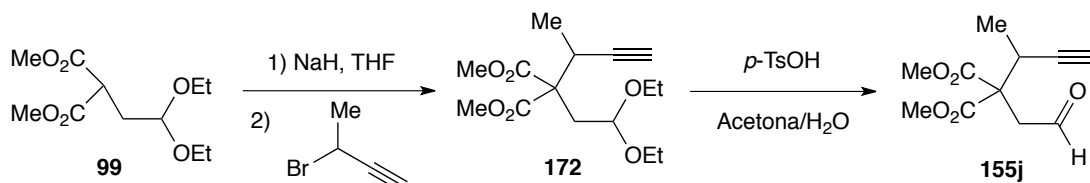
- Síntesis de 3-((triisopropilsilil)oxi)hex-5-inal (**155i**)

El alquinal racémico **155i** se preparó siguiendo el procedimiento descrito por el grupo de Chen.<sup>129</sup>



**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 201.4 (CHO), 80.2 (C), 71.5 (CH), 67.1 (CH), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (6 x CH<sub>3</sub>), 12.5 (3 x CH).

- Síntesis de 2-(but-3-in-2-il)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**155j**)



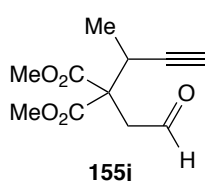
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.387 g, 9.67 mmol, 1.2 equiv) en THF (20 mL) a 0°C. A continuación, se añadió el malonato dedimetilo monoalquilado **99** (2.00 g, 8.06 mmol), la mezcla de reacción se continuó agitando 45 min a temperatura ambiente, se añadió 3-bromobut-1-ino (3.35 mL, 12.09 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(but-3-in-2-il)-2-(2,2-dietoxietil)malonato de dimetilo (**172**) como un aceite amarillo (0.860 g, 35%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.56-3.36 (m, 2H), 3.20 (cd, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 14.3, 5.1 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 14.3, 6.1 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.23-1.13 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.4 (CO), 170.1 (CO), 100.6 (CH), 84.4 (C), 71.2 (CH), 62.7 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 58.3 (C), 52.3 (2 x CH<sub>3</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 323 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 255 (36), 195 (48), 121 (64), 91 (35).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>6</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 323.1465 encontrada: 323.1467.



En un matraz de fondo redondo seco y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquilacetil **172** (0.800 g, 2.29 mmol) en acetona (12 mL) a la que se le adicionó *p*-TsOH (0.100 g, 0.53 mmol, 0.2 equiv) y H<sub>2</sub>O (0.143 mL, 7.98 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y sobre el residuo resultante se añadió Et<sub>2</sub>O (30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 2-(but-3-in-2-il)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**155j**) como un aceite amarillo (0.270 g, 52%).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 323 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 255 (36), 195 (48), 121 (64), 91 (35).

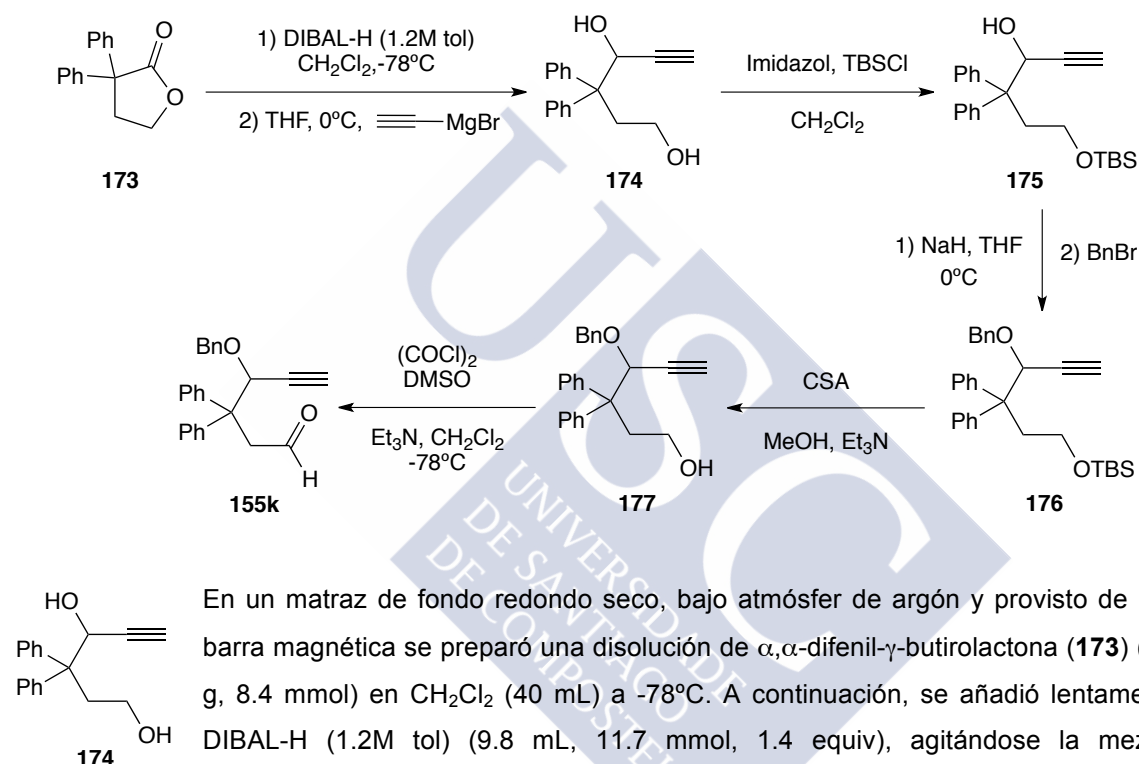
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.78 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (cd, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 198.9 (CHO), 169.6 (CO), 169.1 (CO), 83.5 (C), 72.2 (CH), 58.3 (C), 53.3 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH), 17.1 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 249 (M<sup>+</sup>+Na, 42), 225 (24), 181 (25), 167 (91), 149 (64), 135 (51), 121 (100), 107 (56), 91 (26).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 249.0733 encontrada: 249.0726.

- Síntesis de 4-(benciloxi)-3,3-difenilhex-5-inal (**155k**)





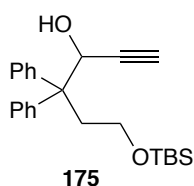
pf: 151-152 °C

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ (ppm):** 7.41-7.37 (m, 2H), 7.32-7.15 (m, 8H), 5.23 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.36 (dtd, *J* = 10.7, 6.9, 5.0 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 14.2, 6.1 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ (ppm):** 146.3 (C), 145.5 (C), 130.3 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 84.9 (C), 76.7 (CH), 68.0 (CH), 59.1 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (C), 40.5 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 289 (M<sup>+</sup>+Na, 15), 249 (6), 231 (100), 216 (45), 205 (20).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 289.1199 encontrada: 289.1201.



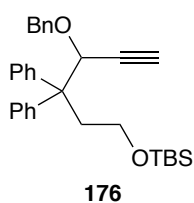
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del diol **174** (0.371 g, 1.39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). A continuación, se añadieron imidazol (0.123 g, 1.81 mmol, 1.3 equiv) y *tert*-butildimetilclorosilano (0.229 g, 1.53 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla de reacción se siguió agitando hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-difenilhex-1-in-3-ol (**175**) como un aceite incoloro (0.523 g, 98%)

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.39-7.32 (m, 2H), 7.31-7.14 (m, 8H), 5.18 (dd, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 10.8, 8.1, 3.7 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 14.7, 8.1, 4.2 Hz, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 14.7, 6.1, 3.7 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 145.1 (C), 144.2 (C), 129.5 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 126.5 (2 x CH), 83.7 (C), 75.2 (CH), 68.1 (CH), 60.0 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (C), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.3 (C), -5.3 (CH<sub>3</sub>), -5.4 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 403 (M<sup>+</sup>+Na, 9), 289 (18), 231 (100), 216 (68), 153 (36).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]:** 403.2064 encontrada: 403.2056.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.066 g, 1.66 mmol, 1.2 equiv) en THF (10 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó lentamente el alcohol **175** (0.531 g, 1.39 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se adicionó bromuro bencílico (0.217 mL, 1.81 mmol, 1.3 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se

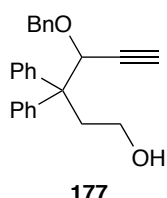
filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo el ((4-(benciloxi)-3,3-difenilhex-5-in-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (**176**) como un aceite amarillo (0.627 g, 95%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.37-7.19 (m, 15H), 5.00 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.06 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 144.5 (C), 144.1 (C), 137.9 (C), 129.7 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.5 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 80.9 (C), 77.1 (CH), 74.1 (CH), 70.8 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 54.0 (C), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), -5.2 (2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 493 (M<sup>+</sup>+Na, 14), 441 (6), 339 (15), 231 (100), 216 (50), 205 (22), 153 (11).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]: 493.2533 encontrada: 493.2530.



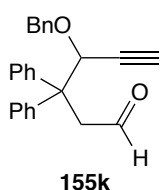
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de ((4-(benciloxi)-3,3-difenilhex-5-in-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (**176**) (0.620 g, 1.31 mmol) en MeOH (7 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó ácido canforsulfónico (0.030 g, 0.131 mmol, 0.1 equiv) y la mezcla de reacción se agitó 1h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió Et<sub>3</sub>N (1.0 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 4-(benciloxi)-3,3-difenilhex-5-in-1-ol (**177**) como un aceite incoloro (0.356 g, 76%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.38-7.15 (m, 15H), 4.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 2.77 (dt, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 144.6 (C), 144.0 (C), 137.2 (C), 129.3 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.7 (4 x CH), 126.5 (2 x CH), 80.5 (C), 77.6 (CH), 74.4 (CH), 71.1 (CH<sub>2</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (C), 40.6 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 357 (M<sup>+</sup>+1, 50), 339 (78), 249 (79), 230 (99), 210 (100), 192 (60).

**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+1]: 357.1855 encontrada: 357.1867



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de cloruro de oxalilo (0.110 mL, 1.28 mmol, 1.2 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a -78°C. A continuación, se añadió DMSO (0.172 mL, 2.43 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el alquino **177** (0.380 g, 1.06 mmol), se dejó la agitación otros

5 minutos y se añadió Et<sub>3</sub>N (0.733 mL, 5.30 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 4-(benciloxi)-3,3-difenilhex-5-inal (**155k**) como un aceite incoloro (0.300 g, 79%).

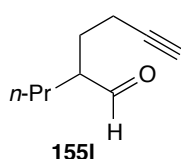
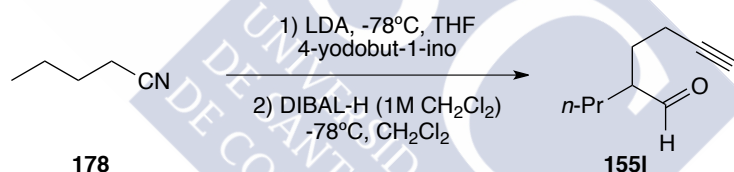
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.36 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 19H), 4.90 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 16.4, 2.9 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 16.4, 2.1 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 202.3 (CHO), 143.6 (2 x C), 136.8 (C), 128.6 (4 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 79.8 (C), 78.2 (CH), 74.9 (CH), 71.1 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (C), 50.1 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 377 (M<sup>+</sup>+Na, 9), 293 (11), 229 (82), 205 (97), 203 (89), 91 (100).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+Na]:** 377.1512 encontrada: 377.1515

- Síntesis de 2-propilhex-5-inal (**155I**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de DIPA (0.869 mL, 6.2 mmol, 1.1 equiv) y *n*-BuLi (2.5M hex) (2.26 mL, 5.93 mmol, 1.5 equiv) en THF (20 mL) a -78°C. A continuación, se añadió valeronitrilo (**178**) (0.589 mL, 5.65 mmol) mediante adición lenta (30 minutos), la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura 1h, se añadió 4-yodobut-1-ino (1.069 g, 5.93 mmol, 1.05 equiv) y la mezcla se agitó 2h a -78°C y después se dejó alcanzar temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con HCl (2N) (10 mL), una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando Et<sub>2</sub>O/pentano (1:9) obteniendo el 2-propilhex-5-inonitrilo como un aceite incoloro (0.130 g, 17%), el cual se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) a -78°C y se le adicionó lentamente DIBAL-H (1M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (1.15 mL, 1.15 mmol, 1.2 equiv) y se agitó a la misma temperatura hasta la desaparición del producto de partida. Una vez finalizada la reacción se añadió EtOH (2 mL) y HCl (4N) (2 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), la fase

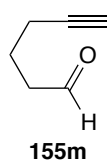
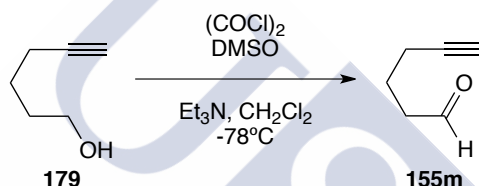
orgánica se lavó con una mezcla de disoluciones saturadas de NaCl (10 mL)/NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) (1:1), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla Et<sub>2</sub>O/pentano (1:9) obteniendo el 2-propilhex-5-inal (**155l**) como un aceite incoloro (0.051 g, 38%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.48 (tt, *J* = 8.0, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 2.24 (ddt, *J* = 9.4, 6.9, 2.4 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.52-1.28 (m, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 204.6 (CHO), 83.5 (C), 69.3 (CH), 50.5 (CH), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 16.4 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 139 (M<sup>+</sup>+1, 49), 127 (14), 83 (100), 81 (36).

- Síntesis de hex-5-inal (**155m**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de cloruro de oxalilo (2.11 mL, 24.48 mmol, 1.2 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) a -78°C. A continuación, se añadió DMSO (3.32 mL, 46.92 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el alquínol **179** (2.0 g, 20.40 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió Et<sub>3</sub>N (14.1 mL, 102.0 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando Et<sub>2</sub>O/pentano (1:4) obteniendo hex-5-inal (**155m**) como un aceite amarillo (0.800 g, 40%).

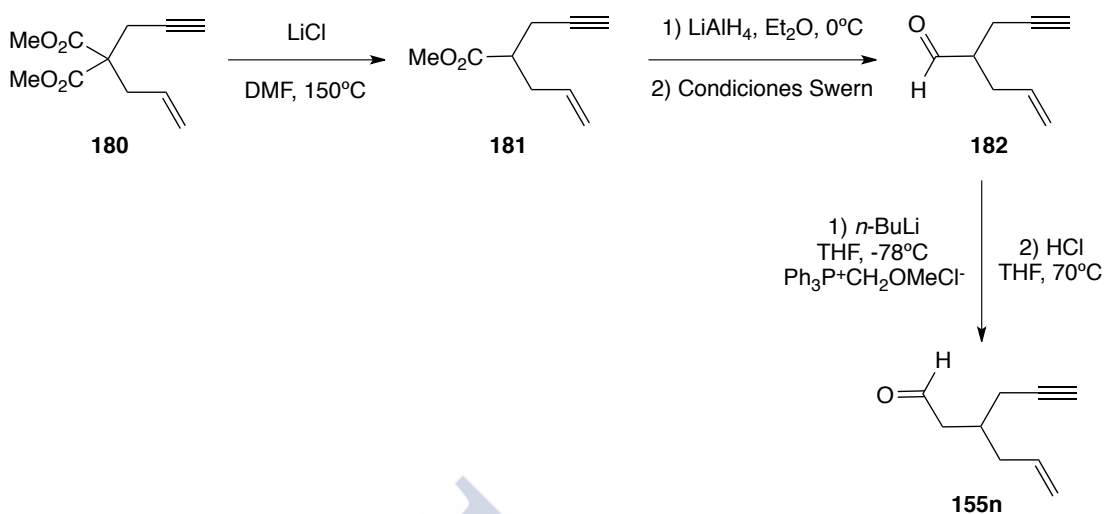
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.79 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.59 (td, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2H), 2.25 (td, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.83 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 201.7 (CHO), 83.2 (C), 69.4 (CH), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 97 (M<sup>+</sup>+1, 94), 95 (100), 91 (71), 81 (67).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O [M<sup>+</sup>+1]:** 97.0648 encontrada: 97.0644.

- Síntesis de 3-(prop-2-in-1-il)hex-5-enal (**155n**)



En un tubo sellado seco y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión del **180**<sup>131</sup> (0.600 g, 2.85 mmol), LiCl (0.407 g, 9.71 mmol, 3.4 equiv) en DMF (10 mL). La mezcla se burbujeó con argón 5 minutos y se calentó a 150°C hasta la total desaparición del producto de partida (3h, ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-enoato de metilo (**181**) como un aceite incoloro (0.240 g, 55%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 5.78-5.66 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.67 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.58-2.23 (m, 4H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 174.2 (CO), 134.4 (CH), 117.8 (CH<sub>2</sub>), 81.3 (C), 70.1 (CH), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 44.1 (CH), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>).

EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa): 153 (M<sup>+</sup>+1, 75), 93 (100), 121 (18).

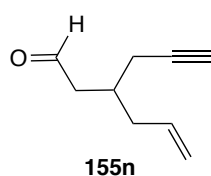
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (0.179 g, 4.71 mmol, 1.0 equiv) en Et<sub>2</sub>O (25 mL) a 0°C. A continuación, se añadió el alquínilacetal **181** (0.716 g, 4.71 mmol) en Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente con continua agitación, hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se usó sin más purificación en el siguiente paso. En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de cloruro de oxalilo (0.487 mL, 5.65 mmol, 1.2 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) a -78°C. A continuación, se añadió DMSO (0.768 mL, 10.83 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se

añadió el alquinal sintetizado previamente (0.584 g, 4.71 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió Et<sub>3</sub>N (3.2 mL, 23.55 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando Et<sub>2</sub>O/pentano (1:4) obteniendo el alquinal **182** como un aceite incoloro (0.350 g, 60%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.73 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 2H), 2.63-2.34 (m, 5H), 2.01 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 202.6 (CHO), 133.9 (CH), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 80.8 (C), 70.6 (CH), 49.6 (CH), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 123 (M<sup>+</sup>+1, 14), 105 (34), 95 (100), 93 (44), 81 (75).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1.47 g, 4.30 mmol, 1.5 equiv) en THF (15 mL) at -78°C a la que se le añadió *n*-BuLi (2.5M hex) (1.72 mL, 4.30 mmol, 1.5 equiv). La mezcla resultante se agitó 30 minutos, el alquinal **182** (0.350 g, 2.86 mmol)

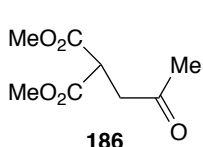
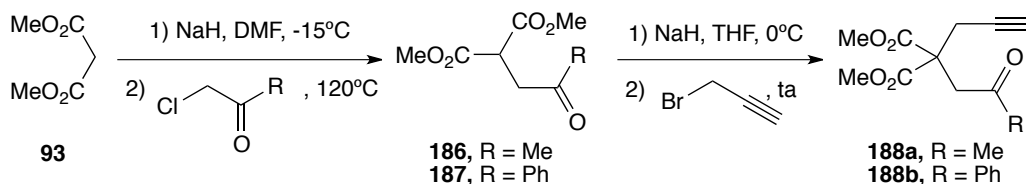
se añadió disuelto en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó 4h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió una disolución saturada de NaCl (20 mL), la fase orgánica se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo resultante se redisolvió en THF (5 mL), se añadió HCl (4N) (1.78 mL, 7.15 mmol, 2.5 equiv) y se agitó a 70°C durante 2h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió una disolución saturada de NaCl (20 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando Et<sub>2</sub>O/pentano (1:9) obteniendo el 3-(prop-2-in-1-il)hex-5-enal (**155n**) como un aceite incoloro (0.050 g, 12%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.79 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 5.11-5.03 (m, 2H), 2.59 (ddd, *J* = 17.5, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 17.5, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 2.38-2.09 (m, 5H), 1.99 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 201.7 (CHO), 135.5 (CH), 117.8 (CH<sub>2</sub>), 81.7 (C), 70.6 (CH), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH), 22.8 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 137 (M<sup>+</sup>+1, 13), 119 (63), 109 (26), 95 (68), 93 (100), 91 (80).

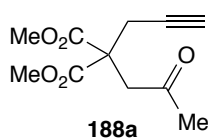
- Síntesis de 2-(2-oxopropil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**188a**) y 2-(2-oxo-2-feniletíl)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**188b**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.953 g, 23.8 mmol, 1.05 equiv) en DMF (50 mL) a -15°C. A continuación, se añadió el malonato de dimetilo (2.60 mL, 22.7 mmol), la mezcla de reacción se continuó agitando 2h a la misma temperatura, se añadió cloroacetona (1.97 mL, 24.9 mmol, 1.1 equiv), la mezcla se agitó a 120 °C hasta la total desaparición del producto de partida (5h, ccf), se dejó enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo (**186**) como un aceite amarillo (2.4 g, 57%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 204.9 (CO), 169.3 (2 x CO), 52.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 46.6 (CH), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>).



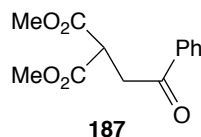
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.276 g, 6.9 mmol, 1.3 equiv) en THF (40 mL) a 0°C. A continuación, se añadió el malonato de dimetilo monoalquilado **186** (1.0 g, 5.3 mmol), la mezcla de reacción se continuó agitando 45 min a temperatura ambiente, se añadió bromuro propargílico (0.883 mL, 7.97 mmol, 1.5 equiv), la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(2-oxopropil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**188a**) como un aceite amarillo (0.517 g, 43%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.74 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 205.4 (CO), 169.6 (2 x CO), 79.2 (C), 71.8 (CH), 54.3 (C), 53.3 (2 x CH<sub>3</sub>), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>).

**EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 249 ( $M^+ + Na$ , 13), 194 (28), 167 (14), 135 (30), 124 (100), 91(26).

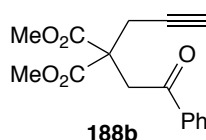
**EM (ESI)** calculada para  $C_{11}H_{14}Na O_5$  [ $M^+ + Na$ ]: 249.0733 encontrada: 249.0730.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.953 g, 23.8 mmol, 1.05 equiv) en DMF (50 mL) a  $-15^\circ C$ . A continuación, se añadió el malonato de dimetilo (2.60 mL, 22.7 mmol), la mezcla de reacción se continuó agitando 2h a la misma temperatura, se añadió 2-cloroacetofenona (3.83 g, 24.9 mmol, 1.1 equiv), la mezcla se agitó a  $120^\circ C$  hasta la total desaparición del producto de partida (3h, ccf), se dejó enfriar, se añadió  $H_2O$  (10 mL), se extrajo con  $Et_2O$  (3 x 20 mL), se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(2-oxo-2-feniletíl)malonato de dimetilo (**187**) como un aceite amarillo (3.1 g, 55%).

**$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 8.00-7.95 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 4.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.65 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H).

**$^{13}C$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 196.5 (CO), 169.5 (2 x CO), 136.0 (C), 133.7 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 53.0 (2 x  $CH_3$ ), 46.9 (CH), 38.0 ( $CH_2$ ).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.208 g, 5.2 mmol, 1.3 equiv) en THF (40 mL) a  $0^\circ C$ . A continuación, se añadió el malonato de dimetilo monoalquilado **187** (1.0 g, 4.0 mmol), la mezcla de reacción se continuó agitando 45 min a temperatura ambiente, se añadió bromuro propargílico (0.665 mL, 6.0 mmol, 1.5 equiv), la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida (ccf), se añadió  $H_2O$  (10 mL), se extrajo con  $Et_2O$  (3 x 20 mL), se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(2-oxo-2-feniletíl)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**188b**) como un sólido naranja (0.486 g, 42%).

**pf:**  $71-73^\circ C$  (hex/AcOEt)

**$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 8.05-7.98 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.13 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 2.01 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H).

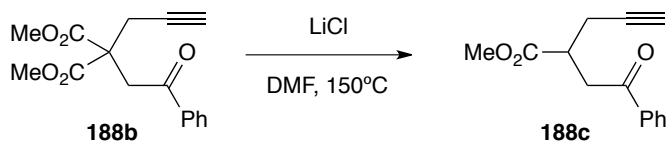
**$^{13}C$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 196.8 (CO), 169.8 (2 x CO), 136.3 (C), 133.7 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 79.3 (C), 72.0 (CH), 54.7 (C), 53.3 (2 x  $CH_3$ ), 41.1 ( $CH_2$ ), 23.5 ( $CH_2$ ).

**EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 289 ( $M^+ + 1$ , 38), 258 (18), 257 (100), 229 (18), 121 (15).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{16}H_{17}O_5$  [ $M^+ + 1$ ]: 289.1066 encontrada: 289.1071.



- Síntesis de 2-(2-oxo-2-feniletil)pent-4-inoato de metilo (**188c**)



En un tubo sellado seco y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión del **188b** (0.208 g, 0.722 mmol), LiCl (0.103 g, 2.45 mmol, 3.4 equiv) en DMF (5 mL). La mezcla se burbujeó con argón durante 5 minutos, se calentó a 150°C hasta la total desaparición del producto de partida (3h, ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(2-oxo-2-feniletil)pent-4-inoato de metilo (**188c**) como un sólido amarillo (0.120 g, 72%).

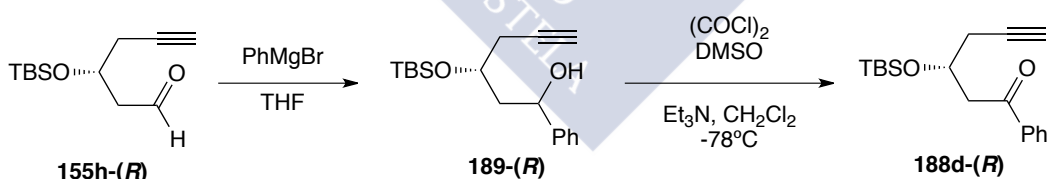
pf: 76-78 °C

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.00-7.96 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 17.8, 7.5 Hz, 1H), 3.38-3.23 (m, 2H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 197.8 (CO), 173.9 (CO), 136.6 (C), 133.4, (CH) 128.7 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 80.8 (C), 71.0 (CH), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 39.2 (CH), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>).

MS (IQ), *m/z* (% intensidad relativa): 231 (M<sup>+</sup>+1, 17), 199 (100), 171 (16), 155 (17), 105 (14).

- Síntesis de (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-fenilhex-5-in-1-ona (**188d-(R)**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquinal **155h-(R)** (0.454 g, 2.00 mmol) y THF (30 mL) a 5°C. A continuación se añadió bromuro de fenil magnesio (3M Et<sub>2</sub>O) (0.669 mL, 2.00 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez finalizada la misma, se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando

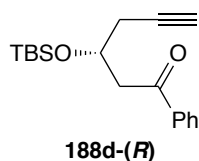
AcOEt/hex (1:4) obteniendo el (3*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-fenilhex-5-in-1-ol (**189-(R)**) como mezcla de diastereoisómeros y como aceite amarillo (0.372 g, 61%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (2 diastereoisómeros 1\*:1.5<sup>#</sup>), δ (ppm):** 7.41-7.22 (m, 5H\*+5H<sup>#</sup>), 5.03 (ddd, *J* = 8.9, 4.1, 2.2 Hz, 1H\*), 4.92-4.86 (m, 1H<sup>#</sup>), 4.20 (dtd, *J* = 7.6, 5.6, 3.8 Hz, 1H\*), 4.12 (dtd, *J* = 8.8, 6.7, 4.6 Hz, 1H<sup>#</sup>), 3.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H<sup>#</sup>), 3.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H\*), 2.60-2.48 (m, 2H\*), 2.48-2.36 (m, 2H<sup>#</sup>), 2.14-1.95 (m, 3H\*+3H<sup>#</sup>), 0.94 (s, 9H\*+9H<sup>#</sup>), 0.16 (s, 3H<sup>#</sup>), 0.15 (s, 3H\*+3H<sup>#</sup>), 0.14 (s, 3H\*).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (2 diastereoisómeros 1\*:1.5<sup>#</sup>), δ (ppm):** 145.0 (C\*), 144.5 (C<sup>#</sup>), 128.5 (2 x CH<sup>#</sup>), 128.5 (2 x CH\*), 127.5 (CH<sup>#</sup>), 127.4 (CH\*), 125.9 (2 x CH<sup>#</sup>), 125.7 (2 x CH\*), 80.9 (C\*), 80.6 (C<sup>#</sup>), 73.2 (CH<sup>#</sup>), 71.2 (CH<sup>#</sup>), 70.9 (CH<sup>#</sup>), 70.8 (CH\*), 70.7 (CH\*), 69.6 (CH\*), 45.3 (CH<sub>2</sub><sup>#</sup>), 44.4 (CH<sub>2</sub>\*), 28.0 (CH<sub>2</sub><sup>#</sup>), 26.7 (CH<sub>2</sub>\*), 25.9 (3 x CH<sub>3</sub>\*+ 3 x CH<sub>3</sub><sup>#</sup>), 18.1 (C\*), 18.1 (C<sup>#</sup>), -4.01 (CH<sub>3</sub><sup>#</sup>), -4.39 (CH<sub>3</sub>\*), -4.60 (CH<sub>3</sub><sup>#</sup>), -4.77 (CH<sub>3</sub>\*).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 327 (M<sup>+</sup>+Na, 12), 287 (2), 183 (6), 155 (100), 129 (40), 80 (7).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]: 327.1751 encontrada: 327.1746.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y cloruro de oxalilo (0.126 mL, 1.46 mmol, 1.2 equiv.) a -78°C. A continuación, se añadió DMSO (0.199 mL, 2.80 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el alquino **189-(R)** (0.372 g, 1.22 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió Et<sub>3</sub>N (0.843 mL, 6.10 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/Hex (1:9) obteniendo el (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-fenilhex-5-in-1-ona (**188d-(R)**) como un aceite incoloro (0.300 g, 81%).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -47.8° (c 1.877, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

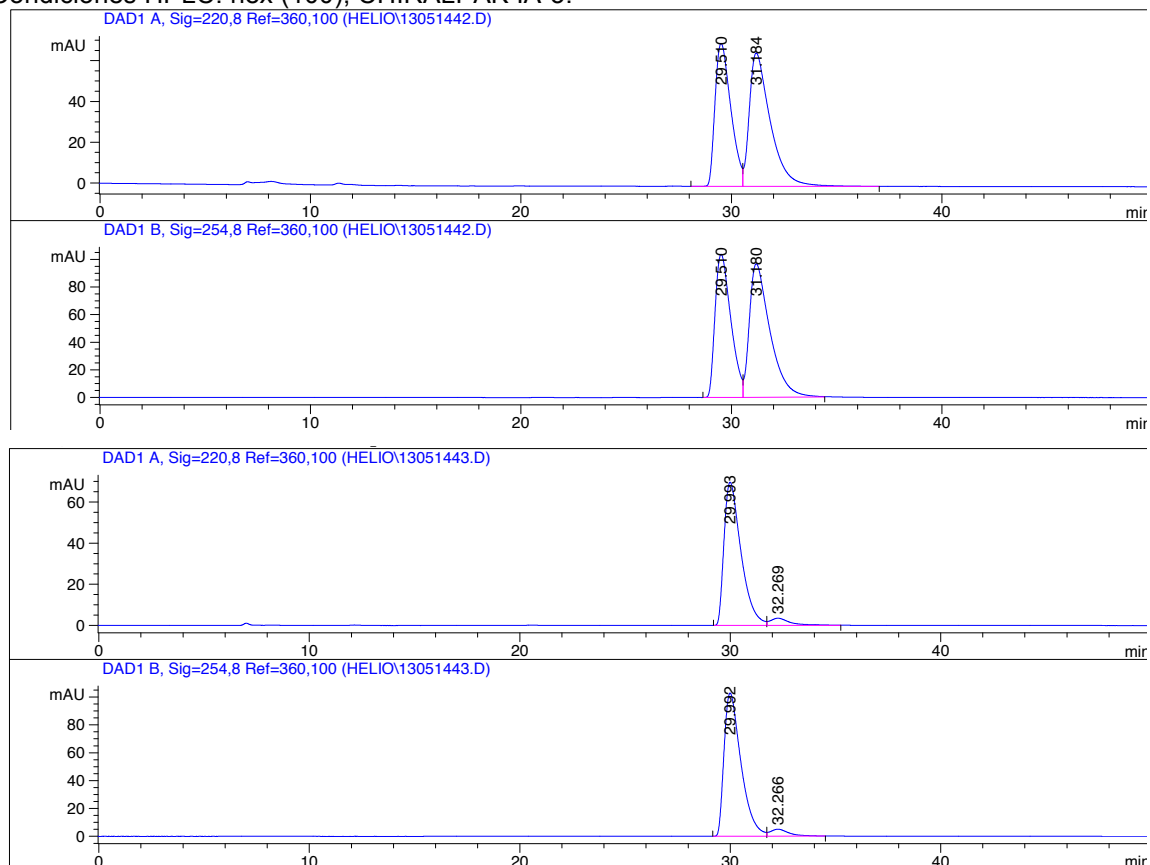
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.98 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 2H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 15.9, 7.4 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 15.9, 4.7 Hz, 1H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 198.9 (CO), 137.5 (C), 133.2 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 80.9 (C), 70.9 (CH), 67.9 (CH), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.0 (C), -4.6 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 303 (M<sup>+</sup>+1, 60), 287 (85), 263 (68), 245 (100), 183 (99), 105 (87).

**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]: 303.1780 encontrada: 303.1783.

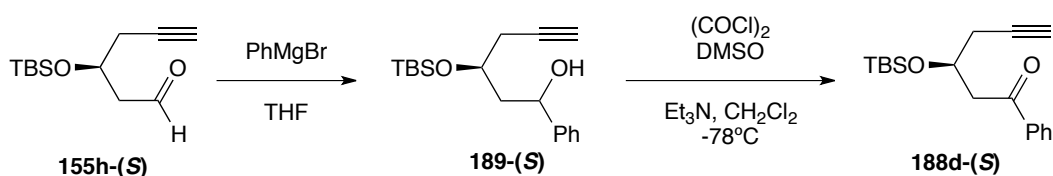
Condiciones HPLC: hex (100), CHIRALPAK IA-3.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	29.992	MF	0.9346	3906.23535	69.66205	94.5676
2	32.276	FM	1.0656	224.39157	3.50972	5.4324

- Síntesis de (*S*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-fenilhex-5-in-1-ona (**188d-(S)**)

La alquinona **188d-(S)** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento con un 45% de rendimiento para las dos etapas.

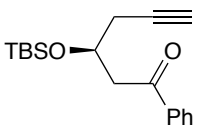


**189-(S)**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (2 diastereoisómeros 1\*:1.5<sup>#</sup>),  $\delta$  (ppm): 7.41-7.22 (m, 5H\*+5H<sup>#</sup>), 5.03 (ddd,  $J = 8.9, 4.1, 2.2$  Hz, 1H\*), 4.92-4.86 (m, 1H<sup>#</sup>), 4.20 (dtd,  $J = 7.6, 5.6, 3.8$  Hz, 1H\*), 4.12 (ddt,  $J = 8.8, 6.7, 4.6$  Hz, 1H<sup>#</sup>), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H<sup>#</sup>), 3.15 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H\*), 2.60-2.48 (m, 2H\*), 2.48-2.36 (m, 2H<sup>#</sup>), 2.14-1.95 (m, 3H\*+3H<sup>#</sup>), 0.94 (s, 9H\*+9H<sup>#</sup>), 0.16 (s, 3H<sup>#</sup>), 0.15 (s, 3H\*+3H<sup>#</sup>), 0.14 (s, 3H\*).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (2 diastereoisómeros 1\*:1.5<sup>#</sup>), δ (ppm):** 145.0 (C\*), 144.5 (C<sup>#</sup>), 128.5 (2 x CH<sup>#</sup>), 128.5 (2 x CH\*), 127.5 (CH<sup>#</sup>), 127.4 (CH\*), 125.9 (2 x CH<sup>#</sup>), 125.7 (2 x CH\*), 80.9 (C\*), 80.6 (C<sup>#</sup>), 73.2 (CH<sup>#</sup>), 71.2 (CH<sup>#</sup>), 70.9 (CH<sup>#</sup>), 70.8 (CH\*), 70.7 (CH\*), 69.6 (CH\*), 45.3 (CH<sub>2</sub><sup>#</sup>), 44.4 (CH<sub>2</sub>\*), 28.0 (CH<sub>2</sub><sup>#</sup>), 26.7 (CH<sub>2</sub>\*), 25.9 (3 x CH<sub>3</sub>\* + 3 x CH<sub>3</sub><sup>#</sup>), 18.1 (C\*), 18.1 (C<sup>#</sup>), -4.01 (CH<sub>3</sub><sup>#</sup>), -4.39 (CH<sub>3</sub>\*), -4.60 (CH<sub>3</sub><sup>#</sup>), -4.77 (CH<sub>3</sub>\*).

**EM (ESI), m/z (% intensidad relativa):** 327 (M<sup>+</sup>+Na, 12), 287 (2), 183 (6), 155 (100), 129 (40), 80 (7).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]: 327.1751 encontrada: 327.1746.

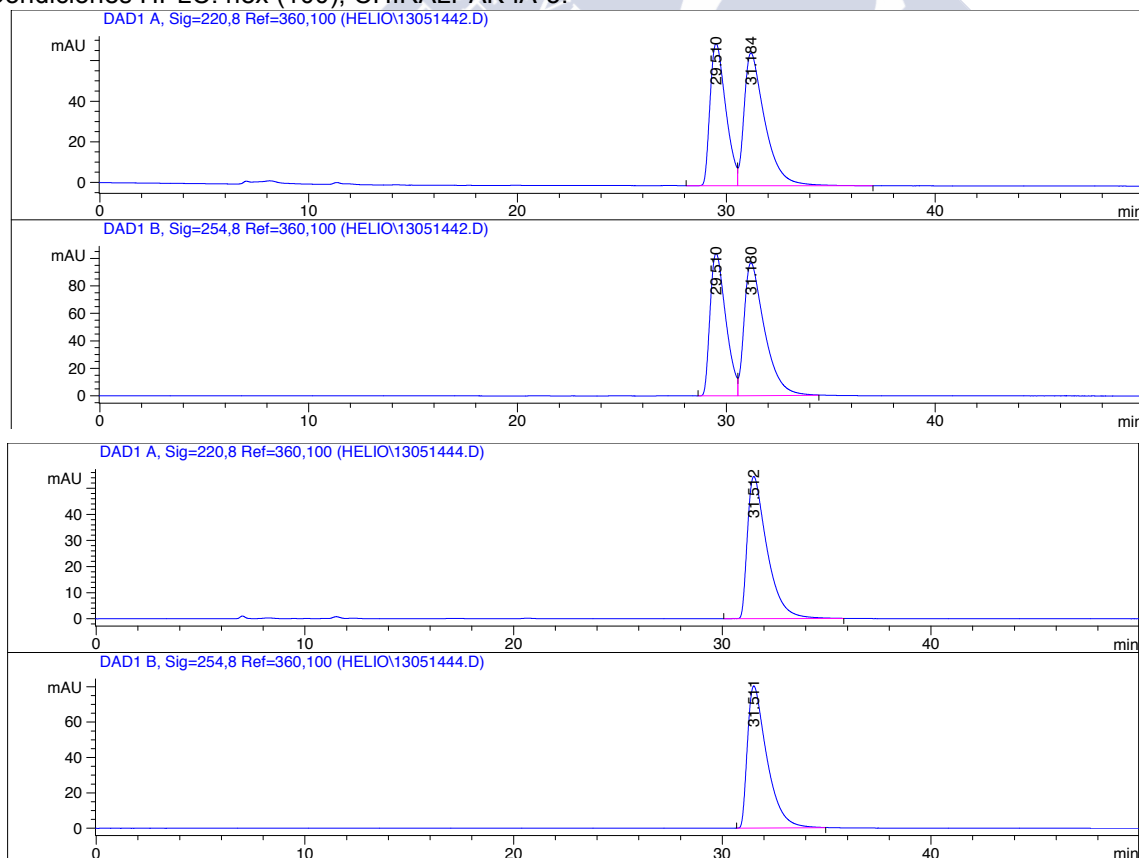

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = 56.0° (c 1.096, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)**  
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.98 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 2H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 15.9, 7.4 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 15.9, 4.7 Hz, 1H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 198.9 (CO), 137.5 (C), 133.2 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 80.9 (C), 70.9 (CH), 67.9 (CH), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.0 (C), -4.6 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), m/z (% intensidad relativa):** 303 (M<sup>+</sup>+1, 60), 287 (85), 263 (68), 245 (100), 183 (99), 105 (87).

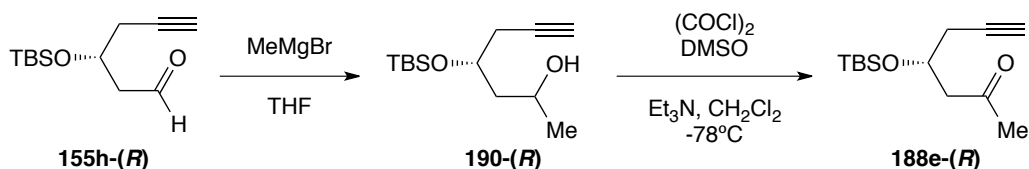
**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]: 303.1780 encontrada: 303.1783.

Condiciones HPLC: hex (100), CHIRALPAK IA-3.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	31.511	PB	0.9126	3329.26001	53.90091	100.0000

- Síntesis de (*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hept-6-in-2-ona (**188e-(R)**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquinal **155h-(R)** (0.290 g, 1.28 mmol) en THF (10 mL) a  $5^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió bromuro de metil magnesio (3M  $\text{Et}_2\text{O}$ ) (0.427 mL, 1.28 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez finalizada la misma, se añadió una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{AcOEt}$  (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo el (*4R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hept-6-in-2-ol (**190-(R)**) como mezcla de diastereoisómeros y como aceite amarillo (0.190 g, 61%).

**$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (2 diastereoisómeros 1:1.3),  $\delta$  (ppm):** 4.20-4.09 (m, 2H), 4.08-3.92 (m, 2H), 2.91 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 2.88 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 2.7, 0.8$  Hz, 1H), 2.44 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.87 (dd,  $J = 4.0, 3.0$  Hz, 1H), 1.82 (dd,  $J = 4.0, 2.9$  Hz, 2H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 6H), 0.12 (s, 6H).

**$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (2 diastereoisómeros 1:1.3),  $\delta$  (ppm):** 81.0 (C), 80.7 (C), 71.4 (CH), 70.8 (CH), 70.5 (CH), 69.9 (CH), 66.9 (CH), 64.3 (CH), 44.7 ( $\text{CH}_2$ ), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 (6 x  $\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 (2 x C), -4.0 ( $\text{CH}_3$ ), -4.5 ( $\text{CH}_3$ ), -4.7 ( $\text{CH}_3$ ), -4.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**EM (IQ),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 243 ( $\text{M}^+ + 1$ , 1), 133 (20), 93 (37), 75 (68), 73 (38).

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) y cloruro de oxalilo (0.081 mL, 0.942 mmol, 1.2 equiv) a  $-78^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió DMSO (0.127 mL, 1.80 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el alquinal **190-(R)** (0.190 g, 0.785 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.543 mL, 3.92 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez

finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:9) obteniendo el (*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hept-6-in-2-ona (**188e-(R)**) como un aceite incoloro (0.152 g, 80%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -40.5^\circ$  (c 1.530,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

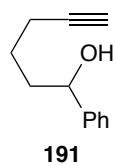
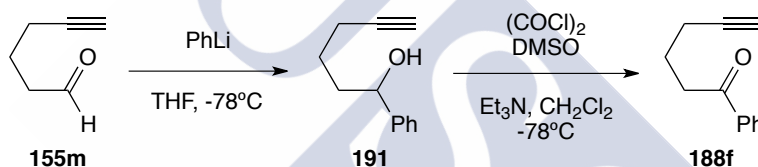
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 4.34-4.26 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.46–2.29 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 207.3 (CO), 80.7 (C), 70.8 (CH), 67.5 (CH), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.1 (C), -4.5 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>).

EM (IQ),  $m/z$  (% intensidad relativa): 241 ( $\text{M}^+ + 1$ , 10), 183 (100), 109 (74).

EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NaO}_2\text{Si}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]: 263.1438 encontrada: 263.1434.

- Síntesis de 1-fenilhex-5-in-1-ona (**188f**)



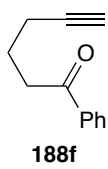
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de fenilitio (1.9M di-*n*-éter butílico) (8.7 mL, 16.6 mmol, 1.0 equiv) en THF (45 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . A continuación, se adicionó el alquinal **155m** (0.800 g, 8.3 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura 1h y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió MeOH (5 mL), se concentró a presión reducida, se lavó con una disolución de HCl (5%) (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo el 1-fenilhex-5-in-1-ol (**191**) como un aceite amarillo (0.360 g, 26%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.39-7.26 (m, 5H), 4.71 (ddd,  $J = 8.1, 5.6, 2.9$  Hz, 1H), 2.23 (ddd,  $J = 8.0, 4.8, 2.1$  Hz, 2H), 1.94 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 144.7 (C), 128.6 (2 x CH), 127.7 (CH), 125.9 (2 x CH), 84.3 (C), 74.3 (CH), 68.7 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>).

EM (IQ),  $m/z$  (% intensidad relativa): 175 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 157 (39), 155 (23), 129 (47), 117 (53), 105 (47), 91 (41).

EMAR (IQ) calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}$  [ $\text{M}^+ + 1$ ]: 175.1123 encontrada: 175.1125.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) y cloruro de oxalilo (0.202 mL, 2.3 mmol, 1.2 equiv) a  $-78^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió DMSO (0.318 mL, 4.4 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el alquino **191** (0.340 g, 1.9 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.34 mL, 9.7 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo la 1-fenilhex-5-in-1-ona (**188f**) como un aceite amarillo (0.290 g, 86%).

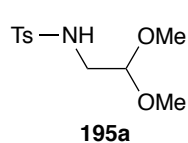
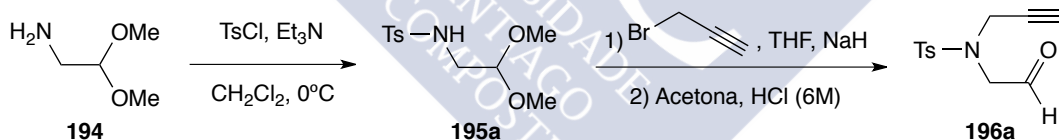
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.01-7.95 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 3.13 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.34 (td,  $J = 6.8, 2.7$  Hz, 2H), 1.99 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.98 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 199.6 (CO), 137.0 (C), 133.1 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 83.8 (C), 69.2 (CH), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 18.0 ( $\text{CH}_2$ ).

EM (IQ),  $m/z$  (% intensidad relativa): 173 ( $\text{M}^+ + 1$ , 65), 120 (20), 105 (100).

EMAR (IQ) calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}$  [ $\text{M}^+ + 1$ ]: 173.0966 encontrada: 173.0973.

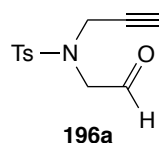
- Síntesis de 4-metil-*N*-(2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196a**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la amina **194** (2.07 mL, 19.04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se adicionó  $\text{Et}_3\text{N}$  (7.94 mL, 57.14 mmol, 3.0 equiv), a la misma temperatura se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (3.6 g, 19.04 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 12h. Una vez finalizada la reacción, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (3:7) obteniendo la 4-metil-*N*-(2,2-dimetoxietil)bencenosulfonamida (**195a**) como un sólido blanco (4.1 g, 83%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.32 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.02 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 143.6 (C), 136.8 (C), 129.8 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 102.6 (CH), 54.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.200 g, 5.01 mmol, 1.3 equiv) en THF (20 mL) at 0°C. A continuación, se adicionó la tosilamida **195a** (1.0 g, 3.86 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se enfrió nuevamente a 0°C y se adicionó bromuro propargílico (0.555 mL, 5.01 mmol, 1.3 equiv) y la reacción se agitó a reflujo durante 24h. Una vez finalizada la reacción, se añadió H<sub>2</sub>O (20 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se redisolvió en acetona (20 mL), se adicionó HCl (6M) (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48h. Una vez finalizada la reacción, se concentró, se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la 4-metil-*N*-(2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196a**) como un sólido amarillo (0.550 g, 56%).

pf: 63-65 °C

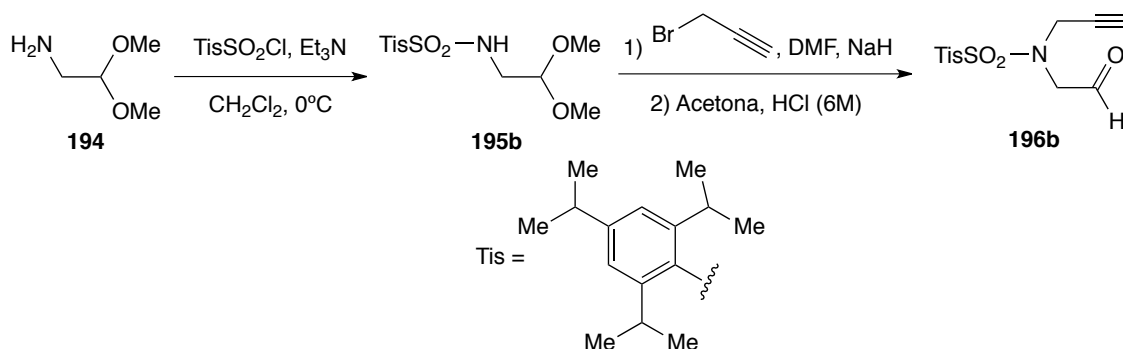
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.66 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.15 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 197.4 (CHO), 144.4 (C), 135.0 (C), 130.0 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 76.1 (C), 75.0 (CH), 55.9 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

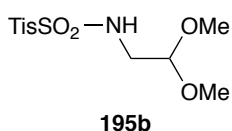
EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 274 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 252 (29), 222 (35), 194 (25), 155 (33), 139 (21), 119 (48), 91 (14).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]: 274.0508 encontrada: 274.0504.

