UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



CARBOCICLACIONES CATALIZADAS POR RUTENIO

Carlos González Rodríguez

Santiago de Compostela, marzo 2008

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



Carbociclaciones catalizadas por rutenio

Carlos González Rodríguez

Santiago de Compostela, marzo 2008

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Carbociclaciones catalizadas por rutenio

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

Carlos González Rodríguez

Santiago de Compostela, marzo 2008

D. CARLOS SAÁ RODRÍGUEZ, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y D. JESÚS A. VARELA CARRETE, INVESTIGADOR CONTRATADO RAMÓN Y CAJAL DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA.

CERTIFICAN: Que la memoria adjunta titulada **"*Carbociclaciones catalizadas por rutenio*"**, que para optar al grado de Doctor en Química presenta D. Carlos González Rodríguez, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica.

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

Y para que así conste expiden este certificado en Santiago de Compostela, a 13 de diciembre de 2007.

Fdo. Carlos Saá Rodríguez Fdo. Jesús A. Varela Carrete

AGRADECIMIENTOS

A Carlos Saá, director de esta tesis, por su inestimable ayuda, sus continuas ideas y su apoyo en todo momento. A Jesús Varela, codirector de la tesis por su estrecha colaboración.

A mis compañeros de grupo: Silvia, mucho más que una compañera de tesis una gran amiga en quien confiar; David por ser una fuente constante de conocimiento ante cualquier duda; Alejandro, el pupilo por excelencia; y finalmente Fernanda, con la que empecé y en la que siempre tuve un apoyo.

A mis compañeros de laboratorio sin los que la estancia no hubiera sido la misma: Javi, Fernando (el informático), Iago, Patri, Loreto, Carmen, las nuevas promesas (Olaia, Paula, Hugo o Julián); y finalmente a aquellos que ya no están pero que hicieron que mi incorporación al laboratorio fuera muy fácil: Marta, Sonia O., Berta, Paco, Chuck, Lidia, Armando, Alberto…

A Martín por ser como es, mi hermano, y a Jacobo con los que he compartido muy buenas vivencias durante este período.

A Rubén, Ricardo, Helena, Jesús, Iván, Carlos, Rebeca, Juan D … y muchos otros que no nombraré por todos los buenos momentos fuera del laboratorio.

A mis padres por demostrarme en todo momento que estaban a mi lado, sin su ayuda difícilmente hubiera llegado hasta aquí.

A Sonia aquella persona que siempre está ahí, me ha escuchado y apoyado durante estos años.

Finalmente agradecer la financiación que me ha permitido realizar este trabajo: *M.E.C*. (Proyectos BQU2002-02135 y CTG2005-08613) y Xunta de Galicia (Proyectos PGIDT03PXIC20909PN y PGIDIT06PXIC209041PN). Asimismo al M.E.C. por la beca FPI (BES-2003-0839) que he disfrutado.

A mis padres

1 INTRODUCCIÓN 1

1.1 El rutenio en síntesis 1

1.1.1 Reacciones a través de enolatos de Ru 2

1.1.2 Reacciones iniciadas por hidrometalaciones 4

1.1.3 Reacciones a través de rutenaciclo 6

1.1.3.1 Cicloadiciones [2+2+2] 7

1.1.3.2 Dimerización de alquinos 9

1.1.3.3 Adición de nucleófilos 11

1.1.4 Reacciones a través de vinilideno 13

1.1.4.1 Adición nucleófila al Cα (anti-Markovnikov) 15

1.1.4.1.1 Adición de ácidos carboxílicos 16

1.1.4.1.2 Adición de agua 17

1.1.4.1.3 Adición de alcoholes 19

1.1.4.2 Reacciones pericíclicas 21

1.1.4.2.1 Electrociclaciones 22

1.1.4.2.2 Transposiciones sigmatrópicas 24

1.1.4.2.3 Cicloadiciones [2+2] 25

1.2 Química de alquinales 27

1.2.1 Formación de lactonas 27

1.2.2 Formación de cicloalquenonas por cicloisomerización 28

1.2.3 Formación de exo- y endo-cicloalquenoles 30

1.2.4 Formación de éteres y enoléteres cíclicos 34

2 OBJETIVOS 37

2.1 Síntesis de β-hidroxicicloalcanonas por reacción tándem de hidratación/condensación aldólica de α,ω-alquinales catalizada por rutenio 39

2.2 Cicloisomerización de α,ω-alquinales catalizada por Ru 40

3 CICLACIÓN DE ALQUINALES CATALIZADA POR RUTENIO 41

3.1 Síntesis de β-hidroxicicloalcanonas por reacción tándem de hidratación/condensación aldólica de α,ω-alquinales catalizada por rutenio 43

3.1.1 Introducción 43

3.1.2 Preparación del 4-alquinal 74 43

3.1.3 Preparación de los complejos de rutenio $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ y $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ 44

3.1.4 Estudios de ciclación del alquinal 74 por hidratación catalizada por complejos de rutenio 45

3.2 Cicloisomerización de α,ω-alquinales....46

3.2.1 Ciclación del 4-alquinal 74 catalizada por complejos Ru-H 46

3.2.2 Ciclación del 5-alquinal 78 catalizada por complejos Ru-H 48

3.3 Ciclación de alquinales catalizada por rutenio....52

3.3.1 Optimización de las condiciones de reacción 52

3.3.1.1 Catalizador....52

3.3.1.2 Temperatura de reacción 53

3.3.1.3 Disolvente....54

3.3.1.4 Selectividad de la reacción....56

3.3.2 Alcance y extensión de la reacción 58

3.3.2.1 5-Alquinales 58

3.3.2.2 6-Alquinales 60

3.3.2.3 7-Alquinales 62

3.3.2.4 Variación del grupo carbonilo: cetona, éster, nitrilo 63

3.3.2.5 Variación del alquino 67

3.3.3 Estudios mecanísticos....70

3.3.3.1 Marcaje isotópico 70

3.3.3.2 Propuesta mecanística 72

3.3.3.3 Validación mecanística 76

3.4 Cicloisomerización de alquinales catalizada por rutenio 79

3.5 Otras aplicaciones 83

3.5.1 Condensación intermolecular de alquinos y aldehídos....83

3.5.2 Ciclación con expansión de anillo....85

3.6 Cicloisomerización de alquinales y alquinonas en TFA 87

3.6.1 Antecedentes....88

3.6.1.1 Reacción de Prins 90

3.6.2 Resultados obtenidos 93

3.6.2.1 Optimización de las condiciones de reacción....93

3.6.2.2 Alcance y extensión de la reacción....96

3.6.3 Mecanismo de la reacción 100

3.6.3.1 Mecanismo de tipo Prins....100

3.6.3.2 Mecanismo mediante hidratación del alquino 102

3.7 Conclusiones 105

4 CICLACIONES DE ENINOS Y DIINOS CATALIZADAS POR RUTENIO 107

4.1 Objetivos 109
4.1.1 Eninos 110
4.1.2 Diinos 111

4.2 Introducción 113
4.2.1 Ciclación reductora de 1,6- y 1,7-diinos 113
4.2.2 Aplicaciones recientes 117
4.2.3 Reacciones de diinos a través de vinilideno 119

4.3 Ciclaciones de diinos catalizadas por rutenio 122
4.3.1 Optimización de las condiciones de reacción 122
4.3.1.1 Catalizadores 122
4.3.1.2 Temperatura 124
4.3.1.3 Disolvente 124
4.3.1.4 Optimización de la ciclación del diino 196 125
4.3.2 Alcance y extensión de la reacción 128
4.3.2.1 1,6-Diinos terminales y pobres en electrones 128
4.3.2.2 1,6-Diinos ricos en electrones 131
4.3.2.3 1,6-Diinos con sustituyentes oxigenados propargílicos 132
4.3.2.4 Diinos del tipo enodiino, aril- y heteroarildiino 134
4.3.2.5 1,6-Diinos disustituidos 136
4.3.2.6 1,7-Diinos 138
4.3.3 Estudios mecanísticos 142
4.3.3.1 Marcaje isotópico 142
4.3.3.2 Propuestas mecanísticas 142
4.3.3.2.1 Mecanismo de ciclación descarbonilante 143
4.3.3.2.2 Mecanismo de ciclación con adición intermolecular de AcOH 145
4.3.3.3 Validación mecanística 148
4.3.3.4 Ciclación no descarbonilante de 1,6-diinos 149
4.3.4 Otras aplicaciones 151

4.4 Conclusiones 153

5 PARTE EXPERIMENTAL (I) 155

5.1 Procedimientos generales 157

5.2 Preparación de los catalizadores de rutenio 159

5.3 Ciclaciones de alquinales catalizadas por rutenio.....163
5.3.1 Preparación de los sustratos de partida.....163
5.3.1.1 Preparación de los 4-alquinales.....163
5.3.1.2 Preparación de los 5-alquinales.....164
5.3.1.3 Preparación de los 6-alquinales.....170
5.3.1.4 Preparación de los 7-alquinales.....173
5.3.1.5 Preparación de los α,ω-alquinonas.....174
5.3.1.6 Preparación de otros sustratos.....178
5.3.2 Estudios de ciclación del alquinal 74 por hidratación catalizada por complejos de rutenio.....181
5.3.3 Cicloisomerización de α,ω-alquinales.....183
5.3.3.1 Ciclación del 4-alquinal 74 catalizada por complejos de Ru-H.....183
5.3.3.2 Ciclación del 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo 78 catalizada por complejos de Ru-H.....185
5.3.4 Ciclación de alquinales catalizada por Ru.....188
5.3.4.1 Optimización de las condiciones.....188
5.3.4.2 Reacciones de ciclación de alquinales.....193
5.3.4.3 Reacciones de ciclación de 5-alquinales.....193
5.3.4.4 Reacciones de ciclación de 6-Alquinales.....196
5.3.4.5 Reacciones de ciclación de 7-alquinales.....198
5.3.4.6 Reacciones de ciclación de α,ω-alquinonas.....199
5.3.4.7 Reacciones de ciclación de α.ω-alquinoésteres y α.ω–alquinonitrilos.....204
5.3.4.8 Reacciones de ciclación de alquinales y alquinonas sustituidos.....206
5.3.4.9 Estudios mecanísticos.....208
5.3.4.10 Marcaje isotópico.....208
5.3.4.11 Estudio de la descarbonilación de 3-formilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (85).....212
5.3.5 Cicloisomerización de alquinales catalizada por rutenio.....212
5.3.5.1 Optimización de las condiciones.....212
5.3.5.2 Aplicación a diferentes sustratos.....214
5.3.6 Otras aplicaciones.....217
5.3.6.1 Reacción intermolecular del propargilmalonato de dimetilo (115) con 4-metoxibenzaldehído (149).....217
5.3.6.2 Ciclación con expansión de anillo.....218
5.3.7 Cicloisomerización en TFA.....220
5.3.7.1 Optimización de las condiciones de reacción.....220
5.3.7.2 Reacciones de ciclación.....223
5.3.7.2.1 Ciclación de 1,6-alquinales en TFA.....223
5.3.7.2.2 Ciclación de 1,6- y 1,7-alquinales.....225
5.3.7.2.3 Ciclación de 1,6-alquinonas.....227

6 PARTE EXPERIMENTAL (II)..... 231

6.1 Ampliación de la metodología 233

6.1.1 Preparación de los sustratos de partida 233

6.1.2 Reacciones con Ru 236

6.2 Ciclaciones de diinos catalizadas por rutenio.....240

6.2.1 Preparación de los sustratos de partida 240

6.2.1.1 1,6-diinos 240

6.2.1.2 Preparación de los 1,7-diinos.....255

6.2.1.3 Preparación de triínos y tetraínos.....258

6.2.2 Ciclaciones de diinos catalizadas por Ru.....260

6.2.2.1 Optimización de las condiciones de reacción.....260

6.2.2.2 Reacciones de ciclación de 1,6-diinos 264

6.2.2.3 Reacciones de ciclación de 1,7-diinos 281

6.2.3 Estudios mecanísticos.....285

6.2.3.1 Marcaje isotópico 285

6.2.3.2 Validación mecanística 286

6.2.3.3 Ciclación no descarbonilante de 1,6-diinos.....287

6.2.4 Otras aplicaciones.....288

7 ESPECTROS..... 291

Abreviaturas

Å	Amstrong	EM	espectrometría de masas
Ac	acetilo	EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
Ac_2O	anhídrido acético	Eq	equivalentes
AcOH	acido acético	ESI	ionización química por electrospray
AcOEt	acetato de etilo	Et	etilo
aq	acuoso	Et_2O	eter dietílico
Ar	Arilo	Et_3N	trietilamina
atm	atmosfera	eV	electronvoltios
Binap	binaptilo	FAB	*Fast atom bombardment*
Bn	Bencilo	g	gramo
bpy	bipiridina	h	hora
Bu	butilo	hν	condiciones fotoquímicas
BuOH	butanol	Hex	hexano
ºC	grado centígrado	Hz	Hertzio
Ccf	cromatografía en capa fina	IE	impacto electrónico
GCMS	cromatografía de gases masas	IQ	ionización química
Cp	ciclopentadienilo	*J*	constante de acoplamiento
Cp*	pentametilciclopentadienilo	LDA	diisopropilamiduro de litio
cod	ciclooctadieno	LiHMDS	hexametildisilazanuro de litio
CSA	ácido alcanforsulfónico	m	multiplete
d	doblete	M	molar
δ	desplazamiento quimico	M^+	ión molecular
Δ	calentamiento	Me	metilo
dba	dibencilidenacetona	min	minuto
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno	mg	miligramo
DCC	diciclohexilcarbodiimida	mL	mililitro
DCE	1,2- dicloroetano	μL	microlitro
dd	doble doblete	mmol	milimol
ddd	doble doble doblete	m/z	relación masa/carga
DEPT	*Distortionless Enhacement by Polarization Transfer*	NOE	*Nuclear Overhauser Effect*
DMAP	4-dimetilaminopiridina	Nu	nucleófilo
DMF	*N,N*-dimetilformamida	pág	página
DMSO	dimetilsulfóxido	PCC	clorocromato de piridinio
dppe	*bis*difenilfosfino etano	Pf	punto de fusión
dppf	*bis*difenilfosfino ferroceno	Ph	fenilo
dppm	*bis*difenilfosfino metano	Phen	fenantrolina
dt	doble triplete	Py	piridina

ref	referencia
ref	referencia
R_f	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
sat	saturada
S.P.	sustancia de partida
t.a.	temperatura ambiente
tª	temperatura
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
td	triple doblete
Tf	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Tol	Tolueno
Tp	*tris*pirazolilborato
p-TsOH	ácido *p*-toluensulfónico

1 Introducción

1.1 El rutenio en síntesis

La química moderna requiere el continuo descubrimiento de nuevos métodos sintéticos que permitan responder a la demanda continua de los mismos, tanto desde el campo de las ciencias de la salud como de la ciencia de los materiales. Esto, combinado con la necesidad del desarrollo de procesos eficientes, selectivos y respetuosos con el medio ambiente, representa los retos más importantes para la comunidad química en la actualidad. En este contexto, los catalizadores de metales de transición han tenido una gran contribución al desarrollo de la síntesis orgánica, tanto mejorando procesos conocidos como descubriendo otros nuevos.[1]

Las propiedades físicas y químicas del rutenio entre las que destacan la posibilidad de asumir un amplio rango de estados de oxidación y geometrías de coordinación permiten oportunidades únicas de catálisis.[2] Así, un amplio abanico de procesos que abarca tanto la formación de enlaces carbono-carbono como carbono-heteroátomo están catalizados por Ru. Desde un punto de vista mecanístico estos procesos pueden iniciarse mediante la formación de un rutenaciclo o un vinilideno de rutenio, o bien a través de la activación de un enlace C-H o de un enlace múltiple C-C por coordinación. La mayoría de los complejos de Ru usados en estas transformaciones está en estado de oxidación +2 ó +4 dada la facilidad de procesos redox entre ambos estados y la facilidad para completar ciclos catalíticos.[2a,3]

Hay una gran cantidad de transformaciones llevadas a cabo con la ayuda de catalizadores de Ru, por lo que nos centraremos fundamentalmente en cuatro de ellas:

---

[1] a) *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Vol 10, Mingos, D. M. P.; Crabtree, R. H., Eds.; Elsevier: Oxford, 2006; b) *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Vol 11, Mingos, D. M. P.; Crabtree, R. H., Eds.; Elsevier: Oxford, 2006; c) Soderberg, B. C. G. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 300; d) *Transition Metals for Organic Synthesis; Building Block and Fine Chemicals*, 2nd ed.; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; e) Trost, B. *Acc. Chem. Res*. **2002,** *35*, 695; f) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963; g) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635.

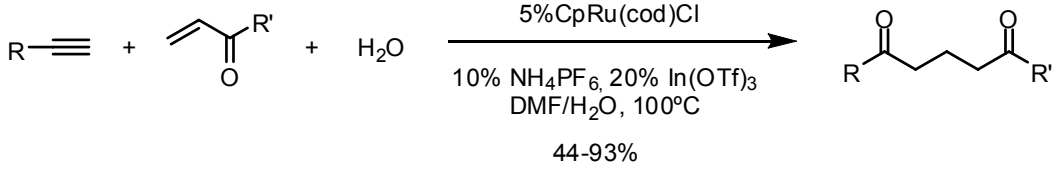
[2] a) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599; b) Cadierno, V.; Gamasa, M. P.; Gimeno, J. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 1627; c) *Ruthenium in Organic Synthesis*, Murahashi, S.-I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**; d) *Topics in Organometallic Chemistry*, Bruneau, C.; Dixneuf, P. H., Ed.; Springer: Berlin, **2004**; Vol. 11.

[3] a) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067; b) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Rudd, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630; c) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176.

- Reacciones a través de enolatos de Ru
- Reacciones iniciadas por hidrometalaciones
- Reacciones a través de rutenaciclo
- Reacciones de Ru-vinilidenos

1.1.1 Reacciones a través de enolatos de Ru

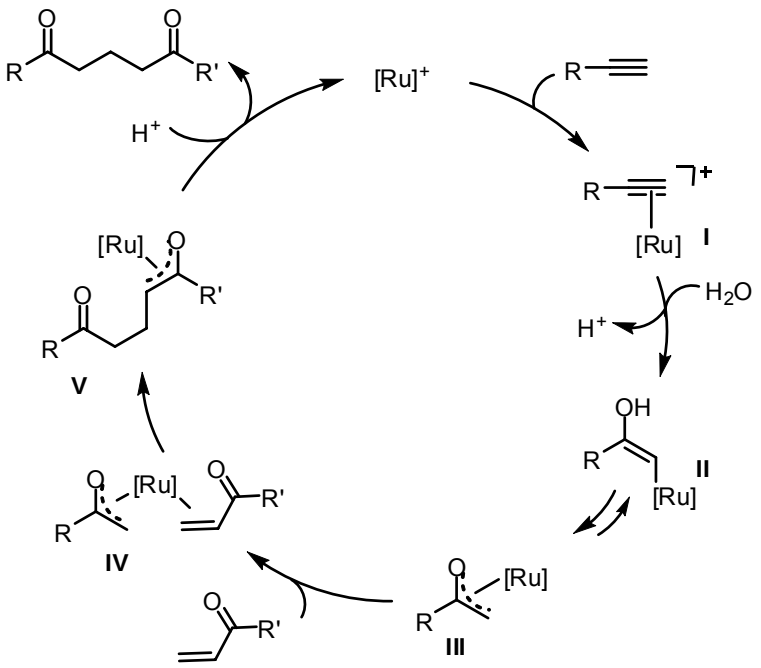
En 1997 Trost describe la formación de 1,5-dicetonas por adición tricomponente catalizada por Ru.[4] Se trata de una reacción intermolecular catalizada por Ru de un alquino con una enona en presencia de agua (Esquema 1).



Esquema 1

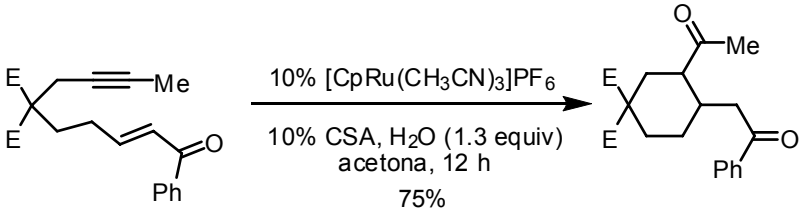
Uno de los mecanismos que se propone para esta transformación implica la formación inicial del enolato de rutenio **III** por adición del agua al alquino. Será este enolato el que se adicione a la enona generando el nuevo enolato **V**. La protonación del mismo libera la 1,5 dicetona (Esquema 2).

[4] Trost, B. M.; Portnoy, M.; Kurihara, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 836.



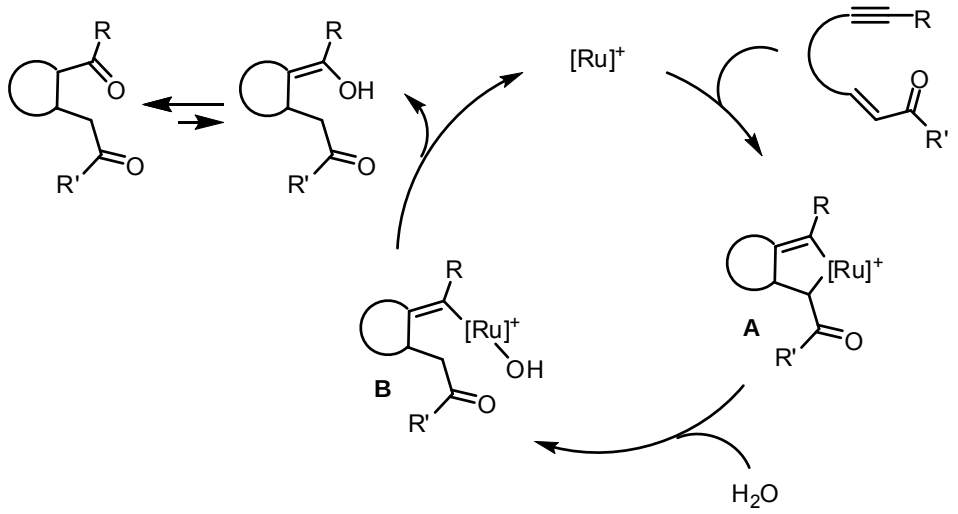
Esquema 2

La variante intramolecular para la obtención de dicetonas cíclicas también ha sido descrita.[5] En este caso la propuesta mecanística apunta más a la posibilidad de que la reacción se inicie mediante un rutenaciclopenteno **A**, que tras la adición de agua y eliminación reductora del complejo de rutenio formado conduzca al compuesto dicarbonílico final (Esquema 4).



Esquema 3

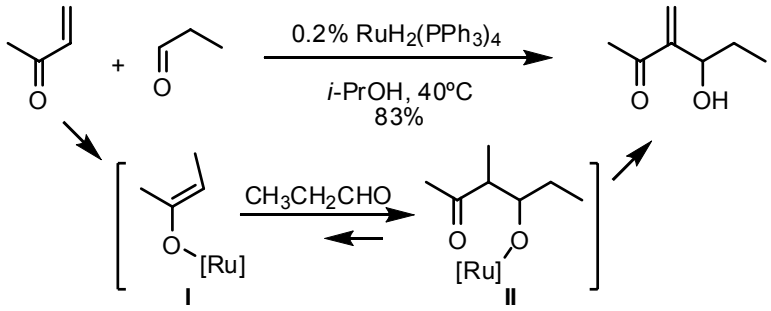
[5] Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877.



Esquema 4

1.1.2 Reacciones iniciadas por hidrometalaciones

Los catalizadores del tipo hidruro de Ru pueden iniciar procesos que den lugar a la formación de enlaces C-C. Por ejemplo, la reacción entre la metilvinilcetona y el propanal puede transcurrir por la hidrometalación de la enona generando el enolato de Ru **I**, que posteriormente es atrapado por el aldehído en una reacción de tipo aldólica (Esquema 5).[6] Una isomerización del alcóxido de Ru **II** y una β-eliminación posterior dan lugar a la correspondiente cetona α,β-insaturada.

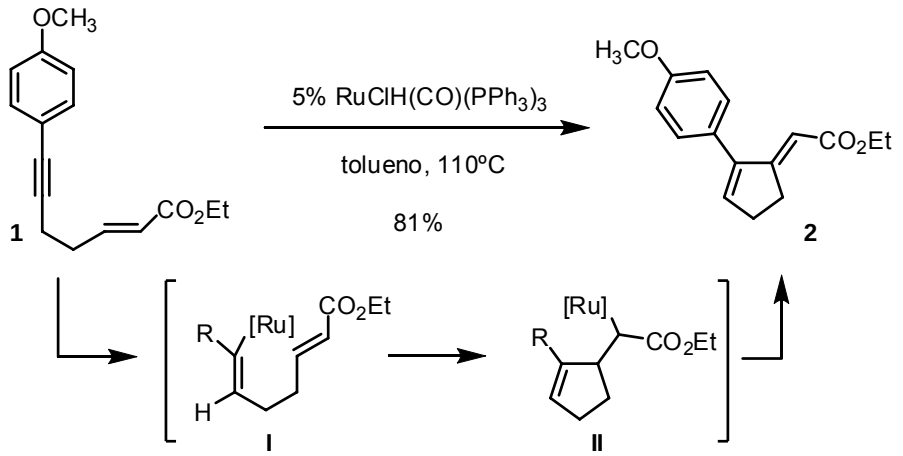


Esquema 5

Se ha observado un camino diferente en la cicloisomerización intramolecular de eninos y dienos. En el ejemplo descrito por Mori para la cicloisomerización del 1,5-enino **1**, el hidruro de Ru cataliza la hidrometalación para generar inicialmente un

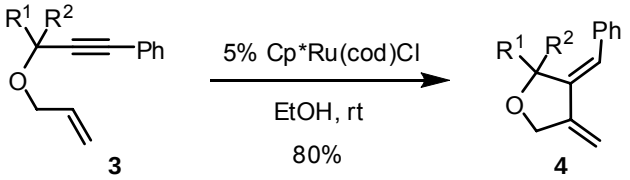
[6] a) Sato, S.; Matsuda, I.; Shibata, M. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *377*, 347; b) Matsuda, I.; Shibata, M.; Sato, S. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, C5.

complejo de vinil rutenio **I** que sufre una carbometalación para generar el enolato de Ru **II** (Esquema 6).[7] La β-eliminación posterior da lugar al dieno observado **2**.



Esquema 6

En el año 2000 Dixneuf describió la formación de 3,4-dialquilidentetrahidrofuranos **4** por cicloisomerización de los 1,6-eninos **3** (Esquema 7).[8] La reacción está catalizada por un hidruro de rutenio que se genera en el propio medio de reacción por combinación de un complejo de Ru(II) y un alcohol o ácido carboxílico.



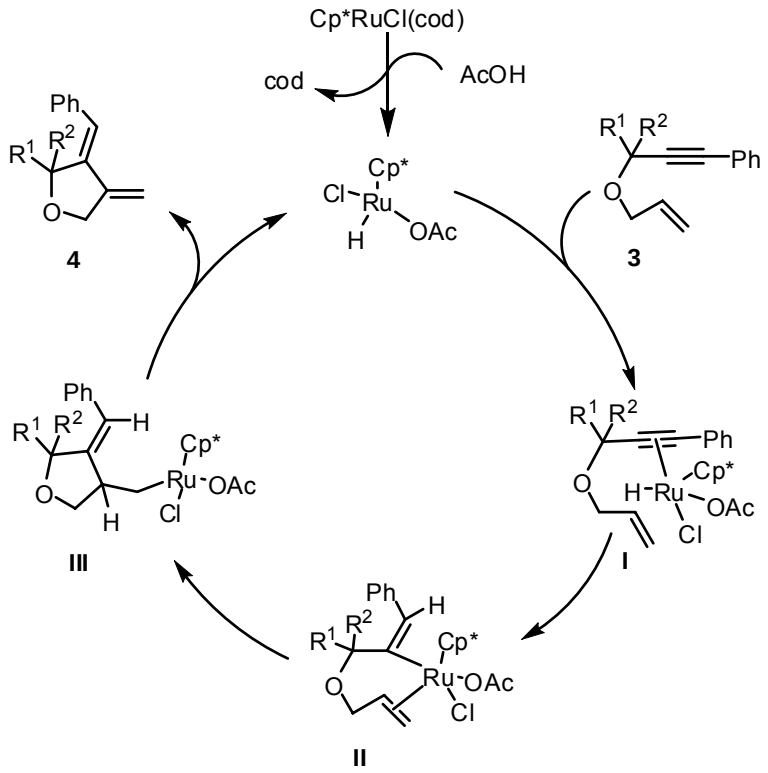
Esquema 7

La reacción comienza con la generación del hidruro de Ru(IV) como especie catalítica, gracias a la descoordinación del cod provocada por el ácido acético o el etanol. A continuación se puede formar el vinil rutenio **II** por coordinación del alquino **3** e inserción en el enlace Ru-H. En este hidruro recae la diferencia con el mecanismo del caso anterior en el que el vinil rutenio formado era el externo. La inserción ahora

[7] Nishida, M.; Adachi, N.; Onozuka, K.; Matsumura, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9158.

[8] Le Paih, J.; Rodríguez, D. C.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2000**, 95.

de la olefina en el enlace Ru-C conduce al complejo alquilrutenio **III** que tras una β-eliminación permite la liberación del dieno conjugado **4** (Esquema 8).



Esquema 8

1.1.3 Reacciones a través de rutenaciclo

Los metalaciclos se pueden definir como sistemas carbocíclicos en los que al menos un átomo del ciclo es un elemento metálico. Uno de los métodos generales de formación de metalaciclos es por ciclación oxidante de dos moléculas insaturadas a un complejo metálico.[9]

Una de las reacciones más destacadas que transcurre a través de un rutenaciclo de cuatro miembros es la metátesis de olefinas.[10] Sin embargo, este apartado se va a

[9] a) Otsuka, S.; Nakamura, A. *Adv. Organomet. Chem.* **1976**, *14*, 45; b) Chappell, S. D.; Cole-Hamilton, D. J. *Polyhedron* **1982**, *1*, 739; c) Lindner, E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1986**, *39*, 237; d) Cámpora, J.; Palma, P; Carmona, E. *Coord. Chem. Rev*. **1999**, *193*, 207.

[10] a) *Alkene Metathesis in Organic Synthesis*; Fürstner, A, Ed; New York: Springer, 1998; b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2000**, *39*, 3012; c) Anderson, D. R.; Hickstein, D. D.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R.

centrar en las reacciones que transcurren a través de intermedios rutenaciclo de cinco miembros, en concreto, en rutenaciclopentadienos-rutenaciclopentatrienos (biscarbenos).

1.1.3.1 Cicloadiciones [2+2+2]

Dos alquinos se pueden acoplar por adición de un tercer componente insaturado a través de una cicloadición [2+2+2]. Reacciones de este tipo pueden ser catalizadas por multitud de metales.[11] En el caso concreto de rutenio se conoce la ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos[12,13] o la cicloadición [2+2+2] de dos alquinos y otras moléculas insaturadas como alquenos,[14,15] nitrilos,[16] carbonilos activados,[17] etc.

H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8386; d) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 3760; e) Berlin, J. M.; Goldberg, S. D.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591.

[11] a) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49; b) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 901; c) Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787; d) Rubin, M.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Synlett* **2003**, 2265; e) Pramod, R.; Chopade, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307.

[12] Para ejemplos de ciclotrimerizaciones intermoleculares, ver: a) Yi, L. S.; Torres-Lubián, J. R.; Liu, N.; Rheingold, A. L.; Guzei, I. A. *Organometallics* **1998**, *17*, 1257; b) Yamamoto, Y.; Ishii, J. i.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3712; c) Yamamoto, Y.; Ishii, J. i.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9625.

[13] Para ejemplos de ciclotrimerizaciones intramoleculares, ver: a) Lindener, E.; Jansen, R.-M.; Mayer, H. A.; Hiller, W.; Fawzi, R. *Organometallics* **1989**, *8*, 2355; b) Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2000**, 549; c) Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143; d) Yamamoto, Y.; Ishii, J. i.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3712; e) Cadierno, V.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J.; Varela-Álvarez, A.; Sordo, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1360.

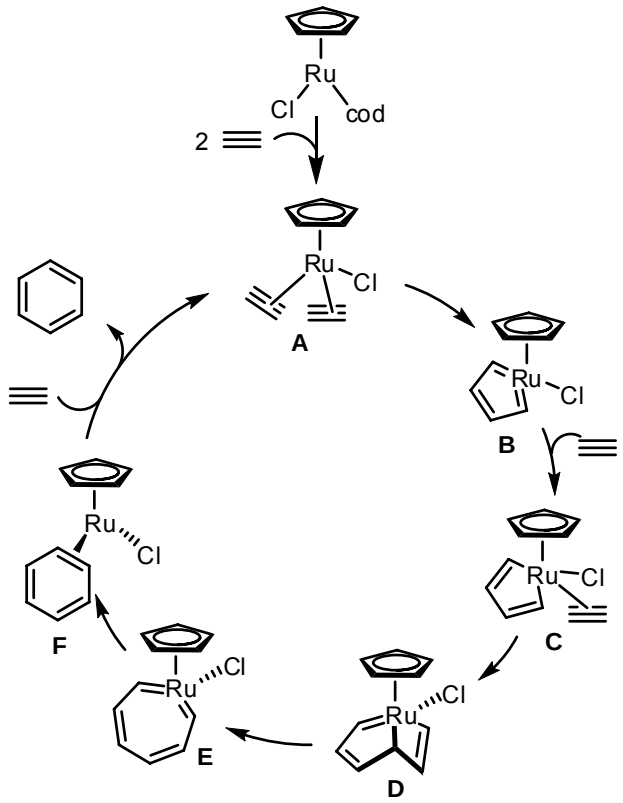
[14] a) Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9610. b) Yamamato, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Kawaguchi, H.; Tatsumi, K.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**,*122*, 4310.

[15] a) Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2841. b) Varela, J. A.; Rubín, S. G.; González-Rodríguez, C.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9262.

[16] a) Yamamoto, Y.; Okuda, K.; Itoh, K *Chem. Commun*. **2001**, 1102; b) Yamamoto, Y.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6189; c) Varela, J. A.; Castedo, L.; Saa, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8595; d) Yamamoto, Y.; Kimpara, K.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Adv. Synth. Catal*. **2005**, *347*, 1913; e) Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Saigoku, T.; Takagishi, H.; Okuda, S.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 605; f) Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Ogawa, R.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5618.

[17] Yamamato, Y.; Takaggishi, K.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6844.

De acuerdo con los cálculos teóricos realizados,[13c,18] el mecanismo más probable de la trimerización de alquinos comienza con la formación del bis-carbeno de Ru **B** (rutenaciclopentatrieno) por acoplamiento oxidante de dos alquinos. La coordinación de la tercera unidad de alquino genera la especie de rutenaciclopentadieno **C**, que evoluciona al carbeno bicíclico **D** mediante una cicloadición [2+2] al biscarbeno **B**. Una apertura electrocíclica del anillo de cuatro miembros conduce al rutenacicloheptatetraeno **E**, cuya eliminación da lugar al complejo η^2-bencenoRu **F**. La descoordinación del benceno y la coordinación de dos nuevas unidades de alquino cierran el ciclo catalítico (Esquema 9).

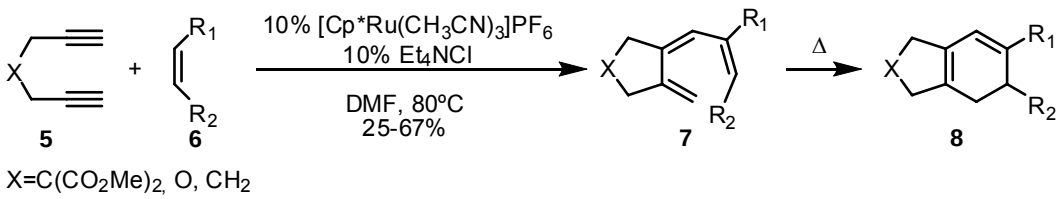


Esquema 9

En nuestro grupo de investigación hemos puesto a punto una cicloadición [2+2+2] "formal" entre 1,6-diinos y alquenos acíclicos para dar ciclohexadienos **8** (Esquema 10).[15b] En realidad se trata de un proceso tándem que conlleva el acoplamiento lineal de los alquenos acíclicos al sistema 1,6-diínico para dar los (*Z*)-

[18] a) Ruba, E.; Schmid, R.; Kirchner, K.; Calhorda, M. J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *682*, 204; b) Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Schmid, R.; Veiros, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11721.
Ver también refs. 2b y 13e.

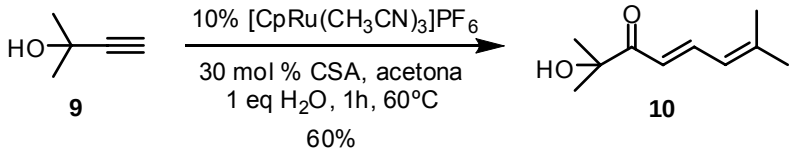
hexatrienos **7**,[19] seguido de una electrociclación térmica disrotatoria de $6e^-$ π para dar el producto final observado (Esquema 10).



Esquema 10

1.1.3.2 Dimerización de alquinos

Los rutenaciclopentadienos también han sido propuestos como intermedios de reacción en la dimerización inusual de derivados del alcohol propargílico **9** (Esquema 11).[20] La dimerización da lugar a las cetonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta-$ insaturadas **10** en un proceso catalizado por el complejo catiónico $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$.



