



HAL
open science

Cycloisomerisation of enynes catalyzed by rhodium complexes

Ariadna Fuente-Hernandez

► **To cite this version:**

Ariadna Fuente-Hernandez. Cycloisomerisation of enynes catalyzed by rhodium complexes. Organic chemistry. Institut National Polytechnique de Toulouse - INPT; Universidad de La Habana (Cuba), 2010. Español. NNT: 2010INPT0019 . tel-04272253

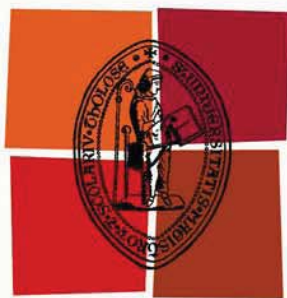
HAL Id: tel-04272253

<https://theses.hal.science/tel-04272253>

Submitted on 6 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :
Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)

Discipline ou spécialité :
Chimie organique et Catalyse

Présentée et soutenue par :
Ariadna FUENTE-HERNANDEZ

le : vendredi 16 avril 2010

Titre :
Réactions de cycloisomérisation d'énynes dérivés de monoterpènes catalysées
par du platine, du rhodium et de l'or ; synthèse de molécules à activité
biologique potentielle

JURY

Professeur Carmen CLAVER, Université de Tarragona
Docteur Odile DECHY-CABARET, INP Toulouse
Directeur de recherches Rafael LOPEZ-CORDERO, Université de la Havane
Professeur Jose RUIZ-GARCIA, Centro de Quimica Farmaceutica de la Havane
Professeurs Ulises JAUREGUI-HAZA et Martine URRUTIGOÏTY, INSTEC de la Havane et INPT

Ecole doctorale :
Sciences de la Matière (SDM)

Unité de recherche :
Equipe de Catalyse et Chimie Fine, Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC)

Directeur(s) de Thèse :
Professeur Martine URRUTIGOÏTY
Professeur Ulises JAUREGUI-HAZA

Rapporteurs :
Professeur Carmen CLAVER
Directeur de recherches Rafael LOPEZ-CORDERO

TESIS

presentada frente al
INSTITUTO NACIONAL POLITÉCNICO DE TOULOUSE
con vistas a la obtención del

TÍTULO DE DOCTOR DEL INSTITUTO NACIONAL POLITÉCNICO DE TOULOUSE

Especialidad: Química Organometálica y de Coordinación

por

MSc. Ariadna FUENTE HERNÁNDEZ

**“SÍNTESIS DE BIOACTIVOS POTENCIALES A PARTIR DE MONOTERPENOS
MEDIANTE LA REACCIÓN DE CICLOISOMERIZACIÓN CATALIZADA POR
METALES DE TRANSICIÓN”**

Año 2010

``La ciencia es respecto al
alma lo que es luz
respecto a los ojos, y si
las raíces son amargas, los
frutos son muy dulces``

Aristóteles

A mi Familia

Páginas Preliminares

ARADECIMIENTOS

Siempre se cometen injusticias a la hora de agradecer a los que hacen posible la conclusión de una labor, pues la memoria es a menudo traicionera. Sin embargo, puedo afirmar que, sin lugar a dudas, este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración, apoyo y estímulo de las personas que a continuación menciono.

Primeramente, al profesor Dr. Philippe Kalck, como testimonio de gratitud infinita por acogerme en el seno de su laboratorio y por la confianza brindada.

A todos los miembros administrativos y de la presidencia del INP de Toulouse y de la Escuela Doctoral de Química de Coordinación, por la cooperación desde el comienzo de esta etapa. Muy especialmente a Patricia Taillandier, por su disponibilidad, eficacia y gentileza.

Al CEM por permitirme hacer este acto de defensa en sus instalaciones.

Quisiera poder acertar con las palabras apropiadas para dar gracias a las personas más importantes en la obtención de este resultado, a quienes respeto profundamente por su dedicación y esfuerzo permanente: a Martine Urrutigoity, por su orientación acertada, por su valiosa colaboración y buena voluntad, por todas sus atenciones siempre, pero principalmente cuando me sentí perdida a mi llegada a Toulouse. A Odile Dechy-Cabaret, por sus consejos inestimables y enriquecedores, por las largas jornadas de RMN, incluso los fines de semana, y por ser fuente inagotable de motivación por esta temática. A Ulises Jáuregui, por su integridad, su apoyo y recomendaciones invaluable. Por su optimismo, su perseverancia, su buen humor y su empeño incansable en esta faena. A José Alberto Ruiz, por su ejemplo y su amistad, por su asesoramiento y respaldo científico durante tantos años de trabajo en conjunto, dejándome a su paso la mejor de las herencias. Los aciertos que pueda haber en este trabajo son el resultado de los contactos e intercambios con ustedes. Sin embargo, ninguno es responsable de mis errores; esos son solo míos.

A mis oponentes, por no titubear para aceptar la revisión de este manuscrito. Por sus valiosos criterios y sugerencias.

A todo el colectivo del Equipo de Catálisis y Química Fina del Laboratorio de Química de Coordinación del INP de Toulouse, muy especialmente a Laura y a Eva, quienes se convirtieron en mis amigas inseparables y que me han ayudado en demasía con su apoyo, tolerancia y entusiasmo. A Philippe Serp, Carole, Amandine, Brigitte, Lucie, Maryse, Jérôme, Hanh, Julien, Delphine, Guillaume, Marie-No, Martine K., Boris, Sylvie, Romain, Mustapha, Revathi y tantos otros, además de los estudiantes que por allí pasaron, por su preocupación, ayuda y simpatía. Entre todos, compartimos oficinas, balones, campanas, reactivos, cromatógrafos, café y muy buenos momentos, que permitieron un ambiente caluroso y agradable. Gracias a todos, especialmente por esa última cena.

A todos mis compañeros de LARE, especialmente a Ania, Katia, Lisis, Alina y Niurka por acogerme como una más de ustedes en el laboratorio.

Al Dr. Hermán Vélez, quien por haber acudido siempre en mi auxilio con una sonrisa ocupa un rinconcito muy especial en mis afectos. A Rayne por su ayuda con el procesamiento de espectros.

A Gilda, Carlín y Adys por todo el apoyo y porque sé que siempre puedo contar con ustedes.

Es difícil explicar a mis amigos y allegados su vital importancia, tanto a aquellos que están de cuerpo presente, como a quienes ya no están y llevo siempre conmigo, y que, con igual intensidad, me han brindado su compañía, han escuchado mis palabras y me han dado el privilegio de compartir un pedazo de vida. A Yuli, por la impresión del documento, por tu sensibilidad, tu complicidad y tu invaluable amistad. A Isa, Neymis, Mónica y Anny, mil gracias por todo el apoyo y la amistad. A Mayra y sus hijos, Ilianita, Yoanna, Taimirys, Zalua y Eduardo Heredia, porque desde que los conozco siempre están disponibles para mí. Lidia Martínez y Tito, ustedes se han ganado el cielo. A Xiomara Peña, por su apoyo en todo momento y por su inmenso cariño. A toda la familia Álvarez-Espinosa, por el estímulo y el placer de sentirme parte de ustedes. A Alain, Lili y Salomón, por todo lo que compartimos en Francia y después. A Michele Claverie, Edmée, Iván, Lola y Jean Louis, por convertirse en la familia que no tenía cerca, por abrirme su casa y su corazón. A la gran familia de Francia-Cuba, quienes harían interminable la lista, pero de quienes guardo recuerdos muy preciados. A Marie Claude y Raphael, por acogerme en su casa como un miembro más, por brindarme siempre tanto amor y ayuda.

A Ana Peñate, Maribel, Zoilita, Patricia, Tony, Mery, Manelo, Isbel, Nuria, Gustavo, Luisa, Lilian Remón, Darlyn, Lidia, Pablo, Estela y tantos otros, por la preocupación y la logística.

A mi hermana, mi cuñado y el pequeño Diego Alejandro, quienes con amorosa paciencia han sido los que más han soportado las “montañas rusas” de desvelo, fatiga y malhumor, entregándome siempre su apoyo incondicional.

A mis padres, cuya ilusión ha sido siempre convertir a sus hijas en personas de provecho, que me infundieron la ética y el rigor que guían mi transitar por la vida y de quienes me siento cotidianamente muy orgullosa. Por todo el tiempo que les robé pensando en mí. Gracias por el amor ilimitado y la incondicionalidad que recibo de ustedes todos los días, a pesar de no poder acompañarme en este momento.

A todos ustedes y a los que olvidé sin intención, por compartir vuestras vidas conmigo y por estar presentes hoy. De todo corazón y simplemente **MUCHAS GRACIAS**.

REMERCIEMENTS

On est toujours injuste au moment de remercier ceux qui rendent possible la conclusion d'un tel travail, parce que la mémoire nous fait souvent défaut. Toutefois, je peux affirmer, sans aucun doute, que ce travail n'aurait pas été possible sans la collaboration, le soutien et la stimulation des personnes que je vais citer.

Tout d'abord au Monsieur le Professeur Philippe Kalck, comme témoignage de mon infinie gratitude pour m'avoir reçue au sein de son laboratoire, pour son efficace collaboration et la confiance qu'il m'a donnée.

Je souhaite exprime ma gratitude envers tous les membres administratifs de la présidence de l'INP de Toulouse, pour la coopération qu'ils m'ont apportée depuis le début de cette étape, et plus particulièrement, à Patricia Taillandier, pour sa disponibilité, son efficacité et sa gentillesse.

Au CEM pour me permettre de faire cette soutenance ici.

Je voudrais pouvoir trouver les mots appropriés pour remercier les personnes qui ont été les plus importantes à mes yeux pour l'obtention de ce résultat, à celles que je respecte profondément, pour leurs efforts permanents et surtout leur dévouement : Madame Martine Urrutigoity, par sa juste orientation de mon travail, son soutien, sa précieuse collaboration, sa bonne volonté, par toutes ses attentions délicates, surtout, lorsque je me suis sentie perdue, à mon arrivée à Toulouse. Madame Odile Dechy-Cabaret, pour ses enrichissants et inestimables conseils, pour les longues journées de RMN, weekends compris, en m'apportant une inépuisable source de motivation dans cette thématique. À Ulises Jáuregui, par son intégrité, son appui et ses recommandations inestimables. Par son optimisme, sa persévérance, sa bonne humeur et sa persistance infatigable dans ce travail. À José Alberto Ruiz, par son exemple et son amitié, par son soutien scientifique pendant tant d'années de travail ensemble, me laissant à son passage le meilleur des héritages. Les succès qu'il peut y avoir dans ce travail sont le résultat des contacts et des échanges avec vous. Toutefois, aucun n'est responsable de mes erreurs; celles-là sont seulement à moi.

À mes rapporteurs, pour avoir accepté sans hésiter de réviser ce manuscrit. Pour leurs commentaires précieux et leurs suggestions.

Merci à toute l'équipe de Catalyse et Chimie Fine du Laboratoire de Chimie de Coordination de l'INP de Toulouse, très spécialement à Laura et à Eva, celles qui sont devenues mes inséparables amies et m'ont apporté leur appui, avec tolérance et enthousiasme. À Philippe Serp, Carole, Amandine, Brigitte, Lucie, Maryse, Jérôme, Hanh, Julien, Delphine, Guillaume, Marie-No, Boris, Sylvie, Romain, Mustapha, Revathi et tant d'autres, ainsi que les étudiants qui sont passés par là, pour leur aide et sympathie. Entre nous, nous avons partagé les bureaux, schlenks, paillasses, réactifs, chromato, café et surtout, de très bons moments, qui ont donné une ambiance chaleureuse et agréable. Merci à tous, spécialement pour le dernier dîner.

Au Dr. Hermán Vélez, celui qui pour m'avoir toujours aidée avec un sourire, occupe une place très spéciale dans mes affections. À Rayne par son aide pour le traitement des spectres.

À Gilda, Carlín et Adys pour tout l'appui et parce que je sais que je peux toujours compter sur vous.

Il est difficile d'expliquer à mes amis leur importance vitale, tant à ceux qui sont de corps présent, comme à ceux qui ne sont pas aujourd'hui avec nous, qui avec intensité m'ont offert leur compagnie, ont écouté mes mots et m'ont donné le privilège de partager un morceau de vie. À Yuli, pour l'impression du document, pour ta sensibilité, ta complicité et ton inestimable amitié. À Isa, Neymis, Mónica et Anny, merci beaucoup pour votre appui et amitié. Mayra et ses fils, Ilianita, Yoanna, Taimirys, Zalua et Eduardo Heredia, parce que depuis que je les connais ils sont toujours disponibles pour moi. Lidia Martínez et Tito, vous avez gagné le paradis. À Xiomara Peña, pour ton appui à tout moment et pour ton immense affection. À toute la famille Álvarez-Espinosa, pour vos encouragements et le plaisir de me faire sentir une partie de vous. À Alain, Lili et Salomón, pour tout ce que nous avons partagé en France et après. À Michele Claverie, Edmée, Iván, Lola et Jean Louis, pour s'être transformé en famille que je n'avais pas tout près, pour m'avoir ouvert vos maisons et vos coeurs. À la grande famille de France-Cuba, ceux qui rendraient interminable la liste, mais dont je garde des souvenirs inestimables. À Marie Claude et Raphael, pour m'avoir reçue chez vous comme un membre de plus, pour m'offrir toujours tant d'amour et d'aide.

À Ana Peñate, Maribel, Zoilita, Patricia, Tony, Mery, Manelo, Isbel, Nuria, Gustavo, Luisa, Lilian Remón, Darlyn, Lidia, Pablo, Sillage et tant d'autres, pour la préoccupation et l'organisation de cette journée.

À ma soeur, mon beau-frère et le petit Diego Alejandro, ceux qui avec une grande patience ont été ceux qui ont supporté le plus mes insomnies, ma fatigue et ma mauvaise humeur en me livrant toujours votre appui inconditionnel.

À mes parents, dont l'idée a toujours été de transformer leurs filles en personnes bienveillantes, qui m'ont inspiré l'éthique et la rigueur qui guident mon chemin de vie et dont je suis quotidiennement très fière. Pour tout le temps que je leur ai volé en pensant à moi. Merci pour l'amour illimité et inconditionnel que je reçois de vous tous les jours, malgré votre absence aujourd'hui.

À vous tous et à ceux que j'ai oubliés sans intention, pour partager vos vies avec moi et pour votre présence aujourd'hui. De tout coeur et tout simplement **MERCI BEAUCOUP**.

RESUMEN

Las reacciones de cicloisomerización de eninas catalizadas por metales de transición constituyen una poderosa herramienta en síntesis orgánica: ellas ofrecen acceso, en una sola etapa átomo-económica, a una variedad de estructuras interesantes mono- o bicíclicas que contienen funciones 1,4-dieno, 1,3-dieno, ciclobuteno o ciclopropano.

Con la finalidad de acceder a nuevas moléculas derivadas de monoterpenos, se prepararon 1,6- y 1,7-eninas oxigenadas a partir del alcohol perílico, el nerol y el isopulegol, y se estudió su reactividad en la reacción de cicloisomerización catalizada por sales o complejos de metales de transición. A partir de ello, se sintetizaron nuevas moléculas bi- y tricíclicas con funciones ciclopropano, 1,3- o 1,4-dienos. Todas las estructuras fueron purificadas y caracterizadas por técnicas de RMN.

Se compararon diferentes sistemas catalíticos descritos en la literatura: PtCl_2 , AuCl_3 , $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)/\text{AgPF}_6]$ y $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$. Se demuestra que la naturaleza del producto de la reacción depende, sobre todo, de la estructura de la enina de partida, pero también del catalizador empleado. Además, se pone en evidencia que la cinética y la selectividad pueden ser modificadas cuando se realiza la reacción en atmósfera de CO.

De forma análoga, se estudió una versión asimétrica de la reacción de cicloisomerización en el caso de la 1,6-enina derivada del alcohol perílico, a través de la obtención de complejos de platino u oro con ligandos fosforados quirales. El exceso diastereoisomérico observado para los derivados de tipo ciclopropano obtenidos puede aumentarse con el empleo de los complejos de oro (I), pero solo de forma modesta.

Finalmente, se realiza un estudio preliminar de la reacción de cicloisomerización de la 1,6-enina derivada del alcohol perílico en líquido iónico, con el objetivo de obtener un sistema eficaz para reciclar el catalizador. Se probaron diferentes líquidos iónicos y distintos disolventes de extracción. La actividad y la selectividad de los diferentes catalizadores se ven modificadas con respecto a la reacción en tolueno y aparecen problemas de reproducibilidad. Este estudio deberá continuarse con vistas a optimizar las condiciones de reacción y los reciclajes.

Palabras Clave: monoterpenos, eninas, cicloisomerización, rodio, platino, oro, líquido iónico.

RÉSUMÉ

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes catalysées par les métaux de transition sont de puissants outils en synthèse organique: elles donnent accès, en une seule étape économe en atomes, à une variété de structures intéressantes mono- ou bicycliques, comportant des motifs 1,4-diène, 1,3-diène, cyclobutène ou cyclopropane.

Afin d'accéder à de nouvelles molécules dérivées de monoterpènes, des 1,6- et 1,7-énynes à pont oxygène ont été préparés à partir de l'alcool péryllique, du nérol et de l'isopulégol, et leur réactivité dans les réactions de cycloisomérisation catalysées par des sels ou des complexes des métaux de transition a été étudiée. De nouvelles molécules bi- et tricycliques contenant des motifs cyclopropane, 1,3- ou 1,4-diènes ont ainsi été synthétisées. Toutes ces molécules ont été purifiées et caractérisées par RMN techniques.

Différents systèmes catalytiques décrits dans la littérature ont été comparés : PtCl_2 , AuCl_3 , $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)/\text{AgPF}_6]$ et $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$. Nous avons ainsi pu montrer que la nature du produit de la réaction dépendait surtout de la structure de l'ényne initial mais aussi du catalyseur mis en jeu. De plus nous avons mis en évidence que la cinétique et la sélectivité pouvaient être modifiées lorsque les réactions étaient faites sous une atmosphère de CO.

Dans un second temps, une version asymétrique de la réaction a été explorée dans le cas de l'1,6-ényne dérivé de l'alcool péryllique, en préparant des complexes du platine ou de l'or portant des ligands phosphorés chiraux. L'excès diastéréoisomérique observé sur les deux cyclopropanes obtenus a ainsi pu être augmenté dans le cas des complexes de l'or (I), mais les valeurs restent encore modestes.

Enfin, nous avons entrepris une étude préliminaire de la réaction de cycloisomérisation en milieu liquide ionique dans le but de concevoir un système efficace de recyclage du catalyseur. Différents liquides ioniques et différents solvants d'extraction ont été testés pour la réaction avec l'1,6-ényne dérivé de l'alcool péryllique. L'activité et la sélectivité des différents catalyseurs se sont avérées modifiées par rapport à la réaction dans le solvant toluène et des problèmes de reproductibilité sont apparus. Cette étude devra être poursuivie afin d'optimiser les conditions de réaction et de recyclage.

Mots Clés: monoterpènes, énynes, cycloisomérisation, rhodium, platine, or, liquide ionique.

ABSTRACT

The transition metals catalyzed cycloisomerization reactions of enynes are a powerful tool in organic synthesis: they give access, in only one atom-economic step, to a variety of interesting mono- or bicyclic structures, comprising 1,4-diene, 1,3-diene, cyclobutene or cyclopropane moieties.

In order to reach new molecules derived from monoterpenes, O-tethered 1,6- and 1,7- enynes were prepared starting from perillyl alcohol, nerol and isopulegol, and their reactivity in cycloisomerization reactions catalyzed by transition metals salts or complexes was studied. New bi- and tricyclic molecules containing cyclopropane, 1,3- or 1,4-dienes moieties were thus synthesized. All these molecules were purified and characterized by NMR techniques.

Various catalytic systems described in the literature were compared: PtCl_2 , AuCl_3 , $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)/\text{AgPF}_6]$ and $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$. We thus could show that the nature of the final product depended especially on the starting enyne structure but also on concerned catalyst. Moreover we highlighted that kinetics and selectivity could be modified under CO atmosphere.

Analogously, an asymmetrical version of the reaction was explored in the case of the 1,6-enyne derived from perillyl alcohol by preparing platinum or gold complexes with chiral phosphorated ligands. The observed diastereoisomeric excess on two obtained cyclopropanes thus could be increased in the case of gold (I) complexes, but the values remain still modest.

Finally, we undertook a preliminary study of the cycloisomerization reaction in ionic liquid with an aim of conceiving an effective system for catalyst recycling. Various ionic liquids and different extraction solvents were tested for 1,6-enyne derived from perillyl alcohol. The activity and the selectivity of various catalysts proved, resulted modified compared to the reaction in toluene and reproducibility problems appeared. This study will have to be continued in order to optimize the conditions of reaction and the catalysts recycling.

Keywords: monoterpenes, cycloisomerization, rhodium, platinum, gold, ionic liquid.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

Pd	Paladio	Me	Metilo
Cu	Cobre	AuCl	Cloruro de oro (I)
I	Iodo	AuCl ₃	Cloruro de oro (III)
Br	Bromo	AgBF ₄	Tetrafluoroborato de plata
Cl	Cloro	AgSbF ₆	Hexafluoroantimoniato de plata
C	Carbono	AgPF ₆	Hexafluorofosfato de plata
N	Nitrógeno	AgOTf	Trifluorometanosulfonato de plata
O	Oxígeno	CH ₃ CN	Cianuro de metilo
AP	Alcohol perílico	O ₂ CC ₃ F ₇	Perfluorocarboxilato
Z	Heteroátomo	O ₂ CCF ₃	Trifluoroacetato
Pt	Platino	PhCN	Fenilcianuro
Au	Oro	CH ₃ NO ₂	Nitrometano
Pd	Paladio	OAc	Acetato
Rh	Rodio	OMe	Metoxi
H	Hidrógeno	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
[M]	Metal	NaH	Hidruro de sodio
Ti	Titanio	cod	Ciclooctadieno
Ru	Rutenio	SiMe ₃	Silano
Co	Cobalto	KAuCl ₄	Cloruro de potasio y oro (III)
Ni-Cr	Níquel-cromo	HSO ₄	Sulfato ácido
Ph	Fenilo	L	Ligando
Ar	Argón	dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
LI	Líquido iónico	dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
CO	Monóxido de carbono	tol-binap	2,2'-bis-(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftil
D	Deuterio	binepina	4,5-dihidro-4-fenil-3H-nafto[7,6,1,2- <i>cde</i>]fosfepina
H ₂ O	Agua	dppb	1,4-bis-(difenilfosfino)-butano
DFT	Del inglés "Density Functional Theory"	Bmim	1-butil-3-metilimidazolio
IUPAC	Del inglés "International Union of Pure and Applied Chemistry"	bicpo	2,2'-bis(difenilfosfinoxi)-1,1'-dicielopentano
LCC	Laboratorio de química de coordinación	dmad	dimetil acetileno dicarboxilato
INPT	Instituto nacional politécnico de Toulouse	binap	2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil
THF	Tetrahidrofurano	PPP	Trifos
DCM (CH ₂ Cl ₂)	Diclorometano	<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
(CH ₂) ₂ Cl ₂	Dicloroetano	<i>ed</i>	Exceso diastereoisomérico
CHCl ₃	Cloroformo	TOF	Del inglés "turn over frequency"
MeOH (CH ₂ OH)	Metanol	CDCl ₃	Cloroformo deuterado
OTf	Trifluorometanosulfonato	DMSO	Dimetilsulfóxido
NTf ₂	Trifluorometanosulfonilimida	DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
PPh ₃	Trifenilfosfina	D ₂ O	Agua deuterada
PtCl ₂	Cloruro de platino (II)	LDA	Litio-diisopropilamina
PtCl ₄	Cloruro de platino (IV)	RMN	Resonancia magnética nuclear
Rh(CO) ₂ Cl	Cloruro de dicarbonilo de rodio	TMS	Tetrametilsilano
BF ₄	Tetrafluoroborato	1D	Monodimensional
NaCl	Cloruro de sodio	2D	Bidimensional
n-BuLi	n-Butil litio	Hz	Herzios
CF ₃ CO ₂ H (TFA)	Acido trifluoroacético	MHz	Megahertzios
NTs	Tosilamida	%	Por ciento
Me	Metilo	®	Marca registrada

Abreviaturas y Siglas

NOE	Del inglés "Nuclear Overhauser Effect"	bar	Bares
<i>s</i>	Singuleto	UV	Ultravioleta
<i>d</i>	Dobleto	mL	Mililitros
<i>dd</i>	Dobleto de dobleto	μL	Microlitros
<i>t</i>	Tripleto	Ø	Diámetro
<i>dt</i>	Dobleto de tripleto	N°	Número
<i>ddd</i>	Dobleto de dobleto de dobleto	m	Metros
<i>td</i>	Tripleto de dobleto	μm	Micrómetros
<i>q</i>	Cuarteto	mm	Milímetros
<i>dq</i>	Dobleto de cuarteto	nm	Nanómetros
<i>m</i>	Multipleto	g	Gramos
<i>s.a.</i>	Señal ancha	mg	Miligramos
°C	Grados Celsius	mol	mol
T	Temperatura	mmol	milimol
t	Tiempo	g/mol	Gramos por mol
h	Horas	M	Molar
atm	Atmósfera	eq	Equivalentes
ppm	Partes por millón	TR	Tiempo de retención
min	Minutos	€	Euro
p.a.	Puro para análisis	diop	2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano
Biphosphole	P,P-1,1'-(2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-diil)-3,3',4,4'-tetrametil-5,5'-difenil-2,2'-bifosfol	monophos	3,5-dioxa-4-fosfa-ciclohepta[2,1-a:3,4-a']di-naftalen-4-il)-dimetilamina

ÍNDICE

Introducción	1
CAPÍTULO 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
1.1. Los Monoterpenos	5
1.2. Propiedades farmacológicas de los monoterpenos	6
1.3. Funcionalización de los monoterpenos	7
1.4. Síntesis de eninas a partir de monoterpenos	8
1.5. Reactividad de las eninas	10
1.5.1. Mecanismos de cicloisomerización de eninas	11
1.5.1.1. Mecanismo a través de un intermediario vinilideno	14
1.5.1.2. Mecanismo a través de un intermediario metalaciclo	15
1.5.1.3 Mecanismo a través de un intermediario carbénico	15
1.6. Influencia del metal	18
1.6.1. Cicloisomerizaciones catalizadas por rodio	18
1.6.2. Cicloisomerizaciones catalizadas por platino	22
1.6.3. Cicloisomerizaciones catalizadas por oro	29
1.7. Catálisis asimétrica	31
1.8. Líquidos iónicos	35
1.8.1. Generalidades de la catálisis en líquidos iónicos	36
1.8.2. Cicloisomerización en líquidos iónicos	36
1.9. Consideraciones generales	37
CAPÍTULO 2 PARTE EXPERIMENTAL	39
2.1. Reactivos	39
2.2. Métodos analíticos	40
2.3. Métodos de síntesis	43
2.3.1. Síntesis de las eninas C3	43
2.3.2. Deuteración de eninas	44
2.3.3. Cicloisomerización de eninas	46
2.3.4. Síntesis de complejos asimétricos	48
2.3.5. Cicloisomerización de eninas en líquidos iónicos	50

CAPÍTULO 3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	51
3.1. Síntesis de eninas	51
3.1.1. Análisis espectroscópico de eninas	52
3.1.1.1. Espectroscopía de RMN ¹ H	52
3.1.1.2. Espectroscopía de RMN ¹³ C	54
3.2. Deuteración de eninas	55
3.3. Cicloisomerización de eninas	57
3.3.1. Cicloisomerización a partir de la enina del AP (I)	58
3.3.1.1. Análisis de posibles mecanismos	61
3.3.1.2. Análisis espectroscópico	63
3.3.1.3. Cicloisomerización a partir de la enina deuterada del AP	65
3.3.2. Cicloisomerización a partir de la enina del isopulegol (II)	67
3.3.2.1. Análisis de posibles mecanismos	68
3.3.2.2. Análisis espectroscópico	70
3.3.2.3. Cicloisomerización a partir de la enina deuterada del isopulegol	72
3.3.3. Cicloisomerización a partir de la enina del nerol (III)	72
3.3.3.1. Análisis de posibles mecanismos.....	74
3.3.3.2. Análisis espectroscópico	77
3.3.3.3. Cicloisomerización a partir de la enina deuterada del nerol	81
3.4. Influencia del CO en la reacción de cicloisomerización	82
3.5. Síntesis y caracterización de complejos quirales	84
3.6. Cicloisomerización en versión asimétrica	86
3.7. Perspectiva del empleo de líquidos iónicos como método de reciclaje	87
CONCLUSIONES	93
RECOMENDACIONES	95
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
ANEXOS	

Introducción

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos sistemas catalíticos ha sido uno de los campos de investigación más importantes en la química orgánica moderna por su contribución a los conceptos de economía atómica y química verde¹⁻⁴. El empleo de los metales de transición y compuestos organometálicos del grupo principal amplía la gama de herramientas disponibles para enfrentar este desafío.

Ampliamente presentes en la naturaleza, los terpenos son moléculas naturales olorosas que forman parte de la composición de los aceites esenciales. Muchos de estos compuestos constituyen residuos de la industria de la perfumería y los cosméticos, por lo que su aplicación como material de partida en la síntesis de otros productos de interés garantiza la sostenibilidad de dichos procesos. Las características estructurales, así como la presencia de centros asimétricos, insaturaciones y/u otras funciones reactivas, permiten realizar transformaciones estereoselectivas o estereoespecíficas que conlleven a nuevas estructuras con alto valor agregado.

Los monoterpenos monocíclicos representan una nueva clase de compuestos anticancerígenos, capaces de prevenir y tratar una amplia variedad de males en roedores, incluyendo los cánceres mamarios, de estómago, pancreáticos, de colon, de pulmón y de hígado⁵⁻¹⁰. Funcionan fisiológicamente como quimioatrayentes o quimiorepelentes¹¹ y son, en gran parte, responsables de la fragancia distintiva de muchas plantas. Los monoterpenos afectan varias funciones celulares, algunas de las cuales se pueden relacionar con su actividad anticancerígena, la que se correlaciona con la inhibición de la prenilación de proteínas¹²⁻¹⁸, lo que puede explicar su amplia actividad antitumoral¹⁸.

El *d*-limoneno es uno de los pocos compuestos que se conoce que inhibe la isoprenilación de proteínas asociadas al crecimiento celular¹⁴ y tiene actividad antitumoral *in vivo*¹⁹. Por otra parte, el alcohol perílico (AP), un análogo hidroxilado del limoneno, posee actividad quimioterapéutica contra tumores de mamas inducidos en ratas, con baja toxicidad^{17,20}. Además, posee actividad quimiopreventiva contra cáncer de hígado en ratas⁶ e inhibe la proliferación de cultivos de células cancerígenas humanas (metástasis)^{13,21}. Se ha sugerido que puede ser un agente importante contra algunas clases de leucemia²². El uso tópico del AP no causa ningún cambio en el peso o comportamiento de los ratones, no sugiriendo ninguna toxicidad sistémica²³.

Se han desarrollado ensayos clínicos fase I de la actividad quimioterapéutica del limoneno²⁴ y fase I y II del alcohol perílico²⁵⁻²⁷. No se ha observado ninguna evidencia de toxicidad hepática, renal o neurobiológica²⁵. El mecanismo exacto de la reacción del AP es desconocido. Sin embargo, se ha

demostrado que este compuesto inhibe significativamente el crecimiento de tumores mediante un aumento marcado de la frecuencia de apoptosis, sin afectar las células normales^{6,28}.

El AP es el monoterpeno más potente probado hasta la fecha²⁷. Al parecer, estos tipos de compuestos producidos por las plantas poseen diversos efectos metabólicos, celulares y moleculares en las células cancerígenas.

Tanto el limoneno como el AP parecen servir como pro-drogas y sus efectos terapéuticos han sido atribuidos a sus metabolitos principales: el ácido perílico y el ácido dihidroperílico^{5,19,20,29}, aunque todavía se desconoce si tienen actividad biológica independiente³⁰.

Un abundante grupo de moléculas ópticamente activas encontradas en la naturaleza contienen una funcionalización elevada de carbonos y heterociclos. Estos importantes aspectos estructurales son con frecuencia absolutamente esenciales para la actividad biológica.

Es por ello que la obtención de nuevas estructuras con una actividad biológica nueva o mejorada y el conocimiento de los efectos quimioterapéuticos de los monoterpenos en modelos preclínicos de cáncer son de gran interés para la comunidad científica y para Cuba, donde esta temática constituye una prioridad para el sistema nacional de salud.

Entre la variedad de transformaciones que pueden llevarse a cabo, los reordenamientos de 1,n-eninas crecen en importancia como vía para obtener productos de interés para la química fina y farmacéutica. Estos procesos catalíticos resultan en un incremento de la complejidad estructural de los compuestos sintetizados, son operacionalmente simples, seguros y convenientes, incluso a gran escala³¹.

Las reacciones de cicloisomerización de 1,n-eninas catalizadas por metales de transición aparecieron conceptual y químicamente como procesos muy atractivos debido a que contribuyen a la búsqueda de economía atómica y permiten el descubrimiento de nuevas reacciones y productos. A mediados de los años 80, a partir de los estudios pioneros del grupo de Trost³² con el empleo de paladio, otros metales han sido identificados y utilizados como catalizadores excelentes para los reordenamientos de los esqueletos de las 1,n-eninas, cuyo comportamiento puede estar influenciado por la presencia de otros grupos funcionales como son los alcoholes, aldehídos, éteres, alquenos o alquinos.

La creciente demanda de compuestos ópticamente activos ha promovido los estudios de reacciones asimétricas catalizadas por metales, en las cuales los ligandos quirales juegan un papel

fundamental. Existe un gran número de ligandos que ayudan a inducir asimetría en diversas reacciones químicas.

La catálisis homogénea ha sido durante mucho tiempo centro de atracción para muchas reacciones, pues presenta como ventaja el conocimiento de los mecanismos a través de los cuales transcurre. Además, son reacciones más fáciles y rápidas. Sin embargo, el mayor inconveniente es la no recuperación de los catalizadores empleados. Esta es la razón fundamental por la que no son interesantes desde un punto de vista económico e industrial. Con vistas a darle solución a esta problemática han surgido varios métodos alternativos, entre los que se pueden mencionar la catálisis heterogénea, la catálisis soportada y la catálisis bifásica acuosa. Más recientemente se comienza a probar también la catálisis bifásica a través del empleo de líquidos iónicos (LI), que pueden disolver complejos de metales de transición, los cuales, en su mayoría, son estables en ese medio, por lo cual es posible separar fácilmente el producto de la reacción y el catalizador empleado, permitiendo de esta manera un reciclaje del catalizador conjuntamente con el líquido iónico más de una vez, sin pérdidas considerables de la actividad³³.

Por tales motivos, hoy en día es un reto y una necesidad encontrar rutas catalíticas más selectivas y eficientes para la obtención de compuestos de alto valor agregado a partir de monoterpenos, con vistas a su posible aplicación como agentes anticancerígenos.

PROBLEMA CIENTÍFICO

Se hace necesario disponer de intermediarios más reactivos que permitan la síntesis de nuevos derivados de monoterpenos con el empleo de la reacción de cicloisomerización catalizada por metales de transición para su posible aplicación en la terapéutica médica.

HIPÓTESIS

El conocimiento y manejo adecuado de la química de los monoterpenos permite diseñar vías de síntesis para transformar dichas moléculas en otras más reactivas, que serán utilizadas en procesos catalíticos para llegar, finalmente, a estructuras más complejas, que pudieran ser empleadas en el futuro en el tratamiento del cáncer.

OBJETIVO GENERAL

- Obtener nuevas moléculas a partir de monoterpenos, mediante el estudio de la reacción de cicloisomerización catalizadas por metales de transición.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para dar cumplimiento a este objetivo general se establecieron los siguientes objetivos específicos:

- Sintetizar diferentes eninas a partir de distintos monoterpenoles, como intermediarias para su posterior empleo en la reacción de cicloisomerización, catalizada por complejos de metales de transición quirales y aquirales.
- Comparar la actividad y la selectividad de los catalizadores.
- Caracterizar los compuestos obtenidos a través del empleo de diferentes técnicas (RMN 1D, 2D).
- Estudiar el comportamiento de la reacción en medio bifásico, utilizando líquidos iónicos.

Capítulo 1
Revisión
Bibliográfica

1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1. LOS MONOTERPENOS

Siguiendo el Compendio de Terminología Química de la IUPAC (2ª Edición, 1997)³⁴, los terpenos son compuestos de origen biológico que pueden ser derivados del isopreno de 5 átomos de carbono. Los terpenoides también son compuestos derivados de unidades del isopreno, pero que contienen oxígeno en diferentes grupos funcionales. El esqueleto de los terpenoides difiere en la aditividad estricta de unidades de isopreno por pérdida o cambio de un fragmento, generalmente un grupo metilo. Por otra parte, los terpenos y los terpenoides forman el grupo de los isoprenoides.

Los isoprenoides son derivados formalmente de unidades de isopreno, quienes usualmente se encuentran enlazadas desde la cabeza hasta el tallo (figura 1). Esta “regla del isopreno” fue reconocida por Wallach³⁵ en 1887.

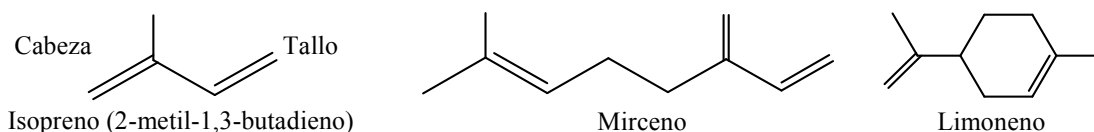


Figura 1. Regla del isopreno.

No obstante, la terminología no es estrictamente aplicable: la expresión “terpeno” es usada generalmente para todo el grupo de isoprenoides y los compuestos que contienen oxígeno, como el mentol, son comúnmente relacionados con el término de terpenos.

Los isoprenoides conforman un grupo muy heterogéneo de compuestos naturales, con una amplia variedad de estructuras: se conocen más de 8000 terpenos y 30 000 terpenoides. Muchos tipos de compuestos pertenecen biogénicamente a la clase isoprenoide, como son los carotenos, carotenoides, prenolos, retinoides, cauchos, fitosteroles y esteroides.

Se puede establecer una aproximación rígida en la clasificación, teniendo en cuenta el número de unidades de C5-isopreno en el esqueleto carbonado. Se llaman hemiterpenos (C_5), monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), sesterpenos (C_{25}), triterpenos (C_{30}), tetraterpenos (C_{40}) o politerpenos ($C_{50+5n; n \geq 0}$)³⁶.

Los terpenos, en particular los monoterpenos, representan una familia de moléculas naturales abundantes, baratas y que muestran notables propiedades organolépticas y biológicas. Se han descrito aproximadamente 1500 monoterpenos, los cuales se dividen en tres subclases: acíclicos, monocíclicos y bicíclicos. Pueden ser saturados o no y algunos son productos oxigenados, conteniendo funciones alcohol, cetona, aldehído, éster o éter. Entre ellos podemos citar: el ocimeno

de la albahaca, el mirceno del laurel, el nerol del geranio, el citronelol de la rosa, el limoneno de los cítricos, el mentol de la menta, el timol del tomillo, el pinebo del pino, el alcanfor del alcanforero o el ácido crisantémico, extraído del crisantemo (figura 2).

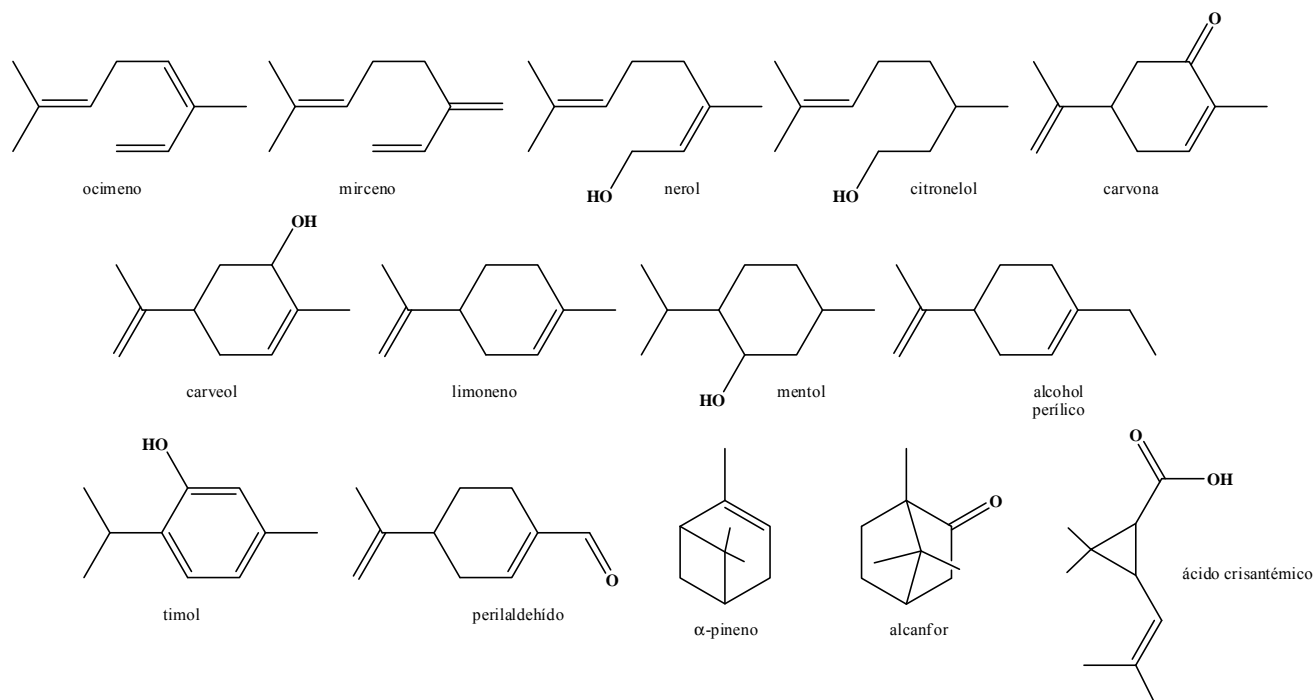


Figura 2. Algunos monoterpenos más conocidos.

Algunas fuentes dietéticas específicas de monoterpenos incluyen al limoneno en la naranja y otros aceites de la cáscara de cítricos, comino e hinojo; el alcohol perílico en la cereza y la menta verde; la carvona en la alcaravea y la menta verde, y el geraniol en el aceite del limón. Además, el *d*-limoneno es una sustancia aromática frecuente en los zumos de frutas, bebidas suaves, helados, etc. Por su parte, el alcohol perílico se utiliza típicamente como sustancia aromática, como aditivo de alimentos y como fragancia. Luego, la exposición humana a los monoterpenos a través de la dieta o del medio ambiente es amplia. Todavía la información disponible es limitada para la estimación de la ingestión de los monoterpenos.

1.2. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS MONOTERPENOS

Con el desarrollo de la industria química en los siglos XIX y XX, los isoprenoides han servido de intermediarios en la preparación de una gran variedad de compuestos usados en casi todas las ramas de la industria química: plásticos, pinturas, adhesivos, alimentos, pesticidas, agricultura, detergentes, jabones, papel, empaquetamiento de carnes, perfumes, gomas, textil, tabaco y otras tantas³⁷.

La industria farmacéutica también se incluye en esta lista y se ha encontrado que muchos isoprenoides muestran efectos fisiológicos cuando son administrados a mamíferos³⁸. No obstante, es sorprendente que un número grande poseen propiedades farmacológicas y siguen siendo suficientemente no tóxicos para ser usados como agentes medicinales. La tabla 1 muestra algunos isoprenoides y sus derivados, conjuntamente con sus propiedades farmacológicas más potentes.

Tabla 1. Propiedades farmacológicas de algunos isoprenoides y sus derivados.

Compuesto	Propiedades farmacológicas o usos
Canfor	Anestésico, antiséptico, estimulante cardíaco
3-exo-bromocanfor	Sedante
α -Etilcanforato de bismuto	Antibiótico
Bornilcloruro	Antiséptico
Mentol	Antiprurítico, anestésico moderado

1.3. FUNCIONALIZACIÓN DE LOS MONOTERPENOS

Los monoterpenos son interesantes también desde un punto de vista estructural y estereoquímico. Poseen distintos esqueletos que cuentan a menudo con uno o más centros asimétricos que pueden encontrar aplicación en síntesis estereoselectivas o estereoespecíficas. Además, presentan una o más insaturaciones y/u otras funciones reactivas que permiten un largo espectro de funcionalización con el fin de aumentar la actividad biológica conocida del producto de partida o descubrir nuevas actividades³⁹⁻⁴¹.

La reactividad de las funciones que poseen los monoterpenos y la posibilidad de crear nuevas funciones y centros estereogénicos hacen de esta familia de compuestos sustratos interesantes para la preparación de nuevas moléculas que posean un alto valor agregado, de acuerdo con las funciones que presenten. La figura 3 resume las potencialidades de los monoterpenos en este sentido. Inicialmente, se trabajaba en la obtención de compuestos de alto valor agregado a partir de la modificación directa de la molécula monoterpénica (camino A). La tendencia actual se ha dirigido hacia la obtención de intermediarios más reactivos que puedan ser modificados con ayuda de catalizadores, con vistas a lograr el mismo objetivo. Este cambio en la estrategia de síntesis permite ampliar la familia de estructuras accesibles y desarrollar nuevas moléculas.

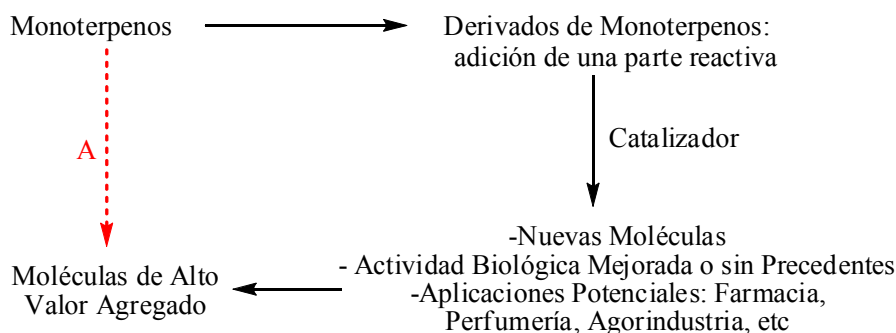


Figura 3. Principio de la funcionalización de monoterpenos.

A partir de los elementos anteriores, las eninas constituyen intermediarios atractivos. La estructura de estas moléculas implica al menos un doble y un triple enlace espaciados y/o sustituidos. Estas insaturaciones pueden estar separadas por un heteroátomo ($Z=N$ u O). La figura 4 representa un modelo general de una enina. Existen numerosas estructuras en la familia de las eninas. Sin embargo, este trabajo se limitará solamente a las eninas 1,6 ($n=1$) y 1,7 ($n=2$), con $Z=O$.

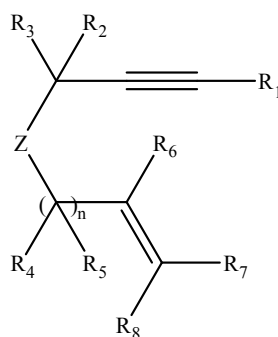


Figura 4. Representación general de una enina con la nomenclatura de sus sustituyentes.

1.4. SÍNTESIS DE ENINAS A PARTIR DE MONOTERPENOS

La transformación de derivados de monoterpenos en eninas es iniciada por Dixneuf y su grupo⁴². En sus aproximaciones, la función cetona es el punto de partida para la formación de la enina. En el caso de los monoterpenos con una función alcohol, se conocen dos caminos posibles para transformarlos en eninas:

1. Síntesis de la enina a partir de un doble enlace $C=C$

En este caso, es posible epoxidar el doble enlace, para la posterior apertura del anillo epoxídico con un organomagnesio, que implica la formación de un enlace C-C con una cadena alquílica. El doble enlace de la enina final puede provenir del sustrato o bien resultar

1.5. REACTIVIDAD DE LAS ENINAS

La química de las eninas es muy rica y versátil. Éstas pueden implicarse en reacciones de cicloisomerización (a partir de las cuales se pueden sintetizar 1,3- y 1,4-dienos o distintos ciclos carbonados (compuestos **A-F**, figura 7) o de ciclocarbonilación, como la reacción de Pauson-Khand, que da lugar a ciclopentenonas). La presencia de funciones nucleófilas y electrófilas en la molécula implica la formación de varias conexiones y la creación de policiclos.

Los avances recientes en la química de las eninas hace posible la preparación de una variedad de carbociclos, dependiendo de la naturaleza de la enina y del catalizador metálico. Se han citado diversas transformaciones de eninas que involucran varios caminos (figura 7)⁴⁶⁻⁵⁰:

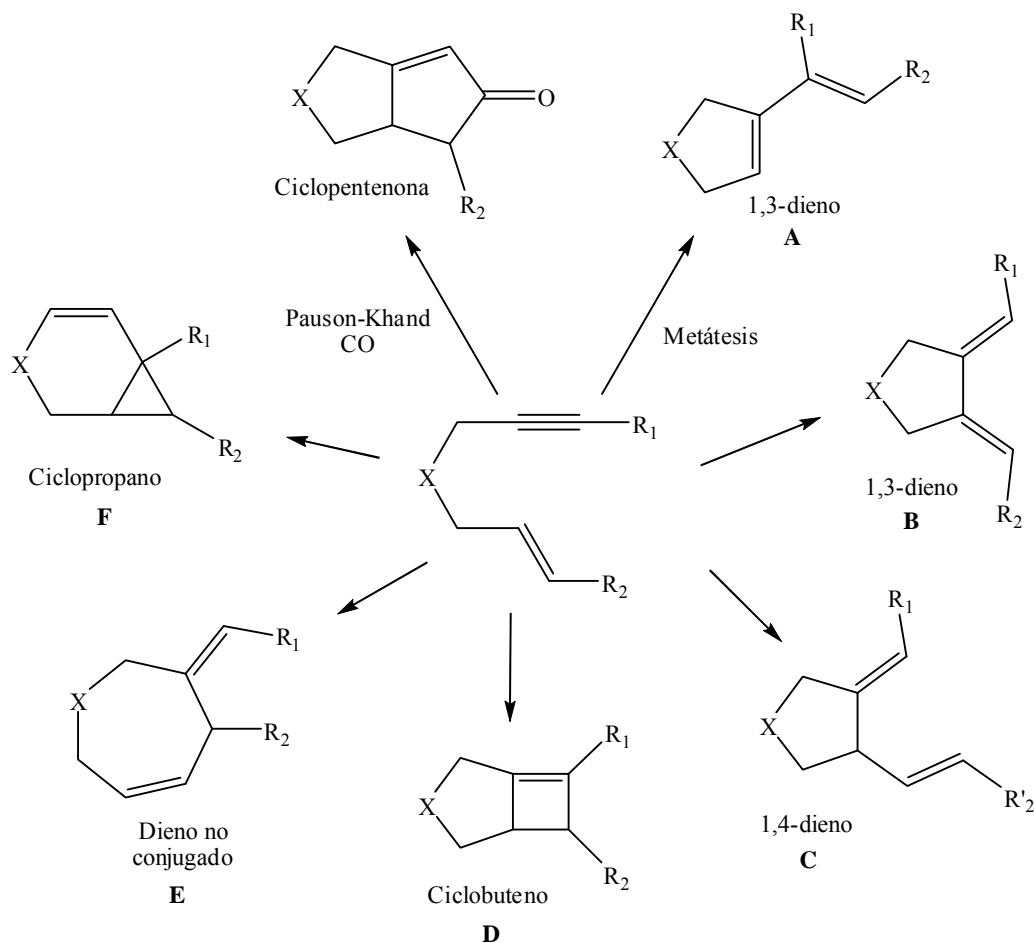


Figura 7. Reactividad de 1,6-eninas.

- Una reacción de metátesis realizada generalmente con las especies activas metal-carbeno, que conducen a los derivados conjugados vinilcicloalquenos **A**⁵⁰.

- Una ciclometalación oxidativa seguida de una β -eliminación, que proporciona los cicloalcanos que contienen un *exo*-1,3- o -1,4-dieno, **B** y **C**, respectivamente⁵⁰.
- Un acoplamiento oxidativo seguido de una eliminación reductiva para dar derivados de tipo ciclobuteno **D**⁵¹.
- La unión a través de intermediarios π -alil-metal para formar dienos no conjugados **E**⁵².
- Un ataque nucleofílico y una posterior eliminación conllevan a compuestos ciclopropano-anulados como **F**³¹.

La obtención de dienos permite realizar otras funcionalizaciones, como por ejemplo la aplicación de reacciones de tipo Diels-Alder, las cuales se integran en las estrategias de síntesis de policiclos. Por otro lado, el ciclopropano es una subunidad frecuentemente encontrada en productos naturales aislados a partir de plantas, hongos y microorganismos. Muchos de estos productos poseen propiedades biológicas probadas e incluso algunos de ellos son utilizados como medicamentos o insecticidas⁵³⁻⁵⁵.

Así, las eninas representan moléculas de elección para todas las reacciones en las que pueden intervenir estos dos tipos de insaturaciones, que ofrecen una reserva de electrones que le confieren la reactividad a estos sustratos.

Teniendo en cuenta la reactividad de las eninas en catálisis y la diversidad de las estructuras accesibles a partir de estas moléculas tan reactivas, desde hace algunos años el LCC/INPT ha orientado sus investigaciones hacia la síntesis de estos compuestos, aumentando así las posibilidades de funcionalizar diferentes monoterpenos⁵⁶⁻⁵⁸.

1.5.1 MECANISMOS DE CICLOISOMERIZACIÓN DE ENINAS

Las reacciones de cicloisomerización de eninas catalizadas por metales de transición son un poderoso método para acceder a estructuras cíclicas a partir de precursores acíclicos de menor complejidad estructural. Estas reacciones han sufrido un desarrollo importante en los últimos años y han sido largamente estudiadas, haciendo intervenir complejos carbénicos^{59,60}. Se han descubierto también otras vías que emplean complejos no carbénicos y que permiten obtener los mismos productos cicloisomerizados^{53,61-65}.

Según Lloyd-Jones⁴⁷, la reacción de cicloisomerización es aquella en la que una cadena hidrocarbonada, con o sin heteroátomo, e insaturada en dos posiciones, isomeriza con ruptura de una o más insaturaciones, sin pérdida o ganancia de átomos y con la generación de uno o más ciclos. Luego, la cicloisomerización conduce a ciclos cuya posición de los átomos no cambia y se diferencia

de los reordenamientos de átomos, los cuales conducen a cicloisómeros en donde al menos un átomo cambia de lugar a raíz de una o más rupturas. Sin embargo, actualmente se admite también el término cicloisomerización para algunos reordenamientos. La figura 8 ilustra una cicloisomerización de 1,6-enina con y sin reordenamientos. La síntesis selectiva de ciclopropanos a partir de 1,6-eninas se produce cuando existe una activación electrofílica del alquino sobre el centro metálico⁵³. Este tipo de activación puede conseguirse con catalizadores de naturaleza metálica diferente, tales como sales o complejos de platino y oro, complejos de rodio, iridio o incluso rutenio.

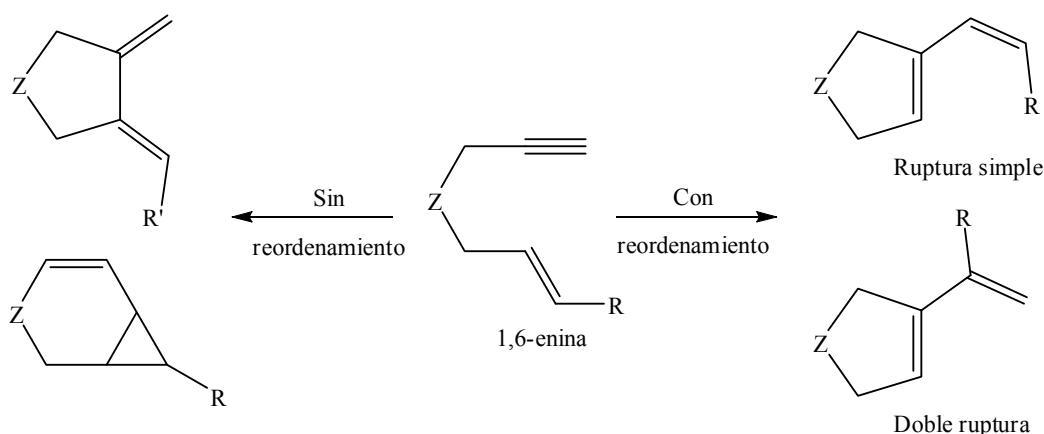


Figura 8. Cicloisomerizaciones de una 1,6-enina con o sin reordenamiento.

Por otro lado, la cicloisomerización de 1,6-eninas para la formación de nuevas estructuras diénicas es actualmente un desafío mayor, más desde el punto de vista sintético que mecanístico⁶⁶. En efecto, los productos diénicos son muy diversos (figura 9).

En dependencia de la reactividad del sistema, los productos obtenidos pueden contener 1,4- o 1,3-dienos y formar preferentemente ciclos de 5 miembros y más raramente ciclos de 6. Hay que destacar que los 1,4-dienos, frecuentemente llamados productos alder-eno, en referencia a la reacción de Diels Alder, pueden ser obtenidos sólo si la enina de partida contiene un hidrógeno disponible en posición alílica y sustituida en posición terminal (figura 9).

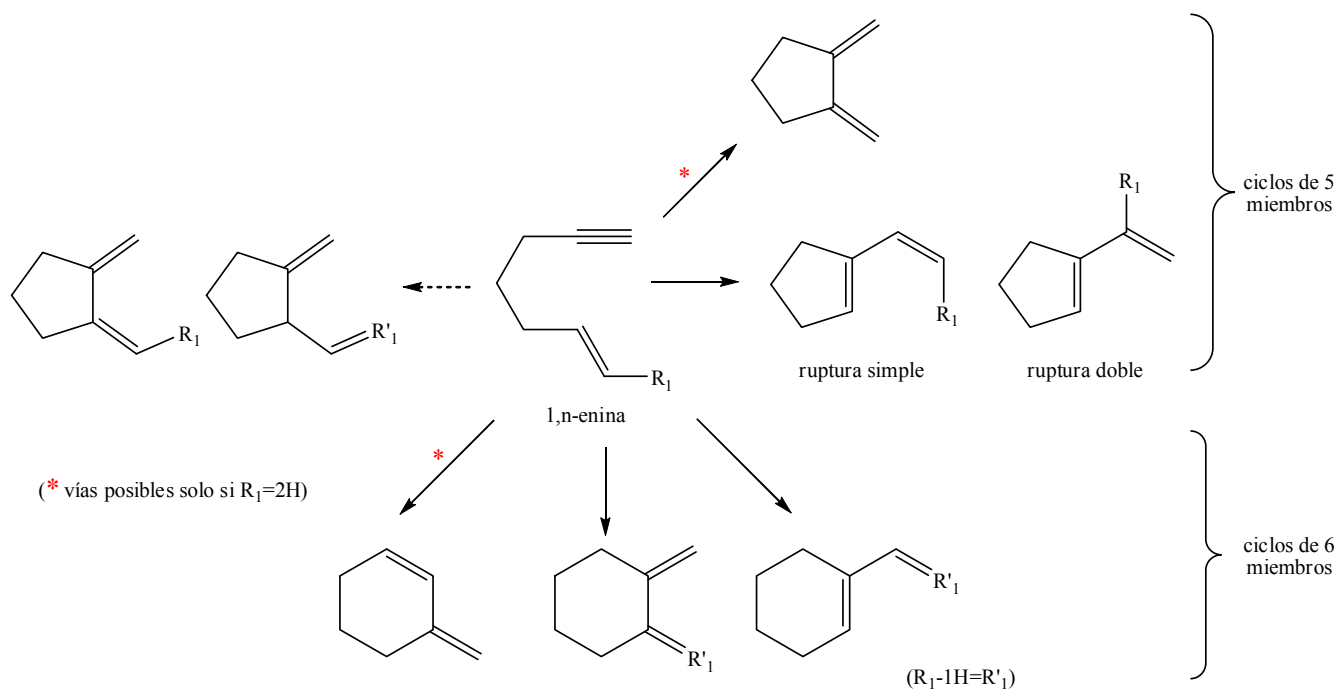


Figura 9. Obtención de diferentes dienos a partir de 1,6-eninas^{47,49,62,67}.

Los métodos de coordinación de la enina con el catalizador son variados y la gran reactividad en la esfera de coordinación del metal abre distintas vías de posibles mecanismos. Es interesante la gran diversidad de moléculas que pueden ser obtenidas mediante la catálisis con complejos de metales de transición en condiciones simples. Sin embargo, esta misma falta de selectividad es considerada como un inconveniente, debido a que resulta difícil predecir el resultado de las reacciones. Para aminorar esta dificultad, es indispensable el conocimiento de los mecanismos que pueden ocurrir. Se conocen tres formas de coordinación entre el metal y la enina⁶² (figura 10): la π -coordinación de tipo η^2 -complejo metálico (**A**), la coordinación simultánea del alquino y el alqueno (acoplamiento oxidativo) (**B**) y la coordinación de tipo η^1 -alquinil (**C**). Los dos primeros mecanismos pueden estar en equilibrio. Puede afirmarse que la naturaleza del metal y de la enina empleada, así como la presencia o ausencia de heteroátomos, inducen una reactividad específica.

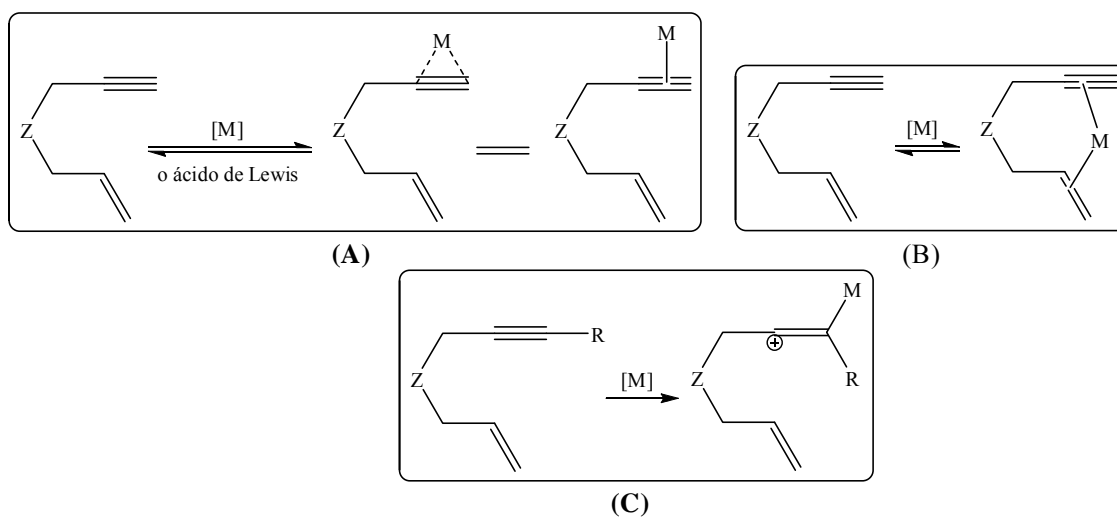


Figura 10. Formas de coordinación entre el metal y la enina.

