



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Karen
Vilela Góñez

Tesis doctoral

FeCl_3 como catalizador en
reacciones de formación de
enlaces C-C y C-O a partir de
alquenos

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Ciencia y Tecnología Química



TESIS DE DOCTORADO

FeCl₃ como catalizador en reacciones de formación de enlaces C-C y C-O a partir de alquenos

Karen Vilela Góñez

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TECNOLOXÍA QUÍMICA



SANTIAGO DE COMPOSTELA

2022

DECLARACIÓN DE LA AUTORA DE LA TESIS

FeCl₃ como catalizador en reacciones de formación de enlaces C–C y C–O a partir de alquenos

Dña. Karen Vilela Góñez

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, 01 de marzo de 2022

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

**FeCl₃ como catalizador en reacciones de formación de enlaces C–C y
C–O a partir de alquenos**

D. Francisco Javier Sardina López
Dña. María Rita Paleo Pillado

INFORMAN:

Que la presente tesis corresponde con el trabajo realizado por Dña. Karen Vilela Góñez, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 01 de marzo de 2022

*“El acto más valiente es pensar por una misma.
En voz alta.”*

Coco Chanel

A mis padres, a mi abuelo Pariente y a mi abuela María da Repoleira



Agradecimientos

–*¿No se acabará nunca esta fiesta?* – preguntó Han Solo, apabullado ante un sinfín de soldados clon de los que debía zafarse. ¡Cuántas veces he hecho mía esa frase a lo largo de estos años, sentada ante nuevos y desconcertantes resultados que ampliaban el número preguntas a las que dar respuesta! Pero, finalmente, ha empezado a sonar la última canción, por lo que es el momento de dar las gracias a todos aquellos que me han acompañado en este baile.

En primer lugar, a Javier, director de este trabajo y mi paracaídas durante esta tesis. Estos años aprendiendo a tu lado me han parecido una décima de segundo. Gracias por tu tesón, tu paciencia y tu cariño. “Siempre dos ha de haber. No más. No menos. Un Maestro y un(a) aprendiz”. Gracias por *todo*.

Rita, gracias por tu ayuda y por haber estado para levantarme siempre que el ánimo decaía. Gracias también al Prof. Luís García Río por el apoyo con los aspectos químico-físicos.

Gracias a todas las compañeras y compañeros con los que he compartido laboratorio a lo largo de estos años. Gracias a Rubén por haberme ayudado a dar mis primeros pasos en un laboratorio de química sintética, a Roberto por todo lo que nos hemos reído juntos y a Loli por haber venido al laboratorio para quedarte en mi vida. Gracias a Juan por caminar a mi lado desde hace diez años, por ser compañero y amigo; y gracias también a Begoña por estar siempre que te he necesitado tanto en el ámbito laboral como en el personal.

Gracias a Lucas, por haber sido mi compañero más especial y seguir a mi lado cuando las luces del laboratorio se apagaban. Gracias por cuidarme, por escuchar mis miedos y nunca soltarme la mano. Me siento muy afortunada por tenerte en mi vida. Eres mi tierra firme.

Gracias a mi hociquito, Obi-Wan Kenobi, por quererme de esa forma tan pura, y por todos los ataques de mimos que me han sacado una sonrisa incluso en los días de resultados incomprensibles.

Gracias a mis padres, por todo lo que han trabajado para que yo pueda estar escribiendo esto. Gracias por haber entendido mis ausencias y por ser casa a la que volver. Y gracias a mi hermana Alma, mi pequeña, por tu apoyo incondicional. Sois la voz en mi corazón que siempre me acompaña.

Gracias también a María José y a Mariño, por ser mi familia en el norte.

Gracias a mi mejor amiga Alicia por entender todos mis desastres y quererme de esa forma tan bonita. Eres la hermana que he elegido. Gracias por seguir creciendo a mi lado.

Gracias a mis abuelos. Abuelo, gracias por haberme enseñado a vivir cada segundo con alegría. Abuela, gracias por haberme enseñado a *pisar forte* y a no transformarse en brisa suave si has nacido para ser tormenta. Mi título más importante siempre será el de “a neta de María da Repoleira”.

Abreviaturas

Å	angstrom
Ar	arilo
Ac	acetilo
APCI	ionización química a presión atmosférica
atm	atmósferas
ax	axial
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1-1'-binaftilo
bmin	1- <i>n</i> -butil-3-metilimidazolio
Bu	butilo
c	cuartete
cat	catalizador
cd	cuartete de dobles
cm	centímetros
d	doblete
δ	desplazamiento químico
δ+	carga parcial positiva
dc	doblete de cuartetos
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
dd	doble doblete
ddd	doble doblete
dddd	doble doblete de doblete
ddt	doblete de doble triplete
ddtd	doble doblete de triplete
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer

(dis)	disuelto
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d.r	relación de diastereoisómeros
dt	doble triplete
dtd	doblete de triples tripletes
EA	economía atómica
ec	ecuatorial
EPR	resonancia paramagnética electrónica
ESI	ionización por electrospray
ESR	resonancia de espín electrónico
Et	etilo
G	Gauss
g	gramos
h	horas
hcp	matriz cristalina hexagonal compacta
HDA	hetero-Diels-Alder
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HRMS	espectroscopía de masas de alta resolución
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Hz	hercios
<i>i</i> IDP	imino-imidodifosfato
<i>i</i> -Pr	isopropilo
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
K	grados Kelvin

K_{dis}	producto de solubilidad
kg	quilogramos
L	ligando
LCD	liquid-crystal display
LDA	diisopropilamido de litio
M	concentración molar
m	multiplete
<i>m</i>	meta-
MCPs	metaciclofanos
Me	metilo
mg	miligramos
MHz	megahercios
mL	mililitros
μL	microlitros
mM	concentración milimolar
mm	milímetros
mmol	milimoles
m μ	milimicrones
MW	microondas
nm	nanometros
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOE	efecto nuclear Overhauser
Nu	nucleófilo
<i>o</i>	orto-
°C	grados Celsius
OLED	organic light-emitting diode

p	página
<i>p</i>	para-
P.f.	punto de fusión
PAHs	hidrocarburos aromáticos policíclicos
Ph	fenilo
PIB	poliisobutileno
pp	páginas
ppm	partes por millón
Pr	propilo
q	quintuplete
RMN	resonancia magnética nuclear
S	disolvente
s	singulete
(s)	sólido
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
tc	triple cuartete
td	triple doblete
Tf	triflato
th	triple heptaplete
THF	tetrahidrofurano
TPA	trifenilamina
tt	triple triplete
UV	ultravioleta

RESUMO:

Neste traballo de doutoramento estudarase o papel do FeCl₃ como catalizador de diferentes reaccións de formación de enlaces C-C y C-O utilizando alquenos como substrato.

En primeiro lugar, investigarase a catálise por FeCl₃ da reacción de metilencicloalcanos de diferentes tamaños, e dalgúns terpenos como o limoneno, e aldehídos para proporcionar oxaciclos e outros derivados osixenados. Este estudo permitiranos comprender o papel como ácido de Lewis do FeCl₃ no mecanismo deste tipo de reaccións.

Por outra banda, esta tese tamén estudará a oligomerización controlada (dimerización e/ou trimerización), catalizada por FeCl₃, dunha ampla biblioteca de alquenos sinxelos con varios tipos de substitución. Tamén nesta parte realizaranse diferentes estudos para dilucidar o mecanismo da reacción e a relevancia dos diferentes estados que pode presentar o catalizador.

RESUMEN:

En este traballo doctoral se estudará el papel del FeCl₃ como catalizador de diferentes reacciones de formación de enlaces C-C y C-O utilizando alquenos como sustratos.

En primer lugar, se investigará la catálisis por FeCl₃ de la reacción de metilencicloalcanos de diferente tamaño, y de algunos terpenos como el limoneno, y aldehídos para proporcionar oxaciclos y otros derivados oxigenados. Este estudio nos permitirá entender el rol como ácido de Lewis del FeCl₃ en el mecanismo de este tipo de reacciones.

Por otro lado, en esta tesis también se estudiará la oligomerización controlada (dimerización y/o trimerización), catalizada por FeCl₃, de una amplia biblioteca de alquenos simples con varios tipos de substitución. También en esta parte se llevarán a cabo diferentes estudios que permitan elucidar el mecanismo de la reacción y la relevancia de los diferentes estados que puede presentar el catalizador.

ABSTRACT:

In this doctoral work, the role of FeCl₃ as a catalyst for different C-C and C-O bond formation reactions using alkenes as substrates will be studied. First, the catalysis by FeCl₃ of the reaction of methylenecycloalkanes of different sizes, and some terpenes such as limonene, and aldehydes to provide oxacycles and other oxygenated derivatives will be investigated.

This study will allow us to understand the role of FeCl₃ as a Lewis acid in the mechanism of this type of reaction.

On the other hand, this thesis will also study the controlled oligomerization (dimerization and/or trimerization), catalyzed by FeCl₃, of a wide library of simple alkenes with various types of substitution. Also in this part, different studies will be carried out to elucidate the reaction mechanism and the relevance of the different states that the catalyst may present.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. QUÍMICA VERDE	5
1.1.1. Implantación del desarrollo sostenible en síntesis orgánica	9
1.1.1.1. Economía atómica en síntesis orgánica	11
1.1.1.2. Optimización del uso de disolventes	13
1.1.1.3. Catálisis y desarrollo de catalizadores de baja o nula toxicidad	14
1.2. TRICLORURO DE HIERRO (FeCl ₃)	17
1.2.1. Estructura	18
1.2.1.1. Estructura cristalina	18
1.2.1.2. Estructura en disolución	21
1.2.2. Reactividad	24
1.2.2.1. Oligomerizaciones y polimerizaciones	24
1.2.2.2. Oxidaciones	25
1.2.2.3. Reducciones	27
1.2.2.4. Reacciones de Friedel-Crafts	27
1.2.2.5. Halogenaciones/Deshalogenaciones	29
1.3. REACCIÓN DE PRINS	30
1.4. OLIGOMERIZACIÓN DE ALQUENOS	36
1.4.1. Métodos heterogéneos	37
1.4.1.1. Ácidos sólidos	38
1.4.1.2. Catalizadores heterogéneos de níquel	40
1.4.2. Métodos homogéneos	41
1.4.2.1. Complejos de metales de transición	42
1.4.2.2. Ácidos de Brønsted-Lowry	45
1.4.2.3. Ácidos de Lewis	47
2. OBJETIVOS	51
2.1. FeCl ₃ COMO CATALIZADOR EN LA REACCIÓN DE PRINS	51
2.2. FeCl ₃ COMO CATALIZADOR EN LA OLIGOMERIZACIÓN DE ALQUENOS	51
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	55
3.1. FeCl ₃ COMO CATALIZADOR EN LA REACCIÓN DE PRINS	55
3.1.1. Reacción de monoenos con aldehídos catalizada por FeCl₃	55
3.1.2. Reacción de dienos con aldehídos catalizada por FeCl₃	67
3.1.2.1. Dienos no conjugados: (<i>R</i>)-(+)-Limoneno (109)	67
3.1.2.2. Dienos conjugados: Isopreno (110)	82
3.1.3. Reacción de trienos con aldehídos catalizada por FeCl₃	85
3.2. FeCl ₃ COMO CATALIZADOR EN LA OLIGOMERIZACIÓN DE ALQUENOS	88
3.2.1. Oligomerización de alquenos cíclicos catalizada por FeCl₃	88
3.2.1.1. Dimerización de metilenciclohexano (107)	88
3.2.1.2. Estudio de la influencia del tamaño de anillo en la oligomerización	93
3.2.2. Oligomerización de alquenos lineales catalizada por FeCl₃	99
3.2.2.1. Oligomerización de 2-metil-1-penteno (115)	99
3.2.2.2. Estudio de la influencia del tamaño del alqueno en la oligomerización	110
3.2.2.3. Estudio de la influencia del grado de sustitución del alqueno en la oligomerización	120
3.2.3. Estudio de la reacción de isomerización posicional de alquenos catalizada por FeCl₃	126

3.2.3.1. Isomerización de alquenos lineales: 2-metil-1-undeceno (116).....	127
3.2.3.2. Isomerización de alquenos cíclicos: 1,1,3,3-tetrametil-5-metilenciclohexano (258).....	135
3.2.4. Oligomerización cruzada de alquenos catalizada por FeCl₃	140
4. PARTE EXPERIMENTAL	145
4.1. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	145
4.2. FeCl ₃ COMO CATALIZADOR EN LA REACCIÓN DE PRINS	147
4.2.1. Reacción de monoenos con aldehídos catalizada por FeCl₃	147
4.2.2. Reacción de dienos con aldehídos catalizada por FeCl₃	155
4.2.2.1. Dienos no conjugados: (<i>R</i>)-(+)-Limoneno (109)	155
4.2.2.2. Dienos conjugados: Isopreno (110).....	167
4.3. FeCl ₃ COMO CATALIZADOR EN LA OLIGOMERIZACIÓN DE ALQUENOS.....	169
4.3.1. Oligomerización de alquenos cíclicos catalizada por FeCl₃	169
4.3.1.1. Dimerización de metilenciclohexano (107)	169
4.3.1.2. Estudio de la influencia del tamaño de anillo en la oligomerización.....	170
4.3.2. Oligomerización de alquenos lineales catalizada por FeCl₃	173
4.3.2.1. Oligomerización de 2-metil-1-penteno (115).....	173
4.3.2.2. Estudio de la influencia del tamaño del alqueno en la oligomerización	175
4.3.2.3. Estudio de la influencia del grado de sustitución del alqueno en la oligomerización.....	177
4.3.3. Estudio de la reacción de isomerización catalizada por FeCl₃	177
4.3.4. Oligomerización cruzada de alquenos catalizada por FeCl₃	180
5. CONCLUSIONES	183
6. DATOS CRISTALOGRAFICOS	189
6.1. DATOS CRISTALOGRAFICOS DE 2,2,6-TRIMETIL-4-FENIL-3-OXABICLO[3.3.1]NON-6-ENO (146).....	189
6.2. DATOS CRISTALOGRAFICOS DE (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-(4-BROMOFENIL)-2,2,6-TRIMETIL-3-OXABICLO[3.3.1]NON-6-ENO (147).....	190
7. ESPECTROS	193

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

Ante la creciente preocupación pública por los problemas medioambientales y de sostenibilidad, desde principios del siglo XXI se ha llevado a cabo un esfuerzo colectivo en la comunidad científica para desarrollar procesos limpios en los que se minimice el desperdicio de materias primas no renovables, así como el uso de materiales peligrosos o contaminantes que atentan contra la salud y el medio ambiente. Esta filosofía emergente se conoce como *Green Chemistry* o Química Verde.^{1,2,3}

Dentro del campo de la química orgánica sintética, el uso de complejos metálicos como catalizadores para dar lugar a procesos rápidos, limpios y selectivos se ha convertido en una herramienta muy poderosa. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de esta aproximación es que muchos de los catalizadores más empleados contienen metales de transición de los períodos 5 y 6, que suelen ser tóxicos. Esta característica negativa hace que el desarrollo de catalizadores basados en metales de transición del período 4, no tóxicos o de mucho más baja toxicidad que los de los períodos 5 y 6, haya adquirido gran relevancia en el contexto de la Química Verde. En concreto, el estudio de las capacidades catalíticas de sales y complejos de Fe, como el FeCl₃, es especialmente deseable, ya que estos compuestos además de baratos son no tóxicos, algo muy importante para su aplicación en la industria farmacéutica o cosmética, entre otras.^{4,5,6}

1.1. Química Verde

El concepto de Química Verde se acuñó en la década de 1990 y se definió como “el diseño de procesos y productos químicos en los que se reduce o elimina la generación y uso de sustancias

¹ Anastas, P. T.; Williamson, T. C. *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment*, American Chemical Series Book, Washington DC, **1996**. (ISBN: 0841233993)

² Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**. (ISBN: 9780198506980)

³ Lancaster, M. *Green Chemistry: An Introductory Text*, The Royal Society of Chemistry, University of York, **2002**. (ISBN: 9781782622949)

⁴ Bolm, C.; Legros, J.; Le-Paih, J.; Zani, L. Iron-Catalyzed Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254. (<https://doi.org/10.1021/cr040664h>)

⁵ Bauer, I.; Knölker, H-J. Iron Catalysis in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170-3387. (<https://doi.org/10.1021/cr500425u>)

⁶ Fürstner, A. Iron Catalysis in Organic Synthesis: A Critical Assessment of What It Takes To Make This Base Metal a Multitasking Champion. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 778-789. (<https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00272>)

peligrosas”^{7,8} Posteriormente, en 1998 Paul Anastas y John Warner enunciaron los “Doce Principios de la Química Verde”^{2,9} que proporcionaron unas directrices para llevar a cabo transformaciones químicas más seguras dentro de un marco de desarrollo sostenible. Según esto, los puntos clave que se deben tener en cuenta para desarrollar procesos químicos que se ajusten a la filosofía *Green Chemistry* son los siguientes:¹⁰ (**Figura 1**)

- 1. Prevención:** diseñar las síntesis para prevenir residuos que requieran de tratamiento o limpieza.
- 2. Economía atómica:** utilizar métodos sintéticos diseñados para maximizar la incorporación de los materiales de partida en el producto final. Es decir, debe haber pocos o ningún átomo de los productos de partida que no se incorporen al producto final.
- 3. Diseño de síntesis químicas menos peligrosas:** siempre que sea posible, las metodologías sintéticas deberían estar diseñadas para usar y generar sustancias de baja o nula toxicidad tanto para la salud humana como para el medio ambiente.
- 4. Diseño de reactivos y productos químicos más seguros:** los productos químicos deben ser diseñados para que sean realmente eficaces en su función, pero siendo de baja o nula toxicidad.
- 5. Utilizar disolventes y condiciones de reacción más seguras:** debería evitarse el uso de sustancias auxiliares como disolventes o agentes de separación. En caso de que eliminarlos por completo no sea posible, los que se utilicen deberían ser inocuos.

⁷ Dunn, P. J. The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1452-1461. (<https://doi.org/10.1039/C1CS15041C>)

⁸ Beach, E. S.; Cui, Z.; Anastas, P. T. Green Chemistry: A design framework for sustainability. *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2*, 1038-1049. (<https://doi.org/10.1039/B904997P>)

² Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**. (ISBN: 9780198506980)

⁹ Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451. (<https://doi.org/10.1039/C1CS15219J>)

¹⁰ Anastas, P. T.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312. (<https://doi.org/10.1039/B918763B>)

6. **Diseños energéticamente más eficientes:** debe minimizarse el impacto económico y sobre el medio ambiente que tiene la energía empleada durante un proceso químico. Debe priorizarse la utilización de reacciones a temperatura ambiente y presión atmosférica.
7. **Uso de materias primas renovables:** siempre que sea técnica y económicamente posible, las materias primas utilizadas deben ser renovables; es decir, deben evitarse aquellas que se obtienen mayoritariamente de fuentes fósiles como petróleo, gas natural o carbón.
8. **Reducir la derivatización química:** debe evitarse, y si es posible eliminarse, la derivatización innecesaria como el uso de agentes bloqueantes, protecciones/desprotecciones o grupos que modifican de manera temporal alguna propiedad física o química de una sustancia o del proceso. Eliminar este tipo de transformaciones dará lugar a procesos con un menor número de pasos y, por tanto, a una menor generación de residuos.
9. **Catálisis:** la utilización de reacciones catalíticas permite reducir al mínimo el desperdicio. Esto es debido a que, a diferencia de los reactivos estequiométricos que se utilizan en exceso y sirven para una sola ocasión, los catalizadores se utilizan en cantidades pequeñas y pueden llevar a cabo muchos ciclos de reacción.
10. **Diseñar para degradar:** los productos químicos deberían diseñarse de tal manera que, una vez que hayan finalizado su función, puedan degradarse en productos inocuos y que no persistan en el medio ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** deben utilizarse metodologías analíticas que permitan supervisar y controlar en tiempo real la formación de subproductos tóxicos durante el proceso de síntesis, para así poder evitarlos o reducirlos al mínimo.
12. **Minimizar el potencial de accidentes:** las sustancias químicas y el estado en el que vayan a usarse (sólido, líquido o gas) deben ser elegidos de manera que se minimice el riesgo de accidentes químicos, tales como explosiones, fugas y fuegos.

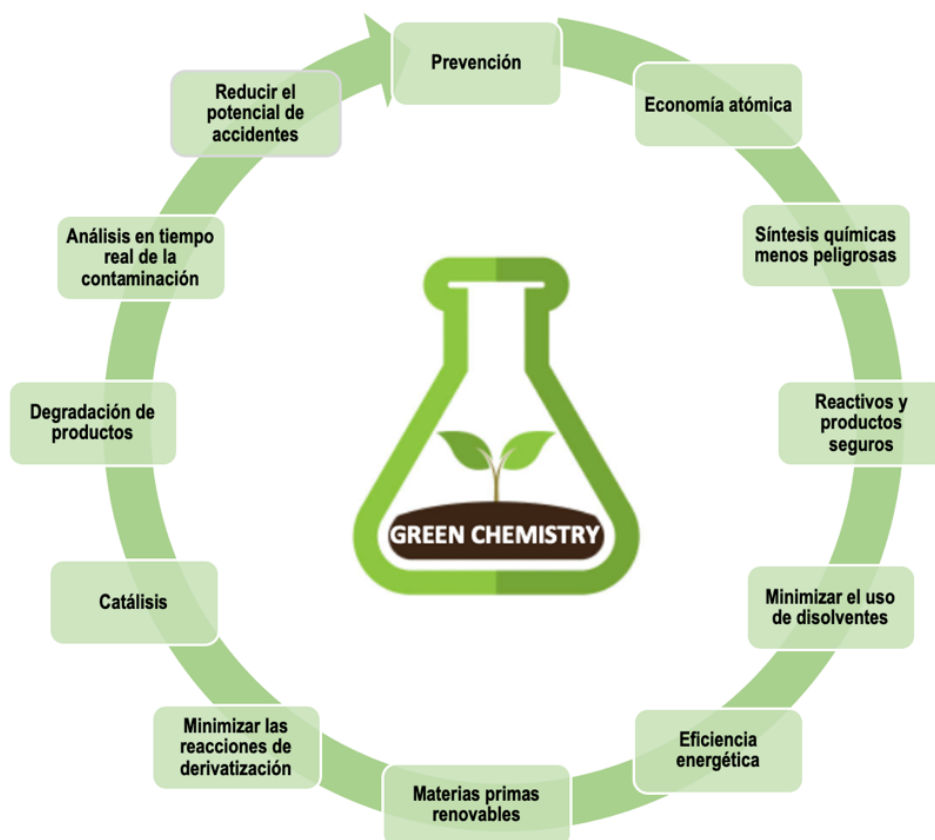


Figura 1. Los Doce Principios de la Química Verde enunciados por Paul Anastas y John Warner proporcionan un marco para el diseño sostenible de procesos químicos.

Posteriormente, estas directrices fueron resumidas por Poliakoff y colaboradores^{11,12} en el acrónimo **PRODUCTIVELY**, en el cual cada letra explica uno de los doce principios de la Química Verde en dos o tres palabras (**Figura 2**).

¹¹ Tang, S. L. Y.; Smith, R. L.; Poliakoff, M. Principles of green chemistry: PRODUCTIVELY. *Green Chem.* **2005**, *7*, 761-762. (<https://doi.org/10.1039/B513020B>)

¹² Tang, S. Y.; Bourne, R. A.; Smith, R. L.; Poliakoff, M. The 24 Principles of Green Engineering and Green Chemistry: "IMPROVEMENTS PRODUCTIVELY". *Green Chem.* **2008**, *10*, 268-269. (<https://doi.org/10.1039/B719469M>)

- P** — Prevent wastes
- R** — Renewable materials
- O** — Omit derivation steps
- D** — Degradable chemical products
- U** — Use safe synthetic methods
- C** — Catalytic reagents
- T** — Temperature, Pressure ambient
- I** — In-Process Monitoring
- V** — Very few auxiliary substances
- E** — E-factor, maximize feed in product
- L** — Low toxicity of chemical products
- Y** — Yes, it's safe

Figura 2. Los Doce Principios de la Química Verde condensados a través de la regla nemotécnica PRODUCTIVELY.

1.1.1. Implantación del desarrollo sostenible en síntesis orgánica

Una de las metas propuestas en los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) para 2030 es “mejorar la infraestructura y modernizar las industrias para que sean sostenibles, con una mayor eficiencia en el uso de los recursos y una mayor adopción de tecnologías y procesos industriales limpios y ambientalmente racionales”.¹³

Hasta el momento, el sector químico seguía un modo de manufactura lineal en el que las materias primas, en su mayoría fósiles y de naturaleza finita, formaban parte de una cadena de producción que utilizaba a menudo reactivos tóxicos, persistentes en el medio ambiente y bioacumulativos. Esto ha provocado que, a lo largo de la historia, las consecuencias de los accidentes dentro de la industria química hayan sido devastadoras como, por ejemplo, el caso de la liberación de isocianato de metilo en Bhopal (India), en el cual se produjeron entre 2.500 y 4000 muertos y más de 180.000 heridos y afectados.¹⁴

Además, estos procesos estaban habitualmente basados en rutas sintéticas centradas en la obtención de altos rendimientos, sin tener en cuenta la alta tasa de residuos generados. Con el fin de evaluar su impacto ambiental, hace más de 15 años R. Sheldon implementó el factor E que focaliza



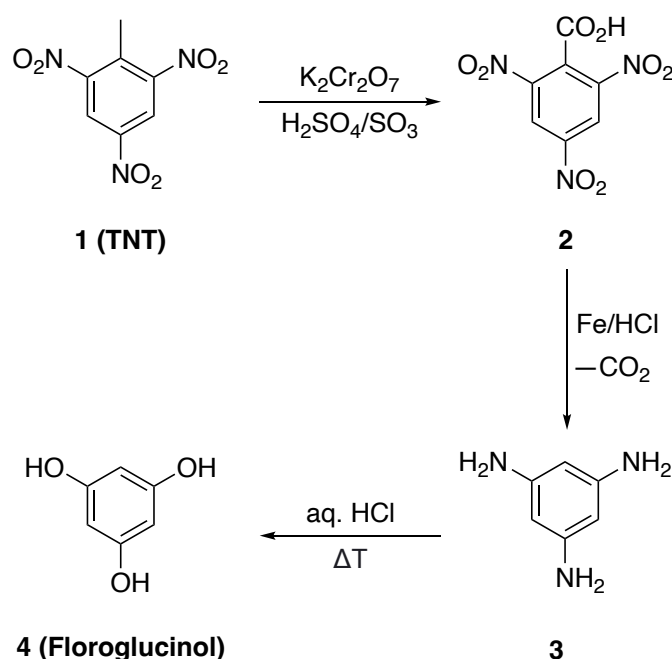
¹³ Hao, Q.; Tian, J.; Li, X.; Chen, L. Using a hybrid of green chemistry and industrial ecology to make chemical production greener. *Resources, Conservation and Recycling*, **2017**, *122*, 106-113. (<https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2017.02.001>)

¹⁴ Zimmerman, J. B.; Anastas, P.T.; Erythropel, H. C.; Leitner, W. Designing for a green chemistry future. *Science*, **2020**, *367*, 397-400. (<https://doi.org/10.1126/science.aay3060>)

la atención en la cantidad de residuos que se generan por unidad de masa de producto deseado producida (**Ecuación 1**).¹⁵

$$\text{Factor } E = \frac{\text{Masa total de residuos (kg)}}{\text{Masa total de producto (kg)}} \quad \text{[Ecuación 1]}$$

Un ejemplo muy significativo de la necesidad de rediseñar los procesos sintéticos es la ruta que se utilizaba en la década de 1980 para producir el floroglucinol (**4**), que es uno de los intermedios más empleados en química farmacéutica (**Esquema 1**).¹⁶



Esquema 1. Síntesis clásica de floroglucinol (**4**).

Este proceso presentaba un rendimiento mayor del 90% para los tres pasos de síntesis. Sin embargo, por cada kg de producto obtenido se generaban 40 kg de residuos como $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$, NH_4Cl , FeCl_2 y KHSO_4 . (Factor $E = 40$)

La emergente concienciación social sobre la importancia de minimizar la huella medioambiental, así como la inclusión en la legislación de diferentes estándares ambientales, lo que en muchos países ha conducido a sistemas regulatorios más estrictos, ha llevado a que la industria química haya tenido que rediseñar la metodología sintética más problemática. En este proceso de readaptación, la Química

¹⁵ Sheldon, R. A. Organic Synthesis: Past, present, and future. *Chem. Ind. (London)*, **1992**, 23, 903-906.

¹⁶ Sheldon, R. A. The E Factor: fifteen years on. *Green Chem.* **2007**, 9, 1273-1283. (<https://doi.org/10.1039/B713736M>)

Verde ha sido una estrategia clave para avanzar en términos de eficiencia energética, simplicidad operativa y seguridad en materia de salud y medio ambiente.

Dentro de este marco de desarrollo sostenible, el campo de la síntesis orgánica se ha centrado principalmente en tres aspectos de esta filosofía: mejora de la eficiencia atómica de las reacciones, optimización del uso de disolventes y desarrollo de reacciones catalíticas mediadas por catalizadores de baja o nula toxicidad.

1.1.1.1. Economía atómica en síntesis orgánica

Convencionalmente, el factor determinante para elegir una ruta sintética era alcanzar el mayor rendimiento y selectividad del producto, sin considerar que utilizase múltiples reactivos en cantidades estequiométricas que, a menudo, no se incorporaban en la molécula objetivo y que, por tanto, darían lugar a subproductos.

En vista de esto, en 1991, Barry Trost introdujo el concepto de economía atómica (**EA**), para evaluar la eficiencia de los procesos químicos.^{17,18} La **EA** busca maximizar la incorporación de los materiales de partida en el producto final. Si la incorporación de los átomos de los productos de partida no puede ser completa, lo ideal sería que la cantidad de productos secundarios sea mínima y ambientalmente inocua. En concreto, el término **EA** mide la relación entre la masa molecular del producto final y la suma de las masas moleculares de todos los reactivos que participan en la reacción (**Ecuación 2**).

$$EA = \frac{\text{Masa molecular del producto deseado}}{\text{Masa molecular total todos los reactivos}} \times 100 \quad \text{[Ecuación 2]}$$

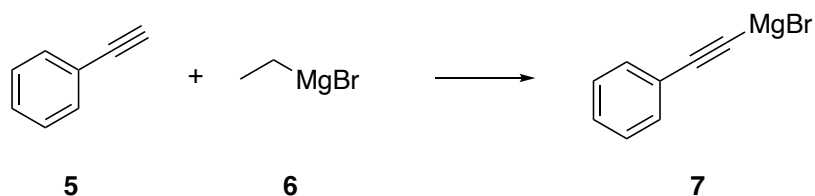
Según esto, un ejemplo de reacción poco eficiente sería la de Grignard que, pese a tener un gran reconocimiento científico por su importancia en síntesis orgánica, es relativamente pobre en cuanto a **EA** debido, principalmente, a la necesidad de utilizar cantidades estequiométricas de reactivos metálicos para preparar previamente el reactivo organomagnésico (**Esquema 2**).¹⁹

¹⁷ Trost, B. M. The Atom Economy – A Search for Synthetic Efficiency. *Science*, **1991**, *254*, 1471-1477. (<https://doi.org/10.1126/science.1962206>)

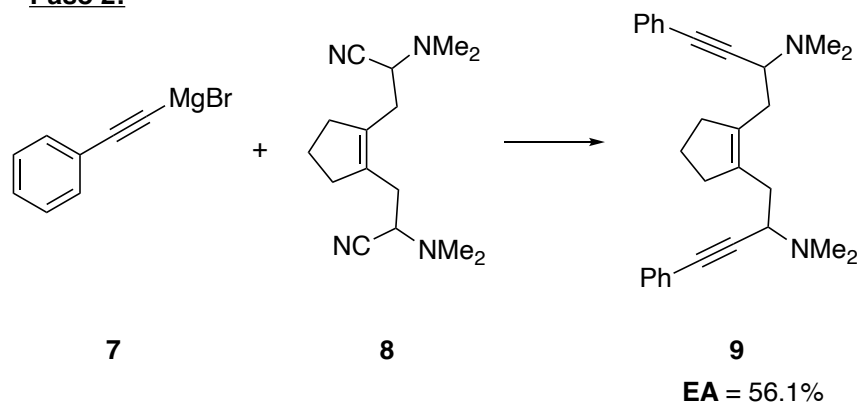
¹⁸ Trost, B. M. Atom Economy – A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281. (<https://doi.org/10.1002/anie.199502591>)

¹⁹ Epsztein, R.; Le Goff, N. The preparation of conjugated trienediamines from 1,9-diaminonona-2,7-diyne and their use in synthesis. *Tetrahedron*. **1985**, *41*, 5347-5352. ([https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96788-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96788-2))

Paso 1:

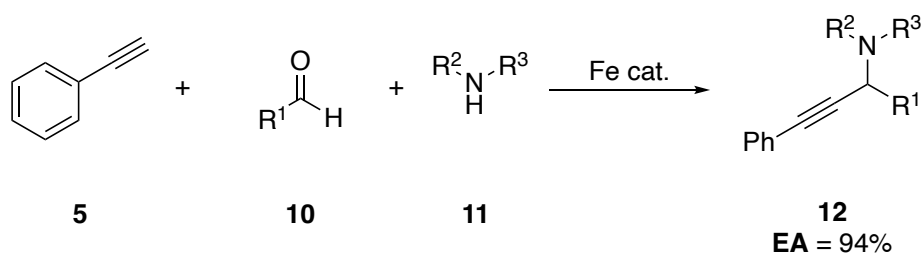


Paso 2:



Esquema 2. Aplicación típica de reactivos de Grignard en la síntesis de aminas propargílicas.

En 2009, Li y colaboradores propusieron una solución para este caso concreto, a través de un acoplamiento multicomponente entre un alquino, un aldehído y una amina en un solo paso de reacción, utilizando un catalizador de Fe, logrando una **EA** del 94% (**Esquema 3**).²⁰

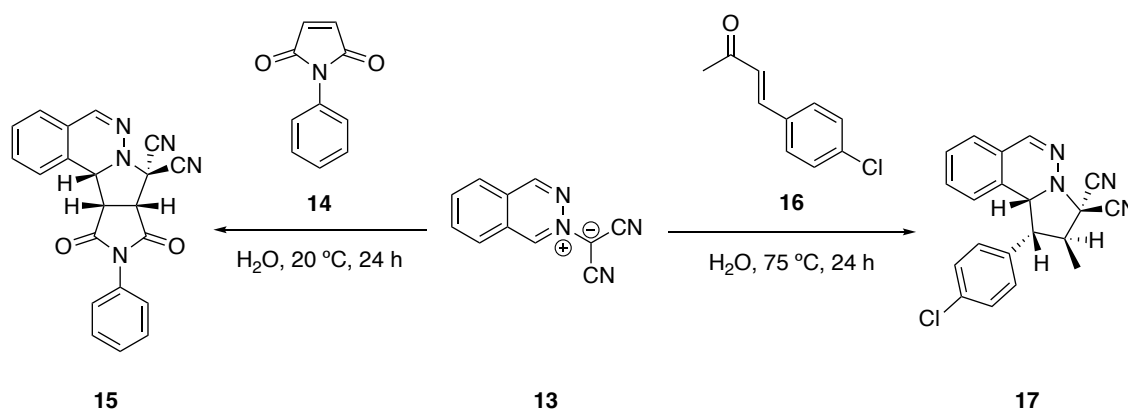


Esquema 3. Ruta sintética alternativa para la formación de aminas propargílicas.

En contraposición, en química orgánica también existen transformaciones que se catalogan como reacciones eficientes, en las que el valor de **EA** es cercano al 100%, como es el caso de las

²⁰ Chen, W.-W.; Nguyen, R. V.; Li, C.-J. Iron-catalyzed three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine under neat conditions in air. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2895-2898. (<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.182>)

cicloadiciones. Un ejemplo de reacción con alta economía atómica se encuentra en el trabajo de Butler en el que describe cicloadiciones 1,3-dipolares utilizando agua como disolvente (**Esquema 4**).²¹



Esquema 4. Cicloadiciones 1,3-dipolares de **13** en agua.

1.1.1.2. Optimización del uso de disolventes

Los disolventes son materiales auxiliares utilizados en síntesis química para disolver reactivos, extraer productos y separar mezclas de compuestos, entre otras aplicaciones prácticas.

Dado que la mayor cantidad de residuos en las producciones químicas está asociada al uso de materiales auxiliares, desde el punto de vista más estricto de la Química Verde la mejor opción es poder realizar las reacciones sin ningún tipo de disolvente. Sin embargo, la mayoría de las veces esto no es posible ya que los disolventes facilitan la distribución homogénea de la masa reaccionante, lo que permite modular las reacciones químicas en términos de velocidad, rendimientos y selectividad.²² Por ello, cuando para llevar a cabo una transformación química sea necesario la utilización de disolventes tradicionales, deberían seleccionarse aquellos que tengan un menor impacto ambiental y emplearlos en la menor cantidad posible (**Tabla 1**).²³

²¹ Butler, R. N.; Coyne, A. G.; Moloney, E. M. Organic synthesis in water: 1,3-dipolar cycloaddition reactions at ambient temperature with aqueous suspensions of solid reactants. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3501-3503. (<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.119>)

²² Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2010**. (<https://doi.org/10.1002/anie.201105531>)

²³ Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. CHEM21 Selection Guide of Classical- and Less Classical-Solvents. *Green Chem.* **2016**, *18*, 288-296. (<https://doi.org/10.1039/C5GC01008J>)

Recomendado	Recomendado o problemático	Problemático	Problemático o peligroso	Peligroso	Muy peligroso
- Agua	- MeOH	- Me-THF	- THF	- Diisopropil éter	- Dietil éter
- EtOH	- <i>t</i> -BuOH	- Heptano	- Ciclohexano	- 1,4-dioxano	- Benceno
- <i>i</i> -PrOH	- Alcohol bencílico	- Metilciclohexano	- DCM	- DME	- Cloroformo
- <i>n</i> -BuOH	- Etilenglicol	- Tolueno	- Ácido fórmico	- Pentano	- CCl ₄
- EtOAc	- Acetona	- Xilenos	- Piridina	- Hexano	- DCE
- <i>i</i> -PrOAc	- Butanona	- Clorobenceno		- DMF	- Nitrometano
- Anisol	- Ciclohexanona	- Acetonitrilo			
- Sulfolano	- MeOAc	- DMSO			
	- HOAc				
	- Ac ₂ O				

Tabla 1. Clasificación de los disolventes clásicos en función de su impacto sobre la salud y el medio ambiente.

Por otro lado, uno de los retos más importantes en este campo ha sido el desarrollo de nuevos disolventes que reduzcan los peligros intrínsecos asociados a los disolventes tradicionales.²⁴ Algunas de las principales áreas de trabajo en las que se han producido notables avances han sido en las reacciones que tienen lugar en disolventes acuosos o en sistemas bifásicos, en la utilización de fluidos supercríticos como el CO₂ como disolventes, y en el desarrollo de líquidos iónicos.^{25,26}

1.1.1.3. Catálisis y desarrollo de catalizadores de baja o nula toxicidad

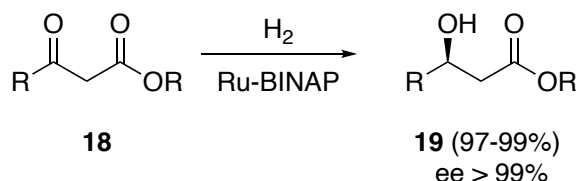
La catálisis es uno de los principios de la Química Verde que, en el ámbito de la síntesis orgánica, ha sido reconocido como una poderosa herramienta ya que aporta soluciones innovadoras a los desafíos químicos tradicionales, a través de reacciones químicas que utilizan cantidades subestequiométricas de catalizador. Además, este aumento de la eficiencia implica un menor requerimiento de energía, menos utilización de materias primas y por tanto menos residuos.

²⁴ Anastas, P. T. Green Chemistry as Applied to Solvents. In *Clean Solvents: Alternative Media for Chemical Reactions and Processing*; Abraham, M. A.; Moens, L., Eds.; ACS Symposium Series 819; American Chemical Society, Washington DC, **2002**, pp. 1-9. (<https://doi.org/10.1021/ja0252983>)

²⁵ Sheldon, R. A. Green solvents for sustainable organic synthesis; state of the art. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267-278. (<https://doi.org/10.1039/B418069K>)

²⁶ Li, C.-J.; Trost, B. M. Green chemistry for chemical synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 13197-13202. (<https://doi.org/10.1073/pnas.0804348105>)

En este contexto, un ejemplo representativo son las reacciones de reducción que tradicionalmente se llevaban a cabo con DIBAL-H en cantidades estequiométricas.²⁷ Como alternativa, Noyori describió la posibilidad de reducir β -cetoésteres con hidrógeno utilizando un complejo de Ru(II) como catalizador, lo que disminuye la cantidad de materia prima necesaria y, por ende, la cantidad de residuos generados (**Esquema 5**).²⁸



Esquema 5. Reducción enantioselectiva de β -cetoésteres a través de una hidrogenación catalítica de Noyori.

Sin embargo, aunque las reacciones catalíticas generen menos deshechos que las reacciones estequiométricas, normalmente estos presentan una elevada toxicidad ya que contienen metales de transición procedentes del catalizador. Por ello, actualmente los esfuerzos en el ámbito de la catálisis están focalizados en el estudio de reacciones mediadas por catalizadores menos tóxicos. En el transcurso de estas investigaciones, algunos ácidos de Lewis se han planteado como una alternativa idónea dentro del marco del desarrollo sostenible.

De este modo, un ejemplo de catalizador *verde* son los triflatos metálicos de tierras raras como Sc(OTf)₃ o Bi(OTf)₃ que pueden reciclarse una vez terminada la reacción y volver a ser utilizados.^{29,30} Entre las reacciones que son catalizadas por este tipo de ácidos de Lewis se encuentra la acilación de Friedel-Crafts de derivados de benceno descrita por Le y colaboradores, la cual además tiene lugar sin necesidad de utilizar disolventes orgánicos (**Esquema 6**).³¹

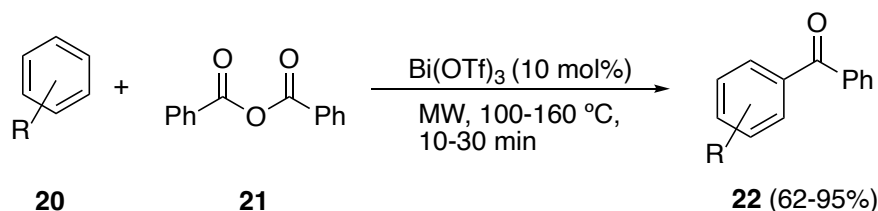
²⁷ Yoon, N. M.; Gyoung, Y. S. Reaction of Diisobutylaluminum Hydride with Selected Organic Compounds Containing Representative Functional Groups. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2443-2450. (<https://doi.org/10.1021/jo00214a009>)

²⁸ Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. Asymmetric Hydrogenation of *b*-Keto Carboxylic Esters. A Practical, Purely Chemical Access to *b*-Hydroxy Esters in High Enantiomeric Purity. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858. (<https://doi.org/10.1021/ja00253a051>)

²⁹ Kobayashi, S.; Manabe, K. Green Lewis acid catalysis in organic synthesis. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1373-1380. (<https://doi.org/10.1351/pac200072071373>)

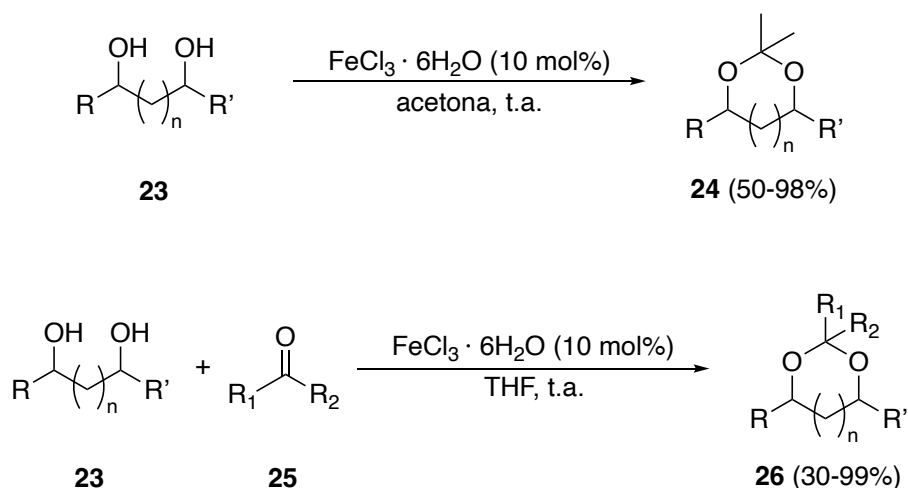
³⁰ Kokel, A.; Schäfer, C.; Török, B. Organic Synthesis Using Environmentally Benign Acid Catalysis. *Curr. Org. Synth.* **2019**, *16*, 615-649. (<https://doi.org/10.2174/1570179416666190206141028>)

³¹ Tran, P. H.; Nguyen, H. T.; Hansen, P. E.; Le, T. N. Greener Friedel-Crafts Acylation Using Microwave-Enhanced Reactivity of Bismuth Triflate in the Friedel-Crafts Benzoylation of Aromatic Compounds with Benzoic Anhydride. *ChemistrySelect*, **2017**, *2*, 571-575. (<https://doi.org/10.1002/slct.201601681>)



Esquema 6. Acilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos utilizando anhídrido benzoico y Bi(OTf)_3 , asistida por microondas.

Otro ejemplo de una reacción ampliamente utilizada en síntesis orgánica y que ha sido readaptada en base a la filosofía de la Química Verde es la formación de acetales a partir de dioles. En 2011, Karamé y colaboradores describieron la posibilidad de preparar acetales cíclicos a partir de dioles y compuestos carbonílicos, utilizando tricloruro de hierro hexahidratado como catalizador (**Esquema 7**).³²



Esquema 7. Transformación de dioles y carbonilos en acetales catalizada por Fe(III).

Además de que la reacción pueda realizarse en condiciones suaves y ambientalmente amigables, la elección de este ácido de Lewis hace que se abarate el coste del proceso, ya que el hierro es uno de los metales más abundantes de la corteza terrestre y, por ende, las sales y complejos de hierro están disponibles comercialmente a muy bajo precio. Todas estas ventajas han llevado a que recientemente se haya empezado a plantear este método como una opción interesante en la industria del biodiesel

³² Karamé, I.; Alamé, M.; Kanj, A.; Baydoun, G. N.; Hazimeh, H.; Masri, M.; Christ, L. Mild and efficient protection of diol and carbonyls as cyclic acetals catalysed by iron (III) chloride. *C. R. Chimie*, **2011**, *14*, 525-529. (<https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.12.001>)

para preparar derivados de glicerol y así prevenir problemas medioambientales y económicos en las biorrefinerías del futuro.³³

1.2. Tricloruro de hierro (FeCl₃)

Entre las sales de hierro, el cloruro de hierro (III), o tricloruro de hierro, ha llamado especialmente la atención en el campo de la química sintética debido a su gran versatilidad y su alta eficacia catalítica, siendo uno de los complejos catalíticos con mayor aplicabilidad en distintas transformaciones sintéticas.^{34,35}

El tricloruro de hierro (FeCl₃) es el compuesto de hierro con estado de oxidación +3 más común. Además, es el cloruro más barato, fácil de sintetizar y de manejar de los disponibles entre los metales de la primera serie de transición. De hecho, este tipo de tricloruro no existe para cobalto, níquel y cobre; mientras que MnCl₃, TiCl₃ y VCl₃ son inestables y CrCl₃ es cinéticamente inerte.³⁶

En forma anhidra, el FeCl₃ es un sólido cristalino cuyo color depende del ángulo de visión. Por la luz reflejada, los cristales aparecen de color verde oscuro, pero por la luz transmitida aparecen de color rojo-púrpura. Su obtención se lleva a cabo directamente a partir de los elementos, a través de un proceso de combustión directa de hierro metálico en cloro seco.³⁷ Entre sus características físicas, destaca que su punto de fusión es relativamente bajo (306 °C) (**Figura 3**).

³³ Zaher, S.; Christ, L.; Abd El Rahim, M.; Kanj, A.; Karamé, I. Green acetalization of glycerol and carbonyl catalyzed by FeCl₃·H₂O. *Mol. Catal.* **2017**, *438*, 204-213. (<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.06.006>)

³⁴ Díaz-Díaz, D.; Miranda, P. O.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. Recent Uses of Iron(III) Chloride in Organic Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 457-476. (<https://doi.org/10.2174/138527206776055330>)

³⁵ Sarhan, A. A. O.; Bolm, C. Iron(III) chloride in oxidative C-C coupling reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730-2744. (<https://doi.org/10.1039/B906026J>)

³⁶ Cotton, S. A. Iron(III) chloride and its coordination chemistry. *J. Coord. Chem.* **2018**, *71*, 3415-3443. (<https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1519188>)

³⁷ Tarr, B. R.; Booth, H. S.; Dolance, A. Anhydrous Iron(III) Chloride. *Inorg. Synth.* **1950**, *3*, 191-194. (<https://doi.org/10.1002/9780470132340.ch51>)



Figura 3. Apariencia física del tricloruro de hierro anhidro. Al tratarse de un compuesto delicuescente, su exposición a la humedad del aire provoca la aparición de las manchas amarillas que se observan en la imagen.

Cabe destacar que, dado que la catálisis ácida es uno de los tipos de catálisis más común, la versatilidad catalítica del tricloruro de hierro anteriormente mencionada radica en su distintivo carácter como ácido de Lewis. Algunos compuestos de metales de transición, como el FeCl_3 , tienen sus orbitales de valencia sin llenar por lo que pueden formar aductos con bases de Lewis, activando sustratos orgánicos para que den lugar a transformaciones químicas de alto interés sintético.³⁴

1.2.1. Estructura

1.2.1.1. Estructura cristalina

El FeCl_3 anhidro presenta una estructura cristalina de tipo triyoduro de bismuto (BiI_3).³⁸ Esta estructura consiste en una matriz cristalina hexagonal compacta (hcp) de los aniones, con los cationes ocupando un tercio de los huecos octaédricos y, en pares alternos de capas, dos tercios de los sitios octaédricos están ocupados. Como resultado, cada capa del cristal consiste en una red hexagonal de



³⁴ Díaz-Díaz, D.; Miranda, P. O.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. Recent Uses of Iron(III) Chloride in Organic Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 457-476. (<https://doi.org/10.2174/138527206776055330>)

³⁸ Wooster, N. The Crystal Structure of Ferric Chloride FeCl_3 . *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* **1932**, *83*, 35-41. (<https://doi.org/10.1524/zkri.1932.83.1.35>)

átomos metálicos, cada uno de los cuales está rodeado por una bipirámide de átomos de halógeno en coordinación octaédrica³⁹ (**Figura 4**).

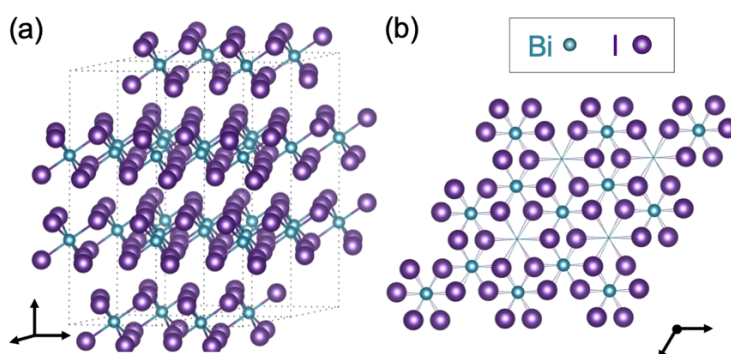


Figura 4. Estructura cristalina del BiI₃. **a)** Celdas unidad en las que se muestra la coordinación octaédrica de los átomos de Bi. **b)** Una capa que muestra un tercio de los sitios catiónicos vacíos.⁴⁰ (Reprinted with permission from {40}. Copyright © 2015, American Chemical Society)

En general, para describir la estructura de cualquier sólido cristalino deben tratarse dos partes: los átomos internos y los de la superficie. En el caso concreto del FeCl₃, en el que según la estructura propuesta cada átomo de cloro contacta con dos átomos de hierro vecinos y queda un sitio vacío en la capa de átomos del metal, existen tres tipos de Fe diferentes:⁴¹

- Átomos de Fe en el interior del cristal: son los átomos de hierro que se encuentran en las coordenadas (1,1,1) y que están unidos a 6 átomos de Cl (**Figura 5**).

³⁹ Smart L. E.; Moore, E. A. *Solid State Chemistry: An Introduction*, Taylor & Francis Group, Boca Raton **2005**, p.49. (<https://doi.org/10.1201/b12396>)

⁴⁰ Brandt, R. E.; Kurchin, R. C.; Hoye, R. L. Z.; Poindexter, J. R.; Wilson, M. W. B.; Sulekar, S.; Lenahan, F.; Yen, P. X. T.; Stevanovic, V.; Nino, J. C.; Bawendi, M. G.; Buonassisi, T. Investigation of Bismut Triiodide (BiI₃) for Photovoltaic Applications. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 4297–4302. (<https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.5b02022>)

⁴¹ Hashimoto, S.; Forster, K.; Moss, S. C. Structure Refinement of an FeCl₃ Crystal Using a Thin Plate Sample. *J. Appl. Cryst.* **1989**, *22*, 173-180. (<https://doi.org/10.1107/S0021889888013913>)

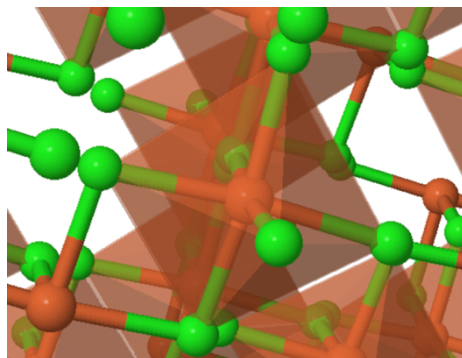


Figura 5. Parte interna de la red cristalina de FeCl_3 , en la que se observa uno de los átomos de Fe (en rojo) unido a 6 átomos de cloro (esferas verdes), organizados en disposición octaédrica.

- Átomos de Fe en la superficie del cristal: según la posición que ocupan en la superficie, se encuentran dos tipos diferentes (**Figura 6**):
 - Átomos de Fe que están en las caras del cristal ocupando las coordenadas $(1,1,0)$, que están unidos a 4 átomos de Cl.
 - Átomos de Fe situados en las aristas, cuyas coordenadas son $(0,0,1)$, que están unidos a 2 átomos de Cl.

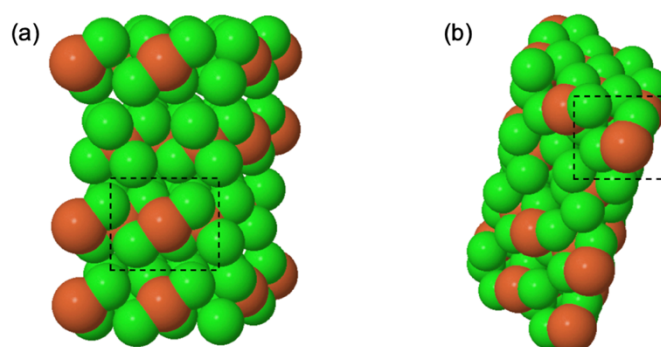


Figura 6. Parte externa de la red cristalina de FeCl_3 . **a)** Uno de los átomos de Fe de las caras del cristal que está unido a 4 átomos de Cl. **b)** Uno de los átomos de Fe que se encuentra en una de las aristas del cristal, el cual está unido a 2 átomos de Cl.



En los sólidos cristalinos que se comportan como ácidos de Lewis, el interés principal reside en los centros metálicos de la superficie, ya que la acidez de Lewis es una propiedad asociada a esta

altamente cargadas, como FeS_6^{3+} (en *N*-metilacetamida) o $\text{FeS}_5\text{Cl}^{2+}$ (en DMSO).⁴⁶ Sin embargo, en el caso de *N,N*-dimetilacetamida⁴⁵ el catión detectado en disolución es $\text{FeS}_4\text{Cl}_2^+$. En algunos casos, las características propias de la estructura del disolvente dan lugar a la formación de mezcla de distintos cationes en disolución, como en el caso del metanol,⁴⁶ en el que se forman tanto $\text{FeS}_5\text{Cl}^{2+}$ como $\text{FeS}_4\text{Cl}_2^+$. En todas estas especies, el Fe tiene un estado de oxidación +3 con 5 electrones de valencia en su orbital 3d, y presentan una señal fuerte y nítida en torno a 3400 G en el espectro de EPR que desaparece si el Fe cambia su estado de oxidación a Fe(II) (**Figura 7**).⁴⁷

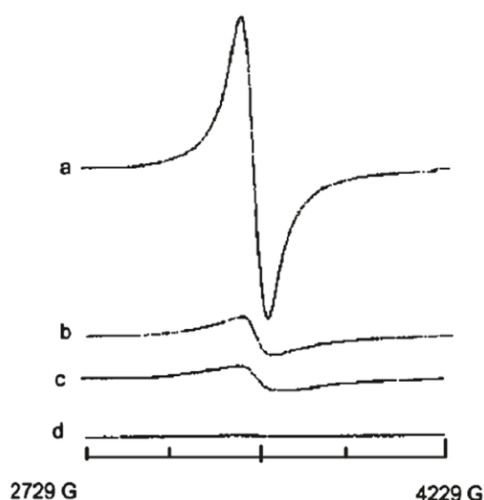


Figura 7. Espectros de EPR de: a) FeCl_3 en DCE. b-d) desaparición con el tiempo de la señal a medida que el Fe(III) cambia de estado de oxidación a Fe(II). (Reprinted with permission from {47}. Copyright © 2011, American Chemical Society)

Por otro lado, el ion tetracloroferrato (FeCl_4^-) es la especie que conforma la parte aniónica solubilizada y está presente tanto en disolventes orgánicos^{45,46,48,49} como en disolución acuosa.⁵⁰ Este

⁴⁶ Drago, R. S.; Hart, D. M.; Carlson, R. L. Spectrophotometric Studies of Iron(III) Chloride in Nonaqueous Solvents. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1900-1904. (<https://doi.org/10.1021/ja01087a012>)

⁴⁷ Li, X-L.; Huang, J-H.; Yang, L-M. Iron(III)-Promoted Oxidative Coupling of Naphtylamines: Synthetic and Mechanistic Investigations. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4950-4953. (<https://doi.org/10.1021/ol202058r>)

⁴⁸ Hertel, G. R.; Clark, H. M. Paramagnetic Resonance Behavior of Tetrachloroferrate Ion in Isopropyl Ether. *J. Phys. Chem.* **1961**, *65*, 1930-1932. (<https://doi.org/10.1021/j100828a003>)

⁴⁹ Swanson, T. B.; Laurie, V. W. Electron Magnetic Resonance and Electronic Spectra of Tetrachloro Ferrate(III) Ion in Nonaqueous Solution. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 244-250. (<https://doi.org/10.1021/j100885a036>)

⁵⁰ Gamlen, G. A.; Jordan, D. O. A Spectrophotometric Study of Iron(III) Chloro-complexes. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1435-1443. (<https://doi.org/10.1039/JR9530001435>)

complejo aniónico tiene una estructura tetraédrica⁵¹ y presentan unas intensas bandas características en el espectro de absorción UV-visible a unas longitudes de onda de 240, 312 y 360 m μ (**Figura 8**).

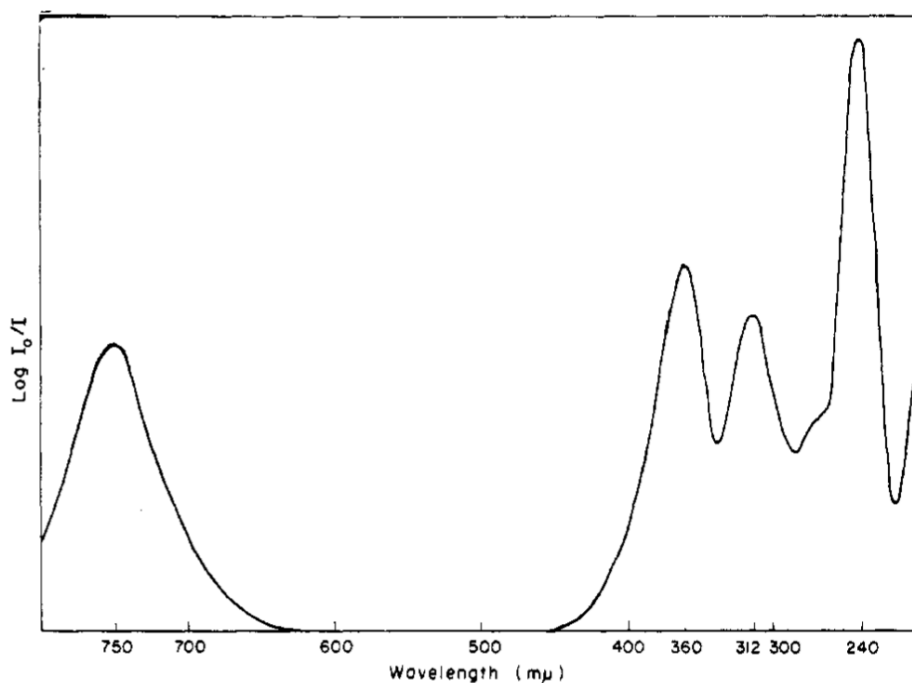


Figura 8. Espectro de absorción UV-visible del anión FeCl_4^- . (Reprinted with permission from {51}).

Copyright © 1965, Royal Society of Chemistry)

Además de este modelo de par iónico, se ha descrito en bibliografía la posibilidad de que el FeCl_3 adopte otro tipo de estructura cuando está en disolución. Así, en disolventes no dadores como benceno,⁵² o a través de modificaciones en la estequiometría de reacciones que incorporan sustratos con determinados grupos funcionales,⁵³ se ha observado la formación de dímeros Fe_2Cl_6 (**Figura 9**).³⁶

⁵¹ Woodward, L. A.; Taylor, M. J. Raman Effect and Solvent Extraction, Part II. Spectra of the Tetrachloroindate and Tetrachloroferrate Ions. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4473-4477. (<https://doi.org/10.1039/JR9600004473>)

⁵² Fajer, J.; Linschitz, H. The state of iron (III) chloride in nonaqueous solvents. *J. Inorg. Nuc. Chem.* **1968**, *30*, 2259-2262. ([https://doi.org/10.1016/0022-1902\(68\)80225-8](https://doi.org/10.1016/0022-1902(68)80225-8))

⁵³ Albright, H.; Riehl, P. S.; McAtee, C. C.; Reid, J. P.; Ludwig, J. R.; Karp, L. A.; Zimmerman, P. M.; Sigman, M. S.; Schindler, C. S. Catalytic Carbonyl-Olefin Metathesis of Aliphatic Ketones: Iron(III) Homo-Dimers as Lewis Acidic Superelectrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1690-1700. (<https://doi.org/10.1021/jacs.8b11840>)

³⁶ Cotton, S. A. Iron(III) chloride and its coordination chemistry. *J. Coord. Chem.* **2018**, *71*, 3415-3443. (<https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1519188>)

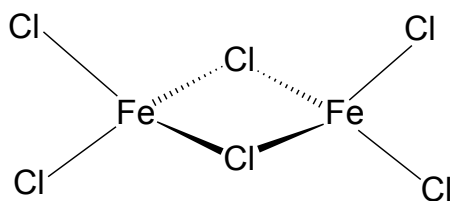


Figura 9. Estructura del dímero Fe_2Cl_6 .

La capacidad de controlar la formación de este tipo de complejos bimetálicos es una herramienta altamente atractiva en el campo de la síntesis orgánica, ya que permite acceder *in situ* a catalizadores más reactivos que, en ciertas reacciones, se comporten como “superelectrófilos”.⁵³

1.2.2. Reactividad

Entre los complejos de metales de transición, el FeCl_3 se ha erigido como uno de los catalizadores más utilizados actualmente en el campo de la química orgánica sintética.^{34,35}

1.2.2.1. Oligomerizaciones y polimerizaciones

Desde principios del siglo XXI, las reacciones de oligomerización y polimerización de distintos tipos de sustratos catalizadas por ácidos de Lewis han sido uno de los campos más estudiados.

En el caso concreto de la aplicación del FeCl_3 a estas transformaciones, uno de los pioneros fue el grupo de Sato y colaboradores, los cuales describieron la formación de oligómeros y polímeros a partir de arilaminas terciarias a través de un acoplamiento oxidativo.^{54,55} Entre sus resultados más relevantes se encuentra, por ejemplo, la dimerización de la trifenilamina (TPA). Cuando esta triarilamina se trata con 4 equivalentes de FeCl_3 utilizando cloroformo como disolvente, se produce

⁵³ Albright, H.; Riehl, P. S.; McAtee, C. C.; Reid, J. P.; Ludwig, J. R.; Karp, L. A.; Zimmerman, P. M.; Sigman, M. S.; Schindler, C. S. Catalytic Carbonyl-Olefin Metathesis of Aliphatic Ketones: Iron(III) Homo-Dimers as Lewis Acidic Superelectrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1690-1700. (<https://doi.org/10.1021/jacs.8b11840>)

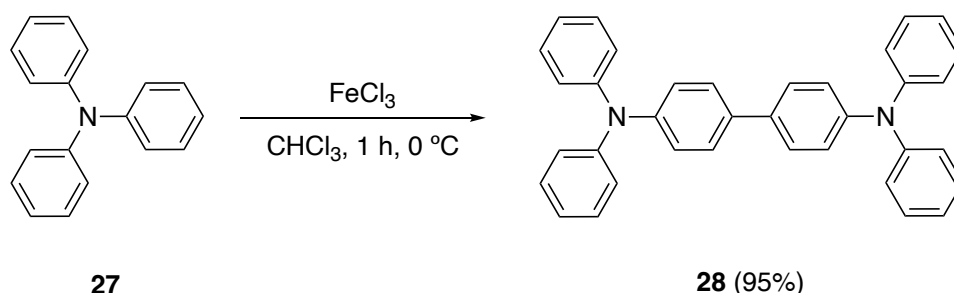
³⁴ Díaz-Díaz, D.; Miranda, P. O.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. Recent Uses of Iron(III) Chloride in Organic Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 457-476. (<https://doi.org/10.2174/138527206776055330>)

³⁵ Sarhan, A. A. O.; Bolm, C. Iron(III) chloride in oxidative C-C coupling reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730-2744. (<https://doi.org/10.1039/B906026J>)

⁵⁴ Sato, H.; Kanegae, A.; Yamaguchi, R.; Ogino, K.; Kurjata, J. Oligomerization of Aromatic Tertiary Amines. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 79-80. (<https://doi.org/10.1246/cl.1999.79>)

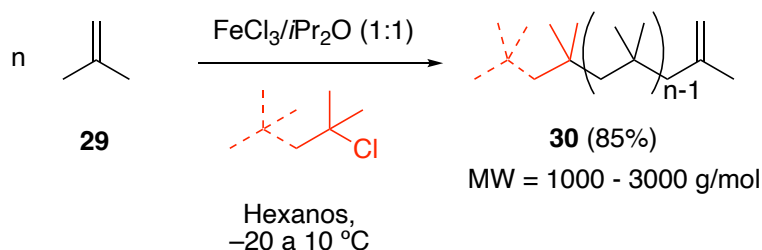
⁵⁵ Ogino, K.; Kanegae, A.; Yamaguchi, R.; Sato, H.; Kurjata, J. Oxidative coupling polymerization of 4-methyltriphenylamine. *Macromol. Rapid. Commun.* **1999**, *20*, 103-106. ([https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3927\(19990301\)20:3<103::AID-MARC103>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3927(19990301)20:3<103::AID-MARC103>3.0.CO;2-Q))

una reacción de dimerización altamente selectiva, obteniéndose como producto de reacción el dímero correspondiente con un rendimiento del 95% (**Esquema 9**).⁵⁴



Esquema 9. Dimerización de TPA (**27**) mediada por FeCl_3 .

Por otro lado, en los últimos años, grupos como el de Wu o el de Faust han desarrollado nuevos sistemas de iniciación de procesos de polimerización radicalaria que incluyen FeCl_3 .^{56,57} Esto ha permitido, por ejemplo, obtener poliisobutileno (PIB) a partir de isobutileno (**29**) utilizando complejos FeCl_3 /dialquíter como iniciadores de la polimerización (**Esquema 10**).⁵⁷



Esquema 10. Polimerización de isobutileno (**29**) iniciada por un complejo FeCl_3 /diisopropil éter.

1.2.2.2. Oxidaciones

Entre las transformaciones en las cuales el FeCl_3 actúa como agente oxidante, reduciéndose a Fe(II) , una de las más estudiadas es la formación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) a

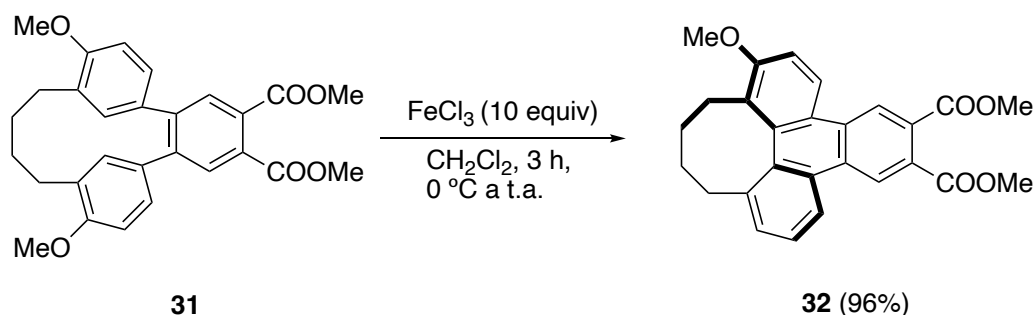
⁵⁴ Sato, H.; Kanegae, A.; Yamaguchi, R.; Ogino, K.; Kurjata, J. Oligomerization of Aromatic Tertiary Amines. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 79-80. (<https://doi.org/10.1246/cl.1999.79>)

⁵⁶ Liu, Q.; Wu, Y.; Yan, P.; Zhang, Y.; Xu, R. Polyisobutylene with High *exo*-Olefin Content via β -H Elimination in the Cationic Polymerization of Isobutylene with $\text{H}_2\text{O}/\text{FeCl}_3$ /Dialkyl Ether Initiating System. *Macromolecules*, **2011**, *44*, 1866-1875. (<https://doi.org/10.1021/ma1027017>)

⁵⁷ Kumar, R.; Dimitrov, P.; Bartelson, K. J.; Emert, J.; Faust, R. Polymerization of Isobutylene by GaCl_3 or FeCl_3 /Ether Complexes in Nonpolar Solvents. *Macromolecules*, **2012**, *45*, 8598-8603. (<https://doi.org/10.1021/ma3017585>)

través de un acoplamiento oxidativo.^{58,59} Los PAHs son considerados los esqueletos base para la preparación de materiales orgánicos semiconductores para su aplicación en diodos emisores de luz orgánicos (OLED),⁶⁰ o en pantallas de cristal líquido (LCD),⁶¹ entre otros.⁶²

El grupo de Yamato y colaboradores fue uno de los primeros en describir este método de formación de PAHs, al utilizar FeCl_3 para catalizar ciclaciones transanulares de MCPs areno-puente (MCPs = metaciclofanos). Además, este trabajo incide en la importancia de utilizar FeCl_3 como agente oxidante, ya que otros ácidos de Lewis como AlCl_3 , TiCl_4 o SnCl_4 sólo llevaron a la recuperación del compuesto de partida o a la formación de mezclas de productos que no se pudieron caracterizar (Esquema 11).⁵⁸



Esquema 11. Síntesis de PAHs de fenantreno-anulado a través de una ciclación transanular en la que se utiliza FeCl_3 como oxidante.

⁵⁸ Yamato, T.; Miyamoto, S.; Hironaka, T.; Miura, Y. Synthesis and Diels-Alder Reactions of 1,2-Dimethylene[2.n]metacyclophanes. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3-6. (<https://doi.org/10.1021/ol0483403>)

⁵⁹ Bai, Y-F.; Chen, L-Q.; Xiang, S-K.; Zhang, K.; Li, Q-G.; Feng, C.; Hu, P.; Wang, B-Q.; Zhao, K-Q. Synthesis, structure and properties of polysubstituted benzo[g]chrysene by FeCl_3 -promoted from diphenylacetylene and phenylacetaldehyde derivatives. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 90494-90501. (<https://doi.org/10.1039/C6RA17701H>)

⁶⁰ Baldo, M. A.; O'Brien, D. F.; You, Y.; Shoustikov, A.; Sibley, S.; Thompson, M. E.; Forrest, S. R. Highly efficient, phosphorescent emission from organic electroluminescent devices. *Nature*, **1998**, *395*, 151-154. (<https://doi.org/10.1038/25954>)

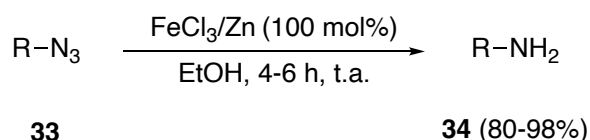
⁶¹ Wöhrle, T.; Wurzbach, I.; Kirres, J.; Kostidou, A.; Kapernaum, N.; Littscheidt, J.; Haenle, J. C.; Staffeld, P.; Baro, A.; Giesselmann, F.; Laschat, S. Discotic Liquid Crystals. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 1139-1241. (<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00190>)

⁶² Wang, X.-Y.; Lin, H.-R.; Lei, T.; Yang, D.-C.; Zhuang, F.-D.; Wang, J.-Y.; Yuan, S.-C.; Pei, J. Azaborine Compounds for Organic Field-Effect Transistors: Efficient Synthesis, Remarkable Stability, and BN Dipole Interactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3117-3120. (<https://doi.org/10.1002/anie.201209706>)

1.2.2.3. Reducciones

Un gran reto para los químicos orgánicos es desarrollar métodos que permitan llevar a cabo, de forma selectiva y en condiciones suaves, la reducción de grupos funcionales comúnmente utilizados en rutas sintéticas, como azidas, aldehídos y cetonas.

En los últimos años, algunos autores han descrito métodos en los que el FeCl₃ se utiliza como un sistema reductor, habitualmente en forma de complejo con distintos metales. En concreto, el grupo de Sandhu y colaboradores, ha descrito la reducción quimioselectiva de varias azidas sustituidas por tratamiento con cantidades estequiométricas de FeCl₃ y Zn en polvo (1:1) a temperatura ambiente, obteniendo las correspondientes aminas o amidas con rendimientos por encima del 80% (**Esquema 12**).⁶³



R: aril, alquil, aroil, arilsulfonil

Esquema 12. Reducción de distintas azidas sustituidas mediada por un complejo FeCl₃/Zn.

El grupo de Bhosale y colaboradores desarrolló también un sistema FeCl₃/metal que permite llevar a cabo reducciones de manera eficiente. En concreto, el complejo FeCl₃/Mg (500 mol% de cada uno, en una relación 1:1), en DMF-H₂O (1:1) a temperatura ambiente, reduce aldehídos y cetonas a los correspondientes alcoholes con buenos rendimientos (71-95%).⁶⁴

1.2.2.4. Reacciones de Friedel-Crafts

A lo largo de los años, las reacciones de Friedel-Crafts han sido reconocidas como una de las herramientas sintéticas más útiles para formar enlaces carbono-carbono cuando en el proceso está

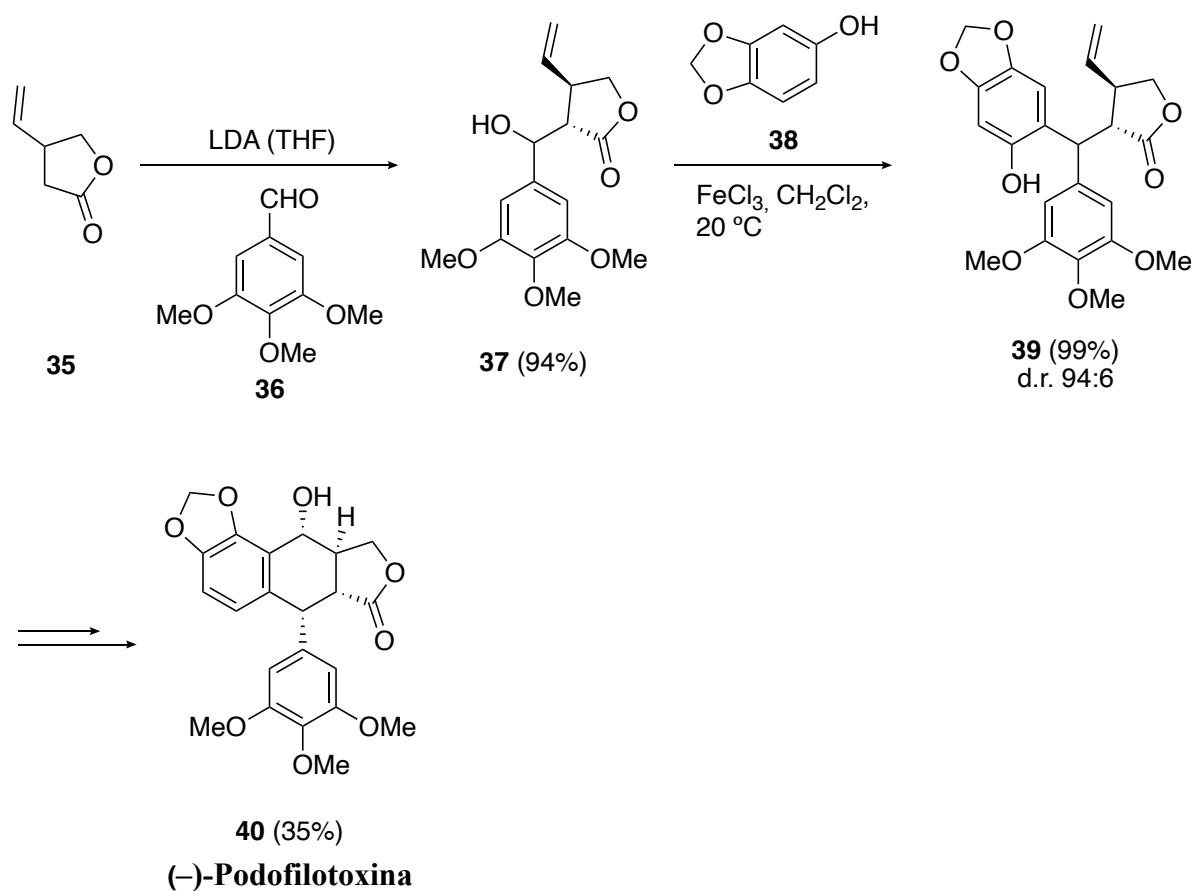


⁶³ Pathak, D.; Laskar, D. D.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. A Novel and Chemoselective Protocol for the Reduction of Azides Using FeCl₃-Zn System. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 816-817. (<https://doi.org/10.1246/cl.2000.816>)

⁶⁴ Swami, S. S.; Desai, D. G.; Bhosale, D. G. Mg-FeCl₃-DMF-H₂O: An inexpensive and excellent system for reduction of aldehydes and ketones. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3097-3099. (<https://doi.org/10.1080/00397910008086916>)

implicado un anillo aromático. Por este motivo, se ha utilizado con frecuencia como un paso clave en la síntesis total de productos naturales con propiedades bioactivas.⁶⁵

Un ejemplo es la síntesis enantioselectiva de la (-)-Podofilotoxina (**40**) que desarrolló el grupo de Bach. En la obtención de este compuesto natural, el cual se utiliza para el tratamiento tópico de condilomas acuminados, estos investigadores utilizaron una alquilación de Friedel-Crafts mediada por FeCl₃ para obtener uno de los intermedios clave (**39**), con un rendimiento del 99% (**Esquema 13**).⁶⁶

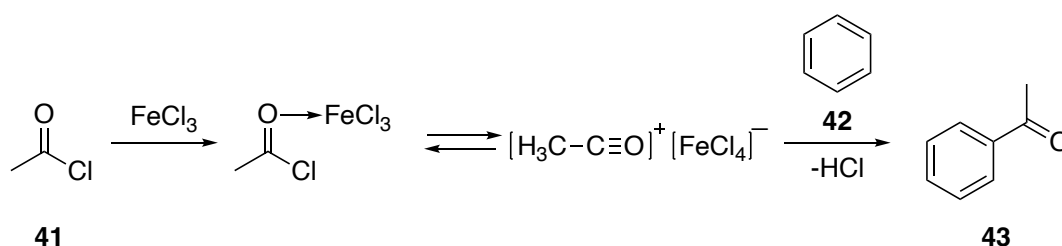


Esquema 13. Síntesis total de (-)-Podofilotoxina (**40**), en la que uno de los pasos clave es una alquilación de Friedel-Crafts mediada por FeCl₃.

⁶⁵ Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Saedi, P.; Momeni, T. Applications of Friedel-Crafts reactions in total synthesis of natural products. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 40061-40163. (<https://doi.org/10.1039/C8RA07325B>)

⁶⁶ Stadler, D.; Bach, T. Concise Stereoselective Synthesis of (-)-Podophyllotoxin by an Intermolecular Iron(III)-Catalyzed Friedel-Crafts Alkylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7557-7559. (<https://doi.org/10.1002/anie.200802611>)

Además, ante la incipiente preocupación por los problemas ambientales provocados por la utilización de disolventes con propiedades tóxicas o peligrosas, y dado que las reacciones de Friedel-Crafts se llevan a cabo habitualmente en disolventes que son hidrocarburos clorados, recientemente se ha empezado a estudiar la utilización de líquidos iónicos como una alternativa que permita realizar este tipo de transformaciones de manera menos contaminante.^{67,68} En este campo, el grupo de Horváth y colaboradores, ha estudiado la acetilación de Friedel-Crafts del benceno (**42**) catalizada por FeCl₃ utilizando como disolvente un líquido iónico; en concreto cloruro de 1-*n*-butil-3-metilimidazolio ([bmin]Cl). Todos los estudios espectroscópicos llevados a cabo por este grupo han demostrado que el mecanismo de la acetilación en estos disolventes es el mismo que el que tiene lugar en los disolventes que se utilizan habitualmente en este tipo de transformaciones, como por ejemplo 1,2-dicloroetano (DCE) (**Esquema 14**).^{67,69}



Esquema 14. Acetilación de Friedel-Crafts catalizada por FeCl₃ utilizando un líquido iónico como disolvente.

1.2.2.5. Halogenaciones/Deshalogenaciones

Las reacciones de halogenación son muy importantes en química orgánica ya que los productos obtenidos de esta transformación presentan una nueva funcionalidad a través de la cual poder realizar una gran variedad de transformaciones químicas.

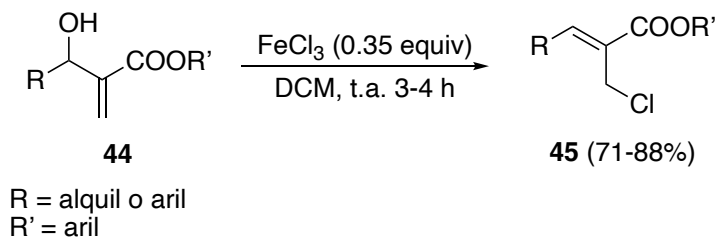
En 2004, Das y colaboradores describieron la posibilidad de llevar a cabo la halogenación estereoselectiva de aductos de Baylis-Hillman utilizando FeCl₃ como catalizador. El resultado de esta

⁶⁷ Csihony, S.; Mehdi, H.; Horváth, I. T. *In situ* infrared spectroscopic studies of the Friedel-Crafts acetylation of benzene in ionic liquids using AlCl₃ and FeCl₃. *Green Chem.* **2001**, *3*, 307-309. (<https://doi.org/10.1039/B107515M>)

⁶⁸ Sheng, X.; Wang, B.; Mao, C.; Sha, X.; Zhou, Y. Influence of FeCl₃-modified choroaluminate ionic liquids on long-chain alkenes alkylation. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *35*, 6055-6066. (<https://doi.org/10.1002/aoc.6055>)

⁶⁹ Csihony, S.; Mehdi, H.; Homonnay, Z.; Vértes, A.; Farkas, O.; Horváth, I. T. *In situ* spectroscopic studies related to the mechanism of the Friedel-Crafts acetylation of benzene in ionic liquids using AlCl₃ and FeCl₃. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, *5*, 680-685. (<https://doi.org/10.1039/B109303G>)

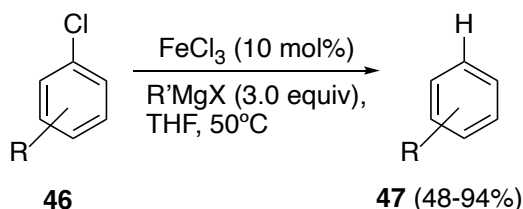
transformación es la obtención de (2Z)-2-(clorometil)alqu-2-enoatos, cuyo interés reside en que este tipo de esqueletos halogenados son empleados en la síntesis de algunos compuestos bioactivos de origen natural y sus análogos (**Esquema 15**).⁷⁰



Esquema 15. Síntesis de (2Z)-2-(clorometil)alqu-2-enoatos catalizada por Fe(III).

Por otro lado, las deshalogenaciones son procesos de eliminación de halógenos (generalmente cloro) de un compuesto químico, volviéndolo menos peligroso. Es por ello por lo que este tipo de reacciones se han convertido en un objetivo importante tanto en química orgánica como en química ambiental.

En este campo, Takahashi y colaboradores han descrito la posibilidad de llevar a cabo la dechloración de cloruros de arilo en presencia de reactivos alquílicos de Grignard, utilizando FeCl₃ como catalizador (**Esquema 16**).⁷¹



Esquema 16. Deshalogenación de cloruros de arilo (**46**) catalizada por FeCl₃.

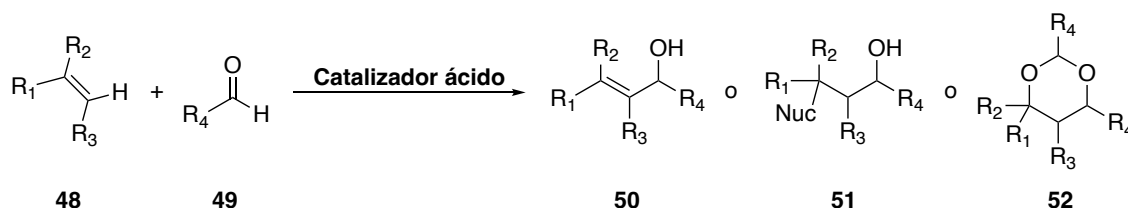
1.3. Reacción de Prins

La reacción de Prins es una transformación química, catalizada tanto por ácidos de Brønsted-Lowry como por ácidos de Lewis, que implica la adición electrófila de un aldehído o una cetona a un

⁷⁰ Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N.; Venkataiah, B. Convenient and efficient stereoselective synthesis of (2Z)-2-(chloromethyl)alk-2-enoates using iron(III) or indium(III) chloride. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2425-2426. (<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.01.101>)

⁷¹ Guo, H.; Kanno, K.; Takahashi, T. Iron-Catalyzed Dechlorination of Aryl Chlorides. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1356-1357. (<https://doi.org/10.1246/cl.2004.1356>)

alqueno o alquino. Esta adición da lugar a diferentes productos, dependiendo de las condiciones de reacción (**Esquema 17**).⁷²



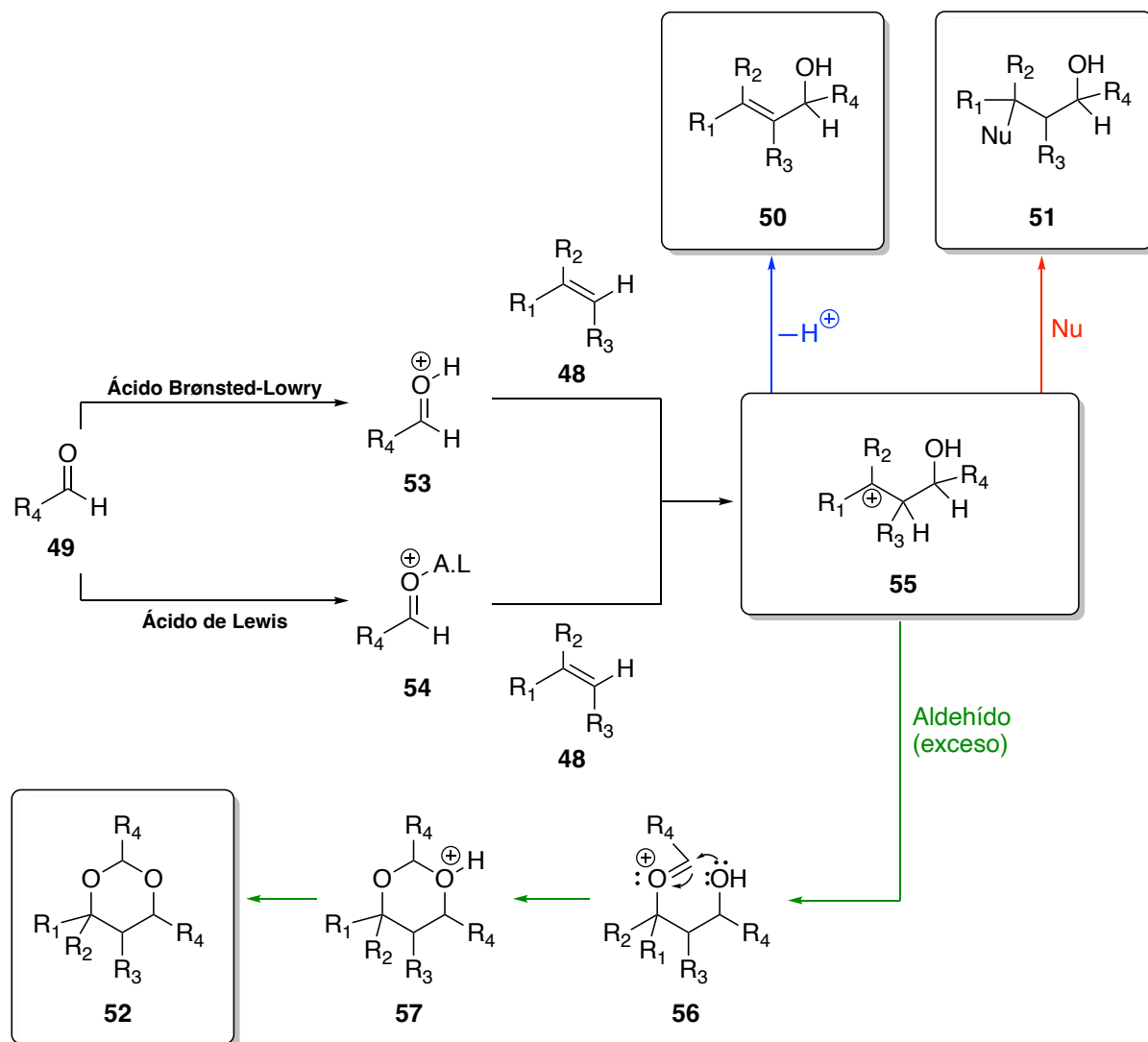
Esquema 17. Diferentes posibles productos de la reacción de Prins. Las condiciones de reacción definen cuál es el producto que se forma.

De este modo, independientemente del producto que se forme, todos los mecanismos comienzan con un paso común, que es la activación del aldehído por parte del catalizador, a través de una protonación si se utiliza un ácido de Brønsted-Lowry o bien formando un complejo con un ácido de Lewis. Tras esto se produce la adición del alqueno al carbono carbonílico, para dar lugar a un carbocatión intermedio que tiene un grupo hidroxilo en posición β . Es en este punto en el que las condiciones de reacción determinarán el tipo de producto que se obtiene. Por un lado, si no existen otros reactivos en el medio de reacción, se produce una eliminación que da lugar a un alcohol alílico (**50**); sin embargo, si existe un nucleófilo en el medio, este atacará directamente al carbocatión para dar un alcohol (**51**). El último escenario posible implica que se haya utilizado un exceso de aldehído; en ese caso la reacción dará como resultado la formación de un compuesto de estructura 1,3-dioxano (**52**) (**Esquema 18**).⁷³



⁷² Arundale, E.; Mikeska, L. A. The Olefin-Aldehyde Condensation. The Prins Reaction. *Chem. Rev.* **1952**, *51*, 505-555. (<https://doi.org/10.1021/cr60160a004>)

⁷³ Prins, H. J. Condensation of Formaldehyde with some Unsaturated Compounds. *Chem. Weekbl.* **1919**, *16*, 1072-1073.

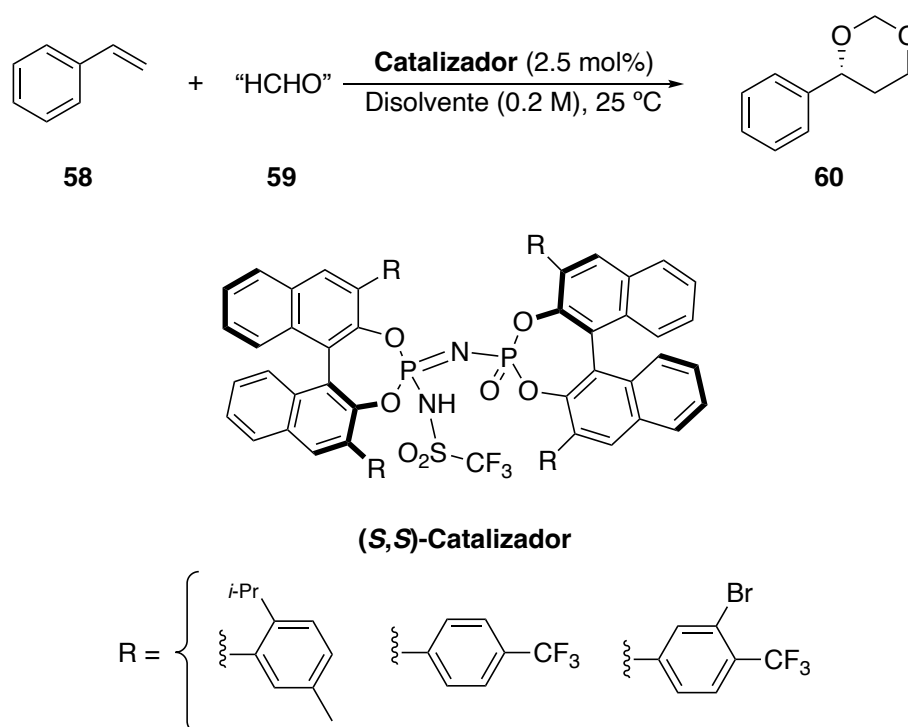


Esquema 18. Mecanismo de la reacción de Prins catalizada tanto por ácidos de Brønsted-Lowry como por ácidos de Lewis. (Nu = Nucleófilo)

Tras su descubrimiento, en las primeras décadas del siglo XX, esta reacción se utilizó principalmente para la preparación de productos químicos orgánicos a partir de olefinas de bajo peso molecular procedentes de los procesos de craqueo del petróleo y de los aldehídos que se obtenían por oxidación directa de las parafinas de bajo punto de ebullición.

Debido a su alto potencial, esta transformación sigue siendo ampliamente empleada en el campo de la química orgánica sintética. Así, muy recientemente (2021), List y colaboradores describieron la obtención de 1,3-dioxanos a partir de estirenos y paraformaldehído, a través de una reacción de Prins

intermolecular altamente enantioselectiva, utilizando un organocatalizador ácido de Brønsted-Lowry (**Esquema 19**).⁷⁴



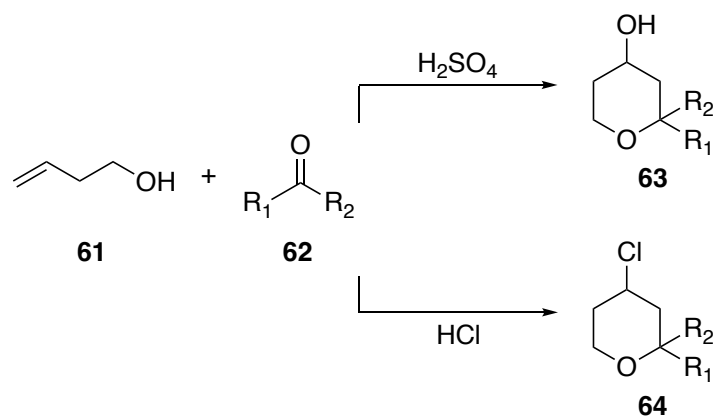
Esquema 19. Síntesis altamente enantioselectiva de 1,3-dioxanos con buenos rendimientos a través de una reacción de Prins intermolecular de olefinas arílicas con formaldehído, catalizada por un imino-imidodifosfato (*iIDP*).

Por otro lado, en los últimos años, el estudio de la reacción de Prins también se ha empezado a enfocar hacia su implementación en reacciones de ciclación que permiten, por ejemplo, la obtención de productos con esqueleto de dihidropirano, tetrahidropirano y tetrahidropiran-4-ona, los cuales están presentes en la estructura de una amplia variedad de productos naturales y biológicamente activos.

En 1955, Hanschke fue el primero en sintetizar de manera selectiva anillos de tetrahidropirano mediante una reacción de Prins, a través de la combinación de 3-buten-1-ol (**61**) con una variedad de aldehídos y cetonas en presencia de ácidos de Brønsted-Lowry. De este modo, cuando utilizó como catalizador ácido sulfúrico, se formaron productos de estructura de tetrahidropiran-4-ol 2,2'-disustituidos **63**; sin embargo, con ácido clorhídrico, los productos resultantes eran 4-

⁷⁴ Díaz-Oviedo, C. D.; Maji, R.; List, B. The Catalytic Asymmetric Intermolecular Prins Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20598-20604. (<https://doi.org/10.1021/jacs.1c10245>)

clorotetrahidropiranos **64**, debido al ataque del ion cloruro sobre el carbocatión intermedio (**Esquema 20**).⁷⁵



Esquema 20. Síntesis de tetrahidropiranos a través de una reacción de Prins catalizada por diferentes ácidos de Brønsted-Lowry.

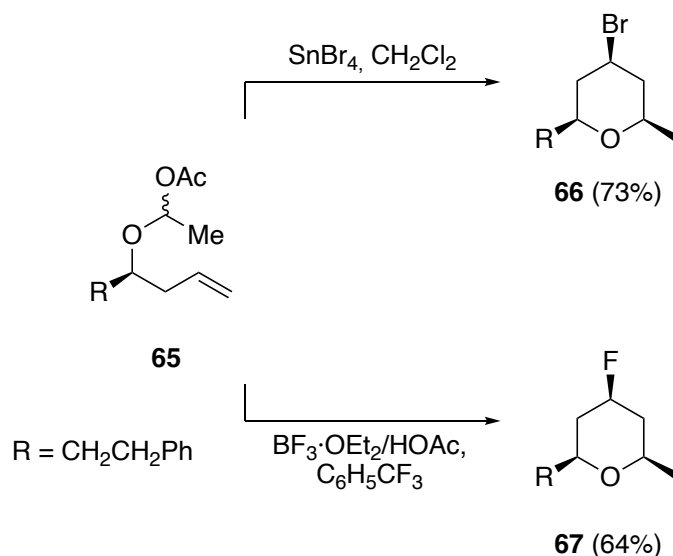
Las ciclaciones de Prins en las que el intermedio de reacción sufre el ataque de un ion cloruro son muy habituales. Este tipo de reacción también puede tener lugar catalizada, además de por HCl , por ácidos de Lewis clorados, como por ejemplo $TiCl_4$.⁷⁶

Por otro lado, en función del ácido de Lewis utilizado, también se pueden obtener estructuras que incorporen diferentes haluros. Rychnovsky y colaboradores describieron la formación de anillos de tetrahidropirano que incorporan flúor cuando el catalizador es $BF_3 \cdot OEt_2$, o bromo cuando se utiliza $SnBr_4$ (**Esquema 21**).⁷⁷

⁷⁵ Crane, E. A.; Scheidt, K. A. Prins-Type Macrocyclizations as an Efficient Ring-Closing Strategy in Natural Products Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316-8326. (<https://doi.org/10.1002/anie.201002809>)

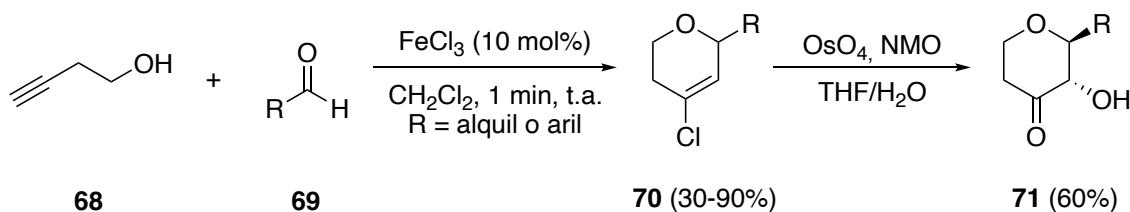
⁷⁶ Davis, C. E.; Coates, R. M. Stereoselective Prins Cyclizations of δ,ϵ -Unsaturated Ketones to *cis*-3-Chlorocyclohexanols with $TiCl_4$. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 509-511. ([https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020201\)41:3<491::AID-ANIE491>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020201)41:3<491::AID-ANIE491>3.0.CO;2-3))

⁷⁷ Jaber, J. J.; Mitsui, K.; Rychnovsky, S. D. Stereoselectivity and Regioselectivity in the Segment-Coupling Prins Cyclization. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4679-4686. (<https://doi.org/10.1021/jo010232w>)



Esquema 21. Síntesis de anillos con estructura de tetrahidropirano a través de una reacción de Prins catalizada por diferentes ácidos de Lewis.