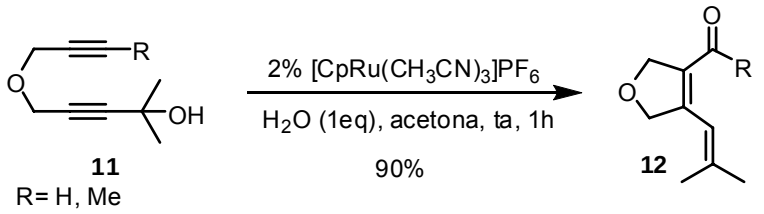
Esquema 11

La versión intramolecular de la reacción con diinoles permite la obtención de derivados de cicloalqueno. Así, se describe la cicloisomerización de diinoles **11** a dienonas y dienales **12** en presencia de cantidades catalíticas de $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (Esquema 12). Gracias a este procedimiento es posible la formación de anillos de 5 y 6 miembros altamente funcionalizados partiendo de 1,6- o 1,7-diinoles sencillos.[21] La reacción también funciona cuando el alcohol está protegido, lo que aumenta la posibilidad de aplicación de la reacción.

[19] Los hexatrienos **7** son aislables a temperatura ambiente.

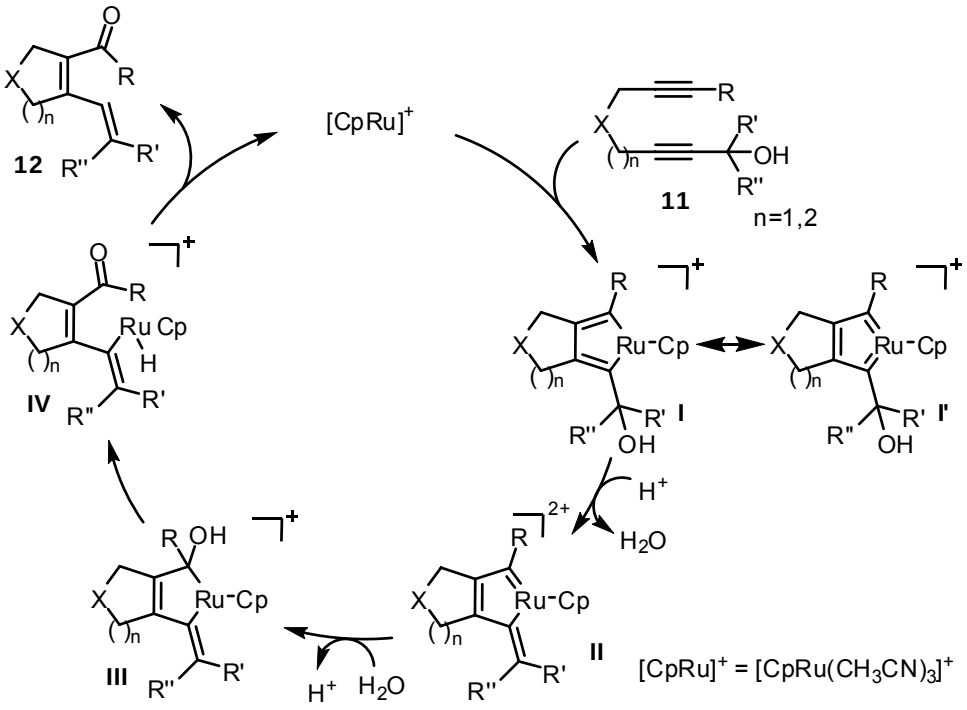
[20] Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8862.

[21] a) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002** *124*, 4178; b) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4763.



Esquema 12

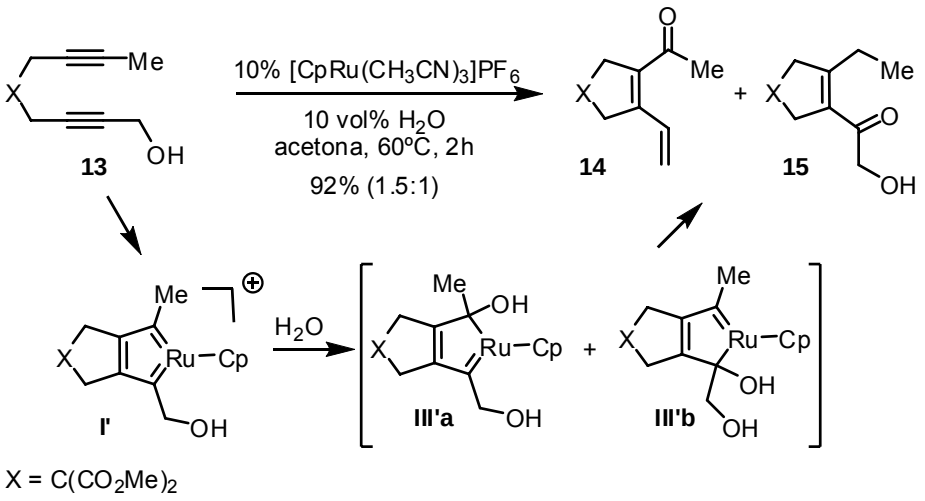
El mecanismo propuesto para esta transformación comienza con la formación del rutenaciclo **I** seguido de la eliminación de H_2O para formar el intermedio carbénico **II**. Tras el ataque del agua al carbono carbénico formado seguido de una β-eliminación y eliminación reductora final se obtiene la cetona (o aldehído) **12** (Esquema 13).



Esquema 13

La reactividad de los alcoholes está marcada por la sustitución, siguiendo el orden: terciarios>secundarios>primarios. Este orden viene motivado por una mayor velocidad de formación y una mayor estabilidad del intermedio carbénico cíclico formado **II**. La ciclación de alcoholes propargílicos secundarios para formar anillos de 5 y 6 miembros también es posible, si bien en el caso de los de seis el proceso transcurre con rendimientos más bajos. Los productos de reacción tienen configuración *E* en el enlace γ, δ resultado de la mayor estabilidad termodinámica de este isómero.

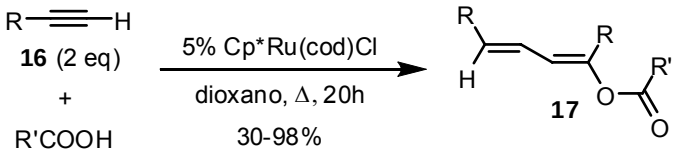
En el caso de los diinoles primarios los rendimientos son muy bajos, observándose que una mayor cantidad de catalizador y agua aumenta el rendimiento de la reacción aunque se favorece la obtención de un nuevo ciclopenteno **15** (Esquema 14).[22] Éste provendría de una ciclación hidratante de los diinoles primarios derivada de un ataque nucleófilo de H_2O al Ru-carbeno **I'** para dar el nuevo Ru-carbeno dihidroxilado **III'b**.



Esquema 14

1.1.3.3 Adición de nucleófilos

Dixneuf describió la preparación estereoselectiva de dienos conjugados funcionalizados **17** mediante una reacción multicomponente catalizada por Cp*Ru(cod)Cl de dos alquinos y un ácido carboxílico (Esquema 15).[23]

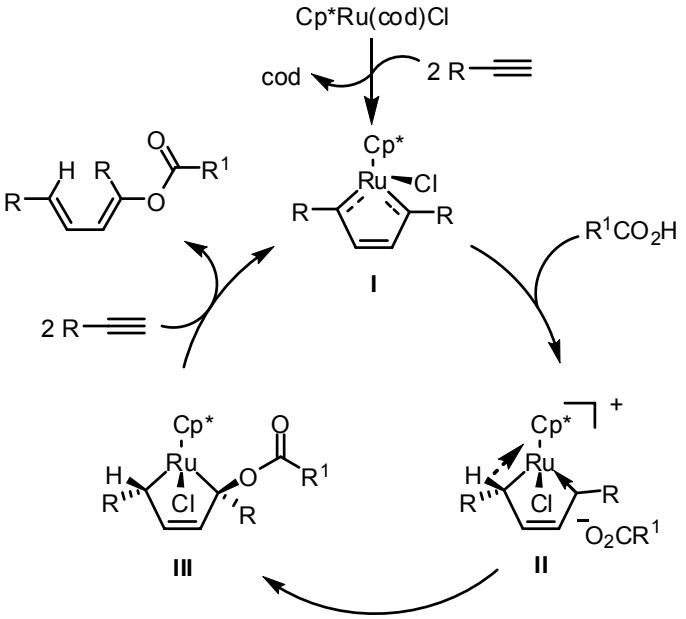


Esquema 15

[22] a) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1467; b) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11516.

[23] Le Paih, J.; Derien, S.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1999**, 1437.

El mecanismo propuesto para esta transformación supone como etapa fundamental un acoplamiento cabeza-cabeza al Ru de dos alquinos terminales y la posterior formación del biscarbeno-Ru **I** (Esquema 16). La existencia de la especie de biscarbeno **I** viene avalada tanto por la reactividad como por cálculos teóricos, que apuntan a que se trata de una mezcla de biscarbenos de tipo Fischer-Schrock.[18b, 24, 25] La protonación directa del biscarbeno conduce a una nueva especie **II** estabilizada por una fuerte interacción agóstica con el enlace C-H. Esta nueva especie tiene un carbono más accesible para la adición nucleófila.



Esquema 16

[24] LePaih, J.; Monnier, F.; Derien, S.; Dixneuf, P. H.; Clot, E.; Eisenstein, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11964.

[25] Mauthner, K.; Soldouzi, K. M.; Mereiter, K.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Organometallics* **1999**, *18*, 4681.

1.1.4 Reacciones a través de vinilideno

Desde el primer complejo mononuclear de vinilideno en 1972[26] y los primeros complejos de Ru-vinilideno descritos por Bruce,[27] la ruta más directa para la preparación de complejos metálicos de vinilideno es la activación directa de alquinos terminales.[3c]

La activación inicial de alquinos terminales en vinilidenos procede bien por coordinación η^2 del triple enlace seguido por migración 1,2-H (ruta B)[28] o bien por adición oxidante del C_{sp}-H del alquino para dar un intermedio metal–alquinilo **B** que se transforma a través de una migración 1,3-H o por protonación (ruta A) (Esquema 17).[2930,31]

Una tercera posibilidad (ruta C) derivaría de una protonación inicial del alquino coordinado al metal seguido de una α-eliminación para dar el vinilideno metálico

[26] King, R. B.; Saran, M. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1972**,1053.

[27] a) Bruce, M. I.; Swinces, A. G., *Adv. Organomet. Chem.* **1983**, *22*, 59; b) Bruce, M. I. *Chem. Rev.* 1991, 91, 197; c) Bruce, M. I. *Chem. Rev*. **1998**, *98*, 2797.

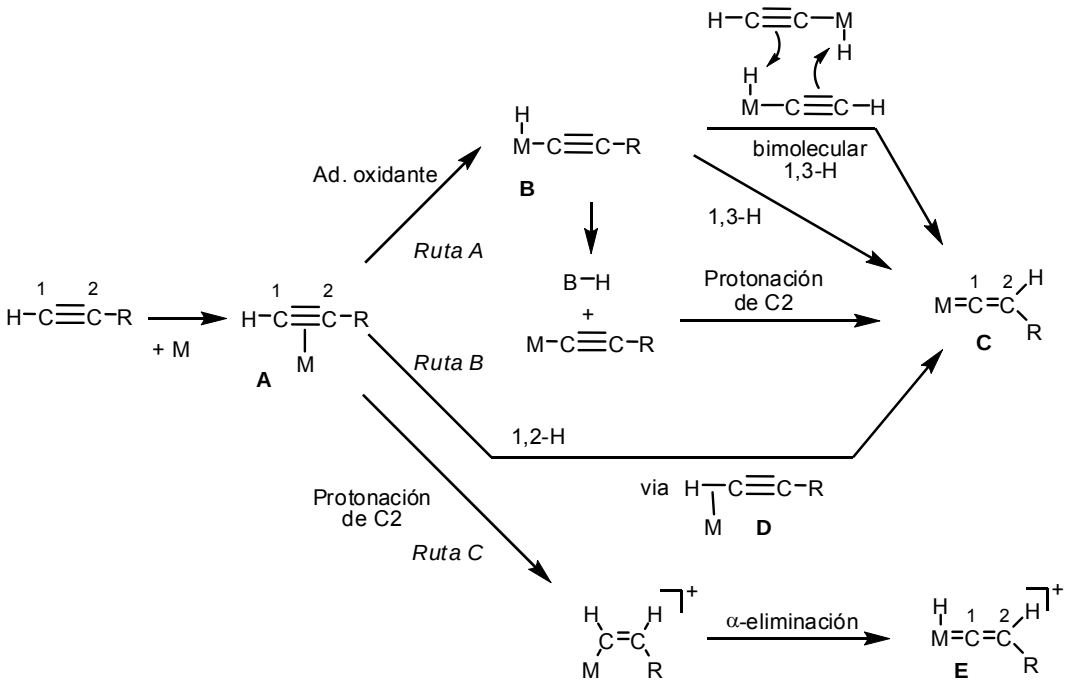
[28] a) Chisholm, M. H.; Clark, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1532; b) Silvestre, J.; Hoffmann, R. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1461; c) Bianchini, C.; Peruzzini, M.; Vacca, A.; Zanobini, F. *Organometallics* **1991**, *10*, 3697; d) Wakatsuki, Y.; Koga, N.; Yamazaki, H.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 8105; e) Jiménez-Tenorio, M. A.; Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Organometallics* **1997**, *16*, 5528; f) Touchard D.; Haquette, P.; Pirio, N.; Toupet, L.; Dixneuf, P. H. *Organometallics* **1993**, *12*, 3132.

[29] Grotjahn, D. B.; Zeng, X.; Cooksy, A. L.; Kassel, W. S.; DiPasquale, A. G.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L. *Organometallics* **2007**, *26*, 3385.

[30] Para revisiones de complejos alcano, ver: a) Hall, C.; Perutz, R. N. *Chem. Rev*. **1996**, *96*, 3125; b) Jones, W. D.; Vetter, A. J.; Wick, D. D.; Northcutt, T. O. en *Activation and Functionalization of C-H Bonds*; American Chemical Society: Washington DC, 2004; Vol. 885, pp 56-69.

[31] Para estudios recientes, ver: a) Ríos, I.; Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6529; b) Bustelo, E.; Carbo, J. J.; Lledos, A.; Mereiter, K.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 3311; c) Castro-Rodriguez, I.; Nakai, H.; Gantzel, P.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L.; Meyer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15734; d) Y. Wakatsuki, *J. Organomet. Chem*. **2004**, *689*, 4092; e) Lawes, D. J.; Geftakis, S.; Ball, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4134; f) Lawes, D. J.; Darwish, T. A.; Clark, T.; Harper, J. B.; Ball, G. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4486.

protonado (Esquema 17).[32] Una variante de este proceso comienza con un hidruro metálico en vez de la protonación inicial.[33]



Esquema 17

Estudios teóricos y experimentales han demostrado que un modo bimolecular para la isomerización η^2-alquino a η^1-vinilideno también es posible.[34]

Para racionalizar las rutas mecanísticas anteriores se han llevado a cabo estudios teóricos,[35] que parecen indicar que para el caso de los Ru-vinilidenos la ruta A es la más favorecida.[31b]

---

[32] Tokunaga, M.; Suzuki, T.; Koga, N.; Fukushima, T.; Horiuchi, A.; Wakatsuki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11917.

[33] a) Oliván, M.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *Organometallics* **1997**, *16*, 2227; b) Olivan, M.; Clot, E.; Eisenstein, O.; Caulton, K. G. *Organometallics* **1998**, *17*, 3091.

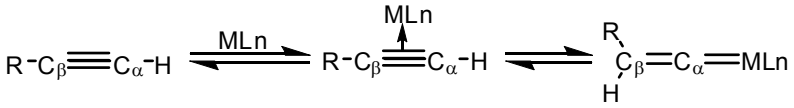
[34] a) Höhn, A.; Werner, H. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 255 b) Wakatsuki, Y.; Koga, N.; Werner, H.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 360; c) Bustelo, E.; Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2391; d) Baya, M.; Crochet, P.; Esteruelas M. A.; López, M. A.; Modrego, J.; Oñate, E. *Organometallics* **2001**, *20*, 4291.

[35] a) Stegmann, R.; Frenking, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 2089; b) De Angelis, F.; Sgamellotti, A.; Re, N. *Organometallics* **2002**, *21*, 5944; c) Ipaktschi, J.; Mohseni-Ala, J.; Uhlig, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 4313; d) Marrone, A.; Coletti, C.; Re, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 4952.

Alquinos no terminales con sustituyentes lábiles también pueden formar derivados vinilidénicos. Así, grupos trialquilsililo,[36] trifenilestannanos[37] o yoduros[38] son capaces de migrar y generar complejos vinilidénicos metálicos, con capacidad de intervenir en reacciones catalíticas.

Los vinilidenos se comportan como ligandos atractores de electrones y, por tanto, pueden sufrir adiciones electrofílicas y ser estabilizados por fragmentos metálicos ricos en electrones.[27,39]

Para que una especie de metal-vinilideno pueda intervenir como intermedio en procesos catalíticos debe existir un compromiso entre la electrofilia del ligando y la estabilidad del enlace M-ligando. Un ligando vinilidénico posee un átomo de carbono coordinado electrofílico (Cα) que también exhibe un carácter de metal-carbeno (Esquema 18).



Esquema 18

Como consecuencia de esta propiedad los procesos más importantes que dan lugar a reacciones catalíticas son:

- Adición de nucleófilos al carbono electrófilo Cα (*anti*-Markonikov)
- Reacciones pericíclicas del M=C

1.1.4.1 Adición nucleófila al Cα (anti-Markovnikov)

Durante mucho tiempo la única adición a alquinos terminales era resultado de una activación de tipo ácido de Lewis, lo que conducía a la adición al carbono interno del alquino denominada adición Markovnikov (Esquema 19). Se describió por primera

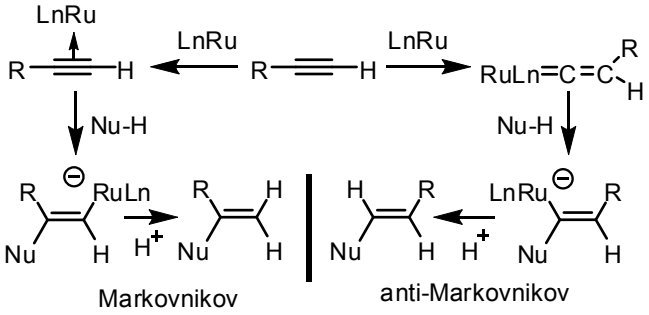
[36] Miller D. C.; Angelici, R. J. *Organometallics* **1991**, *10*, 79.

[37] Baum, M.; Mahr, N.; Werner, H. *Chem. Ber*. **1994**, *127*, 1877.

[38] a) Löwe, C.; Hund, H.-U.; Berke, H. *J. Organomet. Chem*. **1989**, *371*, 311; b) Miura, T.; Murata, H.; Kiyota, K.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *213*, 59.

[39] a) Antonova, A. B.; Ioganson A. A. *Russ. Chem. Rev*. **1989**, *58*, 1197; b) Werner, H. *J. Organomet. Chem*. **1994**, *475*, 45; c) Werner, H. *Chem. Commun*. **1997**, 903; c) Puerta, M. C.; Valerga, P. *Coord. Chem. Rev*. **1999**, *193–195*, 977; d) Rigaut, S.; Touchard, D.; Dixneuf, P. H. *Coord. Chem. Rev*. **2004**, *248*, 1585.

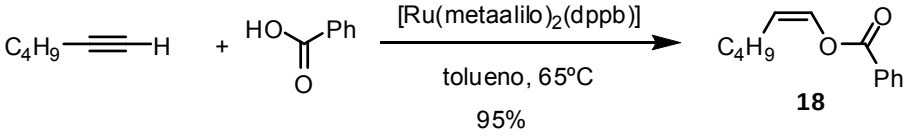
vez en 1986 una adición al carbono terminal del alquino a través de la formación del vinilideno, denominada adición *anti*-Markovnikov[40] (Esquema 19).



Esquema 19

1.1.4.1.1 Adición de ácidos carboxílicos

Dixneuf describe en 1993 la primera adición *anti*-Markovnikov de ácidos carboxílicos a alquinos terminales para producir (*Z*)- y (*E*)- enolésteres **18** (Esquema 20).[41] Es necesaria la utilización de complejos π-alilo de rutenio con ligandos quelatos de fosfina (dppb, dppe) para llevar a cabo la reacción. Los ligandos alílicos en la primera etapa del proceso catalítico son desplazados por ligandos acetato para formar un complejo del tipo [Ru $(CO_2R)_2$(dppb)], en el que el ligando acetato puede estar como η^3 o η^1, por lo que puede producirse una vacante en el metal para coordinarse el alquino y evolucionar finalmente al vinilideno.[42]



Esquema 20

Posteriormente se descubrió que la utilización de complejos con el ligando tris(pirazolil)borato (Tp) permite la obtención de *Z*- y *E*-benzoatos selectivamente.[43] Recientemente Valerga y colaboradores describieron la formación de lactonas

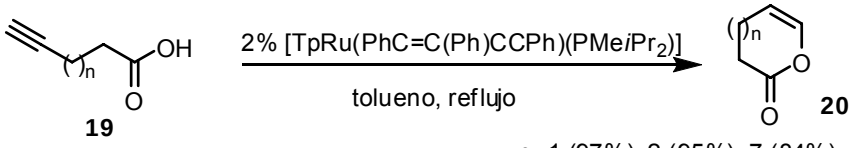
[40] Para una revisión de la funcionalización Markovnikov y *anti*-Markovnikov de alquinos, ver: a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079; b) Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 3368.

[41] Doucet, H.; Höfer, J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1993**, 850.

[42] Doucet, H.; Martín-Vaca, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Org. Chem*. **1995**, *60*, 7247.

[43] Gemel, C.; Trimmel, G.; Slugovc, C.; Kremel, S.; Mereiter, K.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 3998.

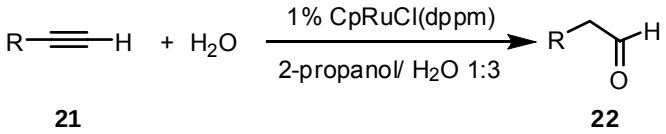
insaturadas **20** a partir de ácidos α,ω-alquinoicos **19** (Esquema 21).[44] La reacción transcurre por adición intramolecular del ácido al complejo de TpRu(PMe*i*Pr$_2$)-vinilideno formado.



Esquema 21

1.1.4.1.2 Adición de agua

La hidratación *anti*-Markovnikov de alquinos terminales **21** da lugar a la obtención de aldehídos **22**.[45, 46] Esta reacción ha sido profundamente estudiada por Wakatsuki, de manera que las condiciones óptimas implican el uso de una especie de ciclopentadienil-rutenio con una fosfina bidentada (dppm) como catalizador (Esquema 22). Se consigue así una metodología que tolera distintos grupos funcionales y que presenta una alta selectividad.[47]



Esquema 22

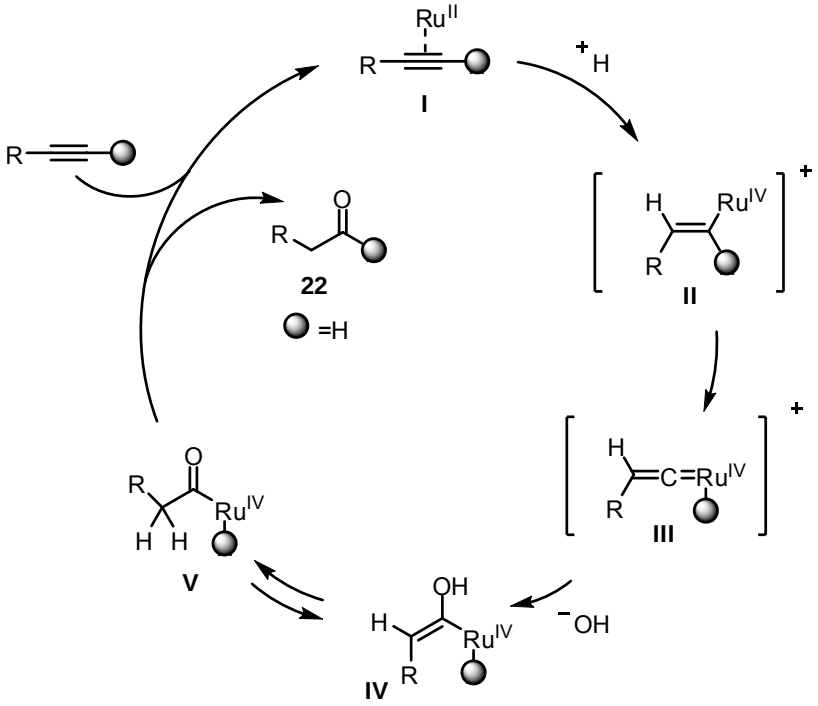
[44] Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P.; Moreno-Dorado F. J.; Guerra, F. M.; Massanet, G. M. *Chem. Commun*. **2001**, 2324.

[45] Para una revisión de hidratación de alquinos, ver: Hintermann, L.; Labonne, A. *Synthesis*, **2007**, *8*, 1121.

[46] Para ejemplos de hidratación Markovnikov catalizada por Ru, ver: a) Ghebreyessus, K. Y.; Nelson, J. H. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *350*, 12; b) Cadierno, V.; Crochet, P.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J. Dalton Tran. **2004**, 3635; c) Chen, Y.; Valentini, M.; Pregosin, P. S.; Albinati, A. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *327*, 4; d) Alvarez, P.; Gimeno, J.; Lastra, E.; García-Granda, S.; Van der Maelen, J. F.; Bassetti, M. *Organometallics* **2001**, *20*, 3762; Por Au, ver: e) Teles, S.; Brode, S.; Chavanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415; f) Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563; g) Mizushima, E.; Cui, D.; Nath, D. C. D.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 55.

[47] a) Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 2867; b) Suzuki, T.; Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 735; c) Alvarez, P; Bassetti, M.; Gimeno, J.; Mancini, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8467.

El mecanismo de la hidratación ha sido estudiado ampliamente mediante el aislamiento de intermedios, marcaje isotópico y estudios teóricos.[48] El proceso catalítico se inicia con la protonación inicial de la especie Ru-alquino **I** para dar el intermedio Ru-vinilideno **III** a través del vinil-Ru **II**. La adición de agua al carbono α da lugar a la especie enol-Ru **IV** que tautomeriza a la especie acilRu-hidruro **V**. Una eliminación reductora final libera el aldehído **22** (Esquema 23).



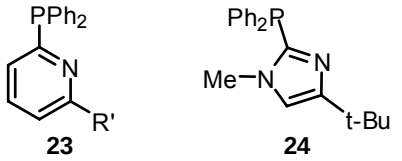
Esquema 23

La sustitución de la difosfina clásica por una fosfanilpiridina **23** o por un fosfanilimidazol **24**, permite llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente (Esquema 24).[49] Con estos nuevos ligandos Grotjahn intenta emular a una enzima para aumentar la velocidad y la selectividad de la reacción.[50]

[48] Tokunaga, M.; Suzuki, T.; Koga, N.; Fukushima, T.; Horiuchi, A.; Wakatsuki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11917.

[49] a) Grotjahn, D. B.; Incarbito, C. D.; Rheingold, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3884. b) Grotjahn, D. B.; Lev, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12232.

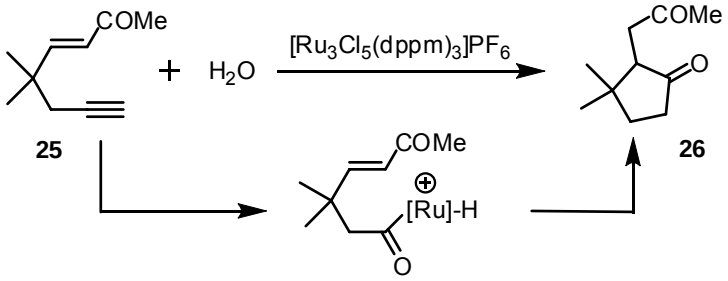
[50] Para un nuevo ejemplo de hidratación *anti*-Markovnikov, ver: Labonne, A.; Kribber, T.; Hintremann, L. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 5853.



23 **24**

Esquema 24

Muy recientemente Lee describe la formación de ciclopentanonas **26** mediante la ciclación hidratante catalizada por rutenio de 1,5-eninos terminales **25** (Esquema 25).[51] En este caso el catalizador más efectivo resultó ser una especie trinuclear $[Ru_3Cl_5(dppm)_3]PF_6$. La reacción supone la formación en tándem de un enlace C-O y otro C-C mediante una hidratación inicial del alquino terminal seguida de una adición de Michael intramolecular.



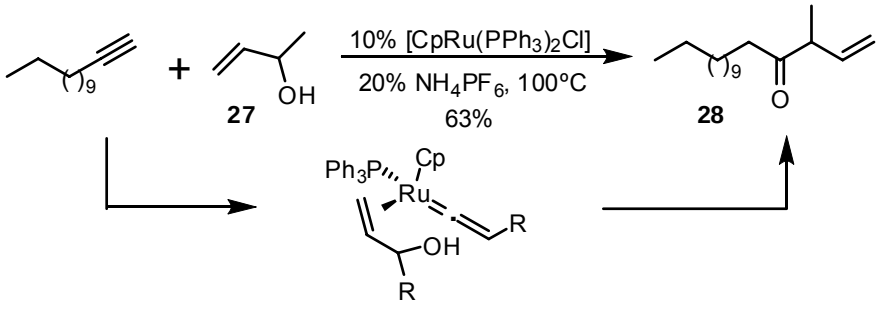
Esquema 25

1.1.4.1.3 Adición de alcoholes

La adición intermolecular de alcoholes está muy poco favorecida, siendo necesaria una precoordinación del nucleófilo al complejo de rutenio para poder llevar a cabo la reacción.[52] Esto se consiguió utilizando alcoholes alílicos **27**, que proporcionaron como producto de reacción las cetonas β,γ-insaturadas **28** (Esquema 26).

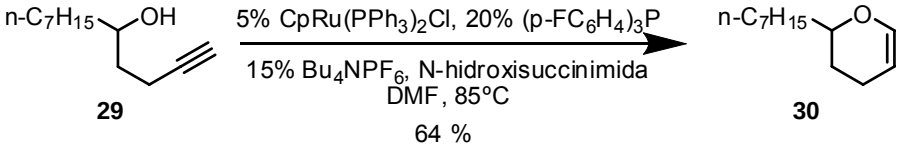
[51] Chen, Y.; Ho, D. M.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12184.

[52] a) Trost, B. M.; Dyker, G.; Kulawiec, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7809; b) Trost, B. M.; Kulawiec, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5579; c) Gemel, C.; Trimmel, G.; Slugovc, C.; Kremel, S.; Mereiter, K.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 3998.



Esquema 26

Dada esta necesaria precoordinación, los mejores resultados fueron obtenidos para la adición intramolecular de α,ω-alquinoles que dieron lugar mayoritariamente a productos de cicloisomerización de cinco y seis miembros.[53] Esta transformación ha sido llevada a cabo utilizando como intermedios vinilidenos de molibdeno y tungsteno,[54] de rutenio-fosfina,[55] y de rodio.[56] Un ejemplo de cicloisomerización es el descrito por Trost para la formación del 3,4-dihidropirano **30** a partir del 5-alquinol **29** (Esquema 27).[55]



Esquema 27

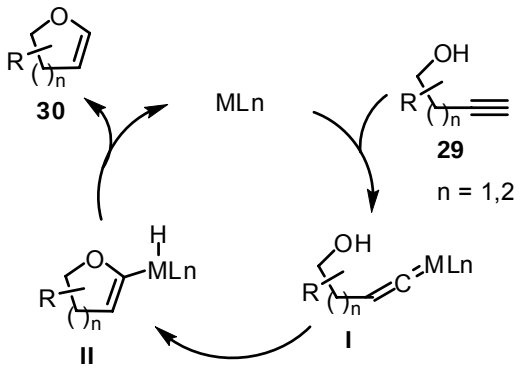
El mecanismo general de estas isomerizaciones de alquinoles supone la formación inicial del intermedio vinilideno **I** seguido de la adición nucleófila del alcohol al Cα para formar una especie de vinil-Ru tipo **II** (Esquema 28). La eliminación reductora final libera el enoléter cíclico **30**.

[53] a) Trost, B. M.; Flygare, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1078; b) McDonald, F. E.; Connolly, C. B.; Gleason, M. M.; Towne, T. B.; Treiber, K. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6952.

[54] a) McDonald, F. E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3103; b) McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Diaz, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304; c) Danishefsky, S. J., Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380.

[55] Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2528.

[56] a) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7482; b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2074.



Esquema 28

Además de los nucleófilos mencionados, existen ejemplos de adiciones *anti*-Markovnikov a alquinos catalizadas por complejos de rutenio de carbamatos,[57] epóxidos,[58] aminas,[56b,59] hidrazinas,[60] carbaniones estabilizados,[61] enoléteres de silicio[62] y fosfinas.[63]

1.1.4.2 Reacciones pericíclicas

Además de las transformaciones por adición nucleófila de sistemas carbonados, los vinilidenos de rutenio también han sido usados para promover la formación de enlaces carbono-carbono mediante reacciones pericíclicas. Así se han conseguido novedosas transformaciones mediante electrociclaciones, transposiciones sigmatrópicas y cicloadiciones [2+2] en las que la etapa diferencial es la formación de un intermedio vinilideno.[3,64]

[57] Sasaki, Y.; Dixneuf, P-H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1986**, 790.

[58] Lo, C.-Y.; Guo, H.; Lian, J.-J.; Shen, F.-M.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 3930.

[59] McDonald, F. E.; Chatterjee, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7687.

[60] Fukumoto, Y., Dohi, T.; Masaoka, H.; Chatani, N.; Murai, S. *Organometallics* **2002**, *21*, 3845.

[61] McDonald, F. E.; Olson, T. C. *Tetrahedron Let.* **1997**, *38*, 7691.

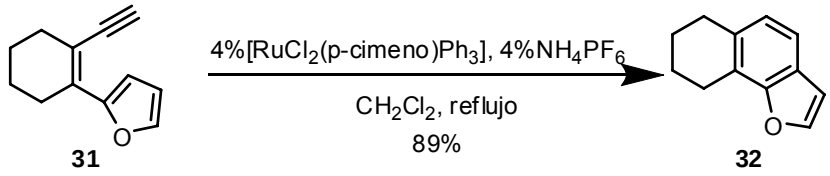
[62] Maeyama, K.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928.

[63] Jerome, F.; Monnier, F.; Lawicka, H.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun*. **2003**, 696.

[64] Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6450.

1.1.4.2.1 Electrociclaciones

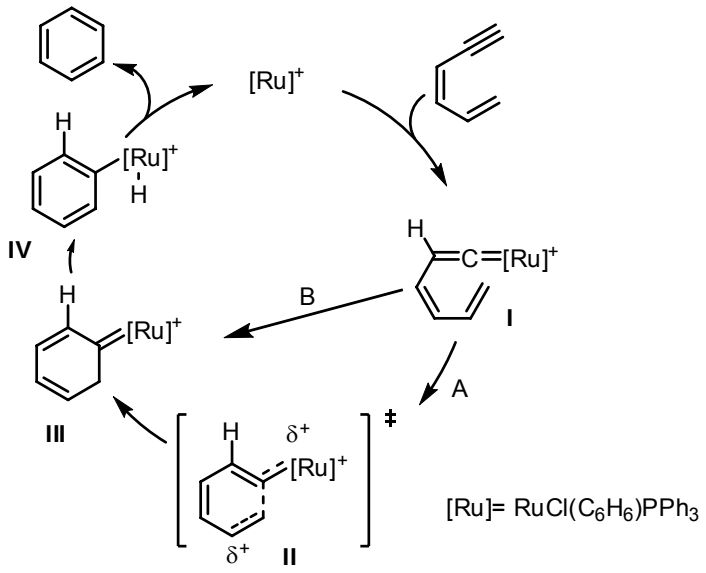
El primer ejemplo de electrociclaciones de complejos vinilidénicos de rutenio fue descrito por Merlic para la cicloisomerización de 1,3-dien-5-inos a sistemas aromáticos policíclicos (Esquema 29).[65]



31 **32**

Esquema 29

El mecanismo propuesto comienza con la formación del dienilvinilideno de rutenio **I** que sufre un cierre electrocíclico de $6e^{-}\pi$ que conduce al Ru-carbeno **III**. El ciclo catalítico se completa con una β-eliminación seguida de una eliminación reductora para dar el derivado aromático (Esquema 30).