1.5.1.1. MECANISMO A TRAVÉS DE UN INTERMEDIARIO VINILIDENO

Numerosas reacciones pericíclicas permiten obtener sistemas policíclicos complejos a través de la formación de un intermediario metal-vinilideno⁶⁸. Esta estrategia es atractiva debido a que una variedad de metales son capaces de generar vinilidenos a partir de alquinos bajo condiciones suaves. El estudio de una 1,6-enina deuterada catalizada por $[RhCl(cod)]_2$ dando lugar a un 1,3-dieno, soporta esta propuesta de mecanismo⁶⁸ (figura 11).

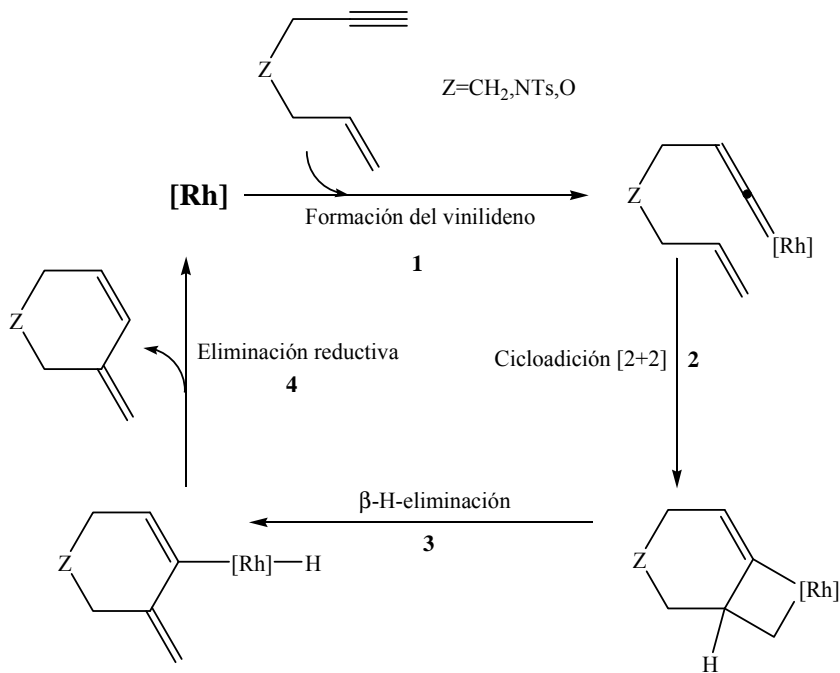


Figura 11. Ciclo catalítico de una enina por un complejo de Rh, pasando por un vinilideno.

1.5.1.2. MECANISMO A TRAVÉS DE UN INTERMEDIARIO METALACICLO

La complejación simultánea de las dos insaturaciones de la enina puede conducir a la formación de un metalaciclo (figura 12) y puede ocurrir con varios metales de transición, en función de su reactividad⁴⁸. Dicho intermediario puede experimentar tres tipos de transformaciones: la primera y más común es una β -eliminación, la cual da lugar a un dieno o una mezcla de 1,3- y 1,4-dieno. La segunda transformación puede ser una eliminación reductiva del metalaciclopenteno, que favorece un reordenamiento o formación de sistemas bicíclicos y ocurre con los metales que no son capaces de promover la β -eliminación. Por último, si en medio de reacción existe un electrófilo, ocurre una ruptura electrofílica del enlace carbono-metal, dando lugar a la funcionalización del sustrato⁴⁸.

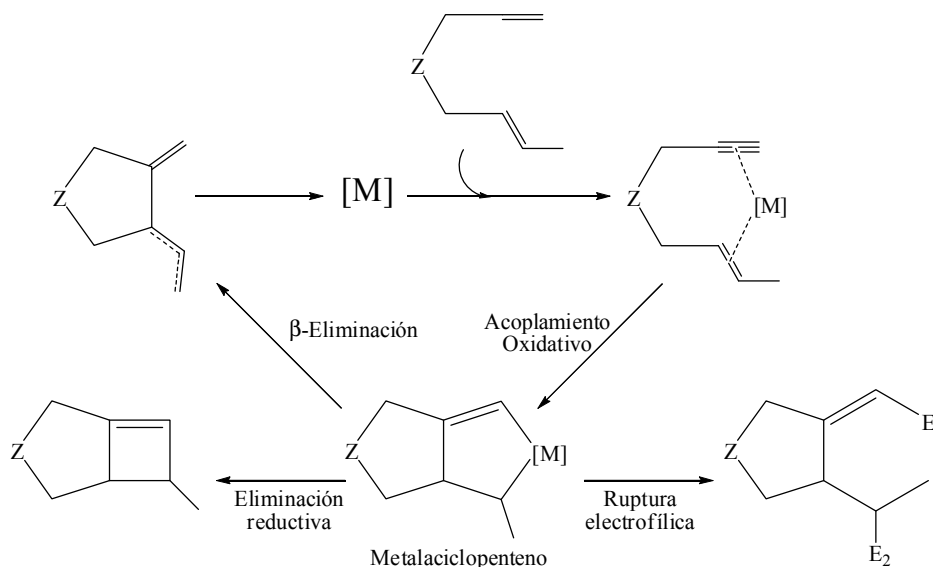


Figura 12. Esquema general del ciclo catalítico a través de la formación de un metalaciclopenteno.

1.5.1.3. MECANISMO A TRAVÉS DE UN INTERMEDIARIO CARBÉNICO

En el caso de la obtención conjunta de un dieno y un ciclopropano, Fürstner es el primero en suponer un mecanismo catiónico^{69,70} (figura 13). Sus investigaciones conducen a considerar las sales de Pt como ácidos de Lewis y el reordenamiento de la enina es interpretado haciendo intervenir distintos intermediarios catiónicos. La polarización del alquino por la coordinación monodentada del Pt(II) sobre la enina y la solvatación interna por el alqueno conllevan a una translocación de carga. El intermediario propuesto es un carbocatión que presenta tres posibles estructuras resonantes, correspondientes a tres tipos de ciclos (figura 13).

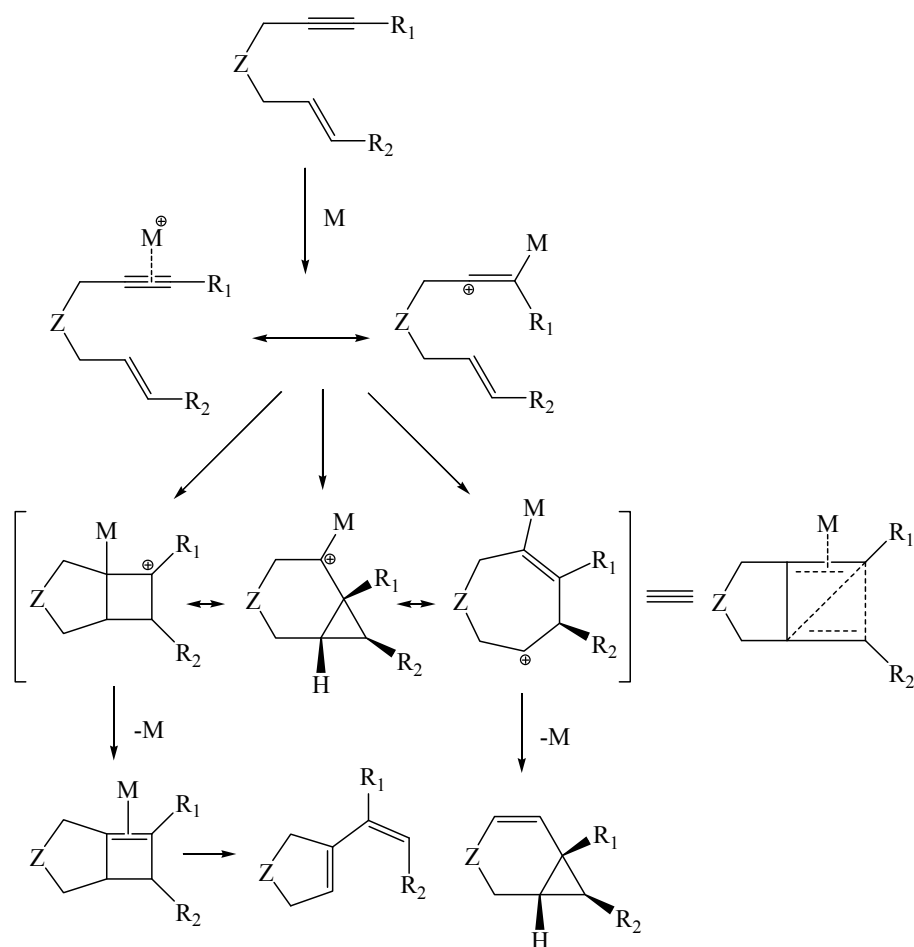


Figura 13. Vía catiónica propuesta por Fürstner con las tres formas canónicas y sus derivados.

Debido a que el complejo es monocoordinado, el alquino activado favorece un ataque intramolecular del alqueno. Este tipo de ataque genera carbocationes según dos caminos diferentes^{62,69,70}. Fürstner sugiere una coordinación η^2 del alquino al centro metálico, seguido de un ataque nucleofílico del alqueno. De esta manera, se obtienen dos productos: el dieno y el ciclopropano. A pesar que los rendimientos de ambos procesos catalíticos son diferentes, según la función obtenida, este mecanismo tiene la ventaja de tener en cuenta la llegada a una mezcla de productos a través de un mecanismo común.

Otros mecanismos que pasan por intermediarios carbénicos aparecen como alternativa a la vía catiónica. Se reportan dos vías que permiten explicar la formación de las estructuras de los derivados obtenidos: caminos 5-*exo*-dig (figura 14) y 6-*endo*-dig (figura 15)^{71,72}. Según ésta hipótesis, solamente el camino 6-*endo*-dig conduce al compuesto que contiene el anillo de ciclopropano.

Además, esta vía se favorece en el caso de una enina con heteroátomo debido a su intervención en el fenómeno de resonancia, que estabiliza los intermediarios carbénicos^{71,72}.

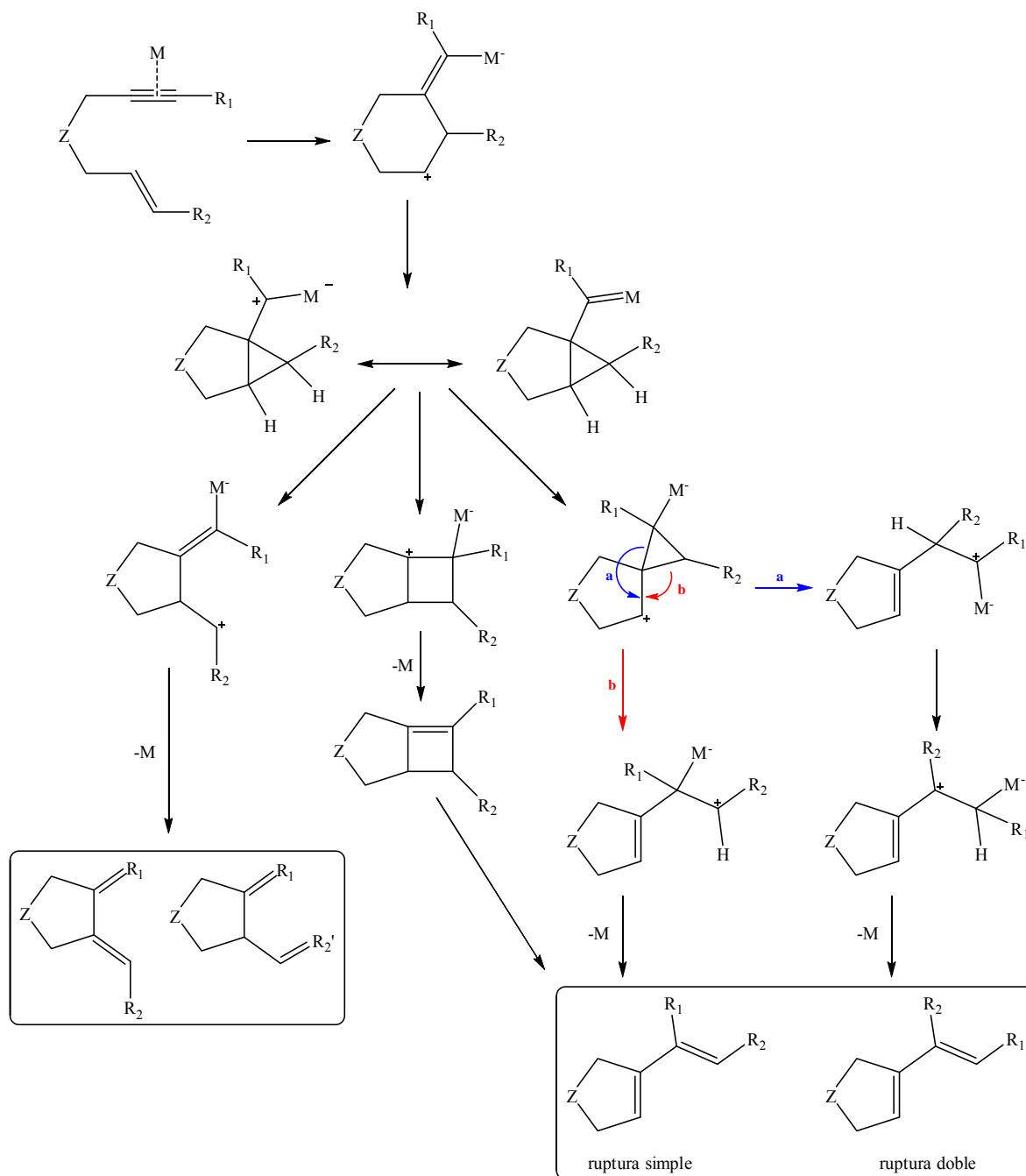


Figura 14. Camino 5-*exo-dig* en la cicloisomerización de eninas.

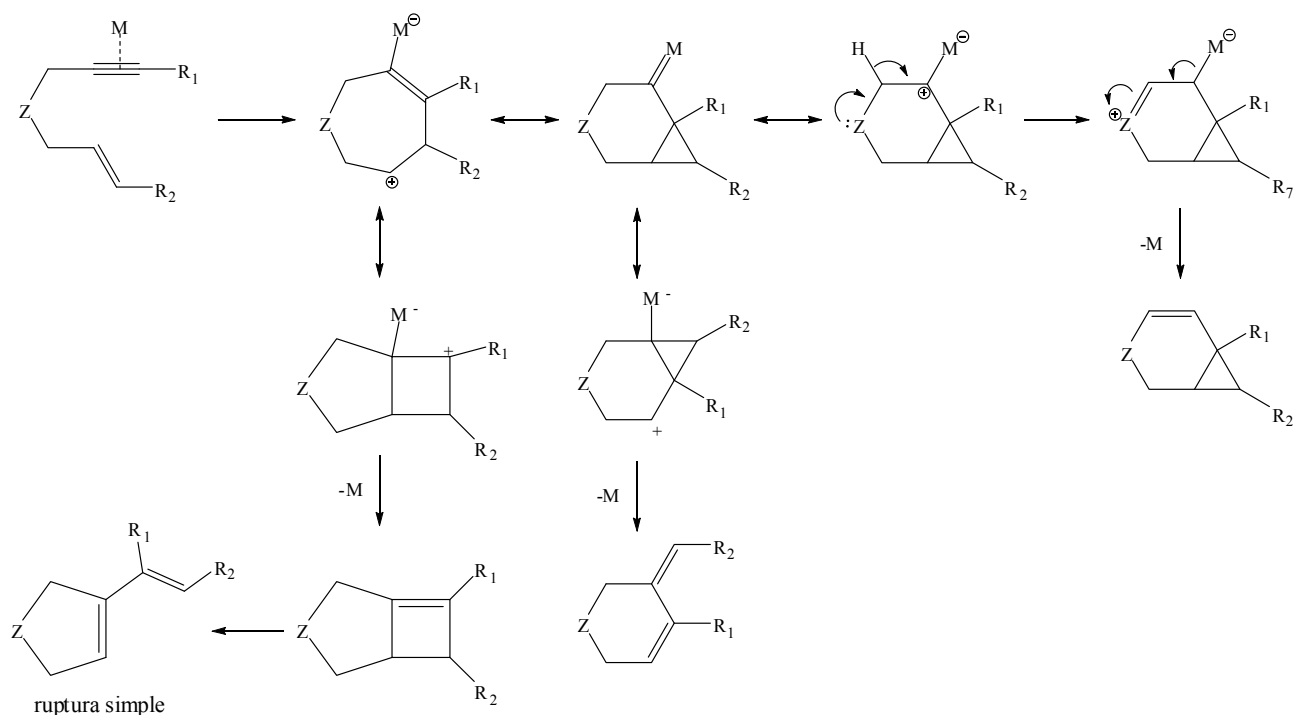


Figura 15. Camino 6-endo-dig en la cicloisomerización de eninas.

Es razonable pensar que las descripciones carbenoideas y catiónicas son dos posibilidades de un mismo mecanismo de reacción. Esto permite explicar la variedad de productos que pueden obtenerse, si se tiene en cuenta que las estructuras individuales de resonancia ganan o pierden importancia según las condiciones de reacción.

1.6. INFLUENCIA DEL METAL

En trabajos sobre cicloisomerización de eninas con o sin reordenamientos se han utilizado una amplia variedad de catalizadores. El paladio⁷³, el platino⁶⁹, el rodio⁷⁴, el oro⁵¹ o más raramente el rutenio⁷⁵, el iridio⁷⁶ y el galio⁷⁷, entre otros, son los metales de transición que se emplean en los distintos complejos utilizados y que presentan buenas reactividades. Los productos obtenidos varían en función de la naturaleza del catalizador y del sustrato, así como en las condiciones de reacción.

1.6.1 CICLOISOMERIZACIONES CATALIZADAS POR RODIO

Uno de los primeros reportes relacionados con ciclizaciones de eninas catalizadas por rodio se refiere a ciclizaciones inusuales que condujeron a ciclohex-endo-1,3-dienos con empleo del catalizador de Wilkinson en procesos 6-exo-trig (figura 16)⁷⁸. La ciclización de la enina **1** da lugar a la formación del 3-metilenociclohexeno **2** con buenos rendimientos. Los sustituyentes en los dobles o triples enlaces inhiben la reacción, lo que conduce a Grigg⁷⁸ a sugerir que la inserción del rodio en el enlace

C-H terminal del alquino para formar una especie Rh(III)-H al inicio de la reacción es la clave del mecanismo implicado.

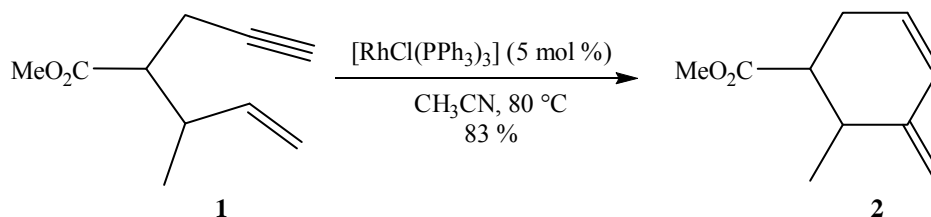


Figura 16. Obtención de un *endo*-dieno con ayuda del catalizador de Wilkinson.

Por su parte, el grupo de Zhang⁷⁴ describe una reacción de tipo Alder-eno catalizada por Rh (figura 17). El uso de $[\text{RhCl}(\text{dppb})_2]$ (dppb: 1,4-bis-(difenilfosfino)-butano) conjuntamente con una sal de plata en dicloroetano favorece la cicloisomerización de varias éter-1,6-eninas como **3**.

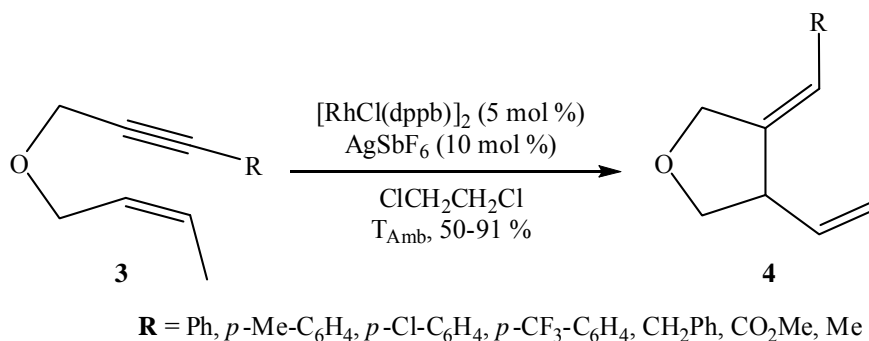


Figura 17. Cicloisomerización de una enina oxigenada mediante un catalizador de Rh, dando lugar al derivado 1,4-dieno.

Debido a que este sistema está limitado por la variedad de sustratos que pueden utilizarse, los autores prueban otros ligandos fosforados y encuentran que el bicpo, un ligando fosfinito, (2*S*,2'*S*-bis(difenilfosfinoxio)-1*R*,1'*R*-diciclopentano) es eficiente para eninas enlazadas a nitrógeno (figura 18). Una limitación es que solamente las eninas como **3**, que contienen una cadena lateral (*Z*)-alílica, ciclizan limpiamente para dar un único dieno **4**. Cuando la cadena lateral alílica tiene una configuración *E* (como en **5**), se obtiene una mezcla de 1,3- y 1,4-dienos (**6** y **7**).

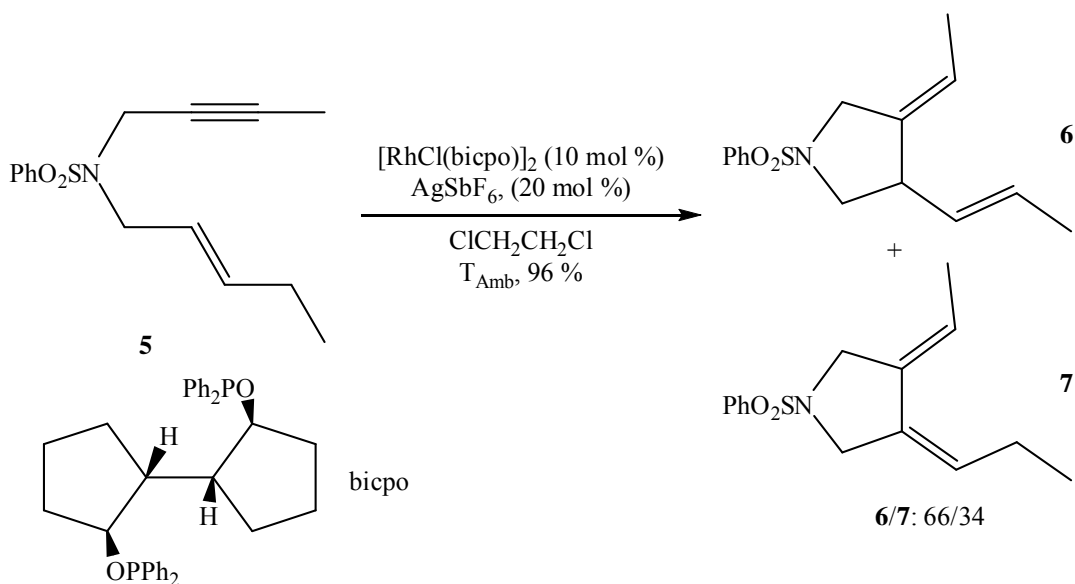


Figura 18. Cicloisomerización de una enina con cadena lateral en configuración E, que da lugar a una mezcla de dienos.

Estudios recientes del grupo de investigación de Chatani⁵⁰ con cuatro catalizadores a base de rodio demuestran que el $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$ resulta ser el más activo en la formación del 1,3-dieno **9** (figura 19) con un 80 % de rendimiento. Sin embargo, el $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ y el $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CC}_7\text{H}_{15})_4$ resultaron inactivos.

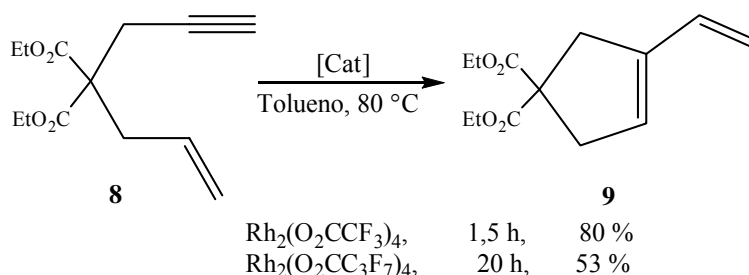


Figura 19. Reordenamiento de una 1,6-enina en 1,3-dieno con catalizadores de Rh.

Los mismos autores examinan la reacción del $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$ y una enina con heteroátomo en la estructura y obtienen el producto 6-*endo*-dig (figura 20)⁵⁰.

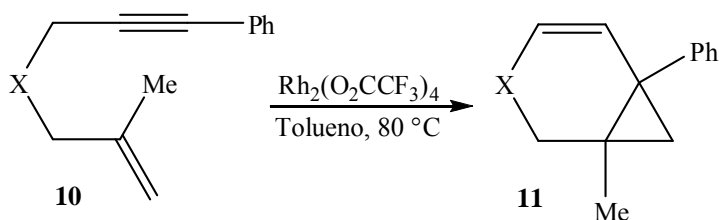


Figura 20. Obtención de ciclopropano con empleo del catalizador de rodio.

El $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ puede promover las reacciones “dominó” que implican una sustitución alílica y una carboxiciclización⁷⁹. Otros autores demuestran la efectividad de este catalizador para cicloisomerizar alenos como **12**⁸⁰ y obtener 1,4-dienos (**13**) o ciclos de siete miembros (**14**), en función de las condiciones empleadas (figura 21). Ellos demuestran que el rendimiento en la formación de **14** aumenta hasta un 80 % bajo atmósfera de monóxido de carbono⁸⁰.

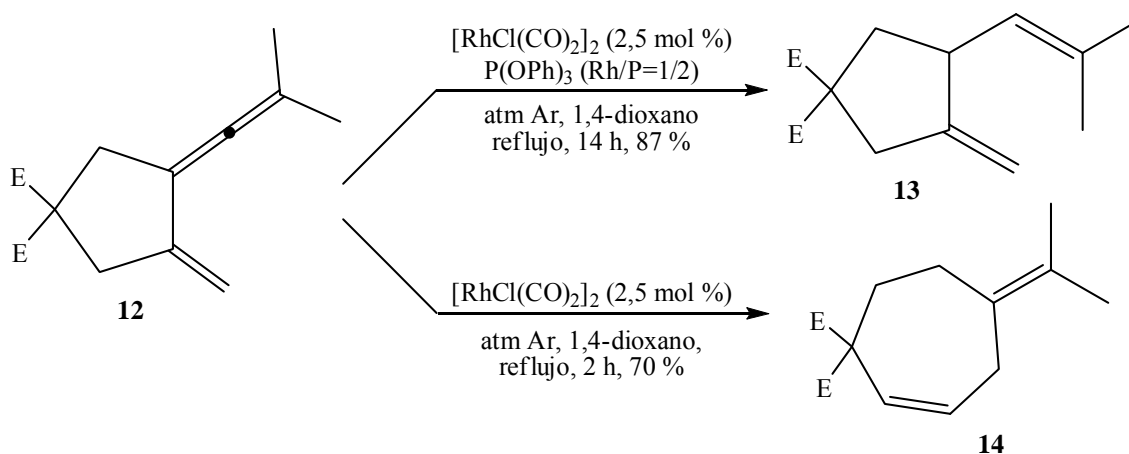


Figura 21. Cicloisomerización de alenos con un catalizador de Rh.

Algunos reportes demuestran que la intercepción de los intermediarios metalaciclopenteno puede ocurrir de forma intermolecular por adición de un dieno o un alquino a la enina³¹. La reacción de la enina **14** (figura 22) y el 1,3-butadieno (**15**) en presencia del catalizador de Wilkinson y de una sal de plata, dan lugar al producto **16**, con anillos de cinco y ocho miembros fusionados, así como también a **17**.

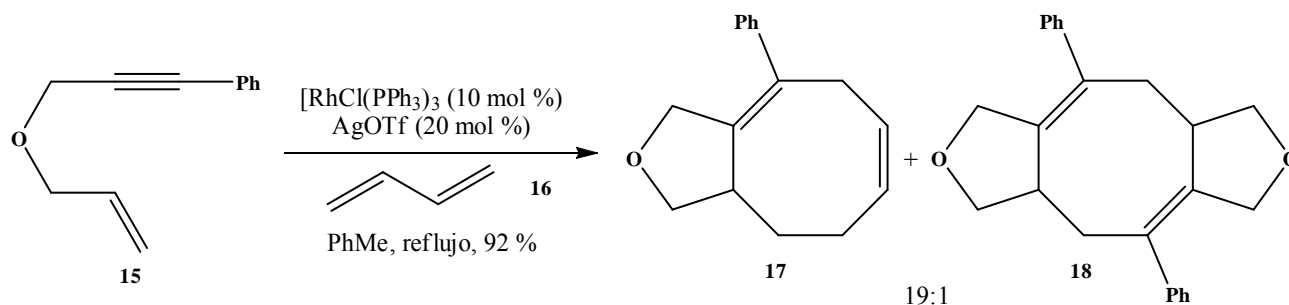


Figura 22. Reacción de una enina con el catalizador de Wilkinson, dando una fusión de anillos de 5 y 8 miembros.

Una novedosa cicloadición formal $[2+2+2+1]$ de una enodiina y monóxido de carbono es descrita por Bennacer (figura 23)⁸¹. Esta reacción da lugar a sistemas de anillos 5-7-5 con buenos rendimientos y con una selectividad excelente.

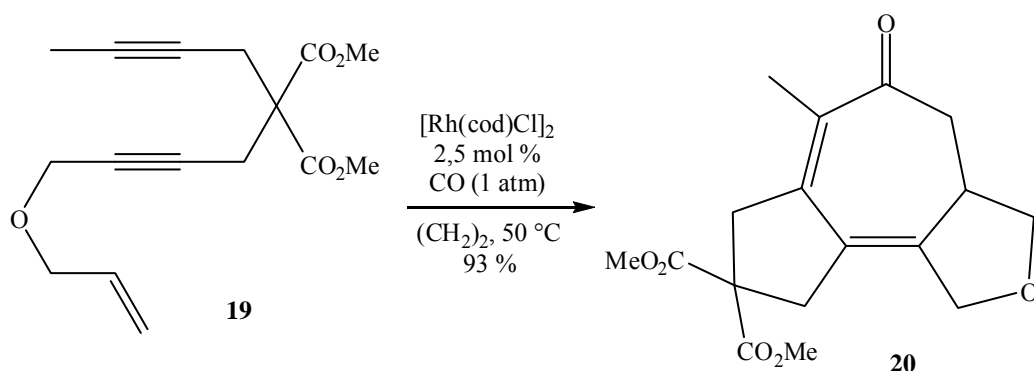


Figura 23. Cicloadición de una enodiina en presencia de un catalizador de Rh.

1.6.2. CICLOISOMERIZACIONES CATALIZADAS POR PLATINO

El campo de las cicloisomerizaciones catalizadas por Pt y Au se ha publicado recientemente^{64,65}. Al contrario de las numerosas metodologías Alder-eno catalizadas por Pd, solo existen algunas publicaciones de sistemas basados en el Pt. Méndez⁷¹ analiza la cicloisomerización de eninas como **21**, para dar la mezcla de 1,4-dienos **22a** y **22b**, con el empleo de PtCl₂ como catalizador (figura 24).

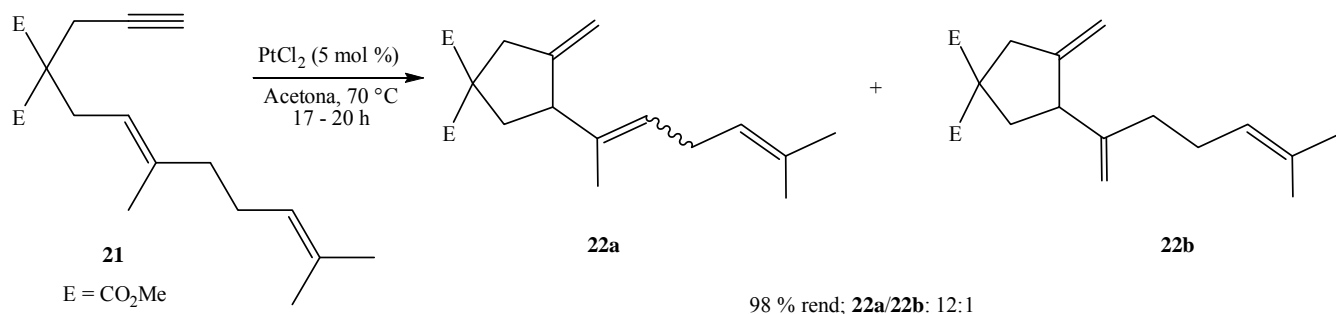


Figura 24. Cicloisomerización empleando un catalizador de Pt para obtención de una mezcla de 1,4-dienos.

En completa analogía con los resultados reportados para la reacción catalizada por Pd⁷³, una buena regioselectividad en la eliminación del β-hidruro en ausencia del ligando favorece la formación de **22a**. Debe decirse que la reacción está limitada a los alquenos trisustituidos.

Sin embargo, los sistemas basados en el Pt son extremadamente versátiles para los reordenamientos esqueléticos. En el curso de los estudios de las cicloisomerizaciones de 1,n-eninas catalizadas por Pd, Trost⁸² publica el primer reordenamiento de una enina catalizado por Pt, obteniendo el 1,3-dieno, en presencia de un sistema catalítico consistente en [Pt(PPh₃)₂](OAc)₂, dmad (dimetil acetileno dicarboxilato) y CF₃CO₂H.

Más adelante, Oi⁶¹ introduce complejos dicatiónicos de Pt como catalizadores muy eficientes, que permiten que la reacción de cicloisomerización proceda a temperatura ambiente en CHCl₃ (figura 25). Los autores postulan dos mecanismos competentes, puesto que la cicloisomerización de la enina **23** conlleva a una mezcla de los isómeros **28a** y **28b**. El resultado regioquímico de esta transformación se confirma por experimentos de marcaje con ²H y ¹³C. El aislamiento de un grupo de subproductos de menor importancia, así como cálculos teóricos DFT, conlleva a los grupos de investigación de Fürstner⁷⁰ y de Echavarren⁶³ a presentar un mecanismo comprensible, que explica la regioselectividad observada (figura 25).

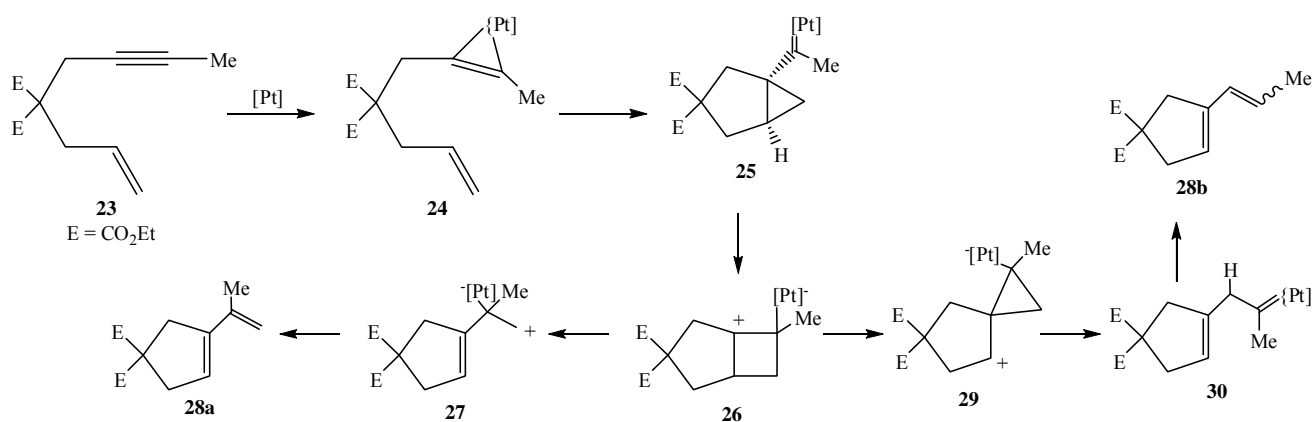


Figura 25. Mecanismo propuesto para el reordenamiento de 1,6-eninas catalizado por Pt.

La coordinación inicial del Pt ocurre en el triple enlace para dar el complejo η^2 **24**⁸³. El ataque nucleofílico del doble enlace da lugar a la formación del ciclopropilcarbeno **25**. Esta especie se reordena por desplazamiento del 1,2-alquilo para convertirse en el ciclobutano zwitteriónico **26**. Este intermediario, altamente reactivo, reacciona para producir el alqueno **27**, seguido de una eliminación que da lugar al producto **28a**. También **26** puede transformarse, mediante un segundo desplazamiento del 1,2-alquilo, para formar el ciclopropano zwitteriónico **29** y luego la formación del intermediario **30**, conjuntamente con el desplazamiento del 1,2-hidruro y una posterior eliminación conducen a la formación del producto **28b** (figura 25).

El reordenamiento estructural encuentra aplicaciones notables en la síntesis macrocíclica. Fürstner^{69,70} optimiza las condiciones de reacción, que permiten la síntesis del anillo de 12 miembros **32** con un 80 % de rendimiento, usando PtCl₂ como catalizador (figura 26).

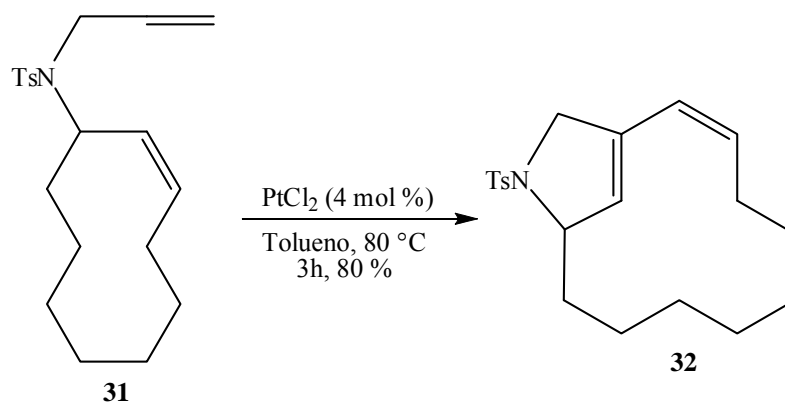


Figura 26. Obtención de un anillo de 12 miembros.

Esta reacción es versátil, así como la ciclización de sustratos con enlaces de carbono, oxígeno y nitrógeno, ya que conlleva a los compuestos bicíclicos correspondientes con altos rendimientos. Esta estrategia se aplica en la obtención de unidades bicíclicas de antibióticos de prodiginina, tales como estreptorubina B⁸⁴, metacicloprodigosina⁷⁰ y roseofilina⁸⁵.

El grupo de investigación de Echavarren^{86,87} también estudia la posibilidad de usar alilsilanos y alilestannanos en la cicloisomerización de 1,6- y 1,7-eninas. Por ejemplo en acetona a reflujo, la enina sililada **33** se transforma, en presencia de PtCl_2 , en el 1,4-dieno **35** con 94 % de rendimiento (figura 27).

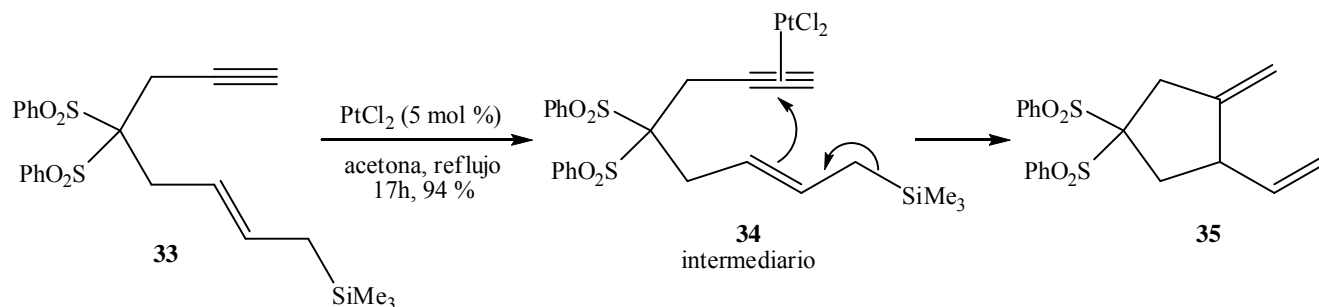


Figura 27. Obtención de 1,4-dieno a partir de una enina sililada.

La reacción procede con selectividad *anti*, favoreciendo así un mecanismo basado en el ataque nucleofílico del fragmento alilsilil sobre el triple enlace η^2 -coordinado (intermediario **34**). La eficacia del PtCl_2 es tal, que su utilización se adopta rápidamente por numerosos equipos de investigación. El equipo de Fürstner⁶⁹ estudia en gran medida la reactividad sobre eninas de estructuras muy variadas, para probar así la influencia de numerosos grupos funcionales. La parte alílica de la enina puede ser más o menos funcionalizada. En definitiva, todas las variaciones posibles ofrecen una amplia gama de estructuras de eninas reactivas con este tipo de catalizador. Se han probado complejos catiónicos

de platino tales como $[\text{Pt}(\text{L})(\text{PhCN})_2]^{2+}(\text{BF}_4)_2$ y neutros de la forma $\text{PtCl}_2(\text{L})$, donde L es un ligando bidentado (L=dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano), dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano), dppb (1,4-bis-(difenilfosfanil)-butano) o $(\text{PPh}_3)_2$) (figura 28). Oi⁶¹ obtiene derivados *endo*-1,3-dieno a temperatura ambiente. Solo los complejos catiónicos en presencia de ligandos difosfina (dppe, dppp y dppb) exhiben buenas actividades catalíticas y permiten obtener rendimientos del orden de 72 a 75 %. El dppp y el dppb ofrecen las mejores estereoselectividades a favor del isómero (Z) (28/72 y 29/71, respectivamente). Por su parte, el complejo con ligando monodentado PPh_3 muestra actividad y rendimientos muy bajos. En el caso de los complejos neutros no se observa reacción bajo las mismas condiciones. Los mejores disolventes fueron cloroformo y diclorometano, y los autores no revelan alguna actividad en THF, acetona, acetonitrilo o nitrometano⁶¹.

Es relevante destacar que algunas eninas oxigenadas no dan lugar a dienos como productos finales, sino que se obtienen compuestos de tipo ciclopropano. Esta singularidad denota la importancia de la presencia del heteroátomo en la reactividad.

En 1995, Blum⁸⁸ divulga la síntesis de dihidropiranos ciclopropano-anulados que resultan de la reacción de alilpropargiléteres en presencia de PtCl_4 . Otras eninas también son cicloisomerizadas con este mismo complejo y conducen a una molécula oxabicyclo[4.1.0]hepteno con un ciclo de tres miembros. La naturaleza de la enina, conjuntamente con la presencia del heteroátomo, induce una reactividad específica. Este es el primer ejemplo de la obtención de un ciclopropano a partir de la cicloisomerización de eninas.

A partir de estos resultados, Blum propone el mecanismo siguiente (figura 28): primeramente una tautomerización de la 1,6-enina **36** en 1,2,6- trieno **37**, seguida de la formación del complejo de platino (**38**) que da lugar al platinociclobutano **39** y la captura intramolecular por el grupo alílico. Una eliminación reductiva conduce al ciclopropano **40**.

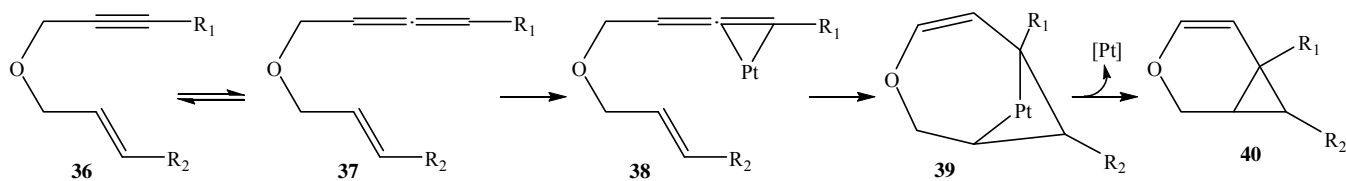


Figura 28. Mecanismo propuesto por Blum para la cicloisomerización de enina catalizada por PtCl_4 .

Sin embargo, sus ensayos con eninas sin heteroátomos no producen el anillo de ciclopropano. Luego, el mecanismo propuesto por Blum no tiene en cuenta la influencia que puede ejercer dicho elemento.

Posterior a este trabajo, el grupo de Fürstner estudia más la reacción catalizada por PtCl_2 , que resulta más simple que emplear PtCl_4 y mejora sensiblemente la reactividad^{62,69,70,89,90}. En ella se pone en evidencia que la naturaleza de la enina también juega un papel importante en la orientación de la reacción. Por ejemplo, la comparación del comportamiento de la enina que contiene grupos sulfonas o un heteroátomo (de tipo tosilamida (NTs) u oxígeno), ofrece en el primer caso, solo un producto de tipo 1,3-dieno con 97 % de rendimiento y, en el segundo caso, una mezcla de productos: el derivado ciclopropano como producto mayoritario y pocas cantidades de 1,3-dieno. Como parte de un estudio dirigido a expandir el alcance de este proceso, Fürstner⁷⁰ publica una modificación del sistema catalítico original de modo que los compuestos con enlaces de nitrógeno y con oxígeno puedan transformarse en presencia de PtCl_2 (figura 29).

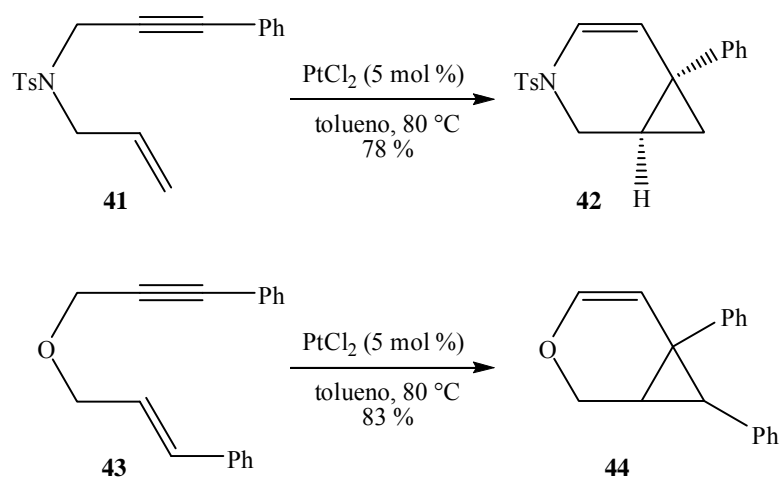


Figura 29. Reacción de eninas con puente de nitrógeno y oxígeno.

Paralelamente, el grupo de Echavarren⁹¹ investiga el caso específico de enoléteres en esta reacción de cicloisomerización, donde obtienen derivados del oxepano. Los grupos de investigación de Fürstner⁹⁰ y Harrak⁹² amplían esta metodología a 1,5-eninas-3-hidroxiladas. Por ejemplo, Fürstner⁹⁰ aplica el procedimiento a la síntesis total de la sabinona (**46**) a partir de la dienina **45** (figura 30). La cicloisomerización transcurre en benceno a 60 °C con rendimientos del 78 %.

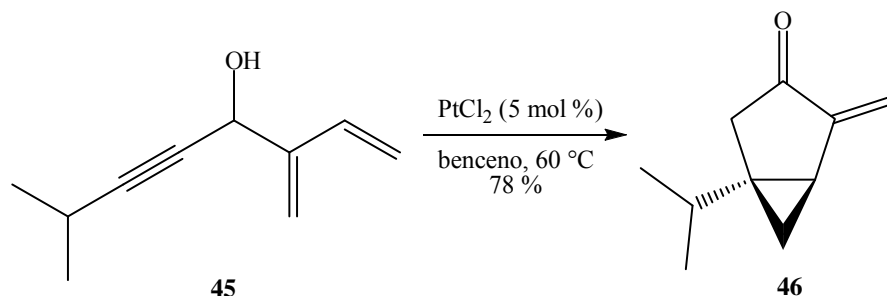


Figura 30. Síntesis de sabinona a partir de una dienina.

Por otro lado, Nelsen⁹³ también emplea eninas hidroxiladas con un catalizador de $(\text{PPP})\text{Pt}^{2+}$ (PPP: trifos), generado *in situ*, conjuntamente con AgBF_4 en CH_3NO_2 , para crear un éter cíclico (figura 31), basado en el precedente que este electrófilo puede ciclar de forma estequiométrica 1,5- y 1,6-dienil alcoholes mediante un mecanismo de protonólisis⁹⁴.

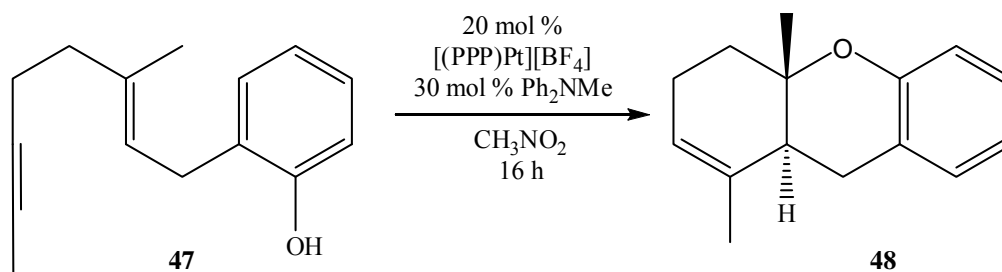


Figura 31. Obtención de un éter cíclico a partir de una enina hidroxilada.

Se ha investigado detalladamente la síntesis de ciclobutenos mediante una cicloadición formal [2+2] en presencia de catalizadores de Pt. El grupo de Malacria⁹⁵ describe la cicloisomerización de eninas con un enlace del tosilinamida para formar enaminas bicíclicas en presencia de PtCl_2 . Los rendimientos son entre moderados y excelentes.

Más adelante, Fürstner⁹⁶ estudia la influencia de los sustituyentes en la selectividad de la reacción. Los autores asumen que la presencia de un grupo arilo en posición terminal del triple enlace en eninas como **49** (figura 32) estabiliza el intermediario ciclobutano catiónico **50**, lo que favorece el mecanismo. Además, los autores identifican un fuerte efecto de aceleración cuando la reacción se realiza bajo atmósfera de CO, análogo a lo que había sido observado anteriormente en el caso de los catalizadores de Ir⁹⁷. Este comportamiento se explica por el aumento de la electrofilicidad resultante de la coordinación de un ligando π -aceptor (el CO) con el Pt. Bajo condiciones óptimas, la enina **49** se transforma en el producto tricíclico **51** con 91 % de rendimiento.

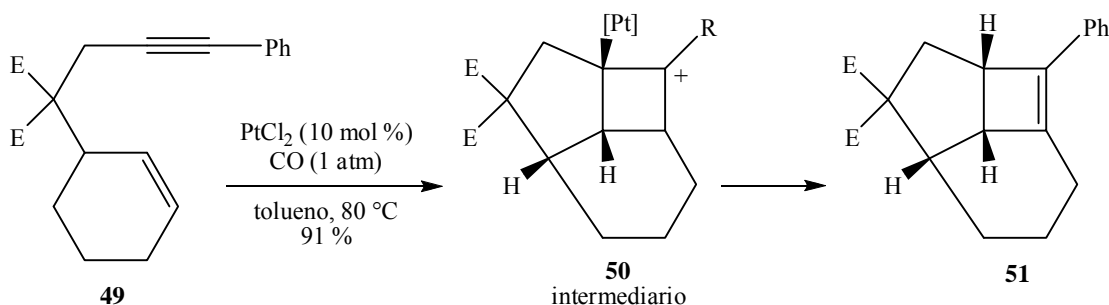


Figura 32. Influencia de los sustituyentes en la obtención de ciclobutenos con un catalizador de Pt.

La captura de los intermediarios ciclopropilcarbenos, altamente reactivos, se puede lograr también a través de la adición de nucleófilos externos. El grupo de Echavarren⁷² divulga la hidroxi-, alcoxi- y aciloxiciclización de 1,6-eninas catalizadas por Pt. Una gran variedad de eninas con enlaces de carbono y oxígeno, que presentan dobles enlaces di- o trisustituídos, han sido cicladas eficientemente para dar los correspondientes alcoholes, éteres y ésteres. En un experimento típico, la enina **52** es tratada con PtCl₂ en metanol a reflujo por 16 horas para dar exclusivamente el éter carbocíclico **53** con un 77 % de rendimiento (figura 33). De igual forma, el derivado *cis* de **52** (**54**) conduce a **55**, estereoisómero de **53**, con un rendimiento del 72 % y en un tiempo mayor.

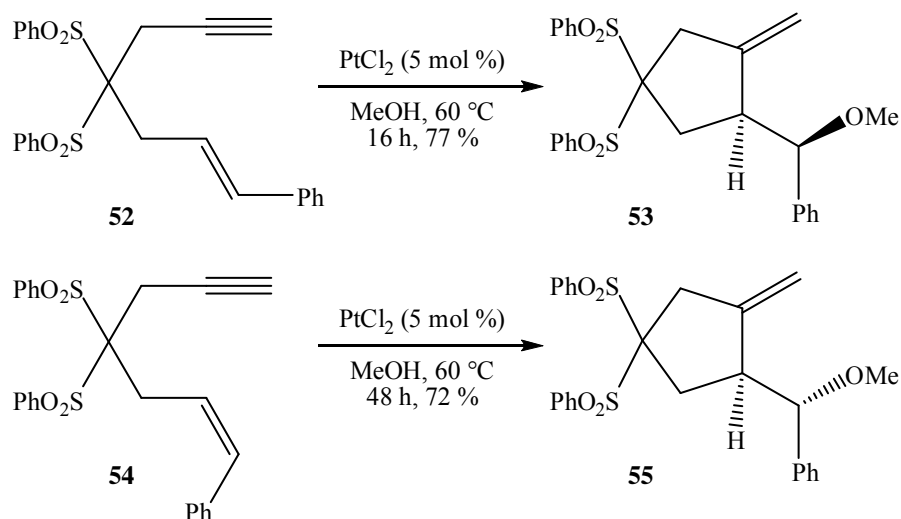


Figura 33. Obtención de dos estereoisómeros con PtCl₂ y tiempos de reacción diferentes.

Alquenos geminales disustituídos como **56** exhiben una reactividad diversa. En este caso, se obtiene el carbociclo de 6 miembros **57** a partir de una adición 6-*endo* del alqueno al triple enlace, con un rendimiento del 80 % (figura 34). La transformación es totalmente estereoespecífica. El equipo de Echavarren⁹⁸ amplía la reacción a eninas que poseen una función enoléter, que permite la síntesis de acetales.

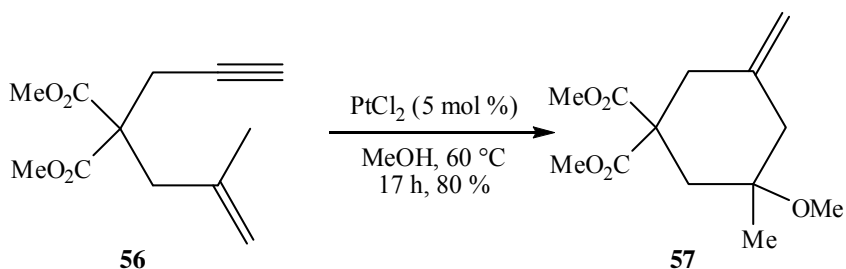


Figura 34. Adición 6-*endo* del alqueno al alquino.

1.6.3. CICLOISOMERIZACIONES CATALIZADAS POR ORO

Los reordenamientos de eninas catalizados por Au son parte de un amplio programa dirigido hacia el descubrimiento de reacciones nuevas y originales^{65,99-108}. El uso de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{NTf}_2)]$ es particularmente interesante, pues el catalizador es estable y eficiente para otros reordenamientos de eninas¹⁰⁹. El cambio de PPh_3 por un fosfano más voluminoso y rico en electrones aumenta la actividad del catalizador de Au. Un complejo de di-oro(I) también ha sido preparado recientemente y ha mostrado una buena actividad para la cicloisomerización de eninas¹¹⁰.

El $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{AgSbF}_6$ presenta una actividad interesante frente a eninas que contienen un heteroátomo y el alqueno puede ser disustituido^{51,53,111}. Se observa la formación de una mezcla de derivados de ciclopropano y dieno, con el primero como producto mayoritario (figura 35). Los dienos pueden formarse según una ciclización de tipo *endo*-cíclica (**59**) o *exo*-cíclica (**61**).

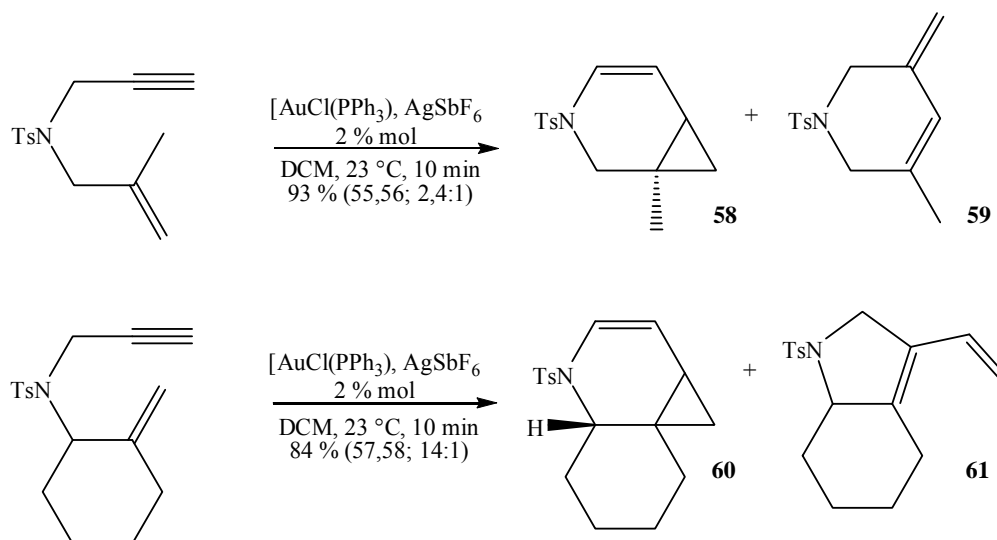


Figura 35. Reordenamiento del esqueleto de eninas catalizado por un complejo de Au(I).

Couty¹¹² analiza la cicloisomerización de enoinamidas catalizada por Au para dar ciclobutanonas. La reactividad de enoinamidas se estudia previamente por el grupo de Malacria⁹⁵, quienes demuestran una reactividad similar en presencia de Pt, incluso a una temperatura más alta. Aunque Couty realiza la reacción bajo condiciones anhidras, la exposición posterior a la humedad atmosférica durante el trabajo parece ser suficiente para promover la hidrólisis del supuesto intermediario ciclobuteno para dar la ciclobutanona con un 90 % de rendimiento. Sin embargo, Odabachian¹¹³ consigue aislar este intermediario empleando 1,8-eninas, cuando el patrón de sustitución del alqueno y/o alquino desfavorece el reordenamiento más comúnmente observado.

El reordenamiento de tipo Ohloff-Rautenstrauch se observa en presencia de Pt o de Au y conlleva a la formación de hexenos ciclopropil-sustituídos, como por ejemplo el (-)- α -cubebeno y el (-)-cubebol¹¹⁴. La síntesis de un sesquicareno es realizada en presencia de tricloruro de oro en dicloroetano¹¹⁵. Empleando la misma metodología, el 2-careno y el episesquicareno son preparados fácilmente a partir de los acetatos propargílicos necesarios.

Los catalizadores de oro también son convenientes y eficientes para ciertas reacciones de policiclación catalizadas por Pt, descritas por el grupo de investigación de Malacria^{116,117}. La reacción de cicloisomerización de la dienina **62** en presencia de $[\text{AuNCMe}(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$ produce el derivado policíclico **63** con elevados rendimientos (figura 36)¹¹⁸.

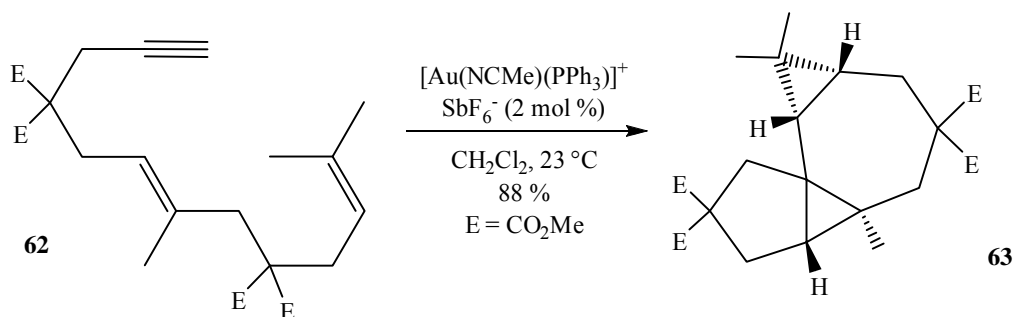


Figura 36. Reacción de policiclación con empleo de un catalizador de Au.

Un desafío importante es la posibilidad de acceder a una gran variedad de alcoholes y de éteres bajo condiciones extremadamente suaves. Varios sistemas catalíticos basados en precursores de Au(I) ^{51,119} o Au(III) ^{71,120} funcionan a temperatura ambiente (figura 37).