En 2003, Víctor S. Martín y colaboradores implementaron esta metodología en la síntesis de 2-alkil-4-halo-5,6-dihidro-2*H*-piranos que, a través de una reacción de *cis*-dihidroxilación, daban lugar a *trans*-2-alkil-3-hidroxi-tetrahidropiran-4-onas. Una de las características que hacen relevante esta aplicación es la utilización de FeCl₃ como catalizador, ya que no es uno de los ácidos de Lewis más habituales en este tipo de transformaciones y, sin embargo, presenta interesantes ventajas relacionadas con sus características como catalizador ambientalmente amigable (**Esquema 22**).⁷⁸

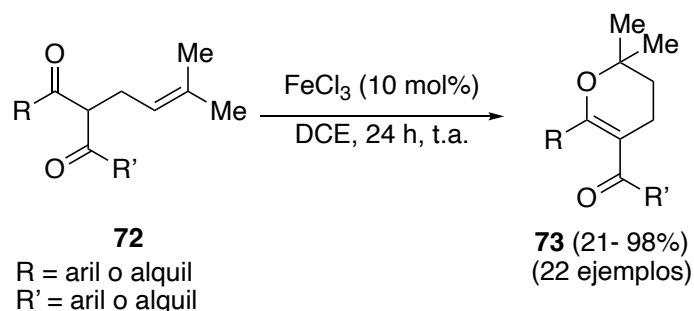


Esquema 22. Preparación de *trans*-2-alkil-3-hidroxi-tetrahidropiran-4-onas por dihidroxilación del intermedio **70** obtenido a través de una ciclación de tipo Prins mediada por FeCl₃.

Recientemente, Schindler y colaboradores también utilizaron una reacción de tipo Prins catalizada por FeCl₃, pero en este caso de manera intramolecular. De este modo, cuando estructuras de tipo aril

⁷⁸ Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. Iron(III)-Catalyzed Prins-Type Cyclization Using Homopropargylic Alcohol: A Method for the Synthesis of 2-Alkyl-4-halo-5,6-dihydro-2*H*-pyrans. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979-1982. (<https://doi.org/10.1021/ol034568z>)

o alquil- β -cetoésteres se tratan con 10 mol% de FeCl₃ en DCE tiene lugar una reacción de ciclación a través de la cual se obtienen diferentes 3,4-dihidro-2*H*-piranos (**Esquema 23**).⁷⁹



Esquema 23. Obtención de 3,4-dihidro-2*H*-piranos a través de una ciclación intramolecular de tipo Prins catalizada por FeCl₃.

1.4. Oligomerización de alquenos

La reacción de oligomerización es un proceso químico que da lugar a un complejo molecular (oligómero) que está compuesto por un número determinado de unidades monoméricas repetidas. En concreto, el número de monómeros que forma un oligómero oscila entre 2 y 100; si es mayor de 100, entonces se denomina polímero.

Dado que los principales procesos de craqueo de la industria petroquímica producen grandes cantidades de alquenos de bajo peso molecular, la oligomerización controlada de este tipo de olefinas ofrece una manera muy atractiva de aprovechar un subproducto para la fabricación de nuevos productos (**Figura 10**).^{80,81}

⁷⁹ Watson, R. B.; Golonka, A. N.; Schindler, C. S. Iron(III) Chloride Catalyzed Formation of 3,4-Dihydro-2*H*-pyrans from α -Alkylated 1,3-Dicarbonyls. Selective Synthesis of α - and β -Lapachone. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1310-1313. (<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00254>)

⁸⁰ Corma, A.; Iborra, S. Oligomerization of alkenes. In *Catalysts for Fine Chemical Synthesis: Microporous and Mesoporous Solid Catalysts*; Derouane, E. G., Ed; John Wiley & Sons, New York, **2006**, Vol. 4, pp. 125-140. (<https://doi.org/10.1002/0470094214.ch6>)

⁸¹ Antunes, B. M.; Rodrigues, A. E.; Lin, Z.; Portugal, I.; Silva, C. M. Alkenes oligomerization with resin catalysts. *Fuel Process. Technol.* **2015**, *138*, 86-99. (<https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2015.04.031>)

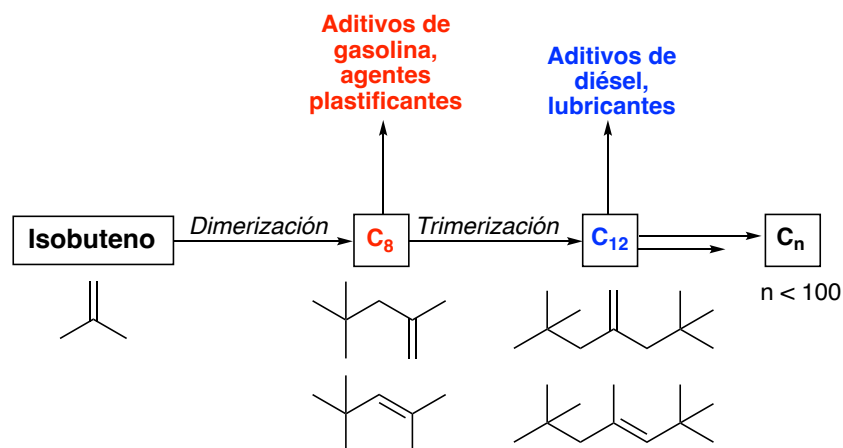


Figura 10. Aplicaciones de algunos de los productos obtenidos de la oligomerización del isobuteno.^{82,83}

La reactividad de los alquenos en estas reacciones depende de la longitud de la cadena y de la posición del doble enlace. De este modo, los alquenos terminales (α -olefinas) son más reactivos que sus análogos con el doble enlace en posición no terminal. Además, las α -olefinas de cadena corta son más reactivas que las más pesadas.⁸⁰ Estas características hacen que el principal reto en este campo sea desarrollar métodos que permitan controlar el grado de oligomerización y la selectividad.

La oligomerización de alquenos se puede llevar a cabo utilizando tanto catalizadores heterogéneos como homogéneos.⁸⁴

1.4.1. Métodos heterogéneos

Los procesos heterogéneos de oligomerización de alquenos de bajo peso molecular están ampliamente extendidos a nivel industrial, entre otras razones, por la facilidad de separación de los productos de reacción y por la posibilidad de regenerar el catalizador, lo que permite realizar la reacción en un sistema de flujo continuo.⁸⁵

⁸² Yang, S.; Liu, Z.; Meng, X.; Xu, C. Oligomerization of Isobutene Catalyzed by Iron(III) Chloride Ionic Liquids. *Energy & Fuels*, **2009**, *23*, 70-73. (<https://doi.org/10.1021/ef800687a>)

⁸³ Jhung, S. H.; Chang, J-S. Trimerization of Isobutene Over Solid Acid Catalysts. *Catal. Surv. Asia*, **2009**, *13*, 229-236. (<https://doi.org/10.1007/s10563-009-9080-x>)

⁸⁴ O'Connor, C. T.; Kojima, M. Alkene Oligomerization. *Catal. Today*, **1990**, *6*, 329-349. ([https://doi.org/10.1016/0920-5861\(90\)85008-C](https://doi.org/10.1016/0920-5861(90)85008-C))

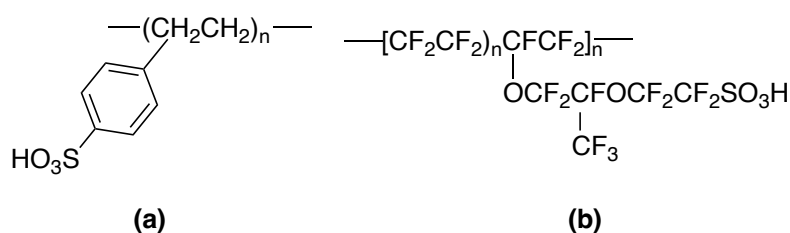
⁸⁵ Lavrenov, A. V.; Karpova, T. R.; Bulchevskii, E. A.; Bogdanets, E. N. Heterogeneous oligomerization of light alkenes: 80 years in oil refining. *Catal. Ind.* **2016**, *8*, 316-327. (<https://doi.org/10.1134/S2070050416040061>)

1.4.1.1. Ácidos sólidos

La oligomerización de propileno y butileno catalizada por sílice impregnada en ácido fosfórico se introdujo en 1930 como el primer proceso catalítico comercial de la industria del petróleo en el que se obtenían isoolefinas del rango de la gasolina (C₆-C₁₀).

Sin embargo, debido a los problemas de corrosión, se empezaron a estudiar otros catalizadores ácidos sólidos, tales como las resinas de ácido sulfónico y las zeolitas.⁸⁶

Las resinas son polímeros orgánicos cuyas propiedades se ven influenciadas por los grupos funcionales específicos incorporados en la matriz polimérica para proporcionar la actividad catalítica. A partir de la década de 1960 las resinas más utilizadas han sido las resinas macroporosas de ácido sulfónico. Entre las más comunes se encuentran Amberlyst[®]-15, que es un copolímero macroporoso a base de poliestireno sulfonado, y Nafion[®], que es un ejemplo de resina sulfónica perfluorada (**Esquema 24**).⁸⁷

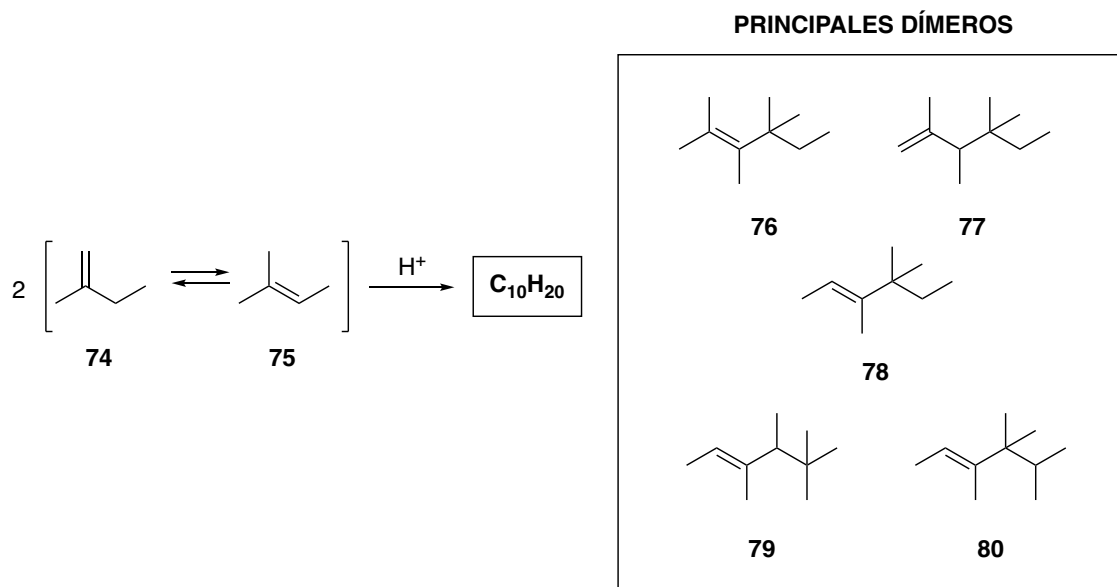


Esquema 24. Unidad de repetición de las resinas de intercambio iónico más comunes: a) poliestireno sulfonado (Amberlyst[®]-15) y b) resina sulfónica perfluorada (Nafion[®]).

⁸⁶ Sanati, M.; Hörnell, C.; Järäs, S. G. The Oligomerization of Alkenes by Heterogeneous Catalysts. In *Catalysis: Volume 14*; Spivey, J. J. Ed; Royal Society of Chemistry, London, **1999**, Vol. 14, pp. 236-287. (<https://doi.org/10.1039/9781847553263-00236>)

⁸⁷ Harmer, M. A.; Sun, Q. Solid acid catalysis using ion-exchange resins. *Appl. Catal. A: Gen.* **2001**, *221*, 45-62. ([https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(01\)00794-3](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(01)00794-3))

Algunos ejemplos de reacciones catalizadas por este tipo de resinas son la oligomerización de isobuteno⁸⁸ y estireno,⁸⁹ o la dimerización de isoamileno (**Esquema 25**).⁹⁰



Esquema 25. Obtención de diisoamilenos a través de la dimerización de 2-metil-1-buteno (**74**) y 2-metil-2-buteno (**75**) catalizada por Amberlyst®-15.

Por otro lado, las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos microporosos que pueden sintetizarse con una gran variedad de estructuras y parámetros fisicoquímicos que modifican su actividad.

Existen numerosos estudios que muestran cómo afecta al mecanismo de reacción el cambio en ciertos parámetros de las zeolitas ácidas.⁹¹ Un ejemplo es el descrito por Corma y colaboradores, en

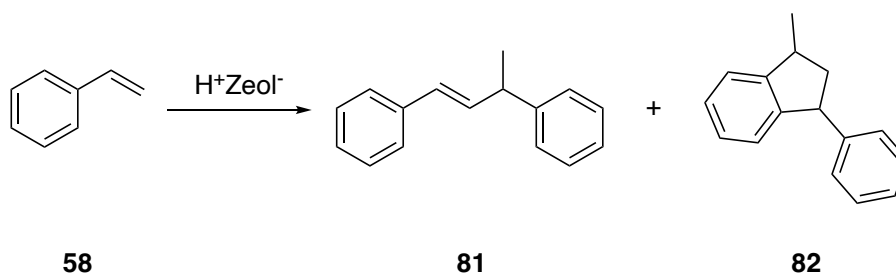
⁸⁸ Di Girolamo, M.; Lami, M.; Marchionna, M.; Pescarollo, E.; Tagliabue, L.; Ancillotti, F. Liquid-Phase Etherification/Dimerization of Isobutene over Sulfonic Acid Resins *Ind. Eng. Chem. Res.* **1997**, *36*, 4452-4458. (<https://doi.org/10.1021/ie9700932>)

⁸⁹ Hasegawa, H.; Higashimura, T. Oligomerization of Styrene Catalyzed by Perfluorinated Resinsulfonic Acid (Nafion-H). *Polym. J.* **1979**, *11*, 737-743. (<https://doi.org/10.1295/polymj.11.737>)

⁹⁰ Cruz, V. J.; Izquierdo, J. F.; Cunill, F.; Tejero, J.; Iborra, M.; Fité, C. Acid ion-exchange resins catalysts for the liquid-phase dimerization/etherification of isoamylenes in methanol or ethanol presence. *React. Funct. Polym.* **2005**, *65*, 149-160. (<https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2005.01.011>)

⁹¹ Occelli, M. L.; Hsu, J. T.; Galya, L. G. Propylene oligomerization over molecular sieves: Part I. Zeolite effects on reactivity and liquid product selectivities. *J. Mol. Catal.* **1985**, *32*, 377-390. ([https://doi.org/10.1016/0304-5102\(85\)85092-6](https://doi.org/10.1016/0304-5102(85)85092-6))

el que analizan la dimerización del estireno (**58**) en presencia de zeolitas con anillos de 12 miembros al modificar diferentes variables como el tamaño de partícula (**Esquema 26**).⁹²



Esquema 26. Dimerización de estireno (**58**) sobre zeolitas con anillos de 12 miembros.

Tanto en el caso de las resinas de ácido sulfónico como en las zeolitas la oligomerización de olefinas se produce mediante un mecanismo de ion carbenio que comprende tres pasos principales:

1. Protonación de las olefinas para formar un ion alquilcarbenio.
2. Propagación de la cadena por reacción de un ion carbenio con una olefina.
3. Desprotonación del ion carbenio, con finalización del crecimiento de la cadena.

La estabilidad de los iones carbenio intermedios y la velocidad de las diferentes etapas determinan el tamaño de las cadenas de los oligómeros obtenidas.

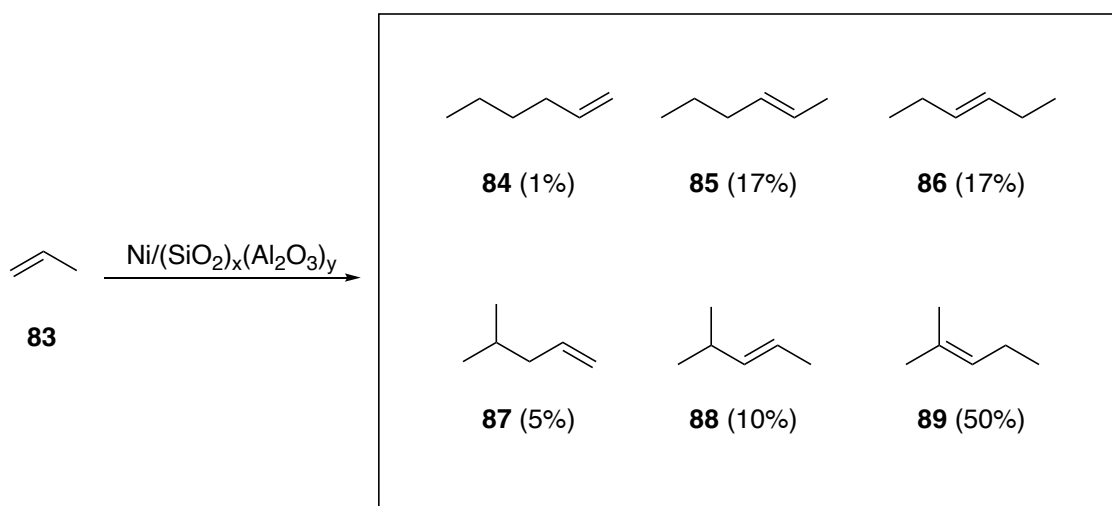
Además, esta reacción suele ir acompañada de reacciones paralelas como la isomerización de doble enlace, la transferencia de metilo e hidrógeno, o reacciones de ciclación, lo que provoca que estos procesos sean poco selectivos y den lugar a mezclas de oligómeros.

1.4.1.2. Catalizadores heterogéneos de níquel

Los catalizadores heterogéneos de níquel han sido muy utilizados en las reacciones de oligomerización de alquenos a lo largo de todo el siglo XX, especialmente para llevar a cabo la dimerización de etileno, propileno y buteno. En este tipo de catalizadores, el níquel se deposita sobre diferentes aluminosilicatos tales como sílice-alúmina o sílice y zeolitas tales como modernita o Zeolita-Y.

⁹² Benito, A.; Corma, A.; García, H.; Primo, J. Dimerization of styrene catalyzed by acid 12-membered ring zeolites. *Appl. Catal. A: Gen.* **1994**, *116*, 127-135. ([https://doi.org/10.1016/0926-860X\(94\)80284-X](https://doi.org/10.1016/0926-860X(94)80284-X))

Dado que el mecanismo de acción de este tipo de catalizadores también tiene lugar a través de la formación de iones carbenio, tal como se refleja en el trabajo de Hogan y colaboradores sobre la dimerización del propileno (**83**), la selectividad de formación de productos es baja, obteniéndose mezclas de dímeros de cadena ramificada (**Esquema 27**).⁹³



Esquema 27. Dimerización de propileno (**83**) mediada por un catalizador de níquel-sílice-alúmina.

1.4.2. Métodos homogéneos

Los procesos homogéneos de oligomerización de alquenos de bajo peso molecular tienen un papel fundamental en el campo de la petroquímica. Una de las principales ventajas que presentan este tipo de procesos es que generalmente son más fácilmente controlables que los heterogéneos, ya que el sistema catalítico está mejor definido y, por tanto, ofrece un espectro de actividad más amplio y selectividades más modulables.⁹⁴

⁹³ Hogan, J. P.; Banks, R. L.; Lanning, W. C.; Clark, A. Polymerization of Light Olefins over Nickel Oxide-Silica-Alumina. *Ind. Eng. Chem.* **1955**, *47*, 752-757. (<https://doi.org/10.1021/ie50544a032>)

⁹⁴ Forestière, A.; Olivier-Bourbigou, H.; Saussine, L. Oligomerization of Monoolefins by Homogeneous Catalysts. *Oil Gas Sci. Technol. Rev. IFP.* **2009**, *64*, 649-667. (<https://doi.org/10.2516/ogst/2009027>)

1.4.2.1. Complejos de metales de transición

La oligomerización de alquenos ligeros catalizada por complejos organometálicos ha sido un tema ampliamente estudiado.^{95,96}

Existen dos mecanismos propuestos para este tipo de complejos: el mecanismo de hidruro y el mecanismo a través de la formación de un metalaciclo.

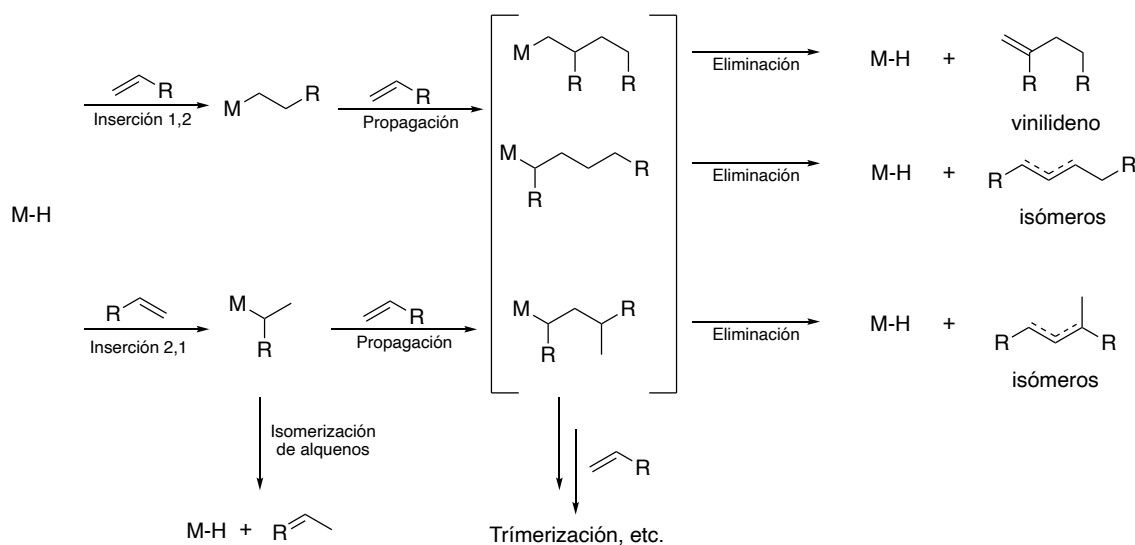
El mecanismo de hidruro, que es el más extendido, consiste en tres pasos: iniciación, propagación y eliminación. El paso de iniciación consiste en la inserción del alqueno en un enlace metal-hidrógeno. La inserción adicional de otra molécula de alqueno en el enlace metal-alquilo formado conduce, en lo que constituye la etapa de propagación, al crecimiento de la cadena de oligómero. Por último, la liberación de los productos formados tiene lugar por una β -eliminación de hidrógeno que permite que el catalizador (L_nMH) vuelva a entrar en el ciclo catalítico (**Esquema 28**).^{94,97}

⁹⁴ Forestière, A.; Olivier-Bourbigou, H.; Saussine, L. Oligomerization of Monoolefins by Homogeneous Catalysts. *Oil Gas Sci. Technol. Rev. IFP*. **2009**, *64*, 649-667. (<https://doi.org/10.2516/ogst/2009027>)

⁹⁵ Skupinska, J. Oligomerization of α -Olefins to Higher Oligomers. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 613-648. (<https://doi.org/10.1021/cr00004a007>)

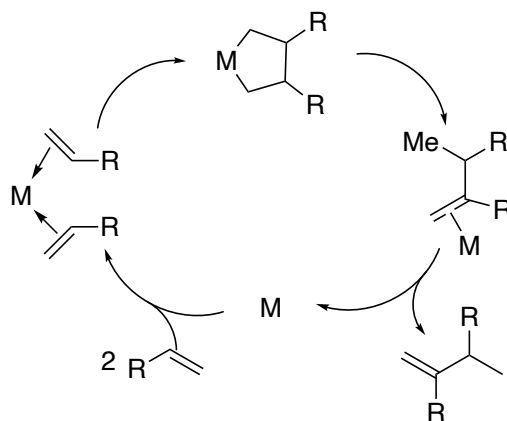
⁹⁶ Pillai, S. M.; Ravindranathan, M.; Sivaram, S. Dimerization of Ethylene and Propylene Catalyzed by Transition-Metal Complexes. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 353-399. (<https://doi.org/10.1021/cr00072a004>)

⁹⁷ Al-Jaralleh, A. M.; Anabtawi, J. A.; Siddiqui, M. A. B.; Aitani, A. M.; Al-Sa'doun, A. W. Ethylene dimerization and oligomerization to butene-1 and linear α -olefins. A review of catalytic system and processes. *Catal. Today*, **1992**, *14*, 1-121. ([https://doi.org/10.1016/0920-5861\(92\)80128-A](https://doi.org/10.1016/0920-5861(92)80128-A))



Esquema 28. Oligomerización de alquenos a través de un mecanismo de inserción de hidruro con intermedios lineales. (M = Metal)

Por otro lado, el mecanismo a través de un intermedio cíclico se basa en la formación de estructuras de metalaciclopentano o metalacicloheptano que se convierten en olefinas a través de una migración de hidrógeno seguida de una eliminación reductora. Este tipo de mecanismos se ha descrito principalmente para complejos de Ti y de Cr (**Esquema 29**).^{97,98}



Esquema 29. Oligomerización de alquenos a través de un mecanismo de metalaciclos. (M = Metal)

⁹⁷ Al-Jaralleh, A. M.; Anabtawi, J. A.; Siddiqui, M. A. B.; Aitani, A. M.; Al-Sa'doun, A. W. Ethylene dimerization and oligomerization to butene-1 and linear α -olefins. A review of catalytic system and processes. *Catal. Today*, **1992**, *14*, 1-121. ([https://doi.org/10.1016/0920-5861\(92\)80128-A](https://doi.org/10.1016/0920-5861(92)80128-A))

⁹⁸ McGuinness, D. S. Olefin Oligomerization via Metallacycles: Dimerization, Trimerization, Tetramerization, and Beyond. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2321-2341. (<https://doi.org/10.1021/cr100217q>)

Los complejos de metales de transición más utilizados en la oligomerización de alquenos, debido a su alta actividad y su bajo coste, son los catalizadores de níquel. La mayoría de estos sistemas están compuestos por níquel, grupos fosfina como ligandos y un compuesto organometálico de aluminio como co-catalizador.

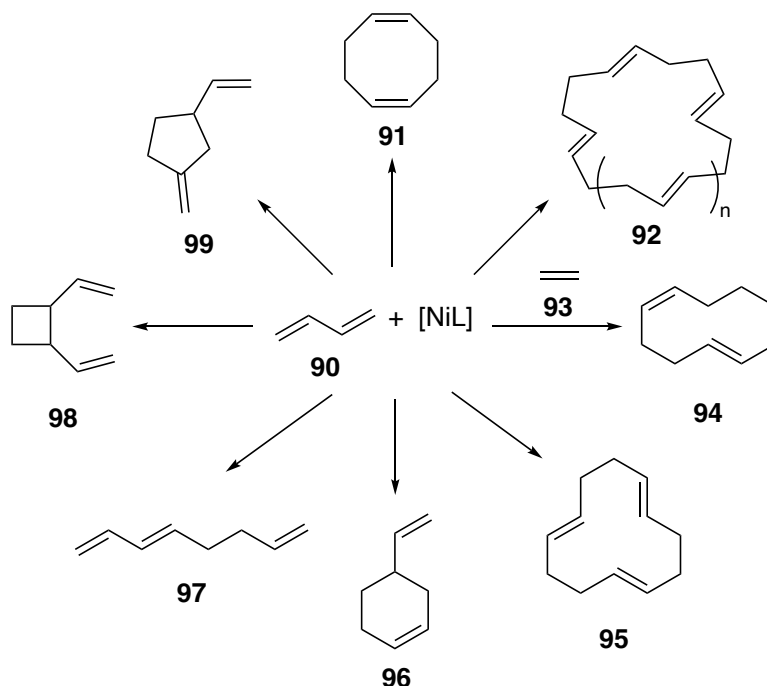
La influencia que presentan diferentes ligandos y co-catalizadores sobre la selectividad de la reacción ha sido ampliamente estudiada para reacciones de oligomerización de etileno⁹⁹ y propileno.^{100,101} En el caso de los complejos organometálicos de Ni, también se ha estudiado el impacto de estos factores en la selectividad de la oligomerización del 1,3-butadieno (**90**). De este modo, dependiendo de las condiciones de reacción y de los ligandos que presente el catalizador, se obtienen diferentes oligómeros lineales o cíclicos, entre los cuales el ciclooctadieno (**91**) y el ciclododecatrieno (**92**) presentan una especial relevancia industrial (**Esquema 30**).¹⁰²

⁹⁹ Brunet, J.-J.; Sivade, A.; Tkatchenko, I. Cationic (η^3 -allyl)metal complexes. Part XIV. Catalytic oligomerisation of ethylene: A very selective dimerization catalyst prepared from $[(\eta^3\text{-methallyl})\text{Ni}(\text{cod})]\text{PF}_6$ and tris(3-sulphophenyl)phosphine salt. *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, 291-302. ([https://doi.org/10.1016/0304-5102\(89\)80286-X](https://doi.org/10.1016/0304-5102(89)80286-X))

¹⁰⁰ Sato, H.; Tojima, H. Studies on Nickel-Containing Ziegler-Type Catalysts. Dimerization of Propylene to 2,3-Dimethylbutenes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3069-3078. (<https://doi.org/10.1246/bcsj.66.3079>)

¹⁰¹ Mitkova, M.; Tomov, A.; Kurtev, K. A kinetic study of propylene dimerization by binuclear nickel-ylide complexes in presence of diethylaluminium chloride as cocatalyst. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *110*, 25-32. ([https://doi.org/10.1016/1381-1169\(96\)00025-8](https://doi.org/10.1016/1381-1169(96)00025-8))

¹⁰² Keim, W. Nickel: An Element with Wide Application in Industrial Homogeneous Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 235-244. (<https://doi.org/10.1002/anie.199002351>)



Esquema 30. Oligomerización de alquenos a través de un mecanismo en el que intervienen metalaciclos.

Existen además numerosos ejemplos de oligomerización de alquenos de bajo peso molecular como etileno, propileno o 1-buteno mediada por otros metales de transición como cobalto,¹⁰³ cromo,⁹⁸ hierro,¹⁰⁴ circonio o hafnio,¹⁰⁵ entre otros. Todos ellos dan lugar a mezclas de oligómeros.

1.4.2.2. Ácidos de Brønsted-Lowry

Los ácidos de Brønsted-Lowry son fuentes de protones y, como tales, pueden ser utilizados como iniciadores en reacciones de oligomerización y polimerización catiónica.

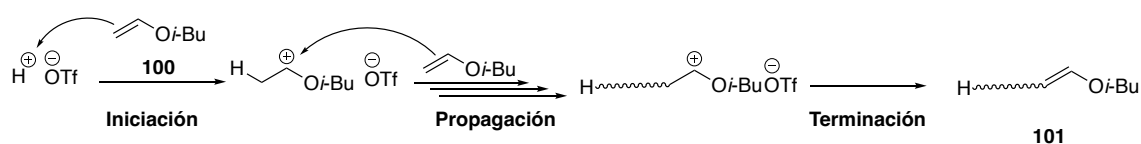
¹⁰³ Tellmann, K. P.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams D. J. Selective Dimerization/Oligomerization of α -Olefins by Cobalt Bis(imino)pyridine Catalysts Stabilized by Trifluoromethyl Substituents: Group 9 Metal Catalysts with Productivities Matching Those of Iron Systems. *Organometallics*, **2005**, *24*, 280-286. (<https://doi.org/10.1021/om049297q>)

⁹⁸ McGuinness, D. S. Olefin Oligomerization via Metallacycles: Dimerization, Trimerization, Tetramerization, and Beyond. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2321-2341. (<https://doi.org/10.1021/cr100217q>)

¹⁰⁴ Small, B. L.; Marcucci, A. J. Iron Catalysts for the Head-to-Head Dimerization of α -Olefins and Mechanistic Implications for the Production of Linear α -Olefins. *Organometallics*, **2001**, *20*, 5738-5744. (<https://doi.org/10.1021/om0105019>)

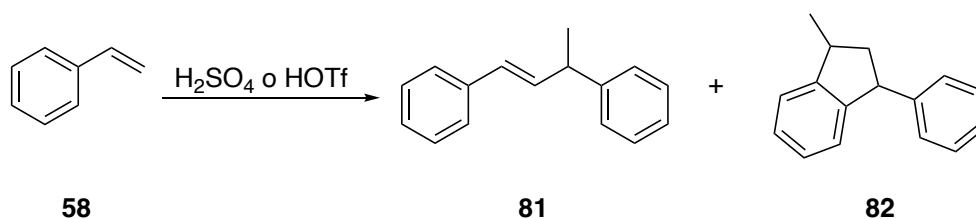
¹⁰⁵ Mise, T.; Kageyama, A.; Miya, S.; Yamazaki, H. On the Mechanism of Oligomerization of Propylene by $(C_5Me_5)_2MCl_2$ /Methylalumoxano Catalysts (M = Zr, Hf) *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1525-1528. (<https://doi.org/10.1246/cl.1991.1525>)

La reactividad global de este tipo de ácidos con respecto a una olefina particular se rige principalmente por la afinidad protónica del doble enlace, por lo que existen muy pocos ejemplos en los que se utilicen ácidos de Brønsted-Lowry en reacciones de oligomerización de alquenos.¹⁰⁶ Solo en casos de monómeros altamente reactivos como los vinil éteres tiene lugar una reacción de polimerización conocida como “*Living Cationic Polymerization*”, que da lugar a la formación de polímeros de alto peso molecular. En estas reacciones, los ácidos protónicos transfieren carga al monómero, formando especies catiónicas que inician la polimerización. Posteriormente, durante la etapa de propagación, se adicionan de manera consecutiva más moléculas de monómero a la especie reactiva; obteniéndose el polímero final tras la etapa de terminación (eliminación) (**Esquema 31**).¹⁰⁷



Esquema 31. *Living Cationic Polymerization* de isobutil vinil éter (**100**) catalizada por ácido triflico.

A pesar de no ser lo más habitual, se han descrito algunos casos en los que, en las condiciones de reacción adecuadas, puede tener lugar una reacción de oligomerización de alquenos mediada por ácidos protónicos. El ejemplo más estudiado es la dimerización de estireno (**58**) catalizada por ácido sulfúrico o ácido triflico (**Esquema 32**).^{108,109}



Esquema 32. Dimerización de estireno (**58**) catalizada por ácidos de Brønsted-Lowry.

¹⁰⁶ Kennedy, J. P.; Maréchal, E. Chemistry of Initiation in Carbocationic Polymerization. *J. Polym. Sci. Macromol. Rev.* **1981**, *16*, 123-198. (<https://doi.org/doi:10.1002/pol.1981.230160103>)

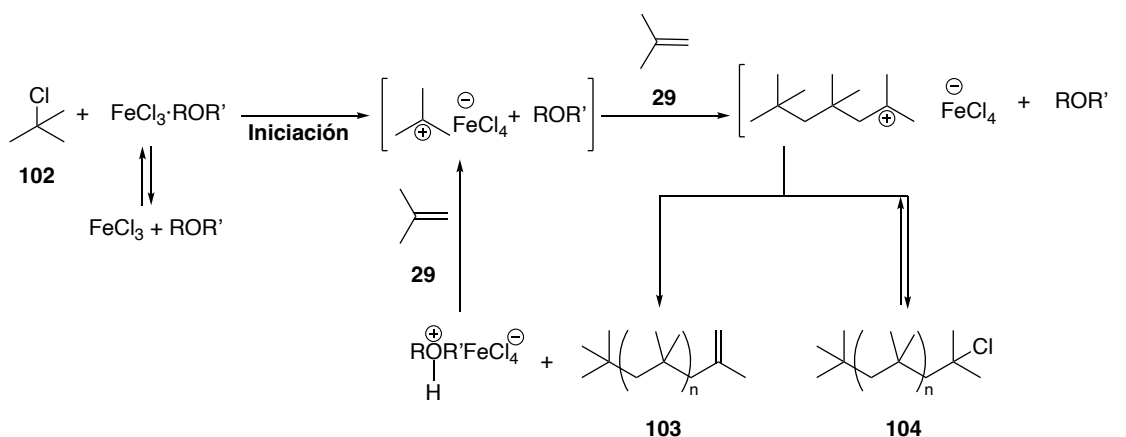
¹⁰⁷ Uchiyama, M.; Sakaguchi, M.; Satoh, K.; Kamigaito, M. User-friendly Living Cationic Polymerization: Degenerative Chain-transfer Polymerization of Vinyl Ethers by Simply Using Mixtures of Weak and Superstrong Protonic Acids. *Chinese J. Polym. Sci.* **2019**, *37*, 851-857. (<https://doi.org/10.1007/s10118-019-2233-0>)

¹⁰⁸ Corson, B. B.; Heintzelman, W. J.; Moe, H.; Rousseau, C. R. Reactions of Styrene Dimers. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1636-1640. (<https://doi.org/10.1021/jo01052a036>)

¹⁰⁹ Sawamoto, M.; Masuda, T.; Nishii, H.; Higashimura, T. Selective dimerization of styrene to 1,3-diphenyl-1-butene catalyzed by trifluoromethanesulfonic acid or acetyl perchlorate. *Polym. Chem. Ed.* **1975**, *13*, 279-282. (<https://doi.org/10.1002/pol.1975.130130506>)

1.4.2.3. Ácidos de Lewis

La mayoría de los ácidos de Lewis comunes como TiCl_4 ,^{110,111,112} SnCl_4 ,¹¹³ FeCl_3 ,^{114,115,57} GaCl_3 ,⁵⁷ o AlCl_3 ,¹¹⁶ catalizan la polimerización de alquenos como isobutileno o estireno. El mecanismo de este tipo de reacciones tiene lugar a través de una *Living Cationic Polymerization* en la que el ácido de Lewis, que habitualmente está en forma de complejo con algún grupo orgánico como por ejemplo éteres, inicia la polimerización por formación de un carbocatión a partir de un sustrato adecuado, generalmente un haluro terciario (**Esquema 33**).¹¹³



Esquema 33. Polimerización de isobutileno (29) mediada por un complejo FeCl_3 /éter.

¹¹⁰ Gyor, M.; Wang, H.-C.; Faust, R. Living Carbocationic Polymerization of Isobutylene with Blocked Bifunctional Initiators in the Presence of Di-tert-butylpyridine as a Proton Trap. *J. Macromol. Sci. Part A: Pure Appl. Chem.* **1992**, *29*, 639-653. (<https://doi.org/10.1080/10601329208052189>)

¹¹¹ Storey, R. F.; Stokes, C. D.; Harrison, J. J. *N*-Methylpyrrole-Terminated Polyisobutylene through End-Quenching of Quasiliving Carbocationic Polymerization. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 4618-4624. (<https://doi.org/10.1021/ma0474628>)

¹¹² Puskas, J. E.; Soyta, S. H.; Lim, G. T. Novel Epoxide Initiators for the Carbocationic Polymerization of Isobutylene. *Macromol. Symp.* **2011**, *308*, 61-67. (<https://doi.org/10.1002/masy.201151009>)

¹¹³ Higashimura, T.; Ishihama, Y.; Sawamoto, M. Living Cationic Polymerization of Styrene: New Initiating Systems Based on Added Halide Salts and the Nature of Growing Species. *Macromolecules*, **1993**, *26*, 744-751. (<https://doi.org/10.1021/ma00056a028>)

¹¹⁴ Bartelson, K. J.; De, P.; Kumar, R.; Emert, J.; Faust, R. Cationic polymerization of isobutylene by FeCl_3 /ether complexes in hexanes: An investigation of the steric and electronic effects of ethers. *Polymer*, **2013**, *54*, 4858-4863. (<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2013.07.024>)

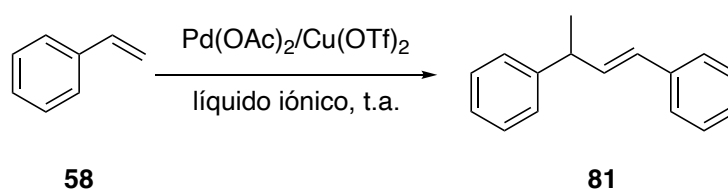
¹¹⁵ Liu, Q.; Wu, Y.; Yan, P.; Zhang, Y.; Xu, R. Polyisobutylene with High *exo*-Olefin Content via β -H Elimination in the Cationic Polymerization of Isobutylene with $\text{H}_2\text{O}/\text{FeCl}_3$ /Dialkyl Ether Initiating System. *Macromolecules*, **2011**, *44*, 1866-1875. (<https://doi.org/10.1021/ma1027017>)

⁵⁷ Kumar, R.; Dimitrov, P.; Bartelson, K. J.; Emert, J.; Faust, R. Polymerization of Isobutylene by GaCl_3 or FeCl_3 /Ether Complexes in Nonpolar Solvents. *Macromolecules*, **2012**, *45*, 8598-8603. (<https://doi.org/10.1021/ma3017585>)

¹¹⁶ Dimitrov, P.; Emert, J.; Faust, R. Polymerization of Isobutylene by AlCl_3 /Ether Complexes in Nonpolar Solvent. *Macromolecules*, **2012**, *45*, 3318-3325. (<https://doi.org/10.1021/ma3003856>)

Para algunos alquenos como 2-metil-1-penteno, 1-buteno o 1-penteno es posible obtener oligómeros de menor tamaño cuando el ácido de Lewis utilizado es BF_3 . Sin embargo, la selectividad de la reacción es baja y los productos obtenidos son mezclas de isómeros con estructura de dímeros, trímeros y tetrámeros.¹¹⁷

Recientemente se han empezado a utilizar complejos Pd/ácido de Lewis en líquidos iónicos como método para llevar a cabo reacciones de oligomerización de alquenos más controladas. Así, en 2006, Peng y colaboradores describieron que los complejos $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{In}(\text{OTf})_3$ en hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio catalizan de manera selectiva la dimerización de estireno (**58**) a temperatura ambiente; obteniéndose 1,3-difenil-1-buteno (**81**) como producto único de la reacción (**Esquema 34**).¹¹⁸



Esquema 34. Dimerización selectiva de estireno (**58**) catalizada por un complejo de Pd/ácido de Lewis.

¹¹⁷ Onopchenko, A.; Cupples, B. L.; Kresge, A. N. BF_3 -Catalyzed Oligomerization of Alkenes: Structures, Mechanisms and Properties. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1983**, *22*, 182-191. (<https://doi.org/10.1021/i300010a006>)

¹¹⁸ Peng, J.; Li, J.; Qiu, H.; Jiang, J.; Jiang, K.; Mao, J.; Lai, G. Dimerization of styrene to 1,3-diphenyl-1-butene catalyzed by palladium-Lewis acid in ionic liquid. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 16-18. (<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.03.058>)

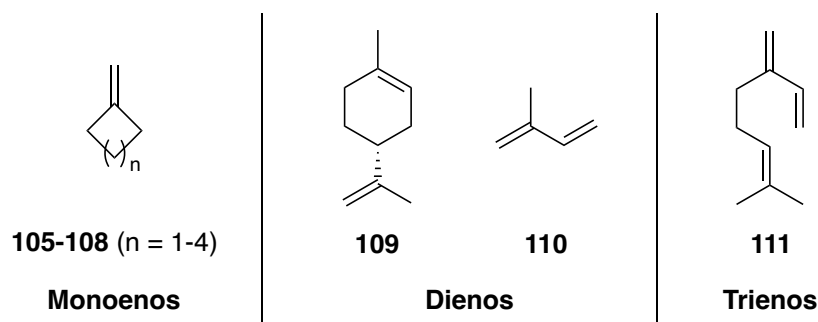
2. OBJETIVOS

2. Objetivos

Siguiendo los principios de la Química Verde, como objetivo general de esta *Tesis Doctoral*, decidimos abordar el estudio de FeCl_3 como catalizador ambientalmente amigable en reacciones de alquenos ampliamente utilizadas en química orgánica sintética. En concreto, nos centramos en adaptar a un marco de desarrollo sostenible la reacción de Prins y la reacción de oligomerización de alquenos, para mejorarlas tanto en términos de selectividad como de impacto sobre la salud y el medio ambiente.

2.1. FeCl_3 como catalizador en la reacción de Prins

Como primer objetivo de esta *Tesis Doctoral*, nos propusimos ampliar el rango de sustratos utilizados en reacciones de Prins catalizadas por FeCl_3 . Para ello, decidimos estudiar la reactividad de una serie de monoenos, dienos y trienos con aldehídos alifáticos y aromáticos, esperando obtener oxaciclos de diferentes estructuras, así como otros derivados oxigenados (**Esquema 35**).



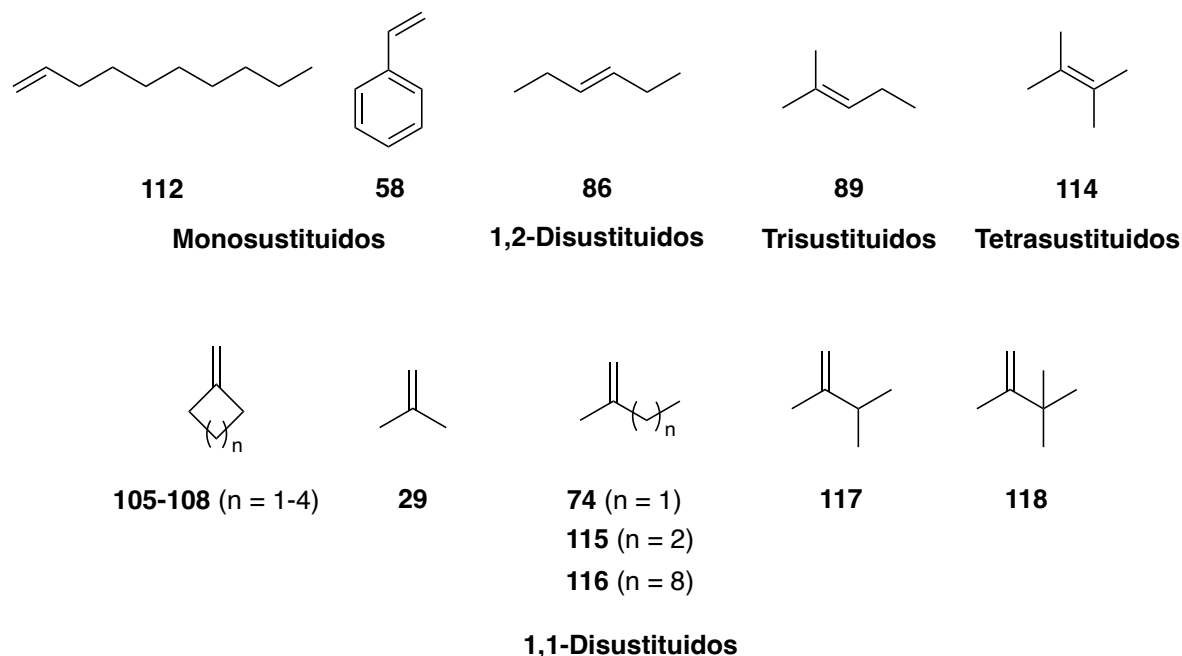
Esquema 35. Serie de alquenos y terpenos sobre los que se estudiará la reacción de Prins catalizada por FeCl_3 .

Como parte de este estudio, intentaremos delimitar el rol como ácido de Lewis del FeCl_3 en el mecanismo de este tipo de reacciones.

2.2. FeCl_3 como catalizador en la oligomerización de alquenos

En la Introducción de esta *Tesis Doctoral* se han citado los diferentes tipos de catalizadores utilizados habitualmente en la oligomerización de alquenos; exponiendo que uno de los principales problemas que se debe solventar en este campo es la baja selectividad de la reacción (formación de distintos tipos de oligómeros y polímeros). Es por ello por lo que, como segundo

objetivo de este trabajo doctoral, nos plantemos desarrollar una metodología que permita llevar a cabo la oligomerización controlada de una amplia biblioteca de alquenos simples con varios tipos de sustitución; utilizando FeCl_3 como catalizador (**Esquema 36**).



Esquema 36. Serie de alquenos con diferente tipo de sustitución sobre los que se estudiará la reacción de oligomerización catalizada por FeCl_3 .

En este apartado, nos proponemos realizar homooligomerizaciones que nos permitan obtener, de manera selectiva, dímeros o trímeros en los que las moléculas de monómero incorporadas procedan del mismo alqueno de partida. Además, también probaremos a desarrollar reacciones de heterodimerización en las que el dímero obtenido esté formado por dos moléculas de monómeros diferentes.

Por último, como parte de este estudio, intentaremos entender el comportamiento de la especie catalítica de Fe en los diferentes ejemplos, con la finalidad de aumentar el grado de control sobre la selectividad de la reacción.

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3. Discusión de resultados

3.1. FeCl₃ como catalizador en la reacción de Prins

De acuerdo con el primer objetivo planteado para esta *Tesis Doctoral*, se abordó el estudio de la reacción entre la serie de alquenos recogida en la **Tabla 2** con distintos aldehídos aromáticos y alifáticos, empleando FeCl₃ como catalizador. Los alquenos seleccionados deberían permitirnos explorar el comportamiento de monoenos, dienos (conjugados y no conjugados) y trienos no conjugados frente a la reacción de Prins catalizada por FeCl₃ (**Tabla 2**). Adicionalmente, en este estudio se pretendía analizar el papel que tiene el ácido de Lewis en el mecanismo de la reacción.

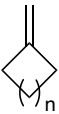
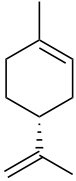
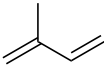
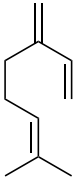
Monoenos	Dienos		Trienos
			
105-108 (n = 1-4)	109	110	111

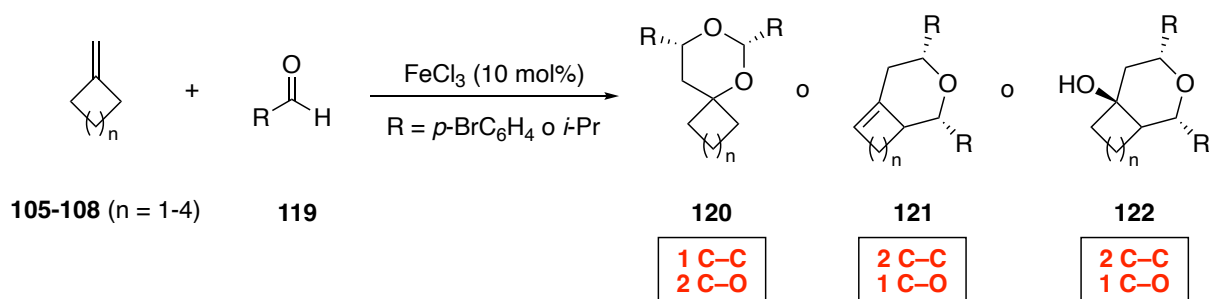
Tabla 2. Serie de alquenos utilizados en el estudio de la reacción de Prins catalizada por FeCl₃.

3.1.1. Reacción de monoenos con aldehídos catalizada por FeCl₃

Como se ha discutido en la Introducción de esta *Tesis Doctoral*, la reacción de Prins entre alquenos y aldehídos puede dar lugar a alcoholes alílicos (por formación de un enlace C–C entre una molécula de alqueno y otra de aldehído), o a acetales cíclicos (con formación de un enlace C–C y dos enlaces C–O entre una molécula de alqueno y dos de aldehído). En vista de esta segunda posibilidad, decidimos empezar nuestro estudio explorando la reacción de una serie de *exo*-metilencicloalcanos (**105-108**) con aldehídos sencillos (4-bromobenzaldehído (**123**) e isobutiraldehído (**124**)), que nos podrían permitir acceder a compuestos con un

esqueleto de éteres bicíclicos, análogos a los que forman parte del núcleo estructural de un amplio rango de productos naturales.^{119,120}

De este modo, cuando los metilencicloalcanos (**105-108**) se trataron con un exceso de aldehído, en presencia de 10 mol% de FeCl₃, se obtuvo el acetal **120** o los oxabíclicos **121** o **122** en función de las condiciones de reacción empleadas (**Esquema 37**).



Esquema 37. Esquema general de la reacción de monoenos con aldehídos catalizada por FeCl₃.

Desde el punto de vista de la eficiencia sintética, esta reacción es muy atractiva dado que se produce la formación de más de un enlace en una sola etapa. Así, la obtención del acetal (**120**) implica la formación de un enlace C–C y dos nuevos enlaces C–O. Por otro lado, en las condiciones en las cuales se obtienen las estructuras de los oxabíclicos **121-122**, se han formado, en una sola etapa, dos nuevos enlaces C–C y un enlace C–O.

El estudio de esta reacción se realizó para una serie de metilencicloalcanos de tamaño de anillo entre 4 y 7 carbonos, obteniéndose una focalizada biblioteca de compuestos bicíclicos oxigenados (**Tabla 3**).

¹¹⁹ Lin, S.; Chen, T.; Liu, X-H.; Shen, Y-H.; Li, H-L.; Shan, L.; Liu, R-H.; Xu, X-K.; Zhang, W-D.; Wang, H. Iridoids and Lignans from *Valeriana jatamansi*. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 632-638. (<https://doi.org/10.1021/np900795c>)

¹²⁰ Chupakhin, E.; Babich, O.; Prosekov, A.; Asyakina, L.; Krasavin, M. Spirocyclic Motifs in Natural Products. *Molecules*, **2019**, *24*, 4165-4201. (<https://doi.org/10.3390/molecules24224165>)

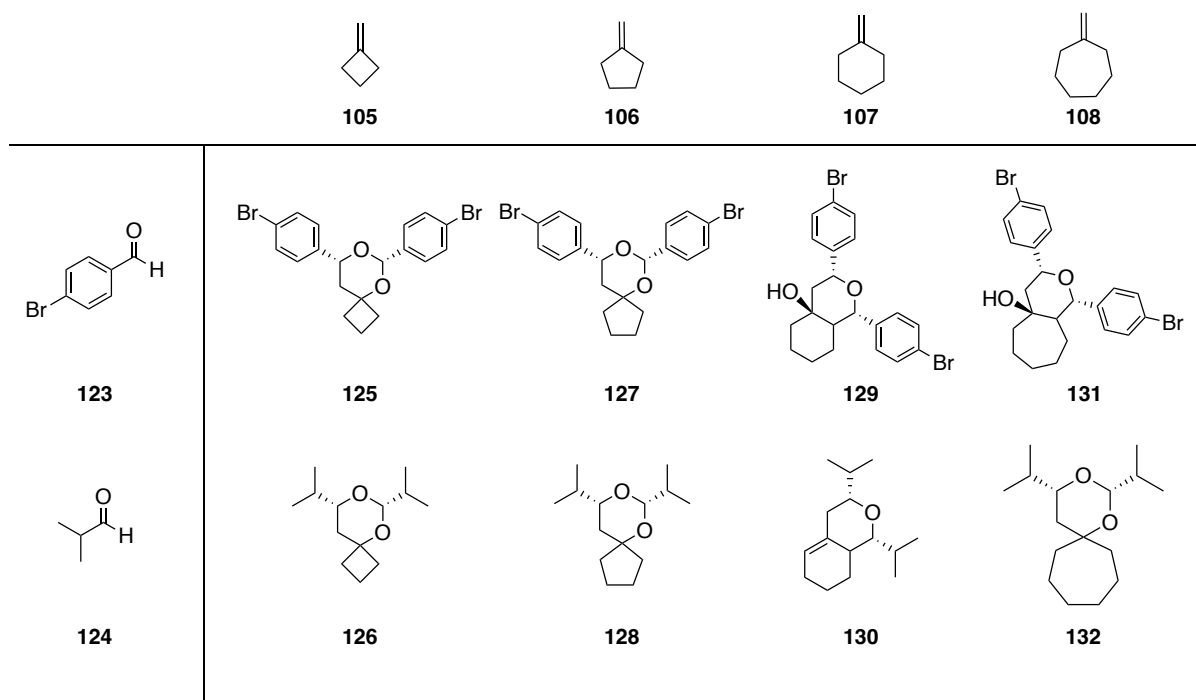
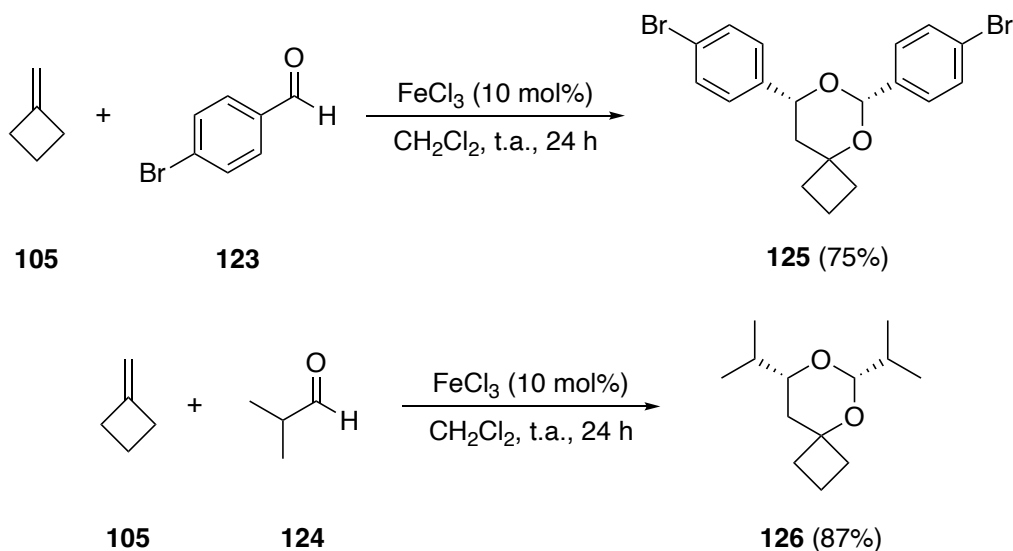


Tabla 3. Compuestos obtenidos a través de la reacción de metilencicloalcanos de diferente tamaño con aldehídos, catalizada por FeCl₃.

Durante la realización de esta parte del trabajo se observó que, en función del tamaño del anillo, la selectividad de la formación de los distintos productos (acetales o éteres) y los rendimientos obtenidos variaban en gran medida; por ello, fue necesario llevar a cabo una optimización de las condiciones de reacción de cada alqueno.

Todos los sustratos se ensayaron en un rango de temperaturas entre 25 °C y -30 °C y, además, se probaron distintos tiempos de reacción hasta obtener, para cada caso, una máxima selectividad en la formación de los productos, con el mayor rendimiento posible.

En el caso del metilenciclobutano (**105**), se obtuvieron, con ambos aldehídos ensayados (**123** y **124**), los correspondientes acetales (**125** y **126**) con rendimientos de buenos a excelentes, cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 24 h (**Esquema 38**).^{121,122}



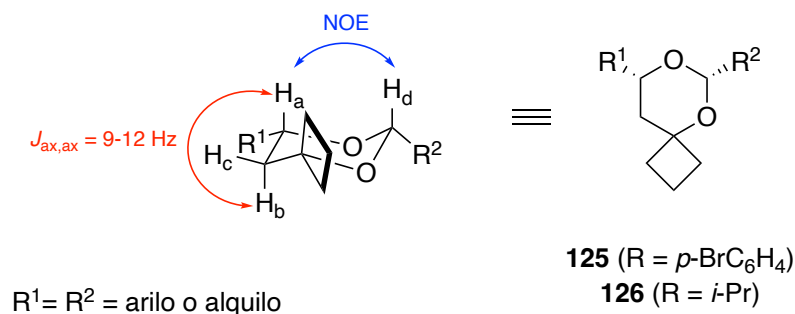
Esquema 38. Condiciones optimizadas, en términos de rendimiento y selectividad, para la reacción de metilenciclobutano (**105**) con aldehídos (**123** o **124**) catalizada por FeCl_3 .

En ambos casos la reacción tuvo lugar de manera estereoselectiva, obteniéndose un único producto en el cual los dos sustituyentes del anillo de seis miembros ($p\text{-BrC}_6\text{H}_4$ o $i\text{-Pr}$) están orientados hacia el mismo lado, en concreto, situados en posición ecuatorial en el anillo formado. Dado que no fue posible cristalizar ninguno de los dos productos obtenidos (**125** y

¹²¹ Caracterización espectroscópica de **125**: En el espectro de ^1H RMN del compuesto **125** se observan señales a δ 7.51, 7.43 y 7.31 ppm que integran por los 8 protones aromáticos de la molécula, un singulete a δ 5.64 ppm debido al protón acetálico y un doblete a δ 4.87 ppm ($J = 11.8, 2.5$ Hz) debido al protón unido al mismo carbono que uno de los grupos aromáticos y que a su vez está en α a uno de los átomos de oxígeno. Los espectros de ^{13}C RMN y HSQC mostraron la presencia de una señal a δ 95.6 ppm que se corresponde con el carbono acetálico que está unido al protón de δ 5.64 ppm, una señal a δ 77.5 ppm correspondiente al carbono cuaternario de la unión entre los anillos, y una señal a δ 75.5 ppm debida al carbono en α a uno de los átomos de oxígeno, que tiene unido uno de los grupos aromáticos y el protón de δ 4.87 ppm.

¹²² Caracterización espectroscópica de **126**: En el espectro de ^1H RMN del compuesto **126** se observa un doblete a δ 4.11 ppm debido al protón acetálico, un doblete a δ 3.20 ppm ($J = 11.5, 6.9, 2.2$ Hz) debido al protón unido al mismo carbono que uno de los grupos isopropilo y que a su vez está en α a uno de los átomos de oxígeno, y 4 dobletes a δ 0.95, 0.92, 0.91 y 0.88 ppm que integran en total por 12 protones y que se corresponden con los 4 metilos de los 2 grupos isopropilo que tiene la molécula. Los espectros de ^{13}C RMN y HSQC mostraron la presencia de una señal a δ 100.2 ppm que se corresponde con el carbono acetálico que está unido al protón de δ 4.11 ppm, una señal a δ 78.4 ppm debida al carbono en α a uno de los átomos de oxígeno que tiene unido uno de los grupos isopropilo y el protón de δ 3.20 ppm, y una señal a δ 76.0 ppm correspondiente al carbono cuaternario de la unión entre los anillos.

126), y por tanto no fue posible asignar la estereoquímica de los dos centros estereogénicos formados por difracción de rayos X, para determinar la configuración relativa de los centros estereogénicos necesitamos llevar a cabo un análisis exhaustivo de los datos obtenidos de los diferentes experimentos de RMN realizados (**Esquema 39**).



Esquema 39. Elucidación estructural de **125** y **126** a través del análisis de los resultados obtenidos de los diferentes experimentos de RMN.

De esta forma, en primer lugar nos basamos en que las constantes de acoplamiento entre dos protones vecinales en un acetal cíclico de seis miembros dependen de la disposición relativa que estos presentan, siendo del orden de 9-12 Hz si el acoplamiento es entre dos protones axiales, mientras que para los casos de un acoplamiento $H_{ax}\text{-}H_{ec}$ y $H_{ec}\text{-}H_{ec}$ las J presentan valores entre 2-6 Hz.¹²³ Dado que en el caso de **125** y **126**, el protón H_a tiene una constante de acoplamiento con el protón H_b del grupo -CH_2 vecinal de 11.8 y 11.5 Hz respectivamente, pudimos establecer que H_a está en posición axial y, por tanto, en el anillo el sustituyente R^1 adopta una disposición ecuatorial. Por otro lado, aunque en estas condiciones de reacción esperamos obtener el producto termodinámicamente más estable, es decir, el que tiene ambos sustituyentes en posición ecuatorial, para afianzar la asignación de la disposición espacial de R^2 decidimos hacer experimentos NOE sobre el producto **125**.¹²⁴ En este caso observamos que el protón H_a tiene NOE con H_d , por lo que H_d debe estar en posición axial y, por tanto, R^2 disponerse en ecuatorial. Esta información nos permitió determinar que la estructura de los

¹²³ Pihlaja, K.; Äyräs, P. Conformational Analysis. NMR Spectra of Six-Membered Cyclic Acetals. *Acta Chem. Scand.* **1970**, 531-549. (<https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.24-0531>)

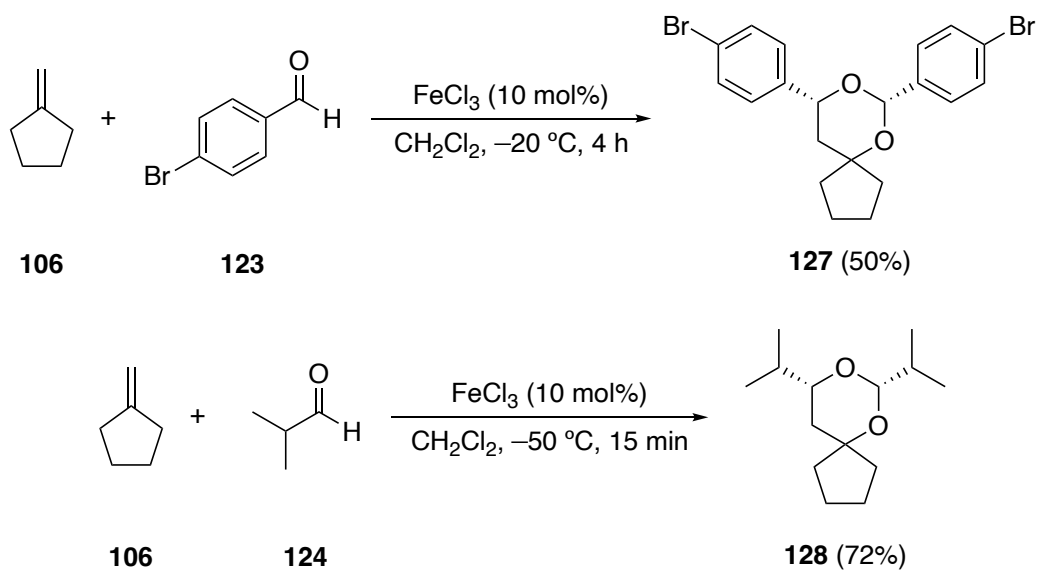
¹²⁴ Experimentos NOE: Como parte de la determinación estructural de **125** se realizaron experimentos NOE en los que observó que la señal a δ 5.64 ppm del protón acetálico tiene NOE con el protón del grupo -CH en α al oxígeno a δ 4.87 ppm. Por otro lado, cuando se irradió la señal a δ 4.87 ppm también se observó NOE con el singulete a δ 5.64 ppm, permitiéndonos definir que ambos protones están orientados en posición axial en el anillo de acetal cíclico de seis miembros que tiene el producto **125**.

acetales obtenidos en la reacción de Prins cuando el sustrato utilizado fue el metilenciclobutano (**105**) es la que, tal como habíamos propuesto, tiene los dos sustituyentes orientados hacia el mismo lado del anillo de seis miembros.

Siguiendo con el estudio del alcance de la reacción, cuando el alqueno utilizado fue el metilenciclopentano (**106**), en las mejores condiciones encontradas con ambos aldehídos (**123** y **124**), también se obtuvieron estereoselectivamente los correspondientes acetales (**127** y **128**) con rendimientos de moderados a buenos (**Esquema 40**).^{125,126}

¹²⁵ Caracterización espectroscópica de **127**: En el espectro de ¹H RMN del compuesto **127** se observan señales a δ 7.51, 7.45 y 7.30 ppm que integran por los 8 protones aromáticos de la molécula, un singulete a δ 5.81 ppm debido al protón acetálico y un doble doblete a δ 4.91 ppm ($J = 12.0, 2.4$ Hz) debido al protón unido al mismo carbono que uno de los grupos aromáticos y que a su vez está en α a uno de los átomos de oxígeno. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron la presencia de una señal a δ 98.6 ppm que se corresponde con el carbono acetálico que está unido al protón de δ 5.81 ppm, una señal a δ 84.6 ppm correspondiente al carbono cuaternario de la unión entre los anillos, y una señal a δ 76.0 ppm debida al carbono en α a uno de los átomos de oxígeno que tiene unido uno de los grupos aromáticos y el protón de δ 4.91 ppm.

¹²⁶ Caracterización espectroscópica de **128**: En el espectro de ¹H RMN del compuesto **128** se observa un doblete a δ 4.23 ppm debido al protón acetálico, un doble doblete a δ 3.21 ppm ($J = 11.7, 7.1, 2.4$ Hz) debido al protón unido al mismo carbono que uno de los grupos isopropilo y que a su vez está en α a uno de los átomos de oxígeno, y un multiplete a δ 0.91 ppm que integra por 12 protones y que se corresponde con los 4 metilos de los 2 grupos isopropilo que tiene la molécula. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron la presencia de una señal a δ 100.7 ppm que se corresponde con el carbono acetálico que está unido al protón de δ 4.23 ppm, una señal a δ 83.1 ppm correspondiente al carbono cuaternario de la unión entre los anillos, y una señal a δ 79.2 ppm debida al carbono en α a uno de los átomos de oxígeno que tiene unido uno de los grupos isopropilo y el protón de δ 3.21 ppm.

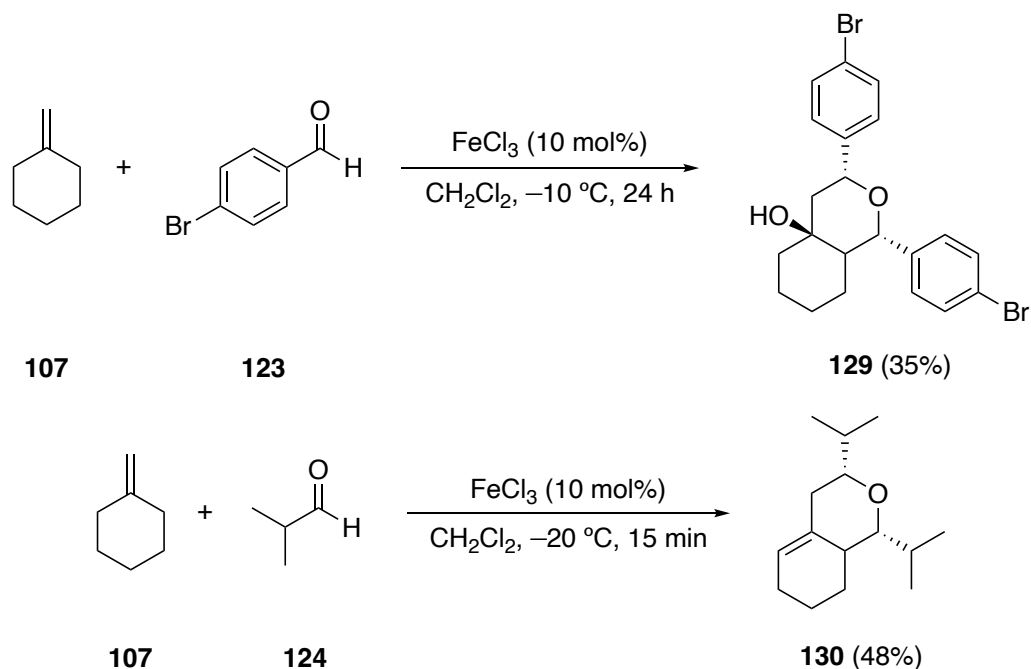


Esquema 40. Condiciones optimizadas, en términos de rendimiento y selectividad, para la reacción de metilenciclopentano (**106**) con aldehídos (**123** o **124**) catalizada por FeCl₃.

Para el caso del metilenciclohexano (**107**), la reacción con 4-bromobenzaldehído (**123**) e isobutiraldehído (**124**), tras realizar la correspondiente optimización, dio lugar, de manera estereoselectiva, a los oxabicyclicos de estructura **129** y **130** con rendimientos entre bajos y moderados (**Esquema 41**).^{127,128}

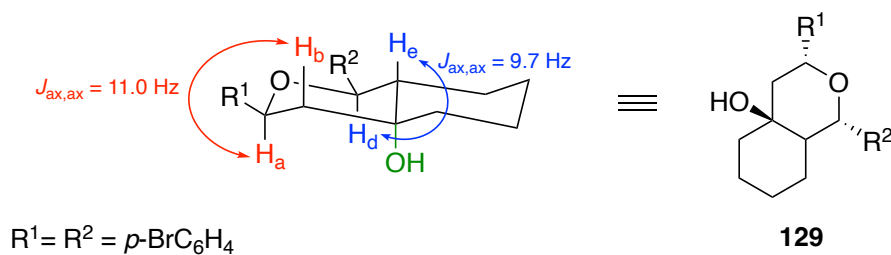
¹²⁷ Caracterización espectroscópica de **129**: En el espectro de ¹H RMN del compuesto **129** se observan dos multipletes a δ 7.50 y 7.29 ppm que integran por los 8 protones aromáticos de la molécula, un doble doblete a δ 5.22 ppm ($J = 11.0, 2.3$ Hz) debido al protón en α al oxígeno y al -CH₂ del oxaciclo; y un doblete a δ 4.63 ppm ($J = 9.7$ Hz) debido al otro protón que está tanto en α al oxígeno como al grupo -CH de la fusión de anillos. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron la presencia de una señal a δ 79.9 ppm que se corresponde con el carbono que está unido al protón de δ 4.63 ppm y que está en α al oxígeno y al grupo -CH de la fusión entre los anillos, una señal a δ 75.7 ppm correspondiente al carbono cuaternario que tiene unido el grupo -OH, una señal a δ 74.8 ppm debida al carbono que tiene unido uno de los grupos aromáticos y el protón de δ 5.22 ppm, y una señal a δ 51.3 ppm que se corresponde con el carbono del grupo -CH de la fusión entre los anillos.

¹²⁸ Caracterización espectroscópica de **130**: En el espectro de ¹H RMN del compuesto **130** se observa un multiplete a δ 5.45 ppm ($J = 11.3, 6.6, 2.3$ Hz) correspondiente al protón del doble enlace, un doble doblete a δ 2.83 ppm ($J = 10.0, 2.2$ Hz) debido al protón en α al grupo -CH₂ del oxaciclo; y un doblete a δ 2.70 ppm debido al otro protón en α al oxígeno y al grupo -CH de la fusión de anillos. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 121.0 ppm correspondiente al carbono del doble enlace unido al protón de δ 5.45 ppm, una señal a δ 86.7 ppm del carbono unido al protón de δ 2.70 ppm y una señal a δ 83.1 ppm correspondiente al carbono unido al protón de δ 2.83 ppm. En este caso, **130** se obtiene como una mezcla 1:0.2 de productos, en la cual pensamos que el producto minoritario se corresponde con una estructura análoga a **130** en la cual se ha hidratado el doble enlace, ya que en el espectro de ¹H RMN se observa otro set de señales a δ 3.55 (ddd) y 3.29 (dd) ppm, pero no tiene señales en la zona de doble enlace. Al ser un producto minoritario, en el ¹³C RMN no conseguimos observar el carbono cuaternario de la fusión de anillos que estaría unido al grupo -OH, lo que no nos permitió caracterizar por completo esta estructura.



Esquema 41. Condiciones optimizadas, en términos de rendimiento y selectividad, para la reacción de metilenciclohexano (**107**) con aldehídos (**123** o **124**) catalizada por FeCl_3 .

De nuevo, para llevar a cabo la determinación estructural de estos productos, analizamos las constantes de acoplamiento en los experimentos de ^1H RMN, en concreto las de los dos protones en α al átomo de oxígeno (**Esquema 42**).



Esquema 42. Elucidación estructural de **129** a través del análisis de las constantes de acoplamiento obtenidas de los experimentos de RMN.

Por un lado, en el caso del oxabicyclo **129** observamos que el protón H_a tenía una constante de acoplamiento con el protón H_b del grupo $-\text{CH}_2$ vecinal de 11.0 Hz, y que el acoplamiento entre H_d y el protón de la fusión de anillos H_e tenía una $J = 9.7\text{ Hz}$. A partir de estos valores pudimos establecer que ambos protones (H_a y H_d) se encuentran en posición axial y, por ende, los sustituyentes arilo se sitúan en posición ecuatorial. Dado que este producto no presentó una

estructura cristalina y por tanto no pudimos estudiar su estructura a través de difracción de rayos X, lamentablemente nos resultó imposible definir la posición relativa del grupo –OH. Sin embargo, como habíamos determinado en base al análisis del ^1H RMN que el protón del –CH de la fusión de anillos (H_e) está en posición axial y teniendo en cuenta que la conformación *trans* es la más estable en el caso de las decalinas,¹²⁹ pensamos que la estructura del oxabicyclo **129** es la que proponemos en el **Esquema 42** con el grupo –OH hacia el lado contrario que los sustituyentes *p*-BrC₆H₄.

Por otro lado, a través del mismo tipo de análisis de las constantes de acoplamiento en el ^1H RMN, pudimos determinar que en el caso del oxabicyclo **130**, la configuración relativa de los dos centros estereogénicos es la que tiene los grupos *i*-Pr orientados hacia el mismo lado del anillo piránico.

Por último, para el caso del metilencicloheptano (**108**),^{130,131} se obtuvo un oxabicyclo (**131**) cuando la reacción se llevó a cabo con 4-bromobenzaldehído (**123**), y un acetal (**132**) cuando el aldehído utilizado fue isobutiraldehído (**124**). En ambos casos la reacción fue estereoselectiva, pero los productos se obtuvieron con rendimientos bajos (**Esquema 43**).^{132,133}

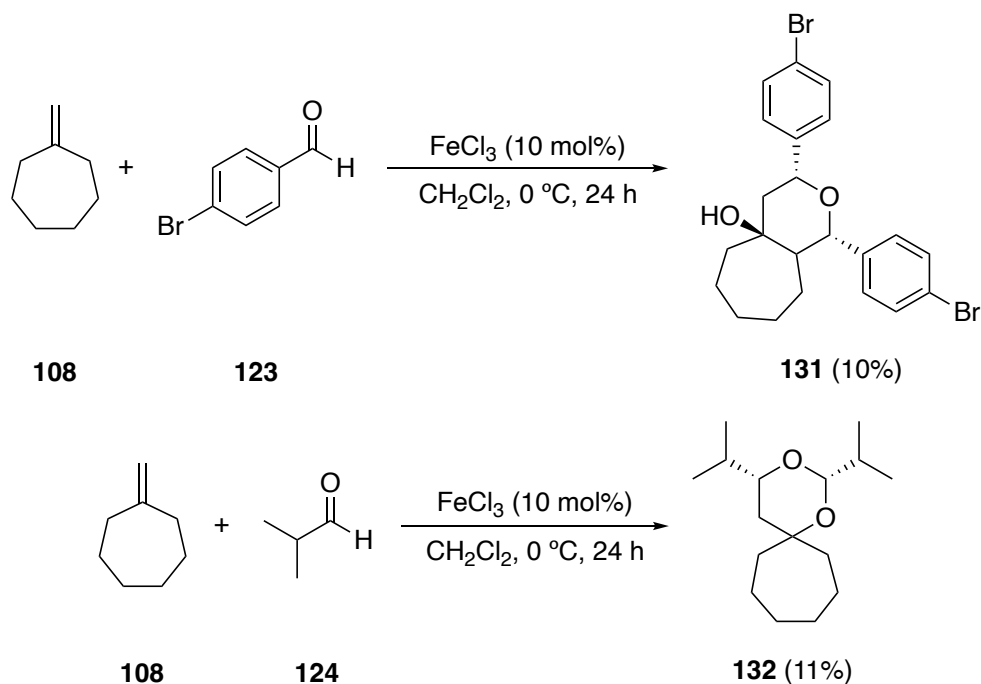
¹²⁹ Mandal, D. K. Chapter 3 – Cyclic molecules: Configuration and conformation. In *Stereochemistry and Organic Reactions. Conformation, Configuration, Stereoelectronic Effects and Asymmetric Synthesis*; Mandal, D. K., Ed; Academic Press, **2021**, pp. 125-212. (<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824092-2.00003-4>)

¹³⁰ El metilencicloheptano (**108**) fue sintetizado a través de una reacción de Wittig a partir de la cicloheptanona (**133**).

¹³¹ Caracterización espectroscópica de **108**: En el espectro de ^1H RMN del compuesto **108** se observa una señal a δ 4.68 ppm que integra por los 2 protones alquénicos y dos multipletes a δ 2.28 y 1.55 ppm que integran por los 12 protones de los 6 grupos –CH₂ del ciclo. Los espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 ppm mostraron la presencia de una señal a δ 152.4 ppm que se corresponde con el carbono cuaternario del doble enlace y una señal a δ 110.4 ppm del carbono del –CH₂ de doble enlace.

¹³² Caracterización espectroscópica de **131**: En el espectro de ^1H RMN del compuesto **131** se observan dos señales a δ 7.48 y 7.28 ppm que integran por los 8 protones aromáticos de la molécula, un doble doblete a δ 5.08 ppm ($J = 11.2, 2.1$ Hz) debido al protón en α al oxígeno y al –CH₂ del oxaciclo; y un doblete a δ 4.55 ppm ($J = 9.9$ Hz) debido al otro protón que está tanto en α al oxígeno como al grupo –CH de la fusión de anillos. Los espectros de ^{13}C RMN y HSQC mostraron la presencia de una señal a δ 81.0 ppm que se corresponde con el carbono que está unido al protón de δ 4.55 ppm y que está en α al oxígeno y al grupo –CH de la fusión de anillos, una señal a δ 77.8 ppm correspondiente al carbono cuaternario que tiene unido el grupo –OH, una señal a δ 74.7 ppm debida al carbono que tiene unido uno de los grupos aromáticos y el protón de δ 5.08 ppm, y una señal a δ 51.9 ppm que se corresponde con el carbono del grupo –CH de la fusión de anillos.

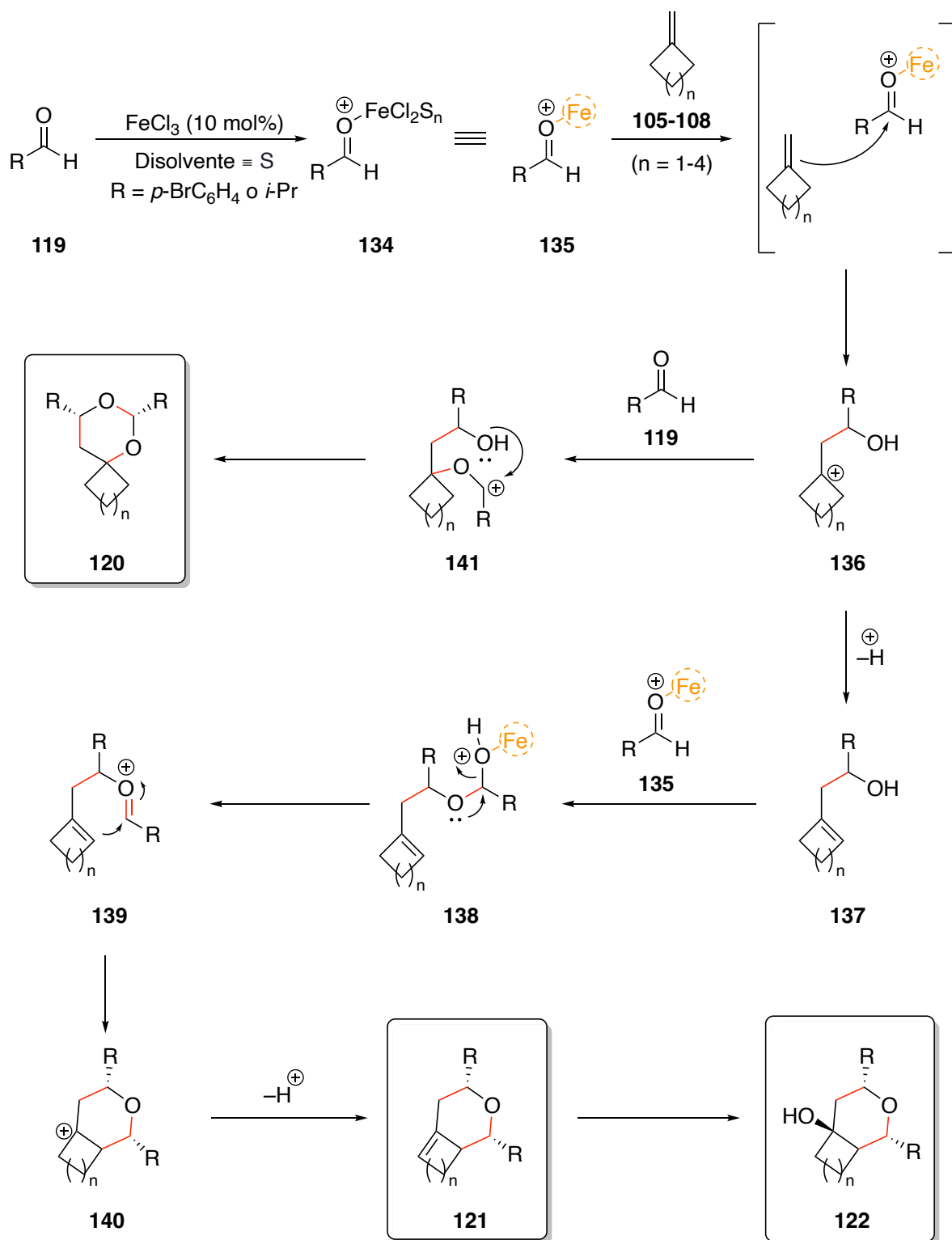
¹³³ Caracterización espectroscópica de **132**: En el espectro de ^1H RMN del compuesto **132** se observa un doblete a δ 4.26 ppm debido al protón que está entre los dos oxígenos, un doblete de doble doblete a δ 3.30 ppm ($J = 11.7, 7.2, 2.4$ Hz) debido al protón unido al mismo carbono que uno de los grupos isopropilo y que a su vez está en α a



Esquema 43. Condiciones optimizadas, en términos de rendimiento y selectividad, para la reacción de metilencicloheptano (**108**) con aldehídos (**123** o **124**) catalizada por FeCl₃.

La formación de todos estos productos se puede explicar mediante la propuesta mecanística detallada en el esquema siguiente (**Esquema 44**).

uno de los átomos de oxígeno, y un multiplete a δ 0.91 ppm que integra por 12 protones y que se corresponde con los 4 metilos de los 2 grupos isopropilo que tiene la molécula. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron la presencia de una señal a δ 99.2 ppm que se corresponde con el carbono entre los dos oxígenos que está unido al protón de δ 4.26 ppm, una señal a δ 77.5 ppm correspondiente al carbono en α a uno de los átomos de oxígeno que tiene unido uno de los grupos isopropilo y el protón de δ 3.30 ppm y una señal a δ 75.6 ppm debida al carbono al carbono cuaternario de la unión de anillos.



Esquema 44. Propuesta mecanística de la formación de los productos 120, 121, y 122.

De este modo, en un primer paso, el FeCl_3 forma un aducto ácido-base de Lewis con el aldehído, dando lugar al intermedio reactivo 134. Tras esto, este intermedio es atacado por el

alqueno formándose en el medio de reacción un carbocatión (**136**) que tiene un grupo hidroxilo en posición β . Es en este punto en el que la reacción puede tomar dos rutas diferentes que determinarán el tipo de producto que se obtiene.

Por un lado, si una segunda molécula de aldehído (**119**) se adiciona nucleofilicamente al carbocatión **136**, se forma la especie **141** que, a través de una adición intramolecular del grupo alcohol al centro carbocatiónico, da lugar a un acetal cíclico (**120**).

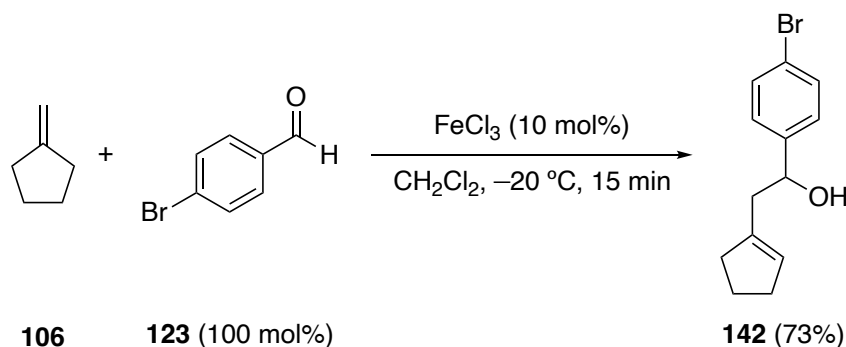
Alternativamente, puede producirse una eliminación, obteniéndose el alcohol **137** que presenta un doble enlace C=C en su estructura. A continuación, este compuesto se adiciona a una segunda molécula de aldehído, activada por complejación con la especie catalítica de Fe(III), formándose el intermedio **138**, que evoluciona a través de una adición intramolecular para dar el carbocatión bicíclico **140**. Posteriormente, a través de una reacción de eliminación, se forma el oxabicyclo **121** el cual, por la presencia de agua y ácido en el proceso de elaboración, puede sufrir una hidratación del doble enlace, formándose el alcohol oxabicyclico (**122**).

Este mecanismo, que tiene lugar a través de un ataque nucleófilo en el cual los aldehídos actúan como electrófilos, explica el hecho de que, en todos los casos ensayados, cuando se utilizó isobutiraldehído (**124**), el rendimiento de la reacción fue mayor que con 4-bromobenzaldehído (**123**). Los aldehídos aromáticos como el 4-bromobenzaldehído **123** tienen unido directamente un anillo aromático al grupo carbonilo, lo que extiende la deslocalización de la nube de electrones π del carbonilo haciendo que este sea menos electrófilo, y que su reactividad disminuya. Por el contrario, esto no sucede con los aldehídos alifáticos, que no presentan estabilización por resonancia, lo que explica que la naturaleza electrófila del isobutiraldehído **124** sea más alta y, por tanto, sea más reactivo.

Adicionalmente, con el objetivo de delinear mejor las primeras etapas de esta secuencia mecanística, se diseñaron experimentos para intentar aislar uno de los compuestos intermedios propuestos, en concreto el alcohol **137**, que tiene un doble enlace C=C en su estructura y que es el producto más habitual de la reacción de Prins cuando no se emplea un exceso de aldehído (**Esquema 45**).¹³⁴



¹³⁴ **Caracterización espectroscópica de 142:** En el espectro de ¹H RMN del compuesto **142** se observan dos señales a δ 7.46 y 7.25 que integran por los 4 protones aromáticos de la molécula, un doble cuartete a δ 5.54 ppm debido



Esquema 45. Síntesis de **142** a través de una reacción de Prins catalizada por FeCl_3 .

De este modo, cuando el metilenciclopentano (**106**) se trató con 100 mol% de 4-bromobenzaldehído (**123**) en lugar de los 200 mol% que se habían utilizado hasta el momento, se aisló el compuesto **142**, cuya estructura es análoga a la del alcohol **137** que se había propuesto en el **Esquema 44** como uno de los primeros intermedios de la reacción de Prins catalizada por FeCl_3 .

3.1.2. Reacción de dienos con aldehídos catalizada por FeCl_3

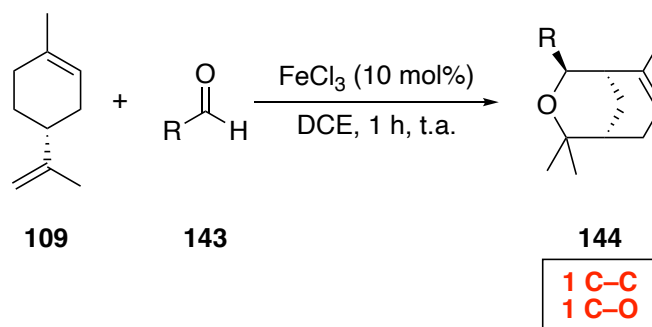
Ante esta prometedora reactividad catalizada por FeCl_3 , decidimos, como siguiente paso en este estudio, utilizar sustratos más complejos que tuviesen más de un doble enlace en su estructura.

3.1.2.1. Dienos no conjugados: (*R*)-(+)-Limoneno (**109**)

El primer dieno seleccionado para llevar a cabo la reacción fue el (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) que, al tratarse con diferentes aldehídos y 10 mol% de FeCl_3 , dio lugar, tras la formación de un nuevo enlace C–C y un nuevo enlace C–O, a la obtención del oxabicyclo **144** (**Esquema 46**).

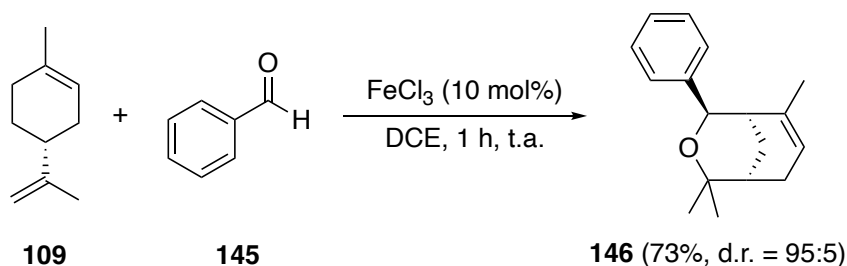


al protón del doble enlace; y un doble doblete a δ 4.76 ppm debido al protón que está unido al mismo carbono que el anillo aromático y que el grupo hidroxilo. Los espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 mostraron la presencia de una señal a δ 128.5 ppm que se corresponde con el carbono del grupo –CH de doble enlace, y una señal a δ 71.3 ppm correspondiente al carbono del grupo –CH que está unido al anillo aromático y al grupo hidroxilo.



Esquema 46. Esquema general de la reacción de (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) con aldehídos catalizada por FeCl_3 .

Para iniciar este estudio decidimos utilizar un aldehído aromático como el benzaldehído (**145**) como electrófilo, teniendo como objetivo intentar obtener un producto cristalino que facilitase la caracterización. De este modo, cuando el (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) se trató con benzaldehído (**145**) y 10 mol% de FeCl_3 se obtuvo el oxabicyclo **146** con un 73% de rendimiento (**Esquema 47**).¹³⁵



Esquema 47. Síntesis de **146** a partir de la reacción de (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) con benzaldehído (**145**) catalizada por FeCl_3 .

Afortunadamente, el producto **146** resultó ser un sólido cristalino lo que permitió confirmar la estructura de oxabicyclo utilizando difracción de rayos X (**Figura 11**).

¹³⁵ Caracterización espectroscópica de **146**: En el espectro de ^1H RMN del compuesto **146** se observan señales entre δ 7.35 y 7.16 ppm que integran por los 5 protones aromáticos de la molécula, un doble doblete a δ 5.45 ppm que se corresponde con el protón de doble enlace, un doblete a δ 4.90 ppm del protón en α al oxígeno, dos singletes a δ 1.40 y 1.35 ppm de los dos metilos en α al oxígeno y un doble triplete a δ 0.87 ppm del metilo que está unido al doble enlace. Los espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 mostraron una señal a δ 123.4 ppm del carbono perteneciente al grupo $-\text{CH}$ de doble enlace, una señal a δ 75.5 ppm correspondiente al carbono cuaternario en α al oxígeno y una señal a δ 74.3 ppm del carbono en α al oxígeno que tiene unido el anillo aromático y el protón de δ 4.90 ppm.

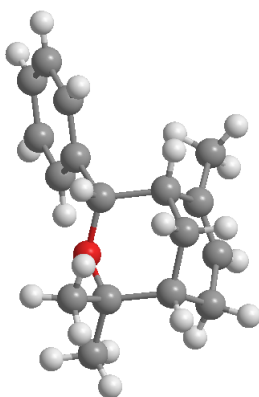
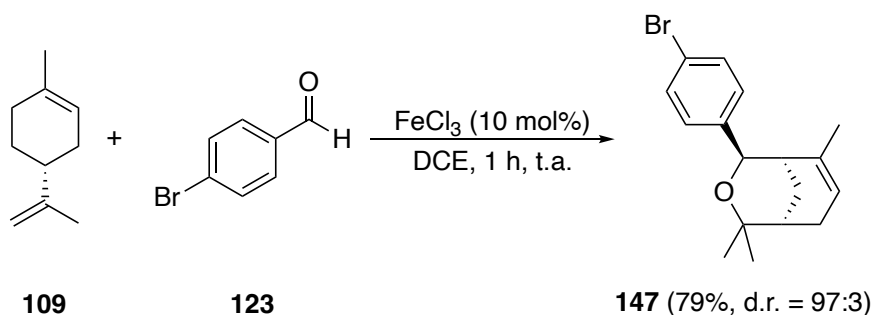


Figura 11. Estructura cristalina del oxabicyclo **146**.

Aunque la estructura cristalina de **146** nos permitió confirmar que el producto de la reacción era un oxabicyclo, para poder determinar la configuración absoluta del enantiómero mayoritario obtenido, repetimos la reacción utilizando un aldehído aromático que tuviese un heteroátomo unido al anillo, el cual pudiese ser utilizado como referencia en los estudios de difracción de rayos X. En concreto, el aldehído seleccionado fue 4-bromobenzaldehído (**123**) (**Esquema 48**).¹³⁶



Esquema 48. Síntesis de **147** a partir de la reacción de (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) con 4-bromobenzaldehído (**123**) catalizada por FeCl_3 .

¹³⁶ **Caracterización espectroscópica de 147:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **147** se observan señales entre δ 7.41 y 7.20 ppm que integran por los 4 protones aromáticos de la molécula, un doble triplete a δ 5.45 ppm del protón de doble enlace, un doblete a δ 4.83 ppm del protón en α al oxígeno, dos singuletes a δ 1.38 y 1.33 ppm de los dos metilos en α al oxígeno y un doblete a δ 0.90 ppm del metilo que está unido al doble enlace. Los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT-135 mostraron una señal a δ 123.8 ppm del carbono del $-\text{CH}$ de doble enlace, una señal a δ 75.6 ppm del carbono cuaternario en α al oxígeno y una señal a δ 73.8 ppm del carbono en α al oxígeno que tiene unido el anillo aromático y el protón de δ 4.83 ppm.

En este caso, según lo esperado, el producto **147** también fue un sólido cristalino que nos permitió determinar, a través de estudios de difracción de rayos X, que la configuración absoluta del enantiómero mayoritario obtenido era aquella en la que el sustituyente que procede del aldehído está orientado hacia el lado contrario de la fusión de anillos, tal como se ha representado a lo largo de este capítulo (**Figura 12**).

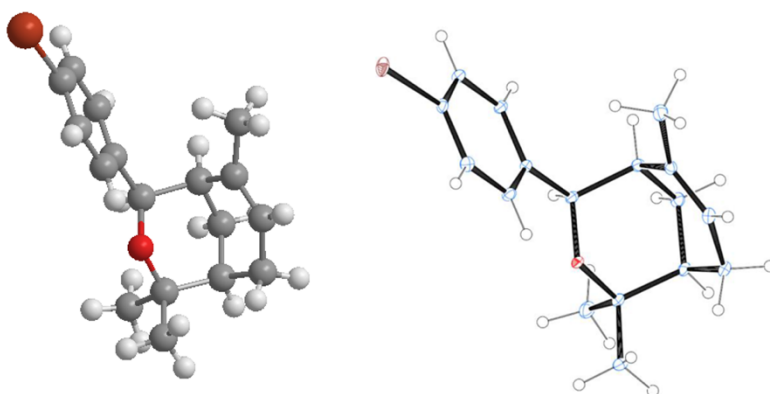
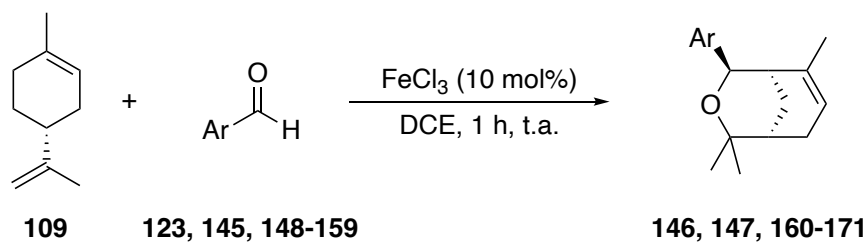


Figura 12. Estructura cristalina del oxabicyclo **147**.

Una vez se consiguió caracterizar por completo la estructura del oxabicyclo **147**, se probó el alcance de esta reacción utilizando, en primer lugar, una serie de aldehídos aromáticos sustituidos en diferentes posiciones del anillo tanto con grupos dadores de electrones como con grupos que retiran carga. En todos los casos probados se obtuvieron los correspondientes compuestos bicíclicos oxigenados con buenos rendimientos (**Esquema 49**).

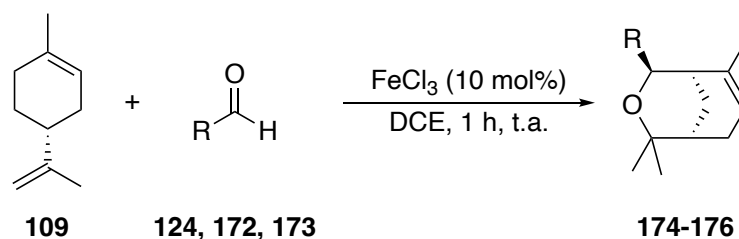


Compuesto	Ar	Rendimiento	d.r.
146	Ph (145)	73%	95:5
147	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ (123)	79%	97:3
160	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ (148)	84%	95:5
161	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ (149)	72%	95:5
162	<i>p</i> -(CO ₂ CH ₃)C ₆ H ₄ (150)	81%	96:4
163	<i>p</i> -(NO ₂)C ₆ H ₄ (151)	68%	94:6
164	<i>p</i> -(OCH ₃)C ₆ H ₄ (152)	75%	99:1
165	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ (153)	79%	91:9
166	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ (154)	75%	98:2
167	<i>m</i> -(OCH ₃)C ₆ H ₄ (155)	80%	98:2
168	<i>m</i> -(N ₂ O)C ₆ H ₄ (156)	66%	99:1
169	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ (157)	80%	95:5
170	<i>o</i> -(OCH ₃)C ₆ H ₄ (158)	72%	97:3
171	2-naftilo (159)	70%	96:4

Esquema 49. Síntesis de los oxabicyclos **146**, **147** y **160-171** por reacción de (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) con diferentes aldehídos aromáticos (**123**, **145** y **148-159**) catalizada por FeCl₃.