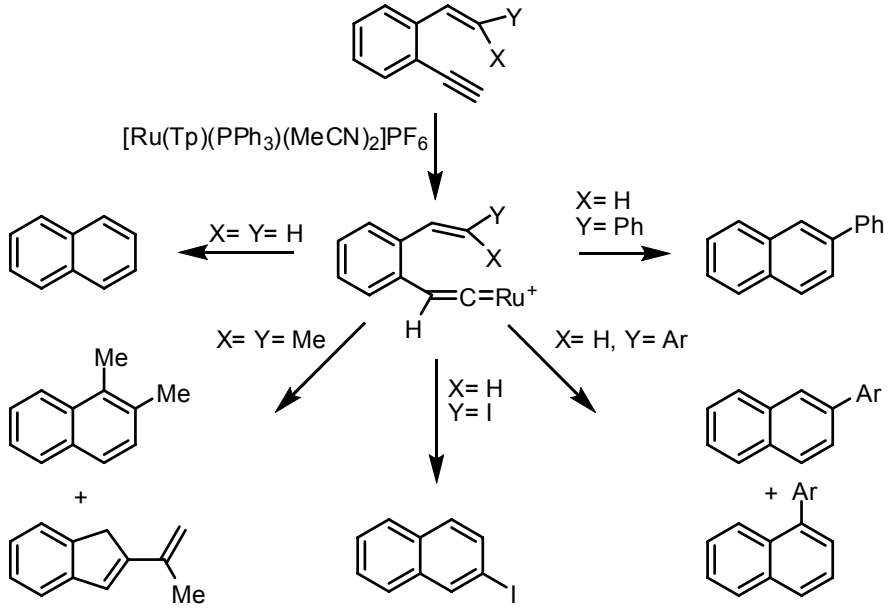


Esquema 30

Recientemente Liu ha realizado un profundo estudio de reacciones pericíclicas sobre complejos vinilidénicos de rutenio utilizando $[Ru(Tp)(PPh_3)(MeCN)_2]PF_6$ como

[65] Merlic, C. A.; Pauly, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11319.

catalizador.[66] Gracias a este estudio observó que al variar la sustitución del alqueno externo varía sensiblemente la evolución de la reacción, dando lugar así a una amplia gama de sistemas aromáticos sustituidos. En el Esquema 31 podemos ver un resumen de los resultados:

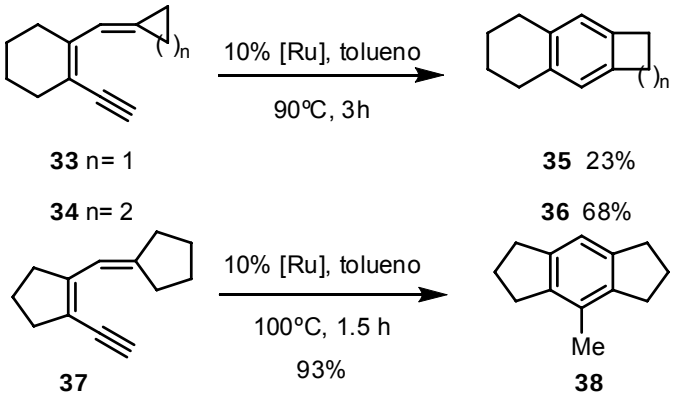


Esquema 31

Cuando la reacción se lleva a cabo con cicloalquiliden derivados se obtienen bencenos policíclicos (Esquema 32).[67] El camino de reacción varía dependiendo en este caso del tamaño del anillo unido al alqueno terminal. Cuando se trata de derivados ciclopropilideno **33** o ciclobutilideno **34** se produce una transposición 1,2 regioselectiva de alquilo, posterior a la cicloadición. Sin embargo, en el caso de anillos ciclopentadienilo **37** o superiores, además de la transposición se produce una transferencia de un grupo metilo dando lugar a la formación de un benceno policíclico con un metilo en el anillo aromático **38**.

[66] a) Shen H.-C. Pal, S. Lian, J.-J. Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15762; b) Madhushaw R. J.; Lo, C.-Y.; Hwang, C.-W.; Su, M.-D.; Shen, H.-C.; Pal, S.; Shaikh, I. R.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15560.

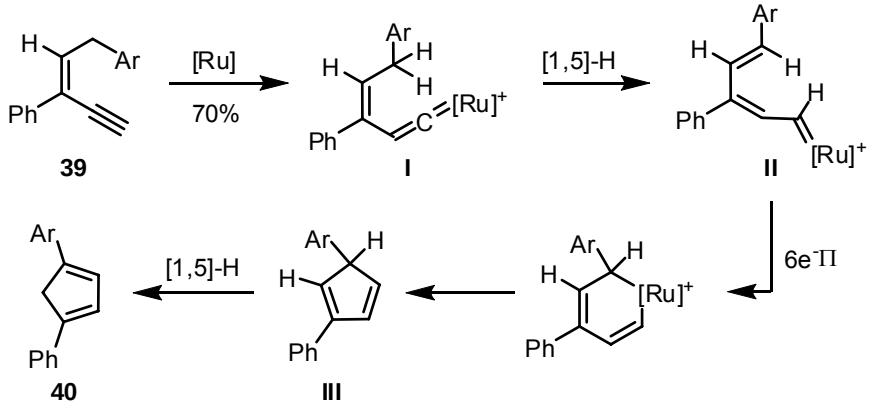
[67] Lian J.-J.; Odedra, A.; Wu, C.-J.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4186.



Esquema 32

1.1.4.2.2 Transposiciones sigmatrópicas

El único ejemplo detallado hasta el momento para vinilidenos de rutenio se refiere a una transposición [1,5]-H.[68] Así, el proceso de cicloisomerización del enino **39** al ciclopentadieno **40** transcurre a través de la generación inicial de la especie Ru-vinilideno **I** (Esquema 33). Ésta sufre una transposición sigmatrópica [1,5]-H para generar el Ru-carbeno **II**, que tras un cierre electrocíclico y una eliminación reductora da lugar al ciclopentadieno **III**. Finalmente, una nueva transposición sigmatrópica [1,5]-H da lugar al ciclopentadieno observado **40**.

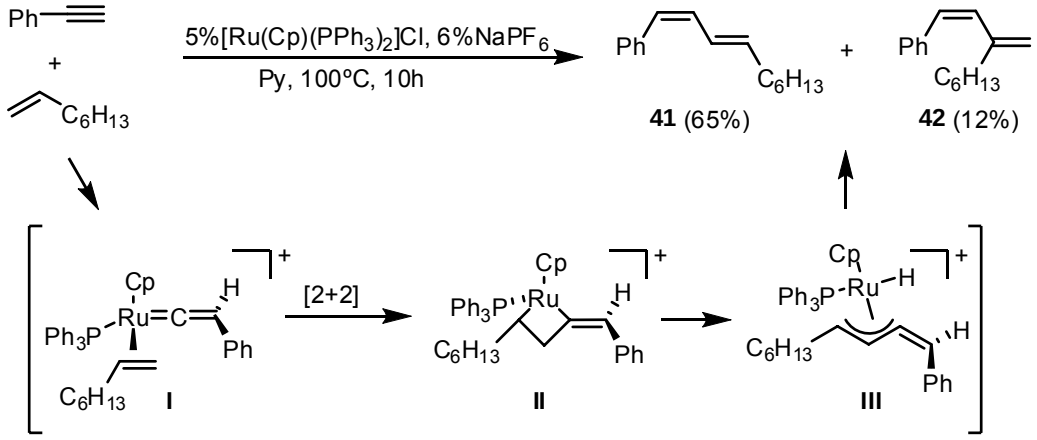


Esquema 33

[68] Datta, S.; Odedra, A.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 11606.

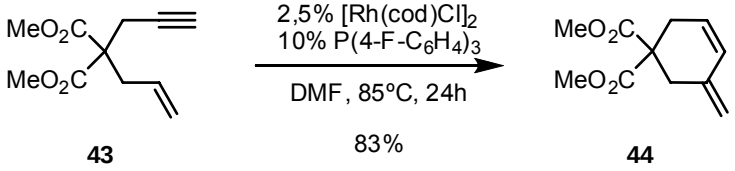
1.1.4.2.3 Cicloadiciones [2+2]

En 1998 Murakami describe una nueva reacción de acoplamiento catalizada por rutenio entre alquinos terminales y alquenos.[69] Así, la reacción de acoplamiento entre fenilacetileno y 1-octeno da lugar a una mezcla de dienos conjugados **41** y **42** con un buen rendimiento global (Esquema 34). El proceso probablemente transcurre a través de la formación inicial del complejo Ru-vinilideno **I**. Éste sufre una cicloadición [2+2] seguido de una β-eliminación para dar el complejo Ru-alilo **III**, en el que se establece la geometría *E* del alqueno. Finalmente, la eliminación reductora da lugar al dieno observado con la recuperación de la especie catalítica.



Esquema 34

Recientemente Lee ha descrito una nueva reacción de cicloisomerización de eninos **43** a metilenciclohexenos **44** (Esquema 35).[70] El proceso está catalizado por la mezcla del complejo dimérico $[Rh(cod)Cl]_2$ y la fosfina pobre en electrones $P(4\text{-}F\text{-}C_6H_4)_3$.



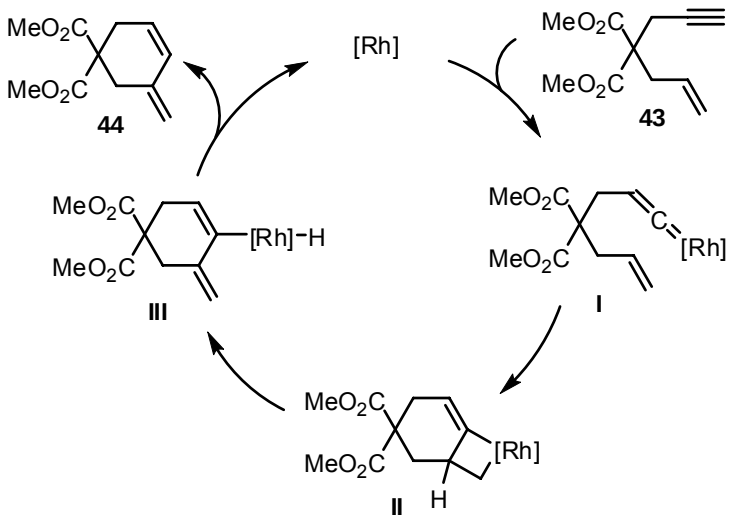
43 **44**

Esquema 35

[69] a) Murakami, M.; Ubukata, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7361; b) Murakami, M.; Ubukata, M.; Ito, Y. *Chem. Lett*. **2002**, *31*, 294.

[70] Kim, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10180.

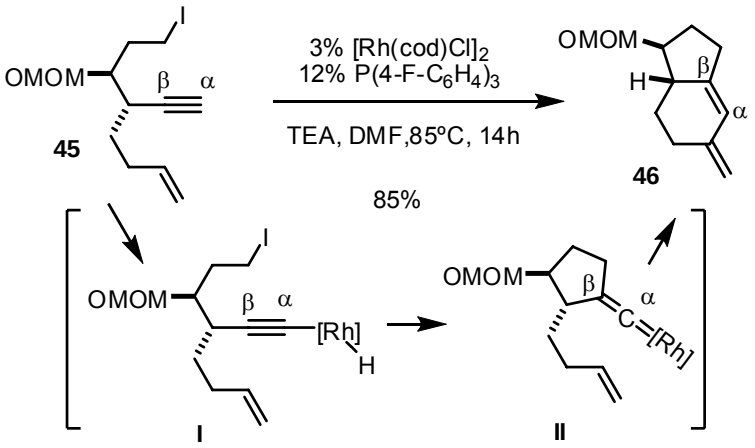
El mecanismo propuesto para la cicloisomerización implica la formación inicial del vinilideno de rodio **I**, que sufre una cicloadición [2+2] seguido de una β-eliminación del correspondiente rodaciclobutano formado **II** para dar la especie vinilRh-hidruro **III**. Finalmente la eliminación reductora libera el metilenciclohexeno **44** correspondiente cerrando el ciclo catalítico (Esquema 36).



Esquema 36

Un nuevo ejemplo ha sido descrito en 2006 por el mismo autor. En este caso el vinilideno de rodio es el intermedio en una ciclación tándem por la que se consigue la formación de dos enlaces C-C en el alquino, uno en el Cα y otro en el Cβ (Esquema 37).[71] Inicialmente se forma el primer enlace mediante una β-alquilación irreversible del complejo Rh-alquinilo **I** con el haluro de alquilo. A continuación, el vinilideno formado **II**, sufre una cicloadición [2+2] que conduce al dieno observado **46**, según el mecanismo visto en el ejemplo anterior.

[71] Joo, J. M.; Yuan, Y.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14818.



Esquema 37

Esta metodología de formación del vinilideno por alquilación de un Rh-alquinilo puede permitir la formación de sistemas cíclicos fusionados en una sola etapa partiendo de derivados de alquinos terminales.

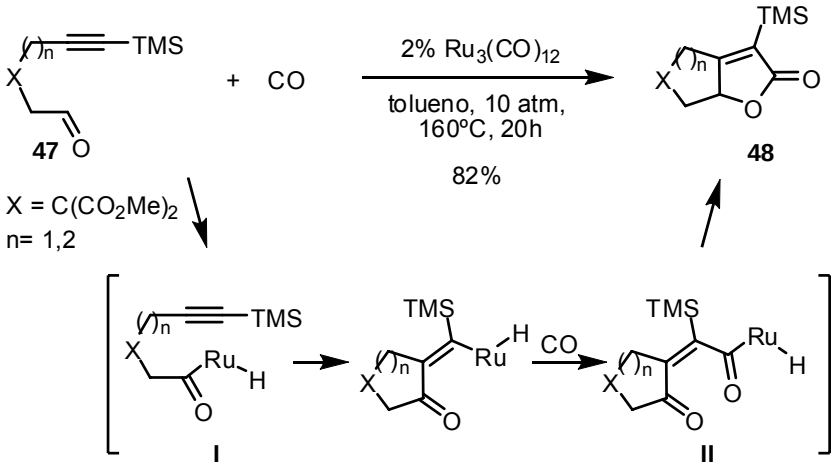
1.2 Química de alquinales

La ciclación de alquinales catalizada por metales de transición permite obtener compuestos cíclicos estructuralmente complejos partiendo de precursores relativamente simples. A continuación se detallan las transformaciones más destacadas llevadas a cabo con alquinales.

1.2.1 Formación de lactonas

En 1998 Murai describe la formación de γ-butirolactonas bicíclicas α,β-insaturadas **48** por ciclocarbonilación catalizada por rutenio de 5 y 6-alquinales **47** (Esquema 38).[72] Una de las alternativas mecanísticas supone que la reacción transcurre por la adición oxidante inicial al C-H del aldehído para formar la especie acil Ru-hidruro **I**, que sufre la inserción del alquino y del CO para dar una nueva especie acil Ru-hidruro **II**. Finalmente se produce la lactonización regenerándose la especie catalítica.

[72] Chatani, N.; Morimoto, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5335.

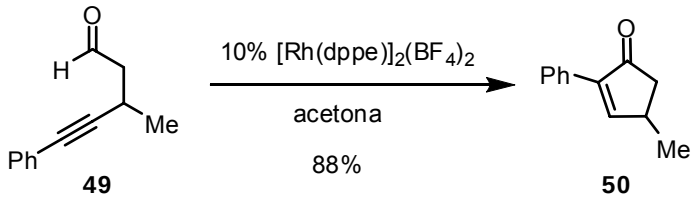


Esquema 38

1.2.2 Formación de cicloalquenonas por cicloisomerización

Fu y Tanaka describieron varios procesos catalizados por complejos de rodio con 4-, 5- y 6-alquinales teniendo todos ellos como nexo común la formación inicial de la especie acilRh-hidruro seguida de una adición al alquino.[73]

Uno de los procesos descritos es la cicloisomerización de alquinales para dar cicloalquenonas mediante una hidroacilación intramolecular.[74] La reacción fue definida inicialmente para 4-alquinales (Esquema 39).[73a]

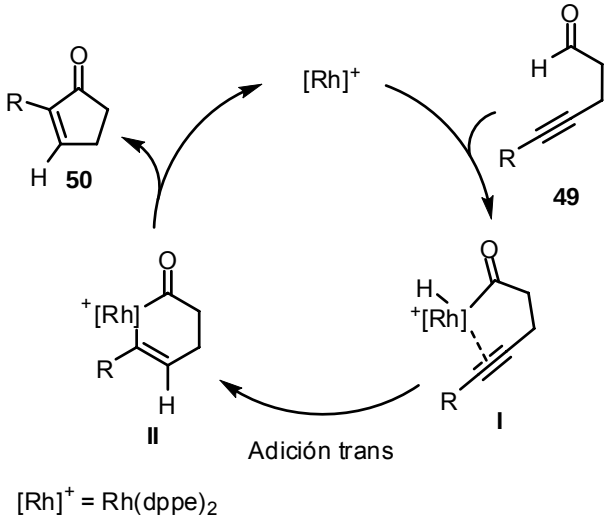


Esquema 39

[73] a) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11492; b) Tanaka, K.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 933; c) Tanaka, K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1607; d) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10296; e) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8078; d) Takeishi, K.; Sugishima, K.; Sasaki, K.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5681.

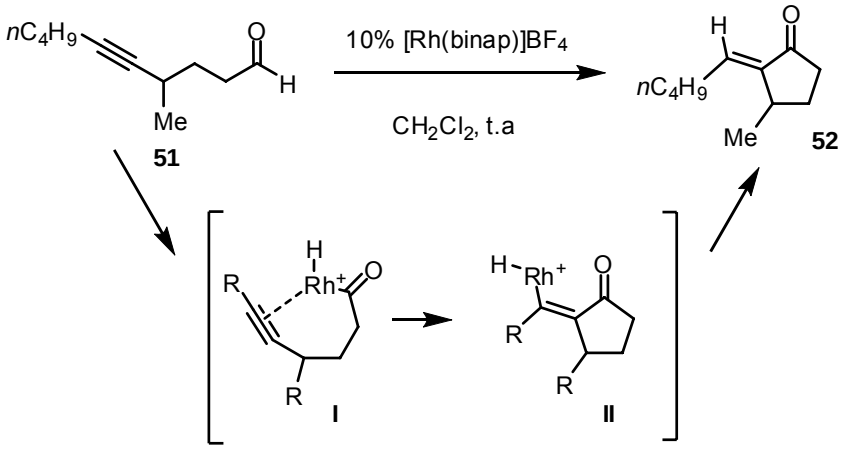
[74] a) Para una síntesis de heterociclos azufrados a través de una hidroacilación intramolecular catalizada por Rh, ver: Bendorf, H. D.; Colella, C. M.; Dixon, E. C.; Marchetti, M.; Matukonis, A. N.; Musselman, J. D.; Tiley, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7031; b) Se ha descrito también la hidroacilación intermolecular de alquinos y aldehídos: Jun, C.-H.; Lee, H.; Hong, J.-B.; Kwon, B.-I. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 2146.

El mecanismo propuesto para la hidroacilación comienza con la adición oxidante al C-H del aldehído **49** para formar el acilhidruro de Rh(III) **I** (Esquema 40). A continuación una adición trans del hidruro al alquino coordinado daría lugar a la formación del rodaciclohexeno **II**, que tras la eliminación reductora final libera la ciclopentenona **50**.



Esquema 40

Para llevar a cabo la reacción con 5- y 6-alquinales es necesario cambiar los ligandos del catalizador de Rh(I).[73d] En este caso los productos de la reacción fueron las α-alquilidencicloalcanonas **52**, resultado de una adición *cis* del hidruro de rodio **I** al alquino coordinado (Esquema 41).[75]



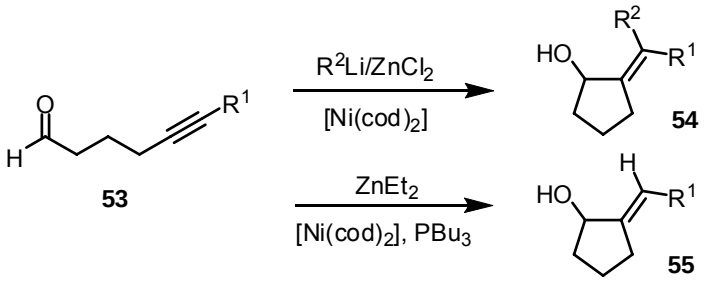
Esquema 41

[75] Para una transposición de 5-alquinales a γ-alquinilcetonas y 1-ciclopentenilcetonas, ver: Tanaka, K.; Sasaki, K.; Takeishi, K.; Sugishima, K. *Chem. Commun.* **2005**, 4711.

1.2.3 Formación de exo- y endo-cicloalquenoles

La transformación de alquinales en alcoholes alílicos cíclicos, productos de gran utilidad sintética, puede llevarse a cabo por distintos procedimientos. Montgomery describe tanto procesos reductores[76] como alquilantes,[77] catalizados todos ellos por Ni, para obtener los citados alcoholes alílicos partiendo de alquinales.[78] Para el caso de las ciclaciones alquilantes se conocen procesos tanto inter- como intramoleculares de acoplamiento con organocincatos u organozirconatos catalizados por $[Ni(cod)_2]$. En el proceso reductor se utiliza $[Ni(cod)_2]$/ PBu_3 para la ciclación con dietilzinc.

En el Esquema 42 se presenta la evolución del alquinal **53** según las condiciones utilizadas. Para la variante alquilante, el producto final observado **54** es resultado de una ciclación *syn*.



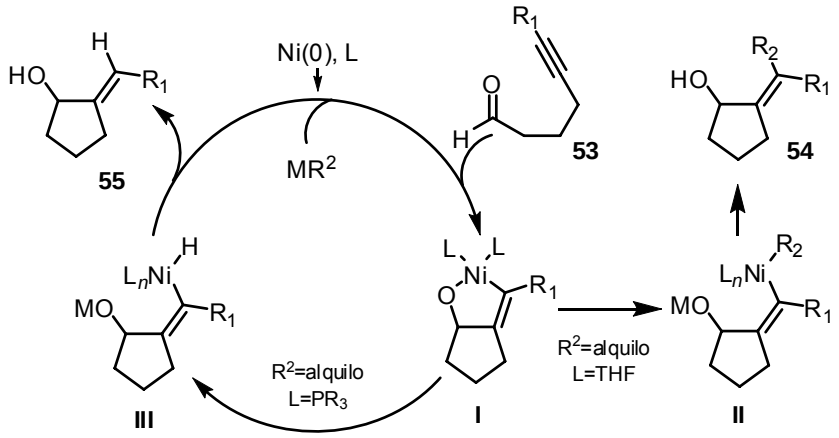
Esquema 42

El mecanismo propuesto para las ciclaciones catalizadas por Ni(0) supone la formación del niquelaciclo **I** por acoplamiento oxidante del aldehído y del alquino al Ni (Esquema 43). En cada caso la transmetalación y la eliminación reductora conducen al correspondiente cicloalcanol alílico **54** o **55**, respectivamente. El camino elegido depende fundamentalmente del ligando presente en el medio.

[76] a) Tang, X.-Q.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6098; b) Tang, X.-Q.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6950.

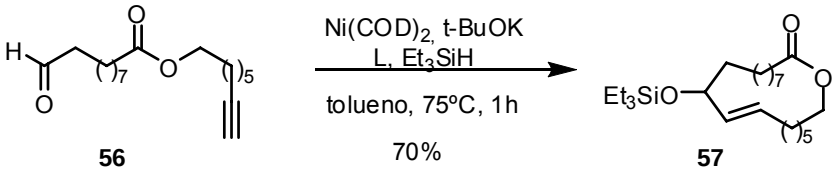
[77] a) Oblinger, E.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9065; b) Ni, Y.; Amarasinghe, K. K. D.; Montgomery, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1743; c) Lozanov, M.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2106.

[78] Montgomery, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3890.



Esquema 43

Esta metodología basada en la catálisis de Ni(0) ha sido aplicada recientemente en la síntesis de alcoholes macrocíclicos alílicos, estructuras presentes en algunos productos naturales. Han sido estudiados ejemplos tanto de *endo*macrociclaciones[79] como de *exo*macrociclaciones.[80] En el esquema 44 se muestra la formación de la lactona macrocíclica **57** mediante un cierre *endo,*[79] usando el trietilsilano como agente reductor.



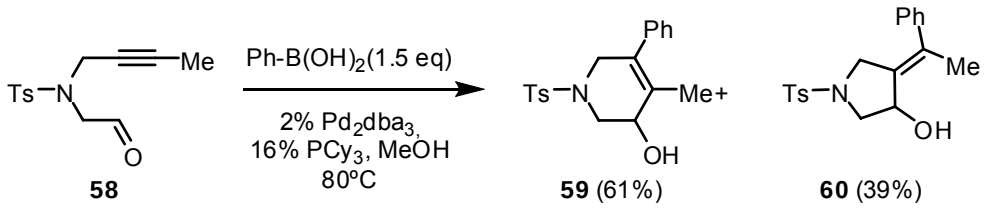
Esquema 44

Recientemente se ha descrito otra forma de obtención de alcoholes alílicos cíclicos a partir de alquinales.[81] Se trata de una ciclación *trans* alquilante (arilante o alquenilante) de 5-alquinales con organobóricos catalizada por paladio/monofosfina. La reacción permite obtener alcoholes alílicos cíclicos de seis miembros con olefinas *endo* tri- o tetra- sustituidas, o bien de cinco miembros con olefinas *exo*. La relación de productos *endo/exo* viene marcada por la sustitución del alquino y por el ligando fosfina. En el Esquema 45 se muestra un ejemplo de la ciclación arilante de **58** que conduce a la formación de los dos isómeros *endo* **59** y *exo* **60**, respectivamente.

[79] Knapp-Reed, B.; Mahandru, G. M.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13156.

[80] Colby, E. A.; O'Brien, K. C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4297.

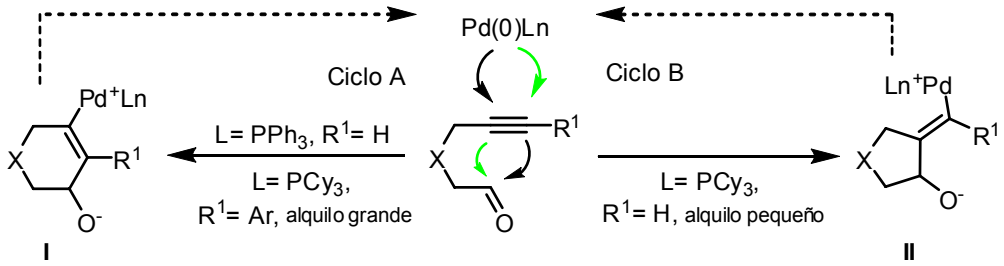
[81] Tsukamoto, H.; Ueno, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1406.



58 **59** (61%) **60** (39%)

Esquema 45

La selectividad *trans* del proceso la propicia un novedoso mecanismo de reacción que implica una adición oxidante sin la formación de un oxametalaciclo como en el caso visto para la catálisis de Ni(0). El mecanismo comienza con una adición electrófila intramolecular del grupo carbonilo al alquino para generar las especies alquenil-Pd **I** o **II** (Esquema 46)**.** La adición electrófila está promovida por la adición nucleófila del complejo Pd- fosfina rico en electrones al carbono adyacente del alquino (adición oxidante tipo anti-Wacker).[82] La posterior solvólisis, transmetalación y eliminación reductora conducen al producto final.



Esquema 46

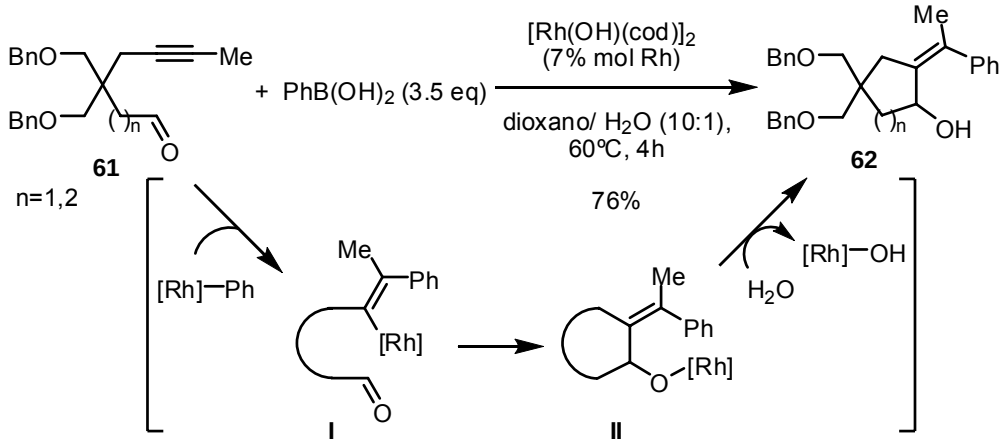
Los últimos ejemplos de transformación de alquinales en alcoholes alílicos han sido descrito por Hayashi y Krische. En el primer caso el proceso consiste en la ciclación arilante de alquinales catalizada por un complejo de rodio para obtener alcoholes alílicos cíclicos de cinco o seis miembros con grupos alquilideno tetrasustituidos.[83]

El mecanismo de la reacción comienza con una adición, mediada por rodio, del ácido arilborónico al alquino **61** para formar una especie vinilrodio del tipo **I** (Esquema

[82] a) Camacho, D. H.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1085; b) Matsukawa, Y.; Mizukado, J.; Quan, H.; Tamura, M.; Sekiya, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1128.

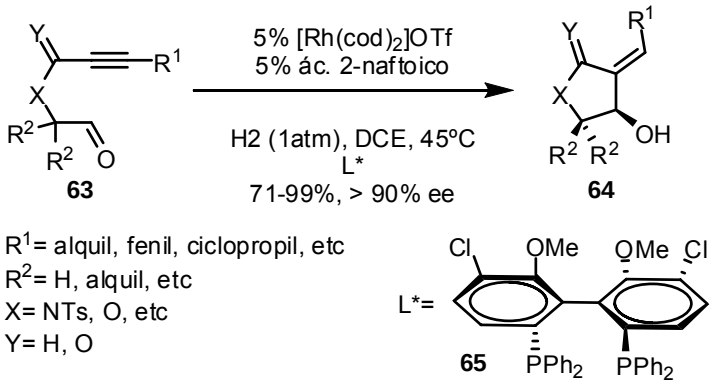
[83] Shintani, R.; Okamoto, K.; Otomaru, Y.; Ueyama, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 54.

47). Finalmente, la inserción del carbonilo en el enlace Rh-C seguido de hidrólisis da lugar al alcohol alílico cíclico **62** con la recuperación de la especie catalítica.[84]



Esquema 47

En el segundo caso el tratamiento de alquinales con hidrógeno en presencia de catalizadores quirales de rodio permite ciclaciones reductoras altamente enantioselectivas (Esquema 48).[85]



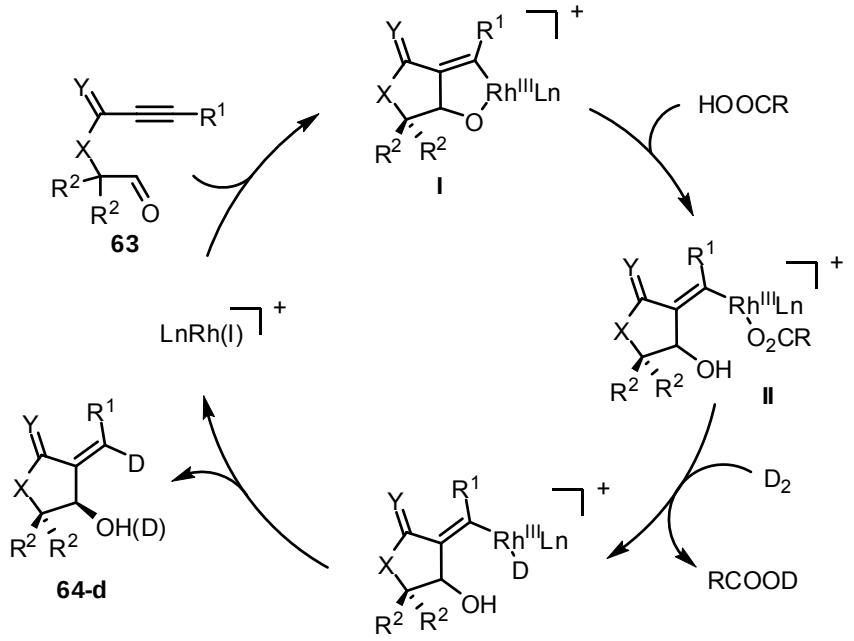
Esquema 48

El mecanismo de la reacción comienza con un acoplamiento oxidante, apertura del metalaciclo resultante **I** seguido de hidrogenolisis del complejo **II** a través de una metátesis de un enlace σ (Esquema 49). El aditivo (ác. naftoico) puede ayudar a la apertura del intermedio metalaciclo **I**.[86]

[84] Para una reacción catalizada por rodio de adición/ciclación de 5-in-1-onas con ácidos borónicos, ver: Miura, T.; Shimada, M.; Murakami, M. *Synlett* **2005**, 667.

[85] Rhee, J. U.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10674.

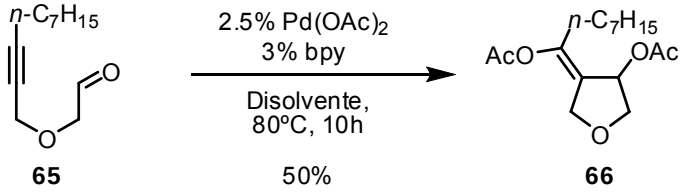
[86] Kong, J. R.; Ngai, M. Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 718.



Esquema 49

1.2.4 Formación de éteres y enoléteres cíclicos

La ciclación de alquinales internos **65** en presencia de AcOH y catalizada por Pd(II) permite obtener enolacetatos **66** de naturaleza heterocíclica (Esquema 50).[87]



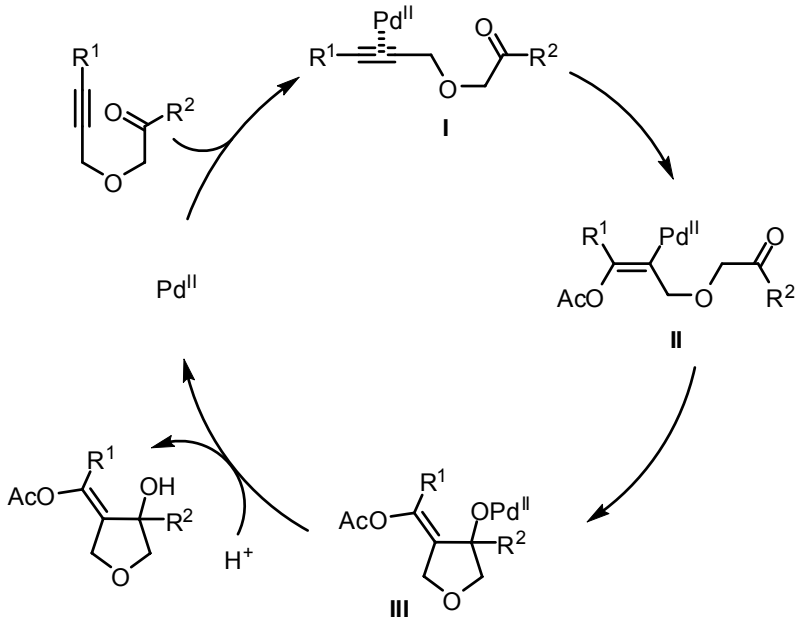
Disolvente= AcOH/ dioxano/ Ac_2O (1:1:1)

Esquema 50

El mecanismo de la reacción transcurre a través de la inicial *trans*-acetoxipaladación del alquino para formar la especie de vinilpaladio **II**. Ésta sufre la inserción del carbonilo dando lugar al alcoxiPd cíclico **III** que por protonólisis libera el enolacetato observado (Esquema 51).[88]

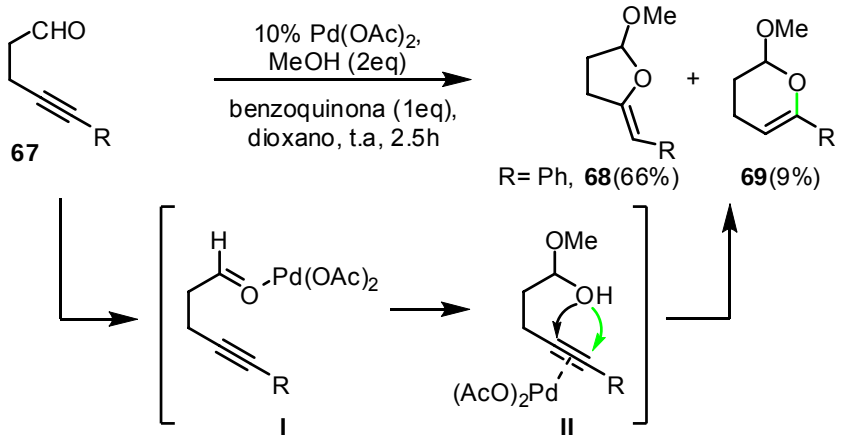
[87] Zhao, L.; Lu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4343.

[88] La misma metodología se ha utilizado para preparar cicloalquenilcetonas.



Esquema 51

Se han sintetizado los enoléteres cíclicos de 5 y 6 miembros **68** y **69** por tratamiento de 4-alquinales **67** con alcoholes en presencia de cantidades catalíticas de $Pd(OAc)_2$ (Esquema 52).[89]



Esquema 52

Esta reacción aprovecha las propiedades de coordinación del catalizador de Pd(II). Por un lado, funciona como ácido de Lewis al formar un complejo con el oxígeno básico del carbonilo, facilitando el ataque nucleófilo del alcohol presente en el

[89] Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764.

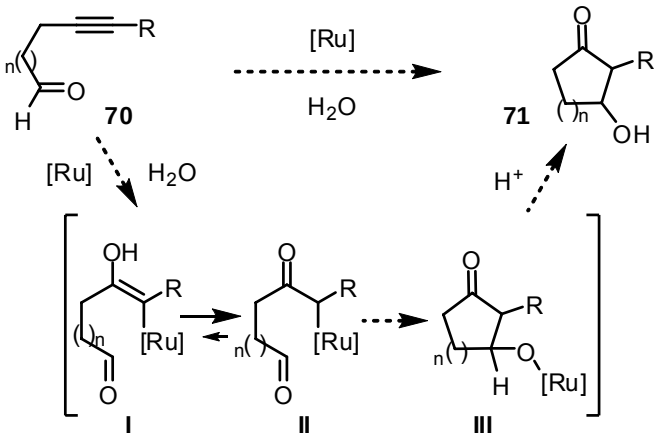
medio para formar el hemiacetal **II**. Por otro lado, la misma especie de paladio se compleja con el alquino a través de los electrones π del mismo, lo que permite el ataque nucleófilo intramolecular del oxígeno del hemiacetal **II** al carbono deficiente en electrones para formar los heterociclos.