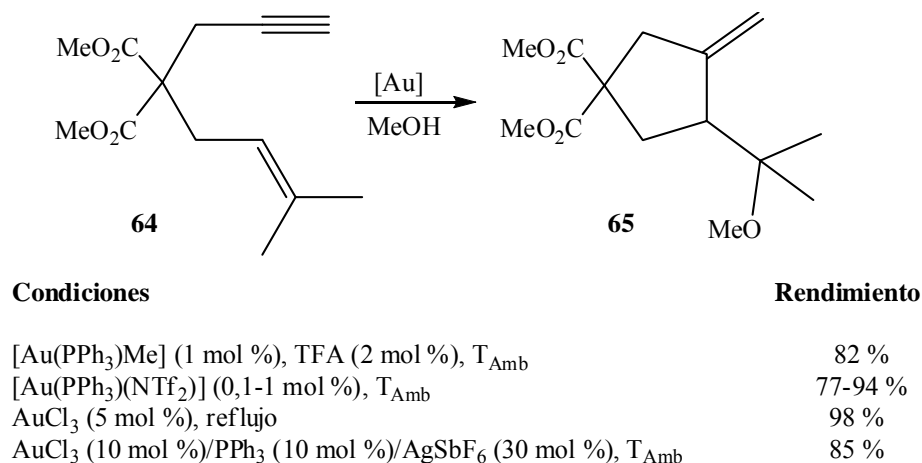


Figura 37. Empleo de varios sistemas catalíticos en condiciones suaves para la obtención de alcoholes y éteres.

El grupo de Echavarren propone la adición de una cantidad catalítica de ácido trifluoracético (TFA) al $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Me}]$ para generar el complejo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{MeOH})]^+$ ^{51,119} (figura 44). Por su parte, la actividad catalítica del $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2]$ es alta, pues solamente son necesarios 0,1 % mol para dar un rendimiento entre 77-94 %¹⁰⁹. El tricloruro de oro se ha descrito como un buen promotor, aunque se necesita de altas temperaturas⁷¹. La combinación de AuCl_3 , trifenilfosfina y la sal de plata AgSbF_6 permite obtener una gran variedad de alcoholes y éteres, bajo condiciones más suaves¹²⁰.

La eficiencia de otros complejos de Au(III) con diferentes ligandos son estudiados por el grupo de Michelet¹²¹ mediante el empleo de fosfanos mono- y bidentados. Estos ensayos son realizados por adición de un nucleófilo oxigenado al alqueno, seguido de un proceso de ciclización. Los autores demuestran que los valores de exceso enantiomérico son altamente dependientes de la combinación sustrato-nucleófilo utilizada.

1.7 CATÁLISIS ASIMÉTRICA

Una abundante cantidad de moléculas ópticamente activas encontradas en la naturaleza contienen carbo- y heterociclos altamente funcionalizados. Estas características estructurales importantes, que son a menudo absolutamente esenciales para la actividad biológica y la función que ejercen, proporcionan una motivación para que los químicos sintéticos diseñen y desarrollen los nuevos y más eficientes métodos para la síntesis de tales compuestos.

Las ciclizaciones catalizadas por metales de transición son, indiscutiblemente, uno de los métodos más útiles y frecuentemente se alcanzan altas selectividades y eficiencias. Es sorprendente encontrar que las reacciones de ciclización asimétricas catalizadas por metales de transición y donde es esencial el papel que juegan los ligandos quirales, están generalmente limitadas, principalmente cuando se comparan con otras reacciones asimétricas, tales como la hidrogenación o la alquilación alílica, a menudo referidas a reacciones asimétricas estándar para el ensayo de nuevos catalizadores quirales de metales de transición. Claramente, las reacciones de ciclización asimétricas tienen gran potencial para facilitar el acceso a compuestos cíclicos estructuralmente simples y complejos de una manera eficiente, pero enantioselectiva. La aplicación de la catálisis asimétrica tiene como objetivo la inducción de una estereoselectividad particular en determinadas reacciones. Una de sus principales herramientas es el empleo de ligandos quirales.

Durante los últimos 20 años, las reacciones de cicloisomerización “Alder-eno” de 1,n-eninas (n=6, 7)^{48,122,123} catalizadas por metales de transición (Ti, Ru, Co, Rh, Ni-Cr, Pd, y Pt) han emergido como

un método extremadamente potente, átomo-económico y ecológico para la rápida formación de los complejos carbo- y heterocíclicos de una manera regio-, diastero- y quimioselectiva.

Sin dudas, Trost es el pionero en esta área, particularmente en el desarrollo de catalizadores y su empleo en las síntesis totales de productos naturales, donde el alcance y las limitaciones de la metodología se han estudiado extensamente. Durante los últimos años ha resurgido el interés en el desarrollo de la variante asimétrica de la reacción de cicloisomerización, particularmente de 1,6-eninas^{124,125}.

La versión asimétrica de la reacción de cicloisomerización de 1,6-eninas se divulga por Lei^{126,127} poco después de la versión racémica. El ligando binap ((*R*)-(+)-2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil), el cual no era un buen candidato en el primer informe del grupo de investigación de Zhang⁷⁴, aquí resulta ser el mejor. El sistema catalítico [Rh(cod)Cl]₂/binap/AgSbF₆ (cod: ciclooctadieno) es eficiente en la síntesis de los tetrahidrofuranos quirales o de lactamas funcionalizadas, donde se obtiene un exceso enantiomérico de 99 % (figura 38). Es significativo que el acetato alílico **68** reacciona de manera selectiva y no se observa ninguna adición oxidativa.

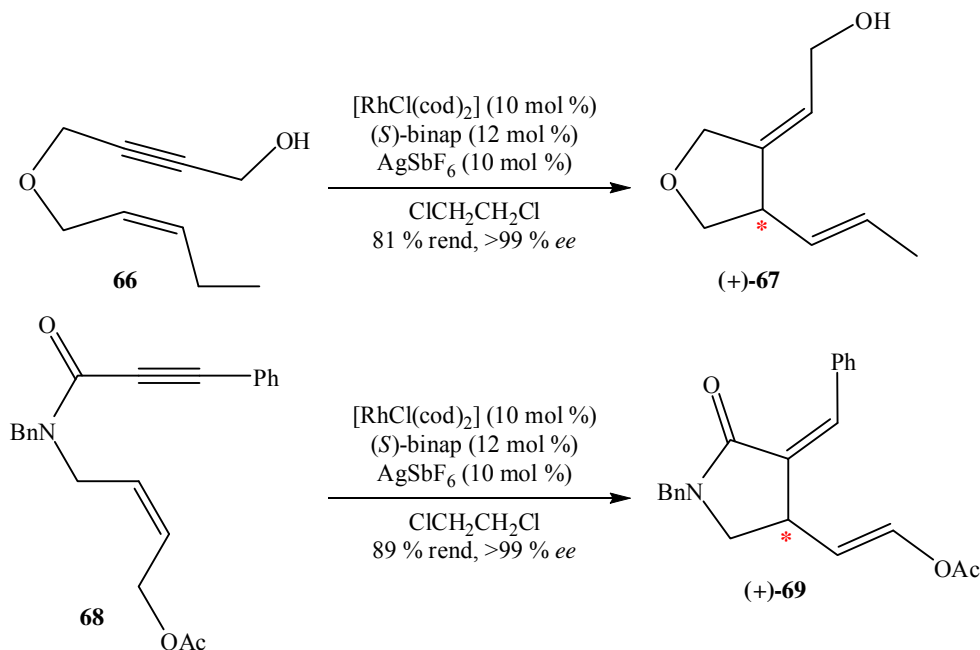


Figura 38. Síntesis de tetrahidrofuranos quirales o lactamas funcionalizadas.

Recientemente, se han descrito algunos sistemas alternativos, pero no ofrecen una enantioselectividad más alta, ni han podido solucionar el problema de la reactividad de sustratos con cadenas laterales (*E*)-alílicas^{128,129}. Una aplicación de la cicloisomerización asimétrica catalizada por Rh desarrollada

por Lei¹³⁰ es la síntesis formal de (+)-pilocarpina, uno de los alcaloides más importantes del imidazol, que se utiliza en el tratamiento del glaucoma estrecho o granangular (figura 39). El grupo de investigación de Nicolaou¹³¹ también utiliza esta reacción en su reciente síntesis total de (-)-platensimicina.

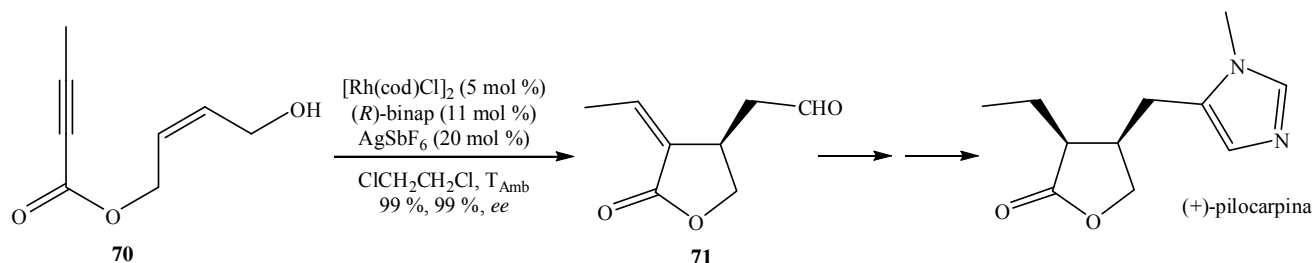


Figura 39. Ciclización de un alcohol alílico para obtención de un intermediario de la (+)-pilocarpina.

En una versión enantioselectiva de la transformación de la enina **72** en el alcohol **74**^{132,133}, se prepara un complejo dicatiónico de Pt a partir de PtCl_2 , (*R*)-binepina (4,5-dihidro-4-fenil-3H-nafto[7,6,1,2-*cde*]fosfepina, (*R*)-**73**) y AgSbF_6 en dioxano/ H_2O . El producto se obtiene con 94 % de rendimiento y 85 % de exceso enantiomérico (figura 40). Basado en una estrategia análoga en THF, Brissy¹³⁴ emplea este mismo ligando con otras 1,6-eninas y consigue superar el 97 % de exceso enantiomérico.

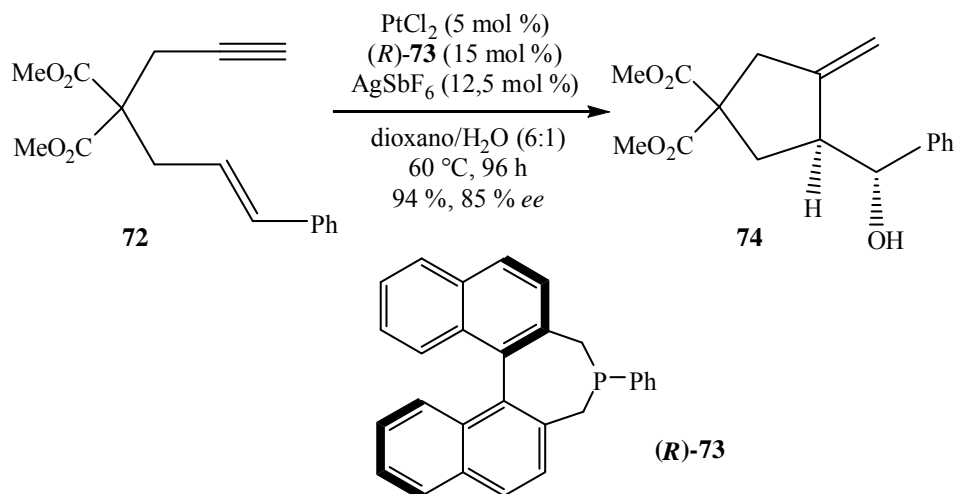


Figura 40. Empleo de un complejo dicatiónico de Pt y (*R*)-binepina como ligando para la obtención de un alcohol.

La elección del ligando es crucial para alcanzar un buen nivel de enantioselectividad. El empleo de ligandos bidentados conlleva a resultados decepcionantes (hasta 41 % de exceso enantiomérico). El alcance de la reacción está limitado a sustratos con enlaces de carbono y nitrógeno y al agua o al

metanol como nucleófilos. Los complejos de Pt, como el PtCl₂, también muestran capacidad para catalizar la aromatización y ciclización de enodinas¹³⁵.

Recientemente, se ha reportado una inducción asimétrica en presencia del ligando (*R*)-binap con un catalizador de oro. El producto **76** se aísla con un 95 % de rendimiento con un exceso enantiomérico del 22 % (figura 41)¹³⁶.

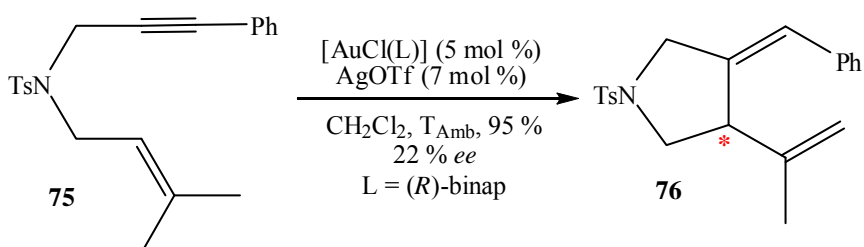


Figura 41. Obtención de 1,3-dieno a partir de una 1,6-enina con puente de nitrógeno.

La metoxiciclización de una 1,6-enina con cloruro de (*R*)-Tol-binap-Au ofrece un *ee* de 94 % y un 52 % de rendimiento de (-)-**82**, pero el alcance está limitado al derivado **77** con enlace de carbono, el cual contiene dos sulfonas y un triple enlace sustituido (figura 42)¹²⁴.

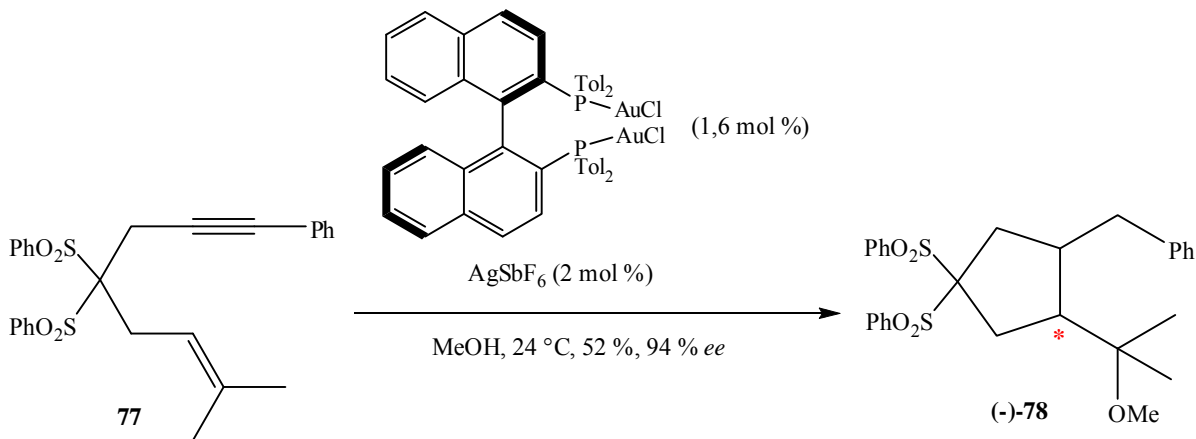


Figura 42. Metoxiciclización con (*R*)-Tol-binap-Au de una 1,6-enina con el triple enlace sustituido.

1.8. LÍQUIDOS IÓNICOS

Los inconvenientes del empleo de disolventes orgánicos en diversas reacciones químicas son bien conocidos, tanto por su volatilidad como por la contaminación que producen muchos de ellos. Es por esto que los líquidos iónicos han atraído la atención de los químicos. Estos compuestos de bajo punto de fusión, presentan propiedades muy interesantes que los sitúan en un lugar de honor en el concepto de química verde¹³⁷:

- Son líquidos a temperatura ambiente

- Están constituidos exclusivamente de cationes y aniones
- No son inflamables, ni explosivos, ni volátiles
- Buenos disolventes para una amplia gama de compuestos
- Estables térmicamente
- De polaridad modulable

Lo que atrae realmente el interés por estos compuestos es que la química, la termodinámica y la cinética de las reacciones efectuadas en estos nuevos disolventes pueden ser diferentes de aquellas realizadas en los disolventes clásicos¹³⁸.

En general, un LI es una sal constituida de iones de tamaño importante, con un catión orgánico de baja simetría. Es por ello que no cristalizan en forma ordenada y poseen un bajo punto de fusión. La naturaleza del par anión/catión permite modular las propiedades físico-químicas de estos disolventes, haciéndolos muy versátiles.

1.8.1. GENERALIDADES DE LA CATÁLISIS EN LÍQUIDOS IÓNICOS

Se han estudiado muchas reacciones orgánicas en LI, principalmente con la expectativa que los disolventes iónicos aceleren la formación del producto o alteren la selectividad de la reacción y se reportan algunos ejemplos notables¹³⁹. Las reacciones catalíticas en líquidos iónicos se han examinado durante casi 20 años. El primer reporte del empleo de LI como catalizador en una acilación de Friedel-Craft fue en 1986¹⁴⁰. Sin embargo, no es hasta década pasada que se amplía su uso en otras reacciones catalíticas y estequiométricas, así como otras aplicaciones. En este sentido, la reacción de Diels-Alder es un caso interesante en cuanto a las altas proporciones y selectividades obtenidas en disolventes polares en comparación a los no polares¹⁴¹, y las selectividades de los productos *endo:exo* son generalmente mayores en solución acuosa¹⁴². La primera reacción de Diels-Alder en LI fue publicada en 1989¹⁴³ con resultados comparables a los obtenidos en agua, pero desafortunadamente el LI no puede ser reusado^{138,144}.

En el marco de las reacciones catalíticas, los LI pueden disolver complejos de metales de transición, los cuales, en su mayoría, son estables en ese medio, por lo cual es posible separar más fácilmente el producto de la reacción y el catalizador empleado, permitiendo de esta manera un reciclaje del catalizador conjuntamente con el líquido iónico más de una vez, sin pérdidas considerables de la actividad^{138,145-148}.

En comparación con las transformaciones catalizadas por paladio, rodio y rutenio, las cuales han sido extensamente estudiadas, los complejos de platino y oro han sido menos usados en asociación con LI¹⁴⁹. Doherty reporta alquilaciones eno-carbonil enantioselectivas eficientes catalizadas por platino¹⁵⁰. También se han llevado a cabo hidrosililaciones de alquenos^{151,152} u oxidación directa de metano¹⁵³ en LI. Se han encontrado reportes del empleo de líquidos iónicos en reacciones de hidrogenación, carbonilación, hidroformilación, entre otras¹³⁸. Todo ello destaca la diversidad de reacciones en las que pueden ser aplicados estos nuevos disolventes.

1.8.2 CICLOISOMERIZACIÓN EN LÍQUIDOS IÓNICOS

Corma¹⁵⁴ emplea catalizadores de paladio para la cicloisomerización de 2,2-dialilmalonatos en líquidos iónicos a base de 1,3-dialquilimidazolio. Cuando se hace la reacción en tolueno con PdCl₂(PhCN)₂ como catalizador, se obtienen productos cíclicos y acíclicos. Sin embargo, en [Bmim][PF₆] (hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio) la selectividad aumenta hasta un 93 % en la obtención del ciclopenteno, donde el doble enlace endocíclico C=C es tetrasustituido. Otros autores emplean LI como catalizadores eficientes en la cicloisomerización de ácidos carboxílicos γ -acetilénicos¹⁵⁵.

Recientemente, se han publicado trabajos sobre el empleo de LI en reacciones de cicloisomerización catalizadas por platino y oro^{33,156}.

La aplicación de los LI en catálisis no está exenta de problemas. Los rendimientos, las selectividades y la cinética de las reacciones pueden variar de acuerdo con el LI empleado. La presencia de impurezas como haluros y compuestos orgánicos de baja volatilidad influye en la reproducibilidad de las reacciones¹⁵⁷. El diseño y elección de LI más puros y específicos (como por ejemplo, LI que contengan grupos funcionales) y que presenten propiedades específicas para incrementar la actividad catalítica, abre nuevas dimensiones y posibilidades en esta rama de la química.

1.9. CONSIDERACIONES GENERALES

Las 1,n-eninas representan sustratos muy interesantes en síntesis debido a la amplia gama de compuestos que pueden llegar a obtenerse. Los estudios de la reacción de cicloisomerización de eninas por metales de transición han alcanzado reconocidos avances en las últimas décadas. Varias 1,n-eninas han sido cicladas en presencia de muchos metales de transición a través de diferentes caminos de reacción para obtener carbo- o heterociclos funcionalizados. Muchos grupos de investigación han estudiado la influencia de los grupos funcionales en los reordenamientos. No hay dudas que los catalizadores de Pt, Rh y Au son particularmente atractivos para el descubrimiento de

nuevos reordenamientos. Unos metales son más específicos para algunos sustratos o reacciones y otros abren nuevas perspectivas en catálisis. En algunos casos, las reacciones con empleo de estos metales como catalizadores pueden llevarse a cabo controlando la posición y la geometría de los dobles enlaces de manera diastereoselectiva o enantioselectiva.

Para todos los metales, la presencia de partes nucleofílicas o electrofílicas en las 1,n-eninas controla el resultado de las reacciones de cicloisomerización y dan lugar a grandes avances en la diversidad estructural de las moléculas sintetizadas en una sola etapa de síntesis. La mayoría de los derivados policíclicos pueden ser intermediarios claves en la síntesis total de productos activos desde un punto de vista natural o biológico. Mientras continúan haciéndose esfuerzos para desarrollar nuevas reacciones eficientes, es fundamental el desarrollo simultáneo de procedimientos asimétricos estratégicos, que sean aplicables a nuevas familias de compuestos.

La predicción de la reactividad de las eninas es todavía delicada. La utilidad de la cicloisomerización y sus aplicaciones en síntesis dependerá del control lógico y predecible de su regio- y estereoselectividad. La identificación de especies activas y etapas determinantes para la selectividad, así como el preciso conocimiento de los mecanismos, la activación del catalizador y los procesos de propagación a partir de la propia reacción deben permitir un mejor control de las reacciones de cicloisomerización.

Por otro lado, los líquidos iónicos ofrecen la oportunidad de estudiar nuevas reacciones en condiciones más ecológicas. Mientras las propiedades fundamentales de los LI no han sido reveladas, los químicos desarrollan nuevas metodologías para el estudio de reacciones en estos nuevos disolventes. En términos de aplicación, se ha comenzado el uso de estos compuestos a nivel industrial y pudieran encontrarse otras aplicaciones.

Sin embargo, lo que es realmente fascinante es que no sólo la modificación de los catalizadores mejora la actividad de los mismos en LI, sino que los propios LI pueden ser transformados para revalorizar positivamente las reacciones químicas que se lleven a cabo en ellos.

La presente tesis abordará la modificación de monoterpenos hidroxilados con vistas a obtener eninas oxigenadas y centrará su atención en la cicloisomerización de 1,6- y 1,7-eninas, sin considerar las reacciones de metátesis.

Capítulo 2
Parte
Experimental

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. REACTIVOS

La tabla 2 muestra los reactivos utilizados, su calidad y/o procedencia.

Tabla 2. Relación de reactivos empleados en la parte experimental.

Complejos metálicos	
Tricloruro de Oro (AuCl ₃)	Strem chemical, 99,9 %
Dicloruro de platino (PtCl ₂)	Strem chemical, 99,9 %
[RhCl(CO) ₂] ₂	Sintetizado y caracterizado anteriormente en el laboratorio
AuCl(PPh ₃)	Acros, 99 %
KAuCl ₄	Aldrich 98%
Ligandos	
<i>R</i> - binap ((<i>R</i>)-(+)-2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil)	Strem, 98 %
Tol-binap ((<i>R</i>)-(+)-2,2'-bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftil)	Strem, 98 %
Diop ((<i>R,R</i>)(+)-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano)	Acros, 98 %
Monophos ((<i>R</i>)-(-)-(3,5-dioxa-4-fosfa-ciclohepta[2,1-a:3,4-a']di-naftalen-4-il)dimetilamina	Strem, 97 %
Biphosphole (P,P-1,1'-(2,3- <i>O</i> -isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-diil)-3,3',4,4'-tetrametil-5,5'-difenil-2,2'-bifosfol)	Sintetizado y caracterizado anteriormente en el laboratorio
Monoterpenos	
(-)-Alcohol perílico	Aldrich, 96 %
Isopulegol	Acros, técnico
(-)-Isopulegol	Aldrich, 99 %
Nerol	Aldrich, 97 %
Alquinos	
Bromuro de propargilo	Acros, en solución al 80 % en masa, en tolueno
Disolventes	
Acetato de etilo	Panreac, 99 %
Acetona	Acros, p.a.
Cloroformo	Acros, p.a.
Diclorometano	Acros, p.a.
Dietiléter	Panreac, 99,7 %
Ciclohexano	Acros, 99,5 %
n-Pentano	Prolabo, 99,6 %
Tetrahidrofurano	Aldrich, 99 %+ (GC)
Tolueno	Alfa Aesar, 99 %
Etanol	Acros, p.a.

Hexano	Acros, p.a.
Disolventes deuterados	
Cloroformo D ₁	Euriso-top 99,80 % D
Diclorometano D ₂	Euriso-top 99,60 % D
Tolueno D ₈	Euriso-top 99,50 % D
Dimetilsulfóxido D ₆	Euriso-top 99,50 % D
Otros productos	
Ácido fosfomolibdico	Aldrich, 20 %wt en etanol
Alugram® Sil G/UV ₂₅₄	Macherey-Nagel, 0,20 nm, gel de sílice 60
Hidruro de sodio	Acros, 60 %wt en dispersión en aceite mineral
Alumina activada neutra	Acros, Brockmann I
Silicagel para columna cromatográfica	Acros, 0,060-0,200 mm, ca 6 nm, F-254
NaCl	SigmaUltra, ≥99,5% (Sigma-Aldrich)
MgSO ₄	Acros, 99 %
AgPF ₆	Strem chemical, 99 %
Tiodietanol	Aldrich 99%
Gases	
Argón (Alphagaz 2)	Air liquid
Nitrógeno (Alphagaz 1)	Air liquid
Helio (Alphagaz 2)	Air liquid
Monóxido de carbono (Alphagaz 1)	Air liquid
Líquidos Iónicos	
BmimBF ₄ (Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio)	Solvionic, 99 %
BmimNTf ₂ (BisTrifluorometanosulfonil)imida de 1-butil-3-metilimidazolio)	Solvionic, 99,5 %
BmimPF ₆ (Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio)	Solvionic, 99,5 %
BmimAcO (Acetato de 1-butil-3-metilimidazolio)	Solvionic, 98 %
BmimHSO ₄ (Sulfato ácido de 1-butil-3-metilimidazolio)	Solvionic, 98 %
BmimI (Ioduro de 1-butil-3-metilimidazolio)	Solvionic, 98 %

2.2. MÉTODOS ANALÍTICOS

Cromatografía en fase gaseosa

Las disoluciones reaccionantes y los productos purificados son analizados con la ayuda de un cromatógrafo de gases Perkin-Elmer tipo GC Clarus FID 500, provisto de un detector por ionización de llama. Este equipo está acoplado a una computadora con un programa especializado (logiciel Turbo Chrom) para el análisis de los cromatogramas. Las condiciones de análisis aparecen en la tabla 3.

Tabla 3. Condiciones operatorias del cromatógrafo de gases.

Temperatura del inyector	250 °C
Programa de Temperatura	80 °C durante 2 min; aumento de 20°/min hasta 200 °C; mantener 7 min.
Tempratura del detector	200 °C
Tipo de columna	Stabilwax®-DA, Restek, 30 m de largo, $\phi_{int}=0,25\text{mm}$, espesor de la capa 0,25 μm , N°serie: 852382
Tipo de inyección	Manual
Volumen de inyección	0,2 μL
Gas portador	Helio
Presión del gas vector	1,586 bar
Presión de aire	2 bar

Cromatografía en columna

Las purificaciones de los productos se realizan en columnas de sílica gel 60 de granulometría 60-200 μm . Los controles cromatográficos son realizados en placas de aluminio, recubiertas de un gel de sílice 60 Alugram® Sil G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel), reveladas por fluorescencia UV ($\lambda=254\text{ nm}$) y/o por aplicación de una disolución comercial de 5g de ácido fosfomolibdico/2 mL de ácido sulfúrico/20 mL de etanol como revelador.

Cromatografía en placa preparativa

Algunas purificaciones se realizan en placas pre-elaboradas de silicagel 60 F-254, con 2,0 mm de espesor. El sistema de disolventes es pentano/acetato de etilo 200:1 y la observación de los cromatogramas se efectúa bajo luz ultravioleta ($\lambda=254\text{ nm}$) nm, antes y después de ser reveladas las placas con una disolución comercial de 5g de ácido fosfomolibdico/2 mL de ácido sulfúrico/20 mL de etanol.

Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se registran indistintamente en los siguientes equipos:

Bruker ARX 250: (^1H : 250,13 MHz; ^{13}C : 62,92 MHz)

Bruker DPX 300: (^1H : 300,13 MHz; ^{13}C : 75,47 MHz)

Bruker AVANCE 300: (^1H : 300,13 MHz; ^{13}C : 75,47 MHz)

Bruker AVANCE 500: (^1H : 500,13 MHz; ^{13}C : 125,76 MHz)

En general, se utiliza cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente, salvo algunos casos en los que se emplea dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6), y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los corrimientos químicos se expresan en la escala δ (ppm). La multiplicidad de las señales para los protones se designa de la siguiente manera: singuleto (*s*), dobleto (*d*), dobleto de dobleto (*dd*), dobleto de dobleto de

dobleto (*ddd*), tripleto (*t*), dobleto de tripleto (*dt*), tripleto de dobleto (*td*), cuarteto (*q*), dobleto de cuarteto (*dq*), multiplete (*m*) y *s.a.* (señal ancha). El tipo de sustitución en el átomo de carbono se determina empleando las técnicas JMOD y 2D.

Cálculo de los parámetros de eficiencia y tratamiento estadístico de resultados

Para evaluar la reproducibilidad de los experimentos siempre se realizan réplicas, que se especifican en cada caso. Los resultados experimentales se expresan como la media calculada según la ecuación (1).

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (1)$$

Para evaluar los errores se calcula la desviación estándar muestral, expresada como:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (2)$$

donde: \bar{x} = media

x_i = resultado de cada experiencia

n = número de réplicas

Para mostrar si las diferencias entre los experimentos diferentes son significativas se utiliza la comparación de medias con el estadígrafo de Student, para un nivel de significación de 0,05.

La frecuencia de rotación (TOF, del inglés turn over frequency) es una magnitud que da medida de la eficiencia del catalizador y que se calcula según la fórmula de la ecuación (3):

$$TOF = \frac{\text{mmol enina convertida}}{\text{mmol inicial de catalizador} \times \text{tiempo}} * 100 \quad (3)$$

A su vez, el cálculo de la conversión se realiza a partir de la ecuación (4).

$$\text{Conversión} = \frac{\sum \text{Area}_{\text{productos}}}{\text{Area}_{\text{enina}} + \sum \text{Area}_{\text{productos}}} * 100 \quad (4)$$

donde $\text{Area}_{\text{productos}}$ es el área de los picos de todos los productos formados que aparecen en el cromatograma y $\text{Area}_{\text{enina}}$ es el área del pico correspondiente a la cantidad de enina que queda en la muestra sin reaccionar.

La selectividad se determina mediante la ecuación (5).

$$\text{Selectividad} = \frac{\text{Area}_x}{\sum \text{Area}_{\text{productos}}} * 100 \quad (5)$$

donde Area_x corresponde al pico del producto sobre el cual se está determinando la selectividad.

Para el caso de los dos diastereoisómeros del derivado ciclopropano obtenidos en la cicloisomerización de la enina del alcohol perílico (**I**), $\text{Area}_x = A_{IV-1} + A_{IV-2}$, donde A_{IV-1} y A_{IV-2} son las áreas

correspondientes a los picos de ambos derivados, respectivamente. El exceso diastereoisomérico (*ed*) para estos compuestos se determina según la ecuación (6).

$$ed = \frac{A_{IV-1} - A_{IV-2}}{A_{IV-1} + A_{IV-2}} * 100 \quad (6)$$

2.3. MÉTODOS DE SÍNTESIS

Para la síntesis de las eninas se emplean como material de partida 3 monoterpenoles cíclicos y acíclicos comerciales: el alcohol perílico ((*S*)-4-isoprenil)-ciclohex-1-enil)metanol), el isopulegol ((1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(isoprenil)ciclohexanol) y el nerol (*cis*-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol), cuyas estructuras pueden observarse en la figura 43. Se hace la verificación de la calidad de los productos de partida a través de la espectroscopía de RMN, cuyos espectros se corresponden con las estructuras.

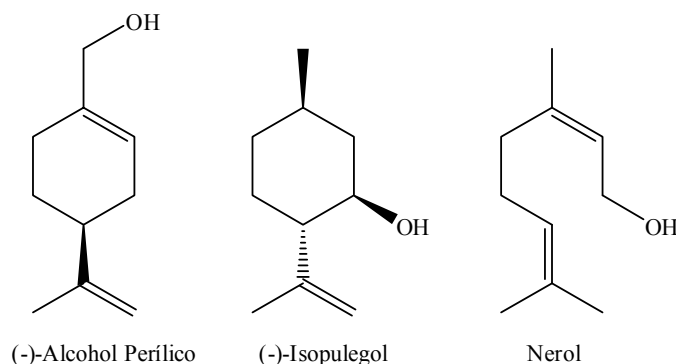


Figura 43. Monoterpenoles de partida para la síntesis de diferentes eninas.

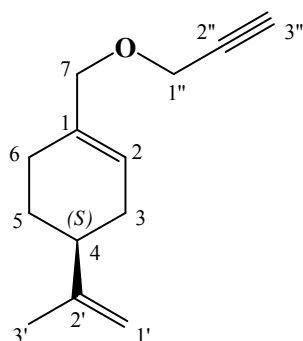
Los nombres de los compuestos sintetizados se generan con el programa ChemDraw Ultra, respetando la nomenclatura de la IUPAC. La numeración aparece en las figuras de cada compuesto.

2.3.1. SÍNTESIS DE LAS ENINAS C3

El procedimiento de obtención de eninas proviene de experiencias anteriores en el laboratorio⁵⁸.

Procedimiento general: En un balón de 3 bocas, provisto de agitación y condensador con trampa para gases en el extremo superior, se agitan a 40 °C y en atmósfera inerte durante toda la noche 32,5 mmol de sustrato; 5,25 g (2 eq) de NaH dispersos al 60 % en aceite mineral (lavados 2 veces con 30 mL de hexano cada uno) y 83,3 mL de THF destilado. Se añaden 5,17 g de bromuro de propargilo (43,8 mmol) y se sube la temperatura a 70 °C durante 4 horas. El avance de la reacción se sigue por cromatografía gaseosa. Una vez completada la reacción, se agregan cuidadosamente 20 mL de H₂O destilada. La mezcla bifásica se separa y se somete la fase acuosa a una extracción líquido-líquido 3 veces con 10 mL de dietiléter cada una. Se combinan las fases orgánicas y se lava 2 veces con 10 mL de agua destilada y 1 vez con una solución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se

filtra, se lava con dietiléter y se evapora el disolvente. El aceite ámbar obtenido se purifica por columna de sílica gel.

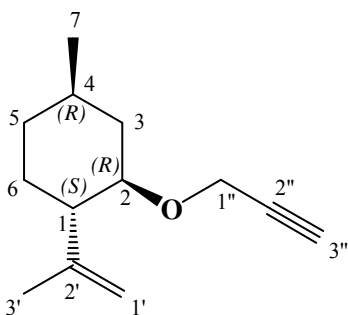


(*S*)-4-(isoprenil)-1-((prop-2''-iniloxi)metil)-ciclohex-1-eno (**I**)

Fórmula química: C₁₃H₁₈O

Masa molecular: 190,14 g/mol

Rendimiento: 98 %

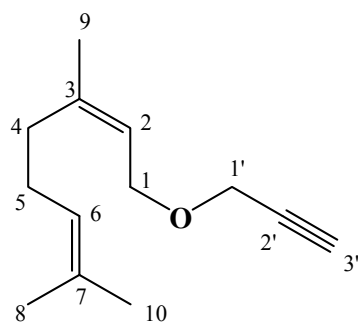


(*1S,2R,4R*)-4-metil-1-(isoprenil)-2-(prop-2''-iniloxi)-ciclohexano (**II**)

Fórmula química: C₁₃H₂₀O

Masa molecular: 192,15 g/mol

Rendimiento: 97 %



cis-3,7-dimetil-1-(prop-2''-iniloxi)octa-2,6-dieno (**III**)

Fórmula química: C₁₃H₂₀O

Masa molecular: 192,15 g/mol

Rendimiento: 96 %

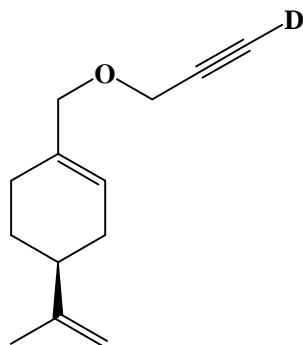
2.3.2. DEUTERACIÓN DE ENINAS

El método de deutерación de eninas es aplicado según las experiencias anteriores en el laboratorio⁵⁸ y según la técnica descrita por el grupo de Lee¹⁵⁸.

Procedimiento general: En un balón de 2 bocas provisto de agitación y atmósfera inerte se introducen 0,19 mL de di-isopropilamina (137,18 mg, 1,34 mmol) y 6 mL de THF anhidro. Se baja la temperatura a -78°C con un baño de nitrógeno líquido/acetona. Se agregan 1,5 mL de n-BuLi en ciclohexano 2,2 M (3,3 mmol). Luego de algunos minutos, se añaden gota a gota 200 mg de la enina (1,04 mmol) disueltos en 4 mL de THF anhidro. Pasadas 3 horas se añade un exceso de D₂O (1,05 mL, 1,16 g, 58 mmol), se retira el baño hasta que la mezcla alcanza temperatura ambiente y se deja agitando durante 1 hora.

Pasado este tiempo, se agregan 20 mL de agua destilada y se extrae la fase acuosa 3 veces con 15 mL de dietiléter cada una. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre $MgSO_4$, se filtra, se lava con dietiléter y se evapora el disolvente.

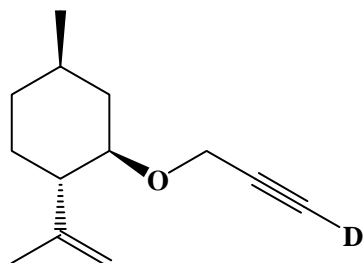
La enina **I** deuterada (**I-D**) fue sintetizada con anterioridad en el laboratorio, con un rendimiento del 94 ± 2 % como promedio de 3 réplicas. La numeración de esta estructura es similar a la de **I**.



Fórmula química: $C_{13}H_{17}DO$

Masa molecular: 191,14 g/mol

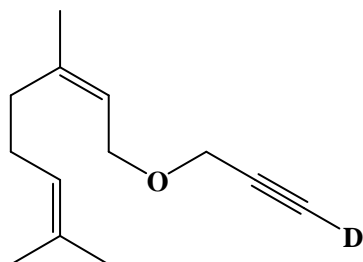
La enina **II** deuterada (**II-D**) se obtiene con un rendimiento del 93 ± 1 %, como promedio de 3 réplicas, y se numera de forma similar a **II**.



Fórmula química: $C_{13}H_{19}DO$

Masa molecular: 193,15 g/mol

La 1,6-enina C3 acíclica **III** deuterada (**III-D**) se obtiene por primera vez con un rendimiento del 92 ± 2 %, como promedio de 3 réplicas. Su numeración es similar al de la enina **III**.



Fórmula química: $C_{13}H_{19}DO$

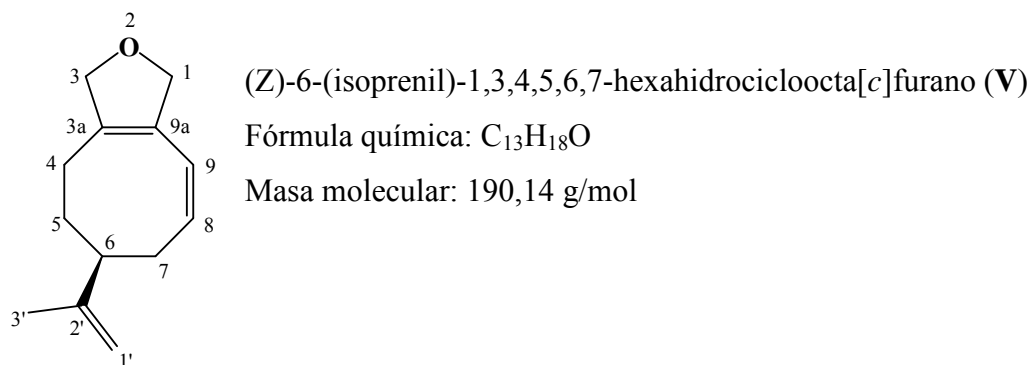
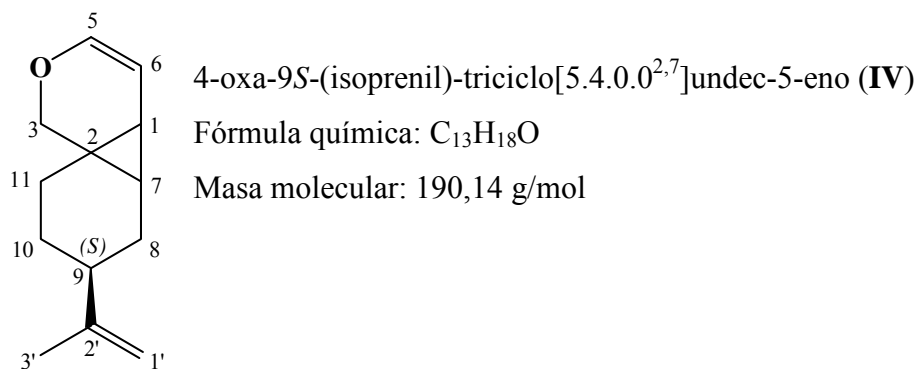
Masa molecular: 193,15 g/mol

2.3.3. CICLOISOMERIZACIÓN DE ENINAS

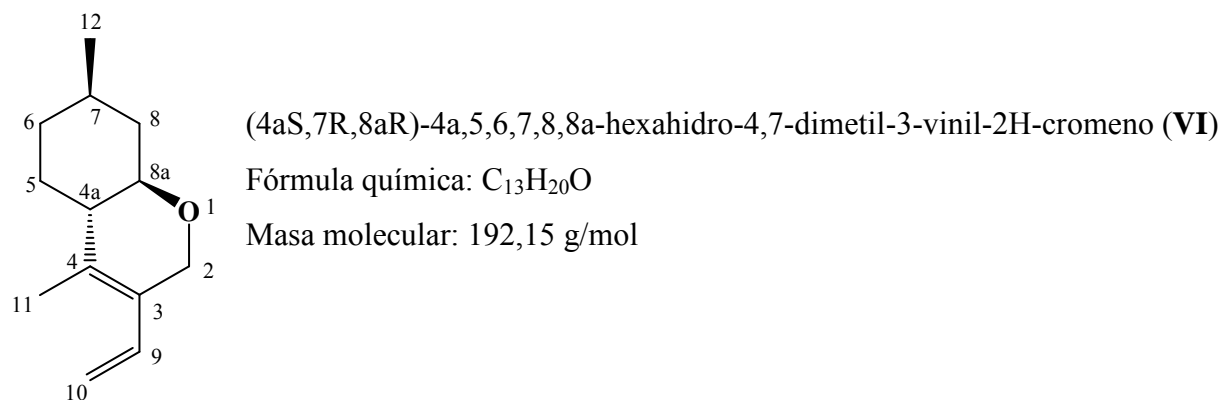
El procedimiento de cicloisomerización de eninas proviene de experiencias anteriores en el laboratorio⁵⁸. En estos casos no se determina rendimiento, sino que se hacen los cálculos de conversión y selectividad, según las ecuaciones (4) y (5).

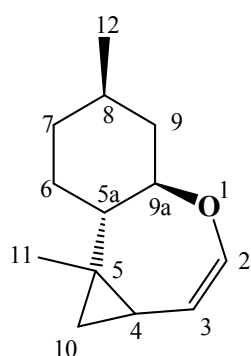
Procedimiento general: En un balón de 2 bocas, provisto de agitación y atmósfera inerte, se agitan a 80°C 200 mg de la enina, 0,025 eq del catalizador (2,5 %, 0,026 mmol) (PtCl₂, AuCl₃, [RhCl(CO₂)₂]₂ o AuCl(PPh₃)/AgPF₆) y 10 mL de tolueno. Se extraen muestras a diferentes tiempos para estudiar el avance de la reacción por cromatografía gaseosa. En los casos del estudio de la influencia del CO, se coloca un condensador en posición de reflujo con una trampa para gases en el extremo superior y se burbujea monóxido de carbono (CO) dentro de la disolución. Una vez concluida la reacción, se evapora el disolvente a vacío y el aceite ámbar remanente se purifica por columna de sílica gel, empleando como sistema pentano/acetato de etilo (200:1).

La cicloisomerización de la enina del alcohol perílico (**I**) da lugar a un derivado ciclopropano (**IV**) y un 1,3-dieno (**V**).



A partir de la enina del isopulegol **II** también se obtiene un 1,3-dieno (**VI**) y un ciclopropano (**VII**)



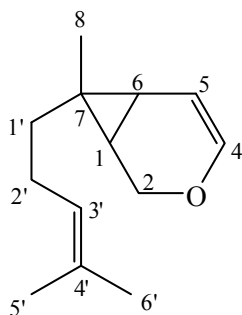


(*Z*,5*R*,5*aS*,8*R*,9*aR*)-4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-octahidro-5,8-dimetil-biciclo[5.1.0]-benzo[*b*]oxepino (**VII**)

Fórmula química: C₁₃H₂₀O

Masa molecular: 192,15 g/mol

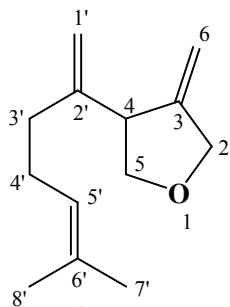
Son cuatro los productos obtenidos a partir de la enina del nerol (**III**): un ciclopropano (**VIII**), dos 1,4-dienos (**IX** y **X**) y un 1,3-dieno (**XI**).



cis-7-metil-7-(4'-metilpent-3'-enil)-3-oxa-biciclo[4.1.0]hept-4-eno (**VIII**)

Fórmula química: C₁₃H₂₀O

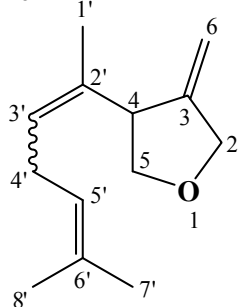
Masa molecular: 192,15 g/mol



tetrahidro-3-metileno-4-(6'-metilhepta-1',5'-dien-2'-il)furano (**IX**)

Fórmula química: C₁₃H₂₀O

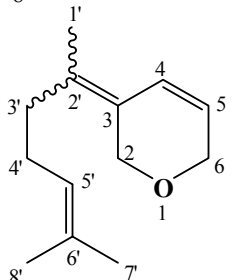
Masa molecular: 192,15 g/mol



tetrahidro-3-metileno-4-(6'-metilhepta-2',5'-dien-2'-il)furano (**X**)

Fórmula química: C₁₃H₂₀O

Masa molecular: 192,15 g/mol



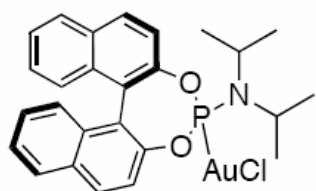
(3*Z*)-2,6-dihidro-3-(6'-metilhepta-5'-en-2'-ilideno)-2H-pirano (**XI**)

Fórmula química: C₁₃H₂₀O

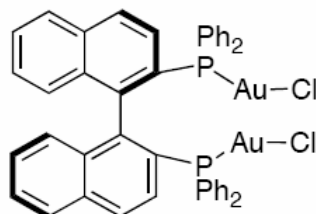
Masa molecular: 192,15 g/mol

2.3.4. SÍNTESIS DE COMPLEJOS ASIMÉTRICOS

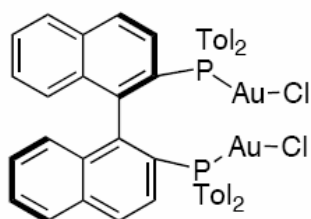
La obtención de complejos asimétricos de oro (I) para su posterior empleo como catalizador en la reacción de cicloisomerización se realiza según metodología de los grupos de Echavarren¹²⁴ y Toste¹⁵⁹. Procedimiento general: En un balón de 3 bocas, provisto de agitación, termómetro y embudo goteador se introducen 0,13 mmol de KAuCl_4 disueltos en 2 mL de H_2O destilada. Se baja la temperatura a 0°C y se añaden lentamente 0,4 mmol de tiodietanol. Se agregan 0,07 mmol del ligando (binap, tol-binap, diop, monophos) disueltos en 1,5 mL de cloroformo. Se agita vigorosamente durante 1 hora. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae 3 veces con 2 mL de cloroformo. Secar sobre MgSO_4 , filtrar, lavar con cloroformo y evaporar a sequedad. Se añaden 2 mL de n-hexano, se raspan las paredes y se elimina el exceso de disolvente por decantación. El sólido blanco obtenido se seca a vacío. El avance de la reacción se sigue por RMN. En el caso del monophos, un ligando con un solo átomo de fósforo, la cantidad de KAuCl_4 es la misma que de ligando (0,07 mmol).



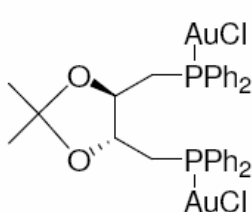
(*R*)-(-)-(3,5-dioxa-4-fosfa-ciclohepta[2,1-a:3,4-a']di-naftalen-4-il) dimetilamina (Monophos-AuCl)



(*R*)-2,2'-bis-(diphenil-fosfino)-1,1'-binaftil ((*R*)-Binap- Au_2Cl_2)



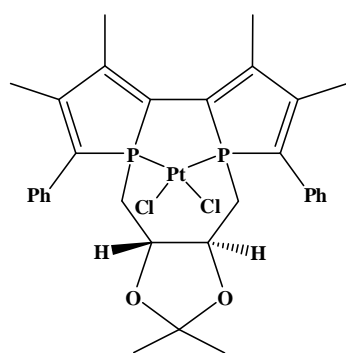
(*R*)-(+)-2,2'-Bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftil ((*R*)-Tol-binap- Au_2Cl_2)



(*R,R*)(+)-2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano ((*R*)-Diop- Au_2Cl_2)

Por su parte, la obtención del complejo asimétrico de platino para su posterior empleo como catalizador en la reacción de cicloisomerización se realiza según metodología descrita por Robé¹⁶⁰.

Procedimiento general: En un balón provisto de agitación y refrigerante se añaden 20 mL de tolueno destilado y 0,19 mmol de ligando. Se adicionan lentamente 0,19 mmol (69 mg) de $[PtCl_2(CH_3CN)_2]$ y se agita a reflujo durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría la disolución y se precipita el complejo por adición de 20 mL de pentano. El precipitado amarillo formado se filtra, se lava con pentano y se seca al vacío. El rendimiento es de 92 %.



P,P-1,1'-(2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-butano-1,4-diil)-3,3',4,4'-tetrametil-5,5'-difenil-2,2'-bifosfol (Bifosphole-PtCl₂)

2.3.5. CICLOISOMERIZACIÓN DE ENINAS EN LÍQUIDOS IÓNICOS

Procedimiento general: En un tubo de ensayo, provisto de agitación se añade 1 mL de líquido iónico y se aplica vacío a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se calienta a 80 °C y se añaden 0,025 equivalentes del catalizador (2,5 % molar, 0,026 mmol). Se agita durante 5 minutos para garantizar la distribución homogénea del catalizador en el líquido iónico y posteriormente se adicionan 200 mg de la enina (1,04 mmol). Luego de transcurrido el tiempo de la reacción, se enfría a temperatura ambiente y se hacen extracciones líquido-líquido con el disolvente seleccionado para estudiar el avance de la reacción por cromatografía gaseosa. Se evapora el disolvente a vacío y el aceite ámbar remanente se purifica por columna de sílica gel, empleando como sistema pentano/acetato de etilo (200:1). Para realizar los reciclajes, se aplica vacío al líquido iónico con el catalizador que queda de la reacción anterior para eliminar las trazas de disolvente y se repite la misma técnica operatoria anteriormente descrita sin adicionar más catalizador. En los casos donde se emplee sal de plata, ésta se añade conjuntamente con el catalizador. Los productos obtenidos son los mismos que para las cicloisomerizaciones en tolueno.

Capítulo 3
Discusión de
Resultados

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1. SÍNTESIS DE ENINAS

Se realiza la síntesis de 1,6 y 1,7-eninas cíclicas y acíclicas a partir de 3 monoterpenoles comerciales: alcohol perílico, isopulegol y nerol en presencia de bromuro de propargilo (figura 44).

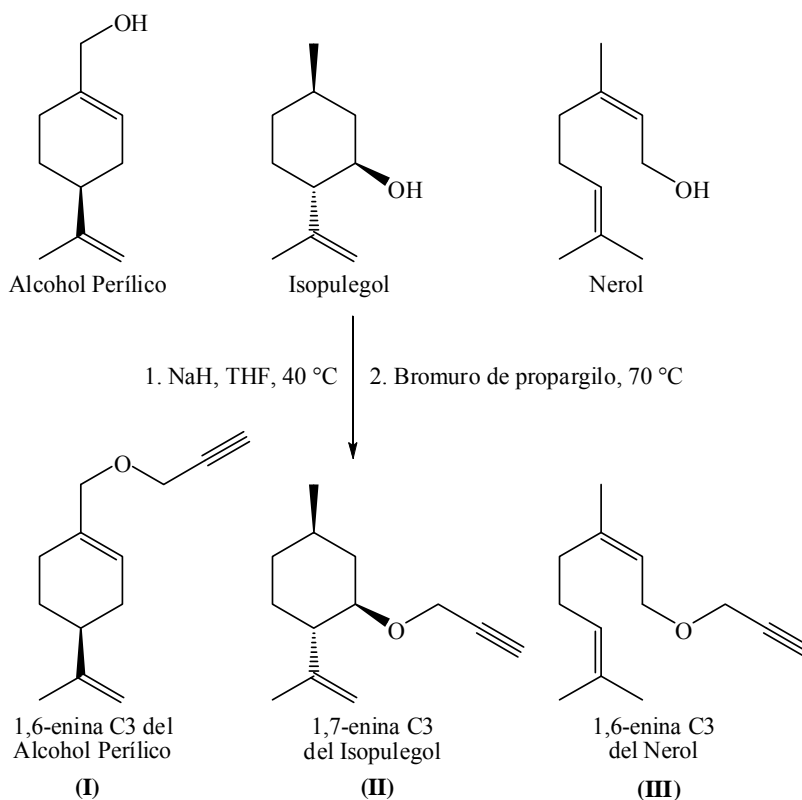


Figura 44. Esquema general de síntesis de eninas.

Estas eninas ya se habían sintetizado con anterioridad en el laboratorio⁵⁸. Sin embargo, no se hizo una discusión minuciosa de la asignación espectroscópica.

La reacción consiste en una O-alkilación con un bromoalquino. Inicialmente, el alcohol se desprotona con ayuda de la base NaH, para formar el alcoholato, que sufre una alquilación por el bromoalquino (figura 45). En este caso, el bromoalquino utilizado es el 3-bromopropilo, con el fin de obtener 1,6- y 1,7-eninas con un brazo lateral de tres átomos de carbono (eninas C3) y un alquino terminal.

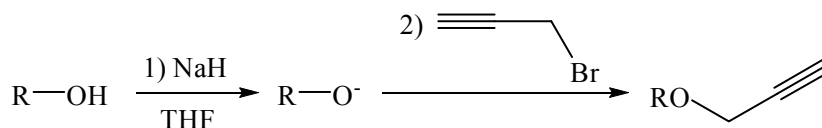


Figura 45. Mecanismo general para la obtención de eninas oxigenadas.

La tabla 4 muestra el resultado de los rendimientos químicos, expresados en función de la cantidad obtenida del producto sin purificar.

Tabla 4. Rendimiento de las eninas obtenidas.

Enina obtenida	Rendimiento (%)	No de réplicas
1,6-enina del alcohol perílico (I)	99±1	10
1,7-enina del isopulegol (II)	98±2	8
1,6-enina del nerol (III)	96±2	9

Nótese que los mejores resultados son obtenidos para las eninas cíclicas I y II, debido a que la presencia del ciclo le confiere una mayor reactividad a dichos compuestos. Independientemente de esto, puede afirmarse que, en general, los rendimientos de la reacción de formación de enina son buenos, pues todos superan el 95 %.

3.1.1. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE ENINAS

Con la finalidad de hacer la identificación de todos los compuestos sintetizados, se emplean métodos espectroscópicos que resultan de vital importancia.

3.1.1.1. ESPECTROSCOPIA DE RMN ¹H

La tabla 5 resume la asignación de las señales de los espectros de RMN ¹H para las eninas obtenidas.

Tabla 5. Valores asignados de los desplazamientos químicos de RMN ¹H para las eninas (ppm).

Enina	Valores de desplazamiento químico (δ)
I	1,39 (<i>m</i> , 1H, H _{5b}), 1,65 (<i>s</i> , 3H, H _{3'}), 1,74 (<i>m</i> , 1H, H _{5a}), 1,85 (<i>m</i> , 1H, H _{3b}), 2,04 (<i>m</i> , 2H, H ₆), 2,05 (<i>m</i> , 1H, H ₄), 2,07 (<i>m</i> , 1H, H _{3a}), 2,35 (<i>t</i> , 1H, ⁴ J _{3''-1''} =2,41 Hz, H _{3''}), 3,84 (<i>s</i> , 2H, H ₇), 3,99 (<i>d</i> , 2H, ⁴ J _{1''-3''} =2,41 Hz, H _{1''}), 4,63 (<i>s</i> , 2H, H _{1'}), 5,66 (<i>m</i> , 1H, H ₂)
II	0,82 (<i>m</i> , 1H, H _{3a}), 0,92 (<i>d</i> , 3H, ³ J ₇₋₄ =6,6 Hz, 3H, H ₇), 1,32 (<i>m</i> , 1H, H _{5a}), 1,34 (<i>m</i> , 1H, H _{6a}), 1,42 (<i>m</i> , 1H, H ₄), 1,58 (<i>m</i> , 1H, H _{6b}), 1,62 (<i>m</i> , 1H, H _{5b}), 1,71 (<i>s</i> , 3H, H _{3'}), 1,99 (<i>ddd</i> , 1H, ³ J _{1-6a} =3,50 Hz, ³ J ₁₋₂ =10,53 Hz, ³ J _{1-6b} =12,71 Hz, H ₁), 2,14 (<i>dm</i> , 1H, H _{3b}), 2,34 (<i>t</i> , 1H, ⁴ J _{3''-1''} =2,3 Hz, H _{3''}), 3,43 (<i>ddd</i> , 1H, ³ J _{2-3a} =4,17 Hz, ³ J ₂₋₁ =10,53 Hz, ³ J _{2-3b} =14,58 Hz, H ₂), 4,15 (<i>d</i> , 2H, ⁴ J _{1''-3''} =2,3 Hz, H _{1''}), 4,75 (<i>s</i> , 2H, H _{1'})
III	1,59 (<i>s</i> , 3H, H ₈), 1,67 (<i>s</i> , 3H, H ₁₀), 1,74 (<i>d</i> , 3H, ⁴ J ₉₋₂ =1,32 Hz, H ₉), 2,06 (<i>m</i> , 2H, H ₅), 2,08 (<i>m</i> , 2H, H ₄), 2,39 (<i>t</i> , 1H, ⁴ J _{3'-1'} =2,41 Hz, H _{3'}), 4,04 (<i>dd</i> , 2H, ³ J ₁₋₂ =6,14 Hz, H ₁), 4,10 (<i>d</i> , 2H, ⁴ J _{1'-3'} =2,41 Hz, H _{1'}), 5,08 (<i>m</i> , 1H, H ₆), 5,32 (<i>dt</i> , 1H, ⁴ J ₂₋₉ =1,32 Hz, ³ J ₂₋₁ =6,14 Hz, H ₂)

La parte más compleja de todos los espectros de protones corresponde a la región entre δ 0,5 y 2,5 ppm, pues es donde aparecen la mayor parte de las señales. La asignación inequívoca de las señales se confirma con el empleo de técnicas bidimensionales.

En el espectro de I están bien definidas cuatro señales que aparecen fuertemente desblindadas. La señal a δ 5,66 ppm, en forma de multipleteo, corresponde al protón olefínico H₂. Su posición se debe

a que se trata de un protón enlazado a un carbono sp^2 dentro de un ciclo de 6 miembros. Una señal característica de protones olefinicos terminales como H_1 aparece a δ 4,63 ppm, en forma de singuleto. La señal en forma de dobleto a δ 3,99 ppm ($^4J=2,41$ Hz), es producto del acoplamiento entre los dos protones $H_{1'}$, vecinos a un átomo de oxígeno, y el protón del alquino terminal. El singuleto a δ 3,84 ppm corresponde a los protones H_7 , vecinos al oxígeno y al doble enlace del ciclo. También puede observarse un tripleto a δ 2,35 ppm ($^4J=2,41$ Hz), propio del protón del alquino terminal $H_{3'}$, y un singuleto a δ 1,65 ppm correspondiente a los protones del metilo 3'.

En el espectro de **II** aparecen 3 señales a campos bajos. La más desblindada se observa a δ 4,75 ppm, en forma de singuleto, y pertenece a los protones olefinicos H_1 . El dobleto a δ 4,15 ppm ($^4J=2,3$ Hz) corresponde a los protones $H_{1'}$, cercanos al oxígeno y al alquino terminal. La más blindada de estas tres señales es producida por H_2 y se encuentra a δ 3,43 ppm en forma de dobleto de dobleto de dobleto ($^3J=4,17$ Hz, $^3J=10,53$ Hz, $^3J=14,58$ Hz) debido al acoplamiento con los protones vecinos de las posiciones 1 y 3, respectivamente. También pueden observarse otras tres señales: un tripleto a δ 2,34 ppm ($^4J=2,3$ Hz), originado por el protón terminal del alquino $H_{3'}$, un singuleto a δ 1,71 ppm, correspondiente a los protones del metilo de la posición 3' y un dobleto a δ 0,92 ppm ($^3J=6,6$ Hz) de los protones del metilo 7, que acoplan con el protón vecino H_4 . La marcada diferencia de desplazamiento observada para los protones H_{3a} y H_{3b} , que aparecen a δ 0,82 y 2,14 ppm, respectivamente, se debe al blindaje que producen las interacciones 1,3-diaxiales de H_{3b} .