- Síntesis de 2,4,6-triisopropil-*N*-(2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196b**)







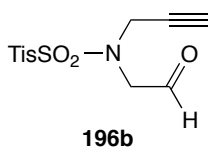
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la amina **194** (1.03 mL, 9.52 mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se adicionó  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.95 mL, 28.56 mmol, 3.0 equiv), a la misma temperatura se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbenceno-1-sulfonilo (2.87 g, 9.52 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 12h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (3:7) obteniendo la 2,4,6-triisopropil-*N*-(2,2-dimetoxietil)bencenosulfonamida (**195b**) como un sólido blanco (2.8 g, 80%).

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 7.16 (s, 2H), 4.59 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.13 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.06 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.90 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.27 (d,  $J = 7.0$  Hz, 12H), 1.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H)

**$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 152.9 (C), 150.3 (2 x C), 132.3 (C), 123.9 (2 x CH), 102.8 (CH), 54.8 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 (CH), 29.8 (2 x CH), 24.9 (4 x  $\text{CH}_3$ ), 23.7 (2 x  $\text{CH}_3$ ).

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 394 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 12), 372 (1), 340 (20), 267 (49), 233 (35), 194 (100), 124 (57).

**EMAR (ESI)** calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NNaO}_4\text{S}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]: 394.2023 encontrada: 394.2013.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la tosiamida **195b** (1.0 g, 2.64 mmol) en DMF (20 mL) a  $0^\circ\text{C}$  y a continuación se adicionó NaH (0.140 g, 3.50 mmol, 1.3 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió nuevamente a  $0^\circ\text{C}$ , se adicionó bromuro propargílico (0.388 mL, 3.50 mmol, 1.3 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 12h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se redisolvió en THF (20 mL), se adicionó HCl (6M) (15 mL) y la mezcla se agitó a reflujo. Una vez finalizada la reacción (ccf), se concentró, se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL), una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo el 2,4,6-triisopropil-*N*-(2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196b**) como un sólido blanco (0.450 g, 46%).

**pf:** 108-109  $^\circ\text{C}$

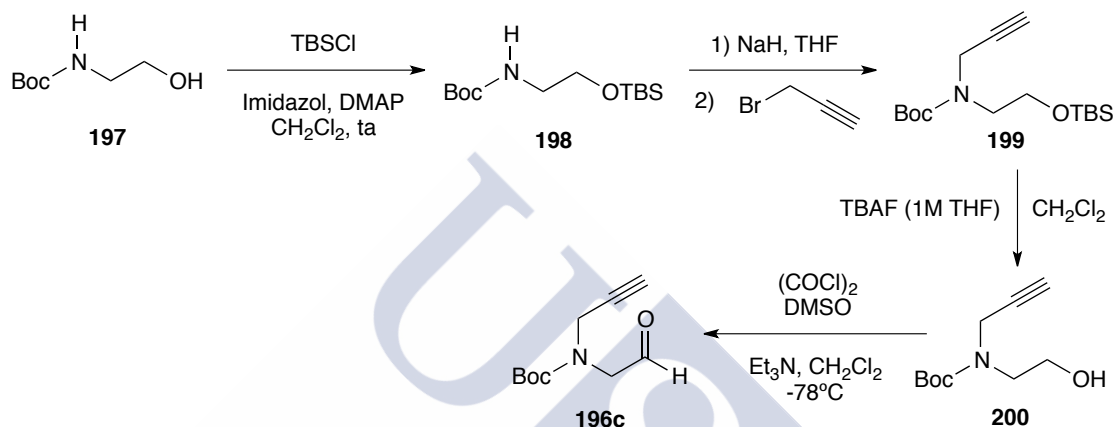
**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  9.72 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 4.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 4.06 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.91 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.33 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 18H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 197.7 (CHO), 154.1 (C), 152.0 (2 x C), 129.4 (C), 124.3 (2 x CH), 76.9 (C), 74.9 (CH), 54.6 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH), 29.7 (2 x CH), 24.9 (4 x CH<sub>3</sub>), 23.6 (2 x CH<sub>3</sub>).

EM (ESI), m/z (% intensidad relativa): 364 (M<sup>+</sup>+1, 6), 304 (9), 267 (100), 233 (24), 203 (27), 149 (12).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 364.1941 encontrada: 364.1947.

- Síntesis de (2-oxoetil)(prop-2-in-1-il)terc-butilcarbamato (**196c**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del aminol **197** (2.00 mL, 12.91 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) a temperatura ambiente, a la cual se le añadieron TBSCl (2.13 g, 14.21 mmol, 1.1 equiv), imidazol (1.30 g, 19.36 mmol, 1.5 equiv) y DMAP (0.236 g, 1.93 mmol, 0.15 equiv) sucesivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 12h y una vez finalizada (ccf), se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/Hex (3:7) obteniendo el (2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)*tert*-butilcarbamato (**198**) como un aceite incoloro (3.0 g, 86%). Los datos espectroscópicos están en concordancia con lo publicado en bibliografía.<sup>154</sup>

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.654 g, 16.35 mmol, 1.5 equiv) en THF (20 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el carbamato **198** (3.0 g, 10.90 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h 30 minutos, se enfrió nuevamente a 0°C y se adicionó bromuro propargílico (3.02 mL, 27.27 mmol, 2.5 equiv) y la reacción se agitó a temperatura ambiente 24h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió MeOH (10 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 30

<sup>154</sup> Cormier, E. P.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2622.

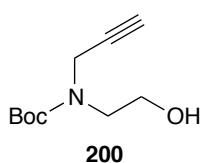
mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo el (2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)(prop-2-in-1-il)*tert*-butilcarbamato (**199**) como un aceite amarillo (1.8 g, 53%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (mezcla de rotámeros), δ (ppm):** 4.21-4.04 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (mezcla de rotámeros), δ (ppm):** 155.0 (CO), 80.3 (2 x C), 71.4 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 38.2/37.2 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (3 x CH<sub>3</sub>), 26.0 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.3 (C), -5.2 (2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 336 (M<sup>+</sup>+Na, 76), 280 (12), 236 (29), 214 (100), 172 (8), 126 (19), 82 (52).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>3</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]: 336.1965 encontrada: 336.1967.



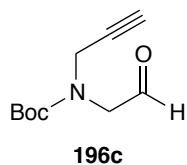
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del carbamato **199** (1.725 g, 5.51 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó TBAF (1M THF) (7.71 mL, 7.71 mmol, 1.4 equiv) y la mezcla se agitó 12h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (3:7) obteniendo el (2-hidroxi)etil(prop-2-in-1-il)*tert*-butilcarbamato (**200**) como un aceite amarillo (0.912 g, 83%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 4.19-3.99 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.86 (sa, 1H), 2.23 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 156.2 (CO), 81.0 (C), 79.8 (C), 71.7 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 222 (M<sup>+</sup>+Na, 56), 166 (100), 122 (6), 105 (18).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 222.1101 encontrada: 222.1094.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) y cloruro de oxalilo (0.117 mL, 1.35 mmol, 1.2 equiv) a -78°C. A continuación, se añadió DMSO (0.184 mL, 2.59 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el alquino **200** (0.225 g, 1.13 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió Et<sub>3</sub>N (0.781 mL, 5.65 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se

secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo el (2-oxoetil)(prop-2-in-1-il)terc-butil carbamato (**196c**) como un aceite amarillo (0.158 g, 71%).

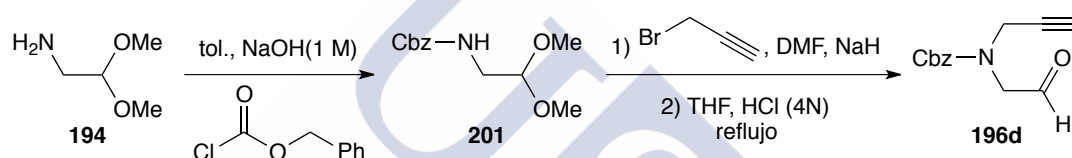
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (mezcla de rotámeros), δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 4.22-3.98 (m, 4H), 2.26 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.50-1.40 (m, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (mezcla de rotámeros), δ (ppm): 198.7 (CHO), 154.6 (CO), 81.6 (C), 78.7 (C), 73.2/72.9 (CH), 56.1/56.0 (CH<sub>2</sub>), 37.8/37.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (3 x CH<sub>3</sub>).

EM (IQ), m/z (% intensidad relativa): 198 (M<sup>+</sup>+1, 6), 168 (61), 142 (91), 126 (62), 112 (83), 98 (100), 82 (47), 68 (93).

EMAR (IQ) calculada para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>+1]: 198.1130 encontrada: 198.1129.

- Síntesis de (2-oxoetil)(prop-2-in-1-il)bencilcarbamato (**196d**)



En un matraz de fondo redondo provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la amina **194** (1.03 mL, 9.5 mmol, 1.1 equiv) en tolueno (20 mL) y NaOH (1M) (11.90 mL, 11.9 mmol, 1.4 equiv) a 10-20°C. A continuación se adicionó cloroformato de bencilo (1.36 mL, 8.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 4h. Una vez finalizada la reacción (ccf), la fase orgánica se separó y se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2,2-dimetoxietilbencilcarbamato (**201**) como un aceite incoloro (1.54 g, 77%). Los datos espectroscópicos concuerdan con los datos bibliográficos.<sup>155</sup>

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del carbamato **201** (1.0 g, 4.18 mmol) en DMF (20 mL) a 0°C y a continuación se adicionó NaH (0.217 g, 5.43 mmol, 1.3 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió nuevamente a 0°C, se adicionó bromuro propargílico (0.603 mL, 5.43 mmol, 1.3 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (20 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se redisolvió en THF (20 mL), se adicionó HCl (4N) (15 mL) y la mezcla se agitó a reflujo. Una vez finalizada la reacción (ccf), se concentró, se extrajo

<sup>155</sup> Schrimpf, M. R.; Sippy, K. B.; Bunnelle, W. H.; Li, T.; Anderson, D. J.; Faltynek, C.; Surowy, C. S.; Dyhring, T.; Ahring, P.; Meyer, M. D.; Ji, J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5493.

con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (3:7) obteniendo el (2-oxoetil)(prop-2-in-1-il)bencilcarbamato (**196d**) como un aceite amarillo (0.650 g, 67%).

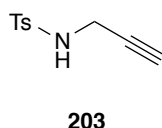
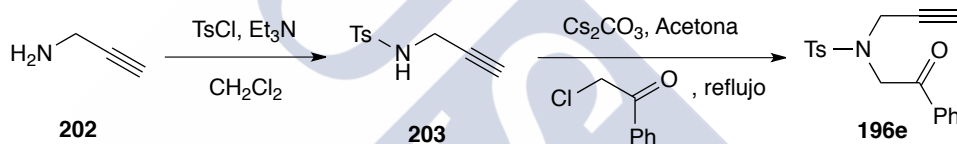
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (mezcla de rotámeros), δ (ppm):** 9.64/9.61 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 5.19/5.14 (s, 2H), 4.34-4.10 (m, 4H), 2.29 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (mezcla de rotámeros), δ (ppm):** 197.9 (CHO), 155.7/155.5 (CO), 136.0/135.9 (C), 128.7 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 78.2 (C), 73.6/73.5 (CH), 68.2 (CH<sub>2</sub>), 56.2/55.8 (CH<sub>2</sub>), 37.8/37.6 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 232 (M<sup>+</sup>+1, 5), 198 (1), 129 (3), 91 (100).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>+1]:** 232.0968 encontrada: 232.0965.

- Síntesis de 4-metil-*N*-(2-feniletil-2-oxo)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196e**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la propargilamina **202** (1.24 mL, 18.18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó Et<sub>3</sub>N (7.50 mL, 54.54 mmol, 3.0 equiv), a la misma temperatura se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (3.4 g, 18.18 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 12h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (20 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (3:7) obteniendo la 4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**203**) como un sólido blanco (1.9 g, 50%).

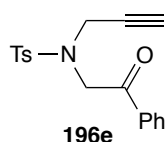
**pf:** 75-76 °C

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.58 (sa, 1H), 3.83 (dd, *J* = 6.1, 2.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 143.9 (C), 136.6 (C), 129.8 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 78.0 (C), 73.1 (CH), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 232 (M<sup>+</sup>+Na, 23), 155 (42), 119 (100), 91 (61).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>2</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]:** 232.0403 encontrada: 232.0396.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la tosilamida **203** (0.500 g, 2.39 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.932 g, 2.86 mmol, 1.2 equiv) en acetona (10 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó 2-cloroacetofenona (0.736 g, 4.78 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla se agitó a reflujo 3h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la 4-metil-N-(2-feniletil-2-oxo)-N-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196e**) como un sólido amarillo (0.488 g, 62%).

pf: 72-74 °C

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):  $\delta$  7.97-7.93 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.28 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 193.4 (CO), 143.9 (C), 136.2 (C), 134.9 (C), 134.0 (CH), 129.7 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 76.7 (C), 74.5 (CH), 51.6 ( $\text{CH}_2$ ), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ).

EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa): 350 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 48), 328 (12), 277 (7), 225 (4), 172 (57), 156 (84), 119 (100).

EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}$  [ $\text{M}^+\text{+Na}$ ]: 350.0821 encontrada: 350.0825.

#### 4.4.1.2. Alcance y extensión de la reacción

##### 4.4.1.2.1. Procedimientos generales de ciclación

###### Condiciones de ciclación A:

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquinal o alquinona correspondiente (0.15M) en *i*-PrOH y se añadieron sucesivamente  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (1.8 equiv) y el complejo  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (10 mol%). La mezcla de reacción se agitó hasta la desaparición de la sustancia de partida. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla AcOEt/Hex o  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentano indicadas.

###### Condiciones de ciclación B:

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquinal o alquinona correspondiente (0.15M) en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se añadieron sucesivamente  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (1.8 equiv) y el complejo  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (10 mol%). La mezcla de reacción se agitó hasta la desaparición de la sustancia de partida. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla AcOEt/hex o  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentano indicadas.

### Condiciones de ciclación C:

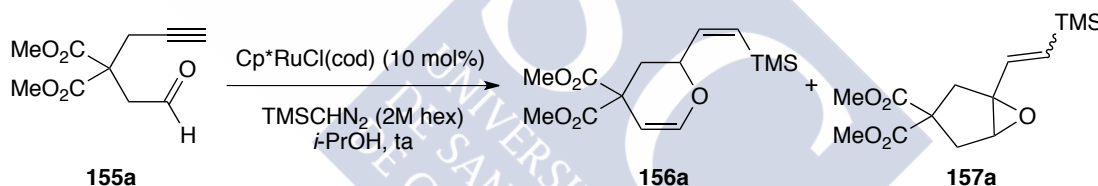
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la alquinona correspondiente (0.15M) en MeOH y se añadieron sucesivamente TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.8 equiv) y el complejo Cp\*<sub>2</sub>RuCl(cod) (10 mol%). La mezcla de reacción se agitó hasta la desaparición de la sustancia de partida. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla AcOEt/hex indicadaa.

### Condiciones de ciclación D:

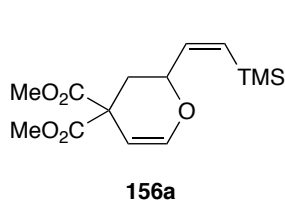
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la alquinona correspondiente (0.15M) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron sucesivamente TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (1.8 equiv) y el complejo Cp\*<sub>2</sub>RuCl(cod) (10 mol%). La mezcla de reacción se agitó hasta la desaparición de la sustancia de partida. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla AcOEt/Hex indicada.

#### 4.4.1.2.2. Ciclación de 5-alquinales y 5-alquinonas

- Ciclación de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**155a**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155a** (0.060 g, 0.283 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.254 mL, 0.509 mmol, 1.8 equiv), Cp\*<sub>2</sub>RuCl(cod) (0.0107 g, 0.0283 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **156a** como un aceite amarillo (0.060 g, 71%) y **157a** (mezcla *E/Z* (1.9:1)) como un aceite incoloro (0.005 g, 6%).

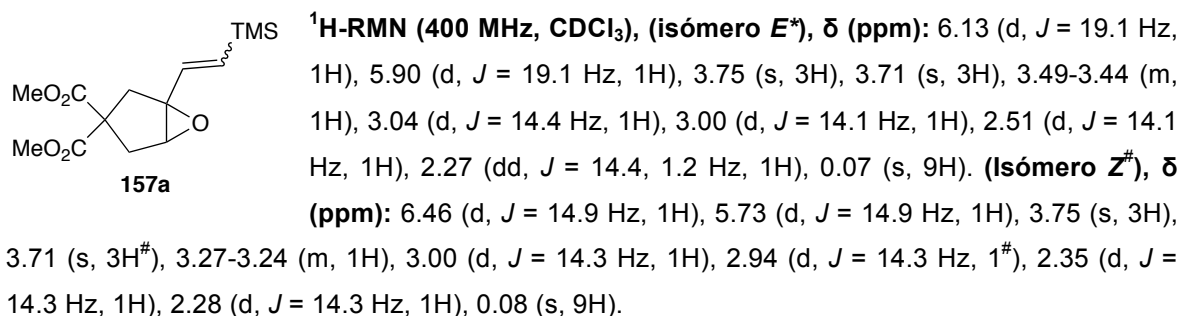


<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 6.54 (dt, *J* = 6.3, 0.6 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 14.4, 8.3 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 14.4, 0.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.46 (dtd, *J* = 14.0, 2.1, 0.6 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 14.0, 11.7 Hz, 1H), 0.14 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 171.0 (CO), 170.9 (CO), 145.9 (CH), 144.7 (CH), 135.1 (CH), 97.6 (CH), 73.0 (CH), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 53.0 (CH<sub>3</sub>), 50.8 (C), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 0.01 (3 x CH<sub>3</sub>).

EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 321 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 313 (4), 299 (31).

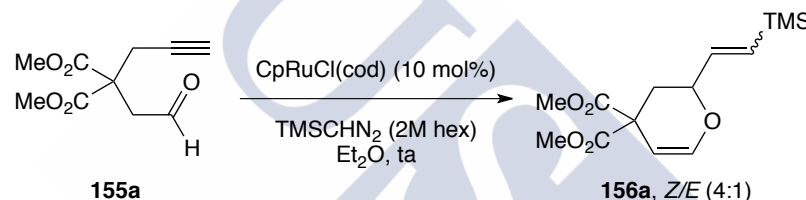
**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{14}H_{22}NaO_5Si$  [ $M^+ + Na$ ]: 321.1129 encontrada: 321.1114.



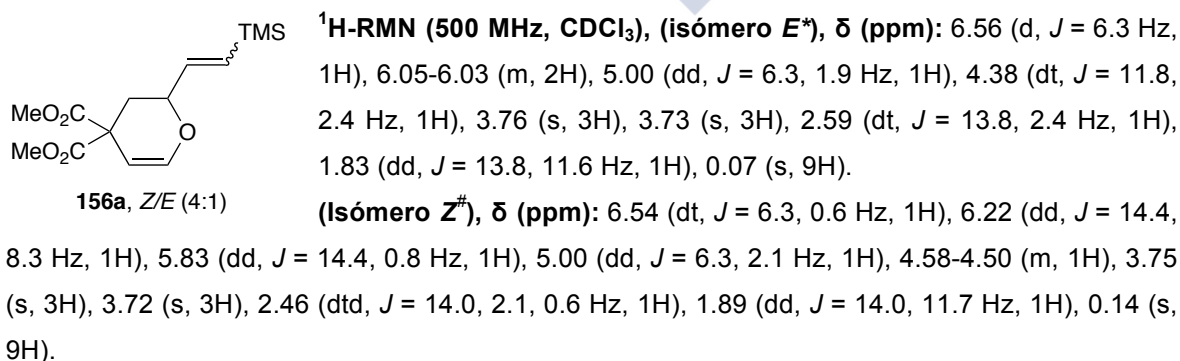
**$^{13}C$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $CDCl_3$ ), (mezcla  $E^*$ ),  $\delta$  (ppm):** 171.6 (CO), 171.4 (CO), 140.4 (CH), 135.2 (CH), 66.0 (C), 62.9 (CH), 56.0 (C), 53.2 (CH $_3$ ), 53.1 (CH $_3$ ), 36.5 (CH $_2$ ), 36.3 (CH $_2$ ), -1.3 (3 x CH $_3$ ). **(Isómero  $Z^\#$ ),  $\delta$  (ppm):** 171.6 (CO), 171.3 (CO), 139.4 (CH), 134.4 (CH), 66.3 (C), 62.5 (CH), 56.7 (C), 53.2 (CH $_3$ ), 52.9 (CH $_3$ ), 39.2 (CH $_2$ ), 36.7 (CH $_2$ ), -0.5 (3 x CH $_3$ ).

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 321 ( $M^+ + Na$ , 100), 304 (3), 239 (11).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{14}H_{22}NaO_5Si$  [ $M^+ + Na$ ]: 321.1129 encontrada: 321.1117.



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** con pequeñas modificaciones empleando el alquinal **155a** (0.060 g, 0.283 mmol),  $Et_2O$  (1.8 mL),  $TMSCHN_2$  (2M hex) (0.155 mL, 0.311 mmol, 1.1 equiv),  $CpRuCl(cod)$  (0.0087 g, 0.0283 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $AcOEt/hex$  (1:9) obteniendo **156a** (mezcla  $Z/E$  (1:4)) como un aceite amarillo (0.058 g, 68%)



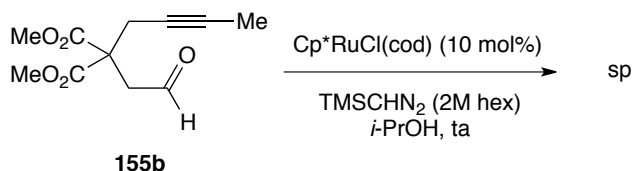
**$^{13}C$ -RMN, DEPT (126 MHz,  $CDCl_3$ ), (isómero  $E^*$ ),  $\delta$  (ppm):** 171.0 (2 x CO), 146.0 (CH), 143.2 (CH), 132.6 (CH), 97.9 (CH), 74.9 (CH), 53.1 (CH $_3$ ), 53.0 (CH $_3$ ), 51.1 (C), 33.7 (CH $_2$ ), -1.3 (3 x CH $_3$ ). **(Isómero  $Z^\#$ ),  $\delta$  (ppm):** 171.0 (CO), 170.9 (CO), 145.9 (CH), 144.7 (CH), 135.1 (CH), 97.6 (CH), 73.0 (CH), 53.1 (CH $_3$ ), 53.0 (CH $_3$ ), 50.8 (C), 33.8 (CH $_2$ ), 0.01 (3 x CH $_3$ ).



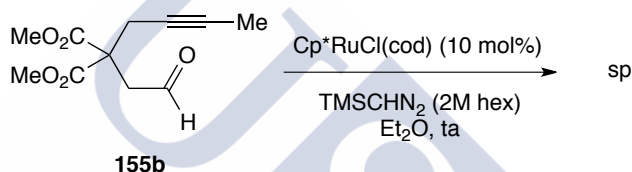
**EM (IQ)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 321 ( $M^+ + Na$ , 96), 299 (30).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{14}H_{22}O_5NaSi$  [ $M^+ + Na$ ]: 321.1129 encontrada: 321.1114.

- Ciclación de 2-(but-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**155b**)

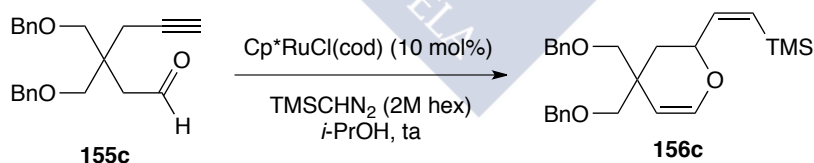


Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155b** (0.064 g, 0.283 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.254 mL, 0.509 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0107 g, 0.0283 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 24h de reacción no se observó evolución de la sustancia de partida (ccf y CG-EM).

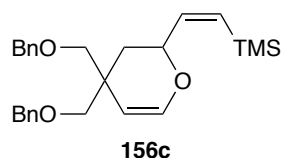


Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquinal **155b** (0.064 g, 0.283 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.254 mL, 0.509 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0107 g, 0.0283 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 24h de reacción no se observó evolución de la sustancia de partida (ccf y CG-EM).

- Ciclación de 3,3-bis((benciloxi)metil)hex-5-inal (**155c**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155c** (0.080 g, 0.238 mmol), *i*-PrOH (1.6 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.214 mL, 0.428 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0090 mg, 0.023 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **156c** como un aceite incoloro (0.080 g, 80%).



156c

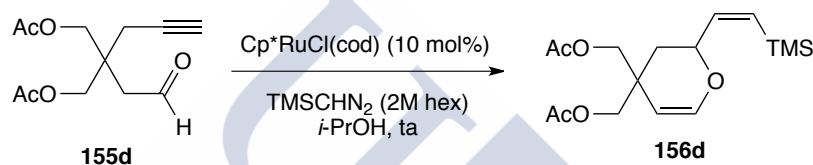
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.35-7.24 (m, 10H), 6.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.90 (dt, *J* = 13.9, 2.0 Hz, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 0.12 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 146.5 (CH), 144.5 (CH), 138.8 (C), 138.7 (C), 133.0 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.5 (4 x CH), 103.4 (CH), 75.0 (CH<sub>2</sub>), 73.7 (CH<sub>2</sub>), 73.4 (CH<sub>2</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>), 72.5 (CH), 37.9 (C), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 445 (M<sup>+</sup>+Na, 100).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>3</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]:** 445.2169 encontrada: 445.2179.

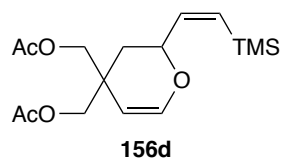
- Ciclación de diacetato de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-in-1-il)propano-1,3-diilo (**155d**)



155d

156d

Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155d** (0.068 g, 0.283 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.254 mL, 0.509 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0107 mg, 0.0283 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **156d** como un aceite incoloro (0.065 g, 70%).



156d

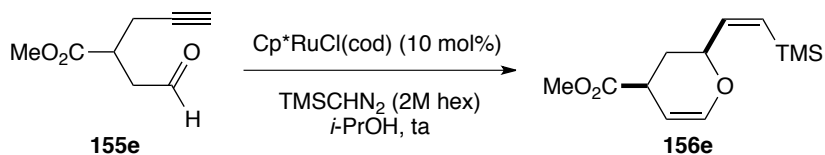
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 3H), 3.83 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.81 (dt, *J* = 14.3, 2.0 Hz, 1H), 1.52 (dd, *J* = 14.3, 12.0 Hz, 1H), 0.13 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 171.0 (CO), 170.8 (CO), 146.0 (CH), 145.6 (CH), 133.9 (CH), 100.6 (CH), 72.0 (CH), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (C), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 0.3 (3 x CH<sub>3</sub>).

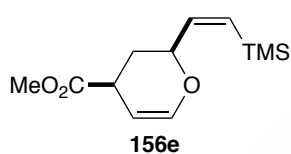
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 349 (M<sup>+</sup>+Na, 36), 289 (7), 207 (84), 139 (18), 117 (100), 103 (21).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>5</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]:** 349.1442 encontrada: 349.1448.

- Ciclación de 2-(2-oxoetil)pent-4-inoato de metilo (**155e**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155e** (0.050 g, 0.324 mmol), *i*-PrOH (2.1 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.292 mL, 0.584 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0123 mg, 0.0324 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 12h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **156e** (diastereoisómero *sin*) como un aceite incoloro (0.020 g, 25%).



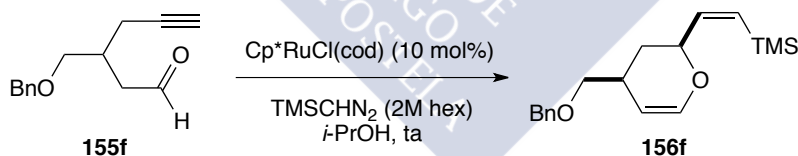
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.45 (dd, *J* = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 14.4, 1.0 Hz, 1H), 4.81 (dt, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (ddt, *J* = 11.1, 6.3, 2.4 Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.94 (dt, *J* = 13.6, 11.1 Hz, 1H),

0.13 (s, 9H).

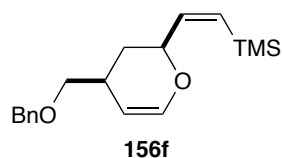
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 173.7 (CO), 145.6 (CH), 144.8 (CH), 133.7 (CH), 98.4 (CH), 75.0 (CH), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 37.4 (CH), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 181 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Me, 71), 136 (88), 109 (73), 86 (52), 73 (100).

- Ciclación de 3-((benciloxi)metil)hex-5-inal (**155f**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155f** (0.080 g, 0.370 mmol), *i*-PrOH (2.4 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.333 mL, 0.666 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0140 g, 0.037 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **156f** (diastereoisómero *sin*) como un aceite incoloro (0.080 g, 72%).



**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.39-7.27 (m, 5H), 6.42 (dd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 14.4, 8.2 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (ddd, *J* = 10.7, 8.2, 2.1 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 1H),

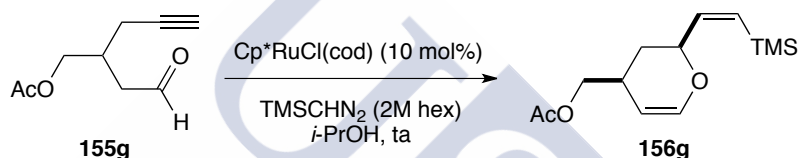
2.70-2.62 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 1H), 0.13 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 146.5 (CH), 144.2 (CH), 138.5 (C), 132.9 (CH), 128.6 (2 x CH), 127.7 (3 x CH), 102.0 (CH), 75.5 (CH), 74.7 (CH<sub>2</sub>), 73.2 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH), 0.5 (3 x CH<sub>3</sub>).

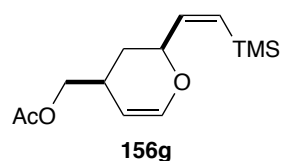
**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 303 (M<sup>+</sup>+1, 6), 287 (31), 195 (42), 181 (68), 129 (62), 111 (68), 91 (100), 73 (85).

**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]: 303.1780 encontrada: 303.1779.

- Ciclación de acetato de 2-(2-oxoetil)pent-4-in-1-ilo (**155g**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155g** (0.068 g, 0.404 mmol), *i*-PrOH (2.6 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.364 mL, 0.728 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0153 g, 0.040 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **156g** (diastereoisómero *sin*) como un aceite incoloro (0.072 g, 68%).



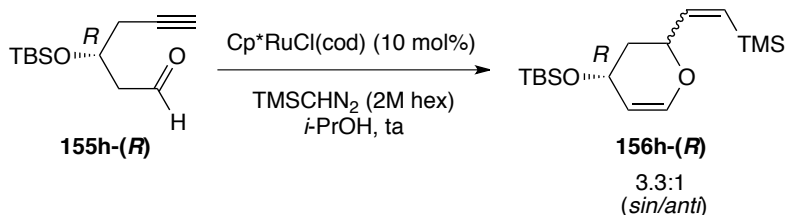
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.44 (dd, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.59 (dt, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 10.4, 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.7, 7.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.90

(ddt, *J* = 13.4, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 1.46 (dt, *J* = 13.4, 11.2 Hz, 1H), 0.13 (s, 9H).

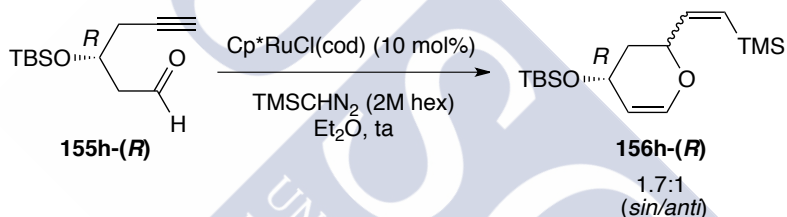
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 171.2 (CO), 146.1 (CH), 144.8 (CH), 133.3 (CH), 100.9 (CH), 75.3 (CH), 68.0 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 255 (M<sup>+</sup>+1, 1), 195 (34), 105 (100), 79 (58), 73 (45).

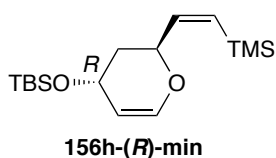
- Ciclación de (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hex-5-inal (**155h-(*R*)**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155h-(*R*)** (0.065 g, 0.287 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.258 mL, 0.517 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0109 g, 0.0287 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.2:9.8) obteniendo **156h-(*R*)** (mezcla de diastereoisómeros *sin/anti* (3.3:1)) como un aceite incoloro (0.065 g, 72%).



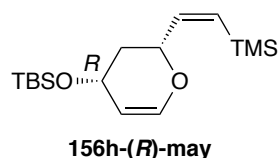
Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquinal **155h-(*R*)** (0.065 g, 0.287 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.258 mL, 0.517 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0109 g, 0.0287 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.2:9.8) obteniendo **156h-(*R*)** (mezcla de diastereoisómeros *sin/anti* (1.7:1)) como un aceite incoloro (0.075 g, 83%).



**R<sub>f</sub>** = 0.7 (AcOEt/hex 0.2:9.8), **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))**: 6.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.86 (td, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.61 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))**: 146.3 (CH), 145.6 (CH), 133.3 (CH), 103.7 (CH), 71.7 (CH), 60.2 (CH), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.3 (C), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>), -4.1 (CH<sub>3</sub>), -4.3 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa)**: 313 (M<sup>+</sup>+1, 1), 297 (53), 187 (34), 181 (68), 133 (45), 117 (50), 75 (100).

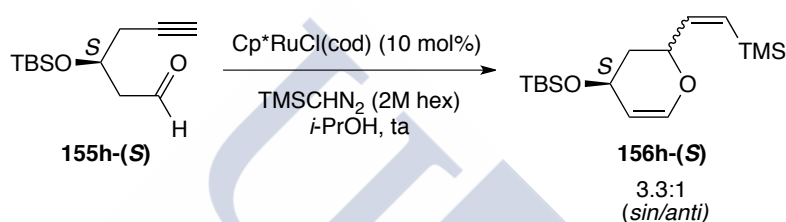


$R_f = 0.5$  (AcOEt/hex 0.2:9.8),  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6.37-6.31 (m, 2H), 5.73 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.68 (dt,  $J = 6.5, 2.0$  Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 1.99 (ddt,  $J = 13.4, 6.4, 2.2$  Hz, 1H), 1.79 (ddd,  $J = 13.4, 11.4, 9.1$  Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

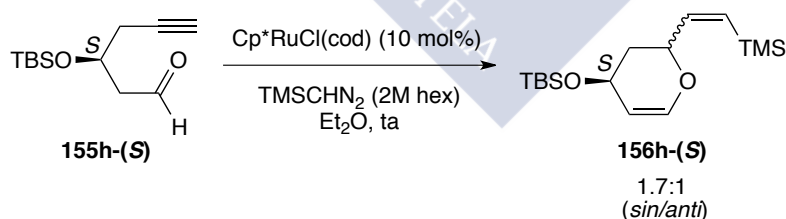
$^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 146.0 (CH), 144.1 (CH), 132.8 (CH), 106.3 (CH), 75.2 (CH), 63.4 (CH), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 18.3 (C), 0.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ), -4.4 ( $\text{CH}_3$ ), -4.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**EM (IQ)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 313 ( $\text{M}^+ + 1$ , 1), 297 (53), 187 (34), 181 (68), 133 (45), 117 (50), 75 (100).

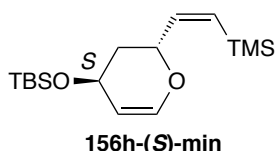
- Ciclación de (*S*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hex-5-inal (**155h-(S)**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155h-(S)** (0.065 g, 0.287 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.258 mL, 0.517 mmol, 1.8 equiv), Cp\**RuCl(cod)* (0.0109 g, 0.0287 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.2:9.8) obteniendo **156h-(S)** (mezcla de diastereoisómeros *sin/anti* (3.3:1)) como un aceite incoloro (0.065 g, 72%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquinal **155h'-(S)** (0.065 g, 0.287 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), N TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.258 mL, 0.517 mmol, 1.8 equiv), Cp\**RuCl(cod)* (0.0109 g, 0.0287 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.2:9.8) obteniendo **156h-(S)** (mezcla de diastereoisómeros *sin/anti* (1.7:1)) como un aceite incoloro (0.075 g, 83%).

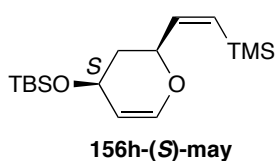


**Rf** = 0.7 (AcOEt/hex 0.2:9.8), **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 6.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.86 (td, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.61 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.08 (s,

3H), 0.08 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 146.3 (CH), 145.6 (CH), 133.3 (CH), 103.7 (CH), 71.7 (CH), 60.2 (CH), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.3 (C), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>), -4.1 (CH<sub>3</sub>), -4.3 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa)**: 313 (M<sup>+</sup>+1, 1), 297 (53), 187 (34), 181 (68), 133 (45), 117 (50), 75 (100).



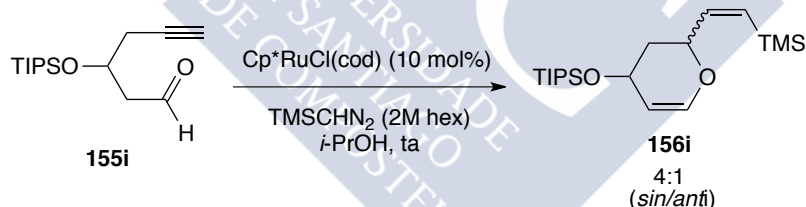
**Rf** = 0.5 (AcOEt/hex 0.2:9.8), **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 6.37-6.31 (m, 2H), 5.73 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.68 (dt, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 1.99 (ddt, *J* = 13.4, 6.4, 2.2 Hz, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 13.4, 11.4, 9.1 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s,

3H).

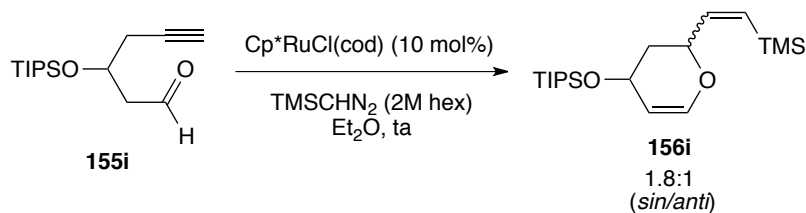
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 146.0 (CH), 144.1 (CH), 132.8 (CH), 106.3 (CH), 75.2 (CH), 63.4 (CH), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.3 (C), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>), -4.4 (CH<sub>3</sub>), -4.5 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa)**: 313 (M<sup>+</sup>+1, 1), 297 (53), 187 (34), 181 (68), 133 (45), 117 (50), 75 (100).

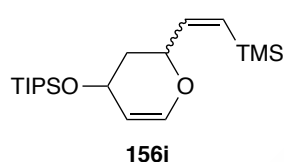
- Ciclación de 3-((triisopropilsilil)oxi)hex-5-inal (**155i**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155i** (0.077 g, 0.287 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.258 mL, 0.517 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0109 g, 0.0287 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.5:9.5) obteniendo **156i** (mezcla de diastereoisómeros *sin/anti* (4:1)) como un aceite amarillo (0.083 g, 82%).



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquinal **155i** (0.077 g, 0.287 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.8 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.258 mL, 0.517 mmol, 1.8 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0109 g, 0.0287 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (0.5:9.5) obteniendo **156i** (mezcla de diastereoisómeros *sin/anti* (1.8:1)) como un aceite amarillo (0.090 g, 90%).



**$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 6.46 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 6.40-6.28 (m, 3H), 5.78 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J = 14.4, 0.9$  Hz, 1H), 4.92 (td,  $J = 6.1, 1.8$  Hz, 1H), 4.75 (dt,  $J = 6.4, 1.9$  Hz, 1H), 4.63 (ddd,  $J = 11.5, 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.23 (ddd,  $J = 5.6, 3.7, 1.8$  Hz, 1H), 2.06 (ddt,  $J = 13.3, 6.3, 2.1$  Hz, 1H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.14-1.00 (m, 42H), 0.15 (s, 9H), 0.14 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 146.2 (CH), 146.1 (CH), 145.4 (CH), 143.9 (CH), 133.6 (CH), 132.6 (CH), 106.5 (CH), 103.8 (CH), 75.2 (CH), 71.6 (CH), 63.2 (CH), 60.1 (CH), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 (4 x  $\text{CH}_3$ ), 12.5 (3 x CH), 12.3 (3 x CH), 0.4 (6 x  $\text{CH}_3$ ).

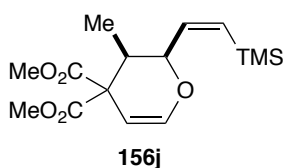
**EM (IQ),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 339 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 13), 181 (41), 157 (58), 131 (100), 73 (43).

- Ciclación de 2-(but-3-in-2-il)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**155j**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155j** (0.096 g, 0.424 mmol),  $i\text{-PrOH}$  (2.8 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.382 mL, 0.764 mmol, 1.8 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0161 mg, 0.0424 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 3h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo **156j** (diastereoisómero *sin*) como un aceite amarillo (0.090 g, 68%).





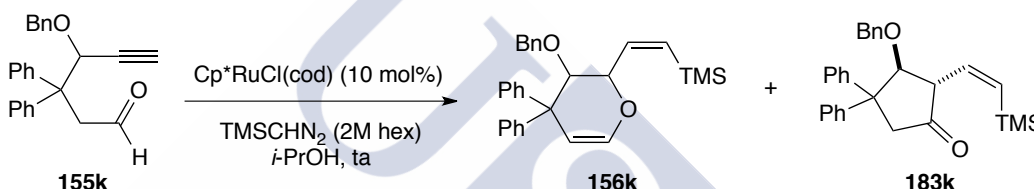
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 14.8, 6.9 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 14.8, 1.9 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.2, 1.9 Hz, 1H), 4.68 (dt, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (ct, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 0.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.15 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.8 (CO), 170.4 (CO), 145.0 (CH), 143.4 (CH), 135.0 (CH), 96.7 (CH), 76.1 (CH), 55.8 (C), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 34.0 (CH), 8.6 (CH<sub>3</sub>), 0.3 (3 x CH<sub>3</sub>).

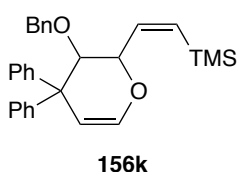
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 335 (M<sup>+</sup>+Na, 37), 282 (14), 253 (55), 193 (54), 159 (100), 121 (42), 103 (45).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>5</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]:** 335.1285 encontrada: 335.1289.

- Ciclación de 4-(beniloxi)-3,3-difenilhex-5-inal (**155k**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155k** (0.096 g, 0.271 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.244 mL, 0.488 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0102 mg, 0.0271 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 12h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **156k** como un aceite amarillo (0.011 g, 9%) y **183k** como un aceite amarillo (0.026 g, 21%).

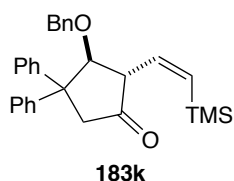


**R<sub>f</sub>** = 0.7 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.42-7.36 (m, 6H), 7.26-7.17 (m, 7H), 7.05 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 14.4, 8.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), -0.09 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 146.8 (C), 144.4 (C), 143.4 (CH), 143.4 (CH), 137.6 (C), 135.5 (CH), 129.4 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.7 (3 x CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 106.4 (CH), 79.4 (CH), 75.0 (CH<sub>2</sub>), 75.0 (CH), 49.9 (C), 0.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 441 (M<sup>+</sup>+1, 36), 347 (100), 333 (78), 243 (57), 217 (70), 167 (32), 91 (43).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]:** 441.2244 encontrada: 441.2246.



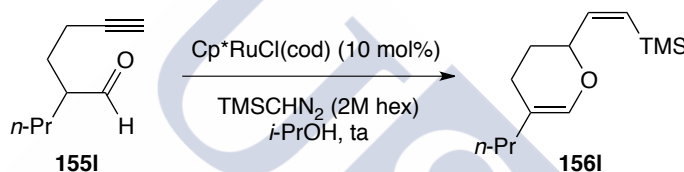
**R<sub>f</sub>** = 0.6 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.37-7.16 (m, 15H), 6.22 (dd, *J* = 13.8, 9.2 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 18.2 Hz 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), -0.03 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 211.6 (CO), 146.6 (C), 142.0 (C), 142.0 (CH), 138.1 (C), 136.8 (CH), 129.6 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.3 (3 x CH), 127.2 (2 x CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 85.4 (CH), 72.5 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH), 53.7 (C), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 0.0 (3 x CH<sub>3</sub>).

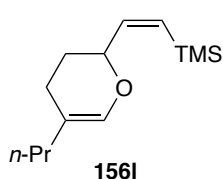
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 463 (M<sup>+</sup>+Na, 4), 333 (32), 304 (61), 256 (29), 167 (57), 91 (100).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]:** 463.2064 encontrada: 463.2039.

- Ciclación de 2-propilhex-5-inal (**155l**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155l** (0.042 g, 0.304 mmol), *i*-PrOH (2.0 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.273 mL, 0.547 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0115 g, 0.0304 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla Et<sub>2</sub>O/pentano (0.3:9.7) obteniendo **156l** como un aceite amarillo (0.026 g, 38%).

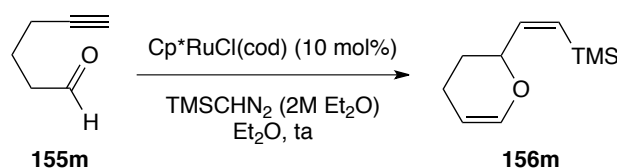


**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm):** 6.31 (dd, *J* = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 5.69 (dt, *J* = 14.5, 0.8 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.13 (s, 9H).

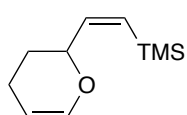
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm):** 147.8 (CH), 138.6 (CH), 132.2 (CH), 112.7 (C), 75.4 (CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 0.5 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 225 (M<sup>+</sup>+1, 27), 223 (18), 209 (100), 171 (36), 73 (27).

- Ciclación de hex-5-inal (**155m**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando el alquinal **155m** (0.060 g, 0.625 mmol), Et<sub>2</sub>O (4.0 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M Et<sub>2</sub>O) (0.562 mL, 1.125 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0236 mg, 0.0625 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 6h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **156m** como un aceite amarillo (0.046 g, 40%).



**156m**

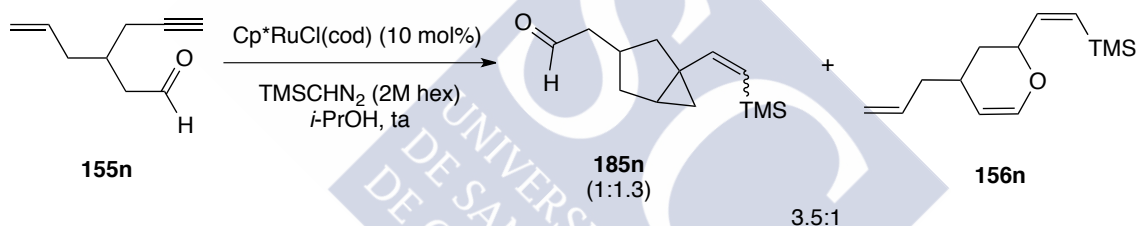
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 6.39 (dt, *J* = 6.4, 1.9 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 14.5, 1.0 Hz, 1H), 4.69 (dddd, *J* = 6.3, 4.9, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 2.12 (dddt, *J* = 17.0, 10.9, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.71 (dtd, *J* = 13.6, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 0.14 (s,

9H).

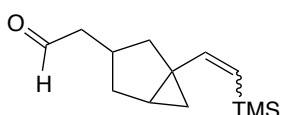
<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 146.8 (CH), 143.6 (CH), 132.4 (CH), 100.4 (CH), 75.4 (CH), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>).

EM (IE), *m/z* (% intensidad relativa): 182 (M<sup>+</sup>, 11), 111 (100), 109 (14), 92 (27), 75 (31), 73 (42).

- Ciclación de 3-(prop-2-in-1-il)hex-5-enal (**155n**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155n** (0.023 g, 0.169 mmol), *i*-PrOH (1.1 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.152 mL, 0.304 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0064 mg, 0.0169 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 6h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla Et<sub>2</sub>O/pentano (0.3:9.7) obteniendo **185n** (mezcla de diastereoisómeros (1:1.3)) como un aceite amarillo y **156n** como un aceite incoloro (0.016 g, 43% rendimiento global).

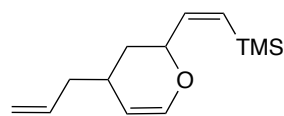


**185n**  
(1:1.3)

R<sub>f</sub> = 0.4 (AcOEt/hex 0.5:9.5), <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm): 9.68 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.50-2.26 (m, 7H), 2.15-1.89 (m, 3H), 1.53-1.39 (m, 4H), 1.35-1.24 (m, 3H), 0.55-0.50 (m, 2H), 0.13 (s, 18H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm): 202.3 (2 x CHO), 152.0 (CH), 151.5 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 52.6 (CH<sub>2</sub>), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (2 x CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH), 35.3 (C), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (C), 30.4 (CH), 29.1 (CH), 25.9 (CH), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 0.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 0.8 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 223 ( $M^+ + 1$ , 11), 207 (53), 179 (37), 163 (42), 107 (100), 73 (98).