2 Objetivos

2.1 Síntesis de β-hidroxicicloalcanonas por reacción tándem de hidratación/condensación aldólica de α,ω-alquinales catalizada por rutenio.

En la sección anterior se comentaron los resultados obtenidos por Trost para la reacción de alquinos con enonas en medio acuoso en presencia de cantidades catalíticas de un catalizador catiónico de Ru (Esquema 1, pág 2). Uno de los mecanismos propuestos suponía la formación de un enolato de Ru que se adiciona a la enona (Esquema 2, pág 3).

Nuestro primer objetivo consistió en la posibilidad de hacer la reacción tándem de hidratación/condensación aldólica intramolecular catalizada por Ru de alquinales **70** (Esquema 53). Los productos de reacción serían las β-hidroxicicloalcanonas **71**. Éstas podrían derivarse de la formación inicial del enolato de Ru **I** por hidratación del alquino, seguido de la adición al carbonilo del aldehído (a través de su forma ceto **II**) y posterior hidrólisis.



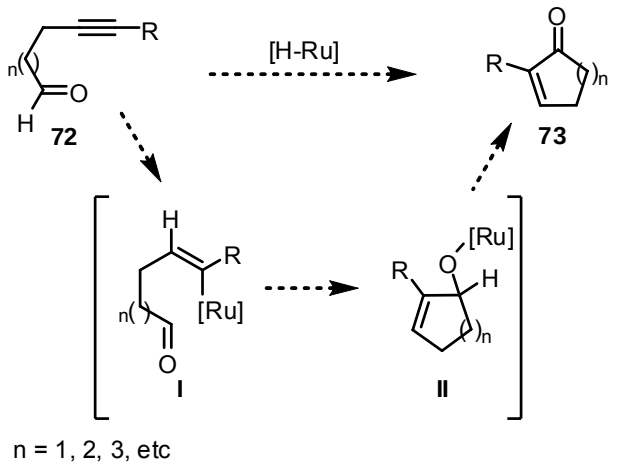
n = 1, 2, 3, etc

Esquema 53

2.2 Cicloisomerización de α,ω-alquinales catalizada por Ru

En los antecedentes hemos descrito varios ejemplos de hidrometalación de alquinos catalizada por Ru, bien sea con complejos de Ru-hidruro preformados (Esquema 6, pág 5) o con complejos Ru-hidruro preparados "in situ" (Esquema 8, pag 6). Las especies de vinil-Ru formadas evolucionan por inserción de un alqueno y β-eliminación para dar sistemas diénicos.

Con estos precedentes nos planteamos la posibilidad de sintetizar cicloalquenonas **73** por cicloisomerización de alquinales **72** tanto terminales como sustituidos. La reacción, catalizada por un complejo Ru-hidruro preformado o "in situ", podría transcurrir con la formación inicial de una especie Ru-vinilo **I**, adición del carbonilo generando la especie alcoxi-Ru **II** y β-eliminación para dar la cicloalquenona **73** con la recuperación de la especie catalítica (Esquema 54).



Esquema 54

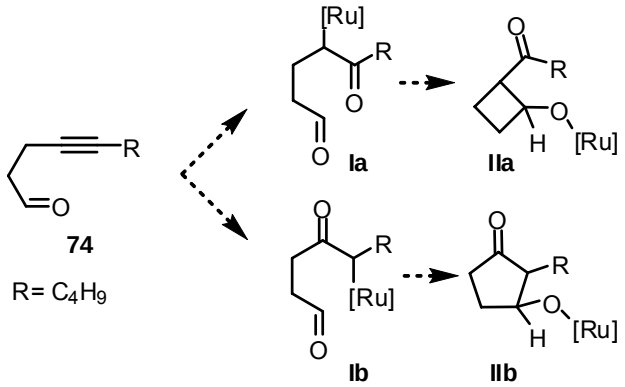
Este proceso sería complementario al descrito por Tanaka y Fu para la cicloisomerización de alquinales, en los que el ciclo catalítico comienza con la adición oxidante del aldehído al complejo de Rh seguido por inserción del alquino (Esquema 40, pág 29).

3 Ciclación de alquinales catalizada por rutenio

3.1 Síntesis de β-hidroxicicloalcanonas por reacción tándem de hidratación/condensación aldólica de α,ω-alquinales catalizada por rutenio

3.1.1 Introducción

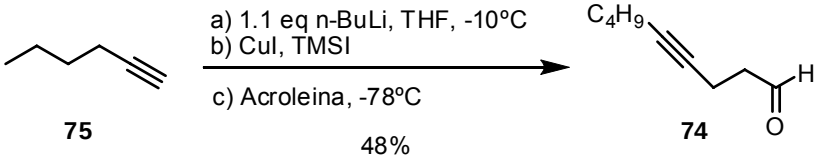
Nuestro primer ejemplo elegido fue el 4-alquinal **74**. La elección vino motivada porque al ser un 4-alquinal, de los posibles enolatos en equilibrio formados el que conduce al ciclobutano **IIa** estaría menos favorecido frente al que conduce al ciclopentano **IIb** (Esquema 55). Por otra parte, la utilización de un alquino sustituido, además de hacer menos volátil el producto, evita otros caminos de reacción derivados de la formación de complejos de Ru-vinilideno.[3]



Esquema 55

3.1.2 Preparación del 4-alquinal 74

El alquinal se preparó en un solo paso por adición 1,4 del 1-hexinilcuprato (preparado a partir de **75**) a la acroleína.[73] Se obtuvo el alquinal **74** con un 48% de rendimiento como un aceite incoloro (Esquema 56).

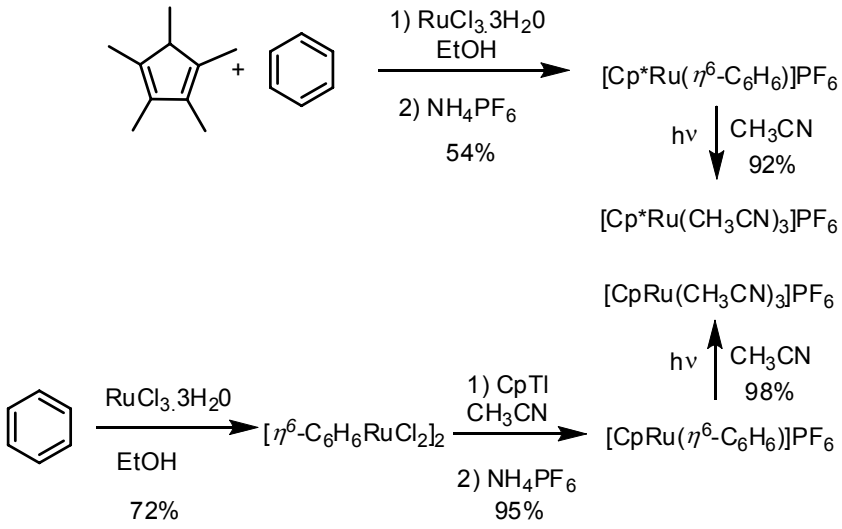


Esquema 56

*3.1.3 Preparación de los complejos de rutenio [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆ y [Cp*Ru(CH₃CN)₃]PF₆*

Dada la estabilidad, fácil preparación y manejo de los catalizadores catiónicos $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ y $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ se han utilizado como catalizadores de referencia.[3] Además, también se pueden transformar fácilmente en catalizadores neutros de Ru(II) por adición de una sal amónica con contraión halógeno.[90]

Para la preparación de los complejos catiónicos de Ru se han seguido las condiciones publicadas en la bibliografía (Esquema 57).[91]



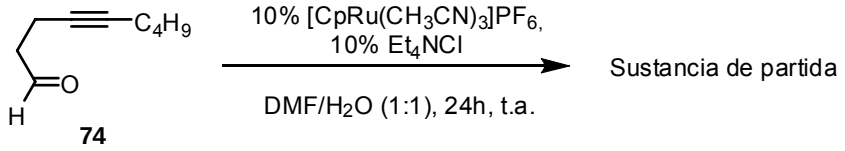
Esquema 57

[90] Trost, B. M.; Pinkerton, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7376.

[91] a) Schrenk, J. L.; McNair, A. M.; McCormick, F. B.; Mann, K. R. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3501; b) Trost, B. M.; Older, C. M. *Organometallics* **2002**, *21*, 2544-2546.

3.1.4 Estudios de ciclación del alquinal 74 por hidratación catalizada por complejos de rutenio

Las condiciones generales utilizadas fueron semejantes a las empleadas por Trost (ver Esquema 1).[4] Así, tras la disolución del catalizador de rutenio en DMF en presencia de cloruro de tetraetilamonio (10 min) se añade el alquinal **74** y el agua y se deja la disolución a temperatura ambiente (Esquema 58). Tras 24h se recuperó la sustancia de partida inalterada. Cuando la reacción se llevó a cabo a 80ºC tampoco se observó ninguna evolución (Tabla 1, entrada 1).



Esquema 58

Se hicieron las siguientes variaciones del procedimiento general:

a) La riqueza electrónica del catalizador (Cp o Cp*).
b) Disolventes y la proporción de agua en la reacción.
c) Uso de ácidos próticos como aditivos para la activación del grupo carbonilo.

En la Tabla 1 aparecen recogidas algunas de las pruebas realizadas que, en todos los casos, resultaron infructuosas recuperándose la sustancia de partida inalterada.

Tabla 1. Ciclación del alquinal **74** catalizada por complejos de rutenio.

Entrada	Catalizador[a]	Disolvente	Ácido[b]	Temperatura
1	[CpRu][c]	DMF	----------	t.a.→ 80ºC
2	[CpRu]	DMF/H_2O (1:1)	----------	80ºC
3	[Cp*Ru]	DMF/H_2O (1:1)	----------	80ºC
4	[Cp*Ru]	DMF	----------	t.a.→ 80ºC
5	[CpRu]	DMF/H_2O (1:1)	10% CSA	t.a→ reflujo
6	[Cp*Ru]	Acetona/H_2O (1:1)	10% CSA	t.a→ reflujo
7	[CpRu]	Acetona/H_2O (1:1)	10% CSA	t.a→ reflujo

[a] [CpRu]: 10% [$CpRu(CH_3CN)_3$]PF_6 + 10% Et_4NCl; [Cp*Ru]: 10% [$Cp^*Ru(CH_3CN)_3$]PF_6 +10% Et_4NCl. [b] CSA: ácido alcanforsulfónico. [c] [CpRu]: 10% [$CpRu(CH_3CN)_3$]PF_6.

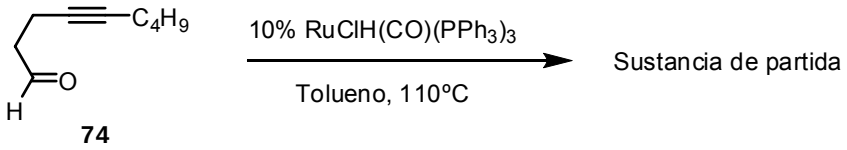
Dado que todos los resultados iniciales para la ciclación en medio acuoso del 4-alquinal **74** resultaron infructuosos decidimos someterlo a las condiciones de cicloisomerización catalizadas por complejos Ru-hidruro.

3.2 Cicloisomerización de α,ω-alquinales

3.2.1 Ciclación del 4-alquinal 74 catalizada por complejos Ru-H

Como se ha mencionado en la introducción se han descrito varias posibilidades de utilización de hidruros de Ru en el medio de reacción, bien de forma directa con un hidruro de Ru previamente formado como el $[RuClH(CO)(Ph_3P)_3]$,[7,92] o bien por la generación "in situ" de la especie de hidruro por tratamiento con ácido acético o etanol de un complejo neutro como el Cp*Ru(cod)Cl.[8]

El primer ensayo con el alquinal **74** se hizo con el hidruro comercial $RuClH(CO)(PPh_3)_3$ como catalizador (Esquema 59).[92] Así, tras la adición del complejo sobre una disolución de **74** en tolueno bajo argon se calentó a 110 ºC pero, desafortunadamente, tras 24 h de calentamiento se recuperó íntegramente la sustancia de partida.

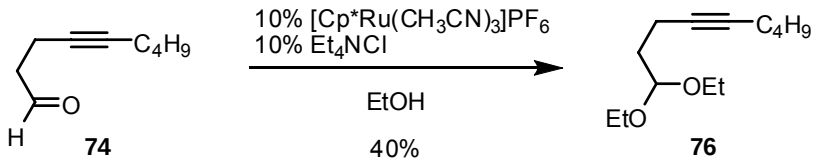


Esquema 59

Continuamos el estudio de ciclación del alquinal **74** con el empleo de las condiciones de generación de hidruros "in situ" propuestas por Dixneuf,[8] usando $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ y $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ como catalizadores iniciales.

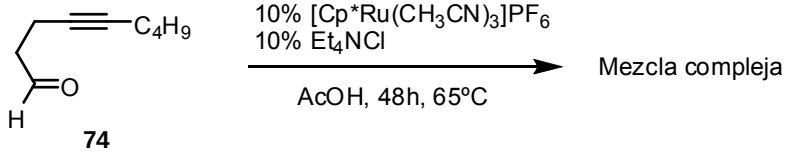
Así, se disuelve el catalizador inicial en etanol durante 15 min para la formación de la especie Ru-hidruro. A continuación se añade el alquinal **74** y se agita la disolución a t.a.. La reacción resultó muy lenta y tan solo al cabo de cinco días se obtuvo el acetal **76** con un 40% de rendimiento (Esquema 60).

[92] Mori, M.; Kozawa, Y.; Nishida, M.; Kanamaru, M.; Onozuka, K.; Takimoto, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3245



Esquema 60

Se realizó una segunda prueba para la formación de la especie de Ru-H utilizando ácido acético como disolvente a una temperatura de 65ºC (Esquema 61). Después de 48h de agitación se observó (GCMS) la formación de una compleja mezcla de productos en la que se encuentran derivados de la adición de acetato al alquinal de partida.



Esquema 61

Otras condiciones de reacción ensayadas tampoco dieron los resultados esperados (Tabla 2).

Tabla 2. Ciclación del alquinal **74** bajo diferentes condiciones de generación "in situ" de especies Ru-H

Entrada	Catalizador[a]	Disolventes	t[a](ºC)	Resultado[b]
1	$[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, Et_4NCl	AcOH	65	S.P
2	$[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$, Et_4NCl	Tol, AcOH (8:2)	reflujo	S.P
3	$[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$, Et_4NCl	AcOH	150	Descomp.

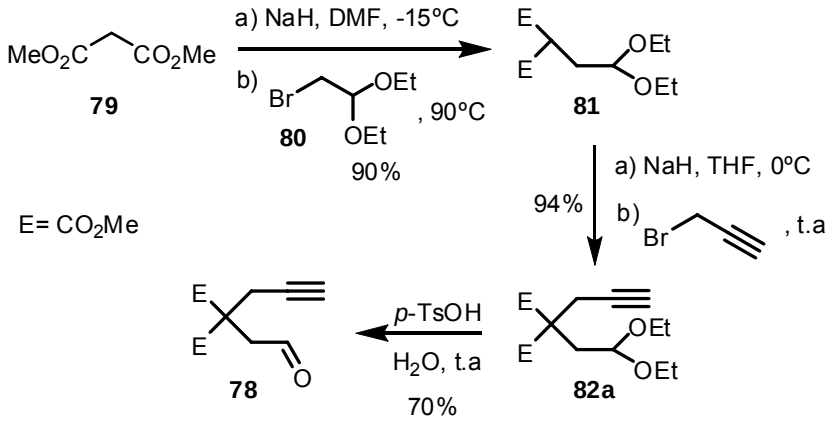
[a] Cantidades: 10% de catalizador. [b] S.P.: Sustancia de partida.

A la vista de estos resultados decidimos cambiar el alquinal inicial para aumentar las posibilidades de reactividad. Elegimos el 5-alquinal **78** (Esquema 62) ya que se trata de un alquinal terminal de fácil preparación, no volátil, que intercala entre las unidades reactivas tres átomos de carbono y donde la doble sustitución en C-3 permite un efecto Thorpe-Ingold favorable para una eventual ciclación.[93]

[93] a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080; b) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 305; c) Ingold, C. K.; Sako S.; Thorpe J. F. *J. Chem. Soc.* **1922**, 1117; d) *Steric Effects in*

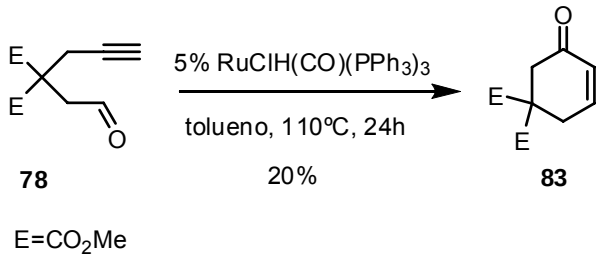
3.2.2 Ciclación del 5-alquinal 78 catalizada por complejos Ru-H

El alquinal **78** se preparó en tres pasos siguiendo las condiciones bibliográficas:[94] a) monoalquilación del malonato **79** con el bromuro **80**; b) alquilación del acetal **81** con el bromuro propargílico para generar el malonato dialquilado **82a** y c) desprotección en medio ácido del acetal para dar el alquinal **78** como un sólido blanco. Se obtuvo el alquinal **78** con un rendimiento global del 60%.



Esquema 62

Comenzamos el estudio de la ciclación de **78** usando el complejo de hidruro preformado $RuClH(CO)(PPh_3)_3$ como catalizador (Esquema 63). Por primera vez se obtuvo el producto de cicloisomerización deseado, la cetona α,β-insaturada **83**, con un rendimiento del 20%.



Esquema 63

Para intentar mejorar el rendimiento de la reacción se llevó a cabo un estudio de optimización de las condiciones de reacción (Tabla 3).

Organic Chemistry; Hammond, G., Ed.; Newman, Wiley, New York, **1956**, 462; e) Kaneti, J.; Kirby, A. J.; Koedikov, A. H.; Pojarlieff, I. G. *Org. Biomol. Chem* **2004**, *2*, 1098.

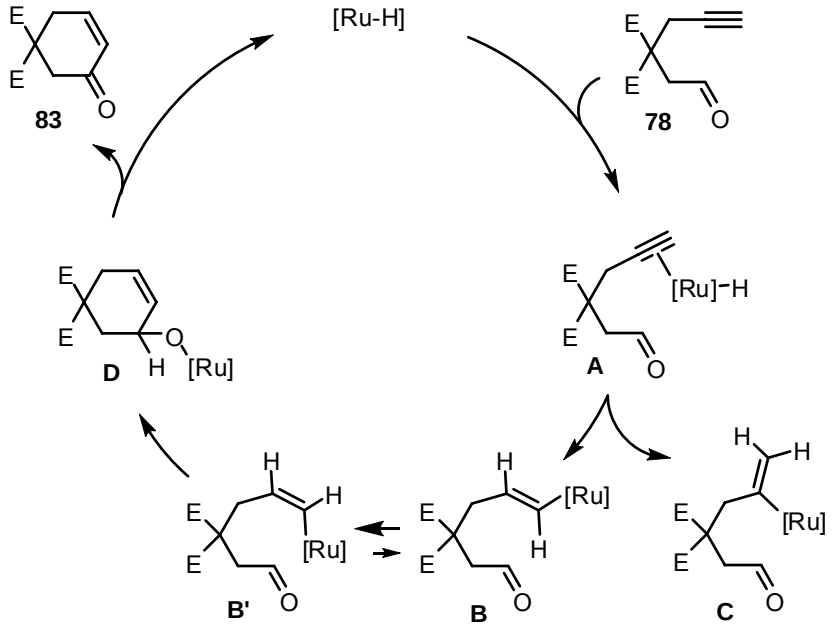
[94] Carretero, J. C.; Adrio, J. *Synthesis* **2001**, *12*, 1888.

Tabla 3. Cicloisomerizaciones de **78** catalizadas por $RuClH(CO)(PPh_3)_3$.

Entrada	Catalizador	Disolvente	t[a](ºC)	%
1	5% $RuClH(CO)(PPh_3)_3$	Tolueno	110	20
2	5% $RuClH(CO)(PPh_3)_3$	Tolueno	130	25
3	10% $RuClH(CO)(PPh_3)_3$	Tolueno	130	40
4	10% $RuClH(CO)(PPh_3)_3$	Tolueno	90	-----
5	10% $RuClH(CO)(PPh_3)_3$, 15% BF_3	Tolueno	110	-----
6	10% $RuClH(CO)(PPh_3)_3$	DCE	110	25
7	10% $RuClH(CO)(PPh_3)_3$	CH_3CN	110	-----
8	10% $RuClH(CO)(Ph3P)_3$	DMF	110	------

Del análisis de los resultados podemos concluir que tolueno o dicloroetano son los mejores disolventes (entradas 1, 2, 3 y 6). Un aumento de la temperatura de reacción conlleva una mejora del rendimiento (entrada 2) y un aumento de la cantidad de catalizador (entrada 3) eleva el rendimiento hasta el 40%.

La reacción conduce selectivamente al cicloisómero de seis miembros. Este resultado se puede explicar mediante el mecanismo del Esquema 64 , que transcurre a través de la especie de vinil-Ru **B**.

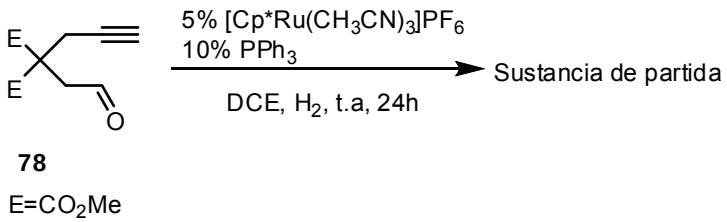


Esquema 64. Mecanismo de cicloisomerización de **78** catalizada por [Ru]-H

Inicialmente se produciría la coordinacion del alquino al complejo de hidruro de Ru formándose la especie **A**, que sufre la inserción del alquino en el enlace [Ru]-H para dar la especie de vinil-Ru **B**. Tras el equilibrio con su isómero **B'** la inserción del grupo carbonilo conduciría a la especie alcoxi-Ru **D**. Finalmente, ésta sufre una β-eliminación para dar lugar a la cetona conjugada **83**, recuperándose la especie catalítica de Ru-H.

La formación exclusiva de la cetona **83** (*endo*) derivaría de la mayor facilidad de formación de la especie de vinil-Ru **B** por inserción del alquino en el enlace Ru-H del complejo activado inicial **A**, frente a la especie **C** que presenta mayor impedimento estérico. La especie de vinil-Ru **B** estaría en equilibrio con la **B'** que sería la especie metálica reactiva.

Continuamos el estudio de la ciclación de **78** usando condiciones para la generación "in situ" de complejos de Ru-H. Así se añadió el catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ a una disolución de **78** en DCE seco y saturado de hidrógeno (Esquema 65).[95] Tras la agitación a t.a. durante 24h bajo argón se recuperó la sustancia de partida inalterada.



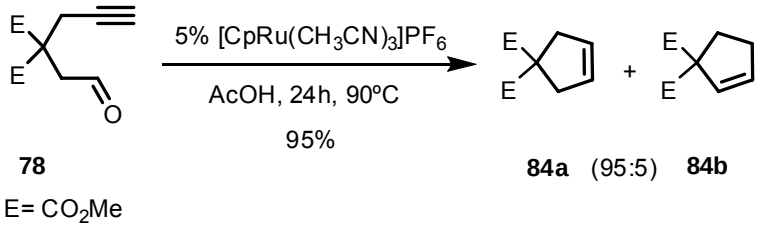
78

E=CO_2Me

Esquema 65

Tras este infructuoso resultado se probaron las condiciones de generación de especies de Ru-H descritas por Dixneuf.[8] Así, se adiciona el alquinal **78** sobre una disolución de $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ en ácido acético y se calienta la disolución resultante a 90ºC (Esquema 66). Después de 24h se observó por GCMS que la sustancia de partida había desaparecido y se habían formado dos isómeros en relación 95:5, los ciclopentenos **84a** y **84b,** con un excelente rendimiento.

[95] Condiciones de reacción basadas en las descritas por Krische para la generación de especies de vinil-Rh: Huddleston, R. R.; Jang, H. Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11488.



78

E= CO_2Me

84a (95:5) **84b**

Esquema 66

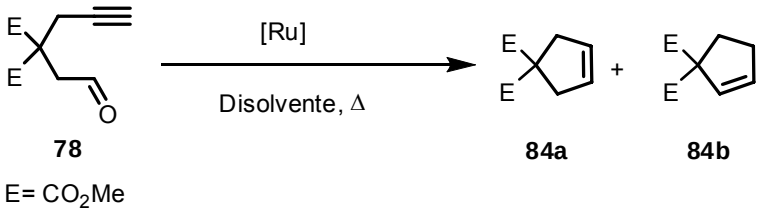
Se trata de una evolución inesperada que conduce a la obtención de dos ciclopentenos que tienen un carbono menos que el alquinal de partida **78**. En la bibliografía los productos **84a** o **84b** se obtienen habitualmente por metátesis de alquenos catalizada por Ru,[96] pero en este caso se trata de una novedosa reacción de ciclación de alquinales catalizada por rutenio. Así pues, a partir de ahora vamos a realizar un estudio más profundo de esta reacción de manera que aparece un nuevo objetivo de este trabajo: ***el estudio de la ciclación de alquinales catalizada por rutenio***.

[96] a) Furstner, A.; Liebl, M.; Hill, A. F.; Wilton-Ely, J. *Chem. Commun*., **1999**, 601; b) Thanh, G.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 9091; c) Dirk Fischer, S. B. *Adv. Synth. Catal* **2005**, *347*, 1329.

3.3 Ciclación de alquinales catalizada por rutenio

3.3.1 Optimización de las condiciones de reacción

Se hizo un estudio de optimización de las condiciones de reacción variando el catalizador de rutenio, la temperatura de reacción y el disolvente (Esquema 67).



78 **84a** **84b**

E= CO_2Me

Esquema 67

3.3.1.1 Catalizador

El uso del catalizador $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ (con mayor riqueza electrónica sobre el Ru) tiene influencia en el tiempo de reacción pero no en el rendimiento global, aunque afecta ligeramente a la relación de productos (Tabla 4, entrada 2). El empleo de catalizadores neutros generados "in situ" produce un ligero descenso del rendimiento global de la reacción (entradas 3 y 4), mientras que con el catalizador neutro preformado se obtienen resultados similares al de catalizadores catiónicos (entrada 5). El uso de catalizadores neutros de Ru (II) con ligandos fosfina da peores resultados, especialmente si la riqueza electrónica está disminuida por ausencia del Cp (entradas 6 y 7). Esta misma tendencia se observa con el catalizador dimérico de Ru (II) (entrada 8).

Tabla 4. Ciclación del alquinal **78** con diferentes catalizadores de rutenio.[a]

Entrada	Catalizador	Tiempo	%	**84a**: **84b**
1	$[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$	24 h	95	95:5
2	$[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$	5,5 h	95[b]	80:20
3	$[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$/ Et_4NCl	24 h	90[b]	95:5
4	$[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$/ Et_4NCl	5,5 h	90[b]	80:20
5[97]	Cp*Ru(cod)Cl	5,5 h	94[b]	83:17

[97] Masuda, K.; Ohkita, H.; Kurumatani, S.; Itoh, K. *Organometallics* **1993**, *12*, 2221.

6[98]	$CpRuCl(PPh_3)_2$	24 h	58	95:5
7	$RuCl_2(PPh_3)_3$	24 h	20	89:11
8	$(p\text{-cimenoRuCl}_2)_2$	24 h	50	82:17

[a] Condiciones típicas: alquinal **78** (0.5 mmol), 5% catalizador, AcOH (4 mL), 90 ºC.
[b] Rendimiento GCMS.

3.3.1.2 Temperatura de reacción

Del estudio se concluye que al aumentar la temperatura aumenta la velocidad de reacción, pero paralelamente disminuye la selectividad de los productos hasta llegar a una proporción similar de los dos isómeros al llevar a cabo la reacción a 150ºC (Tabla 5, entradas 1-5). Además, se muestra más activo el catalizador con el ligando Cp*, más rico en electrones, aunque de nuevo esto repercute en una menor selectividad de la reacción (entradas 6 y 7). Con estos resultados las condiciones de referencia serán las de la entrada 3: $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ como catalizador y temperatura de 90ºC.

Tabla 5. Ciclación del alquinal **78** con catalizadores catiónicos de Ru (II) a diferentes temperaturas

Entrada	Catalizador[a]	t[a] (ºC)	Tiempo	**84a**: **84b**
1	[CpRu]	25	24h	S.P[b]
2	[CpRu]	65	24h	(95:5)[c,d]
3	[CpRu]	90	24h	(95:5)[c]
4	[CpRu]	130	1,5h	(60:40)[c]
5	[CpRu]	150	50min	(50:50)[c]
6	[Cp*Ru]	90	5,5h	(80:20)[c]
7	[Cp*Ru]	150	50min	(50:50)[c]

[a] [CpRu]: 5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$; [Cp*Ru]: 5% $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$. [b] Se recuperó el alquinal **78** inalterado. [c] Conversión total por GCMS. [d] También se obtuvo un 11% de la ciclohexenona **83**.

[98] Bruce, M. I.; Windsor, N. J. *Aust. J. Chem*. **1977**, *30*, 1601.

3.3.1.3 Disolvente

Con el fin de evaluar la influencia del disolvente en el transcurso de la reacción de ciclación del alquinal **78** se realizaron una serie de pruebas (Tabla 6).

Tabla 6. Ciclación del alquinal **78** con $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ en diferentes disolventes.[a]

Entrada	Disolvente	t[a](ºC)	Producto[b]	%[d]
1	EtOH	80-150	**82**[c]	53
2	BuOH	140	Mezcla compleja	---
3	H_2O	90	S.P.	---
4	Acetona/ H_2O 50:50	80	S.P.	---
5	DMF/ H_2O 50:50	90	S.P.	---
6	AcOH/ H_2O 5:95	90	**84a, 84b**	Trazas[e]
7	AcOH/ H_2O 50:50	90	**84a, 84b**	55
8	AcOH/ H_2O 90:10	90	**84a, 84b**	90
9	DCE, 25% NaOAc	110	S.P.	---
10	DCE, 25% NH_4OAc	110	**84a, 84b**	45
11	Et_3N	90	Mezcla compleja	---

[a] Condiciones: alquinal **78** (0.5 mmol), 5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, disolvente, 24 h. [b] S.P.: Sustancia de partida. [c] Dietilacetal del aldehído **78**. [d] Conversiones por GCMS. [e] Se recupera >90% de sustancia de partida inalterada.

Del análisis de los resultados de la Tabla 6 se pueden obtener las siguientes conclusiones:

a) El uso de alcoholes como disolventes da lugar bien al acetal **82** o bien a una mezcla compleja de reacción (entradas 1 y 2).
b) El empleo de un disolvente polar prótico como el H_2O, ya sea en solitario o en proporción 50:50 con disolventes polares apróticos como la acetona o la DMF,[99] no favorece la reacción (entradas 3-5).

[99] Combinaciones de disolventes utilizadas habitualmente por Trost en hidrataciones de alquinos: Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877.

c) El uso de AcOH como disolvente es necesario para que la reacción transcurra. Cuanta mayor proporción de AcOH esté presente menores son los tiempos de reacción y mayor el rendimiento (entradas 6-8).
d) El uso del disolvente polar aprótico DCE y sales solubles con contraión acetato también son condiciones favorables para la reacción aunque con menores rendimientos (entradas 9 y 10).
e) Por último, la utilización de trietilamina como disolvente da lugar a una mezcla compleja de reacción.

A continuación evaluamos la utilización de distintos ácidos carboxílicos como disolventes en la reacción de ciclación (Tabla 7).

Tabla 7. Ciclación del alquinal **78** con $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ en diferentes ácidos carboxílicos[a]

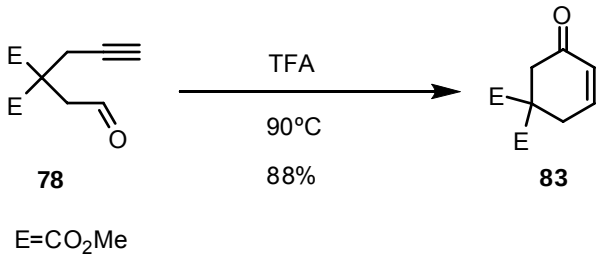
Entrada	Ac. carboxílico	Tiempo (h)	Producto	%[b]
1	Acético	24	**84a, 84b**	95%
2	Acético/ DCE 25:75	48	**84a, 84b**	60%
3	Trifluoroacético	1	**83**	90%
4	Fórmico	24	Mezcla compleja	Trazas[c]
5	Propanoico	24	**84a, 84b**	80%
6	10eq Fenilacético/ DCE	48	**84a, 84b**	55%

[a] Condiciones: alquinal **78** (0.5 mmol), 5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, ác. carboxílico, 90 ºC. [b] Conversiones por GCMS. [c] Por GCMS se pueden distinguir pequeñas cantidades de **83** y **84**, junto con otros productos.

Del análisis de los resultados de la Tabla 7 se pueden establecer las siguientes conclusiones:

a) La disminución de la cantidad de AcOH en la reacción produce rendimientos más bajos (Tabla 7,entradas 1 y 2; Tabla 6, entradas 6-8).
b) Sorprendentemente, el empleo de ácido trifluoroacético (pK_a= -0.60) como disolvente dio como resultado el producto de cicloisomerización buscado inicialmente, la cetona **83,** con un excelente rendimiento (entrada 3). La reacción es extraordinariamente rápida, se produce en tan sólo 30 min. En un ensayo en blanco en ausencia de catalizador se obtuvo el mismo resultado por lo que se descarta el papel jugado por el rutenio. Aparentemente parece una reacción de ciclación catiónica

mediada por TFA actuando como ácido prótico. Esta reacción se discutirá con más detalle en el apartado **3.6** (pág. 87).



78 **83**

E=CO_2Me

Esquema 68

c) El uso de ácido fórmico (entrada 4) dio lugar a una mezcla compleja de reacción en la que aparecen trazas de los productos ciclados **84** y de cicloisomerización **83** en cantidades minoritarias.

d) El uso de otros ácidos carboxílicos también favorece la reacción de ciclación aunque con menores rendimientos (entradas 5 y 6).

3.3.1.4 Selectividad de la reacción

Con el fin de mejorar la selectividad de la reacción de ciclación de **78** se hicieron una serie de ensayos en presencia de fosfinas de distinta naturaleza (Tabla 8).

Tabla 8: Ciclación del alquinal **78** con $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ en presencia de fosfinas.[a]

Entrada	Ligando	Productos	%[b]	Relación **84a**:**84b:85**
1	5% PPh_3	**84a**+ **84b**	85	68:7
2	5% dppm	**84a**+ **84b**+ **85**	82	44:2:36
3	5% dppe	**84a**+ **84b**+ **85**	88	55:3:30
4	5% dppf	**84a**	85[c]	---

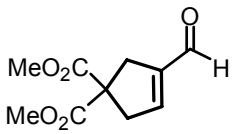
[a] Condiciones: i) 5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$+ 5% PR_3, AcOH (4 mL), 90 ºC, 2 h. ii) Adición alquinal **78** (0.5 mmol), 90 ºC, 24 h. [b] Conversiones GCMS. [c] Rendimiento aislado.

Del análisis de los resultados se pueden extraer las siguientes conclusiones:

a) La adición de PPh_3 conlleva una disminución en la velocidad de reacción pero no altera significativamente la relación de productos de reacción **84a**:**84b** (entrada 1). Aparece una pequeña cantidad del aldehído **85** como producto de reacción.

b) El uso de fosfinas bidentadas con diferente “bite angle” tiene diferentes e interesantes repercusiones en el transcurso de la reacción (entradas 2-4).

Así, tanto en presencia de dppm como con dppe disminuye ligeramente la proporción del isómero minoritario **84b**, pero aparece además como producto de reacción el aldehído α,β-insaturado **85** (Figura 1), derivado de una cicloisomerización del alquinal **78**.



85

Figura 1

Más interesante todavía fue el resultado de la reacción en presencia de dppf, una fosfina bidentada con un "bite angle" mucho mayor.[100] De forma satisfactoria en este caso se obtuvo exclusivamente el ciclopenteno **84a** con un 85% de rendimiento (entrada 4).

Después de estos estudios de optimización las condiciones típicas de ciclación de alquinales que se emplearán son: alquinal (0.5 mmol), 5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH (4 mL), 90ºC. En ciertos casos se añadirá dppf en el medio de reacción para aumentar la selectividad de la reacción.