En el espectro de **III** son cuatro las señales que aparecen a valores mayores de desplazamiento químico. La más desblindada de ellas se encuentra a δ 5,32 ppm en forma de dobleto de tripleto ($^4J=1,32$ Hz, $^3J=6,14$ Hz) y corresponde al protón olefinico de la posición 2. Cercana a esta señal se observa un multiplete a δ 5,08 ppm, correspondiente al otro protón olefinico H_6 . A δ 4,10 ppm ($^4J=2,41$ Hz) y δ 4,04 ppm ($^3J=6,14$ Hz) se observan un dobleto y un dobleto de dobleto. Dicho dobleto se debe al acoplamiento entre los dos protones no equivalentes H_1 . El dobleto de dobleto es producto del acoplamiento entre los protones no equivalentes de la posición 1 entre sí y, a su vez, de ellos con el protón olefinico H_2 . Sumado a esto, la disposición de la estructura favorece un acoplamiento homoalílico de H_1 con los protones del metilo en la posición 9, que da lugar a la forma que adopta dicha señal. A mayores valores de campo se destacan cinco señales bien definidas. La primera de ellas, un tripleto a δ 2,39 ppm ($^4J=2,41$ Hz), correspondiente al protón terminal del alquino H_3 , debido al acoplamiento a larga distancia con los dos protones H_1 . Seguidamente, dos

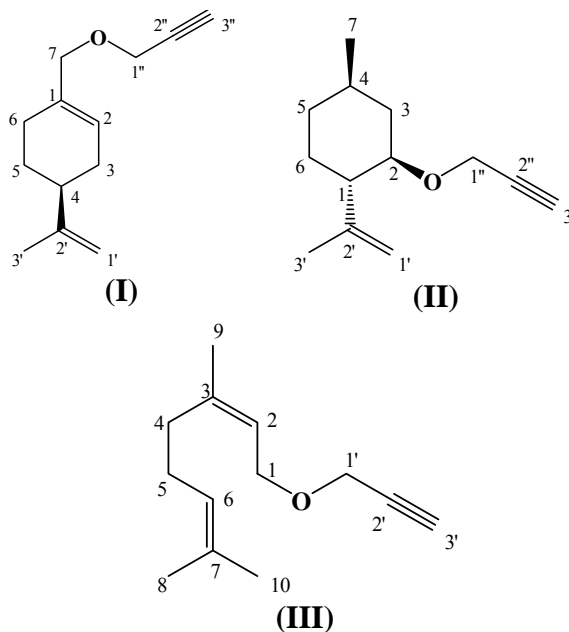
multipletos superpuestos a δ 2,08 y δ 2,06 ppm, correspondientes a los protones de las posiciones 4 y 5, respectivamente, quienes presentan semejanza en su entorno. Finalmente, un dobleto a δ 1,74 ppm ($^4J=1,32$ Hz) y dos singuletos a δ 1,67 y 1,59 ppm caracterizan los metilos de las posiciones 9, 10 y 8, respectivamente.

3.1.1.2. ESPECTROSCOPIA DE RMN ^{13}C

En la tabla 6 se muestra la asignación de las señales que aparecen en los espectros de RMN ^{13}C de las eninas obtenidas. La discriminación de las señales se realiza utilizando las técnicas JMOD y bidimensionales.

Tabla 6. Valores asignados de los desplazamientos químicos en RMN ^{13}C para las eninas (ppm).

Carbono	I	II	III
1	133,9	51,6	65,7
2	125,3	77,5	120,9
3	30,5	39,3	141,6
4	41,0	31,3	32,2
5	27,4	34,2	26,7
6	26,3	30,9	123,8
7	73,8	19,5	131,9
8	-	-	17,6
9	-	-	23,5
10	-	-	25,6
1'	108,8	111,0	56,7
2'	149,3	147,3	80,0
3'	20,7	22,1	74,1
1''	56,5	54,9	-
2''	80,0	80,2	-
3''	74,2	73,6	-



El espectro de **I** muestra cuatro señales muy desblindadas a δ 108,8, 125,3, 133,9 y 149,3 ppm, típicas de carbonos metilénicos y que corresponden a los carbonos de las posiciones 1', 2, 1 y 2', respectivamente. Entre δ 56 y δ 80 ppm se observan 4 señales. Dos de ellas caracterizan los carbonos alquínicos $\text{C}_{2''}$ y $\text{C}_{3''}$ (a δ 80,0 y δ 74,2 ppm, respectivamente). Las otras dos señales que aparecen en esta zona del espectro, corresponden a los carbonos C_7 y $\text{C}_{1''}$ (a δ 73,8 y 56,5 ppm, respectivamente), vecinos al átomo de oxígeno. El resto de las señales observadas aparecen por debajo de δ 42 ppm y se atribuyen a los carbonos sp^3 C_4 , C_3 , C_5 , C_6 y $\text{C}_{3'}$, siendo esta última la más blindada por corresponder a un grupo metilo.

A diferencia de **I**, el espectro de **II** se caracteriza por la presencia de sólo dos carbonos olefínicos (C_1 y C_2) a campos bajos (δ 111,0 y δ 147,31 ppm, respectivamente). En el rango de valores entre δ 50 y 81 ppm se observan 4 señales. Dos de ellas características de los carbonos alquínicos C_2' y C_3' (a δ 80,21 y 73,6 ppm, respectivamente). Las otras dos señales que se observan en ese entorno son propias de los carbonos cercanos al átomo de oxígeno C_2 y C_1'' (a δ 77,49 y 54,89 ppm, respectivamente). El mayor desblindaje de la señal de C_1'' se explica por la cercanía de dicho carbono al triple enlace. Las restantes 7 señales del espectro se atribuyen a los carbonos sp^3 (C_1 , C_3 , C_5 , C_4 , C_6 , C_3' y C_7), siendo las más blindadas las correspondientes a los dos metilos de las posiciones 3' y 7, respectivamente.

En el espectro de **III** destacan 4 señales muy desblindadas a δ 141,6, 131,9, 123,8 y 120,9 ppm, propias de los carbonos metilénicos C_3 , C_7 , C_6 y C_2 , respectivamente. La parte central del espectro contiene cuatro señales, dos de ellas (a δ 80,0 y 74,1 ppm) atribuibles a los carbonos que conforman el triple enlace (C_2' y C_3' , respectivamente) y las dos restantes (a δ 65,7 y 56,7 ppm) correspondientes a los carbonos C_1 y C_1' , respectivamente, vecinos al átomo de oxígeno y a carbonos con enlaces múltiples. Las otras cinco señales observadas en el espectro pertenecen a los dos carbonos sp^3 de la estructura y las más blindadas de ellas, a los 3 grupos metilos.

3.2. DEUTERACIÓN DE ENINAS

Antes de realizar la reacción de cicloisomerización, es conveniente marcar la enina, sustituyendo un átomo de hidrógeno por uno de deuterio. La localización exacta del deuterio en la estructura final se realiza por RMN, lo que ayuda en el esclarecimiento del mecanismo de la reacción de cicloisomerización que da lugar a la formación de los productos.

En la molécula de enina, el hidrógeno más fácil de extraer es el del grupo alquino, debido a que es el más ácido. Los primeros ensayos fueron realizados con butil-litio (BuLi), siguiendo la metodología reportada por el grupo de Echavarren¹⁶¹. Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, por lo que se decidió emplear litio-diisopropilamina (LDA)⁵⁸. El LDA es una base menos fuerte que el BuLi, la cual se puede obtener por acción del BuLi sobre la diisopropilamina (figura 46). El empleo de condiciones más suaves favorece un aumento en el rendimiento de la reacción (superiores al 90 %), se observan algunas impurezas y la diisopropilamina es eliminada con los lavados con agua destilada.

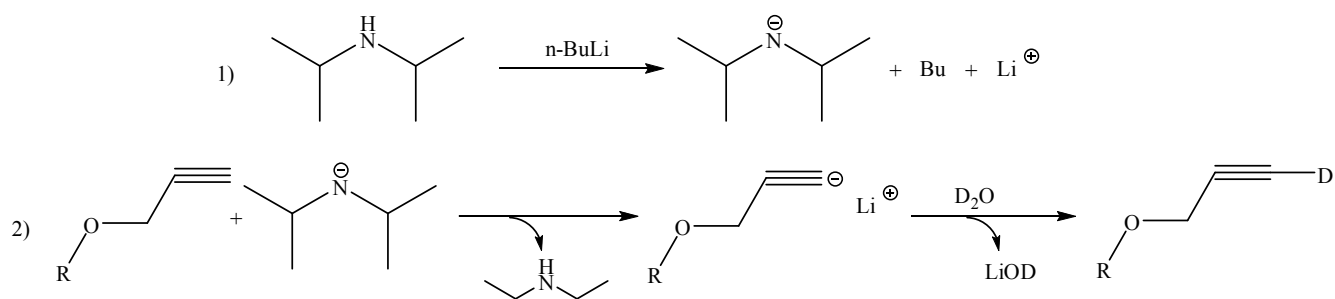


Figura 46. Esquema general de sustitución del protón del alquino por deuterio en la enina.

En la tabla 7 aparece la asignación de las señales observadas en los espectros de RMN ^1H para las eninas deuteradas.

 Tabla 7. Asignación de las señales de RMN ^1H (ppm) para las eninas deuteradas.

Enina deuterada	Valores de desplazamiento químico (δ)
I-D	1,51 (<i>m</i> , 1H, H _{5a}), 1,76 (<i>s</i> , 3H, H ₃), 1,86 (<i>m</i> , 1H, H _{5a}), 2,03 (<i>m</i> , 1H, H _{3b}), 2,14 (<i>m</i> , 4H, H _{3b, 4 y 6}), 3,96 (<i>s</i> , 2H, H ₇), 4,12 (<i>s</i> , 2H, H _{1''}), 4,74 (<i>m</i> , 2H, H _{1'}), 5,77 (<i>s.a.</i> , 1H, H ₂)
II-D	0,88 (<i>m</i> , 1H, H _{3a}), 0,93 (<i>d</i> , 3H, $^3J=6,58$ Hz, H ₇), 1,31 (<i>m</i> , 1H, H _{5a}), 1,39 (<i>m</i> , 1H, H _{6a}), 1,41 (<i>m</i> , 1H, H ₄), 1,61 (<i>m</i> , 1H, H _{6b}), 1,65 (<i>m</i> , 1H, H _{5b}), 1,73 (<i>s</i> , 3H, H ₃), 2,01 (<i>ddd</i> , 1H, $^3J_{1-6a}=3,51$ Hz, $^3J_{1-2}=10,53$ Hz, $^3J_{1-6b}=12,83$ Hz, H ₁), 2,13 (<i>dm</i> , 1H, H _{3b}), 3,45 (<i>ddd</i> , 1H, $^3J_{2-3a}=4,06$ Hz, $^3J_{2-1}=10,53$ Hz, $^3J_{2-3b}=14,58$ Hz, H ₂), 4,18 (<i>s</i> , 2H, H _{1''}), 4,77 (<i>s</i> , 2H, H _{1'})
III-D	1,57 (<i>s</i> , 3H, H ₈), 1,64 (<i>s</i> , 3H, H ₁₀), 1,72 (<i>d</i> , $^4J_{9-2}=1,15$ Hz, 3H, H ₉), 2,04 (<i>m</i> , 2H, H ₅), 2,06 (<i>m</i> , 2H, H ₄), 4,02 (<i>dq</i> , $^3J_{1-2}=6,99$ Hz, $^5J_{1-4}=0,8$ Hz, 2H, H ₁), 4,07 (<i>s</i> , 2H, H _{1'}), 5,06 (<i>m</i> , 1H, H ₆), 5,30 (<i>td</i> , $^4J_{2-9}=1,26$ Hz, $^3J_{2-1}=7,00$ Hz, 1H H ₂)

Todos los espectros de protones de las eninas deuteradas registran la desaparición de la señal cercana a δ 2,35 ppm (H_{3'} para **I-D** y **II-D**; y H₃ para **III-D**), debido al cambio del protón terminal del alquino por el átomo de deuterio. También destaca la diferencia en la forma de la señal del protón que se encuentra entre el oxígeno y el triple enlace (H_{1''} para **I-D** y **II-D**; y H_{1'} para **III-D**), que aparece en el entorno a δ 4,0 ppm como dobleto en la enina sin deuterar y ahora es un singuleto. Este cambio es producido por la pérdida del acoplamiento a larga distancia con el hidrógeno reemplazado. El resto de las señales se mantienen en los rangos de desplazamiento químico y en las formas observadas para las eninas sin deuterar.

La tabla 8 refleja la asignación de las señales observadas en los espectros de RMN ^{13}C .

Tabla 8. Valores de desplazamientos químicos en RMN ^{13}C para las eninas deuteradas (ppm).

Carbono	I-D	II-D	III-D
1	133,8	51,8	66,2
2	125,7	77,7	121,4
3	30,5	39,5	142,0
4	41,0	31,4	32,7
5	27,4	34,3	27,2
6	26,4	31,1	124,3
7	74,0	19,6	132,5
8	-	-	18,1
9	-	-	23,9
10	-	-	26,2
1'	108,7	111,1	57,3
2'	149,7	147,6	80,5
3'	20,7	22,2	n.a
1''	56,6	55,1	-
2''	79,5	81,2	-
3''	n.a	n.a	-

n.a. = no aparece la señal en el espectro

En los espectros de RMN ^{13}C de todas las eninas deuteradas obtenidas no aparece la señal esperada entre δ 73 y 80 ppm en forma de tripleto por la presencia del átomo de deuterio, correspondiente al carbono terminal del alquino (C_3'' para **I-D** y **II-D** y C_3' para **III-D**). Esto se debe a que el tiempo de relajación spin-retículo es mucho mayor para los carbonos deuterados que para los hidrogenados y se requiere de mayor tiempo de relajación para poder observar la aparición de este tripleto. Las restantes señales correspondientes a todos los demás carbonos aparecen en los entornos esperados, similares a los obtenidos para las eninas sin deutarar.

3.3. CICLOISOMERIZACIÓN DE ENINAS

La naturaleza estructural de las eninas es un factor preponderante en su reactividad. La influencia de la distancia entre el doble y el triple enlace está directamente vinculada a la facilidad con que estas entidades se encuentran en un espacio restringido. El largo del brazo lateral también interviene directamente en la estabilidad del producto cicloisomerizado. Los ciclos de 5 o 6 miembros son generalmente los más estables, los cuales pueden ser sintetizados a partir de 1,6- o 1,7-eninas. Por otro lado, la naturaleza del catalizador empleado y las condiciones operatorias también desempeñan un papel importante. En el presente estudio se emplearon cuatro catalizadores diferentes (PtCl_2 , AuCl_3 , $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4/\text{CO}$ y $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)/\text{AgPF}_6$).

3.3.1. CICLOISOMERIZACIÓN A PARTIR DE LA ENINA DEL AP (I)

La enina del alcohol perílico (**I**) puede ser cicloisomerizada principalmente en dos productos (figura 47) y en los cromatogramas puede observarse la presencia de otros productos minoritarios. Uno de los compuestos principales es un triciclo, con dos ciclos de seis átomos de carbono y uno de tres (**IV**). El segundo compuesto corresponde a un biciclo con un 1,3-dieno interno dentro de un ciclo de 7 miembros y un anillo furánico fusionado al mismo (**V**).

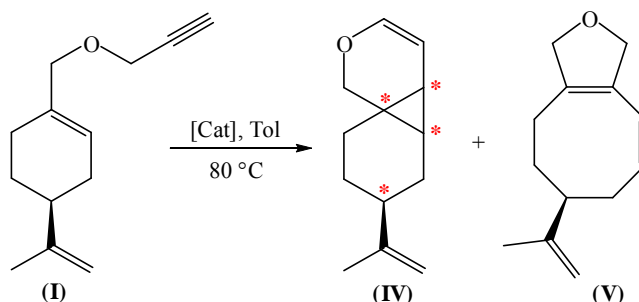


Figura 47. Esquema general de cicloisomerización de la enina del alcohol perílico. Los asteriscos indican la presencia de carbonos asimétricos.

Al inicio de esta temática de investigación, el objetivo era formar ciclopentenonas mediante la reacción de Pauson-Khand. La reacción, realizada a partir de la 1,6-enina (**I**) y catalizada por un complejo de rodio, no produjo la ciclopentenona esperada. Muy por el contrario, se observó la formación del compuesto tricíclico y el 1,3-dieno mostrados en la figura 47⁵⁸. Es por esta razón que se continuaron los estudios de la reacción de cicloisomerización con éste y otros catalizadores, así como de los productos finales y los posibles mecanismos de reacción.

El compuesto resultante que contiene el anillo de ciclopropano (**IV**) presenta tres nuevos centros estereogénicos y cuatro carbonos asimétricos, marcados asteriscos en la figura 47. Sin embargo, a pesar de que dicha figura sólo muestra dos productos principales de cicloisomerización, el análisis de los cromatogramas obtenidos por cromatografía gaseosa indica claramente la presencia de 3 productos principales (figura 48), con tiempos de retención (TR) de 8,95; 9,04 y 10,87 minutos, respectivamente.

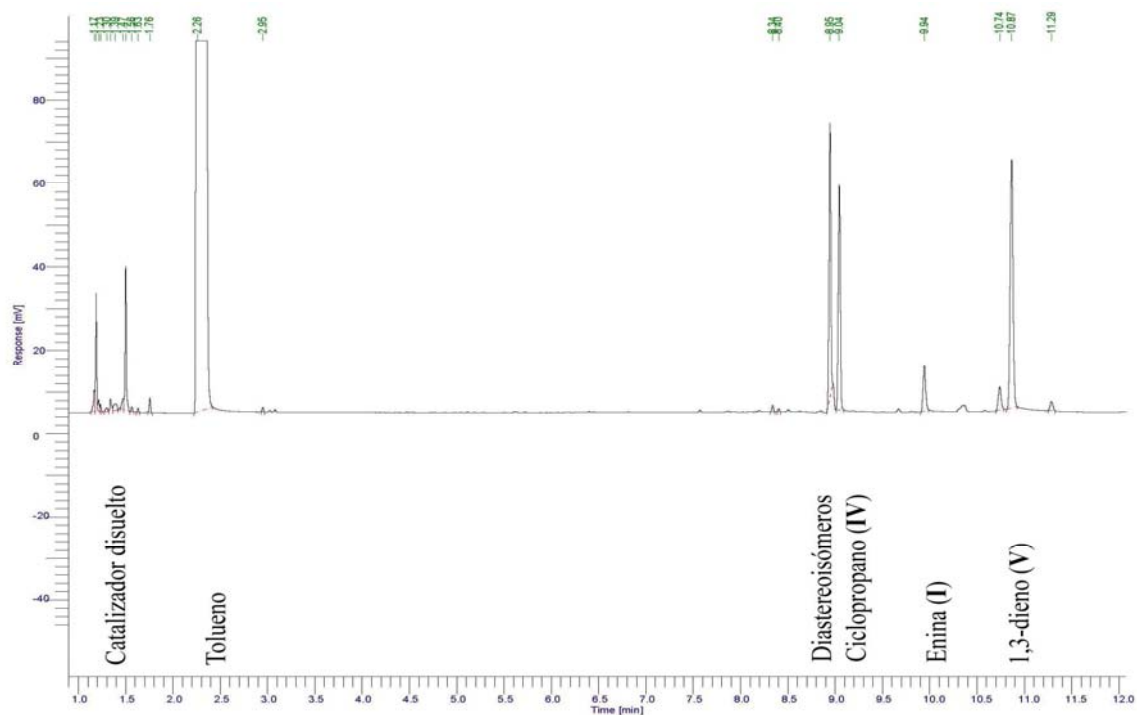


Figura 48. Ejemplo del cromatograma de la reacción de cicloisomerización de **I** con PtCl_2 , el cual muestra la presencia de 3 productos principales.

Esto se debe a que, de hecho, pueden formarse dos diastereoisómeros del compuesto tricíclico (**IV**), los cuales se muestran en la figura 49, independientemente del catalizador empleado, y generalmente se mantienen en una proporción que oscila entre 60/40-55/45.

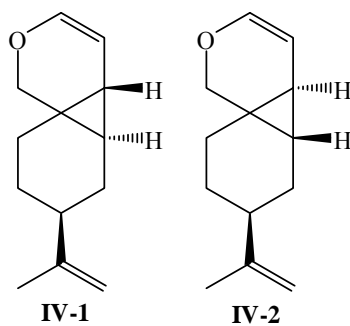


Figura 49. Diastereoisómeros del producto tricíclico **IV** formado en la cicloisomerización de la enina del AP.

Observando la molécula de dicho derivado (**IV**) y viendo que contiene 4 centros asimétricos (C_1 , C_2 , C_7 y C_9), con tres nuevos centros asimétricos creados en la reacción de cicloisomerización, puede decirse que la estructura de la enina de partida fija la configuración de C_9 . Además, la fuerte tensión

sobre el carbono asimétrico spiro (C₂) deja establecido que dicho átomo no puede existir más que en una sola configuración. Luego, resta solamente que sean dos los carbonos los que confieran la variabilidad a la configuración (C₁ y C₇), lo cual reduce solo a 4 los diastereoisómeros posibles. Sin embargo, la tensión del anillo de tres miembros permite solamente la formación de dos de ellos, cuya configuración más estable resulta en que los protones se encuentren en posición *trans* (figura 49). Esto permite explicar la presencia de esos dos picos en el cromatograma.

El 1,3-dieno (**V**) no presenta nuevos centros estereogénicos, por lo que conserva la misma configuración que el producto de partida.

Los resultados obtenidos a partir de los cálculos realizados con el empleo de las ecuaciones (3)-(5) aparecen reflejados en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados de la cicloisomerización de la enina del AP (**I**).

Catalizador	t (min)	Conversión (%)	Selectividad (IV-1+IV-2):V (%)	ed (%)	TOF (min ⁻¹)	N° de réplicas
PtCl ₂	5	98±1 ^a	57:34	16±1	7,9±0,5 ^a	6
Rh ₂ Cl ₂ (CO) ₄ +CO	120	94±2 ^a	81:7	14±2	0,32±0,02 ^b	4
AuCl ₃	120	10±2 ^b	100:0	18±2	0,04±0,01 ^c	3
AuCl(PPh ₃)/AgPF ₆	120	15±2 ^b	100:0	15±1	0,06±0,01 ^c	5

^{a,b,c}-diferencias significativas entre símbolos diferentes para un $\alpha=0,05$. Símbolos iguales no difieren entre sí.

Como se puede observar, en todos los casos el producto mayoritario corresponde a la mezcla de los dos diastereoisómeros del ciclopropano (**IV-1+IV-2**). Independientemente que el PtCl₂ muestra una elevada eficiencia respecto al resto de los catalizadores (TOF más elevado), con un tiempo de reacción de 5 minutos y una conversión del 98 %, lo que se traduce en una reactividad muy superior respecto al resto de los catalizadores, la selectividad sobre **IV** es la más baja. Sin embargo, este es el caso donde se obtiene más cantidad del 1,3-dieno (**V**).

Por otro lado, los dos catalizadores a base de Au muestran una excelente selectividad sobre los productos **IV** a las 2 horas de reacción. No obstante, las conversiones son muy bajas, aún si se deja el sistema por más tiempo bajo las condiciones de reacción. Para el caso de los ensayos con el catalizador de Au(I) se emplean 2 equivalentes de AgPF₆ por cada átomo gramo de oro presente en el catalizador. Se comprueba que, en el caso en que no se introduce sal de plata, la reacción no ocurre. Por tanto, es necesaria su adición para que active el complejo catalítico. Esto apunta a que el mecanismo que interviene con el [Au(PPh₃)]⁺ es catiónico¹³⁰.

A partir de todo lo anterior se puede decir que el mejor compromiso entre la eficiencia del catalizador y la selectividad se obtiene a través del empleo del catalizador de Rh. Los excesos diastereoisoméricos de los derivados de **IV** se mantienen en todos los casos en un rango entre 14 y 18 %. No se puede perder de vista que el sustrato también puede inducir asimetría por sí mismo¹⁶².

3.3.1.1. ANÁLISIS DE POSIBLES MECANISMOS

De la literatura se conoce que el empleo de sales de platino involucra preferiblemente un mecanismo por vía carbénica^{71,72} y la utilización de complejos de rodio favorece el camino a través de un vinilideno o acoplamiento oxidativo⁶⁸. Para ambos casos, el producto final de tipo ciclopropano es idéntico, independientemente que puedan diferir los caminos de reacción, los cuales dependen directamente de la reactividad impuesta por la estructura del sustrato.

La no obtención del típico producto alder-eno como derivado mayoritario en la cicloisomerización de **I** prueba que tanto la formación del metalaciclopenteno como la ciclización de tipo 5-*exo*-dig que dan lugar a especies ciclopropilcarbeno son desfavorables. Esto se debe a razones estéricas (presencia de un doble enlace endocíclico). En su lugar, ocurre una ciclización 6-*endo*-dig, dando lugar a al derivado de tipo ciclopropano (**IV**) como producto mayoritario (figura 50). Este mecanismo comienza por el ataque nucleofílico del doble enlace al triple enlace activado por el metal, seguido de una migración 1,2 de un átomo de hidrógeno que da lugar a la formación de un carbocatión. Por último, ocurre una β-H eliminación que explica la formación de **IV**. Dicho mecanismo justifica el comportamiento de la reacción con los catalizadores de Pt y Au.

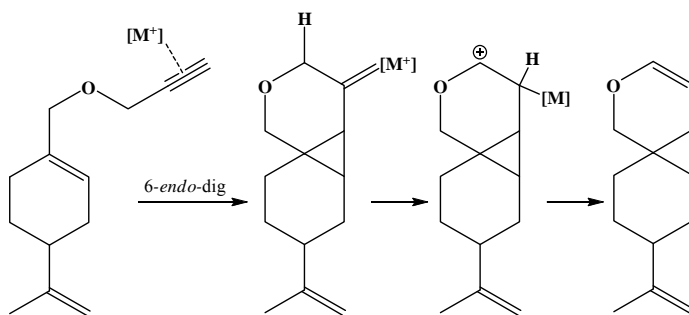


Figura 50. Mecanismos por vía carbénica con catalizadores de Pt y Au.

Otras reacciones catalíticas pericíclicas pasan a través de un vinilideno⁶⁷ (figura 51). La inserción del complejo metálico implica, desde el comienzo, la formación de este intermediario, imponiendo un desplazamiento 1,2 del hidrógeno terminal H₃^β. El doble enlace del ciclo, más cercano al triple enlace que el doble enlace del propileno, reacciona con el vinilideno e induce una adición [2+2] que

conlleva a la formación de un metalaciclobutano **A**. Un reordenamiento conduce a un hidruro metálico, el cual es reciclado seguido de una eliminación reductiva.

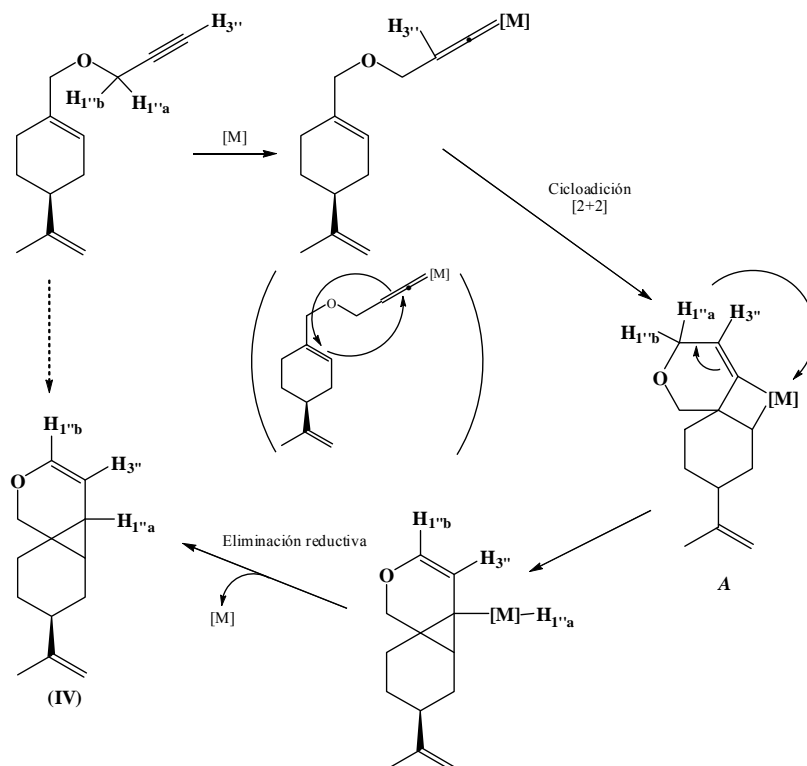


Figura 51. Mecanismo a través de un vinilideno con un catalizador de Rh.

Por su parte, la obtención de compuestos diénicos como **V** puede seguir dos caminos: el primero es aquel que transcurre a través de un intermediario metalaciclopenteno⁴⁸, comenzando por la coordinación simultánea del metal con el doble y el triple enlace de la enina de partida (figura 52). En nuestro caso, éste tipo de coordinación es solamente posible con rodio y platino.

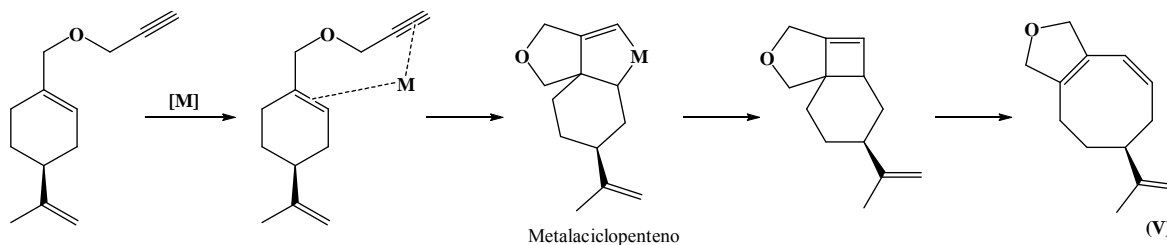


Figura 52. Mecanismo de la cicloisomerización de la 1,6-enina del AP a través de un intermediario metalacilo.

La segunda vía para la obtención de dienos es la que pasa por un intermediario de tipo carbeno⁶¹ y que debuta por la coordinación del metal solamente con el alquino (figura 53). La formación de intermediarios carbénicos, el reordenamiento de los mismos, la ruptura del anillo ciclopropánico y

finalmente una protodesmetalación, dan lugar al 1,3-dieno final (**V**). Según este mecanismo, sería posible la formación de dos 1,3-dienos diferentes. Sin embargo, solamente se observa la presencia de uno de ellos.

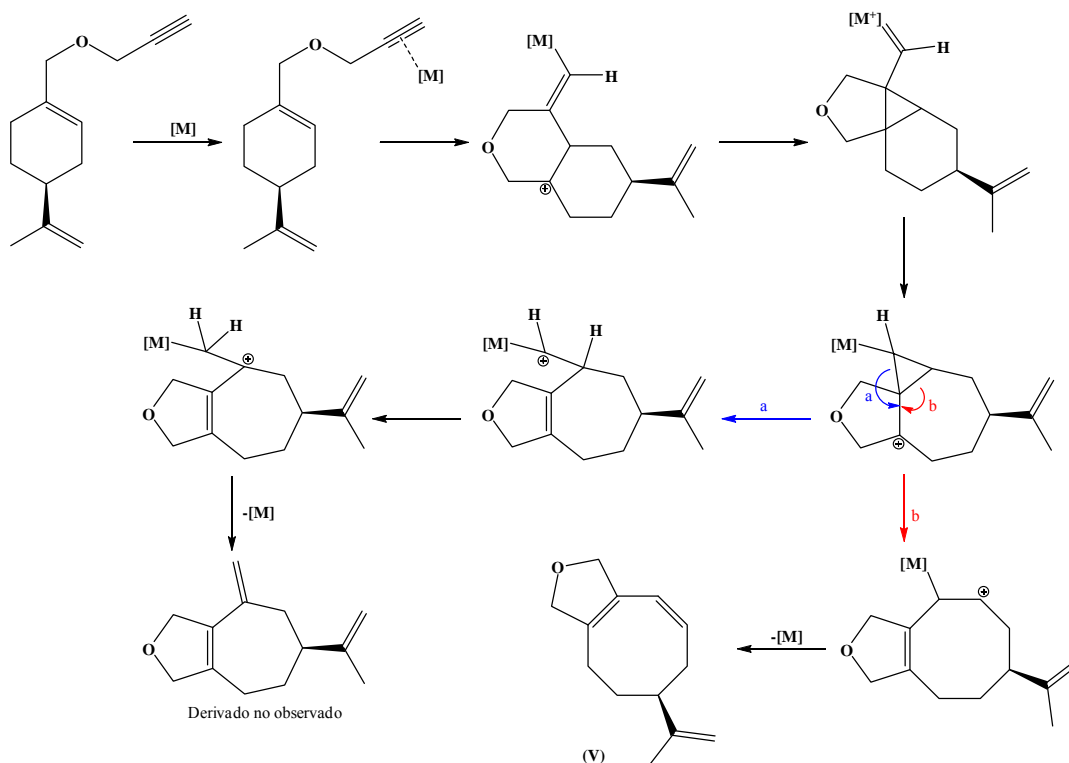


Figura 53. Mecanismo de la cicloisomerización de la 1,6-enina del AP a través de un intermediario de tipo carbeno para la obtención de **V**.

3.3.1.2. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO

Las tentativas de separación por columna de sílica gel o por cromatografía en placa preparativa de los dos diastereoisómeros obtenidos para **IV** fueron infructuosas. El análisis de los espectros de RMN fue realizado siempre a la mezcla de estos dos productos (**IV-1+IV-2**), lo que complicó la asignación de las señales. Por tanto, la confirmación de la correspondencia entre las señales que aparecen en los cromatogramas y estos dos productos de la reacción no ha podido ser realizada. Sólo puede decirse que los picos tienen un tiempo de retención (TR) de 8,95 y 9,04 minutos, respectivamente, bajo las condiciones empleadas en el cromatógrafo (figura 48).

La tabla 10 resume la asignación espectroscópica de RMN ^1H de **IV** y **V**. El estudio de RMN ^1H de la mezcla de diastereoisómeros **IV-1+IV-2** no permite concluir cuál de ellos es el producto

mayoritario o minoritario. Es por ello que para la asignación de las señales se decide nombrar al mayoritario como A y al minoritario como B, según la intensidad de las señales en los espectros.

Tabla 10. Asignación de valores de desplazamiento químico (δ) de RMN ^1H para **IV** y **V** (ppm).

	Derivado	Asignación
RMN ^1H	IV-1+IV-2	0,9 (<i>m</i> , 2H, H _{1A} y B), 1,01-1,10 (<i>m</i> , 1H, H _{10Ba}), 1,34-1,40 (<i>m</i> , 1H, H _{8Ba}), 1,49 (<i>m</i> , 2H, H _{7A} y B), 1,51-1,68 (<i>m</i> , 2H, H _{10A}), 1,55-1,56 (<i>m</i> , 1H, H _{11Ba}), 1,55-1,68 (<i>m</i> , 1H, H _{10Bb}), 1,61-1,68 (<i>m</i> , 1H, H _{11Aa}), 1,68-1,74 (<i>m</i> , 1H, H _{8Aa}), 1,82 (<i>s</i> , 3H, H _{3'B}), 1,84 (<i>s</i> , 3H, H _{3'A}), 1,72-1,80 (<i>m</i> , 1H, H _{11Ab}), 1,75-1,80 (<i>m</i> , 2H, H _{9A} y _{9B}), 1,97-2,00 (<i>m</i> , 2H, H _{8Ab} y _{11Bb}), 2,16-2,20 (<i>m</i> , 1H, H _{8Bb}), 3,6 (<i>d</i> , 1H, $^2J_{3Aa-3Ab}=10,2$ Hz, H _{3Aa}), 3,69 (<i>d</i> , 1H, $^2J_{3Ba-3Bb}=10,2$ Hz, H _{3Ba}), 4,03 (<i>d</i> , 1H, $^2J_{3Ab-3Aa}=10,2$ Hz, H _{3Ab}), 4,06 (<i>d</i> , 1H, $^2J_{3Bb-3Ba}=10,2$ Hz, H _{3Bb}), 4,78 (<i>s</i> , 1H, H _{1'Ba}), 4,81 (<i>t</i> , 1H, H _{1'Bb}), 4,85 (<i>s</i> , 1H, H _{1'Aa}), 4,87 (<i>t</i> , 1H, H _{1'Ab}), 5,38 (<i>t</i> , 1H, $^3J_{6-5}=\mathop{^3J_{6-1}}=5,7$ Hz, H _{6A}), 5,40 (<i>t</i> , 1H, $^3J_{6-5}=\mathop{^3J_{6-1}}=5,6$ Hz, H _{6B}), 6,22 (<i>d</i> , 2H, $^3J_{5-6}=5,6$ Hz, H _{5A} y B)
	V	1,78 (<i>s</i> , 3H, H _{3'}), 1,92 (<i>m</i> , 2H, H ₅), 2,05 (<i>m</i> , 1H, H _{7a}), 2,14 (<i>m</i> , 2H, H ₄), 2,24 (<i>m</i> , 1H, H _{7b}), 2,42 (<i>dd</i> , 1H, $^3J_{6-7}=8,3$ Hz, $^4J_{6-8}=4,5$ Hz, H ₆), 4,58 (<i>s</i> , 4H, H ₃ y 1), 4,76 (<i>dd</i> , 2H, H _{1'}), 5,68 (<i>ddd</i> , 1H, $^3J_{8-9}=10,8$ Hz, $^3J_{8-7}=10,9$ Hz, H ₈), 5,84 (<i>d</i> , 1H, $^3J_{9-8}=10,8$ Hz, H ₉)

Los resultados analizados indican que el protón H₆ acopla con H₅ y debe observarse en forma de dobleto. Simultáneamente, H₆ acopla con H₁ (figura 54), por lo que finalmente esta señal debe aparecer en forma de dobleto de dobleto. El espectro debe presentar dos dobleto de dobletos en este rango de valores de desplazamiento químico, uno que corresponde al diastereoisómero mayoritario y otro para el minoritario. Sin embargo, H₆ aparece en forma de dos tripletos solapados, uno a δ 5,38 y δ 5,40 ppm, respectivamente. Se determina que $^3J_{6-5}$ y $^3J_{6-1}$ poseen un valor muy semejante, de ahí la forma triplete de dicha señal.

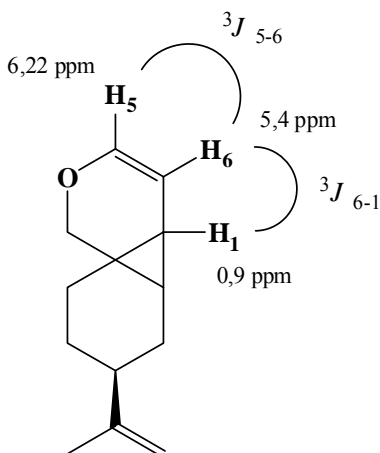


Figura 54. Análisis de RMN ^1H del derivado ciclopropánico (**IV**).

El compuesto diénico **V** presenta un TR en los cromatogramas de 10,87 minutos (figura 48). El espectro de RMN ¹H muestra 4 señales muy desblindadas. Tres de ellas son características de los protones olefinicos H₉, H₈ y H_{1'} (a δ 5,84, 5,68 y 4,76 ppm, respectivamente). La cuarta de estas señales es un singuleto que aparece a δ 4,58 ppm y se corresponde con los protones de las posiciones 1 y 3, vecinos a un átomo de oxígeno y a carbonos con enlaces múltiples. Estos cuatro protones presentan la misma señal ya que son equivalentes. Las restantes seis señales por debajo de δ 2,5 ppm son atribuibles a los protones enlazados a carbonos sp³, siendo el singuleto a δ 1,78 ppm propio de los protones metílicos H₃'.

En la tabla 11 aparecen las asignaciones realizadas a partir del análisis de los espectros de RMN ¹³C para los compuestos obtenidos a partir de la enina **I**.

Tabla 11. Asignación de valores de desplazamiento químico (δ) de RMN ¹³C para **IV** y **V** (ppm).

	Derivado	Asignación
RMN ¹³ C	IV-1+IV-2	19,0 (C _{1A}), 19,6 (C _{1B}), 20,7 (C _{3'B}), 20,9 (C _{3'A}), 24,6 (C _{7B}), 24,9 (C _{10A}), 25,1 (C _{10B}), 25,5 (C _{11B}), 25,9 (C _{7A}), 26,8 (C _{11A}), 28,0 (C _{2A}), 28,4 (C _{8A}), 29,8 (C _{8B}), 30,3 (C _{2B}), 38,8 (C _{9A}), 41,8 (C _{9B}), 66,2 (C _{3A}), 67,2 (C _{3B}), 106,4 (C _{6B}), 106,8 (C _{6A}), 108,5 (C _{1'B}), 109,0 (C _{1'A}), 140,4 (C _{5A}), 140,5 (C _{5B}), 149,1 (C _{2'A}), 149,7 (C _{2'B})
	V	20,7 (CH ₃ , C _{3'}), 22,6 (CH ₂ , C ₄), 30,7 (CH ₂ , C ₅), 32,8 (CH ₂ , C ₇), 45,6 (CH, C ₆), 79,3 (CH ₂ , C ₃), 80,5 (CH ₂ , C ₁), 108,8 (CH ₂ , C _{1'}), 122,3 (CH, C ₈), 130,9 (CH, C ₉), 141,2 (C, C _{9a}), 149,4 (C, C _{3a}), 150,7 (C, C _{2'})

La zona más desblindada (δ 105-150 ppm) del espectro de RMN ¹³C de la mezcla de los derivados de **IV** está ocupada por ocho señales características, correspondientes a los cuatro pares de carbonos metilénicos presentes en la molécula de ambos diastereoisómeros. La región más compleja se ubica entre δ 10-30 ppm, debido a que es donde aparecen el mayor número de señales.

Por su parte, el espectro de RMN ¹³C de **V** presenta 6 picos por encima de δ 100 ppm, característicos de los carbonos olefinicos C_{2'}, C_{3a}, C_{9a}, C₉, C₈ y C_{1'}. Entre δ 75 y 85 ppm aparecen dos señales correspondientes a los carbonos C₁ y C₃. El valor de desplazamiento químico de estos carbonos viene dado por la vecindad con el oxígeno y con los carbonos sp². Por debajo de δ 50 ppm se encuentran las señales de los carbonos sp³, siendo la más blindada la correspondiente al metilo 3'.

3.3.1.3. CICLOISOMERIZACIÓN A PARTIR DE LA ENINA DEUTERADA DEL AP

La sustitución del protón del alquino terminal por deuterio daría lugar al derivado ciclopropánico con el átomo de deuterio en dos posiciones finales diferentes. En el primer caso, la vía carbénica no induce ruptura alguna de dicha posición, por lo que el deuterio estaría en el carbono C₁. En el

segundo caso, con el paso de la reacción a través de un vinilideno, se produce la ruptura con el deuterio y un desplazamiento del hidrógeno de tipo 1,2. Finalmente, el deuterio estaría ahora en posición 6. La figura 55 muestra esta predicción.

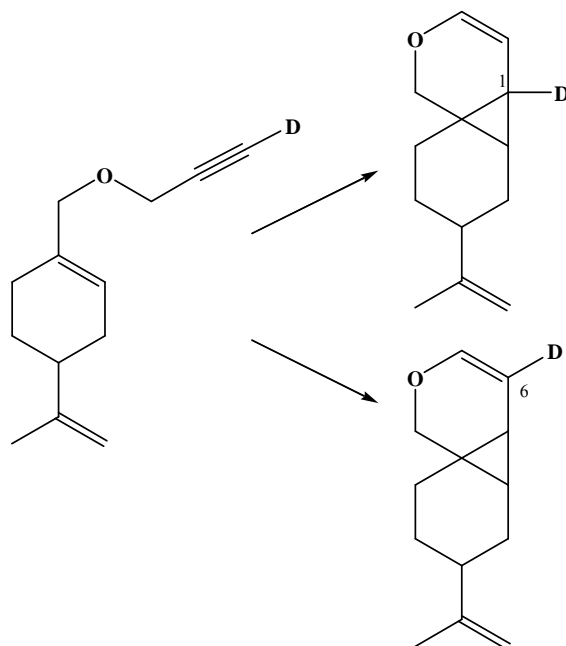


Figura 55. Predicción de las posiciones del deuterio en el triciclo, en función del catalizador utilizado.

Analizando el caso en que H_6 sea un deuterio, se debería observar la desaparición de la señal a δ 5,38 ppm y H_5 debería aparecer como un singuleto. En el caso en que sea H_1 el que se sustituya por deuterio, la señal a δ 0,9 ppm debería desaparecer, al igual que el acoplamiento $^3J_{6-1}$, lo que conllevaría a que los dos tripletos que caracterizan a H_6 se conviertan en dos dobletos.

El análisis espectroscópico de RMN 1H de la mezcla de **IV** refleja que, en el caso de la reacción con Pt, desaparece al acoplamiento $^3J_{6-1}$ ya que H_6 pasa de dos tripletos a dos dobletos superpuestos a δ 5,29 ppm. Por tanto, en este caso el protón deuterado es el H_1 . Para el Rh, el espectro de la mezcla de compuestos tricíclicos es similar al obtenido con el catalizador de Pt, o sea, que el deuterio se encuentra en H_1 .

Estos resultados confirman que el mecanismo mediante el cual transcurre la reacción con Pt es por vía carbénica, mientras que contradice la hipótesis de un camino a través de un vinilideno para el caso del Rh. Sin embargo, esto no prueba que el mecanismo del Rh transcurre mediante un

intermediario de tipo carbeno, pues existe también la posibilidad del mecanismo a través de la formación de un metalacilopenteno.

3.3.2. CICLOISOMERIZACIÓN A PARTIR DE LA ENINA DEL ISOPULEGOL (II)

La enina del isopulegol (**II**) se transforma principalmente en dos productos (figura 56) en presencia de los mismos catalizadores empleados con **I**. Uno de los compuestos principales corresponde a un bicilo 1,3-dieno (**VI**). El segundo compuesto de importancia es un triciclo, con un ciclo de seis miembros, uno de siete y otro de tres (**VII**) (figura 56). En los cromatogramas se pueden observar otros productos minoritarios que no pudieron ser aislados para su caracterización.

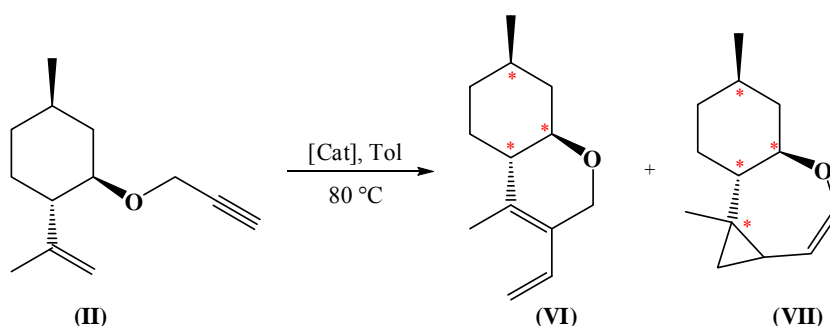


Figura 56. Esquema general de cicloisomerización de la enina del isopulegol. Los asteriscos representan los carbonos asimétricos.

Los resultados de los cálculos realizados a partir de las ecuaciones (3)-(5) pueden verse en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados de la cicloisomerización de la enina del isopulegol (**II**) (t=120 min).

Catalizador	Conversión (%)	Selectividad VI:VII (%)	TOF (min ⁻¹)	Nº de réplicas
PtCl ₂	88±2 ^a	72:18	0,29±0,01 ^a	4
Rh ₂ Cl ₂ (CO) ₄ +CO	60±5 ^b	68:15	0,20±0,02 ^b	5
AuCl ₃	6±1 ^c	13:4	0,03±0,001 ^c	3
AuCl(PPh ₃)/AgPF ₆	13±2 ^d	51:15	0,06±0,01 ^c	3

^{a,b,c}-diferencias significativas entre símbolos diferentes para un $\alpha=0,05$. Símbolos iguales no difieren entre sí.

El caso de la enina del isopulegol es diferente desde el punto de vista que el producto mayoritario es el 1,3-dieno (**VI**) en todos los casos transcurridas 2 horas de reacción. El catalizador de Pt revela una actividad superior al resto de los catalizadores empleados, con un 88 % de conversión y los catalizadores a base de Au son prácticamente inactivos. Independientemente de los catalizadores, la estructura de la enina de partida influye de manera importante y puede afirmarse que **II** muestra ser

menos reactiva que **I** (lo que se confirma con los valores de conversión más bajos para todos los catalizadores). Dicho comportamiento se puede explicar por la distancia entre el doble y el triple enlace (1,7-enina)¹⁶³.

3.3.2.1. ANÁLISIS DE LOS POSIBLES MECANISMOS

Al igual que para el caso del 1,3-dieno **V** derivado de la enina **I**, el mecanismo de formación de **VI** puede transcurrir a través de dos mecanismos. Uno de ellos, mediante un intermediario metalaciclo en el caso de Rh o de Pt (figura 57). En este caso, el metalaciclopenteno puede ser convertido en el ciclobuteno a través de una eliminación reductiva, ya que la β -eliminación no puede ocurrir por la ausencia de un hidrógeno en dicha posición. Posteriormente, ocurre una apertura electrocíclica que resulta en la obtención de **VI**.

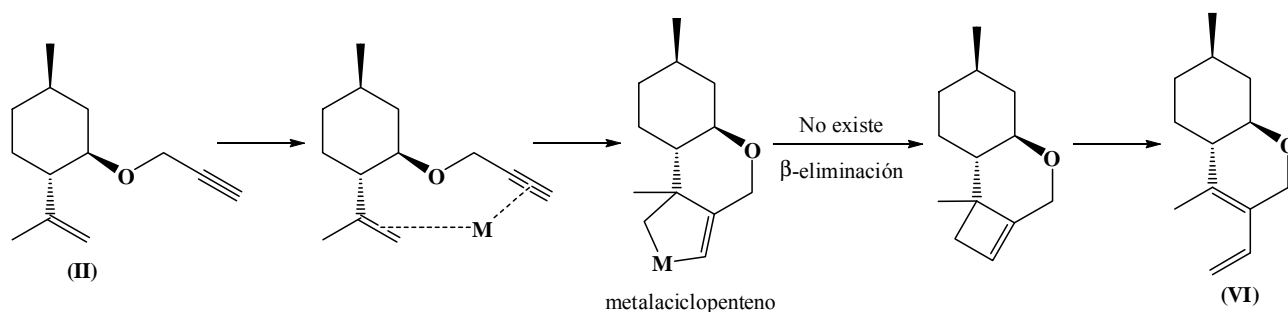


Figura 57. Mecanismo de la cicloisomerización de **II** a través de un intermediario metalaciclopenteno.

La segunda posibilidad de formación de **VI** es mediante un mecanismo a través de un intermediario de tipo carbeno, aplicable para el Pt y el Au (figura 58), el cual involucra una ciclación 6-*exo*-dig. De forma similar al mecanismo vía metalaciclo, no puede ocurrir una pérdida del protón β en el carbocatión, quien se obtiene por apertura del anillo en la especie carbenoide **B**. Teóricamente, la ruptura podría producirse en dos enlaces diferentes (camino **a** y **b**) y ocurrir, por último, un reordenamiento como el descrito por Chatani⁵⁰ para formar dos isómeros. Sin embargo, solo se observa la presencia de **VI**.

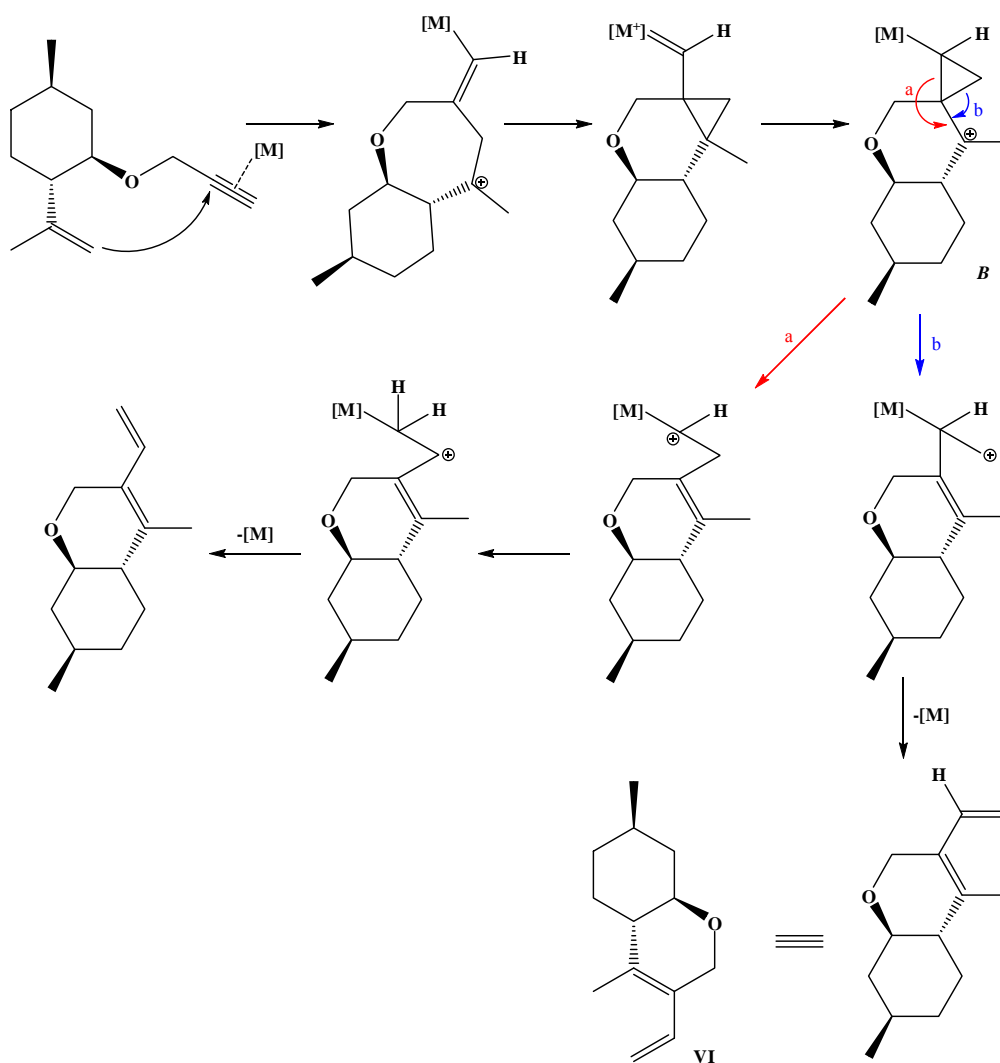
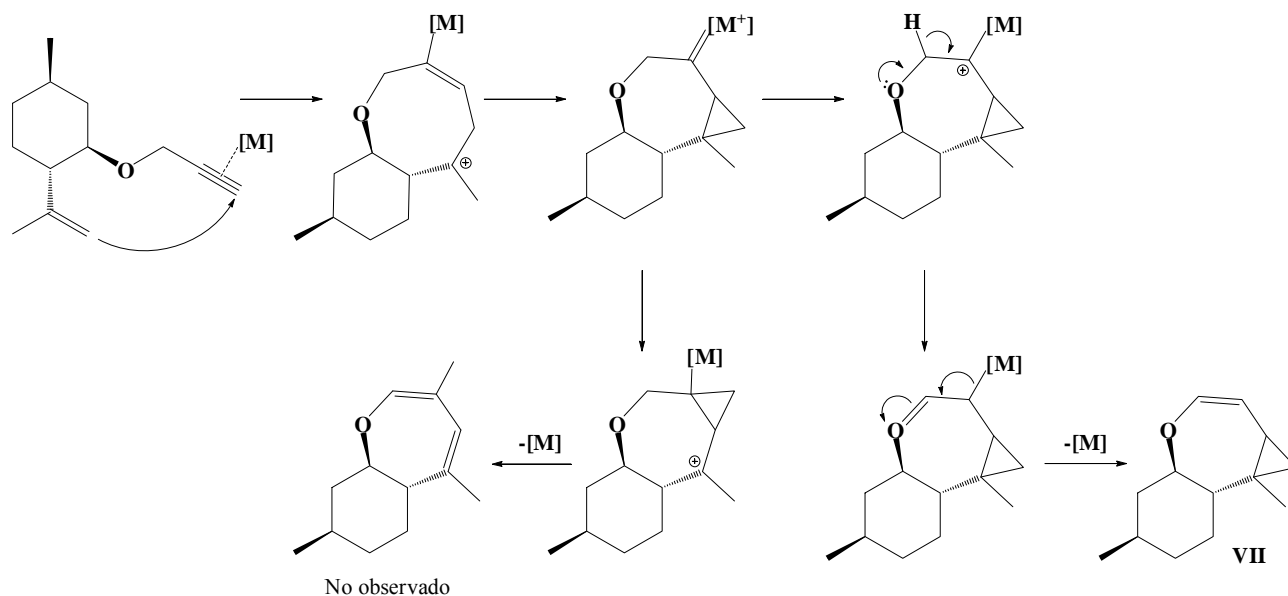


Figura 58. Mecanismo de la cicloisomerización de **II** a través de un intermediario carbénico.

Por su parte, la formación del derivado ciclopropánico **VII** también puede seguir un mecanismo a través de un intermediario carbénico (figura 59), análogo al planteado para la formación del derivado **VI**.


 Figura 59. Mecanismo de obtención de **VII** a través de un intermediario carbénico.

3.3.2.2. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO

La tabla 13 resume la asignación espectroscópica de RMN ^1H de los derivados **VI** y **VII**.

 Tabla 13. Asignación de valores de desplazamiento químico de RMN ^1H (ppm) para **VI** y **VII**.

	Derivado	Asignación
RMN ^1H	VI	0,95 (<i>d</i> , 3H, $^3J_{12-7}=6,46$ Hz, H ₁₂), 0,98 (<i>m</i> , 2H, H _{5a} y 6a), 1,06 (<i>q</i> , 1H, $J_{\text{gem}}=J_{\text{vecinal}}=11,59$ Hz, H _{8A}), 1,50 (<i>m</i> , 1H, H ₇), 1,70 (<i>m</i> , 1H, H _{6b}), 1,74 (<i>d</i> , 3H, $^5J_{11-9}=1,6$ Hz, H ₁₁), 1,89 (<i>m</i> , 1H, H _{4a}), 1,94 (<i>m</i> , 1H, H _{8B}), 2,02 (<i>m</i> , 1H, H _{5b}), 3,07 (<i>ddd</i> , 1H, $^3J_{8a-8ec}=3,8$ Hz, $^3J_{8a-4a}=9,4$ Hz, $^3J_{8a-8ax}=11,4$ Hz, H _{8a}), 4,36 (<i>qt</i> , 2H, $^2J=15,01$ Hz, H ₂), 4,91 (<i>d</i> , 1H, $^3J_{10\text{trans}-9}=17,9$ Hz, H _{10trans}), 4,93 (<i>d</i> , 1H, $^3J_{10\text{cis}-9}=11,2$ Hz, H _{10cis}), 6,66 (<i>ddq</i> , 1H, $^5J_{9-11}=1,6$ Hz, $^3J_{9-10\text{cis}}=11,2$ Hz, $^3J_{9-10\text{trans}}=17,9$ Hz, H ₉)
	VII	0,43 (<i>dq</i> , 2H, $^3J_{10-4}=4,01$ Hz, $^2J_{10a-10b}=9,18$ Hz, H ₁₀), 0,83 (<i>m</i> , 1H, H ₄), 0,89 (<i>d</i> , 3H, $^3J_{12-8}=6,43$ Hz, H ₁₂), 1,09 (<i>s</i> , 3H, H ₁₁), 1,15 (<i>m</i> , 2H, H ₆), 1,84 (<i>m</i> , 1H, H _{5a}), 1,24 (<i>m</i> , 2H, H ₇), 1,60 (<i>m</i> , 1H, H ₈), 2,99 (<i>ddd</i> , 1H, $^3J_{9a-9ec}=4,59$ Hz, $^3J_{9a-5a}=10,55$ Hz, $^3J_{9a-9ax}=15,26$ Hz, H _{9a}), 4,84 (<i>t</i> , 1H, $^3J_{3-4}=6,08$ Hz, H ₃), 6,19 (<i>d</i> , 1H, $^3J_{2-3}=6,42$ Hz, H ₂)

En el espectro de RMN ^1H de **VI** destacan dos dobletos a δ 0,95 ppm ($^3J=6,46$ Hz) y δ 1,74 ppm ($^5J=1,6$ Hz) correspondientes a los metilos H₁₂ y H₁₁, respectivamente. Para H₁₂, el dobleto se debe al acoplamiento de dichos hidrógenos con el protón vecino H₇. En el caso de los tres protones del metilo 11, la forma de la señal es producto del acoplamiento homoalílico con el protón olefínico de la posición 9. Un dobleto de dobleto de dobleto a δ 3,07 ppm ($^3J=3,8$ Hz, $^3J=9,4$ Hz, $^3J=11,4$ Hz,) caracteriza a H_{8a}, producto del acoplamiento con H_{4a} y los dos protones no equivalentes de la

posición 8. Otros dos dobletos a δ 4,91 ppm ($^3J=17,9$ Hz) y 4,93 ppm ($^3J=11,2$ Hz), propios de protones olefinicos, corresponden a los dos protones no equivalentes H₁₀, debido al acoplamiento entre ellos mismos y con H₉. Por último, se observa un dobleto de dobleto de cuarteto a δ 6,66 ppm ($^5J=1,6$ Hz, $^3J=11,2$ Hz, $^3J=17,9$ Hz), correspondiente al protón H₉, que acopla con los dos protones terminales no equivalentes H₁₀ y presenta un acoplamiento homoalílico con los protones del grupo metilo de la posición 9.

El espectro de RMN ¹H de **VII** muestra un dobleto de cuarteto muy blindado a δ 0,43 ppm ($^3J=4,01$ Hz, $^2J=9,18$ Hz), correspondiente a los dos protones de la posición 10, quienes forman parte del ciclo de tres miembros, no son equivalentes entre sí y acoplan, además, con H₄. Un dobleto a δ 0,89 ppm ($^3J=6,43$ Hz) caracteriza a los protones del metilo 12, quienes acoplan con H₈. Los protones del metilo 11 aparecen en forma de singuleto a δ 1,09 ppm. En la parte central del espectro se observa un dobleto de dobleto de dobleto a δ 2,99 ppm ($^3J=4,59$ Hz, $^3J=10,55$ Hz, $^3J=15,26$ Hz), propio de H_{9a}, por su cercanía al oxígeno. La forma de la señal se debe al acoplamiento con los protones H_{5a} y H₉. Las señales más blindadas están en forma de tripleto y de dobleto, y aparecen a δ 4,84 ppm ($^3J=6,08$) y 6,19 ppm ($^3J=6,42$ Hz), respectivamente. La primera de ellas corresponde al protón olefínico H₃, quien acopla con H₂ y H₄. Por su parte, el dobleto está dado por el protón olefínico de la posición 2, quien acopla solamente con H₃ y se encuentra vecino al átomo de oxígeno.