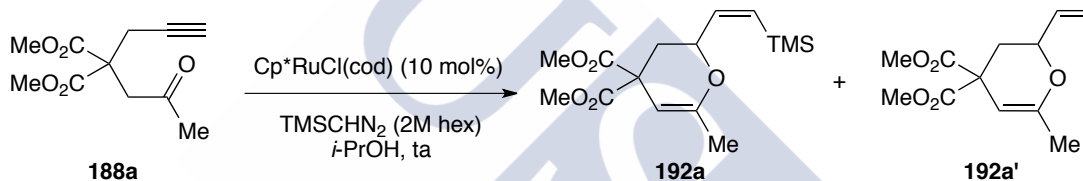
**156n**

**Rf** = 0.8 (AcOEt/hex 0.5:9.5),  **$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )**,  $\delta$  (ppm): 6.38-6.33 (m, 1H), 6.27 (dd,  $J = 14.4, 8.0$  Hz, 1H), 5.92-5.66 (m, 2H), 5.11-5.00 (m, 2H), 4.61 (dt,  $J = 6.5, 2.0$  Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.43-1.23 (m, 1H), 0.12 (s, 9H).

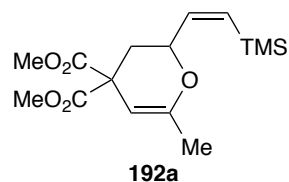
**EM (IQ)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 223 ( $M^+ + 1$ , 22), 207 (87), 181 (97), 133 (57), 107 (44), 73 (100).

**EMAR (ESI)** calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NaOSi}$  [ $M^+ + 1$ ]: 223.1513 encontrada: 223.1511. Este compuesto no pudo ser caracterizado completamente debido a su inestabilidad.

- Ciclación de 2-(2-oxopropil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**188a**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando la alquinona **188a** (0.070 g, 0.309 mmol),  $i\text{-PrOH}$  (2.0 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.278 mL, 0.557 mmol, 1.8 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0117 g, 0.030 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **192a** como un aceite incoloro (0.033 g, 34%) y **192a'** como un aceite amarillo (0.015 g, 20%).



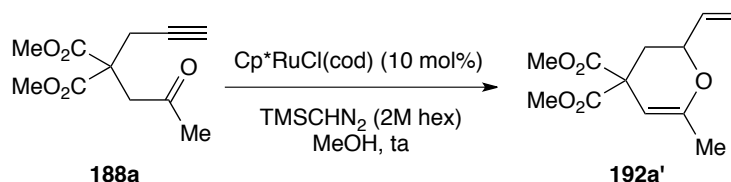
**192a**

**Rf** = 0.6 (AcOEt/hex 1:4),  **$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**,  $\delta$  (ppm): 6.25 (dd,  $J = 14.4, 8.6$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 4.54 (ddd,  $J = 11.5, 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (dt,  $J = 13.9, 2.0$  Hz, 1H), 1.83 (dd,  $J = 13.9, 11.5$  Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 0.15 (s, 9H).

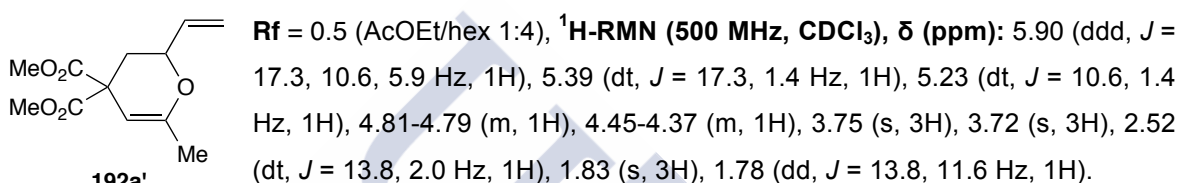
**$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**,  $\delta$  (ppm): 171.5 (CO), 171.4 (CO), 153.9 (C), 145.1 (CH), 134.9 (CH), 92.9 (CH), 73.3 (CH), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 52.9 ( $\text{CH}_3$ ), 51.6 (C), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 0.2 (3 x  $\text{CH}_3$ ).

**EM (ESI)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 335 ( $M^+ + \text{Na}$ , 100), 253 (42), 221 (32), 193 (15), 147 (19), 107 (37), 89 (27).

**EMAR (ESI)** calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_5\text{Si}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 335.1285 encontrada: 335.1293.



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **C** empleando la alquinona **188a** (0.065 g, 0.287 mmol), MeOH (1.8 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.258 mL, 0.517 mmol, 1.8 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0108 mg, 0.0287 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 12h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **192a'** como un aceite amarillo (0.038 g, 55%).

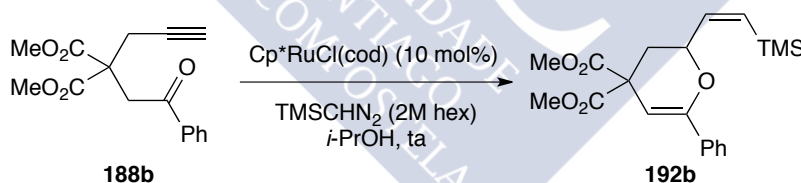


$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 171.5 (2 x CO), 153.9 (C), 136.6 (CH), 117.0 ( $\text{CH}_2$ ), 93.0 (CH), 73.9 (CH), 53.0 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 51.7 (C), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**EM (ESI)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 263 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 100), 181 (8), 139 (53), 107 (53), 79 (30).

**EMAR (ESI)** calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$  [ $\text{M}^+\text{+Na}$ ]: 263.0890 encontrada: 263.0888.

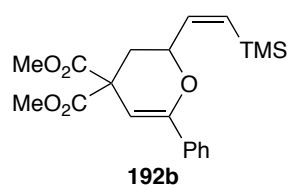
- Ciclación de 2-(2-oxo-2-feniletíl)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**188b**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando la alquinona **188b** (0.080 g, 0.277 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.249 mL, 0.499 mmol, 1.8 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0105 g, 0.027 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 30 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1.5:8.5) obteniendo **192b** como un aceite incoloro (0.074 g, 71%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **D** empleando la alquinona **188b** (0.080 g, 0.277 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.249 mL, 0.499 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0105 g, 0.027 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 30 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1.5:8.5) obteniendo **192b** como un sólido blanco (0.090 g, 86%).



pf: 67-68 °C

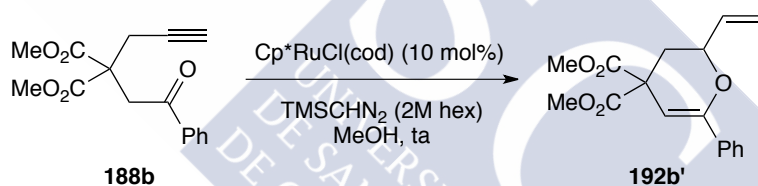
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.65-7.61 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 6.36 (dd, *J* = 14.4, 8.9 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.73 (ddd, *J* = 11.5, 8.9, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (dt, *J* = 13.9, 2.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 13.9, 11.5 Hz, 1H),

0.19 (s, 9H).

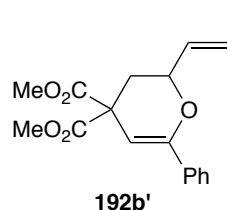
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 171.2 (CO), 171.1 (CO), 153.8 (C), 145.1 (CH), 135.4 (CH), 135.0 (C), 129.0 (CH), 128.3 (2 x CH), 125.5 (2 x CH), 93.7 (CH), 74.0 (CH), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (C), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 0.2 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 397 (M<sup>+</sup>+Na, 9), 315 (6), 283 (2), 217 (5), 181 (3), 105 (100).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>5</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]:** 397.1442 encontrada: 397.1433.



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **C** empleando la alquinona **188b** (0.080 g, 0.277 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.249 mL, 0.499 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0105 g, 0.027 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 30 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1.5:8.5) obteniendo **192b'** como un aceite amarillo (0.067 g, 79%).



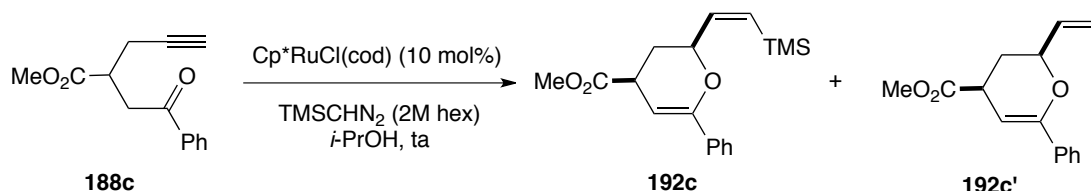
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.67-7.63 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.02 (ddd, *J* = 17.3, 10.7, 5.5 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.50 (dt, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.29 (dt, *J* = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 4.59 (ddc, *J* = 11.5, 5.5, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.68 (dt, *J* = 13.8, 1.9 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J* = 13.8, 11.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 171.2 (CO), 171.1 (CO), 153.6 (C), 136.5 (CH), 134.9 (C), 129.0 (CH), 128.3 (2 x CH), 125.4 (2 x CH), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 93.9 (CH), 74.3 (CH), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (C), 33.6 (CH<sub>2</sub>).

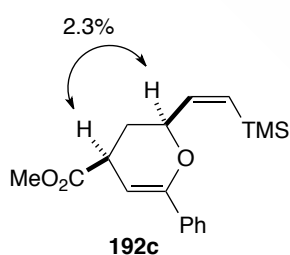
**EM (IQ)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 303 ( $M^+ + 1$ , 67), 271 (95), 243 (79), 211 (13), 133 (25), 105 (100), 79 (33).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{17}H_{19}O_5$  [ $M^+ + 1$ ]: 303.1232 encontrada: 303.1231.

- Ciclación de 2-(2-oxo-2-feniletil)pent-4-inoato de metilo (**188c**)



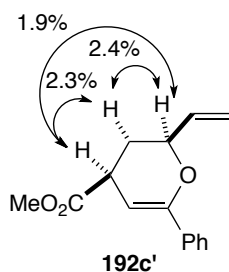
Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando la alquinona **188c** (0.066 g, 0.286 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.258 mL, 0.516 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0108 g, 0.0286 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 30 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **192b** (diastereoisómero *sin*) como un aceite amarillo (0.042 g, 46%) y **192b'** (diastereoisómero *sin*) como un aceite incoloro (0.007 g, 10%).



**R<sub>f</sub>** = 0.5 (AcOEt/hex 1:9), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm)**: 7.62-7.56 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 3H), 6.43 (dd,  $J = 14.4, 8.7$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 5.42 (dd,  $J = 2.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.65 (ddd,  $J = 11.3, 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (ddd,  $J = 11.3, 6.5, 2.5$  Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.02 (dt,  $J = 13.7, 11.3$  Hz, 1H), 0.18 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm)**: 173.9 (CO), 153.0 (C), 146.4 (CH), 135.9 (C), 134.3 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (2 x CH), 125.4 (2 x CH), 95.2 (CH), 76.3 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 38.9 (CH), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 0.5 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 317 ( $M^+ + 1$ , 92), 301 (100), 285 (87), 257 (66).

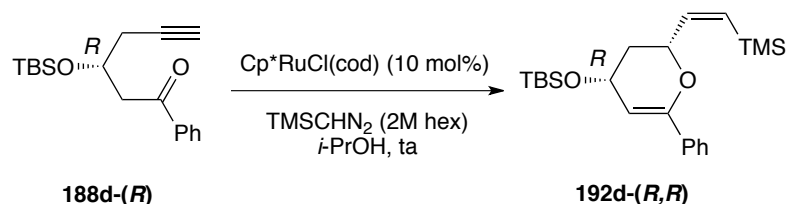


**R<sub>f</sub>** = 0.4 (AcOEt/hex 1:9), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 7.64-7.59 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 6.02 (ddd,  $J = 17.3, 10.6, 5.6$  Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 2H), 5.26 (dt,  $J = 10.6, 1.3$  Hz, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (ddd,  $J = 11.0, 6.5, 2.6$  Hz, 1H), 2.27 (dddd,  $J = 13.6, 6.5, 2.2, 1.5$  Hz, 1H), 2.01 (dt,  $J = 13.6, 11.0$  Hz, 1H).

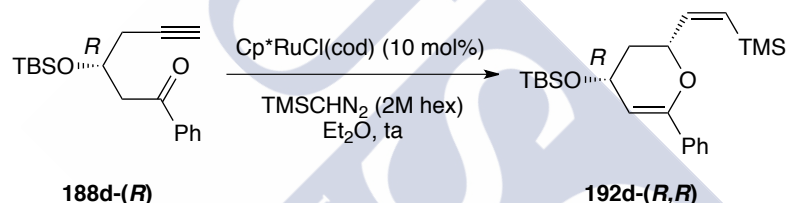
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 173.7 (CO), 152.5 (C), 137.1 (CH), 135.4 (C), 128.5 (CH), 128.2 (2 x CH), 125.0 (2 x CH), 116.4 (CH<sub>2</sub>), 94.5 (CH), 75.8 (CH), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 38.6 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IQ)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 245 ( $M^+ + 1$ , 4), 213 (100), 105 (17).

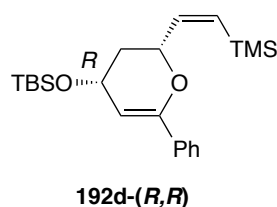
- Ciclación de (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-fenilhex-5-in-1-ona (**188d-(*R*)**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando la alquinoína **188d-(*R*)** (0.085 g, 0.281 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.253 mL, 0.506 mmol, 1.8 equiv), Cp\**RuCl(cod)* (0.0106 g, 0.0281 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.5:9.5) obteniendo **192d-(*R,R*)** (diastereoisómero *sin*) como un aceite amarillo (0.077 g, 70%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando la alquinoína **188d-(*R*)** (0.085 g, 0.281 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.253 mL, 0.506 mmol, 1.8 equiv), Cp\**RuCl(cod)* (0.0106 g, 0.0281 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.5:9.5) obteniendo **192d-(*R,R*)** (diastereoisómero *sin*) como un aceite amarillo (0.077 g, 70%).



**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.60-7.57 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 6.50 (dd, *J* = 14.3, 8.7 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 14.3, 0.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 2.07 (dddd, *J* = 13.2, 6.6, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 13.2, 11.3, 9.1 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H).

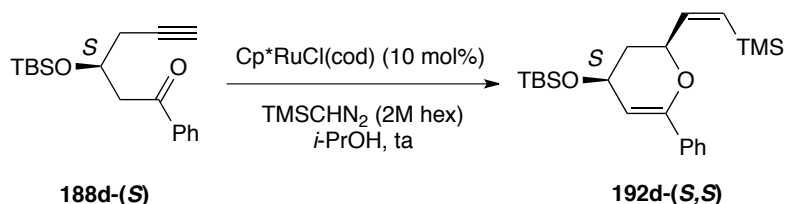
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 152.2 (C), 146.4 (CH), 135.4 (C), 132.9 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (2 x CH), 125.2 (2 x CH), 102.1 (CH), 75.7 (CH), 64.4 (CH), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>), -4.3 (CH<sub>3</sub>), -4.4 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 257 (M<sup>+</sup>-OTBS, 38), 242 (17), 226 (100), 211 (18), 179 (16), 153 (24), 123 (13), 105 (45), 73 (27).

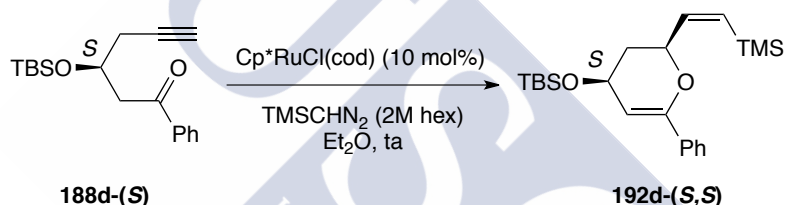
**EMAR (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>OSi [M<sup>+</sup>-OTBS]:** 257.1356 encontrada: 257.1343.



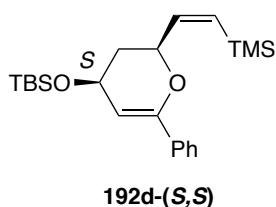
- Ciclación de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-fenilhex-5-in-1-ona (**188d-(S)**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando la alquinona **188d-(S)** (0.085 g, 0.281 mmol), *i*-PrOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.253 mL, 0.506 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0106 g, 0.0281 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.5:9.5) obteniendo **192d-(S,S)** (diastereoisómero *sin*) como un aceite amarillo (0.079 g, 72%).



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando la alquinona **188d-(S)** (0.085 g, 0.281 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.253 mL, 0.506 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0106 g, 0.0281 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.5:9.5) obteniendo **192d-(S,S)** (diastereoisómero *sin*) como un aceite amarillo (0.066 g, 60%).



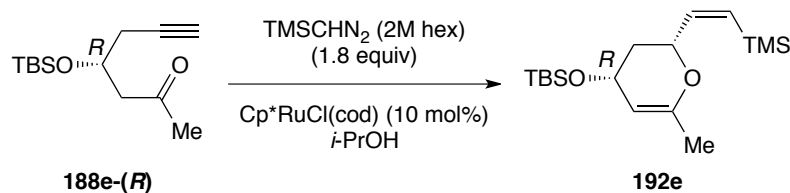
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.60-7.57 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 6.50 (dd, *J* = 14.3, 8.7 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 14.3, 0.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 2.07 (dddd, *J* = 13.2, 6.6, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 13.2, 11.3, 9.1 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 152.2 (C), 146.4 (CH), 135.4 (C), 132.9 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (2 x CH), 125.2 (2 x CH), 102.1 (CH), 75.7 (CH), 64.4 (CH), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (3 x CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>), -4.3 (CH<sub>3</sub>), -4.4 (CH<sub>3</sub>).

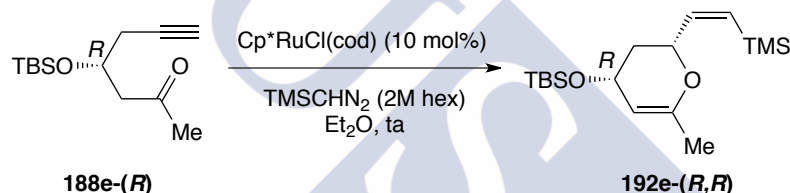
**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 257 (M<sup>+</sup>-OTBS, 38), 242 (17), 226 (100), 211 (18), 179 (16), 153 (24), 123 (13), 105 (45), 73 (27).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>OSi [M<sup>+</sup>-OTBS]:** 257.1356 encontrada: 257.1343.

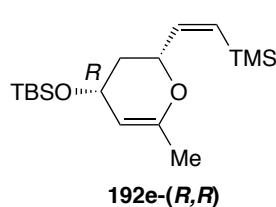
- Ciclación de (*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hept-6-in-2-ona (**188e-(*R*)**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando la alquinoína **188e-(*R*)** (0.065 g, 0.270 mmol), *i*-PrOH (1.7 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.243 mL, 0.487 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0102 g, 0.0270 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 30 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **192e** (diastereoisómero *sin*) como un aceite incoloro (0.060 g, 68%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando la alquinoína **188e-(*R*)** (0.065 g, 0.270 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.243 mL, 0.487 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0102 g, 0.0270 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 30 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **192e-(*R,R*)** (diastereoisómero *sin*) como un aceite incoloro (0.047 g, 54%).



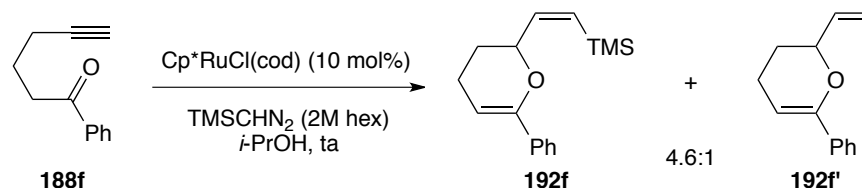
$$[\alpha]_D^{22} = 94.8^\circ \text{ (c 2.024, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 6.35 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 14.4, 1.0 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.14 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

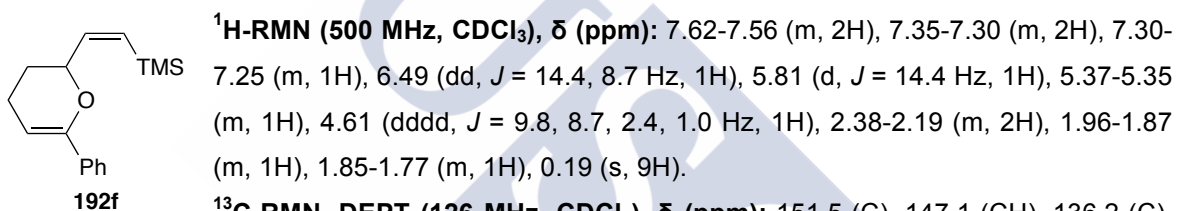
<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 152.1 (C), 146.4 (CH), 132.7 (CH), 101.7 (CH), 75.3 (CH), 64.3 (CH), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (3 x CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>), -4.4 (CH<sub>3</sub>), -4.5 (CH<sub>3</sub>).

EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa): 311 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 4), 195 (35), 115 (35), 75 (100), 73 (76).

- Ciclación de 1-fenilhex-5-in-1-ona (**188f**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando la alquinona **188f** (0.080 g, 0.465 mmol), *i*-PrOH (3.0 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.418 mL, 0.837 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0176 g, 0.0465 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (0.5:9.5) obteniendo una mezcla inseparable de **192f** y **192f'** (4.6:1) como un aceite amarillo (0.056 g, 48%).

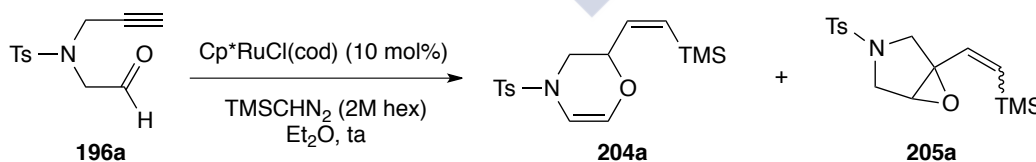


**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 151.5 (C), 147.1 (CH), 136.2 (C), 132.6 (CH), 128.2 (2 x CH), 127.8 (CH), 124.7 (2 x CH), 97.1 (CH), 76.2 (CH), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>).

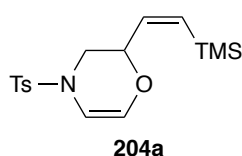
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 259 (M<sup>+</sup>+1, 57), 227 (24), 187 (18), 157 (49), 129 (44), 105 (100).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>OSi [M<sup>+</sup>+1]:** 259.1513 encontrada: 259.1510.

- Ciclación de 4-metil-*N*-(2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196a**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando la aza-alquinil **196a** (0.071 g, 0.283 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.254 mL, 0.509 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0107 g, 0.0283 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **204a** como un sólido amarillo (0.056 g, 58%) y **205a** (*E/Z*; 1:3.3) como un aceite incoloro (0.011 g, 14%).



pf: 72-74 °C

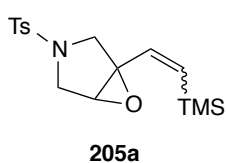
Rf = 0.6 (AcOEt/hex 1:9), <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 14.5, 8.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.95

(td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.95 (ddd, J = 13.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.00 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 144.1 (C), 141.0 (CH), 137.3 (CH), 134.2 (C), 131.3 (CH), 130.0 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 105.2 (CH), 72.2 (CH), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 0.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

EM (ESI), m/z (% intensidad relativa): 360 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 304 (16), 262 (5), 179 (12), 139 (13), 111 (21).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub>SSi [M<sup>+</sup>+Na]: 360.1060 encontrada: 360.1061.



Rf = 0.4 (AcOEt/hex 1:9), <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ((mezcla E<sup>\*</sup>/Z<sup>#</sup> (1:3.3)), δ (ppm): 7.69-7.64 (m, 2H<sup>\*</sup>+2H<sup>#</sup>), 7.33-7.28 (m, 2H<sup>\*</sup>+2H<sup>#</sup>), 6.35 (d, J = 15.0 Hz, 1H<sup>#</sup>), 6.08 (d, J = 19.2 Hz, 1H<sup>\*</sup>), 5.83 (d, J = 19.2 Hz, 1H<sup>\*</sup>), 5.79 (d, J = 15.1 Hz, 1H<sup>#</sup>), 3.73-3.63 (m, 2H<sup>\*</sup>+1H<sup>#</sup>), 3.57 (d, J = 12.2 Hz, 2H<sup>#</sup>), 3.57

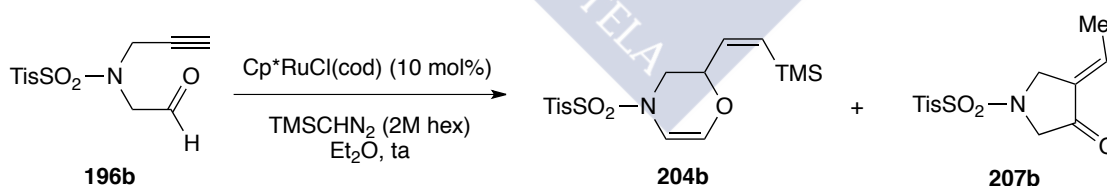
(d, J = 12.2 Hz, 1H<sup>#</sup>), 3.47-3.39 (m, 2H<sup>\*</sup>+2H<sup>#</sup>), 2.42 (s, 3H<sup>\*</sup>+3H<sup>#</sup>), 0.05 (s, 9H<sup>\*</sup>), 0.00 (s, 9H<sup>#</sup>).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ((mezcla E<sup>\*</sup>/Z<sup>#</sup> (1:3.3)), δ (ppm): 143.7 (C<sup>\*</sup>+C<sup>#</sup>), 137.4 (CH<sup>\*</sup>), 136.7 (CH<sup>\*</sup>), 136.6 (CH<sup>#</sup>), 136.1 (CH<sup>#</sup>), 134.8 (C<sup>\*</sup>), 134.7 (C<sup>#</sup>), 129.8 (2 x CH<sup>\*</sup>), 129.7 (2 x CH<sup>#</sup>), 127.7 (2 x CH<sup>#</sup>), 127.6 (2 x CH<sup>\*</sup>), 66.6 (C<sup>#</sup>), 66.1 (C<sup>\*</sup>), 62.7 (CH<sup>\*</sup>), 62.3 (CH<sup>#</sup>), 51.2 (CH<sub>2</sub><sup>#</sup>), 49.3 (CH<sub>2</sub><sup>#</sup>), 49.2 (CH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 49.1 (CH<sub>2</sub><sup>\*</sup>), 21.7 (CH<sub>3</sub><sup>\*</sup>), 21.6 (CH<sub>3</sub><sup>#</sup>), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub><sup>#</sup>), -1.4 (3 x CH<sub>3</sub><sup>\*</sup>).

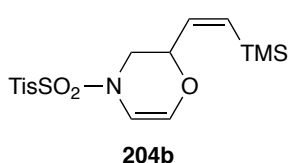
EM (ESI), m/z (% intensidad relativa): 360 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 348 (11), 338 (7).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub>SSi [M<sup>+</sup>+Na]: 360.1060 encontrada: 360.1061.

- Ciclación de 2,4,6-triisopropil-N-(2-oxoetil)-N-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196b**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando la aza-alquinal **196b** (0.100 g, 0.275 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.247 mL, 0.495 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0104 g, 0.0275 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **204b** como un aceite amarillo (0.070 g, 57%) y **207b** como un aceite incoloro (14%).

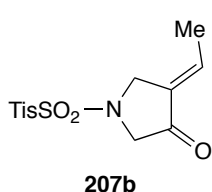


**Rf** = 0.7 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 7.18 (s, 2H), 6.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 14.4, 8.6 Hz, 1H), 5.92-5.86 (m, 2H), 4.37 (td, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.13 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.62 (dt, *J* = 13.4, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 13.4, 8.6 Hz, 1H), 2.90 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.30-1.22 (m, 18H), 0.07 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 153.7 (C), 151.8 (2 x C), 141.5 (CH), 136.9 (CH), 131.0 (CH), 129.8 (C), 124.2 (2 x CH), 103.9 (CH), 73.3 (CH), 46.1 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH), 29.6 (2 x CH), 25.0 (4 x CH<sub>3</sub>), 23.6 (2 x CH<sub>3</sub>), 0.2 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa)**: 472 (M<sup>+</sup>+Na, 1), 450 (1), 353 (6), 267 (19), 233 (34), 183 (100), 154 (40), 111 (37).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M<sup>+</sup>+1]: 450.2493 encontrada: 450.2511.



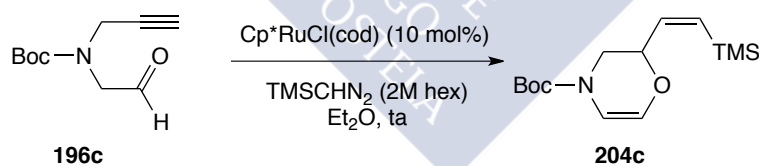
**Rf** = 0.4 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 7.19 (s, 2H), 6.81 (ct, *J* = 7.3, 2.7 Hz, 1H), 4.27 (dc, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 2H), 4.17 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.91 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.86 (dt, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 196.3 (CO), 153.9 (2 x C), 151.7 (C), 135.1 (CH), 133.1 (C), 130.1 (C), 124.1 (2 x CH), 53.7 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH), 29.6 (2 x CH), 24.9 (4 x CH<sub>3</sub>), 23.6 (2 x CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>).

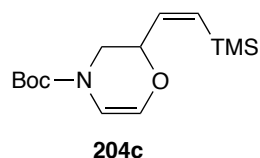
**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa)**: 378 (M<sup>+</sup>+1, 78), 267 (100), 251 (37), 233 (43), 203 (41), 189 (32), 110 (66).

**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 378.2103 encontrada: 378.2115.

- Ciclación de (2-oxoetil)(prop-2-in-1-il) *tert*-butilcarbamato (**196c**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando la aza-alquinal **196c** (0.056 g, 0.284 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.255 mL, 0.511 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0108 g, 0.0284 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 15h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1.5:8.5) obteniendo **204c** como un aceite amarillo (0.047 g, 58%)



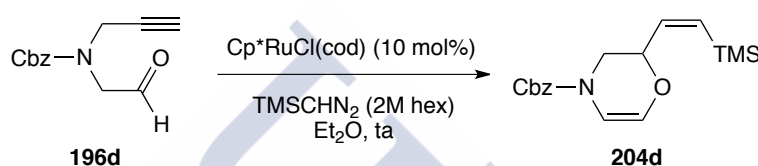
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 353K), δ (ppm):** 6.27 (dd, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 14.6, 1.3 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 13.1, 2.5, 1.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 13.1, 8.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.14 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), (rotámetros), δ (ppm):** 150.4 (CO), 143.2/142.8 (CH), 134.3/134.1 (CH), 128.9/127.4 (CH), 105.8/105.4 (CH), 80.3 (C), 73.3 (CH), 45.9/44.3 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (3 x CH<sub>3</sub>), 0.17/0.07 (3 x CH<sub>3</sub>).

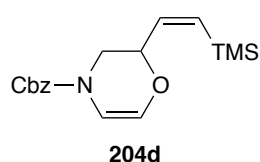
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 306 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 250 (29), 184 (18), 94 (13).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>3</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]: 306.1496 encontrada: 306.1501.

- Ciclación de (2-oxoetil)(prop-2-in-1-il)bencilcarbamato (**196d**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando la aza-alquinal **196d** (0.080 g, 0.346 mmol), Et<sub>2</sub>O (2.3 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.311 mL, 0.623 mmol, 1.8 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0131 g, 0.0346 mmol, 0.10 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **204d** como un aceite amarillo (0.061 g, 55%).



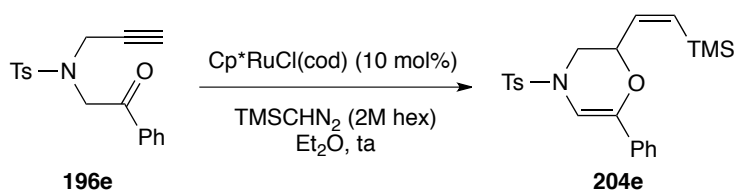
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 353K), δ (ppm):** 7.49-7.29 (m, 5H), 6.27 (dd, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.27-5.07 (m, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 13.1, 1.3 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 13.1, 8.0 Hz, 1H), 0.13 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 353K), δ (ppm):** 150.9 (CO), 142.1 (CH), 135.9 (C), 134.4 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (2 x CH), 127.4 (CH), 127.1 (2 x CH), 104.9 (CH), 72.7 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>), 0.39 (3 x CH<sub>3</sub>).

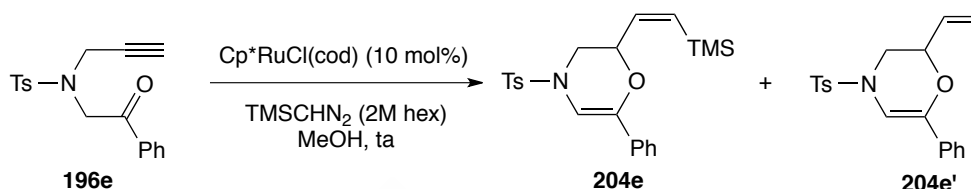
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 340 (M<sup>+</sup>+Na, 2), 274 (1), 198 (6), 169 (7), 85 (100).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]: 340.1339 encontrada: 340.1333.

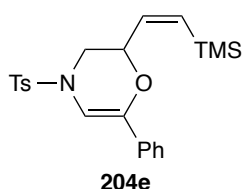
- Ciclación de 4-metil-*N*-(2-oxo-2-feniletil)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196e**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando la *aza*-alquinona **196e** (0.093 g, 0.284 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.255 mL, 0.511 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0107 g, 0.0284 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **204e** como un aceite amarillo (0.103 g, 87%).



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **C** empleando la *aza*-alquinona **196e** (0.094 g, 0.287 mmol), MeOH (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.258 mL, 0.517 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0109 g, 0.0287 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **204e** como un aceite amarillo (0.048 g, 40%) y **204e'** como un aceite amarillo (0.047 g, 48%).

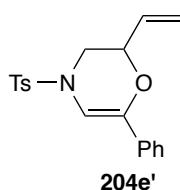


**Rf** = 0.7 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))**: 7.72-7.69 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 5H), 6.78 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 14.4, 8.8 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.10 (td, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 13.1, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.00 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))**: 144.2 (C), 141.1 (CH), 140.0 (C), 137.7 (CH), 134.2 (C), 133.8 (C), 130.1 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.5 (2 x CH), 123.9 (2 x CH), 101.6 (CH), 72.5 (CH), 47.0 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 0.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa)**: 414 (M<sup>+</sup>+1, 2), 259 (100), 214 (5), 186 (28), 154 (73), 111 (12).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M<sup>+</sup>+1]: 414.1554 encontrada: 414.1557.



**Rf** = 0.6 (AcOEt/hex 1:4), **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))**: 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 5H), 6.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.75 (ddd, *J* = 17.2, 10.7, 5.5 Hz, 1H), 5.29 (dt, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J* = 10.7, 1.3 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))**: 144.2 (C), 140.3 (C), 133.9 (C), 133.7 (C), 133.3 (CH), 130.0 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.4 (2 x CH), 123.9 (2 x CH), 118.4 (CH<sub>2</sub>), 101.6 (CH), 72.9 (CH), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

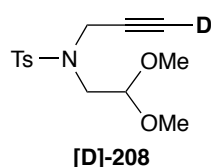
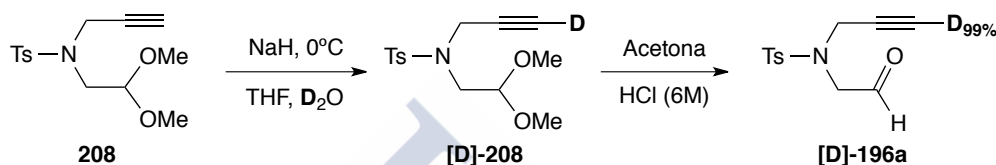
**EM (IQ)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 342 ( $M^+ + 1$ , 21), 341 (73), 280 (12), 201 (22), 186 (100), 169 (22), 156 (55), 104 (74).

**EMAR (IQ)** calculada para  $C_{19}H_{20}NO_3S$  [ $M^+ + 1$ ]: 342.1164 encontrada: 342.1171.

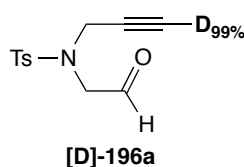
#### 4.4.1.3. Marcaje isotópico

##### 4.4.1.3.1. Síntesis de las sustancias de partida deuteradas

- Síntesis de la *N*-(3-deuteroprop-2-in-1-il)-4-metil-*N*-(2-oxoetil)bencenosulfonamida (**[D]-196a**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.075 g, 1.88 mmol, 1.4 equiv) en THF (20 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó la tosilamida 209 (0.400 g, 1.34 mmol), la mezcla se agitó durante 1h y 30 minutos, se adicionó D<sub>2</sub>O (8 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo la tosilamida deuterada **[D]-208** que se usó directamente en la siguiente etapa.



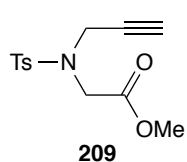
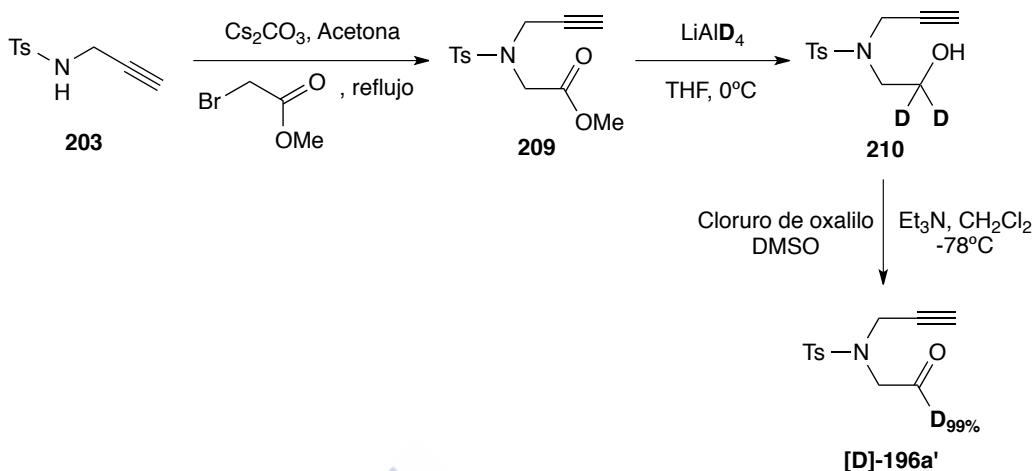
El residuo obtenido previamente se redisolvió en acetona (10 mL), se adicionó HCl (6M) (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (ccf), se concentró, se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la *N*-(3-deuteroprop-2-in-1-il)-4-metil-*N*-(2-oxoetil)-bencenosulfonamida (**[D]-196a**) como un sólido amarillo (0.247 g, 73% para las dos etapas).

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.66 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 197.4 (CHO), 144.5 (C), 134.9 (C), 129.9 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 75.6 (t,  $J = 7.5$  Hz, C), 74.7 (t,  $J = 38.6$  Hz, CD), 55.9 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).



- Síntesis de la deuterioacetil-2-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzenosulfonamida) (**[D]-196a'**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la tosilamida **203** (1.0 g, 4.78 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.86 g, 5.73 mmol, 1.2 equiv) en acetona (20 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó metil 2-bromoacetato (0.874 mL, 9.56 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla se agitó a reflujo 1h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (3:7) obteniendo el acetato de metil 2-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)fenilsulfonamida) (**209**) como un sólido blanco (1.25 g, 93%).

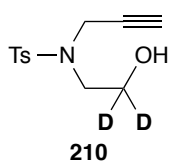
pf:  $59-60^\circ\text{C}$

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.26 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.14 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 169.0 (CO), 144.0 (C), 136.1 (C), 129.7 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 76.4 (C), 74.4 (CH), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 46.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ).

EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa): 304 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 93), 282 (6), 222 (14), 155 (47), 119 (100), 91 (24).

EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NNaO}_2\text{S}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]: 232.0403 encontrada: 232.0396.

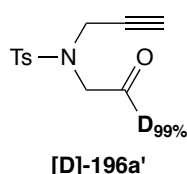


En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de  $\text{LiAlD}_4$  (1M THF) (2.27 mL, 2.27 mmol, 0.8 equiv.) en THF (15 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió el alquínilester **209** (0.800 g, 2.84 mmol) en THF (5 mL) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente con continua agitación, hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió una disolución  $\text{NaOH}$  (1M) (10 mL), se extrajo con  $\text{AcOEt}$  (3 x 20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó

por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:1) obteniendo el alquinoil dideuterado **210** como un sólido blanco (0.650 g, 89%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.09 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 143.9 (C), 135.6 (C), 129.7 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 77.0 (C), 74.0 (CH), 60.0 (p, *J* = 22.0 Hz, CD<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

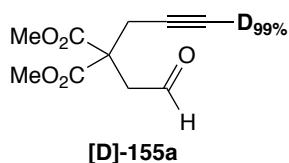
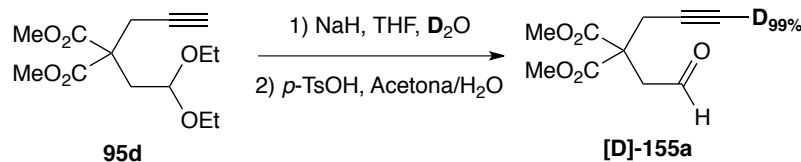


En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) y cloruro de oxalilo (0.162 mL, 1.88 mmol, 1.2 equiv) a -78°C. A continuación, se añadió DMSO (0.254 mL, 3.58 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el alquinoil **210** (0.400 g, 1.56 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió Et<sub>3</sub>N (1.07 mL, 7.80 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la deuterioacetil-2-(4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzenosulfonamida) ([D]-196a') como un sólido amarillo (0.320 g, 81%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.15 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 144.5 (C), 135.0 (C), 130.0 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 76.1 (C), 75.0 (CH), 55.8 (t, *J* = 4.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

- Síntesis de 2-(3-deuteroprop-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo ([D]-155a)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de NaH (0.078 g, 1.95 mmol, 1.4 equiv) en THF (20 mL) a 0°C. A continuación, se adicionó el alquinoilacetal **95d** (0.400 g, 1.39 mmol), la mezcla se

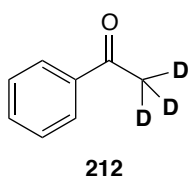
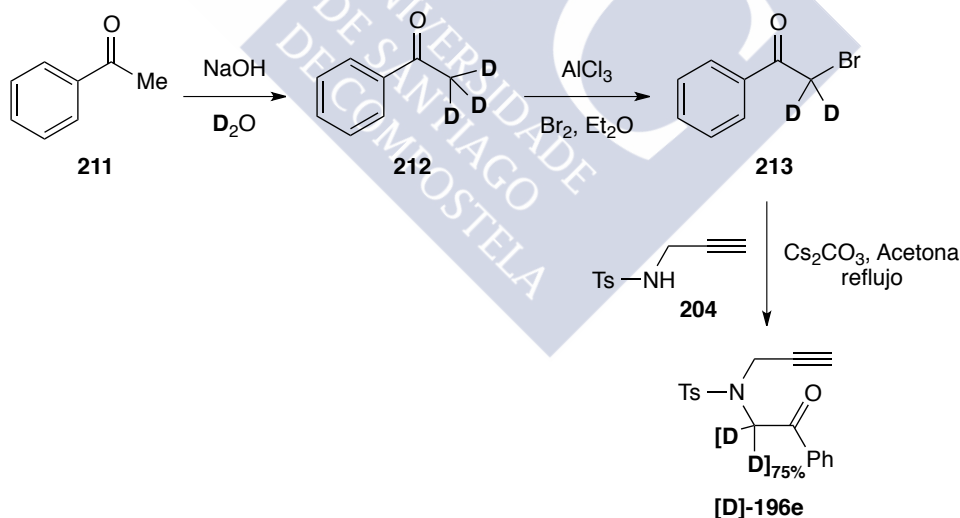
agitó durante 1h y 30 minutos, se adicionó D<sub>2</sub>O (8 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad obteniendo el alquililacetal deuterado **95d** que se usó directamente en la siguiente etapa.

En un matraz de fondo redondo seco y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del alquililacetal deuterado **95d** (0.401 g, 1.39 mmol) en acetona (15 mL) a la que se le adicionó *p*-TsOH (0.052 g, 0.278 mmol, 0.2 equiv) y H<sub>2</sub>O (0.075 mL, 4.17 mmol, 3.0 equiv), agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24h hasta la total desaparición del producto de partida (ccf). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en Et<sub>2</sub>O (20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 2-(3-deuteroprop-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**[D]-155a**) como un sólido amarillo (0.110 g, 37% para las dos etapas)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.71 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.24 (s, 2H), 2.96 (s, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 198.5 (CHO), 169.3 (2 x CO), 78.1 (t, *J* = 7.4 Hz, C), 72.0 (t, *J* = 38.6 Hz, CD), 53.9 (C), 53.3 (2 x CH<sub>3</sub>), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>).

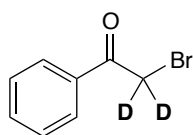
- Síntesis de la *N*-(1,1-dideutero-2-oxo-2-feniletíl)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benceno-sulfonamida (**[D]-196e**)



Siguiendo el procedimiento descrito por el grupo de Teck-Peng Loh<sup>134</sup> se sintetizó la acetofenona trideuterada **212** con un 93% de deuteración.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 0.2H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 198.4 (CO), 137.2 (C), 133.2 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.4 (2 x CH).

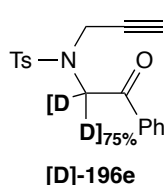


213

Seguendo el procedimiento descrito por el grupo de Aggarwal<sup>135</sup> se sintetizó la bromoacetofenona dideuterada **213** con un 93% de deuteración

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.02-7.97 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 0.14H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 191.5 (CO), 134.1 (CH), 134.0 (C), 129.0 (2 x CH), 129.0 (2 x CH).



[D]-196e

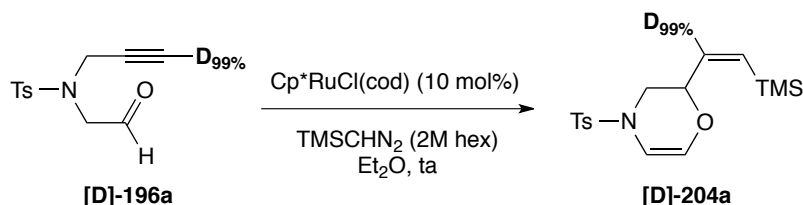
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la tosilamida **203** (0.288 g, 1.38 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.536 g, 1.65 mmol, 1.2 equiv) en acetona (10 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó la bromoacetofenona dideuterada **213** (0.550 g, 2.76 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla se agitó a reflujo 1h. Una vez finalizada la reacción (ccf), se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la *N*-(1,1-dideutero-2-oxo-2-feniletíl)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida ([D]-196e) como un sólido amarillo (0.303 g, 66%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.97-7.92 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.81 (s, 0.2H), 4.80-4.77 (m, 0.3H), 4.29-4.27 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 193.4 (CO), 143.9 (C), 136.2 (C), 134.9 (C), 134.0 (CH), 129.7 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 76.6 (C), 74.5 (CH), 51.6 (0.2 x CH<sub>2</sub>), 51.3 (t, *J* = 21.3 Hz, 0.3 x CDH), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

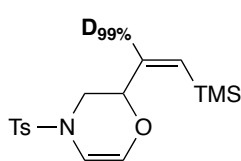
#### 4.4.1.3.2. Estudio del mecanismo de reacción

- Ciclación de *N*-(3-deuteroprop-2-in-1-il)-4-metil-*N*-(2-oxoetil)bencenosulfonamida ([D]-196a)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando la aza-alquinal [D]-196a (0.070 g, 0.277 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.250 mL, 0.499 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0105 mg, 0.0277 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a

presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **[D]-204a** como un aceite incoloro (0.041 g, 44%).

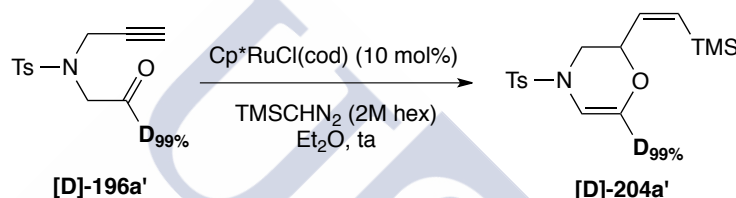


**[D]-204a**

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.93 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.71 (dt, *J* = 13.3, 2.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 13.3, 8.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), -0.01 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 144.1 (C), 140.6 (t, *J* = 24.2 Hz, CD), 137.1 (CH), 134.1 (C), 131.3 (CH), 130.0 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 105.2 (CH), 72.1 (CH), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 0.13 (3 x CH<sub>3</sub>).

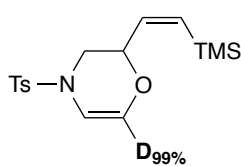
- Ciclación de deuterioacetil-2-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida) (**[D]-196a'**)



**[D]-196a'**

**[D]-204a'**

Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B** empleando la aza-alquinal **[D]-196a'** (0.080 g, 0.317 mmol), Et<sub>2</sub>O (2.0 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.285 mL, 0.571 mmol, 1.8 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.012 mg, 0.0317 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **[D]-204a'** como un aceite incoloro (0.051 g, 47%).