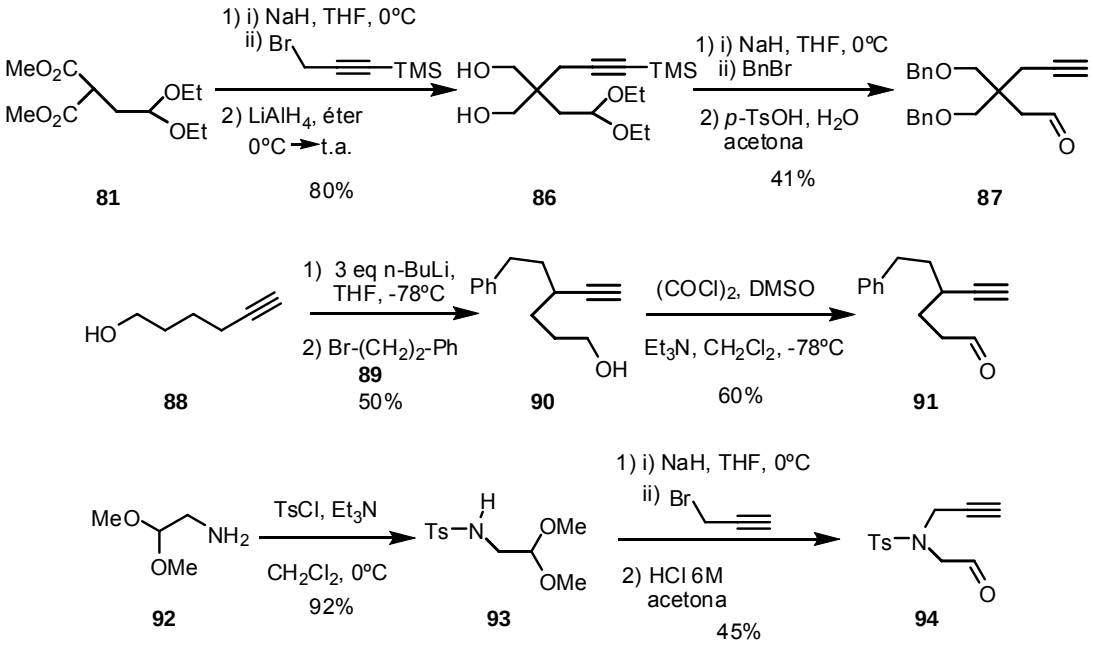
A continuación se hizo un estudio del alcance y extensión de la reacción de ciclación de alquinales.

[100] a) Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 895; b) Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, *10*,1890.

3.3.2 Alcance y extensión de la reacción

3.3.2.1 5-Alquinales

Además del ya mencionado **78** se han preparado los 5-alquinales **87**, **91** y **94** según procedimientos bibliográficos o pequeñas modificaciones de los mismos (Esquema 69).



Esquema 69

El alquinal **87**[101] se preparó por alquilación del acetal **81** con el bromuro propargílico sililado y reducción del diéster al diol **86**. Tras la protección del diol **86** con bromuro de bencilo y la desprotección final del acetal se obtuvo el alquinal **87** deseado.

El alquinal **91**[102] se preparó por monoalquilación del trianión del alquinol **88** con el bromuro **89** seguido de la oxidación de Swern del alcohol resultante **90**.

El alquinal nitrogenado **94**[103] se preparó a partir de la tosilamina **93** por alquilación con bromuro propargílico seguido de la desprotección final.

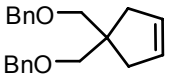
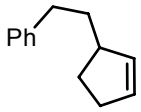
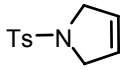
[101] Shintani, R.; Okamoto, K.; Otomaru, Y.; Ueyama, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 54.

[102] Feldman, K. S.; Bruendl, M. M.; Schildknegt, K.; Bohnstedt, A. C. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 5440.

[103] Shizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8813.

Cuando se sometieron los 5-alquinales **87**, **91** y **94** a las condiciones típicas de reacción se obtuvieron los ciclopentenos correspondientes **95**, **96** y **97** con rendimientos de buenos a excelentes (Tabla 9).

Tabla 9. Ciclación de los 5-alquinales **87, 91 y 94** catalizada por rutenio.[a]

Entrada	5-alquinal	Catalizador[b]	Producto		%
1	**87**	[CpRu]		**95**	70
2	**91**	[Cp*Ru]		**96**	60
3	**94**	[CpRu]		**97**	93

[a] Condiciones: 5% catalizador, AcOH (0.12 M), 90 ºC. [b] [CpRu]: $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$; [Cp*Ru]: $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$.

Del análisis de resultados de la Tabla 9 cabe destacar:

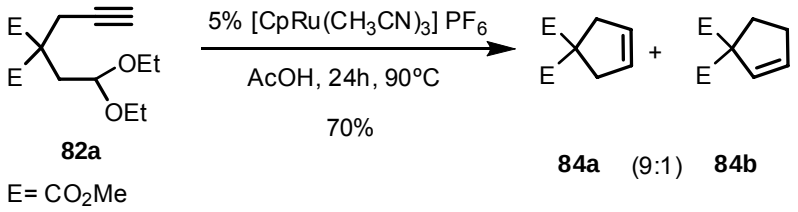
a) Se descarta cualquier papel jugado por los grupos éster de la unidad malonato (alquinal **78**) ya que la reacción de ciclación de **87** también da un buen rendimiento (entrada 1).

b) La ciclación de alquinales también se produce en sustratos sin la unidad malonato (efecto Thorpe-Ingold favorable)[93] aunque con rendimientos más bajos. Así, el alquinal **91**, con sustitución en C-4, da lugar al ciclopenteno **96** con un 60% de rendimiento (entrada 2). En este caso, fue necesario utilizar [Cp*Ru] como catalizador.

c) La ciclación transcurre de forma muy eficiente en sustratos nitrogenados. Así, el alquinal **94** dio lugar a la pirrolina **97** con un excelente rendimiento (entrada 3).

d) Cabe destacar que en ninguno de los tres casos anteriores se obtuvieron los ciclopentenos isoméricos que sí se habían observado en el 5-alquinal **78**.

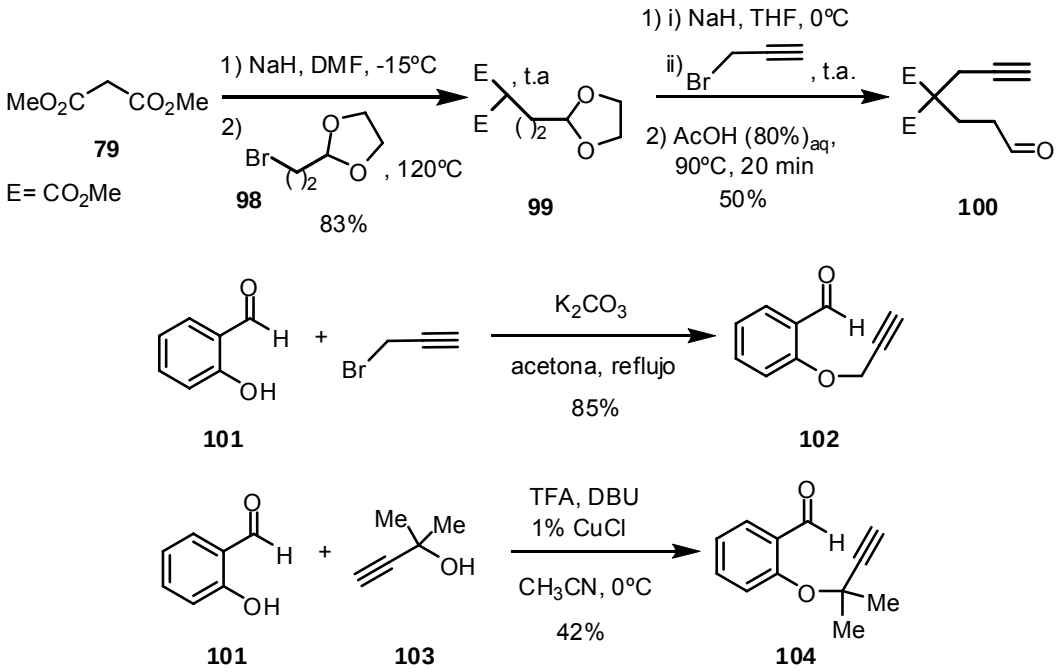
Además se observó que al someter directamente el acetal **82**, precursor del alquinal **78**, a las condiciones ácidas de reacción en presencia del catalizador de Ru da lugar a los ciclopentenos isoméricos **84a** y **84b** (9:1) con un buen rendimiento global (Esquema 70).



Esquema 70

A continuación se estudió la aplicación de la metodología a 6-alquinales, que se prepararon siguiendo sus procedimientos bibliográficos con ciertas adaptaciones (Esquema 71).

3.3.2.2 6-Alquinales



Esquema 71

El alquinal **100** se preparó por alquilación secuencial del malonato de dimetilo con el bromuro **98** y con el bromuro propargílico seguida de desprotección final del acetal.

Los 6-alquinales aromáticos **102** y **104** se prepararon por alquilación del salicilaldehído **101** con agentes alquilantes propargílicos. Así, el alquinal **102**[104] se

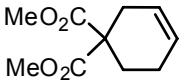
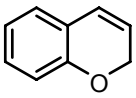
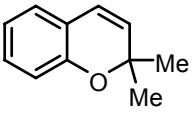
[104] Bashiardes, G.; Safir, I.; Mohamed, A. Said; Barbot, F.; Laduranty, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4915.

obtuvo con buen rendimiento por alquilación de la sal potásica de **101** con bromuro propargílico.

Por otra parte, el alquinal **104**[105] se obtuvo con moderado rendimiento por alquilación la sal amónica de **101** con el alcohol propargílico **103** en medio ácido y catálisis de cloruro de cobre.

Cuando se sometieron los 6-alquinales **100**, **102** y **104** a las condiciones típicas de reacción se obtuvieron los derivados ciclohexénicos **105**, **106** y **107** con buenos rendimientos (Tabla 10).

Tabla 10. Ciclación de los 6-alquinales **100**, **102** y **104**.[a]

Entrada	6-Alquinal	t[a] (ºC)	Producto		%
1	**100**	130ºC		**105**	60
2	**102**	90ºC		**106**	80
3	**104**	90ºC		**107**[b]	62

[a] Condiciones: 5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH (o.12 M), 24h. [b] También se observa el salicilaldehído **101** (25%) como producto de reacción.

Del análisis de resultados de la Tabla 10 cabe destacar:

a) El 6-alquinal **100** es menos reactivo que el 5-alquinal **78** siendo necesario llevar a cabo la reacción a 130 ºC durante 24 h (entrada 1). En este caso, no se observa la formación de isómeros ciclohexénicos.

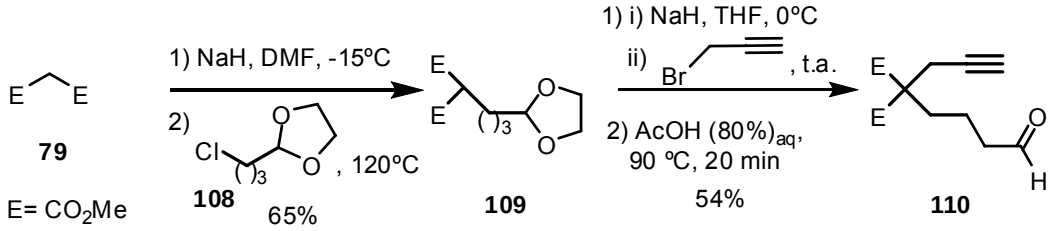
b) La reacción de ciclación de 6-alquinales aromáticos para dar cromenos transcurre con buenos rendimientos (entradas 2 y 3). Cabe destacar el hecho de que el 6-alquinal 5,5-disustituido **104**, que contiene una unidad propargílica sustituida, sufra la reacción de ciclación con buen rendimiento siendo el salicilaldehído **101** el producto minoritario de la reacción.

[105] Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Barluenga, S.; Pfefferkorn, J. A.; Cao, G.-Q. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 460.

A continuación se estudió la aplicación de la metodología a 7-alquinales con el fin de examinar la posibilidad de formación de cicloheptenos.

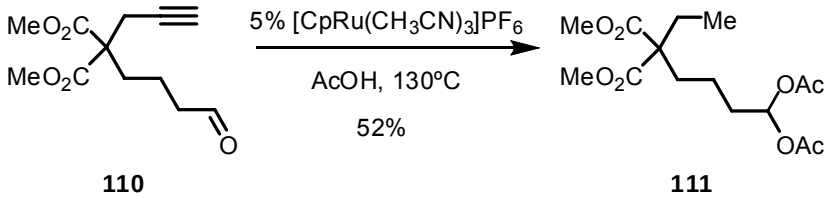
3.3.2.3 7-Alquinales

El 7-alquinal **110** se preparó de forma análoga al 6-alquinal **100**. Así, la alquilación secuencial del malonato **79** con el cloruro **108** y con el bromuro propargílico seguido de la desprotección final del acetal da lugar al 7-alquinal **110** con rendimiento moderado (Esquema 72).



Esquema 72

Cuando se sometió **110** a las condiciones habituales de reacción no se obtuvo el deseado ciclohepteno sino el acetal acíclico **111** con un 52% de rendimiento (Esquema 73).



Esquema 73

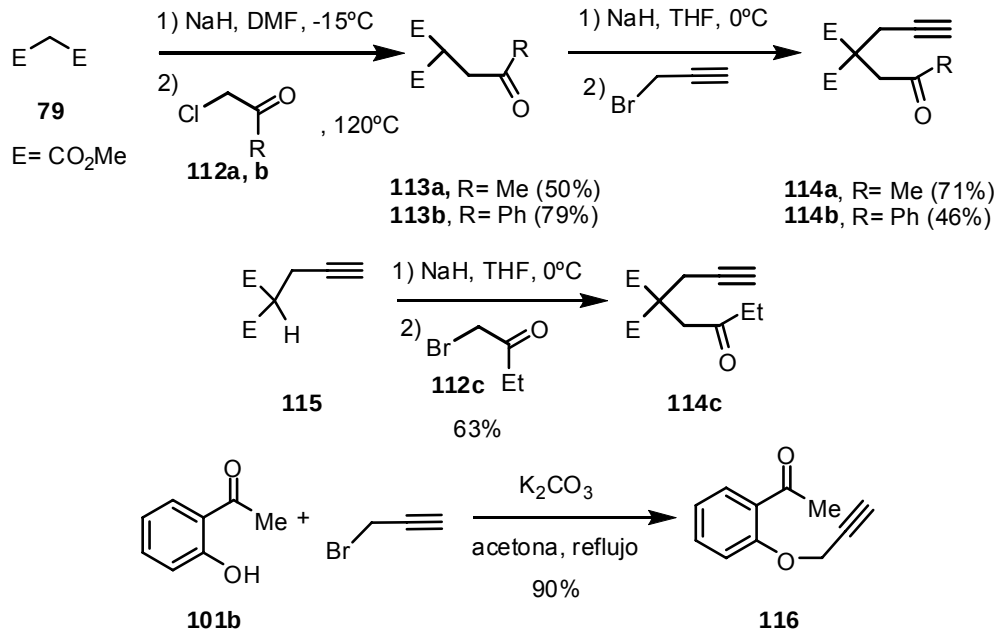
Todos los intentos de lograr la ciclación del 7-alquinal **110** al variar las condiciones de reacción (130 o 150 ºC, 10% de catalizador) resultaron infructuosos. El producto de reacción, el diacetato **111**, deriva de la pérdida de uno de los carbonos del alquino y la acetalización del aldehído.

En resumen, la reacción de ciclación catalizada por rutenio es efectiva para los 5 y 6-alquinales, con rendimientos que van de buenos a excelentes. Para el 7-alquinal **110** no se produce la ciclación, sino que se obtiene un derivado de la evolución, por separado, del alquino y del aldehído. En este último caso parece que la pérdida de un carbono respecto al sustrato de partida deriva del carbono terminal del alquino.

Una vez examinada la longitud de la cadena entre las funciones reactivas pasamos a evaluar la naturaleza de las mismas, empezando por la función carbonílica.

3.3.2.4 Variación del grupo carbonilo: cetona, éster, nitrilo

Las alquinonas **114a**-**c** se prepararon con rendimientos moderados siguiendo la secuencia sintética representada en el Esquema 74:

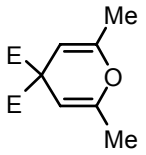
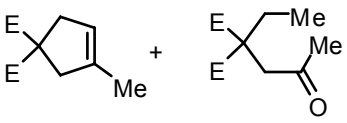
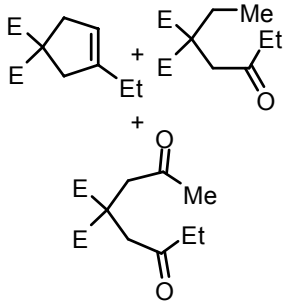
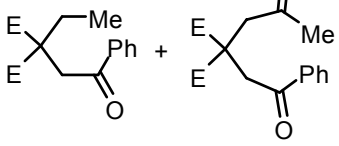
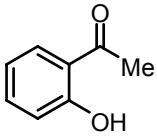


Esquema 74

Las alquinonas **114a**,**b** se prepararon por doble alquilación secuencial de la sal sódica de **79** con las α-cloroacetonas **112a**,**b** y el bromuro propargílico. La alquinona **114c** se preparó directamente por alquilación del propargilmalonato de dimetilo **115** con la α-bromoacetona **112c**. Finalmente, la alquinona aromática **116** se preparó por alquilación de la hidroxifenona **101b** con bromuro propargílico.

Cuando se sometieron las alquinonas **114a-c** y **116** a las condiciones habituales de reacción se obtuvieron los resultados reflejados en la Tabla 11.

Tabla 11. Ciclación de las alquinonas **114a**-**c** y **116** catalizada por rutenio.[a]

Entrada	Alquinona	t[a] (ºC)	Tiempo	Producto		% [b]
1	**114a**	90	12 h		**117**	65
2	**114a**	130	24 h		**118a + 119a** (6:4)	70
3	**114c**	90	24 h		**118c + 119c + 120c** (2.2:3.3:4.5)	70
4	**114c**	130	8 h	"	**118c + 119c + 120c** (1.8:5.5:2.7)	60[c]
5	**114b**	90	24 h		**119b + 120b** (9:1)	60[c]
6	**114b**	130	8 h	"	**119b + 120b** (7.5:2.5)	55
7	**116**	130	12h		**101b**	95

[a] Condiciones: 5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH (0.12 M). [b] Rendimiento global. [c] Se obtuvieron trazas de productos de adición de AcOH al alquino, tanto Markovnikov como *anti*-Markovnikov.

Como se puede ver, el resultado de la reacción viene marcado tanto por la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción como por el sustrato utilizado.

Así, a la temperatura habitual de reacción (90 ºC) la alquinona **114a** tuvo una evolución sorprendente y distinta de los alquinales dando lugar al pirano **117**, producto de cicloisomerización de **114a**, con un buen rendimiento (entrada 1). Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo a 130 ºC se obtuvo el producto de ciclación ciclopenténico **118a**, análogo al observado con los alquinales, aunque con moderado rendimiento (entrada 2). También se obtuvo como producto de reacción la cetona acíclica **119a** con un 30% de rendimiento, aparentemente derivada de la pérdida de uno de los carbonos del alquino.

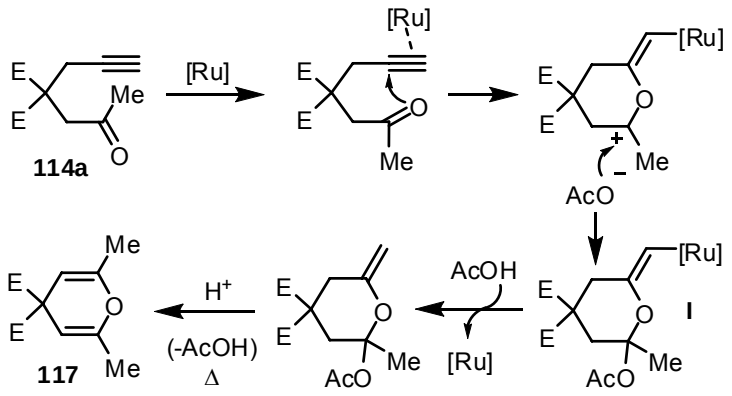
El curso de la reacción cambió cuando se calentó a 90ºC la alquinona **114c** ya que se obtuvo una mezcla de tres productos, el ciclopenteno **118c** (16%), la cetona acíclica **119c** (24%) y la dicetona **120c** (32%) (entrada 3). La dicetona **120c** derivaría de la adición Markovnikov de H_2O al alquino. Cuando la reacción se llevó a cabo a 130 ºC se obtuvieron los mismos productos en distinta proporción (entrada 4), siendo ahora mayoritario el producto **119c** (33%), derivado de la pérdida de uno de los carbonos del alquino. En el caso de la alquinona aromática **114b** no se observa ningún producto de ciclación (entradas 5 y 6), siendo la cetona **119b** y la dicetona **120b** los productos de reacción observados.

Finalmente, cuando la reacción se llevó a cabo con la fenona **116**, se obtuvo como único producto de reacción la hidroxifenona **101b** (entrada 7), derivado de la pérdida del grupo propargilo.

Un posible mecanismo que justifica la aparición del pirano **117** se puede ver en el Esquema 75. Tras una activación inicial del alquino por el complejo de Ru se podría producir el ataque nucleófilo de la cetona al mismo (en el caso del aldehído, su menor nucleofilia podría desfavorecer el ataque),[106] seguido del atrapado del carbocatión por acetato para dar la especie de vinilrutenio **I**. Ésta sufriría una protonación, una pérdida de AcOH e isomerización en medio ácido para dar el pirano observado **117**.[107]

[106] Para adiciones nucleófilas de cetonas a alquinos activados por metales, ver: a) Tanaka, K.; Sasaki, K.; Takeishi, K.; Sugishima, K. *Chem. Commun.* **2005**, 4711; b) Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764.

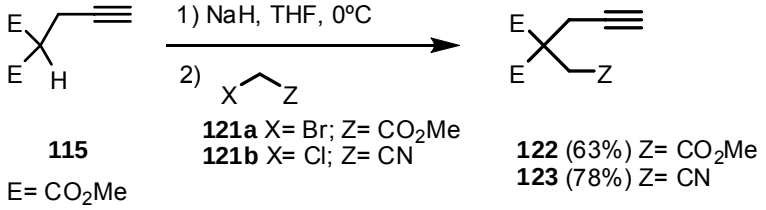
[107] El mecanismo propuesto no permite justificar la ausencia del pirano correspondiente en el caso de la reacción de la alquinona **114c**.



Esquema 75

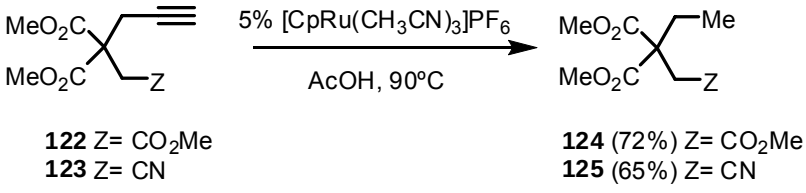
Tras el estudio de las alquinonas pasamos a explorar los alquinoatos y los alquinonitrilos, es decir, sustratos con la presencia de grupos éster o nitrilo y un alquino.

El alquinoato **122** y el alquinonitrilo **123** se prepararon por monoalquilación del malonato **115** con los derivados halogenados correspondientes (Esquema 76).



Esquema 76

En ambos casos, tanto cuando se sometió el alquinoato **122** como el alquinonitrilo **123** a las condiciones habituales de reacción, no se obtuvo ningún producto ciclado siendo el éster **124** y el nitrilo **125**, con un átomo de carbono menos que los sustratos de partida, los productos de reacción obtenidos (Esquema 77).



Esquema 77

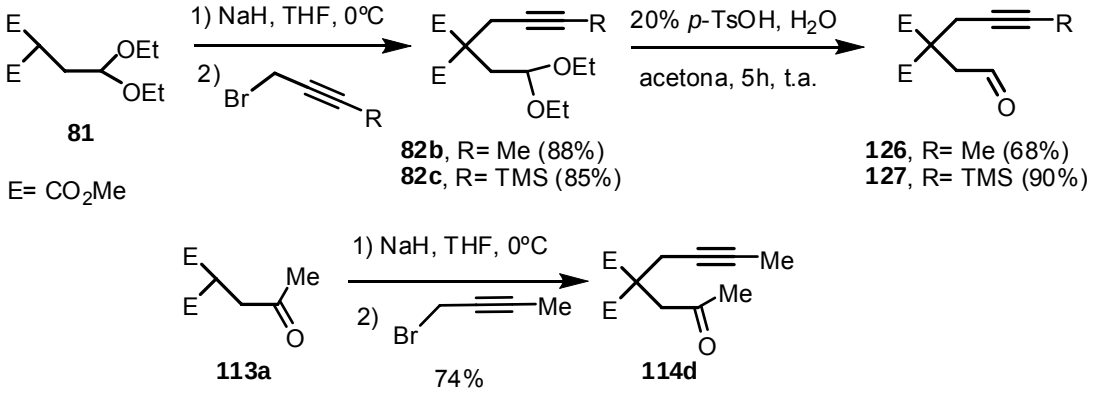
De este apartado podemos concluir que, al igual que los alquinales, la ciclación con pérdida de un átomo de carbono se observa con alquinonas alifáticas aunque con

menor rendimiento y en condiciones más drásticas. Esto parece descartar la posibilidad de que la reacción pueda comenzar por una adición oxidante al grupo carbonilo del aldehído. Además, el hecho de que cuando la reacción de ciclación no es favorable (alquinoatos, alquinonitrilos, alquinonas aromáticas) se formen productos con la pérdida del carbono final del alquino, parece indicar que la reacción se inicia por el grupo alquino.

A continuación se analizó la variación en el otro centro reactivo de la molécula, el alquino.

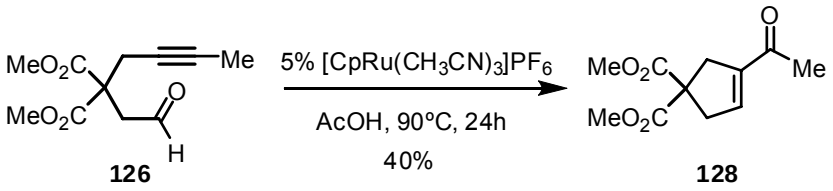
3.3.2.5 Variación del alquino

Una vez analizados los alquinales y alquinonas terminales se estudiaron los sustituidos. Para ello se sintetizó el alquinal metilado **126**, el alquinal sililado **127** y la alquinona sustituida **114d** según los procedimientos indicados en el Esquema 78, que son análogos a los utilizados anteriormente con los alquinales y alquinonas.



Esquema 78

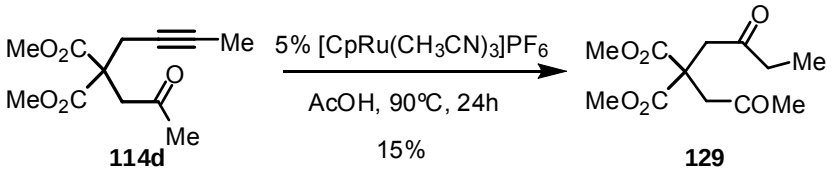
Al someter el alquinal **126** a las condiciones habituales de reacción (5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH, 90 ºC, 24 h) se obtuvo la cetona α,β-insaturada **128** con un 40% de rendimiento, recuperándose un 30% de la sustancia de partida inalterada (Esquema 79). A diferencia del resultado obtenido con el alquinal terminal **78**, el producto de reacción del alquinal sustituido **126** resultó ser un cicloisómero de la sustancia de partida, la cetona conjugada **128**.



126 **128**

Esquema 79

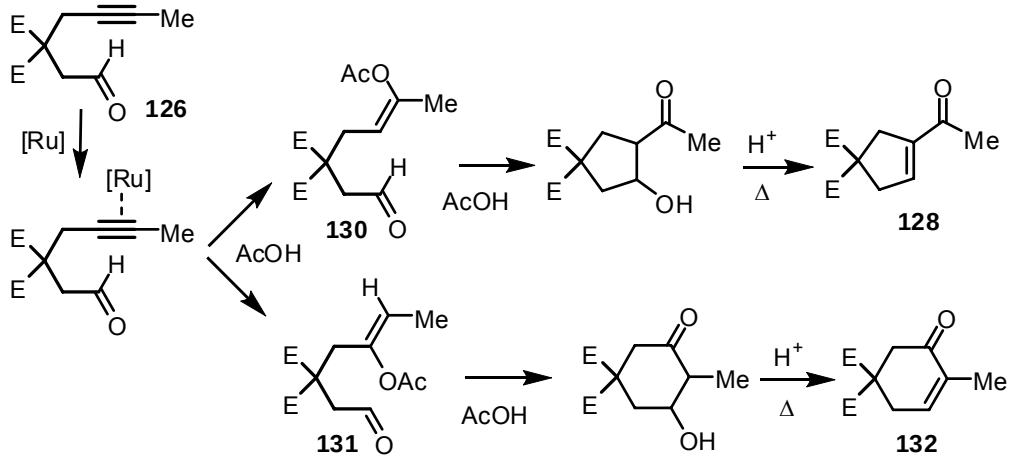
Sin embargo, cuando se sometió la alquinona **114d** a las condiciones de reacción se obtuvo una pequeña cantidad de la dicetona **129** (15%), recuperándose un 60% de la sustancia de partida inalterada (Esquema 80).



114d **129**

Esquema 80

Estos dos últimos resultados podrían derivarse de la activación inicial del alquino por el rutenio seguido de un posterior ataque nucleófilo de AcOH (Esquema 81). A continuación, el vinilacetato **130** formado puede sufrir una condensación aldólica intramolecular para dar la cetona α,β-insaturada **128**. Cabe destacar que no se observó la cetona isomérica **132** derivada del otro posible vinilacetato **131**.



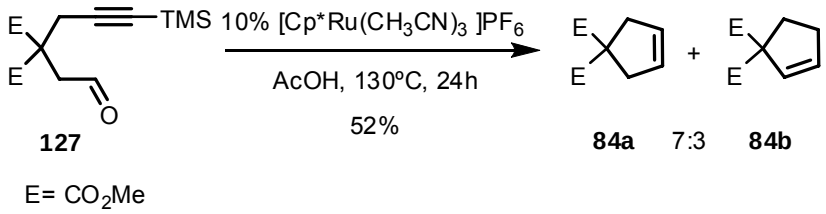
Esquema 81

En el caso de la alquinona **114d** no se produce la condensación aldólica intramolecular probablemente por el menor carácter eletrófilo de la cetona. Sin

embargo, se obtuvo la cetona **129** derivada probablemente de la hidrólisis ácida del otro posible vinilacetato formado.

Para nuestra sorpresa inicial, cuando la reacción se llevó a cabo con el alquinal sililado **127** se obtuvo la misma mezcla de ciclopentenos que en el alquinal desililado **78**, si bien las condiciones empleadas fueron más drásticas y el catalizador $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ (Esquema 82).

A falta de un análisis más profundo, no parece que el alquinal sililado **127** se desilile inicialmente a **78** y después prosiga la reacción sino que la especie reactiva inicial necesita condiciones más forzadas para su reacción.



Esquema 82

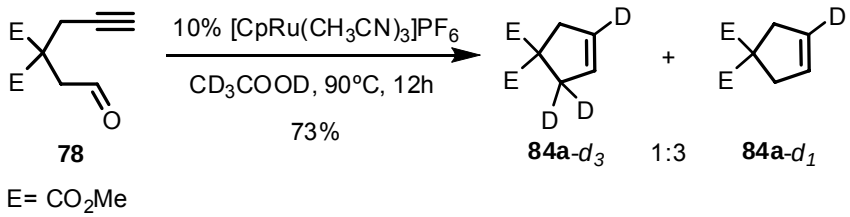
En resumen, para que se produzca la reacción de ciclación con pérdida de un átomo de carbono se requiere un alquinal terminal o uno sililado. Esto podría ser indicativo de que transcurre a través de una especie de vinilideno de rutenio, aunque las condiciones de reacción empleadas (AcOH, Δ) no hayan sido nunca descritas para su formación.[2,3]

3.3.3 Estudios mecanísticos

Con el fin de postular un posible mecanismo de la novedosa ciclación de alquinales terminales se han hecho experimentos de deuteración.

3.3.3.1 Marcaje isotópico

Se han comenzado las pruebas con el alquinal de referencia **78**, usando ácido acético tetradeuterado como disolvente en la reacción. De manera que inicialmente se adiciona el acético deuterado sobre el catalizador bajo argon y se agita durante 15 min a t.a. (se ha doblado la cantidad de catalizador para acortar los tiempos de reacción). A continuación se adiciona el alquinal **78** y se calienta a 90ºC durante 12h (Esquema 83).



Esquema 83

Se obtuvo una mezcla de los ciclopentenos, el trideuterado **84a**-d_3 y el monodeuterado **84a**-d_1. En el caso de **84a**-d_3, dos de las posiciones de deuteración están en α al carbonilo en la sustancia de partida por lo que en el medio de reacción podrían intercambiarse por deuterios los hidrógenos enolizables.

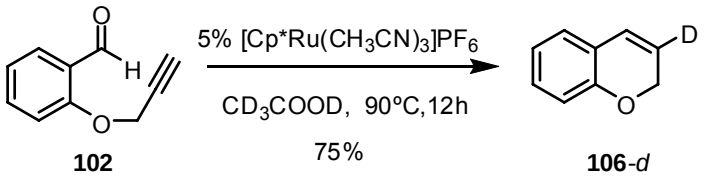
En ambos casos se observa la deuteración de un único protón vinílico, perceptible por la disminución a la mitad de la integral del singlete a 5.61 ppm, correspondiente a dichos protones.

De cara a hacer una monitorización de la reacción por ^{1}H-RMN para observar algún tipo de intermedio es necesario seleccionar otro alquinal de partida que no presente el problema de la simetría y los hidrógenos enolizables. Se escoge el alquinal aromático **102** (Tabla 10, pág 61) que no posee hidrógenos en α al carbonilo.

Con satisfacción observamos que cuando se lleva a cabo la reacción con **102** en ác. acético deuterado, en presencia de una cantidad catalítica de $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$, se obtiene el cromeno deuterado **106**-*d* con un buen rendimiento (Esquema 84).

Cuando se realiza la monitorización por ^{1}H-RMN se observa que inicialmente se produce la deuteración de **102** (desaparición de la señal del alquino). A continuación,

durante varias horas, se aprecia claramente la aparición del cromeno final y la desaparición paulatina de las señales correspondientes al alquinal **102** deuterado. Se trata de una reacción muy limpia en la que no se aprecian más productos que el inicial **102** y el final **106**-*d*. El grado de deuteración en **106**-*d* resultó ser mayor del 95%.



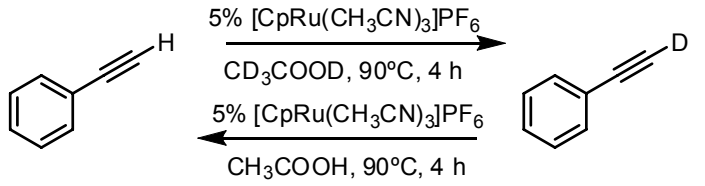
102 **106**-*d*

Esquema 84

En el cromeno **106**-*d* solamente aparece una señal olefínica a 6.40 ppm, desapareciendo la señal observada en el cromeno no deuterado **106** a 5.76 ppm, correspondiente al otro protón olefínico en α al grupo metileno.

El paso restante sería realizar la reacción con el alquino previamente deuterado, aunque había dudas de su integridad en el medio de la reacción. De hecho, Wakatsuki en uno de sus trabajos sobre la hidratación *anti*-Markovnikov de alquinos catalizada por Ru propone, que en presencia de un complejo de Ru, el protón del alquino puede intercambiarse fácilmente con deuterio procedente de un disolvente deuterado como D_2O.[48]

Por tanto, lo primero que hicimos fue comprobar qué ocurre en nuestras condiciones de reacción usando fenilacetileno **133** (Esquema 85). La monitorización por ^{1}H-RMN nos indica la total desaparición del protón del alquino tras 4 h (análisis por GCMS).



133 **133**-*d*

Esquema 85

A su vez, se pudo comprobar que al someter el fenilacetileno deuterado **133**-*d* a las mismas condiciones de reacción se convierte nuevamente en el fenilacetileno **133** inicial (Esquema 85).

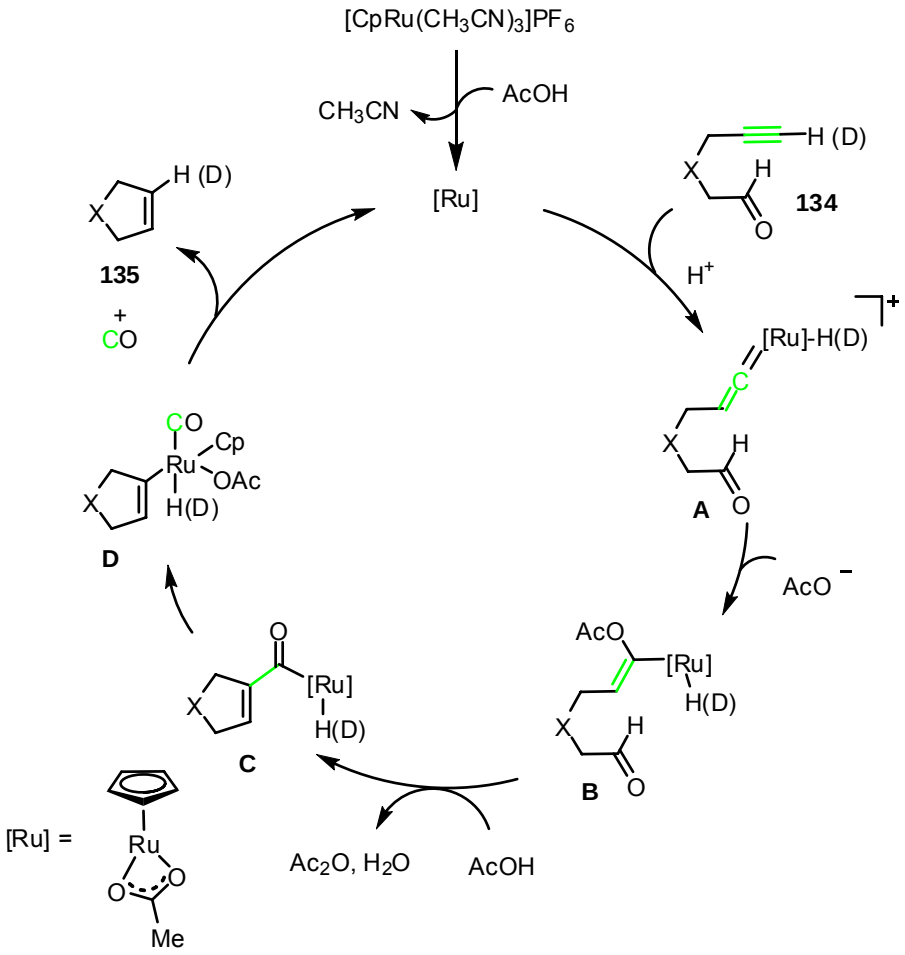
Estos resultados apuntan a que el primer paso de los experimentos con los alquinales **78** y **102** sea el intercambio del protón del alquino por deuterio.