Además, esta reacción también se ensayó con una serie de aldehídos alifáticos de diferente tamaño, que nos permitiesen entender cómo influye el impedimento estérico en la reacción. En todos los casos probados se obtuvieron los oxabicyclos correspondientes (**174** y **175**) con buenos rendimientos, salvo cuando el aldehído utilizado estaba sustituido con un grupo *t*-Bu (**173**); en

ese caso, a pesar de realizar un estudio de optimización de las condiciones de reacción no se consiguió obtener el compuesto oxabíciclico esperado (**176**) (**Esquema 50**).^{137,138}



Compuesto	R	Rendimiento	d.r.
174	(CH ₂) ₃ CH ₃ (172)	62%	98:2
175	<i>i</i> -Pr (124)	60%	97:3
176	<i>t</i> -Bu (173)	–	–

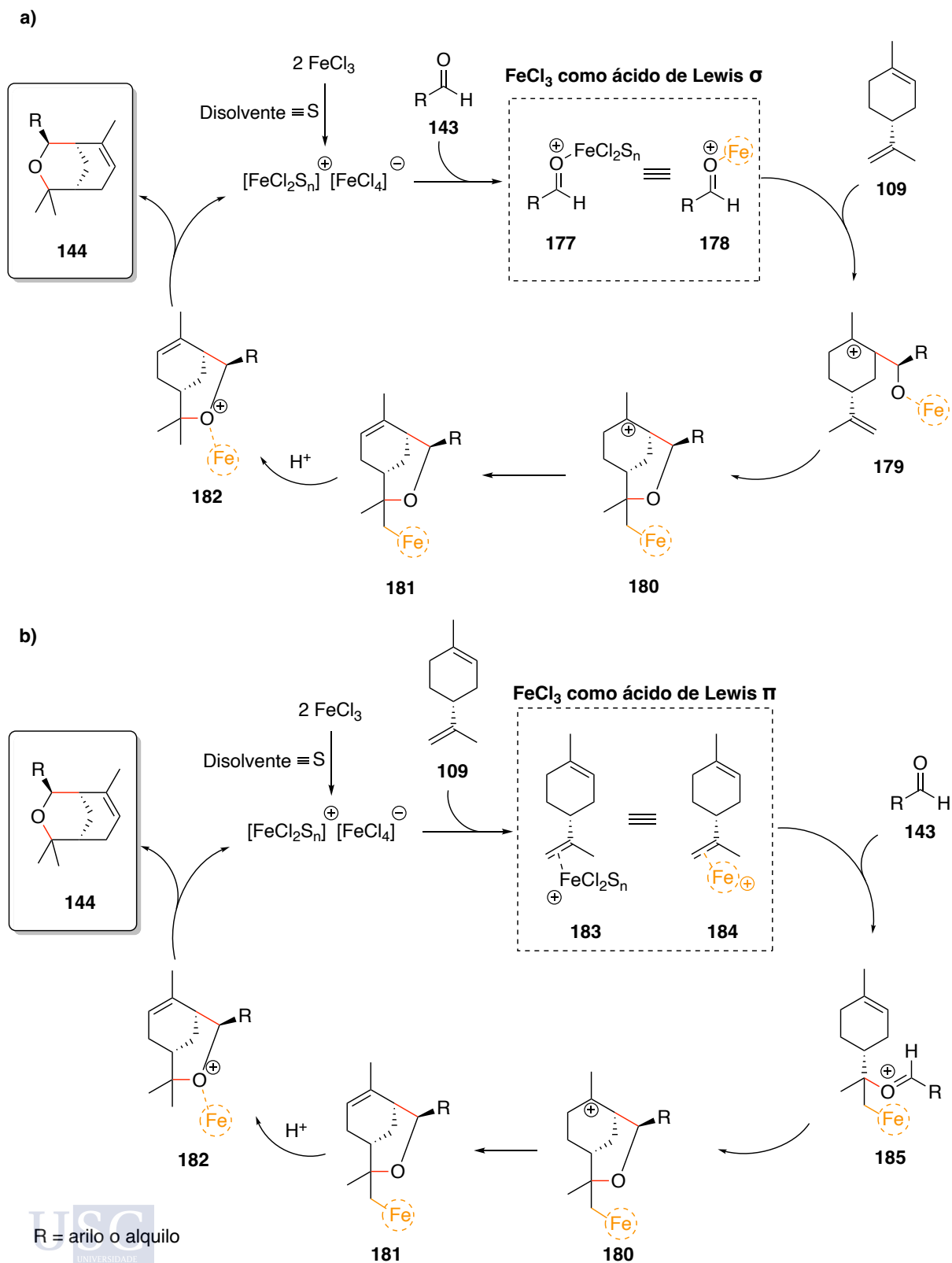
Esquema 50. Síntesis de los oxabíciclos **174-176** por reacción de (*R*)-(+)-Limoneno **109** con diferentes aldehídos alifáticos (**124**, **172** y **173**) catalizada por FeCl₃.

En este punto de la investigación, se pensó en un mecanismo que pudiese explicar la reactividad a través de la cual se obtienen estos oxabíciclos a partir del (*R*)-(+)-Limoneno (**109**). Debido al carácter del FeCl₃ como ácido de Lewis bifuncional,¹³⁹ se plantearon dos propuestas mecanísticas (**Esquema 51**).

¹³⁷ **Caracterización espectroscópica de 174:** En el espectro de ¹H RMN del compuesto **174** se observa una señal δ 5.49 ppm del protón de doble enlace, un doble doblete a δ 3.64 ppm del protón en α al oxígeno, un cuartete a δ 1.72 ppm del metilo que está unido al doble enlace, dos singuletes a δ 1.27 y 1.19 ppm de los dos metilos en α al oxígeno y un triplete a δ 0.88 ppm del metilo terminal de la cadena de butano procedente del aldehído. Los espectros de ¹³C-RMN y DEPT-135 permitieron asignar la señal a δ 133.6 ppm al carbono cuaternario del doble enlace, una señal a δ 123.7 ppm del –CH de doble enlace, una señal a δ 74.8 ppm del carbono cuaternario en α al oxígeno y una señal a δ 73.8 ppm del carbono en α al oxígeno que tiene unido el protón a δ 3.64 ppm.

¹³⁸ **Caracterización espectroscópica de 175:** En el espectro de ¹H RMN del compuesto **175** se observa una señal δ 5.52 ppm del protón de doble enlace, un doble doblete a δ 3.14 ppm del protón en α al oxígeno, un cuartete a δ 1.75 ppm del metilo que está unido al doble enlace, dos singuletes a δ 1.26 y 1.20 ppm de los dos metilos en α al oxígeno y dos dobletes a δ 0.93 y 0.92 ppm que integran cada uno por 3 protones de los dos metilos del grupo isopropilo. Los espectros de ¹³C-RMN y DEPT-135 permitieron asignar la señal a δ 133.6 ppm al carbono cuaternario del doble enlace, una señal a δ 124.4 ppm del –CH de doble enlace, una señal a δ 80.2 ppm del carbono en α al oxígeno que tiene unido el protón a δ 3.14 ppm y una señal a δ 75.1 ppm del carbono cuaternario en α al oxígeno.

¹³⁹ Yamamoto, Y. From *s*- o *p*-Electrophilic Lewis Acids. Application to Selective Organic Transformations. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817-7831. (<https://doi.org/10.1021/jo070579k>)



Esquema 51. Propuestas mecánicas para la síntesis de 144. a) Cuando FeCl₃ se comporta como ácido de Lewis σ . b) Cuando FeCl₃ se comporta como ácido de Lewis π .

De este modo, si el FeCl_3 se comporta como un ácido de Lewis σ , la especie catalítica de Fe(III) en disolución se coordina al átomo de oxígeno del aldehído (**143**), formando la especie intermedia **177** que posteriormente es atacada por el (*R*)-(+)-Limoneno (**109**). Tras la formación de un nuevo enlace C–C, el resultado de este ataque nucleófilo es la obtención del intermedio catiónico **179**. A continuación, la especie catiónica de Fe es transferida del átomo de oxígeno al doble enlace C=C, seguida de una adición del oxígeno al doble enlace activado, dando lugar a la formación del carbocatión **180** que presenta un nuevo enlace C–O en su estructura. Tras una reacción de eliminación, se forma el alqueno intermedio **181** que, tras liberar la especie catalítica de Fe(III), da lugar al oxabicyclo **144**.

Por otro lado, si el FeCl_3 se comporta como un ácido de Lewis π , en este caso la especie catalítica forma un complejo con uno de los dobles enlaces del (*R*)-(+)-Limoneno (**109**), en concreto el doble enlace 1,1-disustituido, obteniéndose el intermedio **183**. Tras la formación de un nuevo enlace C–O debido a la incorporación del aldehído (**143**), se obtiene el intermedio común **180**. A partir de este punto, la ruta para la obtención del oxabicyclo **144** es análoga a la de la propuesta mecanística explicada para el caso anterior, en la que el FeCl_3 actúa como ácido de Lewis σ .

En este punto, con el objetivo de afianzar las propuestas mecanísticas que explican la obtención del oxabicyclo **144** a partir del (*R*)-(+)-Limoneno (**109**), decidimos estudiar en profundidad diferentes parámetros claves del proceso.

En primer lugar, decidimos utilizar la técnica de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR), también conocida como Resonancia de Spin Electrónico (ESR), para corroborar que la especie catalítica de hierro mantiene el mismo estado de oxidación a lo largo de toda la reacción, y que no detecta ningún tipo de proceso de oxidación-reducción.

Como se comentó en la Introducción de esta *Tesis Doctoral*, cuando el estado de oxidación del hierro es (III), en el espectro de EPR aparece señal fuerte y nítida en torno a 3400 G.^{140,141,47}

¹⁴⁰ Rajput, A.; Sharma, A. K.; Barman, S. K.; Koley, D.; Steinert, M.; Mukherjee, R. Neutral, Cationic, and Anionic Low-Spin Iron(III) Complexes Stabilized by Amidophenolate and Imidobenzosemiquinonate Radical in *N, N, O* Ligands. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 36-48. (<https://doi.org/10.1021/ic401985d>)

¹⁴¹ Ocio, A.; Elizalde, M. P. Iron(III) Extraction from Phosphoric Acid Solutions by Cyanex 301. *Solvent Extr. Ion Exch.* **2011**, *29*, 337-362. (<https://doi.org/10.1080/07366299.2011.573431>)

⁴⁷ Li, X-L.; Huang, J-H.; Yang, L-M. Iron(III)-Promoted Oxidative Coupling of Naphtylamines: Synthetic and Mechanistic Investigations. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4950-4953. (<https://doi.org/10.1021/ol202058r>)

Además, Li y colaboradores describieron que, cuando en una reacción mediada por FeCl_3 en DCE el Fe(III) sufre un cambio de estado de oxidación a Fe(II) , esta señal decae rápidamente con el tiempo hasta su casi su desaparición total (**Figura 13**).⁴⁷

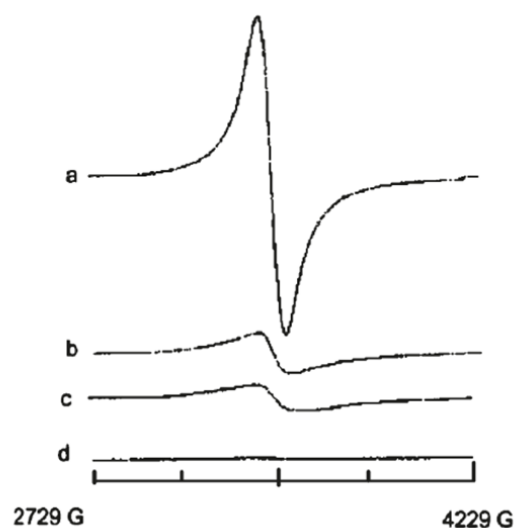


Figura 13. Espectros de EPR de: a) FeCl_3 en DCE. b-d) la evolución con el tiempo del sistema de FeCl_3 en DCE una vez se ha iniciado la reacción en la cual el Fe(III) cambia de estado de oxidación a Fe(II) . (Reprinted with permission from {47}. Copyright © 2011, American Chemical Society)

Ante estos precedentes, decidimos realizar espectros *in situ* de diferentes momentos de la reacción y analizar si la banda característica del Fe(III) sufría algún tipo de modificación (**Figura 14**).

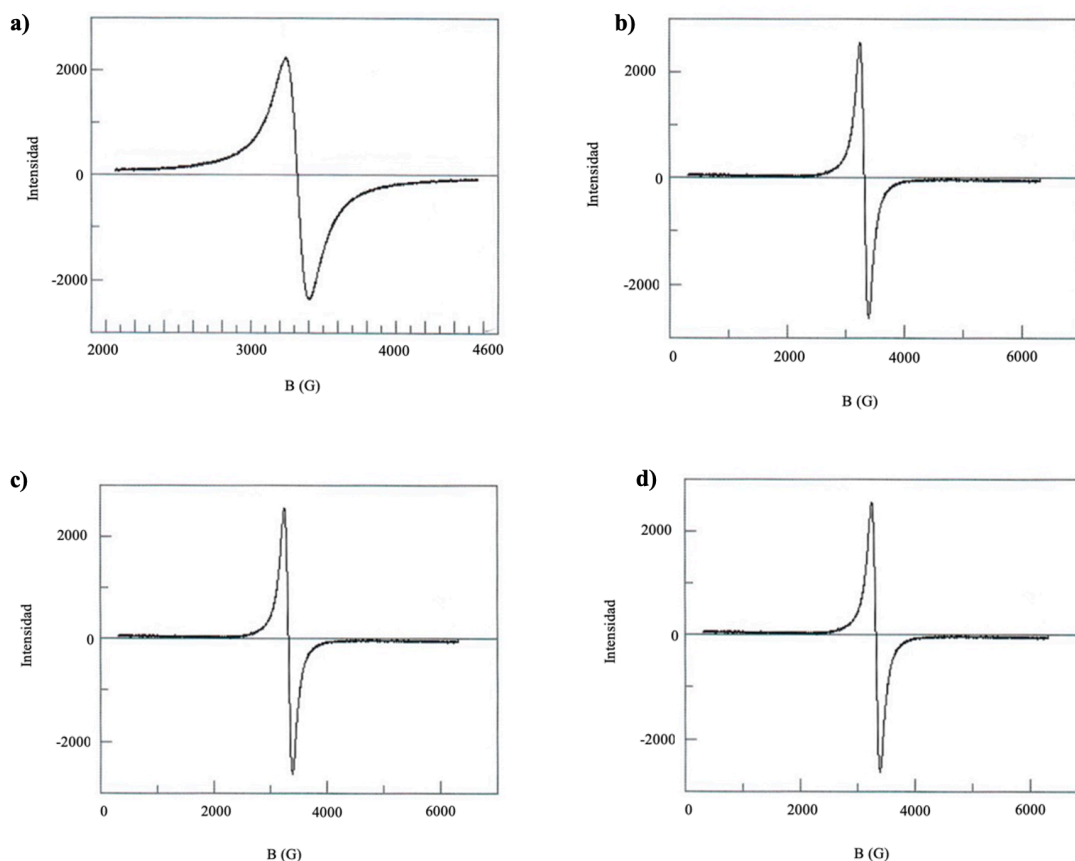


Figura 14. Espectros de EPR de: a) FeCl_3 en DCE. b) FeCl_3 en DCE tras adicionar benzaldehído (145). c) FeCl_3 en DCE tras haber adicionado benzaldehído (145) y (*R*)-(+)-Limoneno (109). d) FeCl_3 en DCE tras 50 min de reacción.

En nuestro caso, el hecho de que la banda en torno a 3400 G que se detecta en la disolución de FeCl_3 en DCE no mostró ninguna alteración en la intensidad a lo largo de toda la reacción, es consistente con que la especie catalítica de Fe mantiene el estado de oxidación (III) durante toda la reacción.

Por otra parte, tal como se explicó en la Introducción de esta *Tesis Doctoral*, cuando el FeCl_3 se disuelve en diferentes disolventes orgánicos, sufre un proceso de disociación que da lugar a un par iónico formado por un catión en el que el átomo de hierro está coordinado a un cierto número de moléculas de disolvente, y una especie aniónica denominada tetracloroferrato (Esquema 52).

caso en el que se adicionó cloruro de tetrabutilamonio (**187**) no hubo reacción, recuperándose únicamente los productos de partida. Esto puede explicarse teniendo en cuenta que, si el par iónico presente en el medio de reacción es el que planteamos en la propuesta mecanística, la adición de cloruro de tetrabutilamonio, debido al efecto del ion común, aumentará la cantidad de anión $[\text{FeCl}_4]^-$, consumiendo la especie catiónica. Dado que el catión es el que cataliza la reacción, y el anión tetracloroferrato es inactivo, en estas circunstancias no tendría lugar la formación del oxabicyclo **146**.

Además, ya que el anión $[\text{FeCl}_4]^-$ presenta unas bandas características en el espectro de absorción UV-visible a unas longitudes de onda de 240, 312 y 360 nm, decidimos utilizar también esta técnica para corroborar la presencia de esta especie en el medio. Para ello, realizamos la medida de la banda de absorbancia en UV-visible de una disolución de FeCl_3 en DCE (1×10^{-5} M) y la comparamos con la que se obtiene tras añadir una mezcla 1:1 de (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) e isobutiraldehído (**124**) (Figura 15).

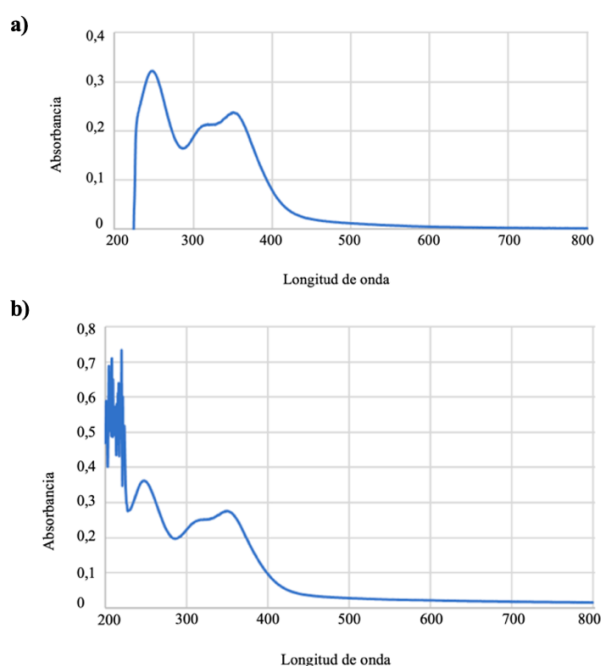


Figura 15. Espectros de UV-visible de: a) FeCl_3 en DCE (1×10^{-5} M). b) FeCl_3 en DCE (1×10^{-5} M) tras adicionar una mezcla 1:1 de (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) e isobutiraldehído (**124**).

De este modo, se observó que cuando realizamos el espectro de la disolución de FeCl_3 en DCE, están presentes las bandas características del anión $[\text{FeCl}_4]^-$ descritas en bibliografía y que, además, estas bandas siguen presentes una vez añadimos la mezcla de dieno **109** y aldehído

124. Estos resultados afianzan la propuesta mecanística que planteamos en la que, en el medio de reacción, el FeCl_3 se disocia en un par iónico formado por una especie catiónica (ácida de Lewis) responsable de la catálisis y $[\text{FeCl}_4]^-$ como especie aniónica.

Una vez definida la especie catalítica, decidimos intentar caracterizar algún intermedio haciendo un seguimiento de la reacción a través de espectroscopía IR (React-IR). Para ello, en primer lugar hicimos los espectros IR del isobutiraldehído (**124**), del (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) y del oxabicyclo que se obtiene (**175**) para detectar las longitudes de onda de sus bandas características y seleccionar las más adecuadas para realizar el seguimiento de la reacción (**Figura 16**).

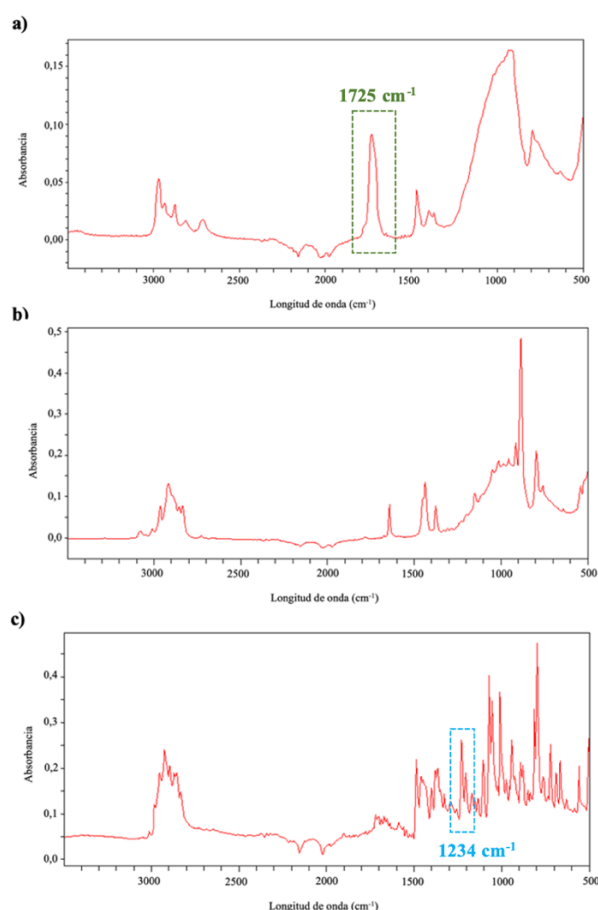
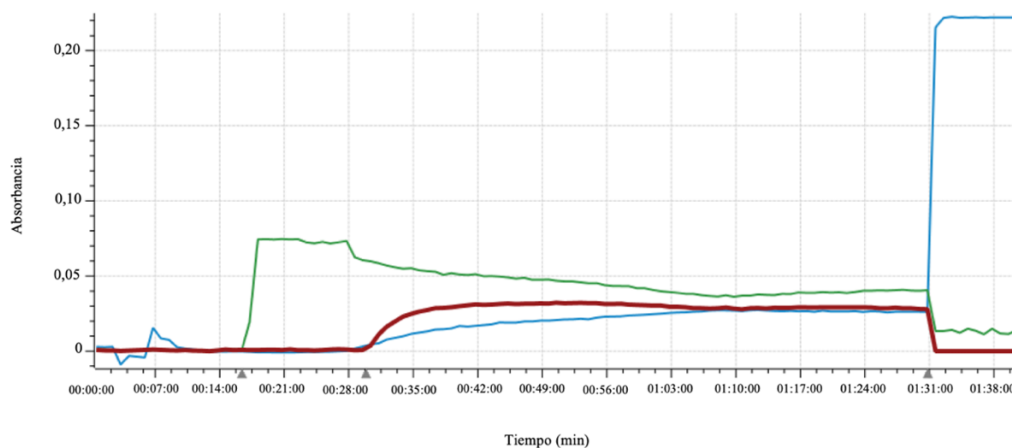
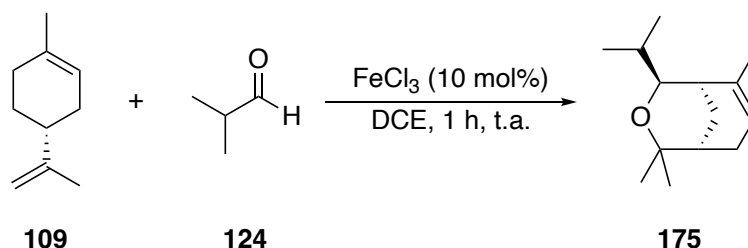


Figura 16. Espectros de IR de: a) Isobutiraldehído (**124**) b) (*R*)-(+)-Limoneno (**109**). c) Oxabicyclo (**175**).

A la vista de los espectros obtenidos, decidimos seleccionar la banda a 1725 cm^{-1} característica del isobutiraldehído (**124**) para seguir el consumo de los reactivos de partida con

el tiempo, ya que esta banda, correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O del aldehído, era más intensa que cualquiera de las bandas presentes en el espectro del (*R*)-(+)-Limoneno (**109**). En el caso del oxabicyclo **175**, seleccionamos la banda a 1234 cm⁻¹, la cual se encontraba en el intervalo característico de las señales del enlace C–O–C en este tipo de compuestos oxigenados cíclicos.¹⁴²

De este modo, tras elegir las bandas de absorción más apropiadas, llevamos a cabo un seguimiento por espectroscopía IR de la formación del oxabicyclo **175** (Esquema 54).



Color	Banda	Compuesto
—	1725 cm ⁻¹	Isobutiraldehído XX
—	1597 cm ⁻¹	Complejo XX
—	1234 cm ⁻¹	Oxabicyclo XX

Punto	
1	Adición de isobutiraldehído XX
2	Adición de (<i>R</i>)-(+)-Limoneno XX
3	Paramos la reacción

Esquema 54. Seguimiento de la formación del oxabicyclo **175** por espectroscopía IR.

En este experimento, tras unos primeros minutos en los que se estabilizó el espectrómetro y se referenció como blanco de reacción la disolución de FeCl₃ (10 mol%) en DCE, añadimos el

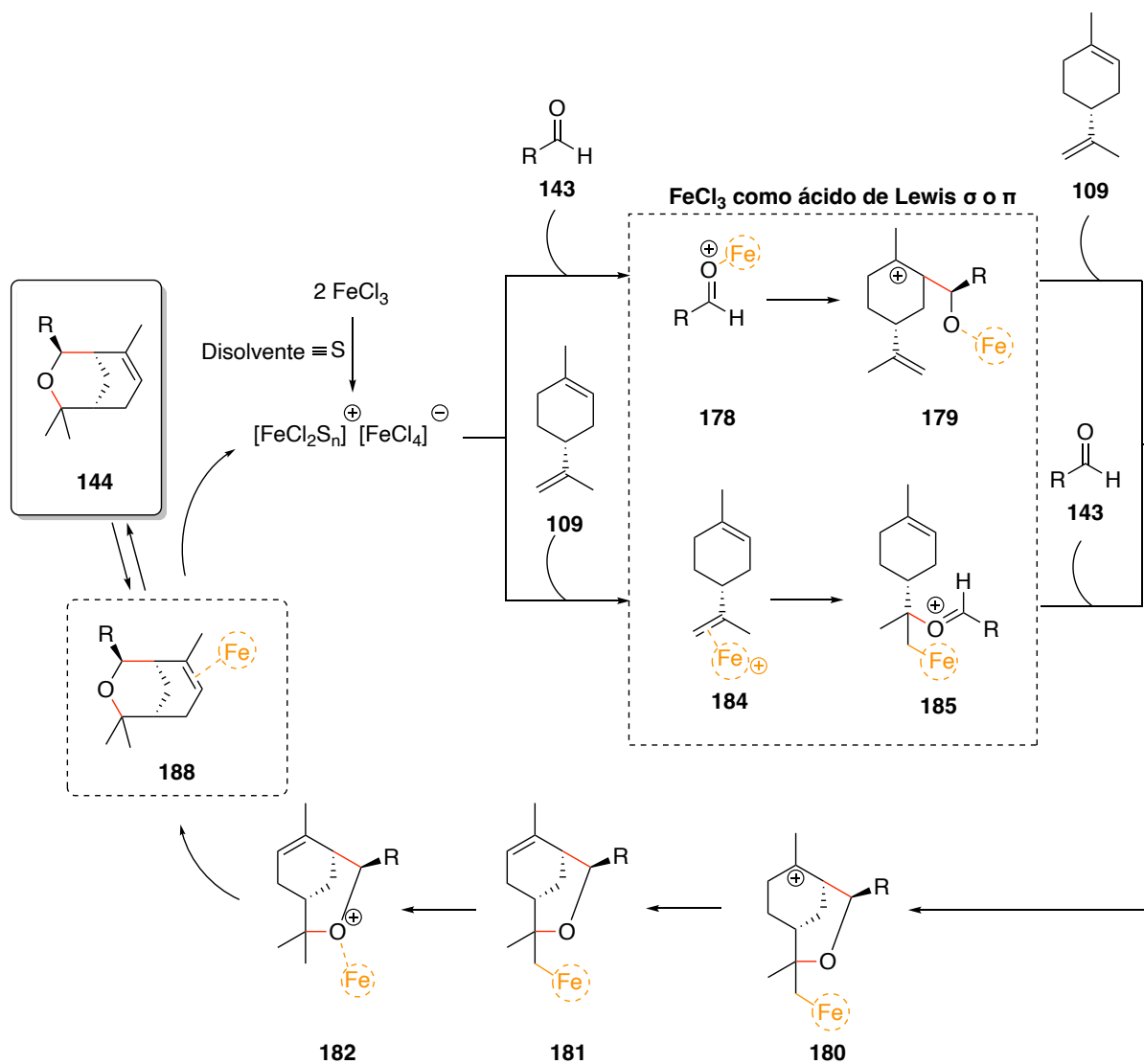
¹⁴² Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, MASSON S.A., Barcelona, **2005**. (ISBN: 84-458-1215-7)

isobutiraldehído (**124**) en el minuto 16, apareciendo, en ese momento, una banda intensa a 1725 cm^{-1} . A continuación, en el minuto 30 se adicionó el (*R*)-(+)-Limoneno (**109**), lo que provocó que la intensidad de la banda del aldehído empezase a disminuir a medida que aparecían dos nuevas bandas de absorción a 1234 y 1597 cm^{-1} , tal como se puede observar a partir del punto **2** en la gráfica del **Esquema 54**. La señal a 1234 cm^{-1} es la que corresponde al oxabicyclo (**175**), mientras que, en base a la bibliografía,^{143,144} la banda a 1597 cm^{-1} la atribuimos a la vibración del enlace C–C del doble enlace del oxabicyclo que está coordinado a la especie catalítica de Fe(III). Además, esta señal desapareció cuando se detuvo la reacción después de una hora, observándose en ese momento un crecimiento de las bandas de absorción del oxabicyclo **175**. Estos resultados nos llevaron a plantearnos que los intermedios propuestos inicialmente evolucionan rápidamente, dando lugar a una etapa final en la que están en equilibrio el oxabicyclo libre (**144**) y el oxabicyclo que está formando un complejo con la especie catalítica de Fe(III) (**188**) (**Esquema 55**).



¹⁴³ Andrews, D. C.; Davidson, G. A study of the vibrational spectrum of ethyleneiron tetracarbonyl. *J. Organometal. Chem.* **1972**, *35*, 161-167. ([https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)86895-3](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)86895-3))

¹⁴⁴ Grogan, M.J.; Nakamoto, K. Infrared Spectra and Normal Coordinate Analysis of Metal-Olefin Complexes. Zeise's Salt Potassium Trichloro(ethylene)platinate(II) Monohydrate. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5454-5460. (<https://doi.org/10.1021/ja00975a016>)

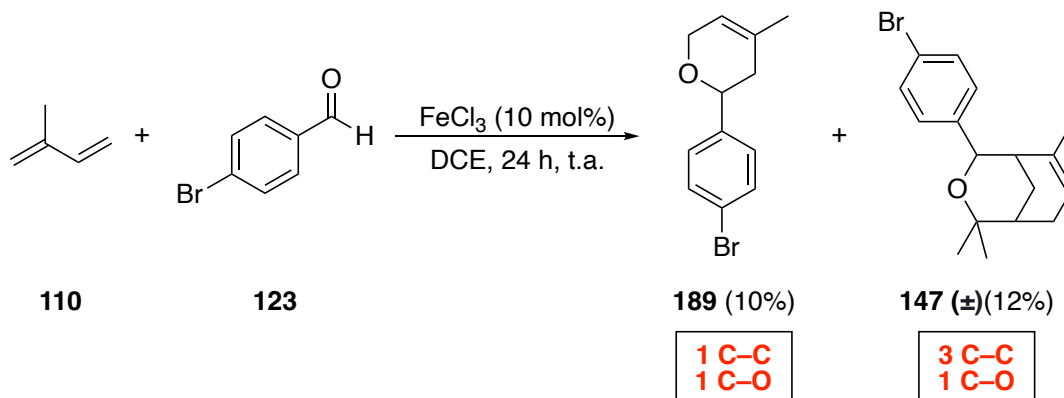


Esquema 55. Propuesta mecánica para la obtención de 144.

3.1.2.2. Dienos conjugados: Isopreno (110)

Una vez realizado el estudio a la reacción de (*R*)-(+)-Limoneno (109) con diferentes aldehídos, decidimos probar otro sustrato que presentase dos dobles enlaces C=C conjugados en su estructura. En concreto, el dieno conjugado seleccionado fue el isopreno (110).

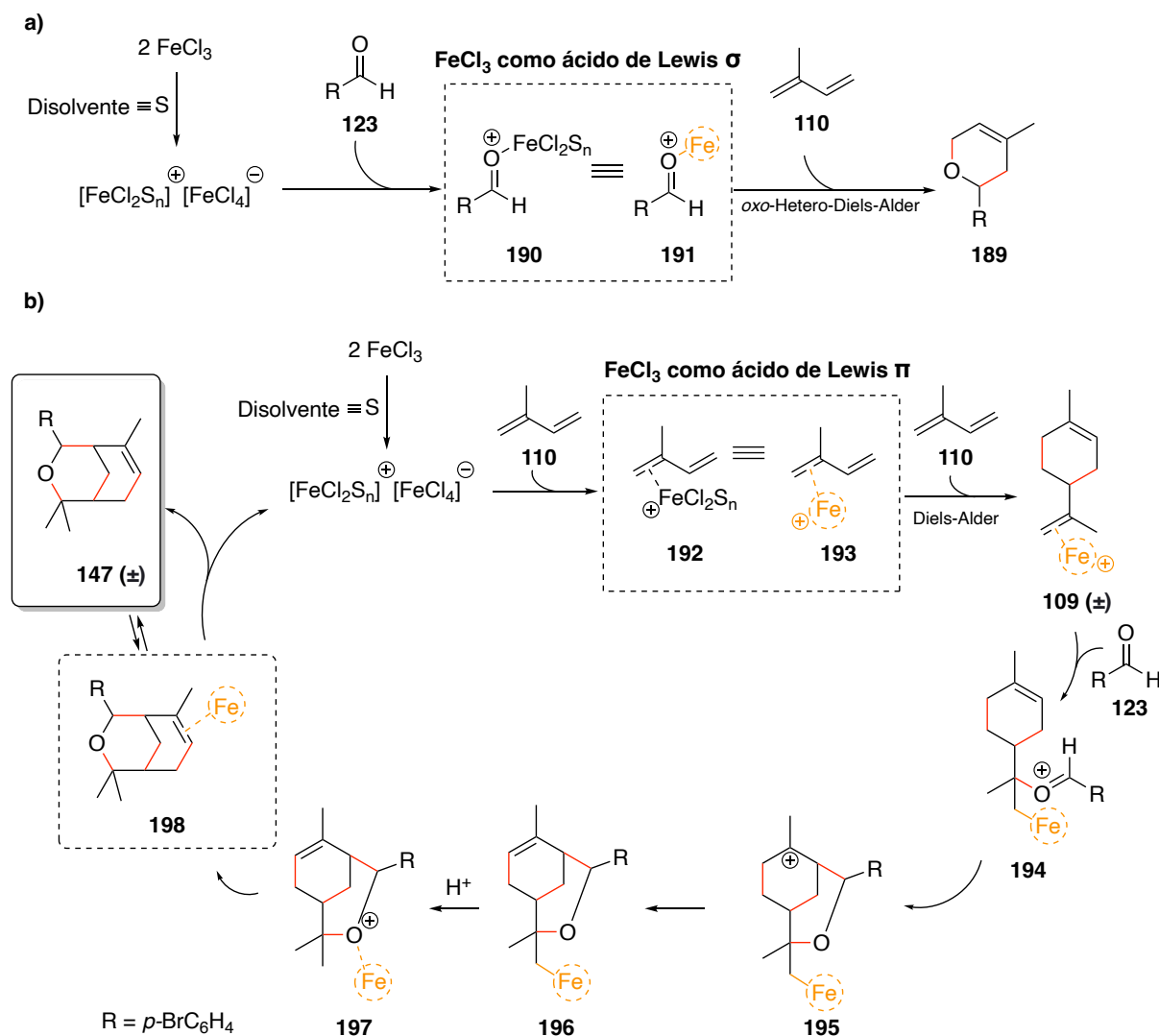
De este modo, cuando el isopreno (**110**) se trató con 4-bromobenzaldehído (**123**) y 10 mol% de FeCl₃ tuvo lugar la formación de dos productos en bajo rendimiento: el oxabicyclo **147** que ya habíamos caracterizado anteriormente y el oxaciclo **189** (**Esquema 56**).¹⁴⁵



Esquema 56. Formación de **147** y **189** por reacción de isopreno (**110**) con 4-bromobenzaldehído (**123**) catalizada por FeCl₃.

La formación de los dos productos de reacción observados puede explicarse teniendo en cuenta el carácter dual como ácido de Lewis σ o π del FeCl₃ (**Esquema 57**).

¹⁴⁵ **Caracterización espectroscópica de 189:** En el espectro de ¹H RMN del compuesto **189** se observan dos señales a δ 7.48 y 7.26 ppm que integran por los 4 protones aromáticos de la molécula, un cuartete de dobletes a δ 5.50 ppm del protón de doble enlace, un doble doblete a δ 4.49 ppm del protón en α al oxígeno que está unido al mismo carbono que el anillo aromático, un doble doblete a δ 4.30 ppm que integra por los dos protones del -CH₂ en α al oxígeno y una señal a δ 1.75 ppm del metilo que está unido al doble enlace. Los espectros de ¹³C RMN y DEPT-135 mostraron una señal a δ 120.0 ppm del carbono del -CH de doble enlace, una señal a δ 75.2 ppm del grupo -CH en α al oxígeno y una señal a δ 66.6 ppm del carbono del grupo -CH₂ en α al oxígeno.



Esquema 57. Propuestas mecanísticas para la formación de **147** y **189**.

Por una parte, si el FeCl_3 se comporta como un ácido de Lewis σ , la especie catalítica de Fe(III) en disolución se coordina al átomo de oxígeno del aldehído, formando la especie intermedia **190**, la cual, en presencia de un dieno como el isopreno (**110**) puede actuar como dienófilo en una reacción *oxo*-Hetero-Diels-Alder (*oxo*-HDA).¹⁴⁶ Esta reacción da lugar a la obtención del oxaciclo **189** tras la formación de un nuevo enlace C–O y un enlace C–C.

Por otro lado, si el FeCl_3 se comporta como un ácido de Lewis π coordinándose a uno de los dobles enlaces del isopreno (**110**), se forma la especie intermedia **192** que se comporta como

¹⁴⁶ Landa, A.; Richter, B.; Johansen, R. L.; Minkkilä, A.; Jørgensen, K. A. Bisoxazoline-Lewis Acid-Catalyzed Direct-Electron Demand *oxo*-Hetero-Diels-Alder Reactions of *N*-Oxy-pyridine Aldehyde and Ketone Derivatives. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 240-245. (<https://doi.org/10.1021/jo062012u>)

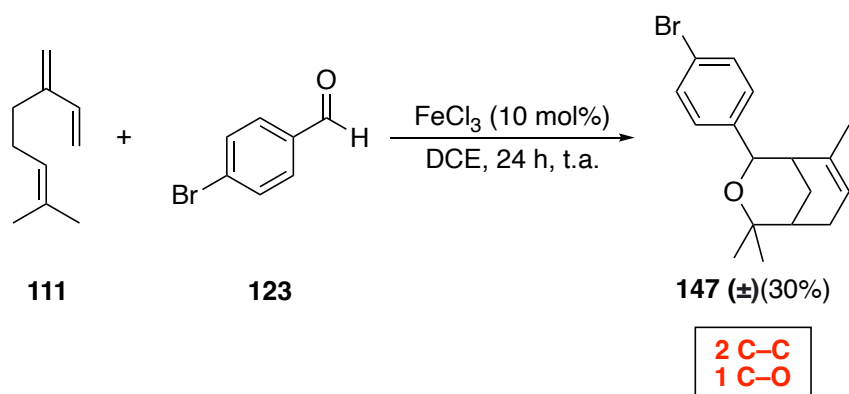
un dienófilo en una reacción de Diels-Alder con otra molécula de isopreno, dando lugar a un intermedio con estructura de limoneno (**109**), que da lugar a la formación del oxabicyclo **147**, como una mezcla racémica, a través del mecanismo explicado en detalle anteriormente para el caso en el que el sustrato de partida era el (*R*)-(+)-Limoneno.

Además, en este caso en el que se utilizó como reactivo de partida el isopreno (**110**), se observó la formación de una mezcla compleja de oligómeros y polímeros como productos mayoritarios de la reacción, de los que no conseguimos caracterizar su estructura. La aparición de esta reactividad paralela en la que sólo está implicado el alqueno explica los bajos rendimientos obtenidos para la formación de los productos **147** y **189**.

3.1.3. Reacción de trienos con aldehídos catalizada por FeCl₃

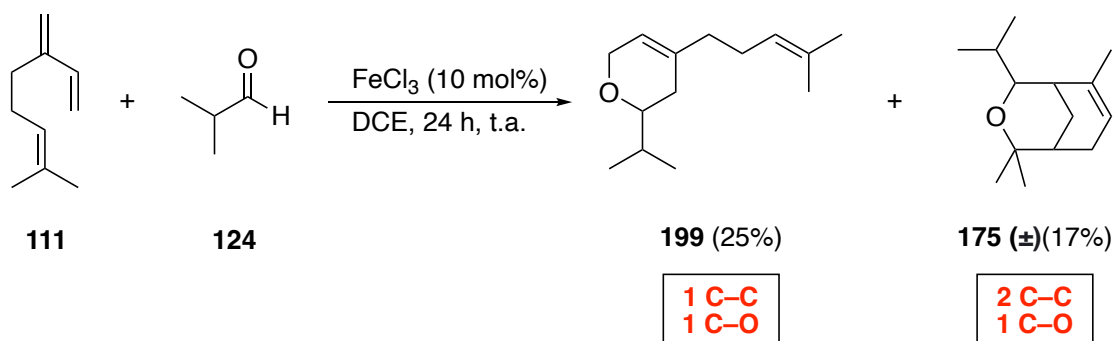
Por último, decidimos probar esta reacción con un alqueno que tuviese tres dobles enlaces en su estructura. En este caso, el sustrato seleccionado fue el mirceno (**111**) y, además, en esta parte del estudio, la reacción se probó tanto con aldehídos aromáticos como alifáticos.

De este modo, cuando el mirceno (**111**) se trató con 4-bromobenzaldehído (**123**) y 10 mol% FeCl₃ se obtuvo el oxabicyclo (**147**) como mezcla racémica, con un 30% de rendimiento (Esquema 58).



Esquema 58. Obtención de **147** a partir de la reacción de mirceno (**111**) con 4-bromobenzaldehído (**123**) catalizada por FeCl₃.

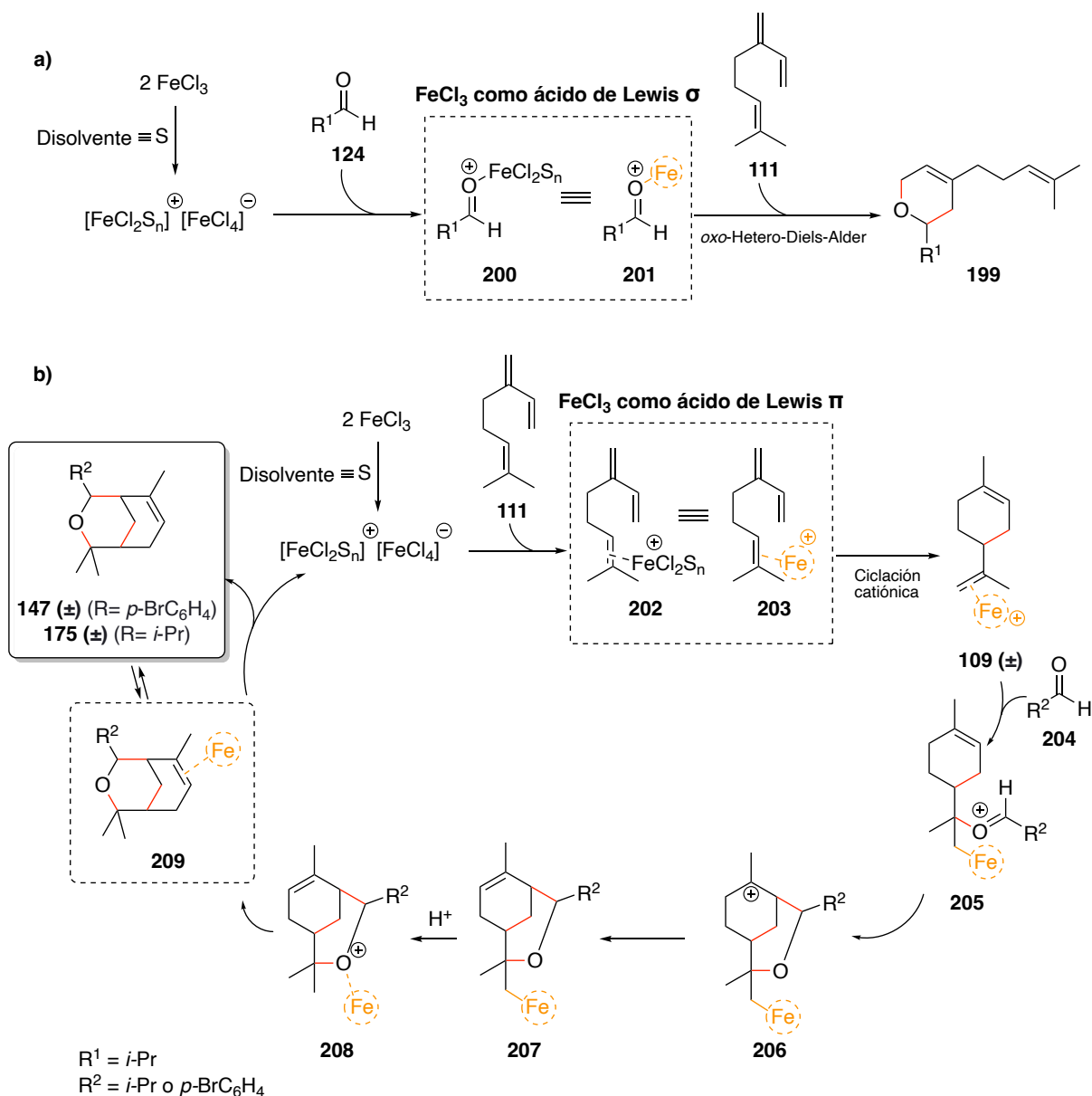
Por otro lado, cuando la reacción con mirceno (**111**) se llevó a cabo utilizando un aldehído alifático como el isobutiraldehído (**124**), además del oxabicyclo **175**, se obtuvo también el dihidropirano **199** (Esquema 59).¹⁴⁷



Esquema 59. Síntesis de **175** y **199** a partir de la reacción de mirceno (**111**) con isobutiraldehído (**124**), catalizada por FeCl_3 .

La formación de los productos obtenidos en ambos casos puede explicarse atendiendo a la dualidad del FeCl_3 como ácido de Lewis, pudiendo coordinarse a un heteroátomo o activar un enlace C–C, adoptando un comportamiento como ácido de Lewis σ o π respectivamente (Esquema 60).

¹⁴⁷ **Caracterización espectroscópica de 199:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **199** se observa una señal a δ 5.41 ppm del protón del doble enlace endocíclico, un triplete a δ 5.10 ppm del protón del doble enlace exocíclico, un multiplete a δ 4.17 ppm que integra por los dos protones alílicos en α al oxígeno, un doblete de doblete a δ 3.13 ppm que se corresponde con el otro protón en α al oxígeno y un doblete a δ 0.95 ppm que integra por los seis protones del grupo isopropilo unido al oxaciclo. El espectro COSY nos permite corroborar estas asignaciones ya que el protón del doble enlace endocíclico a δ 5.41 ppm se correlaciona con los dos protones de la señal a δ 4.17 ppm mientras que el protón del doble enlace exocíclico a δ 5.10 ppm sólo se correlaciona con los protones cuyas señales aparecen en torno a δ 2.10 ppm. Los espectros de ^{13}C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 124.2 ppm del carbono del –CH de doble enlace exocíclico, una señal a δ 119.5 ppm del carbono del –CH de doble enlace endocíclico, una señal a δ 79.2 ppm del grupo –CH en α al oxígeno que tiene unido el grupo isopropilo y una señal a δ 66.5 ppm correspondiente al carbono del grupo –CH₂ alílico que está en α al oxígeno.



Esquema 60. Propuestas mecanísticas para la obtención de **147**, **175** y **199**.

De este modo, si el FeCl₃ se comporta como un ácido de Lewis σ, la especie catalítica de Fe(III) en disolución se coordina al átomo de oxígeno del aldehído, formándose la especie intermedia **200** que puede actuar como dienófilo en una reacción *oxo*-HDA con los dos dobles enlaces conjugados del mirceno (**111**), obteniéndose el dihidropirano **199**.

Sin embargo, si el FeCl₃ se comporta como un ácido de Lewis π coordinándose a uno de los dobles enlaces del mirceno (**111**), se forma la especie intermedia **202** que sufre una ciclación catiónica dando lugar al intermedio **109**. Este intermedio, obtenido como una mezcla racémica,

en un siguiente paso de reacción incorpora el aldehído (**204**) formándose un nuevo enlace C–O, que da lugar al intermedio **205**. A partir de este punto, siguiendo la misma ruta mecanística que en el caso en el que el sustrato de partida era el (*R*)-(+)-Limoneno (**109**), se obtienen los oxabicyclos **147** y **175** tras la formación de dos nuevos enlaces C–C y un nuevo enlace C–O.

Además, al igual que en el caso en el que se utilizó como sustrato de partida el isopreno (**110**), se observaron bajos rendimientos de los productos cíclicos oxigenados (**147** y **189**) debido a la formación de una mezcla compleja de oligómeros y polímeros del alqueno como productos mayoritarios de la reacción. La repetida aparición de estos compuestos nos llevó a interesarnos por la reactividad de alquenos de bajo peso molecular en presencia de FeCl₃, por lo que decidimos estudiarla en el siguiente punto de esta *Tesis Doctoral*.

3.2. FeCl₃ como catalizador en la oligomerización de alquenos

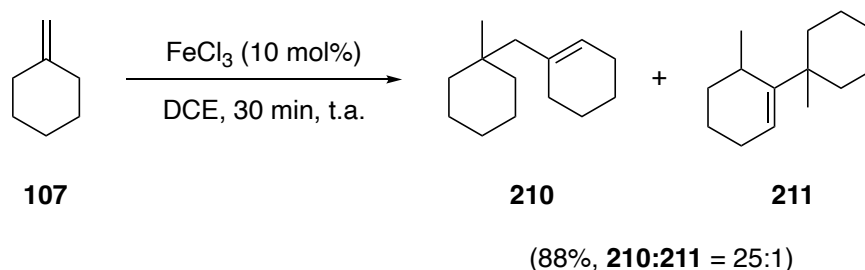
3.2.1. Oligomerización de alquenos cíclicos catalizada por FeCl₃

3.2.1.1. Dimerización de metilenciclohexano (**107**)

Para comenzar el estudio de la reacción de oligomerización de alquenos catalizada por FeCl₃, seleccionamos uno de los sustratos con los que ya habíamos trabajado anteriormente, en concreto el metilenciclohexano (**107**), y lo tratamos con 10 mol% de FeCl₃. Así se obtuvo, tras 30 minutos de reacción en DCE, una mezcla inseparable 25:1 de dos productos de dimerización (**210** y **211**) con un 88% de rendimiento (**Esquema 61**).^{148,149}

¹⁴⁸ Caracterización espectroscópica de **210**: En el espectro de ¹H RMN del compuesto **210** se observa una señal a δ 5.35 ppm del protón de doble enlace, un multiplete a δ 2.01 ppm que integra por los 4 protones alílicos del anillo, un singulete a δ 1.85 ppm que integra por los 2 protones del –CH₂ alílico exocíclico, y un singulete a δ 0.86 ppm del –CH₃ que está unido al anillo de ciclohexano. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 124.8 ppm del carbono del –CH de doble enlace, una señal a δ 51.0 ppm del grupo –CH₂ alílico exocíclico y una señal a δ 25.4 ppm del carbono del grupo metilo.

¹⁴⁹ Caracterización espectroscópica de **211**: En el espectro de ¹H RMN del compuesto **211** se observa una señal a δ 5.49 ppm del protón de doble enlace, un singulete a δ 0.91 ppm que integra por los 3 protones del –CH₃ unido al anillo de ciclohexano y un doblete a δ 0.64 ppm que integra por los 3 protones del –CH₃ unido al anillo de ciclohexano. Los espectros de ¹³C RMN y el DEPT-135 mostraron una señal a δ 144.7 ppm del carbono cuaternario de doble enlace y una señal a δ 119.8 ppm del carbono del –CH de doble enlace.

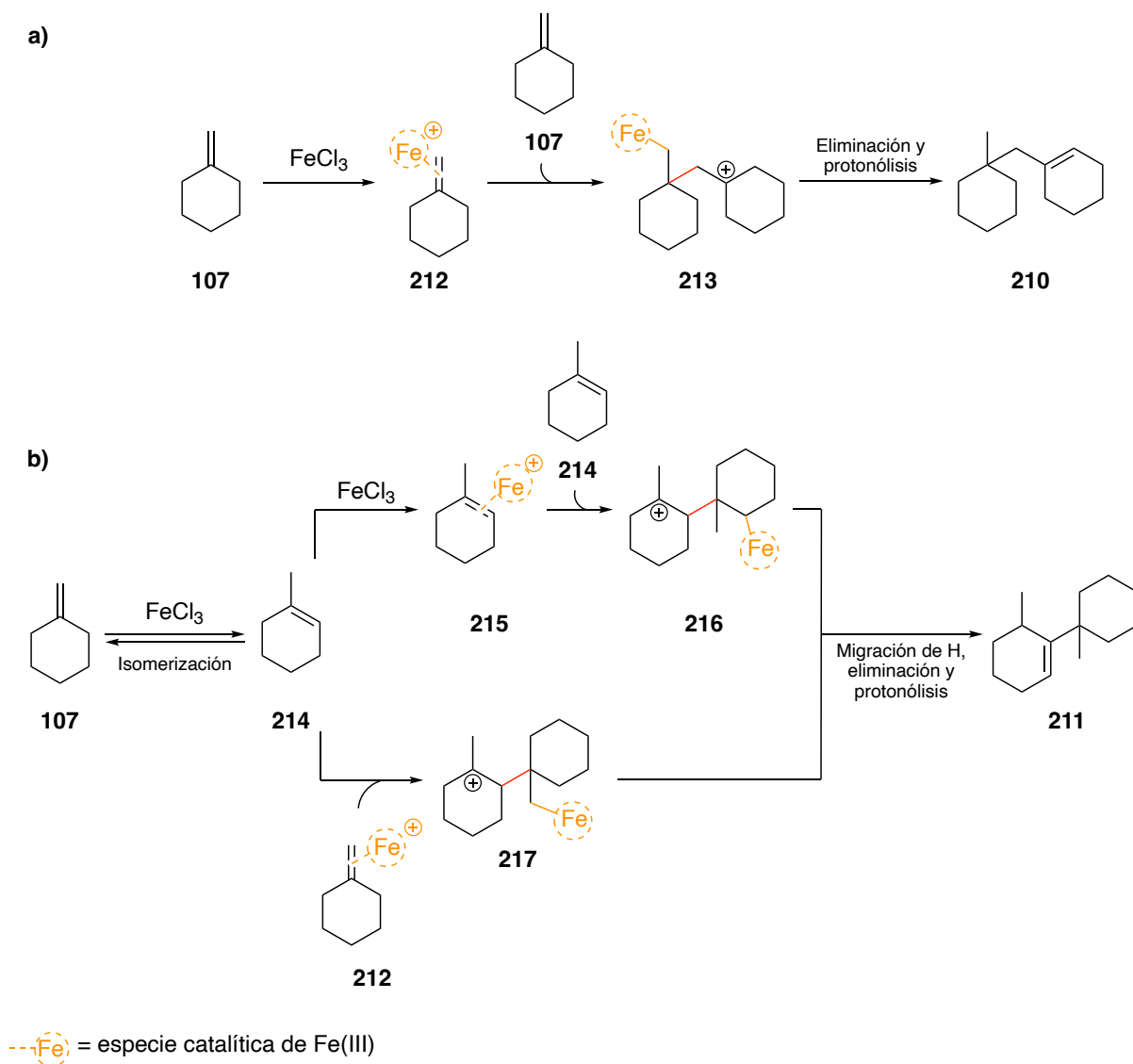


Esquema 61. Preparación de **210** y **211** por dimerización de metilenciclohexano (**107**) catalizada por FeCl_3 .

La obtención de estos dímeros demostró la posibilidad de que un alqueno en presencia de FeCl_3 dé lugar a productos de oligomerización, tal como habíamos planteado en el estudio de la reacción de Prins para explicar la reactividad paralela de oligo/polimerización observada en algunos casos. Además, el hecho de no observarse la formación de ningún oligómero de mayor tamaño que los dímeros **210** y **211** nos pareció un resultado prometedor ya que, como se explicó en la Introducción de esta *Tesis Doctoral*, el principal reto en este tipo de reacciones es controlar el grado de oligomerización y la selectividad; siendo especialmente escasos los precedentes existentes para la oligomerización controlada de alquenos catalizada por ácidos de Lewis.

En las condiciones probadas inicialmente para el metilenciclohexano (**107**), se obtuvieron únicamente dos productos de dimerización (**210** y **211**), cuya formación puede explicarse por la existencia de dos procesos competitivos en el medio de reacción: por un lado, la reacción de dimerización y, por otro, una reacción de isomerización en medio ácido del doble enlace del alqueno¹⁵⁰ seguida de una homo- o heterodimerización (**Esquema 62**).

¹⁵⁰ Ma, W.; Liu, B.; Wang, D.; Zhao, J.; Zhang, L.; Zhang, L. Catalytic Isomerization of Olefins and Their Derivatives: A Brief Overview. In *Alkenes – Recent Advances, New Perspectives and Applications*; Davarnejad, R., Ed; IntechOpen, **2021**. (<https://doi.org/10.5772/intechopen.99076>)

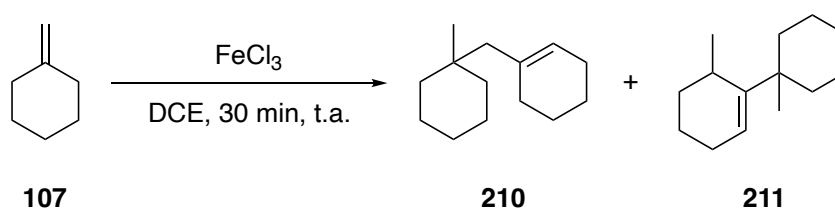


Esquema 62. Propuestas mecanísticas para la obtención de a) dímero **210** y b) dímero **211**.

De este modo, si la especie catalítica de Fe(III) se coordina al alqueno y el carbono con hibridación sp^2 más sustituido de este complejo (**212**) (el más electrófilo) es atacado por otra molécula de monómero **107**, se forma el dímero **210**. Sin embargo, si en primer lugar tiene lugar una reacción de isomerización catalizada por el medio ácido, se formaría 1-metilciclohexeno (**214**), que coexiste en el medio de reacción con el metilenciclohexano de partida (**107**). En este escenario, existen dos propuestas que explican la formación del dímero **211**. Por una parte, el 1-metilciclohexeno (**214**) puede coordinarse a la especie catalítica de Fe(III) dando lugar al complejo **215**, cuyo carbono sp^2 más sustituido puede ser atacado por otra molécula de 1-metilciclohexeno (**214**), dando lugar al intermedio **216**. Otra opción es que el 1-

metilciclohexeno (**214**) dé una adición nucleófila a una molécula de metilenciclohexano coordinada con la especie catalítica (**212**), obteniéndose el intermedio **217**. Ambos intermedios (**216** y **217**), tras un paso de migración de un protón y una posterior eliminación, dan lugar a la formación del dímero **211**.

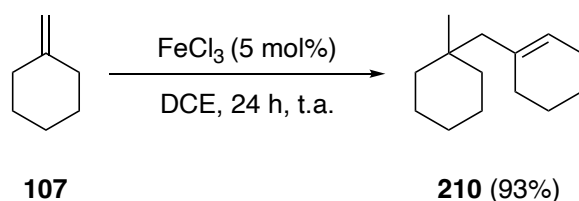
Centrados en nuestro objetivo de desarrollar un método de oligomerización controlada de alquenos y de entender el papel del FeCl_3 con la finalidad de aumentar el grado de control sobre la selectividad de la reacción, decidimos explorar el efecto de la cantidad de catalizador sobre la obtención de los dímeros **210** y **211** (Esquema 63).



mol% de FeCl_3	Rendimiento	Ratio 210:211
5	70%	210
10	88%	25:1
20	93%	8:1

Esquema 63. Estudio de la influencia de la cantidad de FeCl_3 en la selectividad de formación de los dímeros **210** y **211**.

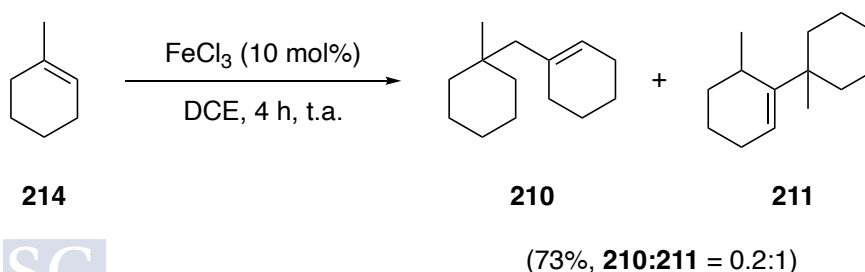
Así, por un lado, observamos que al reducir la cantidad de catalizador a 5 mol% de FeCl_3 , aunque el rendimiento bajaba hasta el 70%, se aislaba el dímero **210** como producto único de la reacción. Ante este buen resultado, repetimos la dimerización utilizando la misma cantidad de catalizador, pero aumentando el tiempo de reacción, para comprobar si podíamos aumentar el rendimiento manteniendo esta alta regioselectividad. De este modo, cuando el metilenciclohexano (**107**) se trató durante 24 h con 5 mol% de FeCl_3 obtuvimos de nuevo únicamente el dímero **210**, mejorando el rendimiento hasta un 93% (Esquema 64).



Esquema 64. Condiciones optimizadas para la preparación de **210**.

Por otro lado, como se recoge en la tabla del **Esquema 63**, incrementar la cantidad de FeCl_3 hasta 20 mol% dio lugar a un ligero incremento en el rendimiento global de la dimerización, a costa de una disminución de la selectividad, aumentando la cantidad de dímero en cuya formación está implicada una isomerización previa del doble enlace (**211**). Desgraciadamente, también observamos que, en estas condiciones, la mezcla de productos se volvía más compleja, debido a la formación de nuevos compuestos que no conseguimos aislar y caracterizar. El hecho de que en el proceso de purificación estos productos tuviesen la misma temperatura de destilación que los dímeros **210** y **211** solo nos permitió descartar la formación de oligómeros de mayor tamaño, y nos llevó a pensar que estos compuestos presentan estructuras diméricas.

En vista de que, modificando la cantidad de catalizador conseguimos unas condiciones óptimas para la obtención selectiva de **210** pero no para la de **211**, nos dispusimos a explorar otros parámetros que nos permitiesen obtener selectivamente el dímero **211**. En primer lugar, y dado que proponemos que en la formación de este dímero está implicado el 1-metilciclohexeno (**214**), que se forma por una isomerización previa del producto de partida **107**, decidimos utilizar este alqueno **214** como sustrato de partida. Así, cuando el 1-metilciclohexeno (**214**) se trató con 10 mol% de FeCl_3 , tras 4 h de reacción a temperatura ambiente, se obtuvo la mezcla de dímeros **210** y **211** con un rendimiento del 73% y una relación entre productos de 0.2:1 (**Esquema 65**).



Esquema 65. Preparación de **210** y **211** a través de una reacción de dimerización de 1-metilciclohexeno (**214**) catalizada por FeCl_3 .

Sin embargo, aunque cuando el sustrato de partida fue el 1-metilciclohexeno (**214**) el producto mayoritario de la mezcla fue el dímero **211**, se volvió a observar la formación de los dímeros cuya estructura no habíamos podido caracterizar anteriormente. Además, cuando repetimos esta reacción, pero utilizando menor cantidad de FeCl_3 (5 mol%), no solo se mantuvo la formación de la misma mezcla compleja de productos, sino que la conversión disminuyó hasta un 15%. Lamentablemente, a pesar de haber realizado una optimización de otros parámetros como concentración y temperatura, tanto cuando se utilizó como alqueno de partida 1-metilciclohexeno (**214**) como metilenciclohexano (**107**), en ninguno de los casos se consiguió una mejor selectividad para la formación del dímero **211** que la relación 0.2:1 recogida en el **Esquema 65**.

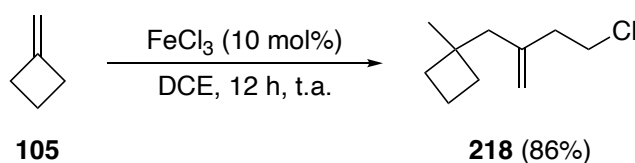
3.2.1.2. Estudio de la influencia del tamaño de anillo en la oligomerización

Una vez demostrada la posibilidad de llevar a cabo reacciones de oligomerización de alquenos cíclicos catalizada por FeCl_3 , y ante los esperanzadores resultados obtenidos con el metilenciclohexano (**107**), decidimos explorar el alcance de esta reacción utilizando como sustratos de partida otros alquenos cíclicos 1,1-disustituídos con diferente tamaño de anillo, y analizar la influencia de este parámetro sobre la oligomerización. En concreto, para llevarlo a cabo seleccionamos la serie de metilencicloalcanos de tamaño de anillo entre 4 y 7 carbonos.

3.2.1.2.1. Dimerización de metilenciclobutano (**105**)

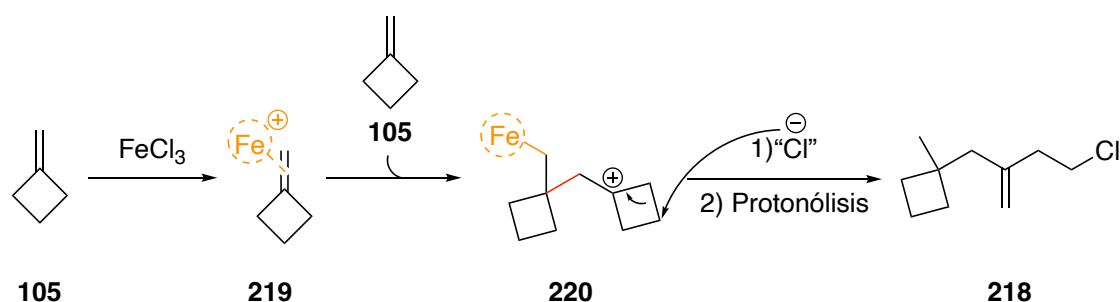
En el caso del alqueno de menor tamaño de anillo probado, el metilenciclobutano (**105**), cuando este se trató con 10 mol% de FeCl_3 en DCE, se obtuvo exclusivamente el compuesto **218** con un 86% de rendimiento (**Esquema 66**).¹⁵¹

¹⁵¹ **Caracterización espectroscópica de 218:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **218** se observa un doblete a δ 4.81 ppm que integra por los 2 protones de doble enlace, un triplete a δ 3.61 ppm de los dos protones en α al átomo de cloro, un triplete a δ 2.43 ppm correspondientes a los 2 protones del $-\text{CH}_2$ alílico unido al $-\text{CH}_2\text{Cl}$, un singulete a δ 2.14 ppm de los dos protones del otro $-\text{CH}_2$ alílico de la molécula y un singulete a δ 1.10 ppm de los 3 protones del grupo metilo. Los espectros de ^{13}C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 113.7 ppm del carbono del $-\text{CH}_2$ de doble enlace, una señal a δ 49.0 ppm del $-\text{CH}_2$ alílico unido a los protones a δ 2.14 ppm, una señal a δ 43.0 ppm del grupo $-\text{CH}_2$ unido al átomo de cloro, una señal a 39.9 ppm del $-\text{CH}_2$ alílico unido al $-\text{CH}_2\text{Cl}$ y una señal a δ 25.6 ppm del carbono del grupo metilo.



Esquema 66. Síntesis de **218** por dimerización de metilenciclobutano (**105**) catalizada por FeCl_3 .

La obtención de este producto puede explicarse a través de un mecanismo de dimerización del metilenciclobutano (**105**) seguido de un ataque nucleófilo a través del cual se incorpora un átomo de cloro a la estructura del dímero **218** (**Esquema 67**).



--Fe⁺ = especie catalítica de Fe(III)

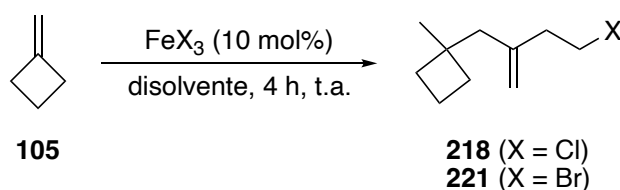
Esquema 67. Propuesta mecanística para la obtención de **218**.

De este modo, al análogamente a lo que se había propuesto para el caso del metilenciclohexano (**107**), en una primera etapa la especie catalítica de Fe(III) se coordina al doble enlace del alqueno, formando el complejo **219**. A continuación, **219** es atacado por otra molécula de metilenciclobutano (**105**), obteniéndose el carbocatión dimérico **220**. Por último, la formación del cloruro **218** puede explicarse por un ataque de los iones cloruro presentes en el medio de reacción al intermedio **220**, dado que este tipo de cationes ciclobutilo pueden dar lugar a productos de sustitución homoalílica a través de un ataque nucleófilo, el cual provoca la apertura del anillo, seguido de la protonólisis del enlace C–Fe.¹⁵² Además, teniendo en cuenta los precedentes publicados por el grupo de Martín y colaboradores en los que se plantea la posibilidad de que exista una transferencia de halógeno procedente del disolvente en reacciones

¹⁵² Siehl, H.-U. Cyclobutyl, cyclobutyl-substituted and related carbocations. In *The chemistry of cyclobutanes*; Rappoport, Z.; Liebman, J. F., Eds; John Wiley & Sons, Ltd. **2005**, pp. 522-547. (<https://doi.org/10.1002/0470864028.ch12>)

mediadas por ácidos de Lewis,^{78,153} y dado que el disolvente utilizado fue DCE, puede explicarse que el dímero **218** se haya obtenido en un rendimiento mucho mayor que el esperable si la única fuente de Cl⁻ fuesen los contraiones del Fe(III).

En vista de este resultado, y para entender cómo está implicado el disolvente en la última etapa de la reacción, decidimos, por una parte, repetir la reacción con un disolvente que tuviese un átomo de halógeno diferente a cloro y, por otra, mantener el mismo disolvente que habíamos utilizado (DCE) pero cambiar el catalizador por FeBr₃ (**Esquema 68**).¹⁵⁴



Catalizador	Disolvente	Producto	Rendimiento
FeCl ₃	CH ₂ Br ₂	218	15%
FeBr ₃	DCE	221	12%

Esquema 68. Estudio de la influencia del catalizador y el disolvente en la dimerización del metilenciclobutano (**105**) catalizada por FeX₃ (X = Cl o Br).

Así, cuando repetimos la reacción utilizando como catalizador FeCl₃, pero cambiamos el disolvente por dibromometano, aunque observamos de nuevo la formación del dímero clorado **218**, el rendimiento bajó hasta el 15%. El hecho de que en estas condiciones no se formase un

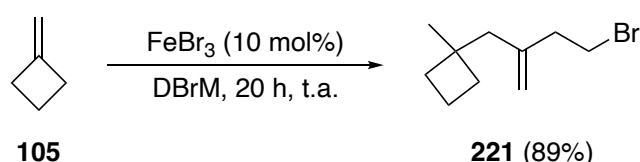
⁷⁸ Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. Iron(III)-Catalyzed Prins-Type Cyclization Using Homopropargylic Alcohol: A Method for the Synthesis of 2-Alkyl-4-halo-5,6-dihydro-2H-pyrans. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979-1982. (<https://doi.org/10.1021/ol034568z>)

¹⁵³ Carballo, R. M.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. Iron(III)-Promoted Aza-Prins-Cyclization: Direct Synthesis of Six-Membered Azacycles. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3837-3840. (<https://doi.org/10.1021/ol061448t>)

¹⁵⁴ Caracterización espectroscópica de **221**: En el espectro de ¹H RMN del compuesto **221** se observan dos señales a δ 4.83 y 4.79 ppm que se corresponden con los 2 protones de doble enlace, un triplete a δ 3.47 ppm de los dos protones en α al átomo de bromo, un triplete a δ 2.52 ppm correspondientes a los 2 protones del -CH₂ alílico unido al -CH₂Br, un singulete a δ 2.14 ppm de los dos protones del otro -CH₂ alílico de la molécula y un singulete a δ 1.10 ppm de los 3 protones del grupo metilo. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 113.6 ppm del carbono del -CH₂ de doble enlace, una señal a δ 48.8 ppm del -CH₂ alílico unido a los protones a δ 2.14 ppm, una señal a δ 40.2 ppm del -CH₂ alílico unido al -CH₂Br, una señal a 31.1 ppm del -CH₂ unido al átomo de Br y una señal a δ 25.6 ppm del carbono del grupo metilo.

dímero con un átomo de bromo en su estructura nos hace pensar que, entre las hipótesis descritas en bibliografía para explicar este fenómeno,¹⁵³ nuestro caso se ajusta a la que propone la existencia de un intercambio de haluro entre el disolvente halogenado y el metal; por ello, si el catalizador y el disolvente tienen átomos de halógeno diferentes, los iones que actúan como nucleófilos son los haluros del ácido de Lewis utilizado como catalizador. Además, esto se corroboró cuando, al tratar el metilenciclobutano (**105**) con 10 mol% de FeBr₃ durante 4 h en DCE, aislamos un nuevo dímero (**221**) el cual había incorporado un átomo de Br en su estructura, pero con un bajo rendimiento del 12%.

Por último, basándonos en nuestra propuesta mecanística, para optimizar la síntesis del bromodímero **221** tratamos el metilenciclobutano (**105**) con 10 mol% de FeBr₃ y cambiamos el disolvente por uno que tuviese átomos de Br, en concreto, dibromometano, obteniéndose, tras 20 h de reacción, el dímero deseado **221** con un 89% de rendimiento (**Esquema 69**).



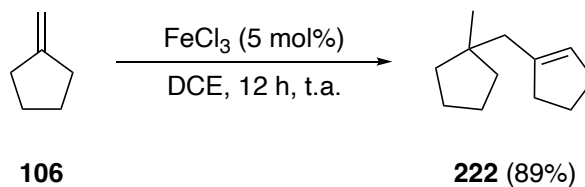
Esquema 69. Preparación de **221** a través de una reacción de dimerización de metilenciclobutano (**105**) catalizada por FeBr₃ en dibromometano.

3.2.1.2.2. Dimerización de metilenciclopentano (**106**)

Como siguiente alqueno a ensayar, utilizamos el metilenciclopentano (**106**) que, cuando se trató con 5 mol% de FeCl₃ en DCE, dio lugar al dímero **222** con un 89% de rendimiento (**Esquema 70**).¹⁵⁵

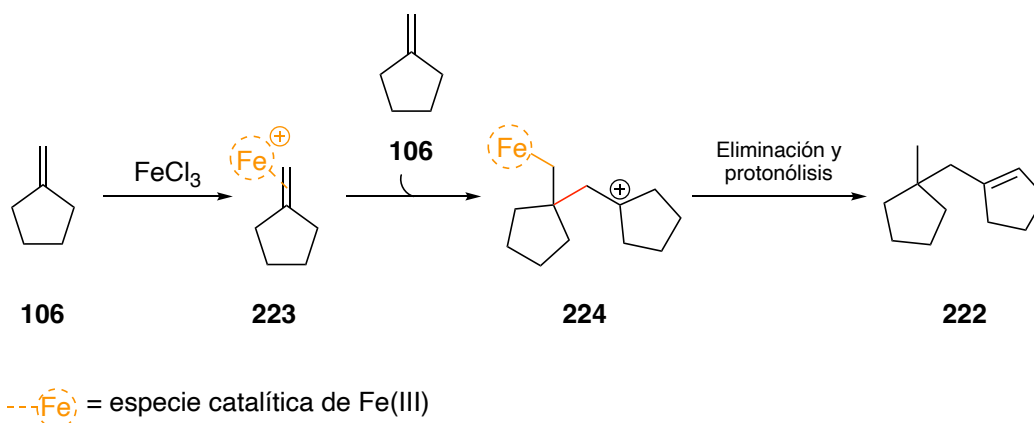
¹⁵³ Carballo, R. M.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. Iron(III)-Promoted Aza-Prins-Cyclization: Direct Synthesis of Six-Membered Azacycles. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3837-3840. (<https://doi.org/10.1021/ol061448t>)

¹⁵⁵ **Caracterización espectroscópica de 222:** En el espectro de ¹H RMN del compuesto **222** se observa una señal a δ 5.35 ppm del protón de doble enlace, un multiplete a δ 2.27 ppm que integra por los 4 protones alílicos del anillo, un doblete a δ 2.11 ppm que integra por los 2 protones del –CH₂ alílico exocíclico, y un singulete a δ 0.91 ppm del –CH₃ que está unido al anillo de ciclopentano. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 126.8 ppm del carbono del –CH de doble enlace, una señal a δ 43.8 ppm del grupo –CH₂ alílico exocíclico y una señal a δ 26.5 ppm del carbono del grupo metilo.



Esquema 70. Preparación de **222** mediante la dimerización de metilenciclopentano (**106**) catalizada por FeCl₃.

La formación de este dímero (**222**) puede explicarse por un ataque nucleófilo del metilenciclopentano (**106**) sobre un complejo intermedio en el que el alqueno está coordinado a la especie catalítica de Fe(III) (**223**) (**Esquema 71**)

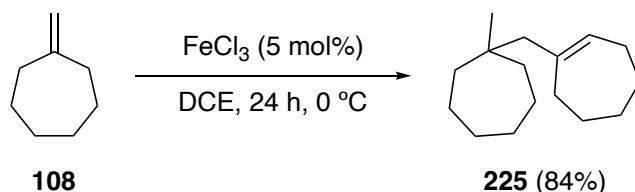


Esquema 71. Propuesta mecanística para la formación de **222**.

En este caso, cabe destacar que, cuando la reacción se llevó a cabo con 10 mol% de FeCl₃ se observó, además de la formación de **222**, una mezcla compleja de dímeros que nos resultó imposible caracterizar. Lamentablemente, a pesar de haber llevado a cabo un estudio de optimización de diferentes parámetros como concentración y temperatura, no conseguimos simplificar esta mezcla de dímeros y caracterizar algún otro producto de dimerización del metilenciclopentano (**106**), además de **222**.

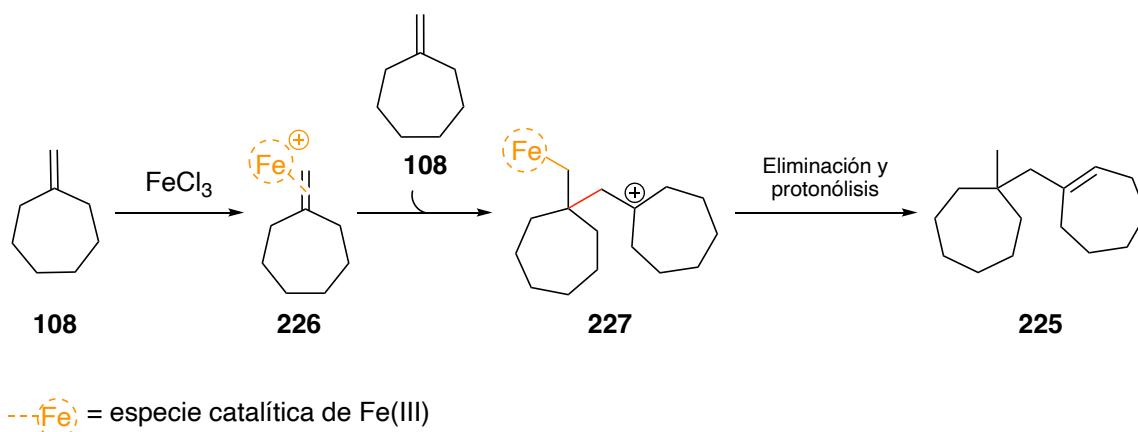
3.2.1.2.3. Dimerización de metilencicloheptano (108)

Por último, cuando el metilencicloheptano (**108**) se trató con 5 mol% de FeCl_3 en DCE, tras 24 h a 0 °C, se obtuvo el compuesto **225** con un 84% de rendimiento (**Esquema 72**).¹⁵⁶



Esquema 72. Preparación de **225** por dimerización de metilencicloheptano (**108**) catalizada por FeCl_3 .

De nuevo, el dímero **225** aislado es el que se forma a través de un ataque nucleófilo del monómero **108** a una molécula de metilencicloheptano que se ha coordinado al catalizador de Fe(III) (**226**) (**Esquema 73**).



Esquema 73. Propuesta mecanística para la formación de **225**.

En el caso del metilencicloheptano (**108**), además de utilizar una baja cantidad de FeCl_3 (5 mol%), la reacción tuvo que llevarse a cabo a baja temperatura, en concreto a 0 °C, ya que, por

¹⁵⁶ **Caracterización espectroscópica de 225:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **225** se observa una señal a δ 5.50 ppm del protón de doble enlace, dos multipletes a δ 2.15 y 2.08 ppm que integran por los 4 protones alílicos del anillo, un singulete a δ 1.90 ppm que integra por los 2 protones del $-\text{CH}_2$ alílico exocíclico, y un singulete a δ 0.84 ppm del $-\text{CH}_3$ que está unido al anillo de cicloheptano. Los espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 mostraron una señal a δ 130.3 ppm del carbono del $-\text{CH}$ de doble enlace y una señal a δ 28.2 ppm del carbono del grupo metilo.

encima de esta temperatura se observó la aparición de una gran cantidad de nuevos dímeros de los cuales no pudimos determinar su estructura.

Cabe destacar que, a pesar de que para los metilencicloalcanos de tamaño de anillo entre 5 y 7 carbonos hemos observado en ciertas condiciones de reacción, la formación de mezclas complejas de compuestos, debidos probablemente a una reacción competitiva de isomerización, no se observó para ninguno de los alquenos ensayados en este estudio una reacción de oligomerización de mayor grado; obteniéndose en todos los casos únicamente productos de dimerización.

En este punto, y tras haber desarrollado un método para acceder de manera selectiva a diferentes dímeros a partir de alquenos cíclicos 1,1-disustituídos, decidimos continuar con el estudio del alcance de esta reacción con el objetivo adicional de entender el papel de la especie catalítica de Fe(III) y su implicación en la alta selectividad en el grado de oligomerización.

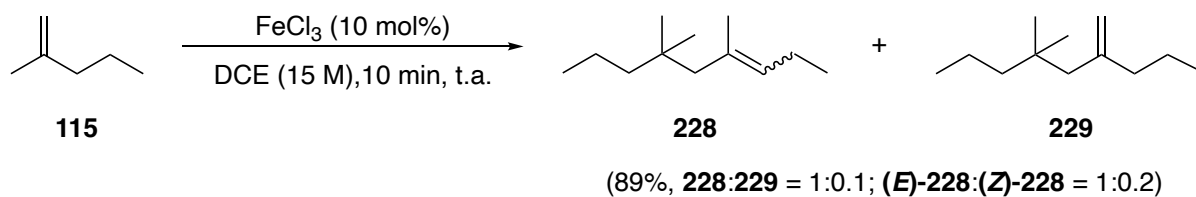
3.2.2. Oligomerización de alquenos lineales catalizada por FeCl₃

3.2.2.1. Oligomerización de 2-metil-1-penteno (115)

Tras los prometedores resultados obtenidos para la oligomerización de alquenos 1,1-disustituídos cíclicos, como siguiente paso de este trabajo nos dispusimos a probar esta reacción con diferentes olefinas acíclicas. Además, tal como se comentó en la Introducción de esta *Tesis Doctoral*, ante el gran interés que tiene la industria petroquímica por desarrollar un método de oligomerización controlada de alquenos de bajo peso molecular, decidimos comenzar probando nuestra metodología en un alqueno 1,1-disustituído con estas características, en concreto, el 2-metil-1-penteno (**115**).

Así, cuando el 2-metil-1-penteno (**115**) se trató con 10 mol% de FeCl₃, tras 10 minutos en DCE (15 M) se obtuvo una mezcla inseparable de los dímeros **228** y **229** con un 89% de rendimiento, de los cuales (*E*)-**228** es el producto mayoritario de la reacción (**Esquema 74**).¹⁵⁷

¹⁵⁷ **Caracterización espectroscópica de (E)-228:** En el espectro de ¹H RMN de la mezcla, para el compuesto (*E*)-**228** se observa una señal a δ 5.08 ppm del protón de doble enlace, un multiplete a δ 2.00 ppm que integra por los 2 protones alílicos en α al -CH del doble enlace, un singulete a δ 1.88 ppm que integra por los 2 protones del -CH₂ alílico en α al carbono cuaternario del doble enlace, un doble doblete a δ 1.64 ppm que integra por los 3 protones del -CH₃ que está unido al doble enlace y un singulete a δ 0.84 ppm que integra por los 6 protones del sistema



Esquema 74. Preparación de **228** y **229** por dimerización de 2-metil-1-penteno (**115**) catalizada por FeCl_3 .

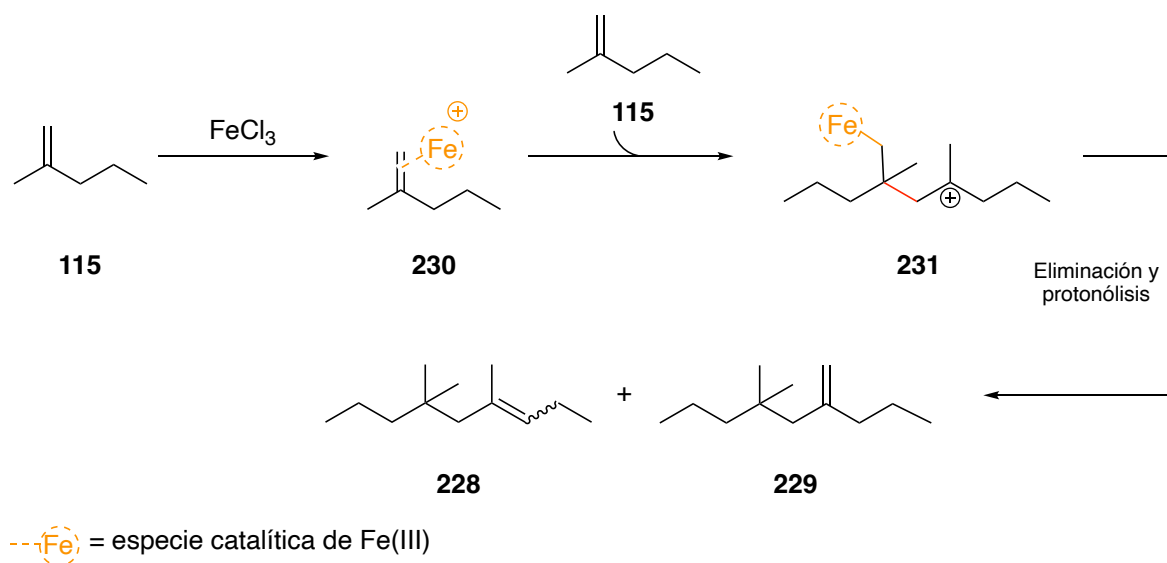
Los dímeros obtenidos (**228** y **229**) son isómeros posicionales y en estas condiciones se formaron en una relación 1:0.1, siendo mayoritario el dímero con el doble enlace trisustituido. Además, dado que **228** es a su vez una mezcla de dos isómeros (*E* y *Z*), la utilización de experimentos NOE junto con el resto de los experimentos de RMN habituales, nos permitió determinar que el producto mayoritario de esta reacción es el isómero (*E*)-**228**.¹⁵⁸

La formación de todos estos dímeros puede explicarse basándonos en la siguiente propuesta mecanística (**Esquema 75**).

gem-dimetilo. Los espectros de ^{13}C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 130.6 ppm del carbono del $-\text{CH}$ de doble enlace, una señal a δ 51.8 ppm del $-\text{CH}_2$ alílico en α al carbono cuaternario del doble enlace, una señal a δ 34.3 ppm del carbono cuaternario que tiene unidos los dos grupos metilo, una señal a δ 27.7 ppm de los dos grupos $-\text{CH}_3$ unidos al carbono en β al carbono cuaternario de doble enlace y una señal a δ 18.9 ppm del $-\text{CH}_3$ unido al carbono de doble enlace.

Además, en el espectro de ^1H RMN asociamos la señal a δ 5.22 ppm al protón de doble enlace del isómero (*Z*)-**228** y las señales a δ 4.83 y 4.67 ppm a los dos protones de doble enlace de **229**. De la misma forma, los espectros de ^{13}C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 130.5 ppm del carbono del $-\text{CH}$ de doble enlace de (*Z*)-**228** y una señal a δ 112.7 ppm del $-\text{CH}_2$ de doble enlace de **229**.

¹⁵⁸ Experimentos NOE: Como parte de la determinación estructural se realizaron experimentos NOE en los que observó que la señal a δ 5.08 ppm del protón de doble enlace tiene NOE con ambos grupos $-\text{CH}_2$ alílicos por lo que pudimos determinar que se trata del isómero (*E*)-**228** ya que si se tratara del isómero (*Z*)-**228** el protón de doble enlace no tendría NOE con el $-\text{CH}_2$ alílico en α al carbono cuaternario del doble enlace y sí con el metilo unido al carbono cuaternario del doble enlace. De hecho, estos NOE son los que se observaron cuando se irradió la señal a δ 5.22 ppm y que, por tanto, asociamos al protón del $-\text{CH}$ de doble enlace del isómero (*Z*)-**228**. Por último, las señales a δ 4.83 y 4.67 ppm que integran por un protón cada una se corresponden con los dos protones del $-\text{CH}_2$ de doble enlace de **229**. En concreto, la señal a δ 4.67 ppm es el protón que está en posición *trans* a la cadena de propilo ya que, al irradiar esta señal se observó que tiene NOE además de con el otro protón de doble enlace, con el $-\text{CH}_2$ alílico en α al carbono cuaternario del doble enlace y con los metilos unidos al carbono en β al carbono cuaternario de doble enlace. En cambio, la señal a δ 4.83 ppm sólo tiene NOE con los protones alílicos y con protones alifáticos en la zona de δ 1.50 ppm.



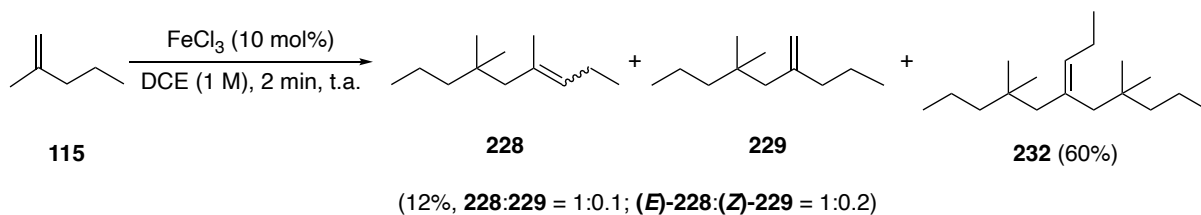
Esquema 75. Propuesta mecanística para la obtención de **228** y **229**.

De este modo, en una primera etapa se forma el complejo **230** debido a la coordinación del Fe(III) al doble enlace. A continuación, tras un ataque nucleófilo de una molécula de monómero **115** al carbono más sustituido de **230**, se obtiene el carbocatión intermedio **231**. Por último, a través de una eliminación y protonólisis del enlace C–Fe pueden formarse los diferentes dímeros ((*E*)-**228**, (*Z*)-**228** y **229**) obtenidos. Es de destacar que la mezcla de alquenos isoméricos (posicionales y estereoisómeros) obtenida corresponde a la mezcla esperable de la eliminación de un carbocatión que transcurre con control termodinámico.¹⁵⁹

Una vez descubierta la posibilidad de llevar a cabo una dimerización selectiva catalizada por FeCl₃ de un alqueno 1,1-disustituido de bajo peso molecular, decidimos modificar algunos parámetros de reacción con el objetivo de entender su influencia en la oligomerización y aumentar nuestro control sobre la selectividad de formación de los productos. En este proceso, el primer parámetro que estudiamos fue la influencia de la concentración en la formación de los productos de oligomerización. Así, cuando el 2-metil-1-penteno (**115**) se trató con FeCl₃ en DCE a una concentración de 1 M en lugar de 15 M, obtuvimos por primera vez un producto de

¹⁵⁹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, 5th Ed., Springer, Boston, 2007, pp. 546-569. (<https://doi.org/10.1007/978-0-387-44899-2>)

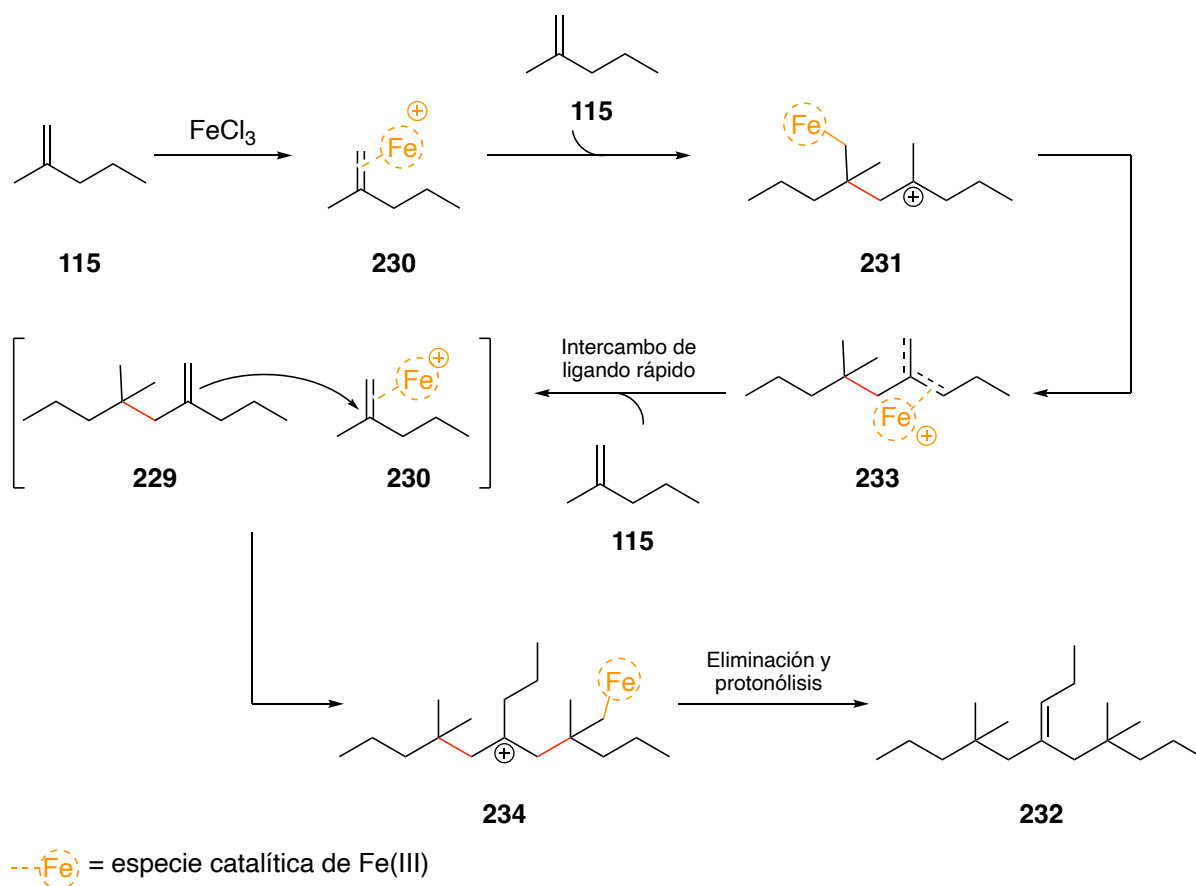
trimerización (**232**) con un rendimiento del 60%, así como la mezcla de dímeros **228** y **229** con un rendimiento del 12% (**Esquema 76**).¹⁶⁰



Esquema 76. Obtención de **228** y **229** a través de una reacción de dimerización y síntesis de **232** a través de una reacción de trimerización de 2-metil-1-penteno (**115**) catalizada por FeCl_3 .

La propuesta mecanística que planteamos para explicar la formación del trímero **232** es la siguiente (**Esquema 77**):

¹⁶⁰ **Caracterización espectroscópica de 232:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **232** se observa un triplete a δ 5.17 ppm del protón de doble enlace, un multiplete a δ 1.98 ppm de los dos protones alílicos de la cadena de etilo, dos singuletes a δ 1.95 y 1.87 ppm que se corresponden con los protones de los dos $-\text{CH}_2$ alílicos unidos al carbono cuaternario del doble enlace y un multiplete a δ 0.87 ppm que integra por los 21 protones de los 7 grupos $-\text{CH}_3$ que tiene la molécula. Los espectros de ^{13}C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 133.5 ppm del carbono del $-\text{CH}$ de doble enlace, dos señales a δ 49.7 y 43.4 ppm de los dos grupos $-\text{CH}_2$ alílicos unidos al carbono cuaternario del doble enlace, dos señales a δ 36.1 y 34.9 ppm de los dos carbonos cuaternarios que tienen unidos dos grupos metilo cada uno y una señal a δ 22.8 ppm del $-\text{CH}_2$ alílico unido al carbono del $-\text{CH}$ de doble enlace.

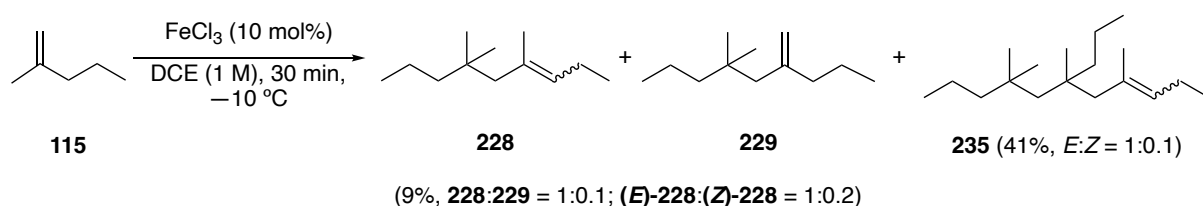


Esquema 77. Propuesta mecanística para la obtención del trímero **232**.

En base a este planteamiento, las primeras etapas de formación del complejo **230** y del carbocatión **231** son idénticos a los de la reacción de dimerización anteriormente discutida; sin embargo, en este punto el dímero (**228** y **229**) no se libera, sino que permanece coordinado en el medio de reacción a la especie catalítica de Fe(III) formando el complejo **233**. A continuación, proponemos un intercambio de ligando rápido en el que el catalizador se coordina a una molécula de monómero (**115**) y el dímero **229** libre actúa como nucleófilo atacando al carbono más sustituido de **230**, obteniéndose el carbocatión **234**. En este punto, es importante destacar que el hecho de que el nucleófilo sea el dímero **229**, teniendo en cuenta que existen diferentes isómeros posicionales posibles, puede explicarse atendiendo a la existencia de una reacción competitiva de isomerización en medio ácido, que además ya habíamos observado para el caso de los alquenos cíclicos. Por último, una vez formado el carbocatión **234**, tras una eliminación y la protonólisis del enlace C–Fe se obtiene el trímero **232**.

En estas condiciones de reacción, además de la mezcla de dímeros (**228** y **229**) y del trímero **232** descritos, se observó la formación de un pequeño porcentaje de productos de los cuales no

pudimos caracterizar su estructura, procedentes de reacciones de oligomerización de mayor grado. Ante esto, centrados en nuestro objetivo de maximizar el control sobre la formación de los diferentes oligómeros, para intentar optimizar la obtención del trímero **232** decidimos modificar algunos parámetros como la temperatura o el disolvente. El primer cambio que hicimos fue llevar a cabo la reacción a baja temperatura y, sorprendentemente, cuando tratamos el 2-metil-1-penteno (**115**) con 10 mol% de FeCl₃ en DCE (1 M) a una temperatura de -10 °C, obtuvimos un nuevo trímero (**235**) con un rendimiento del 41% (**Esquema 78**).¹⁶¹



Esquema 78. Preparación de **228** y **229** a través de una reacción de dimerización y síntesis de **235** a través de una reacción de trimerización del 2-metil-1-penteno (**115**) catalizada por FeCl₃.

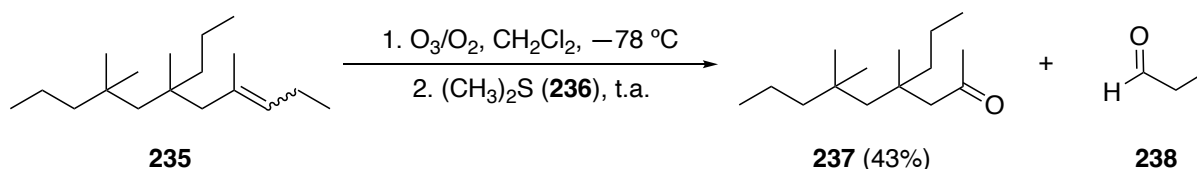
De nuevo, al igual que había sucedido en el caso del dímero **228**, dado que lo que se obtiene de la reacción de trimerización es una mezcla de isómeros, utilizamos experimentos NOE que nos permitieron corroborar que el producto mayoritario de la mezcla es el isómero (**E**)-**235**.¹⁶²

Sin embargo, aunque pudimos definir el tipo de alqueno formado, la información que nos proporcionaron los experimentos de RMN no fue suficiente para poder caracterizar por completo la estructura del trímero **235**, por lo que decidimos llevar a cabo una ozonólisis reductora utilizando sulfuro de dimetilo (**236**) como reductor, con la intención de fragmentar la

¹⁶¹ **Caracterización espectroscópica de (E)-235:** En el espectro de ¹H RMN del compuesto (**E**)-**235** se observa una señal a δ 5.09 ppm del protón de doble enlace, un multiplete a δ 1.99 ppm que integra por los 4 protones alílicos, y un doble doblete a δ 1.64 ppm que integra por los 3 protones del -CH₃ que está unido al doble enlace. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 131.1 ppm del carbono del -CH de doble enlace, dos señales a δ 51.7 y 21.6 ppm de los dos -CH₂ alílicos y una señal a δ 19.2 ppm del -CH₃ unido al carbono de doble enlace.