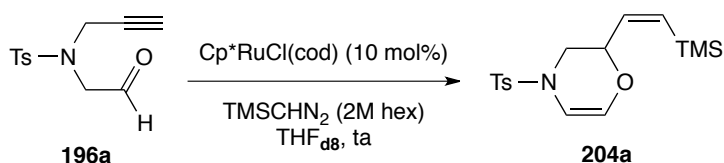


**[D]-204a'**

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.03 (dd, *J* = 14.5, 8.4 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.94 (td, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.72 (dt, *J* = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), -0.01 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 144.1 (C), 141.0 (CH), 137.3 (CH), 134.2 (C), 131.1 (t, *J* = 30.0 Hz, CD), 130.0 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 105.1 (CH), 72.2 (CH), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 0.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

- Ciclación de 4-metil-*N*-(2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**196a**)

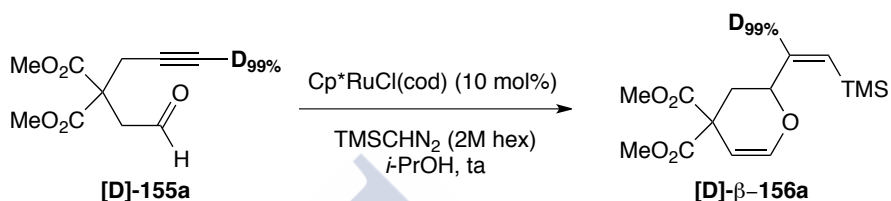


**196a**

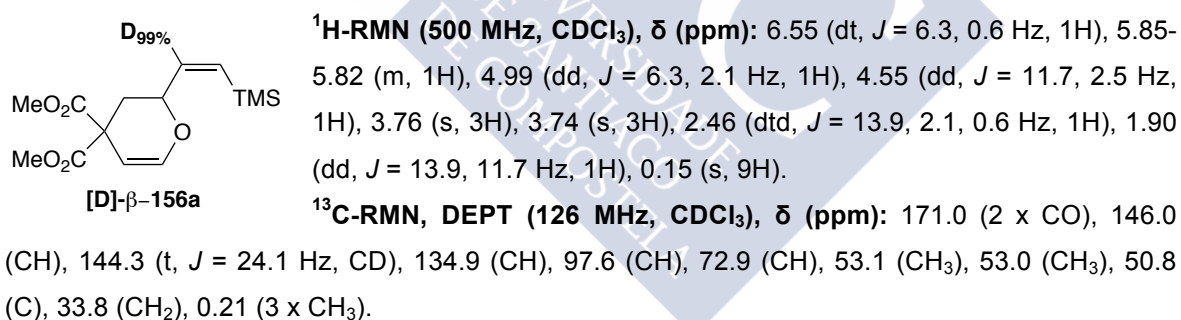
**204a**

Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando la aza-alquinal **196a** (0.050 g, 0.199 mmol), THF<sub>ds</sub> (1.3 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.179 mL, 0.358 mmol, 1.8 equiv), Cp\***RuCl(cod)** (0.0075 mg, 0.0199 mmol, 0.1 equiv). Transcurridas 2h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1.5:8.5) obteniendo **204a** como un aceite amarillo (0.032 g, 47%).

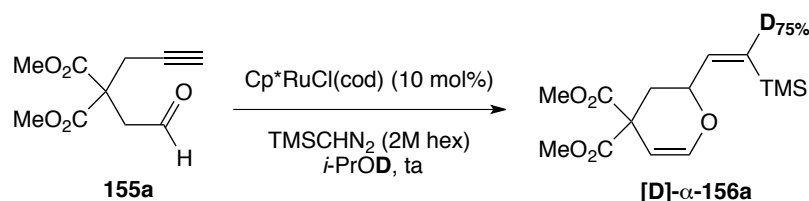
- Ciclación de 2-(3-deuterioprop-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**[D]-155a**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **[D]-155a** (0.047 g, 0.223 mmol), *i*-PrOH (1.5 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.201 mL, 0.403 mmol, 1.8 equiv), Cp\***RuCl(cod)** (0.0084 mg, 0.0223 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **[D]-β-156a** como un aceite incoloro (0.028 g, 42%).

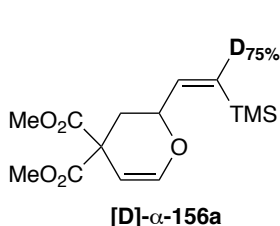


- Ciclación de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo (**155a**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el alquinal **155a** (0.060 g, 0.283 mmol), *i*-PrOD (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.254 mL, 0.509 mmol, 1.8 equiv), Cp\***RuCl(cod)** (0.0107 g, 0.0283 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total

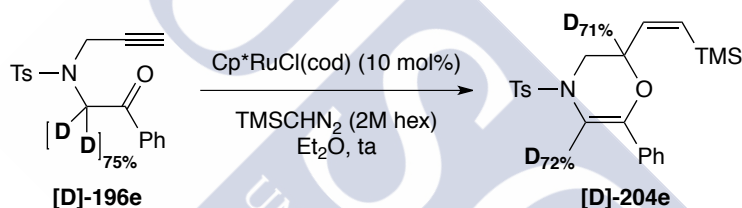
desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **[D]- $\alpha$ -156a** como un aceite incoloro (0.040 g, 47%).



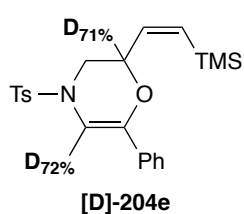
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 6.55 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J = 14.4, 8.4$  Hz, 0.25H), 6.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.75H), 5.84 (d,  $J = 14.4$  Hz, 0.25H), 4.99 (dd,  $J = 6.3, 2.0$  Hz, 1H), 4.55 (ddd,  $J = 11.4, 8.4, 2.2$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.46 (dt,  $J = 14.0, 2.2$  Hz, 1H), 1.90 (dd,  $J = 14.0, 11.4$  Hz, 1H), 0.15 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 171.0 (2 x CO), 145.9 (CH), 144.7 (0.25 x CH), 144.6 (0.75 x CH, en  $\alpha$  a  $\text{CD}_{75\%}$ ), 135.1 (0.25 x CH), 134.7 (t,  $J = 24.2$  Hz, 0.75 x CD), 97.6 (CH), 73.0 (CH), 53.1 ( $\text{CH}_3$ ), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 50.8 (C), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 0.2 (3 x  $\text{CH}_3$ ).

- Ciclación de *N*-(1,1-dideutero-2-oxo-2-feniletíl)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**[D]-196e**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando la aza-alquinona **[D]-196e** (0.080 g, 0.243 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.6 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.218 mL, 0.437 mmol, 1.8 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl(cod)}$  (0.0092 g, 0.0243 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **[D]-204e** como un aceite incoloro (0.090 g, 89%).

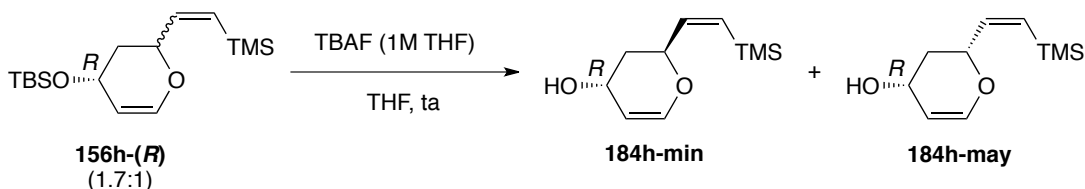


**$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 7.73-7.69 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 5H), 6.78 (d,  $J = 1.1$  Hz, 0.28H), 6.14 (dd,  $J = 14.4, 8.7$  Hz, 0.29H), 6.13 (d,  $J = 14.4$  Hz, 0.71H), 5.91 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 0.29H), 3.78 (dd,  $J = 13.1, 2.6$  Hz, 0.29H), 3.77 (d,  $J = 13.1$  Hz, 0.71H), 3.09 (dd,  $J = 13.1, 8.8$  Hz, 0.29H), 3.09 (d,  $J = 13.1$  Hz, 0.71H), 2.41 (s, 3H), 0.00 (s, 9H).

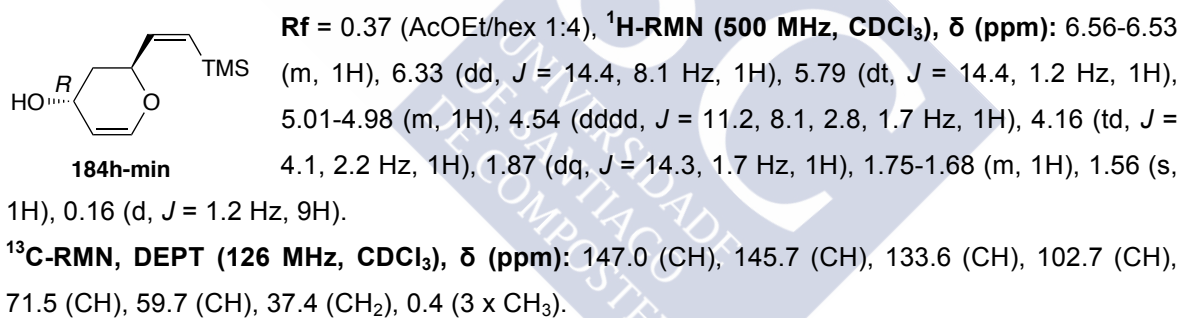
**$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 144.2 (C), 141.2 (0.29 x CH), 141.1 (0.71 x CH, en  $\alpha$  a  $\text{CD}_{71\%}$ ), 139.9 (C), 137.7 (CH), 134.2 (C), 133.8 (C), 130.1 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.5 (2 x CH), 123.9 (2 x CH), 101.6 (0.28 x CH), 72.5 (0.29 x CH), 47.0 (0.29 x  $\text{CH}_2$ ), 46.9 (0.71 x  $\text{CH}_2$ , en  $\alpha$  a  $\text{CD}_{71\%}$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 0.1 (3 x  $\text{CH}_3$ ).

#### 4.4.1.4. Reacciones de derivatización de los 3,4-dihidropiranos y 3,4-dihidro-1,4-oxazinas

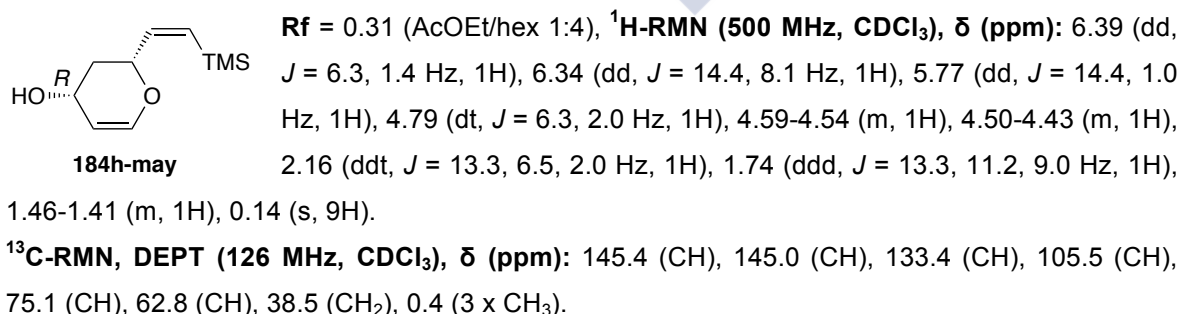
- Síntesis de (2*S*,4*R*)-2-((*Z*)-2-(trimetilsilil)vinil)-3,4-dihidro-2*H*-piran-4-ol (**184h-min**) y (2*R*,4*R*)-2-((*Z*)-2-(trimetilsilil)vinil)-3,4-dihidro-2*H*-piran-4-ol (**184h-may**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del dihidropirano **156h-(R)** (0.062 g, 0.198 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó TBAF (1M THF) (0.397 mL, 0.397 mmol, 2.0 equiv) lentamente y la mezcla se agitó 12h hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **184h-min** y **184h-may** como aceites incoloros (0.029 g, 74% rendimiento global).



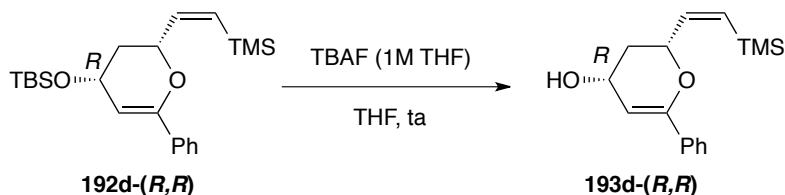
**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa)**: 181 (M<sup>+</sup>-OH, 100), 109 (69), 90 (33), 81 (53), 73 (96).



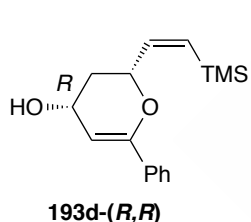
**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa)**: 181 (M<sup>+</sup>-OH, 100), 109 (69), 90 (33), 81 (53), 73 (96).



- Síntesis de (2*R*,4*R*)-6-fenil-2-((*Z*)-2-(trimetilsilil)vinil)-3,4-dihidro-2*H*-piran-4-ol (**193d-(*R,R*)**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del dihidropirano **192d-(*R,R*)** (0.046 g, 0.118 mmol) en THF (5.0 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó TBAF (1M THF) (0.237 mL, 0.237 mmol, 2.0 equiv) lentamente y la mezcla se agitó 12h hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **193d-(*R,R*)** como un aceite incoloro (0.030 g, 92%).



$$[\alpha]_D^{20} = -116.0^\circ \text{ (c 1.190, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.64-7.56 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 6.48 (dd, *J* = 14.3, 8.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 14.3, 0.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 2.24 (dddd, *J* = 13.2, 6.7, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 13.2, 11.0, 9.0 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.7

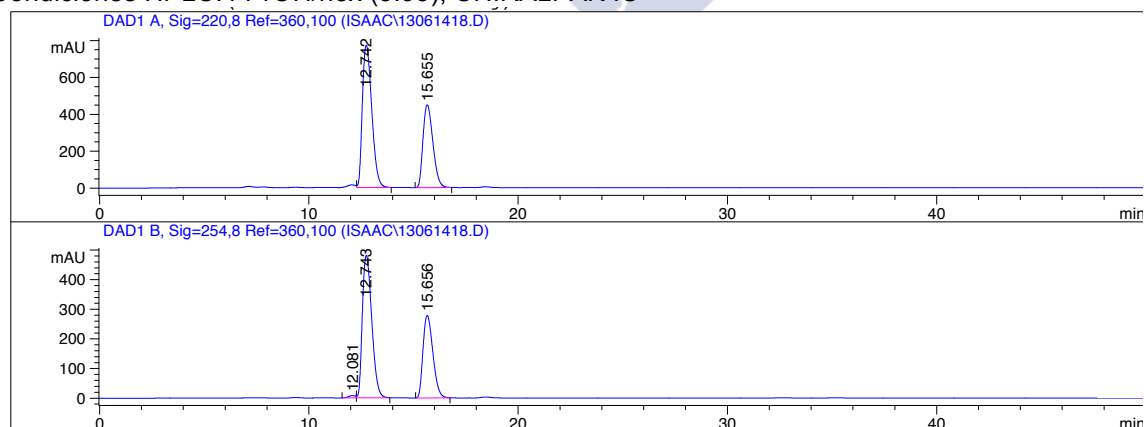
Hz, 1H), 0.17 (s, 9H).

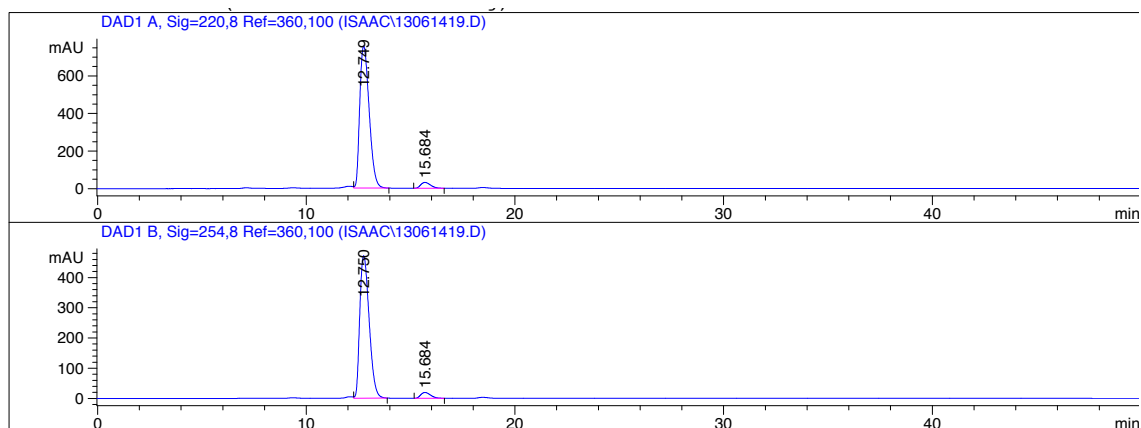
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 153.1 (C), 145.7 (CH), 135.0 (C), 133.6 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (2 x CH), 125.2 (2 x CH), 101.1 (CH), 75.7 (CH), 63.8 (CH), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 0.3 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% relaintensidad relativa):** 297 (M<sup>+</sup>+Na, 3), 257 (10), 167 (100), 152 (45), 105 (34).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]:** 297.1281 encontrada: 297.1273.

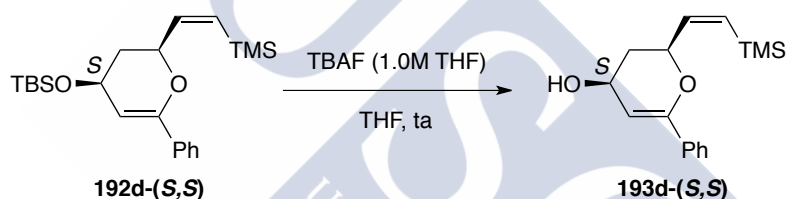
Condiciones HPLC: *i*-PrOH/hex (5:95), CHIRALPAK IC



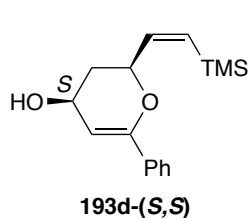


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.749	VB	0.4989	2.36580e4	756.35352	95.9087
2	15.684	PB	0.5167	1009.20862	31.09030	4.0913

- Síntesis de (2*S*,4*S*)-6-fenil-2-((*Z*)-2-(trimetilsilil)vinil)-3,4-dihidro-2*H*-piran-4-ol (**193d-(*S,S*)**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del dihidropirano **192d-(*S,S*)** (0.017 g, 0.043 mmol) en THF (3.0 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó TBAF (1M THF) (0.087 mL, 0.087 mmol, 2.0 equiv) lentamente y la mezcla se agitó 12h hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **193d-(*S,S*)** como un aceite incoloro (0.010 g, 85%).



$$[\alpha]_D^{21} = 117.0^\circ \text{ (c 1.485, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.64-7.56 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 6.48 (dd, *J* = 14.3, 8.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 14.3, 0.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 2.24 (dddd, *J* = 13.2, 6.7, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 13.2, 11.0, 9.0 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.5

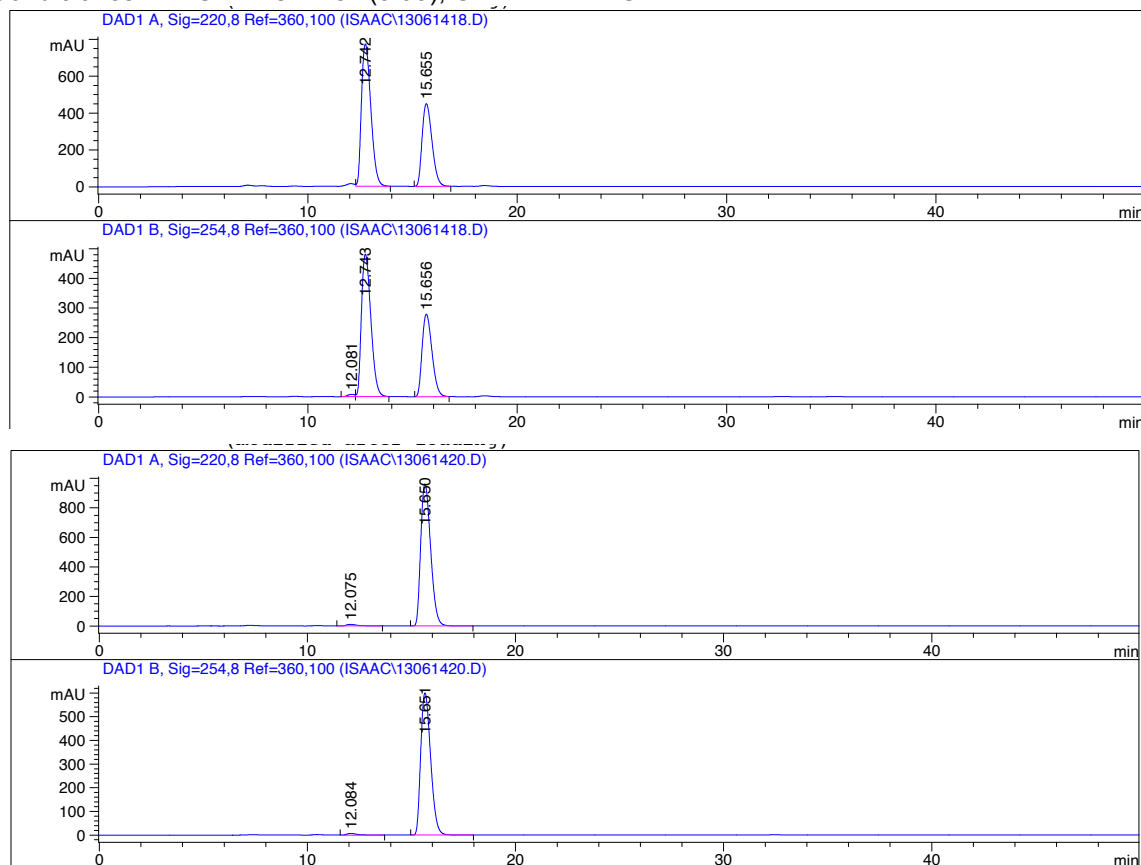
Hz, 1H), 0.17 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 153.1 (C), 145.7 (CH), 135.0 (C), 133.6 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (2 x CH), 125.2 (2 x CH), 101.1 (CH), 75.7 (CH), 63.8 (CH), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 0.3 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 297 (M<sup>+</sup>+Na, 3), 257 (10), 167 (100), 152 (45), 105 (34).

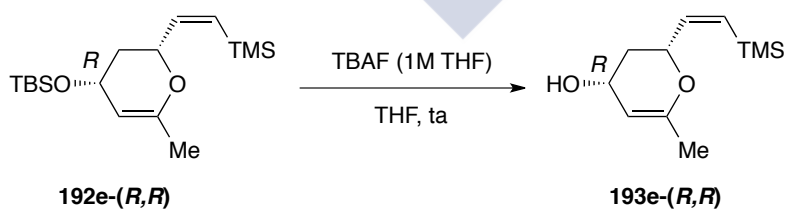
**EMAR (ESI) calculada para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]:** 297.1281 encontrada: 297.1273.

Condiciones HPLC: *i*-PrOH/hex (5:95), CHIRALPAK IC



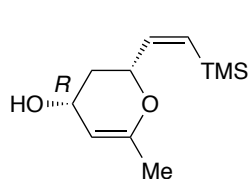
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.075	VB	0.5697	411.28644	10.86286	1.2749
2	15.650	VB	0.5225	3.18487e4	961.41858	98.7251

- Síntesis de (2*R*,4*R*)-6-metil-2-((*Z*)-2-(trimetilsilil)vinil)-3,4-dihidro-2*H*-piran-4-ol (**193e-(*R,R*)**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del dihidropirano **192e-(*R,R*)** (0.055 g, 0.168 mmol) en THF (5.0 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó TBAF (1M THF) (0.337 mL, 0.337 mmol, 2.0 equiv) lentamente y la mezcla se agitó 1h hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **193e-(R,R)** como un aceite incoloro (0.026 g, 74%).



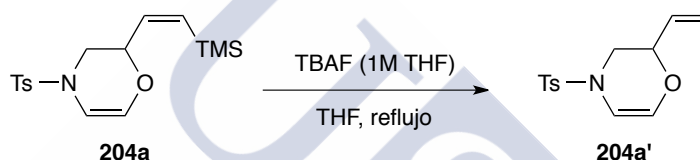
**193e-(R,R)**

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 6.35 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.54 (dddt, *J* = 11.4, 8.1, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 2.12 (dddd, *J* = 13.3, 6.7, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.65 (ddd, *J* = 13.3, 11.4, 9.2 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.14 (s, 9H).

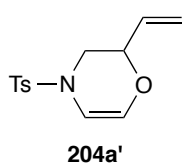
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 153.0 (C), 145.8, (CH) 133.3 (CH), 101.0 (CH), 75.2 (CH), 63.6 (CH), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 197 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 6), 195 (100), 179 (47), 105 (42), 73 (44).

- Síntesis de 4-tosil-2-vinil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-oxazina (**204a'**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la dihidrooxazina **204a** (0.055 g, 0.163 mmol) en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó TBAF (1M THF) (0.326 mL, 0.326 mmol, 2.0 equiv) lentamente y la mezcla se agitó 1h a reflujo hasta la completa desaparición del producto de partida (ccf), se añadió Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo **204a'** como un aceite incoloro (0.039 g, 90%).



**204a'**

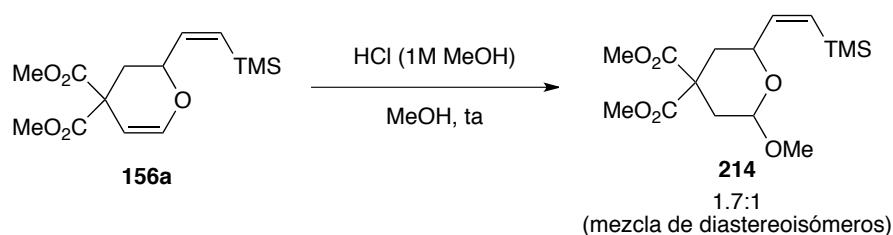
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 5.67 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.8 Hz, 1H), 5.23 (dt, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J* = 10.7, 1.2 Hz, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 13.3, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 13.3, 8.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 144.2 (C), 133.8 (C), 133.2 (CH), 131.8 (CH), 129.9 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 118.5 (CH<sub>2</sub>), 105.2 (CH), 72.7 (CH), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

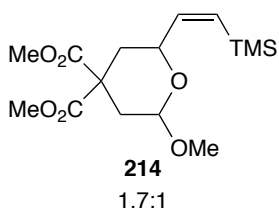
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** (M<sup>+</sup>+Na, 100), 236 (19), 194 (14), 139 (23), 110 (29).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]:** 288.0665 encontrada: 288.0674.

- Síntesis de 2-metoxi-6-((Z)-2-(trimetilsilil)vinil)dihidro-2H-piran-4,4(3H)-malonato de dimetilo (**214**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del dihidropirano **156a** (0.060 g, 0.201 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó una disolución de HCl (1M MeOH) (10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (4h, ccf), se añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), se concentró, se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **214** como un aceite incoloro y mezcla de diastereoisómeros (0.043 g, 65%).



**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (may\*), δ (ppm):** 6.16 (dd, *J* = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.47 (dd, *J* = 13.4, 11.3 Hz, 1H), 0.19 (s, 9H).

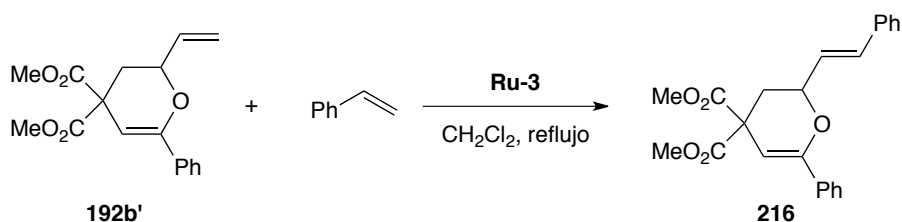
**(Min<sup>#</sup>), δ (ppm):** 6.23 (dd, *J* = 14.5, 8.4 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 11.1, 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 2H), 0.13 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (may\*), δ (ppm):** 171.7 (CO), 171.1 (CO), 146.6 (CH), 132.9 (CH), 97.1 (CH), 66.3 (CH), 54.9 (CH<sub>3</sub>), 53.0 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 49.7 (C), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 0.3 (3 x CH<sub>3</sub>). **(Min<sup>#</sup>), δ (ppm):** 171.1(CO), 170.9 (CO), 145.9 (CH), 133.7 (CH), 99.9 (CH), 72.4 (CH), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 53.6 (C), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 0.1 (3 x CH<sub>3</sub>).

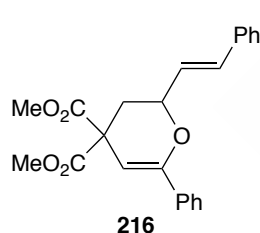
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 353 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 299 (6), 239 (29), 207 (16), 179 (34), 149 (14), 133 (21), 107 (21), 89 (28).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>Na O<sub>6</sub>Si [M<sup>+</sup>+Na]:** 353.1391 encontrada: 353.1394.

- Síntesis de 6-fenil-2-(*E*)-estiril-2*H*-piran-4,4(3*H*)-malonato de dimetilo (**216**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del dihidropirano **192b'** (0.069 g, 0.228 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó **Ru-3** (0.0193 g, 0.022 mmol, 0.1 equiv), estireno (0.065 mL, 0.571 mmol, 2.5 equiv) y la mezcla se agitó 24h a reflujo. Una vez finalizada la reacción (ccf) se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **216** como un sólido blanco (0.054 g, 62%).



pf: 111-112 °C

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.71-7.66 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 6.1 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.78 (ddt, *J* = 11.4, 6.1, 1.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.76 (dt, *J* = 13.8, 1.9 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 13.8, 11.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 171.2 (2 x CO), 153.7 (C), 136.5 (C), 134.9 (C), 132.1 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (2 x CH), 125.4 (2 x CH), 94.0 (CH), 74.4 (CH), 53.2 (2 x CH<sub>3</sub>), 52.2 (C), 34.0 (CH<sub>2</sub>).

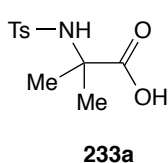
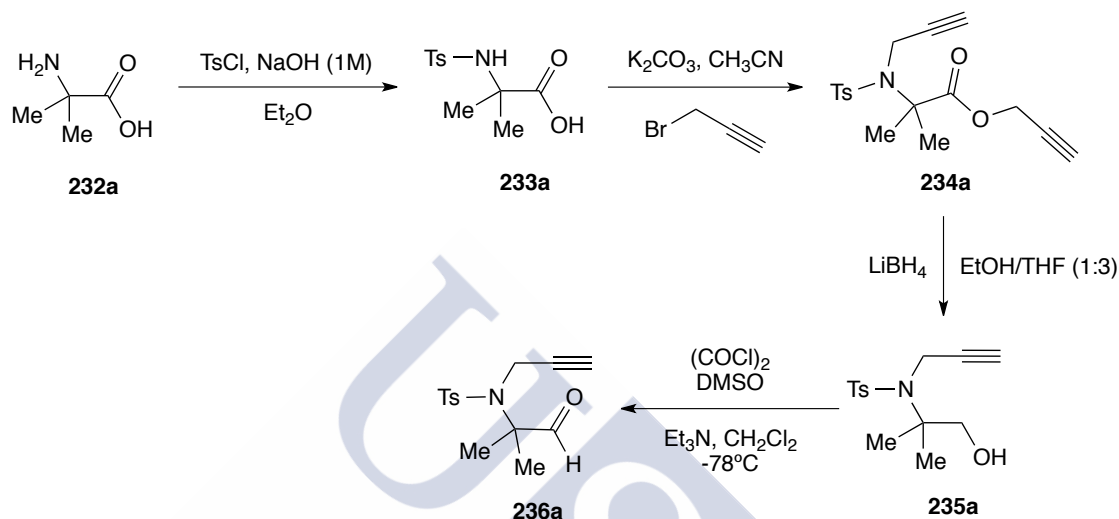
EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 401 (M<sup>+</sup>+Na, 80), 379 (8), 315 (8), 287 (25), 217 (22), 105 (100).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 401.1359 encontrada: 401.1363.

## 4.4.2. Formación de epoxipirrolidinas

### 4.4.2.1. Síntesis de las sustancias de partida

- Síntesis de 4-metil-N-(2-metil-1-oxopropan-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236a**)

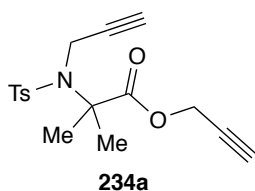


En un matraz de fondo redondo, provisto de una barra magnética, se introdujo el aminoácido **232a** (1.0 g, 9.7 mmol) en una disolución de NaOH (1M) (9.3 mL) a temperatura ambiente. Durante 13 minutos se añadió una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (1.8 g, 9.7 mmol) en Et<sub>2</sub>O (11 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 4h. Una vez finalizada la misma, se filtró, la disolución se enfrió y se trató con HCl (2M) hasta llegar a pH=2, observándose la aparición de un precipitado blanco, el cual se filtró y secó, obteniéndose el ácido 2-metil-2-(4-metilfenilsulfonamido)propanoico (**233a**) (0.680 g, 27%).

pf: 148-150 °C

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.65 (sa, 1H), 5.54 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 179.5 (CO), 143.6 (C), 139.4 (C), 129.7 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 58.8 (C), 25.6 (2 x CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, el aminoácido monoprotegido **233a** (0.5 g, 1.94 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.536 g, 3.89 mmol, 2.0 equiv), CH<sub>3</sub>CN (20 mL) y bromuro propargílico (0.415 mL, 3.89 mmol, 2.0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24h a 70°C. Una vez finalizada la misma se añadió HCl (4N) (5 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL),

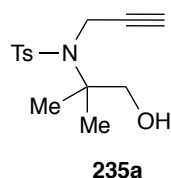
se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 2-metil-2-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)fenilsulfonamido)propanoato de prop-2-in-1-ilo (**234a**) como un sólido blanco (0.420 g, 65%).

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.73 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 173.7 (CO), 143.9 (C), 137.1 (C), 129.6 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 79.8 (C), 77.5 (C), 75.3 (CH), 73.0 (CH), 63.7 (C), 53.2 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (2 x CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa):** 334 (M<sup>+</sup>+1, 52), 250 (100), 209 (65), 177 (21), 154 (32), 96 (35).

**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 334.1113 encontrada: 334.1113.



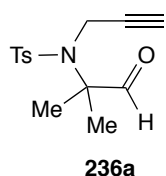
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética, se añadieron, de manera secuencial, el alquiniol derivado **234a** (0.390 g, 1.17 mmol), EtOH (2 mL) y THF (6 mL) a 5°C. A continuación se añadió LiBH<sub>4</sub> (0.012 g, 0.585 mmol, 0.5 equiv), el cual se añadió de manera continuada cada 20 minutos, siguiendo la reacción por ccf. Una vez finalizada la misma, se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo la *N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**235a**) como un sólido blanco (0.298 g, 90%).

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 143.5 (C), 139.7 (C), 129.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 81.5 (C), 72.7 (CH), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (C), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (2 x CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 304 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 288 (6), 265 (2), 232 (7), 210 (7), 141 (11), 119 (34), 105 (34), 91 (39).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]: 304.0978 encontrada: 304.0985.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, el *aza*-alquiniol **235a** (0.274, 0.971 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), PCC (0.622 g, 2.91 mmol, 3.0 equiv) y celita (0.923 g), dejando agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Una vez finalizada la misma, se filtró sobre celita y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en



columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la 4-metil-*N*-(2-metil-1-oxopropan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236a**) como un sólido blanco (0.199 g, 73%).

pf: 114-116 °C

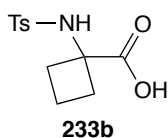
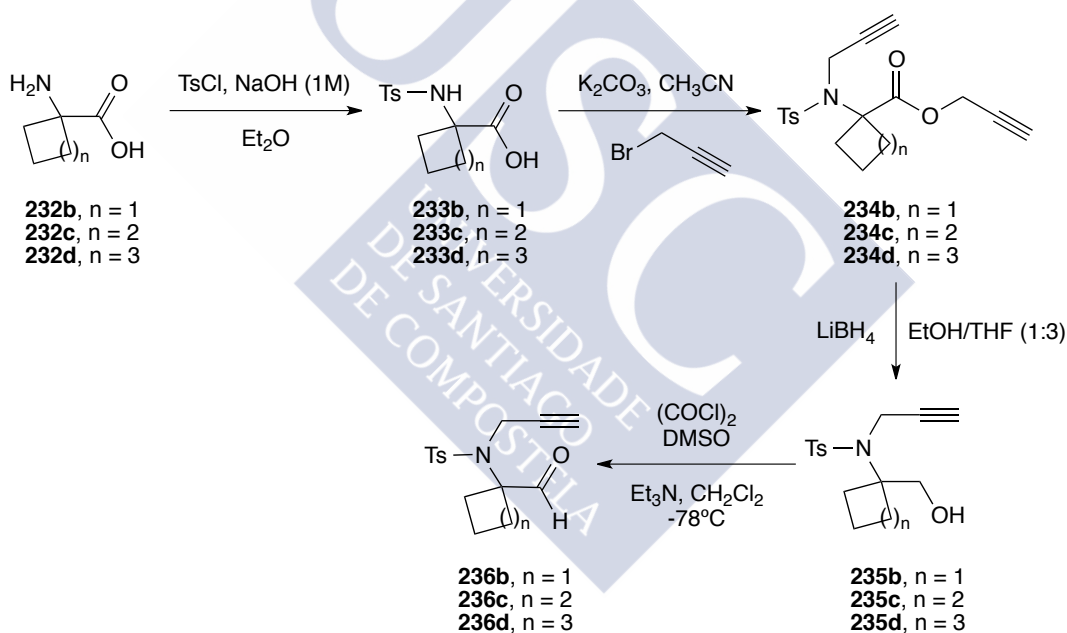
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.64 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 198.4 (CHO), 144.2 (C), 136.9 (C), 129.8 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 79.4 (C), 73.5 (CH), 67.3 (C), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 302 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 288 (30), 210 (4), 155 (15), 139 (13), 119 (35), 108 (34).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]: 302.0821 encontrada: 302.0821.

- Síntesis de *N*-(1-formilciclobutil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236b**), *N*-(1-formilciclopentil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236c**) y *N*-(1-formilciclohexil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236d**)



En un matraz de fondo redondo, provisto de una barra magnética, se introdujo el aminoácido **232b** (2.0 g, 17.39 mmol) en una disolución de NaOH (1M) (17.0 mL) a temperatura ambiente. Durante 13 minutos se añadió una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonylo (3.3 g, 17.39 mmol) en Et<sub>2</sub>O (20 mL) y la mezcla se agitó durante 4h. Una vez finalizada la reacción, se filtró, la disolución se enfrió y se trató con HCl (2M) hasta llegar a pH=2, observándose la aparición de un precipitado blanco, el cual se filtró y secó, obteniendo el ácido 1-(4-metilfenilsulfonamido)ciclobutanocarboxílico (**233b**) (1.6 g, 34%).

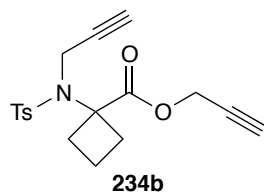
pf: 162-164 °C

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.44 (sa, 1H), 2.54-2.33 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.06-1.84 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 174.3 (CO), 143.6 (C), 141.1 (C), 130.1 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 60.4 (C), 31.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 15.8 (CH<sub>2</sub>).

EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa): 270 (M<sup>+</sup>+1, 7), 223 (100), 177 (52), 154 (51), 139 (38), 91 (54), 70 (90).

EMAR (IQ) calculada para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 270.0800 encontrada: 270.0804.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, el aminoácido monoprottegido **233b** (1.5 g, 5.57 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.53 g, 11.15 mmol, 2.0 equiv), CH<sub>3</sub>CN (30 mL) y bromuro propargílico (1.11 mL, 11.15 mmol, 2.0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24h a 70°C. Una vez finalizada la misma se añadió HCl (4N) (5 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 1-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)fenilsulfonamido)ciclobutanocarboxilato de prop-2-in-1-il (**234b**) como un sólido blanco (1.1 g, 52%).

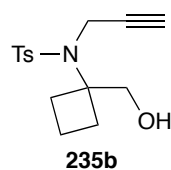
pf: 79-80 °C

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.84-7.78 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.61 (ct, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.48 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.06 (dtt, *J* = 11.3, 9.8, 8.6 Hz, 1H), 1.81 (dtt, *J* = 11.3, 10.0, 3.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 172.8 (CO), 143.6 (C), 138.7 (C), 129.5 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 80.5 (C), 77.3 (C), 75.3 (CH), 72.8 (CH), 64.8 (C), 52.9 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>2</sub>).

EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa): 346 (M<sup>+</sup>+1, 32), 317 (44), 262 (100), 190 (48), 155 (50), 137 (66), 91 (62).

EMAR (IQ) calculada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 346.1113 encontrada: 346.1114.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, el alquínil derivado **234b** (0.900 g, 2.60 mmol), EtOH (8 mL) y THF (24 mL) a 5°C. A continuación se añadió LiBH<sub>4</sub> (0.027 g, 1.30 mmol, 0.5 equiv), el cual se añadió de manera continuada cada 20 minutos, siguiendo la reacción por ccf. Una vez finalizada la misma, se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se

evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo la *N*-(1-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**235b**) como un sólido blanco (0.510 g, 67%).

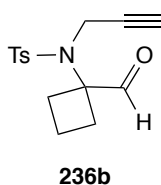
pf: 71-72 °C

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.47-2.36 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.09 (ddt, *J* = 10.2, 7.7, 2.8 Hz, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 143.6 (C), 139.0 (C), 129.6 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 80.7 (C), 72.6 (CH), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 65.0 (C), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>2</sub>).

EM (IQ), *m/z* (% intensidad relativa): 294 (M<sup>+</sup>+1, 81), 276 (35), 262 (100), 224 (13), 210 (62), 138 (21), 100 (16).

EMAR (IQ) calculada para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 294.1164 encontrada: 294.1165.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética, se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) y cloruro de oxalilo (0.141 mL, 1.63 mmol, 1.2 equiv) a -78°C. A continuación se añadió DMSO (0.268 mL, 3.12 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el azaalquinoil **235b** (0.400 g, 1.36 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió Et<sub>3</sub>N (0.940 mL, 6.80 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la *N*-(1-formilciclobutil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236b**) como un sólido blanco (0.359 g, 90%).

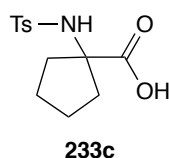
pf: 70-72.0°C

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.79 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 4H), 2.25 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 199.1 (CHO), 144.0 (C), 138.1 (C), 129.8 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 78.9 (C), 74.0 (CH), 68.4 (C), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>2</sub>).

EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 292 (M<sup>+</sup>+1, 81), 173 (10), 151 (68), 136 (90), 120 (100), 97 (14).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 292.1002 encontrada: 292.1002.



En un matraz de fondo redondo, provisto de una barra magnética, se introdujo el aminoácido **232c** (1.5 g, 11.62 mmol) en una disolución de NaOH (1M) (11.05 mL) a temperatura ambiente. Durante 13 minutos se añadió una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (2.21 g, 11.62 mmol) en Et<sub>2</sub>O (14 mL) y la mezcla se agitó durante 4h. Una vez finalizada la reacción, se filtró, la disolución se enfrió y se trató con HCl (2M) hasta llegar a pH=2, observándose la aparición de un precipitado blanco, el cual se filtró y secó, obteniendo el ácido 1-(4-metilfenilsulfonamido)ciclopentanocarboxílico (**233c**) (1.1 g, 33%).

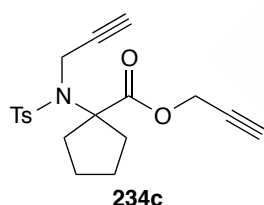
pf: 203-205 °C

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.70 (sa, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.69-1.49 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 175.2 (CO), 143.4 (C), 141.7 (C), 130.1 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 69.0 (C), 37.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 24.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 306 (M<sup>+</sup>+Na, 47), 284 (9), 238 (100), 155 (24), 119 (27), 84 (12).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>4</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]: 306.0770 encontrada: 306.0774.

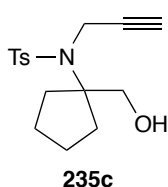


En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, el aminoácido monoprotegido **233c** (0.219 g, 0.77 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.212 g, 1.54 mmol, 2.0 equiv), CH<sub>3</sub>CN (15 mL) y bromuro propargílico (0.154 mL, 1.54 mmol, 2.0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24h a 70°C. Una vez finalizada la misma se añadió HCl (4N) (5 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 1-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)fenilsulfonamido)ciclopentanocarboxilato de prop-2-in-1-ilo (**234c**) como un sólido blanco (0.205 g, 74%).

pf: 75-76 °C

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 173.4 (CO), 143.5 (C), 138.8 (C), 129.5 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 80.6 (C), 77.5 (C), 75.2 (CH), 73.4 (C), 72.8 (CH), 52.9 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (2 x CH<sub>2</sub>), 23.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

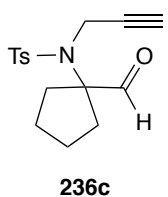


En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética, se añadieron de manera secuencial el alquínil derivado **234c** (0.205 g, 0.571 mmol), EtOH (3 mL) y THF (9 mL) a 5°C. A continuación se añadió LiBH<sub>4</sub> (0.006 g, 0.285 mmol, 0.5 equiv), el cual se añadió de manera continuada cada 20 minutos, siguiendo la reacción por ccf. Una vez finalizada la misma, se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo la *N*-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**235c**) como un sólido blanco (0.170 g, 97%).

pf: 80-81 °C

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.69-1.47 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 143.4 (C), 139.6 (C), 129.6 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 81.5 (C), 74.2 (C), 72.5 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (2 x CH<sub>2</sub>), 23.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética, se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) y cloruro de oxalilo (0.104 mL, 1.21 mmol, 1.2 equiv) a -78°C. A continuación se añadió DMSO (0.163 mL, 2.30 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el azaalquínol **235c** (0.310 g, 1.00 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió Et<sub>3</sub>N (0.692 mL, 5.00 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la *N*-(1-formilciclopentil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236c**) como un sólido blanco (0.198 g, 65%).

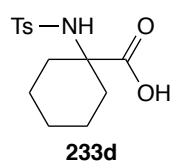
pf: 76-77 °C

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.67 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 198.0 (CHO), 144.1 (C), 137.6 (C), 129.7 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 79.3 (C), 77.0 (C), 73.6 (CH), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 23.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 328 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 306 (7), 150 (36), 134 (82), 119 (92), 104 (95).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{16}H_{19}NNaO_3S [M^+ + Na]$ : 328.0978 encontrada: 328.0982.

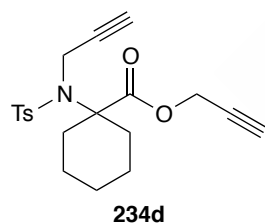


En un matraz de fondo redondo, provisto de una barra magnética, se introdujo el aminoácido **232d** (2.0 g, 13.98 mmol) en una disolución de NaOH (1M) (13.3 mL) a temperatura ambiente. Durante 13 minutos se añadió una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (2.6 g, 13.98 mmol) en Et<sub>2</sub>O (16 mL) y la mezcla se agitó durante 4h. Una vez finalizada la reacción, se filtró, la disolución se enfrió y se trató con HCl (2M) hasta llegar a pH=2, observándose la aparición de un precipitado blanco, el cual se filtró y secó, obteniéndose el ácido 1-(4-metilfenilsulfonamido)ciclohexanocarboxílico (**233d**) (1.35 g, 32%).

pf: 231-233 °C

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ (ppm):** 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.53 (sa, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (dt, *J* = 14.1, 4.4 Hz, 2H), 1.83 (dt, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 1.44-1.34 (m, 5H), 1.26 (td, *J* = 11.9, 10.9, 5.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>), δ (ppm):** 175.3 (CO), 143.4 (C), 141.6 (C), 130.0 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 61.9 (C), 33.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, el aminoácido monoprotegido **233d** (1.1 g, 3.70 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.02 g, 7.40 mmol, 2.0 equiv), CH<sub>3</sub>CN (30 mL) y bromuro propargílico (0.790 mL, 7.40 mmol, 2.0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24h a 70°C. Una vez finalizada la misma se añadió HCl (4N) (5 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose el producto monoalquilado en el ácido carboxílico, el cual se sometió otra vez a las mismas condiciones. Una vez finalizada la reacción se añadió HCl (4N) (5 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (3:7) obteniendo el 1-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)fenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de prop-2-in-1-ilo (**234d**) como un sólido blanco (0.980 g, 71%).

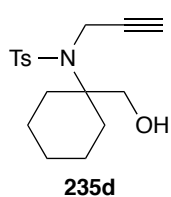
pf: 106-108 °C

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.91-7.81 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.26 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 5H), 1.31-1.13 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 172.4 (CO), 143.6 (C), 138.3 (C), 129.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 80.4 (C), 77.7 (C), 75.1 (CH), 72.8 (CH), 67.3 (C), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ)**, *m/z* (% intensidad relativa): 374 ( $M^+ + 1$ , 49), 290 (100), 248 (86), 209 (99), 165 (89), 154 (76), 134 (67), 108 (91).

**EMAR (IQ)** calculada para  $C_{20}H_{24}NO_4S$  [ $M^+ + 1$ ]: 374.1426 encontrada: 374.1424.



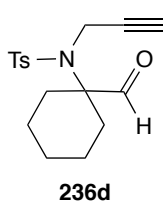
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, el alquínil derivado **234d** (0.920 g, 2.46 mmol), EtOH (8 mL) y THF (24 mL) a 5°C. A continuación se añadió  $LiBH_4$  (0.026 g, 1.23 mmol, 0.5 equiv), el cual se añadió de manera continuada cada 20 minutos, siguiendo la reacción por ccf. Una vez finalizada la misma, se añadió  $H_2O$  (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con  $H_2O$  (10 mL), una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo la *N*-(1-(hidroximetil)ciclohexil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzenosulfonamida (**235d**) como un aceite incoloro (0.683 g, 86%).

**$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 7.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.31 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 3H), 1.41-1.27 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 1H).