La asignación espectroscópica de RMN ¹³C de los derivados **VI** y **VII** puede verse en la tabla 14.

Tabla 14. Asignación de valores de desplazamiento químico de RMN ¹H y ¹³C (ppm) para **VI** y **VII**.

	Derivado	Asignación
RMN ¹³ C	VI	14,2 (CH ₃ , C ₁₂), 22,2 (CH ₃ , C ₁₁), 27,2 (CH ₂ , C ₅), 31,6 (CH ₂ , C ₆), 35,0 (CH, C ₇), 40,8 (CH ₂ , C ₈), 44,4 (CH, C _{4a}), 66,5 (CH ₂ , C ₂), 78,3 (CH, C _{8a}), 111,0 (CH ₂ , C ₁₀), 127,2 (C, C ₃), 131,8 (CH, C ₉), 134,1 (C, C ₄)
	VII	19,52 (CH ₂ , C ₁₀), 22,03 (CH ₃ , C ₁₂), 26,20 (CH ₂ , C ₇), 26,48 (C, C ₅), 26,89 (CH ₃ , C ₁₁), 29,51 (CH ₂ , C ₉), 31,63 (CH, C ₈), 33,79 (CH, C ₄), 42,44 (CH ₂ , C ₆), 49,23 (CH, C _{5a}), 83,69 (CH, C _{9a}), 109,89 (CH, C ₃), 146,15 (CH, C ₂)

El espectro de RMN ¹³C de **VI** presenta 4 señales por encima de δ 100 ppm, correspondientes a los carbonos olefínicos C₁₀; C₃; C₉ y C₄ (a δ 111,0; 127,2; 131,8 y 134,1 ppm, respectivamente). En la parte central del espectro destacan 2 señales a δ 66,5 y 78,3 ppm, que caracterizan a los carbonos C₂ y C_{8a}, respectivamente. La posición de estas dos señales se debe a la cercanía con el átomo de

oxígeno. Las restantes señales aparecen entre δ 10 y 45 ppm, propias de carbonos sp^3 , siendo las más blindadas las correspondientes a los grupos metilos C_{12} y C_{11} .

Por su parte, en el espectro de RMN ^{13}C de **VII** se observan las dos señales propias de los carbonos sp^2 C_3 y C_2 a δ 109,89 y 146,15 ppm, respectivamente. El mayor desblindaje del segundo se debe a su cercanía con el oxígeno. A δ 83,69 ppm aparece la señal correspondiente a C_{9a} , vecino al átomo de oxígeno. Las restantes señales se encuentran entre δ 18 y 50 ppm, propias de carbonos sp^3 .

3.3.2.3. CICLOISOMERIZACIÓN A PARTIR DE LA ENINA DEUTERADA DEL ISOPULEGOL

El derivado diénico obtenido en el caso de la cicloisomerización de la enina **II** deuterada empleando el catalizador de platino contiene un átomo de deuterio en posición terminal (figura 60), lo que indica que el mecanismo de reacción pasa por un intermediario carbénico, seguida de la ruptura **b** (figura 58). Faltaría por realizar este estudio con los catalizadores a base de Rh y Au para comparar.

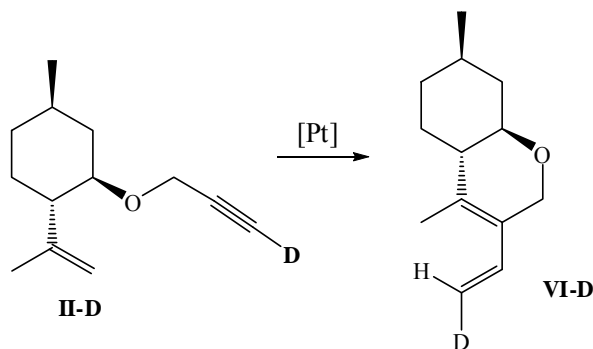


Figura 60. Cicloisomerización de la enina deuterada del isopulegol con $PtCl_2$.

3.3.3. CICLOISOMERIZACIÓN A PARTIR DE LA ENINA DEL NEROL (III)

La enina del nerol da lugar a cuatro productos principales en presencia de los mismos catalizadores empleados con las eninas anteriores. En su mayoría, notamos la presencia del 1,4-dieno **IX** (figura 61). Además, se obtienen el ciclopropano **VIII**, un segundo 1,4-dieno **X** y el 1,3-dieno **XI** con un doble enlace endocíclico. El compuesto **X** se obtiene como una mezcla de los isómeros *E* y *Z*, los cuales no pudieron ser separados.

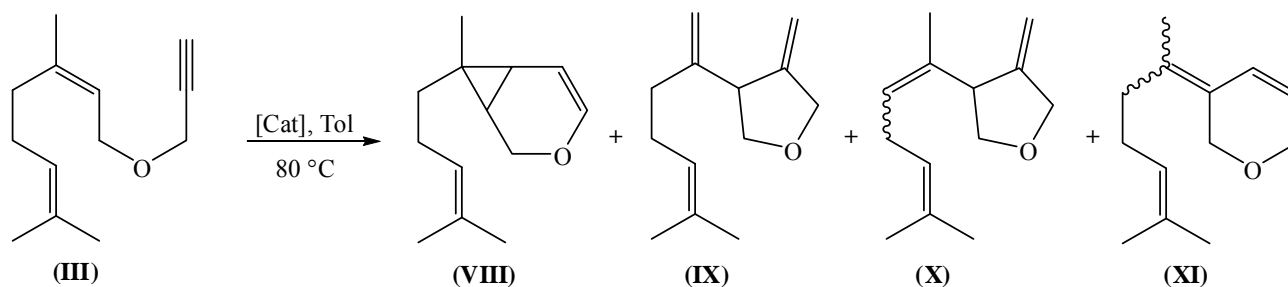


Figura 62. Esquema general de cicloisomerización de la enina del nerol.

Los resultados de los cálculos realizados a partir de las ecuaciones (3)-(5) pueden verse en la tabla 15.

 Tabla 15. Resultados de la cicloisomerización de la enina del nerol (III) ($t=120$ min).

Catalizador	Conversión (%)	Selectividad VIII:IX:X:XI (%)	TOF (min^{-1})	Nº réplicas
PtCl ₂	96±1 ^a	13:49:3:19	0,33±0,01 ^a	5
Rh ₂ Cl ₂ (CO) ₄ +CO	94±1 ^a	17:73:4:3	0,32±0,01 ^a	4
AuCl ₃	12±1 ^b	14:9:13:16	0,04±0,01 ^b	3
AuCl(PPh ₃)/AgPF ₆	93±3 ^a	5:39:30:7	0,31±0,02 ^a	4

^{a,b}-diferencias significativas entre símbolos diferentes para un $\alpha=0,05$. Símbolos iguales no difieren entre sí.

Puede observarse que el PtCl₂ y el Rh₂Cl₂(CO)₄ muestran aproximadamente la misma actividad (conversión por encima del 94 % y TOF semejantes). La selectividad de estos dos catalizadores favorece la formación del 1,4-dieno (IX) como producto mayoritario.

El AuCl₃ ofrece una actividad mucho menor, con una conversión del 12 %, repitiendo el comportamiento observado con las eninas I y II. En este caso, se observa una disminución en la selectividad sobre el producto IX con respecto a los restantes catalizadores.

Tal como reporta la literatura⁵¹, los complejos catiónicos de Au(I) generados *in situ* a partir del sistema AuCl(PPh₃)/AgPF₆ muestran una mejor actividad que el AuCl₃. Este resultado es muy superior a los obtenidos con las eninas I y II, llegando ahora hasta un 93 % de conversión, comparable con los resultados obtenidos para los catalizadores de Pt y Rh. El producto mayoritario observado con este catalizador es el 1,4-dieno IX. Nótese también que, en este caso, existe un incremento en la formación del otro 1,4-dieno X (30 %).

Estos resultados indican que el curso de la reacción depende tanto de la estructura de la enina de partida como de la naturaleza del catalizador empleado y permiten afirmar que el sistema AuCl(PPh₃)/AgPF₆ podría no seguir el mismo mecanismo del PtCl₂ y el Rh₂Cl₂(CO)₄.

3.3.3.1. ANÁLISIS DE LOS POSIBLES MECANISMOS

La formación de los 1,4-dienos **IX** y **X** puede ser explicada a través del mecanismo de una reacción alder-eno, descrito en la figura 62: la ciclometalación oxidativa y la coordinación simultánea del doble y el triple enlace en la enina conllevan a la formación del metalaciclopenteno **C**, quien se convierte en **D₁** o **D₂** a través de una β-H eliminación, en dependencia de la posición donde se encuentre el protón que se pierda (grupo metilo o metileno alílico, respectivamente). Finalmente, una eliminación reductiva da lugar a **IX** y **X**, respectivamente. Es interesante que la cicloisomerización que da lugar a estos compuestos genera moléculas quirales con un centro estereogénico.

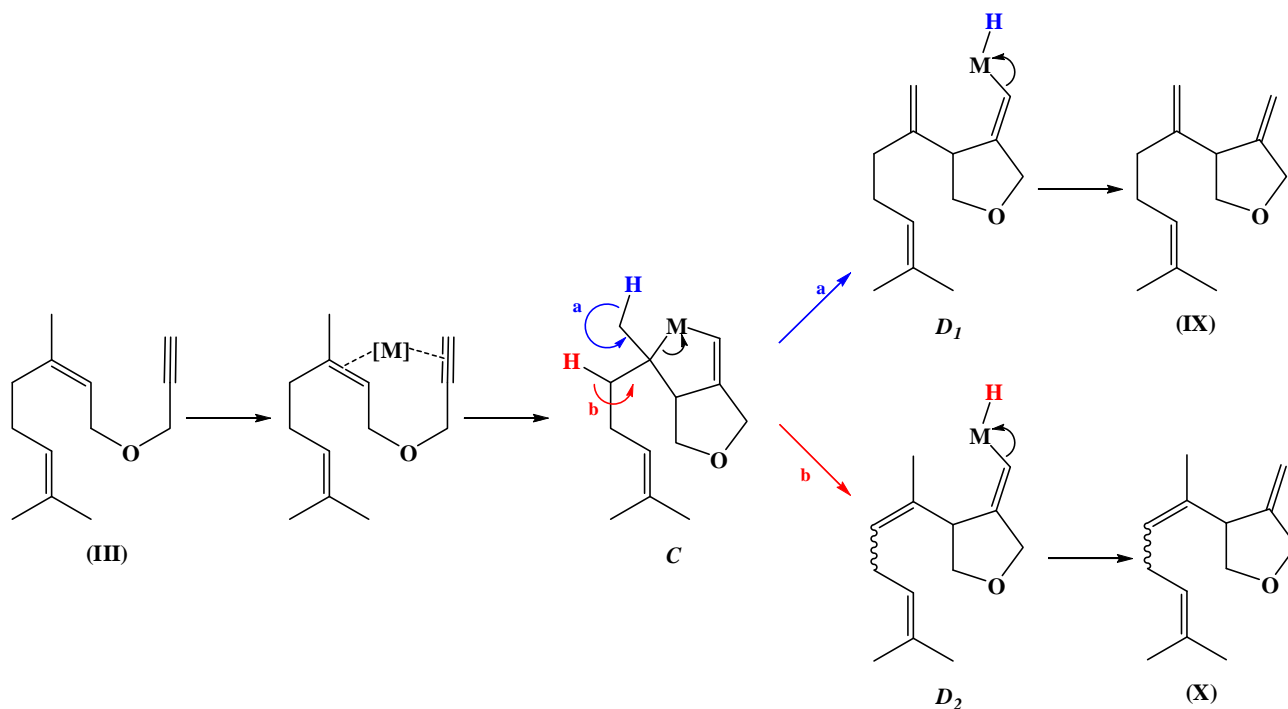


Figura 62. Mecanismo a través de un intermediario metalaciclopenteno para la formación de **IX** y **X**.

Este tipo de mecanismo, que involucra la formación de un metalaciclopenteno, está descrito para complejos de Pd^{31,122} y ha sido propuesto también para complejos catiónicos de Rh(I), incluidos los complejos quirales¹⁶⁴ o neutros como el [Rh(CO)Cl]₂⁷⁹. El PtCl₂ también puede dar lugar a la formación de un metalaciclo de Pt(IV)³¹. La similitud de los resultados obtenidos con Pt y Rh en términos de selectividad nos permite pensar que ambos complejos comparten el mismo mecanismo de reacción. Además, la regioselectividad observada (relación **IX/X** con la enina **III** (tabla 15)= 49/3 y 73/4, respectivamente) es consistente con el mecanismo a través del metalaciclopenteno,

previamente propuesto por los grupos de Echavarren⁷¹ y Trost¹⁶⁵ en la cicloisomerización de eninas derivadas del nerol, enlazadas a carbono, catalizada por Pt o Ru.

Para complejos de Au(I) la formación del metalaciclopenteno no resulta favorable^{51,166}, por lo que la formación de los 1,4-dienos **IX** y **X** no puede ser explicada a través de un mecanismo alder-eno. Hasta el momento, se ha reportado el empleo de un sistema catalítico de Au(I) para la obtención de un 1,4-dieno mediante la cicloisomerización de una enina enlazada a carbono o nitrógeno con un alquino terminal^{119,136}. El mecanismo propuesto se describe en la figura 63: la activación del triple enlace de la enina por el metal genera especies con carácter catiónico y dirige el ataque nucleofílico del doble enlace al triple enlace activado mediante una ciclización 5-*exo-dig*, formando la especie carbocatiónica o carbenoide **E**^{167,168}. La apertura del anillo del intermediario **E** hacia el carbocatión **F**, seguida de una β -eliminación y una protodesmetalación, dan lugar a la formación de **IX** o **X**.

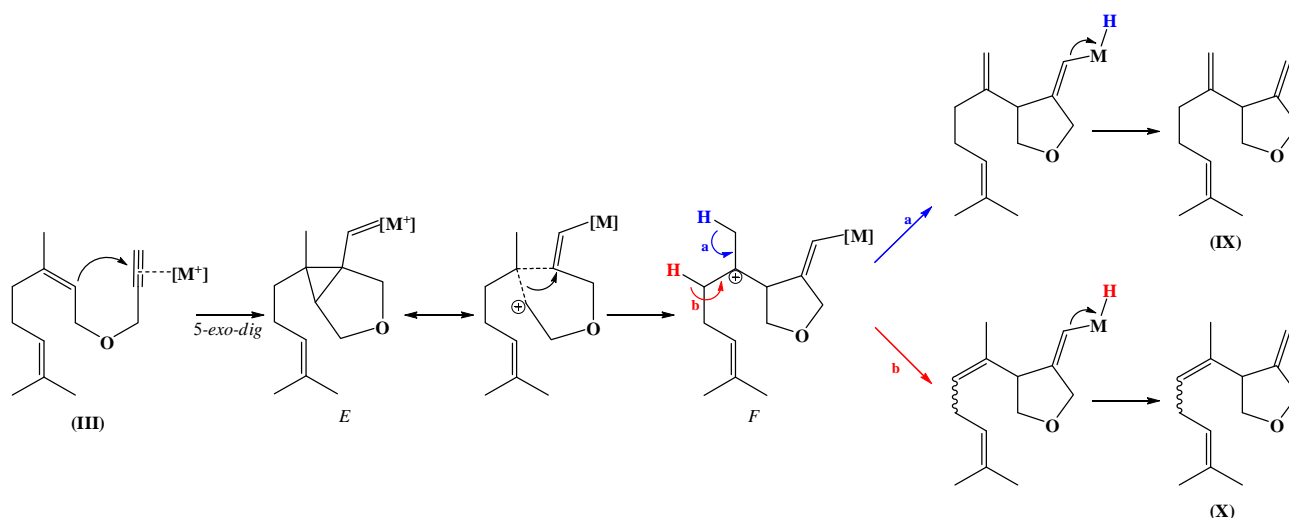


Figura 63. Mecanismo vía carbeno propuesto para la formación de los 1,4-dienos **IX** y **X**.

De forma alternativa, se han propuesto intermediarios de tipo ciclobuteno para rupturas de tipo *exo* en reordenamientos de 1,8-eninas catalizadas por oro¹¹³, pero en el caso de 1,6-eninas, cálculos DFT han excluido la participación de dichos intermediarios⁶³.

En cuanto a la formación del ciclopropano **VIII** y el 1,3-dieno **XI**, el mecanismo comúnmente propuesto en la literatura involucra un camino 6-*endo-dig* en lugar de uno 5-*exo-dig* para el ataque nucleofílico del doble enlace al triple enlace activado de la enina, dando lugar a especies carbenoideas de tipo **G**, según se muestra en la figura 64. Este intermediario puede formar el ciclopropano **VIII** a través de un desplazamiento 1,2 del hidrógeno para crear el carbocatión **H**, seguido de una β -eliminación. Cuando la posición propargílica de la enina contiene un hidrógeno y

un átomo de oxígeno cercano, capaces de estabilizar especies como **G**, el camino *endo-dig* da lugar al derivado **VIII**.

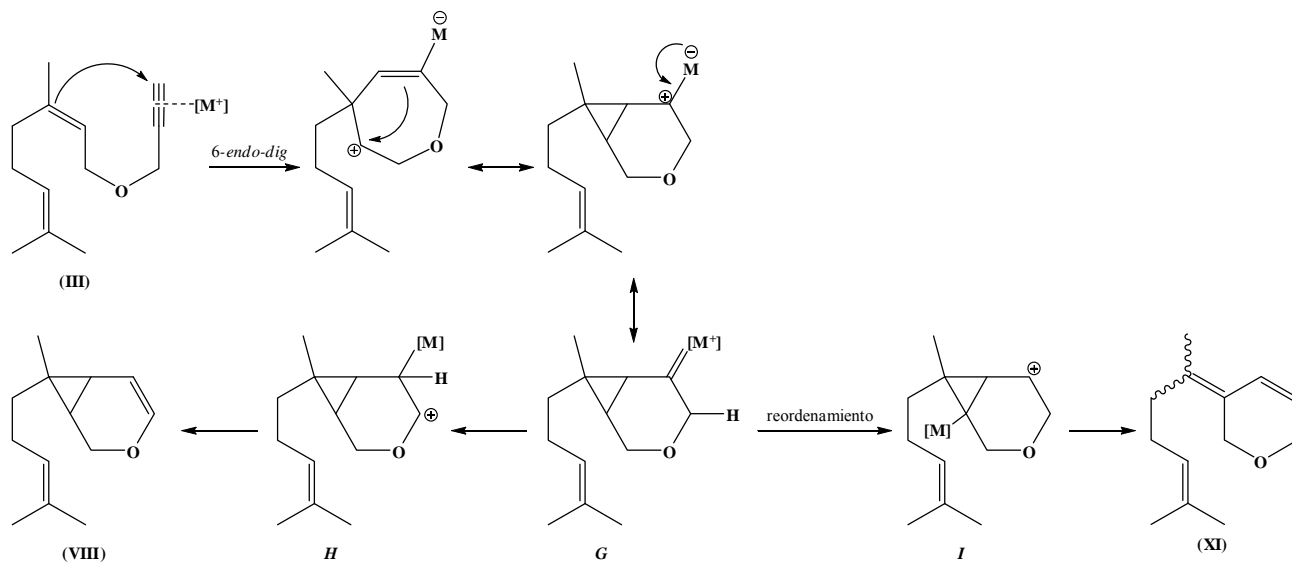


Figura 64. Mecanismo vía carbeno propuesto para la formación de **VIII** y **XI**.

Otra posibilidad es un reordenamiento de **G** para convertirse en la especie catiónica **I**, resultado de la migración del 1,3-alkilideno. Posterior a la eliminación del metal, se produce la formación del derivado **XI**.

Los productos de tipo ciclopropano se obtienen frecuentemente en la cicloisomerización de 1,6-eninas enlazadas a nitrógeno u oxígeno. La presencia de dichos heteroátomos estabiliza el catión **H** a través de sus electrones libres^{64,70}. El reordenamiento endocíclico de 1,6-eninas es menos común. Sin embargo, recientemente ha sido observado^{169,170}, principalmente en el caso de 1,6-eninas que contienen alquinos terminales.

Notablemente, debido a que no se puede justificar un mecanismo a través de un intermediario metalociclopenteno para la formación del ciclopropano **VIII** y el 1,3-dieno **XI**, la presencia de estos productos en los ensayos con complejos de Rh y Pt (tabla 15) demuestra que estos catalizadores pueden seguir un mecanismo vía carbeno. Finalmente, parece que los catalizadores de Rh y Pt son multifuncionales, que pueden seguir ambos caminos de reacción y promover eficientemente una variedad de mecanismos diferente.

3.3.3.2. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO

La tabla 16 resume la asignación espectroscópica de RMN ¹H de los derivados **VIII-XI** a partir de la enina **III**.

Tabla 16. Asignación de valores de desplazamiento químico (δ) de RMN ¹H (ppm) para **VIII-XI**.

	Derivado	Asignación
RMN ¹ H	VIII (DMSO)	1,01 (<i>dd</i> , 1H, ³ J ₆₋₁ =9,0 Hz, ⁴ J ₆₋₅ =4,8 Hz, H ₆), 1,05 (<i>s</i> , 3H, H ₈), 1,12 (<i>ddd</i> , 1H, ³ J _{1-2a} =2,1 Hz, ³ J _{1-2b} =4,3 Hz, ³ J ₁₋₆ =9,1 Hz, H ₁), 1,30 (<i>m</i> , 2H, H _{1'}), 1,57 (<i>s</i> , 3H, H _{6'}), 1,64 (<i>s</i> , 3H, H _{5'}), 1,99 (<i>m</i> , 2H, H _{2'}), 3,97 (<i>dd</i> , 1H, ³ J _{2a-1} =2,1 Hz, ³ J _{2a-1} =11,8 Hz, H _{2a}), 3,98 (<i>dd</i> , 1H, ² J _{2b-2a} =11,8 Hz, ³ J _{2b-1} =4,5 Hz, H _{2b}), 4,94 (<i>dd</i> , 1H, ³ J ₅₋₆ =5,2 Hz, ³ J ₅₋₄ =6,0 Hz, H ₅), 5,10 (<i>m</i> , 1H, H _{3'}), 6,25 (<i>d</i> , 1H, ³ J ₄₋₅ =6,1 Hz, H ₄)
	VIII (CDCl₃)	1,04 (<i>dd</i> , 1H, ³ J ₆₋₁ =9,1 Hz, ⁴ J ₆₋₅ =4,8 Hz, H ₆), 1,09 (<i>m</i> , 1H, H ₁), 1,10 (<i>s</i> , 3H, H ₈), 1,37 (<i>m</i> , 2H, H _{1'}), 1,63 (<i>s</i> , 3H, H _{6'}), 1,70 (<i>s</i> , 3H, H _{5'}), 2,03 (<i>m</i> , 2H, H _{2'}), 4,06 (<i>dd</i> , 1H, ³ J _{2a-1} =2,4 Hz, ³ J _{2a-1} =11,8 Hz, H _{2a}), 4,09 (<i>dd</i> , 1H, ² J _{2b-2a} =11,8 Hz, ³ J _{2b-1} =4,5 Hz, H _{2b}), 4,97 (<i>dd</i> , 1H, ³ J ₅₋₄ =6,1 Hz, ³ J ₅₋₆ =4,8 Hz, H ₅), 5,16 (<i>m</i> , 1H, H _{3'}), 6,26 (<i>d</i> , 1H, ³ J ₄₋₅ =6,1 Hz, H ₄)
	XI	1,58 (<i>s</i> , 3H, H _{7'}), 1,66 (<i>s</i> , 3H, H _{8'}), 2,00 (<i>m</i> , 2H, H _{3'}), 2,10 (<i>m</i> , 2H, H _{4'}), 3,33 (<i>m</i> , 1H, H ₄), 3,70 (<i>dd</i> , 1H, ³ J _{5a-4} =6,8 Hz, ² J _{5a-5b} =8,6 Hz, H _{5a}), 4,00 (<i>dd</i> , 1H, ² J _{5b-5a} =8,6 Hz, ³ J _{5b-4} =6,8 Hz, H _{5b}), 4,3 (<i>m</i> , 2H, H ₂), 4,88 (<i>m</i> , 1H, H _{1'a}), 4,90 (<i>m</i> , 1H, H _{6a}), 4,92 (<i>m</i> , 1H, H _{1'b}), 4,98 (<i>m</i> , 1H, H _{6b}), 5,09 (<i>m</i> , 1H, H _{5'})
	X	1,59 (<i>s</i> , 3H, H _{7'}), 1,65 (<i>s</i> , 3H, H _{8'}), 1,71 (<i>s</i> , 3H, H _{1'}), 2,75 (<i>m</i> , 2H, H _{4'}), 3,34 (<i>m</i> , 1H, H ₄), 3,7-4,0 (<i>m</i> , 2H, H ₅), 4,34 (<i>m</i> , 2H, H ₂), 4,88 (<i>q</i> , 1H, ³ J _{3'-4'} =2,4 Hz, H _{3'}), 5,02 (<i>q</i> , 1H, ³ J _{5'-4'} =2,4 Hz, H _{5'}), 5,12 (<i>m</i> , 1H, H _{6a}), 5,31 (<i>m</i> , 1H, H _{6b})
	XI	1,61 (<i>s</i> , 3H, H _{7'}), 1,69 (<i>s</i> , 3H, H _{8'}), 1,79 (<i>s</i> , 3H, H _{1'}), 2,07 (<i>m</i> , 2H, H _{3'}), 2,11 (<i>m</i> , 2H, H _{4'}), 4,22 (<i>s.a.</i> , 2H, H ₆), 4,37 (<i>s.a.</i> , 2H, H ₂), 5,11 (<i>m</i> , 1H, H _{5'}), 5,78 (<i>dt</i> , 1H, ³ J ₅₋₄ =10,4 Hz, ³ J ₅₋₆ =3,1 Hz, H ₅), 6,53 (<i>dt</i> , 1H, ³ J ₄₋₅ =10,4 Hz, ⁴ J ₄₋₂ =2,1 Hz, H ₄)

En el espectro de RMN ¹H del derivado ciclopropánico (**VIII**) se destaca un fuerte desblindaje del protón etilénico H₅ alrededor de δ 4,95 ppm y de H₄, en posición α al oxígeno, que aparece alrededor de δ 6,25 ppm. Esta última señal aparece en forma de dobleto ya que el oxígeno actúa como pantalla y debilita el acoplamiento con el hidrógeno vecinal H₅. Dicha señal es una perfecta etiqueta para las moléculas que contienen este tipo de ciclo, debido al desblindaje tan fuerte y la forma que presenta, perfectamente separado del resto de las señales del espectro. Los dos protones H₂ se encuentran en posición α a un carbono asimétrico (C₁), lo cual implica una no equivalencia de los mismos y provoca la aparición de su señal en forma de dos dobletos de dobletos en las cercanías de δ 4,0 ppm.

Los tres carbonos del ciclopropano son asimétricos, inexistentes en la enina de partida, quienes le confieren a este derivado la posibilidad de cuatro diastereoisómeros permisibles (figura 65).

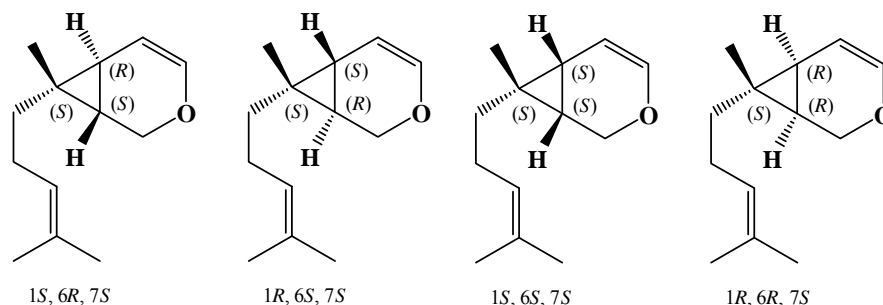


Figura 65. Familia de diastereoisómeros predecibles para el derivado ciclopropánico del nerol.

Según el análisis de los espectros de RMN¹H del derivado **VIII** del nerol, se obtiene sólo un diastereoisómero. Luego, la reacción procede de forma estereoselectiva, independientemente del catalizador empleado. Puede afirmarse entonces que la enina de partida es la que determina la configuración del producto final.

Para poder determinar la configuración de **VIII** hubo que hacer un análisis detallado de los espectros de RMN. Primeramente, se partió de la hipótesis que los hidrógenos H₁ y H₆ se encuentran en posición *cis*. En efecto, la posición *trans* sería desfavorable debido a que produce una torsión del ciclo de tres miembros, el cual está mucho más tensionado que lo normal y entonces la estabilidad de la molécula estaría grandemente afectada. Datos de la literatura de moléculas análogas apoyan esta hipótesis¹⁷¹.

La determinación de la configuración relativa del producto **VIII** no fue posible a través de experimentos NOE en CDCl₃, debido a que la señal del metilo de la posición 8 solapa la señal de uno de los protones de los carbonos vecinos (figura 66). Afortunadamente, el empleo del DMSO-d₆ como disolvente para hacer los análisis de RMN permite una mejor separación de estas señales y permite observar el efecto NOE existente entre estos átomos. Estos resultados, conjuntamente con el valor de la constante de acoplamiento entre H₁ y H₆ (aproximadamente 9 Hz), respaldan la hipótesis que este derivado ciclopropánico tiene una configuración *cis*, al igual que la enina de partida (**III**).

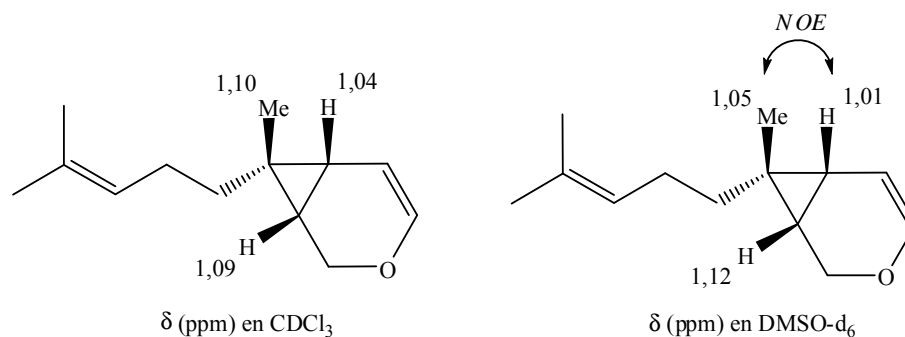


Figura 66. Desplazamientos químicos significativos de ^1H -RMN en CDCl_3 o DMSO-d_6 y efecto NOE en **VIII**.

El espectro de RMN ^1H de **IX** presenta cinco señales por encima de δ 4,5 ppm, propias de hidrógenos olefínicos. La más desblindada en forma de tripleto de tripleto a δ 5,09 ppm ($^3J=7,0$ Hz) corresponde a $\text{H}_{5'}$. Seguidamente se observan las señales de los cuatro protones de los dos alquenos terminales C_6 y $\text{C}_{1'}$ (δ 4,88-4,73 ppm, respectivamente), quienes no son equivalentes entre sí y forman señales independientes. También destacan otras cuatro señales entre δ 3,33 ppm y δ 4,3 ppm, siendo la más desblindada la correspondiente a H_2 , vecino al átomo de oxígeno y a un carbono sp^2 . Los protones de la posición 5 no son equivalentes. Es por ello que cada uno da lugar a un dobleto de dobleto a δ 3,7 y 4,0 ppm ($^3J=6,83$ Hz, $^2J=8,58$ Hz), respectivamente, debido al acoplamiento con H_4 . El tripleto a δ 3,33 ppm pertenece a H_4 , próximo a dos carbonos alquénicos cuaternarios. El dobleto a δ 1,66 ppm corresponde al protón de la posición $8'$, quien acopla a larga distancia con $\text{H}_{5'}$. Por último, un singuleto a δ 1,58 ppm caracteriza a los protones del metilo $7'$.

En el espectro de RMN ^1H del 1,4-dieno **X** se visualizan dos multipletos a δ 5,31 y 5,02 ppm correspondientes a los dos protones no equivalentes del alqueno terminal de la posición 6. Destacan asimismo dos cuartetos a δ 5,02 y 4,88 ppm, correspondientes a $\text{H}_{5'}$ y $\text{H}_{3'}$, respectivamente, quienes acoplan con los protones no equivalentes de la posición $4'$ y presentan el mismo valor de constante de acoplamiento ($^3J=2,4$ Hz). La región entre δ 2,75-4,34 ppm es la más compleja del espectro, debido a la aparición de varios multipletos que caracterizan a los carbonos sp^3 secundarios y terciarios presentes en la estructura. Finalmente, tres singuletos a δ 1,71, 1,65 y 1,59 ppm identifican a los protones de los metilos de las posiciones $1'$, $8'$ y $7'$, respectivamente, enlazados a carbonos alquénicos cuaternarios.

El compuesto **XI** presenta un espectro de RMN ^1H que contiene un dobleto de tripleto a δ 6,54 ppm ($^3J = 10,2$ Hz) que pertenece al protón olefínico de la posición 4. Dos singuletos a δ 4,37 y 4,23 ppm corresponden a H_2 y H_6 , respectivamente. La ubicación de estas señales se debe a la cercanía del átomo de oxígeno y de carbonos sp^2 . Los protones de los CH_2 4' y 3' se encuentran en forma de dos dobletos a δ 2,12 y 2,07 ppm, respectivamente. Por último, tres singuletos a δ 1,80, 1,70 y 1,61 ppm caracterizan a los protones de los metilos 1', 8' y 7', enlazados a carbonos cuaternarios sp^2 .

La tabla 17 contiene la asignación espectroscópica de las señales que aparecen en los espectros de RMN ^{13}C de los derivados **VIII-XI**.

Tabla 17. Asignación de valores de desplazamiento químico (δ) de RMN ^{13}C (ppm) para **VIII-XI**.

	Derivado	Asignación
RMN ^{13}C	VIII (DMSO)	17,2 (CH, C_6), 17,9 (CH ₃ , C_6'), 24,3 (CH, C_1), 24,5 (CH ₃ , C_8), 25,8 (CH ₃ , C_5'), 25,9 (CH ₂ , C_2'), 28,5 (C, C_7), 29,2 (CH ₂ , C_1'), 61,0 (CH ₂ , C_2), 100,1 (CH, C_5), 125,2 (CH, C_3'), 130,9 (C, C_4'), 141,6 (CH, C_4)
	IX	17,6 (CH ₃ , C_7'), 25,6 (CH ₃ , C_8'), 26,6 (CH ₂ , C_4'), 32,9 (CH ₂ , C_3'), 51,8 (CH, C_4), 71,7 (CH ₂ , C_2), 73,1 (CH ₂ , C_5), 105,0 (CH ₂ , C_6), 111,6 (CH ₂ , C_1'), 124,0 (CH, C_5'), 131,6 (C, C_6'), 147,9 (C, C_2'), 150,4 (C, C_3)
	X	12,6 (CH ₃ , C_1'), 17,7 (CH ₃ , C_7'), 25,7 (CH ₃ , C_8'), 27,0 (CH ₂ , C_4'), 53,7 (CH, C_4), 71,8 (CH ₂ , C_5), 72,4 (CH ₂ , C_2), 104,7 (CH ₂ , C_6), 122,8 (CH, C_3'), 127,4 (CH, C_5'), 131,8 (C, C_2'), 132,5 (C, C_6'), 150,3 (C, C_3)
	XI	17,4 (CH ₃ , C_1'), 17,6 (CH ₃ , C_8'), 25,7 (CH ₃ , C_7'), 26,7 (CH ₂ , C_4'), 34,0 (CH ₂ , C_3'), 65,5 (CH, C_6), 65,7 (CH ₂ , C_2), 122,6 (CH, C_4), 123,7 (CH, C_5'), 124,8 (C, C_3), 125,0 (CH, C_5), 131,2 (C, C_2'), 132,1 (C, C_6')

La zona más desblindada de los espectros de RMN ^{13}C (δ 99-142 ppm) de **VIII** está ocupada por cuatro señales características de los carbonos metilénicos presentes en la molécula (C_5 , C_3' , C_4' y C_4 , respectivamente). La región central está ocupada por la señal de C_2 a δ 61 ppm. El blindaje de dicha señal se debe a la vecindad de éste carbono con el átomo de oxígeno y con el ciclo de tres miembros. La región más compleja del espectro se localiza entre δ 10-30 ppm, donde aparecen el mayor número de señales correspondientes a los carbonos sp^3 .

El derivado **IX** muestra ser un nuevo tipo de compuesto cicloisomerizado de tipo 1,4-dieno, indicado por la presencia de dos carbonos alquénicos secundarios en el espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -JMOD. En el espectro de RMN ^{13}C se observan seis señales que identifican a los seis carbonos sp^2 presentes en la molécula (C_3 , C_2' , C_6' , C_5' , C_1' y C_6) entre δ 105-150,4 ppm. A δ 73,1 ppm y δ 71,3 ppm aparecen las señales que caracterizan a C_5 y C_2 , respectivamente. Ambos carbonos aparecen desblindados producto de la influencia del oxígeno vecino. La señal a δ 51,8 ppm corresponde al

carbono de la posición 4, quien se encuentra entre dos carbonos con dobles enlaces. Las restantes cuatro señales del espectro por debajo de δ 33,0 ppm son propias de los otros carbonos sp^3 , siendo las más desblindadas las correspondientes a los metilos de las posiciones 8' y 7'.

El espectro de RMN ^{13}C de **X** se asemeja al obtenido para el derivado **IX**. Esta vez, una de las seis señales que aparecen entre δ 104,7-150,3 ppm corresponde a C_3 , en lugar de C_1 , debido al cambio en la posición del doble enlace. También resalta la desaparición de la señal a δ 32,9 ppm que correspondía a C_3 en **IX** y aparece ahora una señal δ 12,6 ppm por la formación del metilo en posición 1'. El resto de las señales se encuentran en el entorno de las observadas para **IX**.

El espectro de RMN ^{13}C de **XI** contiene 6 señales por encima de δ 123 ppm, que se corresponden con los carbonos olefínicos presentes en la molécula. La región central está marcada por dos señales a δ 65,8 y 65,6 ppm, pertenecientes a C_2 y C_6 , respectivamente. La ubicación de las mismas se debe a la cercanía del átomo de oxígeno y de un carbono sp^2 . Por debajo de δ 35 ppm se encuentran las señales propias de los carbonos sp^3 , siendo las más desblindadas las de los metilos 7', 8' y 1'.

3.3.3.3. CICLOISOMERIZACIÓN A PARTIR DE LA ENINA DEUTERADA DEL NEROL

La sustitución del protón del alquino terminal por un deuterio en la enina derivada del nerol (**III**) debería dar lugar a los derivados 1,4-dienos **IX** y **X** con el átomo de deuterio en la posición 6 (figura 67), según los mecanismos (metalaciclopenteno o vía carbeno) propuestos para la reacción (figuras 62 y 63, respectivamente). La desaparición de las señales correspondientes a estos protones en el espectro de RMN 1H confirma esta suposición y refleja la coherencia con dichos mecanismos. Sin embargo, esto no permite determinar el mecanismo seguido para el caso del catalizador de Pt.

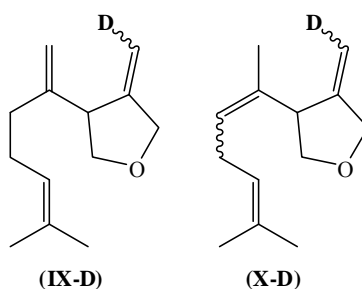


Figura 67. Estructuras de los 1,4-dienos deuterados obtenidos a partir de la enina **III-D**.

En el caso del derivado ciclopropánico (**VIII-D**) la señal que desaparece es la que se encuentra a δ 1,01 ppm, correspondiente al protón H_6 (figura 68), lo cual confirma el mecanismo propuesto (figura 64). A través del mismo mecanismo se puede obtener 1,3-dieno **XI-D**, cuyo espectro de RMN 1H

refleja la desaparición de la señal de H₄ a δ 6,55 ppm. Las estructuras de ambos derivados aparecen en la figura 68.

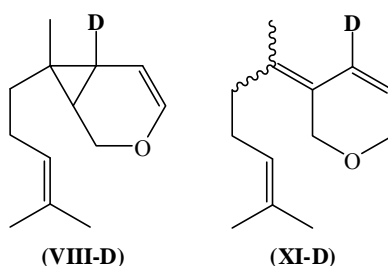


Figura 68. Estructuras del ciclopropano **VIII** y del 1,3-dieno **XI** deuterados.

3.4. INFLUENCIA DEL CO EN LA REACCIÓN DE CICLOISOMERIZACIÓN

Con vistas a acelerar la reacción de algunas eninas con catalizadores de platino, se ha probado llevarlas a cabo bajo atmósfera de CO⁹⁶. También se ha visto que tiene efecto al emplear otros metales⁵⁰. En virtud del fuerte carácter π -ácido del CO, dicho ligando puede aumentar la electrofilicidad del centro metálico y, por tanto, el carácter catiónico del intermediario reactivo, mientras sea suficientemente lábil para no bloquear los sitios de coordinación necesarios para que la reacción proceda.

Habíamos visto anteriormente la necesidad de mantener un burbujeo de monóxido de carbono al trabajar con Rh₂Cl₂(CO)₄ como catalizador. Sin embargo, la reacción también se realiza en ausencia de dicho gas para determinar la influencia real del mismo en el comportamiento de la reacción con éste catalizador. Sin embargo y teniendo en cuenta todo lo anterior, se decide realizar la reacción bajo atmósfera de CO con los catalizadores de Pt, Au(III) y Au(I) para todas las eninas. Los resultados de estos estudios aparecen reflejados en las tablas 18-20.

Tabla 18. Análisis de la influencia del CO en la cicloisomerización de la enina del AP (**I**).

Catalizador	t (min)	Flujo de CO	Conversión (%)	Selectividad (IV-1+IV-2):V (%)	ed (%)	TOF (min ⁻¹)	N° de réplicas
PtCl ₂	5	No	98±1 ^a	57:34	16±3	7,9±0,5 ^a	6
	30	Si	98±1 ^a	47:36	17±1	1,34±0,01 ^b	3
Rh ₂ Cl ₂ (CO) ₄	120	Si	94±2 ^a	81:7	14±2	0,32±0,02 ^c	4
		No	43±4 ^b	78:32	15±2	0,13±0,02 ^d	3
AuCl ₃	120	No	10±2 ^c	100:0	18±2	0,04±0,01 ^c	3
		Si	37±2 ^b	96:0	21±2	0,13±0,02 ^d	3
AuCl(PPh ₃) /AgPF ₆	120	No	13±2 ^c	100:0	15±1	0,06±0,01 ^c	5
		Si	4±1 ^d	52:0	20±3	0,02±0,01 ^c	3

Tabla 19. Análisis de la influencia del CO en la cicloisomerización de la enina del isopulegol (**II**) (t=120 min).

Catalizador	Conversión (%)	Flujo de CO	Selectividad VI:VII (%)	TOF (min ⁻¹)	Nº de réplicas
PtCl ₂	88±2 ^a	No	72:18	0,29±0,01 ^a	4
	97±1 ^b	Si	84:4	0,32±0,01 ^a	3
Rh ₂ Cl ₂ (CO) ₄	60±5 ^c	Si	68:15	0,20±0,02 ^b	5
	15±1 ^d	No	37:13	0,05±0,01 ^c	3
AuCl ₃	6±1 ^e	No	13:4	0,03±0,01 ^c	3
	18±2 ^d	Si	61:18	0,06±0,01 ^c	3
AuCl(PPh ₃)/AgPF ₆	18±2 ^d	No	51:15	0,06±0,01 ^c	3
	7±1 ^e	Si	27:40	0,02±0,01 ^c	3

Tabla 20. Análisis de la influencia del CO en la cicloisomerización de la enina **III** (t=120 min)

Catalizador	Conversión (%)	Flujo de CO	Selectividad VIII:IX:X:XI (%)	TOF (min ⁻¹)	Nº réplicas
PtCl ₂	99±1 ^a	No	13:57:3:14	0,33±0,01 ^a	5
	99±1 ^a	Si	6:2:0:70	0,33±0,01 ^a	3
Rh ₂ Cl ₂ (CO) ₄	99±1 ^a	Si	16:68:4:3	0,33±0,01 ^a	4
	77±3 ^b	No	23:48:15:2	0,26±0,01 ^b	3
AuCl ₃	13±1 ^b	No	14:9:14:16	0,04±0,01 ^b	3
	73±4 ^b	Si	39:13:16:9	0,25±0,03 ^b	3
AuCl(PPh ₃)/AgPF ₆	93±3 ^a	No	5:40:31:7	0,31±0,02 ^a	4
	20±4 ^c	Si	11:30:22:13	0,07±0,02 ^b	3

^{a,b,c,d,e}-diferencias significativas entre símbolos diferentes para un $\alpha=0,05$. Símbolos iguales no difieren entre sí.

Comparando los resultados con los obtenidos con y sin el empleo del CO en el medio, puede afirmarse que, efectivamente, la presencia del gas tiene una influencia en la actividad y selectividad de los catalizadores sobre los productos finales. Sin embargo, no interviene en la estereoselectividad en la reacción con la enina **I** (los valores de *ed* de los derivados **IV-1** y **IV-2** no superan el 21 %).

Se confirma la necesidad de la presencia del CO en las reacciones con el catalizador de Rh, pues existe una pérdida de actividad de este catalizador cuando no hay flujo de CO, lo que se traduce en una disminución en la conversión. Esto se explica debido a que el sintón CO en el medio estabiliza los CO coordinados al centro metálico y, con ello, la forma dimérica del catalizador, evitando una monomerización del complejo de rodio y, por consecuencia, la pérdida de su actividad.

Para todos los catalizadores se observa una variación en su actividad en presencia del CO, es decir, varía la cinética de la reacción. La actividad del Pt con la enina **I** disminuye en presencia del CO, lo que se comprueba con la reducción en el valor del TOF (incremento del tiempo de reacción a 30

minutos). Es evidente que la estructura de la enina de partida juega un papel fundamental. Lo más significativo en el caso de este catalizador es que con la enina derivada del nerol (**III**) se observa un cambio de selectividad. Ahora el producto mayoritario no es **IX**, sino que se ve favorecido el mecanismo que da lugar a **XI**. Los motivos de este cambio en la selectividad se encuentran en estudio. Para **II** se observa un ligero aumento en la conversión, así como también en la selectividad sobre el dieno (**VI**), con una disminución de la selectividad sobre el ciclopropano (**VII**).

Puede observarse que la presencia del monóxido de carbono activa al catalizador AuCl_3 , sobre todo con la enina acíclica **III**, donde el aumento del valor de conversión es significativo (60 %). Sin embargo, este incremento de actividad sigue siendo insuficiente para las restantes eninas, ya que los valores de conversión no superan el 40 %.

La actividad del catalizador de Au(I) disminuye con todas las eninas y la diferencia más significativa es con **III** (72 %). Esto se debe a la facilidad que tienen los catalizadores de Au(I) para formar “clusters” o agregados en presencia de CO^{172} , lo que puede explicar la disminución observada en la actividad de dicho catalizador bajo estas condiciones.

Finalmente, puede asegurarse que en las estructuras de los productos finales no existe una inserción del CO, pues no se forman grupos carbonilos en ellas, sino que se obtienen los mismos derivados descritos anteriormente. Dicha inserción debería ser posible si las reacciones siguieran un mecanismo vía metalacilopenteno, lo que conlleva a pensar que la presencia del CO favorece el mecanismo a través de un intermediario de tipo carbeno.

3.5. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS QUIRALES

En los ensayos realizados anteriormente, con independencia del catalizador empleado, se obtienen mezclas de compuestos al final de la reacción de cicloisomerización a partir de diferentes eninas, pero en el caso específico de la enina del alcohol perílico (**I**), se observa la aparición de dos diastereoisómeros ciclopropánicos (**IV-1** y **IV-2**), cuya proporción entre ellos no supera el 20 % en ningún caso. El estudio de la literatura nos ofrece la posibilidad de utilizar catalizadores asimétricos para tratar de inducir en el curso de la reacción una estereoselectividad particular^{124,125} y mejorar este exceso diastereoisomérico. De esta manera, se podría facilitar la interpretación de los espectros de RMN y determinar la configuración exacta de cada uno de ellos, además de trabajar en una síntesis estereodirigida que pueda ser aplicada a otros sustratos.

Para la siguiente investigación se emplean algunos de los mencionados ligandos con la finalidad de obtener catalizadores quirales fosforados a base de Au(I) o Pt y utilizarlos posteriormente en la reacción con la enina **I**. Las estructuras se muestran en la figura 69.

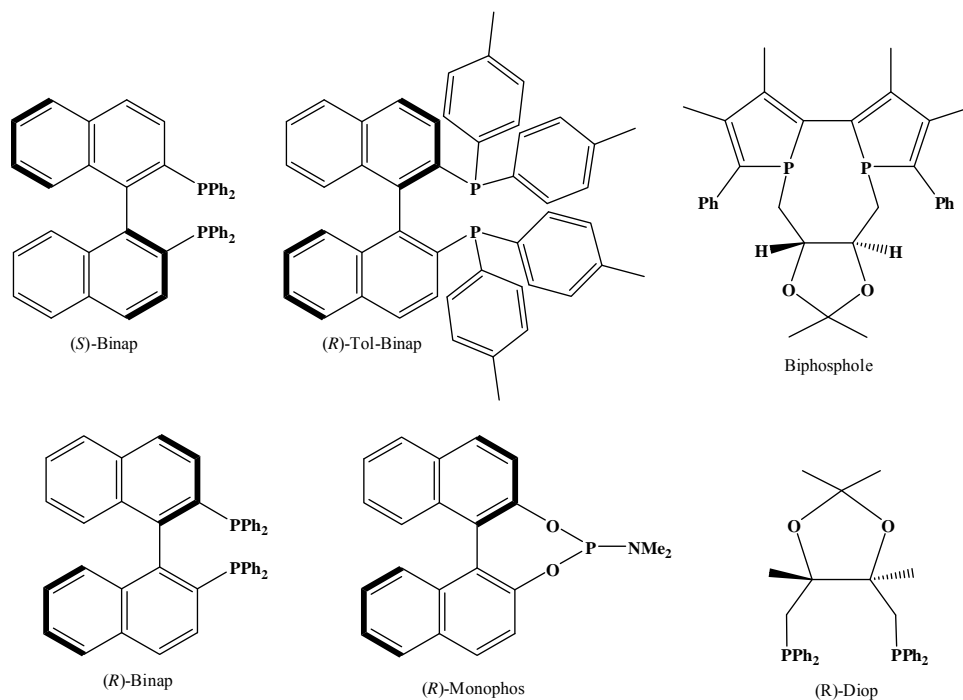


Figura 69. Ligandos asimétricos (L) utilizados.

La síntesis de los complejos asimétricos de Au(I) está basada en una reducción de un precursor de Au(III) y acomplejamiento con el ligando L (figura 70). En nuestro caso, el reductor empleado es tiodietanol. Es interesante destacar que para los ligandos difosfinados ocurre la formación del complejo de un átomo de metal por cada átomo de fósforo^{124,159}, por lo que la cantidad de catalizador empleado en la reacción de cicloisomerización es 1,25 % molar, que corresponde al doble de lo que se utiliza normalmente para los catalizadores que contienen solamente un átomo de metal en la estructura. Esta decisión se adopta partiendo de la base que el catalizador reacciona por ambos centros metálicos^{124,159}.

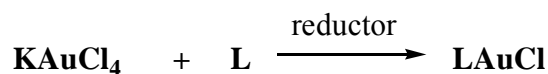


Figura 70. Esquema general de la formación de complejos asimétricos de Au(I).

Luego de la purificación, el complejo es aislado y caracterizado. Los espectros de RMN ^{31}P nos permiten verificar que el ligando se encuentra bien fijado sobre el metal. En efecto, tenemos una

diferencia importante en los valores de desplazamientos químicos del fósforo entre el ligando libre y complejoado. En el caso de los complejos difosfinados, la ausencia de la señal correspondiente al fósforo en el ligando libre nos permite afirmar que ambos átomos están unidos al metal y que la reacción se ha completado. La tabla 21 muestra los resultados obtenidos, los cuales pueden ratificarse con datos de la literatura^{124,159}.

Tabla 21. Valores de desplazamiento químico del ligando libre y complejoado.

Ligando libre	$\delta^{31}\text{P}$ RMN (ppm)	Ligando complejoado	$\delta^{31}\text{P}$ RMN (ppm)
(<i>R</i>)-Binap	-15,5	(<i>R</i>)-Binap-Au ₂ Cl ₂	23,3
(<i>R</i>)-Diop	-23,4	(<i>R</i>)-Diop-Au ₂ Cl ₂	25,9
(<i>R</i>)-Monophos	148,8	(<i>R</i>)-Monophos-AuCl	128,4
(<i>S</i>)-Binap	-15,5	(<i>S</i>)-Binap-Au ₂ Cl ₂	23,2
(<i>R</i>)-Tol-Binap	-17,0	(<i>R</i>)-Tol-binap-Au ₂ Cl ₂	21,7
Biphosphole	0,5(<i>d</i> , P1), 9,1 (<i>d</i> , P2), $J_{\text{P1,P2}}=8$ Hz); 6,1 (<i>s</i>); 8,3 (<i>s</i>)	Biphosphole-PtCl ₂	34,5 (<i>d</i> , $J_{\text{P1,P2}}=4,05$ Hz , $J_{\text{P1,Pt}}=3231,9$ Hz, P1); 37,2 (<i>s</i> , $J_{\text{P2,Pt}}=3231,9$ Hz , P2)

En el caso de los complejos de Au(I) se observan singuletes puesto que no existe acoplamiento visible con el metal, el cual presenta un momento cuadrupolar no nulo.

3.6. CICLOISOMERIZACIÓN EN VERSIÓN ASIMÉTRICA

Para poder establecer una comparación eficaz entre los catalizadores quirales y los aquirales, se mantienen las mismas condiciones de reacción ($t=2\text{h}$ y $T=80\text{ }^\circ\text{C}$). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 22. En los ensayos con los complejos a base de Au(I), se añaden 2 equivalentes de sal de Ag por cada átomo de Au presente para activar el catalizador.

Tabla 22. Resultado de los ensayos con los complejos asimétricos en la reacción de cicloisomerización con la enina I.

Catalizador	Conversión (%)	<i>ed</i> (%)	Selectividad IV-1+IV-2 (%)	Nº réplicas
(<i>R</i>)-Binap-Au ₂ Cl ₂	19±2 ^a	10±1 ^a	95±1 ^a	3
(<i>R</i>)-Diop-Au ₂ Cl ₂	25 ^b	22 ^b	86 ^b	1
(<i>R</i>)-Monophos-AuCl	25 ^b	22 ^b	86 ^b	1
(<i>S</i>)-Binap-Au ₂ Cl ₂	8 ^c	35 ^c	75 ^c	1
(<i>R</i>)-Tol-Binap-Au ₂ Cl ₂	7±2 ^c	14±1 ^a	73±3 ^c	3
Biphosphole-PtCl ₂	99±1 ^d	14±2 ^a	63±2 ^d	3

^{a,b,c,d}-diferencias significativas entre símbolos diferentes para un $\alpha=0,05$. Símbolos iguales no difieren entre sí.

El análisis de los resultados para los complejos de Au(I) muestra que el empleo del (*R*)-Binap-Au₂Cl₂ ofrece una disminución del *ed* con respecto a los ensayos realizados en versión aquiral, la

cual puede explicarse por un efecto mismatch: la asimetría inducida por el sustrato es anulada por efecto del catalizador. Supusimos entonces que debía obtenerse el efecto contrario (match) utilizando el (*S*)-Binap-Au₂Cl₂. Esta hipótesis es confirmada con el aumento del valor de *ed* observado para este complejo (35%). Los ligandos (*R*)-Diop-Au₂Cl₂ y (*R*)-Monophos-AuCl también ofrecen un ligero incremento en los valores de *ed*, aunque siguen siendo modestos. El resto de los complejos quirales a base de Au(I) no muestran un efecto de inducción notable, lo que puede constatar al observar los valores de *ed*, comparables con los alcanzados en versión aquiral.

En cuanto a la conversión, se observa un ligero incremento de estos valores respecto a los obtenidos en versión aquiral para los complejos de Au(I), con excepción del (*S*)-Binap-Au₂Cl₂ y el (*R*)-Tol-Binap-Au₂Cl₂, los cuales no superan el 10 %. Estos resultados se deben a que la estructura de los complejos de Au(I) adopta preferiblemente una forma linear, ubicando al ligando con la fosfina quiral distante del centro reactivo¹⁷³.

Nótese además que en todos los casos existe una disminución de la selectividad sobre los productos de tipo ciclopropano (**IV-1+IV-2**) para los catalizadores de Au(I). Este resultado puede provenir por el impedimento estérico inducido por los ligandos. Este fenómeno favorece la formación de un carbeno secundario que conlleva a la formación del dieno como producto mayoritario.

Por su parte, el complejo de Pt ofrece una conversión y un *ed* comparables con los obtenidos con PtCl₂. De igual forma se observa un leve incremento en la selectividad sobre los derivados **IV**. Estos resultados indican que el ligando no ejerce una influencia notable sobre los resultados de la reacción y, por tanto, en este caso solo depende de la naturaleza tanto de la enina como del metal.

3.7. PERSPECTIVA DEL EMPLEO DE LÍQUIDOS IÓNICOS COMO MÉTODO DE RECICLAJE

Uno de los objetivos principales de trabajar con LI es estudiar la posibilidad de realizar reciclajes del LI y el catalizador. De esta manera, se economiza la cantidad de catalizador empleado y se trabaja en el marco de una química más ecológica, al emplear menos cantidad de disolventes orgánicos. En el presente trabajo se prueban 6 LI diferentes cuyas estructuras pueden observarse en la figura 71.

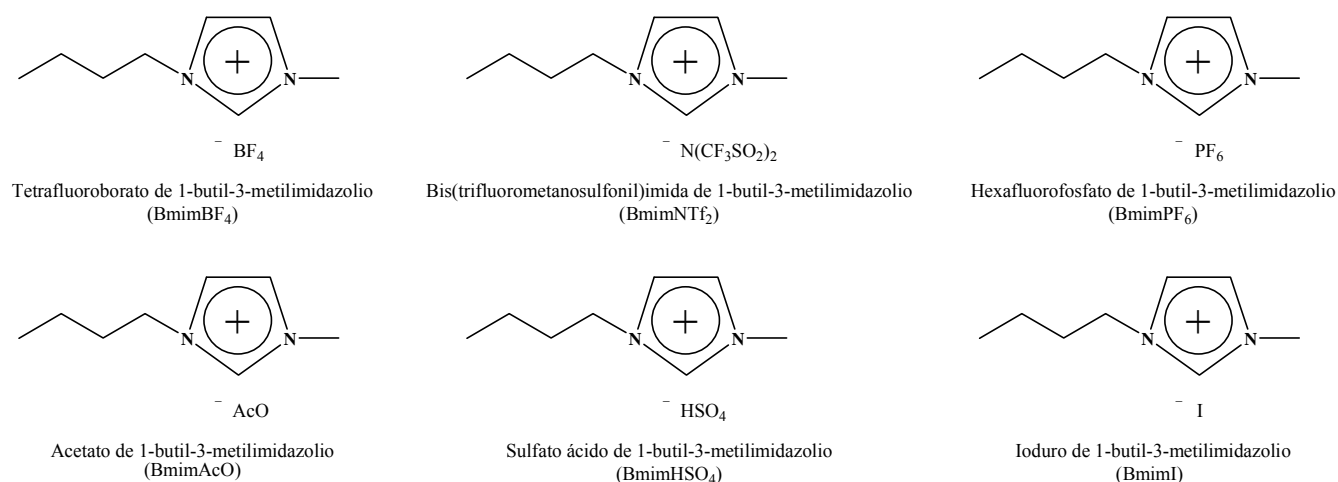


Figura 71. Estructuras de los líquidos iónicos empleados.

Primero se hacen los ensayos para determinar la influencia de diferentes parámetros en los porcentajes de conversión y la selectividad sobre los productos finales, como la cantidad de LI en la reacción, los tiempos de reacción y el reciclaje de LI+catalizador a realizar.

Las experiencias preliminares haciendo extracciones con dietiléter permiten conocer que la cinética de la reacción de cicloisomerización con el sustrato de partida es más lenta que en tolueno, por lo que se decide trabajar bajo las mismas condiciones empleadas en tolueno con la enina del AP, primeramente con PtCl₂, quien mostró los mejores resultados en dicho disolvente. Los resultados se muestran en la tabla 23.

Tabla 23. Resultados de los ensayos en LI con la 1,6-enina I y PtCl₂ (t=2h).

	BmimBF ₄ (Hidrófilo)	BmimPF ₆ (Hidrófobo)	BmimNTf ₂ (Hidrófobo)	BmimOAc (Hidrófilo)	BmimHSO ₄ (Hidrófilo)	BmimI (Hidrófilo)
Conversión (%)	98±1 ^a	7±2 ^b	6±1 ^b	9±2 ^b	35±2 ^c	8±1 ^b
TOF (min⁻¹)	0,33±0,02 ^a	0,02±0,001 ^b	0,01±0,001 ^b	0,03±0,001 ^b	0,12±0,02 ^c	0,02±0,001 ^b
Nº réplicas	7	3	3	3	3	3

^{a,b,c}-diferencias significativas entre símbolos diferentes para un $\alpha=0,05$. Símbolos iguales no difieren entre sí.

Para el sustrato en estudio, los LI hidrófilos son los que brindan los mejores resultados, siendo el BmimBF₄ el sistema más eficaz, con un por ciento de conversión más elevado, aunque el tiempo de la reacción es más lento que en tolueno. Sin embargo, algunos de los LI hidrófilos empleados ofrecen resultados similares a los obtenidos con LI hidrófobos. Teniendo en cuenta estos resultados,

se decide continuar el estudio de la reacción de cicloisomerización con los restantes catalizadores en BmimBF₄ (tabla 24).

Tabla 24. Resultados de los ensayos de los restantes catalizadores en BmimBF₄ (t=2h).