¹⁶² **Experimentos NOE:** Como parte de la determinación estructural se realizaron experimentos NOE en los que observó que la señal a δ 5.09 ppm del protón de doble enlace tiene NOE con los protones alílicos a δ 1.99 ppm, pero no con la señal a δ 1.64 ppm del -CH₃ que está unido al doble enlace. De manera complementaria, al irradiar la señal a δ 1.64 ppm del metilo unido al doble enlace se observa NOE con la señal de los protones alílicos, pero no con la señal a δ 5.09 ppm del protón de doble enlace. Si el trímero mayoritario fuese el isómero (**Z**)-**235**, entonces el protón del doble enlace debería tener NOE con el metilo unido al carbono cuaternario de doble enlace, y viceversa. Ante estos resultados, podemos determinar que el isómero mayoritario de la mezcla de trímeros es (**E**)-**235**.

molécula en la cetona y aldehído correspondientes y simplificar la determinación estructural.¹⁶³ De este modo cuando sobre una disolución del trímero **235** en DCM a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se burbujeó una mezcla de O_3/O_2 y posteriormente se añadió sulfuro de dimetilo (**236**), se aisló la cetona **237** con un 43% de rendimiento (**Esquema 79**).¹⁶⁴



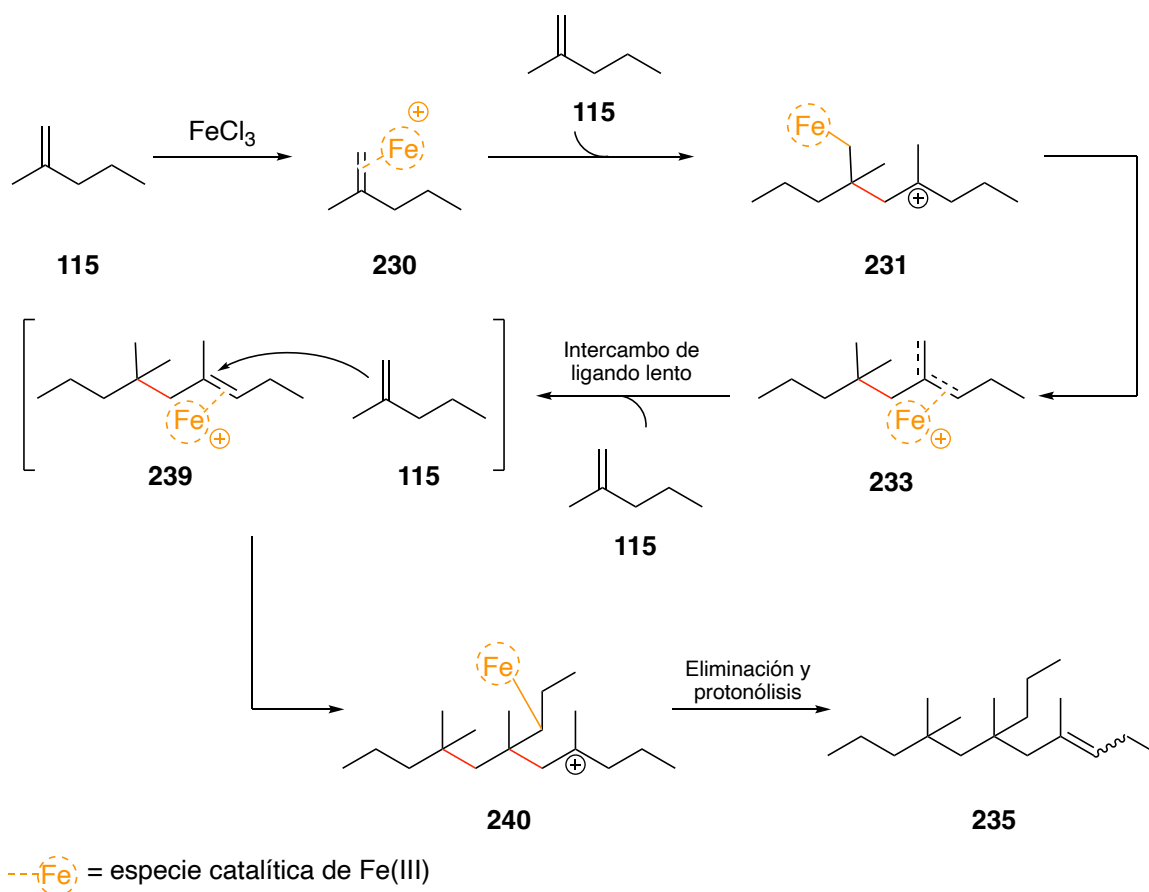
Esquema 79. Preparación de **237** y **238** a través de una reacción de ozonólisis del trímero **235**.

En este caso, el aldehído que se obtiene de la reacción de ozonólisis es propanal (**238**) cuyo punto de ebullición es de $49\text{ }^{\circ}\text{C}$ por lo que, debido a su alta volatilidad no se pudo aislar ya que este se evapora al concentrar a vacío en el proceso de elaboración. Sin embargo, el fragmento que pudimos aislar fue la cetona **237**, cuya caracterización nos permitió confirmar que la estructura del trímero obtenido de la reacción de 2-metil-1-penteno catalizada por FeCl_3 a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**235**) es la que se propone en el **Esquema 78**.

La formación del trímero **235** puede explicarse por la siguiente propuesta mecanística (**Esquema 80**).

¹⁶³ Fisher, T. J.; Dussault, P. H. Alkene ozonolysis. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 4233-4258. (<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.03.039>)

¹⁶⁴ **Caracterización espectroscópica de 237:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **237** se observa un singlete a δ 2.44 ppm que se corresponde con los dos protones del $-\text{CH}_2$ en α al carbonilo, un singlete a δ 2.10 ppm que integra por los 3 protones del $-\text{CH}_3$ que está unido al carbonilo, un singlete a δ 1.07 ppm que integra por los 3 protones del $-\text{CH}_3$ que está unido al carbono cuaternario en β al carbonilo, un singlete a δ 0.93 ppm que integra por los 6 protones de los dos grupos metilo que están unidos al mismo carbono y un triple doblete a δ 0.86 ppm de los 6 protones de los 2 grupos $-\text{CH}_3$ de las dos cadenas de propilo que posee la molécula. El espectro de ^{13}C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 209.2 ppm del carbono del carbonilo, una señal a δ 53.7 del $-\text{CH}_2$ en α al carbonilo, una señal a δ 32.6 ppm del $-\text{CH}_3$ unido al carbonilo, dos señales δ 29.3 ppm de los dos grupos metilo que están unidos al mismo carbono, una señal a δ 26.9 ppm del $-\text{CH}_3$ que está unido al carbono cuaternario en β al carbonilo y dos señales a δ 15.1 y 14.9 ppm de los 2 grupos $-\text{CH}_3$ de las dos cadenas de propilo de la molécula. Además, el espectro HMBC nos permitió corroborar que la señal que en el espectro ^1H RMN tiene un desplazamiento a δ 1.07 ppm se corresponde con el $-\text{CH}_3$ que está unido al carbono cuaternario en β al carbonilo ya que este tiene un acoplamiento a 3 enlaces con el carbono a δ 53.7 ppm del $-\text{CH}_2$ en α al carbonilo. También nos permitió asignar el carbono cuaternario al que está unido este metilo, cuya señal en el espectro de ^{13}C RMN resuena a δ 38.1 ppm. El otro carbono cuaternario a δ 34.9 ppm es el que tiene unido los dos grupos metilo cuya señal aparece en el espectro de ^1H RMN a δ 0.93 ppm.

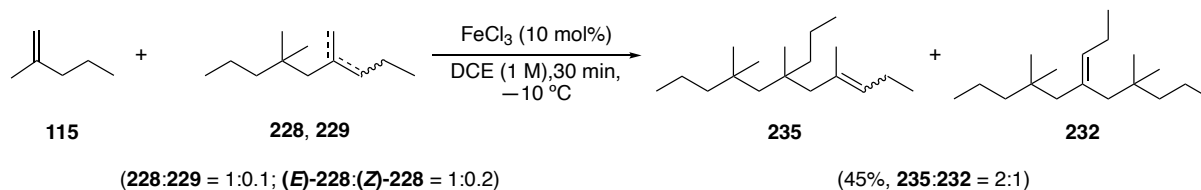


Esquema 80. Propuesta mecanística para la formación de 235.

Tras las primeras etapas que llevan a la formación del carbocatión **231**, en lugar de producirse la liberación de los dímeros **228** y **229**, estos permanecen coordinados en el medio de reacción a la especie catalítica de Fe(III) formando el complejo **233**. Hasta este punto, el mecanismo es común al propuesto para la formación del trímero **232**, sin embargo, debido a la baja temperatura, en este caso se ralentiza el intercambio de ligando entre el complejo **233** y el monómero (**115**), por lo que es este último el que actúa como nucleófilo atacando al carbono más sustituido del complejo intermedio **239**, obteniéndose el carbocatión **240** que da lugar al trímero **235** tras una eliminación y la protonólisis del enlace C–Fe.

En las propuestas mecanísticas planteadas para explicar la formación de ambos trímeros (**232** y **235**), una etapa clave es la formación del complejo **233** en lugar de la liberación de los dímeros **228** y **229** al medio de reacción, ya que esto es lo que determina que no se obtenga una mezcla de trímeros, sino un solo producto cuya estructura dependerá de que tenga lugar un intercambio de ligando rápido o lento. Para añadir una evidencia experimental que apoyase este

planteamiento tratamos una mezcla 1:1 de monómero (**115**) y productos de dimerización (**228** y **229**) con FeCl_3 en DCE a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, obteniendo tras 30 min una mezcla de trímeros (**235**:**232** = 2:1) con un 45% de rendimiento (**Esquema 81**).



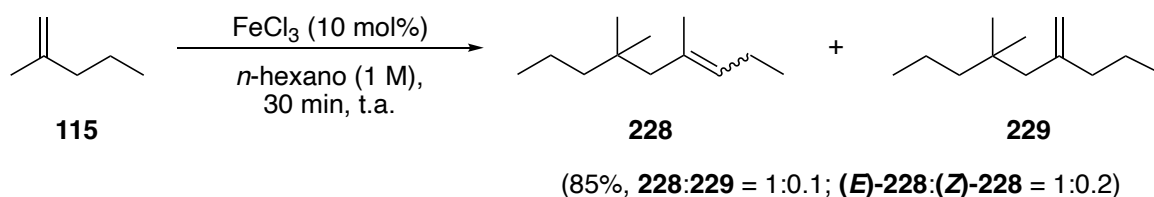
Esquema 81. Obtención de **232** y **235** por oligomerización a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ catalizada por FeCl_3 .

El resultado de este ensayo, en el que se obtuvo una mezcla de los dos trímeros **232** y **235** demostró que, cuando en el medio de reacción existe dímero, independientemente de la temperatura, éste puede actuar como nucleófilo en la reacción, dando lugar al trímero de estructura **232**. Por tanto, para explicar que en la reacción de oligomerización del 2-metil-1-penteno (**115**) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ únicamente se obtuviese el trímero alternativo **235**, es necesario que, tal como habíamos planteado, no se libere producto de dimerización al medio, sino que directamente se forme el complejo **233**. Una vez formado este intermedio, será el proceso de intercambio de ligando, cuya velocidad varía en función de las condiciones de reacción, el que determinará qué trímero se obtiene.

Por otro lado, como parte de la optimización de la trimerización de 2-metil-1-penteno (**115**) catalizada por FeCl_3 , también estudiamos la influencia del disolvente utilizado. Dado que una de las propiedades determinantes en el efecto del disolvente sobre la reactividad es la polaridad, decidimos seleccionar un disolvente con una gran diferencia de polaridad respecto al DCE, en concreto, nos dispusimos a trabajar con *n*-hexano.¹⁶⁵ Así, cuando el 2-metil-1-penteno (**115**) se trató con 10 mol% de FeCl_3 en *n*-hexano (1 M), tras 30 min a temperatura ambiente obtuvimos los dímeros **228** y **229** con un 85% de rendimiento (**Esquema 82**).



¹⁶⁵ Reichardt, C.; Welton, T. Empirical Parameters of Solvent Polarity. In *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2010, pp. 425-508. (<https://doi.org/10.1002/9783527632220.ch7>)



Esquema 82. Preparación de **228** y **229** por dimerización de 2-metil-1-penteno (**115**) en *n*-hexano catalizada por FeCl₃.

Cabe destacar que, cuando llevamos a cabo esta reacción en *n*-hexano, se observó que el FeCl₃ apenas se disolvía, manteniéndose en forma de sólido cristalino durante todo el tiempo que duró el proceso. Este detalle nos llamó especialmente la atención ya que, de la misma forma, cuando la oligomerización se llevaba a cabo en DCE a una concentración alta (15 M), en el medio de reacción gran parte del FeCl₃ permanecía como un sólido y, en estas condiciones, los productos obtenidos también eran los dímeros **228** y **229**. Sin embargo, en DCE (1 M), condiciones en las cuales el producto mayoritario fue el trímero **232**, el FeCl₃ estaba en disuelto desde el inicio de la reacción (**Figura 17**).

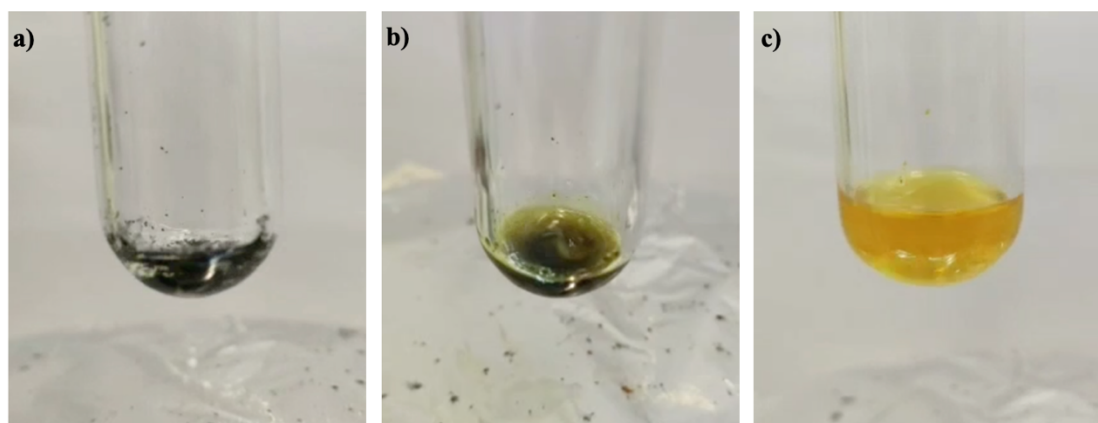
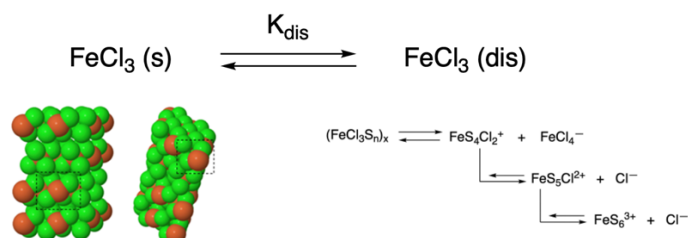


Figura 17. Estado físico del FeCl₃ en la reacción de oligomerización del 2-metil-1-penteno (**115**) en: a) *n*-hexano (1 M). b) DCE (15 M). c) DCE (1 M).

Para explicar estos datos nos basamos en las características estructurales del FeCl₃, el cual, tal como se explicó en la Introducción de esta *Tesis Doctoral*, presenta diferentes modos de acción a la hora de catalizar una reacción en función de que se encuentre en estado cristalino o en disolución. De este modo, la reacción de oligomerización de alquenos que hemos desarrollado podría estar catalizada tanto por una especie de FeCl₃ en forma de sólido cristalino o una especie en disolución, adoptando una estructura u otra en función del valor del producto

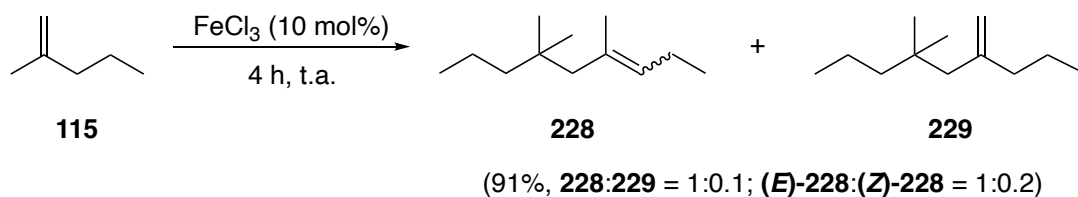
de solubilidad, el cual depende de las condiciones en las que se lleve a cabo la reacción (**Esquema 83**).



Esquema 83. Estructuras que puede adoptar la especie catalítica de Fe(III) durante la oligomerización de alquenos en función de las condiciones de reacción. (K_{dis} = producto de solubilidad)

Así, los resultados obtenidos pueden explicarse si cuando el catalizador adopta una estructura de sólido cristalino y son los centros metálicos de la superficie, situados tanto en las aristas como en las caras laterales del cristal, los que se coordinan al doble enlace del monómero, la formación de enlace C–C es rápida. En este escenario en el que la reacción tiene lugar sobre la superficie de la partícula catalítica, el monómero de partida se consume muy rápidamente y el único producto que se obtiene es el que deriva de una reacción de dimerización, tal como observamos en el caso en el que el disolvente es *n*-hexano (1 M) o DCE a una alta concentración (15 M). Sin embargo, la formación de enlace C–C catalizada por la especie catalítica disuelta es más lenta, pudiendo obtenerse, a través del mecanismo indicado anteriormente, el producto de trimerización.

En base a esta hipótesis, en la cual cuando el FeCl_3 está en estado sólido el único producto obtenido es el dímero, y concienciados con nuestro objetivo de desarrollar nuestra investigación dentro del marco de la Química Verde, decidimos llevar a cabo la reacción de oligomerización del 2-metil-1-penteno (**115**) sin utilizar ningún disolvente. Así, cuando **115** se trató con 10 mol% de FeCl_3 se obtuvieron, tras 4 h, los dímeros **228** y **229** en una relación de isómeros 1:0.1 y con un rendimiento del 91% (**Esquema 84**).



Esquema 84. Condiciones optimizadas de preparación de los dímeros **228** y **229** a través de una dimerización catalizada por FeCl_3 en ausencia de disolvente.

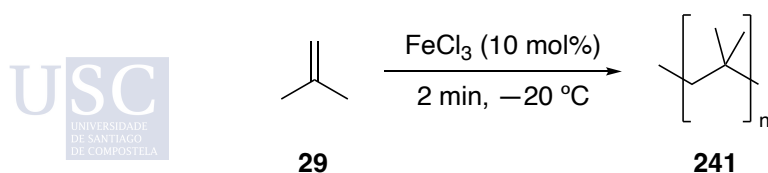
De esta forma, a través de este método de oligomerización de alquenos catalizada por FeCl_3 hemos podido llevar a cabo, de manera controlada y con buenos rendimientos, la dimerización controlada del 2-metil-1-penteno (**115**) en condiciones suaves, usando un catalizador ambientalmente amigable y sin utilizar ningún tipo de disolvente. Además, en este caso y en el de todos los demás alquenos probados, la purificación de los oligómeros se lleva a cabo a través de una destilación a presión reducida en un horno de bolas, lo que evita el gasto de disolventes y la generación de residuos en esta etapa.

3.2.2.2. Estudio de la influencia del tamaño del alqueno en la oligomerización

Una vez comprobada la posibilidad de llevar a cabo la oligomerización controlada de alquenos catalizada por FeCl_3 también para olefinas lineales, decidimos estudiar la influencia que tiene el tamaño y el impedimento estérico de la cadena carbonada sobre la selectividad y el rendimiento de la reacción, utilizando como sustratos de partida una serie de alquenos lineales 1,1-disustituídos de entre 4 y 12 átomos de carbono.

3.2.2.2.1. Oligomerización de isobutileno (**29**)

El alqueno lineal de menor tamaño que ensayamos en el estudio del alcance de la reacción fue el isobutileno (**29**). Así, cuando **29** se trató con 10 mol% de FeCl_3 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, en dos minutos ya se observó la formación de productos de polimerización (**241**) (**Esquema 85**).

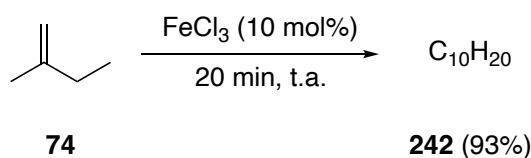


Esquema 85. Polimerización del isobutileno (**29**) mediada por FeCl_3 .

Ante la rapidez con la que se formó el polímero, bajamos la temperatura hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para intentar controlar el grado de oligomerización. Lamentablemente, de nuevo no observamos ningún producto de oligomerización, sino que en los primeros minutos de la reacción ya tuvo lugar la polimerización del isobutileno.

3.2.2.2.2. Dimerización de 2-metil-1-buteno (74)

El siguiente alqueno que probamos fue el 2-metil-1-buteno (**74**) y, en este caso, al tratarlo con 10 mol% de FeCl_3 se obtuvo una mezcla compleja de dímeros (**242**) con un 93% de rendimiento (**Esquema 86**).



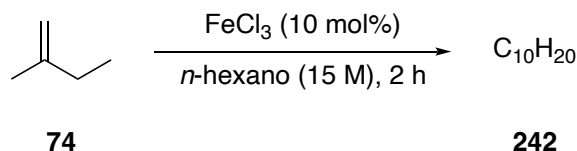
Esquema 86. Dimerización del 2-metil-1-buteno (**74**) catalizada por FeCl_3 .

Tal como se comentó en la Introducción de esta *Tesis Doctoral*, dado que en medio ácido el 2-metil-1-buteno (**74**) está en equilibrio con el 2-metil-2-buteno (**75**) que se forma a través de una reacción de isomerización del doble enlace, se pueden obtener una gran cantidad de dímeros de estructuras diferentes.^{166,90} En nuestro caso, aunque por la temperatura de destilación pudimos determinar que todos los productos obtenidos derivan de una reacción dimerización, ante la complejidad de la mezcla obtenida fue imposible caracterizar la estructura de los dímeros a través de experimentos de RMN. Ante estos precedentes, decidimos explorar si al bajar la temperatura la reacción de isomerización se hacía lo suficientemente lenta como para que el número de productos obtenidos fuese menor, y así simplificar su caracterización. Para ello realizamos un estudio de la reacción de dimerización de 2-metil-1-buteno (**74**) catalizada por 10 mol% de FeCl_3 en *n*-hexano en un rango de temperaturas entre temperatura ambiente y $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniendo, en todas las condiciones probadas, mezclas complejas de dímeros de los cuales no pudimos determinar su estructura (**Esquema 87**).



¹⁶⁶ Shah, N. F.; Sharma, M. M. Dimerization of isoamylene: Ion exchange resin and acid-treated clay as catalysts. *React. Polym.* **1993**, *19*, 181-190. ([https://doi.org/10.1016/0923-1137\(93\)90076-R](https://doi.org/10.1016/0923-1137(93)90076-R))

⁹⁰ Cruz, V. J.; Izquierdo, J. F.; Cunill, F.; Tejero, J.; Iborra, M.; Fité, C. Acid ion-exchange resins catalysts for the liquid-phase dimerization/etherification of isoamylenes in methanol or ethanol presence. *React. Funct. Polym.* **2005**, *65*, 149-160. (<https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2005.01.011>)



Temperatura	Conversión	Productos
t.a.	90%	Mezcla compleja de dímeros
0 °C	61%	Mezcla compleja de dímeros
−10 °C	47%	Mezcla compleja de dímeros

Esquema 87. Estudio de la influencia de la temperatura en la dimerización del 2-metil-1-buteno (**74**) catalizada por FeCl₃.

Estos resultados, unidos a los obtenidos en el caso en el que el sustrato es el isobutileno (**29**), nos permitieron definir el tamaño como un factor determinante en el control de la reacción de oligomerización de alquenos mediada por FeCl₃; siendo el 2-metil-1-penteno (**115**) el alqueno más pequeño de la serie de olefinas lineales 1,1-disustituidas entre 4 y 12 átomos de carbono, en el que pudimos controlar la selectividad de la formación de dímeros frente a oligómeros superiores.

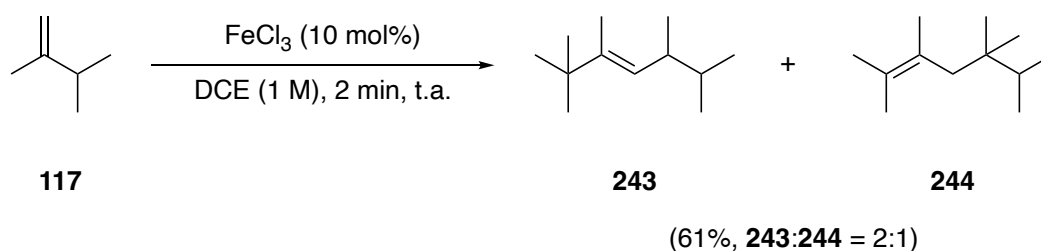
3.2.2.2.3. Dimerización de 2,3-dimetil-1-buteno (**117**)

Además de la influencia del número de átomos de carbono del alqueno, otro factor relevante que quisimos evaluar fue el volumen de las cadenas alquílicas sustituyentes del alqueno. Para ello, en primer lugar, decidimos llevar a cabo la reacción con 2,3-dimetil-1-buteno (**117**) ya que, aunque tiene la misma fórmula molecular que el 2-metil-1-penteno (**115**) (C₆H₁₂), posee un grupo isopropilo en su estructura, el cual, según la escala de Taft-Ingold utilizada para determinar cuantitativamente la influencia estérica de los sustituyentes alquilo, genera un impedimento estérico ligeramente mayor que el de una cadena de propilo (± 0.2).¹⁶⁷ Así, cuando



¹⁶⁷ MacPhee, J. A.; Panaye, A.; Dubois, J. E. Steric effects–I: A critical examination of the Taft steric parameter–Es. Definition of a revised, broader and homogeneous scale. Extension to highly congested alkyl groups. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 3553-3562. ([https://doi.org/10.1016/0040-4020\(78\)88431-2](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)88431-2))

el 2,3-dimetil-1-buteno (**117**) se trató con 10 mol% de FeCl₃ en DCE (1 M) se obtuvieron dos productos de dimerización (**243**:**244** = 2:1) con un 61% de rendimiento (**Esquema 88**).¹⁶⁸

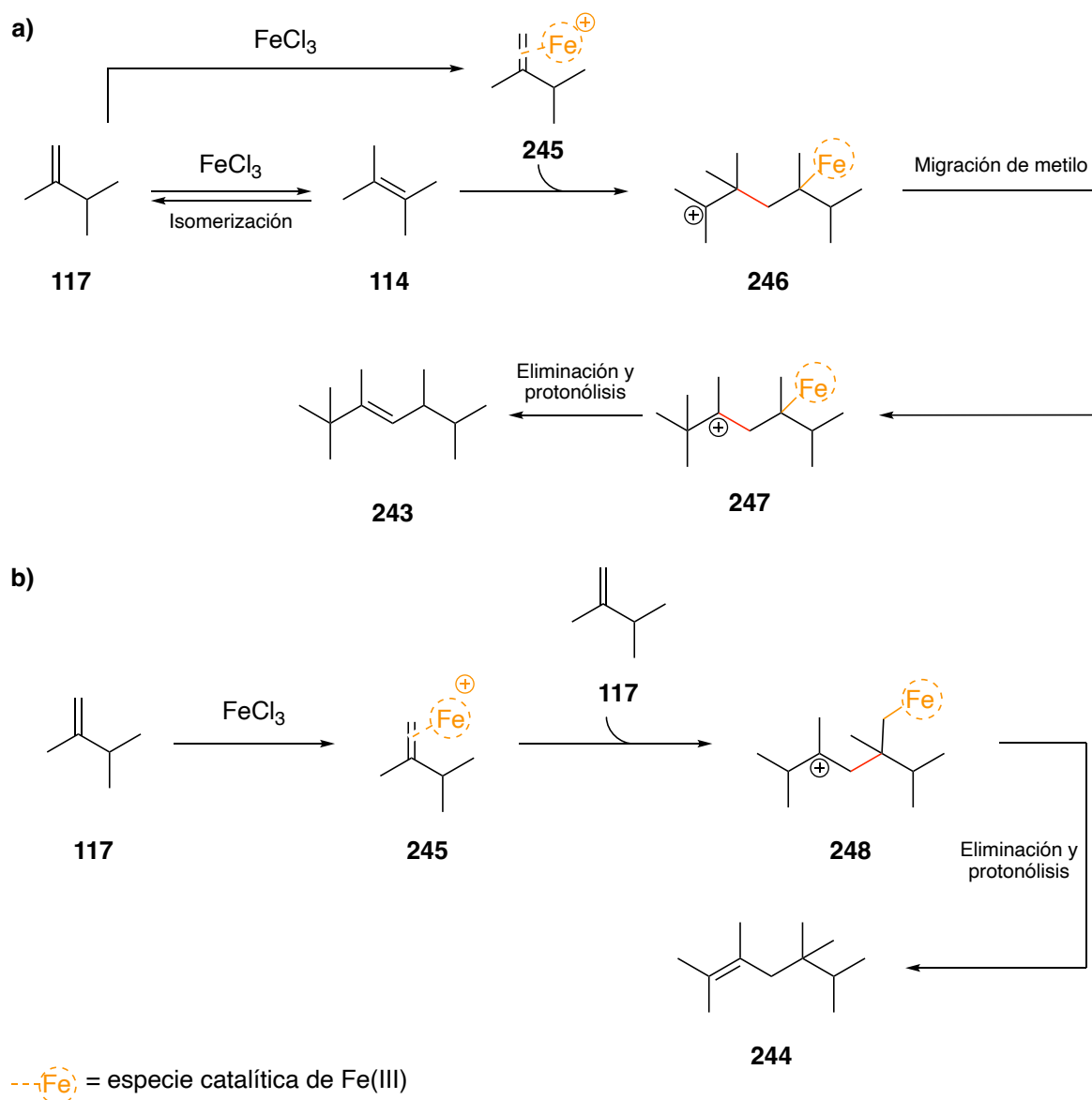


Esquema 88. Preparación de **243** y **244** por dimerización del 2,3-dimetil-1-buteno (**117**) catalizada por FeCl₃.

La formación de ambos productos (**243** y **244**) puede explicarse atendiendo a la siguiente propuesta mecanística (**Esquema 89**).

¹⁶⁸ Caracterización espectroscópica de **243**: En el espectro de ¹H RMN de la mezcla obtenida, para el compuesto **243** se observa una señal a δ 5.01 ppm del protón de doble enlace, un multiplete a δ 2.11 ppm que se corresponde con el protón alílico, un doblete a δ 1.59 ppm que integra por los 3 protones del –CH₃ unido al carbono cuaternario de doble enlace, un singulete a δ 1.02 ppm que integra por los 9 protones de los 3 metilos del *t*-Bu, un multiplete a δ 0.87 ppm que integra por los 6 protones de los dos –CH₃ del isopropilo y un multiplete a δ 0.81 ppm que integra por los 3 protones del –CH₃ unido al carbono en α al –CH de doble enlace. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 126.6 ppm del carbono del –CH de doble enlace, una señal a δ 38.6 ppm del –CH alílico, una señal a δ 29.4 ppm de los 3 metilos del *t*-Bu, y una señal a δ 13.1 ppm del –CH₃ unido al carbono en α al –CH de doble enlace.

Además, en el espectro de ¹H RMN las señales que asociamos al producto minoritario (**244**) son el singulete a δ 2.02 ppm de los dos protones alílicos y el multiplete a δ 1.66 ppm de los 3 grupos metilo unido al doble enlace. De la misma forma, los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron dos señales a δ 127.1 y 126.5 ppm de los dos carbonos cuaternarios del doble enlace y una señal a δ 43.2 ppm del –CH₂ alílico. De manera adicional en el espectro HMBC se observa un acoplamiento entre la señal en el espectro de ¹H RMN a δ 2.02 ppm de los dos protones alílicos con los carbonos cuyas señales aparecen a δ 127.1 y 126.5 ppm de los dos carbonos cuaternarios del doble enlace.



Esquema 89. Propuestas mecanísticas para la formación de a) dímero **243** y b) dímero **244**.

De este modo, cuando el 2,3-dimetil-1-buteno (**117**) se trata con FeCl_3 tienen lugar dos reacciones competitivas: la formación del 2,3-dimetil-2-buteno (**114**) a través de una reacción de isomerización del doble enlace en medio ácido, y la coordinación de la especie catalítica de Fe(III) al doble enlace del monómero que da lugar al complejo **245**. Por un lado, cuando el 2,3-dimetil-2-buteno (**114**) formado actúa como nucleófilo atacando al carbono menos sustituido del complejo **245** se forma el intermedio **246**, el cual, tras una migración de metilo, seguida de eliminación y protonólisis del enlace C–Fe, da lugar al dímero **243**. Sin embargo, si el nucleófilo es el monómero 1,1-disustituido **117**, tras un ataque al carbono más sustituido de **245**, se forma el carbocatión intermedio **248** a partir del cual se obtiene el dímero **244**.

En este caso, en el cual se reprodujeron las condiciones en las cuales se obtenía un 60% de trímero **232** para el caso del 2-metil-1-penteno (**115**), únicamente se aislaron productos de dimerización. Esto puede explicarse atendiendo al alto impedimento estérico que tienen los intermedios **247** y **248** lo cual, unido a la presencia de un grupo isopropilo en el monómero **117**, impide que tenga lugar una reacción de trimerización consecutiva. De hecho, cuando repetimos la reacción en las mismas condiciones pero aumentando el tiempo hasta 24 h, a pesar de aumentar la conversión hasta un 93%, de nuevo solo se obtuvo la mezcla de dímeros **243** y **244** (**243:244** = 2:1). Por otro lado, si comparamos la conversión total obtenida para la oligomerización del 2,3-dimetil-1-buteno (**117**) (61%) con la que se obtuvo en el caso del 2-metil-1-penteno (**115**) (72%), observamos que fue ligeramente menor en el caso en el que el monómero de partida presenta un grupo isopropilo en su estructura; lo que nos llevó a plantearnos que, además del tamaño del alqueno, el impedimento estérico originado por el volumen de las cadenas alquílicas es un factor relevante en esta reacción.

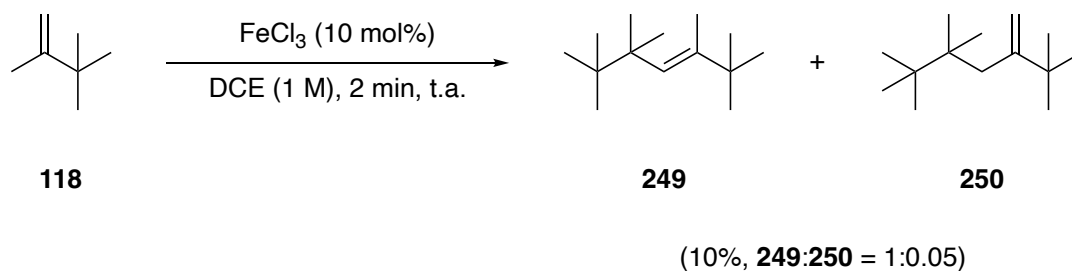
3.2.2.2.4. Dimerización de 2,3,3-trimetil-1-buteno (**118**)

Como parte del estudio de la influencia del impedimento estérico en la reacción de oligomerización, el siguiente alqueno que decidimos utilizar fue el 2,3,3-trimetil-1-buteno (**118**) el cual tiene un grupo *t*-Bu en su estructura, cuyo efecto en la disminución de la velocidad de la reacción, según la bibliografía, es mucho mayor que el debido a una cadena de propilo o de isopropilo.^{167,169} De este modo, cuando el 2,3,3-trimetil-1-buteno (**118**) se trató con 10 mol% de FeCl₃ en DCE (1 M) se obtuvo tras 2 min una mezcla de los dímeros **249** y **250** con un 10% de rendimiento (**249:250** = 1:0.05) (Esquema 90).¹⁷⁰

¹⁶⁷ MacPhee, J. A.; Panaye, A.; Dubois, J. E. Steric effects—I: A critical examination of the Taft steric parameter—E_s. Definition of a revised, broader and homogeneous scale. Extension to highly congested alkyl groups. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 3553-3562. ([https://doi.org/10.1016/0040-4020\(78\)88431-2](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)88431-2))

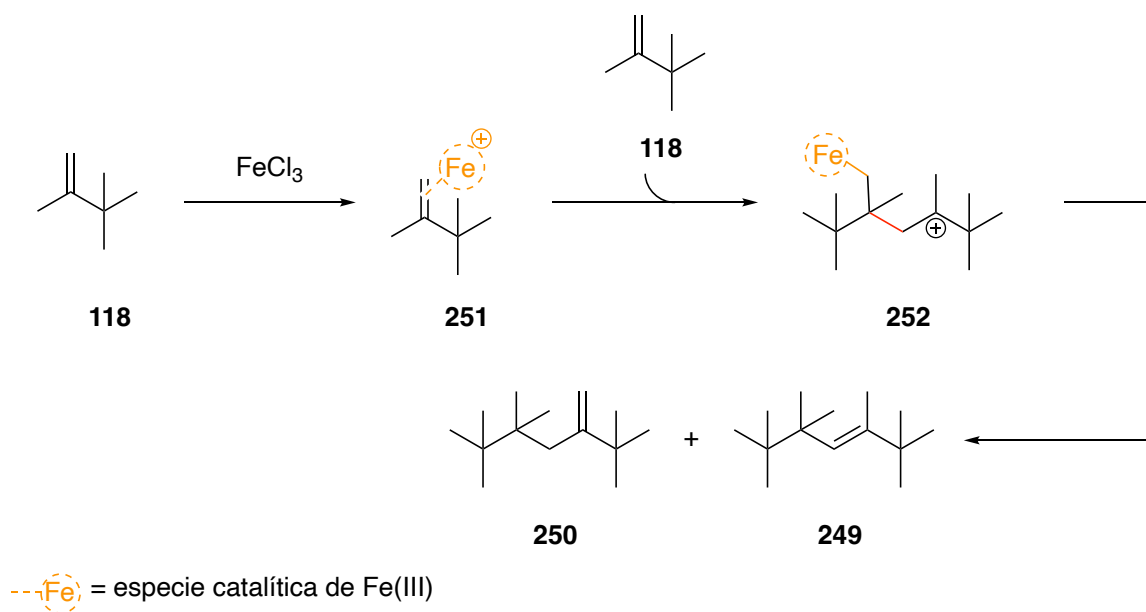
¹⁶⁹ Fellous, R.; Luft, R. Determination of a New Scale of Steric Substituent Constant E_s* by Means of Hydroboration Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5593-5595. (<https://doi.org/10.1021/ja00798a025>)

¹⁷⁰ Caracterización espectroscópica de **249**: En el espectro de ¹H RMN de la mezcla de reacción, para el compuesto **249** se observa una señal a δ 5.27 ppm del protón de doble enlace, un doblete a δ 1.71 ppm que se corresponde con los 3 protones del metilo unido al doble enlace, un singulete a δ 1.08 ppm que integra por los 6 protones de los dos grupos -CH₃ unidos al carbono en α al -CH del doble enlace y dos singuletes a δ 1.03 y 0.89 ppm que integran por los 18 protones de los dos grupos *t*-Bu. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 129.3 ppm del carbono del -CH de doble enlace, dos señales a δ 29.7 y 26.0 ppm de los 6 grupos -CH₃ de los dos



Esquema 90. Síntesis de **249** y **250** a través de una reacción de dimerización del 2,3,3-trimetil-1-buteno (**118**) catalizada por FeCl_3 .

La obtención de los dímeros **249** y **250** puede explicarse a través de una propuesta mecanística en la que el FeCl_3 se coordina al 2,3,3-trimetil-1-buteno (**118**) formando el complejo **251** que, tras ser atacado por otra molécula de monómero, da lugar a un carbocatión (**252**) a partir del cual pueden formarse dos isómeros posicionales observados (**Esquema 91**).



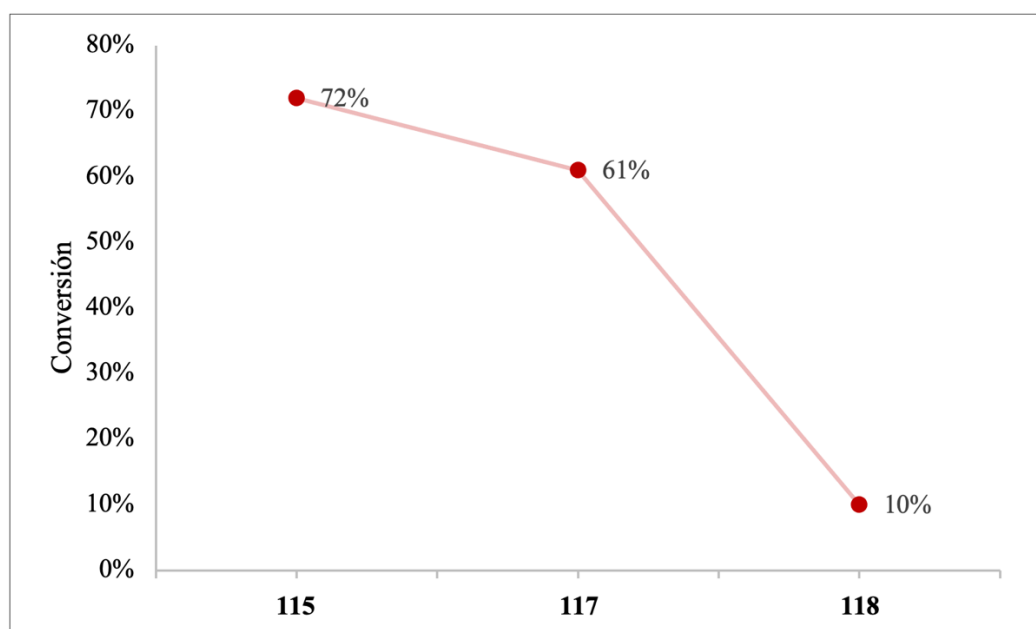
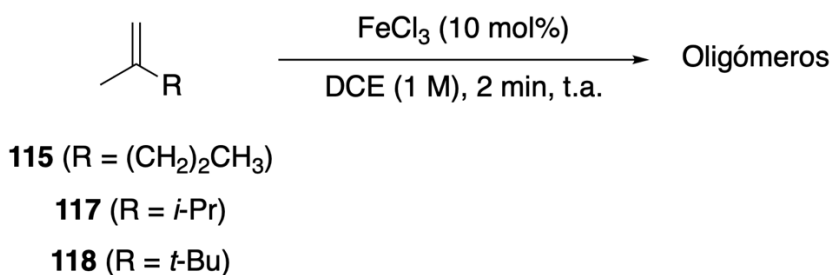
Esquema 91. Propuesta mecanística para la formación de los dímeros **249** y **250**.

Tal como habíamos previsto en base a los datos publicados en bibliografía sobre el impedimento estérico aportado por los diferentes grupos alquilo más habituales, observamos

grupos *t*-Bu, una señal a δ 25.0 ppm de los 2 metilos unidos al carbono en α al -CH del doble enlace, y una señal a δ 14.0 ppm del -CH₃ unido al carbono de doble enlace.

Además, en el espectro de ¹H RMN la señales que asociamos al producto minoritario (**250**) es el singulete a δ 4.84 ppm de los dos protones de doble enlace.

una gran disminución en el rendimiento de la reacción de oligomerización del 2,3,3-trimetil-1-buteno (**118**) cuando esta se llevó a cabo en las mismas condiciones que para los alquenos que incorporaban una cadena de propilo (**115**) o un grupo isopropilo (**117**) en su estructura (**Esquema 92**).

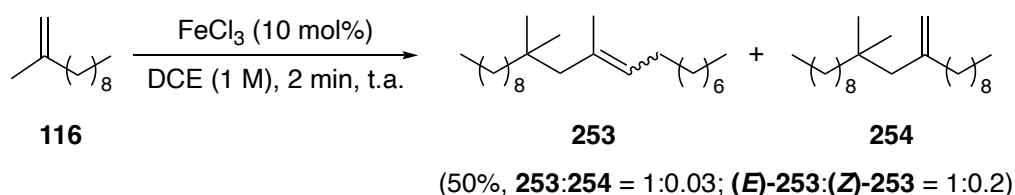


Esquema 92. Estudio de la influencia del impedimento estérico de la cadena alquílica en la reacción de oligomerización de alquenos lineales 1,1-disustituídos catalizada por FeCl_3 .

Además, cuando aumentamos el tiempo de reacción hasta 24 h, el rendimiento aumentó hasta un 92%, siendo de nuevo los productos obtenidos los dímeros **249** y **250** en la misma relación de isómeros ($249:250 = 1:0.05$). En este caso, al igual que cuando el sustrato de partida era el 2,3-dimetil-1-buteno (**117**), el alto impedimento estérico del carbocatión intermedio **252** unido al del monómero **118** que presenta un grupo *t*-Bu en su estructura impidió que tuviese lugar una reacción de trimerización.

3.2.2.2.5. Dimerización de 2-metil-1-undeceno (116)

Para concluir el estudio de la influencia del tamaño de la cadena de distintas olefinas lineales 1,1-disustituídas en la reacción de oligomerización catalizada por FeCl₃, utilizamos el alqueno de mayor tamaño de la serie, en concreto, el 2-metil-1-undeceno (**116**). Así, cuando **116** se trató con 10 mol% de FeCl₃ en DCE (1 M) durante 2 min se obtuvo la mezcla de dímeros **253** y **254** (**253:254** = 1:0.03) con un 50% de rendimiento (**Esquema 93**).¹⁷¹

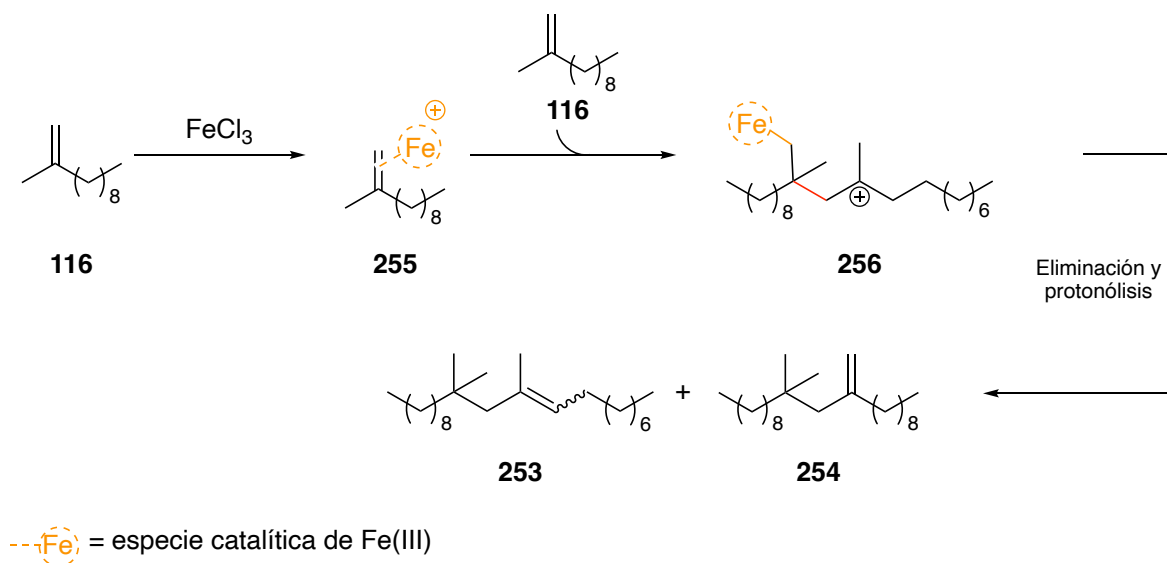


Esquema 93. Preparación de **253** y **254** a través de una reacción de dimerización del 2-metil-1-buteno (**118**) catalizada por FeCl₃.

La formación de la mezcla de los dímeros **253** y **254** puede explicarse atendiendo a la propuesta mecanística del **Esquema 94**.

¹⁷¹ **Caracterización espectroscópica de (E)-253:** En el espectro de ¹H RMN de la mezcla de reacción, para el compuesto **(E)-253** se observa una señal a δ 5.08 ppm del protón de doble enlace, un multiplete a δ 1.98 ppm que integra por los 2 protones alílicos en α al -CH del doble enlace, un singulete a δ 1.89 ppm que integra por los 2 protones del -CH₂ alílico en α al carbono cuaternario del doble enlace, un doblete a δ 1.64 ppm que integra por los 3 protones del -CH₃ que está unido al doble enlace y un singulete a δ 0.83 ppm que integra por los 6 protones de los dos grupos -CH₃ unidos al carbono en β al carbono cuaternario de doble enlace. Los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 129.0 ppm del carbono del -CH de doble enlace, una señal a δ 51.8 ppm del -CH₂ alílico en α al carbono cuaternario del doble enlace, una señal a δ 27.8 ppm de los dos grupos -CH₃ unidos al carbono en β al carbono cuaternario de doble enlace y una señal a δ 19.1 ppm del -CH₃ unido al carbono de doble enlace.

Además, en el espectro de ¹H RMN asociamos la señal a δ 5.23 ppm al protón de doble enlace del isómero **(Z)-253** y las señales a δ 4.83 y 4.66 ppm a los dos protones de doble enlace de **254**. De la misma forma, los espectros de ¹³C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 128.9 ppm del carbono del -CH de doble enlace de **(Z)-253** y una señal a δ 112.5 ppm del -CH₂ de doble enlace de **254**.



Esquema 94. Propuesta mecánica para la formación de los dímeros **253** y **254**.

De este modo, en una primera etapa se forma el complejo **255** debido a la coordinación del Fe(III) al doble enlace y, tras ser atacado por una molécula de monómero **116**, se obtiene el carbocatión intermedio **256**. Por último, a través de una eliminación y protonólisis del enlace C–Fe se formarían los diferentes dímeros (*(E)*-**253**, *(Z)*-**253**, y **254**) observados.

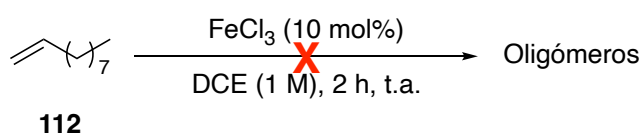
Si comparamos este resultado con el obtenido para el 2-metil-1-penteno (**115**), observamos dos diferencias relevantes. Por un lado, la conversión de la reacción es menor para el caso del 2-metil-1-undeceno (**116**) (50%) que para un alqueno (**115**) con una cadena con un menor número de átomos de carbono (72%). Por otro lado, cuando el sustrato es la olefina de 12 carbonos (**116**) los únicos productos obtenidos proceden de una reacción de dimerización, mientras que en el caso del 2-metil-1-penteno (**115**) en las mismas condiciones se obtenía el trímero **232** con un 60% de rendimiento. Además, cuando el 2-metil-1-undeceno (**116**) se trató con 10 mol% de FeCl₃ en DCE (1 M), aumentando el tiempo de reacción hasta 4 h, el rendimiento de la oligomerización aumentó hasta un 90%, pero de nuevo los productos obtenidos fueron únicamente los dímeros **253** y **254** (**253:254** = 1:0.04). Es decir, el mayor tamaño de la cadena impidió que pudiese tener lugar un ataque del monómero al intermedio **256** y dar lugar a una trimerización. Estos resultados nos permitieron concluir que el tamaño del alqueno es un parámetro que tiene una alta influencia tanto en la velocidad como en la selectividad de la reacción de oligomerización.

3.2.2.3. Estudio de la influencia del grado de sustitución del alqueno en la oligomerización

Todos los casos descritos hasta ahora corresponden a una reacción de oligomerización de un alqueno 1,1-disustituido. Es por ello por lo que, en este punto, nos pareció interesante ampliar el rango de estudio a alquenos con otro tipo de sustitución (mono-, di-, tri- y tetrasustituidos) y analizar como influye este parámetro en los resultados observados.

3.2.2.3.1. Oligomerización de alquenos monosustituidos: 1-deceno (**112**) y estireno (**58**)

El primer sustrato que seleccionamos en esta parte del trabajo fue el 1-deceno (**112**) como ejemplo de un alqueno monosustituido. Sin embargo, cuando inicialmente **112** se trató con 10 mol% de FeCl₃ utilizando DCE en una concentración 1 M durante 2 h, únicamente se recuperó sustancia de partida (**Esquema 95**).



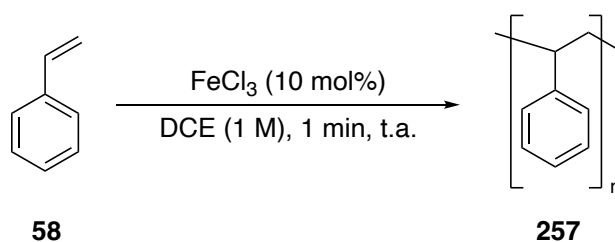
Esquema 95. Reacción de 1-deceno (**112**) con 10 mol% de FeCl₃ en la cual no se observa la formación de oligómeros y solo se recupera **112**.

Lamentablemente, a pesar de haber aumentado el tiempo hasta 48 h y de haber llevado a cabo un estudio de disolvente y concentración, en ningún caso observamos la formación de oligómeros.

Esta falta de reactividad, puede explicarse atendiendo a que, para que la reacción tenga lugar, es necesario que el alqueno que se coordina a la especie catalítica de Fe(III) tenga la capacidad de estabilizar la carga parcial positiva (δ^+) generada. Ante el resultado obtenido para el caso del 1-deceno (**112**), podemos concluir que la presencia de un solo grupo alquilo unido a uno de los carbonos del doble enlace no es suficiente para dotarlo de la capacidad de soportar bien dicha carga δ^+ y, por tanto, de poseer suficiente carácter electrófilo para iniciar la oligomerización.

Basándonos en esto, decidimos probar un alqueno monosustituido que incorporase un grupo fenilo en su estructura, que tiene una mayor capacidad de estabilización de la carga positiva que un grupo alquilo. Para ello seleccionamos el estireno (**58**) que cuando se trató con 10 mol% de

FeCl₃ en DCE (1 M) dio lugar, en tan solo 1 min, a la formación de productos de polimerización (**Esquema 96**)

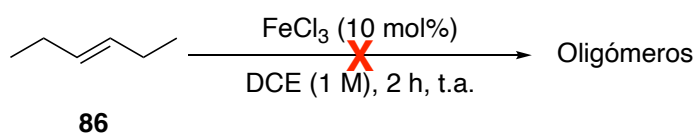


Esquema 96. Polimerización de estireno (**58**) catalizada por FeCl₃.

Es decir, aunque efectivamente, el efecto del anillo aromático sobre la estabilización de las cargas es suficiente para que la reacción pueda tener lugar, a su vez esta es tan rápida, que no se puede controlar el grado de oligomerización, obteniendo únicamente polímeros.

3.2.2.3.2. Oligomerización de alquenos 1,2-disustituidos: *trans*-3-hexeno (**86**)

Un alqueno disustituido con el que ensayamos la reacción de oligomerización catalizada por FeCl₃ fue el *trans*-3-hexeno (**86**), el cual tiene dos grupos etilo unidos al doble enlace en posición 1,2. En este caso, cuando **86** se trató con 10 mol% de FeCl₃ utilizando DCE en una concentración 1 M durante 2 h, únicamente se recuperó sustancia de partida (**Esquema 97**).

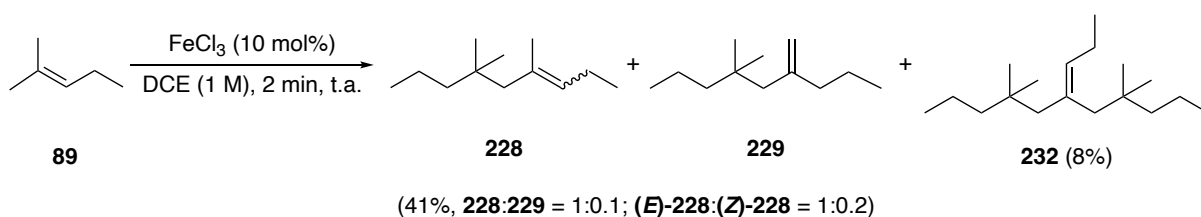


Esquema 97. Reacción de *trans*-3-hexeno (**86**) con 10 mol% de FeCl₃ en la cual no se observa la formación de oligómeros y solo se recupera **86**.

De nuevo, a pesar de haber aumentado el tiempo hasta 48 h y de haber llevado a cabo la reacción con distintos disolventes y a diferentes concentraciones, en ningún caso se observaron productos de oligomerización. Es decir, para que la reacción pueda tener lugar, al menos uno de los dos carbonos del doble enlace debe tener la capacidad de soportar bien una carga δ⁺, para lo cual necesita tener dos grupos dadores unidos al mismo carbono. Por este motivo, la oligomerización sí tiene lugar en los alquenos 1,1-disustituidos, pero no en los 1,2-disustituidos que tienen las dos cadenas alquílicas repartidas entre los dos átomos de carbono del doble enlace.

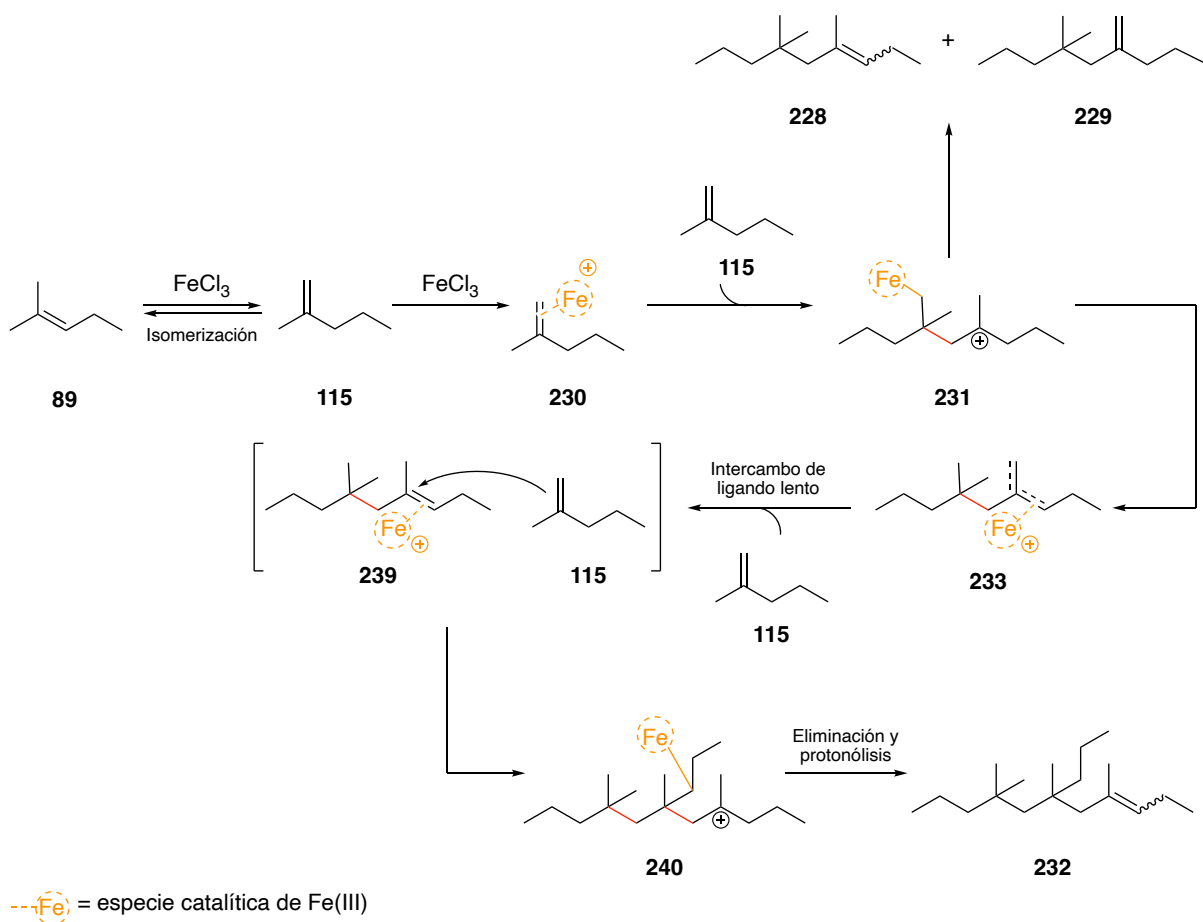
3.2.2.3.3. Oligomerización de alquenos trisustituídos: 2-metil-2-penteno (89)

Una vez definimos que para que la reacción de oligomerización de alquenos catalizada por FeCl₃ tenga lugar al menos uno de los dos carbonos de la olefina debe estar disustituído (con sustituyentes alquilo), el siguiente sustrato que seleccionamos fue un ejemplo de alqueno trisustituído, en concreto, el 2-metil-2-penteno (**89**). En este caso, cuando **89** se trató con 10 mol% de FeCl₃ en DCE (1 M) se observó la formación de los dímeros **228** y **229** y del trímero **232** con un rendimiento del 41% y 8% respectivamente (**Esquema 98**).



Esquema 98. Preparación de los dímeros **228** y **229** y del trímero **232** por oligomerización del 2-metil-2-penteno (**89**) catalizada por FeCl₃.

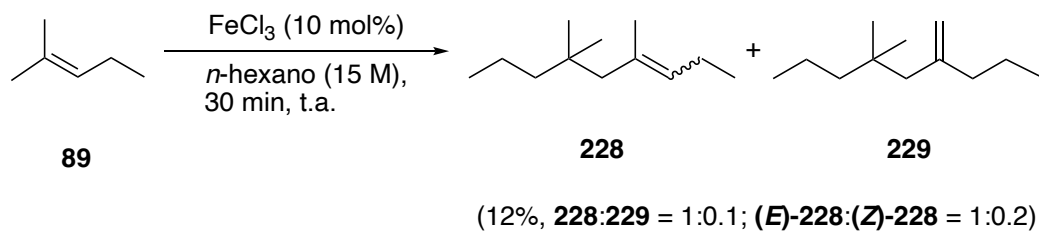
La formación de estos productos puede explicarse a través de una propuesta mecanística en la cual el primer paso sea una reacción de isomerización del doble enlace del monómero inicial catalizada en medio ácido que genere *in situ* 2-metil-1-penteno (**115**) (**Esquema 99**).



Esquema 99. Propuesta mecanística para la preparación de los dímeros **228** y **229** y del trímero **232**.

Así, una vez se ha formado el 2-metil-1-penteno (**115**) en el medio de reacción, éste se coordina a la especie catalítica de Fe(III) para dar lugar al complejo **230** a partir del cual, a través de la ruta mecanística que habíamos planteado anteriormente se obtienen los dímeros (**228** y **229**) y el trímero **232**.

Como en estas condiciones no se observó ningún producto procedente de una reacción de homodimerización del alqueno trisustituido en la cual el 2-metil-2-penteno (**89**) con el doble enlace coordinado al catalizador actuase como electrófilo, decidimos repetir la reacción utilizando *n*-hexano como disolvente, ya que, en base a resultados anteriores, en estas condiciones en las que el FeCl₃ no se disuelve, la formación de enlace C–C es más rápida que la isomerización. En este caso, cuando el 2-metil-2-penteno (**89**) se trató con 10 mol% de FeCl₃ en *n*-hexano (15 M) se obtuvieron únicamente los dímeros **228** y **229** con un 12% de rendimiento (**Esquema 100**).

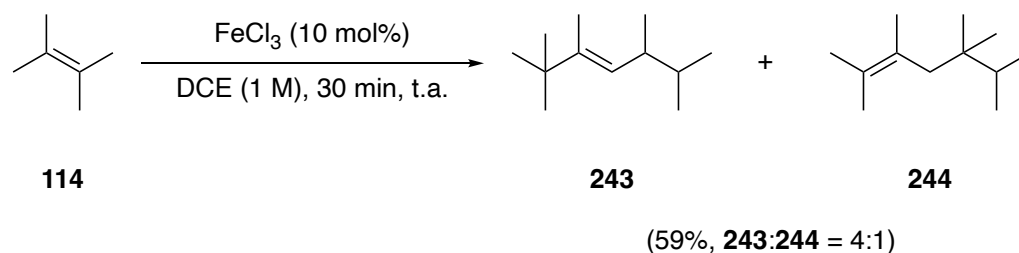


Esquema 100. Preparación de los dímeros **228** y **229** por dimerización del 2-metil-2-penteno (**89**) en *n*-hexano catalizada por FeCl₃.

El bajo rendimiento de la reacción puede explicarse atendiendo que cuando el FeCl₃ está en forma de sólido cristalino la velocidad de isomerización disminuye y con ella la cantidad de 2-metil-1-penteno (**115**) en el medio de reacción. Además, un dato relevante que nos aportó este resultado es que, a pesar de que el reactivo en mayor proporción fuese el 2-metil-2-penteno (**89**), la homodimerización del alqueno trisustituido no está favorecida ya que no se observó ningún otro producto derivado de este tipo de oligomerización.

3.2.2.3.4. Oligomerización de alquenos tetrasustituídos: 2,3-dimetil-2-buteno (**114**)

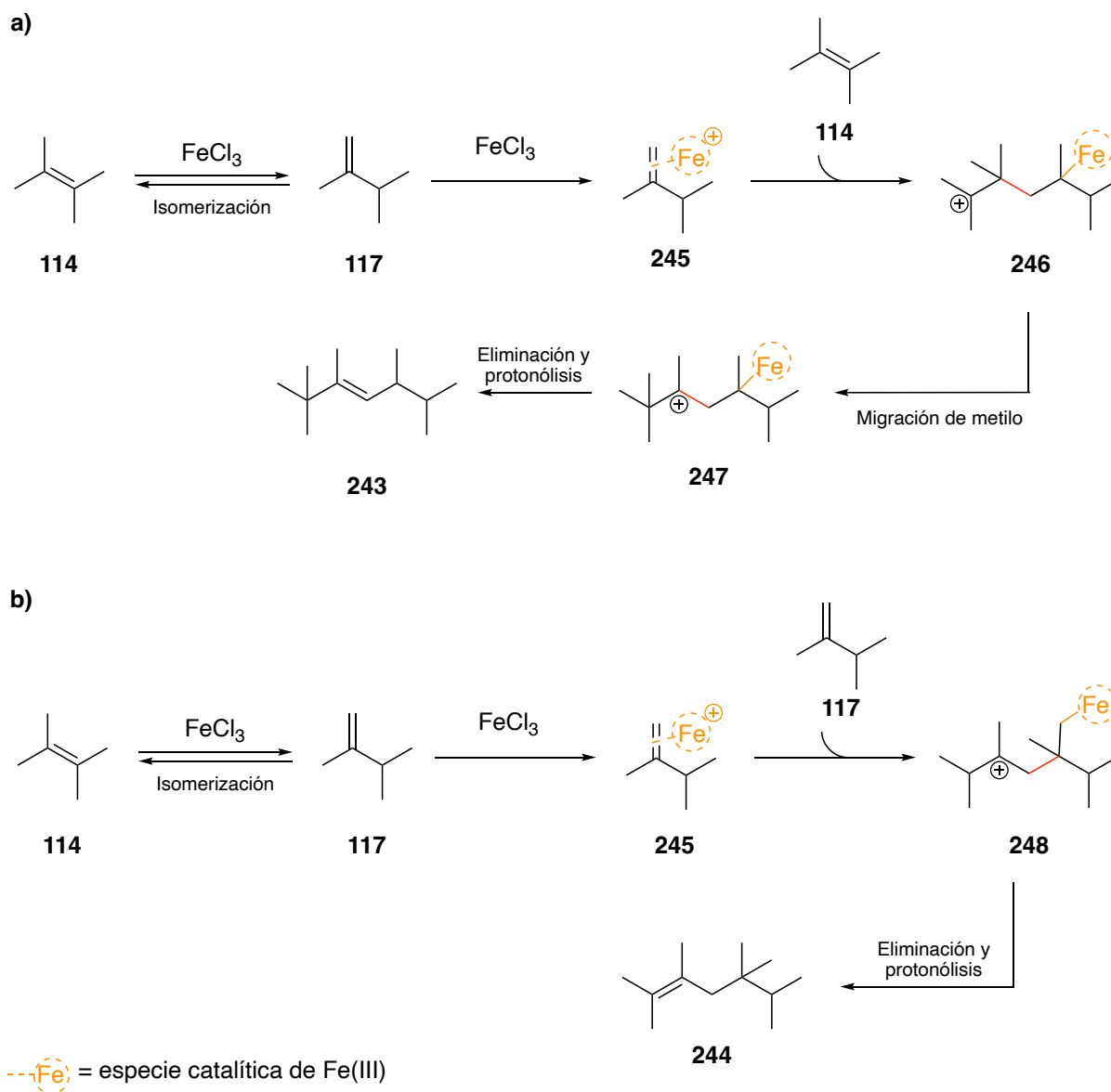
Por último, el alqueno con mayor nivel de sustitución ensayado (tetrasustituido) fue el 2,3-dimetil-2-buteno (**114**) el cual, cuando se trató con 10 mol% de FeCl₃ en DCE (1 M) durante 30 min, condujo a una mezcla de dímeros **243** y **244** con un rendimiento del 59% (**243:244** = 4:1) (**Esquema 101**).



Esquema 101. Preparación de los dímeros **243** y **244** por dimerización del 2,3-dimetil-2-buteno catalizada por FeCl₃.

Tal como se explicó para el caso en el que el sustrato de partida es el 2,3-dimetil-1-buteno (**117**), la formación del dímero **243** tiene lugar a través de una reacción en la cual el alqueno tetrasustituido (**114**) actúa como nucleófilo atacando al complejo **245** formado por una molécula de 2,3-dimetil-1-buteno (**117**) coordinada a la especie catalítica de Fe(III), mientras que **244** procede de la homodimerización de dos moléculas de alqueno 1,1-disustituido (**117**). Es decir,

en este caso, para que tenga lugar la formación de ambos dímeros es necesario que haya una reacción de isomerización catalizada por el medio ácido (**Esquema 102**).



Esquema 102. Propuestas mecanísticas para la preparación de a) dímero **243** y b) dímero **244**.

Además, en este caso la relación entre los dímeros **243:244** es 4:1, es decir, no solo es mayoritario el que procede de una heterodimerización entre el alqueno 1,1-disustituido (**117**) y el tetrasustituido (**114**), sino que en este caso la proporción del dímero **243** es más alta que en el caso en el que el sustrato de partida era el 2,3-dimetil-1-buteno (**117**), en el que la relación entre los dímeros era 2:1. Esto es debido a que en ese caso, para que la formación del

homodímero **244** tuviese lugar no era necesaria una reacción de isomerización del monómero de partida.

Por otro lado, ya que no se observaron productos de oligomerización derivados de una homodimerización del alqueno tetrasustituido **114**, decidimos llevar a cabo la reacción, pero utilizando *n*-hexano (15 M) como disolvente; obteniendo, tras 30 min, una mezcla de los mismos dímeros **243** y **244** con un rendimiento del 8% y una relación de productos 6:1. Es decir, a pesar de que utilizar unas condiciones en las que el FeCl₃ está en forma de sólido cristalino, lo que debería ralentizar la isomerización del alqueno de partida y, por tanto, disminuir la cantidad de producto homodímero **244**, no se observó una homodimerización entre dos moléculas del alqueno más sustituido, sino que sólo han tenido lugar aquellas en las que el alqueno 1,1-disustituido coordinado a la especie catalítica actúa como electrófilo.

3.2.3. Estudio de la reacción de isomerización posicional de alquenos catalizada por FeCl₃

Los resultados obtenidos hasta el momento en el estudio de la reacción de oligomerización de alquenos catalizada por FeCl₃ nos llevaron a plantear una hipótesis en la que el catalizador puede estar en forma de sólido cristalino o disuelto, característica de la cual depende la relación de las velocidades de formación del enlace C–C y de la reacción de isomerización posicional del doble enlace C=C del alqueno inicial. Sin embargo, hasta el momento esta influencia la habíamos detectado de manera indirecta analizando los oligómeros obtenidos ya que, debido al bajo punto de ebullición de la mayoría de los sustratos de partida utilizados, no habíamos podido aislar los monómeros derivados de la isomerización y, por tanto, cuantificar el efecto del estado del catalizador sobre esta reacción. Dado que entender cómo podríamos modular y/o evitar la reacción de isomerización nos podría permitir ejercer un mayor control sobre la selectividad de la oligomerización de alquenos, decidimos llevar a cabo un estudio en el que cuantificamos cómo afecta a esta reacción competitiva la modificación de diferentes parámetros como disolvente, concentración o temperatura, entre otros. Para ello seleccionamos un ejemplo de alqueno lineal y otro cíclico cuyos puntos de ebullición nos permitiesen aislar y medir la cantidad de monómero isomerizado; en concreto seleccionamos para este estudio el 2-metil-1-undeceno (**116**) y el 1,1,3,3-tetrametil-5-metilciclohexano (**258**).

3.2.3.1. Isomerización de alquenos lineales: 2-metil-1-undeceno (**116**)

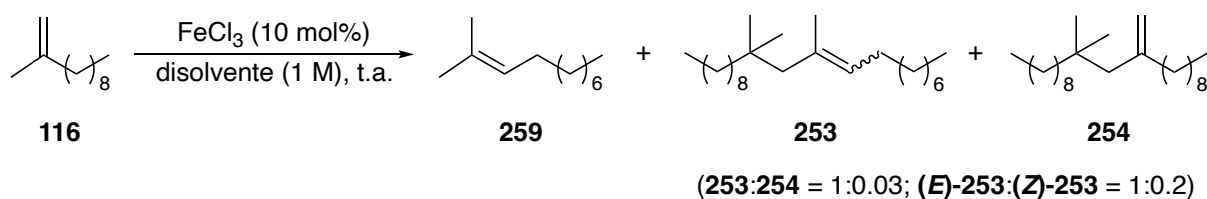
Para llevar a cabo el estudio de la isomerización de alquenos lineales en el medio de reacción seleccionamos como ejemplo representativo el 2-metil-1-undeceno (**116**), el cual tratamos con 10 mol% de FeCl₃ y medimos la evolución de la relación entre el monómero de partida **116** y el 2-metil-2-undeceno (**259**), generado *in situ* en unas condiciones determinadas.

3.2.3.1.1. Influencia del disolvente: DCE vs *n*-hexano

En vista de que este estudio se llevó a cabo basándonos en la hipótesis de la existencia de dos especies catalíticas de Fe(III) diferentes, el primer paso fue llevar a cabo la reacción tanto en un disolvente en el que el FeCl₃ se disuelve bien como el DCE, y en *n*-hexano en el cual se mantiene como un sólido cristalino. Así, el 2-metil-1-undeceno (**116**) se trató con 10 mol% de FeCl₃ en el disolvente seleccionado a una concentración común de 1 M, y medimos la ratio entre el monómero **116** y el 2-metil-2-undeceno (**259**) en diferentes momentos de la reacción de oligomerización (**Esquema 103**).¹⁷²



¹⁷² Para llevar a cabo la medida de la ratio **116:259**, en el espectro de ¹H RMN utilizamos la señal a δ 4.67 ppm del protón de doble enlace del monómero **116** y la señal a δ 5.12 ppm del protón de doble enlace del producto derivado de una isomerización (**259**).



Disolvente	Tiempo (min)	116:259	253+254
<i>n</i> -hexano	1	999:1	5%
<i>n</i> -hexano	3	19:1	55%
<i>n</i> -hexano	30	0.3:1	85%
DCE	1	35:1	9%
DCE	3	4:1	58%
DCE	30	0.1:1	84%

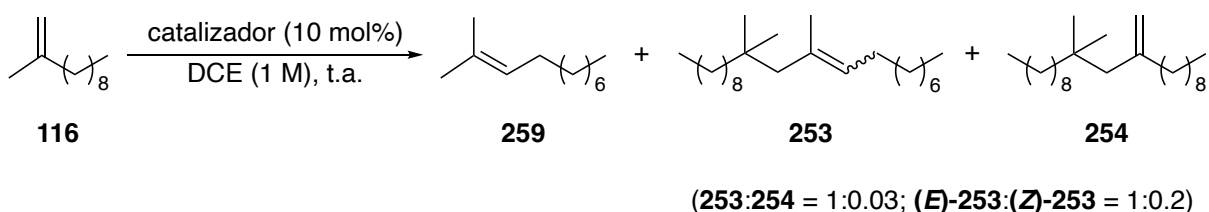
Esquema 103. Relación de monómeros **116:259** en diferentes momentos de la reacción de oligomerización de 2-metil-1-undeceno (**116**) catalizada por FeCl₃, utilizando *n*-hexano o DCE como disolvente.

De esta forma, cuando el disolvente utilizado fue el *n*-hexano, en el que el catalizador no se disuelve, la reacción de isomerización posicional del alqueno fue moderadamente más lenta en todos los puntos medidos en comparación con el caso en el que el disolvente seleccionado fue DCE. Por tanto, en base a los primeros resultados de este estudio y a la hipótesis mecánica planteada, pensamos que, cuando el FeCl₃ está en estado sólido y la reacción tiene lugar sobre la superficie del cristal, entonces la reacción de isomerización es lenta, sin embargo, cuando la especie catalítica de Fe(III) está disuelta, la velocidad de isomerización es mayor. Además, esto nos permite completar la discusión que habíamos hecho anteriormente para la oligomerización del 2-metil-1-penteno (**115**) en el que cuando la reacción se llevaba a cabo en DCE (1 M), se obtenía el trímero **232** y que habíamos achacado a que la formación de enlace C–C era lenta y que, por tanto, coexistían los dímeros (**228** y **229**) y el monómero (**115**) el tiempo suficiente como para que tuviese lugar la trimerización. Así, en vista de los resultados recogidos en este apartado podemos matizar esta propuesta añadiendo que, la formación de enlace C–C cuando el FeCl₃ está disuelto es más lenta por la existencia de una reacción competitiva de isomerización posicional del alqueno monómero, cuya velocidad en estas condiciones es mayor que cuando el catalizador está en estado sólido.

Debe señalarse que, a tiempos largos de reacción, la relación obtenida de los isómeros posicionales de los monómeros se acerca mucho a la relación de equilibrio termodinámico esperada entre ellos.

3.2.3.1.2. Influencia del catalizador: FeCl₃ vs BF₃·OEt₂

El siguiente parámetro que estudiamos fue el catalizador utilizado. Dado que nuestra propuesta sobre el papel del FeCl₃ en la selectividad de la oligomerización está basada en su estado físico en el medio de reacción, decidimos analizar el comportamiento de un ácido de Lewis que fuese líquido, como BF₃·OEt₂ y compararlo con el que habíamos observado para el FeCl₃ en disolución (**Esquema 104**).



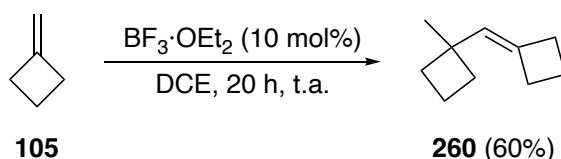
Catalizador	Tiempo (min)	116:259	253+254
BF ₃ ·OEt ₂	1	1:1	3%
BF ₃ ·OEt ₂	3	0.3:1	57%
BF ₃ ·OEt ₂	30	0.3:1	90%
FeCl ₃	1	35:1	9%
FeCl ₃	3	4:1	58%
FeCl ₃	30	0.1:1	84%

Esquema 104. Relación de monómeros **116:259** en diferentes momentos de la reacción de oligomerización de 2-metil-1-undeceno (**116**) en DCE (1 M) utilizando BF₃·OEt₂ o FeCl₃ como catalizador.

Así, cuando el catalizador utilizado fue el BF₃·OEt₂ se observó que, desde el inicio de la reacción hay un mayor grado de isomerización posicional del doble enlace C=C que cuando el catalizador utilizado fue FeCl₃, el cual se iguala a tiempos más largos. Estos resultados nos hicieron plantearnos que cuando llevamos a cabo la oligomerización de alquenos mediada por FeCl₃ en el medio de reacción coexisten una especie catalítica en disolución y otra en estado

sólido, cuya proporción depende del producto de solubilidad (K_{dis}) asociado al disolvente utilizado. De esta forma, aunque cuando en el disolvente utilizado K_{dis} sea muy elevado, como es el caso de DCE en una concentración 1 M, ambas especies coexisten y por ello, a medida que la reacción avanza y todo el FeCl_3 se va disolviendo, el porcentaje de isomerización se va igualando al obtenido en el caso en el que el catalizador es $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Por otro lado, ante la capacidad del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ de catalizar la dimerización del 2-metil-1-undeceno (**116**), decidimos probar este catalizador con los diferentes sustratos que habíamos utilizado a lo largo de este trabajo y analizar si su uso nos permitía mejorar la selectividad de la oligomerización. En todos los casos probados, los mejores resultados tanto en términos de selectividad como de rendimiento fueron para las condiciones que ya habíamos descrito con FeCl_3 . La única diferencia reseñable con la que nos encontramos en este estudio fue en el caso en el que tratamos el metilenciclobutano (**105**) con 10 mol% de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en el cual en lugar de formarse el dímero clorado **218** se obtuvo un nuevo producto de dimerización (**260**) con un 60% de rendimiento (**Esquema 105**).¹⁷³



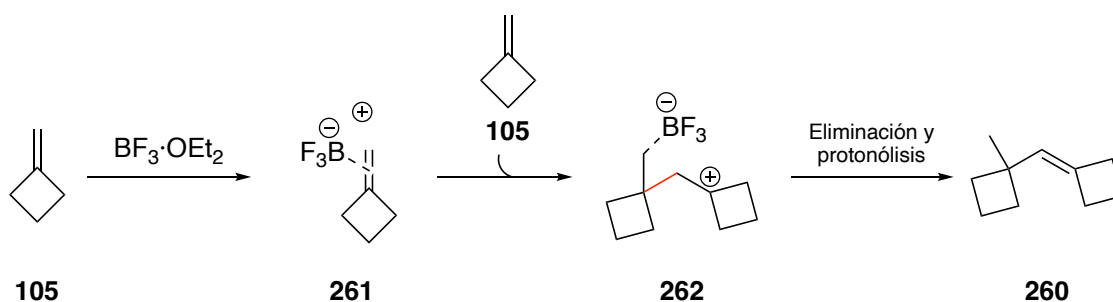
Esquema 105. Preparación del dímero **260** por dimerización del metilenciclobutano (**105**) catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

La formación del dímero **260** puede explicarse a través de un mecanismo en el que el ácido de Lewis se coordina al doble enlace del alqueno formando un complejo catiónico (**261**) que posteriormente sufre un ataque nucleófilo de otra molécula de metilenciclobutano (**105**), obteniéndose el carbocatión intermedio **262**. En este caso, como no puede tener lugar el posterior ataque de iones cloruro que se observaba cuando el catalizador era FeCl_3 no se



¹⁷³ **Caracterización espectroscópica de 260:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **260** se observa una señal a δ 5.13 ppm del protón de doble enlace, dos señales a δ 2.75 y 2.65 ppm que integran por los 4 protones alílicos y un singulete a δ 1.21 ppm que integra por los 3 protones del $-\text{CH}_3$ de la molécula. Los espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 mostraron una señal a δ 130.6 ppm del carbono del $-\text{CH}$ de doble enlace y una señal a δ 40.6 ppm del carbono cuaternario en α al $-\text{CH}$ de doble enlace y que además tiene unido un grupo $-\text{CH}_3$.

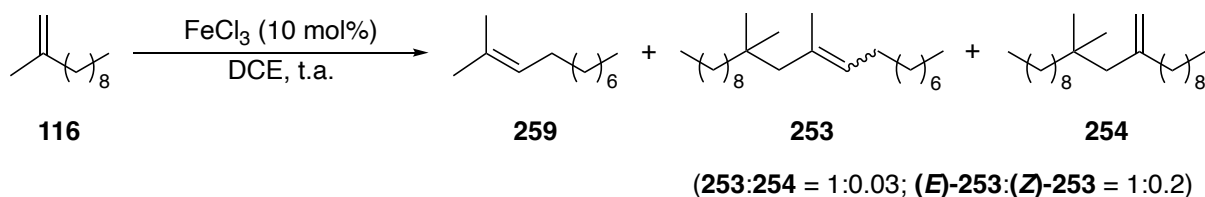
produce la apertura del anillo, sino que tras una eliminación y protonólisis se obtiene el dímero **260** (Esquema 106).



Esquema 106. Propuesta mecanística para la formación de **260** por dimerización de **105** catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

3.2.3.1.3. Influencia de la concentración

Basándonos en los resultados obtenidos, hemos planteado que el producto de solubilidad (K_{dis}) del FeCl_3 tiene un papel principal a la hora de controlar la reacción de isomerización ya que, cuanto más bajo sea su valor, menor será la proporción de especie catalítica en disolución y, por tanto, más lento será el proceso de isomerización. Atendiendo a este planteamiento y tras las observaciones respecto a que el disolvente seleccionado puede modular este producto, siendo mayor en el caso del DCE que en el *n*-hexano, el siguiente paso fue analizar la influencia de la concentración en el equilibrio de disolución. Para ello tratamos el 2-metil-1-undeceno (**116**) con 10 mol% de FeCl_3 en DCE a dos concentraciones distintas (1 M y 15 M) y analizamos la cantidad de isomerización posicional del alqueno para cada caso en diferentes momentos de la reacción (**Esquema 107**).



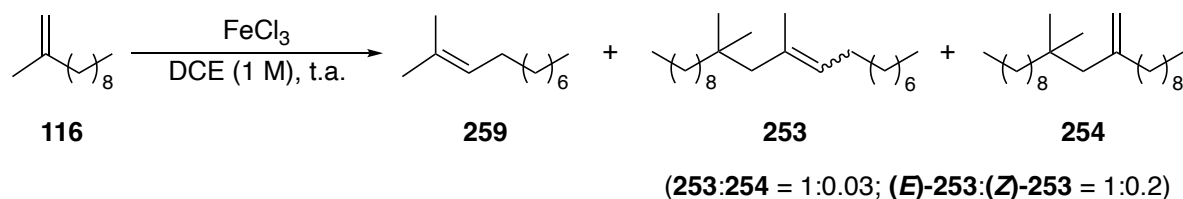
Concentración	Tiempo (min)	116:259	253+254
15 M	1	50:1	14%
15 M	3	7:1	57%
15 M	30	0.2:1	91%
1 M	1	35:1	9%
1 M	3	4:1	58%
1 M	30	0.1:1	84%

Esquema 107. Relación de monómeros **116:259** en diferentes momentos de la reacción de oligomerización de 2-metil-1-undeceno (**116**) en DCE (1 M o 15 M) catalizada por FeCl₃.

Tal como se recoge en la tabla del **Esquema 107**, cuando la concentración es más elevada, la cantidad de producto **259** derivado de una isomerización es ligeramente menor que en condiciones más diluidas. El efecto observado es consistente con el hecho de que, a una concentración 15 M la disolución del FeCl₃ será más lenta y por tanto habrá más catalizador en estado sólido; algo que ya habíamos planteado para explicar el hecho de que cuando el 2-metil-1-penteno (**115**) se trataba con 10 mol% de FeCl₃ se obtenían únicamente productos de dimerización (**228** y **229**) y no el trímero **232** pero que, en ese caso no podía cuantificarse dado que el sustrato de partida y el 2-metil-2-penteno (**89**) derivado de la isomerización tienen un punto de ebullición muy bajo.

3.2.3.1.4. Influencia de la cantidad de catalizador

Otro parámetro que exploramos en este estudio fue cómo influye la cantidad de catalizador utilizado en la reacción de isomerización. Para ello, comparamos los resultados obtenidos cuando tratamos el 2-metil-1-undeceno (**116**) con 10 mol% de FeCl₃ en DCE (1 M) con los que se obtienen cuando la cantidad seleccionada de catalizador fue 5 mol% (**Esquema 108**).



Cantidad FeCl ₃	Tiempo (min)	116:259	253+254
5 mol%	1	9:1	9%
5 mol%	6	0.2:1	47%
5 mol%	30	0.1:1	85%
10 mol%	1	35:1	9%
10 mol%	3	4:1	58%
10 mol%	30	0.1:1	84%

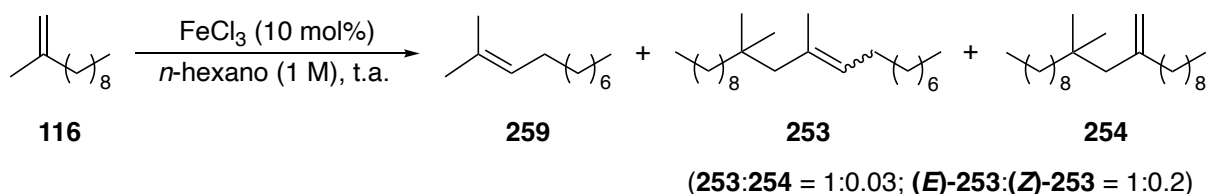
Esquema 108. Relación de monómeros **116:259** en diferentes momentos de la reacción de oligomerización de 2-metil-1-undeceno (**116**) en DCE (1 M) catalizada por diferentes cantidades FeCl₃.

Así, según los resultados obtenidos, cuando la cantidad de catalizador disminuye, la reacción de isomerización aumenta su velocidad, habiendo mayor proporción de 2-metil-2-undeceno (**259**) durante todo el proceso, hasta tiempos largos en los cuales la relación se iguala en ambos casos. Por tanto, cuando hay menos cantidad de FeCl₃ este se disuelve más rápido y, en base a los datos obtenidos, cuando la cantidad de especie disuelta aumenta, entonces la velocidad de isomerización aumenta. Este comportamiento es el mismo que se ha ido observando en todos los ensayos de este estudio, lo que afianza la hipótesis que hemos propuesto para explicar el rol del FeCl₃ en la oligomerización de alquenos.

3.2.3.1.5. Influencia del tiempo de disolución adicional

Con una idea ya afianzada sobre que la especie catalítica de Fe(III) disuelta da lugar a una reacción de isomerización posicional del doble enlace rápida, y que, por tanto, el grado de control de la oligomerización depende de que exista la mayor cantidad de FeCl₃ sólido en el medio de reacción, decidimos diseñar un experimento que demostrase que, incluso en las condiciones más selectivas, si damos el tiempo suficiente a que el catalizador se disuelva, entonces la isomerización aumentará su velocidad. Para ello repetimos la reacción de

dimerización de 2-metil-1-undeceno (**116**) en *n*-hexano en la cual hasta el momento observamos los menores valores de producto **259** derivado de una isomerización, pero, dejando 30 minutos de tiempo de disolución del FeCl₃ previos a la adición del alqueno **116** (Esquema 109).



Tiempo de disolución previo (min)	Tiempo (min)	116:259	253+254
0	1	999:1	5%
0	3	19:1	55%
0	30	0.3:1	85%
30	1	13:1	4%
30	3	0.2:1	60%
30	30	0.2:1	90%

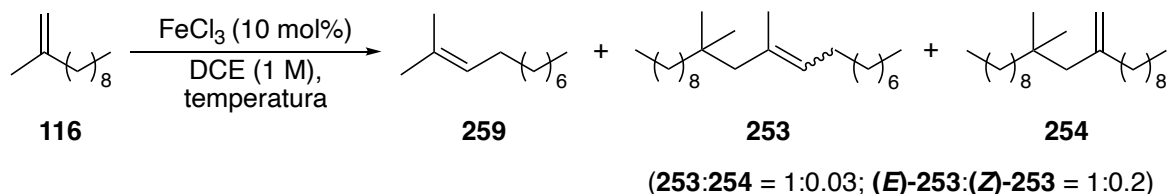
Esquema 109. Relación de monómeros **116:259** en diferentes momentos de la reacción de oligomerización de 2-metil-1-undeceno (**116**) en *n*-hexano (1 M) catalizada por FeCl₃ y con distintos tiempos de disolución del catalizador previos al inicio de la reacción.

Efectivamente, tal como esperábamos en base a la hipótesis planteada, cuando se dejó un tiempo previo de disolución del catalizador, la velocidad de isomerización aumentó considerablemente desde el principio de la reacción. Esto es consistente con el hecho de que el diferente comportamiento observado en función del disolvente utilizado está relacionado con la K_{dis} que tiene el FeCl₃ en cada uno. Así, cuando utilizamos *n*-hexano, esta constante debe ser muy pequeña y por tanto es mucho más rápida la formación de enlace C–C pero, aún así, si le damos el tiempo suficiente al catalizador para disolverse, entonces la reacción competitiva de isomerización se vuelve relevante.

3.2.3.1.6. Influencia de la temperatura

El último parámetro del cual analizamos su influencia en la isomerización posicional de alquenos lineales catalizada por FeCl₃ fue la temperatura. Para ello, se trató el 2-metil-1-

undeceno (**116**) con 10 mol% de FeCl₃ en DCE (1 M) tanto a temperatura ambiente como a 0 °C y se comparó la cantidad de 2-metil-2-undeceno (**259**) presente en el medio a diferentes momentos de la reacción a cada una de las temperaturas probadas (**Esquema 110**).



Temperatura	Tiempo (min)	116:259	253+254
0 °C	15	177:1	11%
0 °C	60	9:1	47%
0 °C	120	0.6:1	75%
t.a.	1	35:1	9%
t.a.	3	4:1	58%
t.a.	30	0.1:1	84%

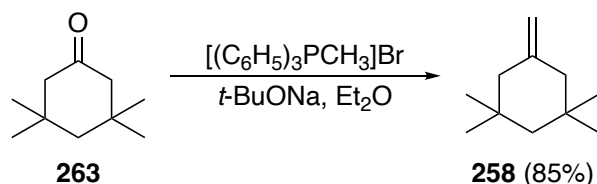
Esquema 110. Relación de monómeros **116:259** en diferentes momentos de la reacción de oligomerización de 2-metil-1-undeceno (**116**) catalizada por FeCl₃ tanto a 0 °C como a t.a.

En este caso se observó que, cuando la reacción se llevó a cabo 0 °C, se produce menos 2-metil-2-undeceno (**259**) derivado de la reacción de isomerización que cuando la oligomerización se llevó a cabo a temperatura ambiente. Estos resultados muestran que, a baja temperatura la velocidad de disolución del FeCl₃ es más lenta y por tanto también lo es la isomerización del doble enlace del monómero. Lamentablemente, bajar la temperatura también hizo más lenta la formación de enlace C–C, por lo que al ser necesario aumentar mucho el tiempo de reacción para obtener una alta conversión de dímero, el efecto sobre la K_{dis} no fue suficiente como para inhibir la isomerización competitiva durante todo el proceso de oligomerización.

3.2.3.2. Isomerización de alquenos cíclicos: 1,1,3,3-tetrametil-5-metilciclohexano (**258**)

Por otro lado, tras haber realizado un extenso estudio sobre la influencia de diferentes factores en la reacción de isomerización posicional de enlaces C=C competitiva observada en

la oligomerización de alquenos lineales catalizada por FeCl_3 , seleccionamos un alqueno cíclico cuyo punto de ebullición nos permitiese aislar y medir la cantidad de monómero isomerizado para comprobar si la hipótesis mecanística planteada también es válida para el caso de los metilencicloalcanos. En concreto, el alqueno cíclico que seleccionamos fue el 1,1,3,3-tetrametil-5-metilenciclohexano (**258**), el cual sintetizamos a través de una reacción de Wittig a partir de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexan-1-ona (**263**) (**Esquema 111**).¹⁷⁴

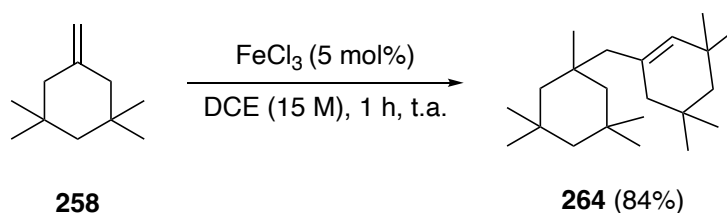


Esquema 111. Preparación de **258** por reacción de Wittig de **263**.

Una vez obtenido **258**, se probó si en este sustrato la reacción de oligomerización catalizada por FeCl_3 tenía lugar. Para ello, el 1,1,3,3-tetrametil-5-metilenciclohexano (**258**) se trató con 5 mol% de FeCl_3 en DCE (15 M) y, tras 1 h de reacción se obtuvo el dímero **264**, cuya formación se puede explicar atendiendo a la propuesta mecanística planteada en el **Esquema 62** para la obtención del dímero **210** a partir del metilenciclohexano (**107**), con un 84% de rendimiento (**Esquema 112**).¹⁷⁵

¹⁷⁴ **Caracterización espectroscópica de 258:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **258** se observa una señal a δ 4.69 ppm de los dos protones de doble enlace, un singlete a δ 1.87 ppm que integra por los 4 protones alílicos, un singlete a δ 1.25 ppm que integra por los 2 protones del $-\text{CH}_2$ alifático del ciclo y un doblete a δ 0.92 ppm que integra por los 12 protones de los 4 grupos $-\text{CH}_3$. Los espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 mostraron una señal a δ 109.8 ppm del carbono del $-\text{CH}_2$ de doble enlace y una señal a δ 31.0 ppm de los cuatro grupos $-\text{CH}_3$ de la molécula.

¹⁷⁵ **Caracterización espectroscópica de 264:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **264** se observa una señal a δ 5.09 ppm del protón de doble enlace, dos dobletes a δ 1.85 y 1.73 ppm que integran por los 4 protones alílicos, y un singlete a δ 1.02 ppm del $-\text{CH}_3$ que está unido al anillo de ciclohexano. Además, se observan tres singletes a δ 1.04, 0.98 y 0.94 ppm que integran por los 24 protones de los otros 8 grupos $-\text{CH}_3$ que tiene la molécula. Los espectros de ^{13}C RMN y HSQC mostraron una señal a δ 135.2 ppm del carbono del $-\text{CH}$ de doble enlace, y dos señales a δ 56.4 y 45.8 ppm de los dos grupos $-\text{CH}_2$ alílicos.



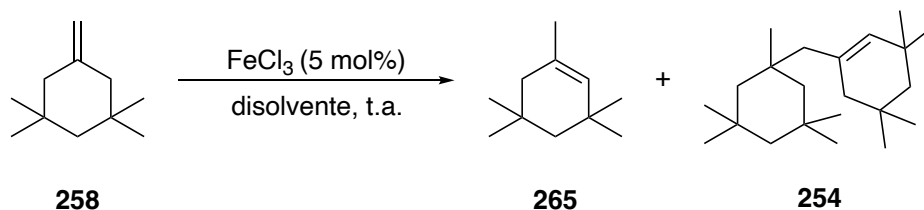
Esquema 112. Preparación de **264** por dimerización del 1,1,3,3-tetrametil-5-metilciclohexano (**258**) catalizada por FeCl_3 .

3.2.3.2.1. Influencia del disolvente: DCE vs *n*-hexano

Una vez comprobado que, para el caso de 1,1,3,3-tetrametil-5-metilciclohexano (**258**) también tiene lugar la dimerización catalizada por FeCl_3 , y en vista de que para el caso de los alquenos 1,1-disustituídos lineales el factor que tenía un mayor impacto sobre el producto de solubilidad y, por ende, en la reacción de isomerización posicional del enlace $\text{C}=\text{C}$, fue el disolvente utilizado, decidimos centrar el estudio realizado para los alquenos cíclicos en medir la influencia de este parámetro. Para ello, llevamos a cabo la dimerización de **258** catalizada por 5 mol % de FeCl_3 tanto en DCE como en *n*-hexano (15 M) y comparamos la cantidad de 1,3,3,5,5-pentametilciclohex-1-eno (el producto de isomerización, **265**) en el medio de reacción en diferentes puntos del proceso (**Esquema 113**).^{176,177}

¹⁷⁶ **Caracterización espectroscópica de 265:** En el espectro de ^1H RMN del compuesto **265** se observa una señal a δ 5.11 ppm del protón de doble enlace, un multiplete a δ 1.64 ppm que integra por los 2 protones alílicos y el grupo metilo unido al carbono cuaternario de doble enlace, un singulete a δ 1.28 ppm que integra por los 2 protones del $-\text{CH}_2$ alifático del ciclo y cuatro señales a δ 0.97, 0.96, 0.94 y 0.93 ppm que integran por los 12 protones de los 4 grupos $-\text{CH}_3$. Los espectros de ^{13}C RMN y el DEPT-135 mostraron una señal a δ 130.6 ppm del carbono del $-\text{CH}$ de doble enlace y una señal a δ 129.8 ppm del carbono cuaternario de doble enlace.

¹⁷⁷ Para llevar a cabo la medida de la ratio de los monómeros **258:265**, en el espectro de ^1H RMN utilizamos la señal a δ 4.69 ppm del protón de doble enlace del monómero **258** y la señal a δ 5.11 ppm del protón de doble enlace del producto derivado de la isomerización posicional del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ (**265**).