**$^{13}C$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 143.3 (C), 140.1 (C), 129.6 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 81.8 (C), 72.5 (CH), 67.9 (C), 64.3 ( $CH_2$ ), 34.8 ( $CH_2$ ), 32.2 (2 x  $CH_2$ ), 25.0 ( $CH_2$ ), 22.9 (2 x  $CH_2$ ), 21.6 ( $CH_3$ ).

**EM (ESI)**, *m/z* (% intensidad relativa): 344 ( $M^+ + Na$ , 100), 232 (26), 210 (61), 155 (37), 119 (60), 91 (23).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{17}H_{23}NNaO_3S$  [ $M^+ + Na$ ]: 344.1291 encontrada: 344.1296.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron,  $CH_2Cl_2$  (15 mL) y cloruro de oxalilo (0.193 mL, 2.24 mmol, 1.2 equiv) a -78°C. A continuación se añadió DMSO (0.305 mL, 4.30 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el azaalquínol **235d** (0.600 g, 1.87 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió  $Et_3N$  (1.29 mL, 9.35 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la misma, se añadió una disolución saturada de  $NH_4Cl$  (10 mL), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $NH_4Cl$  (10 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la *N*-(1-formilciclohexil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benzenosulfonamida (**236d**) como un sólido blanco (0.344 g, 57%).

pf: 112-113 °C

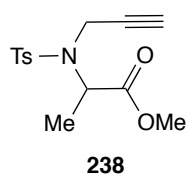
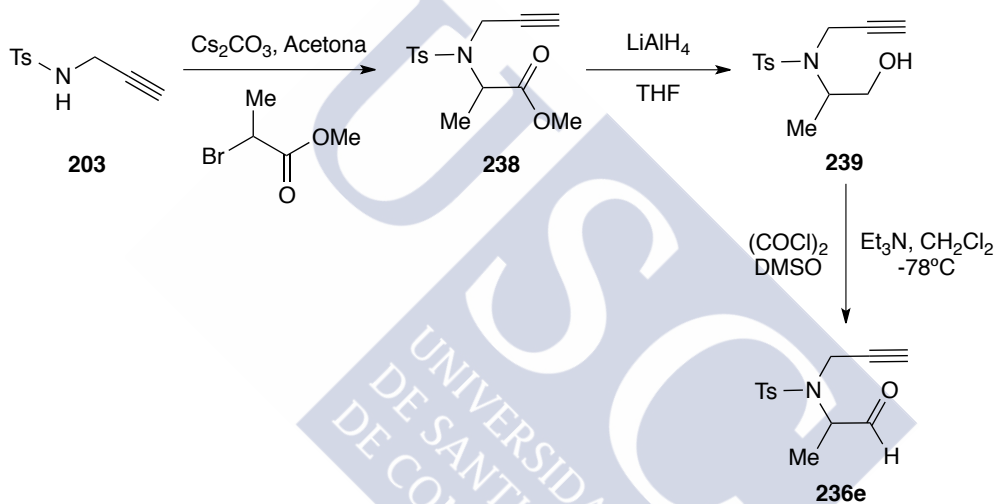
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.71 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.95 (ddd, *J* = 14.0, 10.4, 4.6 Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 5H), 1.28-1.15 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 199.8 (CHO), 143.9 (C), 137.8 (C), 129.7 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 80.0 (C), 73.4 (CH), 69.5 (C), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (2 x CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (2 x CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>).

EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 342 (M<sup>+</sup>+Na, 71), 302 (14), 210 (39), 155 (100), 119 (94), 91 (7).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]: 342.1134 encontrada: 342.1138.

- Síntesis de 4-metil-*N*-(1-oxopropan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236e**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, la tosilamida derivada **203** (1.0 g, 4.78 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.86 g, 5.73 mmol, 1.2 equiv), acetona (20 mL) y 2-bromopropanoato de metilo (1.07 mL, 9.56 mmol, 2.0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 12h a reflujo. Una vez finalizada la misma se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo el 2-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)fenilsulfonamido)propanoato de metilo (**238**) como un sólido blanco (1.17 g, 83%).

pf: 68-70 °C

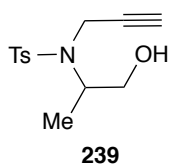
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.64 (c, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 18.7, 2.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 18.7, 2.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).



**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 171.8 (CO), 143.7 (C), 137.0 (C), 129.5 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 79.4 (C), 72.7 (CH), 54.9 (CH), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), m/z (% intensidad relativa):** 318 (M<sup>+</sup>+Na, 72), 236 (21), 155 (80), 119 (100).

**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>4</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]: 318.0770 encontrada: 318.0765.



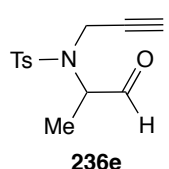
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de LiAlH<sub>4</sub> (0.102 g, 2.71 mmol, 0.8 equiv) en THF (20 mL) a 0°C. A continuación se añadió una disolución en THF (2 mL) del aza-alquiniéster **238** (1.0 g, 3.38 mmol) lentamente, dejando agitar la mezcla de reacción a 0°C. Una vez finalizada la misma se añadió una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (3:7) obteniendo la *N*-(1-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**239**) como un aceite amarillento (0.845 g, 93%).

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.24 (dd, *J* = 18.7, 2.4 Hz, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 18.7, 2.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.99 (bs, 1H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 143.7 (C), 137.5 (C), 129.6 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 80.0 (C), 72.7 (CH), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), m/z (% intensidad relativa):** 290 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 268 (7), 210 (13), 155 (24), 119 (60).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]: 290.0821 encontrada: 290.0821.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética, se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) y cloruro de oxalilo (0.239 mL, 2.77 mmol, 1.2 equiv) a -78°C. A continuación, se añadió DMSO (0.376 mL, 5.31 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el aza-alquiniol **240** (0.617 g, 2.31 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió Et<sub>3</sub>N (1.6 mL, 11.55 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la misma se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la 4-metil-*N*-(1-oxopropan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236e**) como un sólido naranja (0.468 g, 76%).

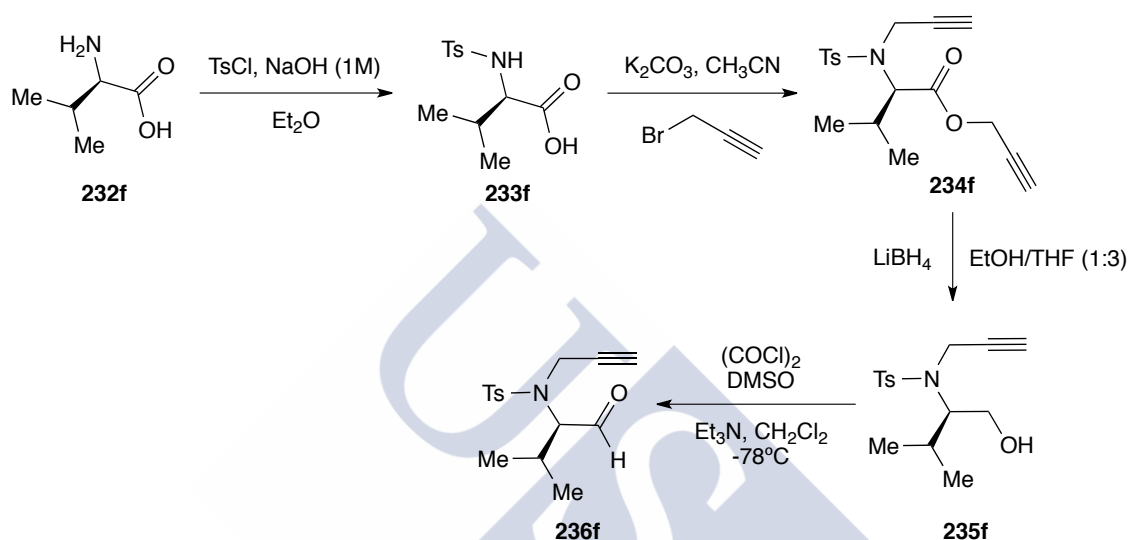
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.71 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 18.0, 2.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 18.0, 2.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 200.0 (CHO), 144.2 (C), 136.4 (C), 129.9 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 77.6 (C), 74.7 (CH), 61.3 (CH), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), m/z (% intensidad relativa):** 266 (M<sup>+</sup>+1, 44), 155 (55), 119 (100).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 266.0845 encontrada: 266.0835.

- Síntesis de 4-metil-*N*-(*R*)-(3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236f**)



En un matraz de fondo redondo, provisto de una barra magnética, se introdujo el aminoácido **232f** (1.0 g, 8.5 mmol) en una disolución de  $\text{NaOH}$  (1M) (8.5 mL) a temperatura ambiente. Durante 13 minutos se le añadió una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (1.62 g, 8.5 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y la mezcla se agitó durante 4h. Una vez finalizada la reacción, se filtró, la disolución se enfrió y se trató con  $\text{HCl}$  (2M) hasta llegar a  $\text{pH}=2$ , observándose la aparición de un precipitado blanco, el cual se filtró y secó, obteniéndose el ácido (*R*)-3-metil-2-(4-metilfenilsulfonamido)butanoico (**233f**), (0.680 g, 29%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -8.6^\circ$  (c 0.901,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

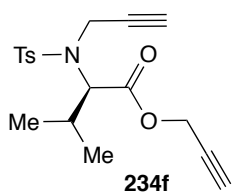
pf: 149-150 °C

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 5.13 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.78 (ddd,  $J = 9.8, 4.6, 1.1$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 1H), 0.95 (dd,  $J = 7.0, 1.1$  Hz, 3H), 0.86 (dd,  $J = 7.0, 1.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 175.8 (CO), 144.0 (C), 136.7 (C), 129.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 60.6 (CH), 31.5 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), m/z (% intensidad relativa):** 272 (M<sup>+</sup>+Na, 19), 225 (100), 154 (30), 138 (23), 91 (28), 72 (86).

**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 272.0957 encontrada: 272.0955.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, el aminoácido monoprotegido **233f** (0.650 g, 2.39 mmol),  $K_2CO_3$  (0.659 g, 4.78 mmol, 2.0 equiv),  $CH_3CN$  (25 mL) y bromuro propargílico (0.509 mL, 4.78 mmol, 2.0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24h a 70°C. Una vez finalizada la misma se añadió HCl (4N) (5 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con  $H_2O$  (10 mL), una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo el (*R*)-3-metil-2-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)fenilsulfonamido)butanoato de prop-2-in-1-ilo (**234f**) como un aceite claro (0.690 g, 83%).

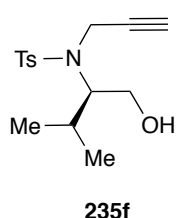
$[\alpha]_D^{21} = 39.9^\circ$  (c 0.790,  $CH_2Cl_2$ )

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.53 (dd,  $J = 15.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 2H), 2.44 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.16 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

$^{13}C$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 169.7 (CO), 143.6 (C), 136.5 (C), 129.3 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 79.1 (C), 76.7 (C), 75.3 (CH), 72.1 (CH), 64.8 (CH), 52.0 ( $CH_2$ ), 33.6 ( $CH_2$ ), 28.8 (CH), 21.5 ( $CH_3$ ), 19.7 ( $CH_3$ ), 19.1 ( $CH_3$ ).

EM (IQ),  $m/z$  (% intensidad relativa): 348 ( $M^+ + 1$ , 25), 264 (100), 192 (41), 154 (24), 110 (27), 91 (23).

EMAR (IQ) calculada para  $C_{18}H_{22}NO_4S$  [ $M^+ + 1$ ]: 348.1270 encontrada: 348.1266.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, el alquínil derivado **234f** (0.647 g, 1.85 mmol), EtOH (5 mL) y THF (15 mL) a 5°C. A continuación se añadió  $LiBH_4$  (0.020 g, 0.92 mmol, 0.5 equiv), el cual se añadió de manera continuada cada 20 minutos, siguiendo la reacción por ccf. Una vez finalizada la misma, se añadió  $H_2O$  (5 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con  $H_2O$  (10 mL), una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo la *N*-(1-hidroxi-(*R*)-3-metilbutan-2-il)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**235f**) como un aceite claro (0.493 g, 89%).

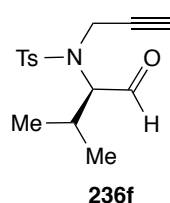
$[\alpha]_D^{21} = -22.4^\circ$  (c 1.590,  $CH_2Cl_2$ )

$^1H$ -RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.34 (dd,  $J = 18.8, 2.5$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 18.8, 2.5$  Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 0.96 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 143.6 (C), 137.8 (C), 129.4 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 79.8 (C), 72.6 (CH), 66.3 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), m/z (% intensidad relativa):** 318 (M<sup>+</sup>+Na, 90), 296 (7), 210 (55), 155 (79), 139 (52), 119 (100).

**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+1]: 296.1315 encontrado: 296.1313.



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, el aza-alquino **235f** (0.450, 1.52 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), PCC (0.976 g, 4.56 mmol, 3.0 equiv) y celita (1.44 g), dejando agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Una vez finalizada la misma, se filtró sobre celita y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando AcOEt/hex (1:4) obteniendo la 4-metil-*N*-((*R*)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236f**) como un sólido amarillento (0.366 g, 82%).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = 2.0° (c 1.021, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**pf:** 55-57 °C

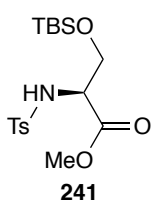
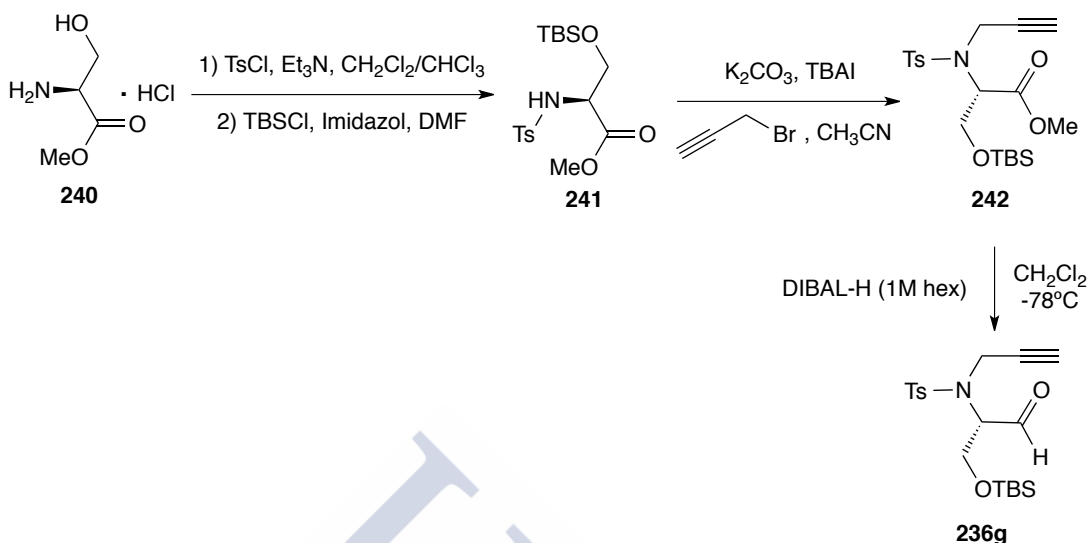
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.62 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.16 (dd, *J* = 18.7, 2.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 18.7, 2.5 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 198.7 (CHO), 144.1 (C), 136.9 (C), 129.8 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 78.7 (C), 73.8 (CH), 71.1 (CH), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>).

**EM (IQ), m/z (% intensidad relativa):** 302 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 210 (5), 155 (17), 108 (54).

**EMAR (IQ)** calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub>S [M<sup>+</sup>+Na]: 302.0821 encontrada: 302.0819.

- Síntesis de *N*-((*S*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxopropan-2-il)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236g**)



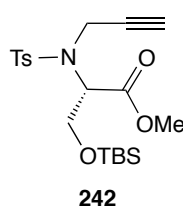
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón, provisto de una barra magnética y recubierto de una camisa de frío se añadieron, de manera secuencial, hidrocloreto de metil éster de L-serina (**240**) (2.0 g, 12.8 mmol), cloruro de *p*-toluensulfonilo (2.4 g, 12.8 mmol, 1.0 equiv) y una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub> (6 mL/6 mL) a 0°C. A continuación se añadió Et<sub>3</sub>N (3.5 mL, 25.6 mmol, 2.0 equiv) mediante adición lenta (55 minutos) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 48h. Una vez pasado este tiempo, se añadieron de manera secuencial, imidazol (1.7 g, 25.6 mmol, 2.0 equiv), cloruro de *tert*-butildimetilsilano (1.9 g, 12.8 mmol, 1.0 equiv) y DMF (1.0 mL) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 20h a 0°C. Una vez finalizada la misma, se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) a -20°C y se agitó vigorosamente unos minutos, se extrajo con hexano (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución de ácido acético (10 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL), una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (3:7) obteniendo el (*S*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-metilfenilsulfonamido)propanoato de metilo (**241**) como un sólido blanco (1.3 g, 26%).

$[\alpha]_D^{22} = 7.0^\circ$  (c 1.052, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

pf: 54-55 °C

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 5.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 9.3, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 170.2 (CO), 143.7 (C), 137.3 (C), 129.7 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 57.7 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (3 x CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C), -5.4 (CH<sub>3</sub>), -5.5 (CH<sub>3</sub>).



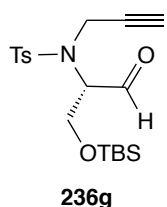
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, de manera secuencial, el bromuro propargílico (0.214 mL, 1.93 mmol, 1.5 equiv), CH<sub>3</sub>CN (15 mL), la tosilamida **241** (0.5 g, 1.29 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.569 g, 4.13 mmol, 3.2 equiv) e yoduro de tetrabutilamonio (0.092, 0.25 mmol, 0.2 equiv.), agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4h. Una vez finalizada la misma, se filtró sobre celita y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo el (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)fenilsulfonamido)propanoato de metilo (**242**) como un sólido blanco (0.515 g, 93%).

$[\alpha]_D^{22} = -9.5^\circ$  (c 1.222, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

pf: 44-46 °C

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 4.64 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.30 (ta, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 169.7 (CO), 143.7 (C), 136.9 (C), 129.5 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 80.3 (C), 71.7 (CH), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (3 x CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C), -5.5 (CH<sub>3</sub>), -5.7 (CH<sub>3</sub>).



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de la alquinilamida **242** (0.200 g, 0.470 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió lentamente DIBAL-H (1M Hex.) (0.517 mL, 0.517 mmol, 1.1 equiv) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1h. Una vez finalizada la misma, se añadió una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio y la mezcla se dejó en agitación durante 3h a temperatura ambiente, se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:4) obteniendo la *N*-((S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxopropan-2-il)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236g**) como un aceite incoloro (0.092 g, 49%).

$[\alpha]_D^{23} = -6.8^\circ$  (c 1.240, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

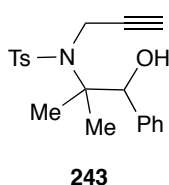
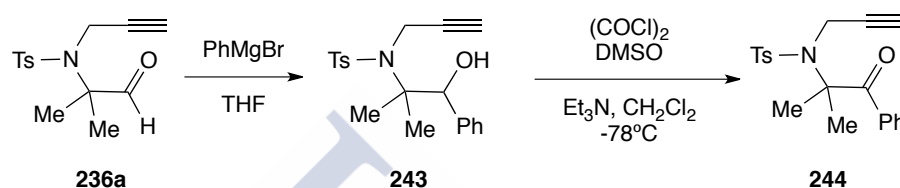
**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm):** 9.70 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 4.36 (dd, *J* = 6.8, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$  (ppm):** 199.3 (CHO), 144.7 (C), 137.3 (C), 130.3 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 79.4 (C), 74.1 (CH), 67.7 (CH), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 (C), -5.4 ( $\text{CH}_3$ ), -5.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 396 ( $\text{M}^+ + 1$ , 40), 366 (19), 264 (100), 234 (27), 211 (31), 155 (60).

**EMAR (ESI)** calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{SSi}$  [ $\text{M}^+ + 1$ ]: 396.1659 encontrada: 396.1665.

- Síntesis de *N*-(1-fenilpropan-2-il-2-metil-1-oxo)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**244**)



En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se añadieron, el aza-alquinal **236a** (0.5 g, 1.79 mmol) y THF (20 mL) a 5°C. A continuación se añadió bromuro de fenil magnesio (3M  $\text{Et}_2\text{O}$ ) (0.597 mL, 1.79 mmol, 1.0 equiv) durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez finalizada la misma, se añadió una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{AcOEt}$  (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo la *N*-(1-fenilpropan-2-il-1-hidroxi-2-metil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**243**) como un sólido blanco (0.510 g, 79%).

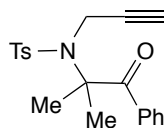
**pf:** 126-127 °C

**$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 7.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 5H), 5.21 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 19.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 19.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.03 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 143.3 (C), 140.4 (C), 140.3 (C), 129.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.4 (2 x CH), 82.0 (C), 78.9 (CH), 72.6 (CH), 66.9 (C), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa):** 380 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 70), 340 (4), 281 (3), 232 (7), 210 (100), 149 (55), 91 (86).

**EMAR (ESI)** calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3\text{S}$  [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]: 380.1291 encontrada: 380.1283.



244

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética, se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y cloruro de oxalilo (0.113 mL, 1.31 mmol, 1.2 equiv) a  $-78^\circ\text{C}$ . A continuación se añadió DMSO (0.177 mL, 2.50 mmol, 2.3 equiv) lentamente. La mezcla se dejó agitando 5 minutos, se añadió el azaalquino **243** (0.390 g, 1.09 mmol), se dejó la agitación otros 5 minutos y se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.754 mL, 5.45 mmol, 5.0 equiv) lentamente, agitando la mezcla de reacción otros 15 minutos a la misma temperatura antes de dejar alcanzar la temperatura ambiente. Una vez finalizada la misma se añadió una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:4) obteniendo la *N*-(1-fenilpropan-2-il-2-metil-1-oxo)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benceno-sulfonamida (**244**) como un sólido amarillo (0.297 g, 76%).

pf: 108-109 °C

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.09-8.05 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.22 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.76 (s, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 199.6(CO), 144.0(C), 136.6 (C), 135.7(C), 132.0 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 79.4 (C), 73.6 (CH), 68.7 (C), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ).

EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa): 378 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 356 (3), 184 (3), 147 (24), 129 (14).

EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}^+ + 1$ ]: 356.1315 encontrada: 356.1324.

#### 4.4.2.2. Alcance y extensión de la reacción

##### 4.4.2.2.1. Procedimientos generales de ciclación

###### Condiciones de ciclación A:

En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del aza-alquinal o aza-alquinona correspondiente (0.15M) en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se añadieron sucesivamente  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (1.5 equiv) y el complejo  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (8 mol%). La mezcla de reacción se agitó hasta la desaparición de la sustancia de partida. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  indicada.

###### Condiciones de ciclación B:

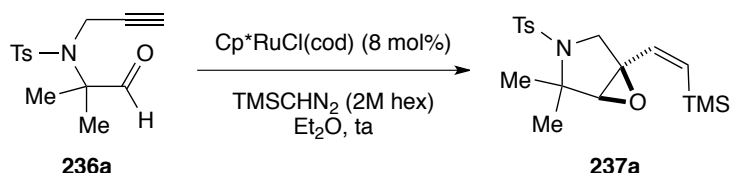
En un matraz de fondo redondo seco, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución del aza-alquinal o aza-alquinona correspondiente (0.15M) en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se añadieron sucesivamente  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (1.8 equiv) y el complejo  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (8 mol%). La mezcla de reacción se agitó hasta la desaparición de la sustancia de partida. Tras la



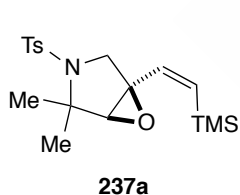
evaporación del disolvente a presión reducida el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice con la mezcla AcOEt/hex indicada.

#### 4.4.2.2.2. Ciclación de 5-aza-alquinales y 5-aza-alquinonas

- Ciclación de 4-metil-*N*-(2-metil-1-oxopropan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**237a**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el aza-alquinal **236a** (0.060 g, 0.215 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.4 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.161 mL, 0.322 mmol, 1.5 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0065 g, 0.0172 mmol, 0.08 equiv). Transcurridos 20 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **237a** como un sólido blanco (0.076 g, 96%).



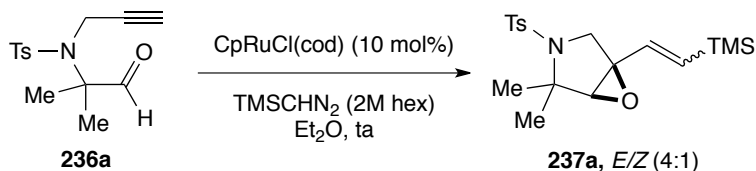
pf: 90-91 °C

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.72-7.67 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.10 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 142.9 (C), 139.0 (C), 136.9 (CH), 136.3 (CH), 129.5 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 71.2 (CH), 64.2 (C), 64.1 (C), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 0.6 (3 x CH<sub>3</sub>).

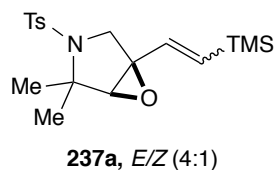
EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 388 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 366 (87), 348 (3).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M<sup>+</sup>+1]: 366.1554 encontrada: 366.1550.



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** con ligeras modificaciones, empleando el aza-alquinal **236a** (0.060 g, 0.215 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.4 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.161 mL, 0.322 mmol, 1.5 equiv), CpRuCl(cod) (0.0066 g, 0.0215 mmol, 0.1 equiv). Transcurridos 30 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre

gel de sílice usando una mezcla AcOEt/ Hex (1:9) obteniendo **237a** como un sólido blanco y como mezcla de isómeros *E/Z* (4:1) (0.076 g, 96%).



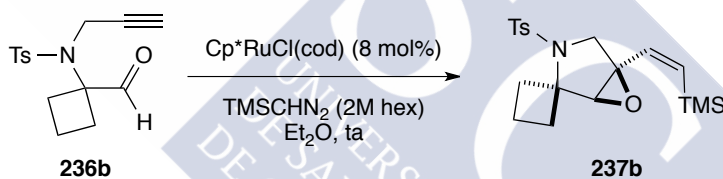
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (isómero *E*), δ (ppm):** 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.07 (s, 9H). **(Isómero *Z*), δ (ppm):** 7.72-7.67 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.10 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (isómero *E*), δ (ppm):** 143.0 (C), 138.9 (C), 137.7 (CH), 136.3 (CH), 129.6 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 71.5 (CH), 64.4 (C), 63.6 (C), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (3 x CH<sub>3</sub>). **(Isómero *Z*), δ (ppm):** 142.9 (C), 139.0 (C), 136.9 (CH), 136.3 (CH), 129.5 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 71.2 (CH), 64.2 (C), 64.1 (C), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 0.6 (3 x CH<sub>3</sub>).

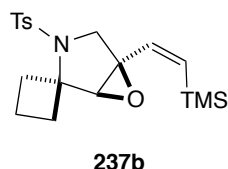
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 388 (M<sup>+</sup>+Na, 56), 366 (45), 328 (25), 155 (100), 119 (56).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M<sup>+</sup>+1]:** 366.1554 encontrada: 366.1550.

- Ciclación de *N*-(1-formilciclobutil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236b**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el aza-alquinal **236b** (0.080 g, 0.274 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.8 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.206 mL, 0.412 mmol, 1.5 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.008.3 g, 0.0219 mmol, 0.08 equiv). Transcurridos 20 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **237b** como un sólido blanco (0.098 g, 95%).



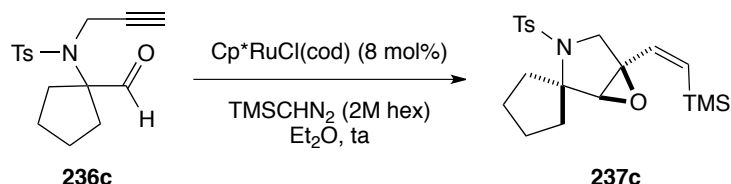
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.84 (dtt, *J* = 11.3, 10.2, 2.6 Hz, 1H), 1.67 (dtt, *J* = 11.3, 10.2, 8.4 Hz, 1H), 0.10 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 143.0 (C), 138.6 (C), 136.9 (CH), 136.4 (CH), 129.6 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 69.4 (CH), 65.4 (C), 65.2 (C), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>2</sub>), 0.5 (3 x CH<sub>3</sub>).

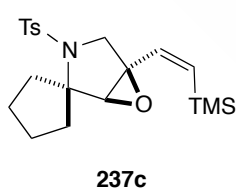
**EM (ESI)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 378 ( $M^+ + 1$ , 38), 360 (7), 288 (8), 244 (8), 223 (69), 155 (100), 119 (46).

**EMAR (ESI)** calculada para  $C_{19}H_{28}NO_3SSi$  [ $M^+ + 1$ ]: 378.1554 encontrada: 378.1554.

- Ciclación de *N*-(1-formilciclopentil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236c**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el aza-alquinal **236c** (0.065 g, 0.213 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.4 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.159 mL, 0.319 mmol, 1.5 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl(cod)}$  (0.0064 g, 0.0170 mmol, 0.08 equiv). Transcurridos 20 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt/hex}$  (1:9) obteniendo **237c** como un sólido blanco (0.074 g, 89%).



pf: 91-92 °C

**$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.44 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 2H), 0.11 (s,

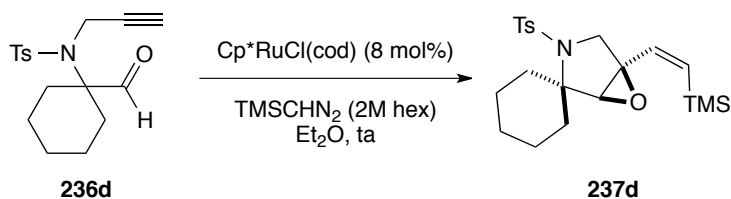
9H).

**$^{13}\text{C-RMN}$ , DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 142.9 (C), 139.0 (C), 137.1 (CH), 136.2 (CH), 129.6 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 73.5 (C), 70.0 (CH), 65.3 (C), 52.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 0.6 (3 x  $\text{CH}_3$ ).

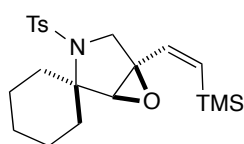
**EM (IQ)**,  $m/z$  (% intensidad relativa): 392 ( $M^+ + 1$ , 100), 376 (39), 296 (38), 264 (44), 238 (87), 155 (26), 139 (31).

**EMAR (IQ)** calculada para  $C_{20}H_{30}NO_3SSi$  [ $M^+ + 1$ ]: 392.1716 encontrada: 392.1715.

- Ciclación de *N*-(1-formilciclohexil)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236d**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el aza-alquinal **236d** (0.080 g, 0.250 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.6 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.188 mL, 0.376 mmol, 1.5 equiv), Cp\**Ru*Cl(cod) (0.0075 g, 0.0200 mmol, 0.08 equiv). Transcurridos 20 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) obteniendo **237d** como un sólido blanco (0.093 g, 92%).



**237d**

pf: 128-130 °C

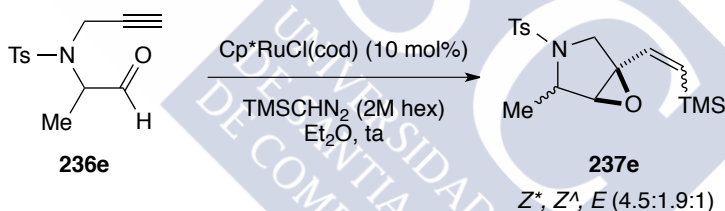
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 5H), 1.45-1.22 (m, 3H), 0.11 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 142.8 (C), 139.7 (C), 137.3 (CH), 136.2 (CH), 129.5 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 68.3 (C), 67.1 (CH), 64.6 (C), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 0.7 (3 x CH<sub>3</sub>).

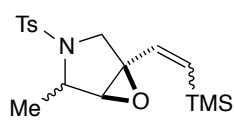
EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa): 406 (M<sup>+</sup>+1, 29), 296 (64), 229 (10), 141 (100), 111 (48).

EMAR (ESI) calculada para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M<sup>+</sup>+1]: 406.1867 encontrada: 406.1861.

- Ciclación de 4-metil-*N*-(1-oxopropan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236e**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **B** empleando el aza-alquinal **236e** (0.070 g, 0.264 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.7 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.237 mL, 0.475 mmol, 1.8 equiv), Cp\**Ru*Cl(cod) (0.010 g, 0.0264 mmol, 0.1 equiv). Transcurrida 1 h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla AcOEt/ Hex (1:9) obteniendo **237e** (mezcla de diastereoisómeros Z\*/Z<sup>A</sup>/E, 4.5:1.9:1) como un aceite incoloro (0.050 g, 54%).



**237e**

Z\*, Z<sup>A</sup>, E (4.5:1.9:1)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (isómero Z\*), δ (ppm): 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.99 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), -0.07 (s, 9H). (Isómero Z<sup>A</sup>), δ (ppm): 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.67 (cd, *J* = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.07 (s, 9H).

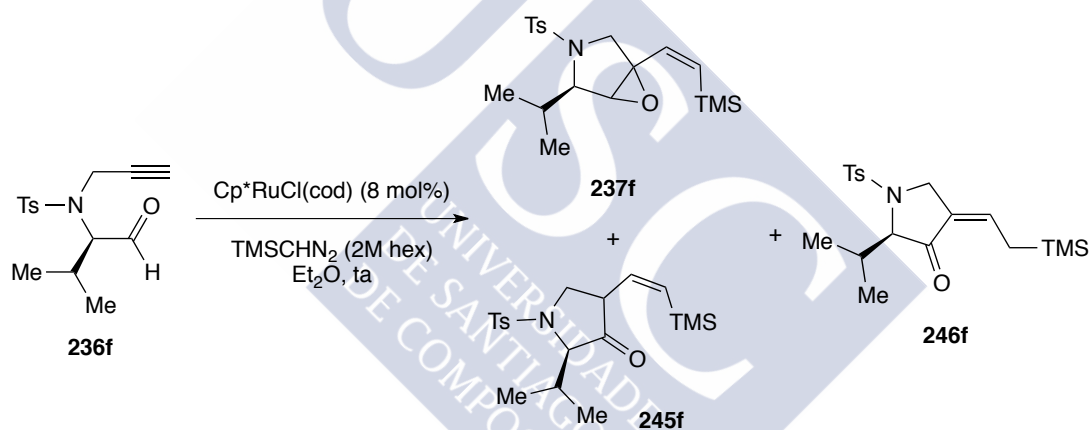
(Isómero **E**),  $\delta$  (ppm): 7.67-7.64 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.06 (d,  $J = 19.2$  Hz, 1H), 5.81 (d,  $J = 19.2$  Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.77 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.05 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (isómero **Z\***),  $\delta$  (ppm): 143.4 (C), 136.2 (CH), 136.1 (CH), 135.5 (C), 129.6 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 66.4 (C), 66.3 (CH), 57.1 (CH), 50.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 0.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ). (Isómero **Z^A**),  $\delta$  (ppm): 143.4 (C), 136.9 (CH), 136.5 (CH), 135.5 (C), 129.8 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 67.6 (CH), 65.0 (C), 56.3 (CH), 53.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 0.5 (3 x  $\text{CH}_3$ ). (Isómero **E**),  $\delta$  (ppm): 143.7 (C), 137.5 (CH), 136.5 (CH), 134.9 (C), 129.6 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 66.8 (CH), 65.8 (C), 57.1 (CH), 48.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), -1.5 (3 x  $\text{CH}_3$ ).

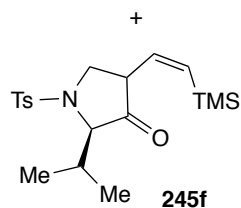
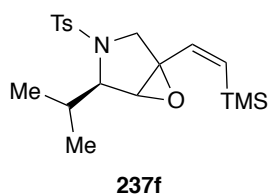
EM (ESI),  $m/z$  (% intensidad relativa): 374 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 352 (23), 294 (4), 262 (3), 196 (16), 155 (28), 119 (22).

EMAR (ESI) calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{SSi}$  [ $\text{M}^+ + 1$ ]: 352.1397 encontrada: 352.1407.

- Ciclación de 4-metil-*N*-(*R*)-(3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236f**)

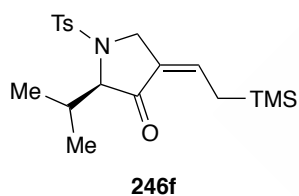


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando el aza-alquinal **236f** (0.079 g, 0.268 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.8 mL),  $\text{TMSCHN}_2$  (2M hex) (0.201 mL, 0.403 mmol, 1.5 equiv),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$  (0.0081 g, 0.0214 mmol, 0.08 equiv). Transcurridos 20 minutos de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla  $\text{AcOEt}/\text{hex}$  (1:9) obteniendo **237f** y **245f** como un sólido amarillento (0.068 g, 67%) y **246f** como un aceite claro (0.014 g, 13%).



**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (237f), δ (ppm):** 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (heptd, *J* = 6.9, 4.6 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), -0.11 (s, 9H). **(245f), δ (ppm):** 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 14.0, 8.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.5, 9.8 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 13.5, 11.1 Hz, 1H), 2.50 (dddd, *J* = 11.1, 9.8, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (heptd, *J* = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), -0.09 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (237f), δ (ppm):** 143.5 (C), 136.1 (CH), 135.9 (CH), 135.2 (C), 129.5 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 66.7 (CH), 66.6 (C), 64.0 (CH), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>). **(245f), δ (ppm):** 212.2 (CO), 144.4 (C), 138.2 (CH), 137.8 (CH), 135.4 (C), 130.5 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 69.2 (CH), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH), 32.3 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 0.0 (3 x CH<sub>3</sub>).

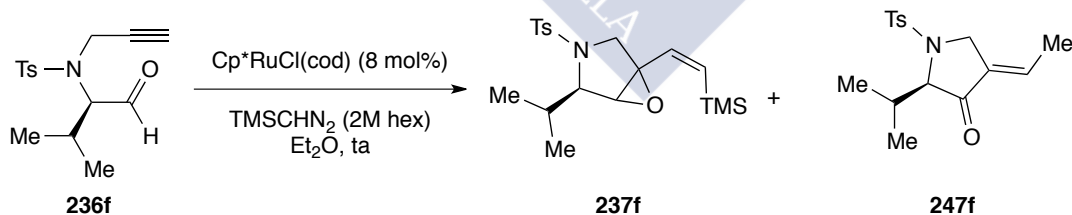


**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.13 (tt, *J* = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 4.30 (dc, *J* = 15.2, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (dc, *J* = 15.2, 1.7 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), -0.11 (s, 9H).

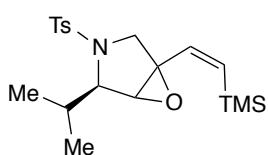
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 201.4 (CO), 143.9 (C), 143.4 (CH), 134.9 (C), 130.0 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 126.1 (C), 71.6 (CH), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (2 x CH<sub>3</sub>), -1.4 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 380 (M<sup>+</sup>+1, 19), 306 (39), 226 (17), 155 (100), 119 (71).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M<sup>+</sup>+1]:** 380.1710 encontrada: 380.1702.



Se siguieron la condiciones generales de ciclación **A** empleando el aza-alquinal **236f** (0.063 g, 0.215 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.4 mL TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.161 mL, 0.322 mmol, 1.5 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0065 g, 0.0172 mmol, 0.08 equiv). Transcurrida 1h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice desactivada usando una mezcla AcOEt/hex (1:9) y unas gotas de Et<sub>3</sub>N, obteniendo **237f** como un sólido blanco (0.030 g, 37%) y **247f** como un aceite marrón (0.013 g, 19%).



**237f**

$[\alpha]_D^{23} = -11.8^\circ$  (c 0.769, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

pf: 85-87 °C

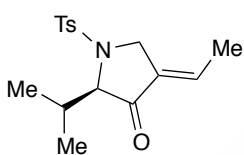
**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm):** 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 13.1, 0.7 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.06 (heptd, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), -0.10 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm):** 144.1 (C), 136.5 (CH), 136.1 (CH), 135.9 (C), 130.0 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 67.1 (CH), 67.0 (C), 64.6 (CH), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 0.5 (3 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 380 (M<sup>+</sup>+1, 19), 306 (39), 226 (17), 155 (100), 119 (71).

**EMAR (ESI) calculada para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Si [M<sup>+</sup>+1]:** 380.1710 encontrada: 380.1702.

$[\alpha]_D^{21} = 10.3^\circ$  (c 1.020, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

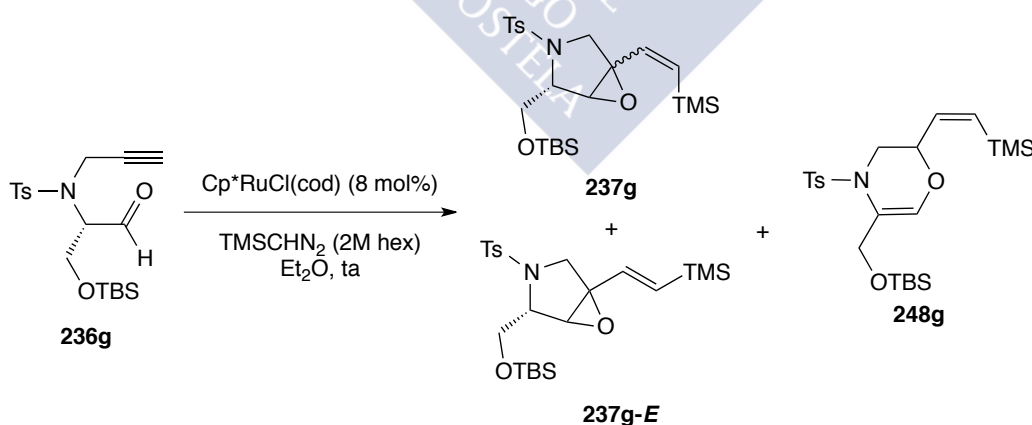


**247f**

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.59-6.51 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.75 (dt, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

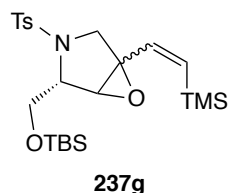
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 199.7 (CO), 144.1 (C), 134.7 (C), 134.3 (CH), 133.1 (C), 130.0 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 70.2 (CH), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>).

- Ciclación de *N*-((*S*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxopropan-2-il)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)bencenosulfonamida (**236g**)



Se siguieron la condiciones generales de ciclación empleando el aza-alquinal **236g** (0.085 g, 0.215 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.4 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.161 mL, 0.322 mmol, 1.5 equiv), Cp<sup>\*</sup>RuCl(cod) (0.0065 g, 0.0172 mmol, 0.08 equiv). Transcurridas 3 h de reacción se observó la total desaparición de la sustancia de partida (ccf y CG-EM), se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando una mezcla

AcOEt/hex (1:9) obteniendo **237g** como un sólido blanco (0.050 g, 48%), **237g-E** (0.007 g, 7%) y **248g** (0.006 g, 5%) como aceites incoloros.

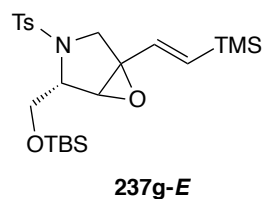


**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (isómero Z\*), δ (ppm):** 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 3H), 3.58 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), -0.07 (s, 9H). **(Isómero Z<sup>^</sup>), δ (ppm):** 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.27 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (isómero Z\*), δ (ppm):** 143.5 (C), 136.2 (CH), 136.0 (CH), 135.3 (C), 129.6 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 66.7 (C), 64.6 (CH), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 62.7 (CH), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (C), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>), -5.32 (CH<sub>3</sub>), -5.38 (CH<sub>3</sub>). **(Isómero Z<sup>^</sup>), δ (ppm):** 144.1 (C), 136.9 (CH), 136.6 (CH), 133.6 (C), 130.0 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 66.0 (C), 65.5 (CH), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 53.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), 0.5 (3 x CH<sub>3</sub>), -5.2 (CH<sub>3</sub>), -5.3 (CH<sub>3</sub>).

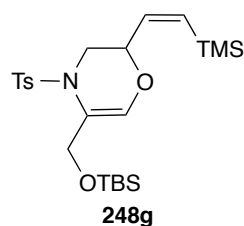
**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 504 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 482 (46), 413 (12), 350 (21).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub>SSi<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+1]: 482.2211 encontrada: 482.2207.



**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.05 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 143.5 (C), 137.8 (CH), 136.6 (CH), 135.6 (C), 129.7 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 66.2 (C), 65.3 (CH), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 62.6 (CH), 50.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C), -1.5 (3 x CH<sub>3</sub>), -5.3 (CH<sub>3</sub>), -5.4 (CH<sub>3</sub>).



**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 14.5, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 13.3, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 13.3, 1.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 14.2, 9.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.02 (s, 9H).

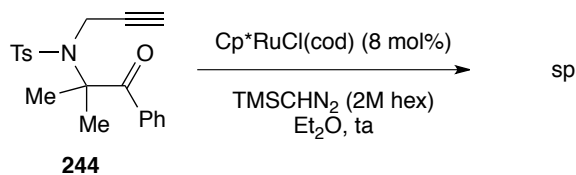
**<sup>13</sup>C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 144.1 (C), 140.8 (CH), 137.5 (CH), 135.7 (C), 134.9 (CH), 130.0 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 115.6 (C), 72.1 (CH), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (3 x CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), 0.1 (3 x CH<sub>3</sub>), -5.1 (2 x CH<sub>3</sub>).

**EM (ESI), *m/z* (% intensidad relativa):** 504 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 413 (55), 390 (15), 304 (7).

**EMAR (ESI)** calculada para C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>4</sub>SSi<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+Na]: 504.2031 encontrada: 504.2039.



- Ciclación de *N*-(1-fenilpropan-2-il-2-metil-1-oxo)-4-metil-*N*-(prop-2-in-1-il)benceno-sulfonamida (**244**)



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A** empleando la aza-alquinona **244** (0.077 g, 0.216 mmol), Et<sub>2</sub>O (1.4 mL), TMSCHN<sub>2</sub> (2M hex) (0.162 mL, 0.325 mmol, 1.5 equiv), Cp\*RuCl(cod) (0.0065 g, 0.0172 mmol, 0.08 equiv). Transcurridas 24h de reacción no se observó evolución de la sustancia de partida (ccf y CG-EM).