3.3.3.2 Propuesta mecanística

Primeramente recordamos los resultados más destacados obtenidos hasta ahora:

a) La reacción transcurre bien con alquinales terminales y moderadamente con alquinonas, por lo que parece descartase la adición oxidante del C-H del aldehído al [Ru] como etapa inicial.
b) Cuando la ciclación no está favorecida se obtiene el producto derivado de la pérdida del carbono terminal del alquino. Wakatsuki ya había observado esta evolución de los alquinos en reacciones que transcurrían a través de especies de vinilideno de Ru.[48]
c) Solamente los alquinales terminales o sustituidos con trimetilsililo dan lugar a los cicloalquenos. Nuevamente esto parece indicar la presencia de especies de vinilideno de Ru en el medio de reacción.
d) Es necesaria la presencia de ácidos carboxílicos en el medio de reacción.

Con todos estos datos y los resultados de las pruebas de deuteración y los estudios realizados por Wakatsuki[47] y Dixneuf[41,42] sobre la hidratación y la adición de ácidos carboxílicos *anti*-Markovnikov a alquinos proponemos el mecanismo del Esquema 86:



Esquema 86. Mecanismo de la ciclación con descarbonilación catalizada por rutenio de alquinales terminales.

Cuando el catalizador catiónico $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ se calienta en ácido acético se genera probablemente una nueva especie activa Ru(II) neutra,[108] en la que los ligandos acetonitrilo se han intercambiado por ligandos acetato de naturaleza η^2 quelato.[109]

Esta nueva especie activa[110] es la que se coordina con el alquino **134** en medio ácido para dar el vinilideno de Ru **A**.[48,111] Esta sufre la adición nucleófila del ácido

[108] Por ^{1}H-RMN se observa la desaparición de las señales del complejo de Ru (II) de partida y la aparición de nuevas señales, aunque no se han podido identificar (ver ref. 42).

[109] Para ver ejemplos de formación de complejos (η^2-O_2CCH_3)Ru: Werner, H.; Braun, T.; Daniel, T.; Gevert, O.; Schulz, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 127.

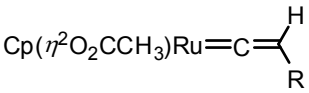
[110] Dixneuf propuso una especie similar de Ru con una fosfina bidentada en vez del ligando ciclopentadienilo como precursora de la formación de vinilideno. Ver ref 42.

acético para formar la especie neutra de vinilrutenio **B**. El siguiente paso depende del sustrato de partida, de manera que para los casos en que hemos visto que se producía ciclación (alquinales y alquinonas), una condensación aldólica daría lugar a la especie acilRu-hidruro **C**. La especie **C**[112] podría sufrir ahora una desinserción de CO para dar lugar a la especie pentacoordinada de vinilrutenio **D**. Esta especie de Ru (IV) sería la que sufriría la eliminación reductora para dar los cicloalquenos observados **135** y la descarbonilación, siendo el carbono terminal del alquino el que se pierde como CO.

El mecanismo propuesto permite explicar los resultados obtenidos en los estudios de marcaje isotópico con la formación del cicloalqueno deuterado en posición vinílica.

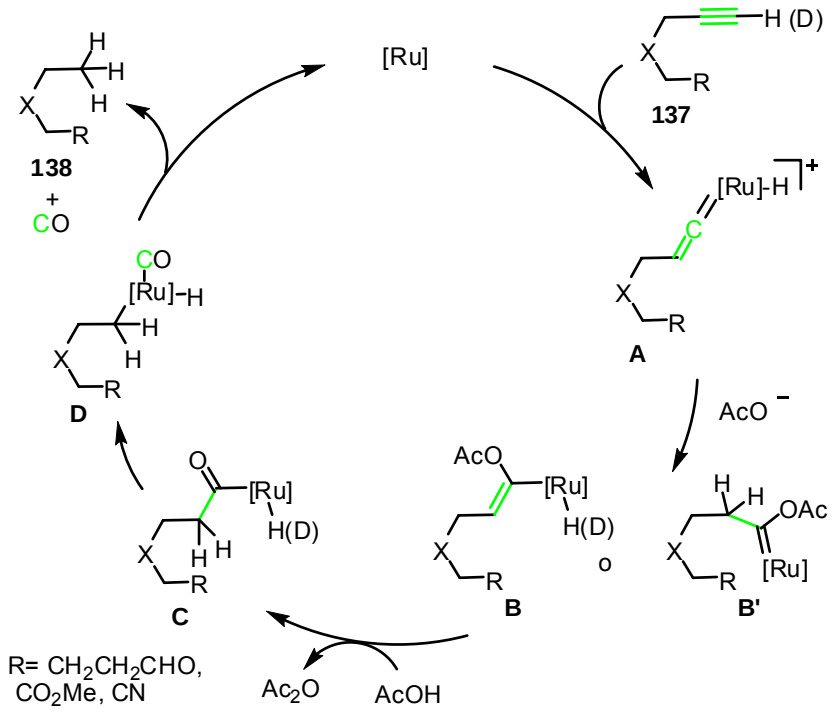
Los productos descarbonilados sin ciclación se obtienen para los casos en los que la condensación de tipo aldólica está menos favorecida, bien sea porque los centros se encuentran alejados (como en el caso del 8-alquinal **110**) o bien porque los grupos funcionales no son suficientemente electrófilos (como en el caso del éster **122**, del nitrilo **123** o en cetonas no activadas). El posible mecanismo de su formación se presenta en el Esquema 87.

[111] No puede descartarse que la especie **A** fuese la especie neutra **D** que sufre la adición de AcOH para dar **B**.



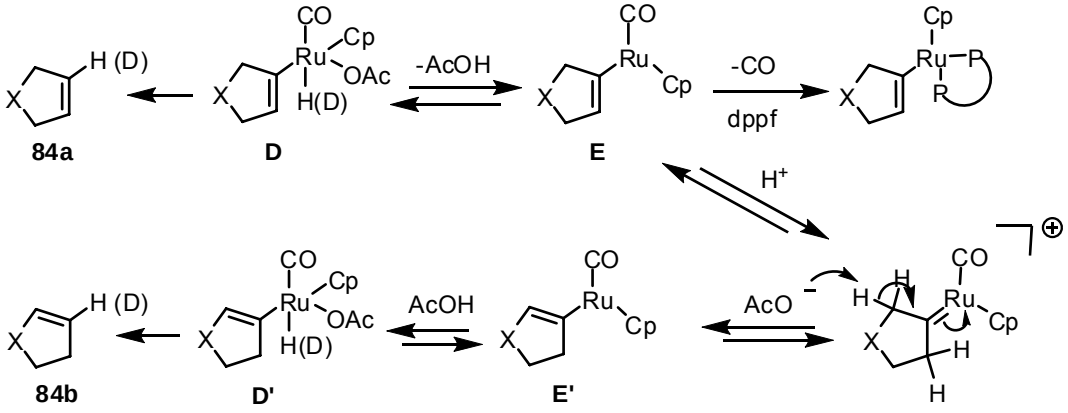
D

[112] Especies de acilRu-hidruro similares a **C** han sido propuestas recientemente como intermedios en la ciclación/hidratación de eninos. Ver Esquema 25, pág 19.



Esquema 87. Posible mecanismo de la formación de productos descarbonilados **138** sin ciclación.

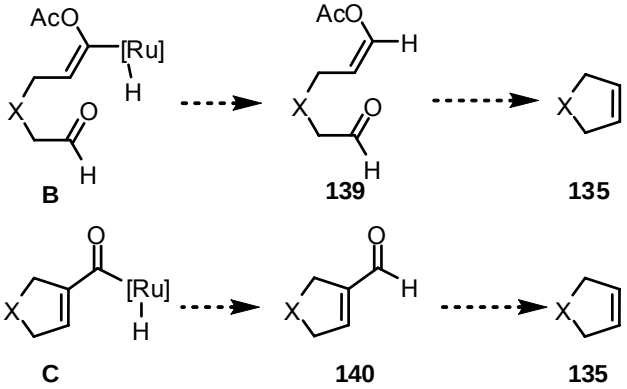
La aparición del ciclopenteno **84b**, isómero de **84a**, podría derivarse de la formación en equilibrio de la especie vinilrutenio **D'**, según se indica en el Esquema 88. El atrapado de la especie **E** con dppf podría justificar la ausencia del isómero **84b** en la reacción. El equilibrio entre las especies **D** y **D'** se vería favorecido a altas temperaturas y con mayor riqueza electrónica en la esfera de coordinación del rutenio.



Esquema 88. Posible mecanismo de formación de los isómeros **84a** y **84b**.

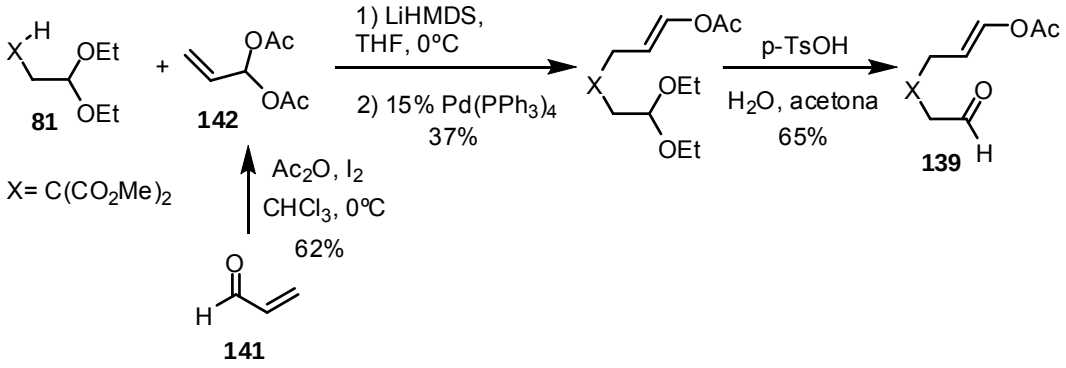
3.3.3.3 Validación mecanística

Del mecanismo propuesto en el Esquema 86 quedaba alguna duda que quisimos despejar. Así, nos preguntamos si el producto derivado de la eliminación reductora de **B**, el vinilacetato **139**, es el causante de la evolución en las condiciones de reacción al ciclopenteno observado (Esquema 89). Lo mismo con el aldehído α,β-insaturado **140** derivado de la eliminación reductora de **C** (Esquema 89).



Esquema 89

Para ello se preparó por separado el vinilacetato **139**.[113] La síntesis en rendimiento moderado se realizó mediante la alquilación catalizada por paladio de la sal lítica del malonato **81** con el acetal de la acroleína **142**[114] (Esquema 90).



Esquema 90

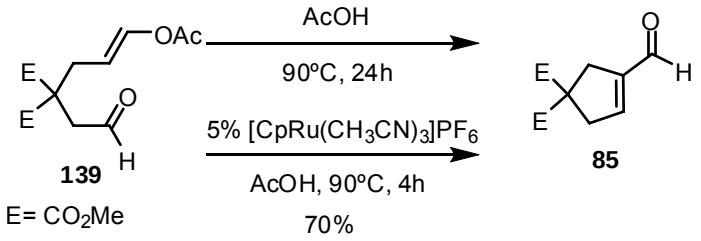
[113] Trost, B.M.; Vercauteren, J. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 131.

[114] Deka, N.; Kalita, D.J.; Borah, R.; Sarma, J. C. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 1563.

Se hicieron dos pruebas con el vinilacetato **139**:

a) Al calentar **139** en ácido acético a 90ºC durante 24h se observa (GCMS) su total conversión en el adehído α,β-insaturado **85** (Esquema 91). El vinilacetato **139** sufrió una condensación aldólica pero no la descarbonilación para dar el ciclopenteno **84a**.

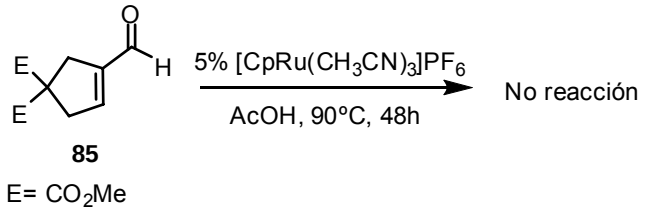
b) Al someter **139** a las condiciones habituales de reacción (5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH, 90ºC) también evoluciona al adehído α,β-insaturado **85** (GCMS), aunque en este caso la reacción es mucho más rápida (4h).



Esquema 91

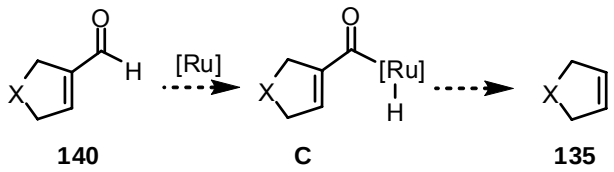
Por tanto, en condiciones ácidas, con o sin presencia de complejo de rutenio, **139** sufre una condensación aldólica para dar el aldehído **85**, un producto de cicloisomerización de **78**. Resta comprobar si el aldehído **85** aislado sufre la descarbonilación a **84a** en las condiciones de reacción.

Para ello se sometió **85** a las condiciones habituales de reacción con rutenio (Esquema 92). Tras 48h de reacción no se observa ninguna evolución recuperándose íntegramente la sustancia de partida.



Esquema 92

Queda descartado el mecanismo que supondría la adición oxidante del aldehído **85** al [Ru] para dar la especie acilRu-hidruro **C** para su posterior evolución (Esquema 93).

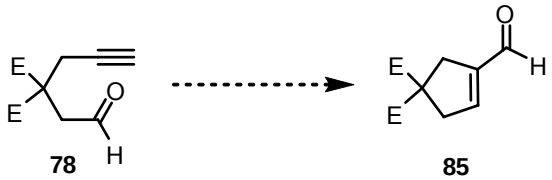


140 **C** **135**

Esquema 93

Con estos resultados se descarta la posibilidad de evolución directa del vinilacetato **139** y también la descarbonilación desde el aldehído **85** al ciclopenteno **84a** observado. Por tanto, para producirse la descarbonilación del alquinal se requiere la intervención de una especie acilRu-hidruro **C**, formada a partir de un vinilideno de rutenio inicial (Esquema 86).

Para completar este estudio sería muy interesante encontrar las condiciones óptimas para la ciclación sin descarbonilación de los alquinales **78**; es decir, la cicloisomerización de alquinales a aldehídos α,β-insaturados **85** (Esquema 94).



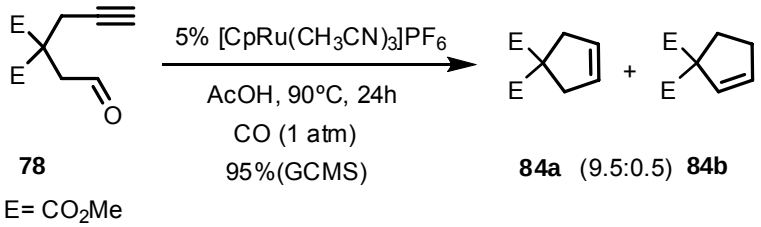
78 **85**

E= CO_2Me

Esquema 94

3.4 Cicloisomerización de alquinales catalizada por rutenio

Para facilitar la cicloisomerización de alquinales deberíamos favorecer la eliminación reductora de la especie acilRu-hidruro **C** (Esquema 86). Lo primero en que pensamos fue en hacer la reacción de ciclación de **78** en las condiciones habituales (5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH, 90 ºC, 24h) bajo atmósfera de CO (burbujeo de CO a 1 atm en la disolución) con el fin de carbonilar cualquier especie intermedia de rutenio que facilitase la eliminación reductora (Esquema 95).



78 **84a** (9.5:0.5) **84b**

E= CO_2Me

Esquema 95

Sin embargo, se observa como producto de reacción la mezcla de los ciclopentenos **84a** y **84b** (9.5:0.5), sin aparecer trazas del producto deseado (GCMS). Se trata del mismo resultado que cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de CO.

Nuestro segundo intento consistió en el empleo de ligandos fosfina bidentados como aditivos con el fin de lograr especies de rutenio con todos los huecos de coordinación ocupados para impedir la desinserción de CO y facilitar la eliminación reductora de **C**.

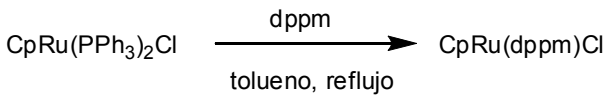
En la Tabla 8 (pág 56) se recogen los primeros resultados con la presencia de fosfina que daban lugar al deseado aldehído **85**. En nuestros primeros ensayos se variaron las cantidades de ligando bidentado dppm en el medio de reacción (Tabla 12). La especie catalítica de rutenio se formó por agitación previa del catalizador (5% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$) en ácido acético a 90ºC durante 2h en presencia de cantidades variables de dppm .

Tabla 12. Ciclación del alquinal **78** con $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ en presencia de cantidades variables de dppm.

Entrada	Dppm(%)	Productos	**85** (%)
1	5	**84**+**85**	36
2	7.5	**84**+**85**	40
3	25	**78**	---

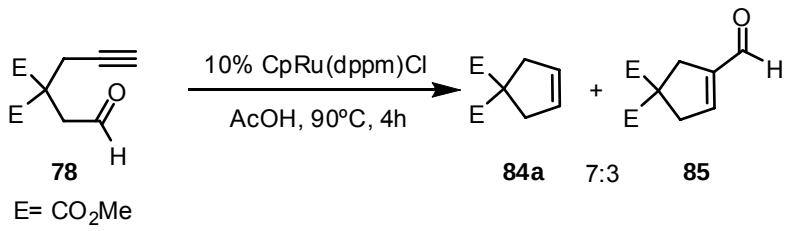
Según se extrae de los datos de la tabla, la introducción de una mayor cantidad de ligando en el medio no da lugar a un aumento significativo de la proporción del cicloisómero **85**. Cantidades elevadas de dppm inhiben la reacción (entrada 3).

Con el fin de solventar posibles problemas en la formación de la especie reactiva de rutenio en presencia de dppm decidimos efectuar la reacción con el catalizador CpRu(dppm)Cl preformado. Para ello, se llevó a cabo su síntesis mediante una modificación del procedimiento descrito (Esquema 96).[115]



Esquema 96

Desafortunadamente, cuando se calentó el alquinal **78** en una disolución de CpRu(dppm)Cl en AcOH se obtuvo nuevamente una mezcla de los productos descarbonilado **84** y el aldehído **85** en relación 7:3[116] (Esquema 97).



Esquema 97

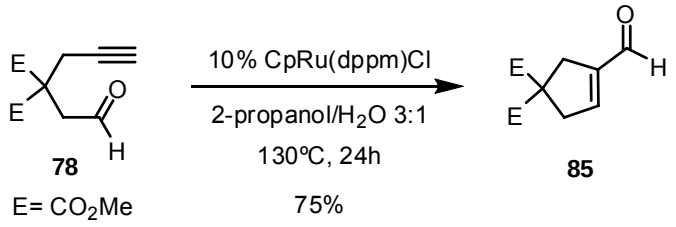
Todo parece indicar que en el medio de reacción puedan coexistir dos especies de rutenio reactivas (facilitadas por la presencia de AcOH) que catalizan la formación de los dos productos observados. Pensamos que una posible solución sería encontrar

[115] Ashby, G.S.; Bruce, M.I.; Tomkins, I.B.; Wallis, R.C. *Aust. J. Chem*. **1979**, *32*, 1003.

[116] Proporción determinada en GCMS.

condiciones de reacción que no empleasen AcOH. Así, recordamos que en la hidratación *anti*-Markovnikov de alquinos a aldehídos catalizada por CpRu(dppm)Cl, Wakatsuki utilizó una mezcla de isopropanol/agua 3:1 como disolvente.[47b] Además, apenas observó la descarbonilación de los aldehídos.

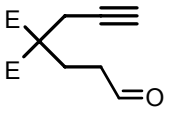
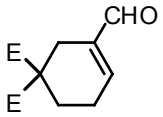
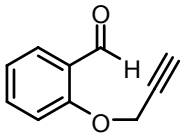
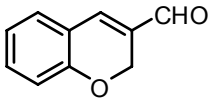
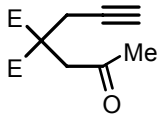
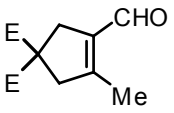
Para nuestra satisfacción, cuando se adicionó el alquinal **78** sobre una disolución del catalizador CpRu(dppm)Cl en una mezcla de isopropanol/agua 3:1 y se calentó en un tubo sellado a 130ºC durante 24h se obtuvo el aldehído conjugado **85** como único producto de reacción con un 75% de rendimiento (Esquema 98).



Esquema 98

Estas condiciones se aplicaron a 6-alquinales como **100** y **102** y a alquinonas como **114a** con los resultados que se muestran en la Tabla 13.

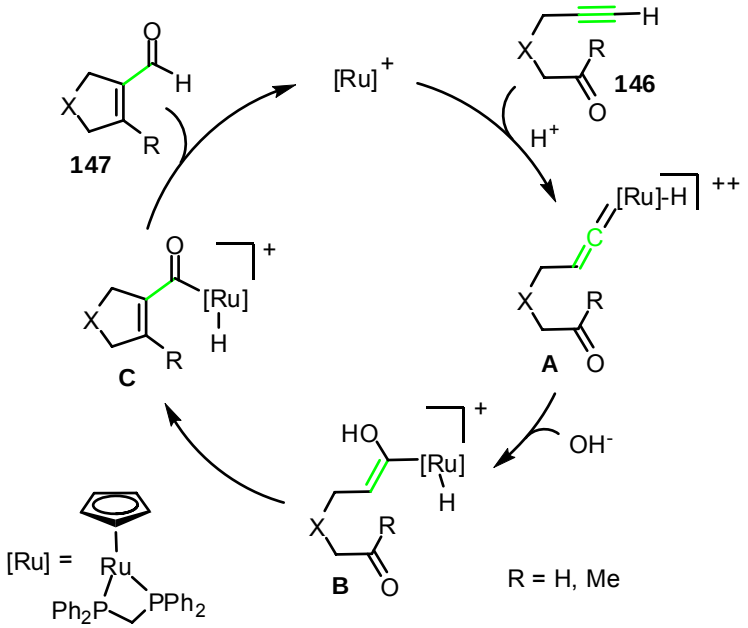
Tabla 13. Cicloisomerización de **100**, **102** y **114a** con CpRu(dppm)Cl.[a]

Entrada	Sustrato		Producto		%
1		**100**		**143**	70
2		**102**		**144**	53
3		**114a**		**145**	55

[a] Condiciones: 10% CpRu(dppm)Cl, isopropanol/ H_2O 3:1 (0.3 M), 130 ºC, 24h.

En suma, se puede concluir que el proceso tándem de hidratación/ condensación aldólica de alquinales y alquinonas, catalizado por rutenio transcurre con moderados/buenos rendimientos.

Teniendo en cuenta las propuestas mecanísticas de la hidratación de alquinos de Wakatsuki[47] y la de la ciclación de alquinales (Esquema 86, pág 73) proponemos un mecanismo similar para la cicloisomerización de alquinales y alquinonas (Esquema 99).



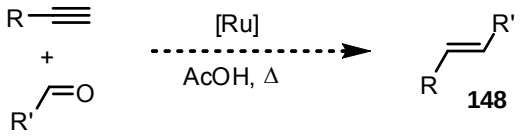
Esquema 99. Mecanismo de la cicloisomerización de alquinales y alquinonas catalizada por rutenio

La reacción se iniciaría al coordinarse el alquino de **146** a la especie activa de Ru para formar el vinilideno de Ru (IV) catiónico **A**. Éste sufre el ataque nucleofílico del agua para dar la especie enolRu-hidruro **B**. Ésta sufre ahora una condensación aldólica para dar el acilRu-hidruro catiónico **C**, que tras una eliminación reductora da lugar al aldehído conjugado observado **147**. En este caso no se produce la descarbonilación desde **C** ya que el rutenio está coordinado a un ligando bidentado que no facilita la existencia de vacante en el metal para la desinserción del CO y, por tanto, la eliminación reductora es la etapa más favorable.

3.5 Otras aplicaciones

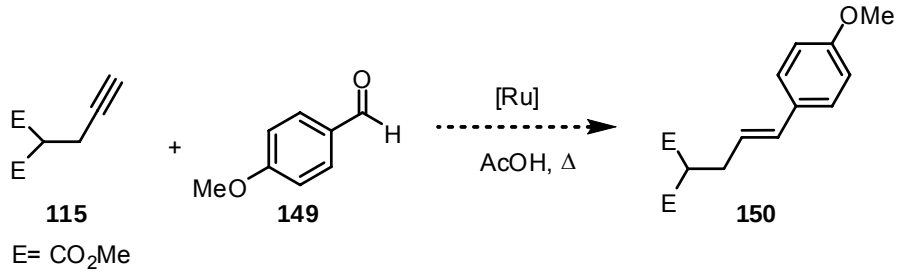
3.5.1 Condensación intermolecular de alquinos y aldehídos

Nos propusimos como objetivo la aplicación de nuestras condiciones de reacción a alquinos y aldehídos de forma intermolecular para obtener alquenos (Esquema 100).



Esquema 100

Para llevar a cabo este estudio se ha escogido el alquino **115** y el *p*-anisaldehído **149** fundamentalmente porque no son volátiles, el aldehído no tiene hidrógenos enolizables y ambas unidades en el caso de la reacción intramolecular han dado lugar a la reacción (Esquema 101). Las pruebas se han realizado utilizando cantidades variables de aldehído y mediante una adición lenta del alquino para favorecer siempre un exceso de aldehído en el medio de reacción (Tabla 14).



Esquema 101

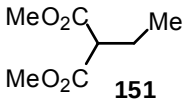
Tabla 14. Condiciones para la condensación del alquino **115** y el aldehído **149** catalizada por $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$.[a]

Entrada	Catalizador	t[a](ºC)	Equiv **149**	Tiempo de adición	[dis]
1	[Cp*Ru]	90	2	2h	0,2M
2	[Cp*Ru]	100	10	4h	0,5M
3	[Cp*Ru]	130	exceso(1 mL)	---	1M

[a] [Cp*Ru] = 10% $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$.

Todas las reacciones dieron lugar a mezclas complejas de productos, sin que se distinguiera entre ellos ninguno que fuera el resultado de la unión de las dos unidades.

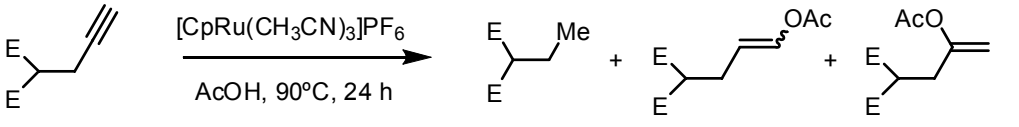
El único producto aislado que contenía la unidad malonato fue **151**, derivado de la descarbonilación del alquino (Figura 2).



151

Figura 2

Se comprobó que cuando directamente el alquino **115** se somete a la reacción en presencia de rutenio se forma el malonato **151** con un moderado rendimiento (Esquema 102). Además, como productos minoritarios se aprecian pequeñas cantidades de vinilacetatos **152a** y **152b**, resultado de la adición Markovnikov y *anti*-Markovnikov de AcOH al alquino. Se observa por GCMS que la cantidad de **152** que se forma permanece inalterada y no se transforma en **151**, por lo que se descarta que pueda ser un producto intermedio de la transformación del alquino **115** en el compuesto metilado **151**.



115
E= CO_2Me

151 (42%) **152a** (5%) **152b** (5%)

Esquema 102

Queda pendiente de realizar la reacción entre un aldehído con un átomo coordinante adyacente con el fin de que su posible coordinación al rutenio facilitase que el vinilideno formado estuviese en las proximidades del aldehído para que tuviese mayores posibilidades de éxito (Figura 3).[52]

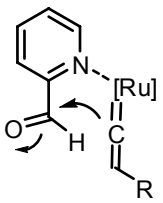
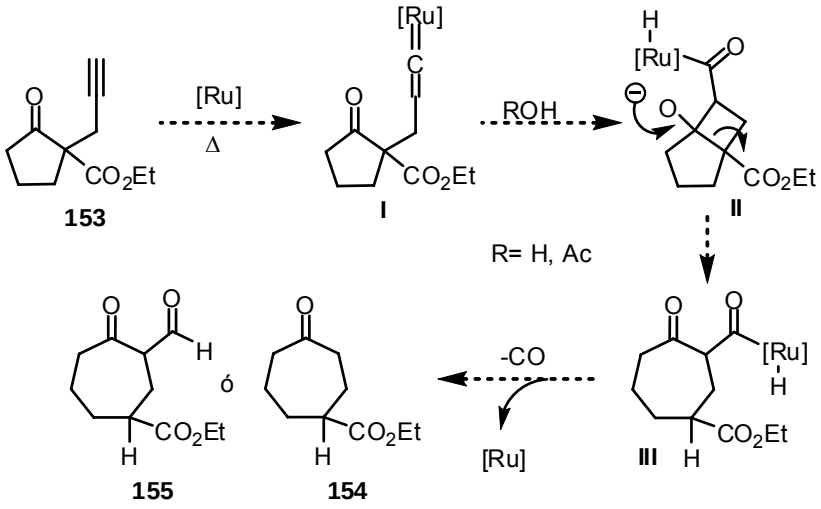


Figura 3

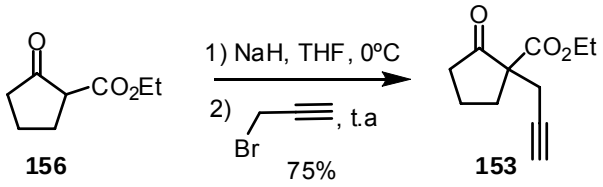
3.5.2 Ciclación con expansión de anillo

Otra de las reacciones que se ha intentado ha sido la ciclación con una 5-alquinona como la ciclopentanona **153**. A pesar de que la ciclación para formar un anillo de 4 miembros no está favorecida cabe la posibilidad de que el intermedio ciclobutánico se abra, al quedar el anión estabilizado por el grupo éster, favoreciendo así la expansión del anillo (Esquema 103).



Esquema 103

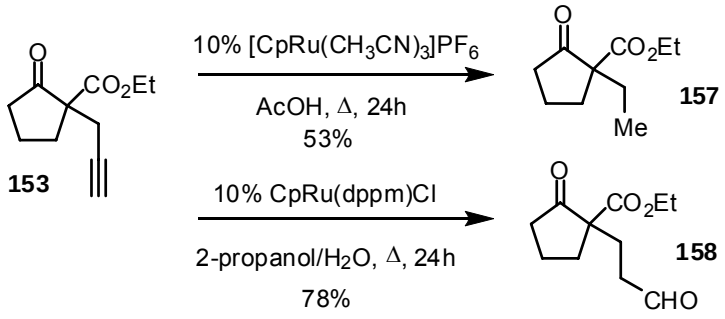
La ciclopentanona propargilada **153** se sintetizó con buen rendimiento mediante la alquilación del cetoéster **156** con bromuro propargílico (Esquema 104).



Esquema 104

Desafortunadamente, todos los intentos de ciclación de **153** ya sea en las condiciones de descarbonilación o en las de cicloisomerización resultaron infructuosos. Los productos de reacción observados fueron el cetoéster **157**, derivado de la descarbonilación de **153**, o bien el aldehído **158**, derivado de la hidratación del

alquino presente en **153** (Esquema 105). La presencia de este producto indica que la especie de vinilideno de rutenio se ha formado pero no se produce la ciclación.[117]

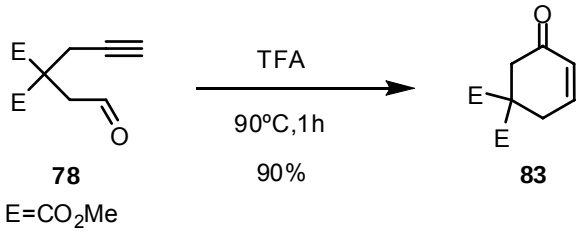


Esquema 105

[117] La reacción de simple descarbonilación en otros alquinos sin grupos carbonilo en posiciones 5 ó 6 da resultados más complejos que necesitan una mayor optimización.

3.6 Cicloisomerización de alquinales y alquinonas en TFA

Durante la optimización de la reacción de ciclación con descarbonilación del alquinal **78** (Tabla 7, pág. 55) se observó que el calentamiento del mismo en ácido trifluoroacético a 90 ºC daba lugar a la ciclohexenona **83** con un excelente rendimiento (Esquema 106).

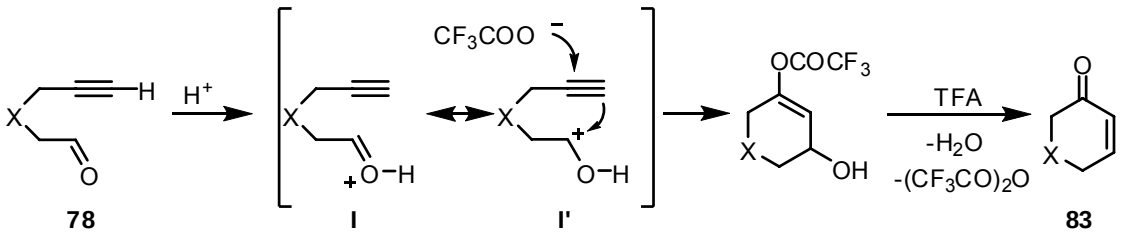


78 **83**

E=CO_2Me

Esquema 106

Se trata de una cicloisomerización en medio ácido y en ausencia de metal, que podría estar catalizada (o mediada) por el propio TFA presente como disolvente en el medio de reacción. La formación de la ciclohexenona **83** podría explicarse suponiendo una reacción de tipo Prins. Esto supondría la activación del carbonilo del alquinal **78** en medio ácido para dar el carbocatión **I'**, atrapado por el carbono terminal del alquino y el nuevo intermedio catiónico generado, atrapado a su vez por el trifluoroacetato presente en el medio (Esquema 107). La pérdida final de H_2O daría lugar a la ciclohexenona observada **83**.



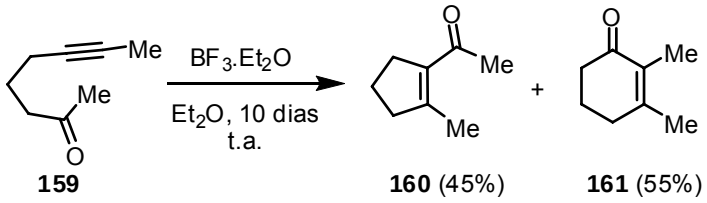
78 **I** **I'** **83**

X= $C(CO_2Me)_2$

Esquema 107

3.6.1 Antecedentes

En 1992 Harding describió una transformación semejante, la ciclación intramolecular de la cetona acetilénica **159** en presencia de ácidos (Esquema 108).[118,119]



159 **160** (45%) **161** (55%)

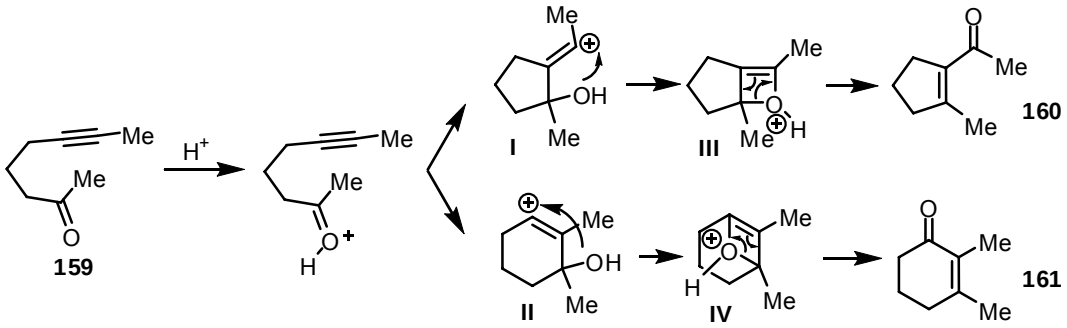
Esquema 108

En este caso la cicloisomerización únicamente se realizó para alquinonas no terminales, dando lugar a una mezcla de las cetonas α,β-insaturadas **160** y **161**. Los ácidos utilizados fueron ácidos minerales en medio acuoso o ácidos de Lewis en disolventes orgánicos.

Para explicar esta transformación Harding propuso el siguiente mecanismo: protonación del carbonilo en medio ácido seguido de la adición nucleófila del alquino, lo que genera dos posibles carbocationes **I** y **II** según sea aproximación *exo* o *endo* respectivamente. A continuación se produce el atrapado del mismo por el propio oxígeno de la molécula formándose los intermedios oxetano **III** y **IV**. La apertura de éstos conduce a las cetonas **160** y **161** (Esquema 109). El intermedio oxetano se propuso para justificar los resultados de marcaje isotópico que indicaban que el oxígeno observado en el producto final era el mismo que estaba presente en la alquinona de partida.