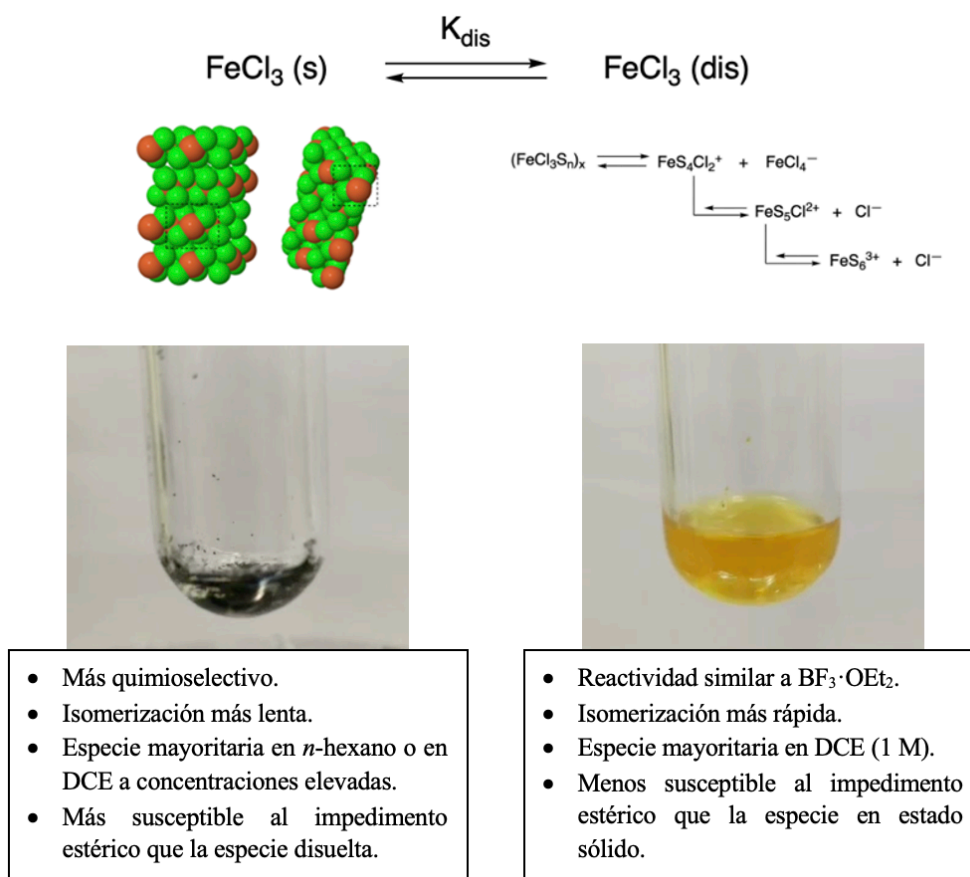
Disolvente	Tiempo (min)	258:265	254
<i>n</i> -hexano	60	0.02:1	—
<i>n</i> -hexano	1440	0.02:1	3%
<i>n</i> -hexano	2880	0.02:1	4%
DCE	10	8:1	4%
DCE	20	0.7:1	37%
DCE	60	0.03:1	84%

Esquema 113. Relación de monómeros **258:265** en diferentes momentos de la reacción de oligomerización de 1,1,3,3-tetrametil-5-metilciclohexano (**258**) catalizada por FeCl₃, utilizando *n*-hexano o DCE como disolvente.

En este caso se observó que, cuando la reacción se llevó a cabo en DCE, se obtenía el correspondiente dímero **254**, llegando a alcanzar un 84% de rendimiento tras una hora mientras que, en el mismo tiempo, cuando la reacción se llevó a cabo en *n*-hexano aunque sí se observó isomerización, la dimerización todavía no había tenido lugar. A pesar de haber alargado el tiempo de reacción hasta 48 h, sólo se obtuvo un 4% del dímero **254**, algo que pone de manifiesto que, tal como habíamos advertido anteriormente, el impedimento estérico influye en la velocidad de dimerización. Además, según estos resultados, la especie catalítica de Fe(III) más susceptible al efecto del impedimento estérico es la que está en forma de sólido cristalino y que está presente de forma mayoritaria cuando el disolvente utilizado es *n*-hexano. En el caso de la especie en disolución también influye el impedimento estérico ya que el tiempo de reacción para obtener el producto de dimerización **254** en buen rendimiento es el doble que el que necesitábamos en el caso de la dimerización del metilciclohexano (**107**), sin embargo, el efecto es menor y sí tiene lugar la reacción de oligomerización esperada.

De este modo, el desarrollo de este estudio nos ha permitido diseñar un método de oligomerización selectiva de diferentes alquenos lineales y cíclicos catalizada por FeCl₃. La

elección de este ácido de Lewis es clave a la hora de modular la selectividad ya que por los resultados obtenidos hemos podido definir la existencia de dos especies catalíticas de Fe(III) diferentes (**Esquema 114**).



Esquema 114. Estructuras que puede adoptar la especie catalítica de Fe(III) y las características que influyen la oligomerización de alquenos catalizada por FeCl_3 . (K_{dis} = producto de solubilidad)

Por una parte, cuando el FeCl_3 está en forma de sólido cristalino y la reacción de oligomerización tiene lugar sobre la superficie del cristal, la velocidad de la isomerización competitiva disminuye, aumentando el control sobre la selectividad de la oligomerización. Esta especie catalítica está presente mayoritariamente en condiciones en las cuales el producto de solubilidad es bajo, como en *n*-hexano o a baja temperatura. Además, el FeCl_3 sólido como catalizador es especialmente susceptible al impedimento estérico por lo que, cuando el monómero de partida presenta grupos voluminosos en su estructura, la velocidad de oligomerización disminuye considerablemente. Por otro lado, cuando el FeCl_3 se disuelve, forma un par iónico del cual la especie catiónica es la catalíticamente competente. Esta especie

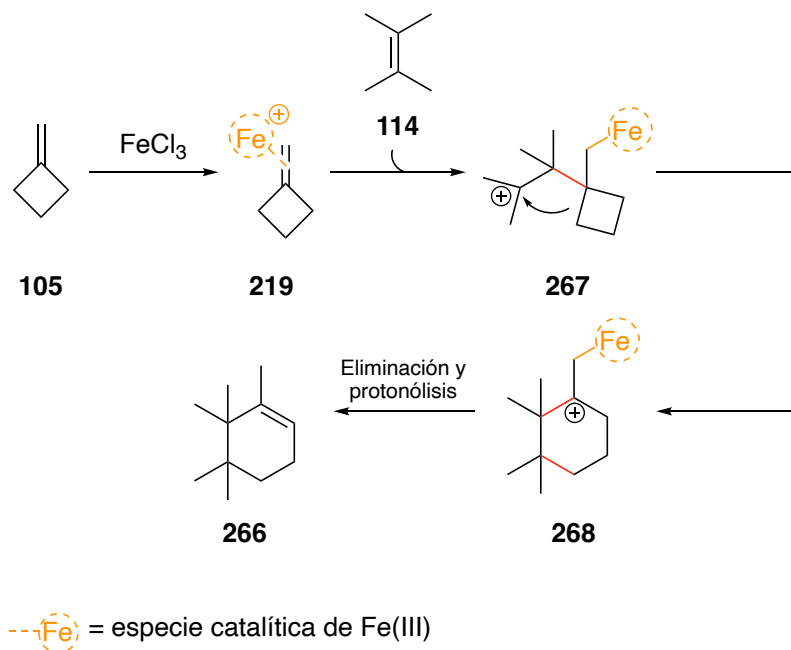
presenta un comportamiento similar al de otros ácidos de Lewis en disolución como el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, el cual cataliza la oligomerización de alquenos, pero de manera menos selectiva que el FeCl_3 ya que, en este sistema, la velocidad de isomerización es alta, dando lugar a procesos paralelos que dan lugar a mezclas de oligómeros.

3.2.4. Oligomerización cruzada de alquenos catalizada por FeCl_3

Tras haber desarrollado un método de oligomerización controlada de alquenos catalizada por FeCl_3 y haber podido delinear el papel de la especie catalítica de Fe(III) en el proceso, nos planteamos como trabajo futuro aplicar esta metodología a otros sistemas que nos permitan, por ejemplo, acceder a productos de oligomerización cruzada que incorporen en su estructura el esqueleto de diferentes monómeros.

En este campo, diseñamos un primer experimento para comprobar si esta idea resulta factible y, para ello, el principal factor que se tuvo en cuenta fue la selección de los reactivos de partida adecuados, con la finalidad de minimizar las reacciones competitivas que pudiesen tener lugar, como la homodimerización de los sustratos. Para ello, consideramos conveniente utilizar un alqueno con mucha tendencia a formar un complejo π con la especie catalítica de Fe(III), para que actuase como electrófilo y otro alqueno con un comportamiento predominantemente nucleófilo. En base a estas premisas, los dos sustratos con los decidimos probar una primera reacción de síntesis de oligómeros cruzados fueron el metilenciclobutano (**105**) y el 2,3-dimetil-2-buteno (**114**).

Por una parte, se seleccionó el metilenciclobutano (**105**) como potencial electrófilo de la reacción ya que, basándonos en nuestros estudios previos, los alquenos 1,1-disustituídos son los que tienen una mayor tendencia a formar un complejo con el catalizador y adoptar este rol electrófilo. Además, concretamente nos decantamos por un alqueno 1,1-disustituído cíclico con la intención de minimizar la reacción de homodimerización competitiva, ya que ésta es más lenta que para el caso de los alquenos 1,1-disustituídos lineales. Por último, a la hora de elegir el tamaño del anillo, seleccionamos el metilenciclobutano (**105**) debido a que este es, junto al metilencicloheptano (**108**), el alqueno cíclico que presenta una menor velocidad de homodimerización, siendo necesario un tiempo de reacción largo para obtener un buen rendimiento de dímero. Además, la estructura del anillo de cuatro carbonos, a diferencia de los metilencicloalcanos con anillos de 5, 6 y 7 miembros, limita la posibilidad de que se produzca



Esquema 116. Propuesta mecanística para la obtención de **266**.

De este modo, en un primer paso, la especie catiónica de Fe(III) se coordina al doble enlace del metilenciclobutano (**105**), formando un complejo cationico intermedio (**219**) que posteriormente es atacado por una molécula de 2,3-dimetil-2-buteno (**114**), dando lugar al carbocatione intermedio **267**. A continuación, a través de una expansión de anillo seguida de la formación de un segundo enlace C–C se obtiene el catione ciclohexilo terciario **268**, que da lugar al dímero cruzado **266** tras una eliminación y la protonólisis del enlace C–Fe.

Este prometedor resultado nos ha demostrado la posibilidad de utilizar la metodología de oligomerización de alquenos catalizada por FeCl₃ que hemos desarrollado para acceder a dímeros que incorporan en su estructura dos unidades monoméricas de alquenos diferentes. Ante esto, como trabajo futuro nos proponemos seguir optimizando esta reacción y estudiar su alcance ensayando diferentes combinaciones de monómeros.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4. Parte Experimental

4.1. Procedimiento general

Las reacciones se llevaron a cabo en tubo sellado y en atmósfera de Ar, salvo que se indique lo contrario.

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron por destilación en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso.^{179,180,181} Como agente desecante se empleó CaH₂ para CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano y *n*-hexano, y KOH para Et₂O. El FeCl₃ anhidro se almacenó en caja seca y se pesó en la misma inmediatamente antes de su uso.

El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigieron condiciones anhidras se secó por calentamiento a 120 °C durante 14 h, fue flameado y posteriormente enfriado en corriente de argón seco.

Las adiciones de disolventes y disoluciones se llevaron a cabo vía jeringa.

El secado de las disoluciones obtenidas tras la elaboración de cada reacción se llevó a cabo con Na₂SO₄ anhidro.

Para la cromatografía en capa fina analítica se emplearon placas de aluminio con gel de sílice GF-254 Merck. Los cromatogramas se visualizaron bajo luz UV (254 nm) para los compuestos que absorben a dicha longitud de onda y también por revelado al calor de la placa cromatográfica, previamente tratada con una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico.

Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice Merck 60 Å de grano de 0.04-0.063 mm (230-400 mesh) o un equipo de cromatografía CombiFlash[®] Rf-200 de Teledyne Isco con cartuchos de gel de sílice RediSep[®] Rf (4, 12, 40 o 80 g).

¹⁷⁹ Perrin, D. P.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Butterworth Heinemann: Oxford, **1998**. (ISBN: 978-0750628396)

¹⁸⁰ Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed. Butterworth Heinemann: Oxford, **2003**. (ISBN: 9780080515465)

¹⁸¹ Williams, D. B. G.; Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354. (<https://doi.org/10.1021/jo101589h>)

La destilación a presión reducida se llevó a cabo en un horno de secado de bolas de vidrio B-585 Buchi®.

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de hielo (0 °C), baños de hielo seco con acetona (-78 °C) o una sonda de refrigeración CRYOCOOL-Inmersion Cooler HAAKE EK 90.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Magritek Spinsolve 60, VARIAN Mercury-300, AVIII-500. Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hz. El procesado de los espectros de RMN se llevó a cabo utilizando el programa Mnova de la empresa Mestrelab Research, S.L.

Los espectros de EPR se registraron en un espectrofotómetro Bruker EMX.

Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro BRUKER FT-IR IFS-66V, en un MIDAC FT-IR Grams-386 o en un Agilent Technologies Cary 630 FTIR. Para monitorizar la formación del oxabicyclo **175** a través de espectroscopía IR se utilizó un equipo ReactIR™ 15 de Mettler Toledo.

Las difracciones de rayos X se llevaron a cabo en un difractómetro Nonius Mach3 a temperatura ambiente, usando radiación de Cu y detector puntual o en un difractómetro BRUKER NONIUS KCCD2000 con radiación de cobre y detector bidimensional.

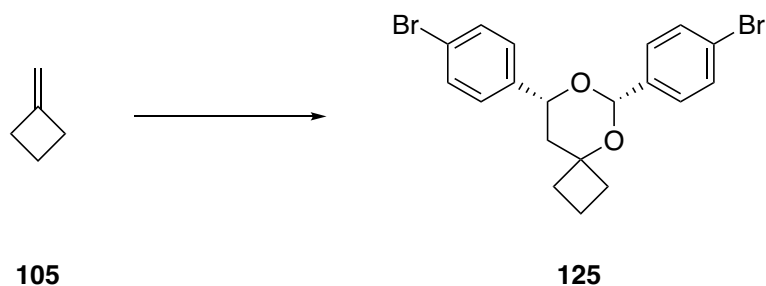
Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro Bruker Microtof o Q-TRAP para electrospray.

Los puntos de fusión de las muestras han sido medidos en un Büchi Melting Point B-540.

4.2. FeCl₃ como catalizador en la reacción de Prins

4.2.1. Reacción de monoenos con aldehídos catalizada por FeCl₃

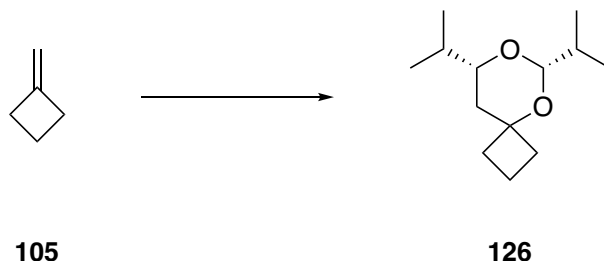
Preparación de 6,8-bis(4-bromofenil)-5,7-dioxaespiro[3.5]nonano (**125**)



Se preparó una disolución de 4-bromobenzaldehído (**123**) (370 mg, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió FeCl₃ anhidro (16 mg, 0.1 mmol). A continuación, se añadió metilenciclobutano (**105**) (95 μL, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (2 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (2 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:hexano 1:9) y **125** (330 mg, 75%) se aisló como un sólido blanco.

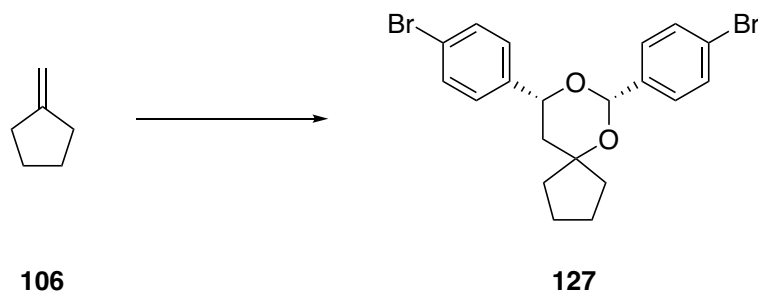
¹H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.51 (tt, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 4H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.87 (dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.92 (dtt, *J* = 11.8, 10.0, 3.4 Hz, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CD₂Cl₂) δ 141.1, 138.3, 131.9, 131.6, 128.5, 128.1, 123.0, 121.7, 95.6, 77.5, 75.5, 41.6, 35.1, 32.0, 13.1. HRMS (APCI) calculado para C₁₉H₁₉Br₂O₂ [M+H]⁺: 436.9746, experimental: 436.9747.

Preparación de 6,8-diisopropil-5,7-dioxaespiro[3.5]nonano (126)



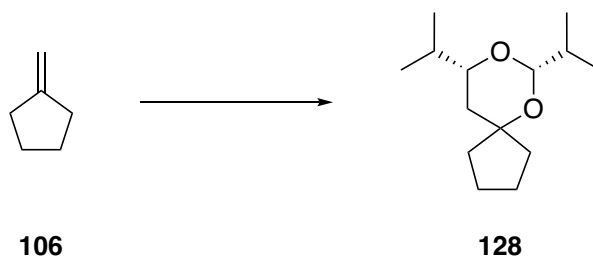
Se preparó una disolución de isobutiraldehído (**124**) (548 μL , 6 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) y se añadió FeCl_3 anhidro (49 mg, 0.3 mmol). A continuación, se añadió metilenciclobutano (**105**) (278 μL , 3 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:hexano 1:20) y **126** (554 mg, 87%) se aisló como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J = 11.5, 6.9, 2.2$ Hz, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.84 – 1.60 (m, 5H), 1.39 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 1.7$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 100.2, 78.4, 76.0, 36.8, 35.1, 33.0, 32.8, 32.1, 18.5, 18.2, 17.7, 17.4, 12.9. **HRMS** (APCI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213.1849, experimental: 213.1848.

Preparación de 7,9-bis(4-bromofenil)-6,8-dioxaespiro[4.5]decano (**127**)

Se preparó una disolución de 4-bromobenzaldehído (**123**) (740 mg, 4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) y se añadió FeCl_3 anhidro (32 mg, 0.2 mmol). A continuación, se añadió metilenciclopentano (**106**) (208 μL , 2 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:hexano 1:9) y **127** (448 mg, 50%) se aisló como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (tt, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.91 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.06 – 1.62 (m, 9H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 140.9, 138.2, 131.7, 131.4, 128.2, 127.7, 122.8, 121.6, 95.8, 84.6, 76.0, 42.9, 41.7, 33.5, 24.8, 23.2. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 472.9722, experimental: 472.9726.

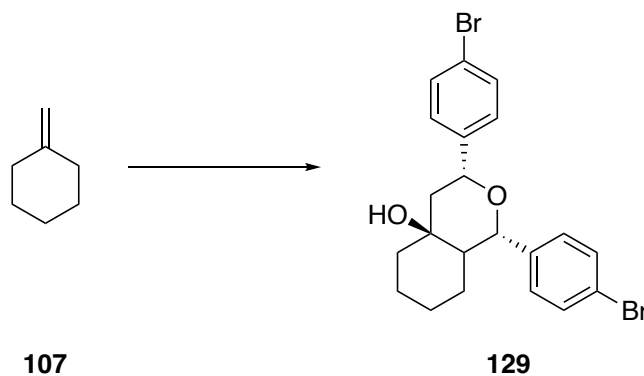
Preparación de 7,9-diisopropil-6,8-dioxaespiro[4.5]decano (**128**)

Se preparó una disolución de isobutiraldehído (**124**) (277 μL , 3 mmol) en CH_2Cl_2 (7.5 mL) y se añadió FeCl_3 anhidro (24 mg, 0.15 mmol). A continuación, se añadió metilenciclopentano (**106**) (164 μL , 1.5 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ durante

15 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:hexano 1:20) y **128** (243 mg, 72%) se aisló como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 11.7, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.25 (m, 12H), 0.96 – 0.85 (m, 12H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 100.7, 83.1, 79.2, 41.8, 38.1, 33.6, 33.3, 33.1, 24.5, 23.1, 18.6, 18.2, 17.8, 17.5. HRMS (ESI) calculado para C₁₄H₂₆NaO₂ [M+Na]⁺: 249.1825, experimental: 249.1824.

Preparación de 1,3-bis(4-bromofenil)octahidro-4a*H*-isocromen-4a-ol (**129**)

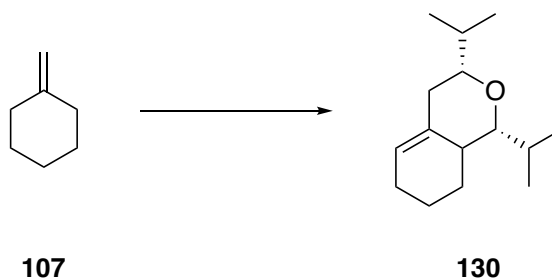


Se preparó una disolución de 4-bromobenzaldehído (**123**) (370 mg, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y se añadió FeCl₃ anhidro (32 mg, 0.2 mmol). A continuación, se añadió metilenciclohexano (**107**) (120 μL, 2 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a -10 °C durante 24 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:hexano 1:9) y **129** (163 mg, 35%) se aisló como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 5.22 (dd, *J* = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 14.0, 2.3 Hz, 1H), 2.06 (ddt, *J* = 13.6, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.77 – 1.72 (m, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 3H), 1.43 – 1.29 (m, 1H), 1.22 – 1.12

(m, 1H), 1.02 – 0.87 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 141.2, 139.3, 131.6, 129.2, 127.7, 121.9, 121.4, 79.9, 75.7, 74.8, 51.3, 49.5, 41.3, 25.5, 23.1, 21.4. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 465.0065, experimental: 465.0059.

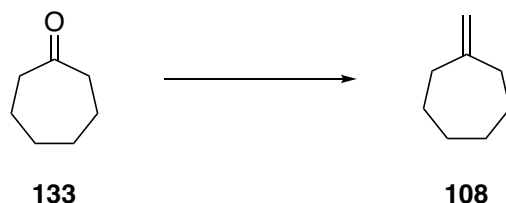
Preparación de 1,3-diisopropil-3,4,6,8,8a-hexahidro-1H-isocromeno (130)



Se preparó una disolución de isobutiraldehído (**124**) (182 μL , 2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y se añadió FeCl_3 anhidro (16 mg, 0.1 mmol). A continuación, se añadió metilenciclohexano (**107**) (120 μL , 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a -20 °C durante 15 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:hexano 1:20), obteniéndose una mezcla de productos 1:0.2 como un aceite incoloro, en el que el oxabicyclo **130** (106 mg, 48%) es el producto mayoritario.

Producto mayoritario 130: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.45 (m, 1H), 2.83 (ddd, $J = 11.3, 6.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 13.2, 2.3$ Hz, 1H), 2.04 – 1.57 (m, 10H), 1.01 – 0.86 (m, 12H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 121.0, 86.7, 83.1, 38.8, 38.6, 33.6, 28.7, 25.6, 25.5, 22.0, 20.9, 18.8, 18.7, 14.6. HRMS (APCI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223.2057, experimental: 223.2060.

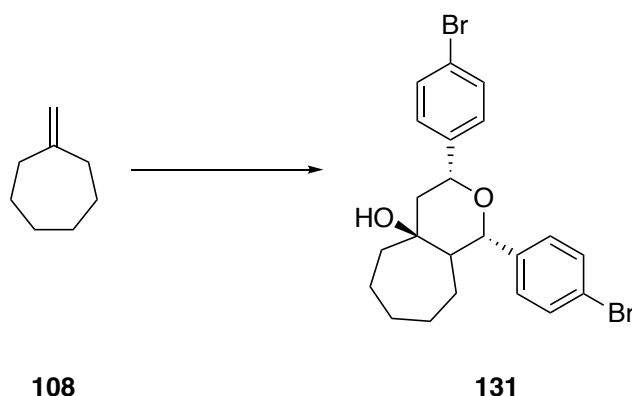
Preparación de metilencicloheptano (**108**)



En un balón se mezcló bromuro de trifenilfosfonio (38.2 g, 107 mmol) en Et₂O (214 mL) y se dejó agitando a t.a. durante 10 min. A continuación, se añadió *t*-BuONa (12.34 g, 128.4 mmol) y se dejó en agitación a t.a. durante 12 h. Tras este tiempo, la disolución adquirió un color amarillo intenso que tras adicionar cicloheptanona (**133**) (12.6 mL, 107 mmol) se tornó a amarillo pálido. Se dejó en agitación otras 4 h. Se añadió H₂O (20 mL) y se repartió entre Et₂O (20 mL) y H₂O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con Et₂O (20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó, se filtró y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **108** (9 g, 76%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (30 °C, 100 mbar).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4.68 (s, 2H), 2.28 (m, 4H), 1.55 (m, 8H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 152.4, 110.4, 36.3, 29.6, 28.6. HRMS (APCI) calculado para C₈H₁₅ [M+H]⁺: 111.1169, experimental: 111.1174.

Preparación de 1,3-bis(4-bromofenil)octahidrociclohepta[*c*]piran-4a(1*H*)-ol (**131**)

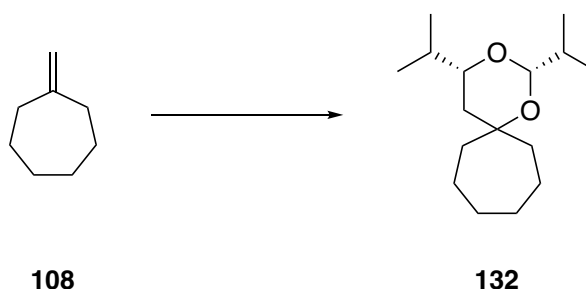


Se preparó una disolución de 4-bromobenzaldehído (**123**) (370 mg, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió FeCl₃ anhidro (16 mg, 0.1 mmol). A continuación, se añadió metilencicloheptano (**108**) (110 mg, 2 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado

a 0 °C durante 24 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:hexano 1:9) y **131** (50 mg, 10%) se aisló como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (m, 4H), 7.28 (dd, *J* = 13.1, 8.0 Hz, 4H), 5.08 (dd, *J* = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 14.7, 5.7, 2.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.49 (m, 10H), 1.31 – 1.12 (m, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 141.1, 139.8, 131.7, 131.6, 129.8, 127.7, 122.1, 121.4, 81.0, 77.8, 74.7, 51.9, 50.9, 46.7, 26.5, 25.9, 25.5, 22.8. HRMS (APCI) calculado para C₂₂H₂₅Br₂O₂ [M+H]⁺: 479.0221, experimental: 479.0219.

Preparación de 2,4-diisopropil-1,3-dioxaespiro[5.6]dodecano (**132**)

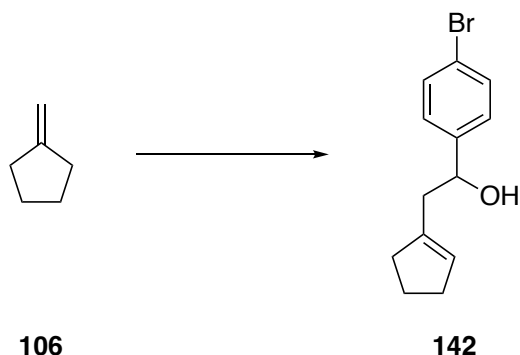


Se preparó una disolución de isobutiraldehído (**124**) (185 μL, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió FeCl₃ anhidro (16 mg, 0.1 mmol). A continuación, se añadió metilencicloheptano (**108**) (110 mg, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a 0 °C durante 24 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:hexano 1:15) y **132** (29 mg, 11%) se aisló como un aceite incoloro.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 11.7, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 14.3, 8.7 Hz, 1H), 1.78 – 1.18 (m, 15H), 0.95 – 0.84 (m, 12H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 99.2, 77.5, 75.6, 44.8, 39.6, 33.4, 33.3, 33.2, 29.7, 29.0, 22.3, 21.7, 18.7, 18.2,

17.7, 17.7. **HRMS** (APCI) calculado para $C_{16}H_{31}O_2$ $[M+H]^+$: 255.2324, experimental: 255.2321.

Preparación de 1-(4-bromofenil)-2-(ciclopent-1-en-1-il)etan-1-ol (**142**)



Se preparó una disolución de 4-bromobenzaldehído (**123**) (370 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) y se añadió $FeCl_3$ anhidro (32 mg, 0.2 mmol). A continuación, se añadió metilenciclopentano (**106**) (208 μ L, 2 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a -20 °C durante 15 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:hexano 1:9) y **142** (389 mg, 73%) se aisló como un aceite incoloro.

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.54 (dc, $J = 3.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 3H), 2.24 – 2.16 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (ddtd, $J = 8.9, 7.9, 6.9, 1.2$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 143.4, 140.6, 131.5, 128.5, 127.6, 121.2, 71.3, 41.8, 35.1, 32.7, 23.6. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{13}H_{15}BrNaO$ $[M+Na]^+$: 289.0198, experimental: 289.0196.

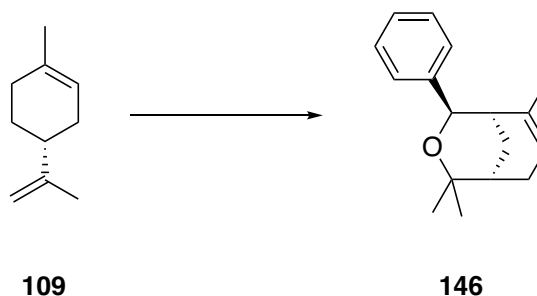
4.2.2. Reacción de dienos con aldehídos catalizada por FeCl₃

4.2.2.1. Dienos no conjugados: (R)-(+)-Limoneno (109)

Procedimiento general para la síntesis de los oxabicyclos 146, 147, 160-171, 174 y 175

Sobre una disolución del correspondiente aldehído (100 mol%) en C₂H₄Cl₂ (1 M) a temperatura ambiente, se añadió FeCl₃ anhidro (10 mol%) y (R)-(+)-Limoneno (**109**) (130 mol%), que se adicionó gota a gota, observándose una reacción exotérmica. La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado durante 1 h. Tras este tiempo se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (10 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna.

Preparación de 2,2,6-trimetil-4-fenil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**146**)

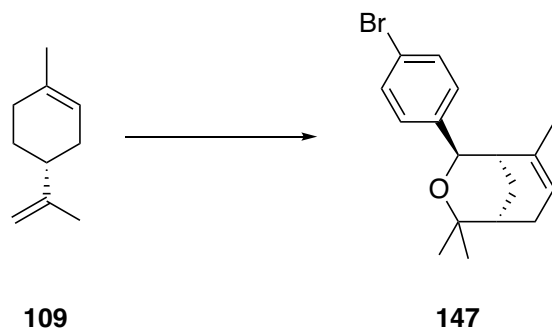


Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de benzaldehído (**145**) (190 μ L, 1.89 mmol) en C₂H₄Cl₂ (1.9 mL), FeCl₃ (30 mg, 0.19 mmol) y (R)-(+)-Limoneno (**109**) (400 μ L, 2.47 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **146** (332 mg, 73%, d.r. 95:5) se obtuvo como un sólido blanco después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:10).

P.f.: 69 °C (*n*-hexano). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 5.45 (ddd, $J=4.4, 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.21 (c, $J=2.9$ Hz, 1H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.75 (dt, $J=12.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.57 (dt, $J=6.2, 3.1$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.87 (dt, $J=3.1, 1.8$ Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 143.1, 133.3, 128.0,

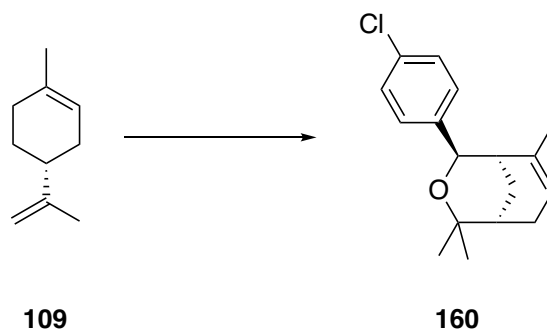
126.7, 125.8, 123.4, 75.5, 74.3, 41.7, 34.1, 28.8, 28.5, 27.8, 24.2, 24.1. **HRMS** (ESI) calculado para C₁₇H₂₃O [M+H]⁺: 243.1743, experimental: 247.1738. [α]²⁰_{589nm} = 104.5 (c 0.1, CH₂Cl₂).

Preparación de (1*S*,5*S*)-4-(4-bromofenil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (147)



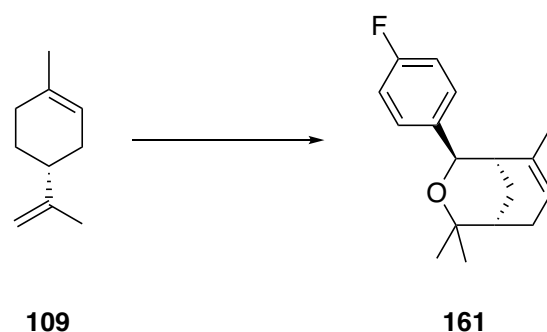
Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de 4-bromobenzaldehído (**123**) (200 mg, 1.08 mmol) en C₂H₄Cl₂ (1.1 mL), FeCl₃ (17 mg, 0.11 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (230 μL, 1.41 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **147** (273 mg, 79%, d.r. 97:3) se obtuvo como un sólido blanco después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:10).

P.f.: 81 °C (*n*-hexano/CH₂Cl₂). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.45 (dt, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 2H), 2.17 (c, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 1.58 – 1.55 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 132.8, 131.0, 127.7, 123.8, 120.4, 75.6, 73.8, 41.5, 34.0, 28.7, 28.3, 27.8, 24.1. **HRMS** (ESI) calculado para C₁₇H₂₁BrNaO [M+Na]⁺: 343.0668, experimental: 343.0671. [α]²⁰_{589nm} = 150.0 (c 0.1, CH₂Cl₂).

Preparación de (1*S*,5*S*)-4-(4-clorofenil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**160**)

Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de 4-clorobenzaldehído (**148**) (200 mg, 1.42 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (1.4 mL), $FeCl_3$ (23 mg, 0.14 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (300 μ L, 1.85 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **160** (331 mg, 84%, d.r. 95:5) se obtuvo como un sólido blanco después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:Hexano 1:10).

P.f.: 91 °C (*n*-hexano/ CH_2Cl_2). **1H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (m, 4H), 5.48 (dt, $J = 2.8$, 1.5 Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 1.76 (dt, $J = 12.4$, 3.3 Hz, 1H), 1.59 (dd, $J = 6.7$, 3.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 141.7, 132.8, 132.3, 128.0, 127.3, 123.8, 75.6, 73.9, 41.6, 34.0, 28.7, 28.4, 27.8, 24.3, 24.1. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}ClNaO$ $[M+Na]^+$: 299.1173, experimental: 299.1171. $[\alpha]^{20}_{589nm} = 143.7$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

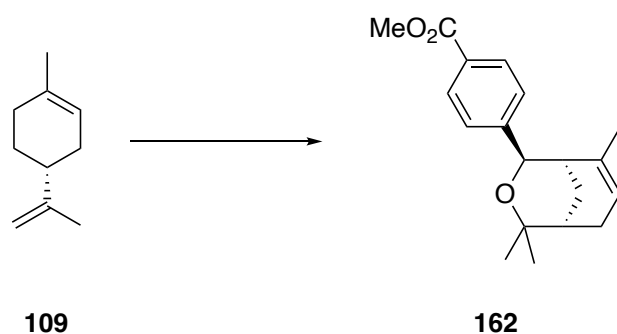
Preparación de (1*S*,5*S*)-4-(4-fluorofenil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**161**)

Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de 4-fluorobenzaldehído (**149**) (170 μ L, 1.61 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (1.6 mL), $FeCl_3$ (26 mg, 0.16 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (340 μ L, 2.10 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **161** (300 mg, 72%, d.r.

95:5) se obtuvo como un sólido blanco después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:10).

P.f.: 73 °C (*n*-hexano/CH₂Cl₂). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 5.46 (tt, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.18 – 2.16 (m, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 1.59 – 1.56 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 0.90 (dt, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (d, *J*_{C-F} = 243.7 Hz), 138.8 (d, *J*_{C-F} = 2.9 Hz), 132.9, 127.3 (d, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 123.7, 114.8 (d, *J*_{C-F} = 21.0 Hz), 114.6, 75.6, 73.8, 41.7, 34.0, 28.8, 28.3, 27.8, 24.2, 24.1. **HRMS** (ESI) calculado para C₁₇H₂₁FN₂O [M+Na]⁺: 283.1469, experimental: 283.1470. [α]²⁰_{589nm} = 101.9 (c 0.1, CH₂Cl₂).

Preparación de 4-((1*S*,5*S*)-4,4,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-7-en-2-il)benzoato de metilo (**162**)

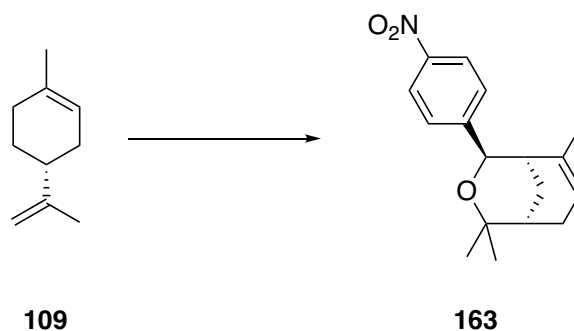


Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de 4-formilbenzoato de metilo (**150**) (200 mg, 1.22 mmol) en C₂H₄Cl₂ (1.2 mL), FeCl₃ (20 mg, 0.12 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (260 μL, 1.58 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **162** (295 mg, 81%, d.r. 96:4) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:5).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.72 (dt, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 1.55 (dt, *J* = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 148.4, 132.6, 129.3, 128.5, 125.8, 123.8, 75.6, 74.1, 52.0, 41.5, 33.9, 28.7, 28.3, 27.7, 24.2, 24.0. **IR** (KBr): 1722 cm⁻¹. **HRMS**

(ESI) calculado para $C_{19}H_{25}O_3$ $[M+H]^+$: 301.1798, experimental: 301.1797. $[\alpha]^{20}_{589nm} = 125.3$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

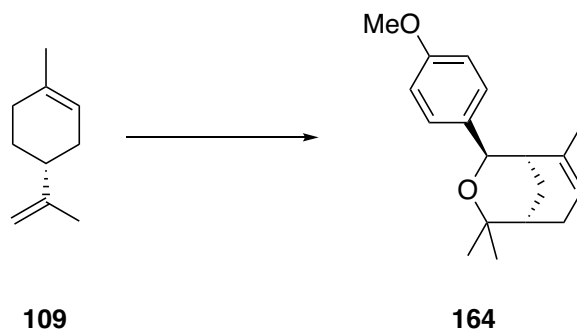
Preparación de (1*S*,5*S*)-2,2,6-trimetil-4-(4-nitrofenil)-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**163**)



Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de 4-nitrobenzaldehído (**151**) (200 mg, 1.32 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (1.3 mL), $FeCl_3$ (21 mg, 0.13 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (282 μ L, 1.72 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **163** (259 mg, 68%, d.r. 94:6) se obtuvo como un sólido amarillo pálido después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:Hexano 1:5).

P.f.: 150 °C (*n*-hexano/ CH_2Cl_2). **1H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 5.46 (dt, $J = 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.76 (dt, $J = 12.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.59 (dt, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.82 (m, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 150.8, 146.9, 132.0, 126.7, 124.5, 123.2, 75.9, 73.9, 41.5, 33.8, 28.7, 28.3, 27.7, 24.3, 24.0. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}NNaO_3$ $[M+Na]^+$: 310.1414, experimental: 310.1416. $[\alpha]^{20}_{589nm} = 100.3$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

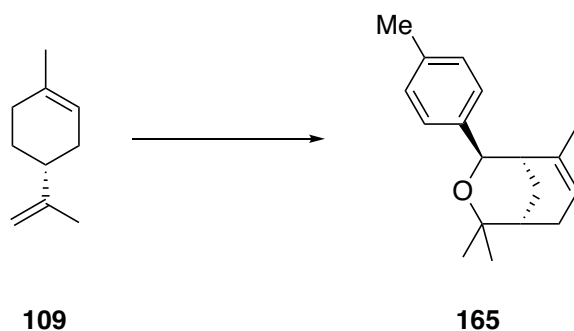
Preparación de (1*S*,5*S*)-4-(4-metoxifenil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (164)



Seguendo el procedimiento general, se agitó una disolución de *p*-anisaldehído (**152**) (180 μ L, 1.47 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (1.5 mL), $FeCl_3$ (24 mg, 0.15 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (310 μ L, 1.91 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **164** (300 mg, 75%, d.r. 99:1) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:Hexano 1:10).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 5.47 (ddd, $J = 4.2, 2.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.18 (c, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.75 (dt, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.94 (dt, $J = 2.6, 1.7$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.4, 135.3, 133.4, 126.8, 123.3, 113.3, 75.4, 73.9, 55.3, 41.7, 34.1, 28.8, 28.3, 27.8, 24.3, 24.1. HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}NaO_2$ $[M+Na]^+$: 295.1669, experimental: 295.1667. $[\alpha]^{20}_{589nm} = 101.6$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

Preparación de (1*S*,5*S*)-2,2,6-trimetil-4-(*p*-tolil)-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (165)

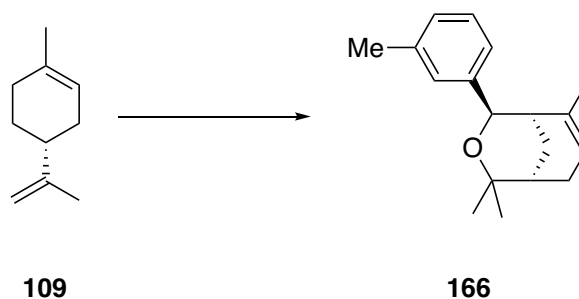


Seguendo el procedimiento general, se agitó una disolución de *p*-tolualdehído (**153**) (195 μ L, 1.67 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (1.7 mL), $FeCl_3$ (27 mg, 0.17 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (350 μ L, 2.16 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **165** (335 mg, 79%, d.r. 91:9)

se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:10).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 5.52 (td, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (c, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.19 – 2.13 (m, 1H), 1.80 (dtd, *J* = 12.4, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 1.62 (dt, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.98 (dt, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 139.9, 135.9, 133.4, 128.5, 125.6, 123.2, 75.3, 74.2, 41.6, 34.1, 28.7, 28.4, 27.8, 24.3, 24.0, 21.2. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₂₄NaO [M+Na]⁺: 279.1719, experimental: 279.1716. [α]²⁰_{589nm} = 120.6 (c 0.1, CH₂Cl₂).

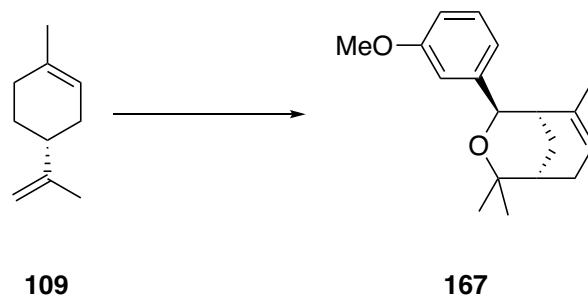
Preparación de (1*S*,5*S*)-2,2,6-trimetil-4-(*m*-tolil)-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**166**)



Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de *m*-tolualdehído (**154**) (195 μL, 1.67 mmol) en C₂H₄Cl₂ (1.7 mL), FeCl₃ (27 mg, 0.17 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (350 μL, 2.16 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **166** (320 mg, 75%, d.r. 98:2) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:10).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20 – 7.12 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 5.48 (ddt, *J* = 4.2, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 5H), 2.23 (c, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.76 (dt, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 1H), 1.59 (dt, *J* = 5.9, 3.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.93 (dt, *J* = 2.5, 1.7 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 142.9, 137.4, 133.4, 127.8, 127.3, 126.3, 123.3, 122.9, 75.4, 74.3, 41.7, 34.1, 28.8, 28.5, 27.8, 24.2, 24.1, 21.6. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₂₄NaO [M+Na]⁺: 279.1719, experimental: 279.1717. [α]²⁰_{589nm} = 118.5 (c 0.1, CH₂Cl₂).

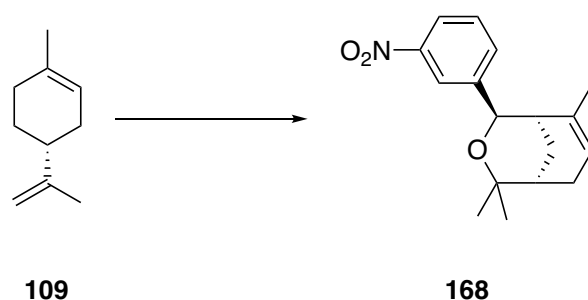
Preparación de (1*S*,5*S*)-4-(3-metoxifenil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (167)



Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de *m*-anisaldehído (**155**) (180 μ L, 1.47 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (1.5 mL), $FeCl_3$ (24 mg, 0.15 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (310 μ L, 1.91 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **167** (321 mg, 80%, d.r. 98:2) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:Hexano 1:10).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 5.46 (tt, $J = 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.22 (c, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.75 (dt, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.57 (dt, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.94 (c, $J = 2.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5, 144.7, 133.1, 128.8, 123.3, 118.3, 111.9, 111.7, 75.4, 74.2, 55.2, 41.5, 34.0, 28.7, 28.4, 27.7, 24.2, 24.0. HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}NaO_2$ $[M+Na]^+$: 295.1669, experimental: 295.1668. $[\alpha]^{20}_{589nm} = 189.3$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

Preparación de (1*S*,5*S*)-2,2,6-trimetil-4-(3-nitrofenil)-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (168)

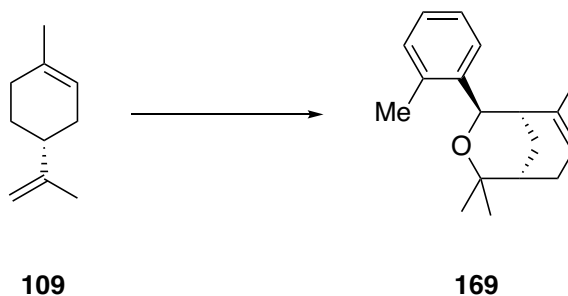


Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de 3-nitrobenzaldehído (**156**) (200 mg, 1.32 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (1.3 mL), $FeCl_3$ (22 mg, 0.13 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (280 μ L, 1.72 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **168** (250 mg, 66%, d.r.

99:1) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:10).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (m, 1H), 8.05 (ddt, *J* = 8.2, 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (ddt, *J* = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.47 (tt, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 2.24 (c, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.76 (dt, *J* = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 1.58 (dt, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.81 (dt, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 148.1, 145.4, 132.2, 131.8, 128.8, 124.6, 121.8, 121.0, 75.9, 73.6, 41.4, 33.8, 28.6, 28.2, 27.7, 24.2, 24.0. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₁NNaO₃ [M+Na]⁺: 310.1414, experimental: 310.1413. [α]²⁰_{589nm} = 188.1 (c 0.1, CH₂Cl₂).

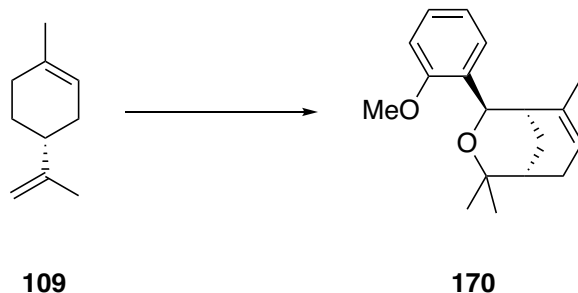
Preparación de (1*S*,5*S*)-2,2,6-trimetil-4-(*o*-tolil)-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**169**)



Seguendo el procedimiento general, se agitó una disolución de *o*-tolualdehído (**157**) (190 μL, 1.67 mmol) en C₂H₄Cl₂ (1.7 mL), FeCl₃ (27 mg, 0.17 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (350 μL, 2.16 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **169** (340 mg, 80%, d.r. 95:5) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:10).

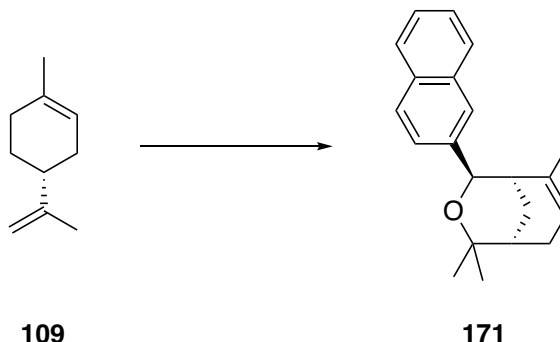
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54(m, 1H), 7.18 (m, 3H), 5.56 (dtd, *J* = 4.2, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 4H), 2.30 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.81 (dt, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 1.65 (dt, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 0.94 (dd, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 140.6, 133.3, 133.2, 129.7, 126.4, 125.9, 123.4, 75.3, 71.3, 38.2, 34.1, 28.8, 28.2, 27.8, 24.1, 24.0, 19.1. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₂₄NaO [M+Na]⁺: 279.1719, experimental: 279.1718. [α]²⁰_{589nm} = 192.2 (c 0.1, CH₂Cl₂).

Preparación de (1*S*,5*S*)-4-(2-metoxifenil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**170**)



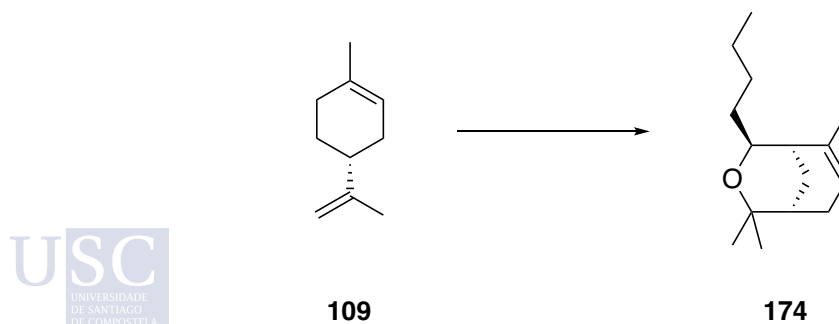
Seguindo el procedimiento general, se agitó una disolución de *o*-anisaldehído (**158**) (200 mg, 1.91 mmol) en C₂H₄Cl₂ (1.5 mL), FeCl₃ (24 mg, 0.15 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (310 μL, 1.91 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **170** (287 mg, 72%, d.r. 97:3) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:10).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (ddd, *J* = 7.6, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.18 (dddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.45 (tt, *J* = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.44 – 2.35 (m, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.70 (dt, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 1.57 (dt, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.88 (dt, *J* = 2.4, 1.7 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 155.8, 134.0, 131.3, 127.3, 127.0, 123.0, 120.7, 109.6, 75.3, 69.1, 55.4, 38.0, 34.3, 28.9, 28.2, 27.9, 24.2, 24.1. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₂₄NaO₂ [M+Na]⁺: 295.1669, experimental: 295.1665. [α]_{589nm}²⁰ = 225.7 (c 0.1, CH₂Cl₂).

Preparación de (1*S*,5*S*)-2,2,6-trimetil-4-(naftalen-2-il)-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**171**)

Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de 2-naftaldehído (**159**) (200 mg, 1.28 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (1.3 mL), $FeCl_3$ (21 mg, 0.13 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (270 μ L, 1.67 mmol) se agitó en un tubo sellado durante 1 h. El producto **171** (262 mg, 70%, d.r. 96:4) se obtuvo como un sólido blanco después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:Hexano 1:20).

P.f.: 119 °C (*n*-hexano/ CH_2Cl_2). **1H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (m, 4H), 7.47 (m, 3H), 5.51 (ddt, $J = 4.3, 2.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 2.52 – 2.37 (m, 3H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.82 (dtd, $J = 12.2, 3.2, 1.1$ Hz, 1H), 1.64 (dt, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.86 (dt, $J = 2.7, 1.8$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 140.5, 133.5, 133.3, 132.7, 128.2, 127.7, 127.4, 125.7, 125.3, 124.6, 124.1, 123.5, 75.7, 74.5, 41.5, 34.2, 28.8, 28.6, 27.9, 24.4, 24.2. **HRMS** (ESI) calculado para $C_{21}H_{24}NaO$ $[M+Na]^+$: 315.1719, experimental: 315.1720. $[\alpha]^{20}_{589nm} = 220.7$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

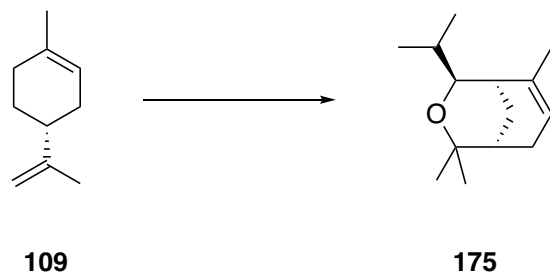
Preparación de (1*S*,5*S*)-4-butil-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**174**)

Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de valeraldehído (**172**) (247 μ L, 2.32 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (2.3 mL), $FeCl_3$ (38 mg, 0.23 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (490

μL , 3.02 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **174** (321 mg, 62%, d.r. 98:2) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:Hexano 1:20).

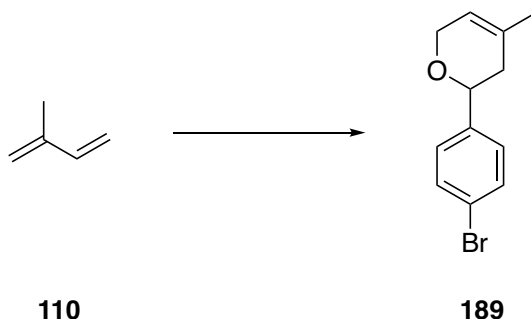
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.49 (m, 1H), 3.64 (ddd, $J = 7.5, 5.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.11 (dtd, $J = 12.4, 3.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.90 (c, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.72 (c, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.61 (dt, $J = 12.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.46 – 1.25 (m, 10H), 1.19 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 133.6, 123.7, 74.8, 73.8, 38.3, 34.6, 34.4, 28.8, 28.7, 28.6, 27.9, 25.3, 24.0, 22.8, 14.2. **HRMS** (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 245.1876, experimental: 245.1888. $[\alpha]^{20}_{589\text{nm}} = 32.6$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

Preparación de (1*S*,5*S*)-4-isopropil-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (**175**)



Siguiendo el procedimiento general, se agitó una disolución de isobutiraldehído (**124**) (250 μL , 2.77 mmol) en $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (2.8 mL), FeCl_3 (45 mg, 0.28 mmol) y (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) (580 μL , 3.60 mmol) en un tubo sellado durante 1 h. El producto **175** (348 mg, 60%, d.r. 97:3) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:Hexano 1:20).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.52 (ddd, $J = 4.4, 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 10.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.35 – 2.30 (m, 1H), 2.18 (p, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.75 (c, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.65 (dt, $J = 12.4, 3.3$ Hz, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.47 – 1.44 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 133.6, 124.4, 80.2, 75.1, 35.5, 34.2, 30.7, 29.0, 28.7, 28.1, 25.3, 24.2, 20.6, 19.4. **HRMS** (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 209.1900, experimental: 209.1897. $[\alpha]^{20}_{589\text{nm}} = 54.3$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

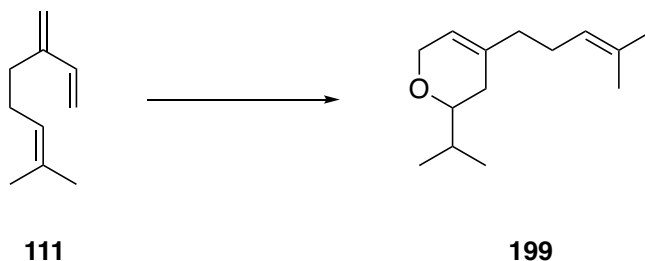
4.2.2.2. Dienes conjugados: Isopreno (**110**)Preparación de 2-(4-bromofenil)-4-metil-3,6-dihidro-2H-pirano (**189**)

Sobre una disolución de 4-bromobenzaldehído (**123**) (370 mg, 2 mmol) en $C_2H_4Cl_2$ (2.0 mL) y $FeCl_3$ (32 mg, 0.2 mmol) se adicionó isopreno (**110**) (200 μ L, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado durante 24 h. Tras este tiempo se añadió una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **189** (52 mg, 10%) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:Hexano 1:10).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 5.50 (cd, $J = 2.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 10.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 3.9, 1.8$ Hz, 2H), 2.35 – 2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 3H).
 ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.9, 131.9, 131.6, 127.7, 121.3, 120.0, 75.2, 66.6, 37.7, 23.0.
 HRMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{14}BrO$ $[M+H]^+$: 253.0228, experimental: 253.0229.

4.2.3. Reacción de trienos con aldehídos catalizada por FeCl₃

Preparación de 2-isopropil-4-(4-metilpent-3-en-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (**199**)



Sobre una disolución de isobutiraldehído (**124**) (185 μ L, 2 mmol) en C₂H₄Cl₂ (2.0 mL) y FeCl₃ (32 mg, 0.2 mmol) se adicionó mirceno (**111**) (344 μ L, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado durante 24 h. Tras este tiempo se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (10 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto **199** (104 mg, 25%) se obtuvo como un aceite incoloro después de purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:Hexano 1:20).

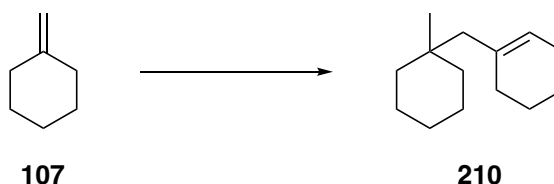
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (s, 1H), 5.10 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.13 (ddd, J = 10.3, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 2.15 – 1.54 (m, 13H), 0.95 (dd, J = 18.0, 6.8 Hz, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 131.8, 124.2, 119.5, 79.2, 66.5, 37.2, 33.1, 31.5, 26.1, 25.8, 18.9, 18.3, 17.9. HRMS (ESI) calculado para C₁₄H₂₅O [M+H]⁺: 209.1905, experimental: 209.1910.

4.3. FeCl₃ como catalizador en la oligomerización de alquenos

4.3.1. Oligomerización de alquenos cíclicos catalizada por FeCl₃

4.3.1.1. Dimerización de metilenciclohexano (107)

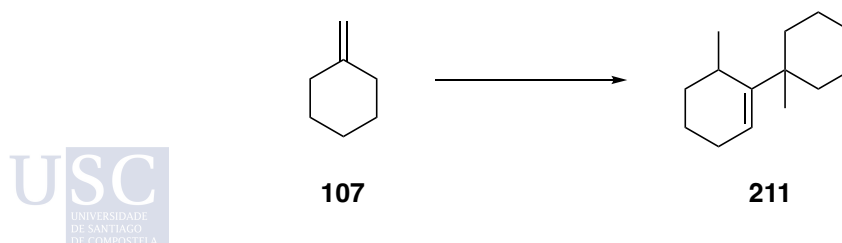
Preparación de 1-((1-metilciclohexil)metil)ciclohex-1-eno (210)



Se preparó una disolución de metilenciclohexano (**107**) (240 μL , 2 mmol) en $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (133 μL) y se añadió FeCl_3 anhidro (16 mg, 0.1 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **210** (179 mg, 93%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (60 $^\circ\text{C}$, 0.1 mbar).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 4H), 1.51 – 1.38 (m, 5H), 1.26 (m, 5H), 0.86 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 124.8, 51.0, 38.5, 34.2, 32.0, 26.7, 25.7, 25.4, 23.5, 22.6, 22.4. **HRMS** (APCI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193.1951, experimental: 193.1950.

Preparación de 1',6-dimetil- [1,1'-bi(ciclohexan)]-1-eno (211)



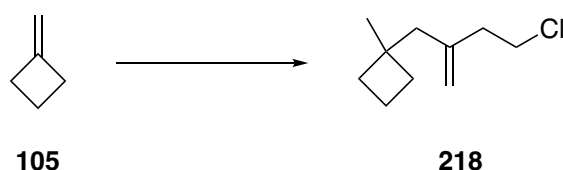
Se preparó una disolución de metilenciclohexano (**107**) (237 μL , 2 mmol) en $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (133 μL) y se añadió FeCl_3 anhidro (32 mg, 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo

sellado a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose una mezcla de los productos **210** y **211** en una relación 0.2:1 (140 mg, 73%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (60 °C, 0.1 mbar).

Producto mayoritario 211: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.49 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 3H), 1.67 – 1.39 (m, 10H), 1.21 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 144.7, 119.8, 41.9, 37.7, 35.3, 30.5, 26.7, 25.9, 24.3, 23.9, 22.9, 22.4, 16.9, 16.2. HRMS (APCI) calculado para C₁₄H₂₅ [M+H]⁺: 193.1951, experimental: 193.1950.

4.3.1.2. Estudio de la influencia del tamaño de anillo en la oligomerización

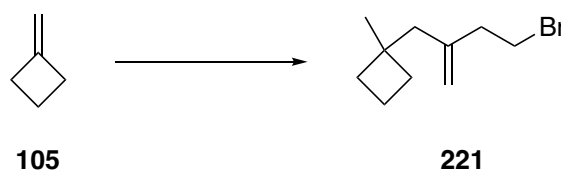
Preparación de 1-(4-cloro-2-metilenbutil)-1-metilciclobutano (**218**)



Se preparó una disolución de metilenciclobutano (**105**) (185 μL, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) y se añadió FeCl₃ anhidro (32 mg, 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **218** (142 mg, 82%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (55 °C, 0.1 mbar).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.81 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.03 – 1.59 (m, 6H), 1.10 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 113.7, 49.0, 43.0, 39.9, 38.5, 34.4, 25.6, 15.7. HRMS (APCI) calculado para C₁₀H₁₈Cl [M+H]⁺: 173.1092, experimental: 173.1092.

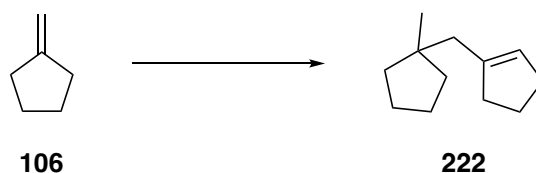
Preparación de 1-(4-bromo-2-metilenbutil)-1-metilciclobutano (**221**)



Se preparó una disolución de metilenciclobutano (**105**) (185 μL , 2 mmol) en CH_2Br_2 (40 mL) y se añadió FeBr_3 anhidro (59 mg, 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **221** (194 mg, 89%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (55 $^\circ\text{C}$, 0.1 mbar).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.83 (c, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 3H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.10 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 144.9, 113.6, 48.8, 40.2, 38.5, 34.4, 31.1, 25.6, 15.7. **HRMS** (APCI) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.0586, experimental: 217.0585.

Preparación de 1-((1-metilciclopentil)metil)ciclopent-1-eno (**222**)

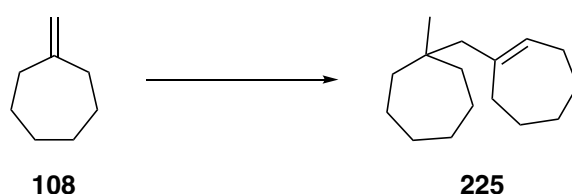


Se preparó una disolución de metilenciclopentano (**106**) (210 μL , 2 mmol) en $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (133 μL) y se añadió FeCl_3 anhidro (16 mg, 0.1 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **222**

(146 mg, 89%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (55 °C, 0.1 mbar).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (th, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 2.27 (m, 4H), 2.11 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 4H), 1.48 – 1.41 (m, 2H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 0.91 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 143.4, 126.8, 43.8, 42.6, 40.1, 37.2, 32.5, 26.5, 24.5, 24.2. **HRMS** (APCI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 165.1638, experimental: 165.1640.

Preparación de 1-((1-metilcicloheptil)metil)ciclohep-1-eno (**225**)



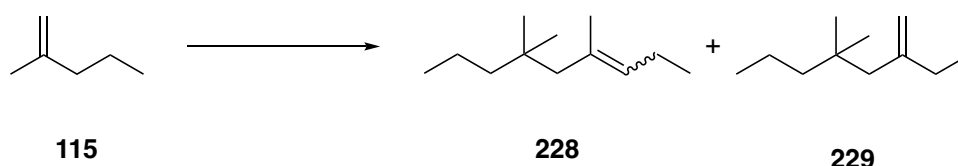
Se preparó una disolución de metilencicloheptano (**108**) (200 mg, 1.81 mmol) en $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (121 μL) y se añadió FeCl_3 anhidro (15 mg, 0.09 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a 0 °C durante 24 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **225** (167 mg, 84%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (150 °C, 0.1 mbar).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.50 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 14H), 1.30 – 1.23 (m, 2H), 0.84 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 143.0, 130.3, 53.3, 40.8, 37.6, 35.8, 33.1, 31.2, 28.9, 28.2, 27.5, 27.0, 23.1. **HRMS** (APCI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 221.2264, experimental: 221.2260.

4.3.2. Oligomerización de alquenos lineales catalizada por FeCl₃

4.3.2.1. Oligomerización de 2-metil-1-penteno (115)

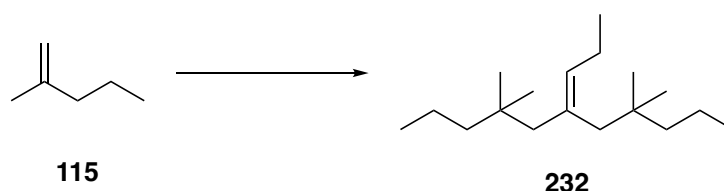
Preparación de 4,6,6-trimetilnon-3-eno (228) y 4,4-dimetil-6-metilenonano (229)



En un tubo sellado con 2-metil-1-penteno (**115**) (247 μL , 2 mmol) se añadió FeCl₃ anhidro (32 mg, 0.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose una mezcla 1:0.1 de los dímeros **228** y **229** (153 mg, 91%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (50 °C, 0.1 mbar).

Producto mayoritario (E)-228: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.08 (tc, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.64 (dd, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 0.84 (s, 6H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 132.4, 130.6, 51.8, 45.5, 34.3, 27.7, 21.6, 18.9, 17.5, 15.2, 14.5. HRMS (APCI) calculado para C₁₂H₂₄ [M]⁺: 168.1873, experimental: 168.1868.

Preparación de 4,4,8,8-tetrametil-6-propilidenundecano (232)

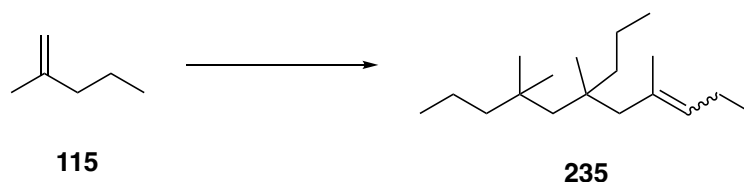


Se preparó una disolución de 2-metil-1-penteno (**115**) (247 μL , 2 mmol) en C₂H₄Cl₂ (2 mL) y se añadió FeCl₃ anhidro (32 mg, 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃

(1 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **232** (101 mg, 60%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (130 °C, 0.1 mbar).

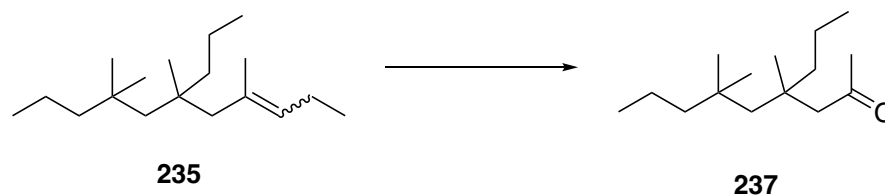
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 4H), 1.87 (s, 2H), 1.34 – 1.10 (m, 8H), 0.87 (m, 21H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 134.0, 133.5, 49.7, 46.4, 45.4, 43.4, 36.1, 34.9, 27.7, 27.6, 22.8, 17.5, 17.5, 15.2, 15.1, 14.9. HRMS (APCI) calculado para C₁₈H₃₆ [M]⁺: 252.2812, experimental: 252.2810.

Preparación de 4,6,8,8-tetrametil-6-propilundec-3-eno (**235**)



Se preparó una disolución de 2-metil-1-penteno (**115**) (247 μL, 2 mmol) en C₂H₄Cl₂ (2 mL) y se añadió FeCl₃ anhidro (32 mg, 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a –10 °C durante 30 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **235** (52 mg, 41%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (130 °C, 0.1 mbar).

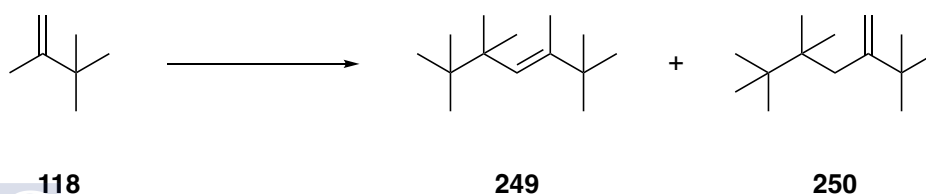
Producto mayoritario (E)-235: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (tc, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 1.99 (m, 4H), 1.64 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 3H), 1.32 – 1.18 (m, 10H), 0.96 – 0.93 (m, 12H), 0.89 – 0.84 (m, 6H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 132.4, 131.1, 51.7, 49.9, 48.6, 43.9, 38.9, 34.9, 29.4, 29.4, 27.0, 21.6, 19.2, 17.5, 17.4, 15.2, 15.0, 14.5. HRMS (APCI) calculado para C₁₈H₃₆ [M]⁺: 252.2812, experimental: 252.2811.

Preparación de 4,6,6-trimetil-4-propilnonan-2-ona (**237**)

En un burbujeador se preparó una disolución del alqueno **235** (200 mg, 0.7 mmol) en MeOH (200 mL) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se burbujó una mezcla O_3/O_2 a través de la disolución durante 30 min hasta que ésta adquirió color azul. Se burbujó Ar durante 1 h más, hasta la completa desaparición del color. Tras este tiempo, se dejó subir la temperatura hasta t.a. durante 30 min y se añadió sulfuro de dimetilo (**236**) (73 μL , 1 mmol) manteniendo la agitación durante 1 h. Se añadió CH_2Cl_2 (100 mL) y la mezcla se lavó con H_2O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL) y la fase orgánica combinada se secó y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc:hexano 1:20) y **237** se aisló como un aceite incoloro (77 mg, 43%).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.44 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.22 (m, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.86 (td, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 209.2, 53.7, 49.2, 48.2, 44.2, 38.1, 34.9, 32.6, 29.3, 29.3, 26.9, 17.4, 17.3, 15.1, 14.9. **HRMS** (APCI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.2369, experimental: 227.2367.

4.3.2.2. Estudio de la influencia del tamaño del alqueno en la oligomerización

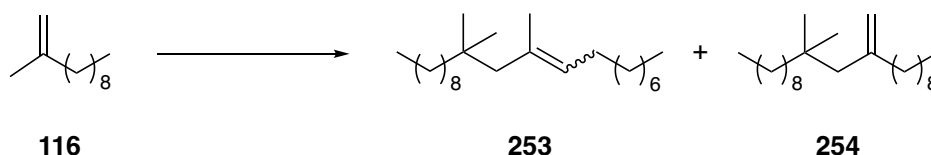
Preparación de (*E*)-2,2,3,5,5,6,6-heptametilhept-3-eno (**249**) y 2,2,3,3,6,6-hexametil-5-metilenheptano (**250**)

En un tubo sellado con 2,3,3-trimetil-1-buteno (**118**) (279 μL , 2 mmol) se añadió FeCl_3 anhidro (32 mg, 0.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución

saturada de NaHCO₃ (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose una mezcla 1:0.05 de los dímeros **249** y **250** (180 mg, 92%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (50 °C, 0.1 mbar).

Producto mayoritario 249: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.08 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 0.89 (s, 9H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 140.8, 129.3, 41.2, 37.7, 37.7, 29.7, 26.0, 25.0, 14.0. HRMS (APCI) calculado para C₁₄H₂₈ [M]⁺: 196.2186, experimental: 196.2191.

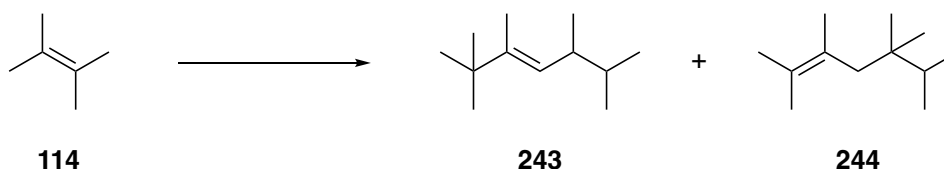
Preparación de 10,12,12-trimetilhenicos-9-eno (**253**) y 10,10-dimetil-12-metilenhenicosano (**254**)



En un tubo sellado con 2-metil-1-undeceno (**116**) (445 μL, 2 mmol) se añadió FeCl₃ anhidro (32 mg, 0.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 mL) y se repartió entre CH₂Cl₂ (5 mL) y disolución saturada de NaHCO₃ (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose una mezcla 1:0.04 de los dímeros **253** y **254** (303 mg, 90%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (230 °C, 0.1 mbar).

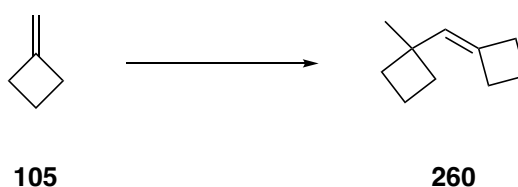
Producto mayoritario (E)-253: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.08 (td, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.31 – 1.24 (m, 28H), 0.90 – 0.86 (m, 6H), 0.83 (s, 6H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 132.9, 129.0, 51.8, 43.0, 34.3, 32.1, 32.1, 30.8, 30.0, 30.0, 29.9, 29.7, 29.5, 29.5, 28.4, 28.0, 27.8, 24.3, 22.9, 19.1, 14.3. HRMS (APCI) calculado para C₂₄H₄₉ [M+H]⁺: 337.3829, experimental: 337.3828.

4.3.2.3. Estudio de la influencia del grado de sustitución del alqueno en la oligomerización

Preparación de (*E*)-2,2,3,5,6-pentametilhept-3-eno (**243**) y 2,3,5,5,6-pentametilhept-2-eno (**244**)

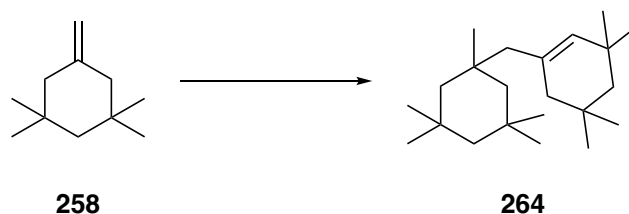
Se preparó una disolución de 2,3-dimetil-2-buteno (**114**) (238 μL , 2 mmol) en $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (2 mL) y se añadió FeCl_3 anhidro (32 mg, 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a t.a. durante 30 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose una mezcla 4:1 de los dímeros **243** y **244** (100 mg, 59%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (50 $^\circ\text{C}$, 0.1 mbar).

Producto mayoritario 243: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (dc, $J = 9.6, 1.3$ Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.45 – 1.40 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.87 (m, 6H), 0.81 (m, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 141.5, 126.6, 38.6, 36.1, 34.1, 29.4, 20.3, 20.1, 18.5, 13.1. HRMS (APCI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}$ $[\text{M}]^+$: 168.1873, experimental: 168.1878.

4.3.3. Estudio de la reacción de isomerización catalizada por FeCl_3 Preparación de 1-(ciclobutilidenmetil)-1-metilciclobutano (**260**)

Se preparó una disolución de metilenciclobutano (**105**) (200 μL , 2.3 mmol) en $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (115 mL) y se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ anhidro (30 μL , 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de

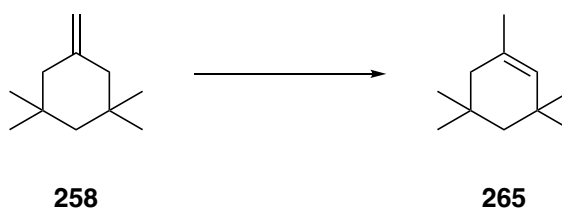
Preparación de 3,3,5,5-tetrametil-1-((1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)metil)ciclohex-1-eno (264)



Se preparó una disolución de 1,1,3,3,5,5-hexametilciclohexano (**258**) (200 mg, 1.31 mmol) en $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (90 μL) y se añadió FeCl_3 anhidro (11 mg, 0.07 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **264** (168 mg, 84%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (90 $^\circ\text{C}$, 0.1 mbar).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (s, 1H), 1.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 1.30 – 1.12 (m, 8H), 1.04 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.94 (s, 12H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 135.2, 131.3, 56.4, 51.6, 50.5, 49.8, 45.8, 36.0, 35.9, 32.9, 32.0, 31.7, 31.3, 31.1, 30.2, 28.2. **HRMS** (APCI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{40}$ $[\text{M}]^+$: 304.3125, experimental: 304.3127.

Preparación de 1,3,3,5,5-pentametilciclohex-1-eno (265)



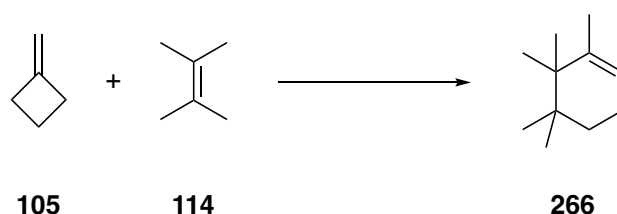
Se preparó una disolución de 1,1,3,3,5,5-hexametilciclohexano (**258**) (200 mg, 1.31 mmol) en *n*-hexano (90 μL) y se añadió FeCl_3 anhidro (11 mg, 0.07 mmol). La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 mL) y la fase orgánica

combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **265** (196 mg, 98%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (50 °C, 100 mbar).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.11 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 1.28 (s, 2H), 0.96 (dd, $J = 8.9, 0.9$ Hz, 12H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 130.6, 129.8, 49.8, 44.1, 32.7, 31.9, 30.9, 30.3, 24.4. **HRMS** (APCI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 153.1638, experimental: 153.1636.

4.3.4. Oligomerización cruzada de alquenos catalizada por FeCl_3

Preparación de 1,5,5,6,6-pentametilciclohex-1-eno (**266**)



Se preparó una disolución de metilenciclobutano (**105**) (185 μL , 2 mmol) y 2,3-dimetil-2-buteno (**114**) (238 μL , 2 mmol) en $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (4 mL) y se añadió FeCl_3 anhidro (32 mg, 0.2 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente en un tubo sellado durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (5 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (1 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad; obteniéndose el producto **266** (155 mg, 51%) como un aceite incoloro tras destilación a presión reducida en un horno de bolas (130 °C, 0.1 mbar).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.93 (ddt, $J = 8.4, 6.4, 2.9$ Hz, 2H), 1.64 (dtd, $J = 2.4, 1.5, 0.9$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.86 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 120.9, 39.7, 34.7, 33.3, 24.4, 22.9, 22.5, 20.0. **HRMS** (APCI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 153.1638, experimental: 153.1643.

5. CONCLUSIONES

5. Conclusiones

1. Se ha estudiado el uso de FeCl_3 como catalizador en la reacción de Prins entre alquenos sencillos y aldehídos, ampliando el rango de sustratos utilizados en reacciones de Prins catalizadas por este ácido de Lewis. De este modo se han logrado preparar diferentes oxaciclos y otros derivados oxigenados a través de la reacción de una serie de monoenos (**105-108**), dienos (**109** y **110**) y trienos (**111**) con aldehídos aromáticos y alifáticos.

2. Se ha desarrollado un método de síntesis estereoselectiva de una amplia biblioteca de compuestos bicíclicos oxigenados con estructura de acetales o éteres (**125-132**) a partir de metilencicloalcanos de diferente tamaño de anillo (**105-108**), consiguiéndose la formación de tres nuevos enlaces (C–C y/o C–O) en un solo paso, lo que hace que esta reacción sea muy atractiva desde el punto de vista de la eficiencia sintética. Además, se ha podido aislar el alcohol intermedio **142** que nos ha permitido afianzar la propuesta mecanística planteada.

3. Se han sintetizado una serie de oxabiciclos (**146**, **147**, **160-171**, **174** y **175**) con buenos rendimientos por reacción del (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) con diferentes aldehídos alifáticos (**124** y **172**) y aromáticos sustituidos (**123**, **145** y **148-159**), formándose en una sola etapa sintética un enlace C–C y un nuevo enlace C–O.

4. Se han llevado a cabo estudios mecanísticos que nos han permitido delinear el rol como ácido de Lewis del FeCl_3 en el mecanismo de este tipo de reacciones. Mediante experimentos de EPR se ha descartado la existencia de procesos de oxidación-reducción y se ha podido determinar que la especie catalítica de Fe mantiene un estado de oxidación (III) durante toda la reacción. A través de experimentos diseñados en base al efecto del ión común y espectroscopía UV-visible hemos podido definir que, en la reacción de (*R*)-(+)-Limoneno (**109**) con diferentes aldehídos, el FeCl_3 disuelto está en forma de un par iónico conformado por el anión tetracloroferrato y una especie catiónica que es la que cataliza la reacción. Además, el seguimiento de la formación del oxabicyclo **175** a través de espectroscopía IR nos ha permitido caracterizar el intermedio **188** y delimitar una propuesta mecanística.

5. Se han preparado los oxaciclos **189** y **199** a través de una reacción *oxo*-Hetero-Diels-Alder catalizada por FeCl_3 cuando los sustratos utilizados son isopreno (**110**) y mirceno (**111**) respectivamente. La formación, de manera competitiva, de otros productos como el oxabicyclo

147 (\pm) derivado de una reacción de Diels-Alder, nos permitió definir que en este tipo de reacciones el FeCl_3 puede comportarse como un ácido de Lewis σ coordinándose al átomo de oxígeno del aldehído o como un ácido de Lewis π formando un complejo con uno de los dobles enlace del alqueno.

6. Se ha desarrollado un nuevo método de oligomerización controlada de alquenos catalizada por FeCl_3 que nos ha permitido sintetizar selectivamente y de manera controlada diferentes oligómeros (dímeros y trímeros) de una serie de alquenos cíclicos (**105-108** y **258**) y lineales (**114-118**) con buenos rendimientos.

7. Se han sintetizado, de manera selectiva, los productos de dimerización (**210**, **211**, **218**, **221**, **222** y **225**) de los metilencicloalcanos **105-108** utilizando FeCl_3 como catalizador y se ha definido la influencia del tamaño de anillo de la olefina de partida en la reactividad observada.

8. Se ha diseñado un método de oligomerización selectiva del 2-metil-1-penteno (**115**) catalizada por FeCl_3 , pudiendo acceder de manera selectiva a los dímeros **228** y **229** (91%, **228:229** = 1:0.1), al trímero **232** (60%) o al trímero **235** (41%), en función de la concentración y temperatura seleccionadas.

9. Se ha estudiado el alcance de la oligomerización de alquenos acíclicos catalizada por FeCl_3 en una serie de alquenos lineales 1,1-disustituídos de entre 4 y 12 átomos de carbono (**29**, **74** y **114-118**). Este estudio nos ha permitido acceder, de manera selectiva, a los productos de dimerización (**243** y **244**) del 2,3-dimetil-1-buteno (**117**) (93%, **243:244** = 2:1), a los dímeros **249** y **250** del 2,3,3-trimetil-1-buteno (**118**) (92%, **249:250** = 1:0.05) y a los dímeros **253** y **254** del 2-metil-1-undeceno (**116**) (90%, **253:254** = 1:0.04). Además, en base a los resultados obtenidos, se ha podido concluir que el impedimento estérico asociado a la cadena alquímica sustituyente del alqueno influye en la velocidad de la oligomerización, ralentizándola cuando el sustituyente es más voluminoso o de mayor tamaño.

10. Se ha estudiado la influencia del grado de sustitución del alqueno en la oligomerización catalizada por FeCl_3 en una serie de alquenos mono-, di-, tri- y tetrasustituídos. Este estudio nos ha permitido definir que, para que la coordinación de la especie catalítica de Fe(III) al alqueno resulte una especie reactiva, aquel debe tener la capacidad de estabilizar la carga parcial positiva (δ^+) generada, para lo cual necesita tener, al menos, dos grupos alquilo dados unidos al mismo carbono sp^2 .

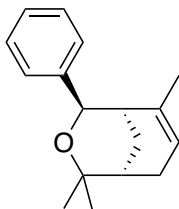
11. Se ha llevado a cabo un estudio de la reacción de isomerización posicional de alquenos catalizada por FeCl_3 tanto en olefinas lineales como el 2-metil-1-undeceno (**116**), como en olefinas cíclicas como el 1,1,3,3-tetrametil-5-metilenciclohexano (**258**). Los resultados obtenidos nos han permitido definir la existencia de dos especies catalíticas de Fe(III) diferentes: una en forma de sólido cristalino en la que la reacción de oligomerización tiene lugar sobre la superficie del cristal y la velocidad de isomerización posicional competitiva disminuye; y otra presente cuando el FeCl_3 se disuelve en forma de par iónico y la especie catiónica es la que cataliza la reacción. En este segundo caso, la velocidad de isomerización posicional es alta, dando lugar a procesos paralelos que dan lugar a mezclas de oligómeros.

12. Se ha sintetizado el heterodímero **266** (51%) por reacción del metilenciclobutano (**105**) con el 2,3-dimetil-2-buteno (**114**) catalizada por FeCl_3 , demostrando la posibilidad de utilizar la metodología de oligomerización de alquenos catalizada por FeCl_3 desarrollada para acceder a dímeros que incorporan en su estructura dos unidades de alquenos diferentes.

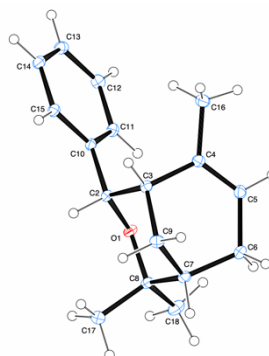
6. DATOS CRISTALOGRAFICOS

6. Datos cristalográficos

6.1. Datos cristalográficos de 2,2,6-trimetil-4-fenil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (146)



146



Crystal data

$C_{17}H_{22}O$

$M_r = 242.34$

Orthorhombic, $P2_12_12_1$

$a = 6.4449$ (3) Å

$b = 7.3833$ (3) Å

$c = 28.6857$ (14) Å

$V = 1365.00$ (11) Å³

$Z = 4$

$F(000) = 528$

$D_x = 1.179$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 9884 reflections

$\theta = 2.8\text{--}31.6^\circ$

$\mu = 0.07$ mm⁻¹

$T = 100$ K

Plate, clear colourless

0.17 x 0.16 x 0.04 mm

Data collection

κ -geometry diffractometer

Radiation source: Incoatec high brilliance $I\mu S$ microsource, INCOATEC microfocus sealed tube. Incoatec HeliosTM multilayer optics monochromator

Absorption correction: multi-scan

SADABS2016/2 - Bruker AXS area detector scaling and absorption correction

$T_{\min} = 0.94$, $T_{\max} = 1.00$

23748 measured reflections

4565 independent reflections

4162 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.031$

$\theta_{\max} = 31.6^\circ$, $\theta_{\min} = 2.8^\circ$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.038$

$wR(F^2) = 0.098$

$S = 1.04$

4565 reflections

166 parameters

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0526P)^2 + 0.2525P]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$

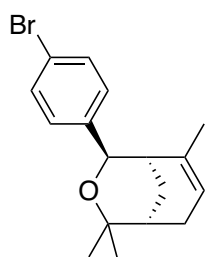
0 restraints

H-atom parameters constrained

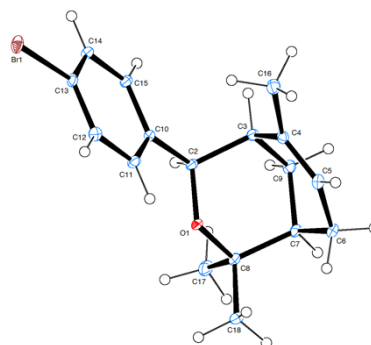
$\Delta\rho_{\max} = 0.24$ e Å⁻³

$\Delta\rho_{\min} = -0.21$ e Å⁻³

6.2. Datos cristalográficos de (1*S*,5*S*)-4-(4-bromofenil)-2,2,6-trimetil-3-oxabicyclo[3.3.1]non-6-eno (147)



147



Crystal data

C₁₇H₂₁BrO

M_r = 321.25

Orthorhombic, P2₁2₁2₁

a = 6.2571 (2) Å

b = 7.4127 (3) Å

c = 31.8129 (12) Å

V = 1475.55 (9) Å³

Z = 4

Data collection

Bruker D8 Venture Photon 100 CMOS diffractometer

Radiation source: Incoatec high brilliance I μ S microsource, INCOATEC microfocuss sealed tube.