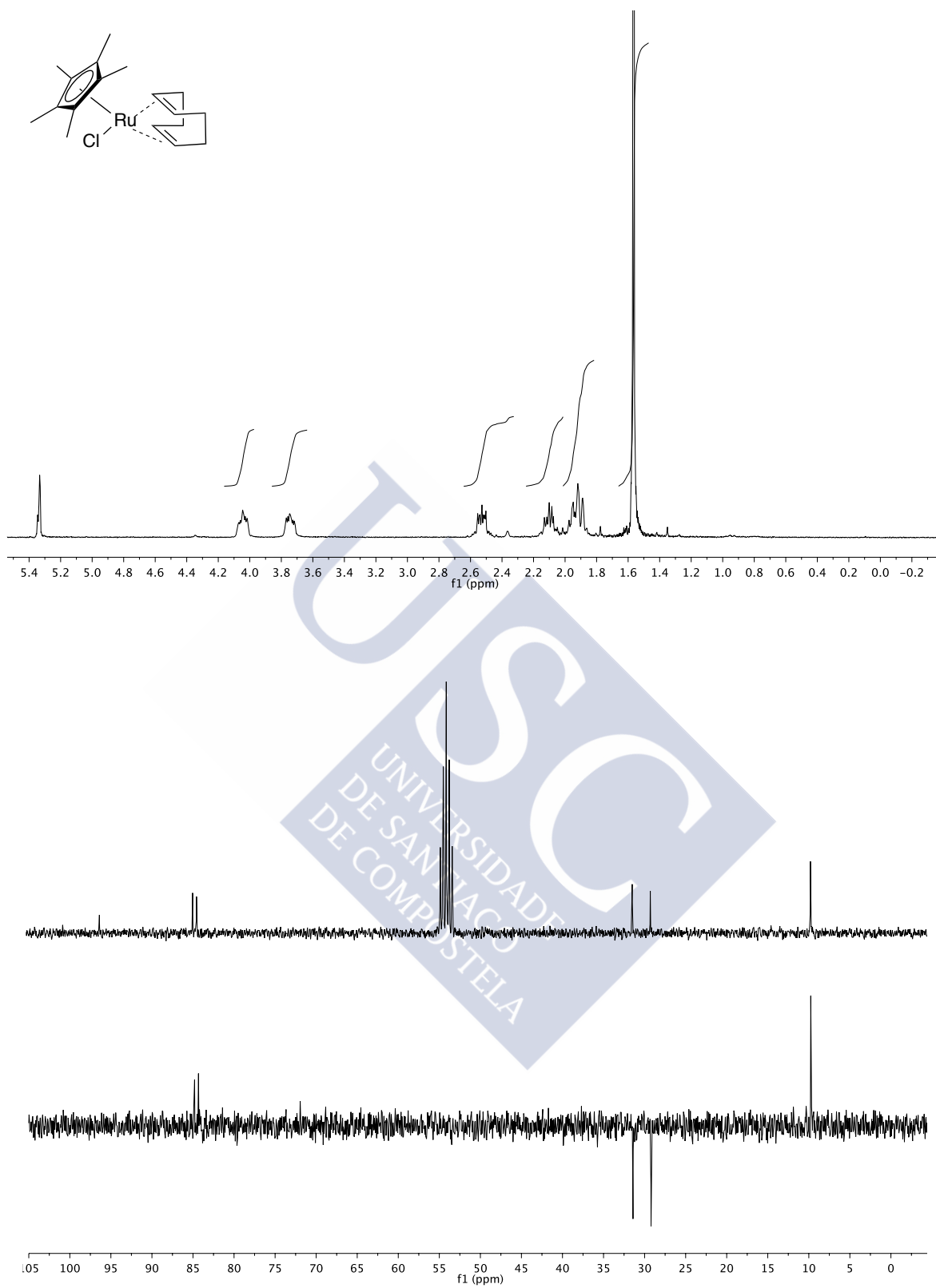


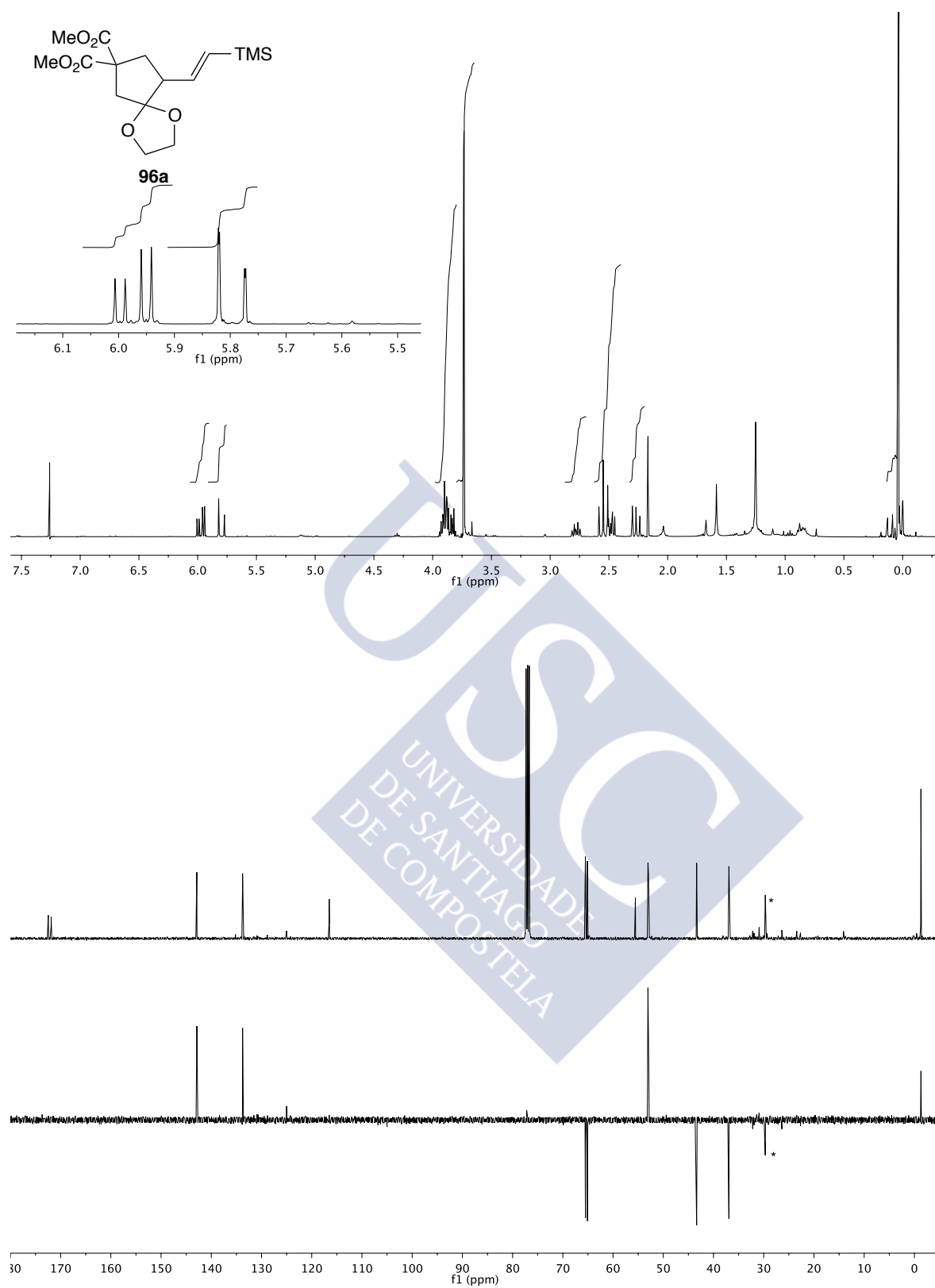


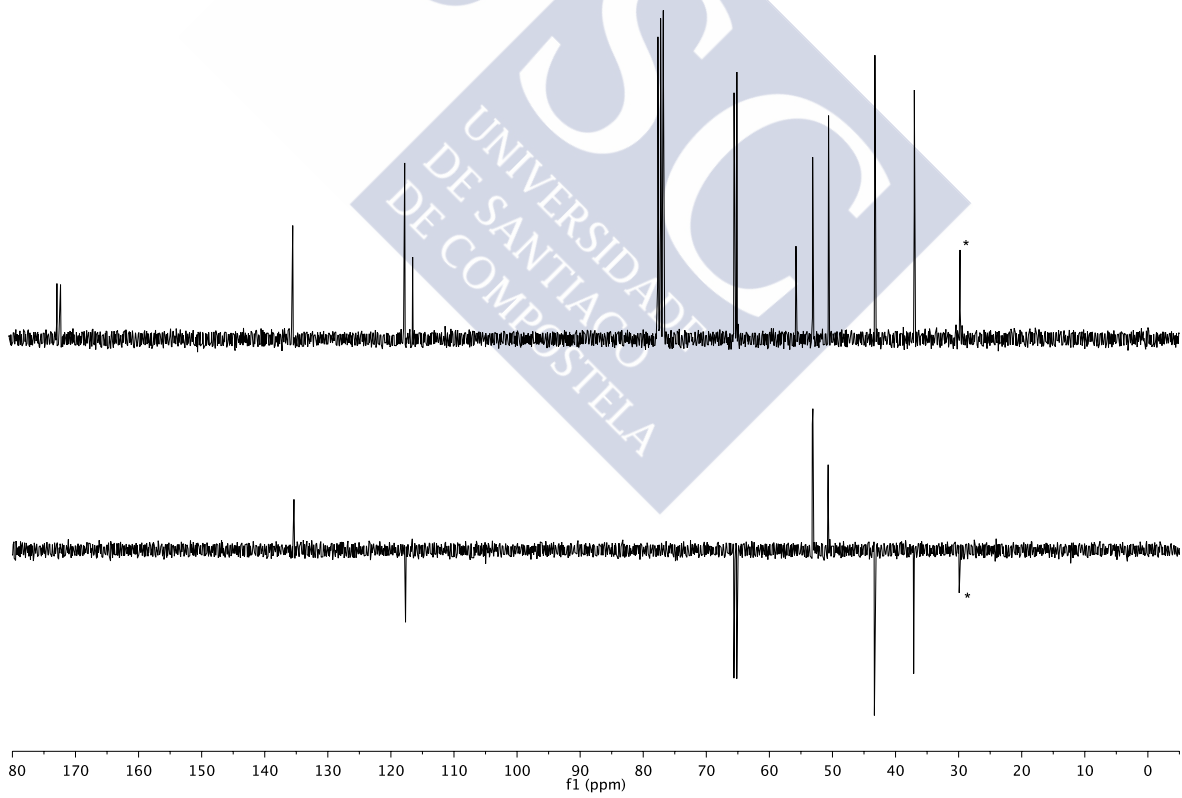
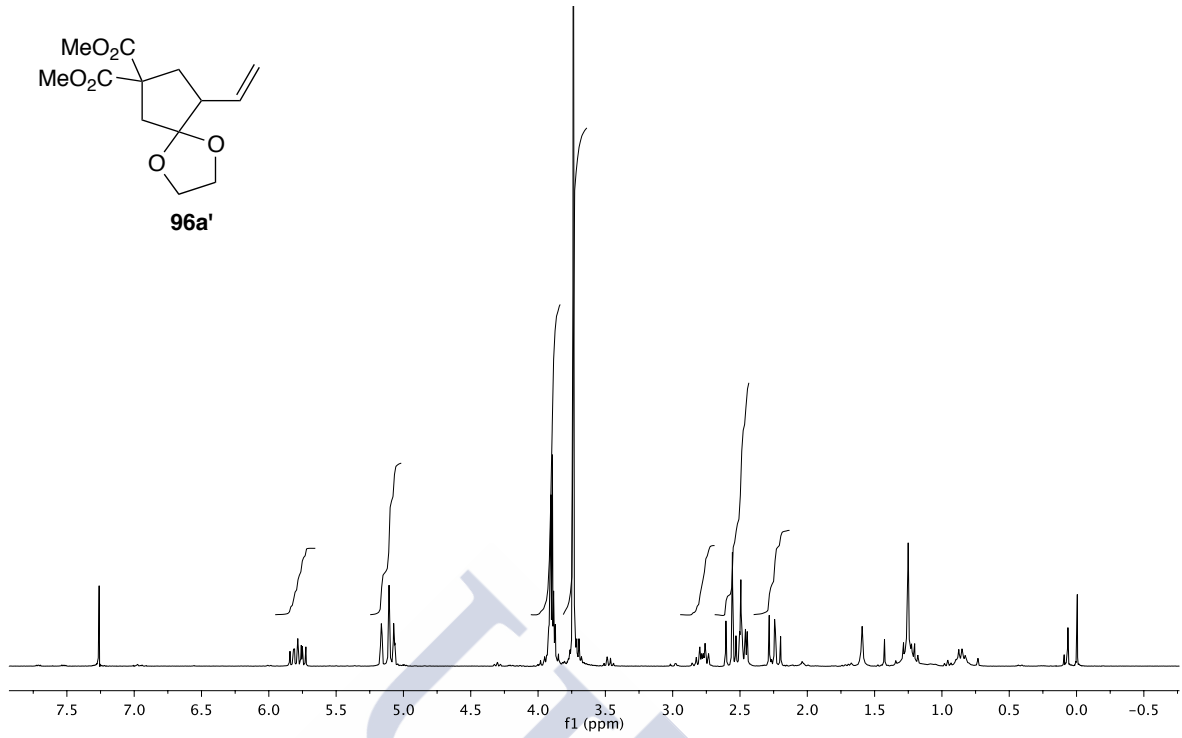
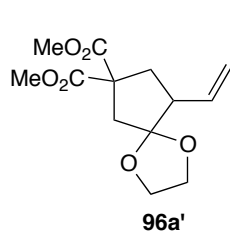
## 5. ESPECTROS SELECCIONADOS

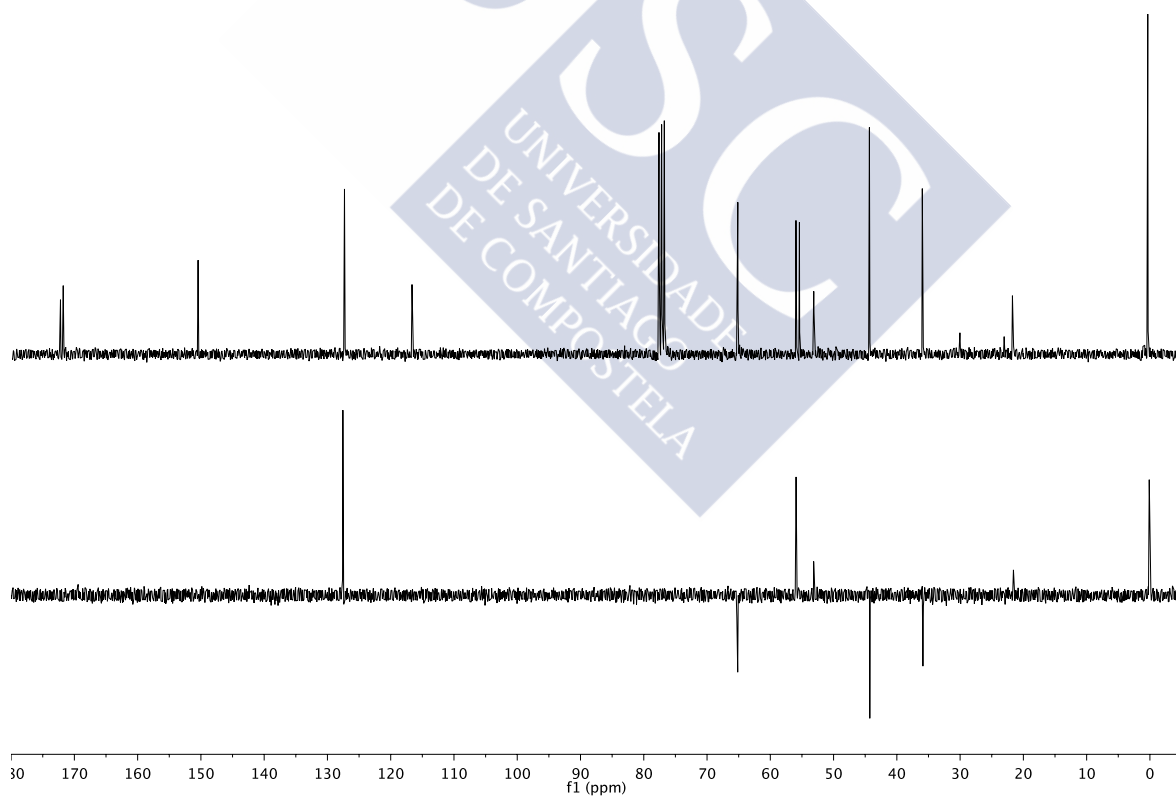
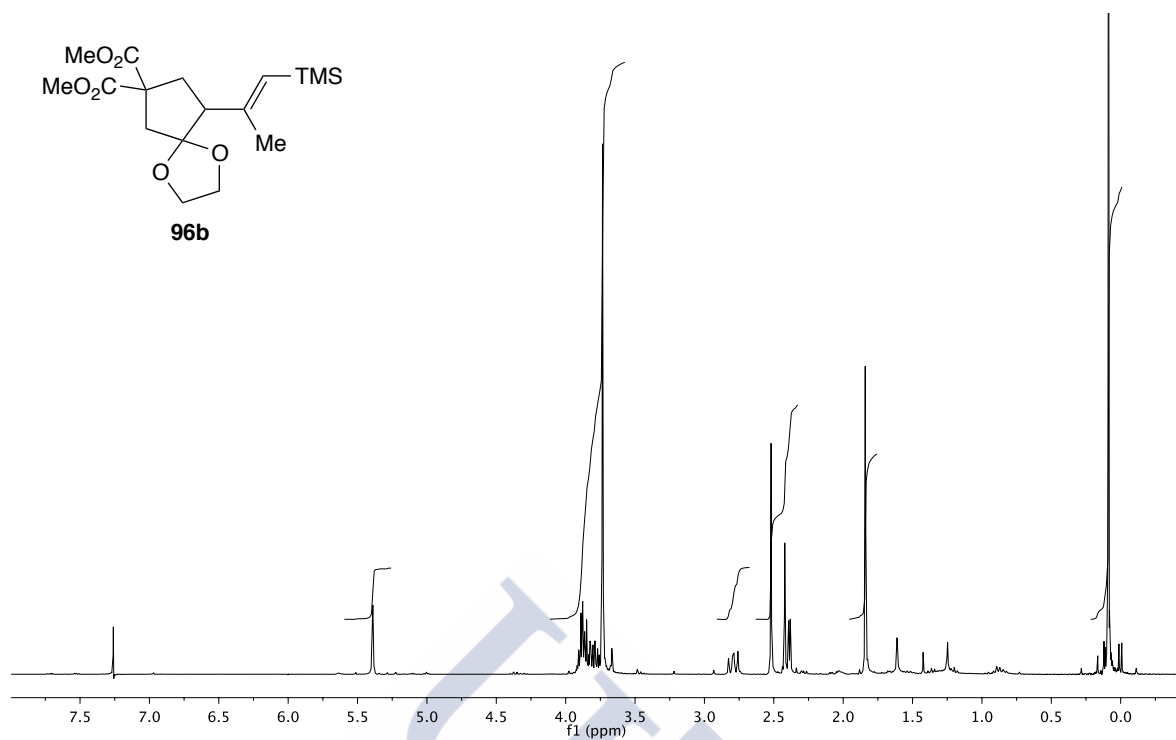
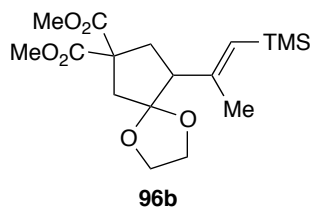




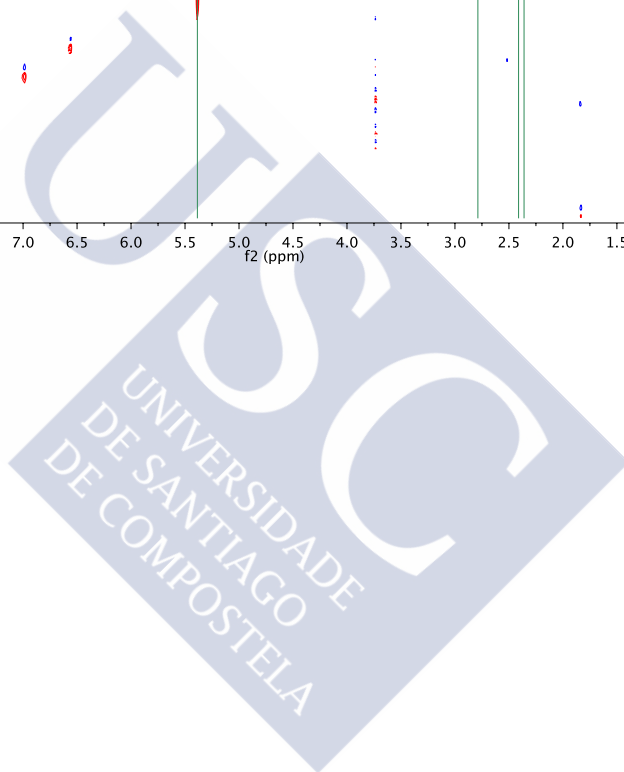
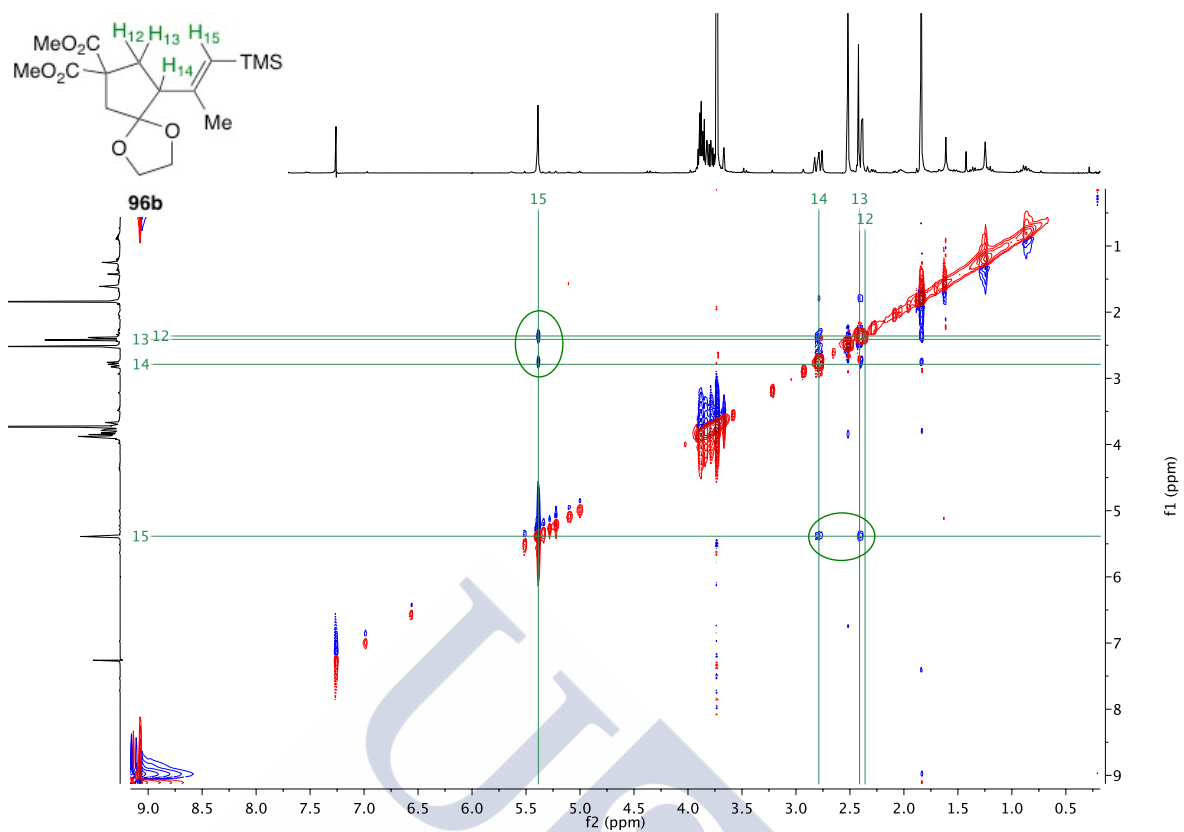


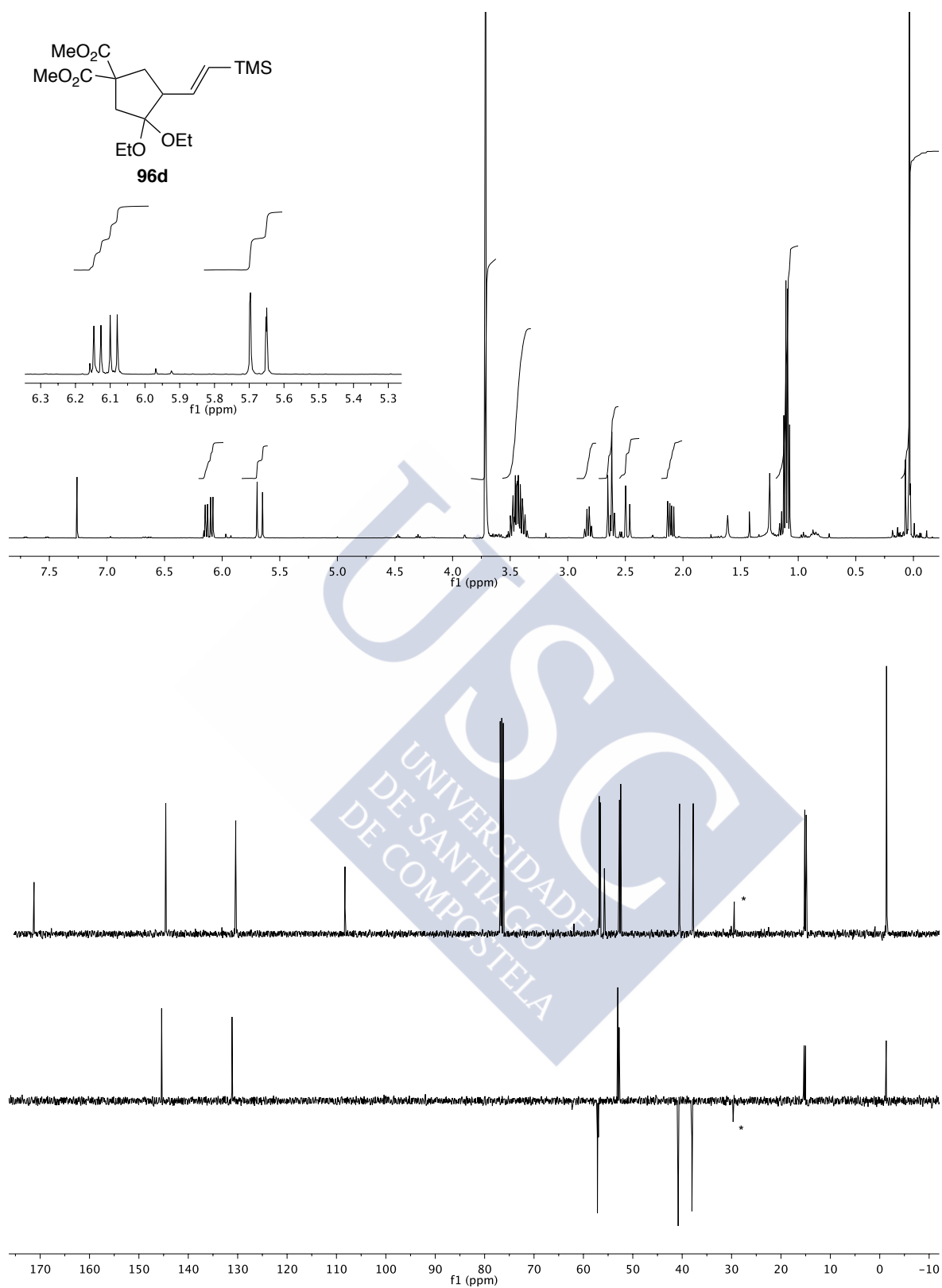


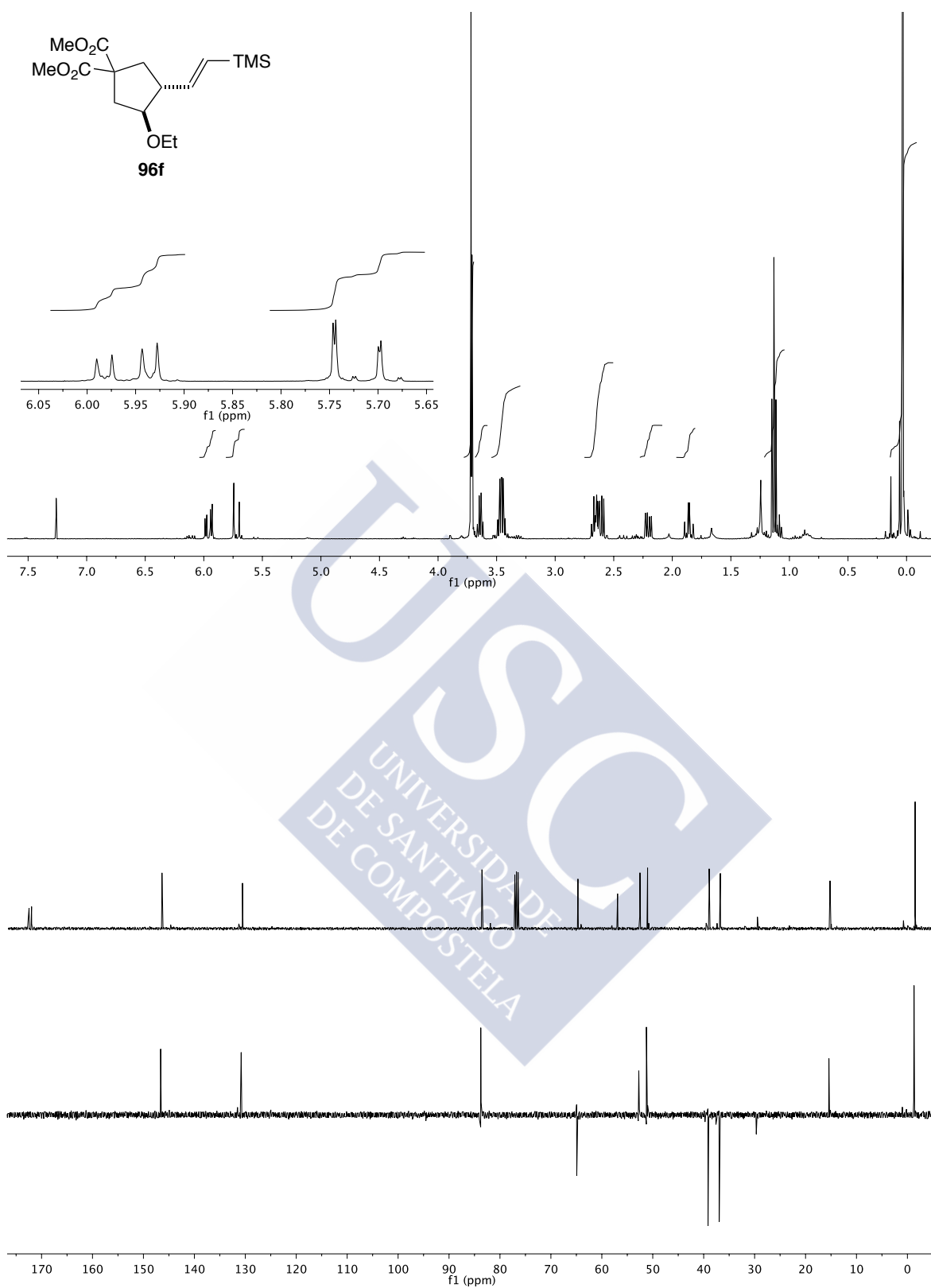


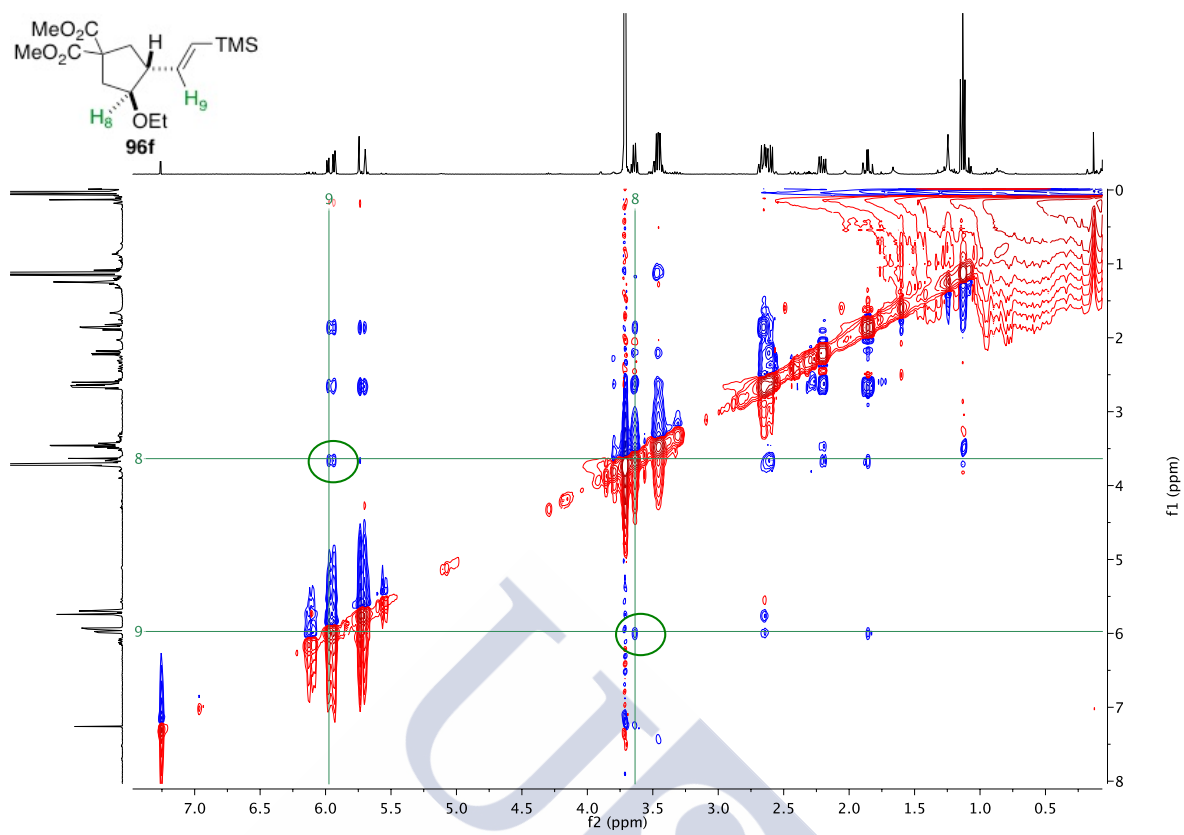


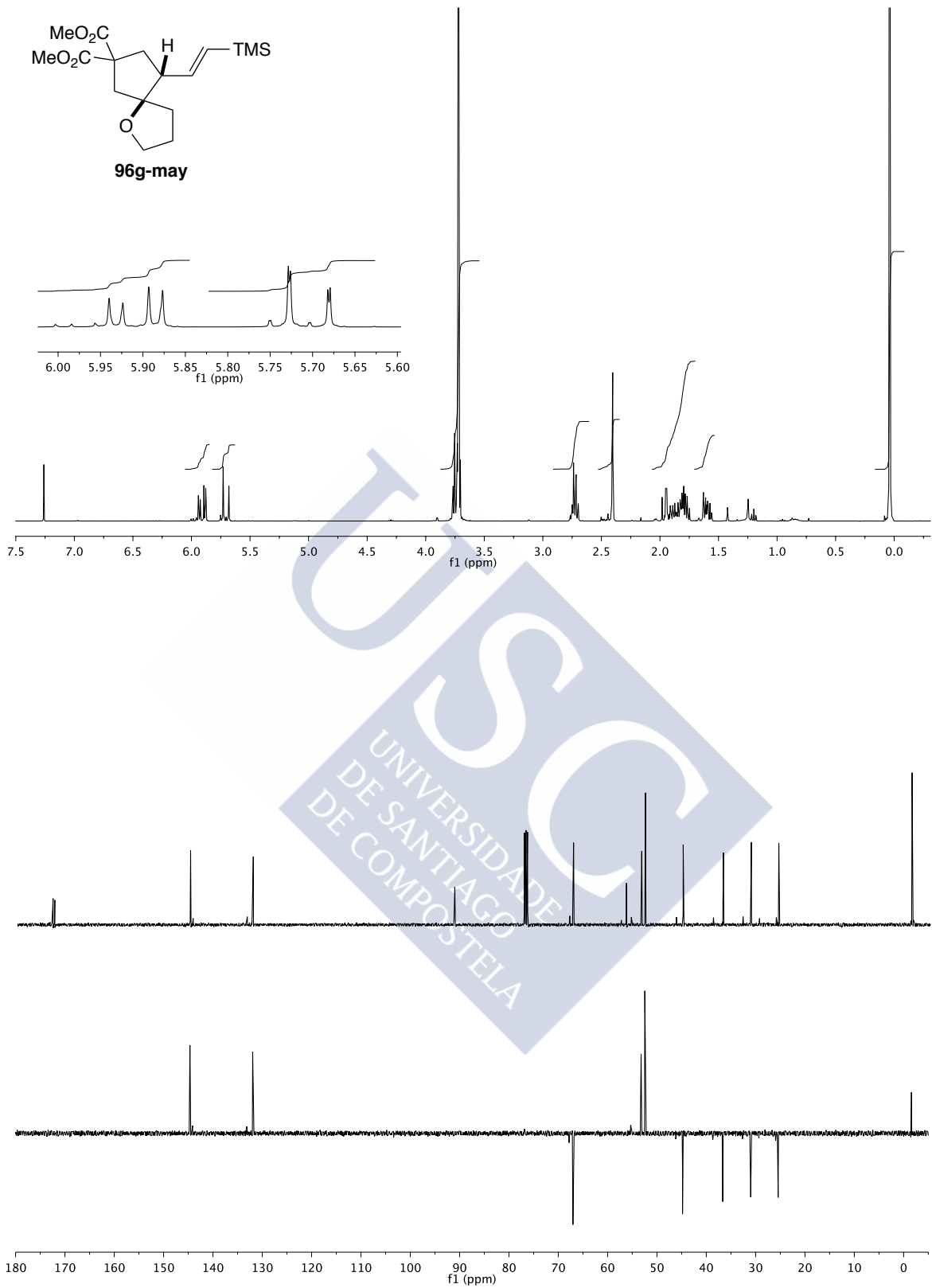


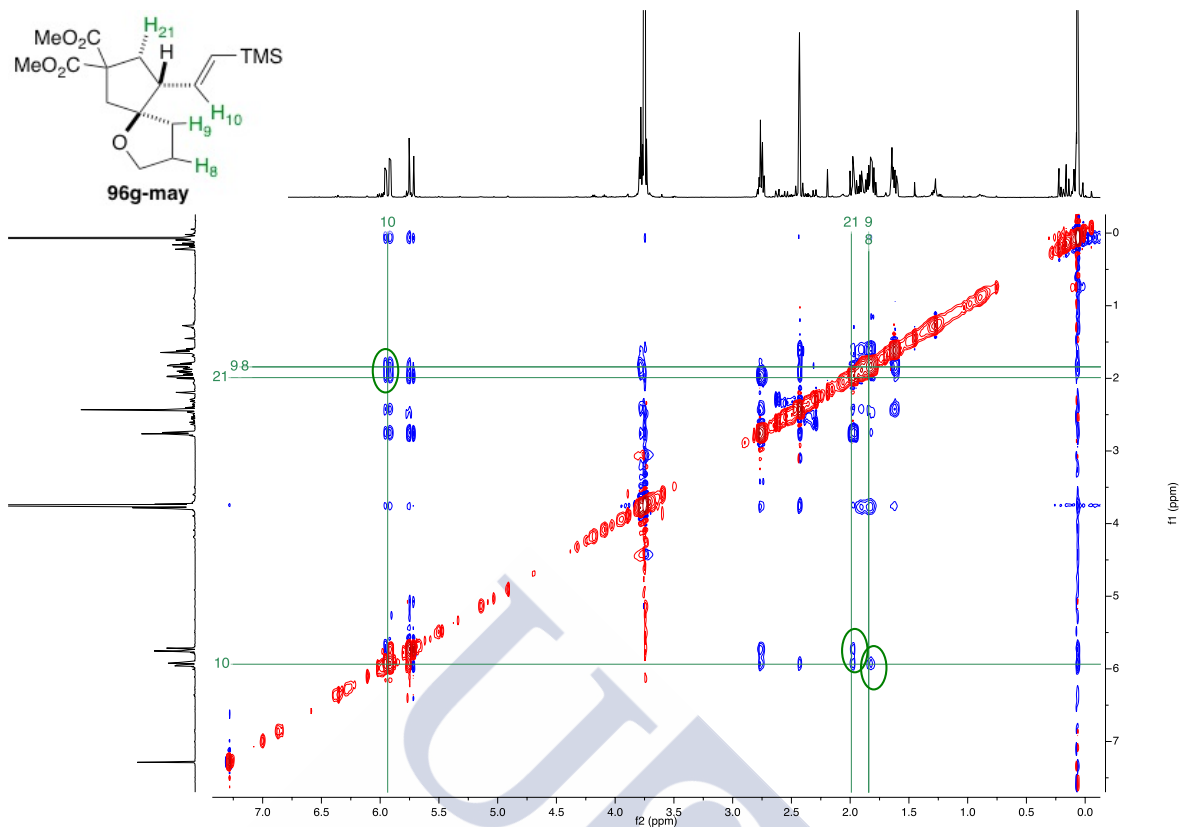


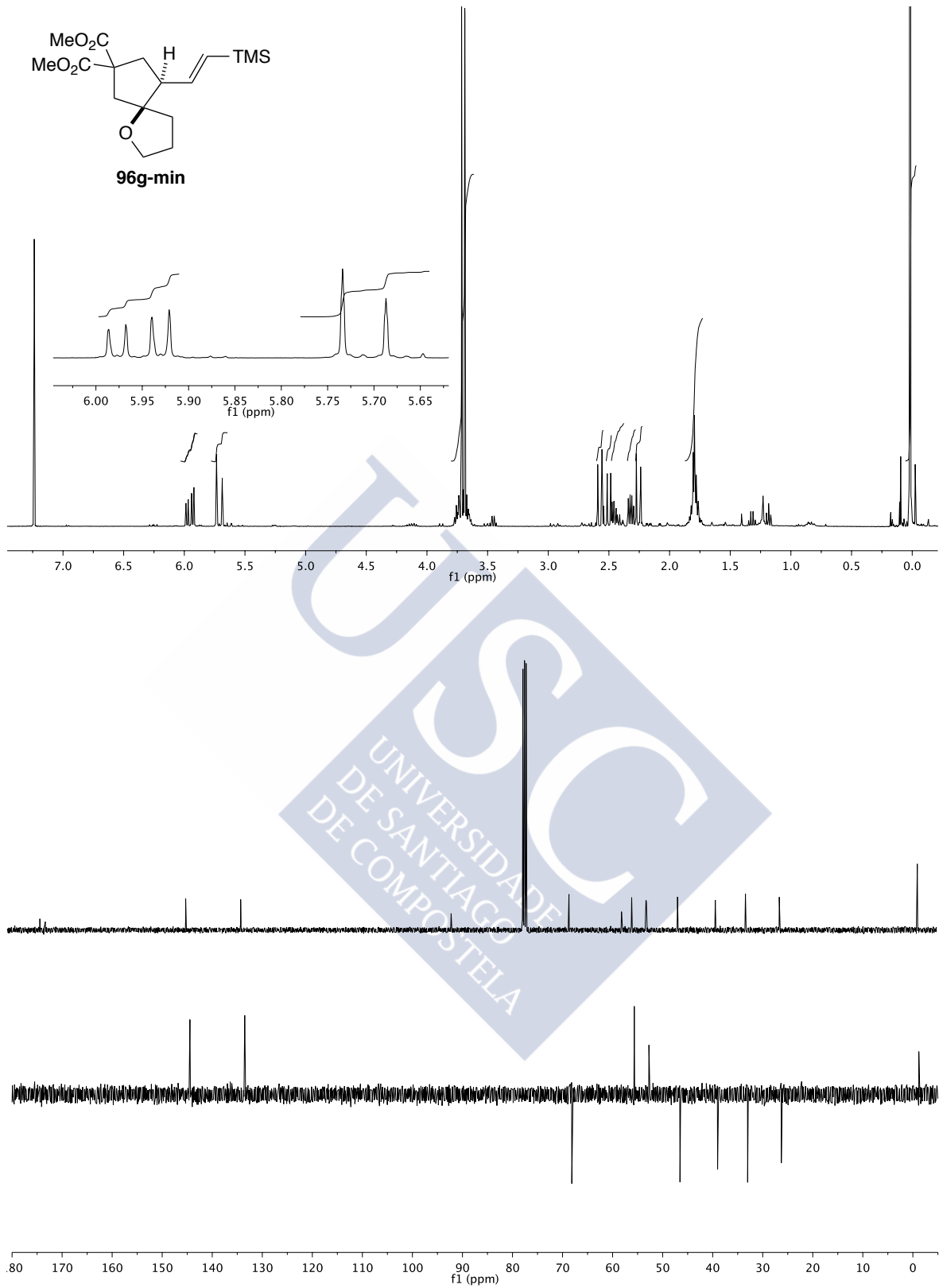


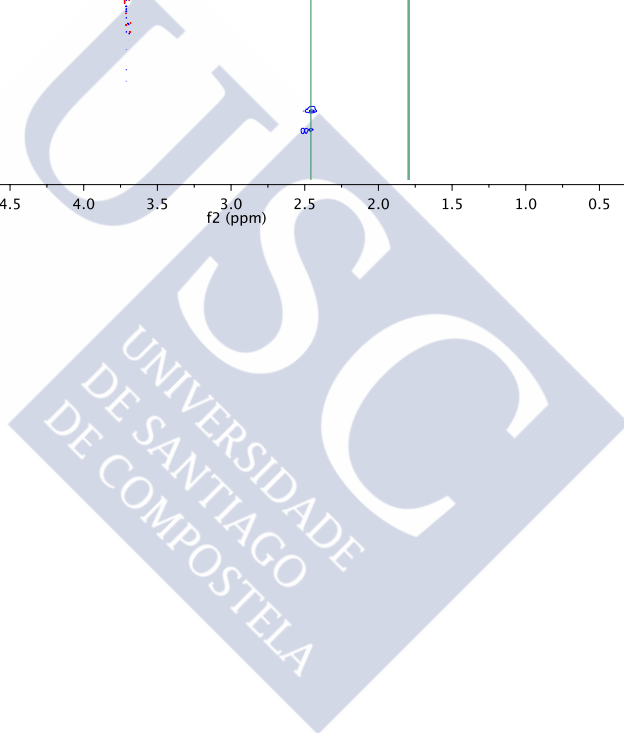
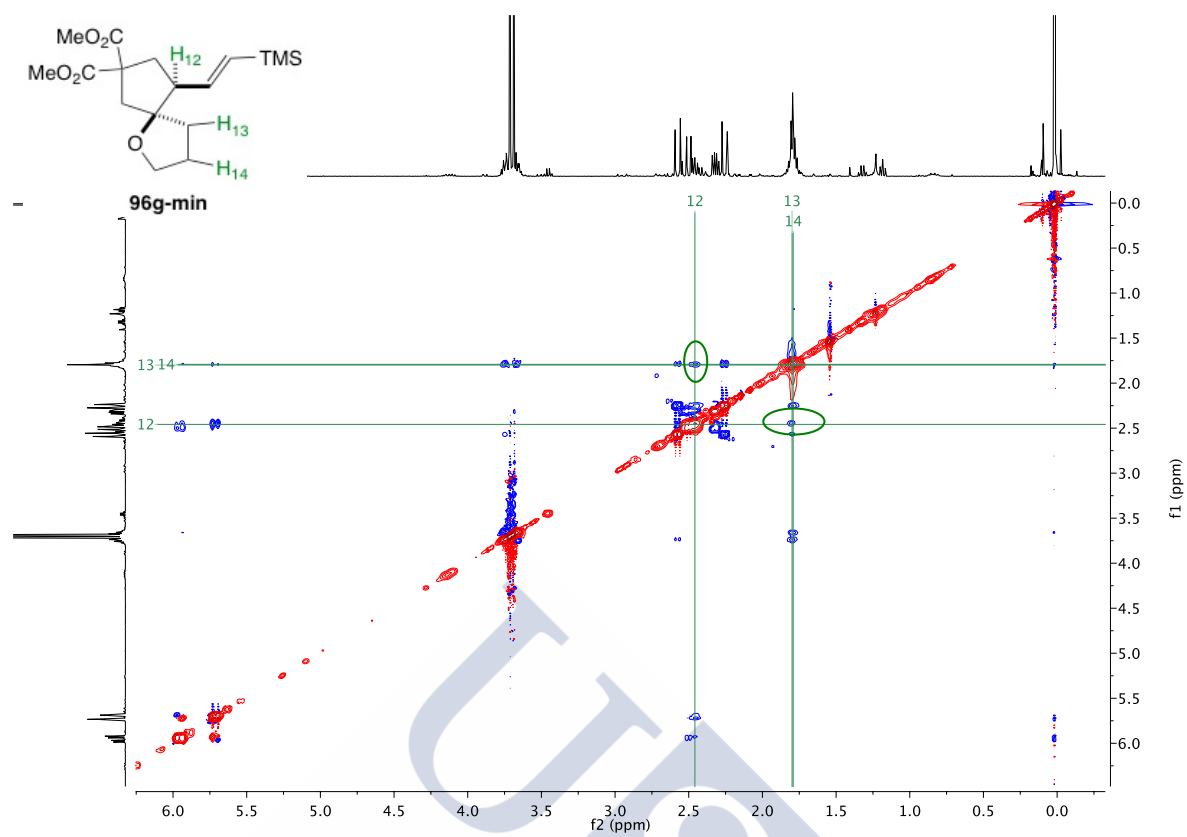