	Rh₂Cl₂(CO)₄ (+CO)	Rh₂Cl₂(CO)₄ (-CO)	AuCl₃	AuCl(PPh₃)/AgPF₆
Conversión (%)	92±3 ^a	6±2 ^b	18±1 ^c	7±1 ^b
TOF (min⁻¹)	0,32±0,02 ^a	0,02±0,001 ^b	0,10±0,01 ^c	0,02±0,001 ^b
N° réplicas	4	3	3	3

^{a,b,c}-diferencias significativas entre símbolos diferentes para un $\alpha=0,05$. Símbolos iguales no difieren entre sí.

En estos casos, se observa que el catalizador de Rh en presencia de un flujo de CO ofrece resultados comparables con los obtenidos en catálisis homogénea. Se conoce por las experiencias previas con tolueno que un flujo de CO en el medio favorece la estabilidad de la especie activa del catalizador de Rh, lo que se confirma en las experiencias con LI. Además, también se conoce desde los ensayos con tolueno que los catalizadores de Au son poco activos, situación que se repite en LI, aunque el AuCl₃ ofrece un por ciento de conversión un tanto mayor (18 %). Con respecto a los ensayos con el catalizador de Au(I) y una sal de Ag, se observa la formación de un sólido aceitoso carmelitoso, cuya coloración puede deberse a la presencia de la sal de Ag, conocida por oscurecerse en presencia de luz, pero es indispensable añadirla para que active el catalizador. Por todo lo anterior se decide continuar los estudios con el LI elegido anteriormente y los catalizadores de Pt y Rh+CO para una mejor comprensión de la influencia de los diferentes parámetros en el comportamiento de la reacción.

Se evalúa la influencia de la dilución en LI sobre los por cientos de conversión. En efecto, 1 mL de LI corresponde aproximadamente a 15 mL de tolueno, que es el disolvente orgánico empleado en el marco de una química convencional. Esta diferencia de volumen se explica principalmente por el costo de los LI: 2 €/g (contra 0,3 €/mL para el tolueno). Luego, lo más conveniente es utilizar la menor cantidad posible de LI. No obstante a eso, se realizan ensayos con diferentes cantidades de LI, a 80 °C y 2h de reacción, para determinar la influencia del LI sobre la reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 25.

Es evidente que la cantidad de LI tiene una influencia en los por cientos de conversión. A medida que aumenta la cantidad de LI, la reacción demora más. Esto se debe al efecto de dilución de los reactivos en el “disolvente”: la probabilidad de que se encuentren la enina y el catalizador

disminuye. Por otra parte, la viscosidad del medio limita la movilidad de las moléculas en él, y por consecuencia, la transferencia de masas. Por tanto, a partir de este momento se mantiene el empleo de 1 mL de LI para los ensayos posteriores.

Tabla 25. Resultados de los ensayos con diferentes cantidades de BmimBF₄ y PtCl₂ como catalizador (t=2h, T=80 °C).

Cantidad de LI (mL)	Conversión (%)
1	98±1 ^a
2	90±2 ^b
4	28±2 ^c

^{a,b,c}-diferencias significativas entre símbolos diferentes para un $\alpha=0,05$. Símbolos iguales no difieren entre sí.

En términos de selectividad, se observa la aparición de nuevos productos minoritarios de reacción que no se observan en tolueno. Además, el sistema no es muy estable y los valores de selectividad no son totalmente reproducibles. Este fenómeno se podría explicar por las diferencias en la viscosidad, que provocan problemas de agitación.

Estos ensayos se realizan con 1 mL de BmimBF₄ / PtCl₂ o Rh₂Cl₂(CO)₄+CO, a 80 °C. Antes de la primera reacción y entre cada reciclaje realizado se seca el LI al vacío. Como la enina de partida y los productos de reacción son aceites inmiscibles con el LI y las cantidades de enina empleadas son tan bajas (200 mg, que equivalen a 0,2 mL aproximadamente), se prueban distintas cantidades de dos disolventes orgánicos diferentes (ciclohexano y dietiléter) para extraer el máximo de productos del LI. Los resultados se muestran en la tabla 26.

El reciclaje 0 corresponde a la primera reacción. En general, se observa la formación de los mismos productos de tipo ciclopropano (**IV**) y dieno (**V**) obtenidos anteriormente con tolueno, además de otros subproductos minoritarios. Lo más significativo en la obtención de estos compuestos con el empleo del catalizador de Pt es que la selectividad se ve modificada completamente en la primera reacción (reciclaje 0) con respecto a los reciclajes siguientes. En la misma se obtiene el dieno como producto mayoritario, no siendo así para los ensayos posteriores. Es evidente que la actividad del catalizador se ve fuertemente afectada por la presencia de LI. Sin embargo, para este fenómeno no se tiene todavía una explicación.

Es de destacar la pérdida de actividad de los catalizadores con el transcurso de reciclajes sucesivos, que se traduce en una disminución en los por cientos de conversión. Pudiera pensarse que una parte del catalizador es extraído con el disolvente orgánico, quedando menos cantidad en el medio de

reacción para los reciclajes siguientes. Para comprobar si esta hipótesis es real, habría que cuantificar el Pt y el Rh presentes en ambas fases (orgánica y LI).

Tabla 26. Influencia de los reciclajes en la actividad del catalizador.

Disolvente de extracción	Reciclaje	t (min)	Conversión (%)	(IV-1+IV-2):V
PtCl₂				
Ciclohexano (12 mL)	0	120	98±1 ^a	29:49
	1	120	70±3 ^b	61:16
Ciclohexano (6 mL)	0	120	98±1 ^a	31:48
	1	120	69±2 ^b	54:24
	2	120	28±2 ^c	68:12
Ciclohexano (3 mL)	0	120	99±1 ^a	30:47
	1	120	72±1 ^b	58:21
	2	120	30±1 ^c	63:15
Ciclohexano (3 mL)	0	120	99±1 ^a	30:47
	1	240	91±2 ^d	59:19
	2	240	34±1 ^c	70:10
Dietiléter (6 mL)	0	120	98±1 ^a	12:55
	1	120	39±1 ^e	52:15
Rh₂Cl₂(CO)₄+CO				
Ciclohexano (3 mL)	0	120	92±3 ^d	49:4
	1	120	11±1 ^f	53:0

^{a,b,c,d,e,f}-diferencias significativas entre símbolos diferentes para un $\alpha=0,05$. Símbolos iguales no difieren entre sí.

Al realizar 3 extracciones con ciclohexano, se prueban cantidades de 12, 6 y 3 mL cada vez. Al hacer el primer reciclaje transcurridos 120 minutos de reacción, la conversión se mantiene alrededor del 70 %, por lo que se determina emplear la menor cantidad de disolvente para hacer las extracciones, con la obtención de un resultado reproducible. El segundo reciclaje ofrece una disminución de la actividad del catalizador, con una conversión cercana al 30 %, por lo que se decide dejar la reacción en este caso durante 240 minutos, dando lugar a un 91 % de conversión para el primer reciclaje. Sin embargo, al aplicar estas nuevas condiciones en un segundo reciclaje, la conversión disminuye en más de un 50 %. Estos resultados conllevan nuevamente a pensar en que la pérdida de actividad puede deberse a una extracción del catalizador con el disolvente.

Se descarta el empleo de dietiléter como disolvente para las extracciones, pues aunque los primeros resultados son similares a los obtenidos con ciclohexano, al realizar el primer reciclaje a 120 minutos, la conversión es mucho más baja (39 %) con respecto a los ensayos con el primer

disolvente empleado. Evidentemente, el dietiléter extrae más cantidad de catalizador del medio en la primera reacción y al realizar el reciclaje hay mucha menos cantidad de catalizador disponible.

En el caso del catalizador de Rh+CO, el comportamiento de la primera reacción es comparable con los resultados obtenidos en tolueno. Sin embargo, al realizar el primer reciclaje la conversión sufre una disminución extremadamente grande (cercana al 80 %). Muy por el contrario de la reacción llevada a cabo con PtCl₂ en LI, en el caso del catalizador de Rh no se observan diferencias de selectividades.

Se realizan los espectros de RMN de los LI luego de los reciclajes y no se encuentran evidencias de productos de la reacción, lo que quiere decir que las extracciones con los disolventes empleados son efectivas.

También se hace un ensayo en el que se añaden solamente la enina y los diferentes LI para comprobar que no existe interacción entre ambos que pueda dar lugar a subproductos o afectar los resultados y, por tanto, demostrar que puede emplearse el LI como “disolvente”.

Conclusions

CONCLUSIONES

- A partir de los estudios de actividad y selectividad de los catalizadores, el platino resulta ser el más eficaz, mostrando los mejores resultados para la enina del alcohol perfílico (**I**), con tiempos de reacción muy bajos y el ciclopropano como producto mayoritario. Sin embargo, con las eninas derivadas del isopulegol (**II**) y del nerol (**III**) se favorece la formación de los derivados de tipo dieno. El rodio muestra ser algo menos reactivo que el platino y la selectividad de ambos sobre los productos mayoritarios es similar. Por su parte, los catalizadores a base de oro son menos eficaces (en general tiempos de reacción largos y conversión baja), aunque son más selectivos. Solo con la enina **III** el catalizador de oro (I) incrementa la conversión, alcanzando valores comparables con el platino y el rodio. Estos resultados muestran que la actividad y la selectividad no solo vienen dadas por el centro metálico en el catalizador, sino que también la estructura de la enina desempeña un papel importante.
- Los estudios de la influencia del CO en la reacción de cicloisomerización demuestran que, para el complejo de rodio, es indispensable la presencia del gas en el medio para estabilizar al catalizador y evitar la pérdida de actividad. En sentido general, la cinética de la reacción varía para todos los catalizadores. Con el platino se produce un cambio en la selectividad sobre el producto mayoritario con la enina del nerol, lo que apunta a la búsqueda de reacciones más estereoespecíficas con eninas acíclicas. El oro (III) muestra una mejor actividad que en ausencia de CO. Sin embargo, esta mejoría sigue siendo insuficiente. Por su parte, el catalizador a base de oro (I) muestra una tendencia a formar clusters que lo inactivan.
- El empleo de la catálisis asimétrica no ofrece resultados prometedores con los ligandos quirales de oro (I) y Pt probados. Aunque con algunos de ellos se obtienen ligeros incrementos en los valores de exceso diastereoisomérico de los derivados ciclopropánicos **IV** de la enina del alcohol perfílico, estos continúan siendo modestos. Puede decirse entonces que, en estos casos, la inducción asimétrica viene dada solamente por el sustrato.
- La sustitución del tolueno por un líquido iónico permite realizar la reacción de cicloisomerización. La actividad del catalizador se ve fuertemente afectada por la presencia del líquido iónico y en el caso del Pt la selectividad es modificada completamente antes de los reciclajes. La cinética de la reacción es más lenta, lo cual no sería una desventaja si se lograra un mayor número de ciclos de reutilización del catalizador. Existe una pérdida en la actividad

de los catalizadores con el transcurso de reciclajes sucesivos por disolución de los mismos en los disolventes empleados para las extracciones. Los resultados obtenidos hasta el momento no permiten tomar una decisión definitiva sobre el uso ventajoso de los líquidos iónicos estudiados en comparación con los procesos convencionales con disolventes orgánicos.

Recomendaciones

RECOMENDACIONES

- Lograr un proceso eficiente de separación de los diastereoisómeros **IV-1** y **IV-2**, derivados de la enina del alcohol perílico, que permita determinar la caracterización de cada uno en la mezcla obtenida.
- Profundizar en los estudios con otros líquidos iónicos, disolventes y catalizadores que permitan mayor número de reciclajes dentro del enfoque de procesos de química verde y economía atómica.
- Evaluar la posible actividad biológica anticancerígena de cada uno de los productos sintetizados, incluidas las eninas.

Referencias Bibliográficas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Trost, B.M. "On Inventing Reactions for Atom Economy" *Acc. Chem. Res.*, 35, 695-705, **2002**.
- ² Anastas, P.T.; Kirchoff, M.M. "Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry" *Acc. Chem. Res.*, 35(9), 686-694, **2002**.
- ³ Anastas, P.T.; Zimmerman, J.B. "Design through the 12 principles of green engineering" *Environ. Sci. Technol.*, 37(5), 94A-101A, **2003**.
- ⁴ Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J.M.; Farren, T.R.; Anastas, P.T. "Green Chemistry: Science and Politics of Change" *Science*, 297(5582), 807-810, **2002**.
- ⁵ Haag, J.D.; Lindstrom, M.J.; Gould, M.N. "Limonene-induced regression of mammary carcinomas" *Cancer Res.*, 52, 4021-4026, **1992**.
- ⁶ Mills, J.J.; Chari, R.S.; Boyer, I.J.; Gould, M.N.; Jirtle, R.L. "Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol" *Cancer Res.*, 52, 979-983, **1995**.
- ⁷ Stark, M.J.; Burke, Y.D.; McKinzie, J.H.; Ayoubi, A.S.; Crowell, P.L. "Chemotherapy of pancreatic cancer with the monoterpene perillyl alcohol" *Cancer Lett.*, 96, 15-21, **1995**.
- ⁸ Reddy, B.S.; Wang, C.X.; Samaha, H.; Lubet, R.; Steele, V.E.; Kelloff, G.J.; Rao, C.V. "Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary perillyl alcohol" *Cancer Res.*, 57, 420-425, **1997**.
- ⁹ Stayrook, K.R.; McKinzie, J.H.; Burke, Y.D.; Burke, Y.A.; Crowell, P.L. "Induction of the apoptosis-promoting protein Bak by perillyl alcohol in pancreatic ductal adenocarcinoma relative to untransformed ductal epithelial cells" *Carcinogenesis*, 18, 1655-1658, **1997**.
- ¹⁰ Barthelman, M.; Chen, W.; Gensler, H.L.; Huang, C.; Dong, Z.; Bowden, G.T.; "Inhibitory effects of perillyl alcohol on UVB-induced murine skin cancer and AP-1 transactivation" *Cancer Res.*, 58, 711-716, **1998**.
- ¹¹ McGarvey, D.J.; Croteau, R. "Terpenoid Metabolism" *Plant. Cell.*, 7, 1015-1026, **1995**.
- ¹² Crowell, P.L.; Elegbede, J.A.; Elson, C.E.; Lin, S.; Bailey, H.H.; Vedejs, E.; Gould, M.N. "Human metabolism of the antitumor agent *d*-limonene" *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 35, 31-37, **1994**.
- ¹³ Crowell, P.L.; Ren, Z.; Lin, S.; Vedejs, E.; Gould, M.N. "Structure-activity relationship among monoterpene inhibitors of protein isoprenylation and cell proliferation" *Biochem. Pharmacol.*, 47, 1405-1415, **1994**.
- ¹⁴ Crowell, P.L.; Chang, R.R.; Ren, Z.B.; Elson, C.E.; Gould, M.N. "Selective inhibition of isoprenylation of 21-26-kDa proteins by the anticarcinogen *d*-limonene and its metabolites" *J. Biol. Chem.*, 266, 17679-17685, **1991**.
- ¹⁵ Schulz, S.; Buhling, F.; Ansorge, S. "Prenylated proteins and lymphocyte proliferation: inhibition by *d*-limonene related monoterpenes" *Eur. J. Immunol.*, 24, 301-307, **1994**.
- ¹⁶ Stayrook, K.R.; McKinzie, J.H.; Barbhaiya, L.H.; Crowell, P.L. "Effects of the antitumor agent perillyl alcohol on H-Ras vs. K-Ras farnesylation and signal transduction in pancreatic cells" *Anticancer Res.*, 18, 823-828, **1998**.
- ¹⁷ Crowell, P.L.; Kennan, W.S.; Haag, J.D.; Ahmad, S.; Vedejs, E.; Gould, M.N. "Chemoprevention of mammary carcinogenesis by hydroxylated derivatives of *d*-limonene" *Carcinogenesis*, 13, 1261-1264, **1992**.
- ¹⁸ Gould, M.N. "Prevention and therapy of mammary cancer by monoterpenes" *J. Cell. Biochem.*, (Suppl. 22), 139-144, **1995**.
- ¹⁹ Crowell, P.L.; Gould, M.N. "Chemoprevention and therapy of cancer by *d*-limonene" *Crit. Rev. Oncogen.*, 5, 1-22, **1994**.

- ²⁰ Haag, J.D.; Gould, M.N. "Mammary carcinoma regression induced by perillyl alcohol, a hydroxylated analog of limonene" *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 34, 477-483, **1994**.
- ²¹ Teruszkin Balassiano, I.; Alves de Paulo, S.; Henriques Silva, N.; Curié Cabral, M.; Gibaldi, D.; Bozza, M.; Orlando da Fonseca, C.; Da Costa Carvalho, M.G. "Effects of perillyl alcohol in glial C6 cell line *in vitro* and anti-metastatic activity in chorioallantoic membrana model" *Int. J. Molec. Med.*, 10, 785-788, **2002**.
- ²² Schulz, S.; Reinhold, D.; Schmidt, H.; Ansorge, S.; Holt, V.; "Perillic acid inhibits Ras/MAP kinase-driven IL-2 production in human T lymphocytes" *Biochem. Biophys. Commun.*, 241, 720-725, **1997**.
- ²³ He, L.; Hadisusilo, S.; Qureshi, A.A.; Elson, C.E. "Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas *in vitro* and *in vivo*", *J. Nutr.*, 127, 668-674, **1997**.
- ²⁴ McNamee, D. "Limonene trial in cancer", *Lancet.*, 342, 801, **1993**.
- ²⁵ Ripple, G.H.; Gould, M.; Stewart, J.; Tutsch, K.; Arzoomanian, R.; Alberti, D.; Feierabend, C.; Pomplun, M.; Wilding, G.; Bailey, H. "Phase I trial of perillyl alcohol administered daily", *Clin. Cancer Res.*, 4, 1159-1164, **1998**.
- ²⁶ Hudes, G.R.; Szarka, C.E.; Adams, A.; Ranganathan, S.; McCauley, R.A.; Weiner, L.M.; Langer, C.J.; Litwin, S.; Yeslow, G.; Halber, T.; Qian, M.; Gallo, J.M. "Phase I pharmacokinetic trial of perillyl alcohol (NSC 641066) in patients with refractory solid malignancies" *Clin. Cancer Res.*, 6, 3071-3080, **2000**.
- ²⁷ Liu, G.; Oettel, K.; Bailey, H.; Van Ummersen, L.; Tutsch, K.; Staab, M.J.; Horvath, D.; Alberti, D.; Arzoomanian, R.; Rezazadeh, H.; McGovern, J.; Robinson, E.; DeMets, D.; Wilding, G. "Phase II trial of perillyl alcohol (NSC 641066) administered daily in patients with metastatic androgen independent prostate cancer" *Investigational New Drugs*, 21, 367-372, **2003**.
- ²⁸ Belanger J.T. "Perillyl alcohol: applications in oncology" *Altern. Med. Rev.*, 3, 448-457, **1998**.
- ²⁹ Poon, G.K.; Vigushin, D.; Griggs, L.J.; Rowlands, M.G.; Coombes, R.C.; Jarman, M. "Identification and characterization of limonene metabolites in patients with advance cancer by liquid chromatography/mass spectrometry" *Drug Metab. Dispos.*, 24, 565-571, **1996**.
- ³⁰ Azzoli, C.G.; Miller, V.A.; Ng, K.K.; Krug, L.M.; Spriggs, D.R.; Tong, W.P.; Riedel, E.R.; Kris, M.G. "A phase I trial of perillyl alcohol in patients with advanced solid tumors" *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 51, 493-498, **2003**.
- ³¹ Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P. "Cycloisomerization of 1,n-Enynes: Challenging Metal-Catalyzed Rearrangements and Mechanistic Insights" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 4268-4315, **2008**.
- ³² Trost, B.M.; Lautens, M. "Cyclization via Isomerization: A Palladium(2+)-Catalyzed Carbocyclization of 1,6-Enynes to 1,3- and 1,4-Dienes" *J. Am. Chem. Soc.*, 107(6), 1781-1783, **1985**.
- ³³ Moreau, X.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Goddard, J-P.; Malacria, M.; Thorimbert, S. "Use of ionic liquids in the platinum- and gold-catalyzed cycloisomerization of enyne systems" *J. Organometallic Chem.*, 694, 561-565, 2009.
- ³⁴ McNaught, A.D.; Wilkinson, A. "Compendium of Chemical Terminology, The Gold Book" Second Edition, Blackwell Science, [ISBN 0865426848], **1997**.
- ³⁵ Wallach, O. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 239, 1-54, **1887**.
- ³⁶ Breitmaier, E. "Sesquiterpenes" *In* E. Breitmaier, ed, *Terpenes*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 22-51, **2007**.
- ³⁷ Guenther, E. "The essential oils" D. Van Nostrad Co.: New York, Vol 1, **1948**.
- ³⁸ Olgun, A.; Akman, S.; Tezcan S.; Kutluay, T. "The effect of isoprenoid side chain length of ubiquinone on life span" *Medical Hypotheses*, 60(3), 325-327, **2003**.

- ³⁹ Olagnier, D.; Costes, P.; Berry, A.; Linas, M-D.; Urrutigoity, M.; Dechy-Cabaret, O.; Benoit-Vical, F. "Modifications of the chemical structure of terpenes in antiplasmodial and antifungal drug research" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(22), 6075-6078, **2007**.
- ⁴⁰ Echeverrigaray, S.; Michelim, L.; Longaray-Delamare, A.P.; Paim-Andrade, C.; Pinto da Costa, S.O.; Zacaria, J. "The Effect of Monoterpenes on Swarming Differentiation and Haemolysin Activity in *Proteus mirabilis*" *Molecules*, 13, 3107-3116, **2008**.
- ⁴¹ Bonikowski, R.; Sikora, M.; Kula, J.; Kunicka, A. "Thienyl analogues of acyclic monoterpene alcohols and their biological activity" *J. Sci. Food Agric.*, 89(12), 2088-2095, **2009**.
- ⁴² Le Notre, J.; Martínez, A.A.; Dixneuf, P.H.; Bruneau, C. "Synthesis of new terpene derivatives via ruthenium catalysis: rearrangement of silylated enynes derived from terpenoids" *Tetrahedron*, 59(47), 9425-9432, **2003**.
- ⁴³ Janardhanam, S.; Shanmugam, P.; Rajagopalan, K. "Stereocontrolled synthesis of angularly fused tricyclic systems by tin-mediated radical cyclization" *J. Org. Chem.*, 58(27), 7782-7788, **1993**.
- ⁴⁴ Smith, M.B.; March, J. "Aliphatic Nucleophilic Substitution" in *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5th Ed. By John Wiley & Sons, Inc., Chapter 10, 389-676, **2001**.
- ⁴⁵ Hong, P.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. "A novel reaction of isocyanates with transition metal ethynyl complexes" *Tetrahedron Letters*, 11(19), 1633-1636, **1970**.
- ⁴⁶ Fairlamb, I.J.S. "Asymmetric Cycloisomerization of 1,6- and 1,7-enynes by transition metal catalysts" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 1048-1052, **2004**.
- ⁴⁷ Lloyd-Jones, G.C. "Mechanistic aspects of transition metal catalysed 1,6-diene and 1,6-enyne cycloisomerisation reactions" *Org. Biomol. Chem.*, 1(2), 215-236, **2003**.
- ⁴⁸ Aubert, C.; Buisine, B.; Malacria, M. "The Behavior of 1,n-Enynes in the Presence of Transition Metals" *Chem. Rev.*, 102, 813-834, **2002**.
- ⁴⁹ Añorbe, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. "Reorganization of Enynes Catalyzed by Platinum Salts" *Chem. Eur. J.* 10(20), 4938-4943, **2004**.
- ⁵⁰ Lee, S.I.; Chatani, N. "Catalytic skeletal reorganization of enynes through electrophilic activation of alkynes: double cleavage of C-C double and triple bonds" *Chem. Commun.*, 371-384, **2009**.
- ⁵¹ Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. "Gold Catalyzed Enyne Cycloisomerizations of Enynes: A Mechanistic Perspective" *Chem. Rev.*, 108, 3326-3350, **2008**.
- ⁵² Trost, B.M.; Toste, F.D. "Mechanistic Dichotomy in CpRu(CH₃CN)₃PF₆ Catalyzed Enyne Cycloisomerizations" *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 5025-5036, **2002**.
- ⁵³ Bruneau, C. "Electrophilic Activation and Cycloisomerization of Enynes: A New Route to Functional Cyclopropanes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44(16), 2328-2334, **2005**.
- ⁵⁴ Wessjohann, L.A.; Brandt, W.; Thiemann, T. "Biosynthesis and Metabolism of Cyclopropane Rings in Natural Compounds" *Chem. Rev.*, 103, 1625-1648, **2003**.
- ⁵⁵ De Meijere, A. "Introduction: Cyclopropanes and Related Rings" *Chem. Rev.*, 103(4), 931-932, **2003**.
- ⁵⁶ Nguyen, D.H.; Hebrard, F.; Duran, J.; Polo, A.; Urrutigoity, M.; Kalck, P. "An efficient catalytic system for cyclocarbonylation of terpenes into lactones" *Appl. Organometal. Chem.*, 19(1), 30-34, **2005**.
- ⁵⁷ Lenoble, G.; Urrutigoity M.; Kalck, P. "Dihydromyrcenol carbonylation catalyzed by palladium-tin precursors: selectivity of the reaction drawn by the experimental conditions and the co-reactants" *J. Organomet. Chem.*, vol 643-644, 12-18, **2002**.

- ⁵⁸ Costes, P.; Weckesser, J.; Dechy-Cabaret, O.; Urrutigoñy, M.; Kalck, P. "Rh- and Pt-catalyzed Cycloisomerization of Enynes Derived from Terpenes" *Appl. Organometal. Chem.*, 22, 211-214, **2008**.
- ⁵⁹ Diver, S.T.; Giessert, A.J. "Enyne Metathesis (Enyne Bond Reorganization)" *Chem. Rev.*, (Washington, DC, United States) 104(3), 1317-1382, **2004**.
- ⁶⁰ Echavarren, A.M.; Nevado, C. "Non-stabilized transition metal carbenes as intermediates in intramolecular reactions of alkynes with alkenes" *Chem. Soc. Rev.*, 33, 431-436, **2004**.
- ⁶¹ Oi, S.; Tsukamoto, I.; Miyano, S.; Inoue, Y. "Cationic Platinum-Complex-Catalyzed Skeletal Reorganization of Enynes" *Organometallics*, 20(17), 3704-3709, **2001**.
- ⁶² Méndez, M.; Mamane, V.; Fürstner, A. "Platinum-Catalyzed Skeletal Rearrangement Reactions: Generating Structural Diversity by a Uniform Mechanism" *Chemtracts: Org. Chem.*, 16(7), 397-425, **2003**.
- ⁶³ Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. "The Mechanistic Puzzle of Transition-Metal-Catalyzed Skeletal Rearrangements of Enynes" *Chem. Eur. J.*, 12(23), 5916-5923, **2006**.
- ⁶⁴ Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S.A. "Gold and Platinum Catalysis of Enyne Cycloisomerization" *Adv. Synth. Cat.*, 348 (16-17), 2271-2296, **2006**.
- ⁶⁵ Fürstner, A.; Davies, P.W. "Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold π Acids" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46(19), 3410-3449, **2007**.
- ⁶⁶ Martín, N.; Altable, M.; Filippone, S.; Martín-Domenech, A.; Güell, M.; Solá, M. "Thermal [2+2] Intramolecular Cycloadditions of Fuller-1,6-enynes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(9), 1439-1442, **2006**.
- ⁶⁷ Varela, J.A.; Saá, C. "Pericyclic Reactions Involving Catalytic Metal-Vinylidene Complexes" *Chem. A-Eur. J.*, 12(25), 6450-6456, **2006**.
- ⁶⁸ Kim, H.; Lee, C. "Cycloisomerization of Enynes via Rhodium Vinylidene-Mediated Catalysis" *J. Am. Chem. Soc.* 127, 10180-10181, **2005**.
- ⁶⁹ Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. "Novel Rearrangements of Enynes Catalyzed by PtCl_2 " *J. Am. Chem. Soc.*, 122(28), 6785-6786, **2000**.
- ⁷⁰ Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. "Platinum-Catalyzed Cycloisomerization Reactions of Enynes" *J. Am. Chem. Soc.*, 123(48), 11863-11869, **2001**.
- ⁷¹ Méndez, M.; Muñoz, M.P.; Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M.; "Cyclizations of Enynes Catalyzed by PtCl_2 or Other Transition Metal Chlorides: Divergent Reaction Pathways" *J. Am. Chem. Soc.*, 123(43), 10511-10520, **2001**.
- ⁷² Méndez, M.; Muñoz, M.P.; Echavarren, A.M.; "Platinum-Catalyzed Alkoxy- and Hydroxycyclization of Enynes" *J. Am. Chem. Soc.*, 122(46), 11549-11550, **2000**.
- ⁷³ Balraju, V.; Dev, R.V.; Reddy, D.S.; Iqbal, J. "Synthesis of cyclic peptides using a palladium-catalyzed enyne cycloisomerization" *Tetrahedron Lett.*, 47, 3569-3571, **2006**.
- ⁷⁴ Cao, P.; Wang, B.; Zhang, X. "Rh-Catalyzed Enyne Cycloisomerization" *J. Am. Chem. Soc.*, 122(27), 6490-6491, **2000**.
- ⁷⁵ Fukamizu, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. "Catalytic Cycloisomerization of 1,5-Enynes to 1,3-Cyclohexadienes via Ruthenium Vinylidene Intermediates" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48(14), 2534-2537, **2009**.
- ⁷⁶ Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. "Iridium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Enynes" *J. Org. Chem.*, 66(12), 4433-4436, **2001**.
- ⁷⁷ Chatani, N.; Inoue, H.; Kotsuma, T.; Murai, S. "Skeletal Reorganization of Enynes to 1-Vinylcycloalkenes Catalyzed by GaCl_3 " *J. Am. Chem. Soc.*, 124(35), 10294-10295, **2002**.

- ⁷⁸ Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. "Rhodium (I) catalysed regiospecific cyclisation of 1,6-enynes to methylenecyclohex-2-enes" *Tetrahedron*, 44(15), 4967-4972, **1988**.
- ⁷⁹ Ashfeld, B.L.; Miller, K.A.; Smith, A.J.; Tran, K.; Martin, S.F. "[Rh(CO)₂Cl]₂-Catalyzed Domino Reactions Involving Allylic Substitution and Subsequent Carbocyclization Reactions" *Org. Lett.*, 7(8), 1661-1663, **2005**.
- ⁸⁰ Makino, T.; Itoh, K. "Rhodium Complex-Catalyzed Cycloisomerization of Allenenes: Exo and Endo Cyclization Depending on the Auxiliary Ligands" *J. Org. Chem.* 69, 395-405, **2004**.
- ⁸¹ Bennacer, B.; Fujiwara, M.; Ojima, I. "Novel [2+2+2+1] Cycloaddition of Ene-diyne Catalyzed by Rhodium Complexes" *Org. Lett.*, 6(20), 3589-3591, **2004**.
- ⁸² Trost, B.M.; Chang, V.K. "An Approach to Botrydianes: on the Steric Demands of a Metal Catalyzed Enyne Metathesis" *Synthesis*, 8, 824-832, **1993**.
- ⁸³ Martín-Matute, B.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. "Pt^{II}-Catalyzed Intramolecular Reaction of Furans with Alkynes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40(24), 4754-4757, **2001**.
- ⁸⁴ Aubert, C.; Fensterbank, L.; Gandon, V.; Malacria, M. "Complex Polycyclic Molecules from Acyclic Precursors via Transition Metal-Catalyzed Cascade Reactions" *Top. Organomet. Chem.*, 19, 259-294, **2006**.
- ⁸⁵ Trost, B.M.; Doherty, G.A. "An Asymmetric Synthesis of the Tricyclic Core and a Formal Total Synthesis of Roseophilin via an Enyne Metathesis" *J. Am. Chem. Soc.*, 122(16), 3801-3810, **2000**.
- ⁸⁶ Fernández-Rivas, C.; Méndez, M.; Echavarren, A.M. "Metal-Catalyzed Carbocyclization by Intramolecular Reaction of Allylsilanes and Allylstannanes with Alkynes" *J. Am. Chem. Soc.*, 122(6), 1221-1222, **2000**.
- ⁸⁷ Fernández-Rivas, C.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A.M. "Reaction of Allylsilanes and Allylstannanes with Alkynes Catalyzed by Electrophilic Late Transition Metal Chlorides" *J. Org. Chem.*, 67(15), 5197-5201, **2002**.
- ⁸⁸ Blum, J.; Beer-Krafts, H.; Badrieh, Y. "A Novel platinum tetrachloride-catalyzed cyclorearrangement of allyl propynyl ethers to 3-oxabicyclo[4.1.0]heptenes", *J. Org. Chem.*, 60(17), 5567-5569, **1995**.
- ⁸⁹ Fürstner, A. Abstracts of Papers, 231st ACS National Meeting, Atlanta, GA, United States, March 26-30, ORGN-213, **2006**.
- ⁹⁰ Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. "Platinum- and Gold-Catalyzed Cycloisomerization Reactions of Hydroxylated Enynes" *J. Am. Chem. Soc.*, 126(28), 8654-8655, **2004**.
- ⁹¹ Nevado, C.; Ferrer, C.; Echavarren, A.M. "New Annulations via Platinum-Catalyzed Enyne Cyclization and Cyclopropane Cleavage" *Org. Lett.*, 6(18), 3191-3194, **2004**.
- ⁹² Harrak, Y.; Blazykowski, C.; Bernard, M.; Cariou, K.; Mainetti, E.; Mouriès, V.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. "PtCl₂-Catalyzed Cycloisomerizations of 5-En-1-yn-3-ol Systems" *J. Am. Chem. Soc.*, 126(28), 8656-8657, **2004**.
- ⁹³ Nelsen D.L.; Gagné M.R. "Platinum(II) Enyne Cycloisomerization Catalysis: Intermediates and Resting States" *Organometallics*, 28(4), 950-952, **2009**.
- ⁹⁴ Feducia, J.A.; Gagné, M.R. "Reversibility Effects on the Stereoselectivity of Pt(II)-Mediated Cascade Poly-ene Cyclizations" *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 592-599, **2008**.
- ⁹⁵ Marion, F.; Coulomb, J.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. "Platinum Dichloride-Catalyzed Cycloisomerization of Ene-ynamides" *Org. Lett.*, 6(9), 1509-1511, **2004**.
- ⁹⁶ Fürstner, A.; Davies, P.W.; Gress, T. "Cyclobutenes by Platinum-Catalyzed Cycloisomerization Reactions of Enynes" *J. Am. Chem. Soc.*, 127(23), 8244-8245, **2005**.

- ⁹⁷ Shibata, T.; Kobayashi, Y.; Maekawa, S.; Toshida, N.; Takagi, K. "Iridium-catalyzed enantioselective cycloisomerization of nitrogen-bridged 1,6-enynes to 3-azabicyclo[4.1.0]heptenes" *Tetrahedron*, 61(38), 9018-9024, **2005**.
- ⁹⁸ Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. "Reaction of Enol Ethers with Alkynes Catalyzed by Transition Metals: 5-*exo*-dig versus 6-*endo*-dig Cyclizations via Cyclopropyl Platinum or Gold Carbene Complexes" *Chem. Eur. J.*, 9(11), 2627-2635, **2003**.
- ⁹⁹ Gorin, D.J.; Toste, D. "Relativistic effects in homogeneous gold catalysis" *Nature*, 446, 395-403, **2007**.
- ¹⁰⁰ Hashmi, A.S.K.; Hutchings, G.J. "Gold Catalysis" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(47), 7896-7936, **2006**.
- ¹⁰¹ Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. "Molecular diversity through gold catalysis with alkynes" *Chem. Commun.*, 333-346, **2007**.
- ¹⁰² Ma, S.; Yu, S.; Gu, Z. "Gold-Catalyzed Cyclization of Enynes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(2), 200-203, **2006**.
- ¹⁰³ Hashmi, A.S.K. "The Catalysis Gold Rush: New Claims" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44(43), 6990-6993, **2005**.
- ¹⁰⁴ Hoffmann-Röder, A.; Krause, N.; "The golden gate to catalysis" *Org. Biomol. Chem.*, 3, 387-391, **2005**.
- ¹⁰⁵ Hashmi, A.S.K. "Homogeneous Catalysis by Gold" *Gold Bull.*, 37(1-2), 51-65, **2004**.
- ¹⁰⁶ Hashmi, A.S.K. "Homogeneous Gold Catalysts and Alkynes: A Successful Liaison" *Gold Bull.*, 36(1), 3-9, **2003**.
- ¹⁰⁷ Dyker, G. "An Eldorado for Homogeneous Catalysis?" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39(23), 4237-4239, **2000**.
- ¹⁰⁸ Hashmi, A.S.K. "Gold-Catalyzed Organic Reactions" *Chem. Rev.*, 107(7), 3180-3211, **2007**.
- ¹⁰⁹ Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. "Phosphine Gold(I) Bis-(trifluoromethanesulfonyl)imidate Complexes as New Highly Efficient and Air-Stable Catalysts for the Cycloisomerization of Enynes" *Org. Lett.*, 7(19), 4133-4136, **2005**.
- ¹¹⁰ Freytag, M.; Ito, S.; Yoshifuji, M. "Coordination Behavior of Sterically Protected Phosphaalkenes on the AuCl Moiety Leading to Catalytic 1,6-Enyne Cycloisomerization" *Chem. Asian J.*, 1, 693-700, **2006**.
- ¹¹¹ Ferrer, C.; Raducan, M.; Nevado, C.; Claverie, C.K.; Echavarren A.M. "Missing cyclization pathways and new rearrangements unveiled in the gold(I) and platinum(II)-catalyzed cyclization of 1,6-enynes" *Tetrahedron*, 63, 6306-6316, **2007**.
- ¹¹² Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. "Diastereoselective Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of En-Ynamides" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(40), 6726-6730, **2006**.
- ¹¹³ Odabachian, Y.; Gagosz, F. "Cyclobutenes as Isolable Intermediates in the Gold(I)-Catalyzed Cycloisomerisation of 1,8-Enynes" *Adv. Synth. Catal.*, 351, 379-386, **2009**.
- ¹¹⁴ Fürstner, A.; Hannen, P. "Platinum- and Gold-Catalyzed Rearrangement Reactions of Propargyl Acetates: Total Syntheses of (-)- α -Cubebene, (-)-Cubebol, Sesquicarene and Related Terpenes" *Chem. Eur. J.*, 12(11), 3006-3019, **2006**.
- ¹¹⁵ Fürstner, A.; Hannen, P. "Carene terpenoids by gold-catalyzed cycloisomerization reactions" *Chem. Commun.*, 2546-2547, **2004**.
- ¹¹⁶ Marco-Contelles, J.; Arroyo, N.; Anjum, S.; Mainetti, E.; Marion, N.; Cariou, K.; Lemière, G.; Mouriès, V.; Fensterbank, L.; Malacria, M. "PtCl₂- and PtCl₄-Catalyzed Cycloisomerization of Polyunsaturated Precursors" *Eur. J. Org. Chem.*, 2006(20), 4618-4633, **2006**.

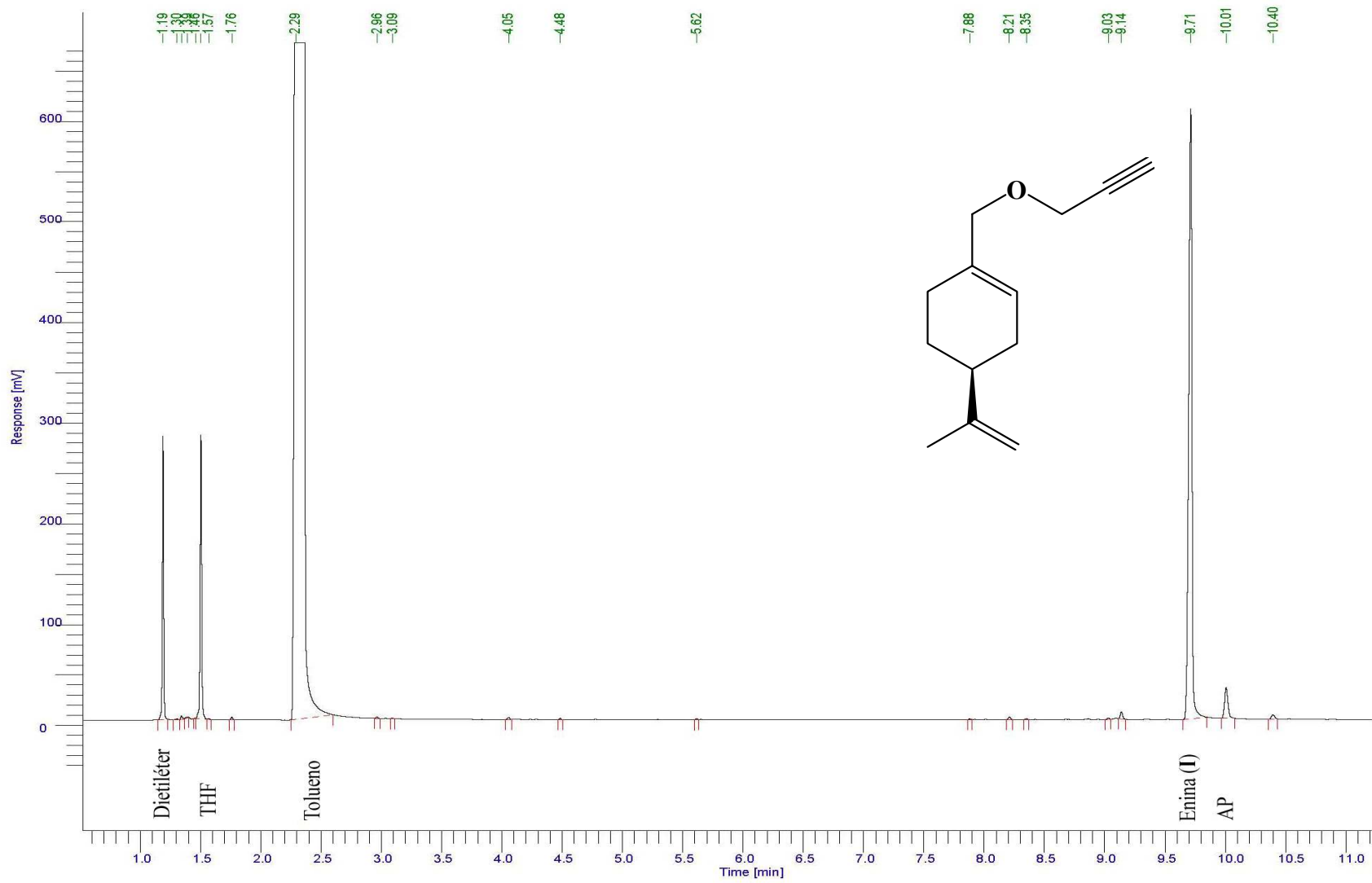
- ¹¹⁷ Mainetti, E.; Mouriès, V.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Marco-Contelles, J. "The Effect of a Hydroxy Protecting Group on the PtCl₂-Catalyzed Cyclization of Dienynes - A Novel, Efficient, and Selective Synthesis of Carbocycles" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41(12), 2132-2135, **2002**.
- ¹¹⁸ Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M.P.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. "Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclopropanation of Dienynes" *Chem. Eur. J.*, 12(6), 1694-1702, **2006**.
- ¹¹⁹ Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A.M. "Gold(I)-Catalyzed Cyclizations of 1,6-Enynes: Alkoxy cyclizations and exo/endo Skeletal Rearrangements" *Chem. Eur. J.*, 12(6), 1677-1693, **2006**.
- ¹²⁰ Genin, E.; Leseurre, L.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. "Gold-Catalyzed Hydroxy- and Alkoxy cyclization of Functionalized Enynes" *Synlett*, 11, 1780-1784, **2007**.
- ¹²¹ Chao, C.M.; Genin, E.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.P.; Michelet, V. "Towards Asymmetric Au-Catalyzed Hydroxy- and Alkoxy cyclization of 1,6-Enynes" *J. Organomet. Chem.*, 694, 538-545, **2009**.
- ¹²² Trost, B.M. "Palladium-catalyzed cycloisomerizations of enynes and related reactions" *Acc. Chem. Res.*, 23(2), 34-42, **1990**.
- ¹²³ Lloyd-Jones, G.C. "Mechanistic aspects of transition metal catalysed 1,6-diene and 1,6-enyne cycloisomerisation reactions" *Org. Biomol. Chem.*, 1, 215, **2003**.
- ¹²⁴ Muñoz, M.P.; Adrio, J.; Carretero, J.C.; Echavarren, A.M. "Ligand Effects in Gold- and Platinum-Catalyzed Cyclization of Enynes: Chiral Gold Complexes for Enantioselective Alkoxy cyclization" *Organometallics*, 24, 1293-1300, **2005**.
- ¹²⁵ Brissy, D.; Skander, M.; Retailleau, P.; Frison, G.; Marinetti, A. "Platinum(II) Complexes Featuring Chiral Diphosphines and N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis and Evaluation as Cycloisomerization Catalysts" *Organometallics* 28, 140-151, **2009**.
- ¹²⁶ Lei, A.; He, M.; Wu, S.; Zhang, X.; "Highly Enantioselective Rh-Catalyzed Intramolecular Alder-Ene Reactions for the Syntheses of Chiral Tetrahydrofurans" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41(18), 3457-3460, **2002**.
- ¹²⁷ Lei, A.; Waldkirch, J.P.; He, M.; Zhang, X. "Highly Enantioselective Cycloisomerization of Enynes Catalyzed by Rhodium for the Preparation of Functionalized Lactams" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41(23), 4526-4529, **2002**.
- ¹²⁸ Hashmi, A.S.K.; Haufe, P.; Nass, A.R. "On the Enantioselective Rhodium-Catalyzed Enyne Cyclization" *Adv. Synth. Catal.*, 345(11), 1237-1241, **2003**.
- ¹²⁹ Mikami, K.; Kataoka, S.; Aikawa, K. "Tropos or Atropos Nature of Rhodium Complexes Bearing a Tetrakis(phosphanyl)terphenyl Ligand: Highly Enantioselective Catalysis of Ene-Type Cyclization" *Org. Lett.*, 7(26), 5777-5780, **2005**.
- ¹³⁰ Lei, A.; He, M.; Zhang, X. "Highly Enantioselective Syntheses of Functionalized α -Methylene- γ -butyrolactones via Rh(I)-catalyzed Intramolecular Alder Ene Reaction: Application to Formal Synthesis of (+)-Pilocarpine" *J. Am. Chem. Soc.*, 124(28), 8198-8199, **2002**.
- ¹³¹ Nicolaou, K.C.; Li, A.; Ellery, S.P.; Edmonds, D.J. "Rhodium-Catalyzed Asymmetric Enyne Cycloisomerization of Terminal Alkynes and Formal Total Synthesis of (-)-Platensimycin" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 6293-6295, **2009**.
- ¹³² Charruault, L.; Michelet, V.; Taras, R.; Gladiali, S.; Genêt, J.-P. "Functionalized carbo- and heterocycles via Pt-catalyzed asymmetric alkoxy cyclization of 1,6-enynes" *Chem. Commun.*, 850-851, **2004**.

- ¹³³ Michelet, V.; Charruault, L.; Gladiali, S.; Genêt, J.-P. "Alkoxy- and hydroxycyclization of enynes catalyzed by Pd(II) and Pt(II) catalysts" *Pure Appl. Chem.*, 78(2), 397-407, **2006**.
- ¹³⁴ Brissy, D.; Skander, M.; Jullien, H.; Retailleau, P.; Marinetti, A. "Platinum(II) Catalysts for Highly Enantioselective 1,6-Enyne Cycloisomerizations. Synthetic, Structural, and Catalytic Studies" *Org. Lett.*, 11(10), 2137-2139, **2009**.
- ¹³⁵ Taduri, B.P.; Ran, Y.-F.; Huang, C.-W.; Liu, R.-S. "Platinum-Catalyzed Aromatization of Ene-diyne via a C-H Bond Insertion of Tethered Alkanes" *Org. Lett.*, 8(5), 883-886, **2006**.
- ¹³⁶ Lee, S.I.; Kim, S.M.; Kim, S.Y.; Chung, Y.K. "The Gold(I)-Catalyzed Cycloisomerization of 1,6-Enynes to 1,4-Dienes" *Synlett*, 14, 2256-2260, **2006**.
- ¹³⁷ Dyson, P.J.; Geldbach, T.J. "Applications of ionic liquids in synthesis and catalysis" *The Electrochemical Society Interface*, Spring, **2007**.
- ¹³⁸ Pârvulescu, V.I.; Hardacre, C. "Catalysis in Ionic Liquids" *Chem. Rev.*, 107(6), 2615-2665, **2007**.
- ¹³⁹ Chiappe, C.; Pieraccini, D.; "Ionic liquids: solvent properties and organic reactivity" *J. Phys. Org. Chem.*, 18(4), 275-297, **2005**.
- ¹⁴⁰ Boon, J.A.; Levinsky, J.A.; Pflug, J.L.; Wilkes, J.S. "Friedel-Crafts reactions in ambient-temperature molten salts" *J. Org. Chem.*, 51(4), 480-483, **1986**.
- ¹⁴¹ Cativiela, C.; García, J.I.; Mayoral, J.A.; Royo, A.J.; Salvatella, L.; Assfeld, X.; Ruiz-López, M.F.; "Experimental and theoretical study of the influence of the solvent on asymmetric Diels-Alder reactions" *J. Phys. Org. Chem.*, 5(5), 230-238, **1992**.
- ¹⁴² Blokzijl, W.; Blandamer, M.J.; Engberts, J.B.F.N. "Diels-Alder reactions in aqueous solutions. Enforced hydrophobic interactions between diene and dienophile" *J. Am. Chem. Soc.*, 113(11), 4241-4246, **1991**.
- ¹⁴³ Jaeger, D.A.; Tucker, C.E. "Diels-Alder reactions in ethylammonium nitrate, a low-melting fused salt" *Tet. Lett.* 30, 1785-1788, **1989**.
- ¹⁴⁴ Lee, C.W. "Diels-Alder reactions in chloroaluminate ionic liquids: acceleration and selectivity enhancement" *Tet. Lett.*, 40, 2461-2464, **1999**.
- ¹⁴⁵ Gordon, C.M. "New developments in catalysis using ionic liquids" *Applied Catalysis A: General*, 222(1-2), 101-117, **2001**.
- ¹⁴⁶ Welton, T. "Ionic liquids in catalysis" *Coord. Chem. Rev.*, 248(21-24), 2459-2477, **2004**.
- ¹⁴⁷ Liu, S.; Xiao, J. "Toward green catalytic synthesis-Transition metal-catalyzed reactions in non-conventional media" *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 270(1-2), 1-43, **2007**.
- ¹⁴⁸ Haumann, M.; Riisager, A. "Hydroformylation in room temperature ionic liquids (RTILs): Catalyst and process developments" *Chem. Rev.*, 108, 1474-1497, **2008**.
- ¹⁴⁹ Brunet, J.-J.; Cadena, M.; Chu, N.C.; Diallo, O.; Jacob, K.; Mothes, E. "The First Platinum-Catalyzed Hydroamination of Ethylene" *Organometallics*, 23(6), 1264-1268, **2004**.
- ¹⁵⁰ Doherty, S.; Goodrich, P.; Hardacre, C.; Luo, H.-K.; Newman, C.R.; Rath, R.K.; Nieuwenhuyzen, M. "Lewis acid platinum complexes of conformationally flexible NUPHOS diphosphines: Highly efficient catalysts for the carbonyl-ene reaction" *Organometallics*, 24(24), 5945-5955, **2005**.
- ¹⁵¹ Geldbach, T.J.; Zhao, D.; Castillo, N.C.; Laurenczy, G.; Weyershausen, B.; Dyson, P.J. "Biphasic Hydrosilylation in Ionic Liquids: A Process Set for Industrial Implementation" *J. Am. Chem. Soc.*, 128(30), 9773-9780, **2006**.
- ¹⁵² Weyershausen, B.; Hell, K.; Hesse, U. "Industrial application of ionic liquids as process aid" *Green Chem.*, 7, 283-287, **2005**.
- ¹⁵³ Li, Z.; Cheng, J.; Haught, M.; Tang, Y. "Direct methane conversion to methanol by ionic liquid-dissolved platinum catalysts" *Chem. Commun.* 4617-4619, **2006**.

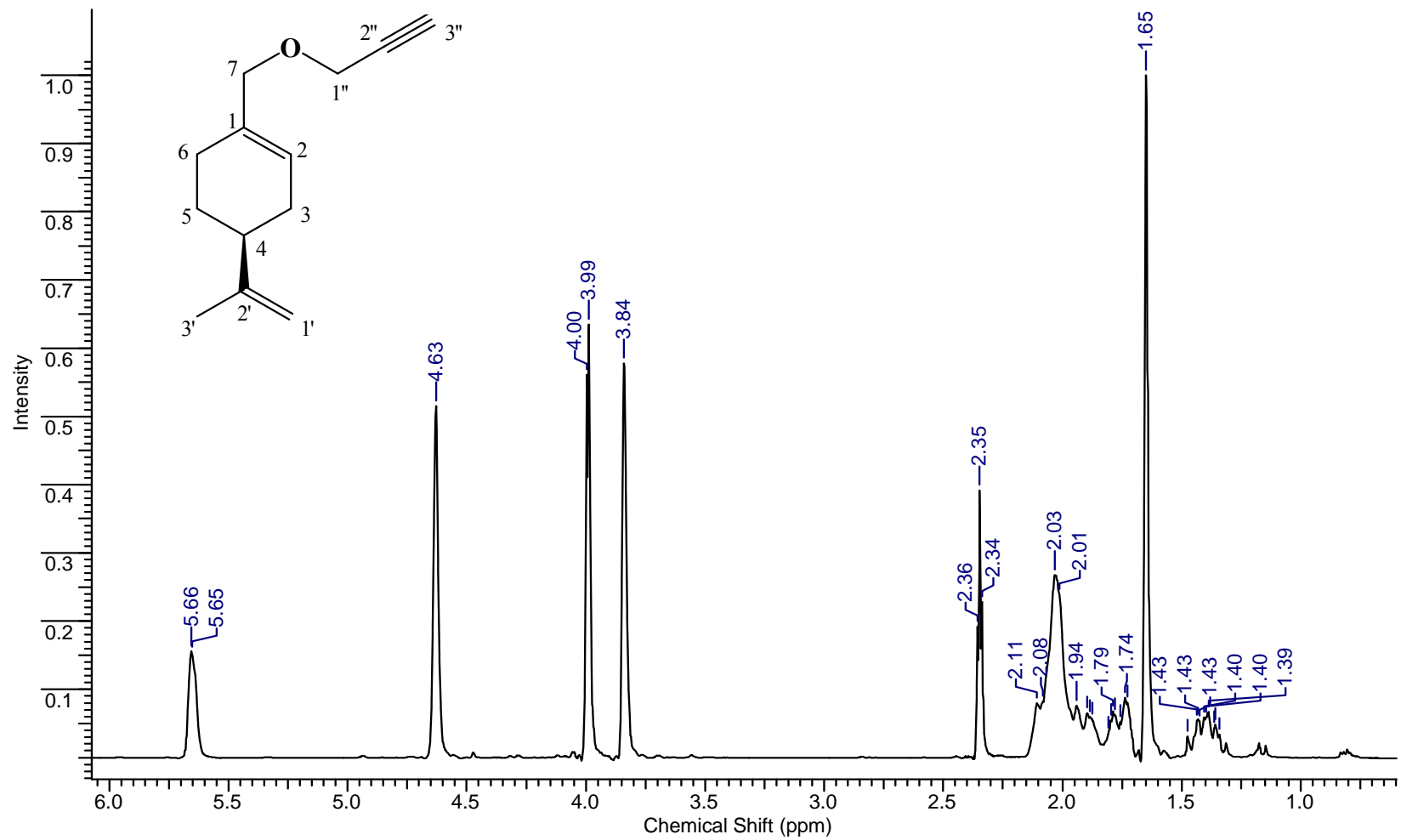
- ¹⁵⁴ Corma, A.; García, H.; Leyva, A. "Palladium catalyzed cycloisomerization of 2,2-diallylmalonates in imidazolium ionic liquids" *J. Organomet. Chem.*, 690 (15), 3529-3534, **2005**.
- ¹⁵⁵ Neatu, F.; Pârvulescu, V.I.; Michelet, V.; Gênêt, J-P.; Goguetc, A.; Hardacre, C. "Gold imidazolium -based ionic liquids, efficient catalysts for cycloisomerization of γ -acetylenic carboxylic acids", *New J. Chem.*, 33, 102-106, **2009**.
- ¹⁵⁶ Aksin, Ö.; Krause, N. "Gold-Catalyzed Synthesis of 2,5-Dihydrofurans in Ionic Liquids" *Adv. Synth. Catal.*, 350, 1106-1112, **2008**.
- ¹⁵⁷ Dyson, P.J. "Transition metal chemistry in ionic liquids" *Transit. Met. Chem.*, 27(4), 353-358, **2002**.
- ¹⁵⁸ Chen, Y.; Lee, C. "Rhodium-catalyzed arylyative and alkenylative cyclization of 1,5-enynes induced by geminal carbometalation of alkynes" *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 15598-15599, **2006**.
- ¹⁵⁹ Johansson, M.J.; Gorin, D.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. "Gold(I)-Catalyzed Stereoselective Olefin Cyclopropanation" *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 18002-18003, **2005**.
- ¹⁶⁰ Robé, E. "2,2'-biphospholes: des ligands stereodynamiques utilisables en catalyse asymétrique" Tesis de doctorado, Université Paul Sabatier, Toulouse, **2006**.
- ¹⁶¹ Nevado, C.; Charruault, L.; Michelet, V.; Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; Méndez, M.; Rager, M-N.; Gênêt, J-P.; Echavarren, A.M. "On the mechanism of carbohydroxypalladation of enynes. Additional insights on the cyclization of enynes with electrophilic metal complexes" *Eur. J. Org. Chem.*, 706-713, **2003**.
- ¹⁶² Kalck, P.; Urrutigoïty, M. "Asymmetric catalysis induced by the substrate itself" *Coord. Chem. Rev.*, 248, 2193-2200, **2004**.
- ¹⁶³ Ochida, A.; Ito, H.; Sawamura, M. "Using Triethynylphosphine Ligands Bearing Bulky End Caps to Create a Holey Catalytic Environment: Application to Gold(I)-Catalyzed Alkyne Cyclizations" *J. Am. Chem. Soc.*, 128(51), 16486-16487, **2006**.
- ¹⁶⁴ Liu, F.; Liu, Q.; He, M.; Zhang, X.; Lei, A. "Rh-catalyzed highly enantioselective formation of functionalized cyclopentanes and cyclopentanones" *Org. Biomol. Chem.*, 5, 3531-3534, **2007**.
- ¹⁶⁵ Trost, B.M.; Toste, F.D. "Ruthenium-Catalyzed Cycloisomerizations of 1,6- and 1,7-Enynes" *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 714-715, **2000**.
- ¹⁶⁶ Baumgarten, S.; Lesage, D.; Gimbert, Y.; Fensterbank, L.; Gandon, V.; Goddard, J.-P.; Malacria, M.; Tabet, J.-C. "The Role of Water in Platinum-Catalyzed Cycloisomerization of 1,6-Enynes: A Combined Experimental and Theoretical Gas Phase Study" *Chem. Cat. Chem.*, 1, 138-143, **2009**.
- ¹⁶⁷ Fürstner, A.; Morency, L. "On the Nature of the Reactive Intermediates in Gold-Catalyzed Cycloisomerization Reactions" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 5030-5033, **2008**.
- ¹⁶⁸ Hashmi, A.S K. "High Noon in Gold Catalysis: Carbene versus Carbocation Intermediate" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47(36), 6754-6756, **2008**.
- ¹⁶⁹ Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M.; "Cationic Gold(I) Complexes: Highly Alkynophilic Catalysts for the *exo*- and *endo*-Cyclization of Enynes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 2402-2406, **2004**.
- ¹⁷⁰ Cabello, N.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. "On the Mechanism of the Puzzling "Endocyclic" Skeletal Rearrangement of 1,6-Enynes" *Eur. J. Org. Chem.*, 4217-4223, **2007**.
- ¹⁷¹ Monn, J.A.; Valli, M.J.; Massey, S.M.; Hansen, M.M.; Kress, T.J.; Wepsiec, J.P.; Harkness, A.R.; Grutsch, J.L.; Wright, R.A.; Johnson, B.G.; Andis, S.L.; Kingston, A.; Tomlinson, R.; Lewis, R.; Griffey, K.R.; Tizzano, J.P.; Schoepp, D.D. "Synthesis, pharmacological characterization, and molecular modeling of heterobicyclic amino acids related to (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-

- dicarboxylic acid (LY354740) : Identification of two new potent, selective, and systemically active agonists for group II metabotropic glutamate receptors” J. Med. Chem., 42(6), 1027-1040, **1999**.
- ¹⁷² Pyykkö, P. “Theoretical Chemistry of Gold” Angew. Chem. Int. Ed., 43, 4412-4456, **2004**.
- ¹⁷³ LaLonde, R.L.; Sherry, B.D.; Kang, E.J.; Toste, F.D. “Gold(I)-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Hydroamination of Allenes” J. Am. Chem. Soc., 129, 2452-2453, **2007**.