Incoatec HeliosTM multilayer optics monochromator

Absorption correction: multi-scan

SADABS2016/2 - Bruker AXS area detector scaling and absorption correction

*T*_{min} = 0.53, *T*_{max} = 0.72

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.024$

w*R*(*F*²) = 0.053

S = 1.09

5565 reflections

175 parameters

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0217P)^2 + 0.4057P]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

F(000) = 664

D_x = 1.446 Mg m⁻³

Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å

Cell parameters from 9882 reflections

θ = 2.6–33.1°

μ = 2.78 mm⁻¹

T = 100 K

Prism, colourless

0.22 x 0.19 x 0.13 mm

27579 measured reflections

5565 independent reflections

5129 reflections with *I* > 2σ(*I*)

*R*_{int} = 0.029

θ_{max} = 33.2°, θ_{min} = 2.6°

(Δ/σ)_{max} = 0.001

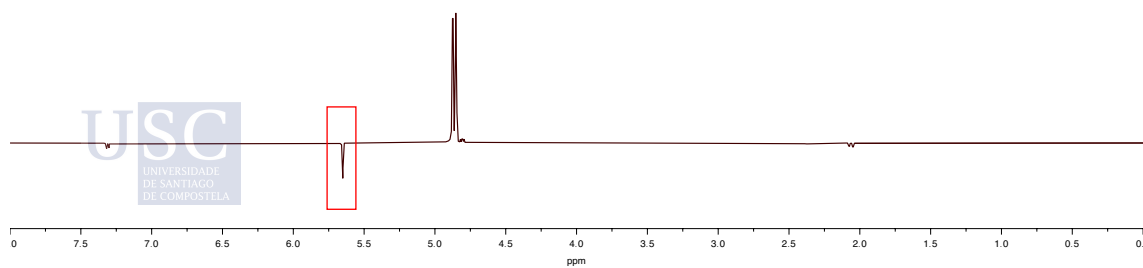
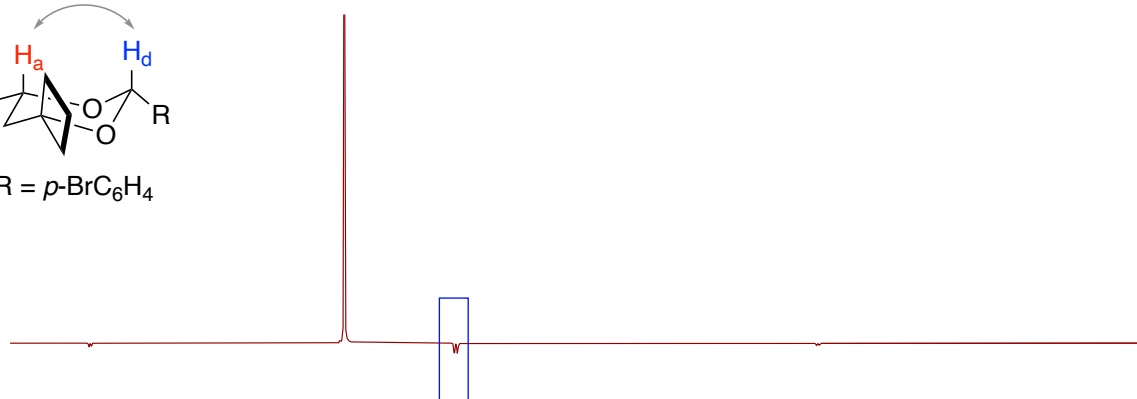
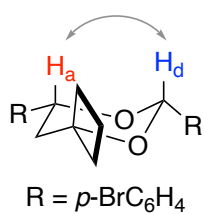
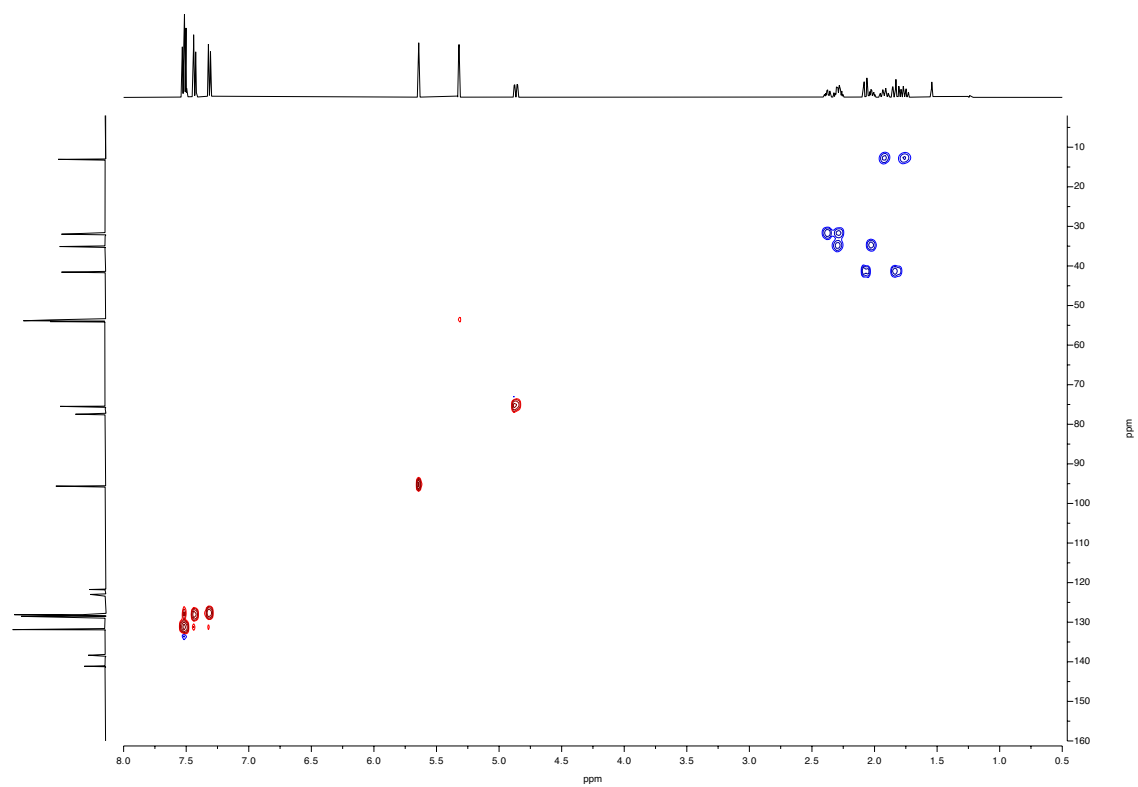
0 restraints

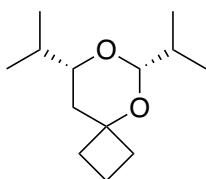
H-atom parameters constrained

Δρ_{max} = 0.33 e Å⁻³

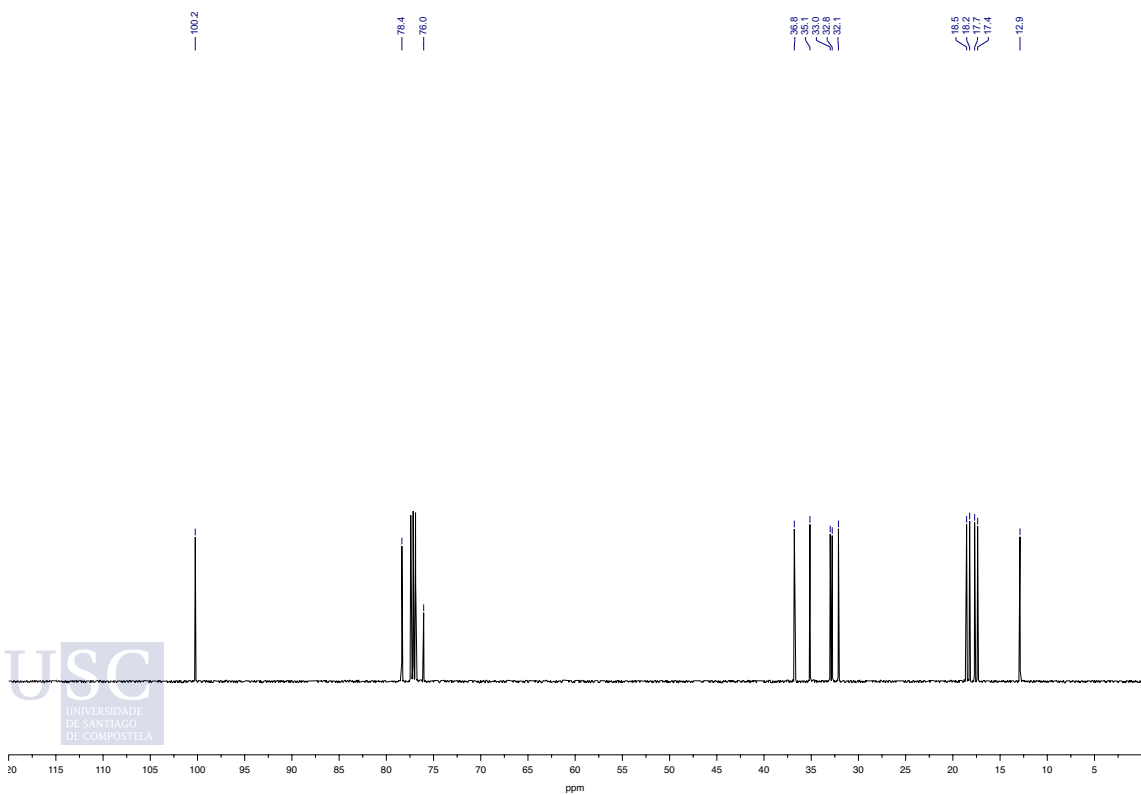
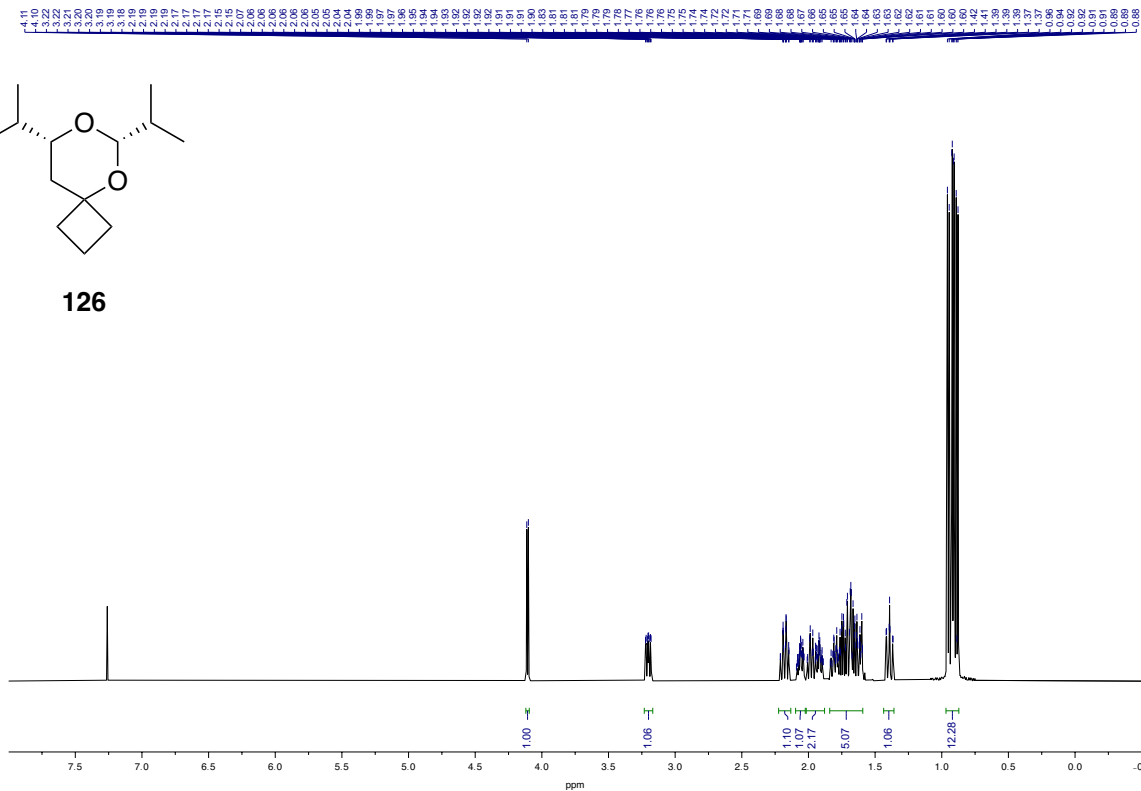
Δρ_{min} = -0.60 e Å⁻³

7. ESPECTROS

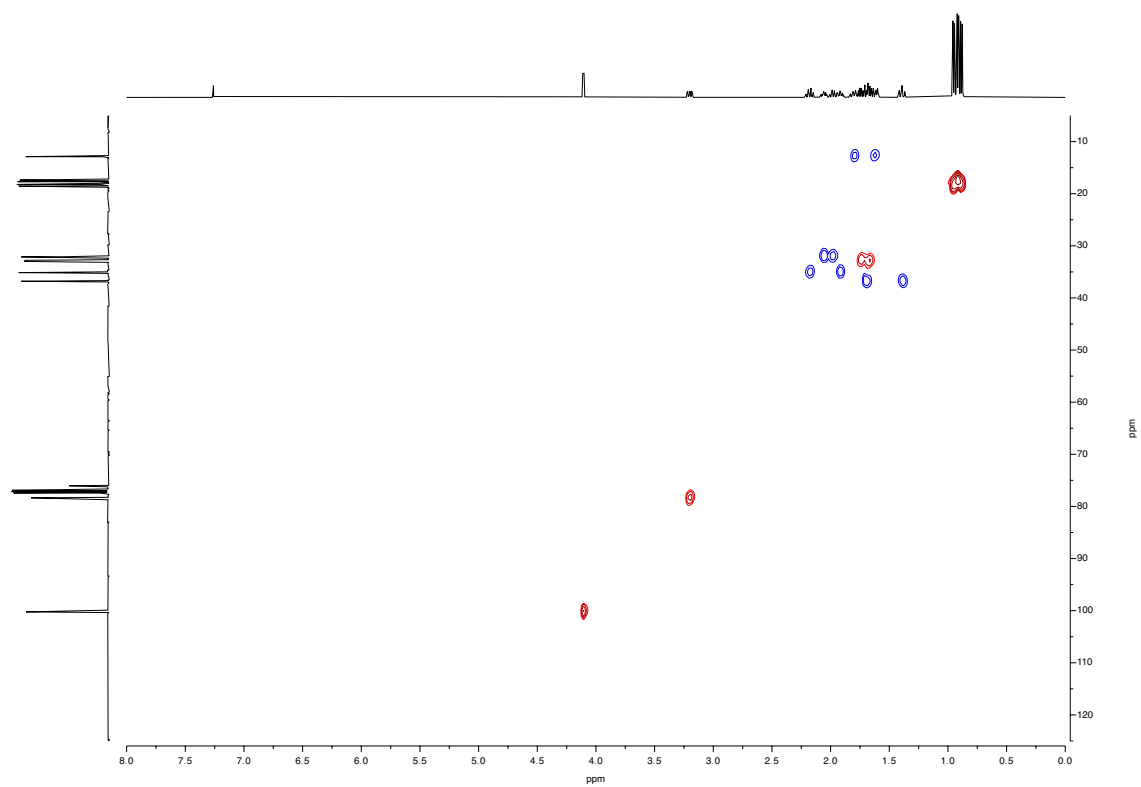


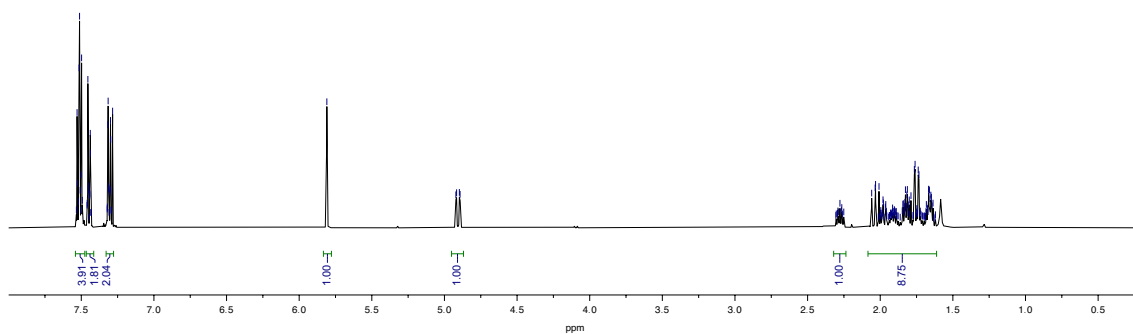
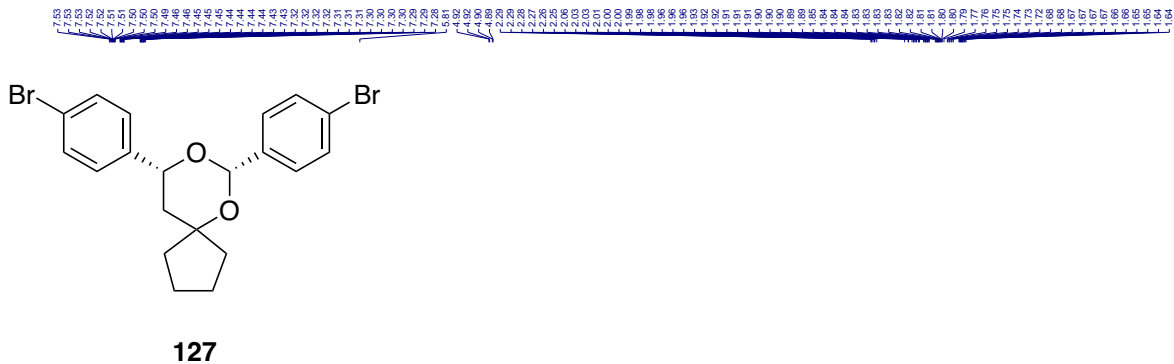


126



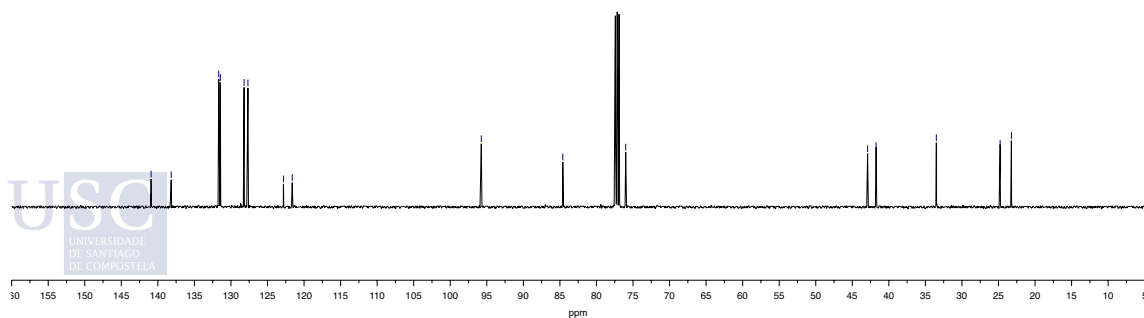
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

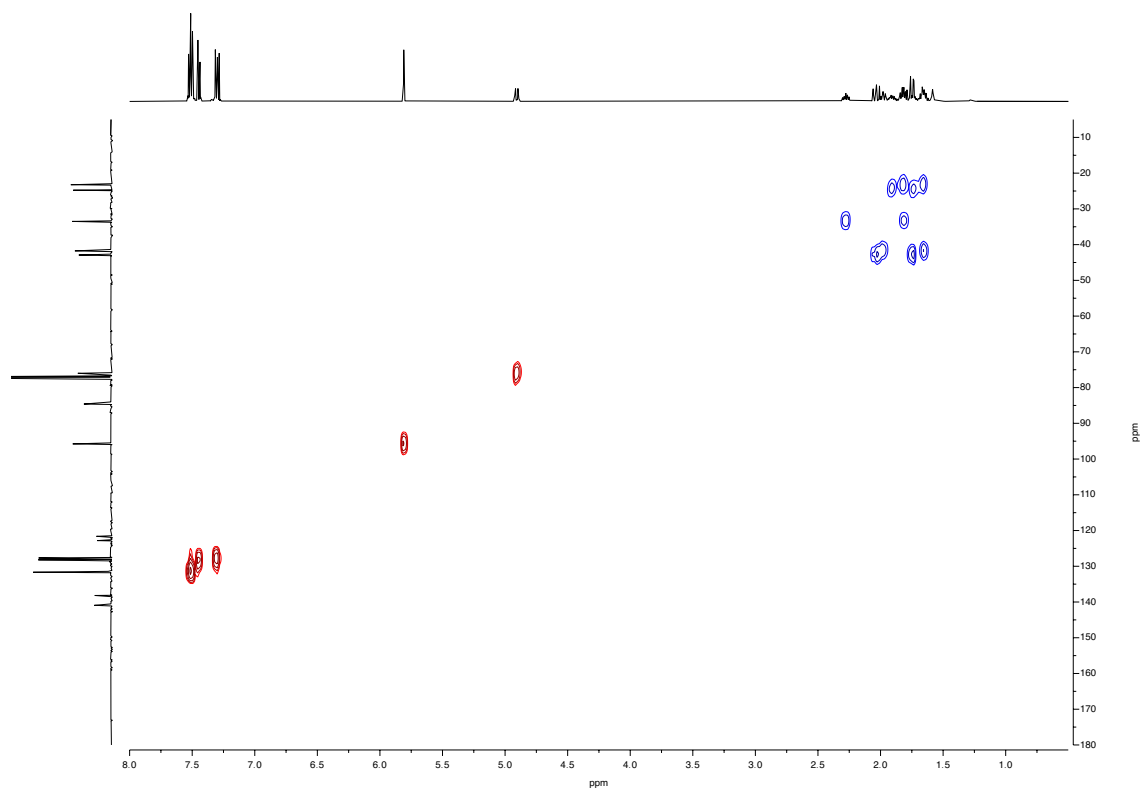


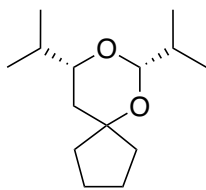


140.9
138.2
131.7
131.4
127.7
127.7
122.8
121.6
95.6
84.6
76.0
42.9
41.7
33.5
24.8
23.2

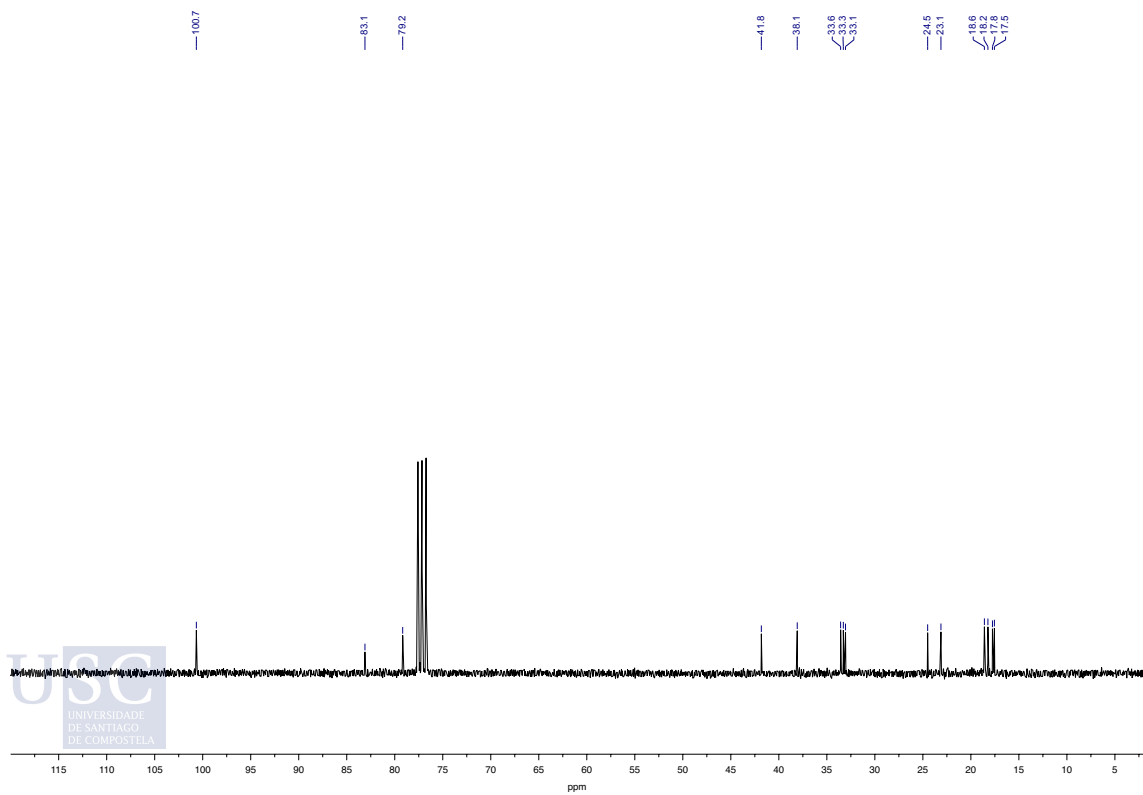
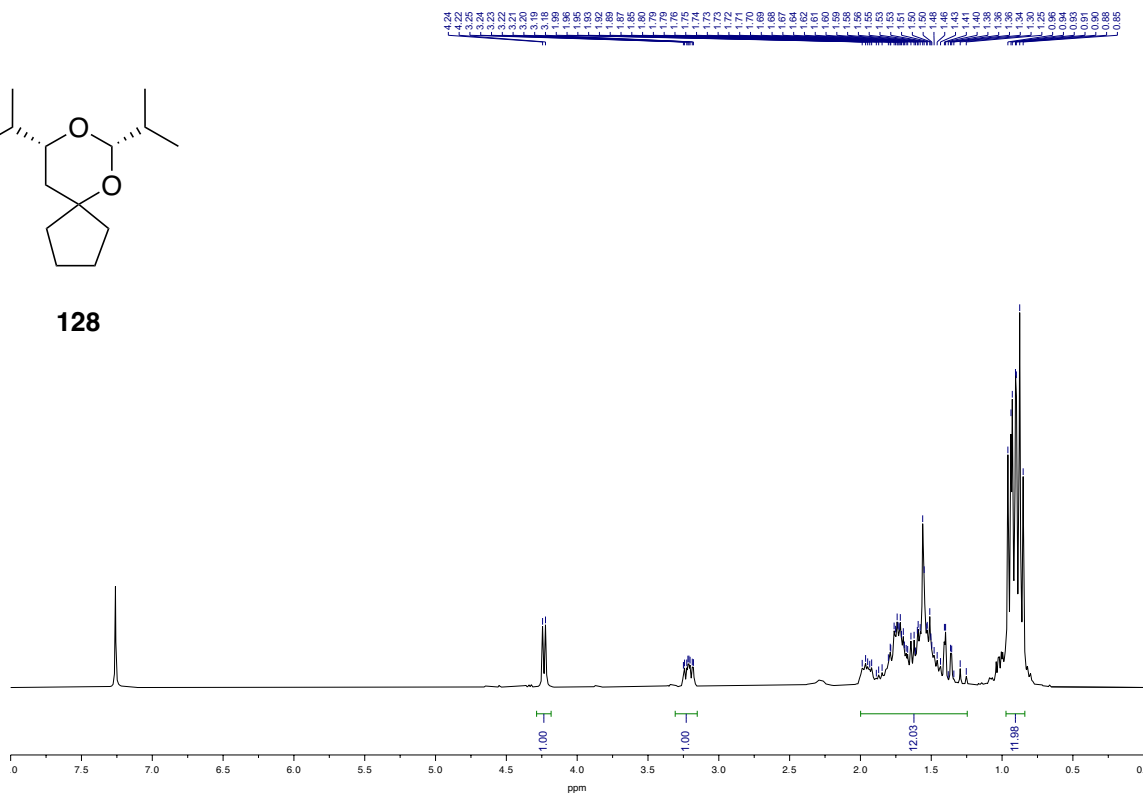
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



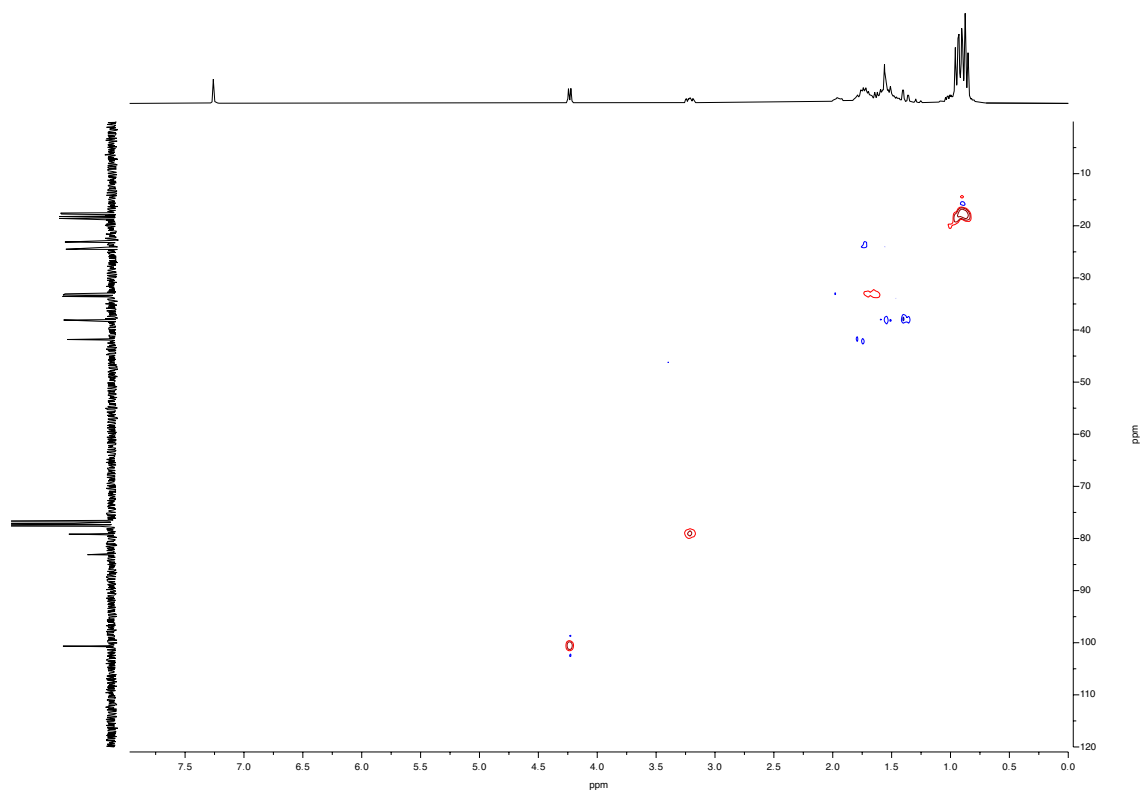


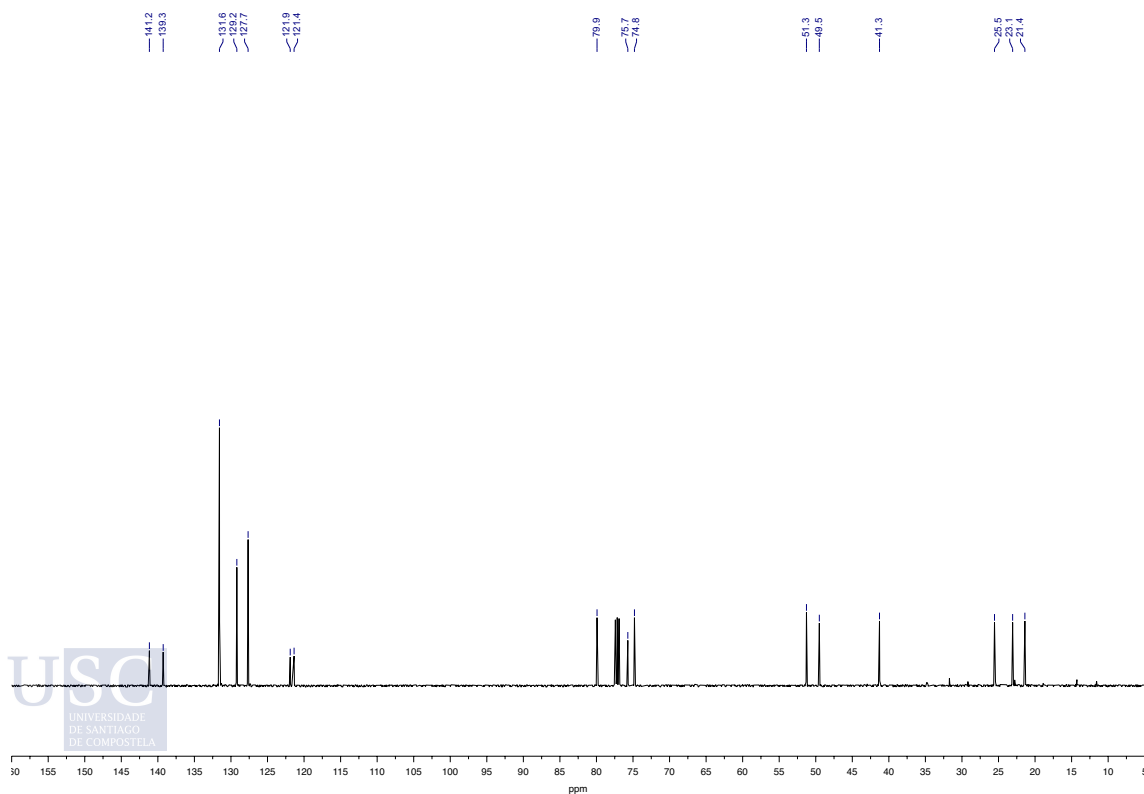
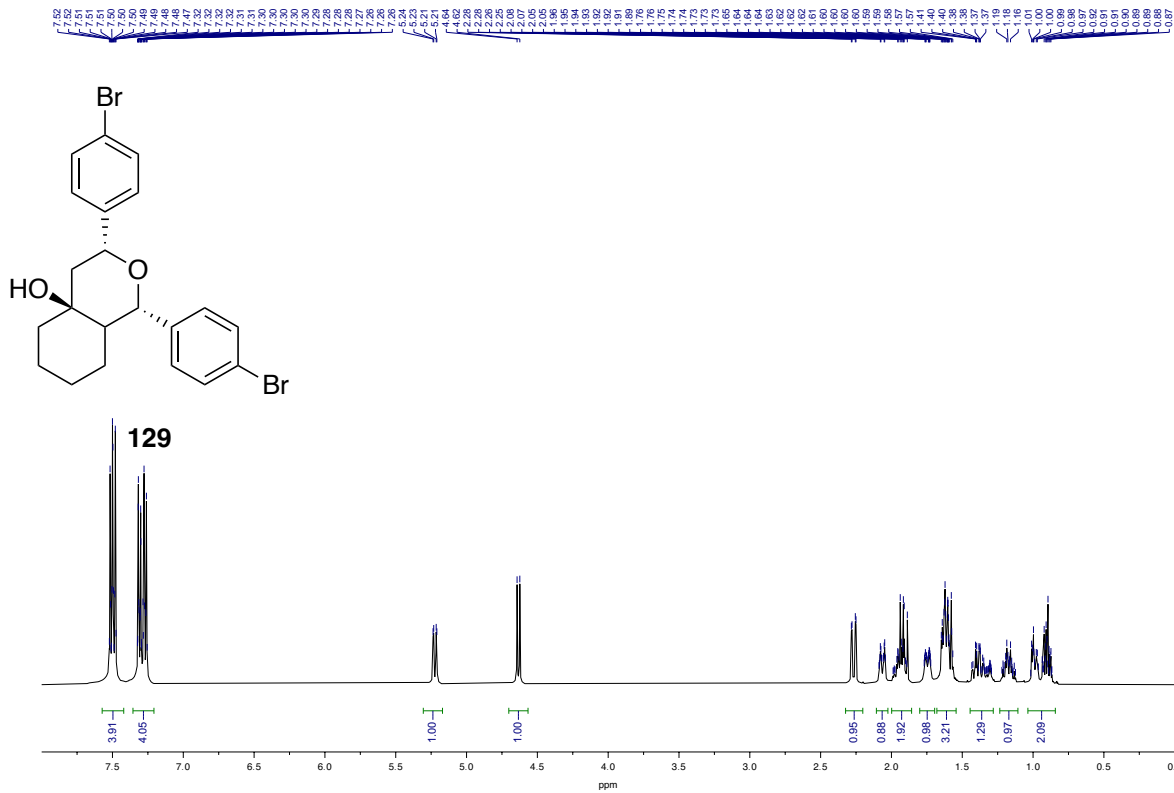


128

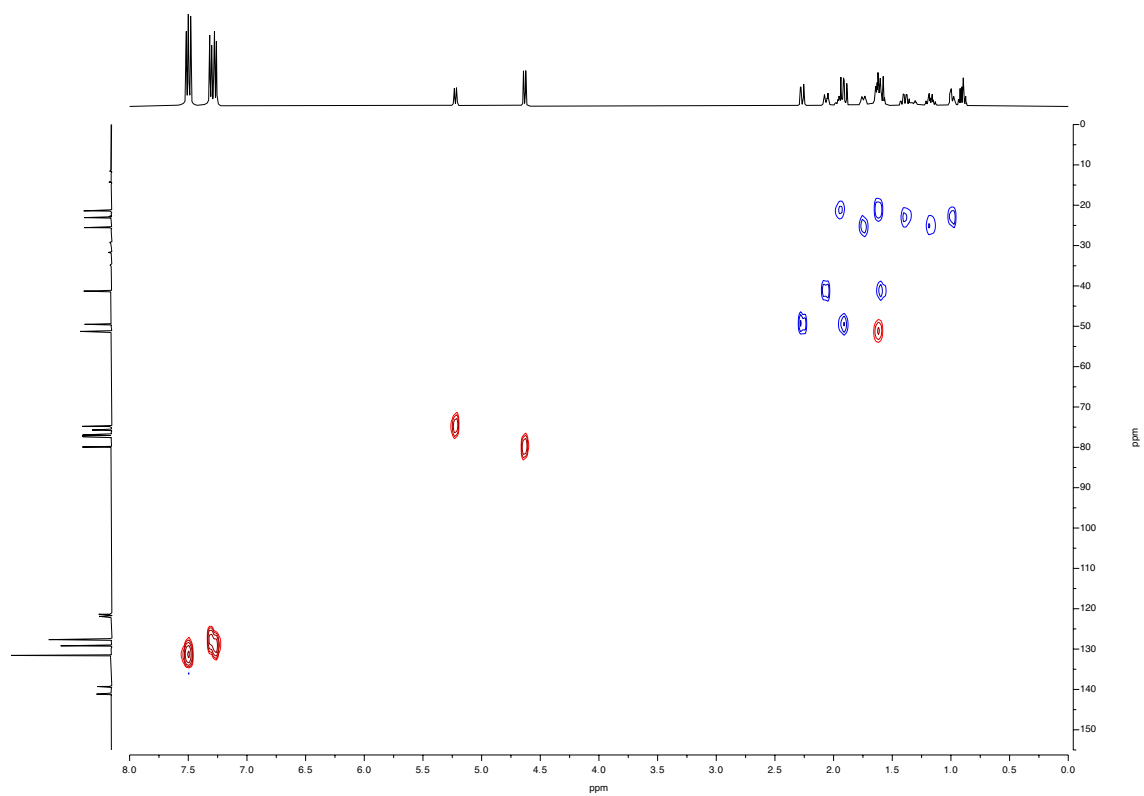


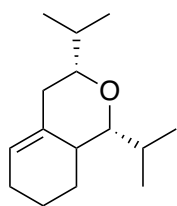
usc
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



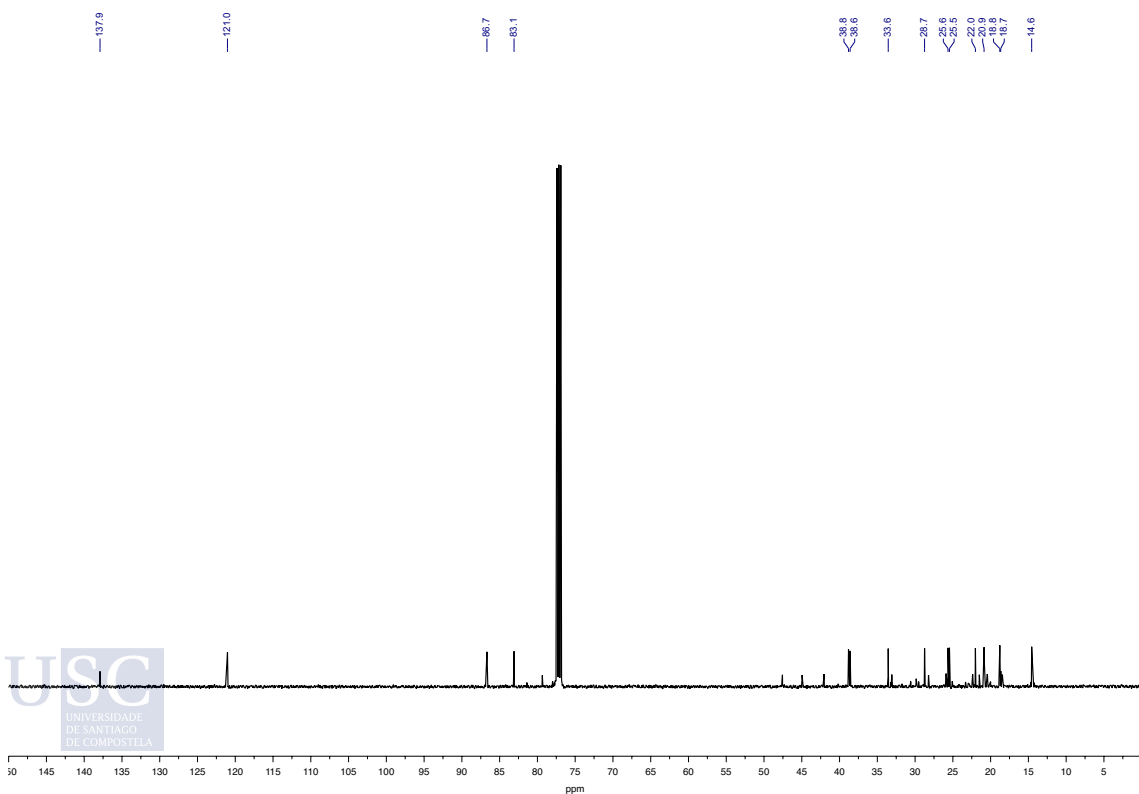
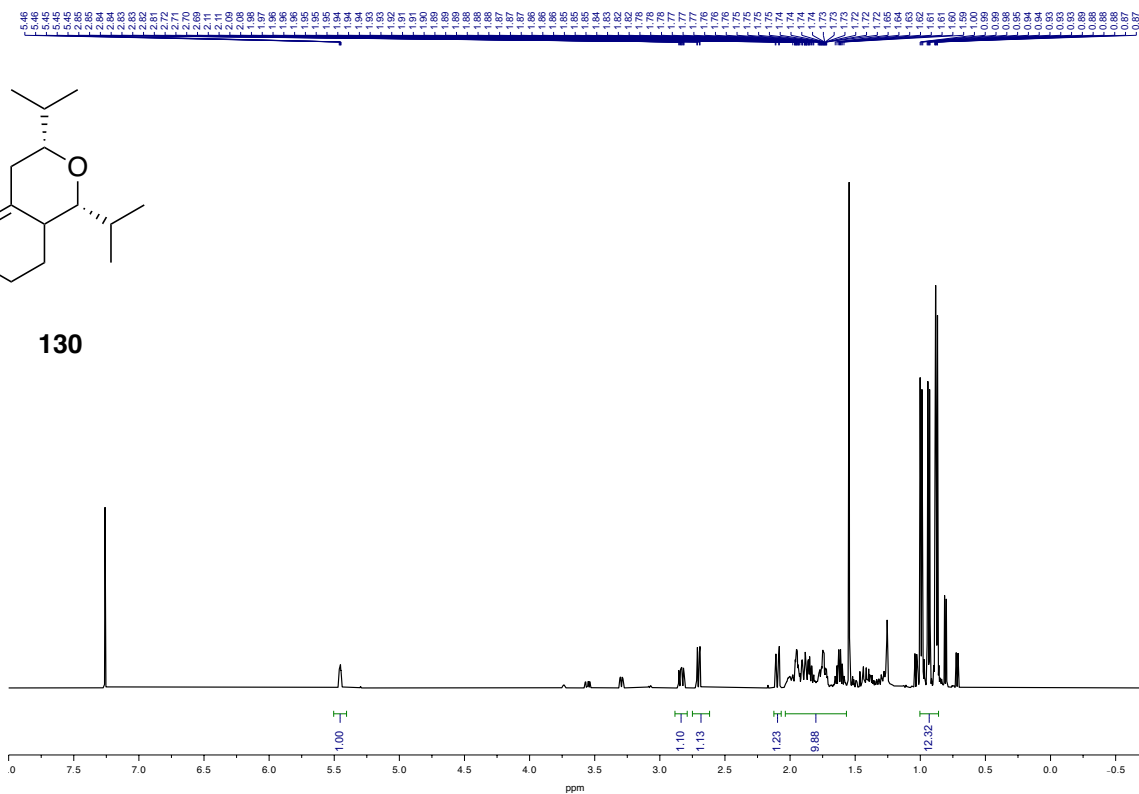


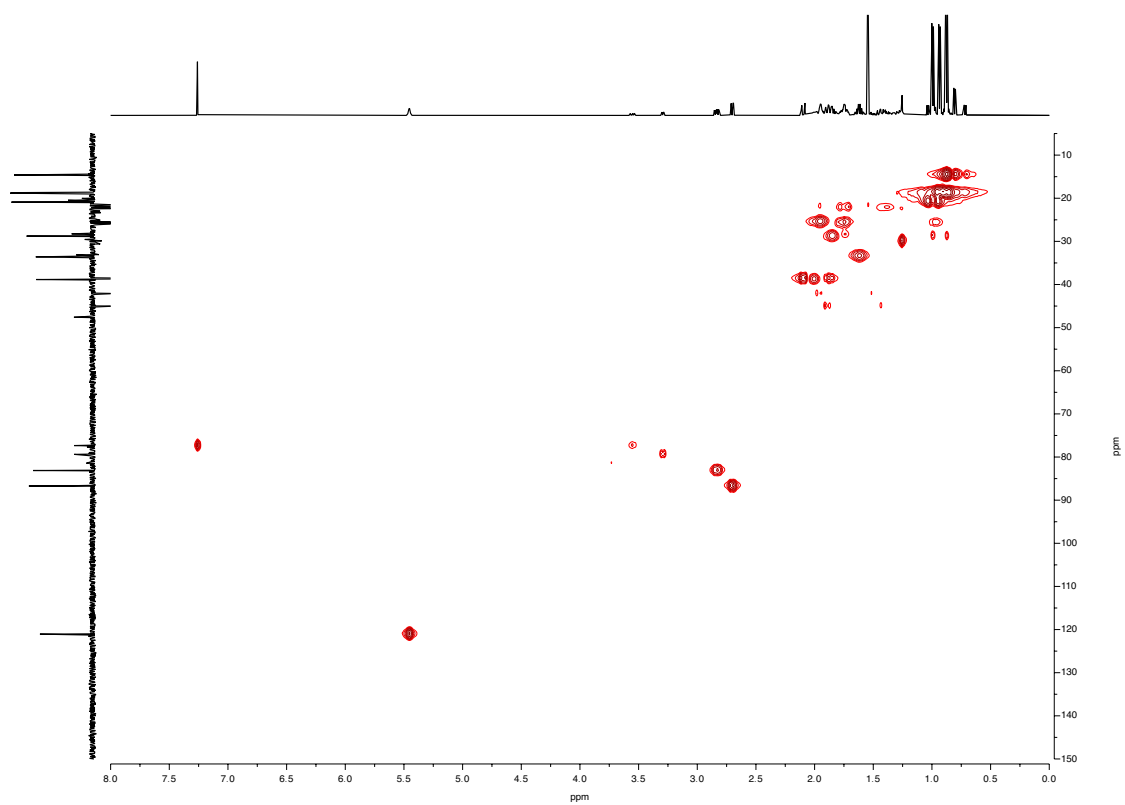
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

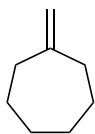




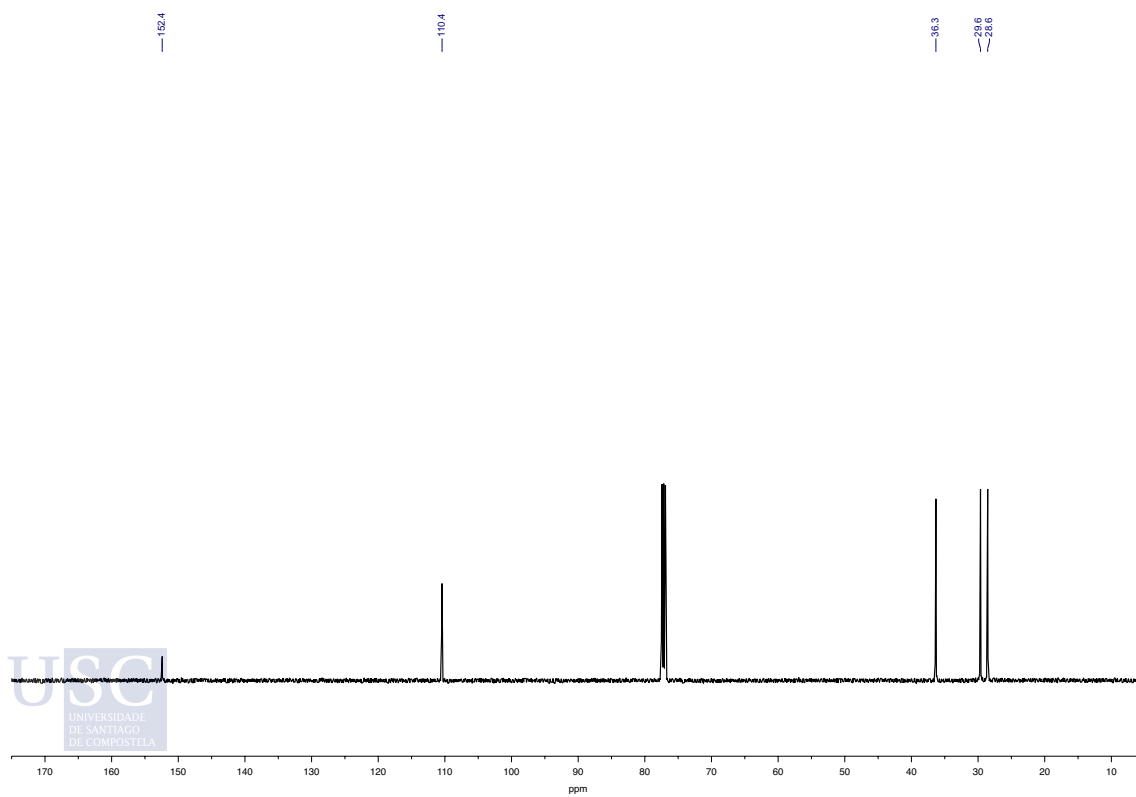
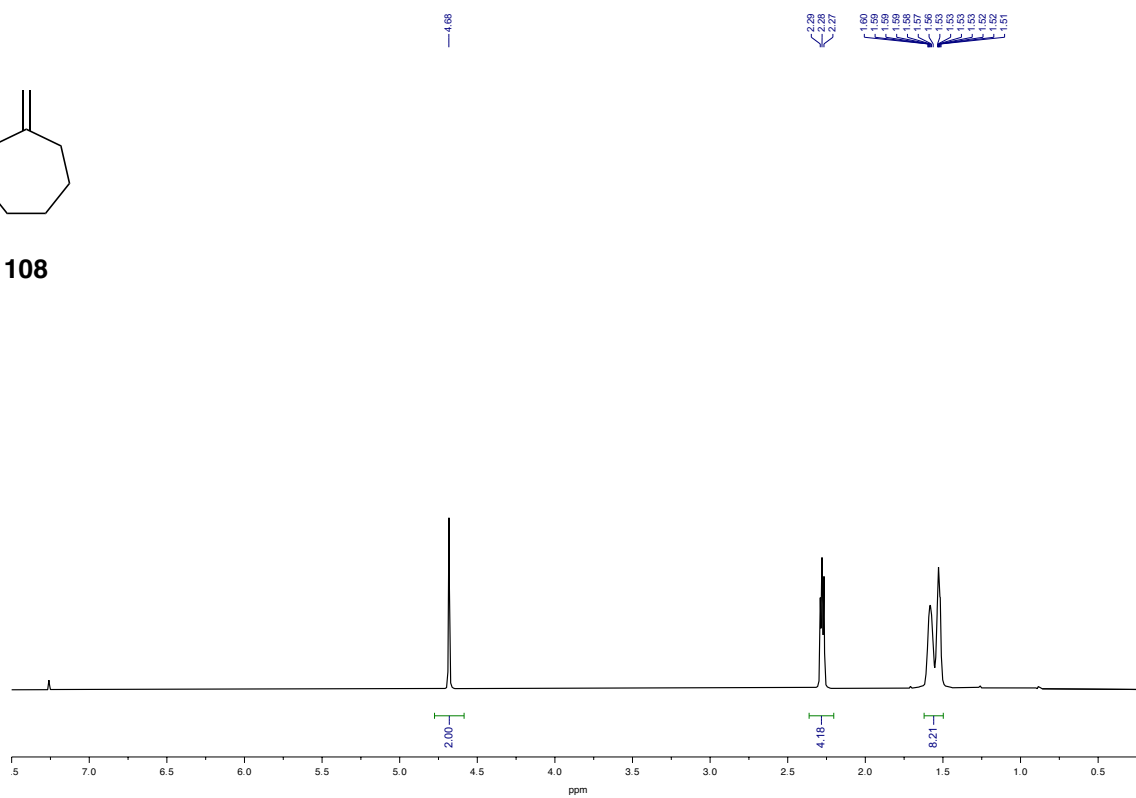
130



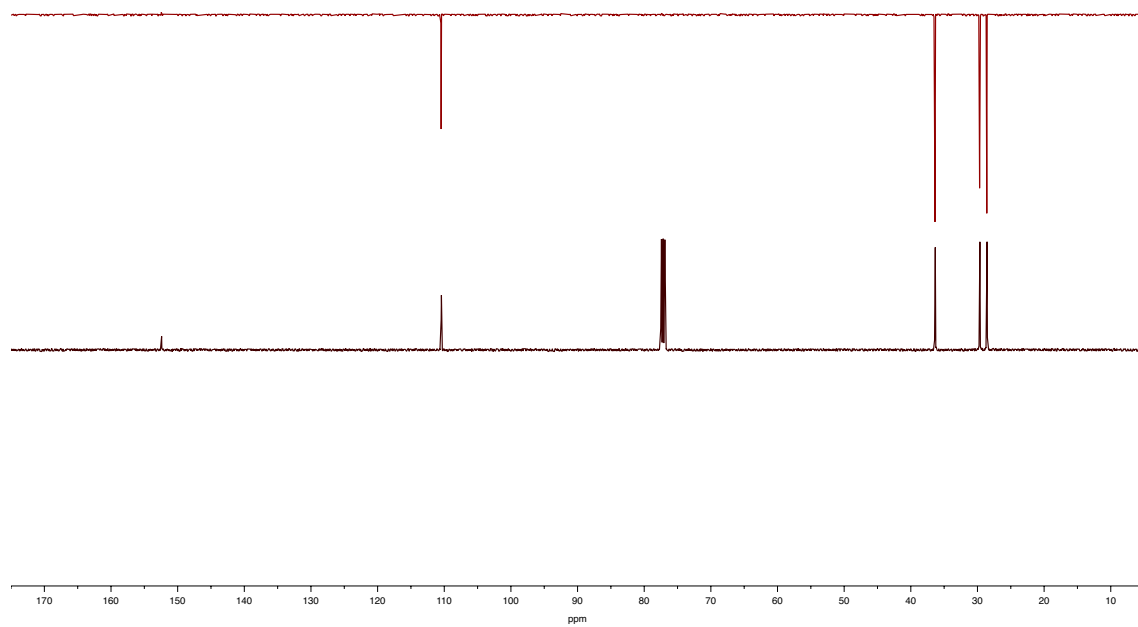




108

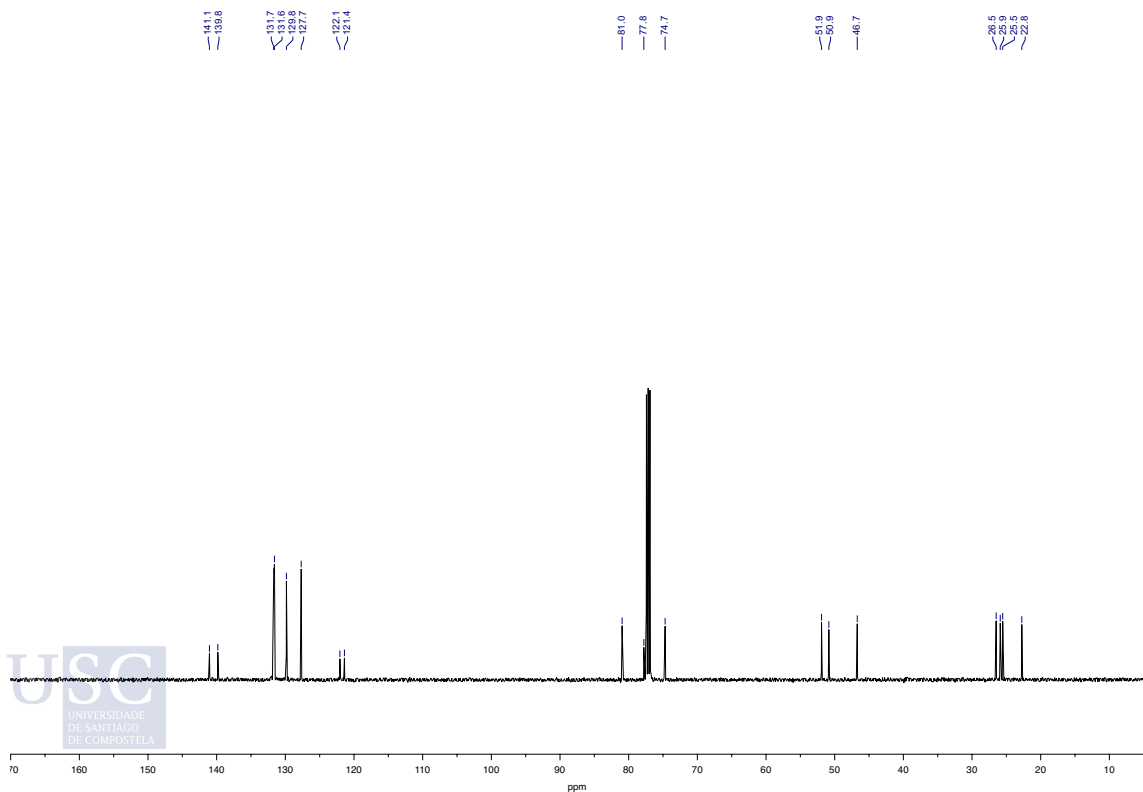
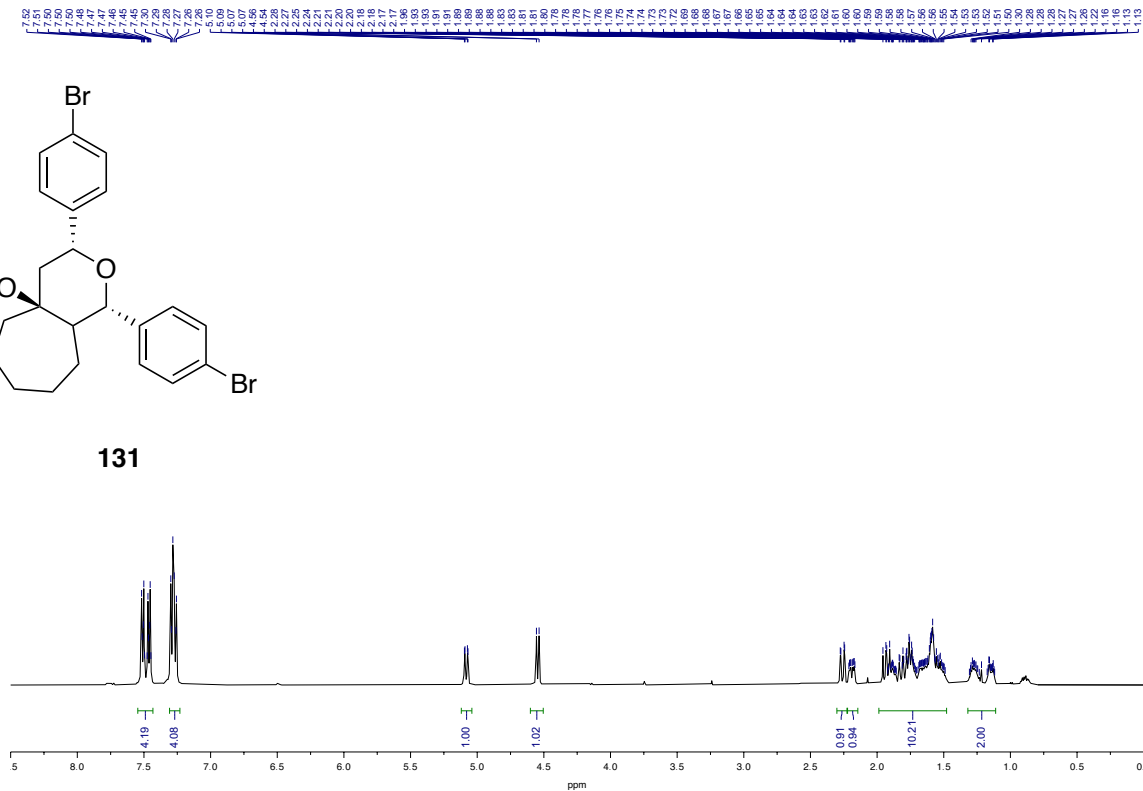


USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

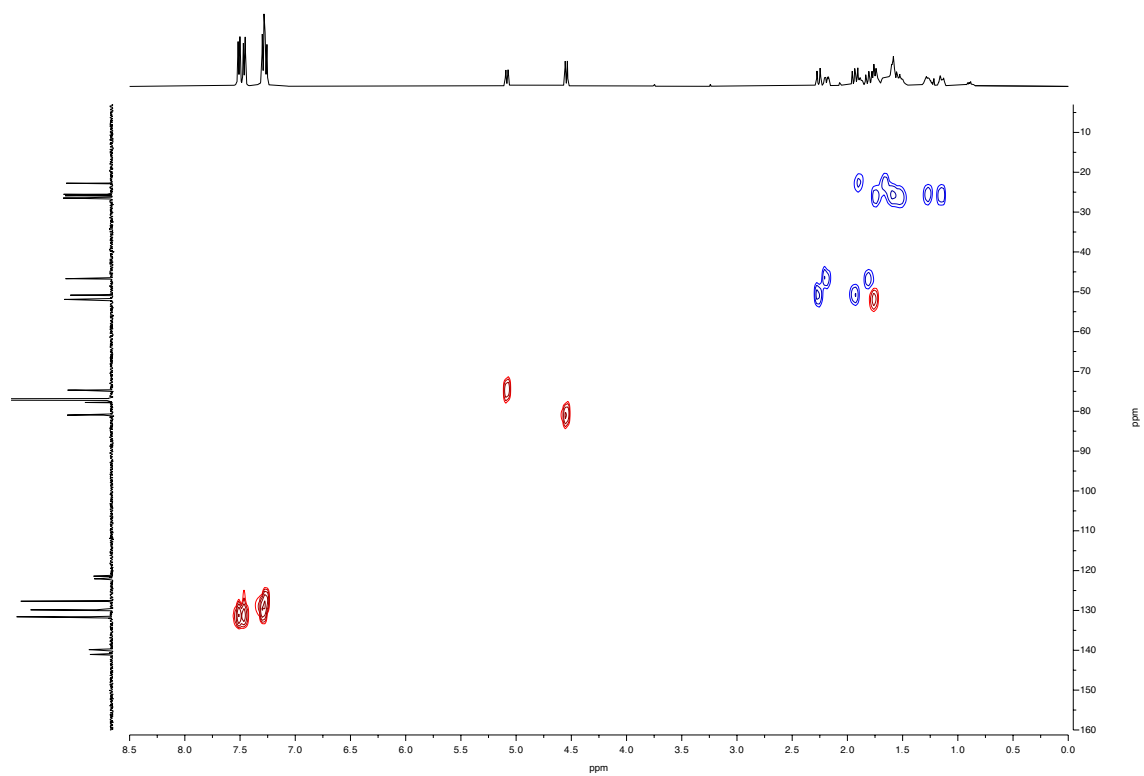


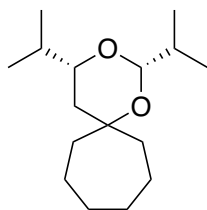


131

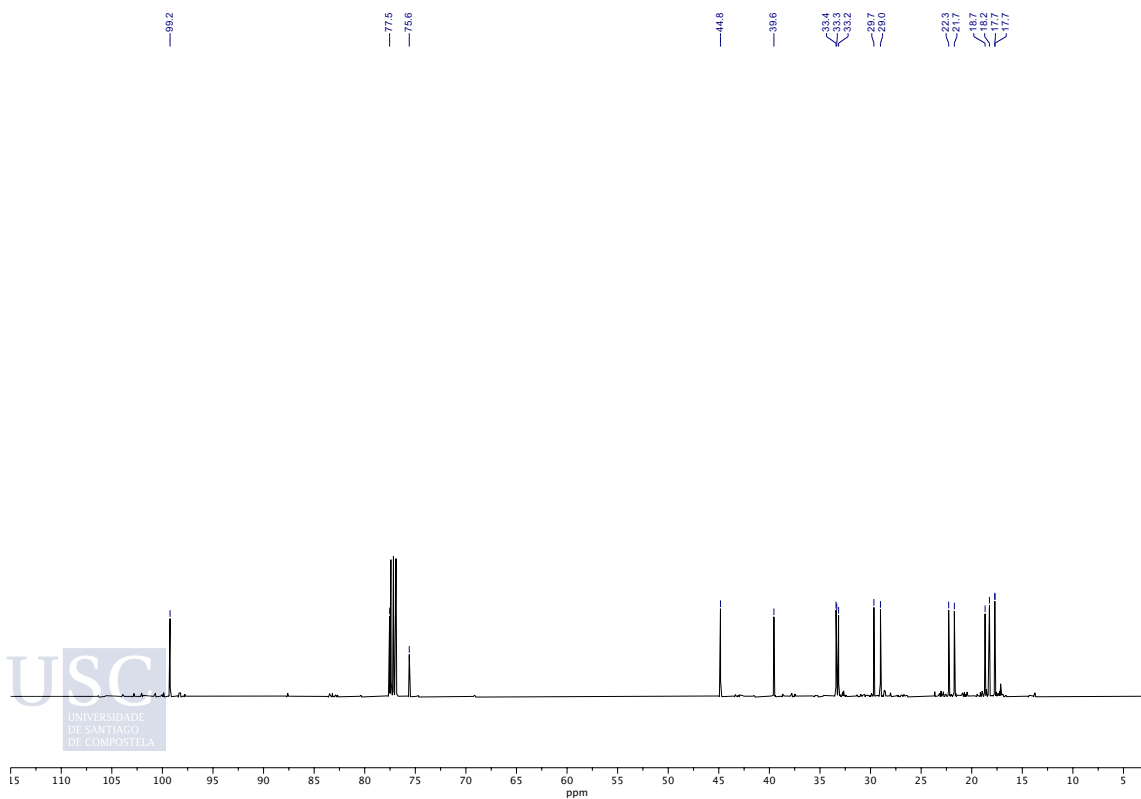
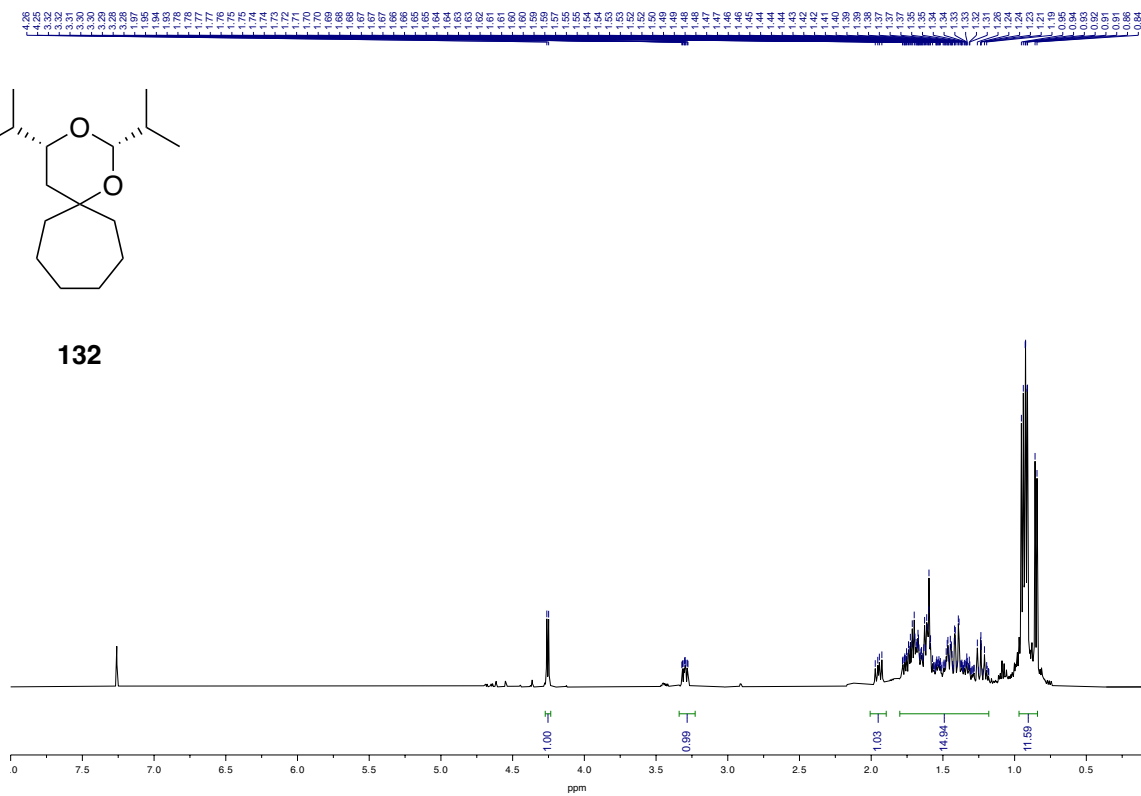


USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

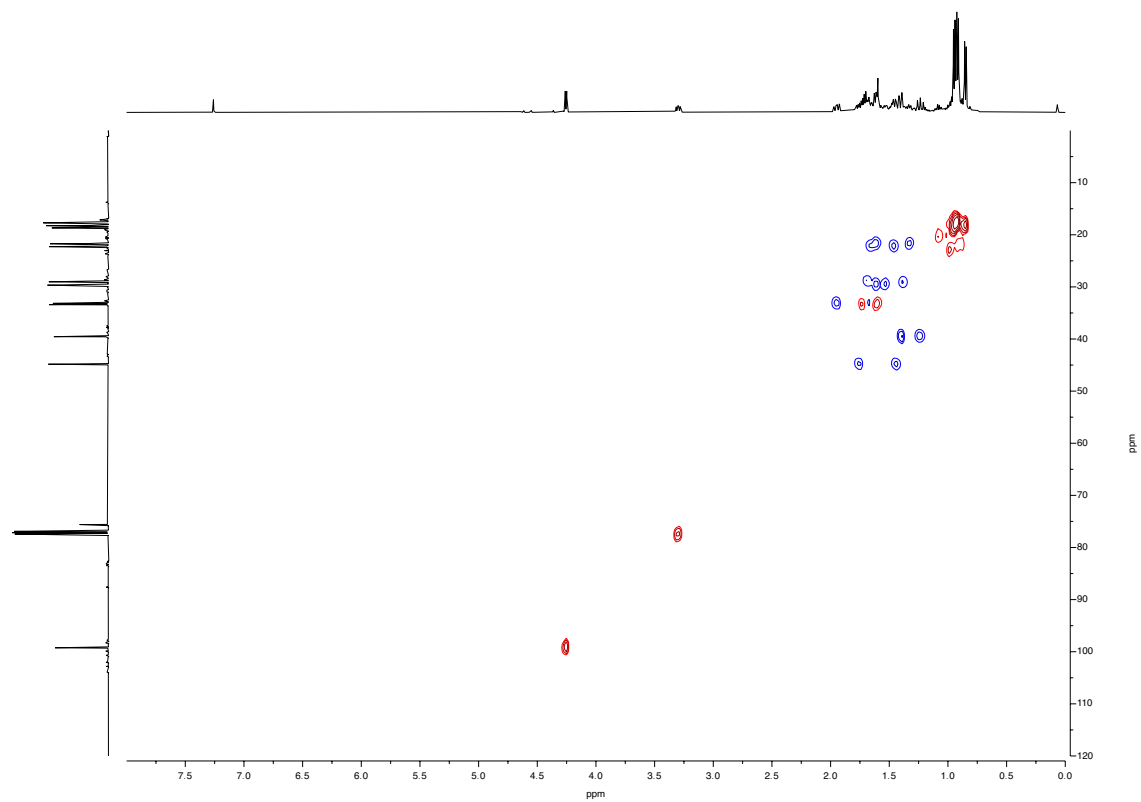


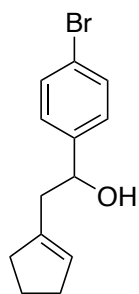


132

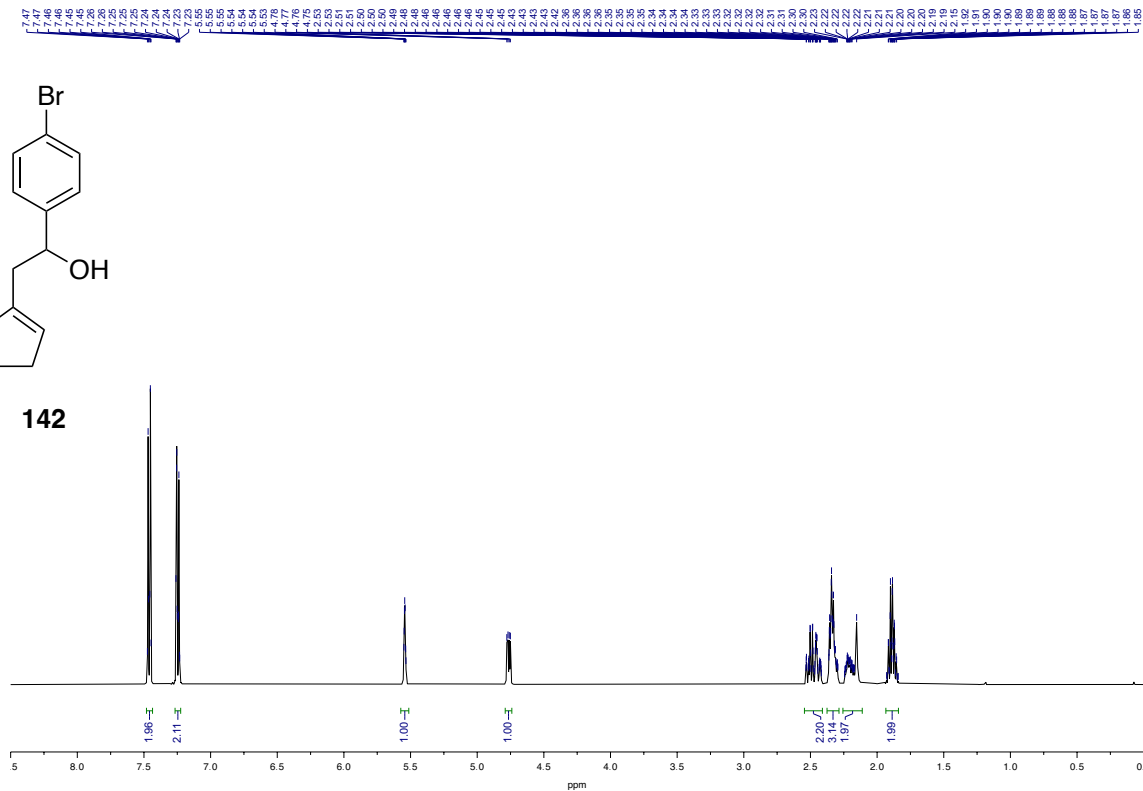


USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

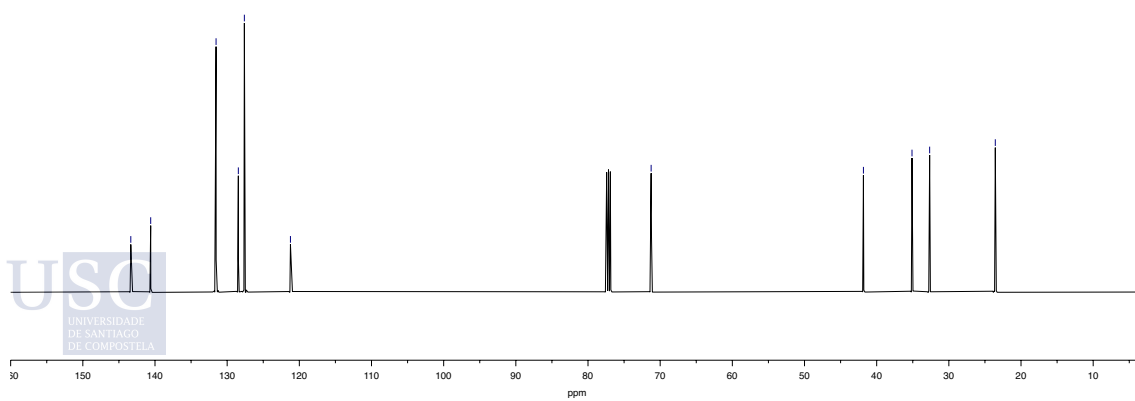


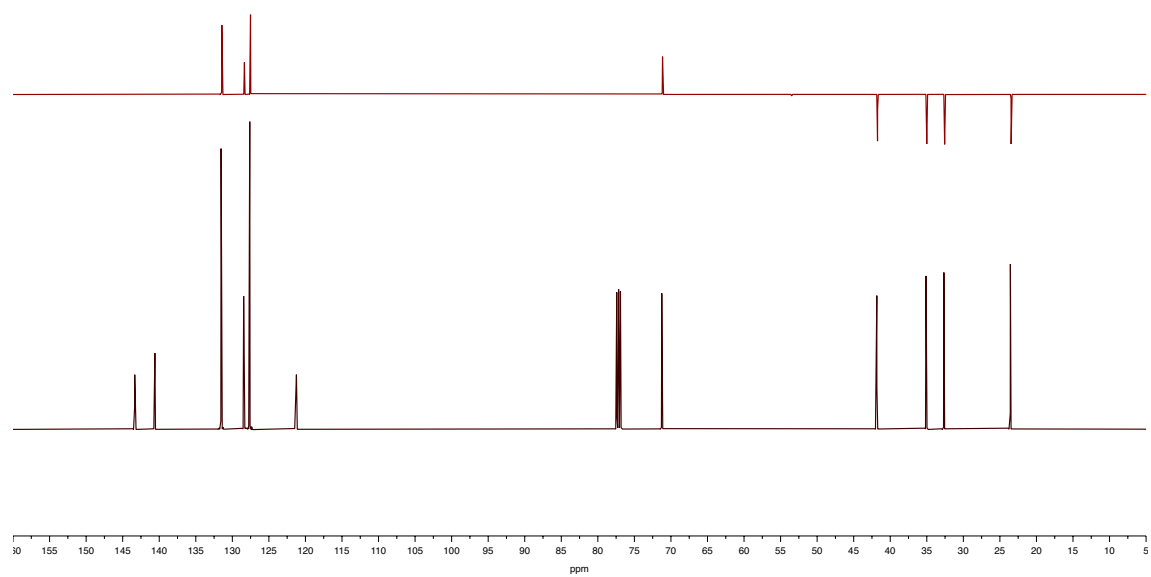


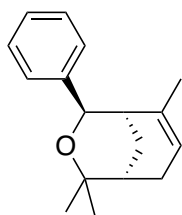
142



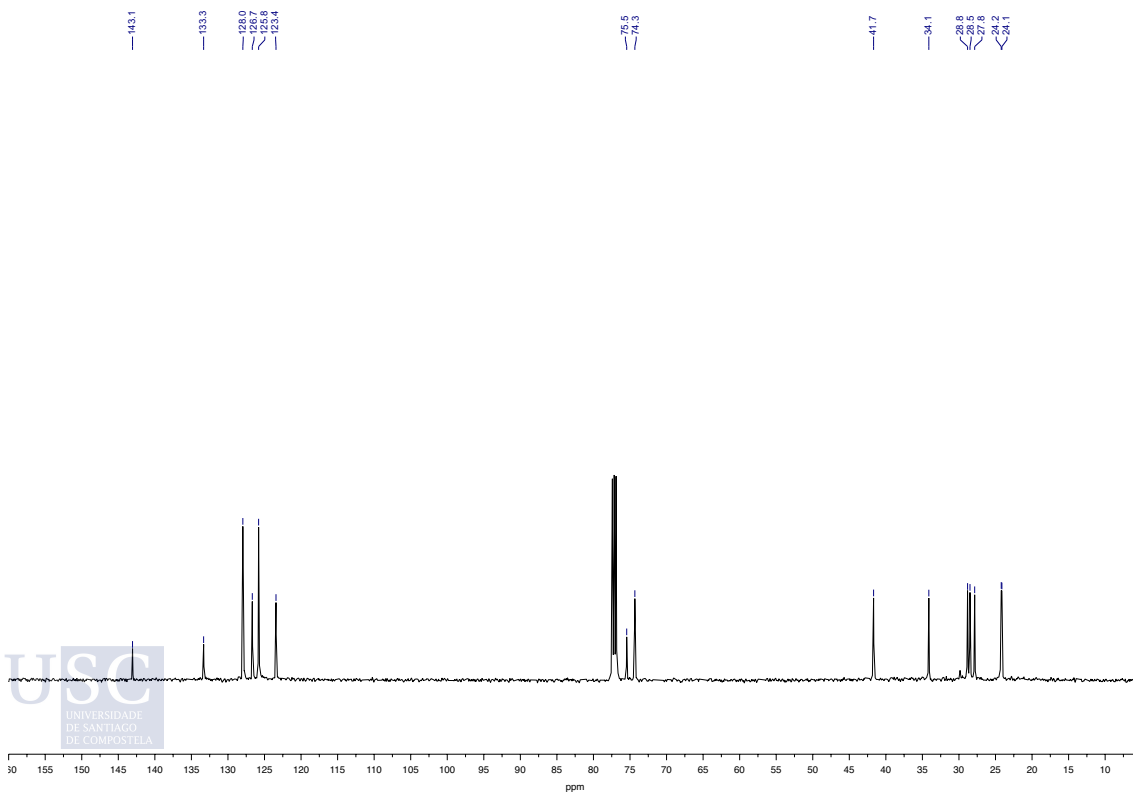
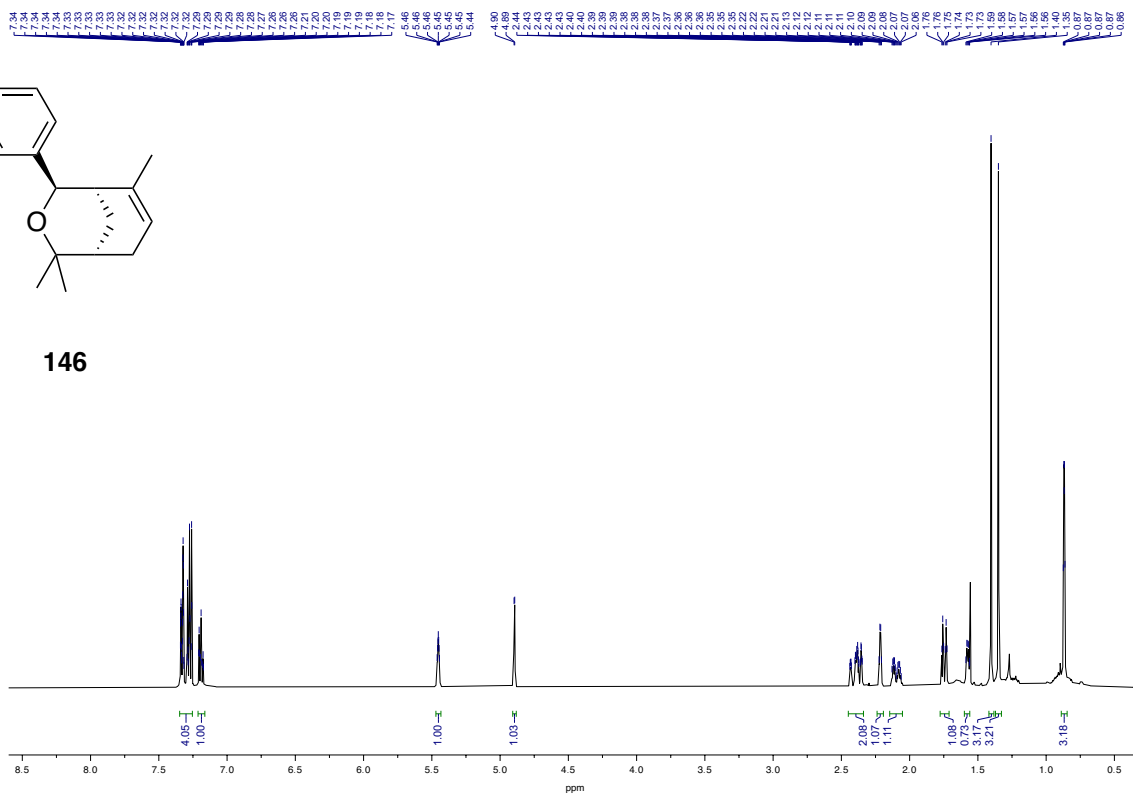
- 143.4
- 140.6
- 131.5
- 128.5
- 127.6
- 121.2
- 71.3
- 41.8
- 35.1
- 32.7
- 23.6



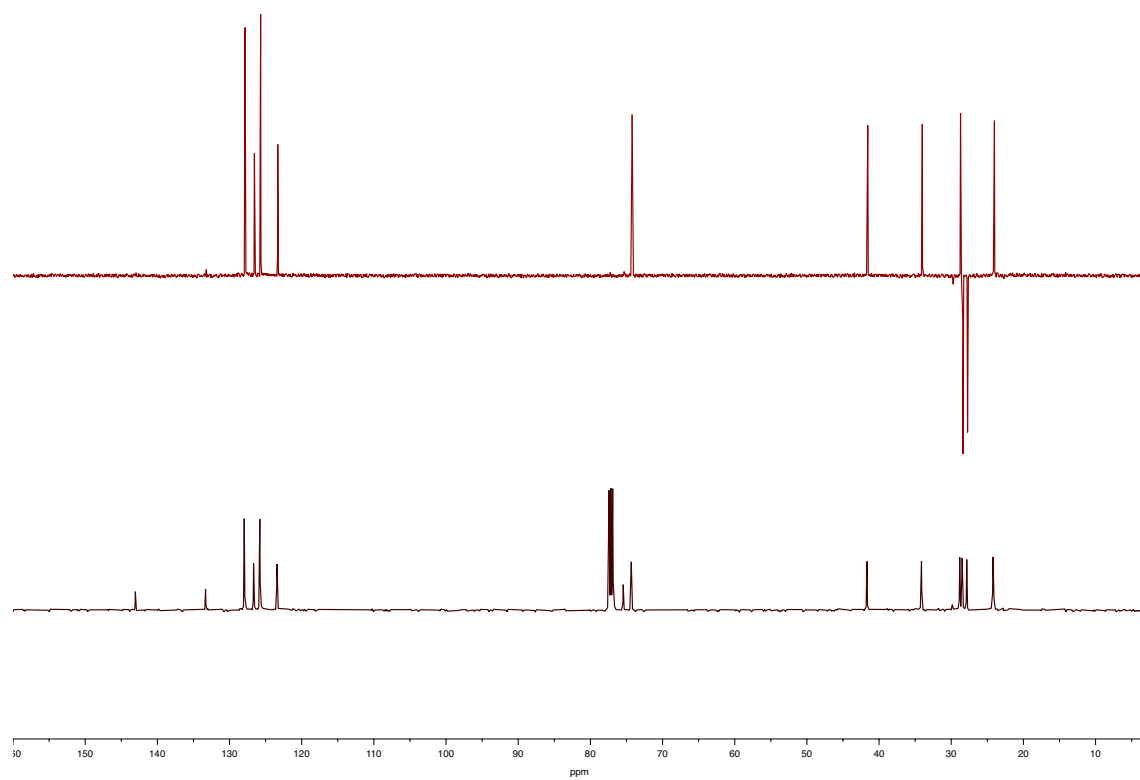


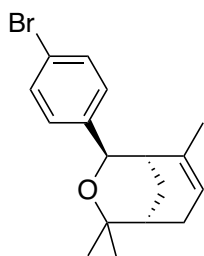


146

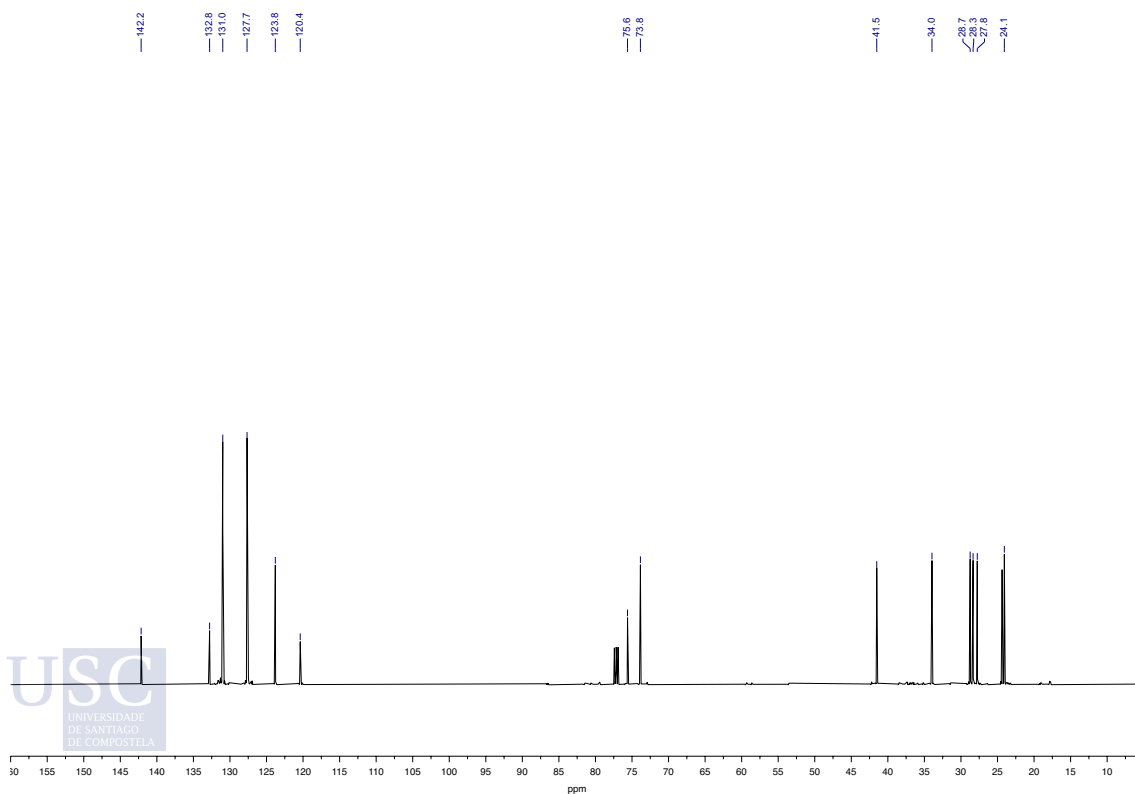
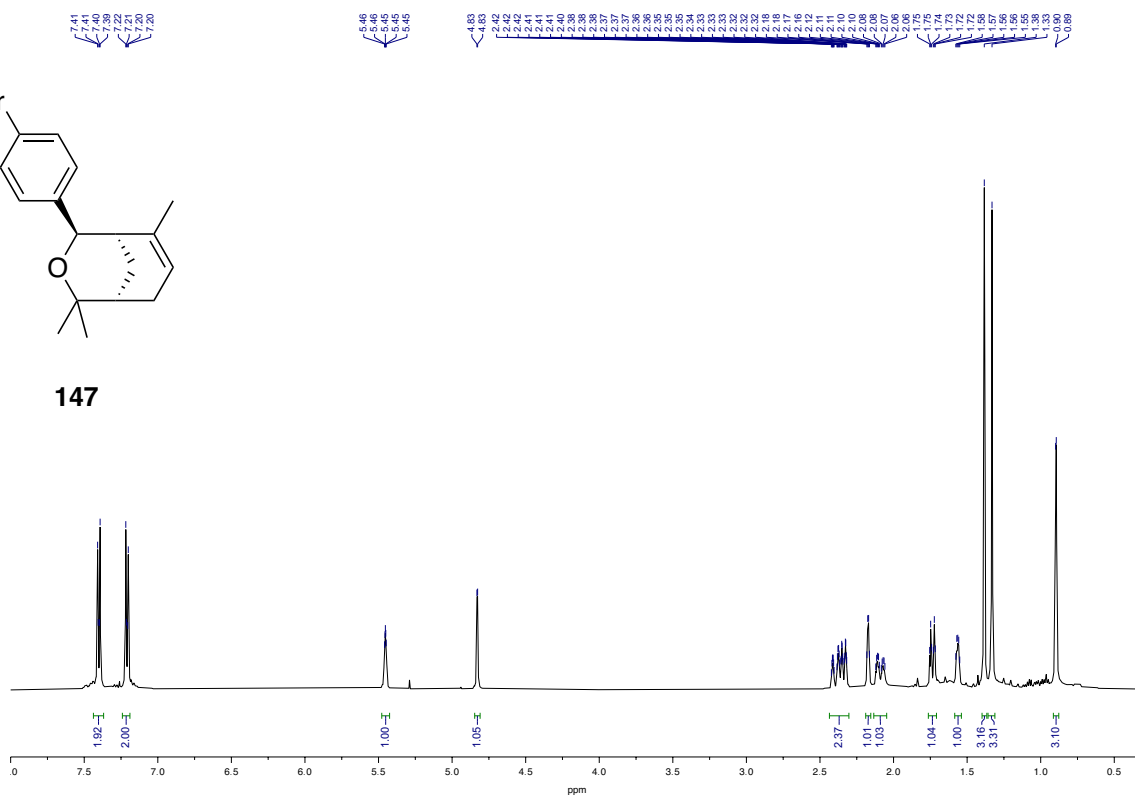


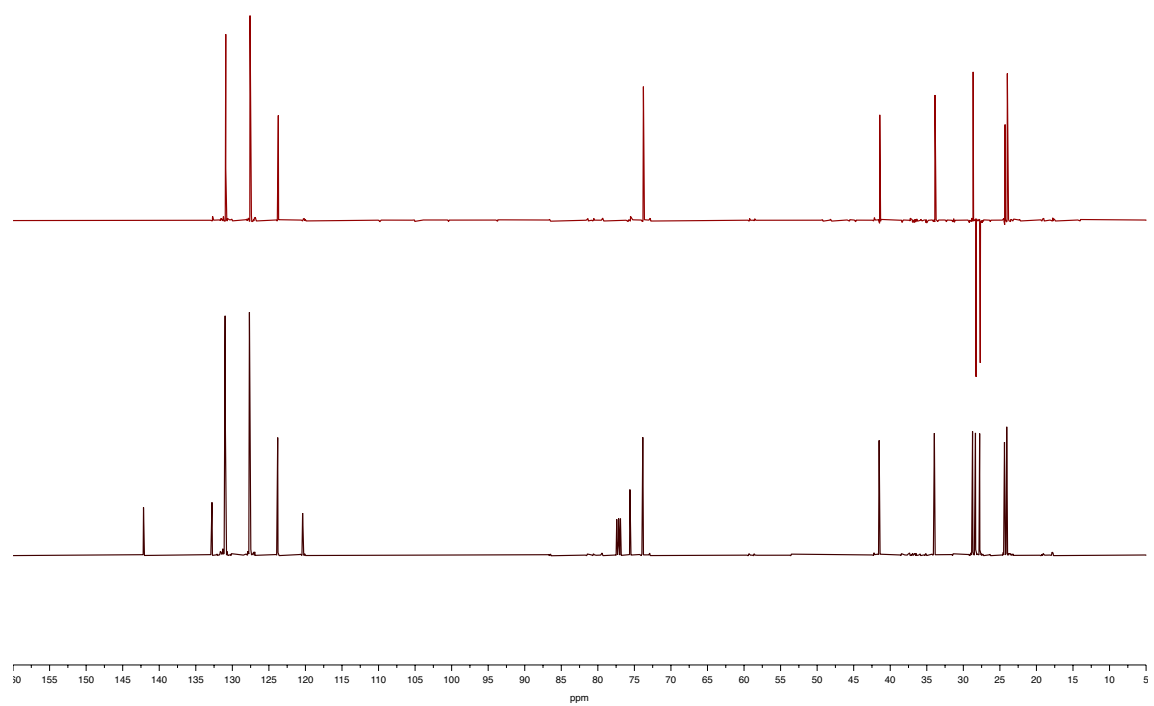
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

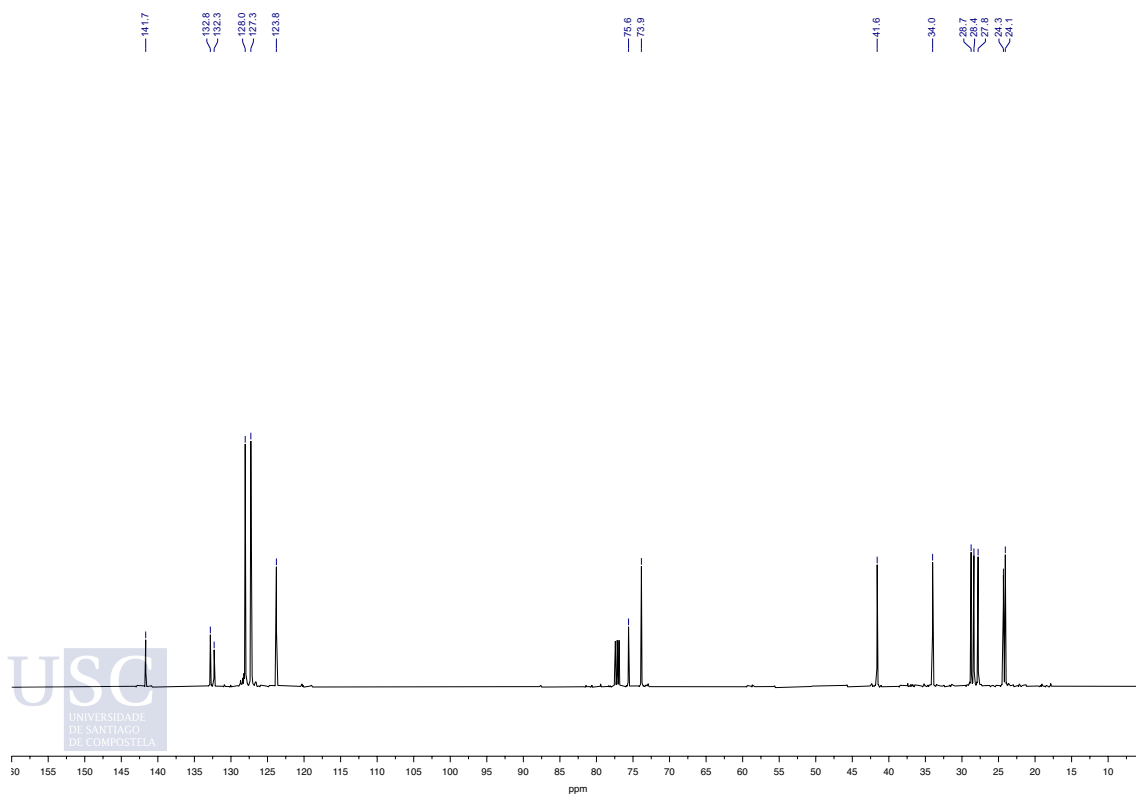
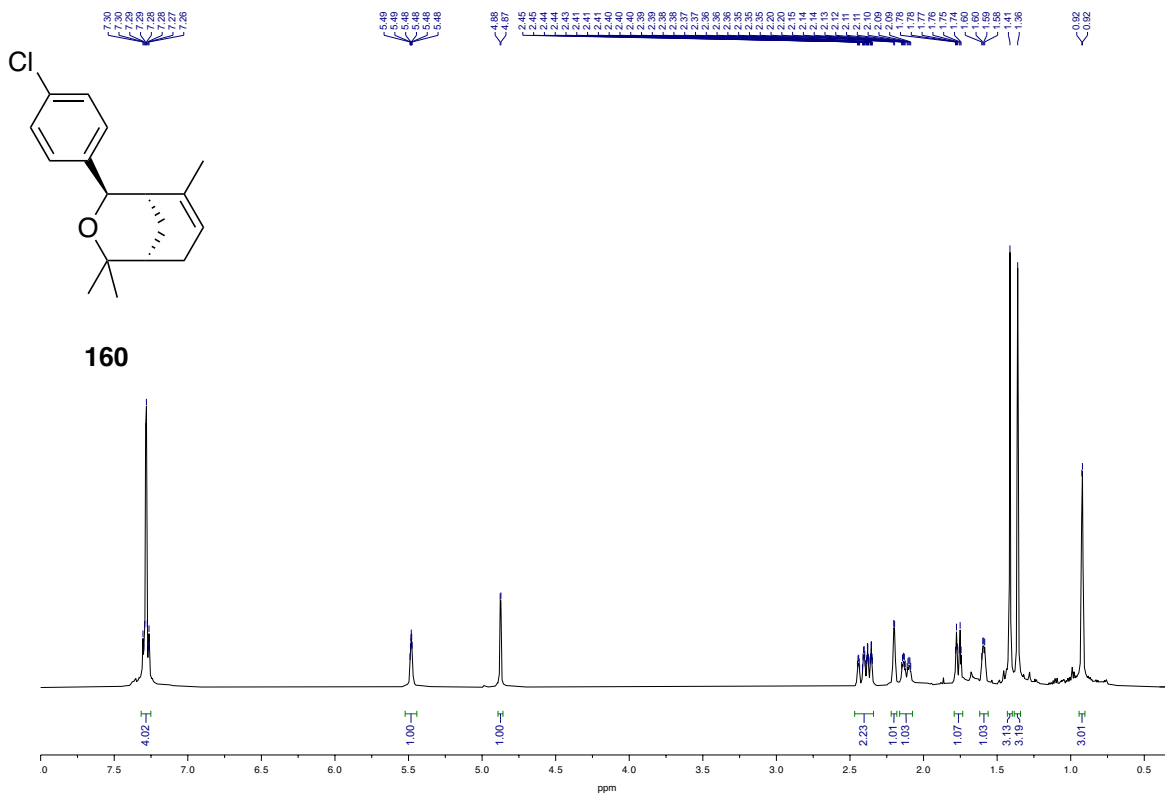


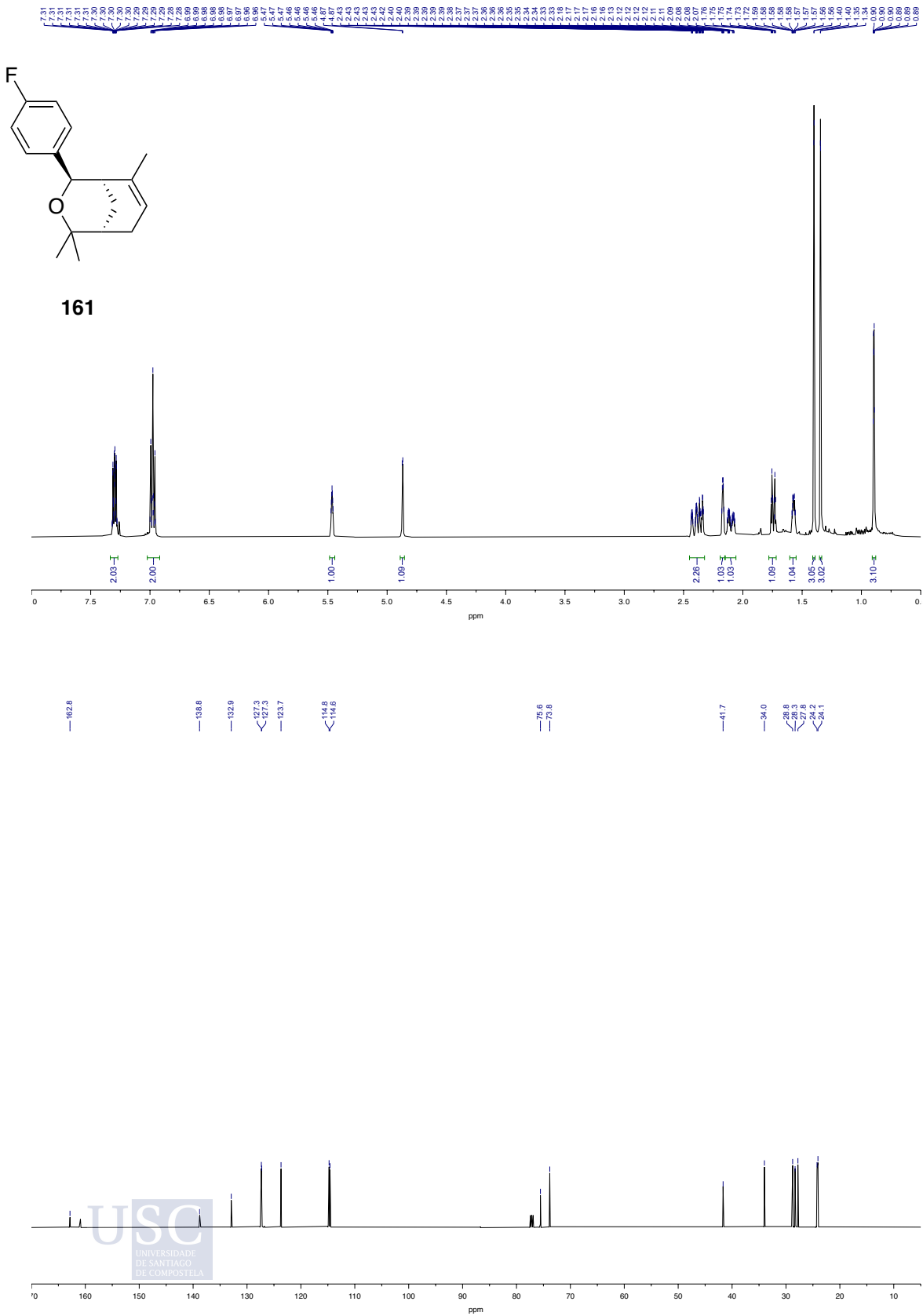


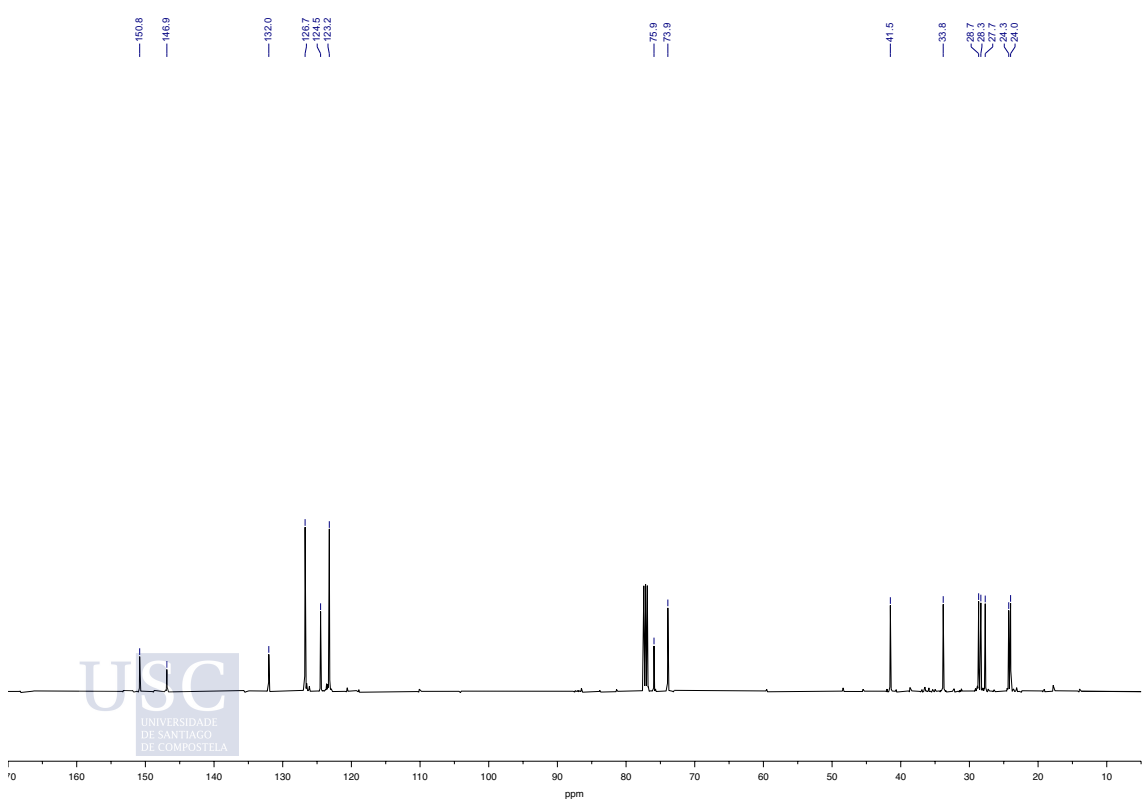
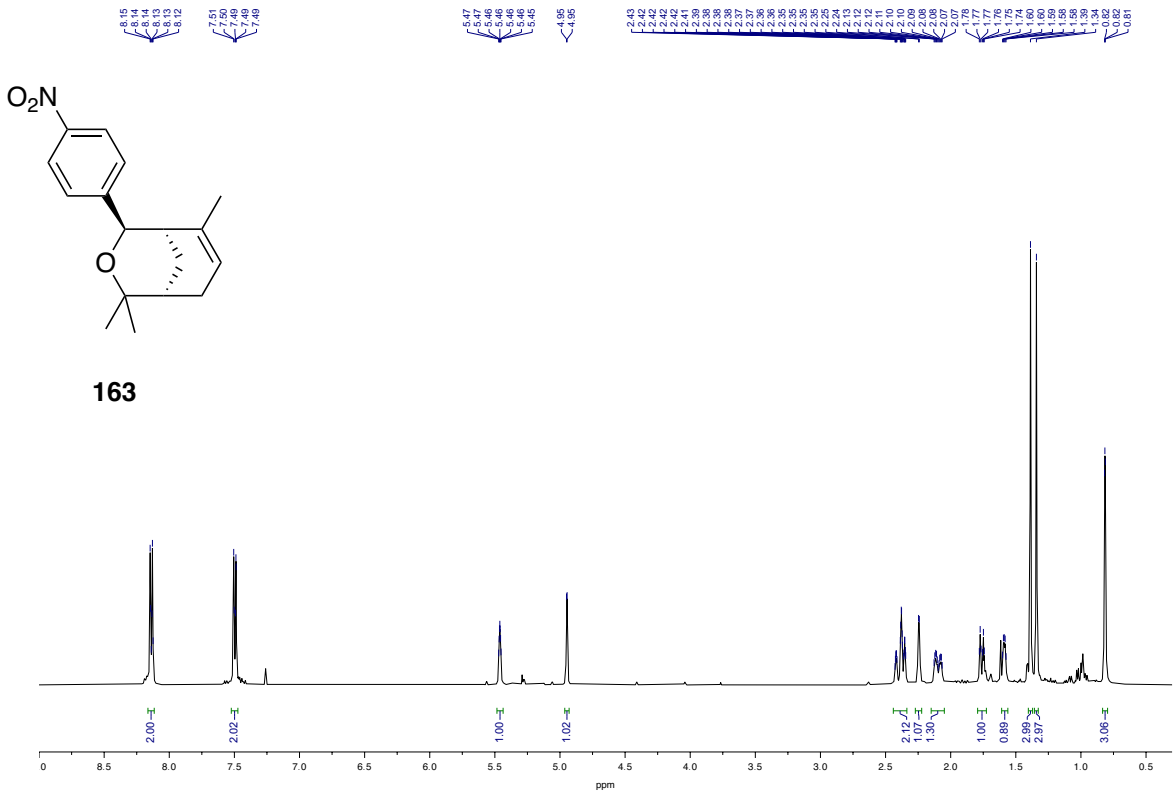
147