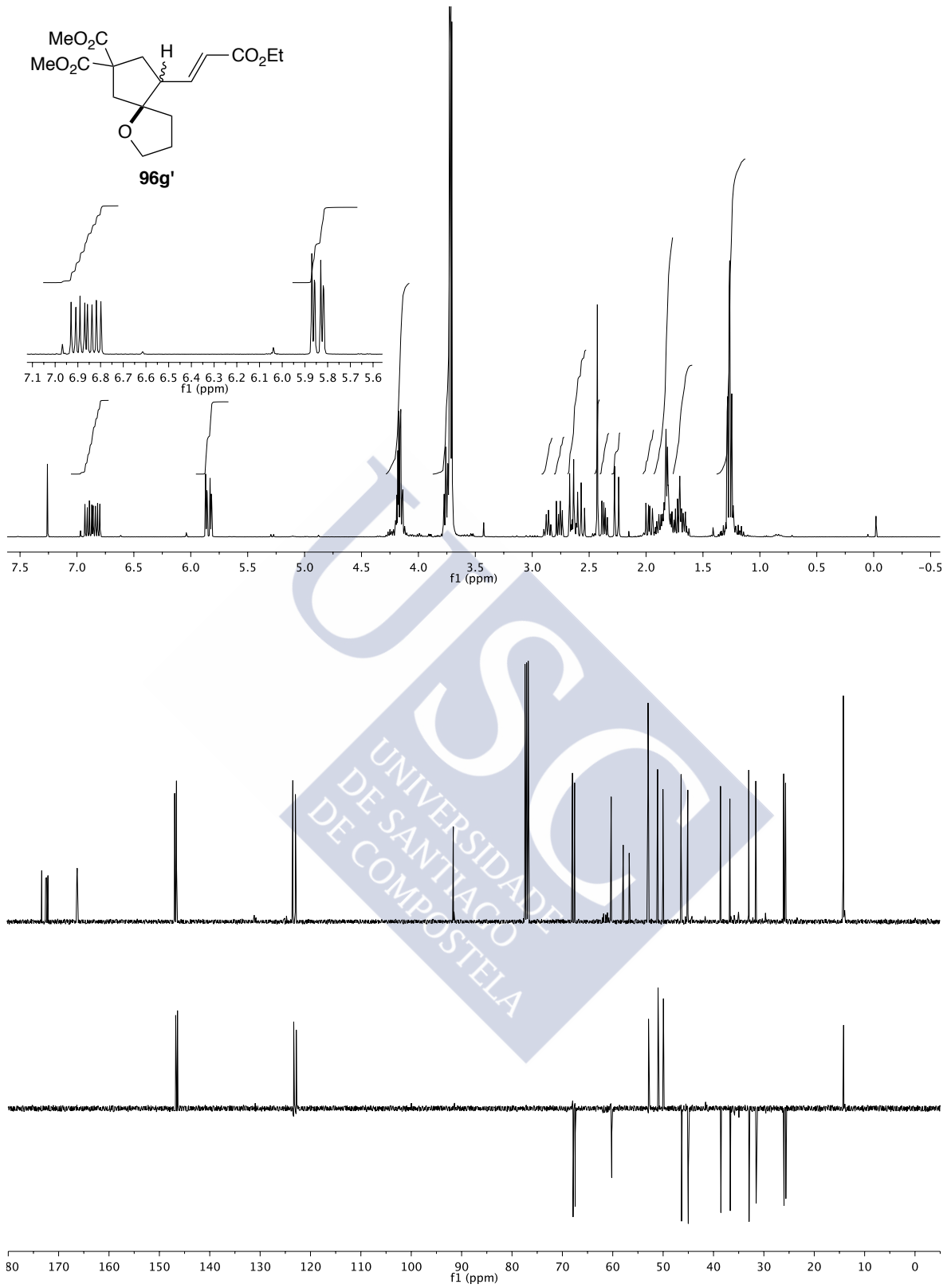


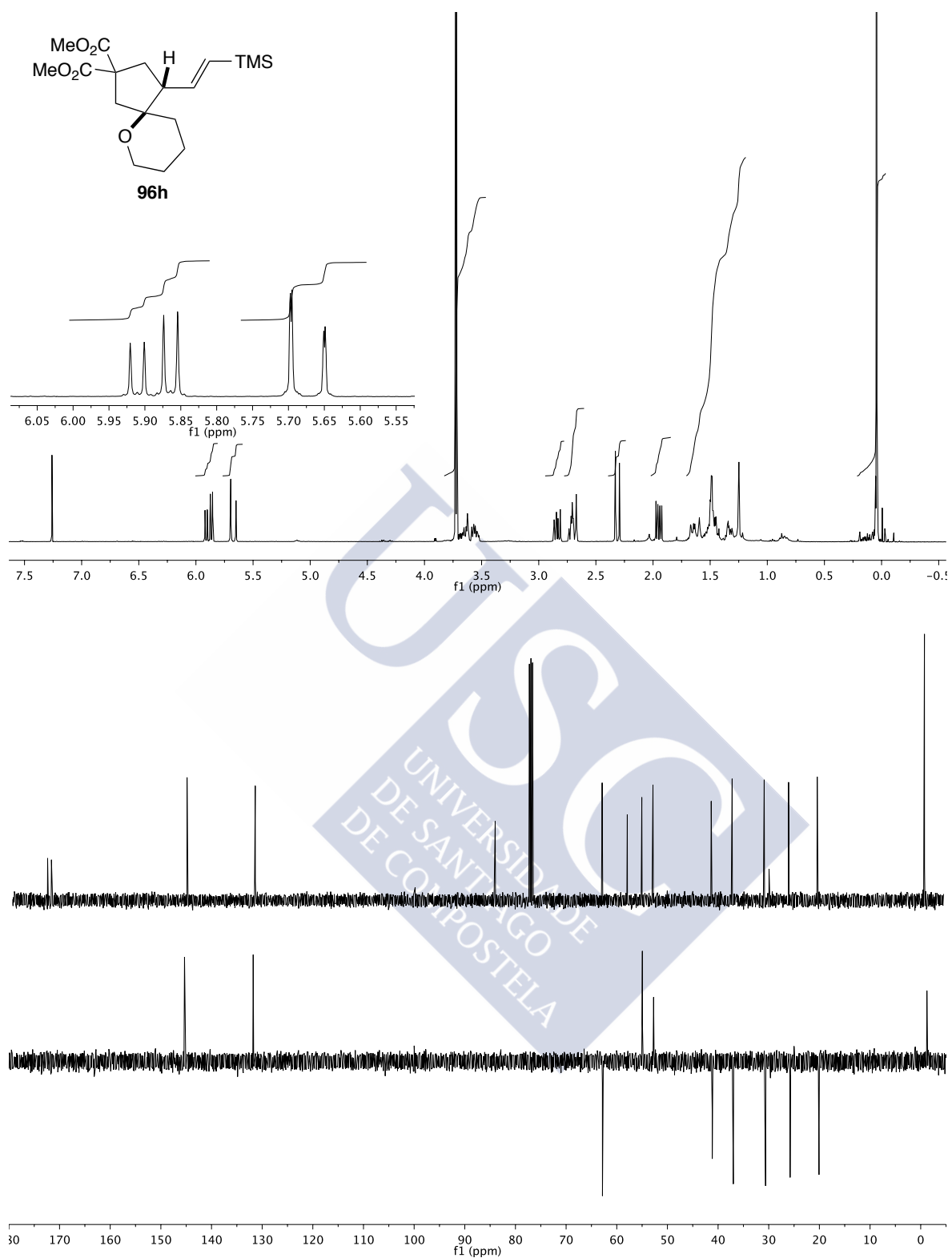


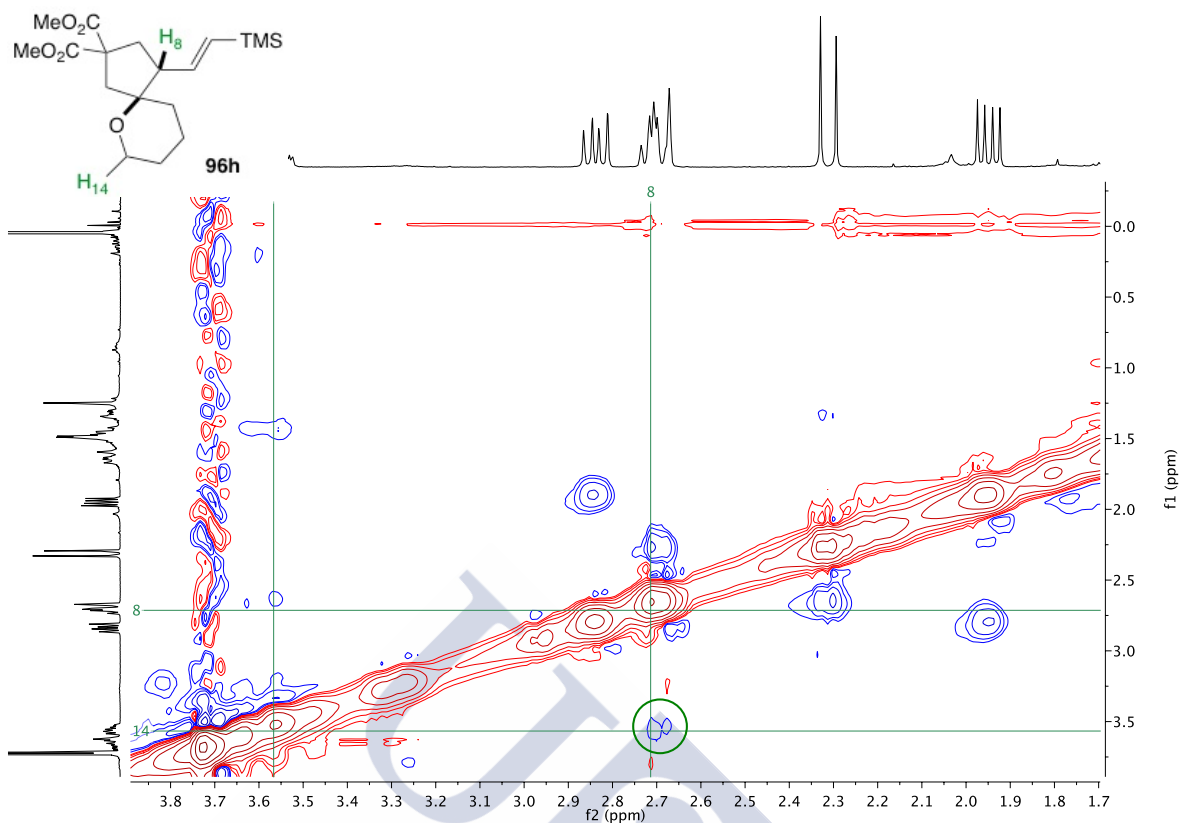


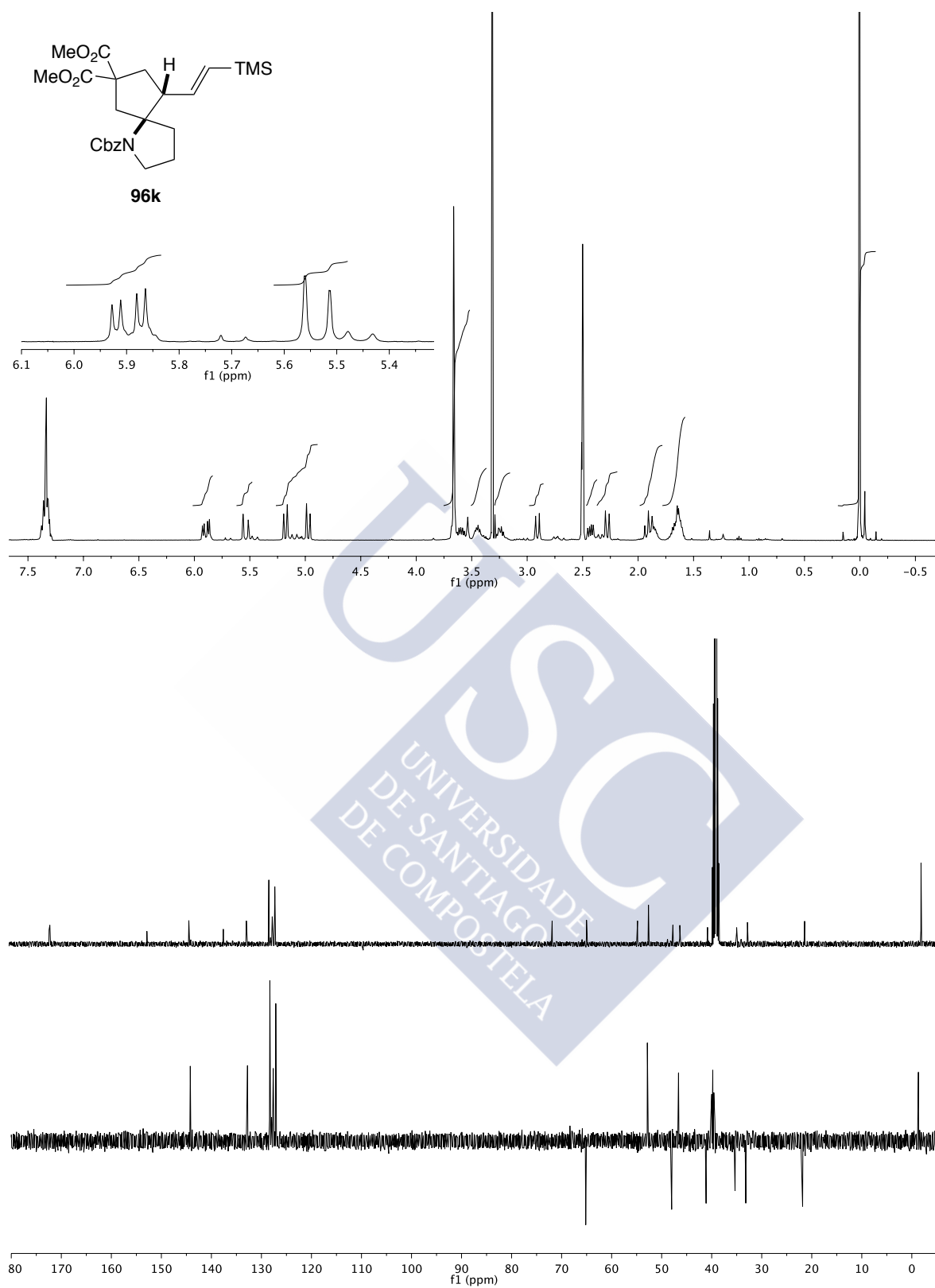




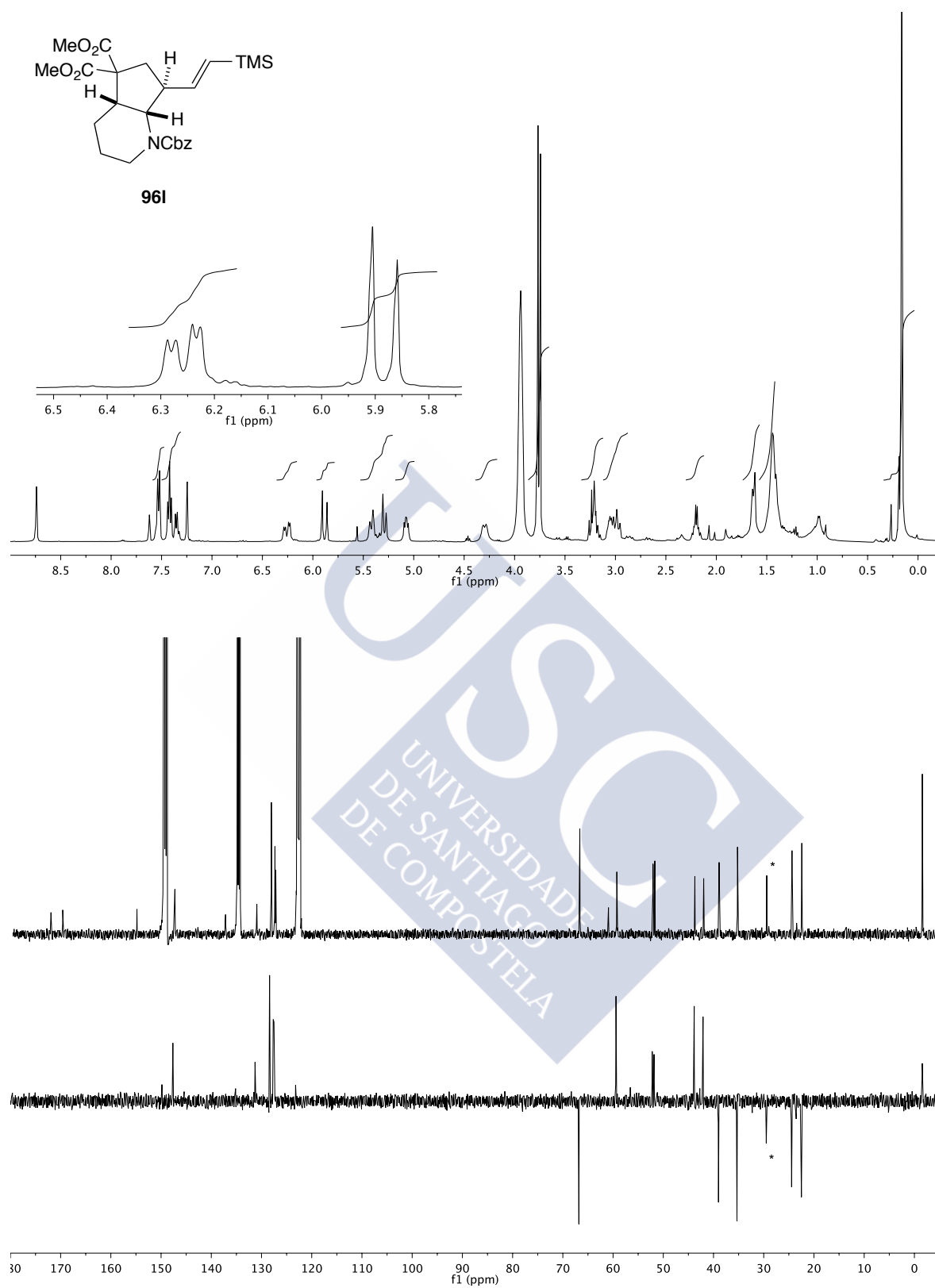


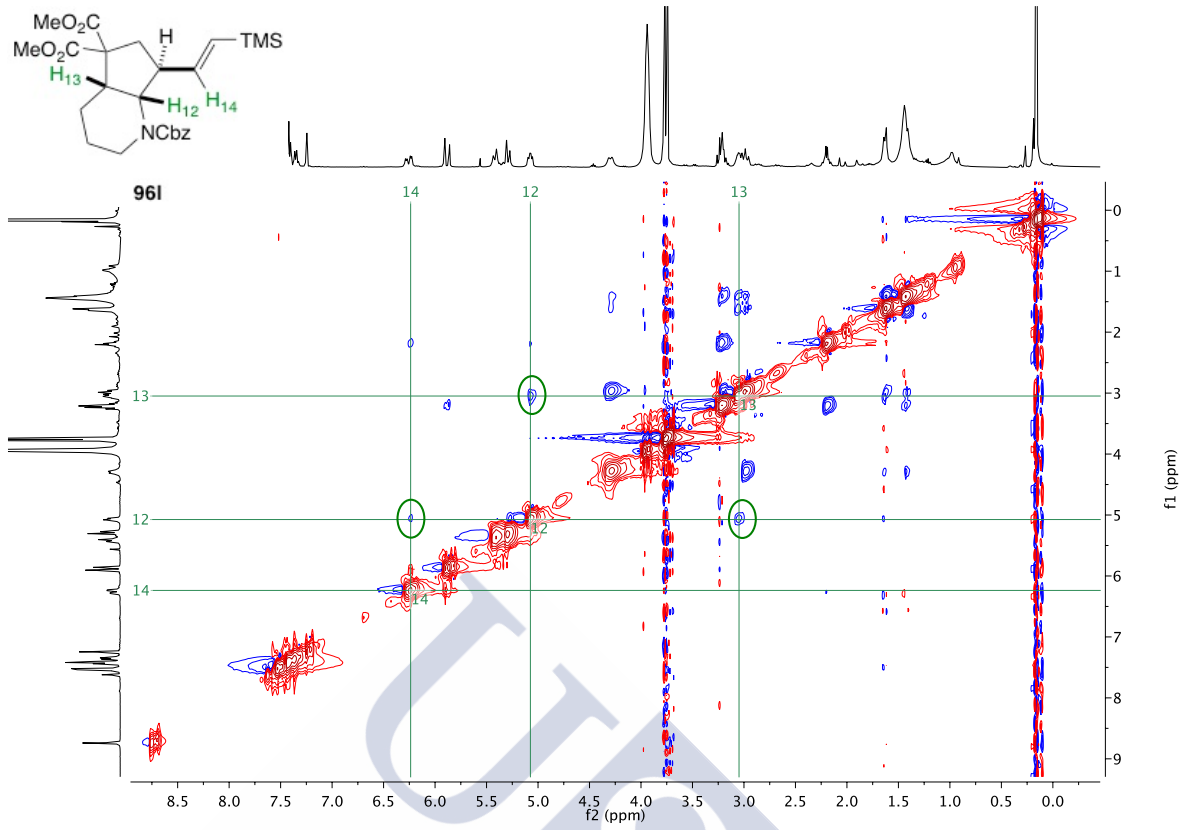




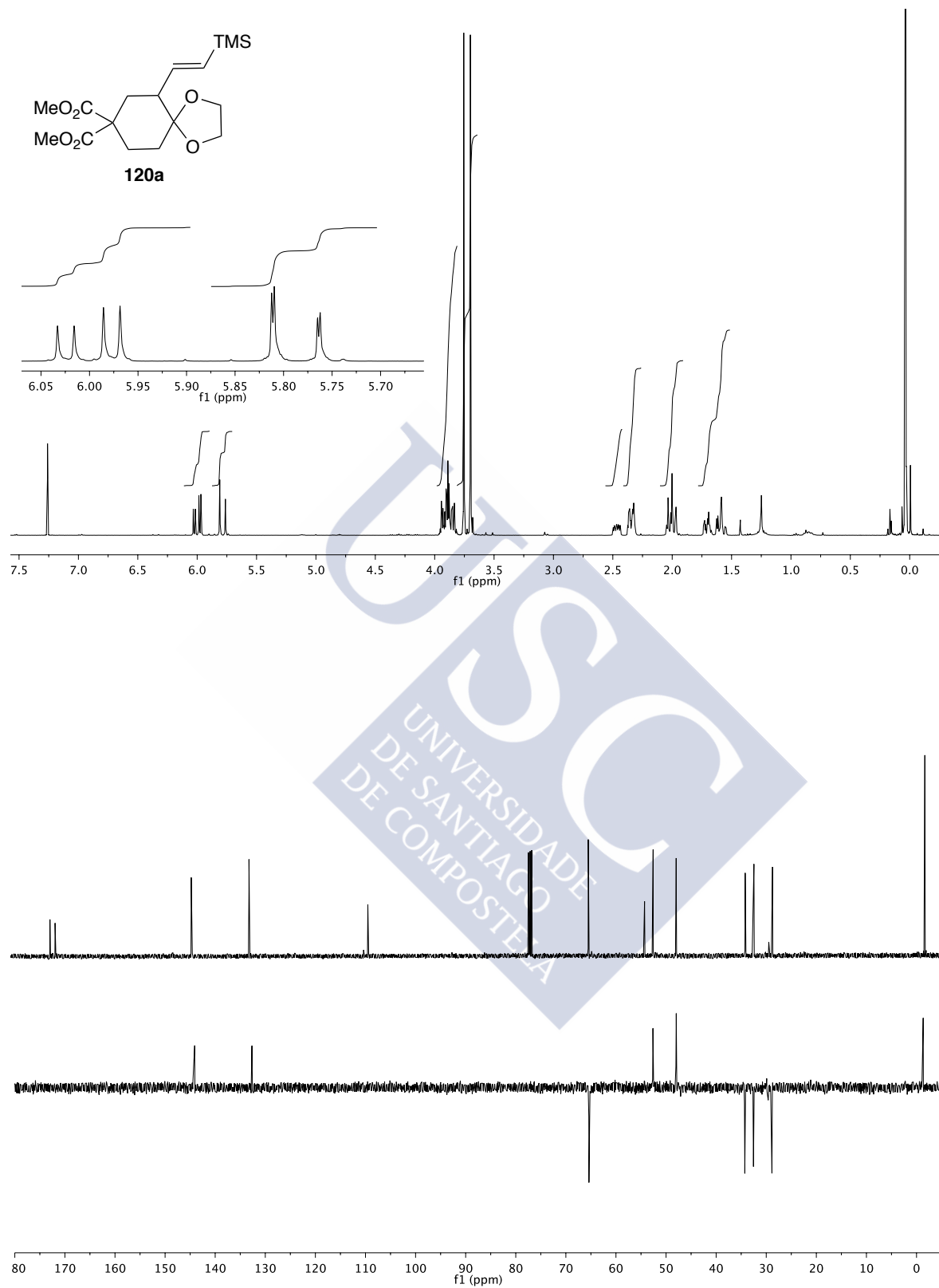




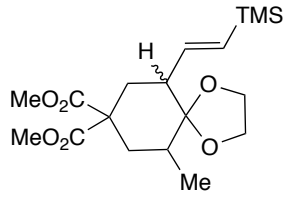




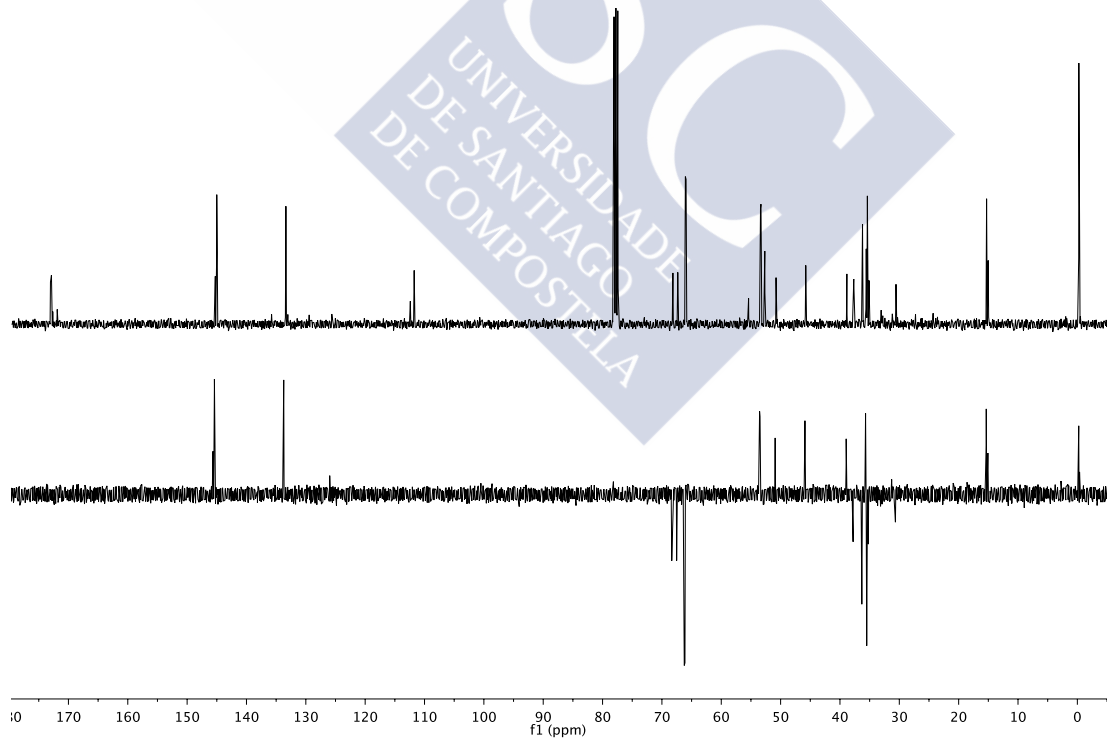
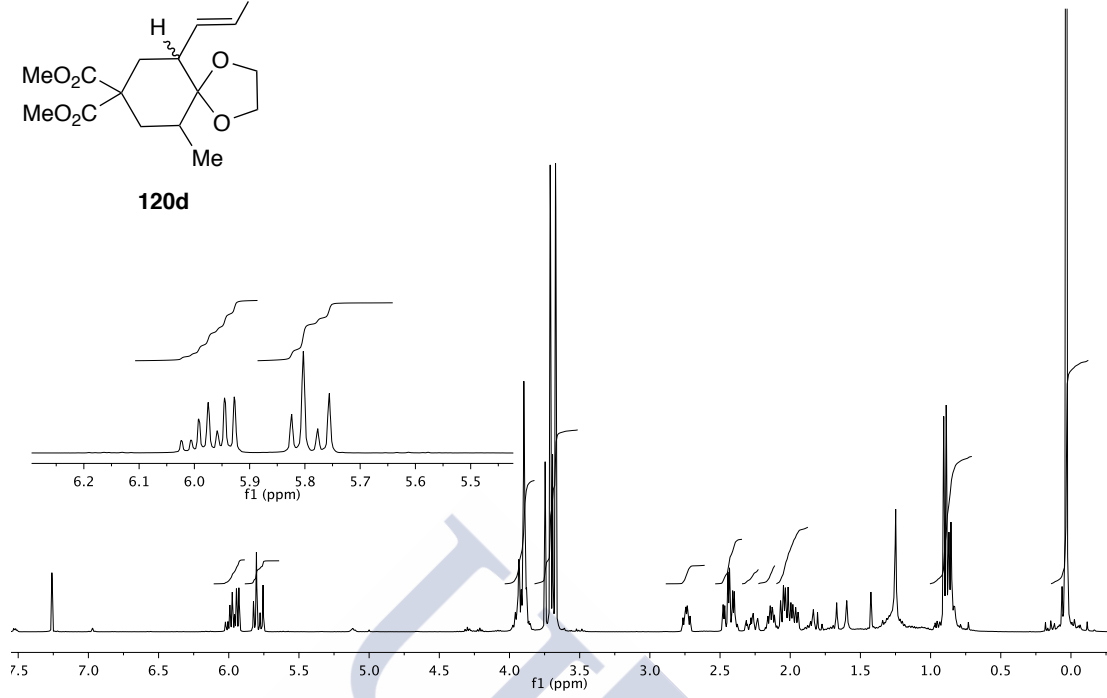
UNIVERSIDADE  
DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA

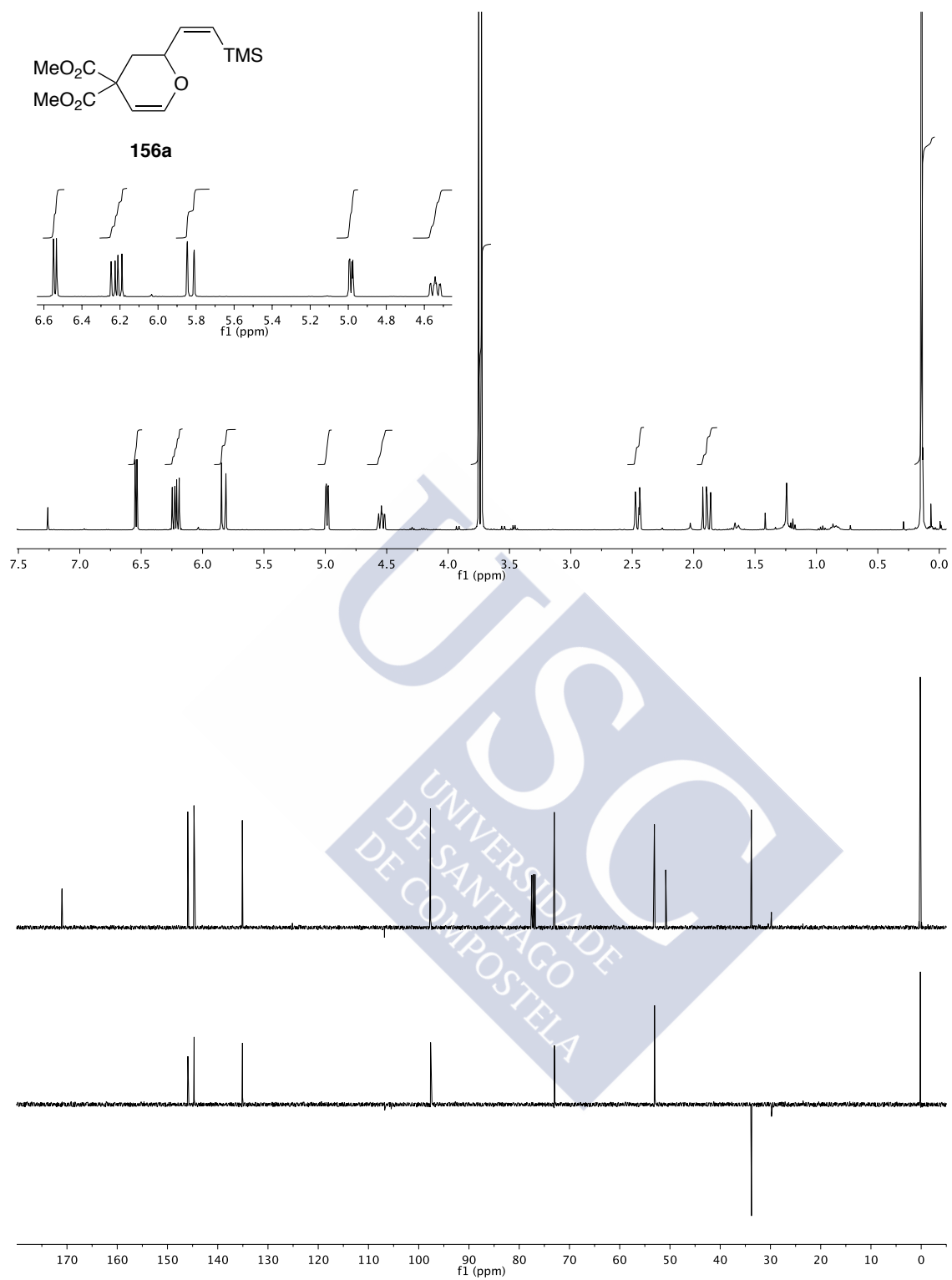


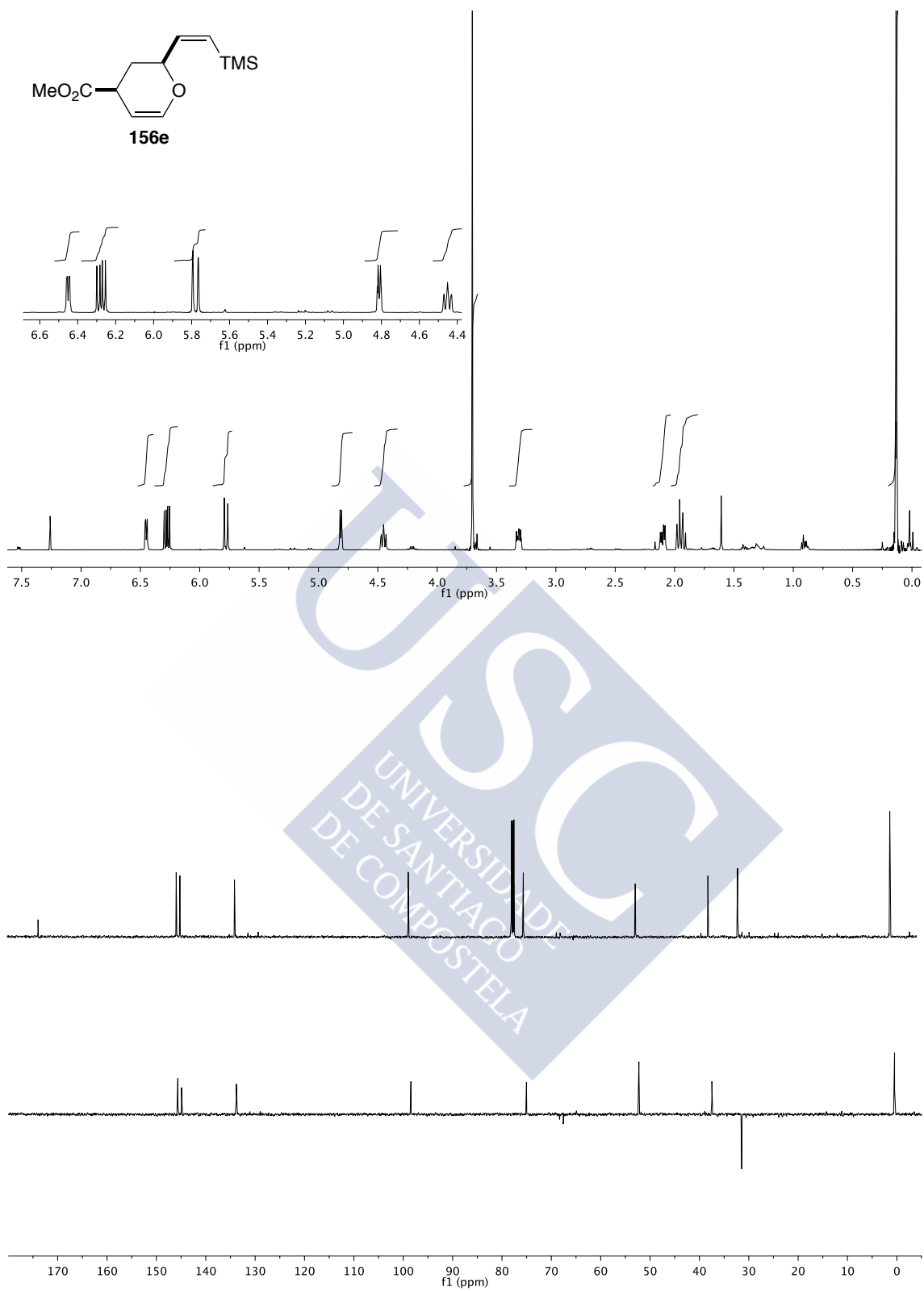


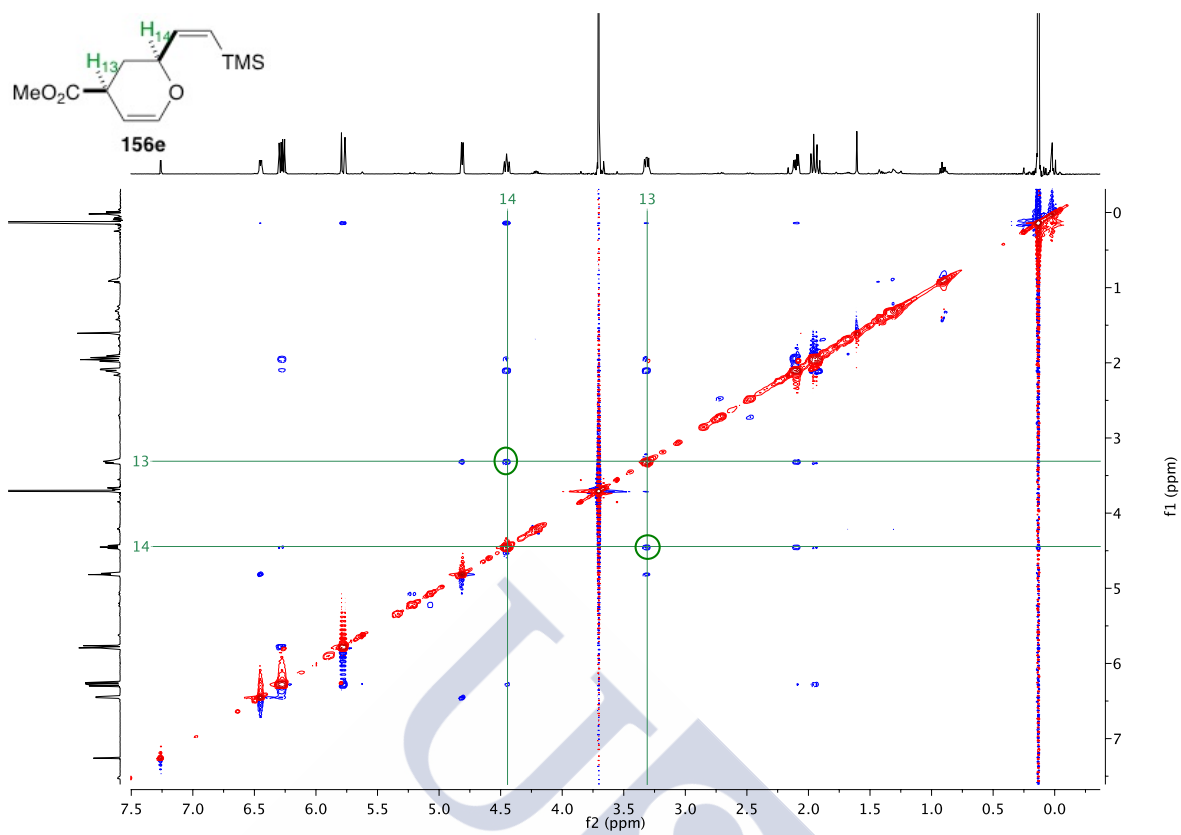


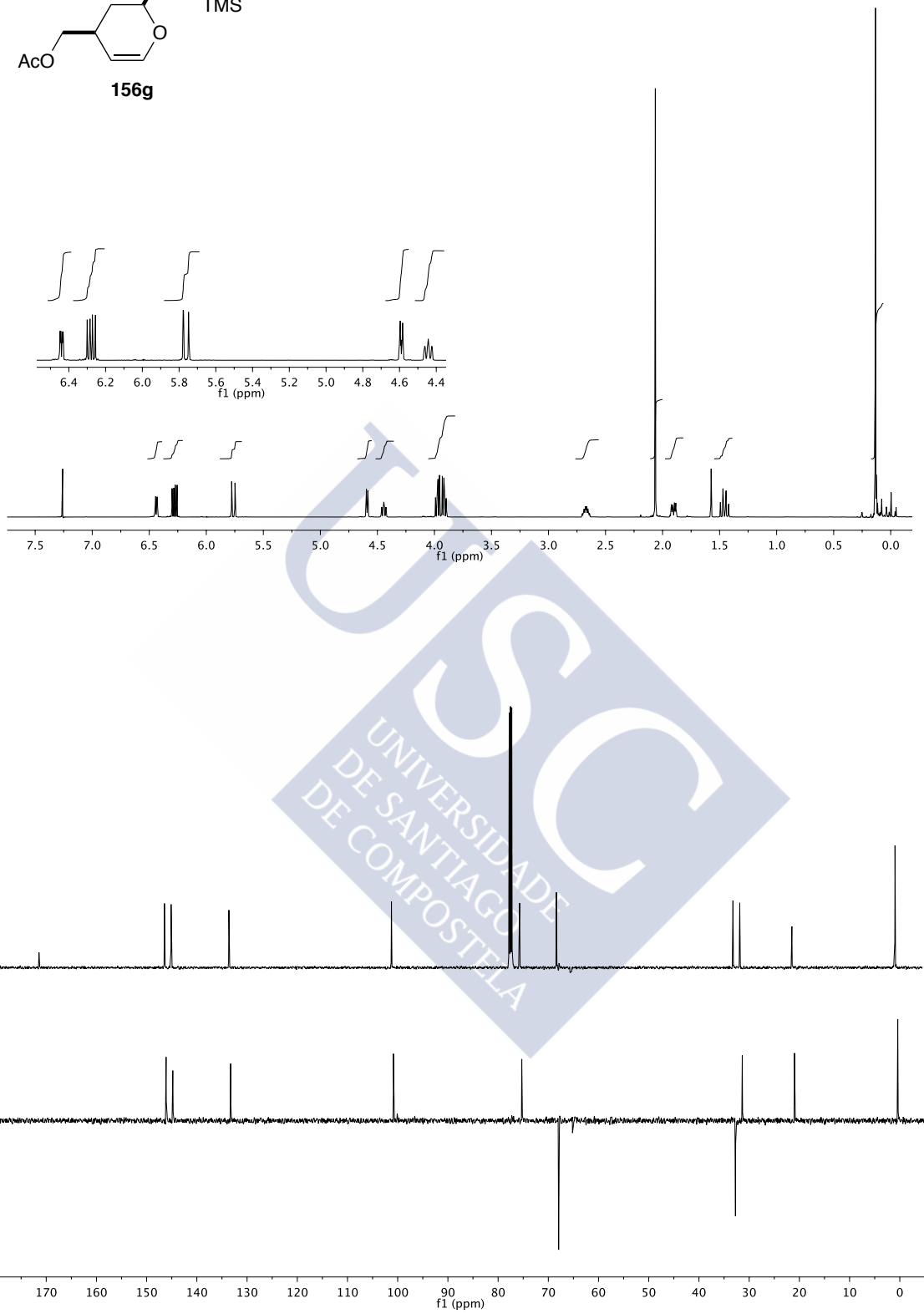
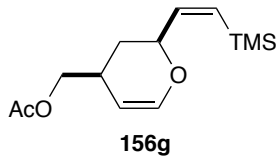
120d

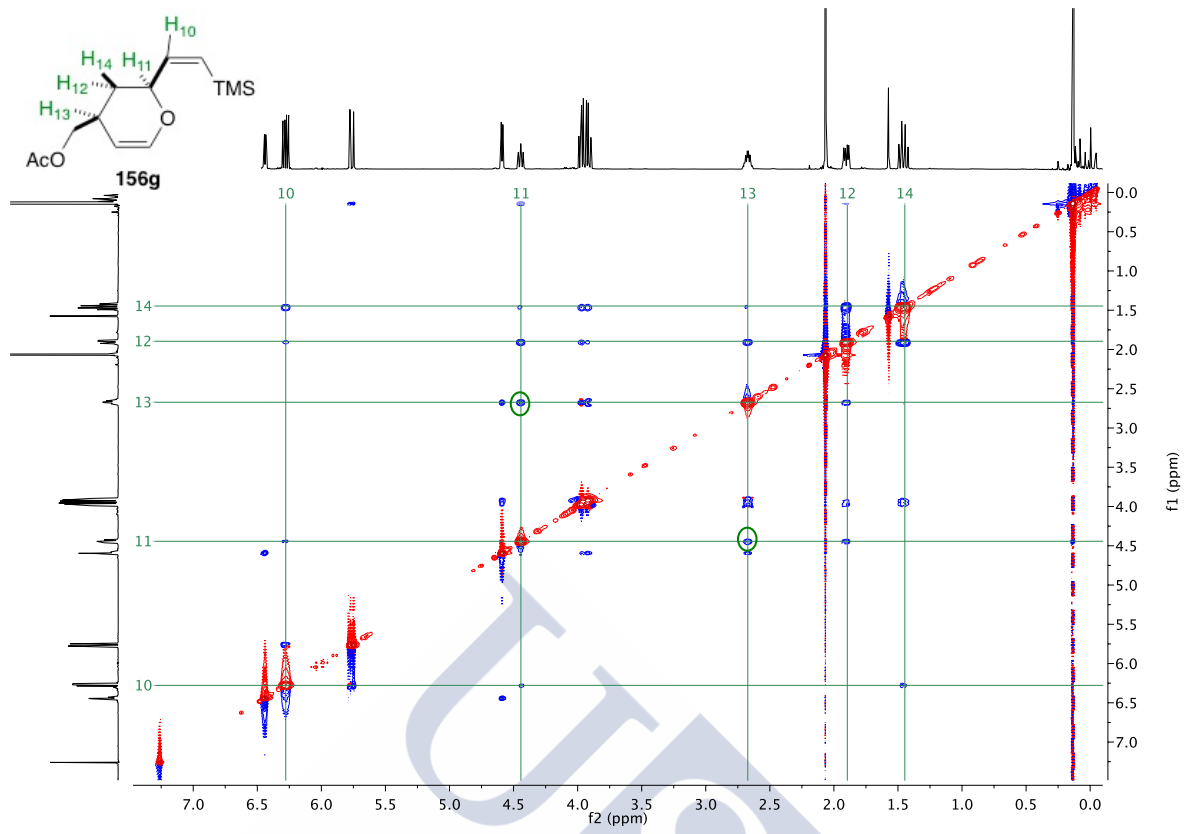


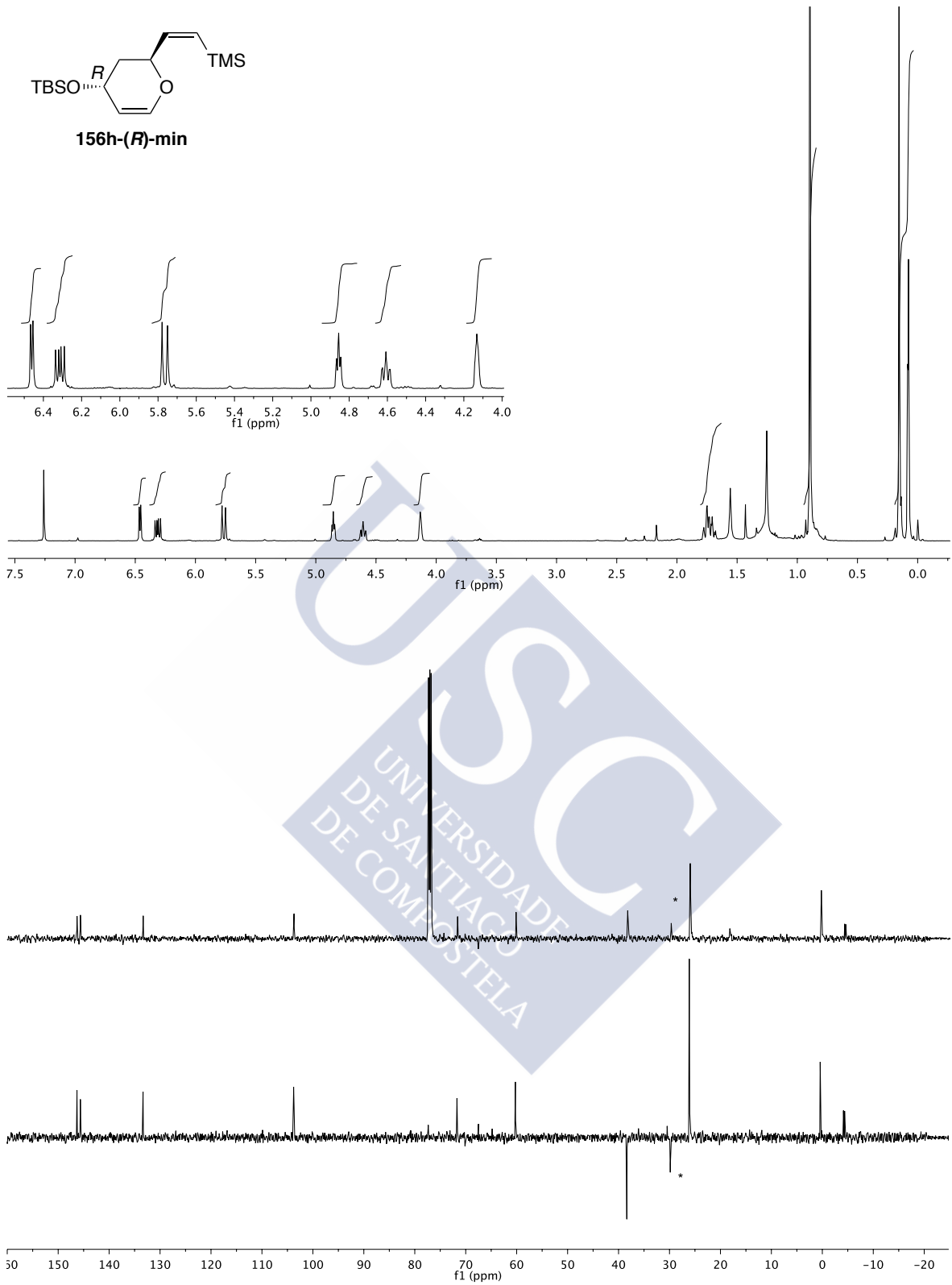
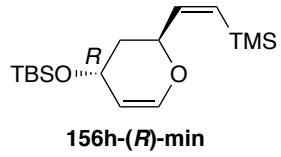