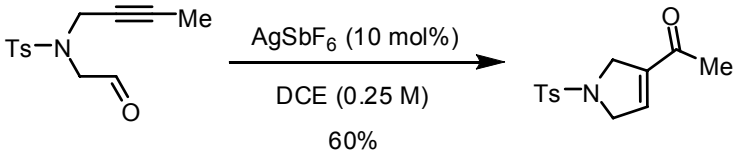
[118] Harding, Ch. E.; King, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 883.

[119] Para otras ciclaciones intramoleculares de alquinonas catalizadas por ácidos ver: a) Harding, C. E.; Hanack, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1253; b) Harding, C. E.; King, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 883; c) Harding, C. E.; Stanford, G. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3054; d) Sisko, J.; Balog, A.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4341; e) Balog, A.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 337; f) Balog, A.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 345; g) Wempe, M. F.; Grunwell, J. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2714; h) Wempe, M. F.; Grunwell, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6709; i) Kurtz, K. C. M.; Hsung, R. P.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 231.



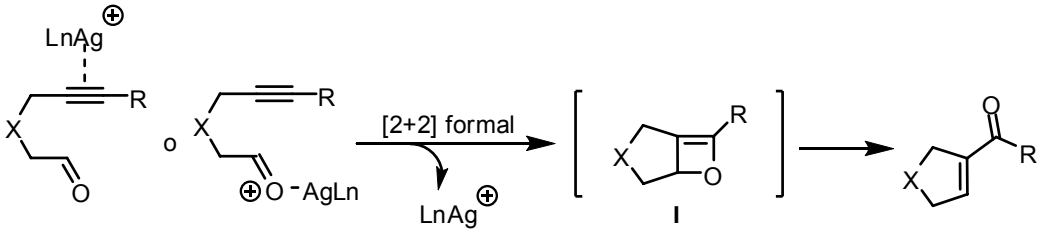
Esquema 109

Más recientemente, Krische describió la cicloisomerización de alquinales no terminales catalizada por Ag(I), BF_3 y HBF_4 para dar cetonas α,β-insaturadas exocíclicas (Esquema 110).[120] También describió algún ejemplo de la variante intermolecular del proceso.[120, 121]



Esquema 110

De nuevo la etapa clave en el mecanismo propuesto es la formación de un intermedio oxetánico **I**. Éste puede producirse bien tras una complejación inicial del metal al alquino, o bien mediante la activación del carbonilo por complejación del oxígeno. A continuación, la apertura del intermedio oxigenado da lugar a la cetona α,β-insaturada final (Esquema 111).



Esquema 111

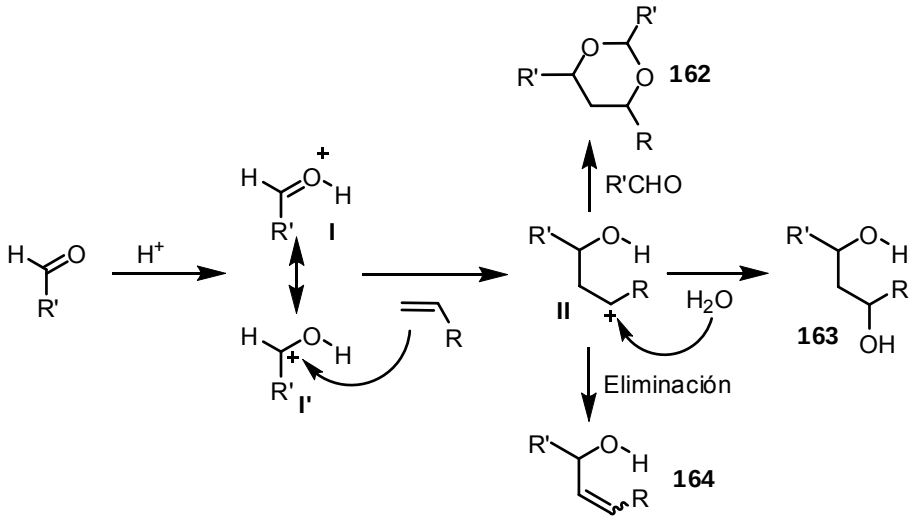
[120] Rhee, J. U.; Krische, M. J. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2493.

[121] Para algún otro ejemplo intermolecular, ver : Curini, M.; Epifano, F.; Maltese, F.; Rosati, O. *Synlett* **2003**, 552.

3.6.1.1 Reacción de Prins

La reacción de Prins puede definirse como la adición nucleófila de un alqueno a un aldehído o una cetona en presencia de un ácido de Brönsted. La adición al compuesto carbonílico protonado conduce a un β-hidroxicarbocatión que puede evolucionar por (Esquema 112):[122]

- Atrapado con un nucleófilo como agua, cloruro o acetato
- Adición de una segunda molécula carbonílica
- Eliminación con formación de alcoholes alílicos



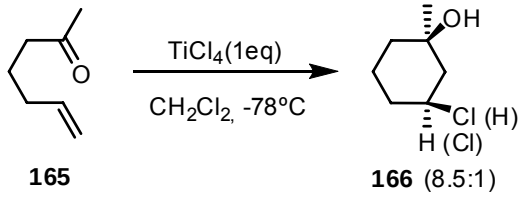
Esquema 112

La protonación del carbonilo en medio ácido da lugar al hidroxicarbocatión **I'**. Éste sufre el ataque nucleófilo de la olefina formándose el β-hidroxi carbocatión **II**. Este carbocatión puede evolucionar por eliminación dando lugar al alcohol alílico **164**. Otra posible evolución supone el atrapado del carbocatión **II** por un nucleófilo presente en el medio, como H_2O, para dar lugar al diol **163**, o bien por el propio aldehído para dar lugar al dioxano **162**.

La reacción de tipo Prins no se limita a condiciones de catálisis con ácidos próticos en medio acuoso, sino que también es posible con ácidos de Lewis en

[122] Para una revisión de la reacción de Prins, ver: a) Arundale, E.; Mikeska, L.A. *Chem. Rev*. **1952**, *51*, 505; b) Adams, D. R.; Bhatnagar S. P. *Synthesis* **1977**, 661; c) Snider, B.B. en *Comprehensive Organic Synthesis: The Prins and Ene Reactions*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 2, pp 527; d) Overman, L. E.; Pennington L. D. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 7143.

disolventes orgánicos. Estas son las condiciones usadas en los ejemplos más recientes, como en la ciclación *syn* y *anti* de α,ω-enonas **165** (Esquema 113).[123]



165 **166** (8.5:1)

Esquema 113

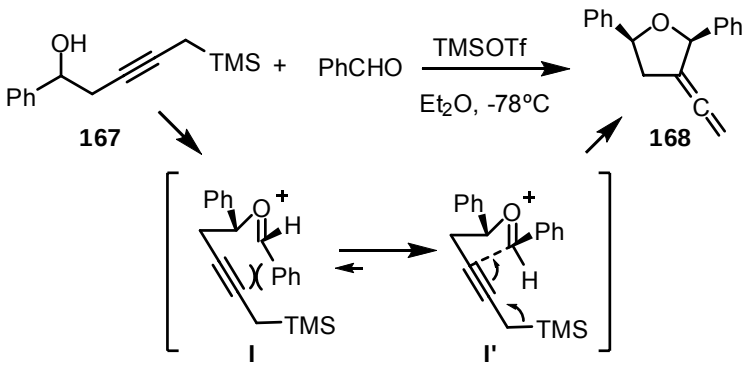
Se trata de una reacción de ciclación intramolecular en la que es necesario el uso de cantidades estequiométricas de $TiCl_4$. En este caso el nucleófilo es el cloruro, que atrapa el carbocatión formado en la reacción, dando lugar a la obtención de los correspondientes ciclohexanoles halogenados **166**. Este tipo de reacción recibe el nombre de halo-Prins. Se han descrito numerosas reacciones de ciclación en las que la etapa clave es una reacción de tipo Prins.[124]

El intermedio carbocatiónico también puede ser atrapado por otros nucleófilos como los alquinos, dando así lugar a distintas variantes de la reacción de Prins. Un ejemplo de esta transformación puede ser el descrito por Cho para la síntesis de 3-aleniliden tetrahidrofuranos 2,5-disustituidos **168** a partir de alcoholes homopropargílicos **167** y aldehídos (Esquema 114).[125]

[123] Miles, R.B.; Davis, Ch.E.; Coates, R.M. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 1493.

[124] Para ejemplos de reacciones de ciclación de olefinas mediante Prins, ver: a) Zang, W.-Ch.; Li, Ch.-J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2403; b) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 4218; c) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Reddy, M.S.; Niranjan, N.; Prasad, A.R. *Eur. J. Org. Chem*. **2003**, 1779; d) Mullen, Ch.; Gagné, M.R. *Org. Let*t. **2006**, *8*, 665; e) Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F.J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 2091.

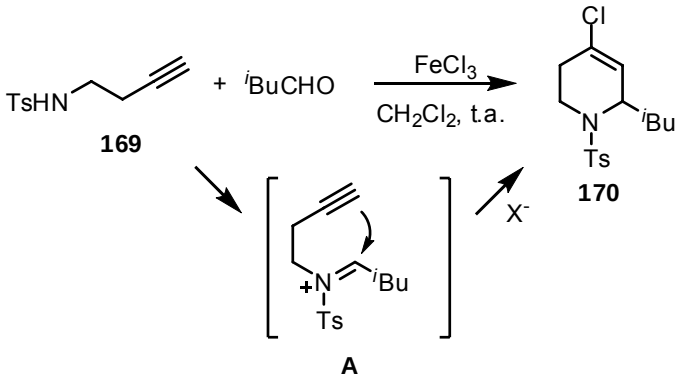
[125] Shin, Ch.; Chavre, S.N.; Pae, A.N.; Cha, J.H.; Koh, H.Y.; Chang, M.H.; Choi, J.H.; Cho, Y.S. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3283.



Esquema 114

En este caso se produce la condensación del alcohol **167** con el aldehído, en presencia del ácido de Lewis, formando el intermedio catiónico **I'**. Finalmente, la ciclación de tipo Prins da lugar al tetrahidrofurano **168**.[126]

Este tipo de reacciones no son exclusivas de los carbonilos sino que también se pueden producir con iminas, dando lugar a las denominadas aza-Prins.[127] Un ejemplo de este tipo de transformación es la formación promovida por $FeCl_3$ de piperidinas **170** a partir de aminas homopropargílicas **169** (Esquema 115).[128]



Esquema 115

[126] Para otros ejemplos de ciclación de tipo Prins con alquinos, ver: a) Dziedzic, M.; Lipner, G.; Furman, B. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 6861; b) Chavre, S.N.; Choo, H.; Cha, J.H.; Pae, A.N.; Choi, K.; Cho, Y.S. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 3617.

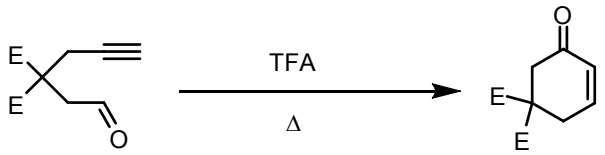
[127] Para ejemplos de aza-Prins intermolecular, ver: Shimizu, M.; Baba, T.; Toudou, S.; Hachiya, I. *Chem. Lett*. **2007**, *36*, 12.

[128] Carballo, R.M.; Ramírez, M.A.; Rodríguez, M.L.; Martín, V.S.; Padrón, J.I. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 3837.

3.6.2 Resultados obtenidos

3.6.2.1 Optimización de las condiciones de reacción

Iniciamos la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción analizando la influencia de la temperatura (Esquema 116). Se realizaron para ello una serie de ensayos que aparecen recogidos en la Tabla 15.



78 **83**

E=CO_2Me

Esquema 116

Tabla 15. Cicloisomerización del alquinal **78** a diferentes temperaturas.[a]

Entrada	Tª (ºC)	Tiempo	**83** (%)
1	25	48h	15
2	50	24h	60
3	90	1h	90

[a] Condiciones: alquinal (0.5 mmol), TFA (4 mL), Δ.

Se observa una típica influencia de la temperatura en la velocidad de reacción con tiempos de reacción muy largos y rendimientos de reacción bajos a temperatura ambiente (entrada 1). A temperatura de 90ºC se alcanzan las condiciones óptimas para la reacción con tiempos cortos (1h) y excelente rendimiento (entrada 3).

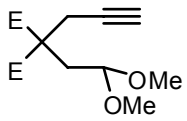
A continuación, se estudió la posibilidad de llevar a cabo la reacción en distintos disolventes en presencia de 2.5 equivalentes de ácido trifluoroacético (Tabla 16).

Tabla 16. Cicloisomerización del alquinal **78** con 2.5 equiv de TFA en diferentes disolventes.[a]

Entrada	tª (ºC)	Disolvente	Tiempo	Producto	%
1	25→60	CH_2Cl_2	48h	---	---
2	25→90	Tolueno	48h	---	---
3	25→90	THF	48h	---	---
4	25→90	CH_3CN	48h	---	---
5	25	MeOH	24h	**171**	70

[a] Condiciones: alquinal (0.5 mmol), TFA (2.5 equiv).

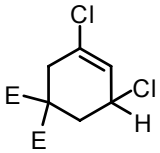
Se ensayaron disolventes polares apróticos y apolares, recuperándose en todos los casos la sustancia de partida inalterada (entradas 1-4). Únicamente cuando se utilizó MeOH se observó la formación del acetal **171**, resultado de la acetalización del aldehído en medio ácido (entrada 5).



171

También se realizó la reacción de ciclación de **78** en presencia de ácidos de Lewis habitualmente utilizados en la reacción de Prins (Tabla 17).

Tabla 17. Cicloisomerización del alquinal **78** en presencia de diferentes ácidos de Lewis.[a]

Entrada	tª (ºC)	Ácido	Tiempo	Producto	%
1	25	TMSOTf	1h	**83**	30
2	-78→25	TMSOTf	24h	**83**	35
3	25	$InCl_3$	24h	**83**	63
4	25	$TiCl_4$	24h	 **172**	60

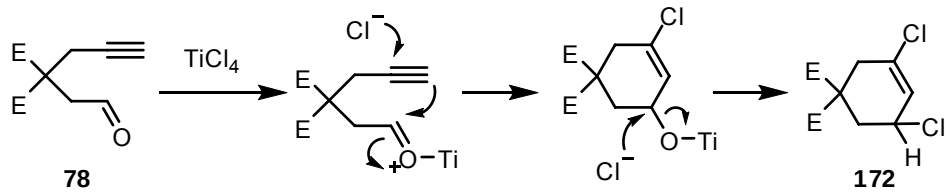
[a] Condiciones: alquinal (0.5 mmol), ácido (2 eq), CH_2Cl_2 (2 mL).

De los resultados de la tabla anterior se pueden establecer las siguientes conclusiones:

a) La reacción de cicloisomerización de **78** a **83** a temperatura ambiente en presencia del TMSOTf es muy rápida, aunque la transformación no es limpia ya que se observa una mezcla compleja de productos (entrada 1). No se observó ninguna mejora cuando se realizó un ensayo a baja temperatura (entrada 2).

b) La cicloisomerización transcurre con buen rendimiento en presencia de un exceso de $InCl_3$, aunque con tiempos de reacción largos (entrada 3).

c) Con el uso de $TiCl_4$ como ácido de Lewis se obtuvo el derivado diclorado **172** con un buen rendimiento, evolución diferente a las observadas hasta ahora (entrada 4). Este resultado puede explicarse mediante una ciclación de tipo Prins en la que el cloruro actúa como nucleófilo externo, según se muestra en el siguiente esquema.



78

E=CO_2Me

172

Esquema 117

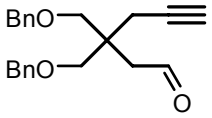
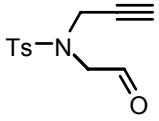
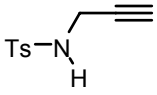
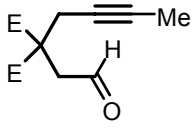
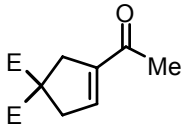
Del análisis de los resultados anteriores, el mejor rendimiento de la cicloisomerización de **78** se consiguió con: alquinal (0.5 mmol), ác. trifluoroacético (4 mL), 90 ºC. Estas condiciones serán tomadas como referente.

A continuación se hizo un estudio del alcance y extensión de la reacción de cicloisomerización en TFA. Para ello se aprovecharon los sustratos ya preparados para la ciclación descarbonilante de alquinales.

3.6.2.2 Alcance y extensión de la reacción

Se comenzó aplicando las condiciones de cicloisomerización a 5-alquinales, tanto a los terminales **87** y **94** como al sustituido **126**. Los resultados se recogen en la Tabla 18.

Tabla 18. Cicloisomerización de los 5-alquinales **87**, **94** y **126** en TFA.[a]

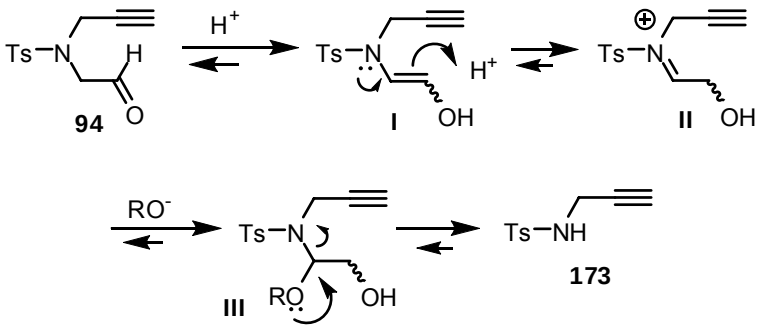
Entrada	Sustrato		Ácido	tª (ºC)	Producto		%
1		**87**	TFA	90	Desc.[c]		---
2[b]		**87**	$InCl_3$	25	Desc.[c]		---
3		**94**	TFA	90		**173**	60
4		**126**	TFA	25		**128**	82

[a] Condiciones: alquinal (0.5 mmol), TFA (4 mL), 24 h. [b] Condiciones: alquinal (0.5 mmol), $InCl_3$ (2 eq), CH_2Cl_2 (2 mL). [c] Desc.= descomposición.

Del análisis de los resultados de la Tabla 18 podemos resaltar:

a) Los éteres bencílicos no soportan las condiciones ácidas de reacción, observándose rápidamente la descomposición del alquinal **87** en el medio de reacción (entradas 1 y 2).

b) Cuando se hizo reaccionar el alquinal nitrogenado **94** en las condiciones de reacción se obtuvo la tosilamida propargílica **173** con buen rendimiento, resultado de la pérdida del grupo $–CH_2$-CHO (entrada 3). Esta pérdida podría explicarse mediante el mecanismo propuesto en el Esquema 118. En el medio ácido de reacción puede estar favorecido el equilibrio hacia la forma enamida **I**, que tras protonación daría lugar al iminio **II**. Éste puede ser atrapado por el trifluoroacetato para dar el aminal **III**, que estaría en equilibrio con la tosilamida propargilada **173**.

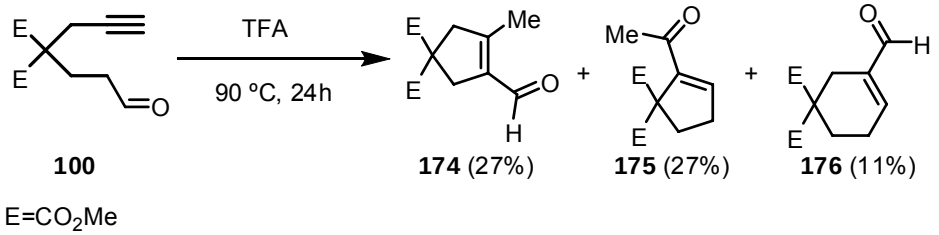


Esquema 118

c) Un resultado muy satisfactorio se produjo con la ciclación del 5-alquinal sustituido **126**, que se llevó a cabo a temperatura ambiente. Se obtuvo un excelente rendimiento de la ciclopentenona **128** mediante una ciclación 5-*exo* (entrada 4). Este resultado contrasta con la ciclación 6-*endo* de los 5-alquinales terminales para dar ciclohexenonas (Esquema 116).

A continuación se analizaron las reacciones de ciclación con el 6-alquinal **100** y el 7-alquinal **110**, ambos terminales.

Cuando se sometió **100** a las condiciones habituales de reacción se observó la formación de una mezcla de tres productos, los cicloisómeros **174**, **175** y **176**, con un rendimiento global del 65% (Esquema 119). Se aprecia que la reacción es más lenta que en al caso del 5- alquinal **78** y, además, los productos de reacción, aunque de nuevo son cicloisómeros del alquinal de partida, no todos pueden ser explicados mediante una reacción de tipo Prins como postulábamos para el alquinal **78**.

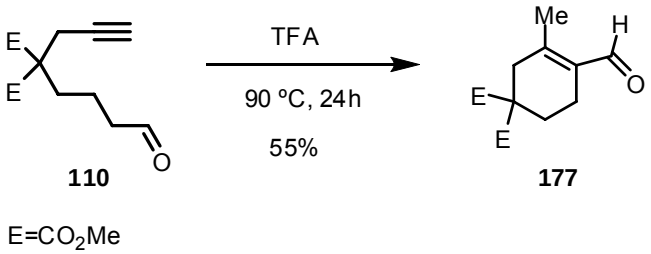


100 **174** (27%) **175** (27%) **176** (11%)

E=CO_2Me

Esquema 119

Sin embargo, cuando se sometió el 7-alquinal terminal **110** a las condiciones típicas de reacción se obtuvo, como único producto de reacción, el aldehído α,β-insaturado **177** con buen rendimiento (Esquema 120). De nuevo la formación de este producto no parece resultado de una transformación de tipo Prins.



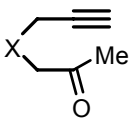
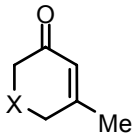
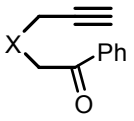
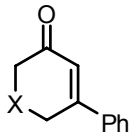
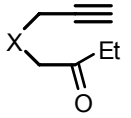
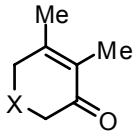
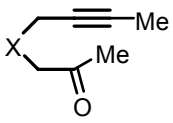
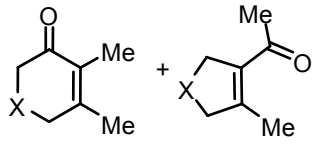
E=CO_2Me

Esquema 120

Según estos últimos resultados, la elongación de la cadena entre los centros reactivos supone un camino distinto en la evolución de la reacción ya que los productos obtenidos derivarían de una posible hidratación del alquino de partida y la consiguiente condensación hacia los productos finales. Esto será discutido más adelante en el apartado 3.6.3 referido al mecanismo de la reacción.

Con el fin de seguir indagando en esta transformación también se analizó el efecto de la variación del grupo carbonilo en la evolución de la reacción. Para ello se utilizaron las cetonas **114a**-**d**. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 19. Cicloisomerización de las 5 alquinonas **114a-d** en TFA.[a]

Entrada	Sustrato		Productos		%
1		**114a**		**178**	53
2		**114b**		**179**	62
3		**114c**		**180**	56
4		**114d**		**180 + 181**	45 + 20

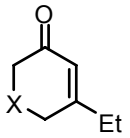
[a] Condiciones: alquinona (0.5 mmol), TFA (4 mL), 90 ºC, 24-48 h. X= $C(CO_2Me)_2$

Del análisis de los resultados de la Tabla 19 podemos destacar:

a) Las alquinonas reaccionan en las condiciones típicas de reacción, aunque de nuevo las reacciones son más lentas que la observada para el alquinal **78**.

b) La metilcetona **114a** y la fenilcetona **114b** dieron lugar a las ciclohexenonas **178** y **179** con moderado/buen rendimiento (entradas 1 y 2). Las ciclohexenonas serían los cicloisómeros esperados según una evolución de tipo Prins semejante a la propuesta para **78**.

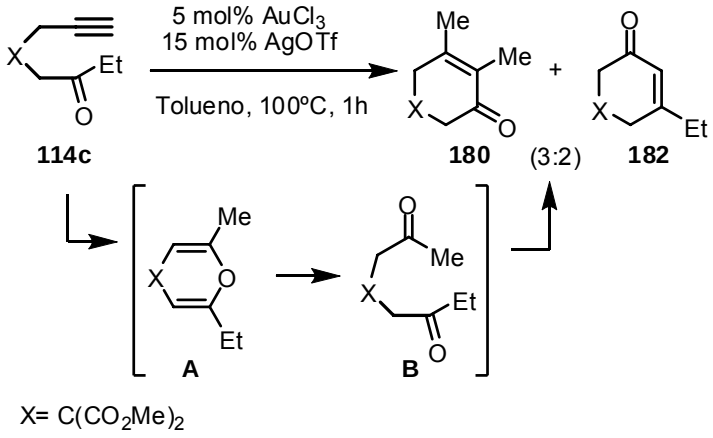
c) Cuando el grupo metilo fue sustituido por etilo en la cetona **114c**, sorprendentemente, no se obtuvo la esperada 3-etilciclohexenona **182** (Figura 4), sino la 2,3-dimetilciclohexenona **180** (entrada 3). De nuevo, este producto no parece resultado de una evolución de tipo Prins.[129]



182

Figura 4

[129] Una evolución semejante ha sido observada por Yamamoto en un artículo reciente acerca de la ciclación de α,ω-alquinonas catalizada por $AuCl_3$: Jin, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 5259.



Este resultado lo justifican proponiendo la formación inicial del pirano **A**, observado por GCMS, cuya hidrólisis daría lugar a la dicetona **B**, también observada por GCMS. La condensación aldólica final conduce a una mezcla 3:2 de los cicloisómeros **180** y **182**.

d) Finalmente, la reacción de la alquinona sustituida **114d**[130] dio lugar a una mezcla de los cicloisómeros de cinco **181** y seis miembros **180** (entrada 4). En este caso ambas cicloalquenonas podrían derivarse de una ciclación de tipo Prins: la ciclohexenona **180** de un ataque 6-*endo* (con impedimento estérico) y la ciclopentenona **181** de un ataque 5-*exo*. Esta competencia 6-*endo vs* 5-*exo* no se había producido en la alquinona **114a**, en la que sólo se observó el producto 6-*endo*, la ciclohexenona **178**.

Una posible explicación de los resultados de cicloisomerización de alquinales y alquinonas se expone a continuación.

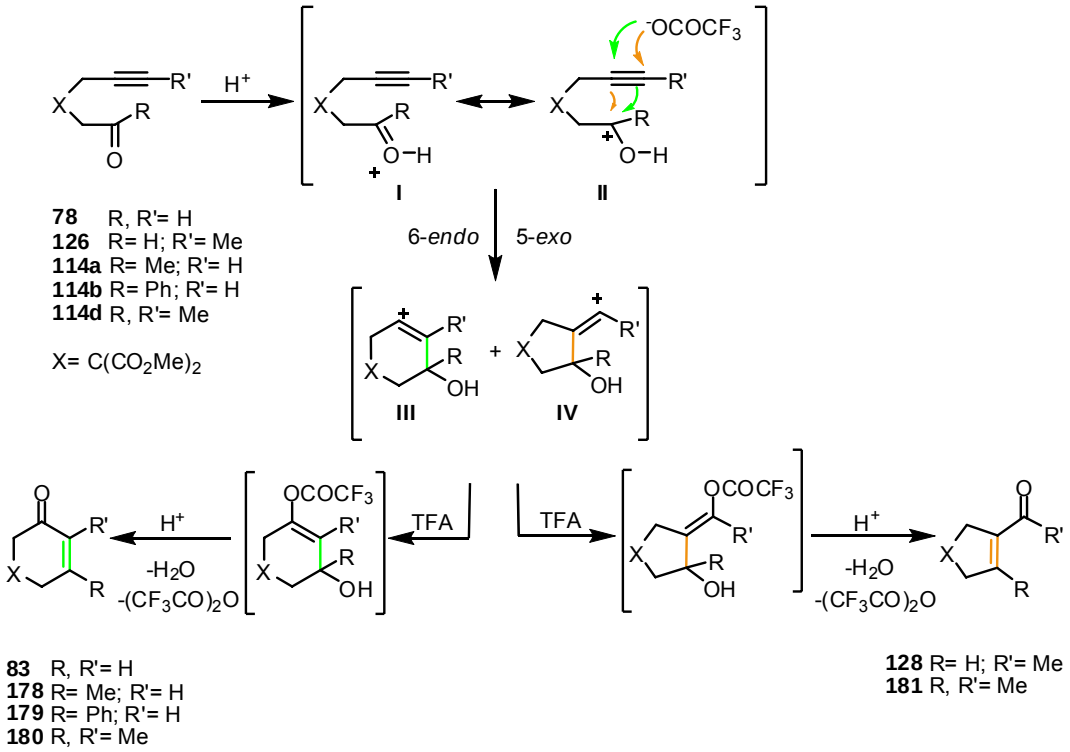
3.6.3 Mecanismo de la reacción

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y los precedentes bibliográficos existentes, algunos resultados podrían explicarse por un mecanismo de tipo Prins como se proponía al inicio del apartado (Esquema 107, pág 87).

3.6.3.1 Mecanismo de tipo Prins

En el Esquema 121 se describe la propuesta mecanística que justificaría las cicloisomerizaciones observadas para los 5-alquinales y las 5-alquinonas en ácido trifluoroacético:

[130] La alquinona **114d** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **114a** (Esquema 74), realizando la segunda alquilación con 1-bromo-2-butino como agente alquilante. El rendimiento global del proceso fue del 35 %.



Esquema 121. Mecanismo de tipo Prins para la reacción de cicloisomerización de alquinales y alquinonas

La reacción se inicia con la activación del carbonilo, bien por protonación en TFA o bien por coordinación con un ácido de Lewis, para formar el hidroxicarbocatión **II**. A continuación tiene lugar el ataque nucleófilo del alquino para dar los carbocationes intermedios **III** (6-*endo*) y **IV** (5-*exo*). Finalmente, el atrapado con trifluoroacetato seguido de la evolución en medio ácido con deshidratación daría lugar a los cicloisómeros observados de cinco y seis miembros, respectivamente.

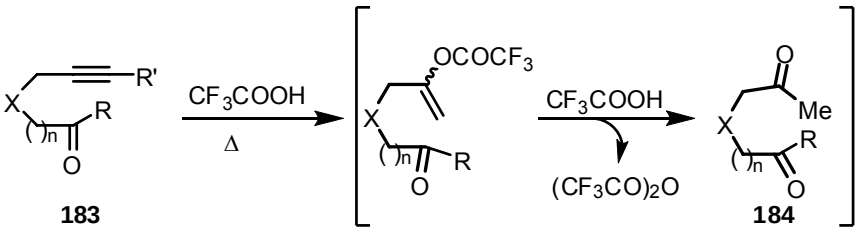
Unicamente en el caso de los sustratos con la unidad de alquino metilada, **126** y **114d**, se ha observado el producto de cicloisomerización derivado del carbocatión **IV** (5-*exo*). Esto estaría probablemente motivado por la estabilidad del carbocatión **IV** generado ya que en ambos acercamientos se forma un carbocatión vinílico secundario (R'= Me), mientras que en alquinos terminales el carbocatión generado por la adición 5-*exo* sería primario (R'= H) y, por tanto, mucho menos estabilizado.

Resulta más complicado de explicar la diferencia de selectividad en las reacciones del alquinal **126** y la alquinona **114d** que, poseyendo ambos las unidades de alquino metiladas, dieron lugar mayoritariamente a cicloisómeros distintos. Uno de los motivos podría ser la temperatura de reacción: mientras el alquinal **126** reacciona a t.a. la alquinona **114d** es necesario calentarla a 90ºC, lo que puede favorecer la formación mayoritaria del cicloisómero de seis miembros.

La propuesta mecanística no permite explicar las reactividades observadas en el caso del 6-alquinal **100**, del 7-alquinal **110**, ni de la alquinona **114c**. Los productos observados en estas transformaciones sugieren que la reacción pudiera producirse por una hidratación inicial del alquino en las condiciones de reacción seguido de una condensación aldólica.

3.6.3.2 Mecanismo mediante hidratación del alquino

La hidratación del alquino[45] en ácido trifluoroacético podría favorecerse por la ayuda de los grupos carbonilo presentes en los alquinales y alquinonas, incluidos los grupos éster de la unidad malonato. Así, la unidad propargílica no sustituida de los 5-alquinales y de las 5-alquinonas (R' = H) podría sufrir la hidratación Markovnikov[131, 132] para dar los compuestos dicarbonílicos **184** (Esquema 122), que no han sido observados por GCMS.



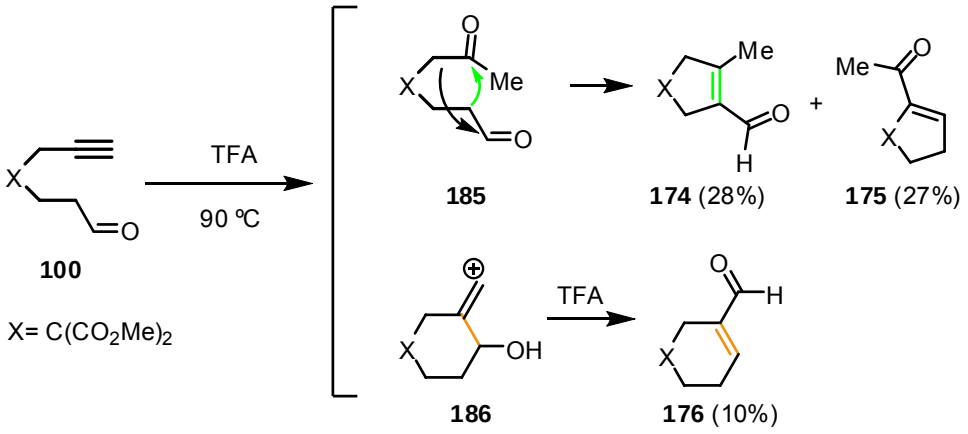
Esquema 122

Una vez formado el compuesto dicarbonílico **184** tendría lugar la condensación aldólica en medio ácido. Para el 6-alquinal **100**, los productos mayoritarios obtenidos derivan de condensaciones aldólicas conducentes a anillos de cinco eslabones (**174** y **175**). El ciclohexenal minoritario **176** podría derivar de una ciclación tipo Prins 6-*exo*, la más favorecida (Esquema 123).

---

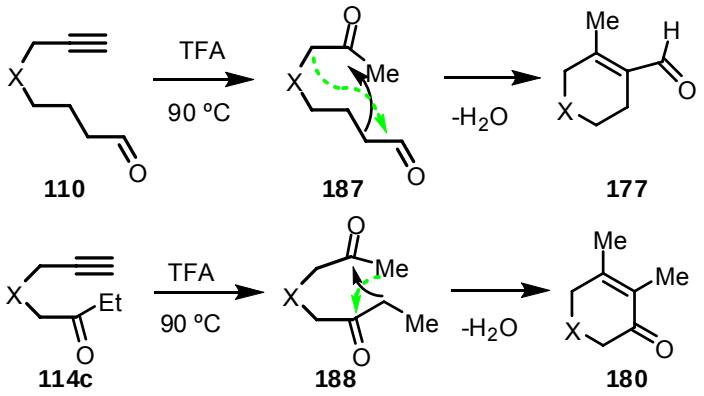
[131] Para ejemplos de hidratación Markovnikov de aril- o heteroarilalquinos en ácido trifluoroacético, ver: a) Meseguer, B.; Alonso-Díaz, D.; Griebenow, N.; Herget, T.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1999**, *38*, 2902; b) Duclos, S.; Stoeckli-Evans, H.; Ward, T. R. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3148.

[132] Para ejemplos de hidratación de alquinos catalizada por otros ácidos de Bronsted, ver: a) An, G.; Bagnell, L.; Cablewski, T.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 2505; b) Tsuchimoto, T.; Joya, T.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Synlett* **2000**, 1777; c) Olivi, N.; Thomas, E.; Peyrat, J.; Alami, M.; Brion, J. *Synlett*, **2004**, 2175.



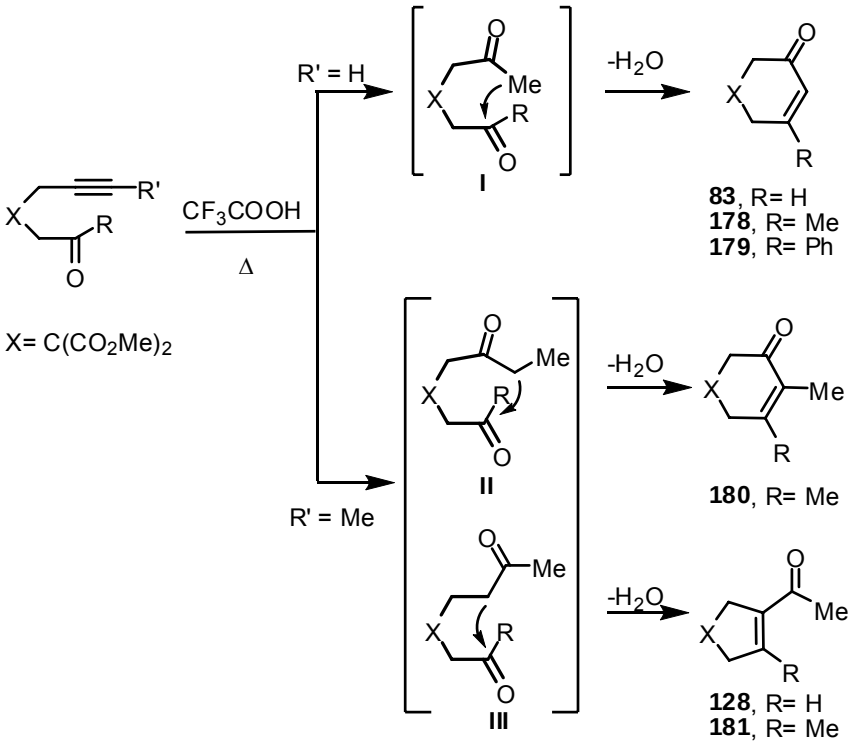
Esquema 123

Para el 7-alquinal **110**, el único producto obtenido **177** es el derivado de la condensación aldólica conducente a un anillo de seis eslabones con el doble enlace tetrasustituido (Esquema 124). La misma situación se repite en el caso de la alquinona **114c**, que da lugar únicamente a la ciclohexenona tetrasustituida **180**.