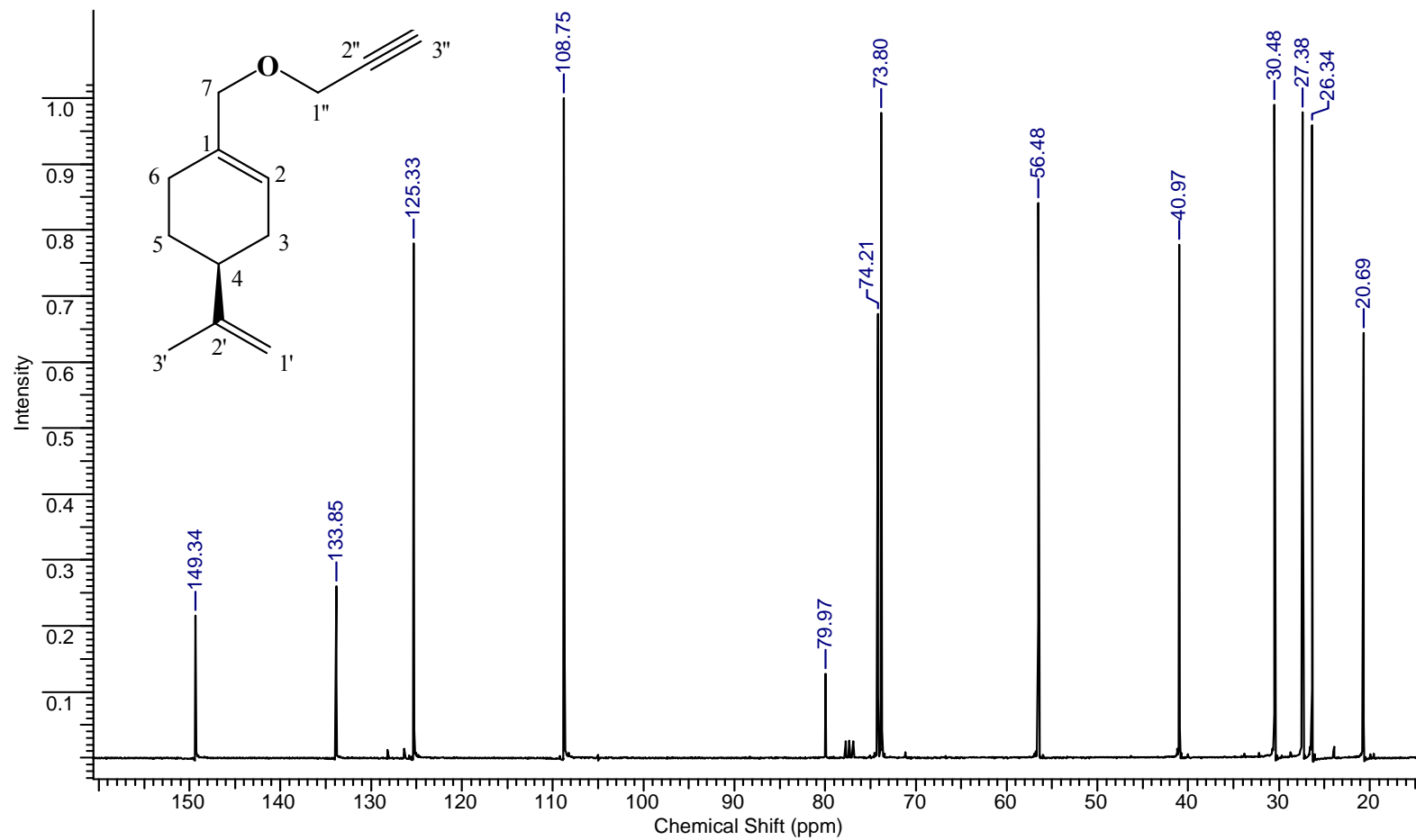
Anexos



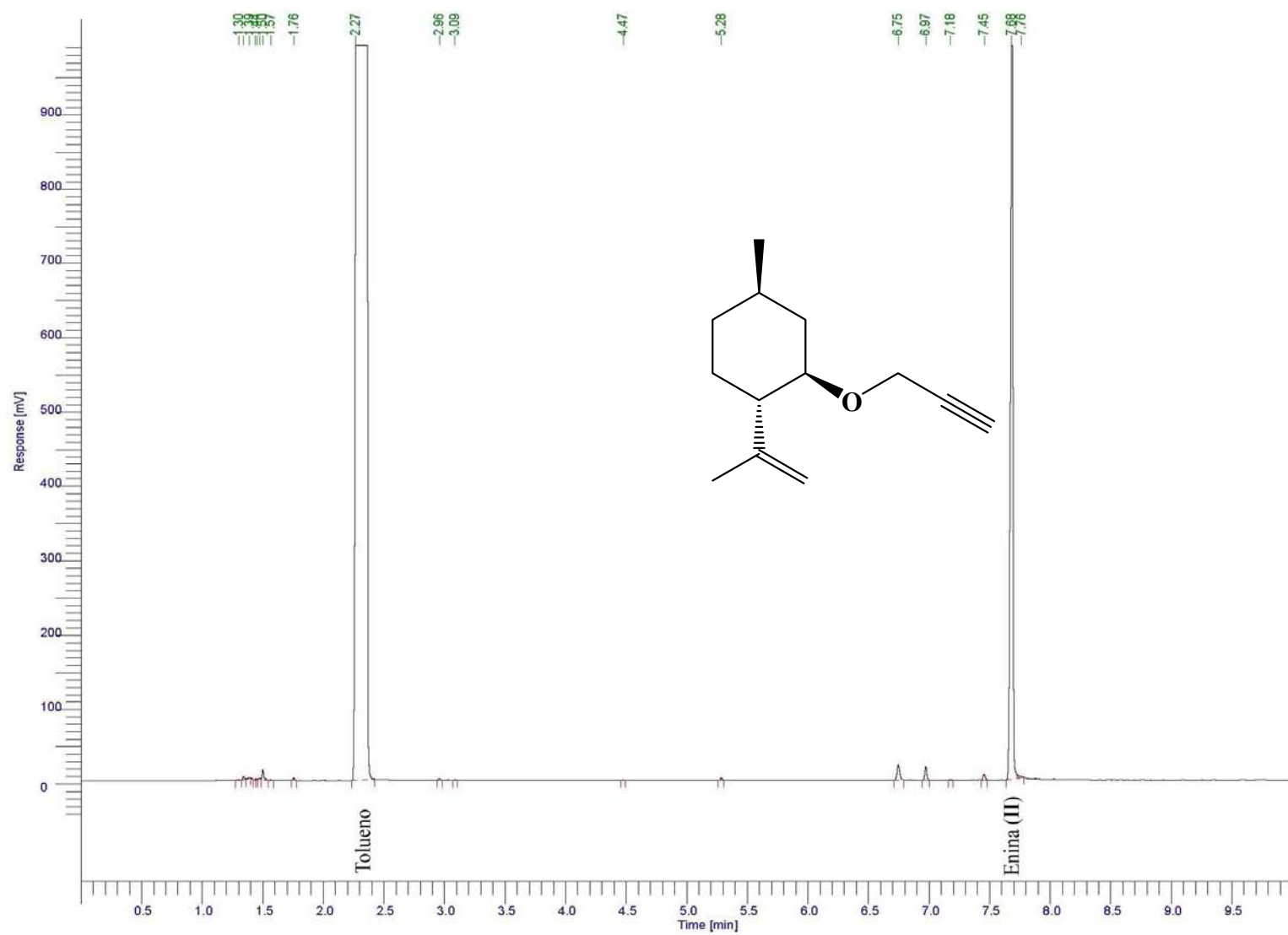
Anexo 1. Cromatograma de la enina derivada del alcohol perílico (I).



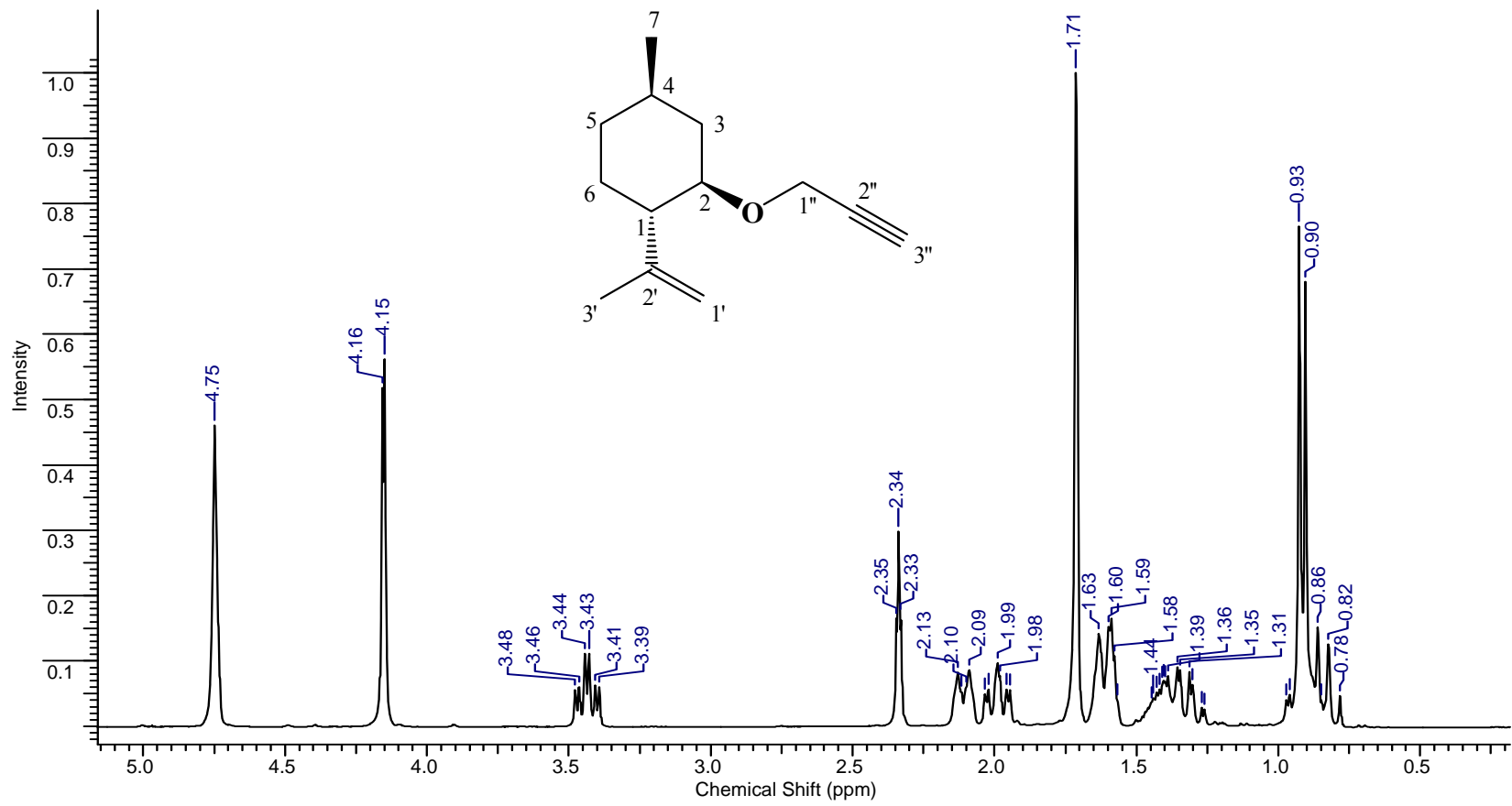
Anexo 2. Espectro de RMN ^1H de la enina derivada del alcohol perílico (**I**).



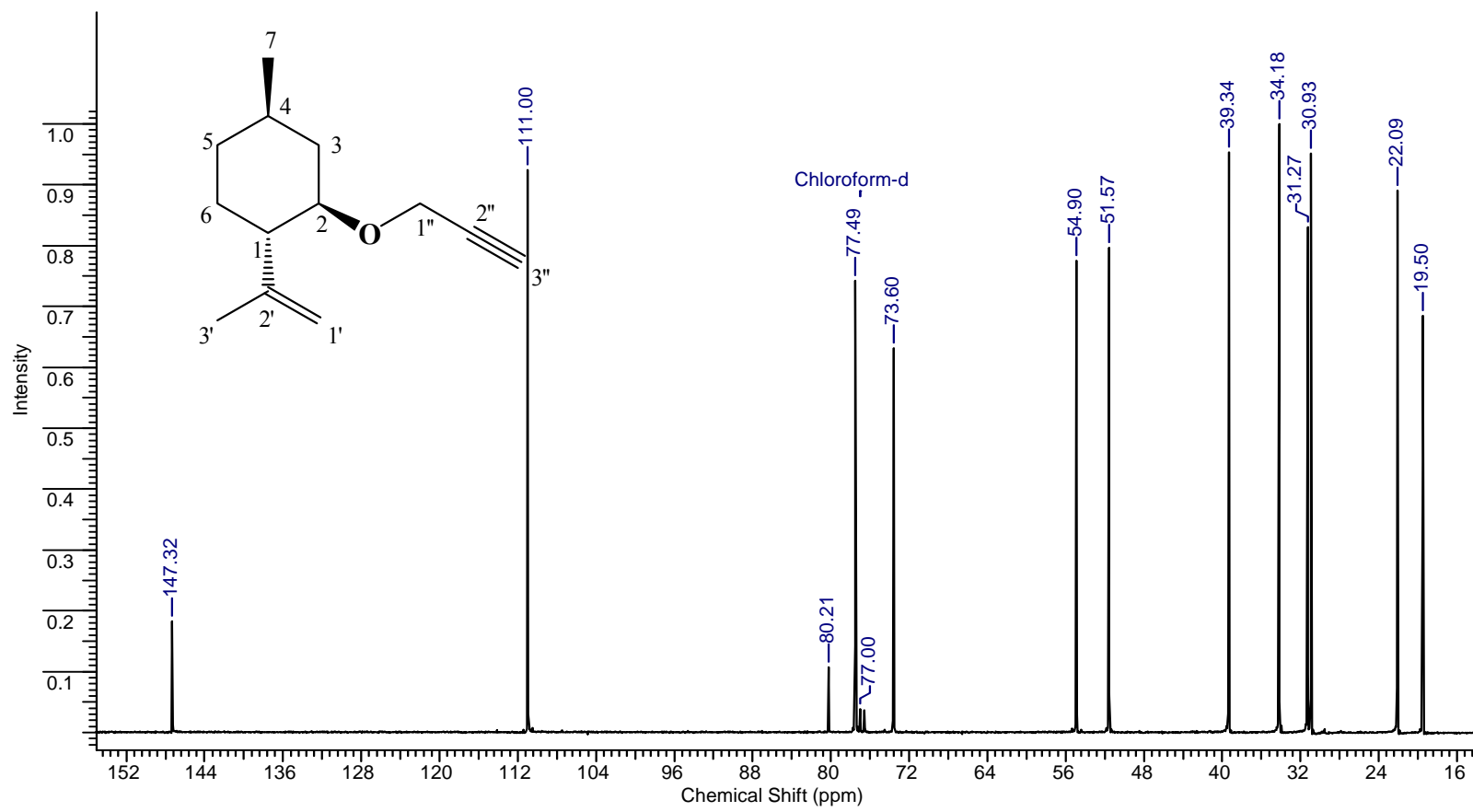
Anexo 3. Espectro de RMN ^{13}C de la enina derivada del alcohol perílico (**I**).



Anexo 4. Cromatograma de la enina derivada del isopulegol (II).



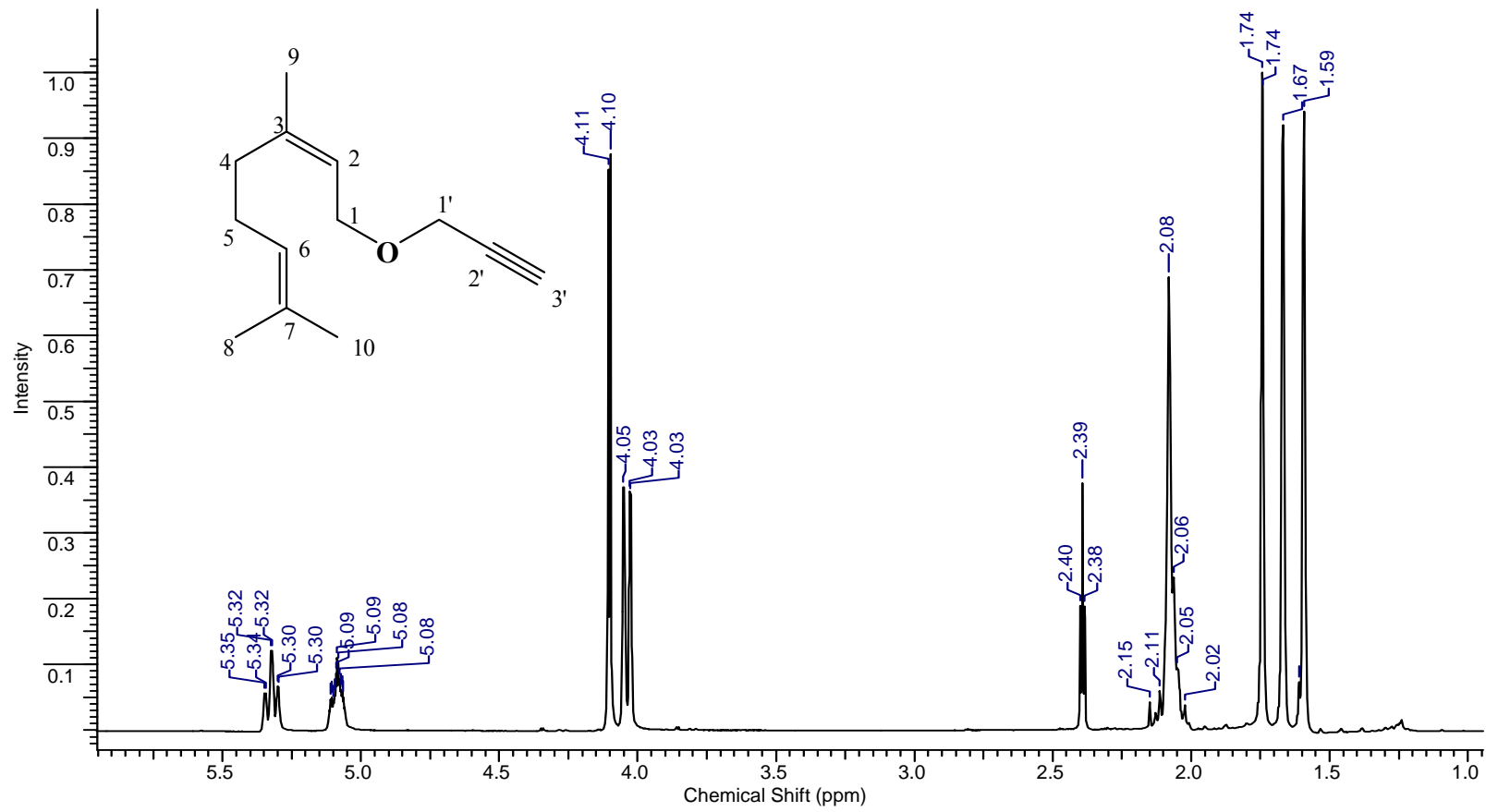
Anexo 5. Espectro de RMN ^1H de la enina derivada del isopulegol (**II**).



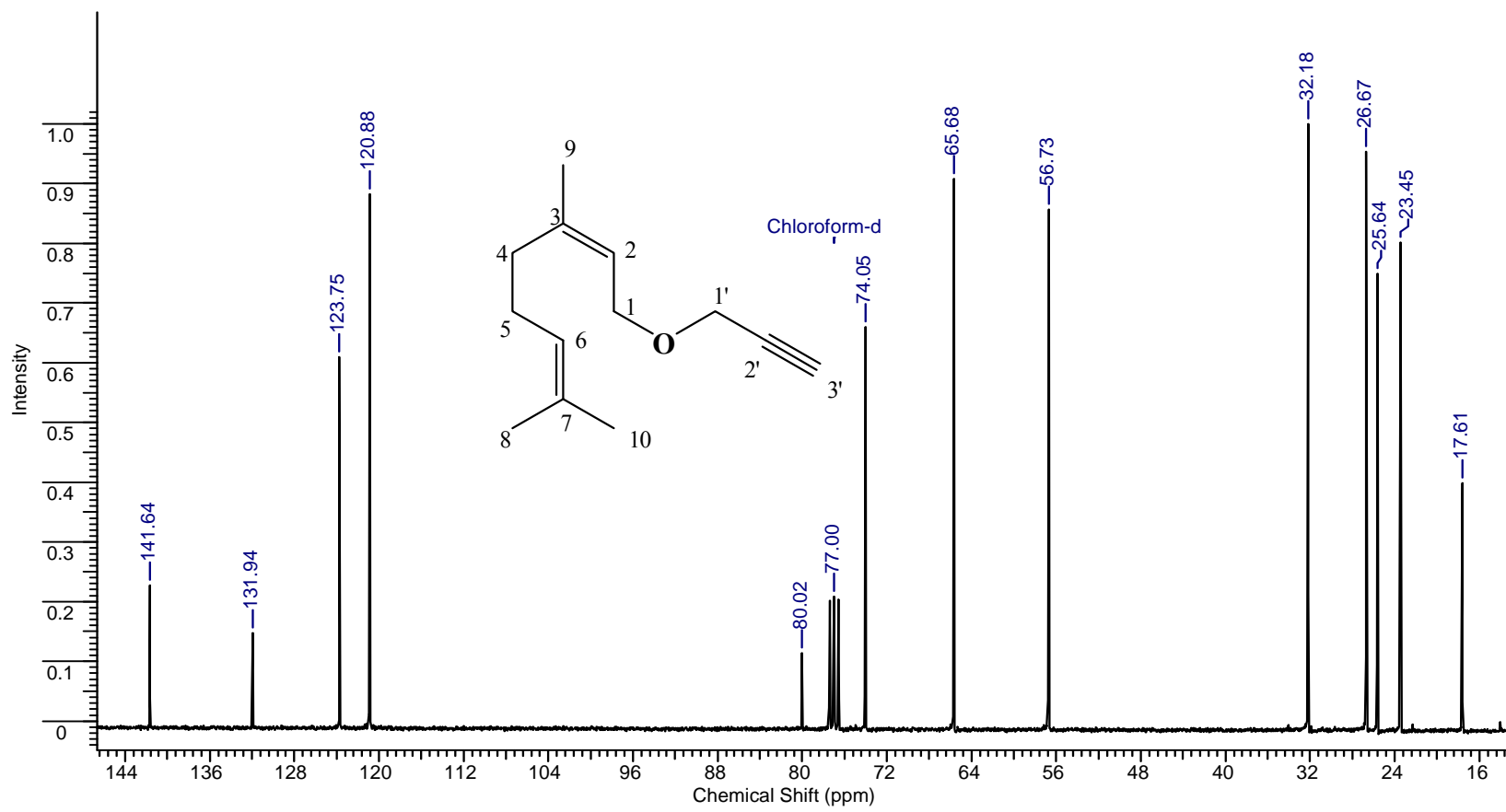
Anexo 6. Espectro de RMN ^{13}C de la enina derivada del isopulegol (**II**).



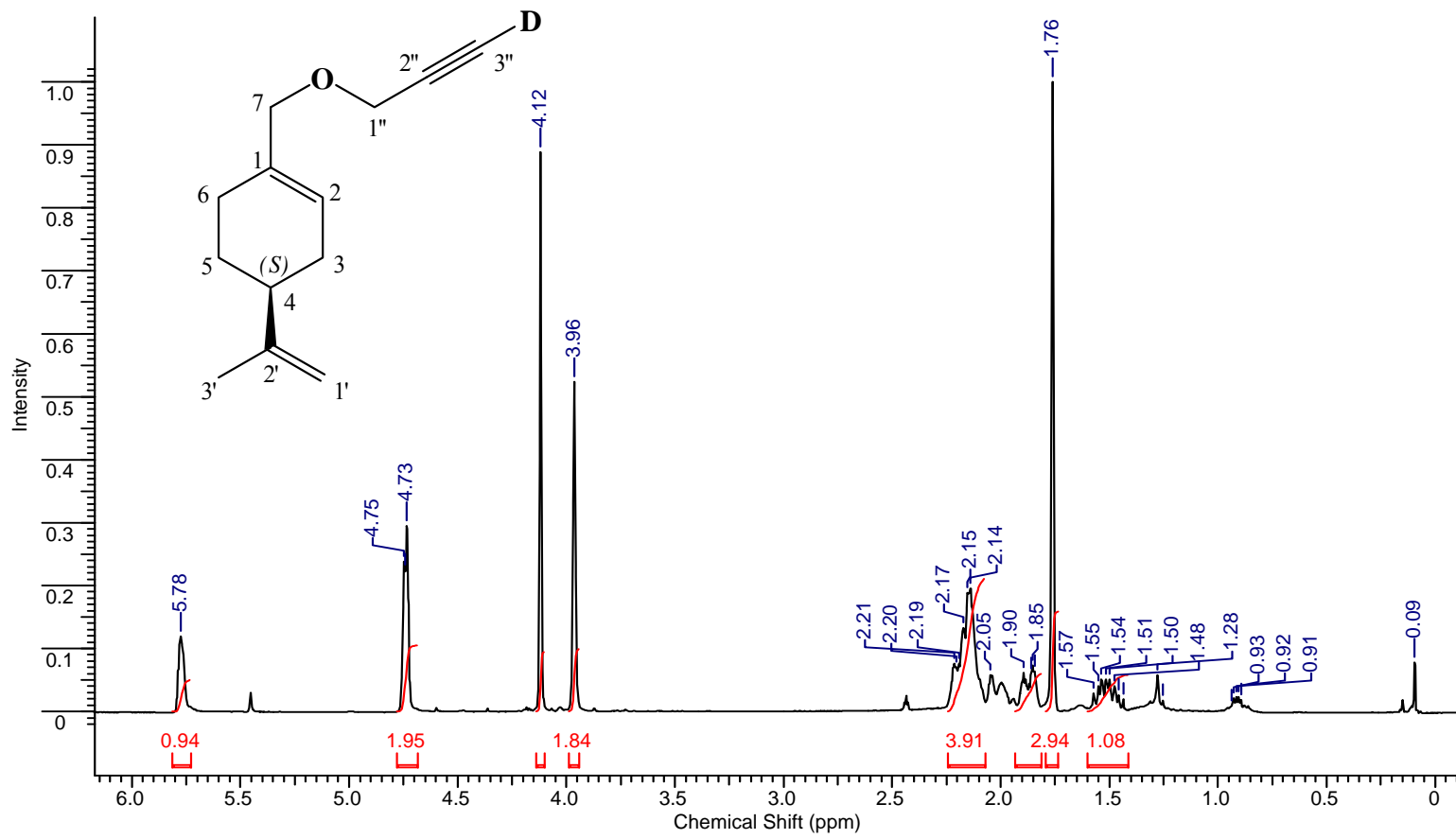
Anexo 7. Cromatograma de la enina derivada del nerol (III).



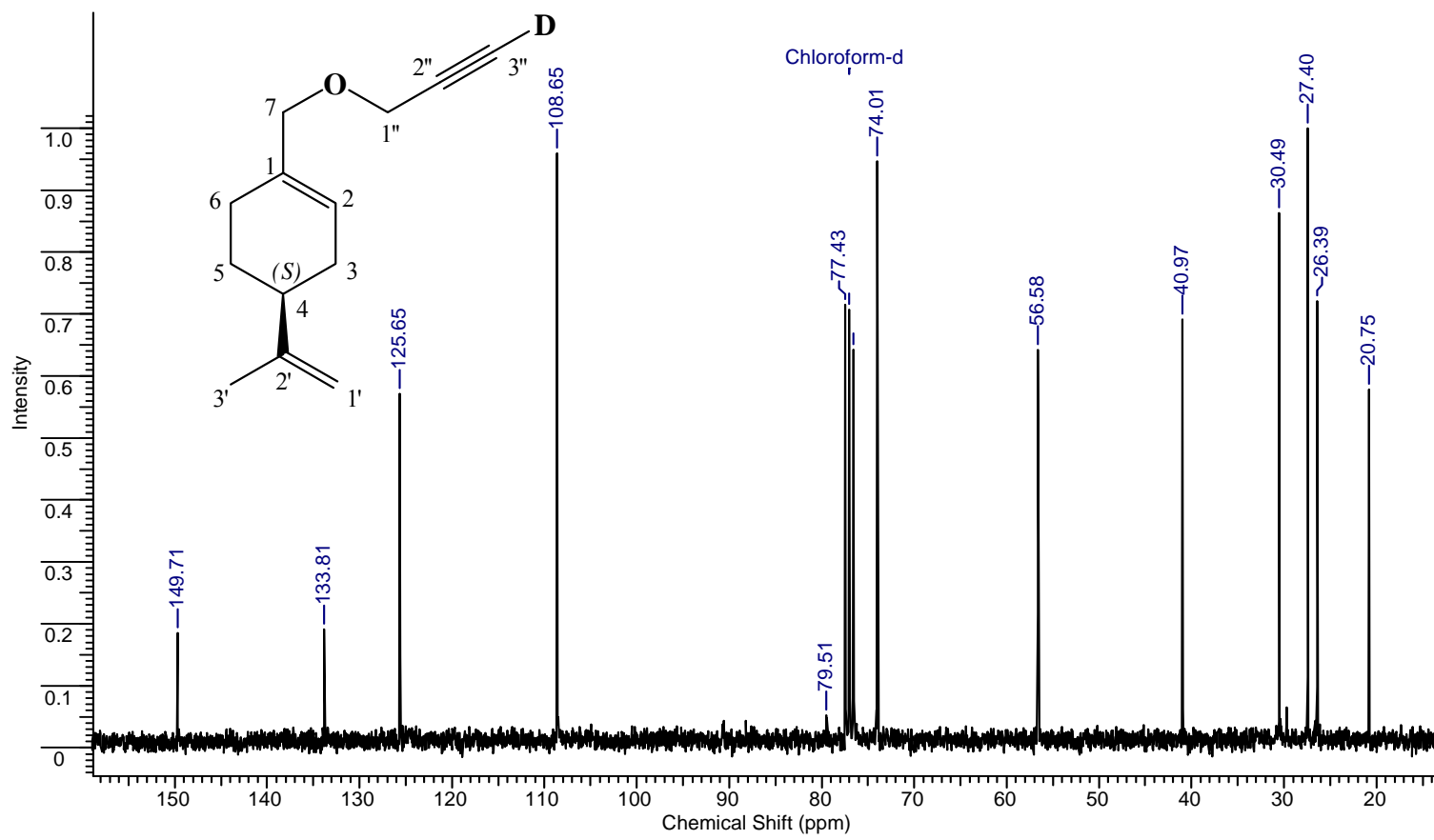
Anexo 8. Espectro de RMN ^1H de la enina derivada del nerol (**III**).



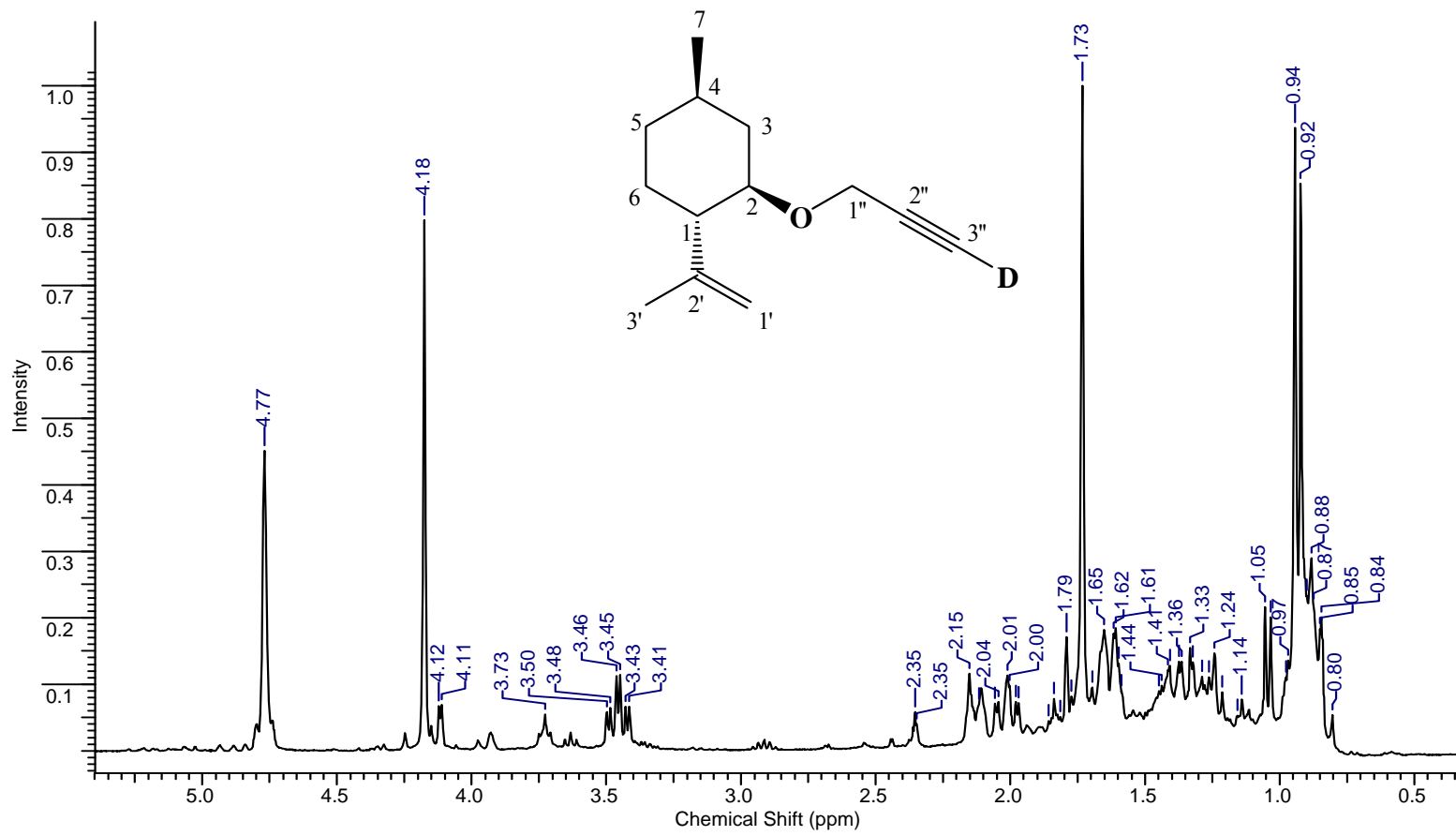
Anexo 9. Espectro de RMN ^{13}C de la enina derivada del nerol (**III**).



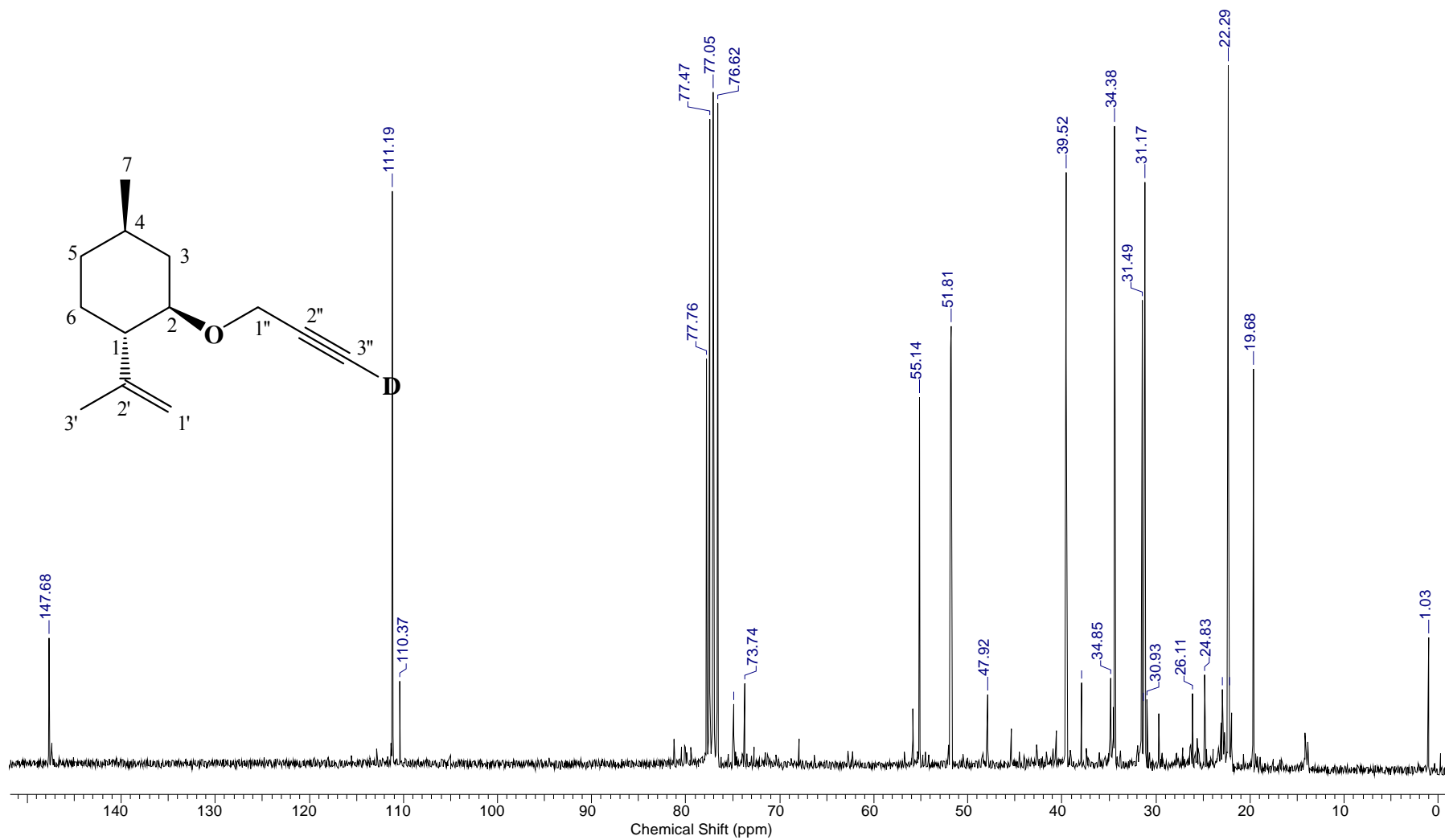
Anexo 10. Espectro de RMN ^1H de la enina deuterada derivada del alcohol perílico (**I-D**).



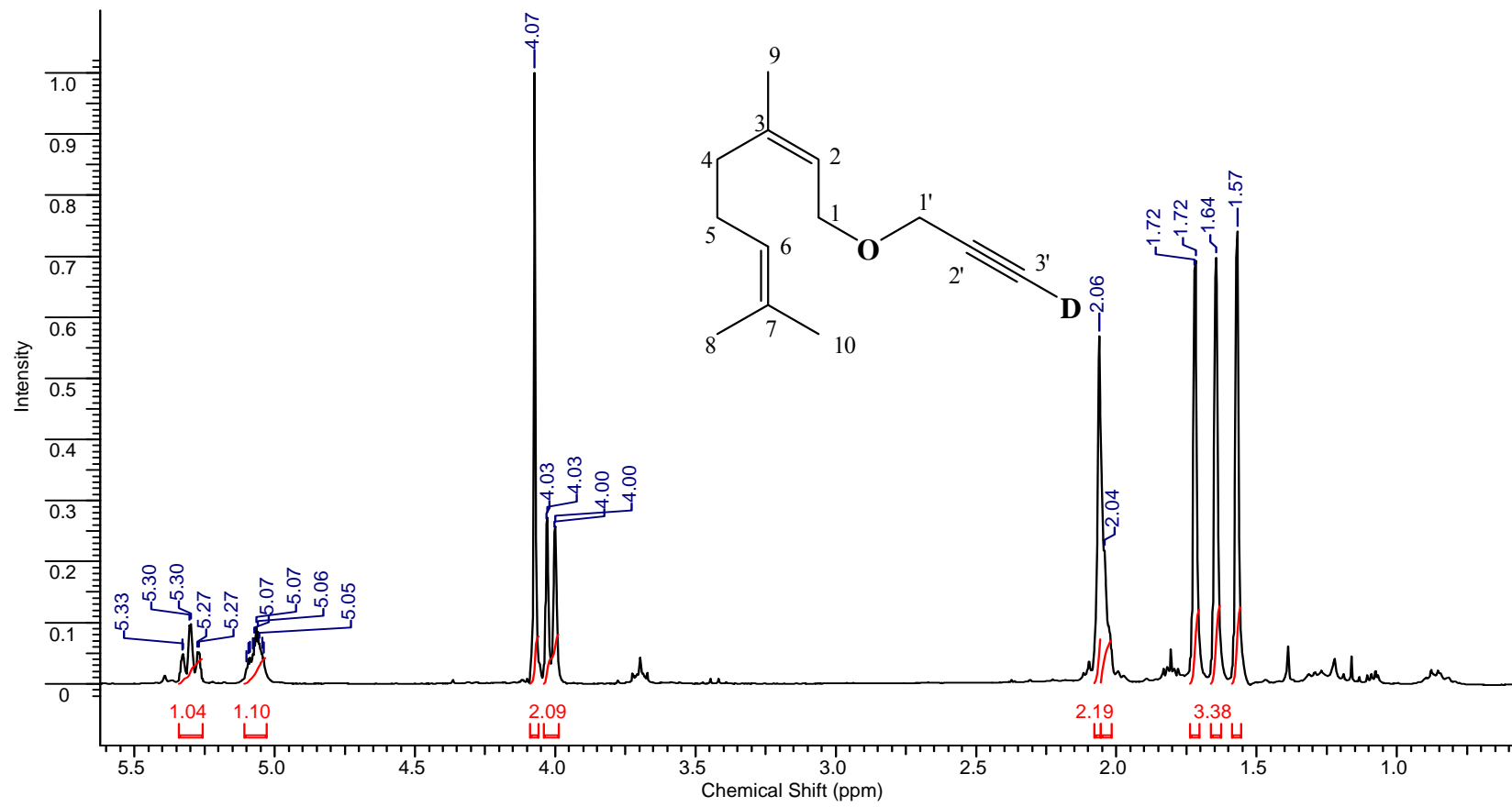
Anexo 11. Espectro de RMN ^{13}C de la enina deuterada derivada del alcohol perílico (**I-D**).



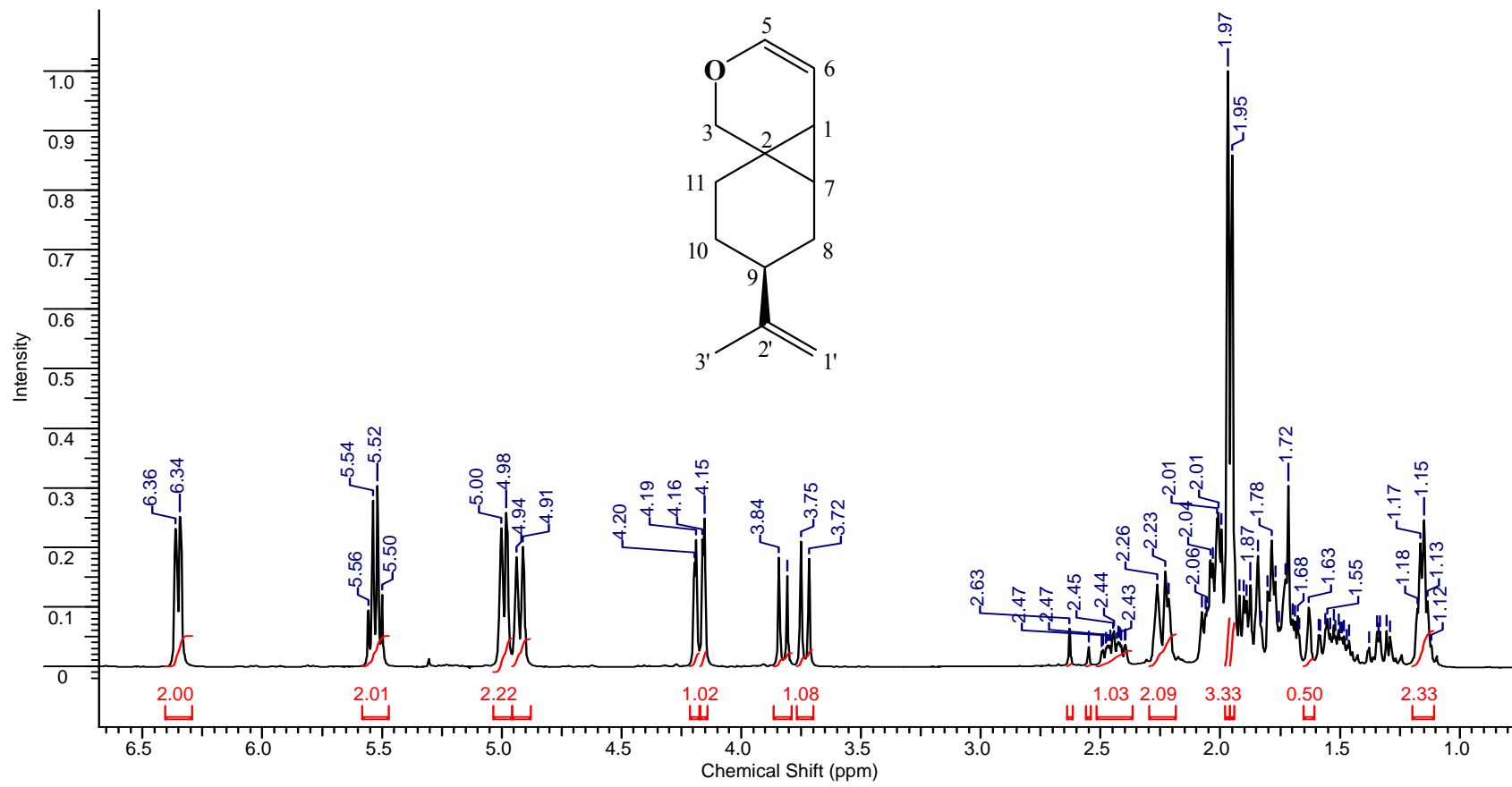
Anexo 12. Espectro de RMN ^1H de la enina deuterada derivada del isopulegol (**II-D**).



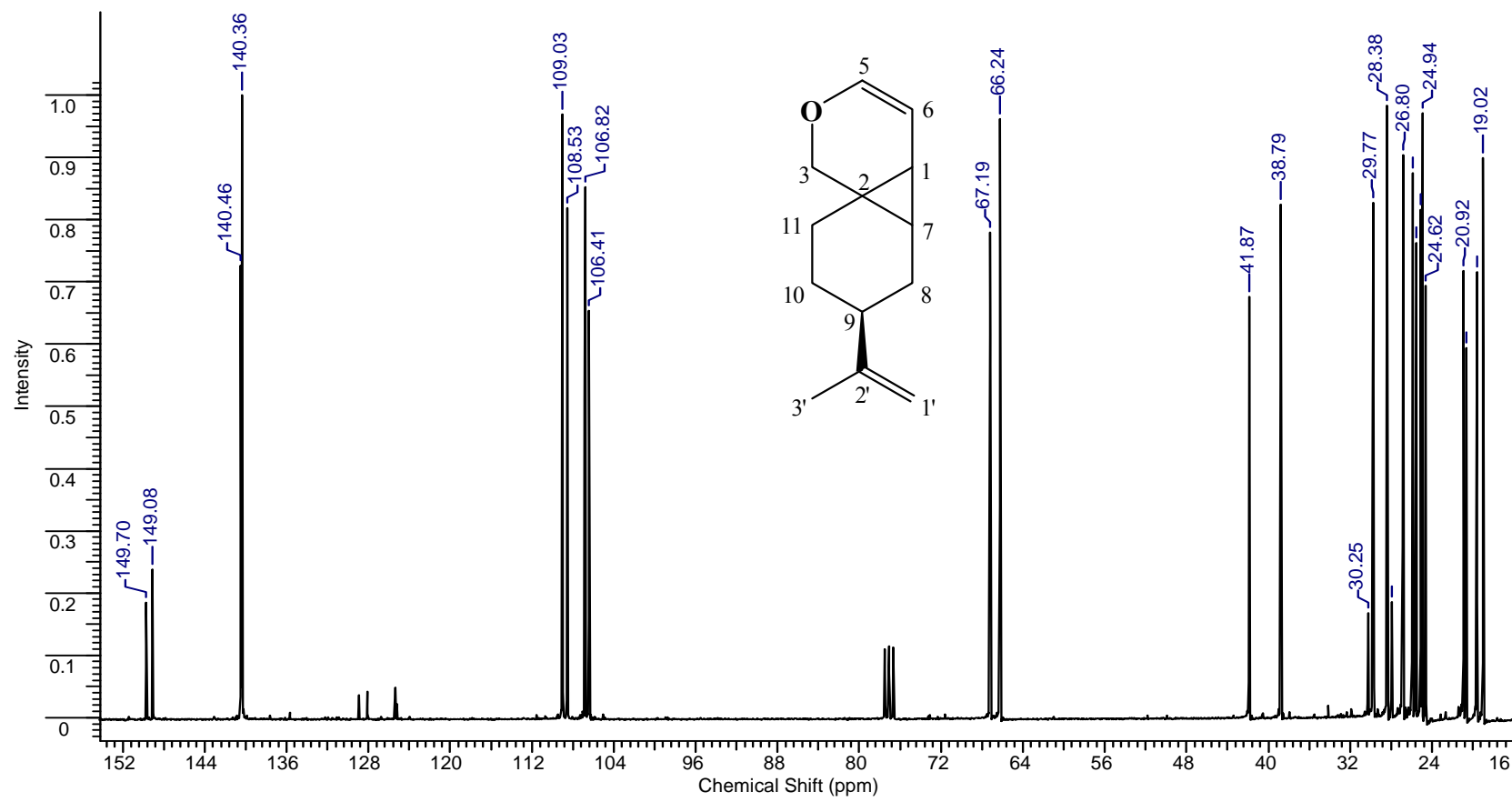
Anexo 13. Espectro de RMN ^{13}C de la enina deuterada derivada del isopulegol (**II-D**).



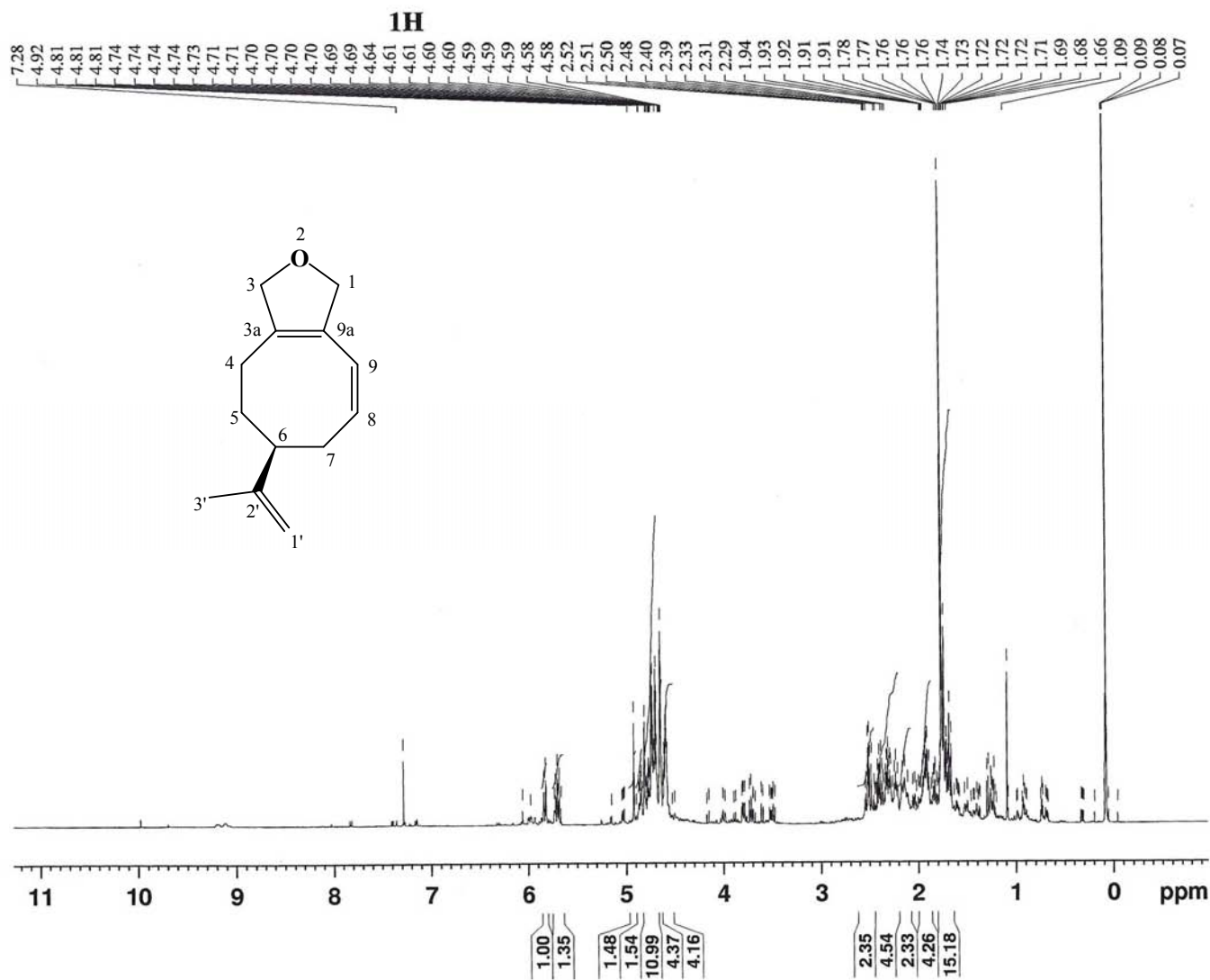
Anexo 14. Espectro de RMN ^1H de la enina deuterada derivada del nerol (**III-D**).



Anexo 15. Espectro de RMN ^1H del derivado ciclopropano de la enina del alcohol perílico (IV-1+IV-2).



Anexo 16. Espectro de RMN ^{13}C del derivado ciclopropano de la enina del alcohol perílico (IV-1+IV-2).



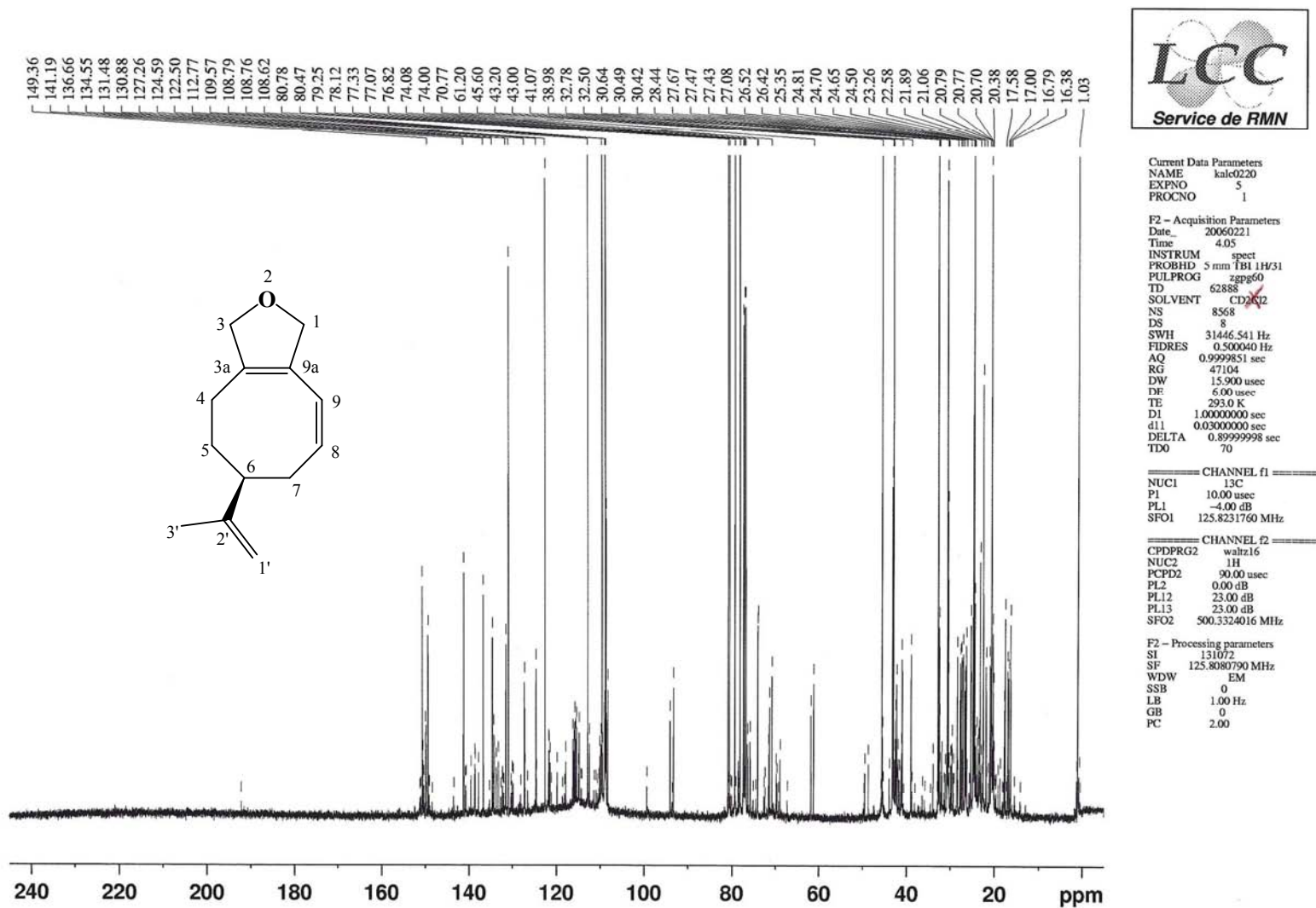
Current Data Parameters
 NAME kcal0220
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20060220
 Time 17.57
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TBI 1H/31
 PULPROG zg30
 TD 36762
 SOLVENT THF
 NS 8
 DS 0
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 0.166679 Hz
 AQ 2.9999108 sec
 RG 64
 DW 81.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.0 K
 D1 30.0000000 sec
 TD0 1

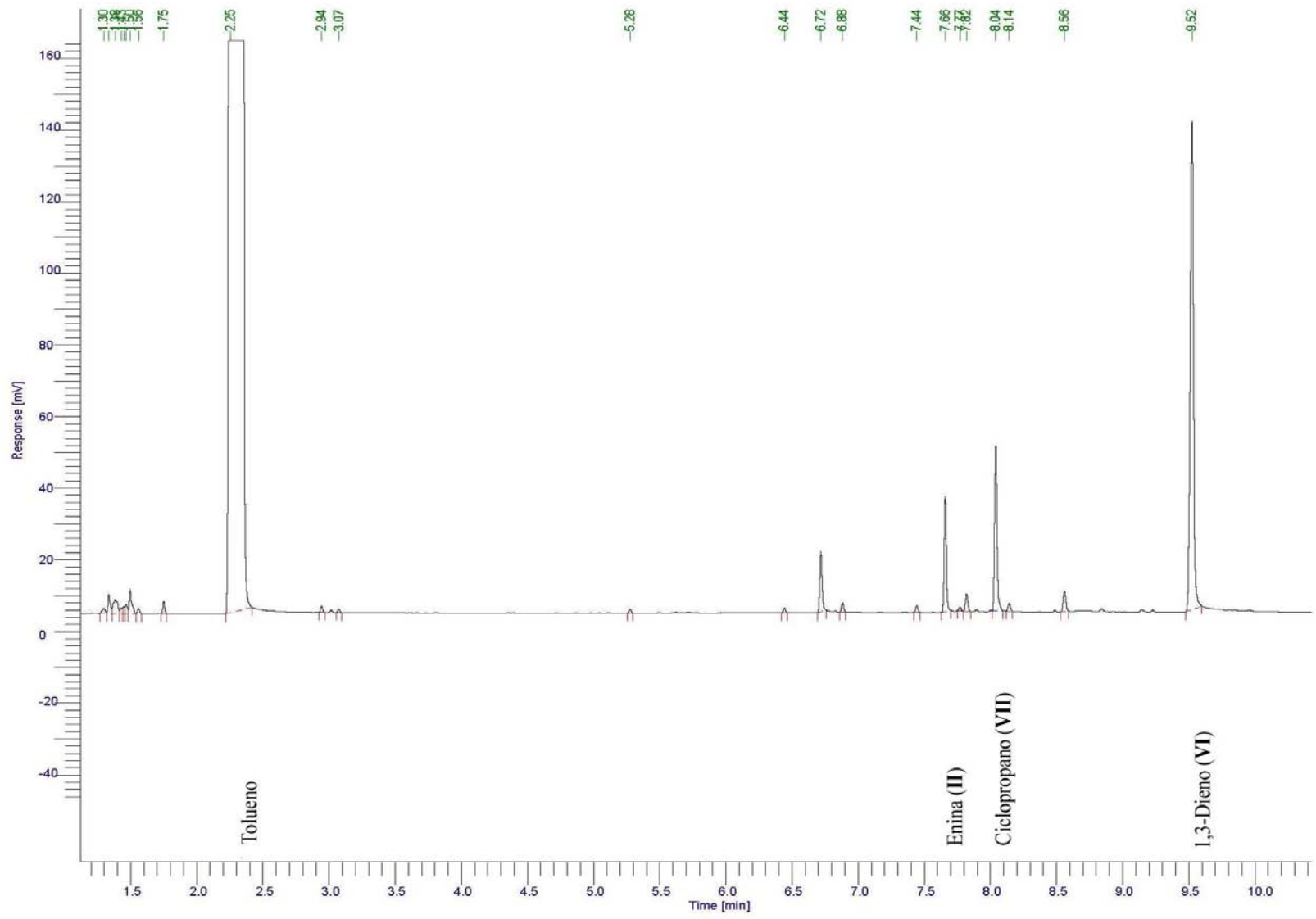
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ¹H
 P1 7.10 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 500.3325790 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 500.3300000 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

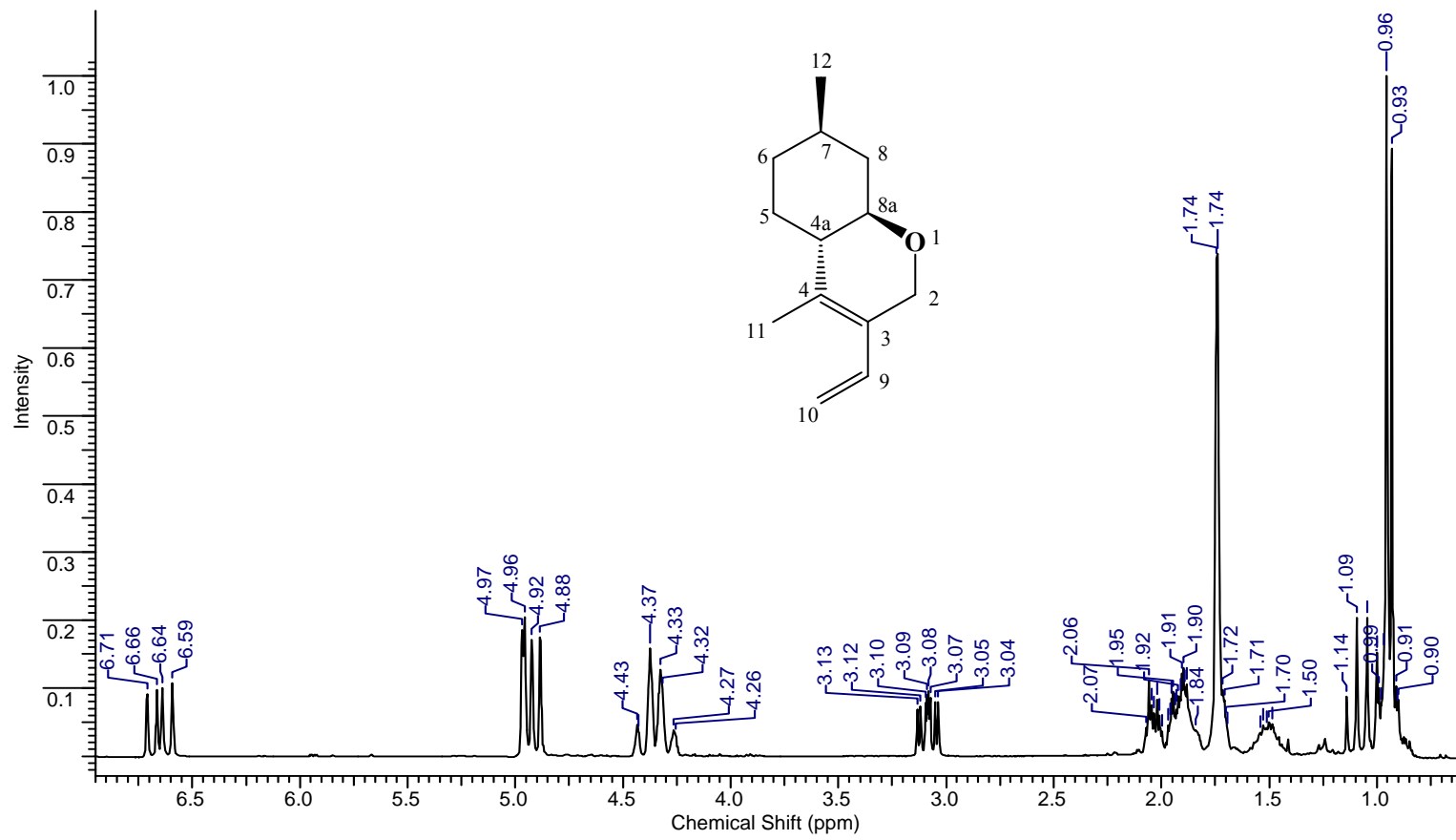
Anexo 17. Espectro de RMN ¹H del derivado 1,3-dieno de la enina del alcohol perílico (V).