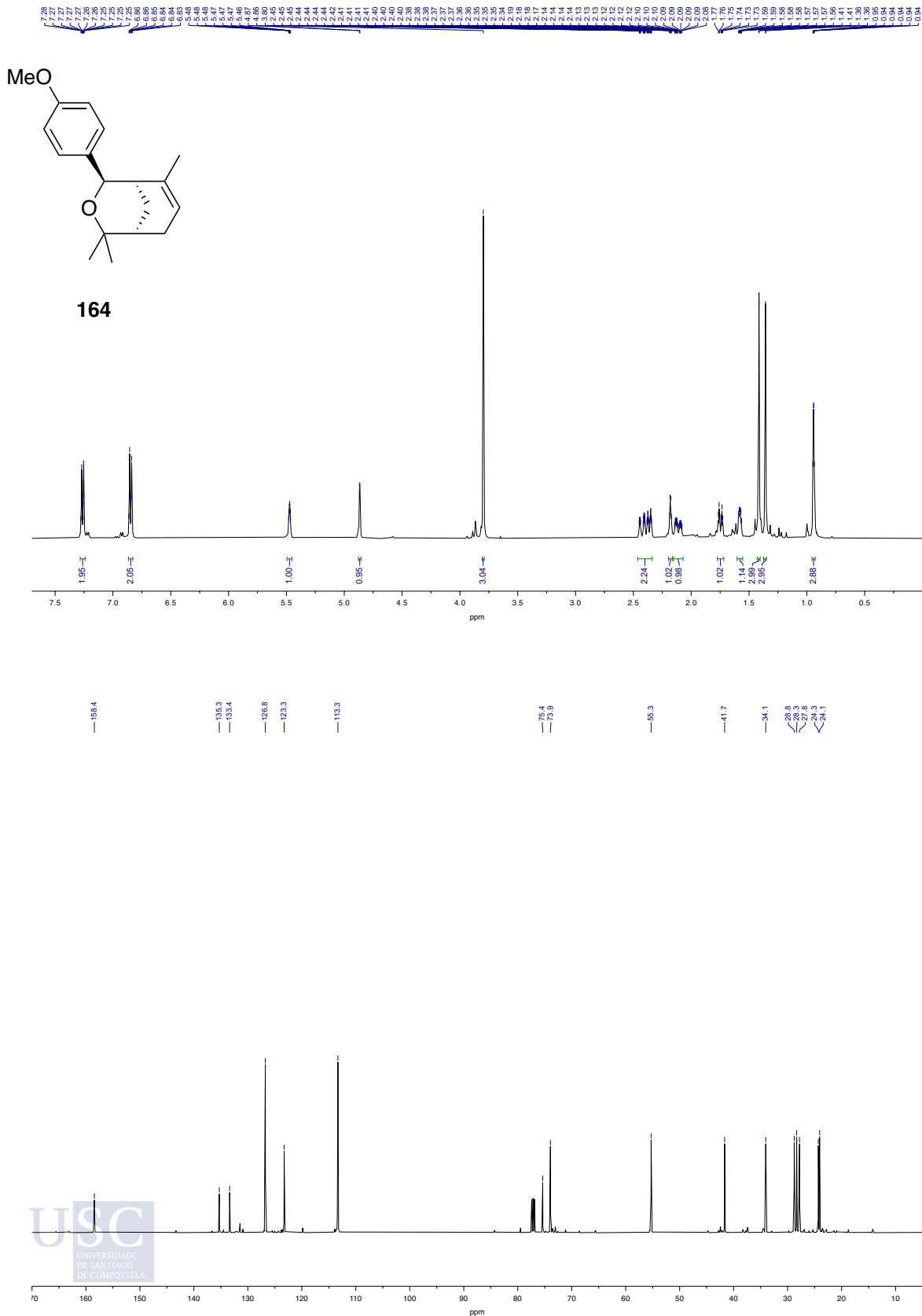


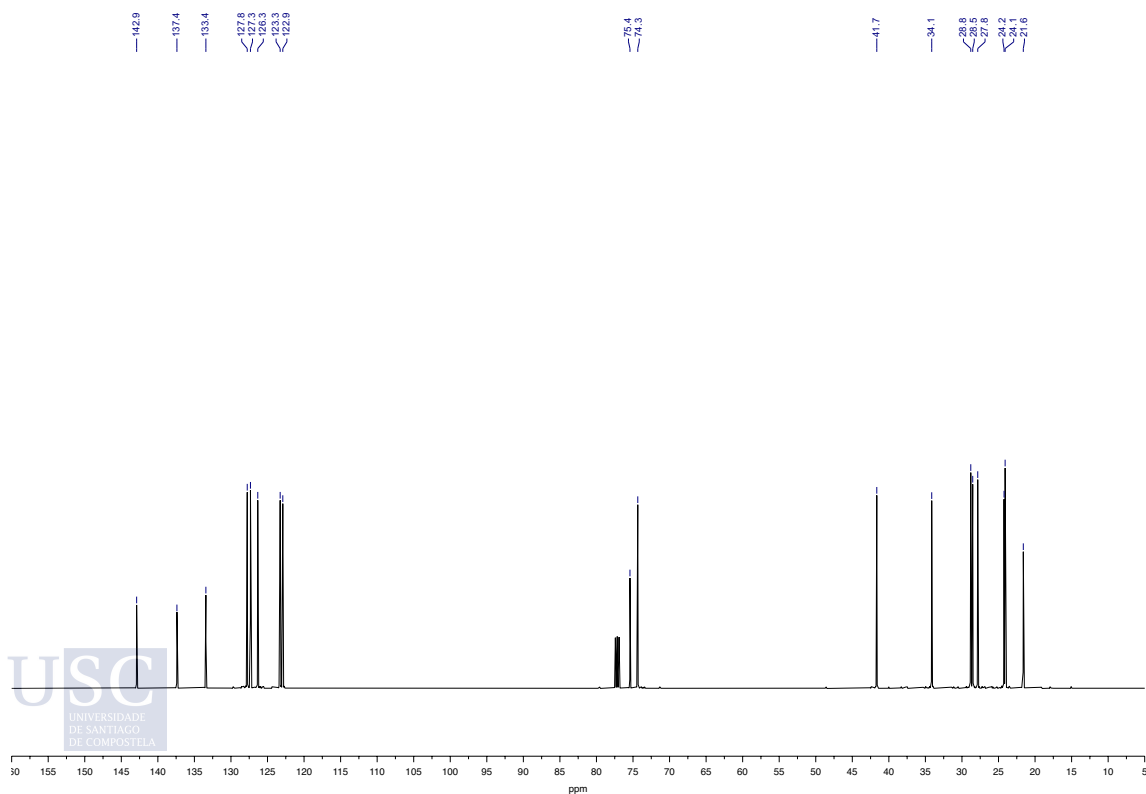
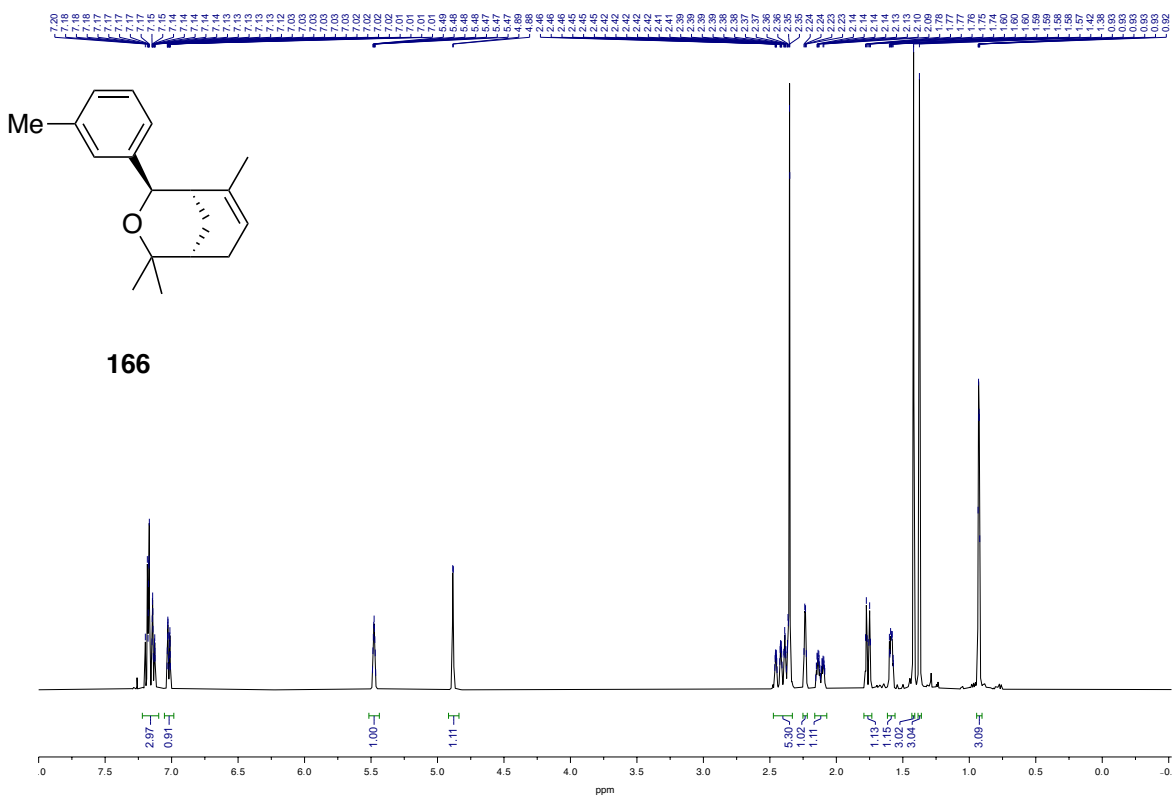




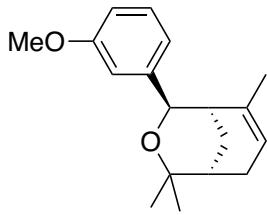




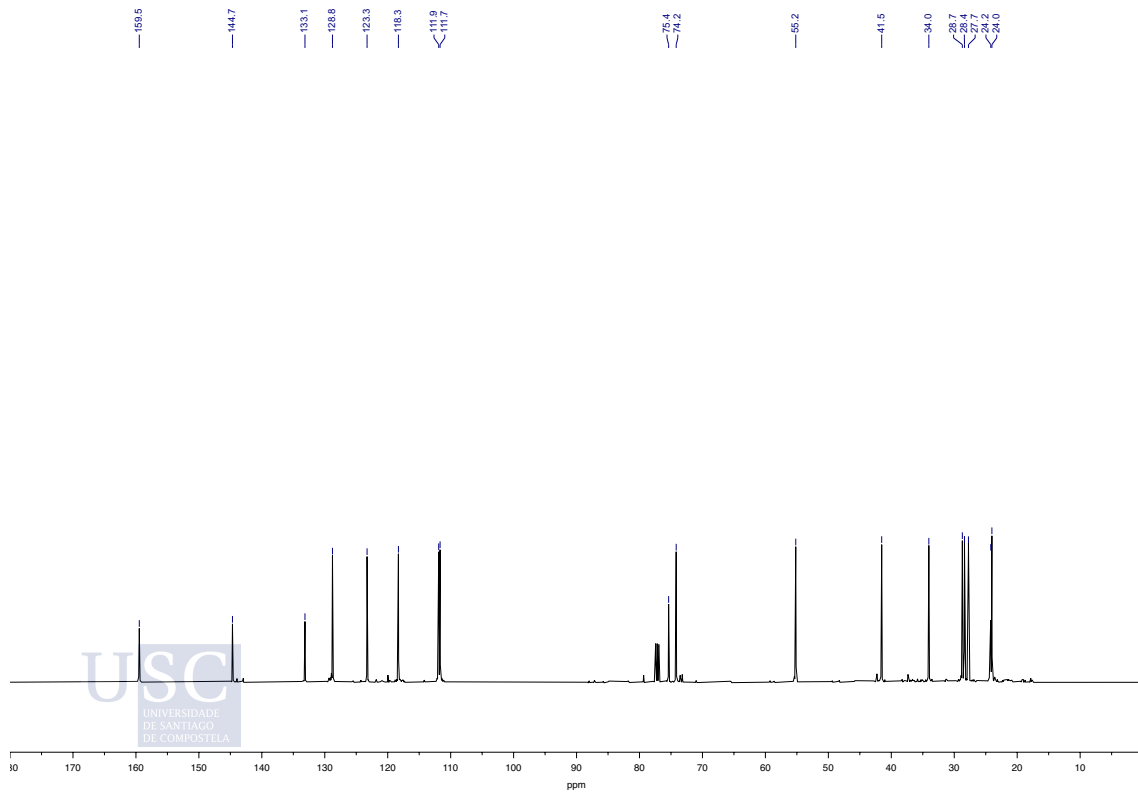
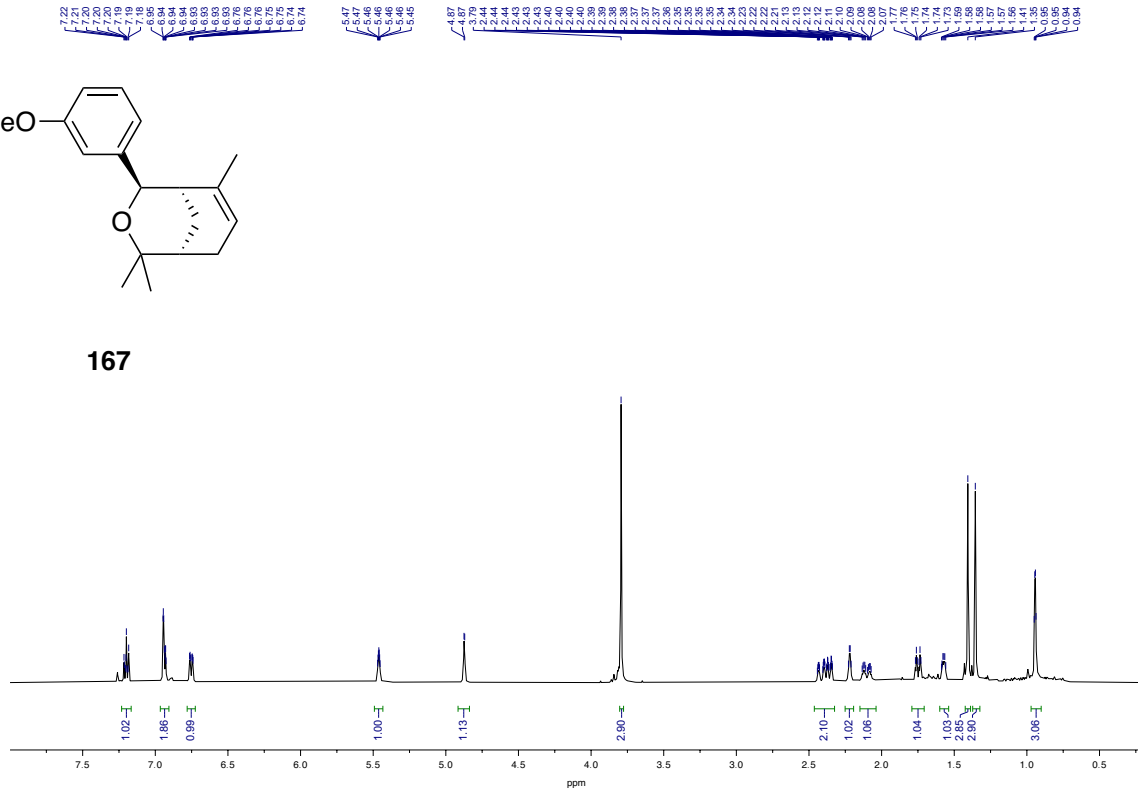


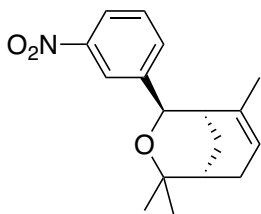


USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

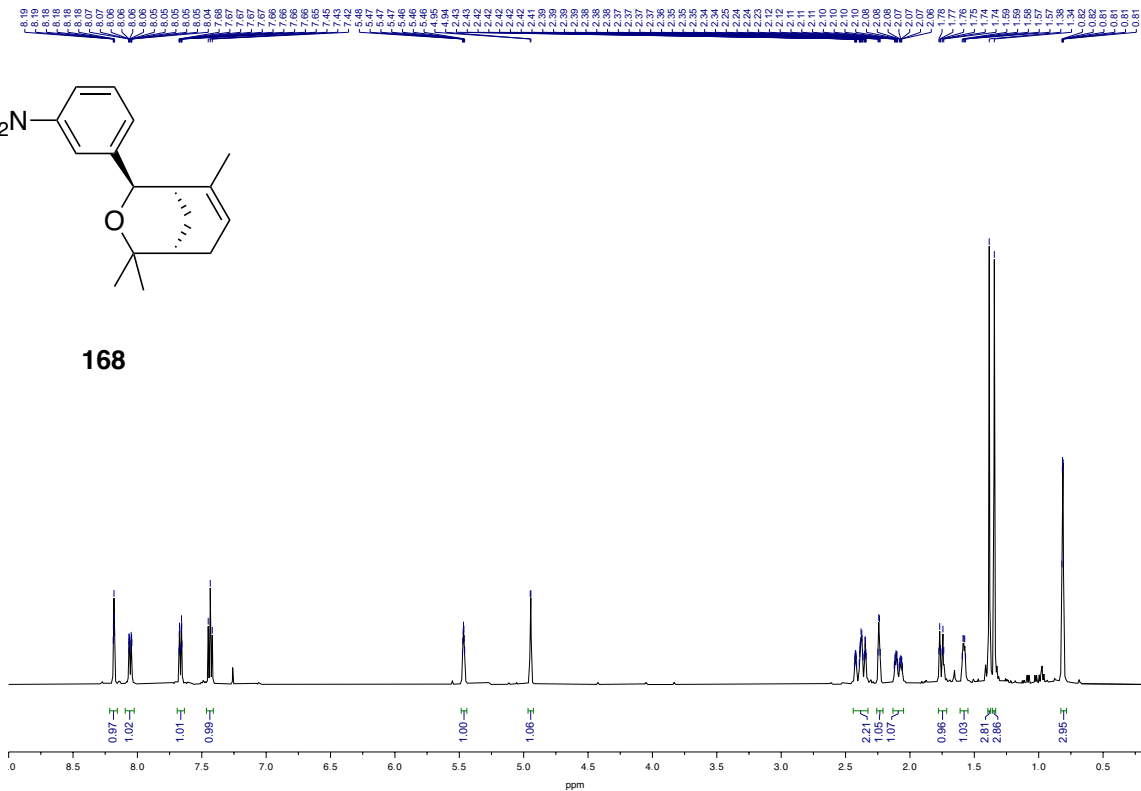


167

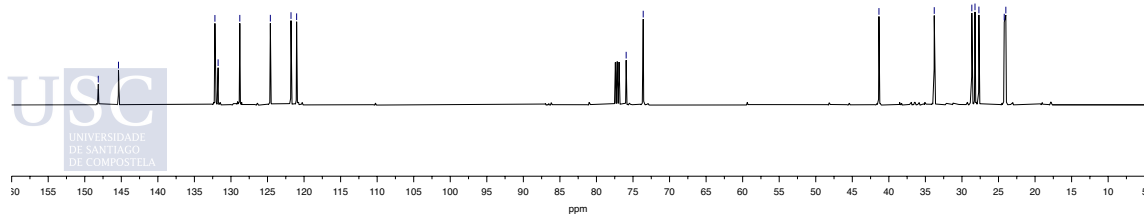


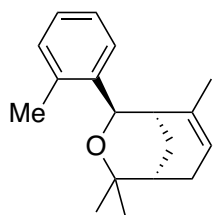


168

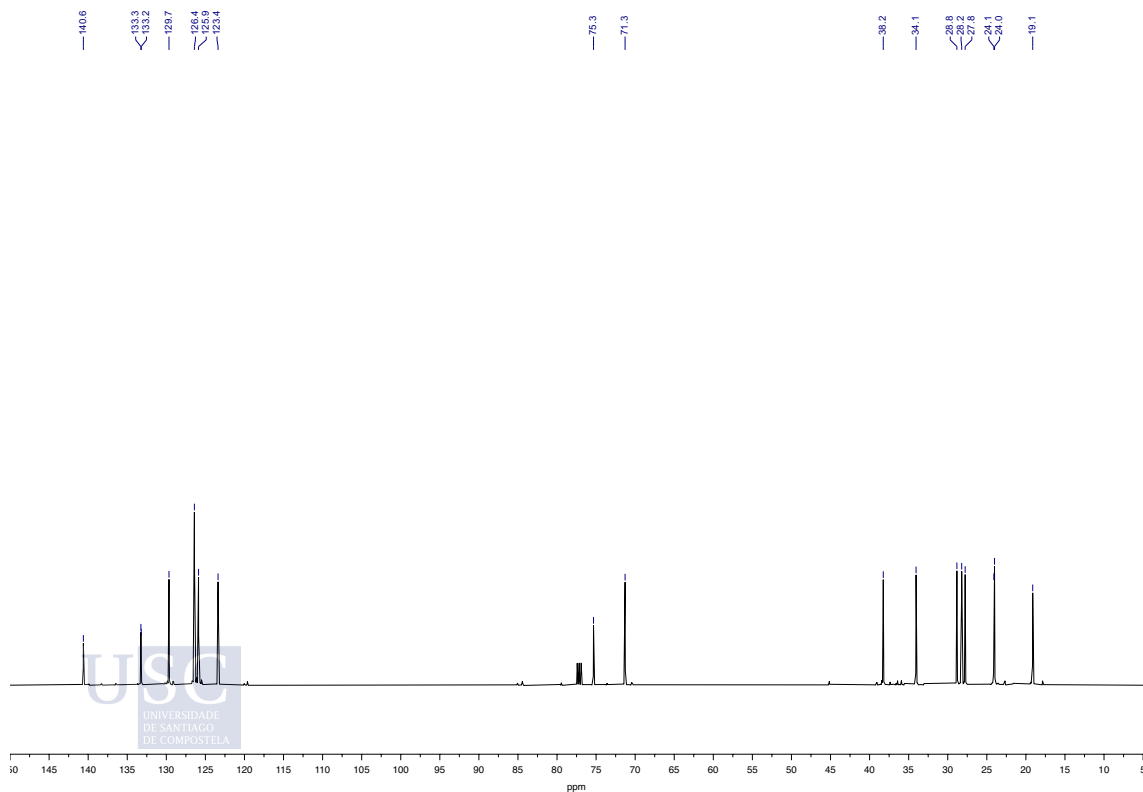
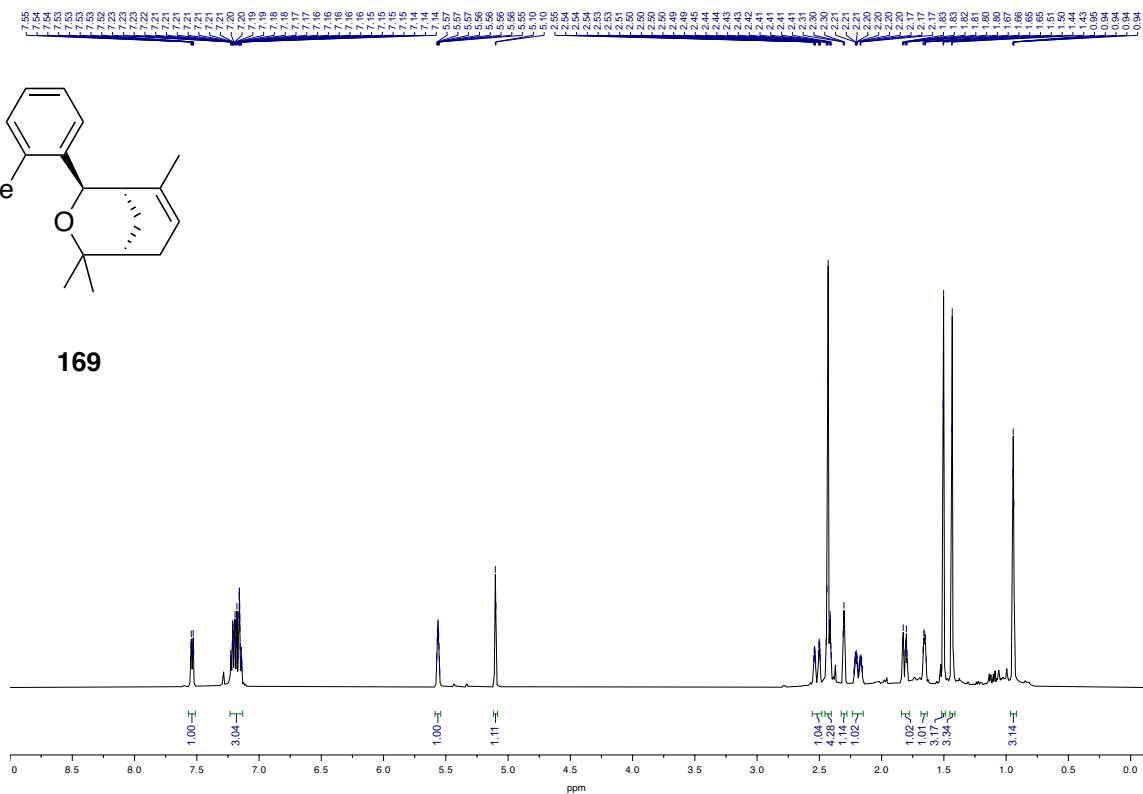


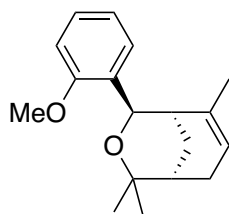
- 145.1
- 145.4
- 135.2
- 131.6
- 128.8
- 124.6
- 121.8
- 121.0
- 75.9
- 73.6
- 41.4
- 33.8
- 28.6
- 28.2
- 24.2
- 24.0



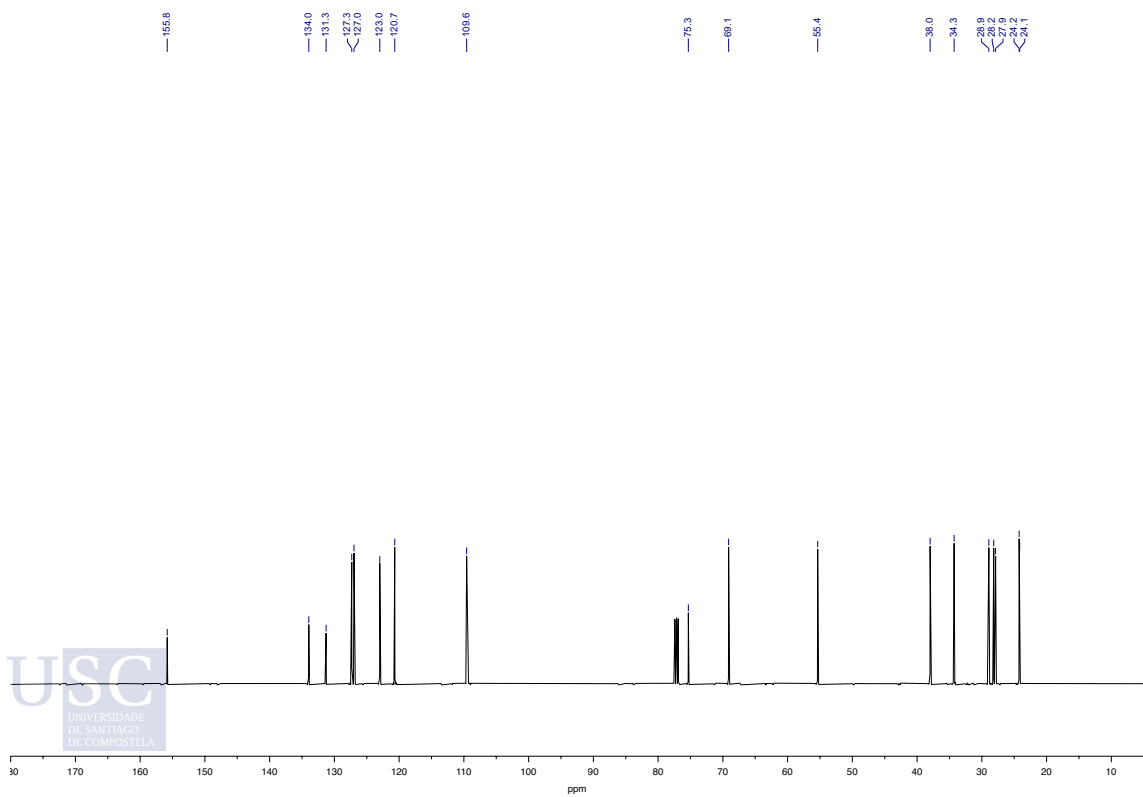
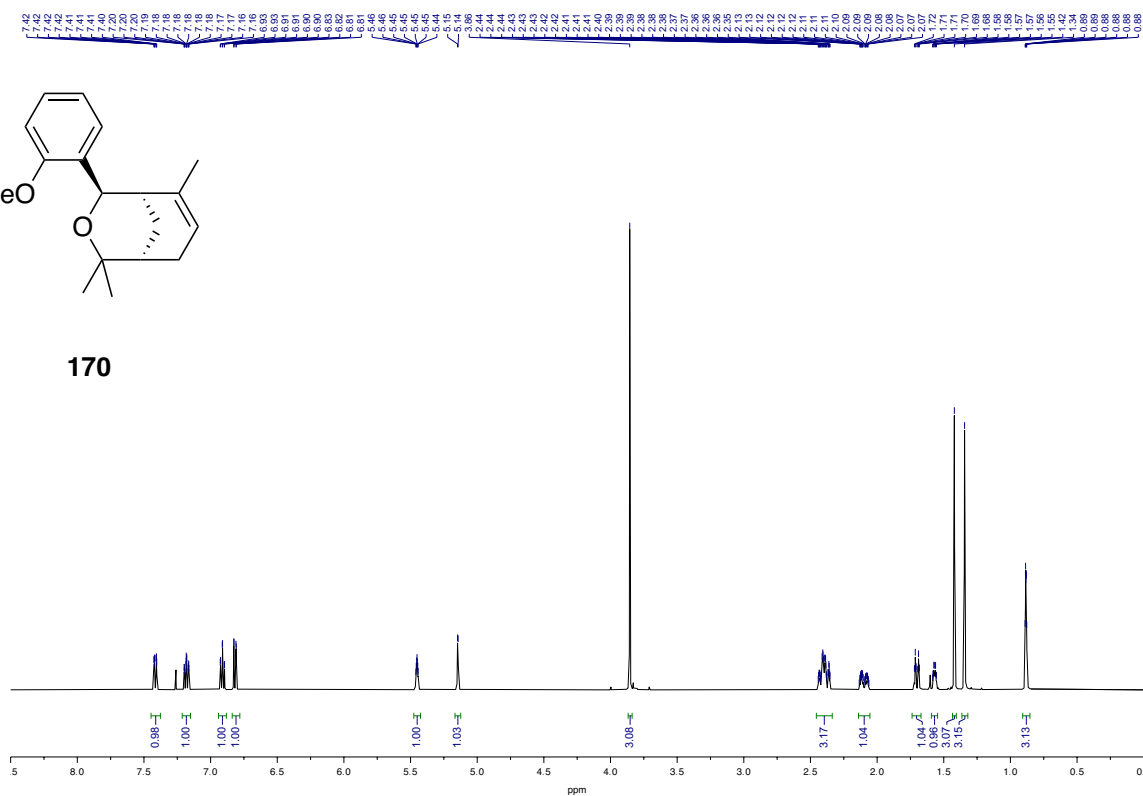


169

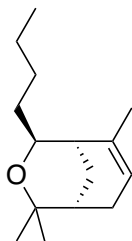




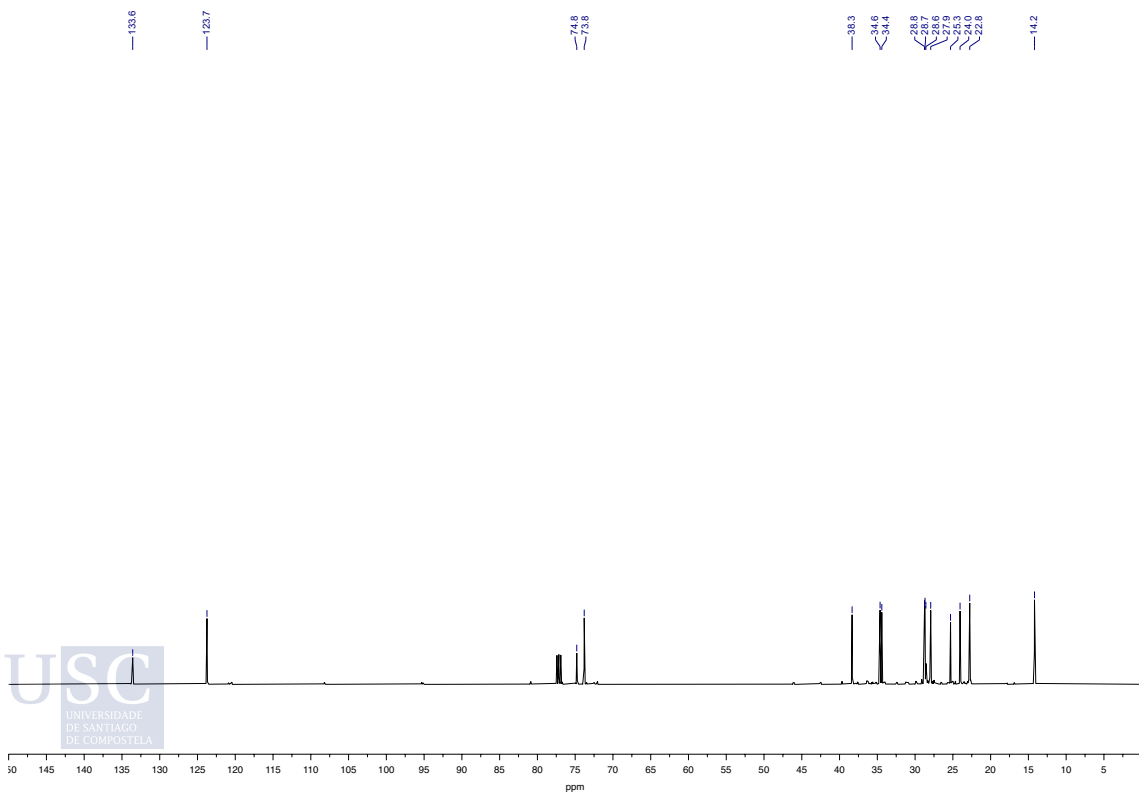
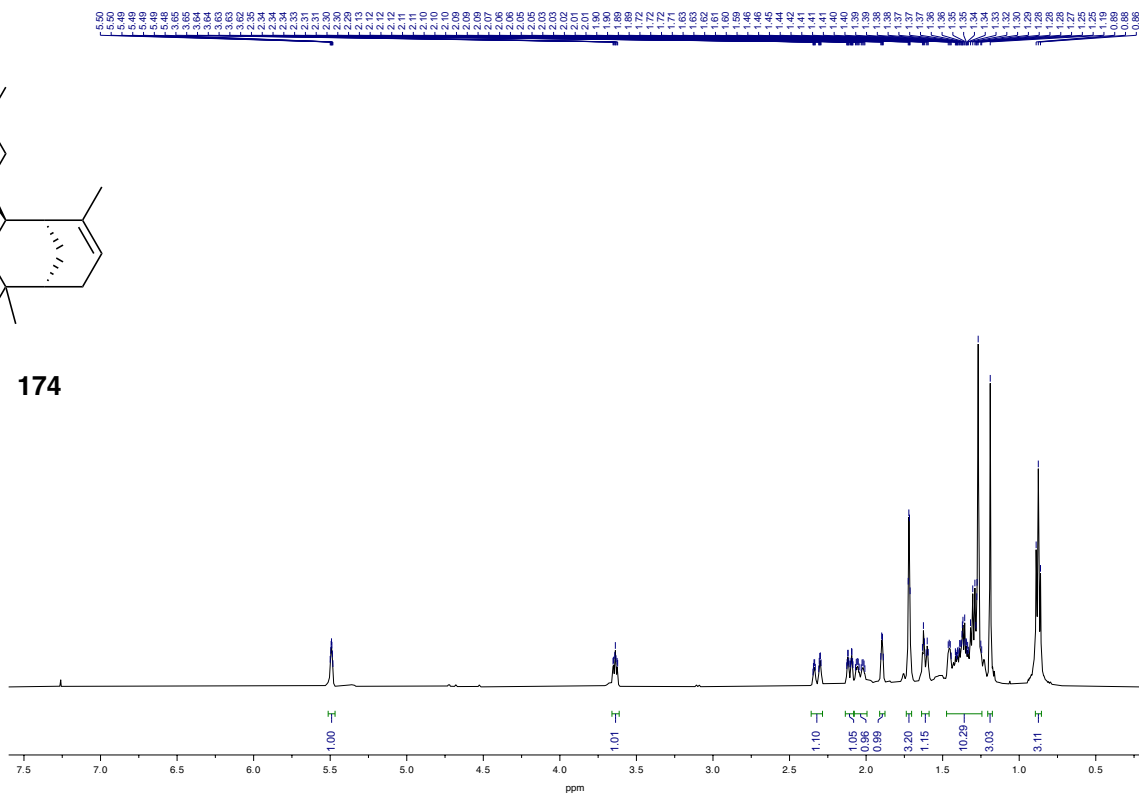
170

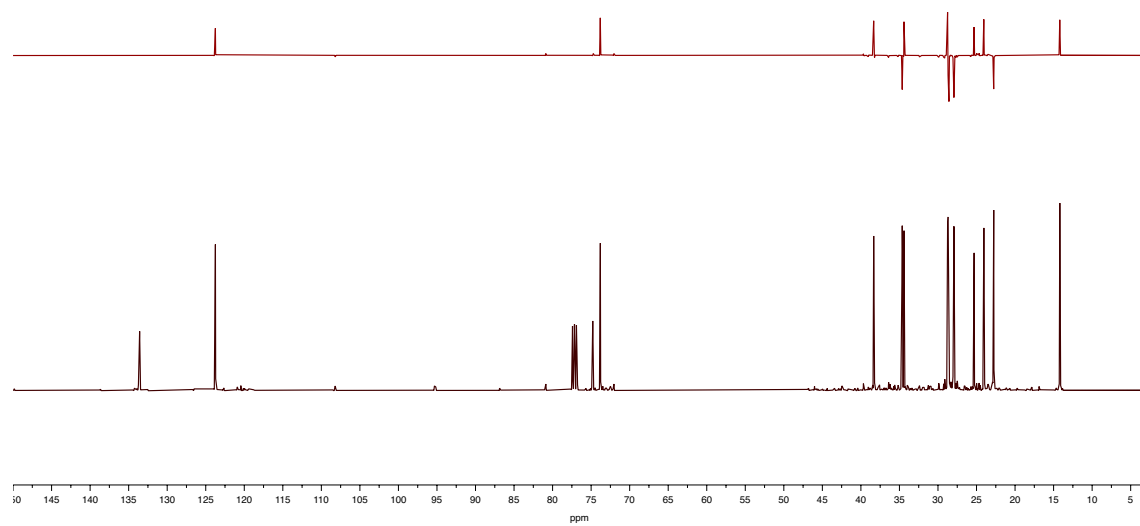


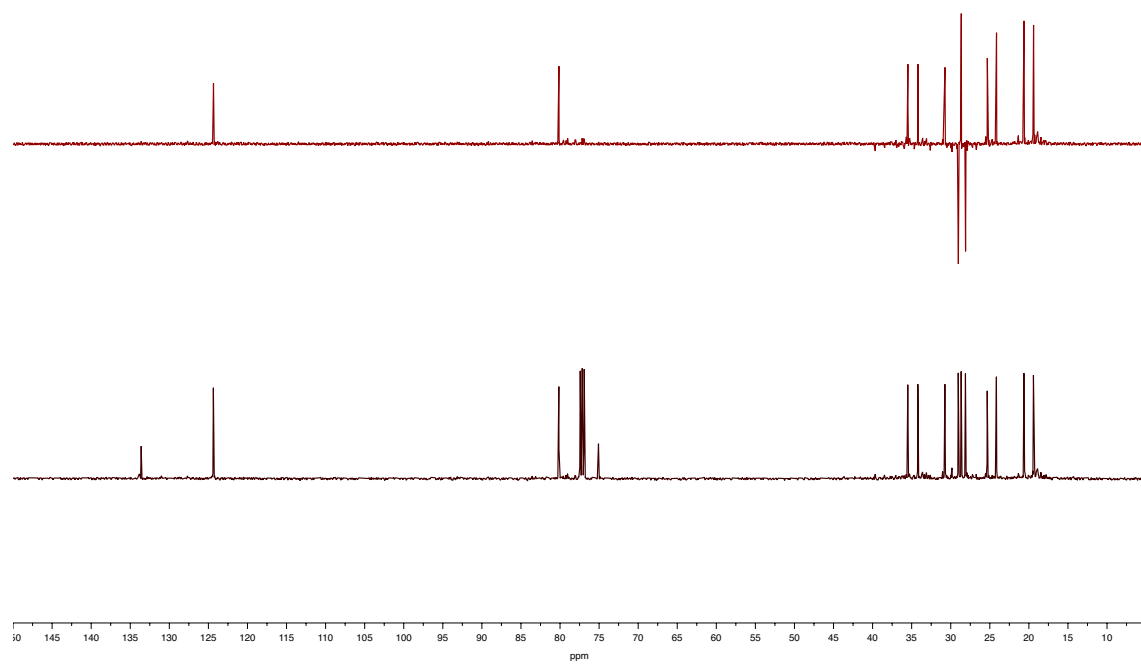
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

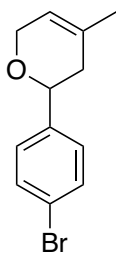


174

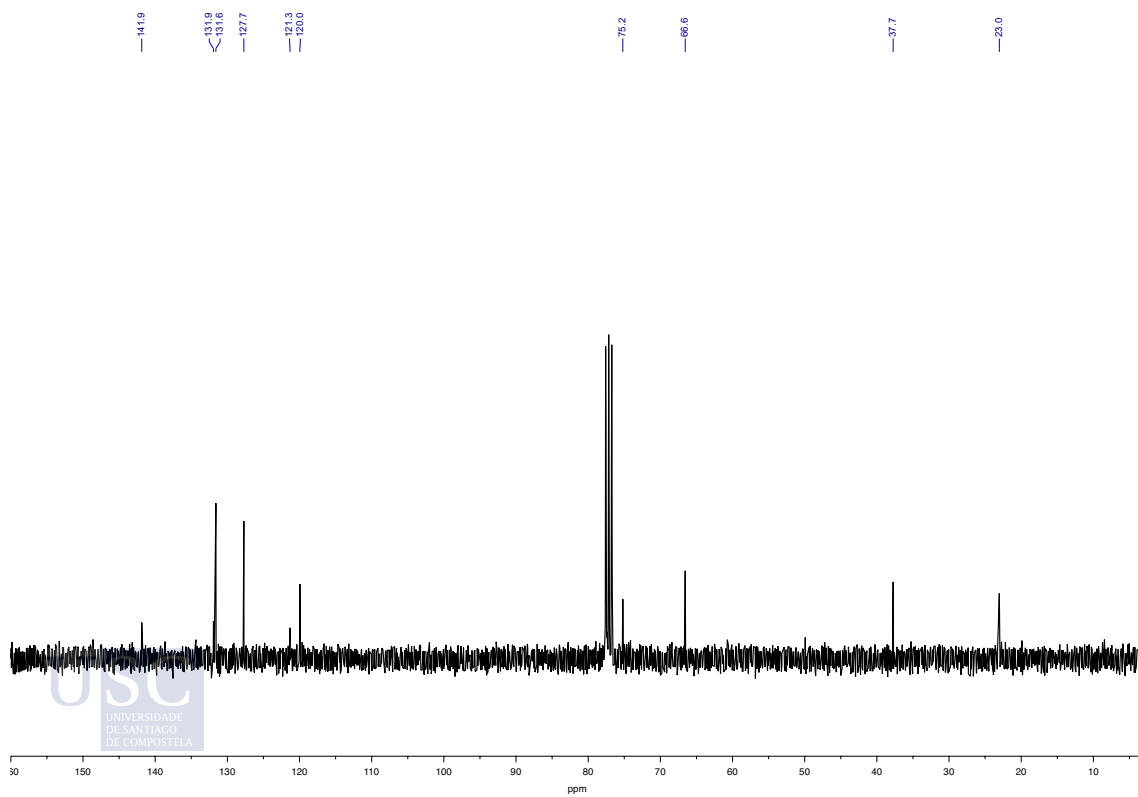
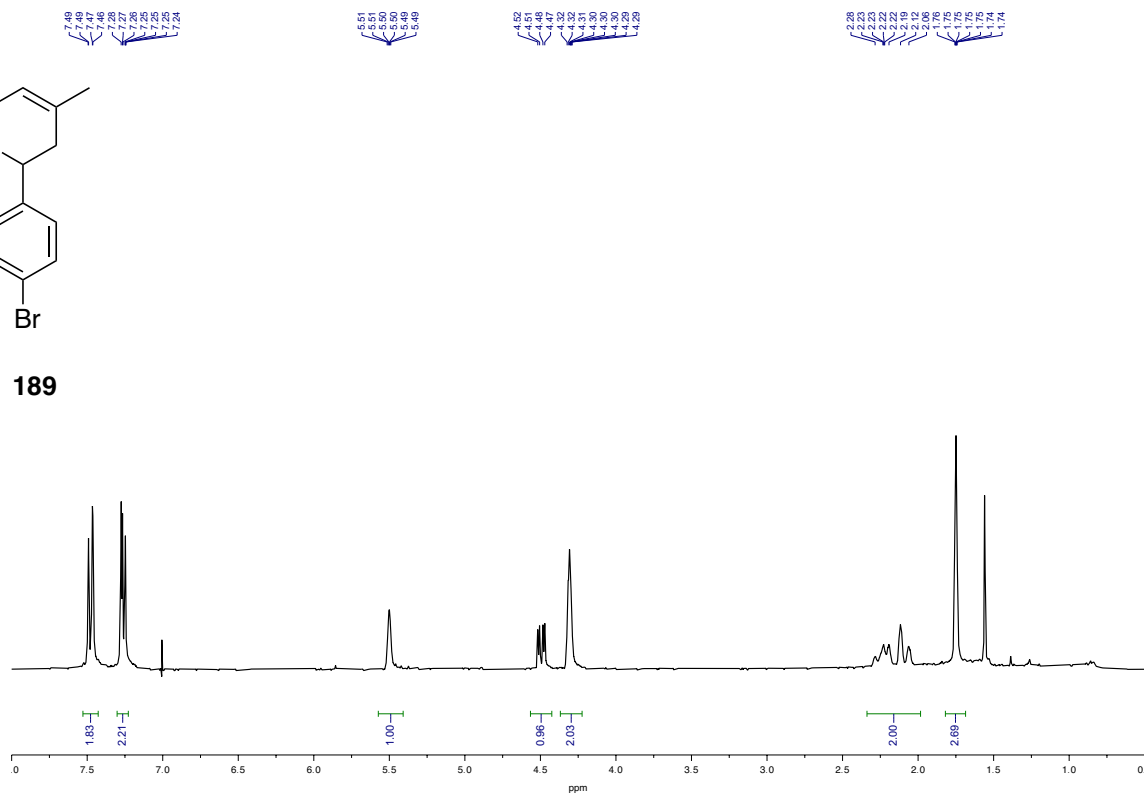




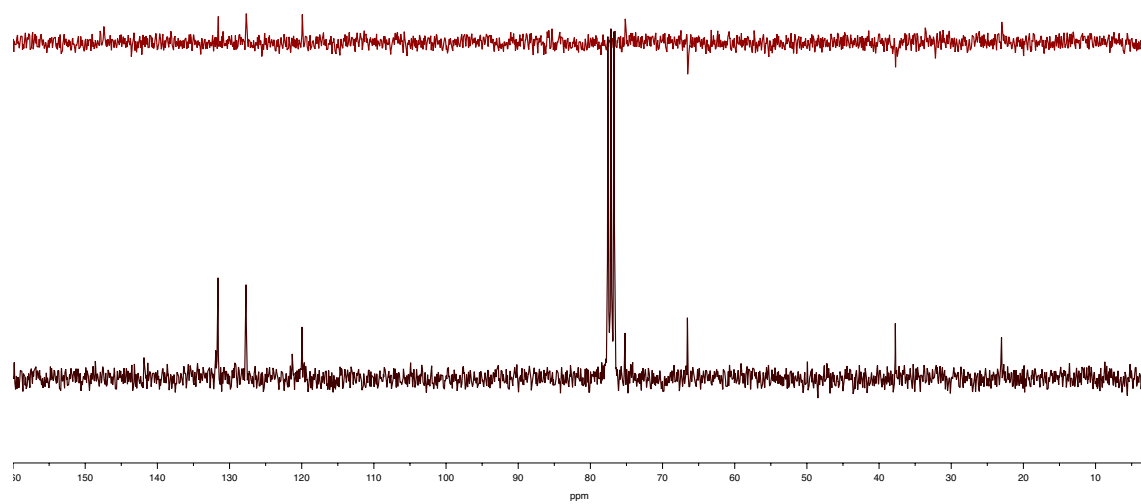


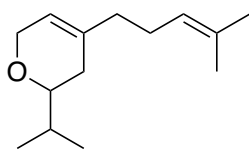


189

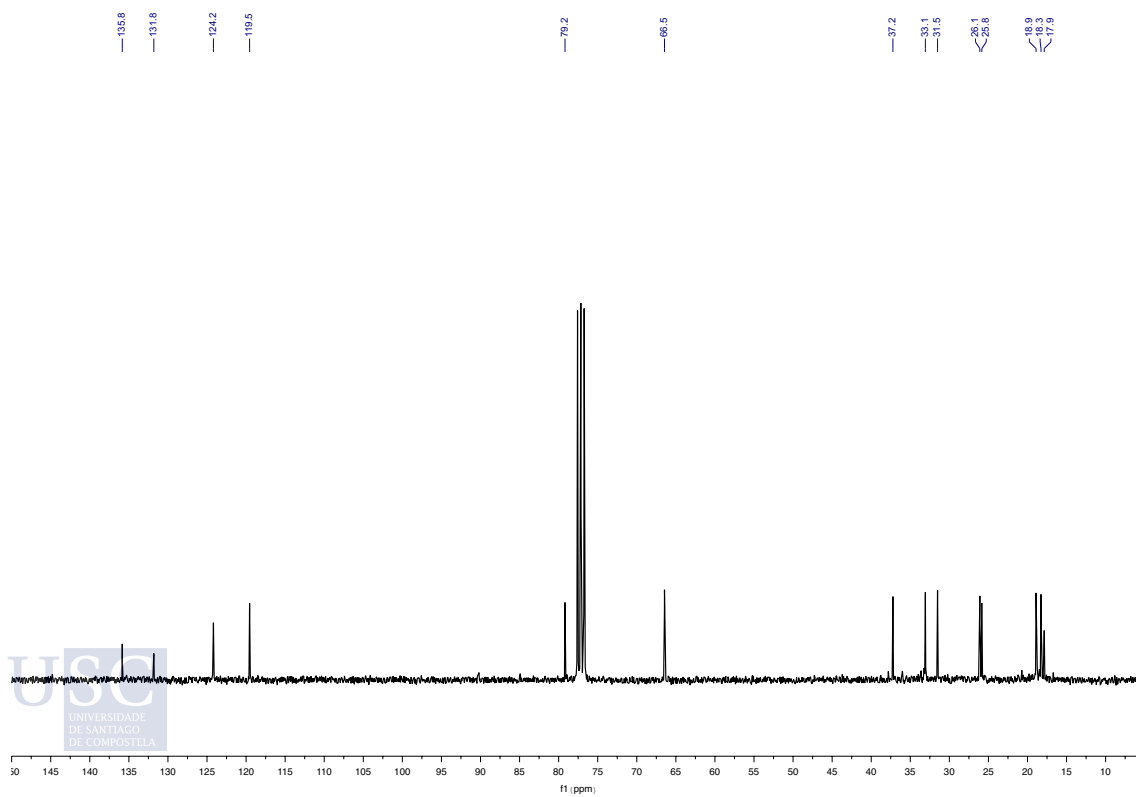
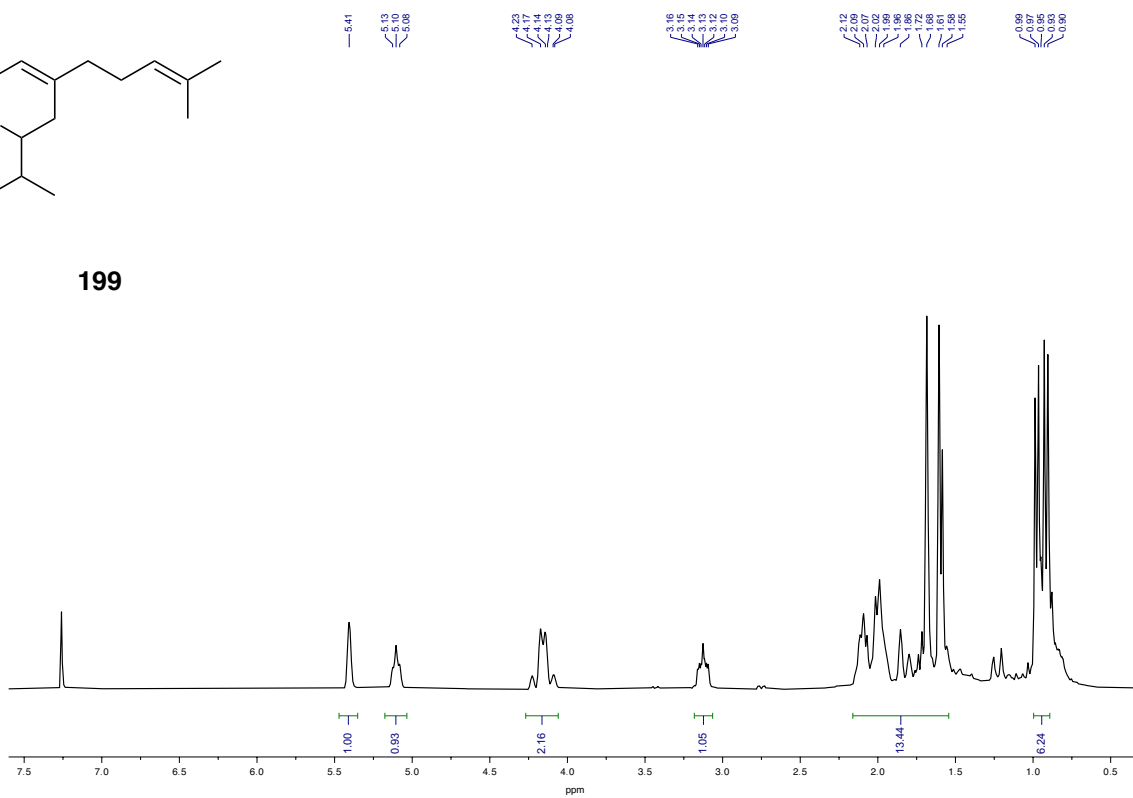


USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

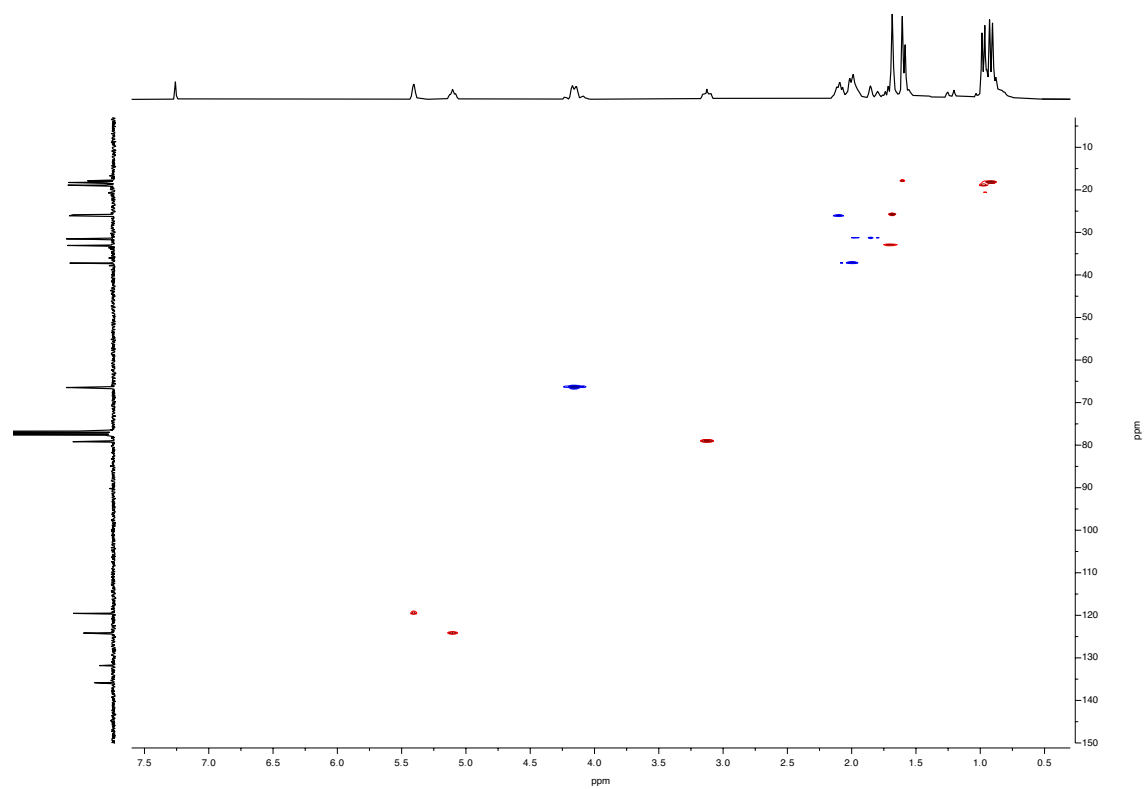


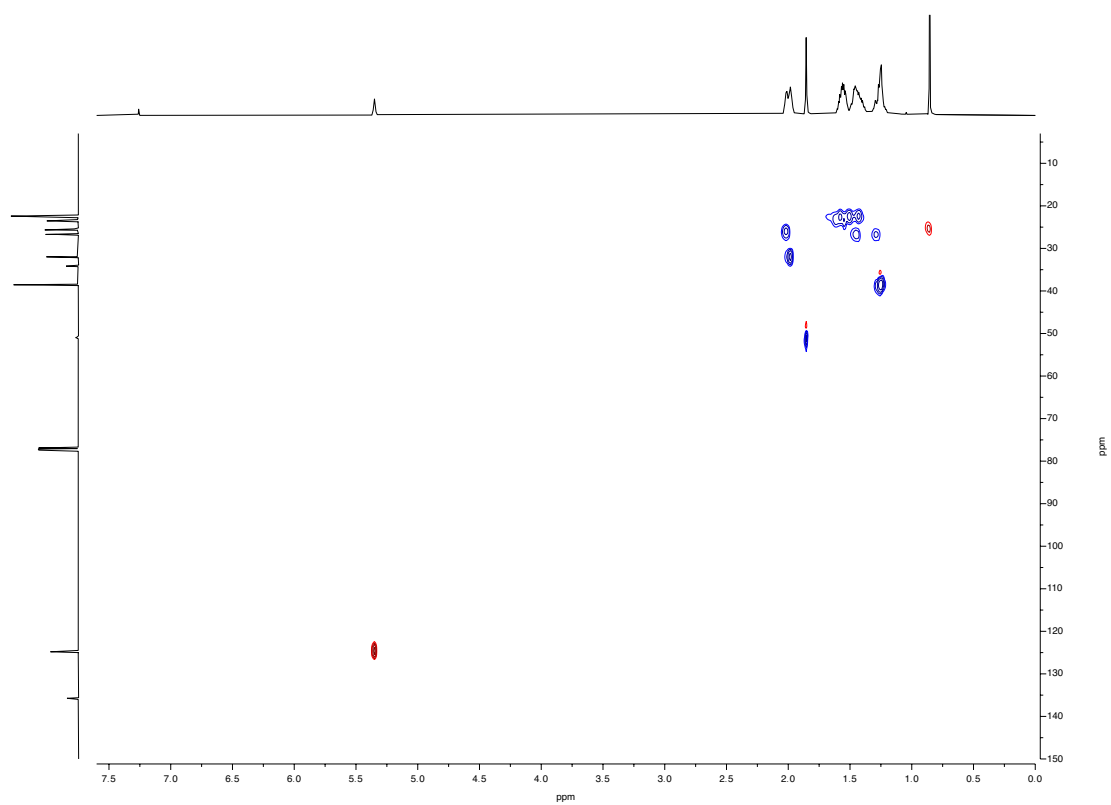


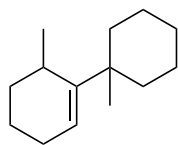
199



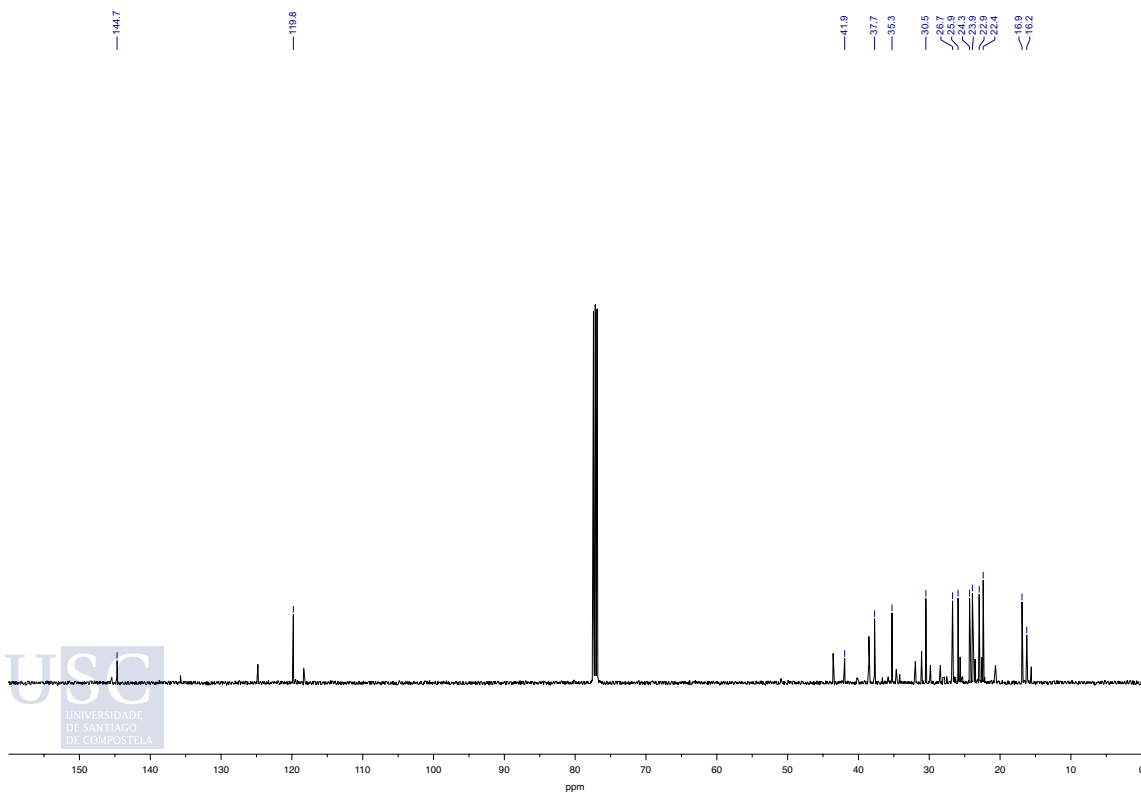
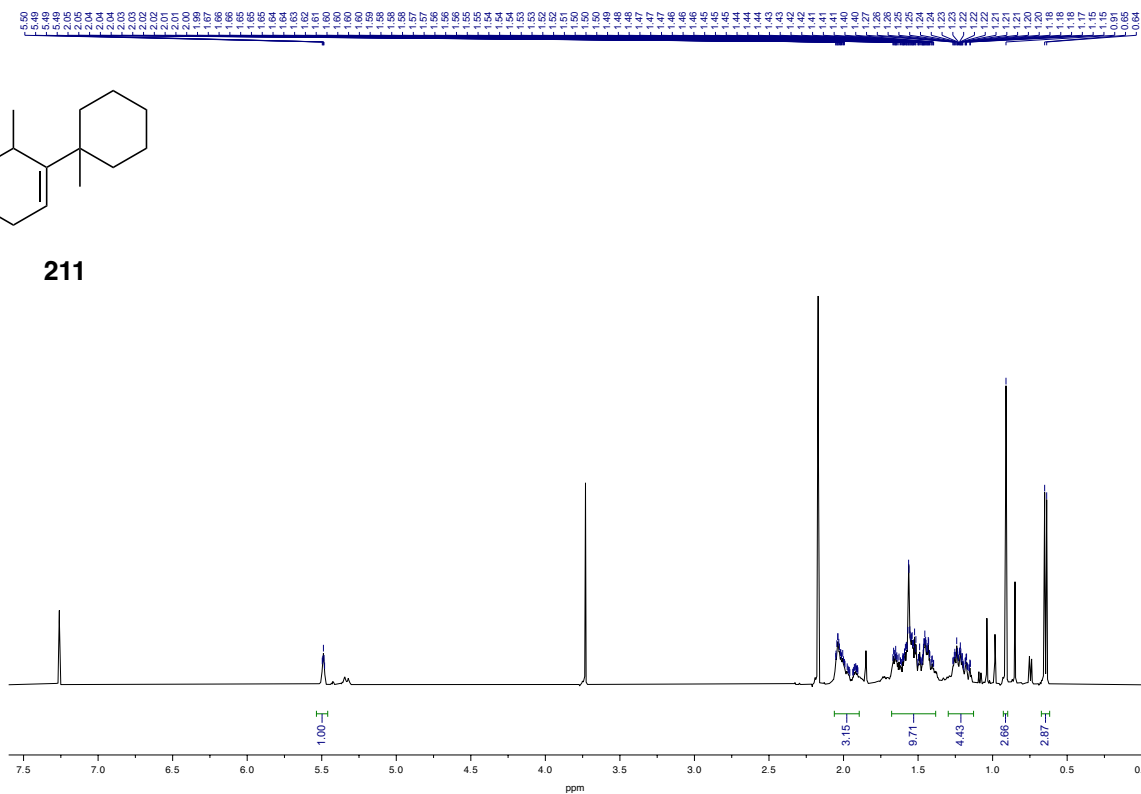
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

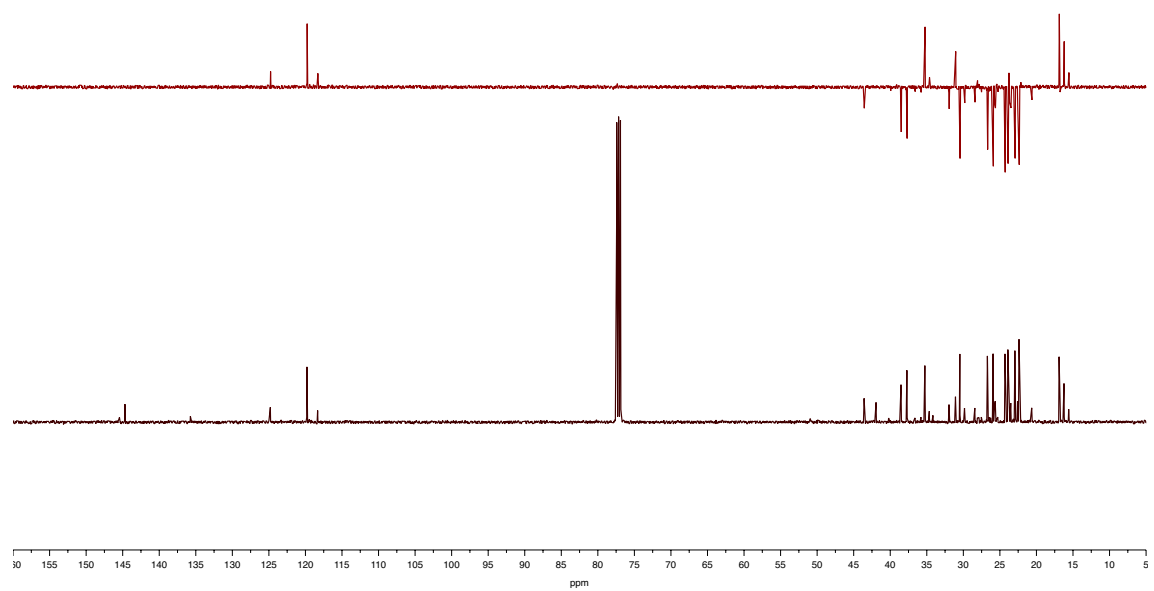


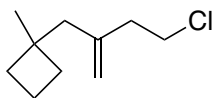




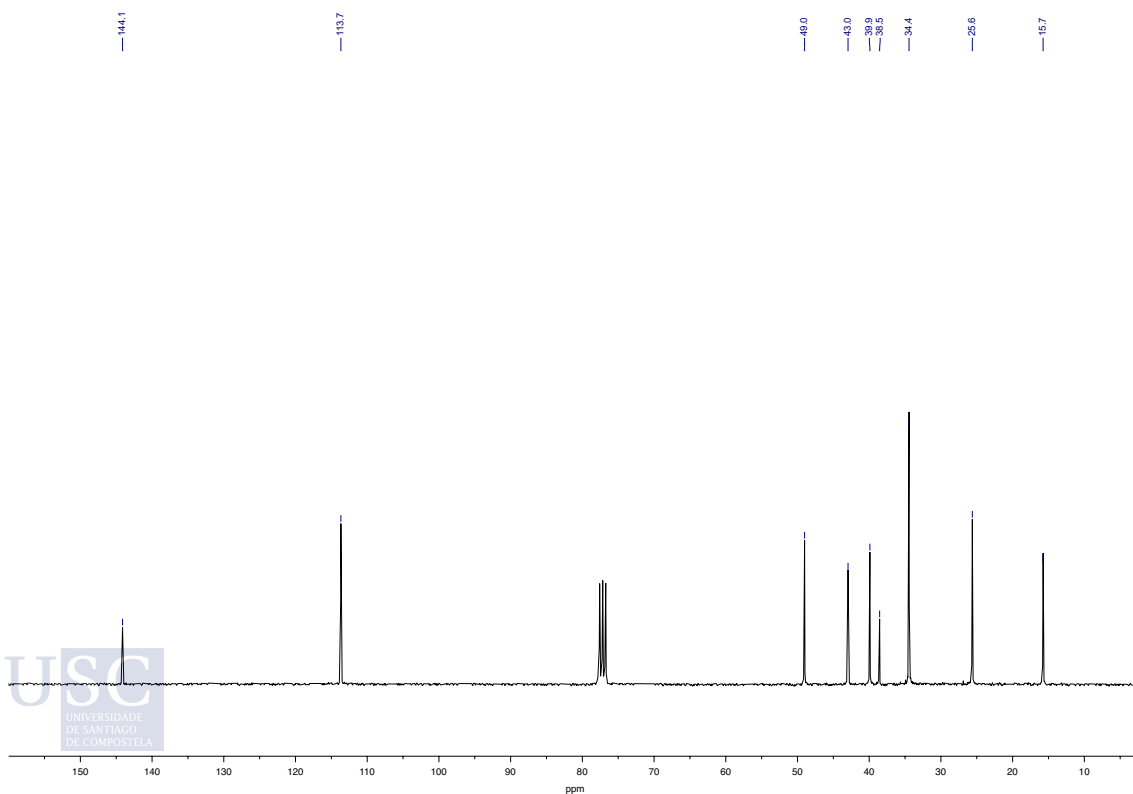
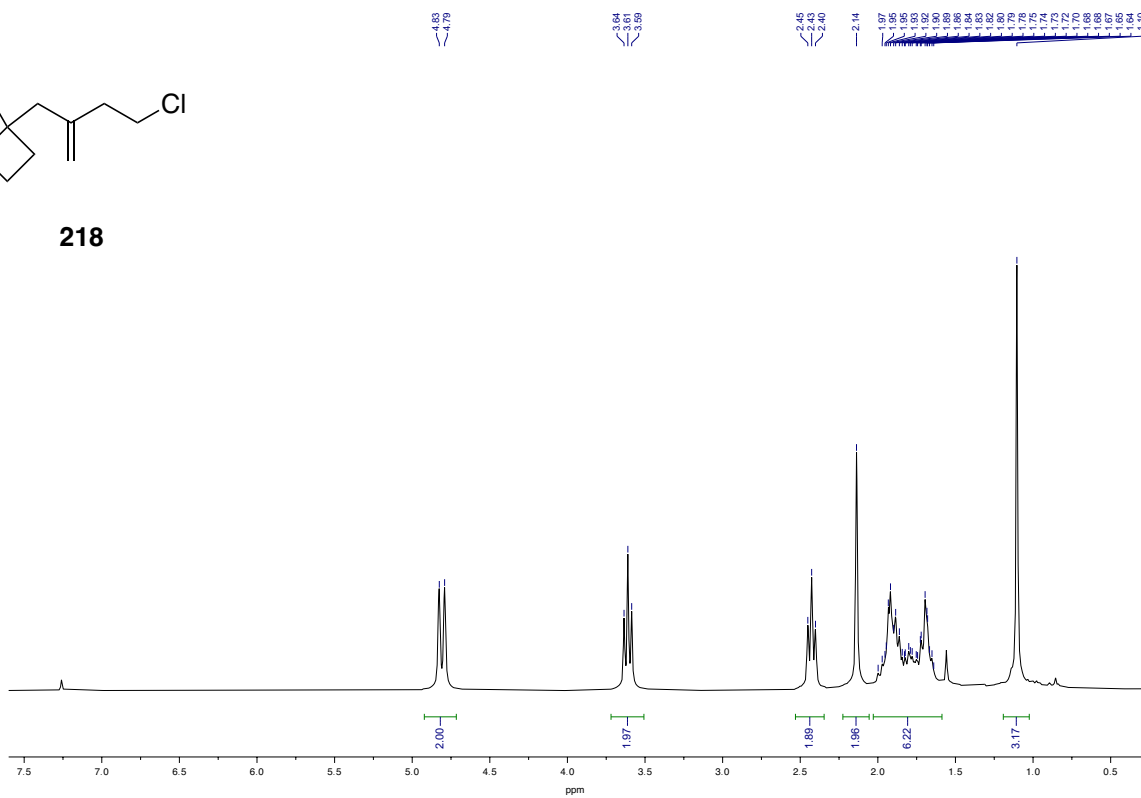
211



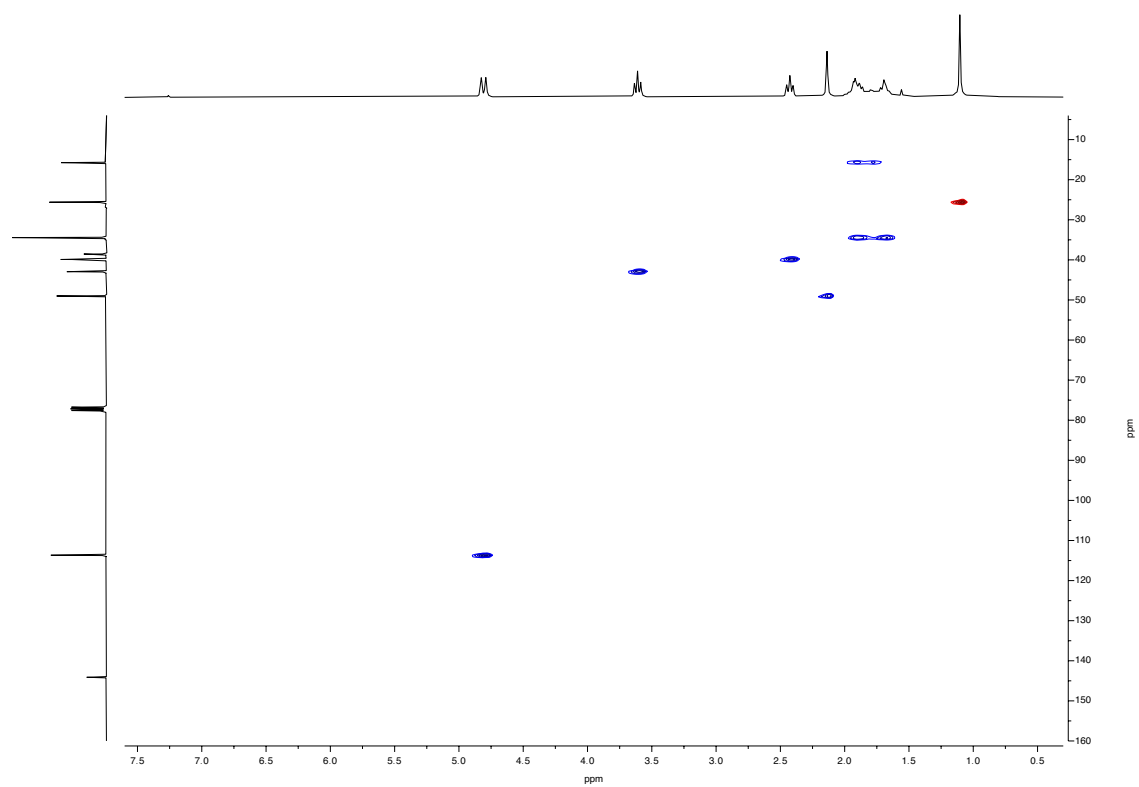


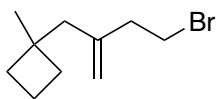


218

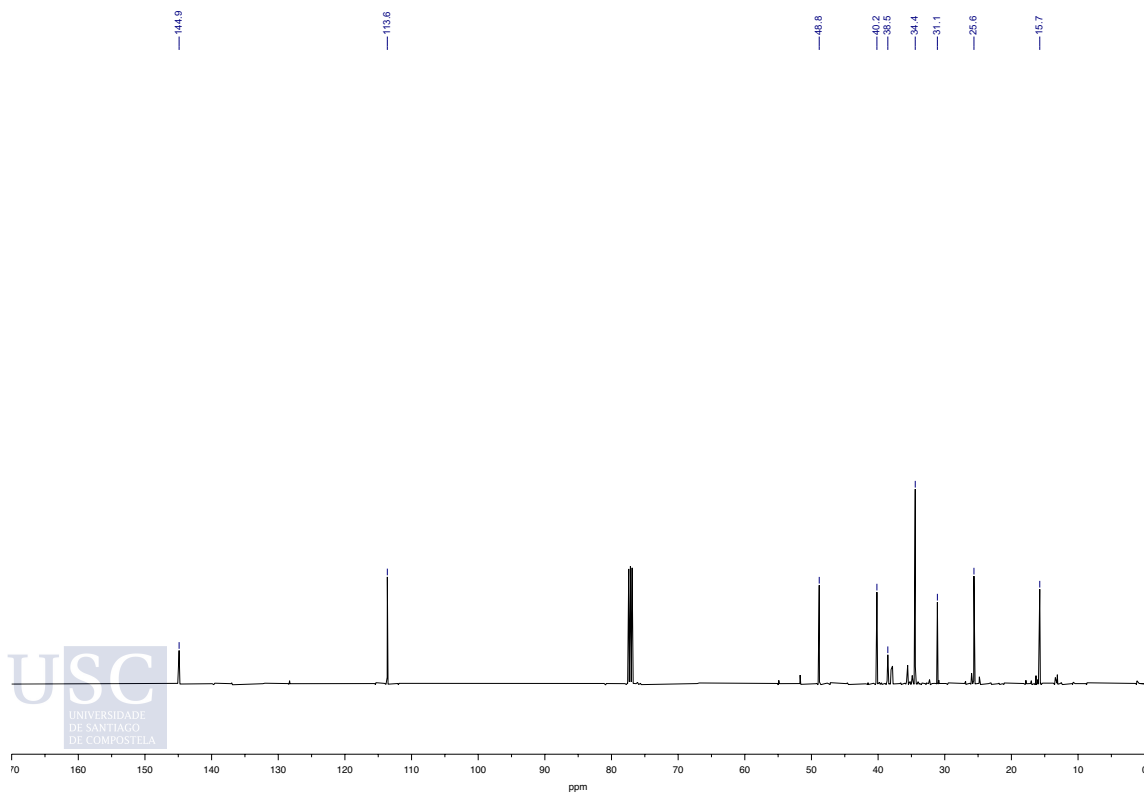
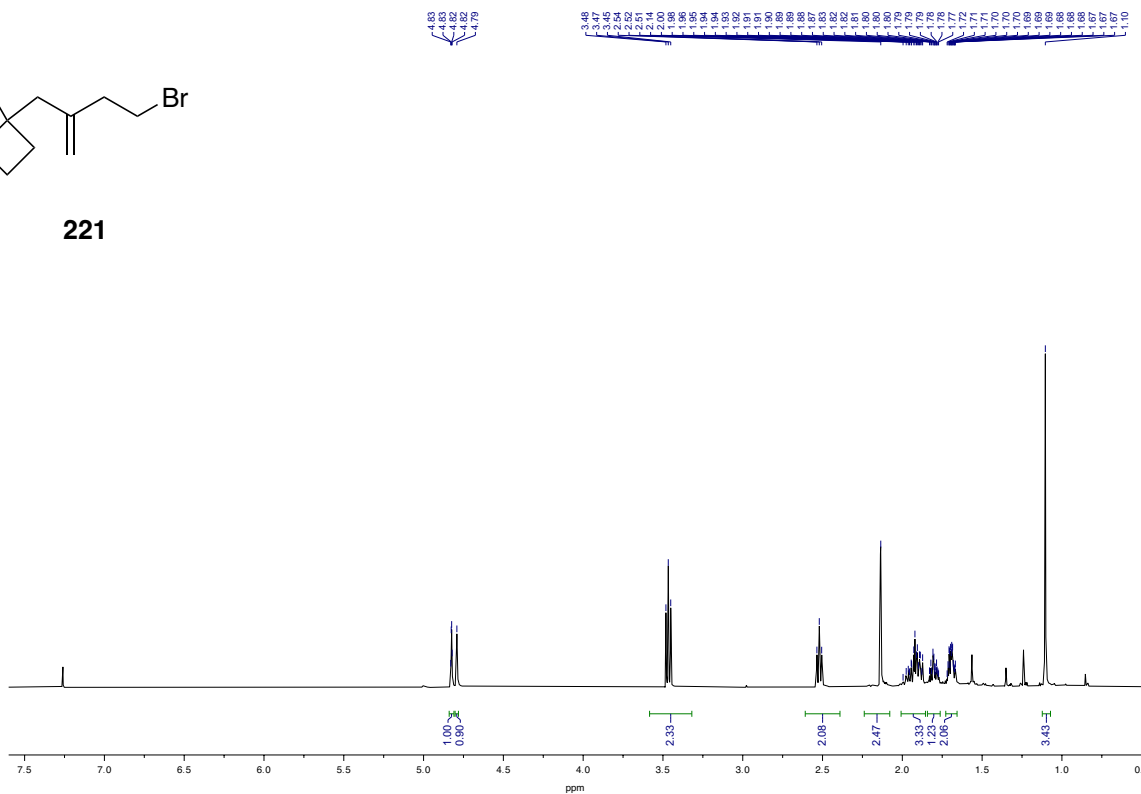


USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

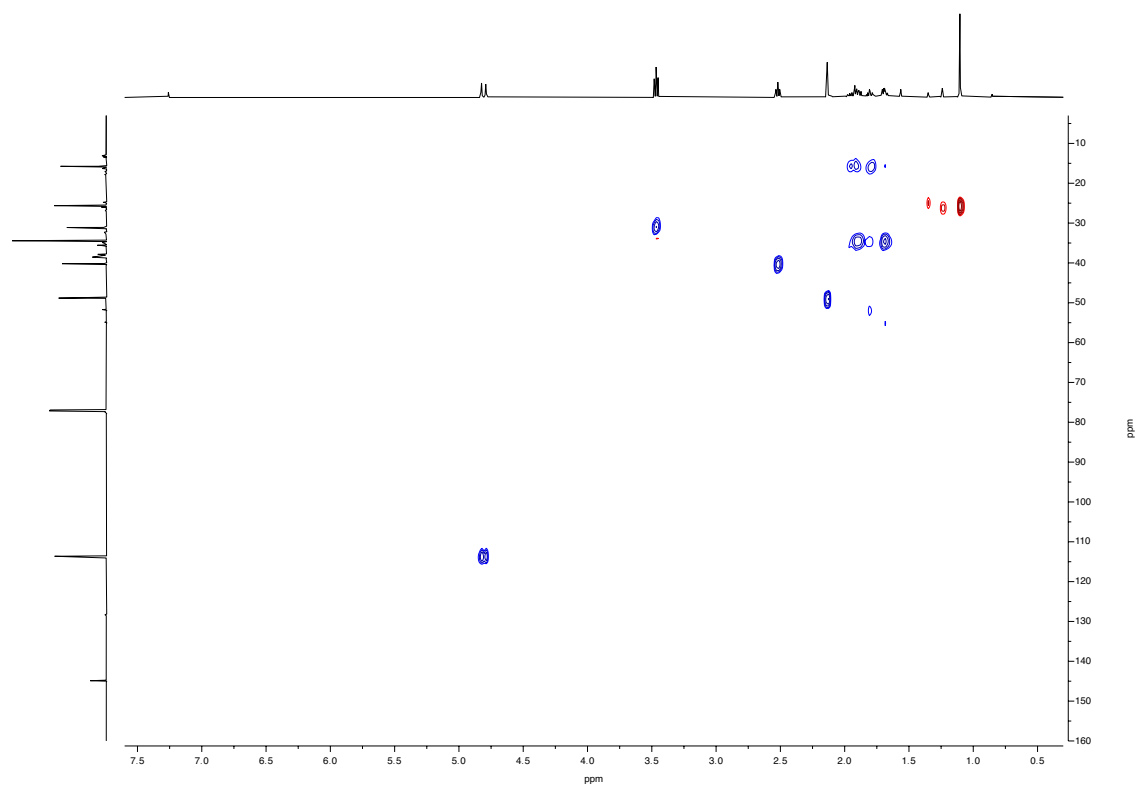


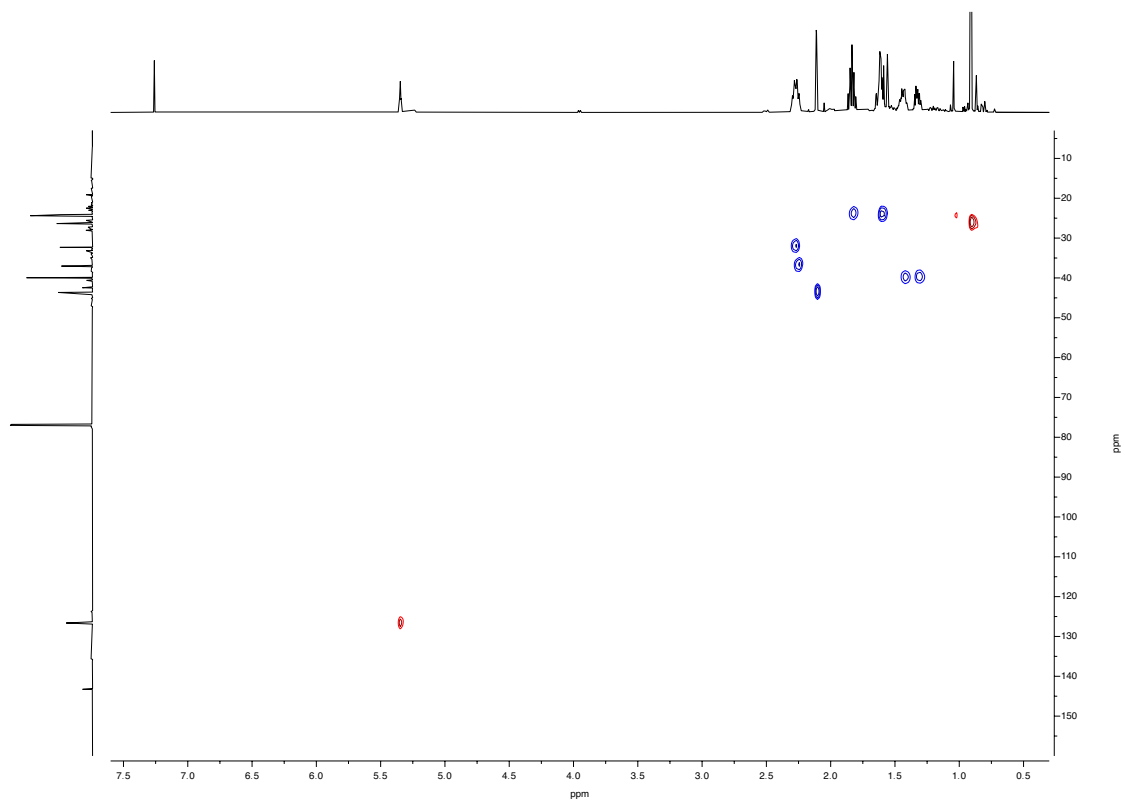


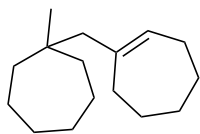
221



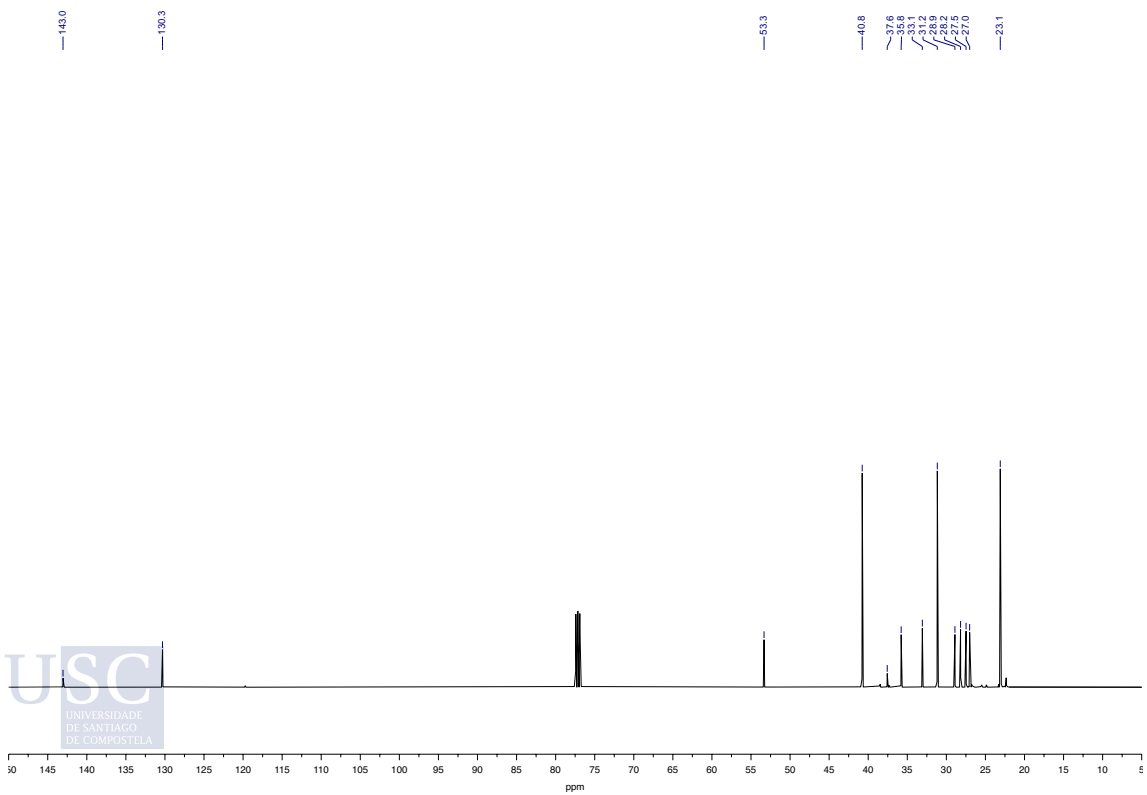
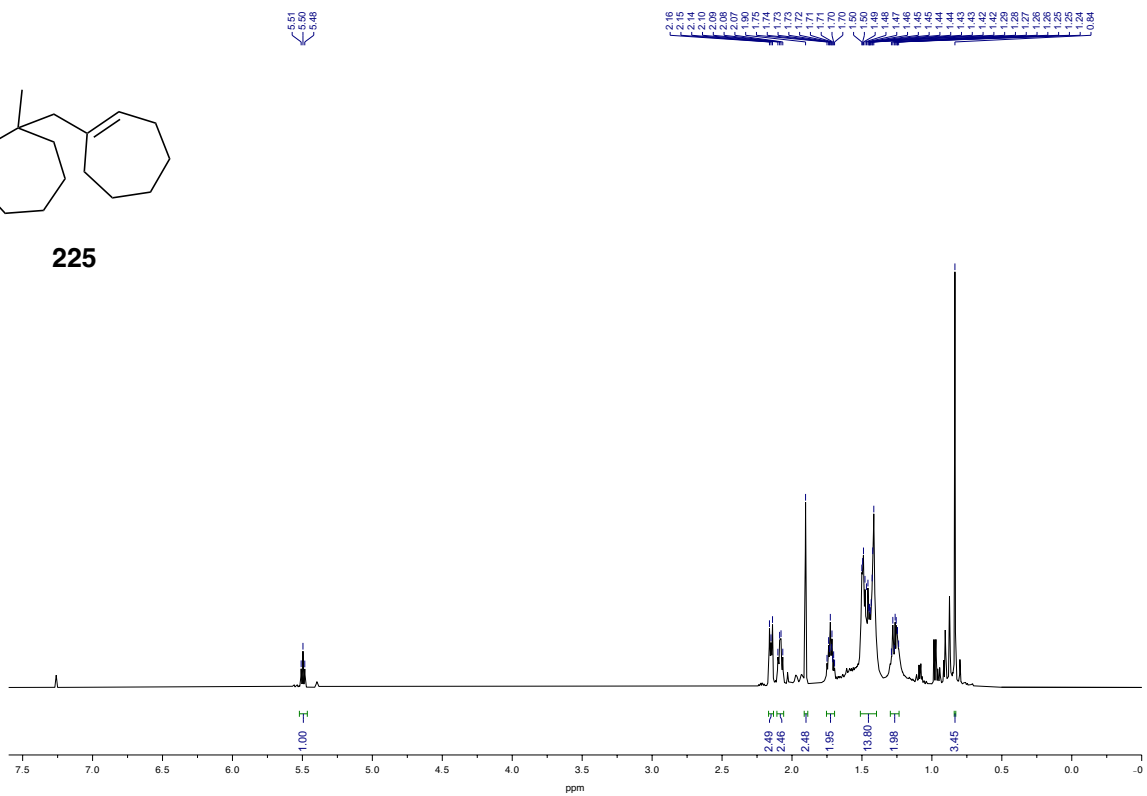
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



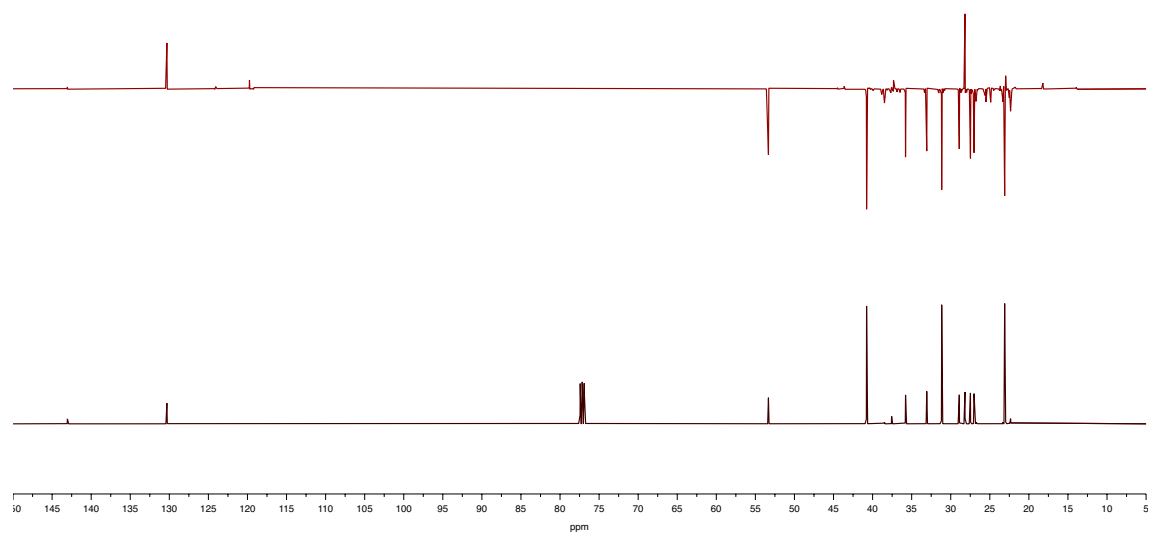


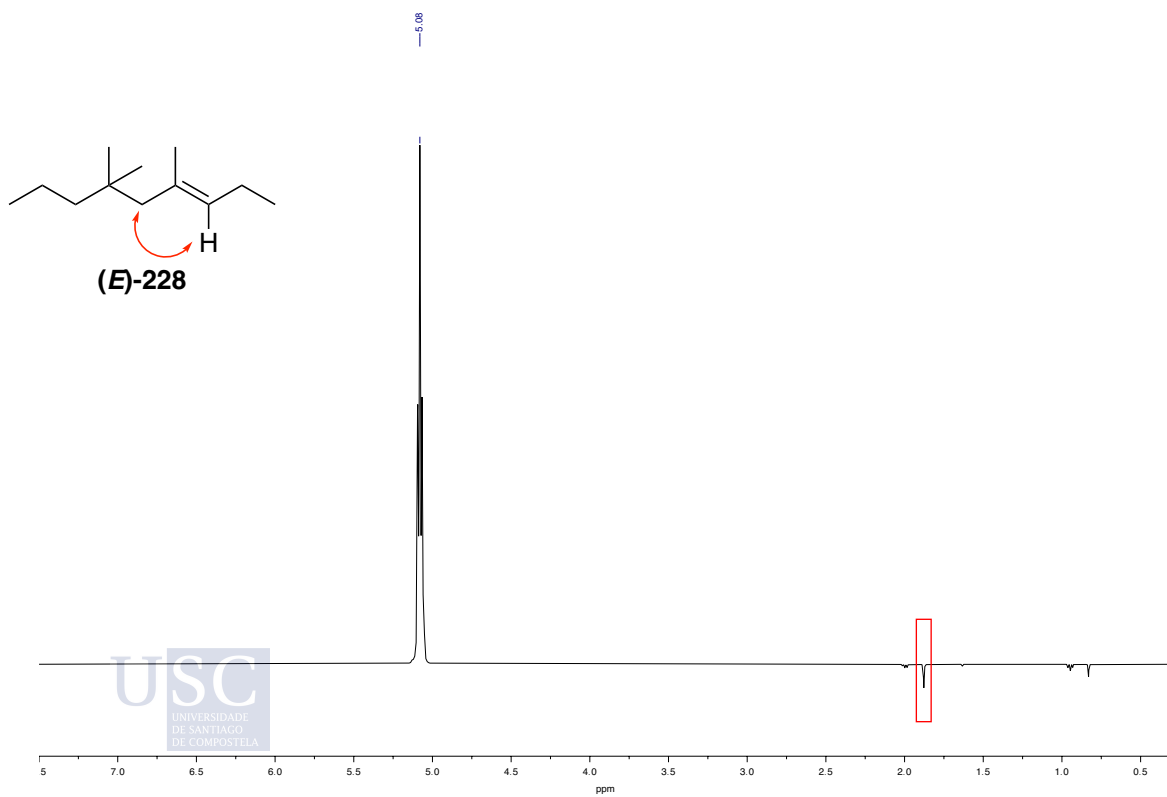
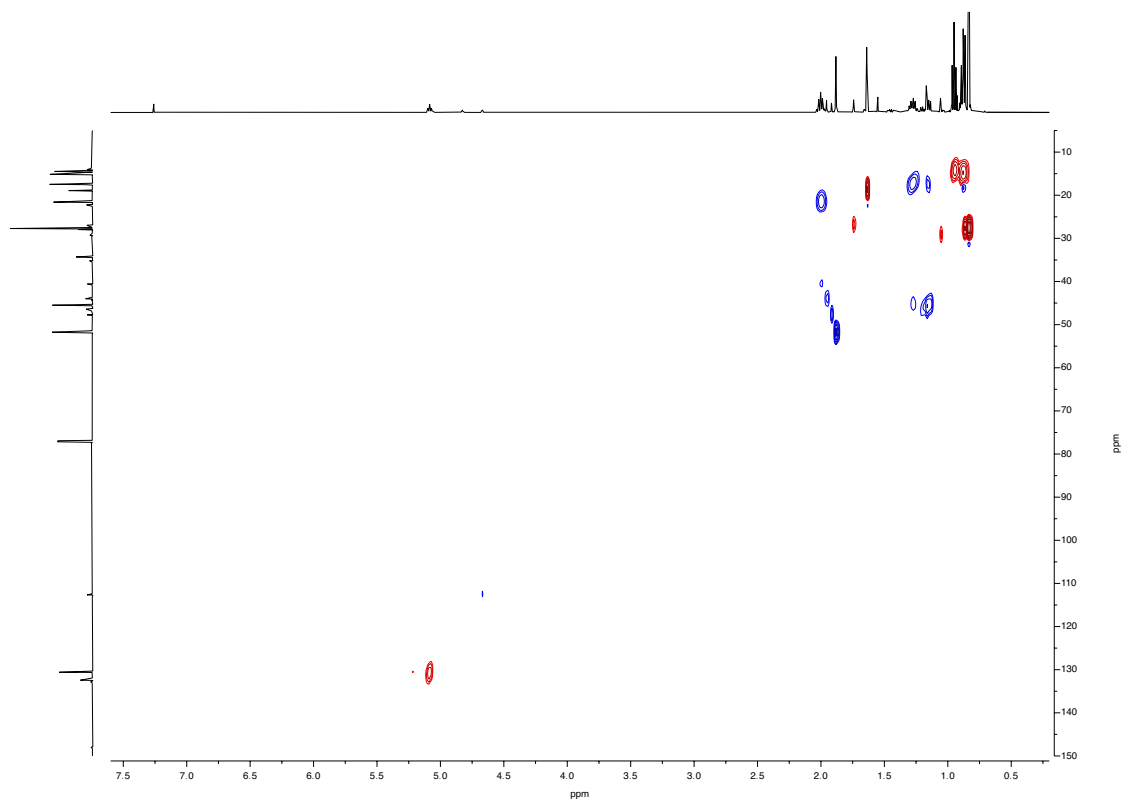