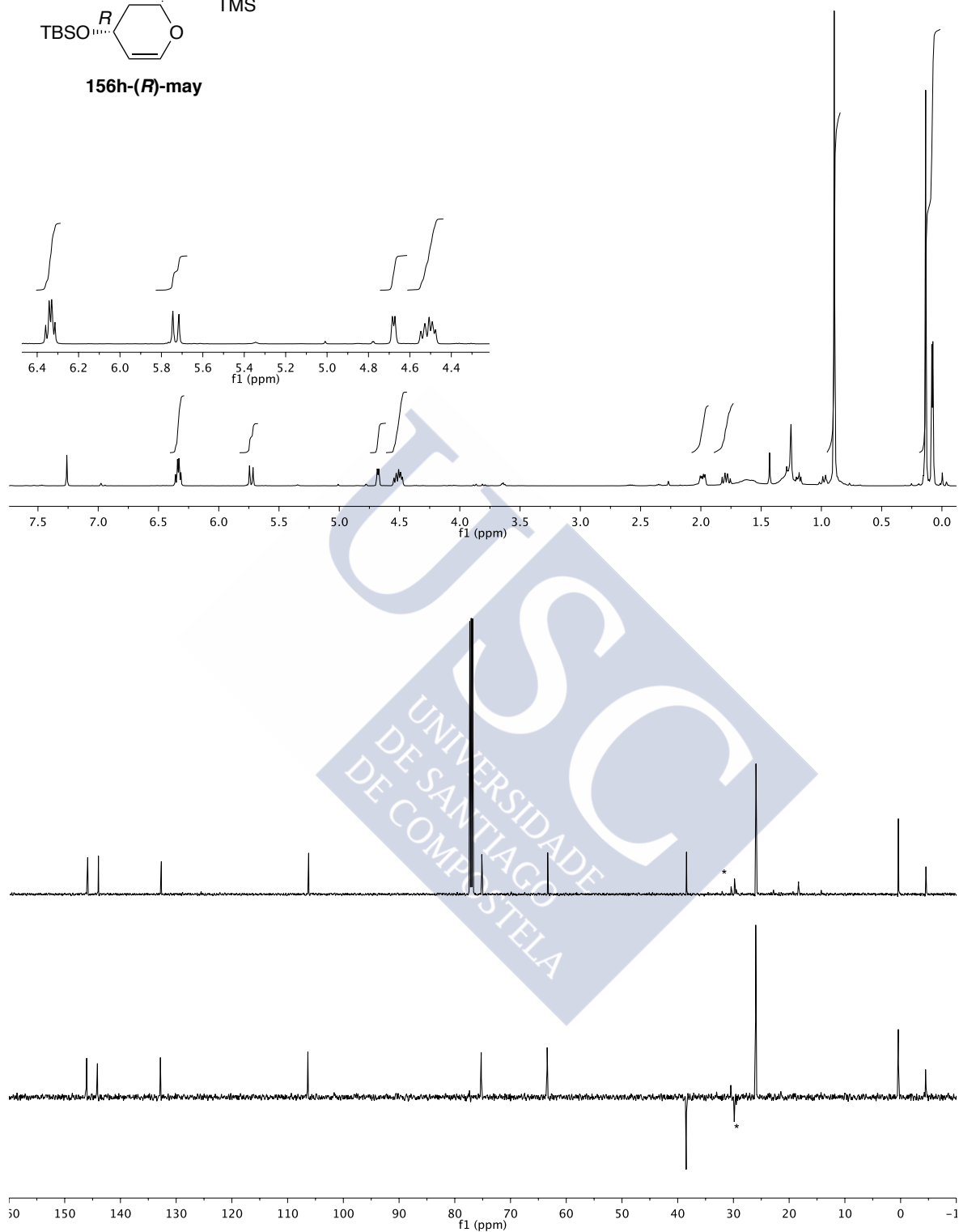
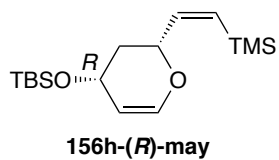




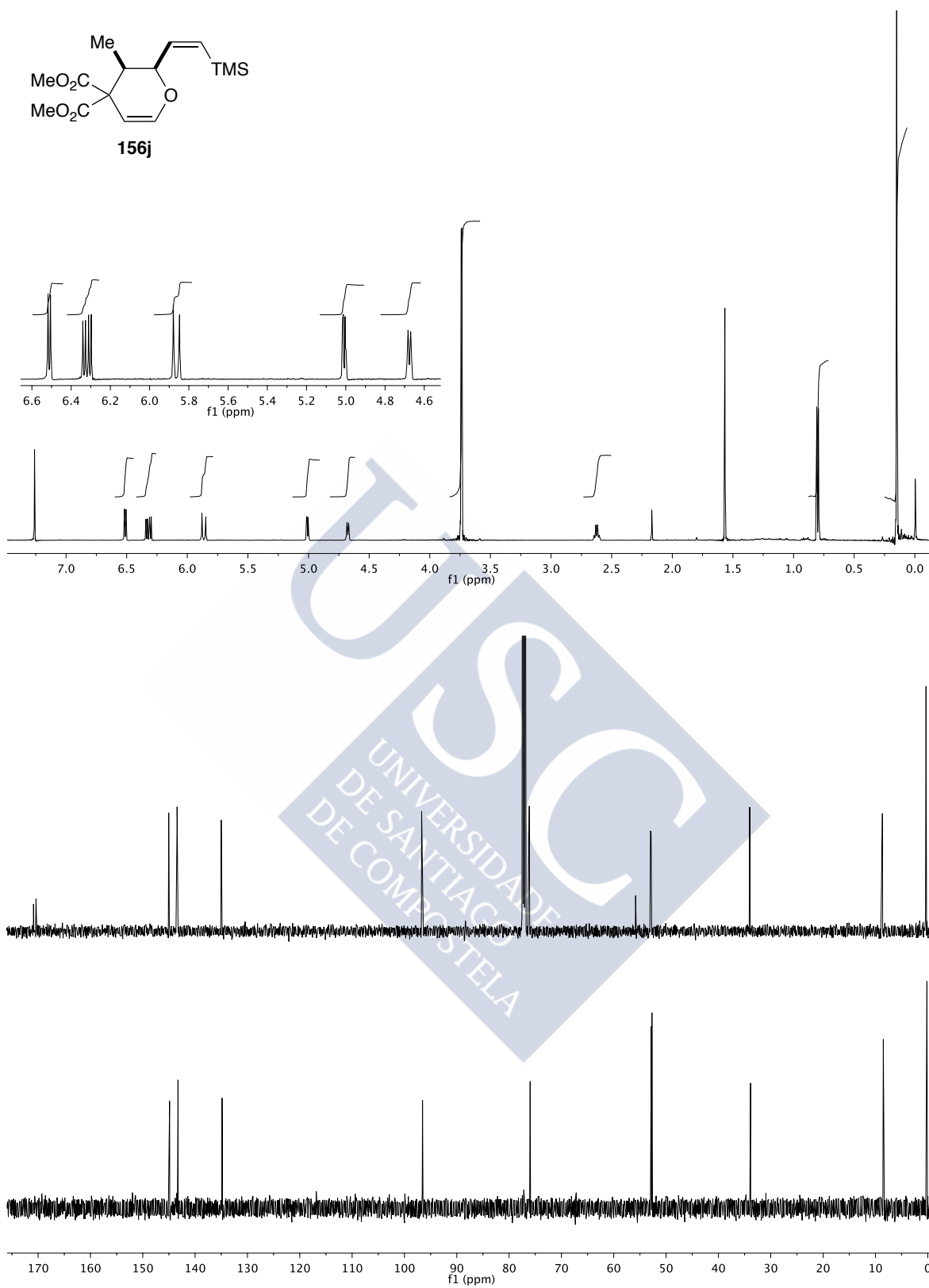
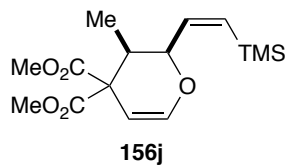


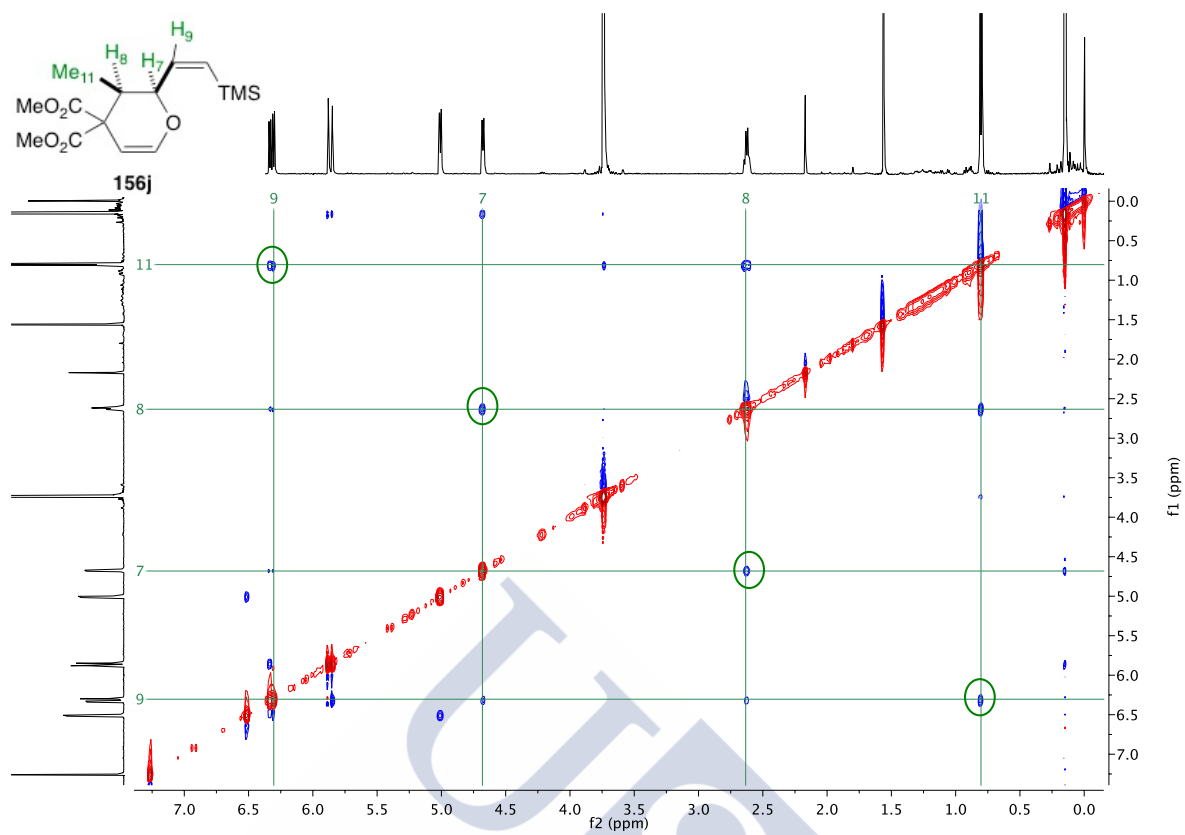




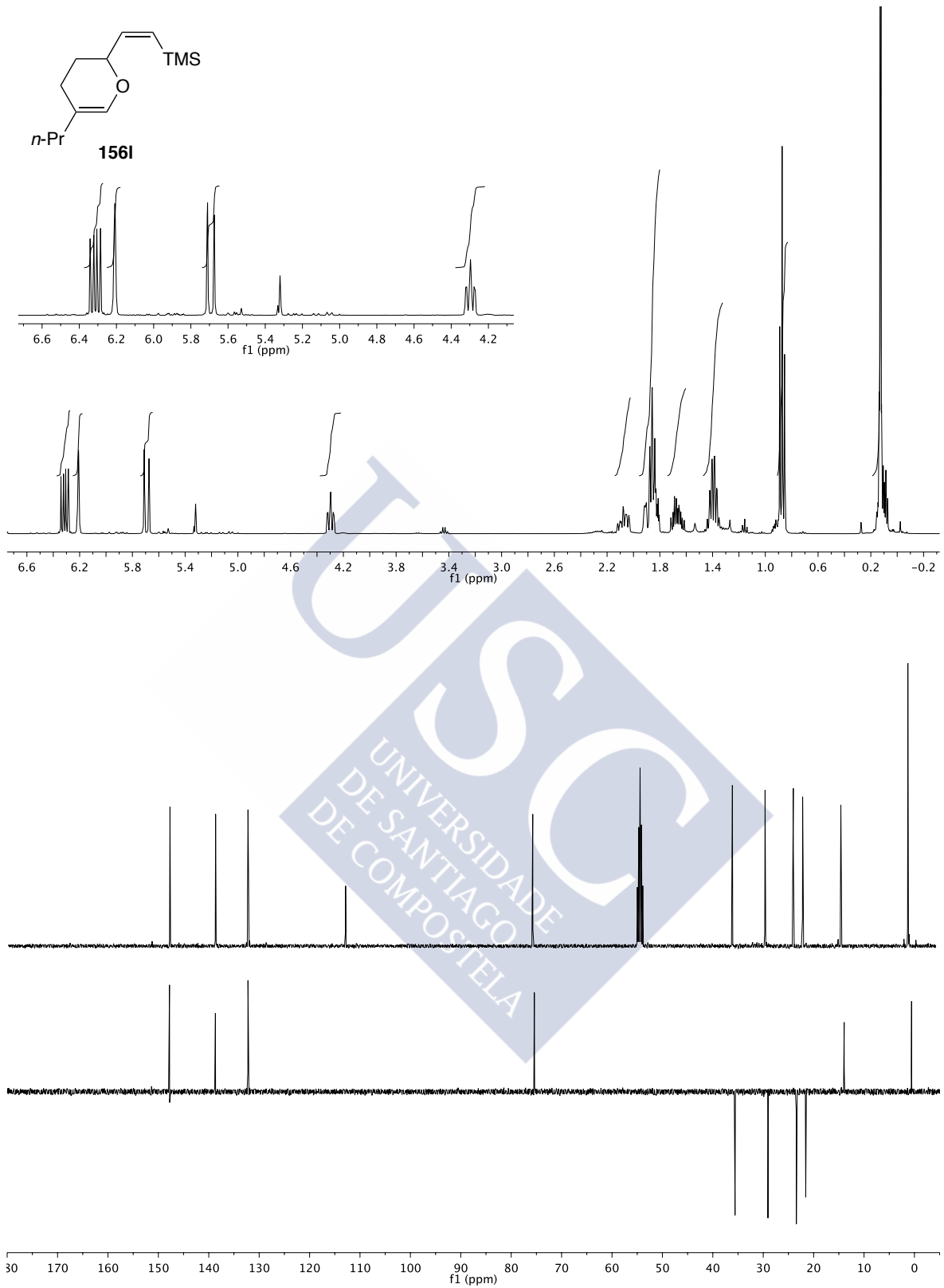


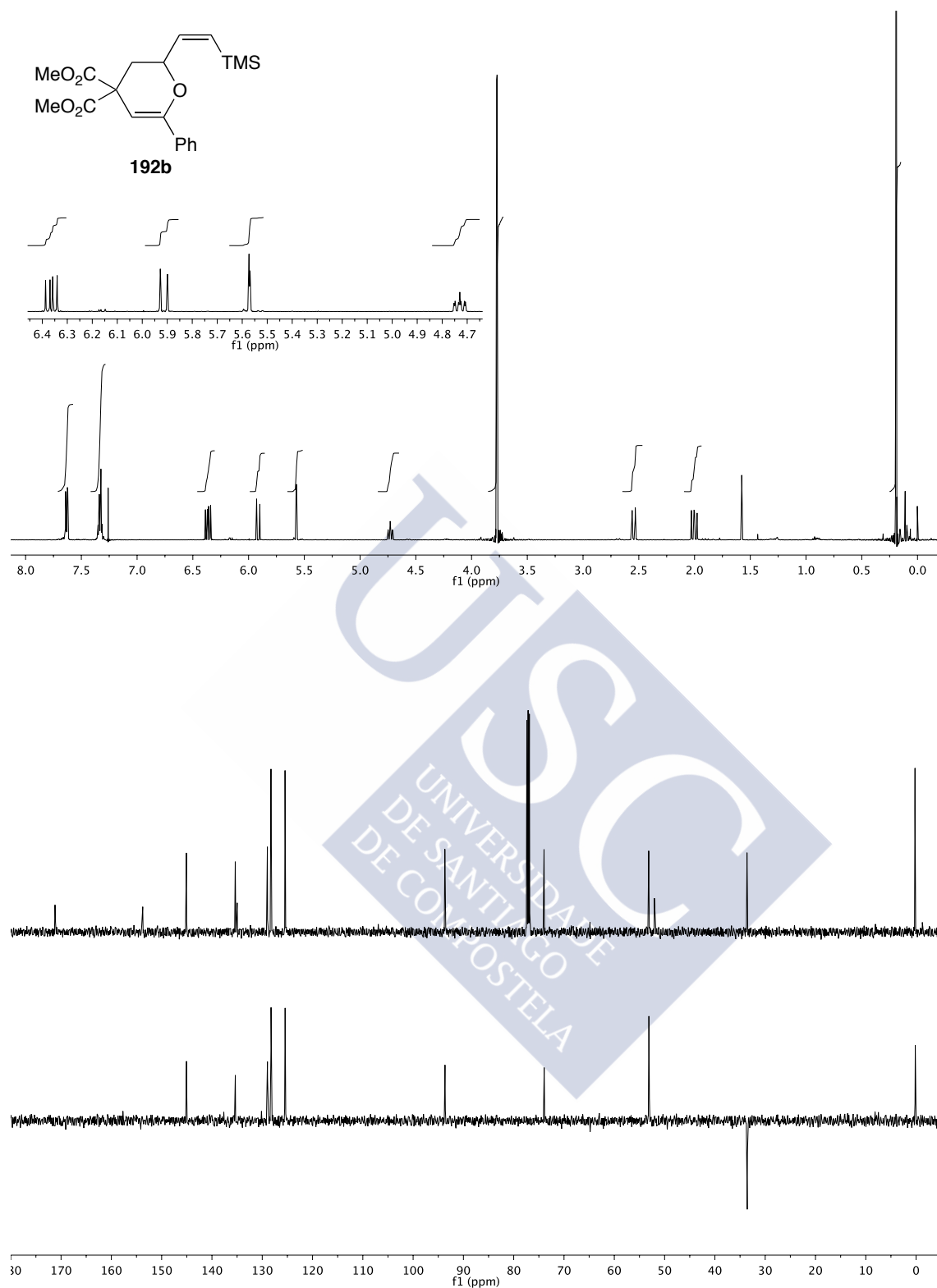


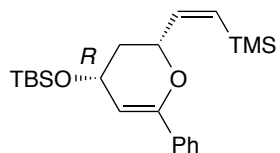




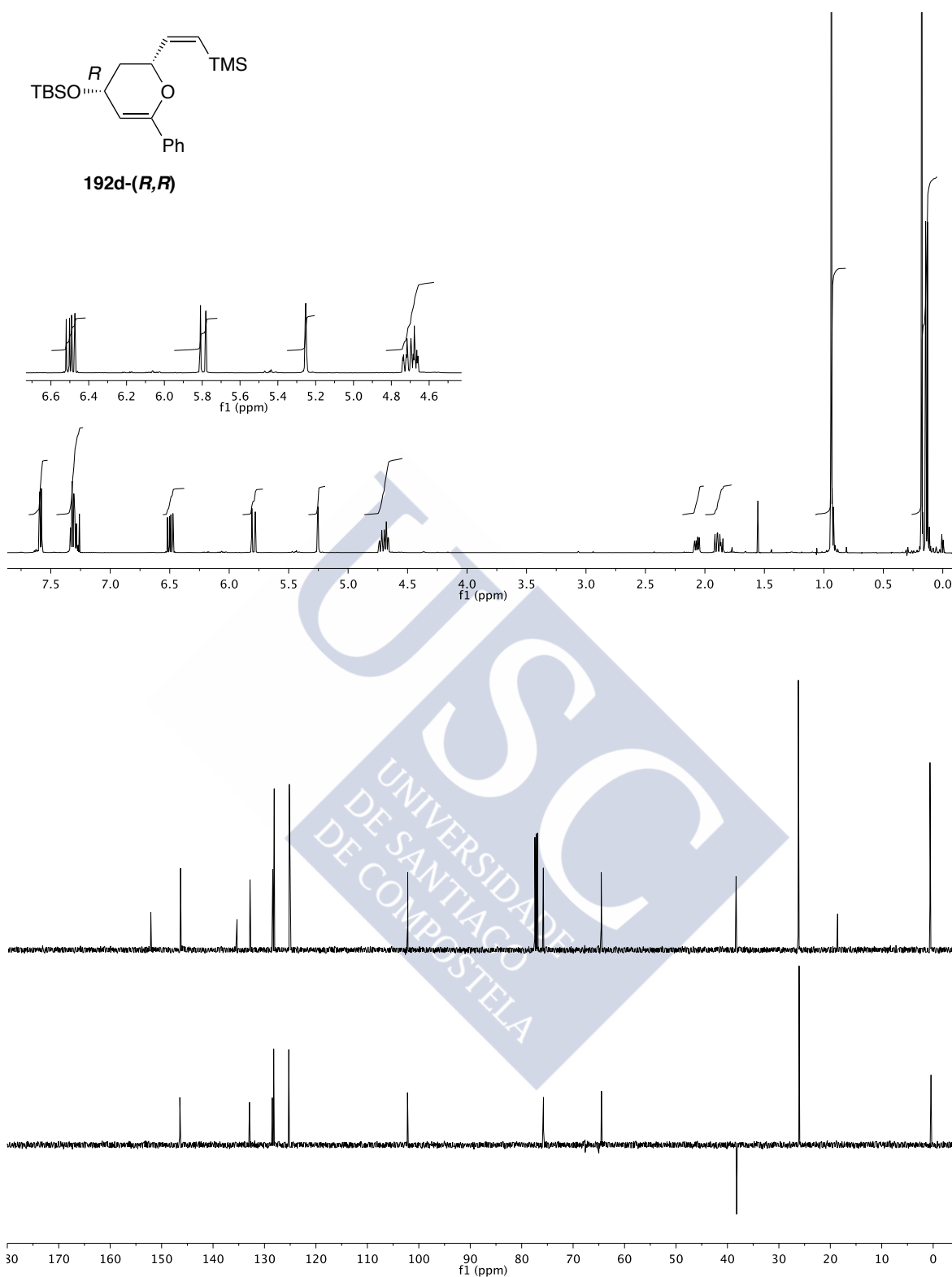
UNIVERSIDADE  
DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA

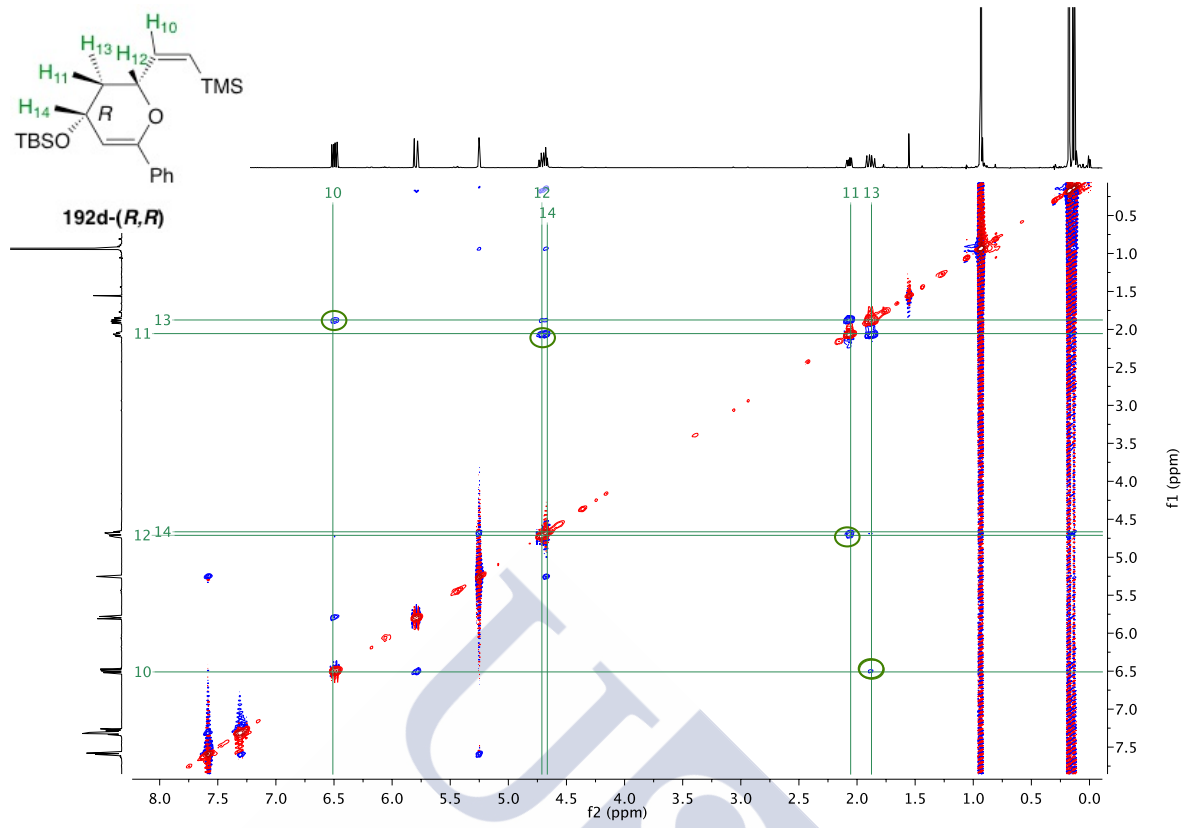


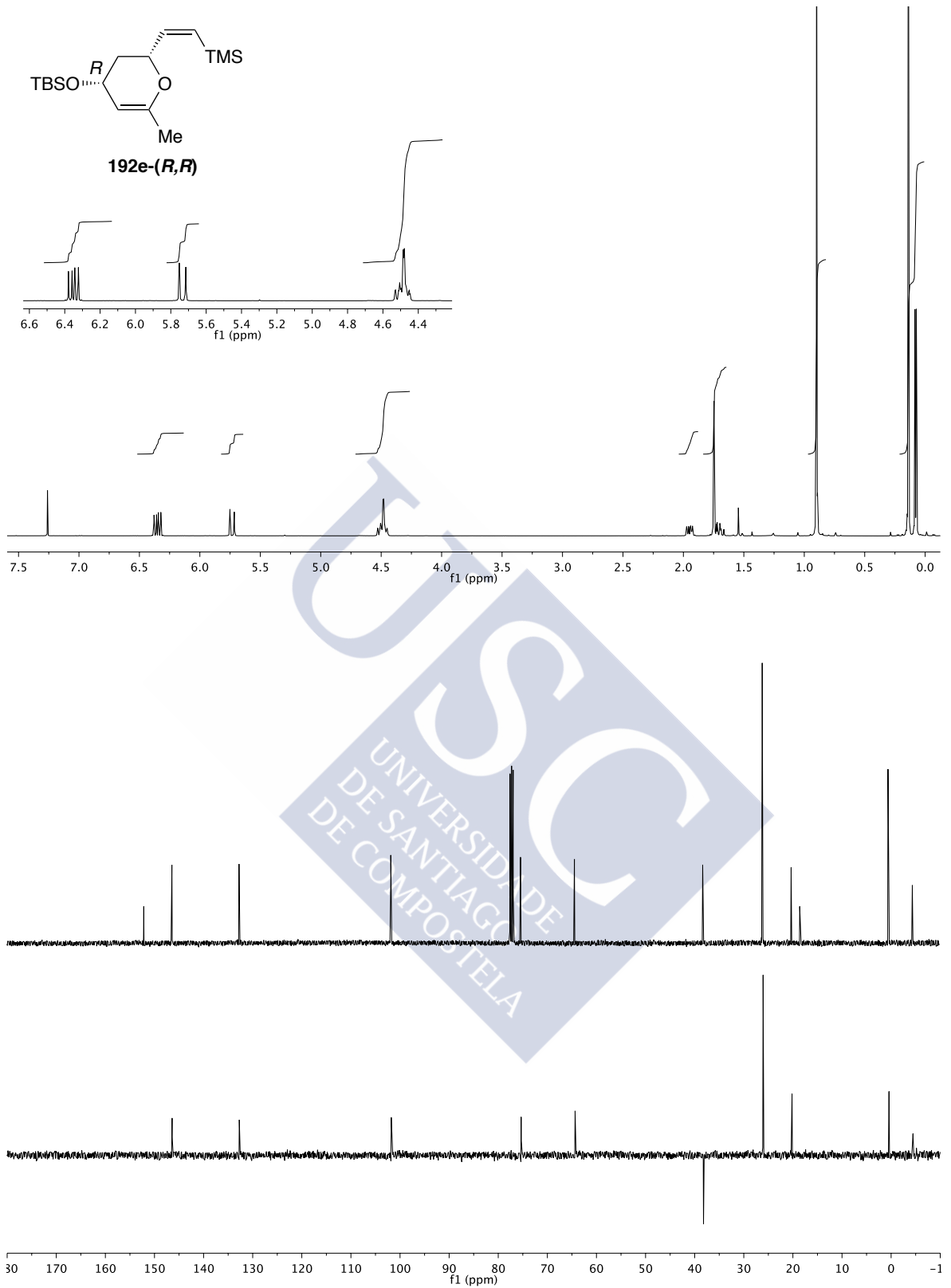


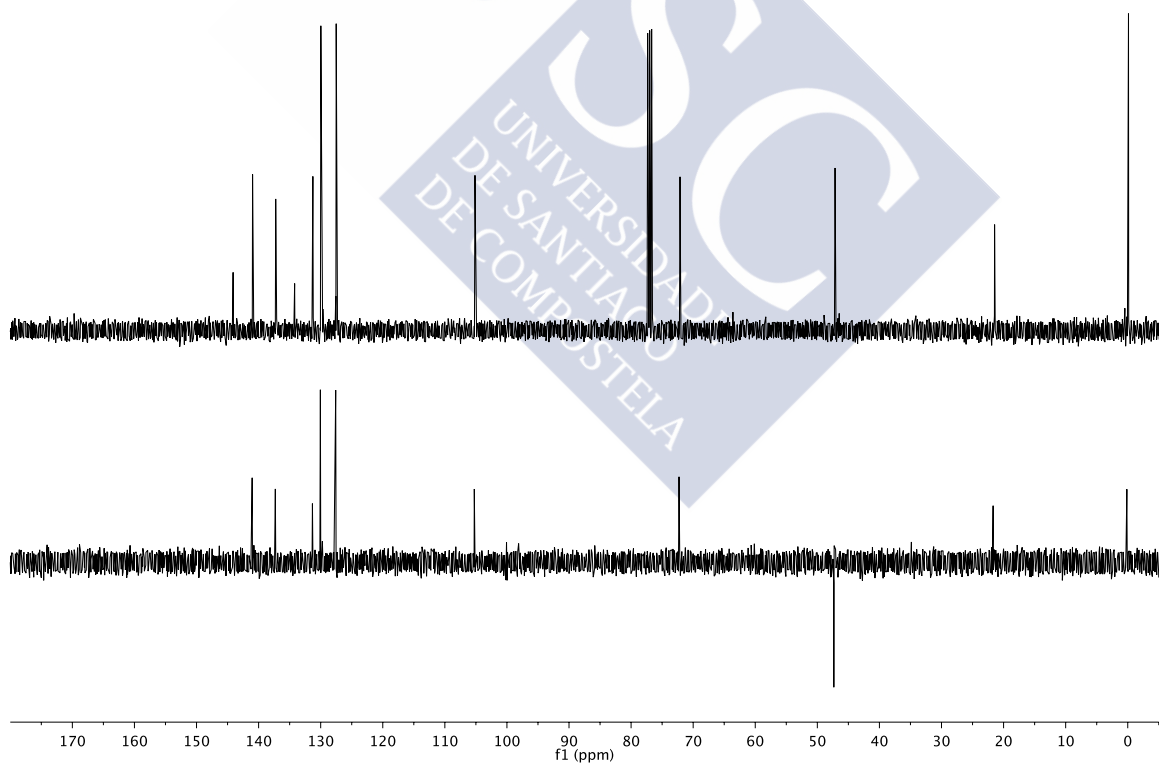
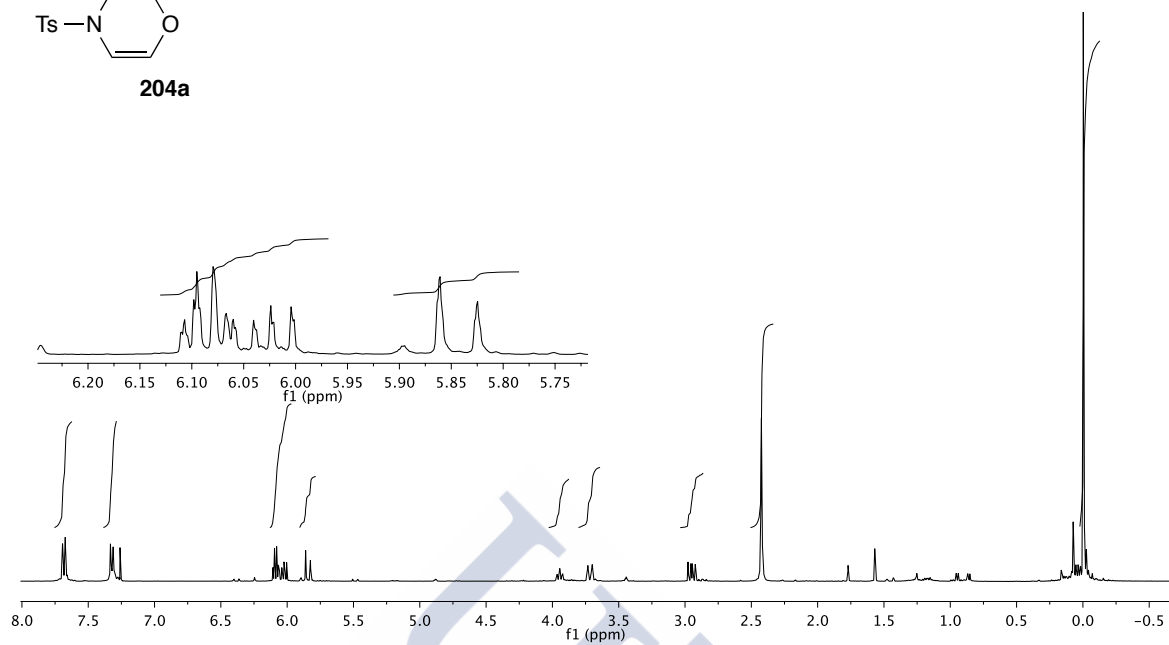
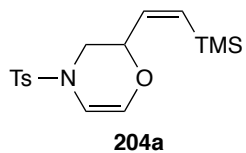


192d-(R,R)

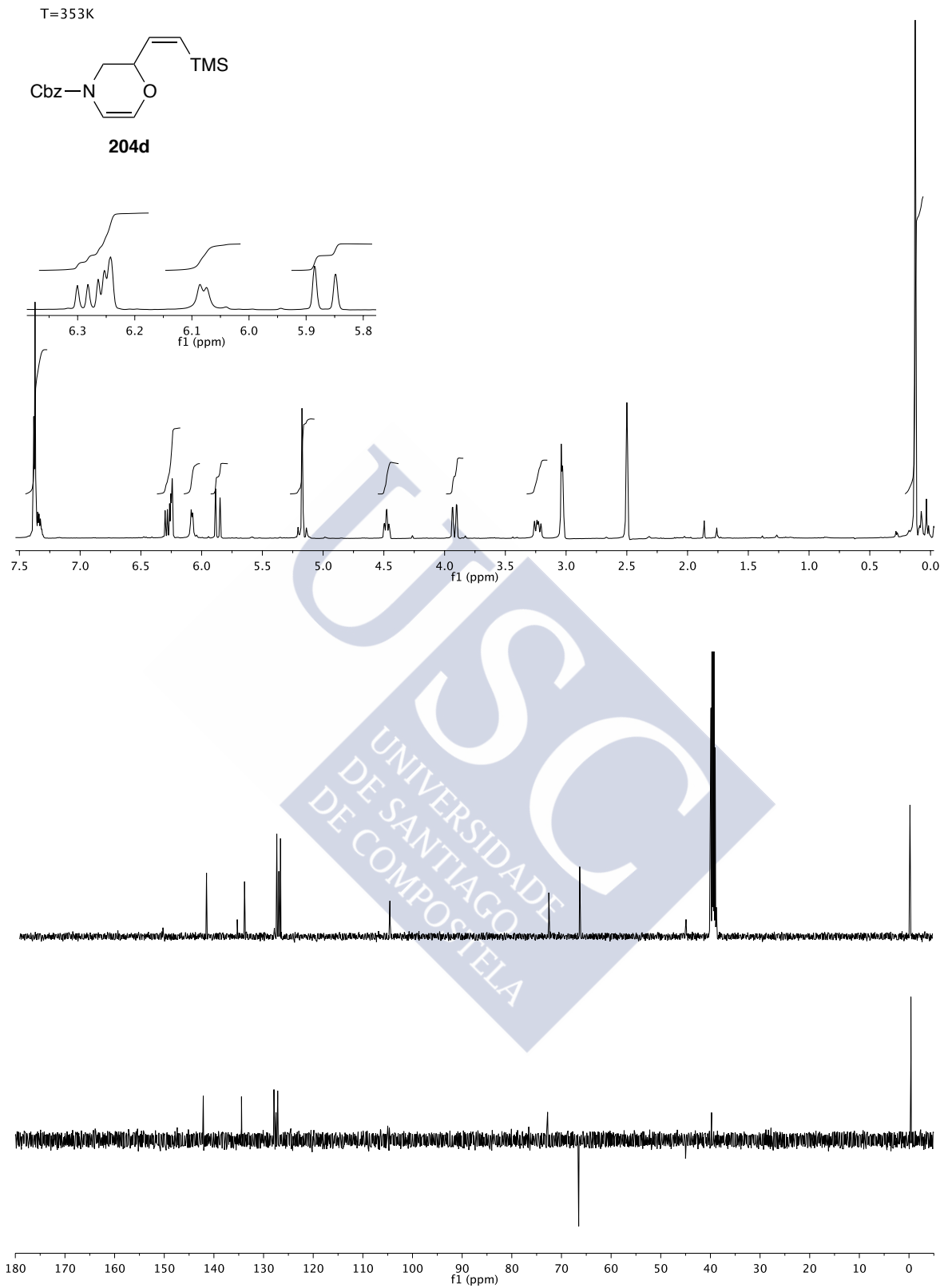


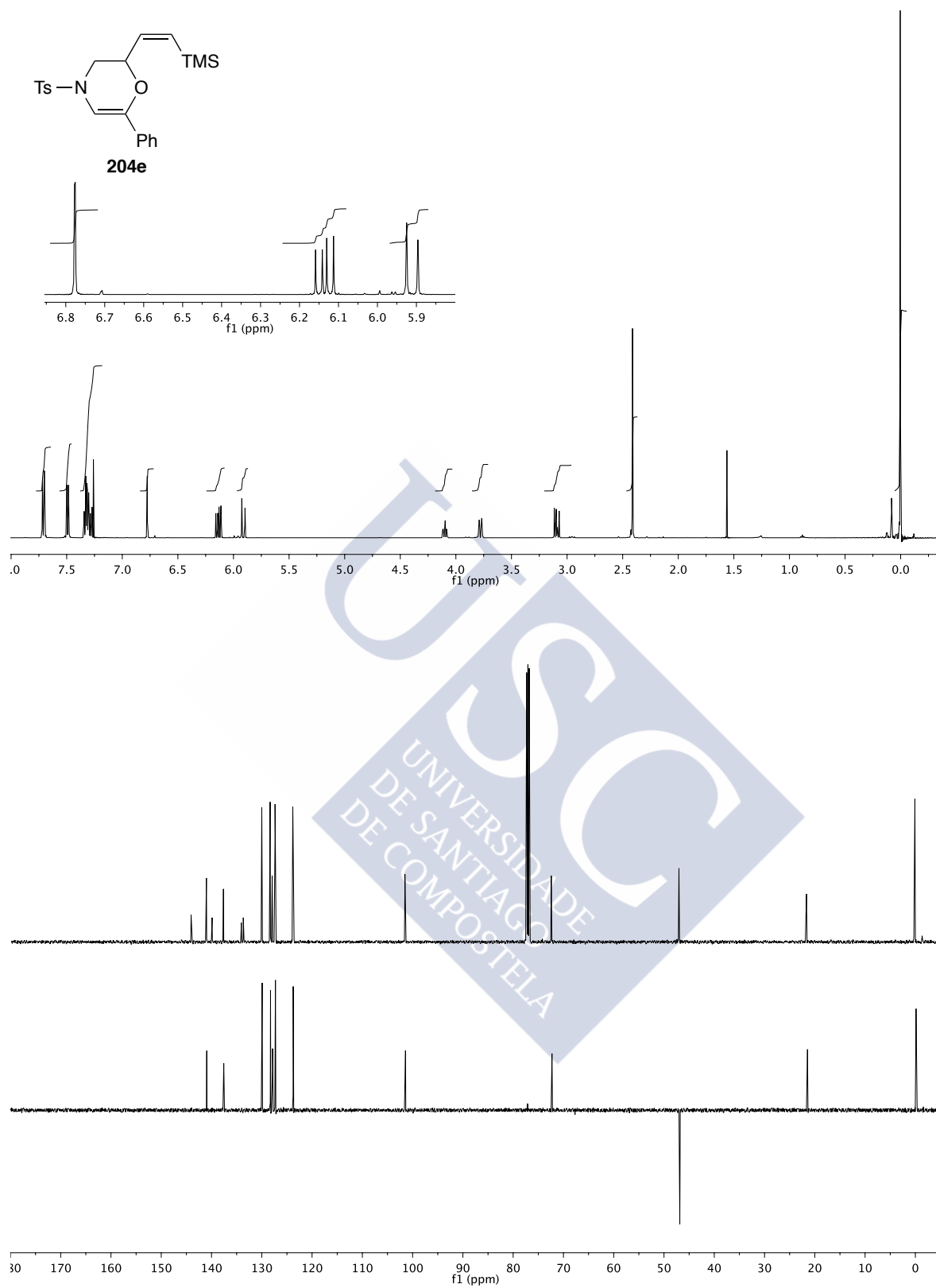


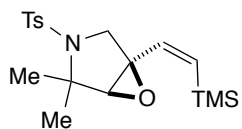




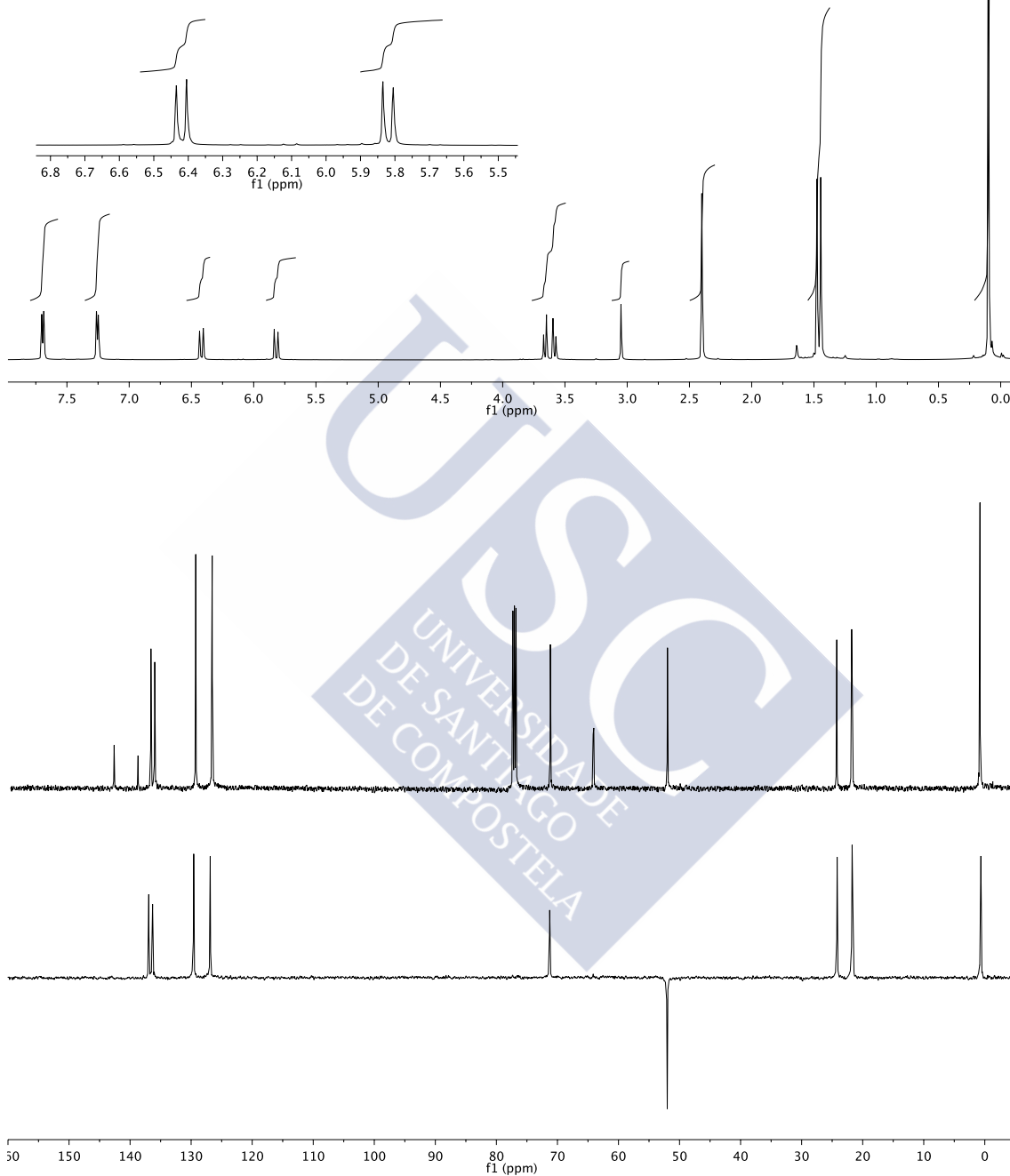


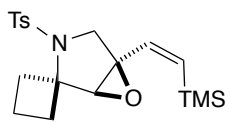




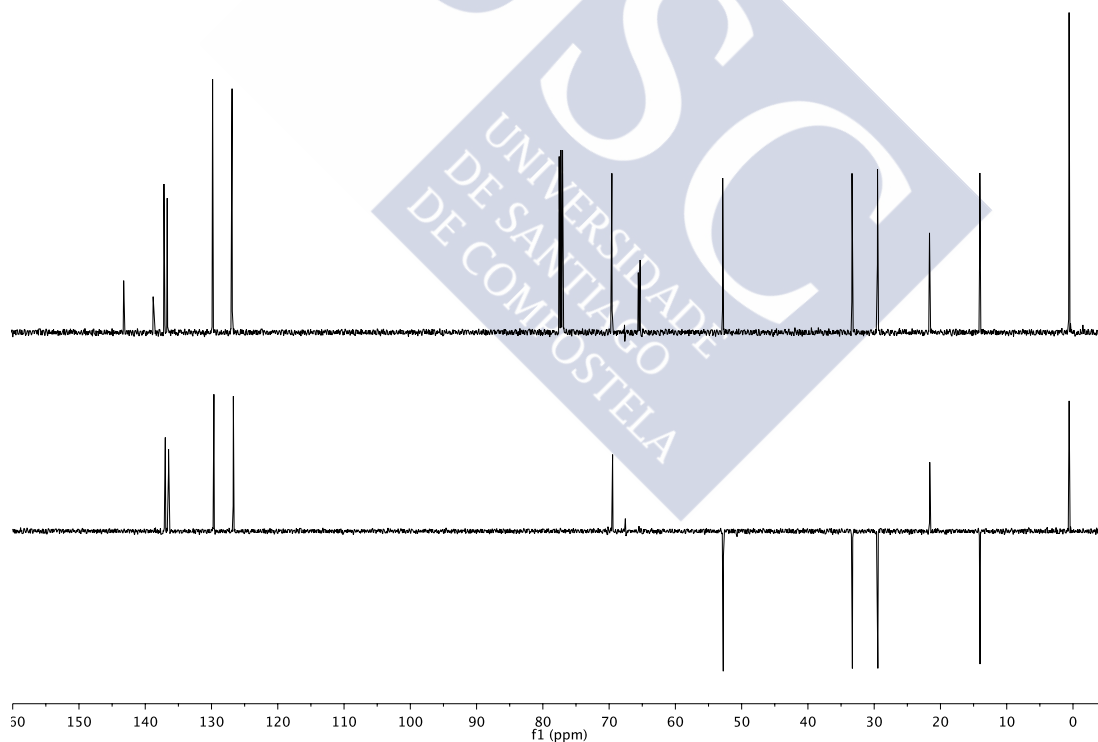
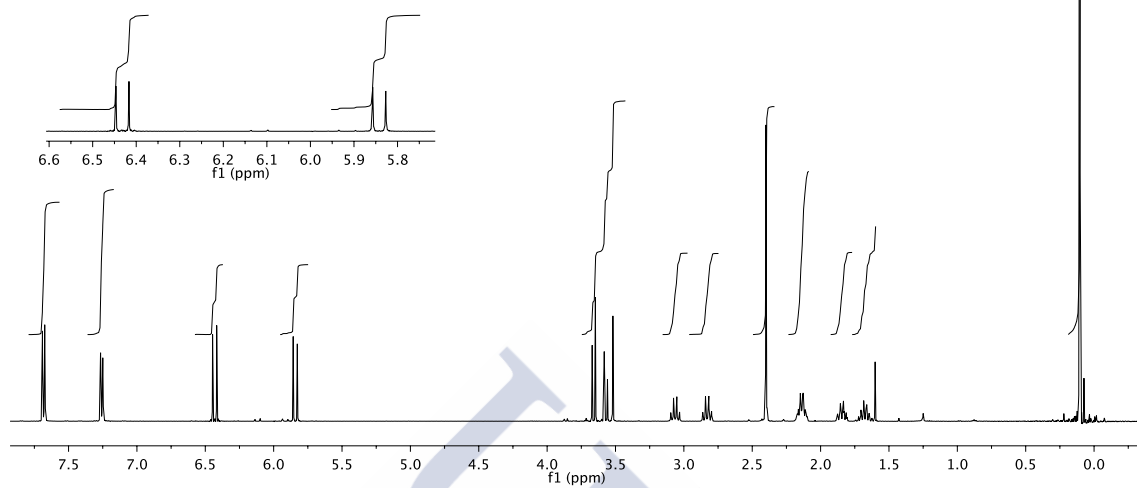


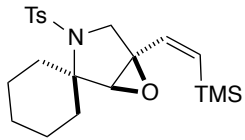
237a





237b





237d