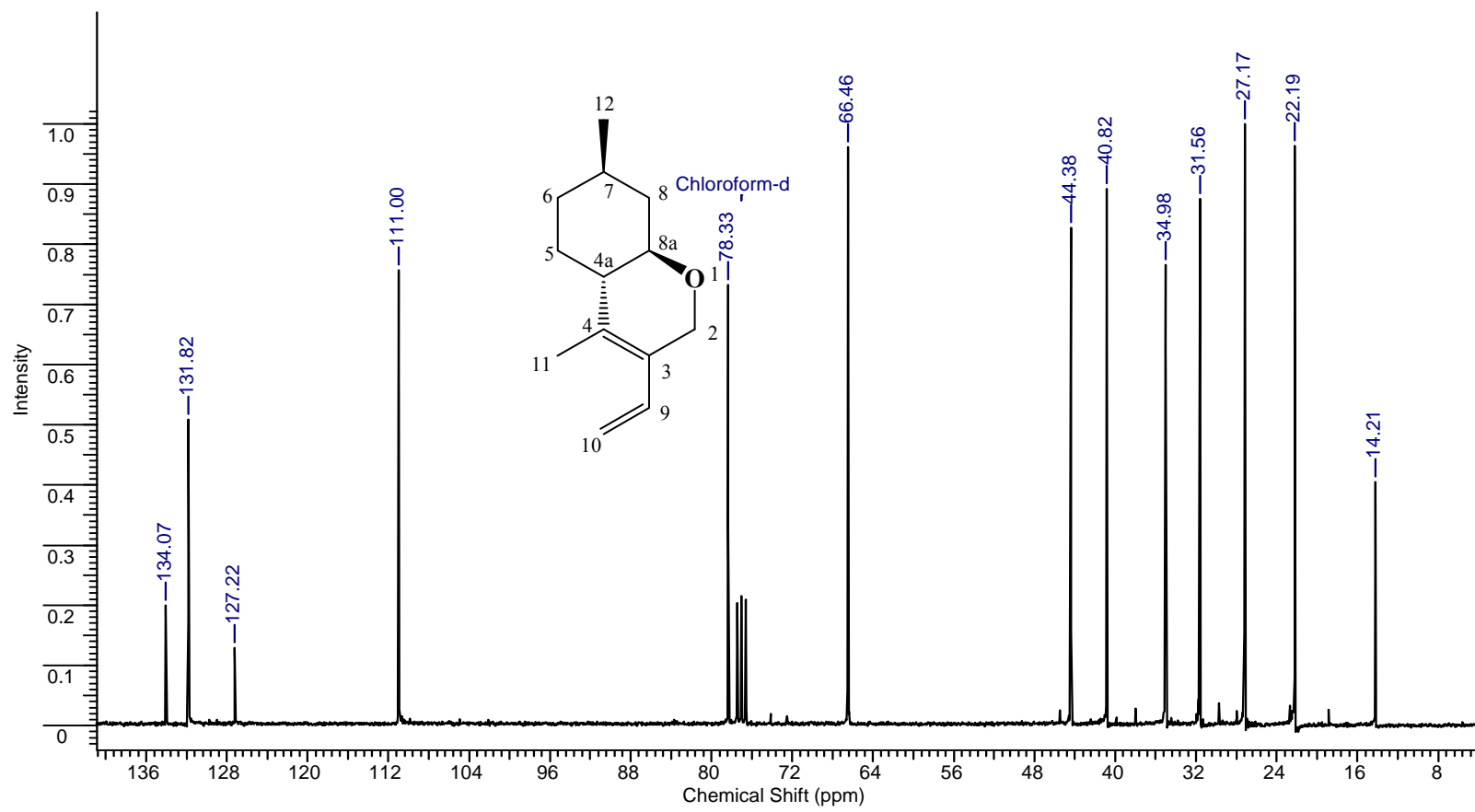
Anexo 18. Espectro de RMN ^{13}C del derivado 1,3-dieno de la enina del alcohol perílico (V).



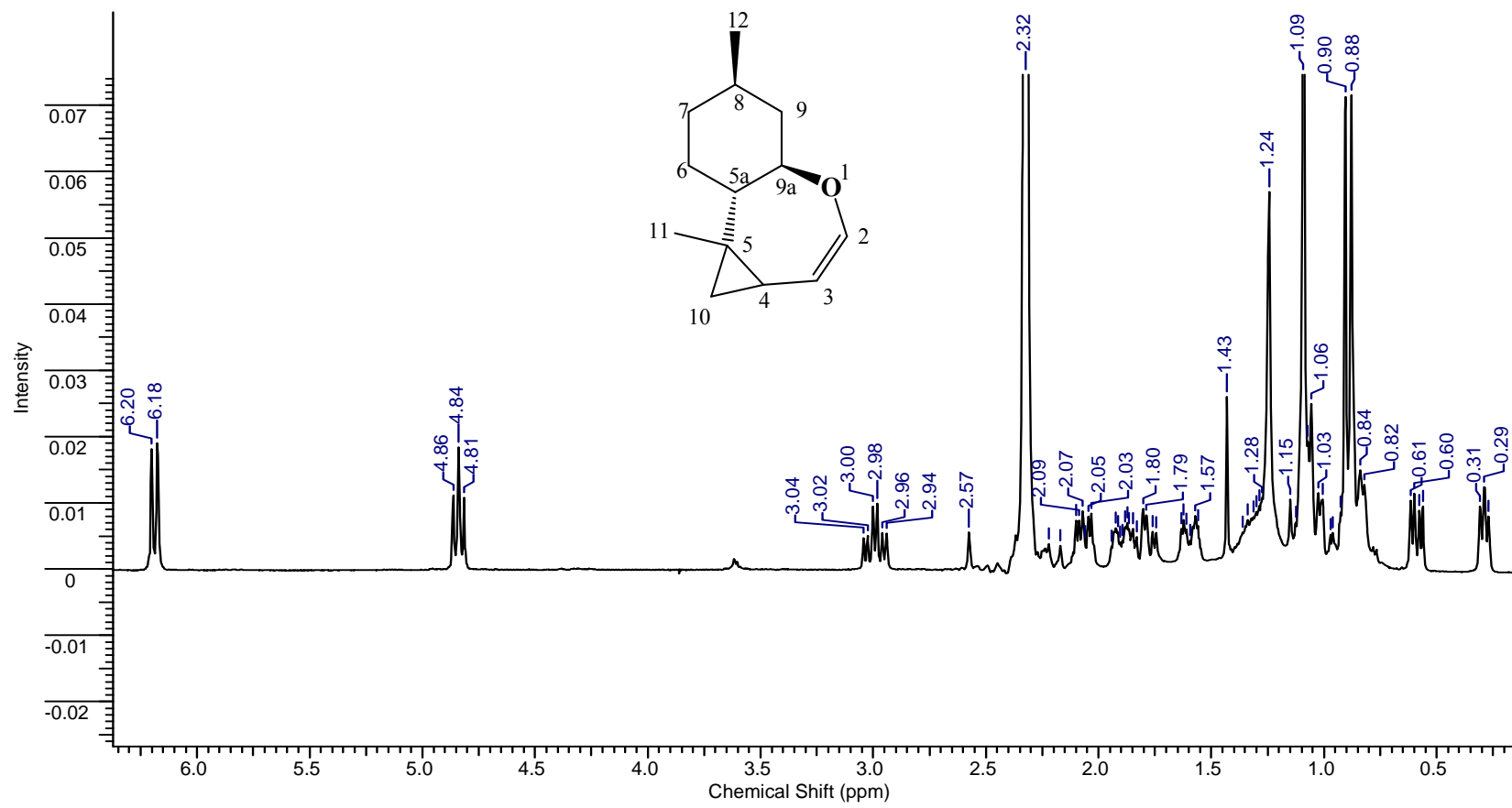
Anexo 19. Cromatograma de la cicloisomerización de la emina del isopulegol (II) con PtCl_2 .



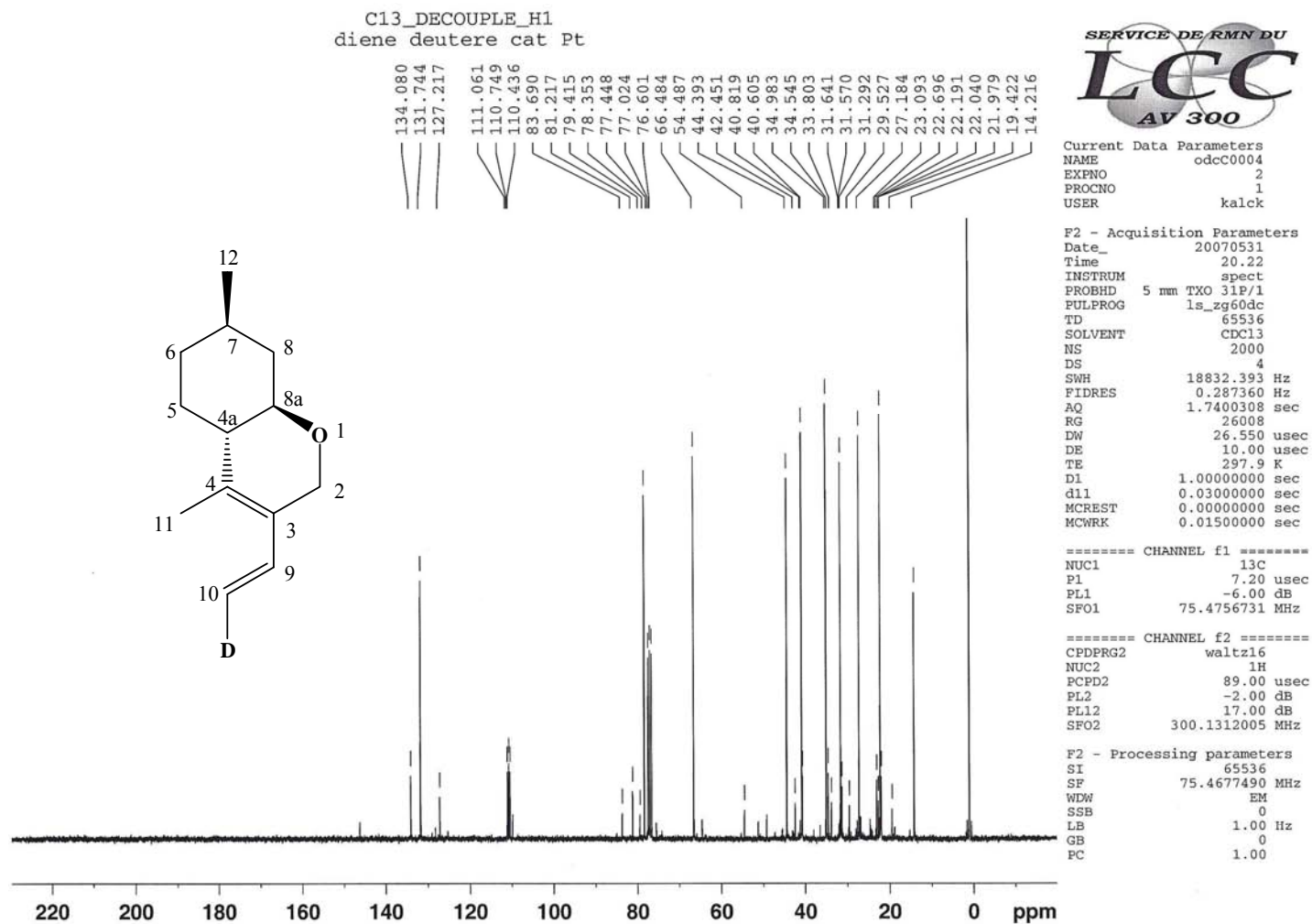
Anexo 20. Espectro de RMN ^1H del derivado 1,3-dieno de la enina del isopulegol (VI).



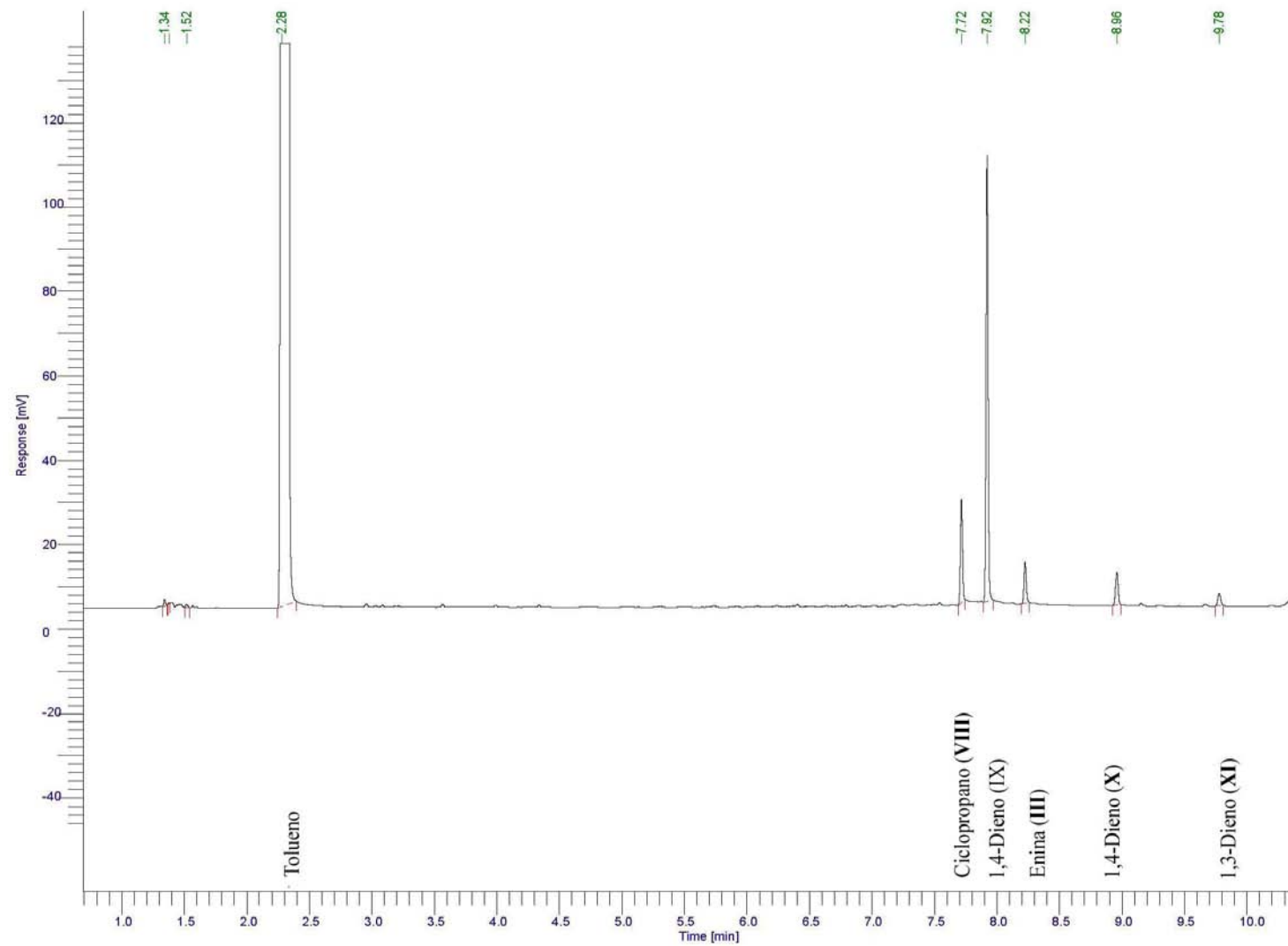
Anexo 21. Espectro de RMN ^{13}C del derivado 1,3-dieno de la enina del isopulegol (**VI**).



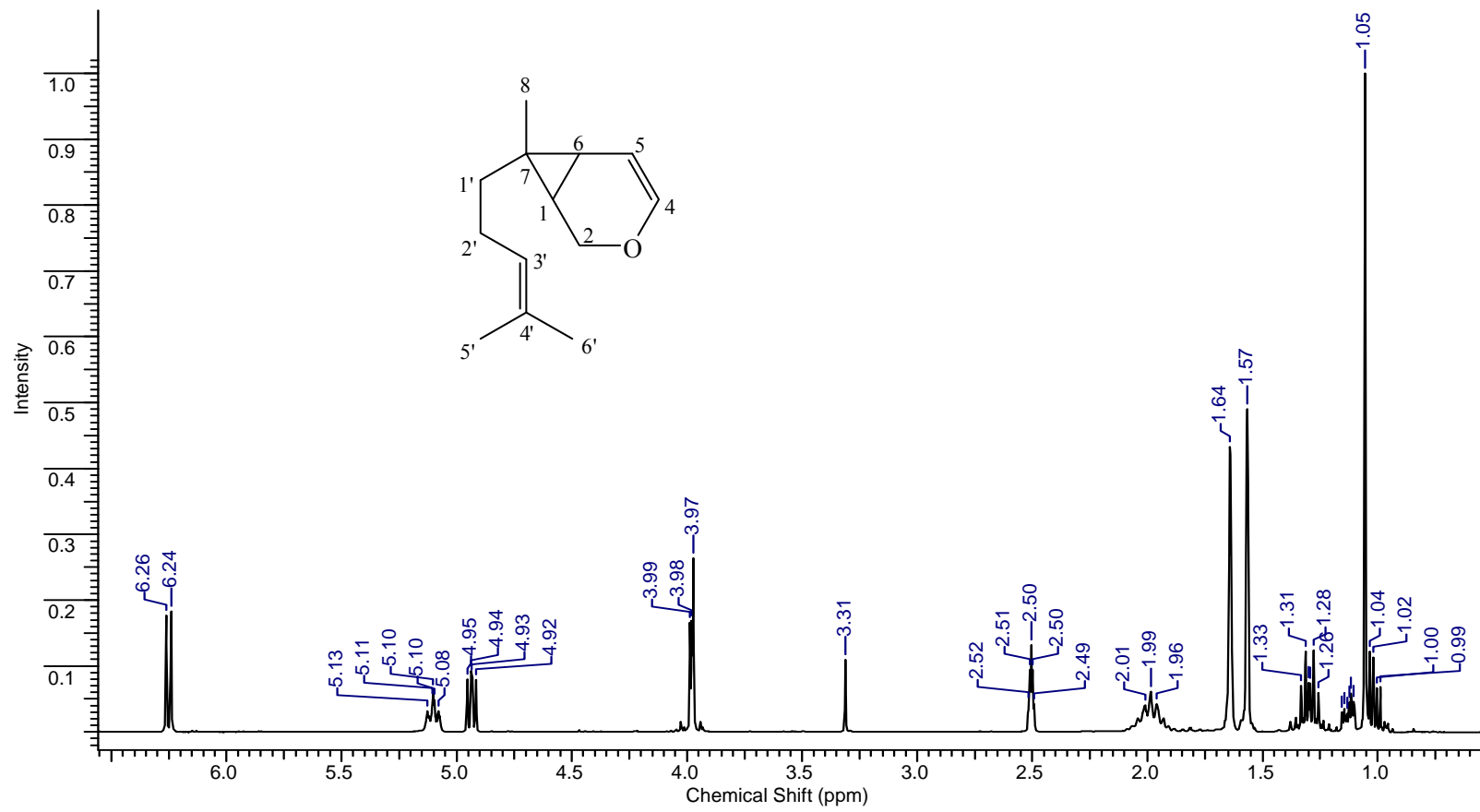
Anexo 22. Espectro de RMN ^1H del derivado ciclopropano de la enina del isopulegol (**VII**).



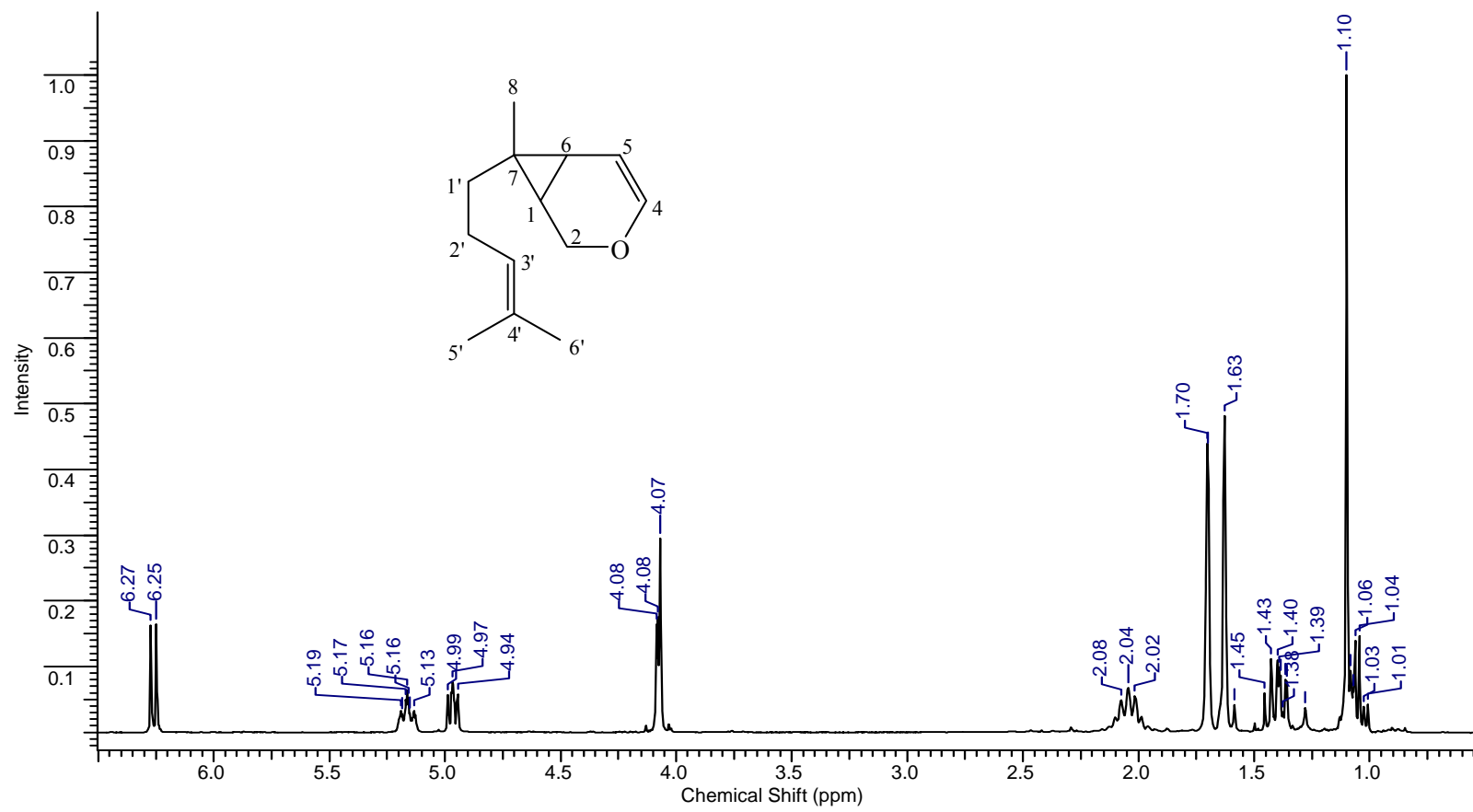
Anexo 23. Espectro de RMN ^{13}C del derivado 1,3-dieno deuterado de la enina del isopulegol (VI-D).



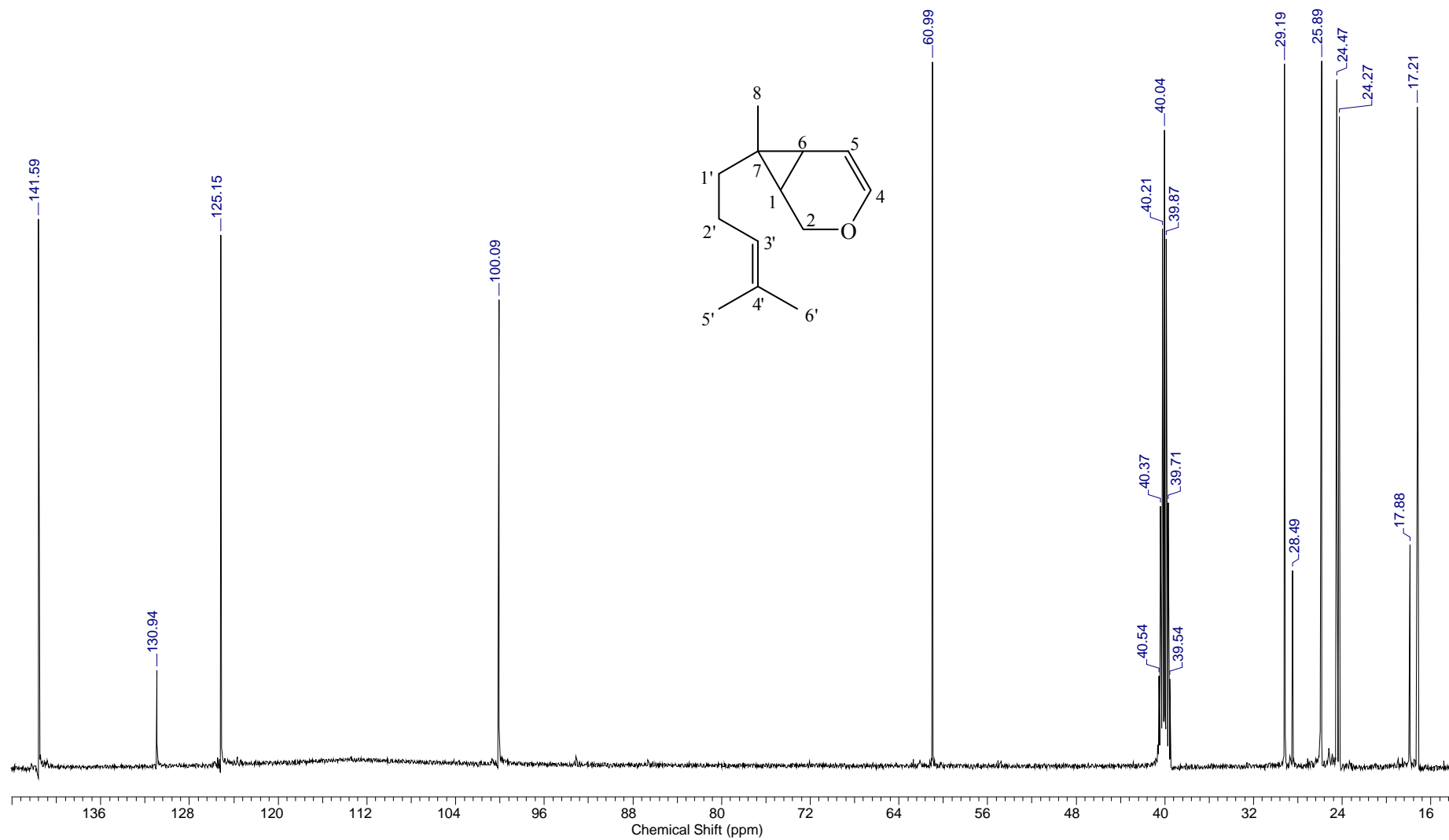
Anexo 24. Cromatograma de la cicloisomerización de la enina del nerol (III) con $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4 + \text{CO}$.



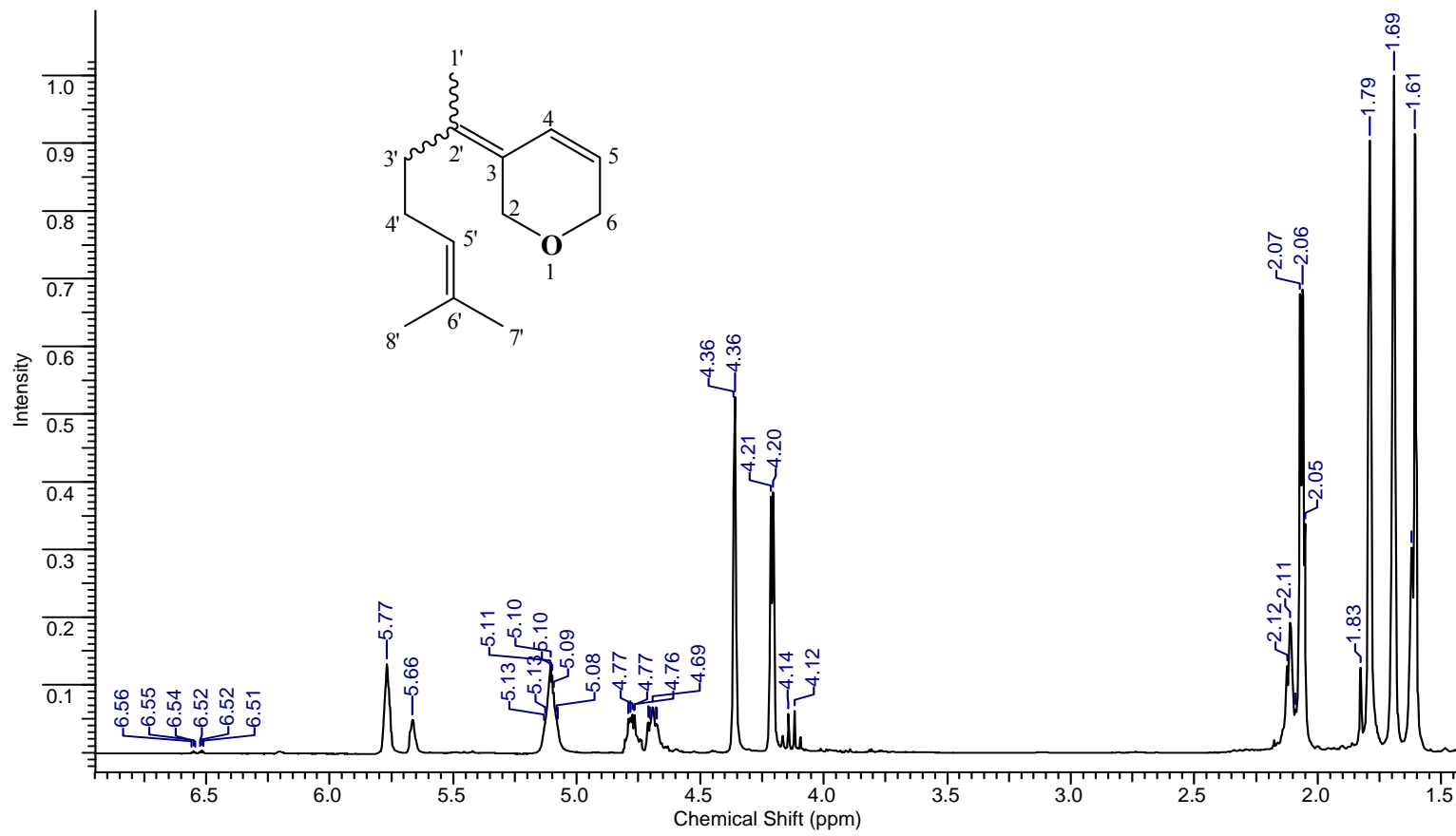
Anexo 25. Espectro de RMN ^1H del derivado ciclopropano de la enina del nerol en DMSO (**VIII**).



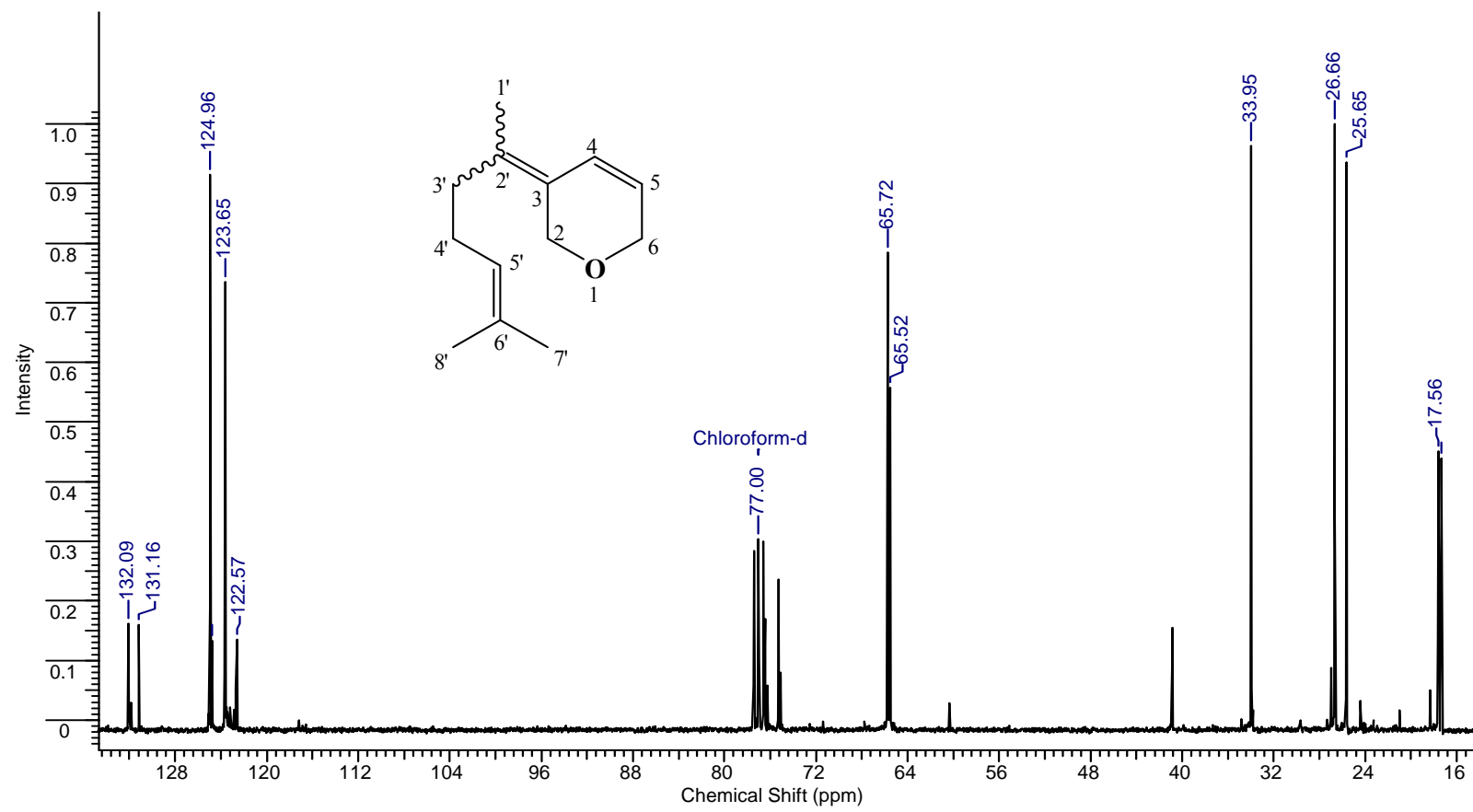
Anexo 26. Espectro de RMN ^1H del derivado ciclopropano de la enina del nerol en CDCl_3 (**VIII**).



Anexo 27. Espectro de RMN ^{13}C del derivado ciclopropano de la enina del nerol en DMSO (**VIII**).

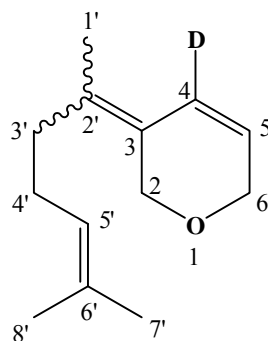
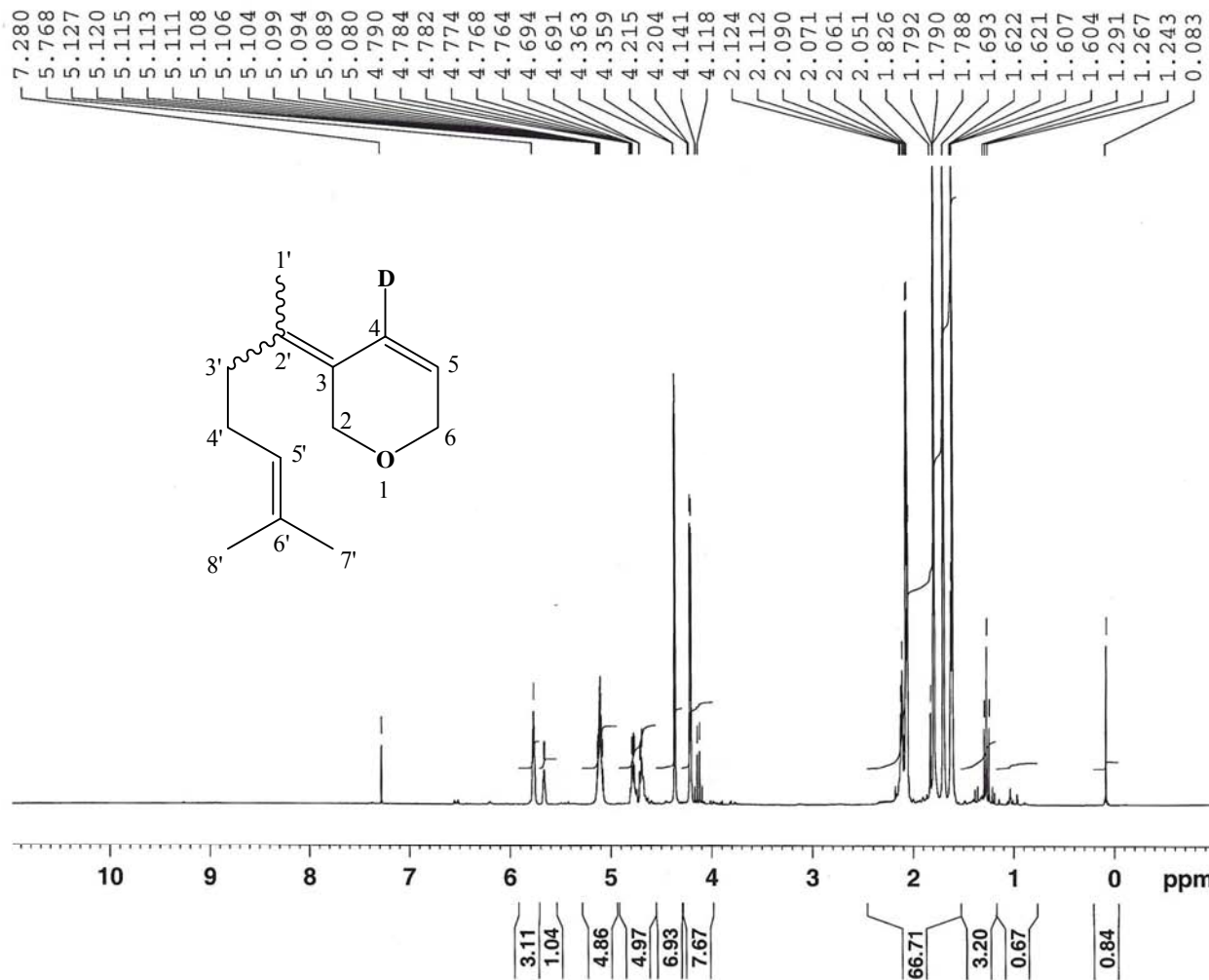


Anexo 28. Espectro de RMN ^1H del derivado 1,3-dieno de la enina del nerol (**XI**).



Anexo 29. Espectro de RMN ^{13}C del derivado 1,3-dieno de la enina del nerol (**XI**).

H1_INT
AFH-12708 PP fr MAJ



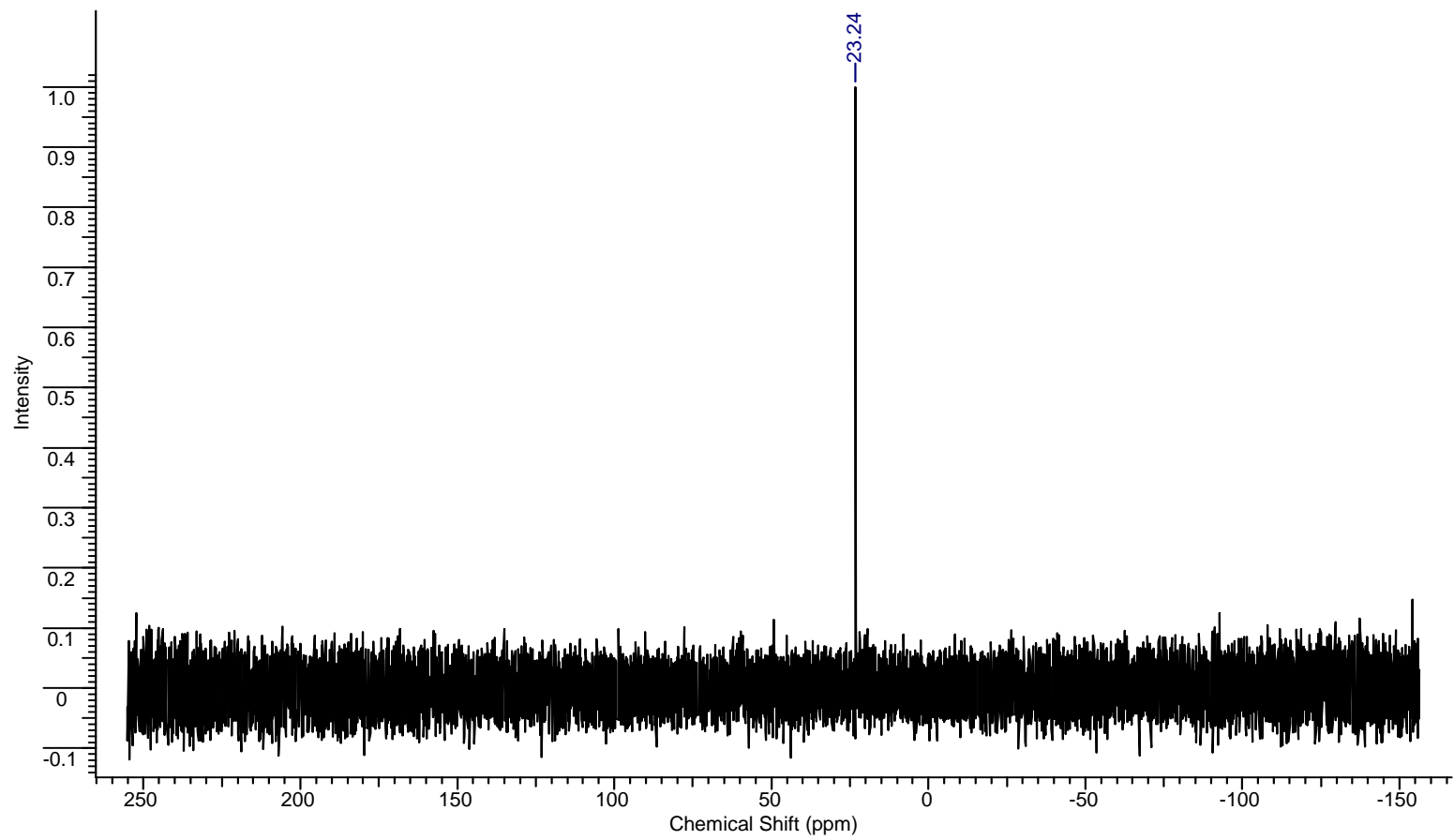
Current Data Parameters
NAME odcC0031
EXPNO 14
PROCNO 1
USER kalck

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20081005
Time 18.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXO 31P/1
PULPROG ls_zg60
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 2
SWH 3591.954 Hz
FIDRES 0.109618 Hz
AQ 4.5613556 sec
RG 45.3
DW 139.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 30.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.20 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 300.1315007 MHz

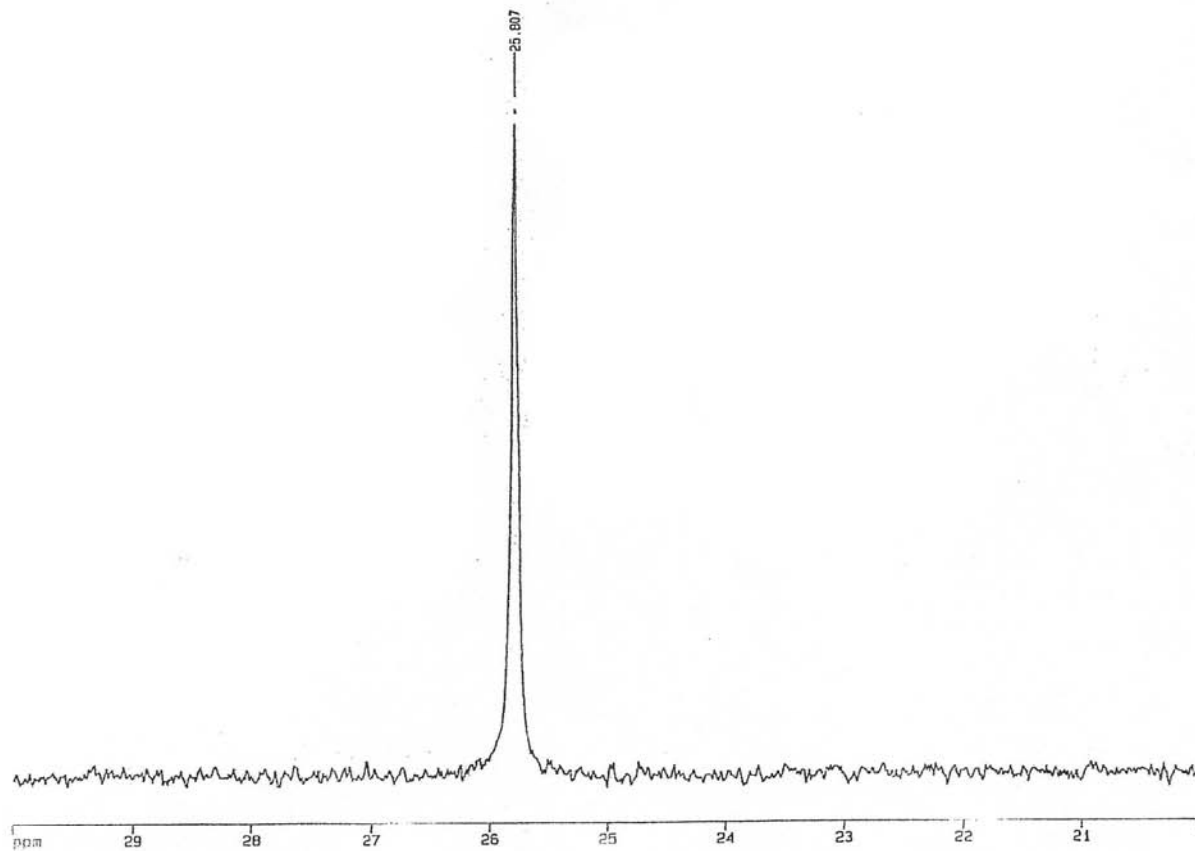
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.40

Anexo 30. Espectro de RMN ¹³C del derivado 1,3-dieno deuterado de la enina del nerol (XI-D).



Anexo 31. Espectro de RMN ^{31}P del complejo binap- Au_2Cl_2 .

P31_DECOUPLE_H1



```

*****
* ARX250 / LCC-CHRS *
*****

Current Data Parameters
NAME      odcA0003
EXPNO     8
PROCNO    1
USER      kaick

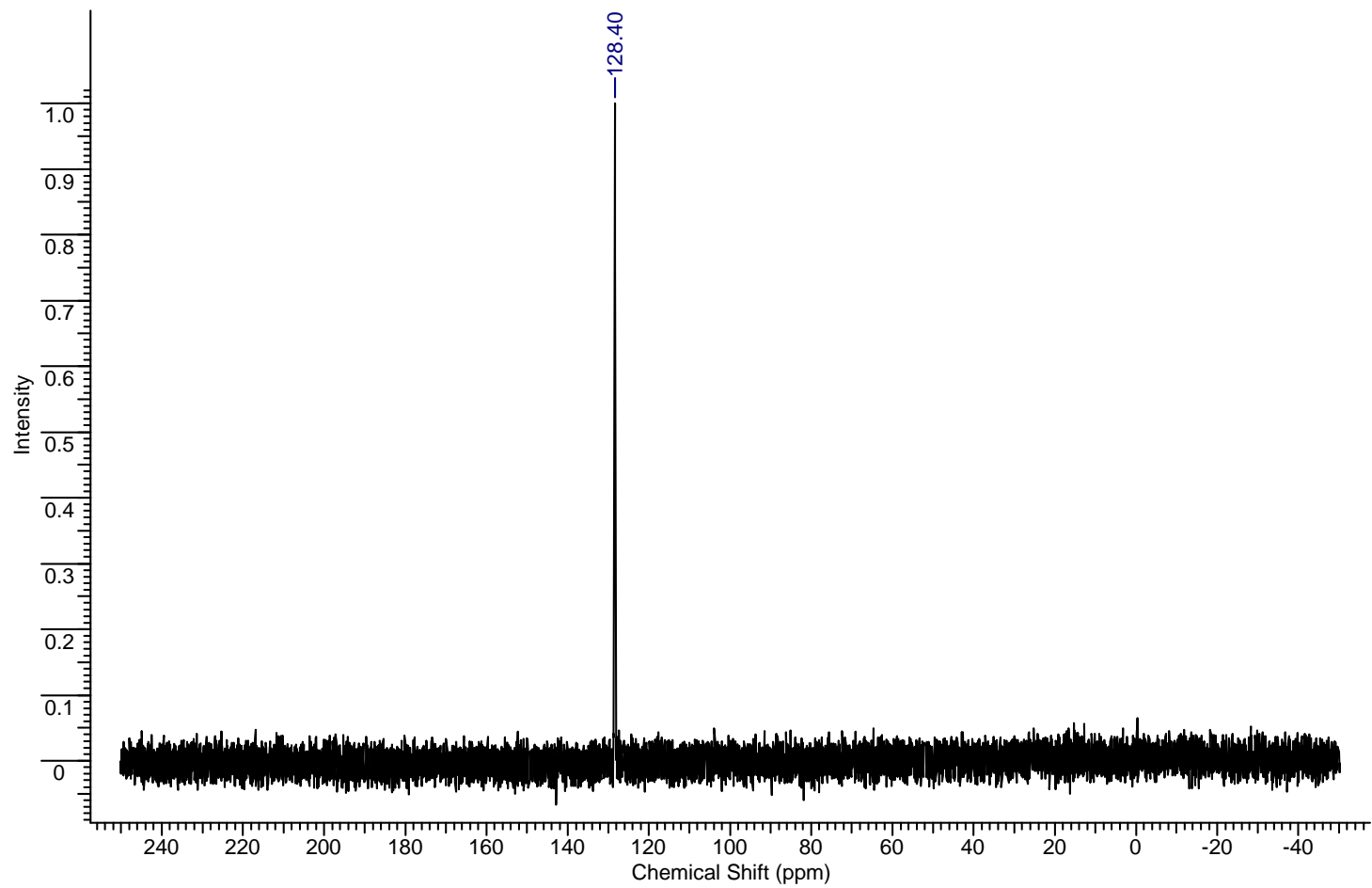
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20080123
Time      17.42
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm 1H1
PULPROG   1s_zgpgdc
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         4
SWH        41665.650 Hz
FIDRES     1.271566 Hz
AQ         0.3932650 sec
RG         32768
DM         12.000 usec
DE         17.14 usec
TE         298.0 K
D12        0.000200 sec
DL5        42.00 dB
CPDPRG    waltz16
P31        100.00 usec
D1         1.0000000 sec
P1         19.00 usec
SFO1      101.2594800 MHz
NUCLEUS    31P
D11        0.0300000 sec

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         101.2544800 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0

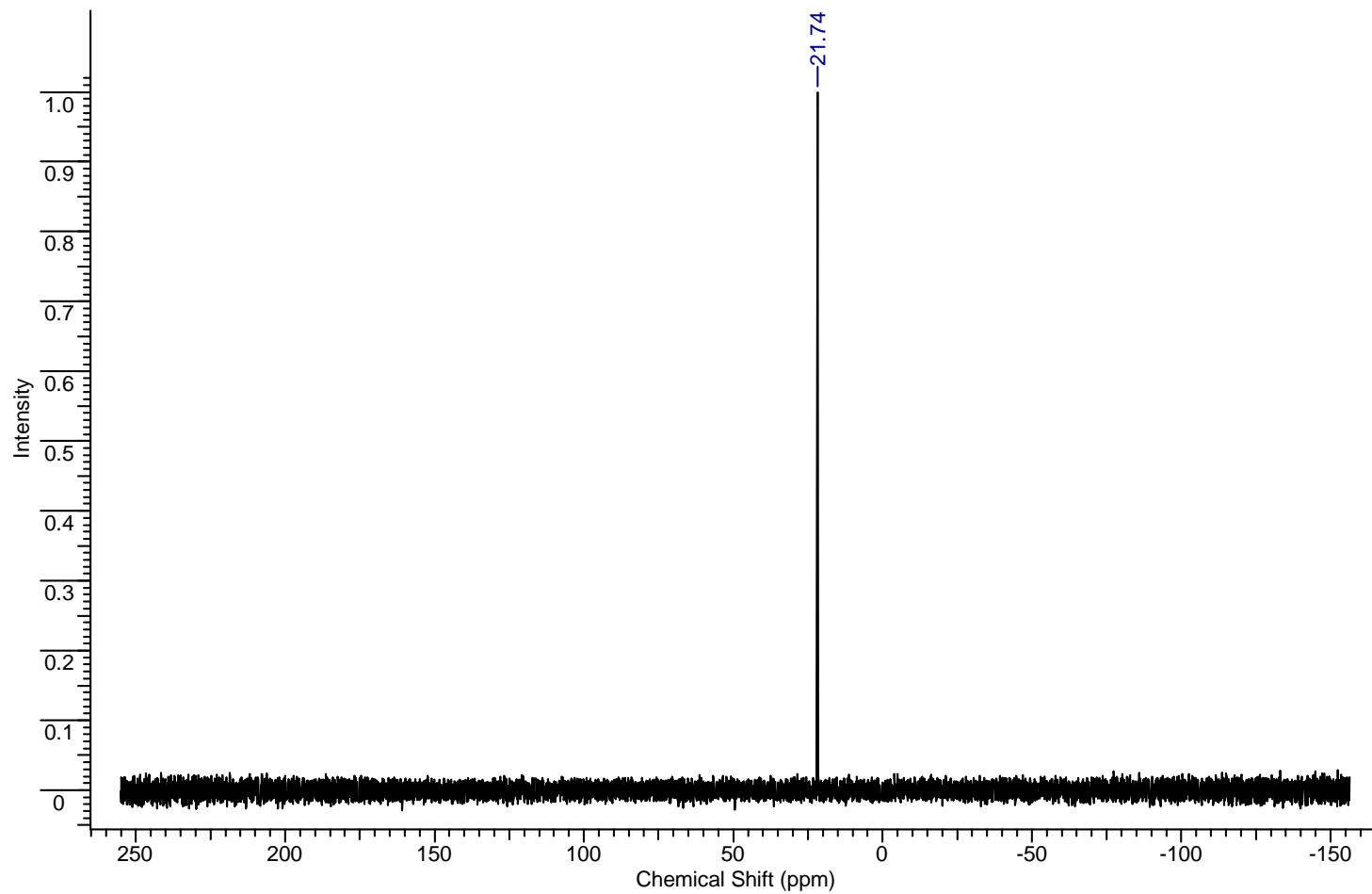
1D NMR plot parameters
CX         22.00 cm
CY         13.50 cm
F1P        30.000 ppm
F1         3037.63 Hz
F2P        20.000 ppm
F2         2025.09 Hz
PPMCH     0.45455 ppm/cm
HZCM      45.02476 Hz/cm
    
```

Catalyseur (*R*)-DIOPAu₂Cl₂

Anexo 32. Espectro de RMN ³¹P del complejo diop-Au₂Cl₂.

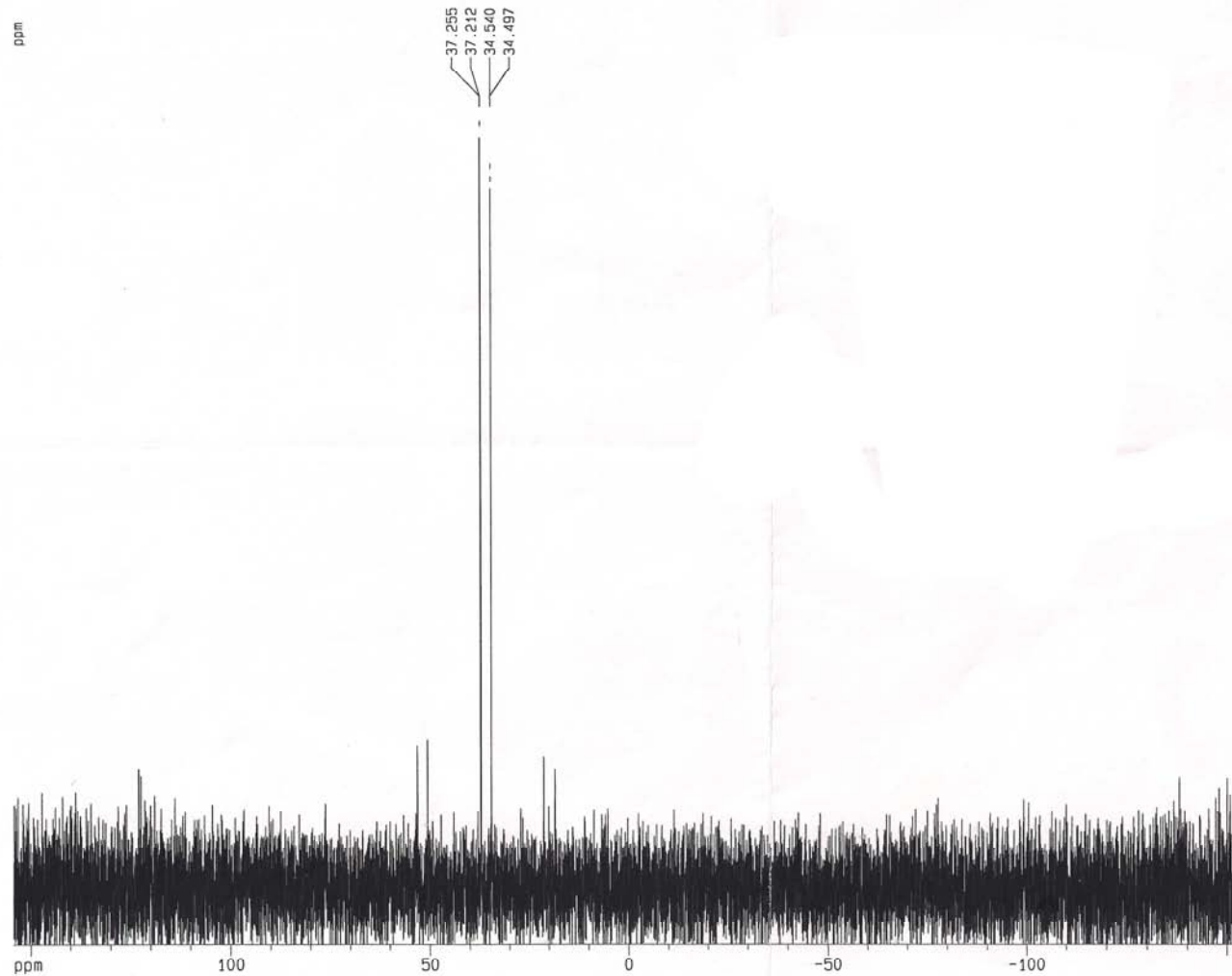


Anexo 33. Espectro de RMN ^{31}P del complejo monophos-AuCl.



Anexo 34. Espectro de RMN ^{31}P del complejo tol-binap- Au_2Cl_2 .

P31_DECOUPLE_H1
complexe de pt



```
*****
* ARX250 / LCC-CNRS *
*****

Current Data Parameters
NAME      myrA0137
EXPNO     1
PROCNO    1
USER      kalck

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20080929
Time      15.35
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TBI 1H-
PULPROG   1s_zg60dc
TD        32768
SOLVENT   CDC13
NS        400
DS        4
SWH       31250.000 Hz
FIDRES    0.953674 Hz
AQ        0.5243380 sec
RG        45500
DW        16.000 usec
DE        22.86 usec
TE        298.0 K
D12       -0.0000200 sec
DL5       42.00 dB
CPDPRG    waltz16
P31       100.00 usec
D1        1.00000000 sec
P1        19.00 usec
SF01      101.2544800 MHz
NUCLEUS   31P
D11       0.0300000 sec

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        101.2544800 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0

1D NMR plot parameters
CX        22.00 cm
CY        13.50 cm
F1P       154.314 ppm
F1        15625.00 Hz
F2P       -154.314 ppm
F2        -15625.00 Hz
PPMCM     14.02856 ppm/cm
HZCM      1420.45459 Hz/cm
```

Anexo 35. Espectro de RMN ³¹P del complejo biphosphole-PtCl₂.