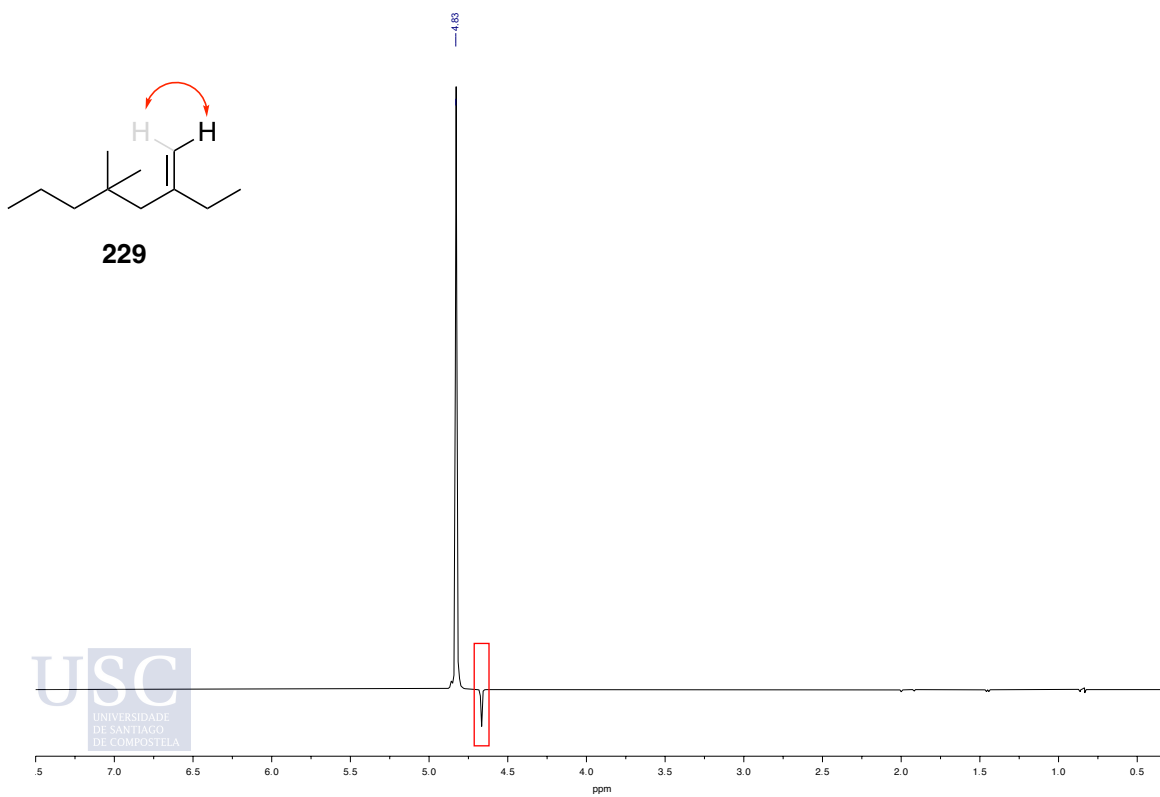
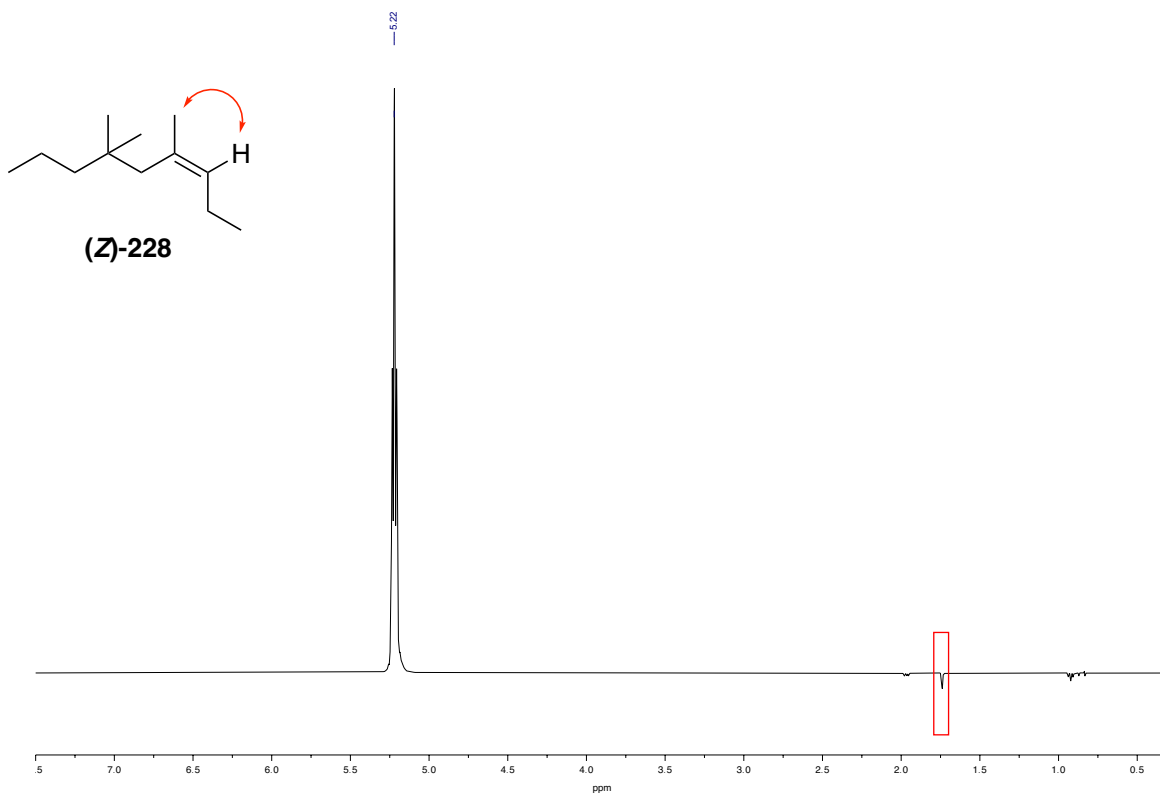
225

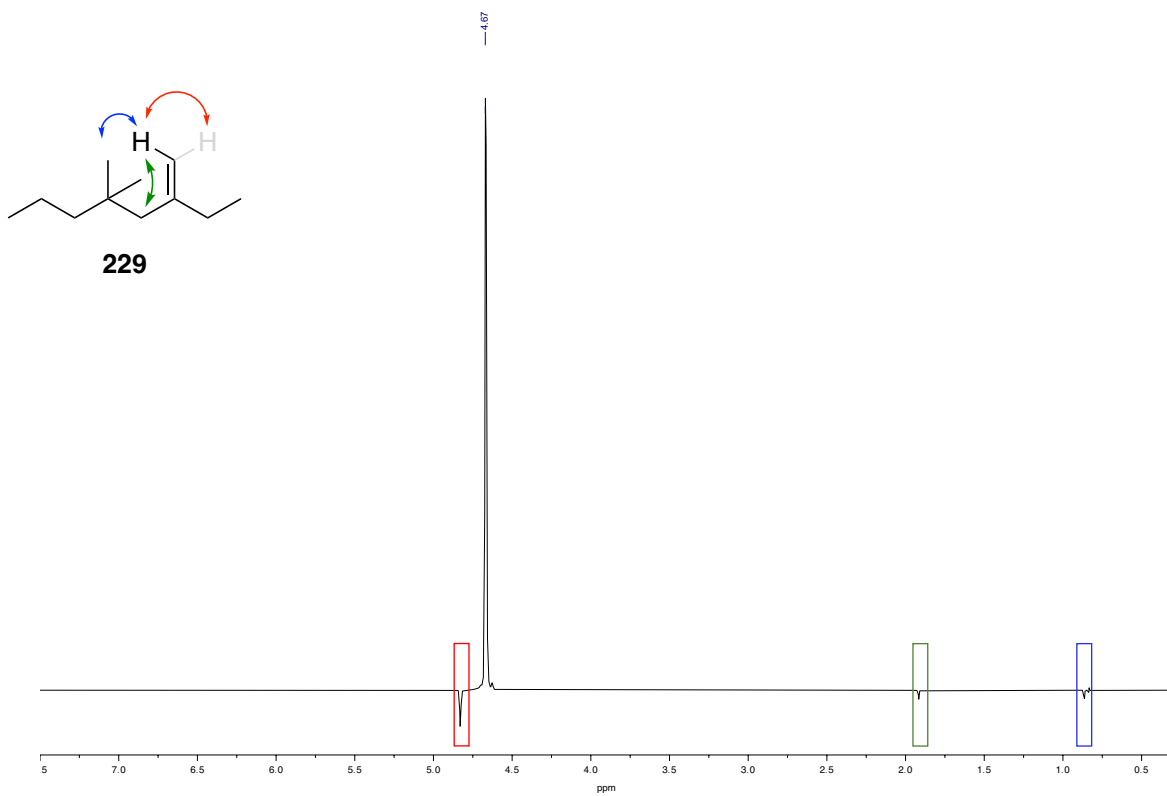


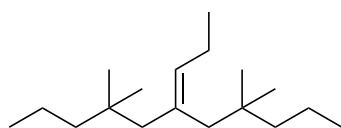
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



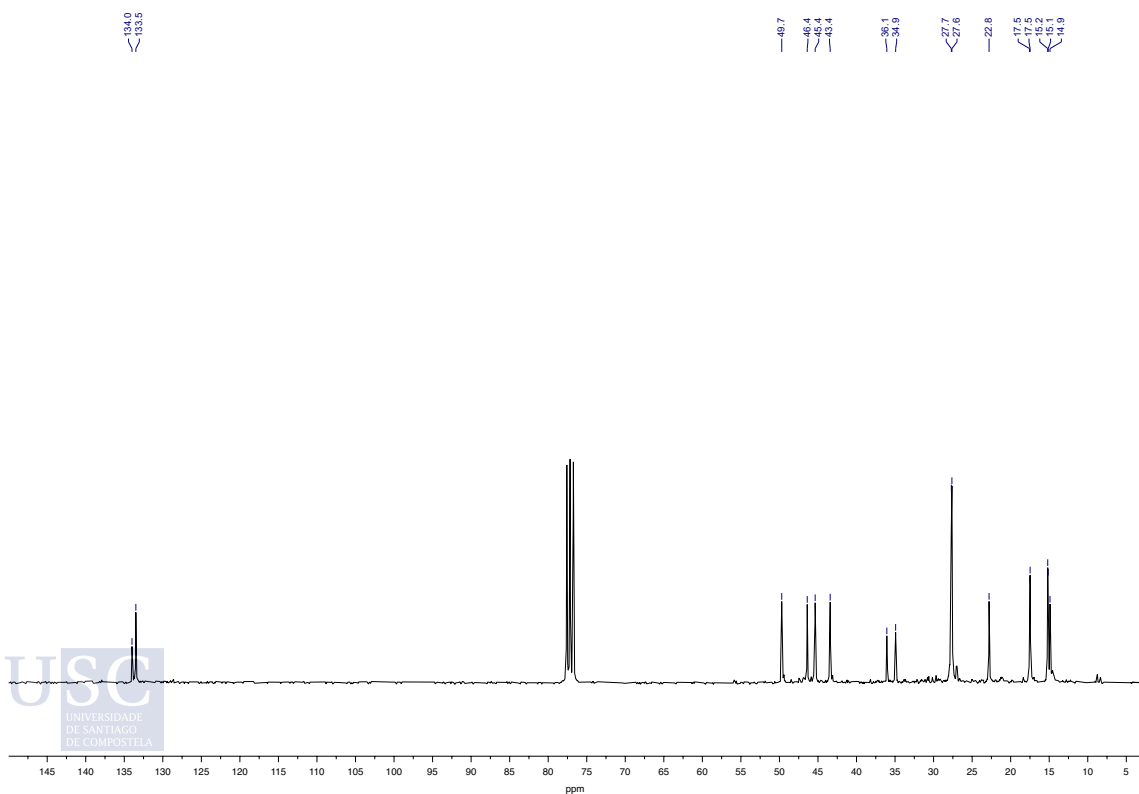
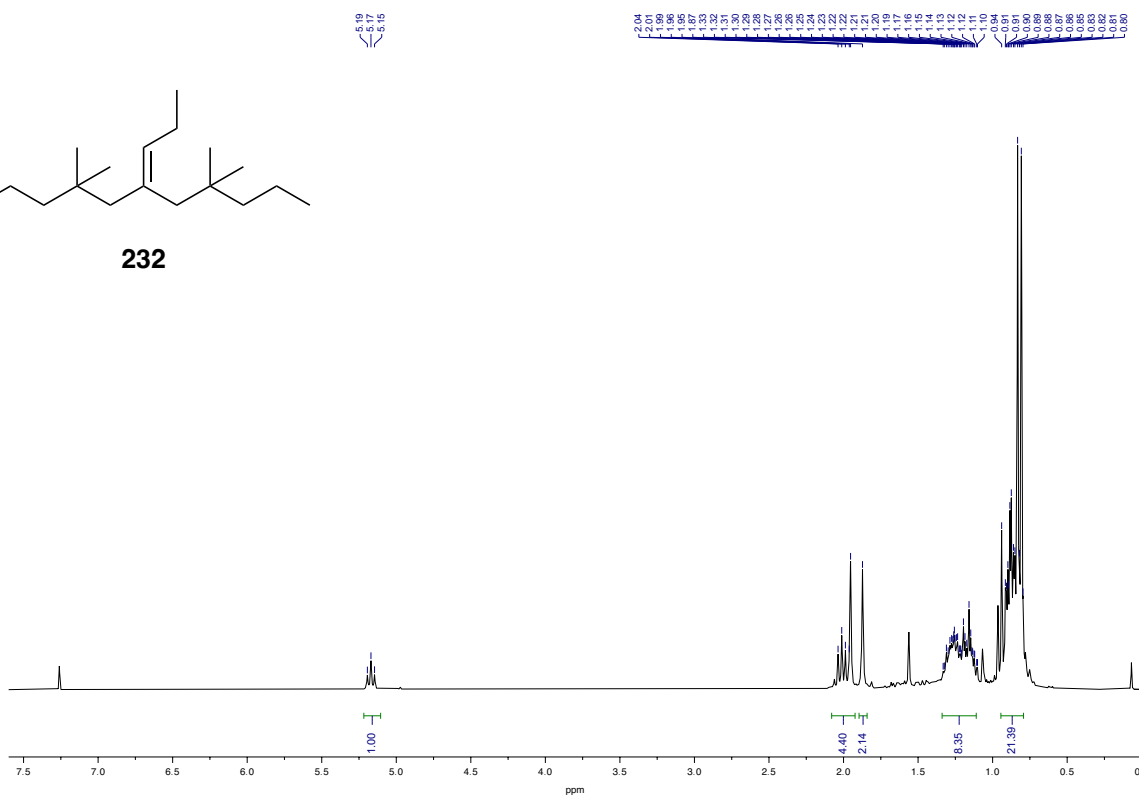




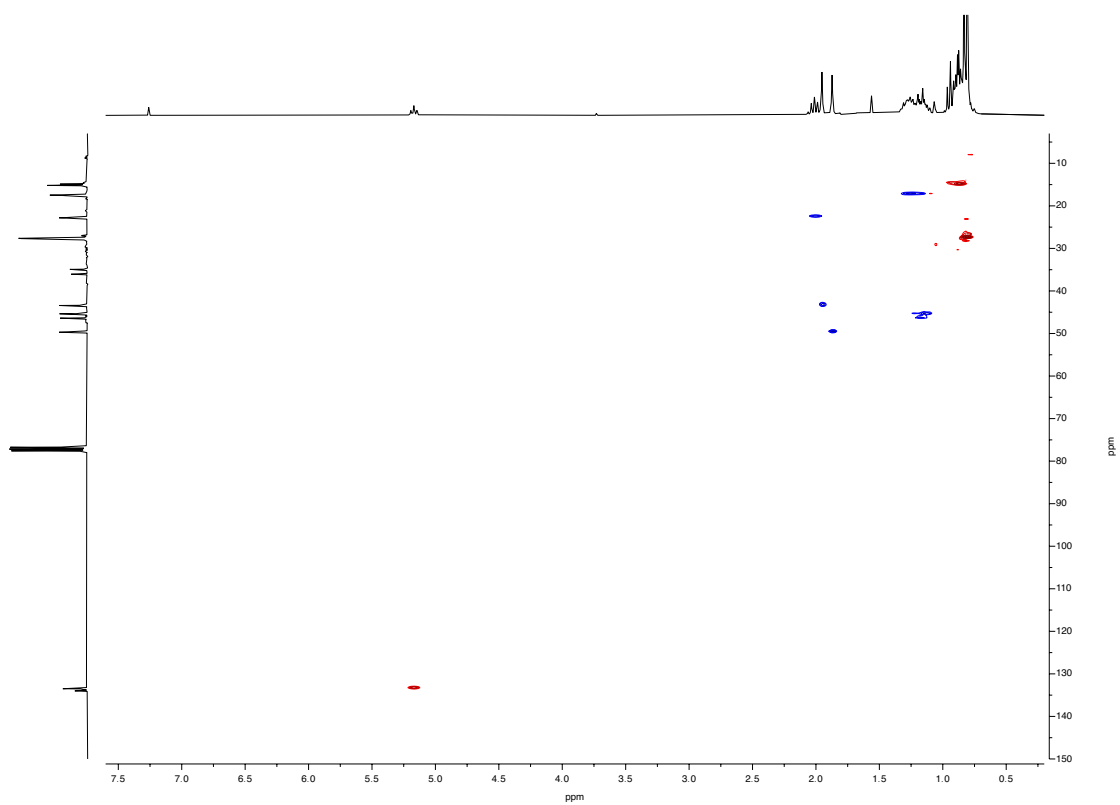


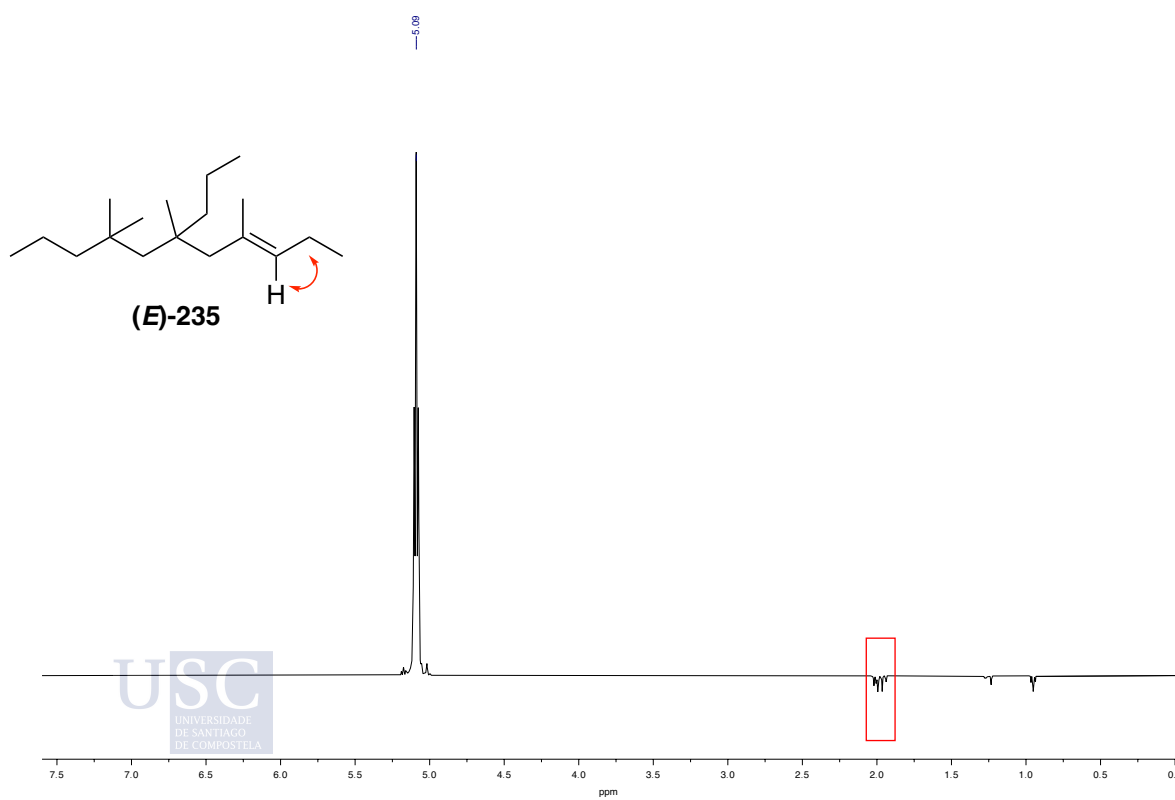
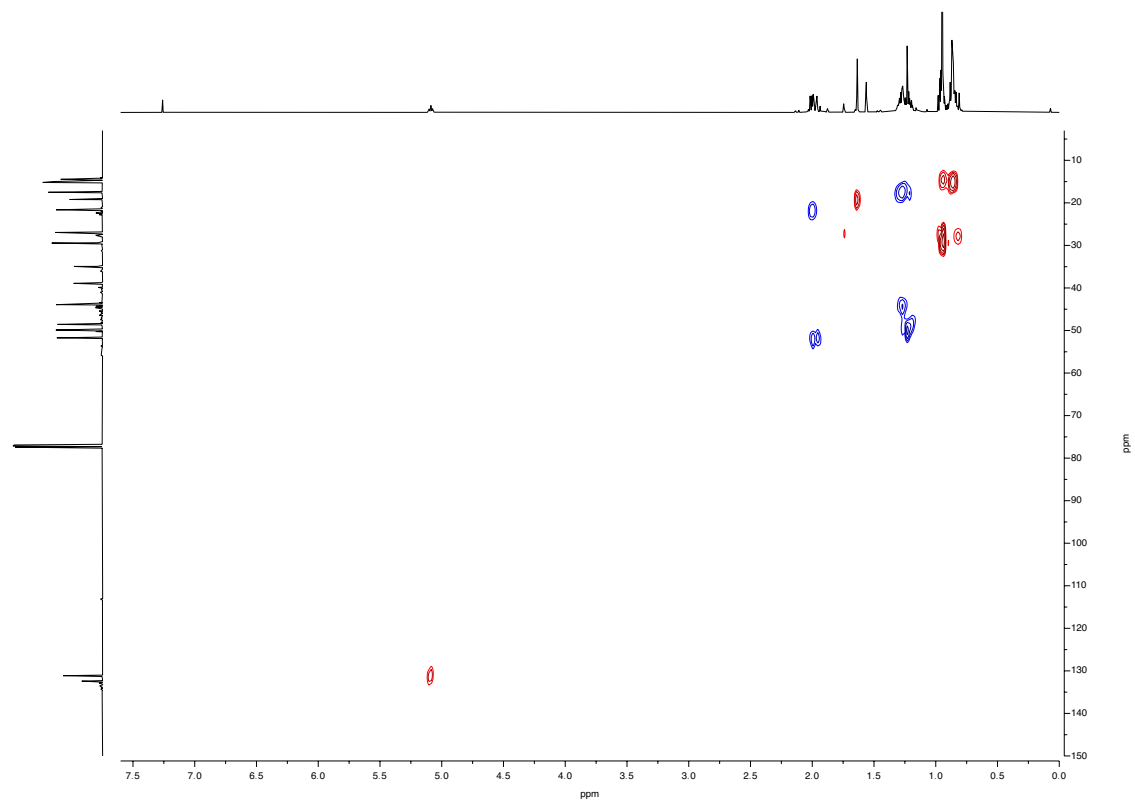


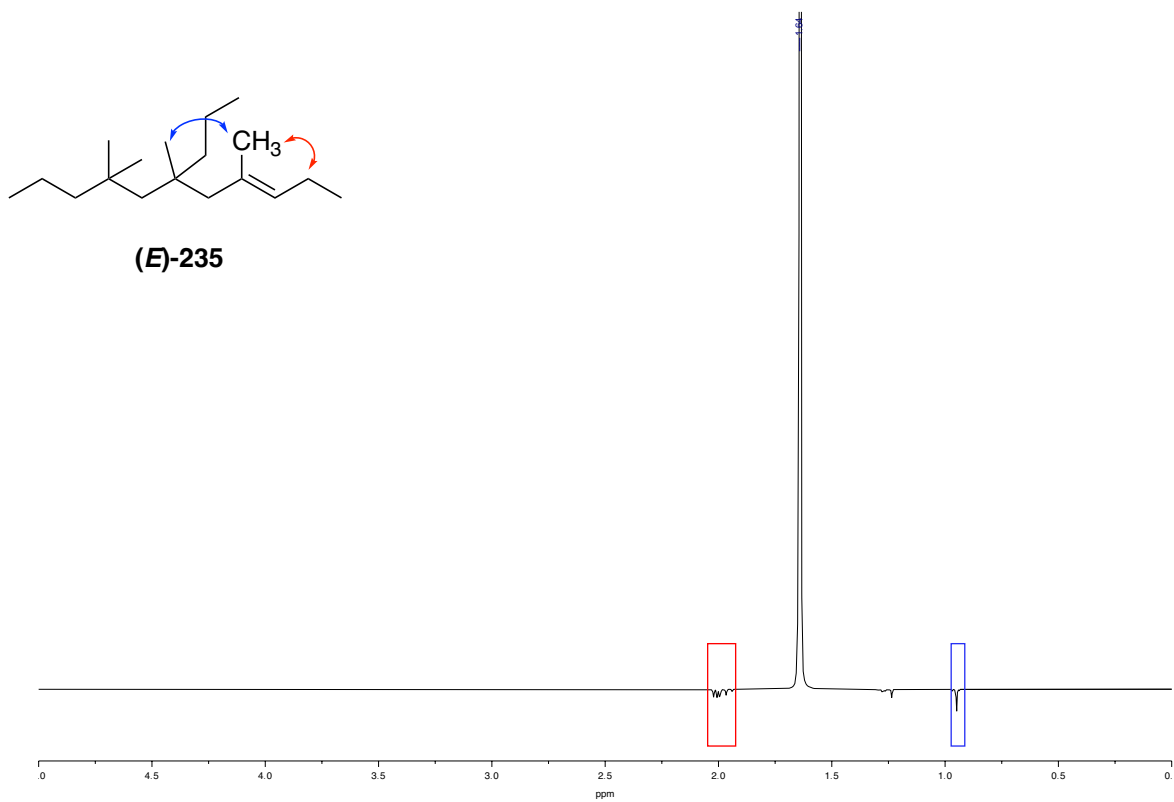
232

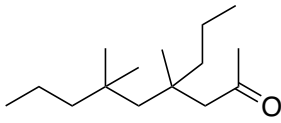


USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

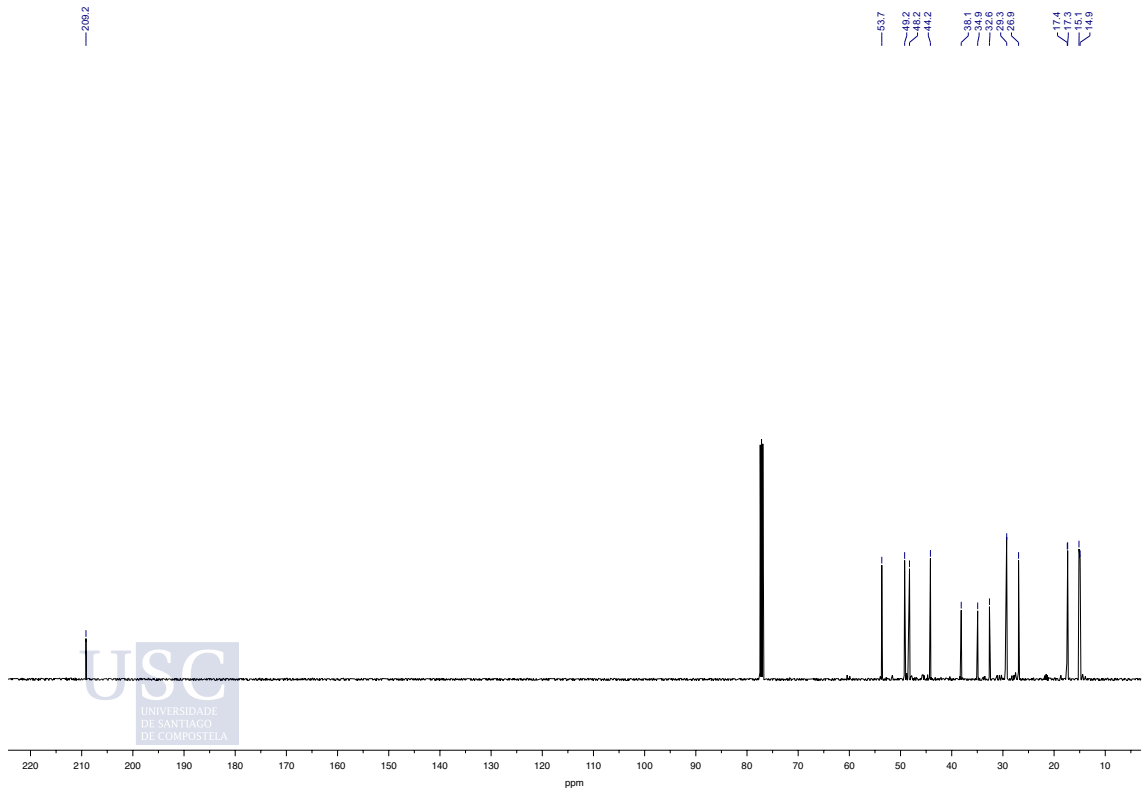
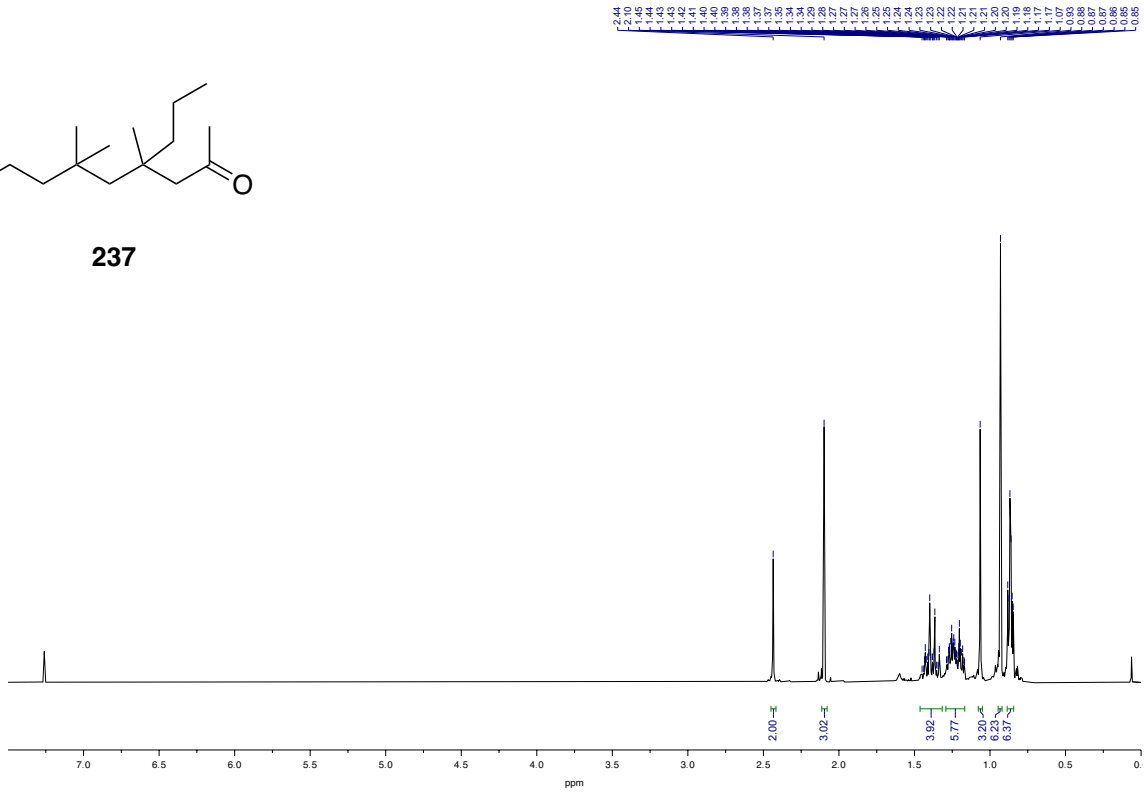


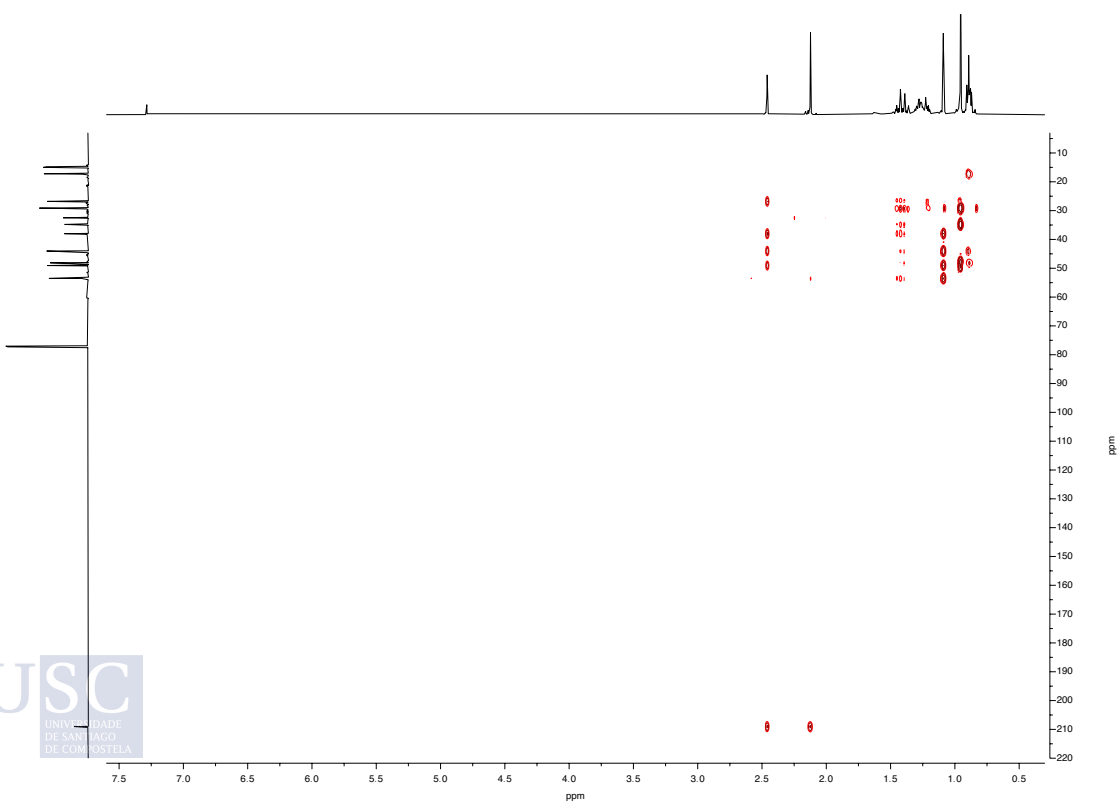
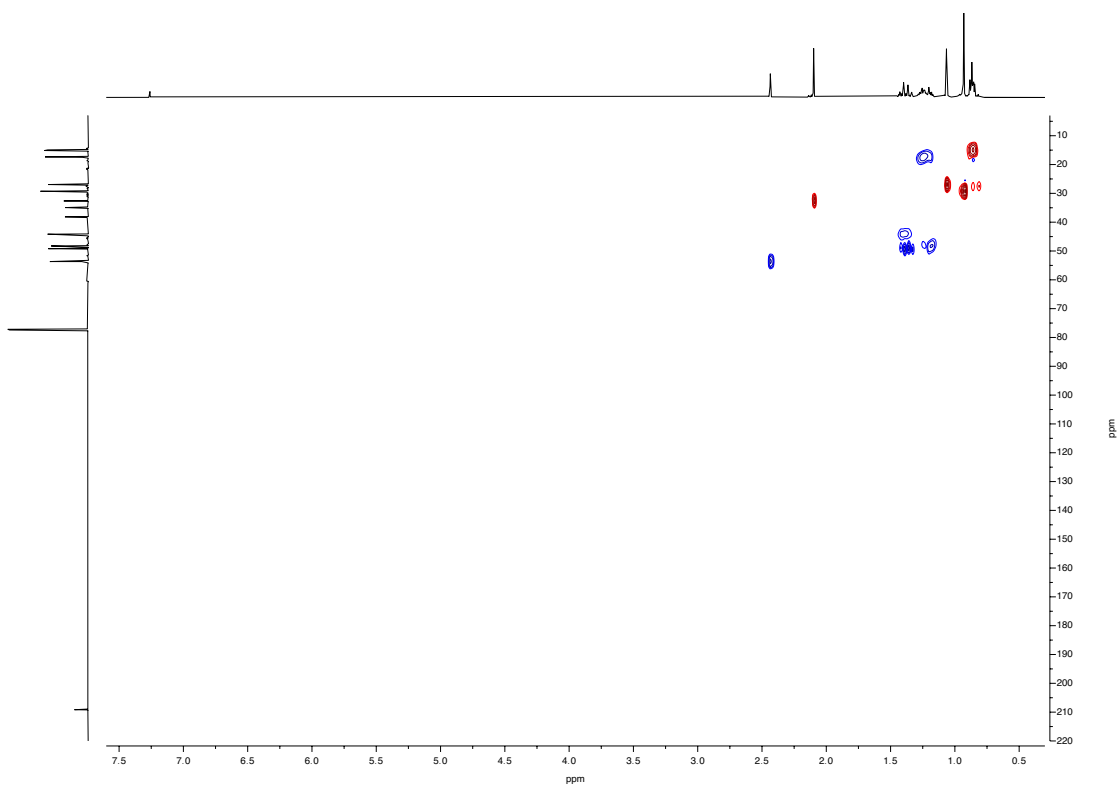


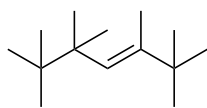




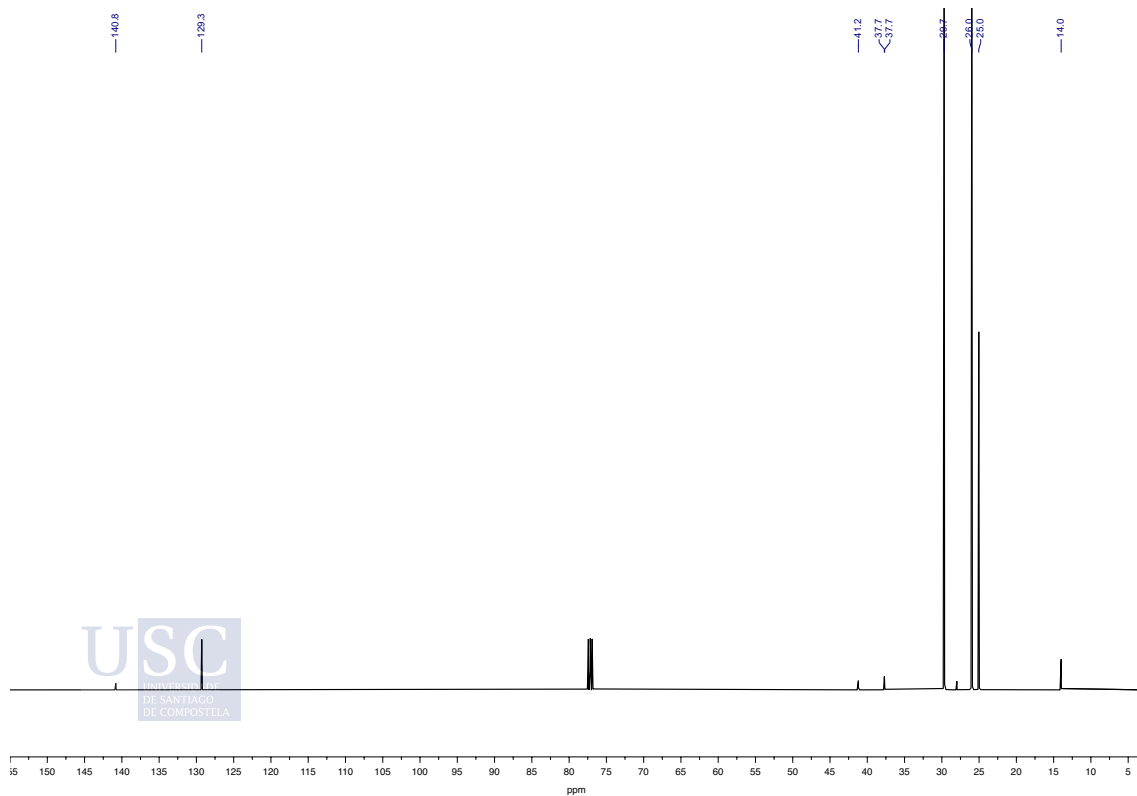
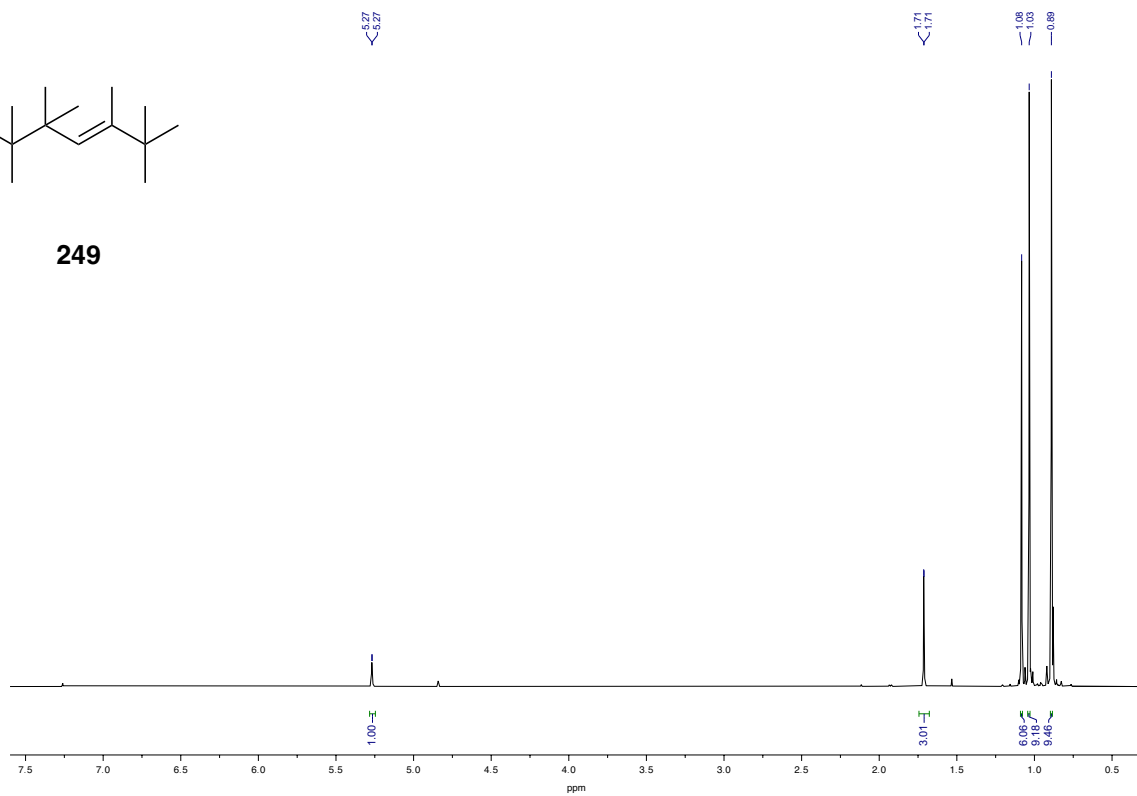
237



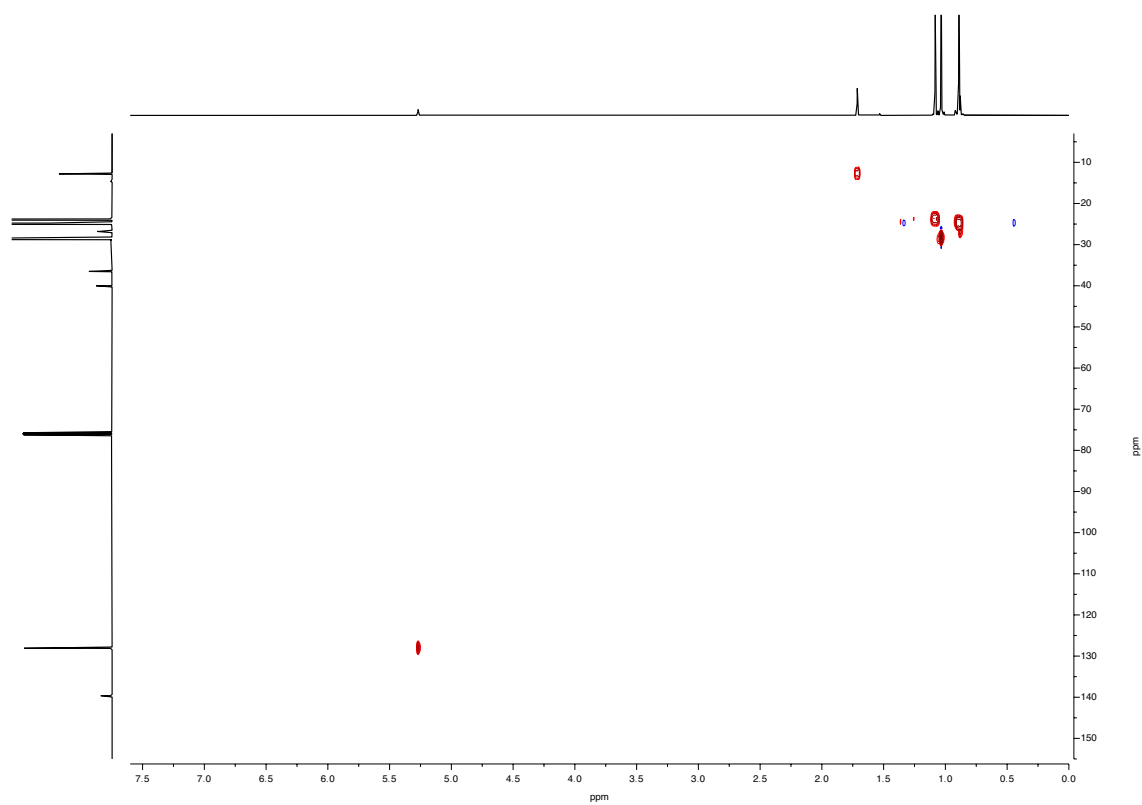


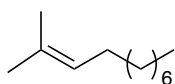
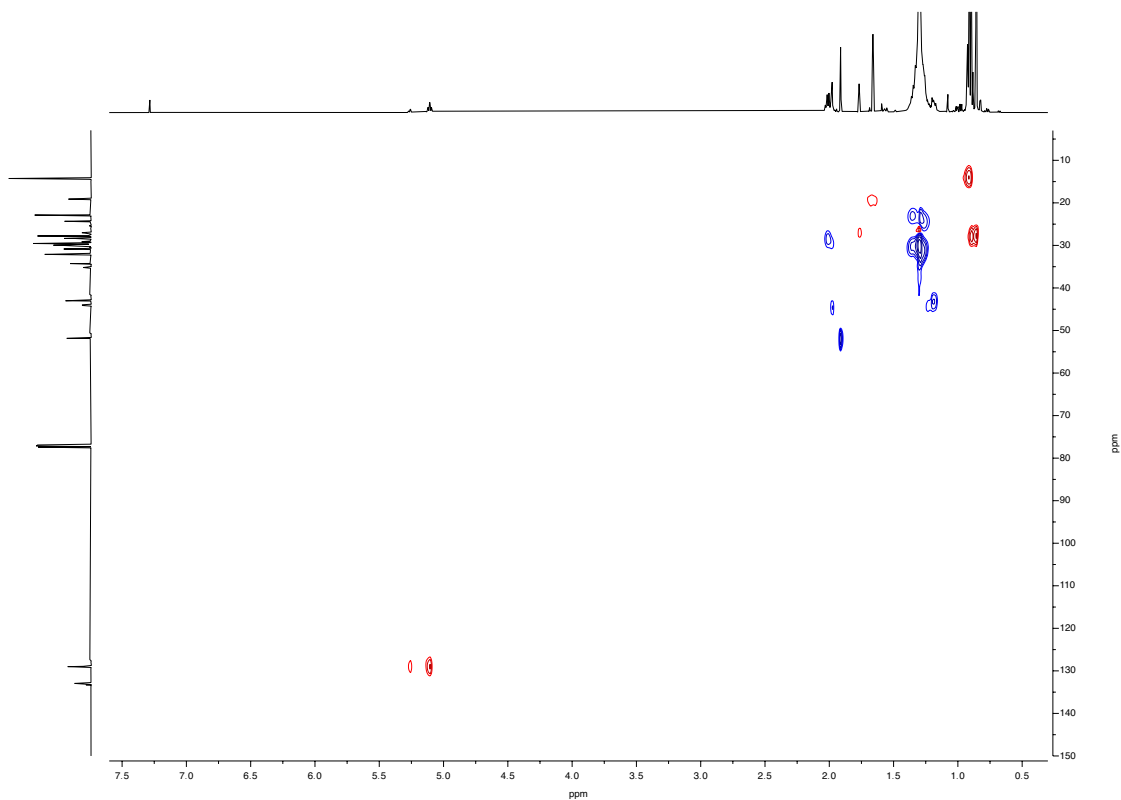


249

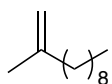


USC
UNIVERSIDAD
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

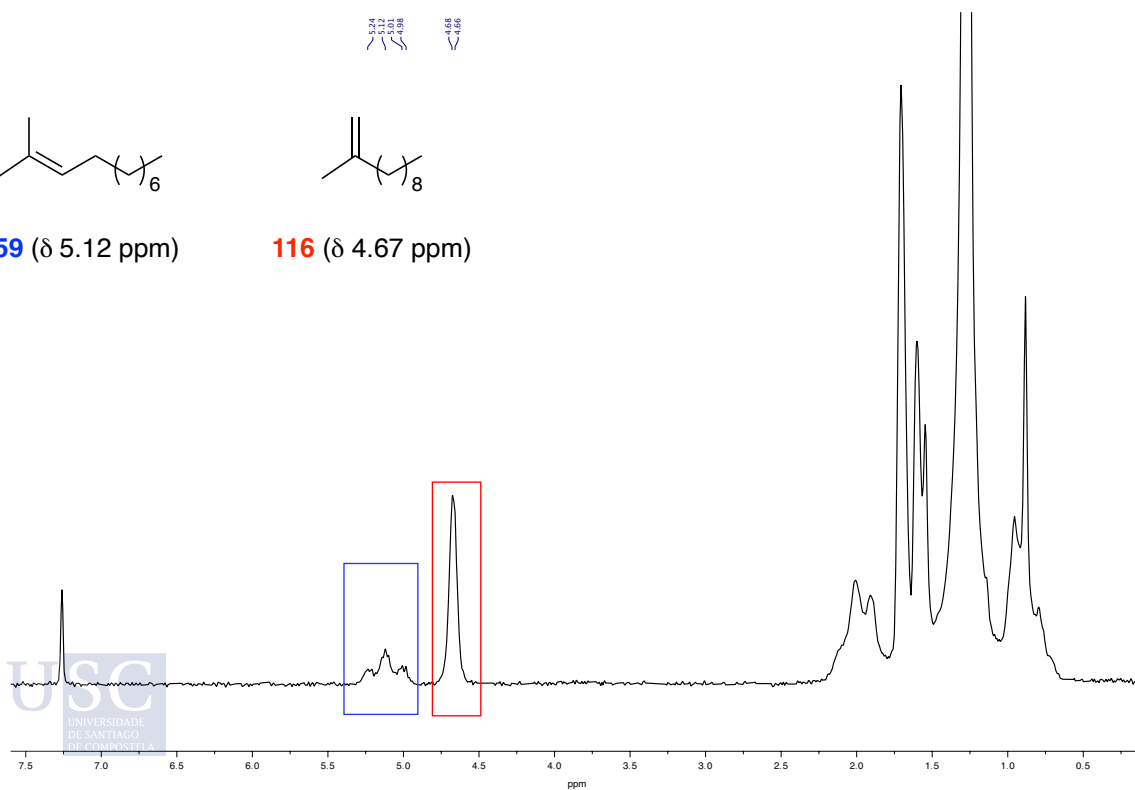


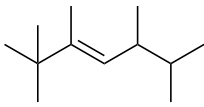


259 (δ 5.12 ppm)

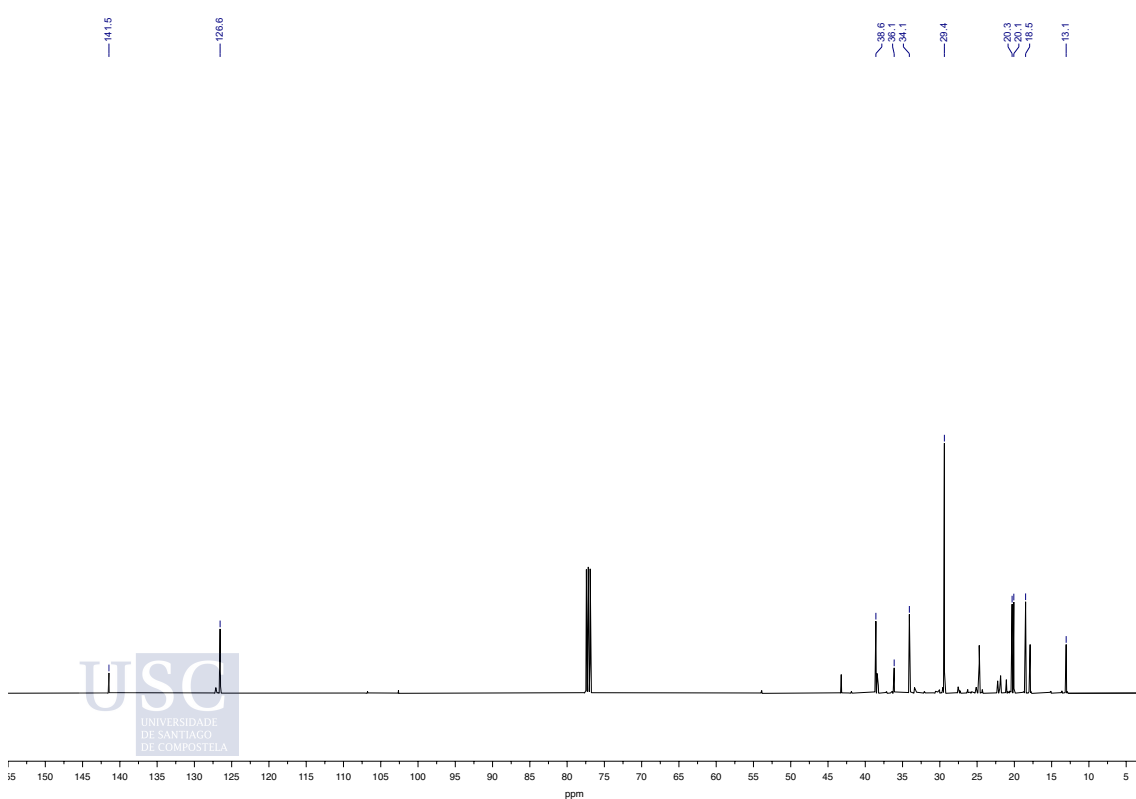
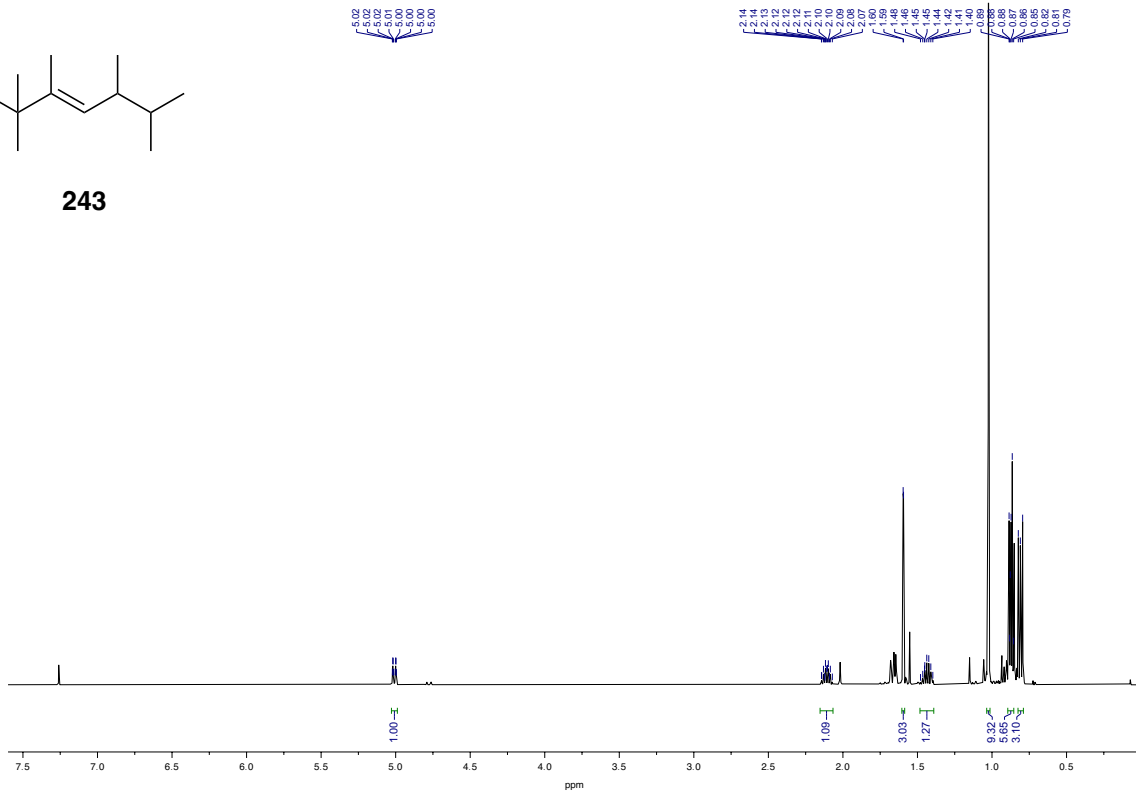


116 (δ 4.67 ppm)

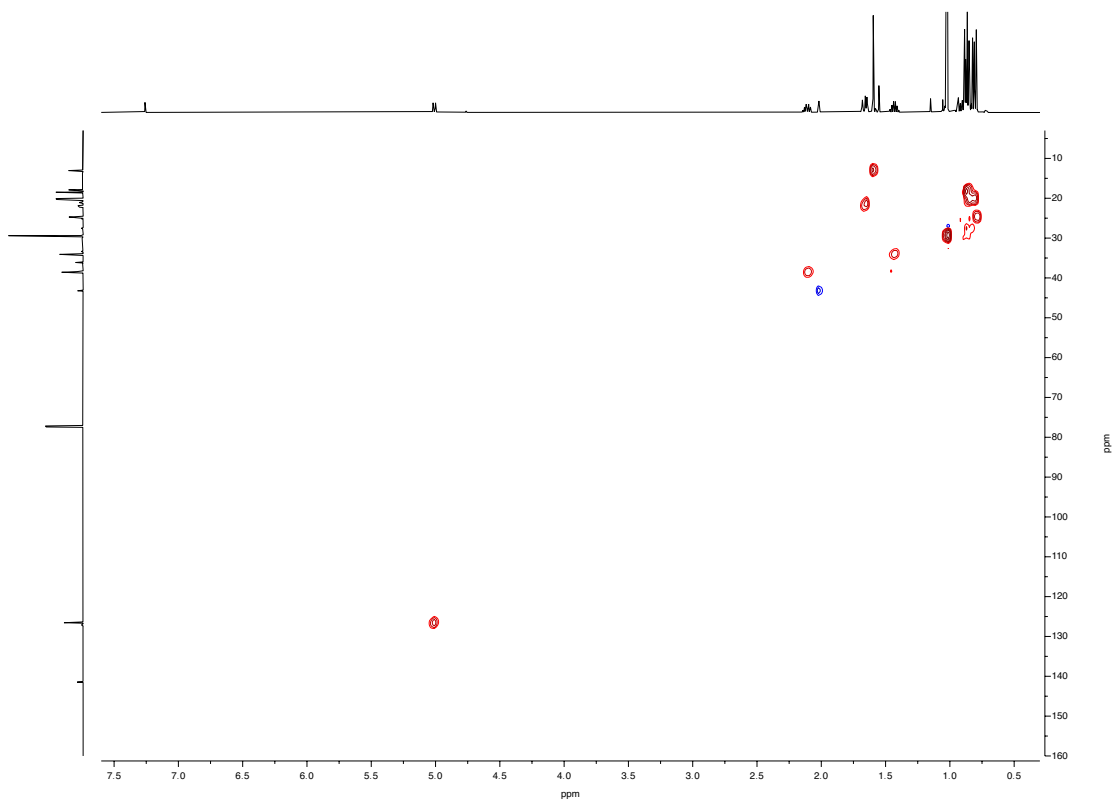


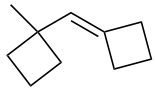


243

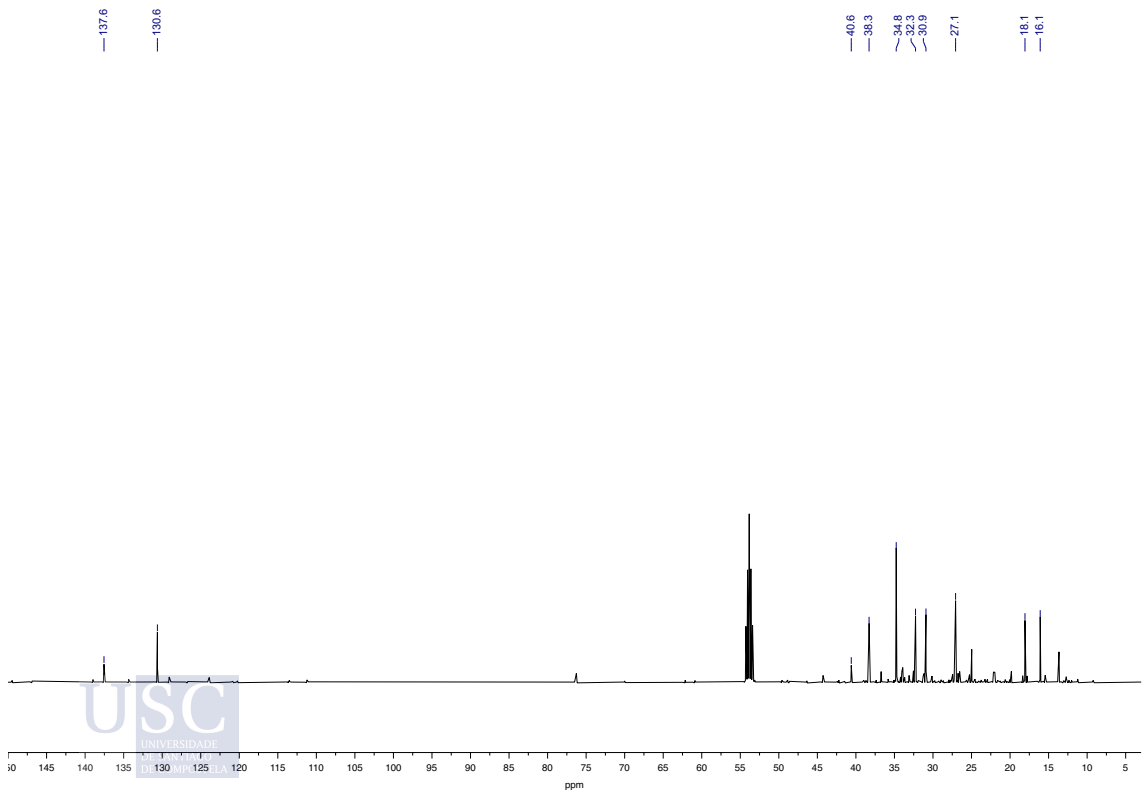
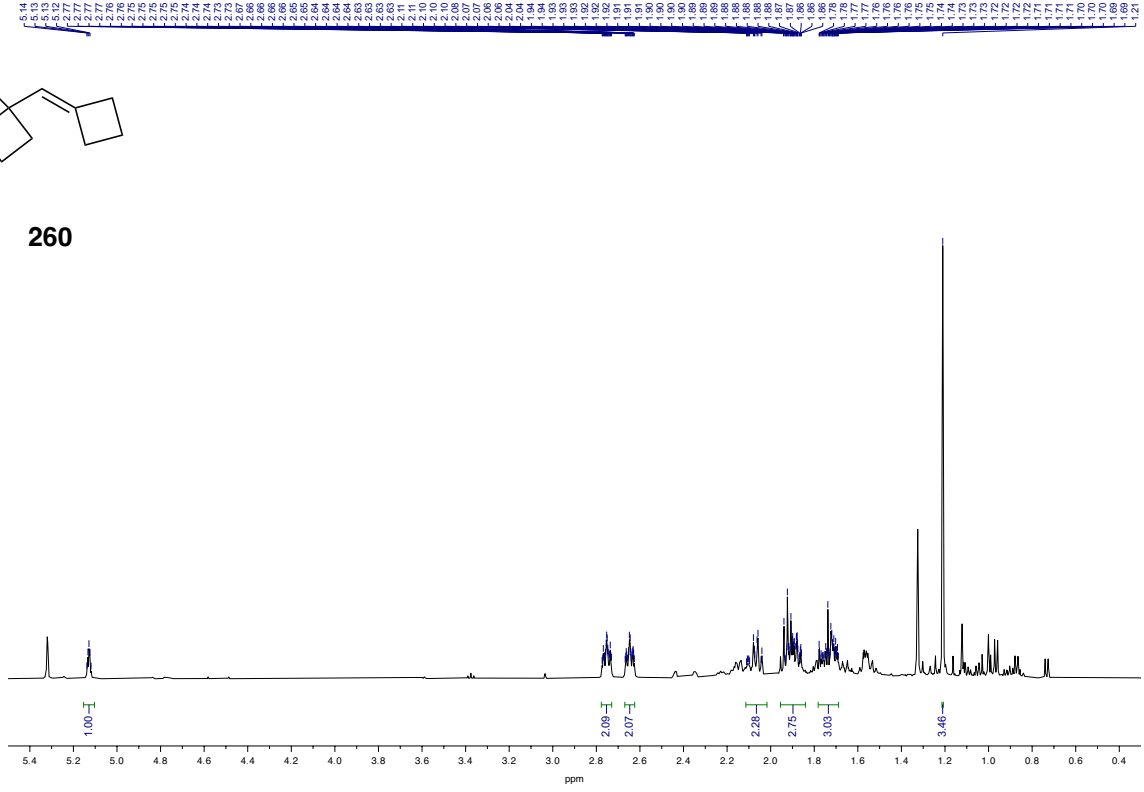


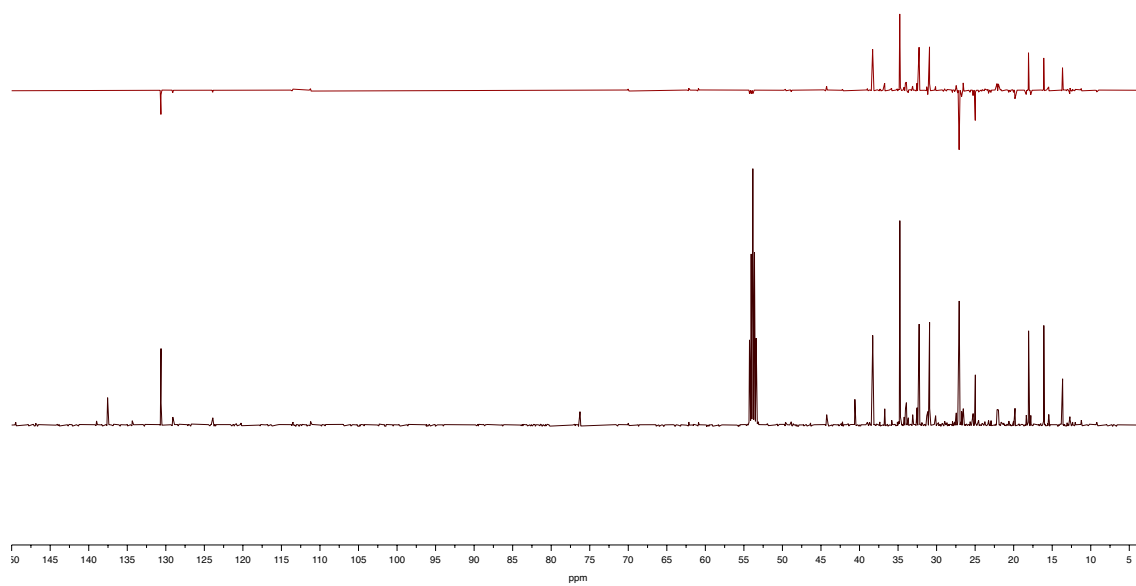
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

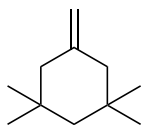




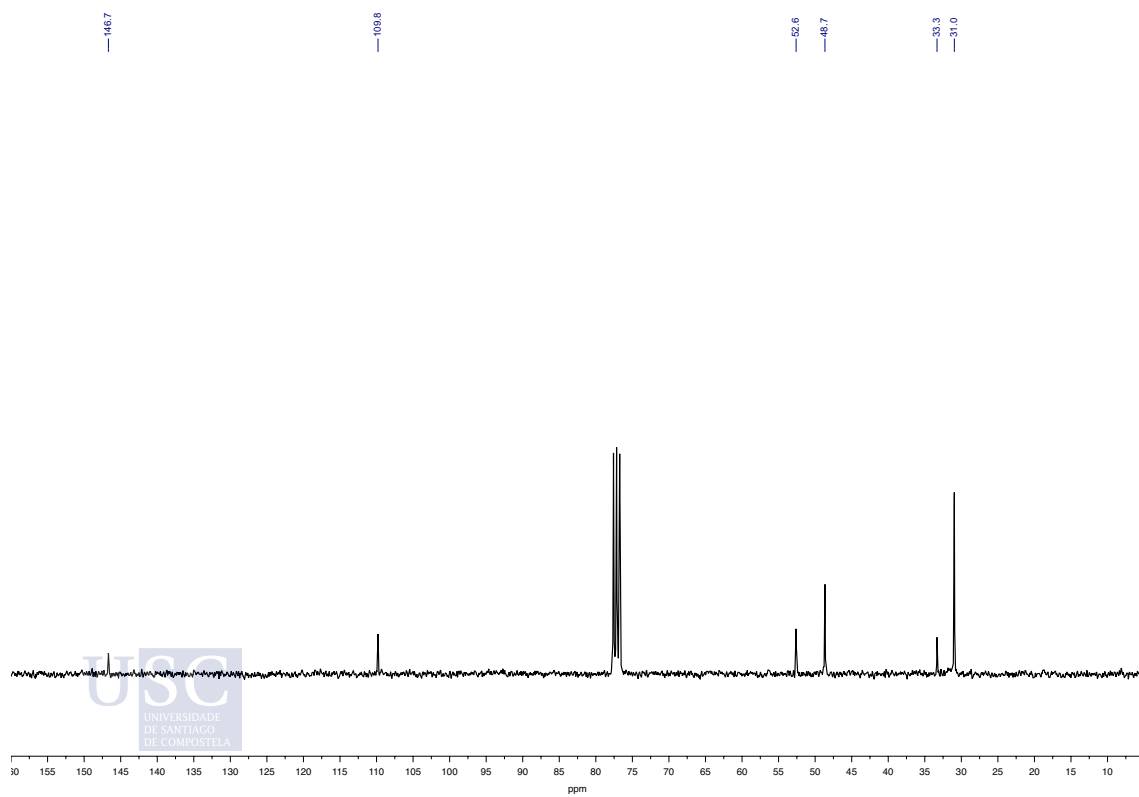
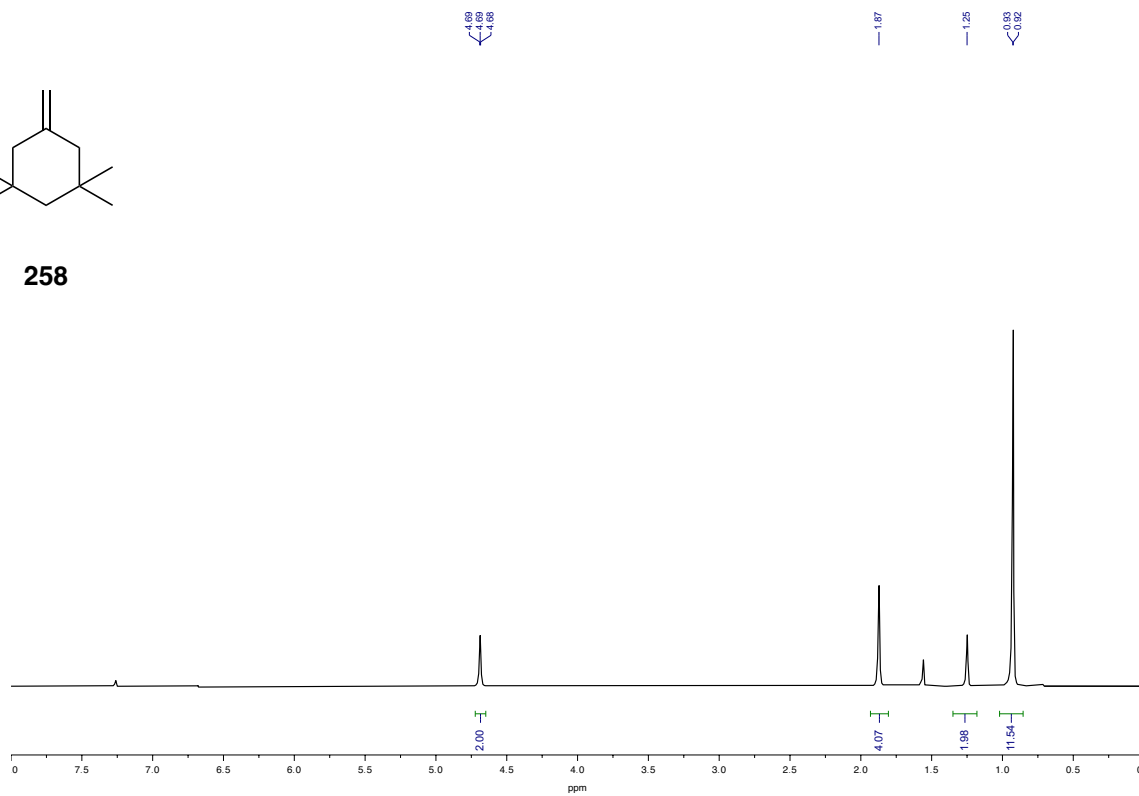
260

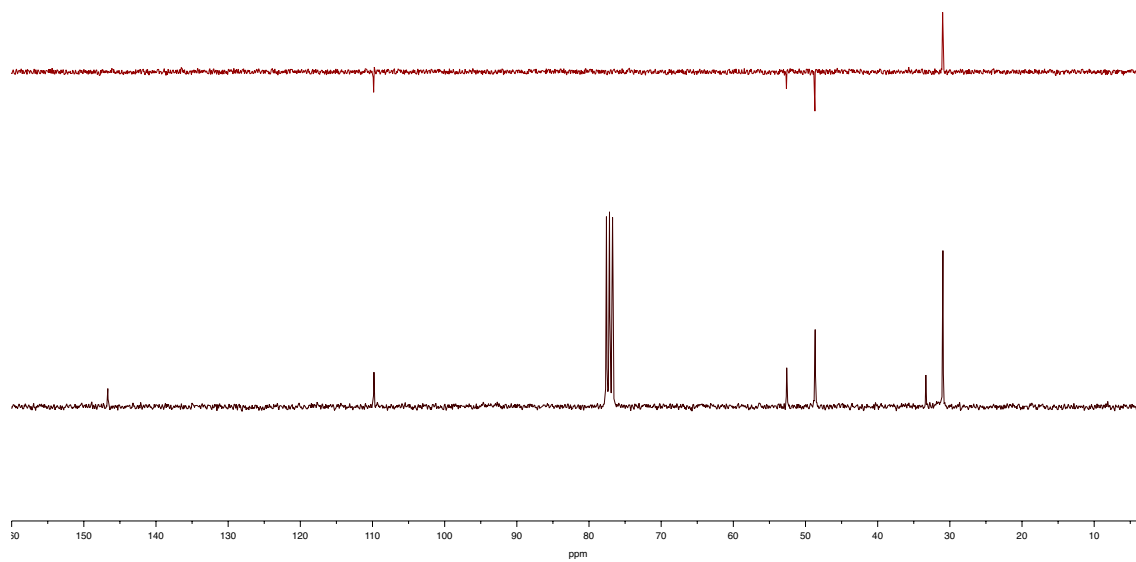


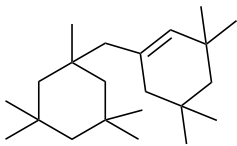




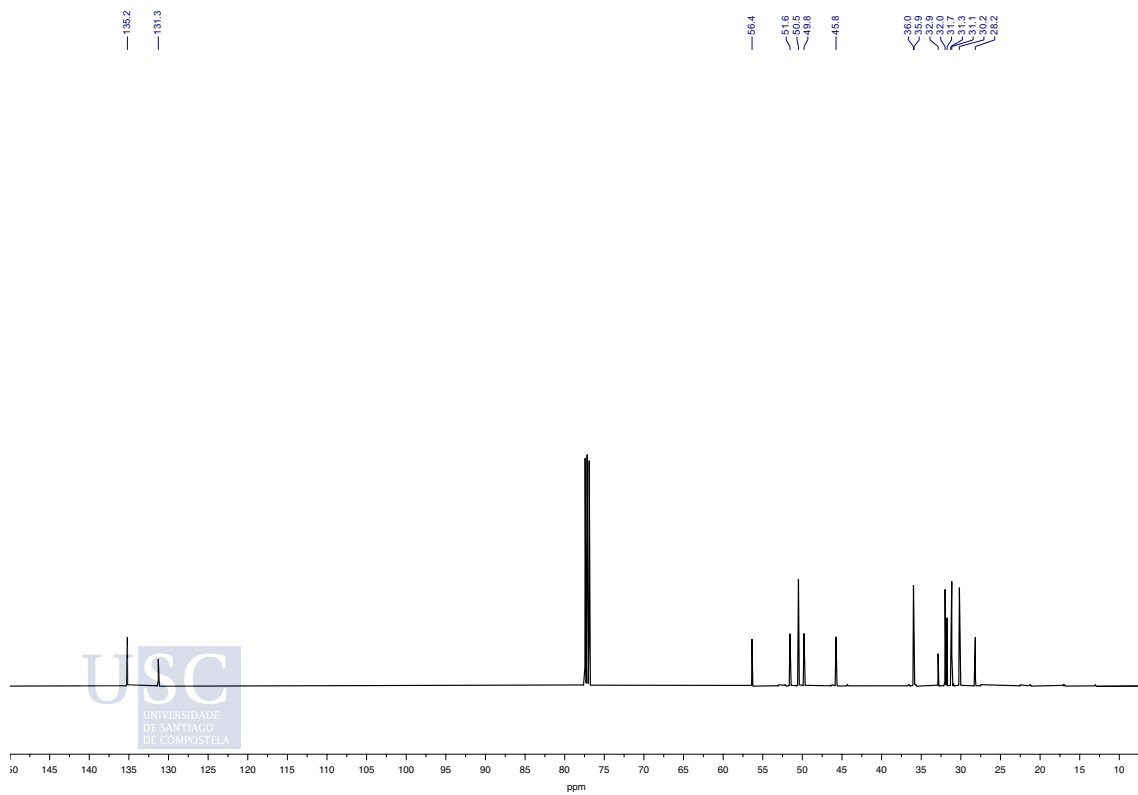
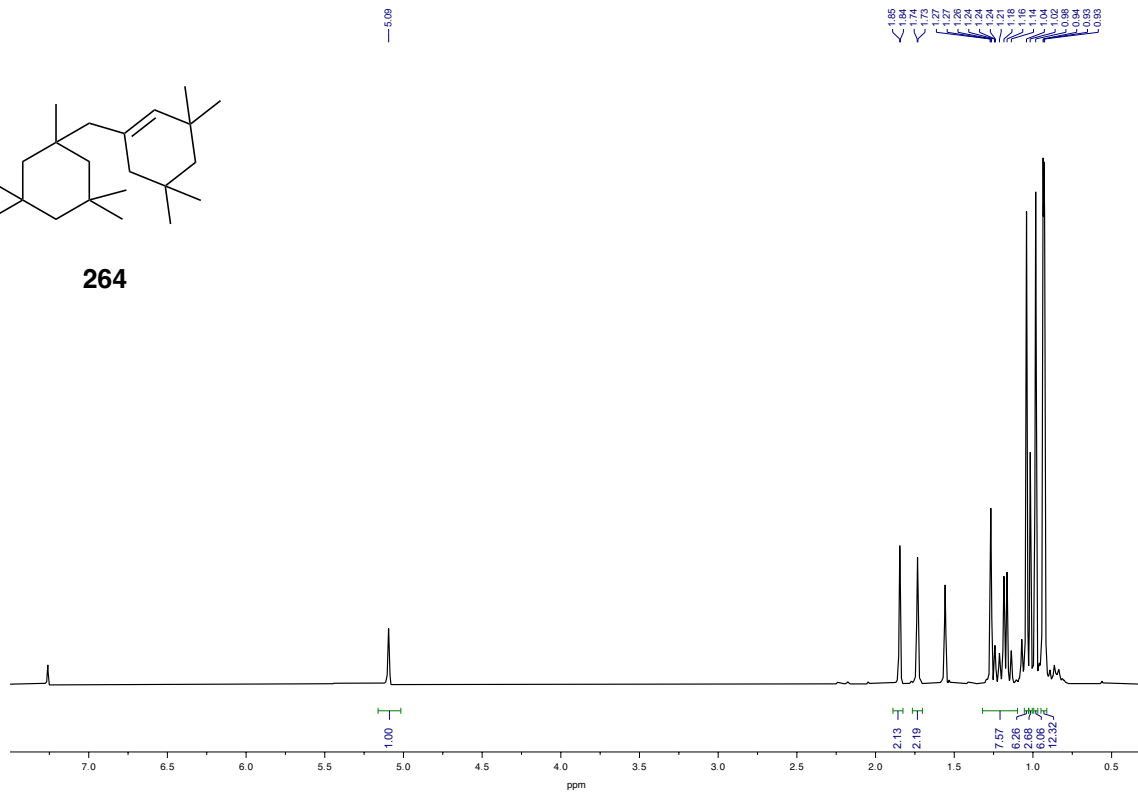
258



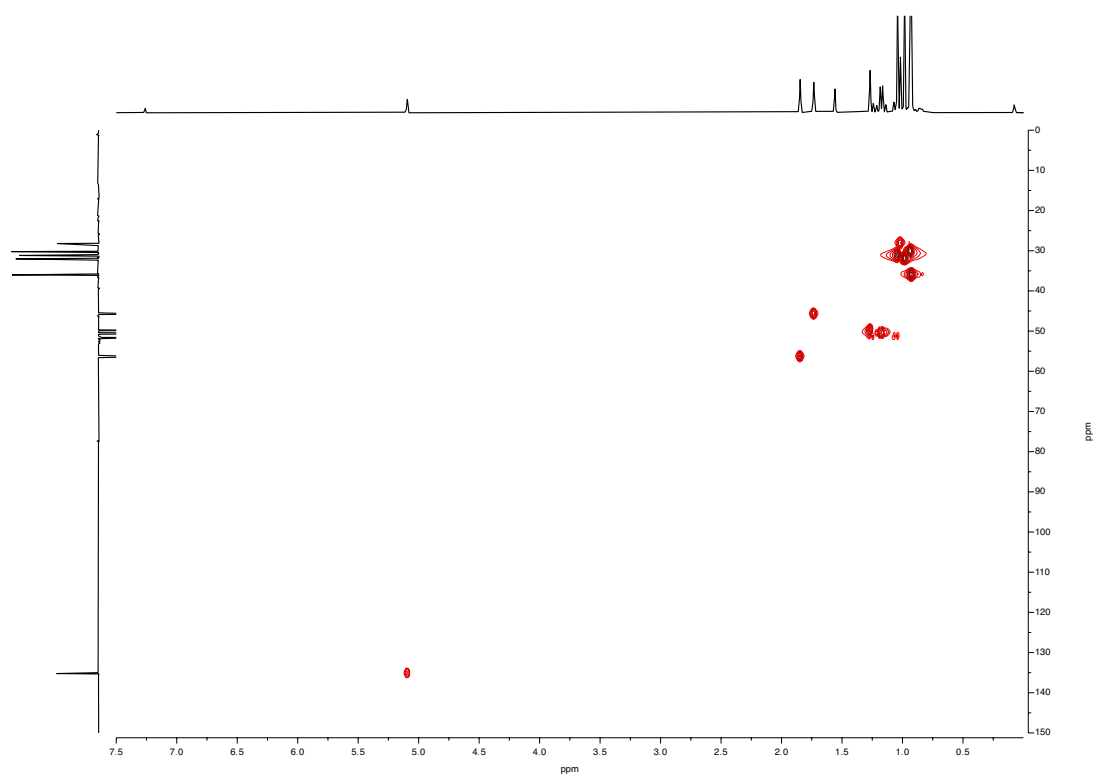


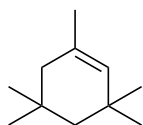


264

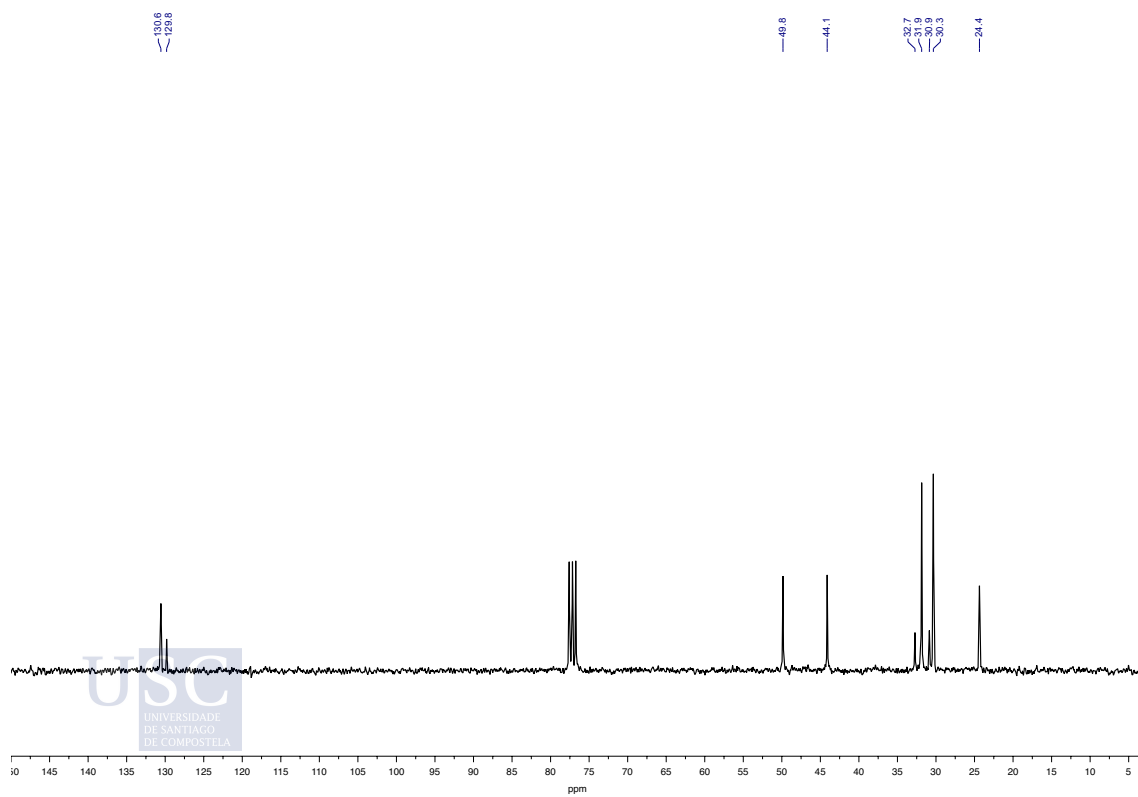
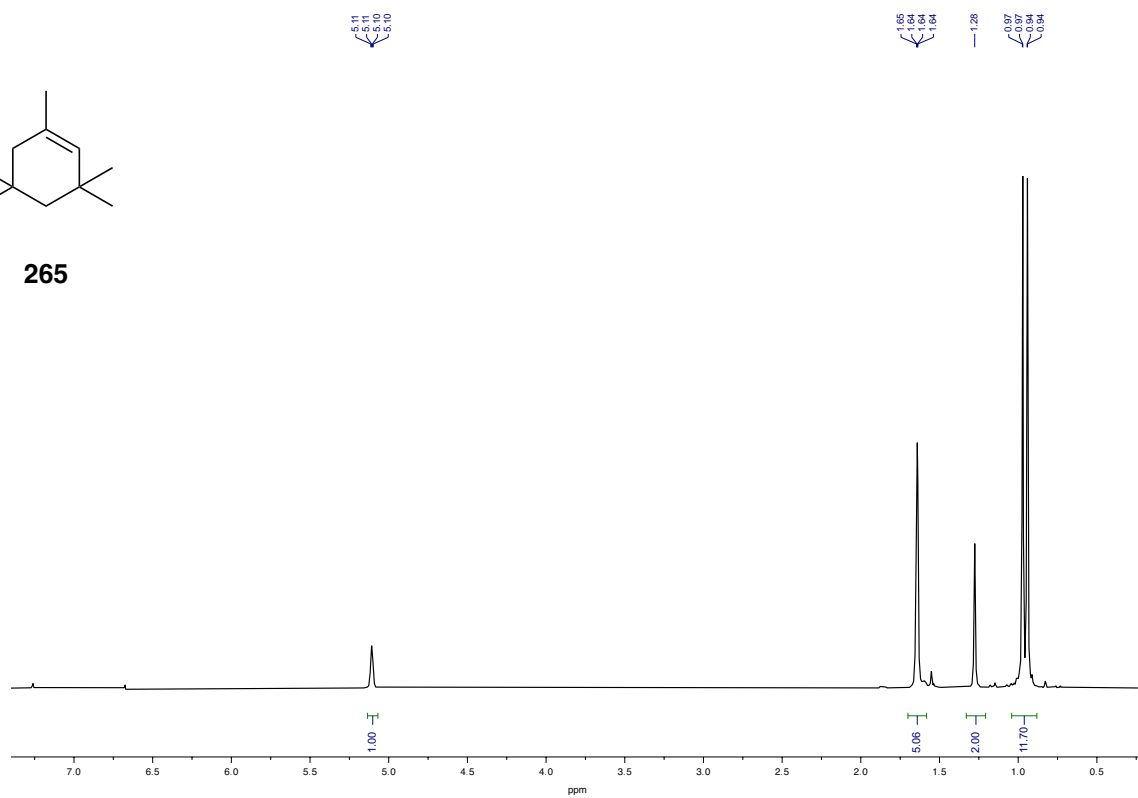


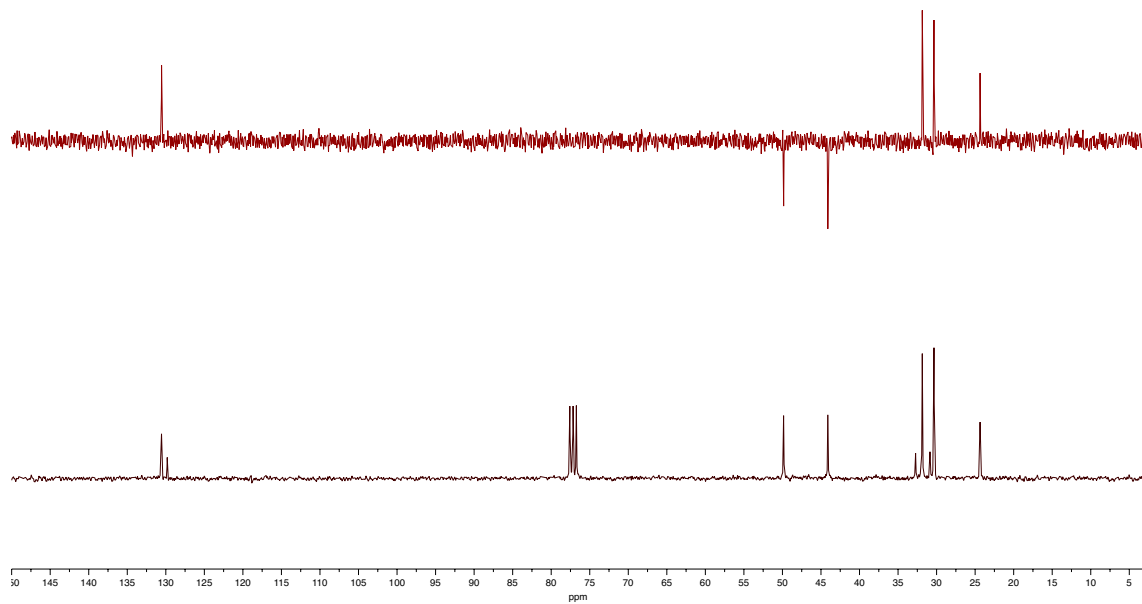
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

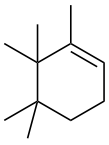




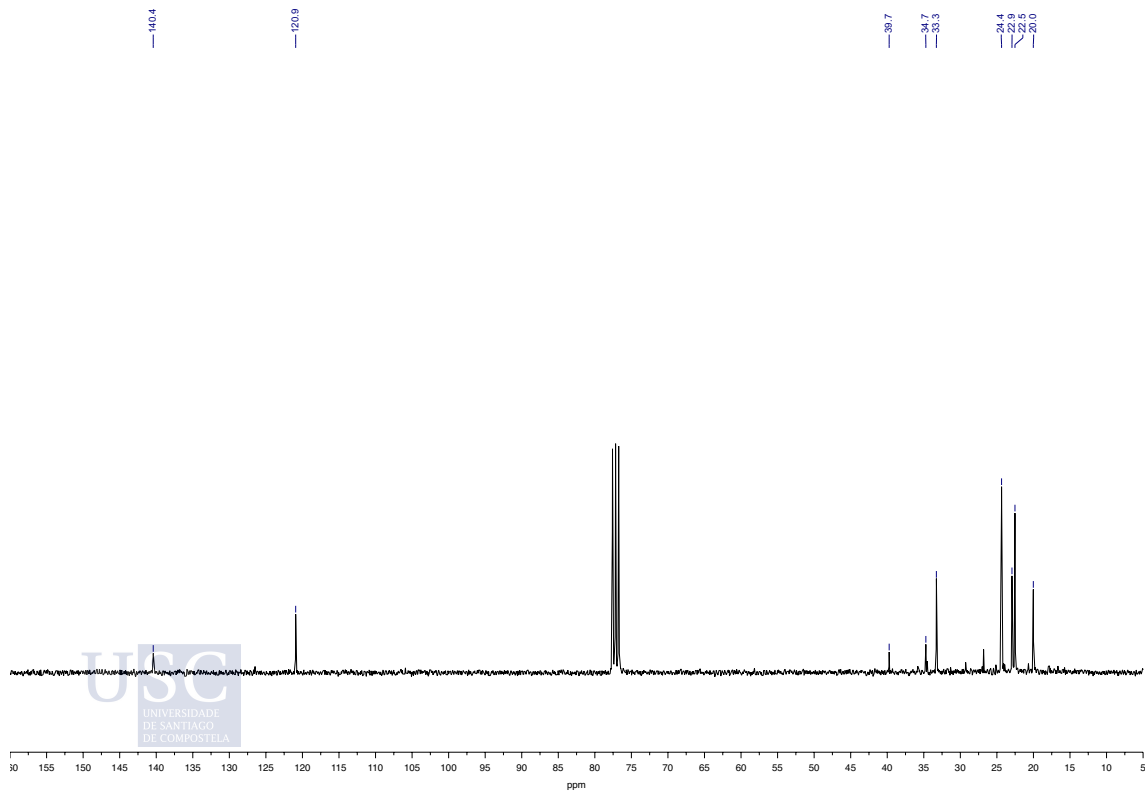
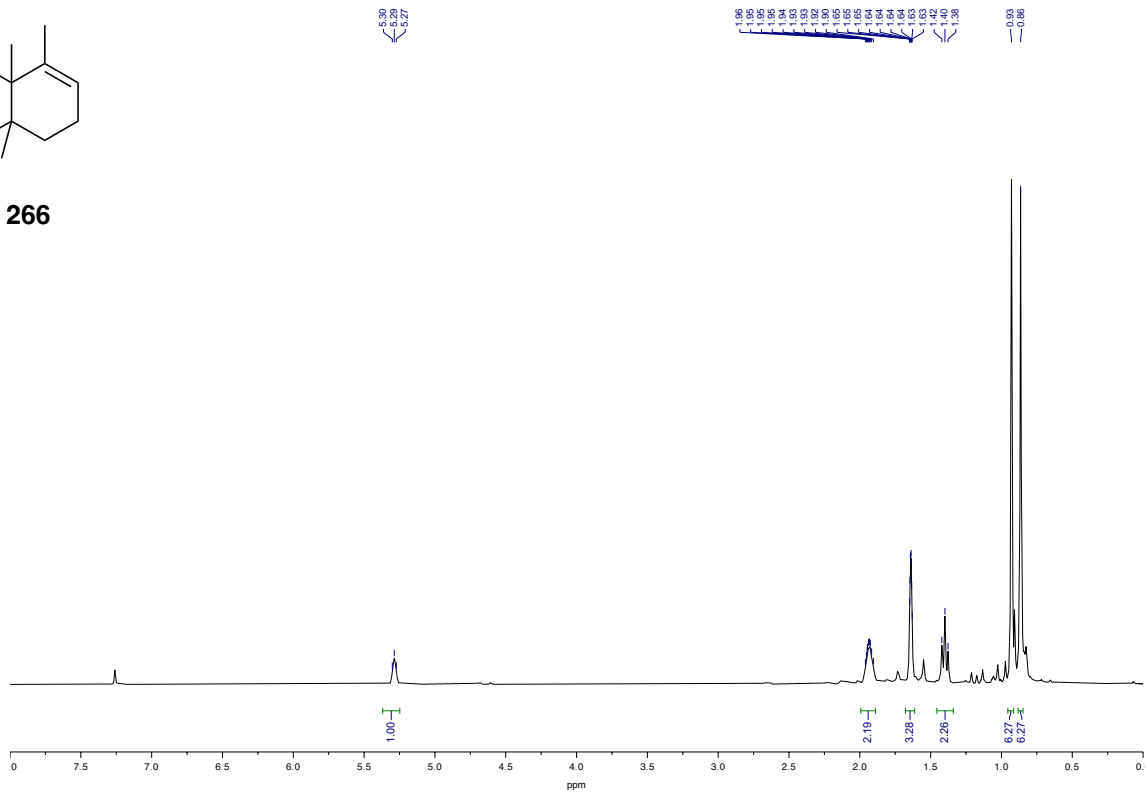
265



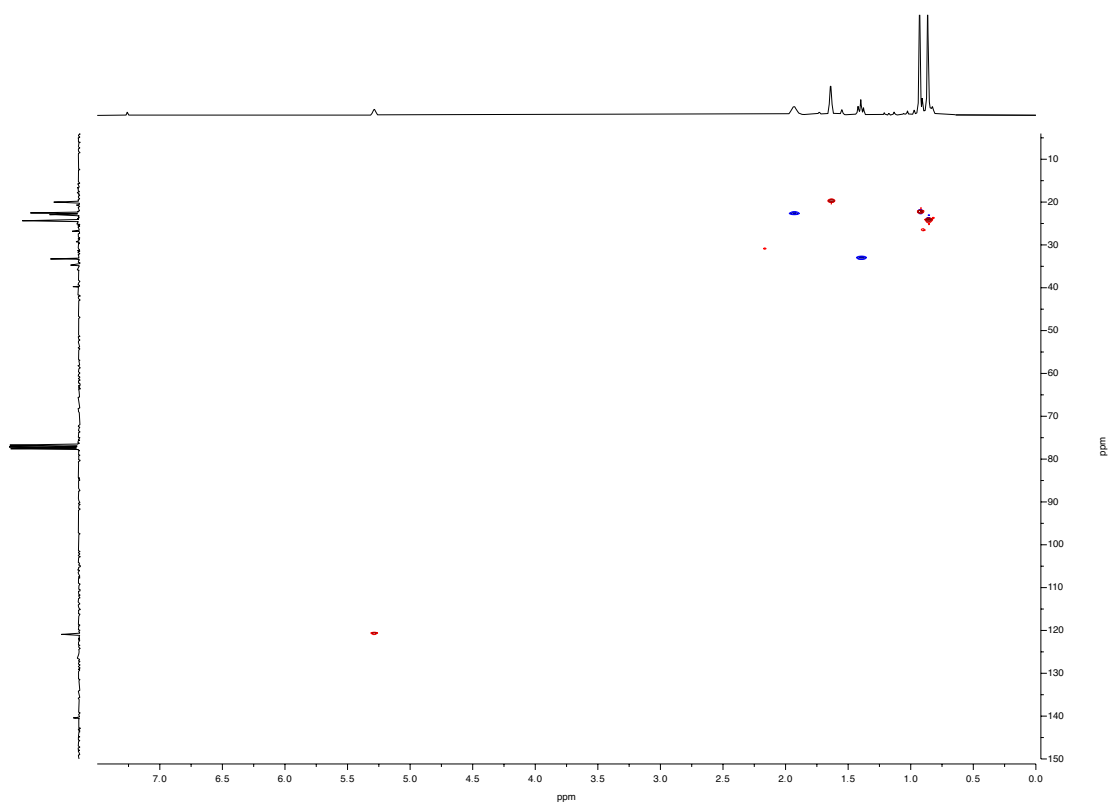




266



USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA





En este trabajo doctoral se estudia el papel del FeCl_3 como catalizador ambientalmente amigable en diferentes reacciones de formación de enlaces C-C y C-O ampliamente utilizadas en química orgánica sintética. En concreto, esta investigación se centra en adaptar a un marco de desarrollo sostenible tanto la reacción de Prins, a partir de la cual se obtienen diferentes oxaciclos y derivados oxigenados, como en la reacción de oligomerización controlada (dimerización y/o trimerización) de alquenos simples, con el objetivo de mejorarlas tanto en términos de selectividad como de impacto sobre la salud y el medio ambiente. Además, en ambas partes se llevaron a cabo diferentes estudios que permitan entender el rol de la especie catalítica de Fe en el mecanismo de la reacción.