Esquema 124

Además de dar explicación a los tres casos mencionados, el mismo mecanismo sería capaz de explicar todas las cicloisomerizaciones observadas para los 5-alquinales y 5-alquinonas, que habían sido explicadas mediante una transformación de tipo Prins. Así, para el caso de los 5-alquinales y 5-alquinonas con alquinos terminales (R'= H), tras la hidratación Markovnikov del alquino se produce la condensación aldólica para dar las ciclohexenonas **83**, **178** y **179** (Esquema 125). Para los 5-alquinales y 5 alquinonas con sustitución en el alquino (R'= Me), la hidratación del alquino podría dar lugar a los compuestos dicarbonílicos isoméricos **II** y **III**, que tras la favorable condensación aldólica intramolecular daría lugar a las ciclopentenonas **128** (R= H) y **181** (R= Me), o bien la ciclohexenona **180** (R= Me).



Esquema 125. Mecanismo de cicloisomerización de 5-alquinales y 5- alquinonas en TFA mediante hidratación de alquinos

En resumen, esta última variante mecanística permitiría justificar todos los resultados obtenidos, por lo que parece la aproximación más correcta. Sin embargo, cuando se realizaron los ensayos con el alquinal **78** y diversos ácidos de Lewis, en ausencia de TFA, también se obtuvo la ciclohexenona **83** con buen rendimiento (Tabla 17). En estas condiciones parece menos probable que pueda producirse la hidratación del alquino, por lo que apunta hacia un mecanismo de tipo Prins. Se requiere por tanto un mayor estudio de la cicloisomerización para resolver esta dualidad.

3.7 Conclusiones

- Se ha descrito una nueva reacción catalítica, la ciclación descarbonilante de 5- y 6-alquinales terminales y 5-alquinonas, que da lugar a derivados ciclopenténicos y ciclohexénicos con rendimientos de moderados a excelentes.[133] En estas ciclaciones se utilizan unas novedosas condiciones de generación de vinilidenos de Ru en ácido acético.
- El mecanismo de reacción propuesto supone la generación de especies de vinilideno seguido del ataque nucleófilo del ácido acético presente en el medio y posterior ciclación mediante una condensación aldólica. La descarbonilación final conduce a los cicloalquenos observados.

  En los casos en los que no se produce la ciclación, simplemente se observa la descarbonilación del alquino terminal sin condensación aldólica. El mecanismo de la descarbonilación transcurre de manera semejante mediante la formación del Ru-vinilideno, el atrapado con ácido acético y la descarbonilación final.
- La utilización de un complejo de Ru(II) con un ligando bidentado como la difosfina dppm dio lugar a la ciclación no descarbonilante (cicloisomerización) de los alquinales y alquinonas con unos rendimientos de moderados a buenos. La presencia del ligando bidentado impide la vacante de coordinación necesaria para la desinserción del CO, impidiendo así la descarbonilación.
- La cicloisomerización de 5-alquinales terminales catalizada por $RuClH(CO)(PPh_3)_2$ dio lugar a ciclohexenonas con un rendimiento moderado. Probablemente, el mecanismo de la reacción supone la formación de especies de Ru-vinilo.
- Se ha descrito una nueva reacción de cicloisomerización de 5-, 6- y 7-alquinales y 5-alquinonas por calentamiento en ácido trifluoroacético para dar ciclopentenonas y ciclohexenonas con rendimientos de buenos a excelentes. La cicloisomerización se puede explicar mediante la hidratación del alquino en el medio de reacción seguida de condensación aldólica intramolecular.

[133] Varela, J. A.; González-Rodríguez, C.; Rubín, S. G.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9576.

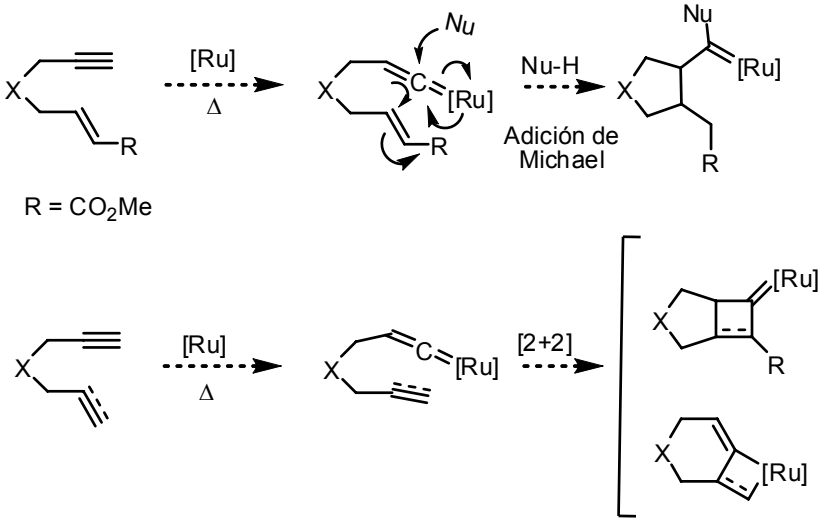
4 Ciclaciones de eninos y diinos catalizadas por rutenio

4.1 Objetivos

Los estudios de ciclación descarbonilante de alquinales nos han permitido descubrir un nuevo método para la generación de vinilidenos de Ru en ácido acético. Hasta ahora se ha estudiado la incidencia en sustratos que combinan alquinos con aldehídos y cetonas donde una de las etapas de la transformación transcurre mediante una condensación aldólica.

Ahora nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo, no una condensación aldólica sino, una adición de Michael después de generar el vinilideno del alquino (Esquema 126). Para ello haremos uso de eninos pobres en electrones.

Por otra parte, en la introducción se mencionaron los resultados descritos por Lee para la ciclación de eninos a través de Rh-vinilidenos.[70] El mecanismo propuesto para esta ciclación supone la formación del Rh-vinilideno que sufre una cicloadición [2+2] con el alqueno (Esquema 36, pág. 26). Con este precedente nos planteamos la aplicación de nuestra método de generación de Ru-vinilidenos a eninos o diinos, con el fin de averiguar si sufren cicloadiciones [2+2] (Esquema 126).

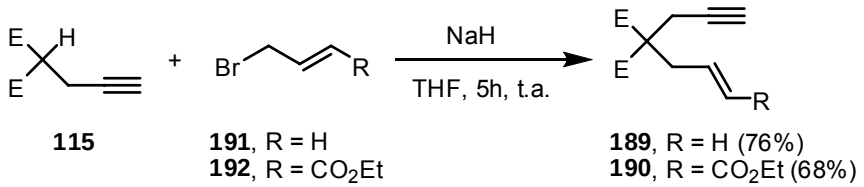


Esquema 126

Se realizó un estudio preliminar para valorar el comportamiento de eninos y diinos en las condiciones de reacción.

4.1.1 Eninos

Para la realización de este estudio se prepararon los eninos **189** y **190** mediante la alquilación del alquino **115** con los correspondientes bromuros comerciales **191** y **192** (Esquema 127).

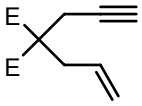
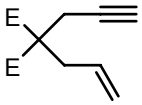
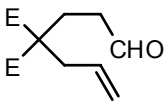
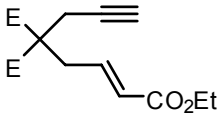
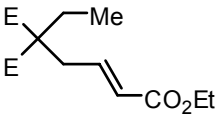
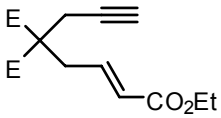
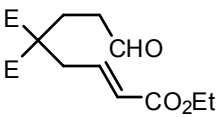


115 **191**, R = H; **192**, R = CO_2Et **189**, R = H (76%); **190**, R = CO_2Et (68%)

Esquema 127

Se sometieron los eninos **189** y **190** a las condiciones descritas para la ciclación descarbonilante de alquinales, en presencia de $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, y a las descritas para la cicloisomerización, en presencia de CpRu(dppm)Cl. Los resultados aparecen recogidos en la Tabla 20.

Tabla 20. Reacciones de los eninos **189** y **190** en condiciones de generación de vinilidenos.

Entrada	Sustrato		Catalizador	Producto		Rto.
1[a]		**189**	$[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$	S.P.		---
2[b]		**189**	CpRu(dppm)Cl		**193**	80%
3[a]		**190**	$[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$		**194**	53%
4[b]		**190**	CpRu(dppm)Cl		**195**	65%

[a] Condiciones: enino (0.5 mmol), catalizador (0.1 eq), AcOH (4 mL), 90 ºC, 24 h. [b] Condiciones: enino (0.5 mmol), catalizador (0.1 eq), 2-propanol (1.25 mL), H_2O (0.38 mL), 130 ºC, 24 h.

El calentamiento de **189** en presencia $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ no dio lugar a ninguna transformación, recuperándose la sustancia de partida inalterada. Cuando el

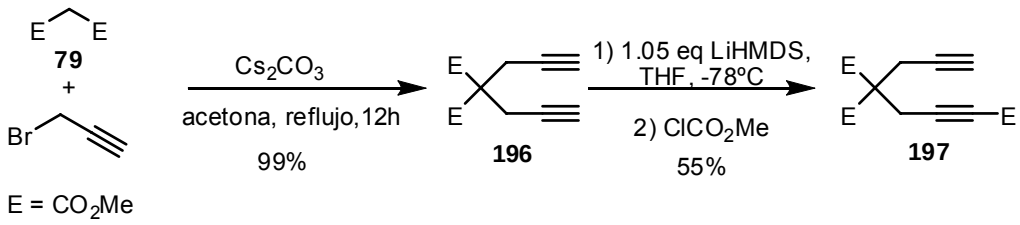
calentamiento se realizó en presencia de CpRu(dppm)Cl se obtuvo el aldehído **193** con un buen rendimiento (entrada 2), derivado de la hidratación *anti*-Markovnikov del alquino. Esto indica que sí se forma el intermedio de Ru-vinilideno pero la olefina en ningún momento participa en la reacción.

En los ensayos realizados con el enino **190** solamente se observó la evolución del alquino del enino, bien por pérdida del carbono final del alquino y generación del éster **194** (entrada 3) o bien por hidratación al aldehído **195** (entrada 4). Como en el caso anterior, no se observó reacción con la olefina.

En resumen, los eninos experimentaron reacciones de descarbonilación o hidratación *anti*-Markovnikov del alquino, pero en ningún momento se observó la participación del alqueno en la reacción ya sea por adición de Michael o cicloadición.

4.1.2 Diinos

Para realizar los ensayos iniciales se preparó el diino **197**[134] por monosustitución del diino **196** con cloroformiato de metilo (Esquema 128)**.**

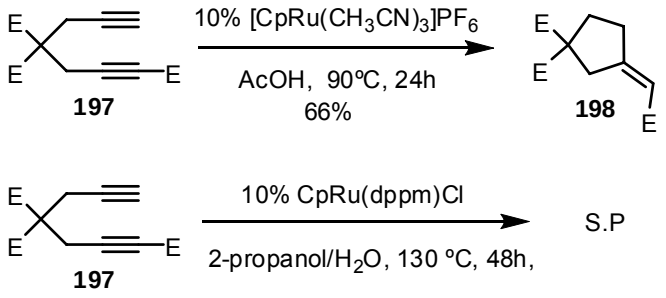


Esquema 128

Cuando una disolución del diino **197** en ác. acético se calentó a 90 ºC durante 24h en presencia de $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ se obtuvo, sorprendentemente, el derivado metilenciclopentánico **198** con buen rendimiento (Esquema 129). Se trata de una novedosa transformación no observada hasta el momento y en la que, de nuevo, se ha perdido un átomo de carbono respecto al diino de partida.

Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo por calentamiento durante 48h en 2-propanol/ H_2O, en presencia de CpRu(dppm)Cl como catalizador, se recuperó el sustrato de partida inalterado (Esquema 129). En estas condiciones de reacción tampoco se observó la hidratación del alquino terminal.

[134] Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 5025



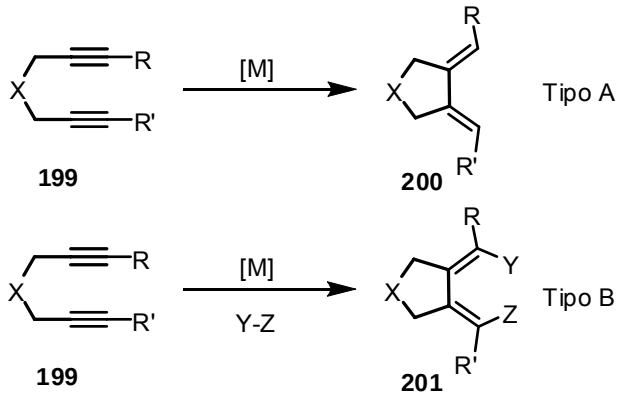
Esquema 129

Después de este prometedor resultado, la segunda parte de este trabajo se centrará en las ***ciclaciones de diinos catalizadas por rutenio***.

4.2 Introducción

En la introducción inicial se han mencionado las principales posibilidades de reacción de los α,ω-diinos catalizadas por complejos de Ru. Esta evolución se produce fundamentalmente por la adición oxidante de los alquinos al metal para formar una especie de rutenaciclopentadieno-*bis*carbeno, clave en las reacciones de cicloadición [2+2+2] de alquinos o alquenos, en la dimerización de alquinos o en las adiciones de nucleófilos (págs. 6-15).

Además de estas reacciones se han descrito un gran número ciclaciones reductoras de 1,6- y 1,7-diinos,[135] procesos que permiten la transformación de los α,ω-diinos en *bis*(*exo*metilenciclopentanos) del tipo **200** o **201** (Esquema 130). Estos compuestos son precursores interesantes para reacciones de Diels-Alder.



Esquema 130

4.2.1 Ciclación reductora de 1,6- y 1,7-diinos

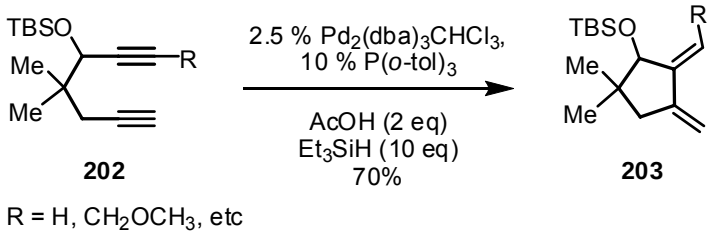
Aunque se han descrito un gran número de ejemplos de ciclaciones reductoras de diinos que implican el uso de cantidades estequiométricas de complejos metálicos,[136] en este apartado solamente se hará referencia a ejemplos catalíticos.

El primer ejemplo de ciclación reductora catalítica fue descrito por Trost para la transformación de los 1,6-diinos **202** en 1,2-dialquilidenciclopentanos **203** (Esquema

[135] Krische, M. J.; Jang, H.-Y. en *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Mingos, D. M. P.; Crabtree, R. H. Eds.; Elsevier: Oxford, 2007, Vol. 10, pp. 493-536.

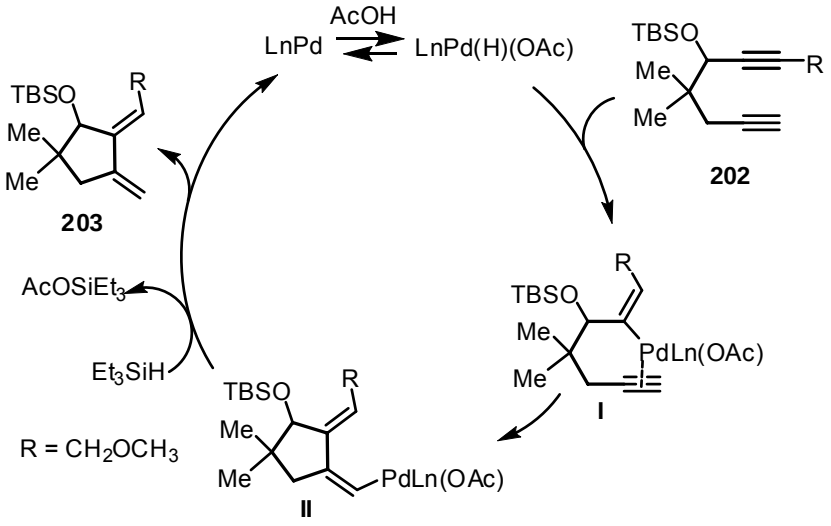
[136] Para ejemplos con Ti, ver: a) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Synlett* **2000**, 753; b) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 2835. Para ejemplos con Zr, ver: a) Negishi, E.I. *Acc. Chem. Res*. **1987**, *20*, 65; b) Negishi, E.I.; Takahashi, T. *Acc. Chem. Res*. **1994**, *27*, 124.

131). La reacción se llevó a cabo con catálisis de Pd(0) y en presencia de ácido acético y exceso de trietilsilano.[137]



Esquema 131

El mecanismo propuesto para la ciclación comienza por la formación "in situ" de de un hidruro de paladio, que tras la hidrometalación del alquino da lugar al complejo de vinilpaladio **I**. Una *cis*-carbopaladación del segundo alquino conduce al intermedio vinilpaladio **II**. Finalmente una rotura del enlace C-Pd mediada por el silano libera el dialquilidenciclopentano **203** (Esquema 132).



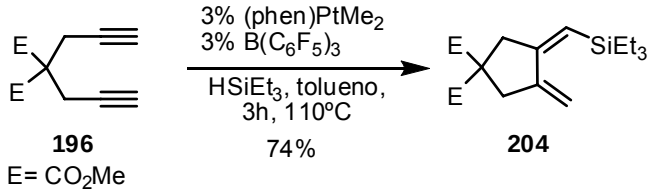
Esquema 132

Además del paladio,[138] otros metales como níquel[139] o platino[140] han sido utilizados recientemente en ciclaciones reductoras catalíticas. Uno de los ejemplos

[137] Trost, B. M.; Lee, D. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 7255.

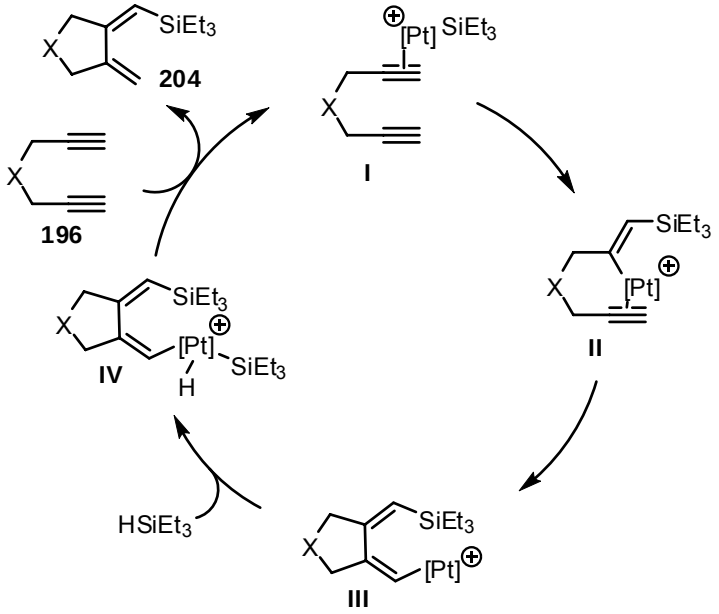
[138] Para otros ejemplos de ciclaciones reductoras catalizadas por Pd, ver: a) Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Choi, N.; Tanaka, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 5389; b) Lautens, M.; Smith, N. D.; Ostrovsky, D. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 8970; c) Uno, T.; Wakayanagi, S.; Sonoda, Y.; Yamamoto, K. *Synlett* **2003**, 1997.

descritos con platino detalla la ciclación/hidrosililación de 1,6- y 1,7-diinos para formar *Z*-vinilsilanos cíclicos **204** (Esquema 133).[140a]



Esquema 133

El mecanismo de la reacción se inicia por la coordinación del alquino al Pt e inserción en el enlace Pt-Si para formar el complejo **II**. Una nueva inserción de la otra unidad de alquino en el enlace Pt-C da lugar al complejo dienílico **III**, que tras la adición oxidante del silano genera la especie de Pt (IV) catiónica **IV**. La eliminación reductora final libera el dieno **204** y se reinicia el ciclo catalítico (Esquema 134).

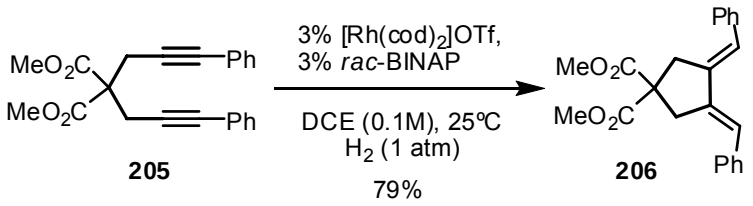


Esquema 134

[139] Tamao, K.; Kobayashi, S.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 6487.

[140] a) Madine, J. W.; Wang, X.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 385; b) Wang, X.; Chakrapani, H.; Madine, J. W.; Keyerleber, M. A.; Widenhoefer, R. A. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 2778.

Uno de los últimos ejemplos publicados por Krische[141] describe la ciclación reductora de 1,6-diinos disustituidos catalizada por rodio,[142] en donde se utiliza hidrógeno elemental como reductor (Esquema 135). Se trata del primer caso de carbociclación mediada por hidrógeno.

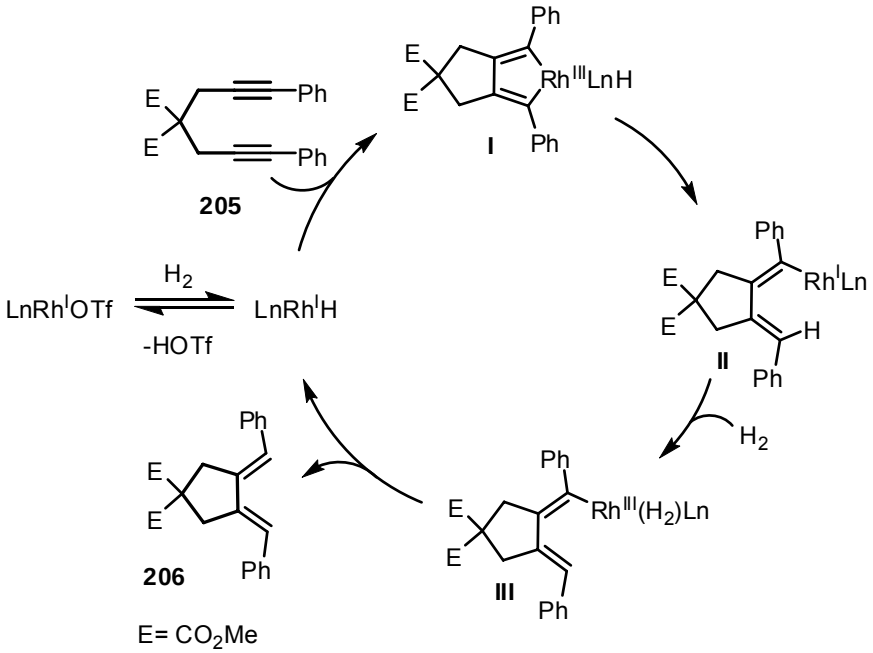


Esquema 135

El mecanismo propuesto para la reacción con rodio implica la formación inicial de un complejo Rh-hidruro que sufre la ciclación oxidante del diino para dar el intermedio rodaciclopentadieno **I**. Este complejo de Rh(III) sufre la eliminación reductora para dar el vinilrodio **II** que, tras una nueva adición oxidante de H_2, genera la especie vinílica de Rh(III) **III**. Finalmente, la ruptura hidrogenolítica del enlace carbono-metal del intermedio **III** libera el dieno **206** y se reinicia el ciclo catalítico (Esquema 136).

[141] Jang, H. Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7875.

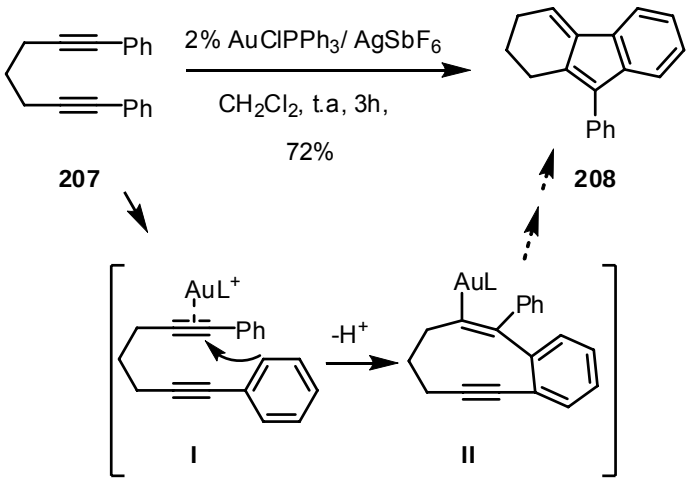
[142] Para otros ejemplos de ciclaciones reductoras catalizadas por rodio, ver: a) Ojima, I.; Zhu, J.; Vidal, E. S.; Kass, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6690; b) Muraoka, T.; Matsuda, I.; Itoh, K. *Organomellics* **2002**, *21*, 3650; c) Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2002**, *21*, 5666.



Esquema 136

4.2.2 Aplicaciones recientes

Los 1,6-diinos también se han usado recientemente en procesos de cicloadición [3+2] catalizada por Au.[143] Los diinos, en este caso enodiinos o arenodiinos **207**, dan lugar a la formación de sistemas policíclicos **208** en un proceso muy suave catalizado por $[AuPPh_3]SbF_6$ (Esquema 137).

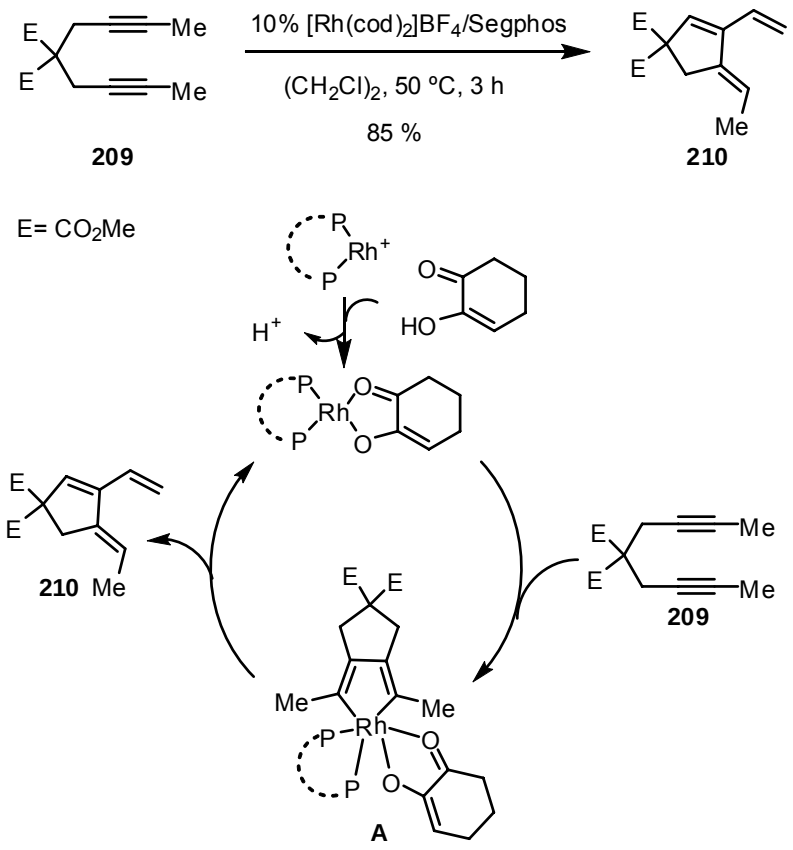


Esquema 137

[143] Lian, J.-J.; Chen, P.-C.; Lin, Y.-P.; Ting, H.-C.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372.

En este caso la reacción transcurre mediante un proceso iniciado por la activación de uno de los alquinos por parte del complejo de Au formando la especie **I**. A continuación, el ataque nucleófilo del fenilo da lugar al vinil aurato **II**, que finalmente se transforma en el policiclo aromático **208**.

Otra transformación interesante llevada a cabo recientemente describe la formación de trienos por cicloisomerización de 1,6- y 1,7-diinos catalizada por un complejo catiónico de Rh/Segphos en presencia de 1,2 ciclohexanodiona (Esquema 138).[144] La presencia de la 1,2-ciclohexanodiona como ligando quelatante implica la ocupación de las vacantes de coordinación del metal, impidiendo la coordinación de otra unidad de alquino y, por tanto, la reacción de cicloadición [2+2+2] intermolecular habitual. Esto promueve la β-eliminación en el rodaciclo intermedio **A** que, tras una eliminación reductora e isomerización del doble enlace, da lugar al trieno observado **210**.



Esquema 138

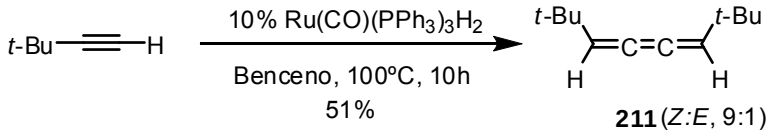
[144] Tanaka, K.; Otake, Y.; Hirano, M. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 3953.

En resumen, hemos visto que las reacciones pueden comenzar por la adición oxidante del diino y la formación de un metalaciclo, por la inserción de uno de los alquinos al enlace M-Y (Y= H, Si, B, Sn, etc..) y la formación de una especie de vinilmetal, o bien por activación del alquino con un complejo de Au o Pt.

4.2.3 Reacciones de diinos a través de vinilideno

Al revisar la bibliografía apenas se han encontrado ejemplos de la formación de intermedios [M]-vinilideno para el caso de reacciones con α,ω-diinos. Los ejemplos que más se aproximan se han descrito para dimerizaciones intermoleculares de alquinos.[145]

Uno de los primeros ejemplos fue descrito por Wakatsuki en el que se describe la formación de (*Z*)-1,4-di-*terc*-butilbutatrieno **211** por dimerización regio- y estereoselectiva de *terc*-butilacetileno catalizada por un hidruro de rutenio (Esquema 139).[145b]

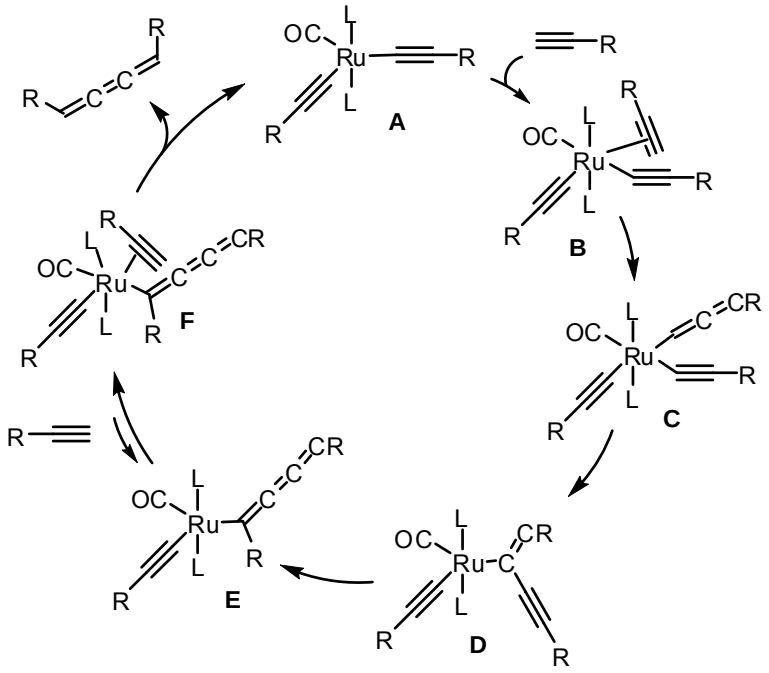


Esquema 139

El mecanismo propuesto para la reacción de dimerización se inicia mediante la adición de dos unidades de alquino al metal para formar la especie **A** (Esquema 140). Una nueva coordinación de otra unidad de alquino da lugar a la especie hexacoordinada **B**, que se reorganiza al vinilideno **C**. A continuación, tiene lugar una migración de uno de los ligandos alquinílicos al carbono α del vinilideno para dar el complejo **D**. Una migración 1,3 del metal para dar la especie **E** permite la coordinación

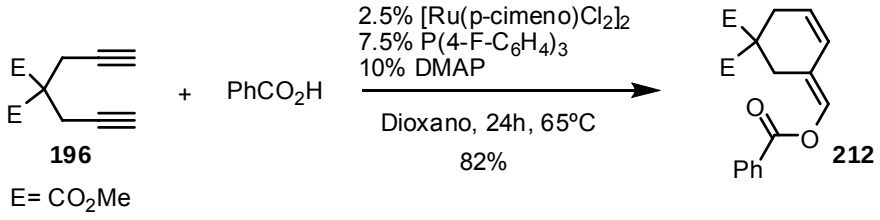
[145] Para ejemplos de dimerización de alquinos a través de especies de vinilideno, ver: a) Bianchini, C.; Peruzzini, M.; Zanobini, F.; Frediani, P.; Albinati, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5453; b) Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H.; Kumegawa, N.; Satoh, T.; Satoh, J.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9604; c) Fryzuk, M. D.; Huang, L.; McMannus, N. T.; Paglia, P.; Rettig, S. J.; White, G. S. *Organometallics* **1992**, *11*, 2979; d) Braun, T.; Meuer, P.; Werner, H. *Organometallics* **1996**, *15*, 4075; e) Slugovc, C.; Mereiter, K.; Zobetz, E.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 5275.

de una nueva unidad de alquino generándose **F** que, finalmente, libera el butatrieno con la recuperación de la especie catalítica de partida **A**.



Esquema 140. Mecanismo de la dimerización de alquinos catalizada por rutenio

Durante el desarrollo de la parte final de este trabajo Lee describió la ciclación carboxilante de 1,6-diinos catalizada por Ru.[146] Se trata del primer ejemplo de transformación de diinos en el que se postula una especie de Ru-vinilideno como intermedio. Este proceso permite la obtención de ciclohexilidenenolcarboxilatos **212** mediante una adición/ciclación tándem de ácidos carboxílicos a 1,6-diinos terminales **196** en presencia de cantidades catalíticas de $[Ru(p\text{-cimeno})Cl_2]_2$ (Esquema 141).

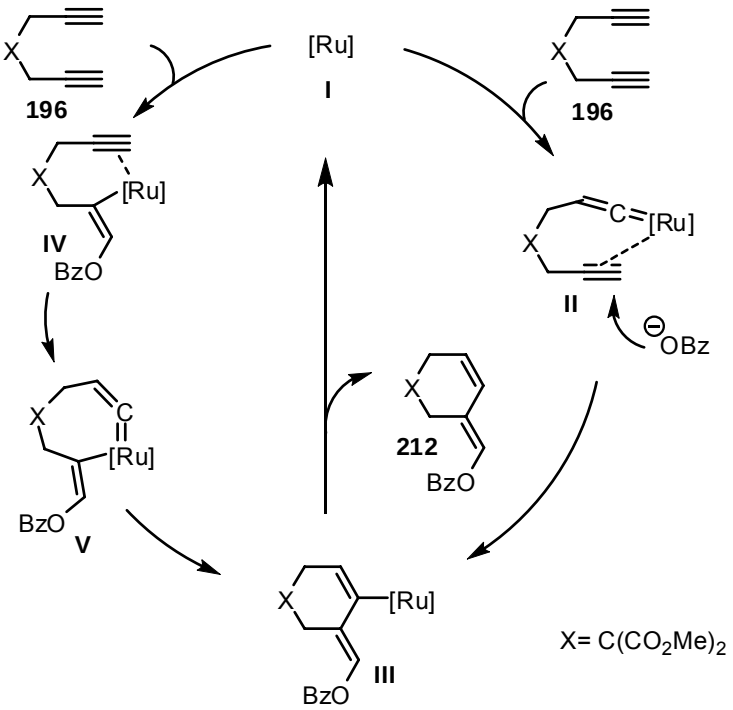


Esquema 141

[146] Kim, H.; Goble, S. D.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1030.

El mecanismo propuesto para la novedosa transformación podría transcurrir por dos caminos diferentes, aunque ambos implican especies de vinilideno. Por una parte, se propone la posibilidad de que el diino se coordine al Ru y se forme el vinilideno **II** por uno de los dos alquinos. A continuación éste sufriría la adición del benzoato al extremo del alquino induciendo así la ciclación para generar la especie **III**, que podría liberar el dieno **212** mediante una proto-desmetalación (Esquema 142). Quizá lo más sorprendente sea el ataque del benzoato al alquino y no al Cα del vinilideno más electrofílico.

La reacción podría explicarse también mediante la formación de la especie de vinil-Ru **IV**, seguida de la formación del correspondiente vinilideno cíclico **V**. Una migración α del resto vinílico conduciría al intermedio **III**. En este caso sorprende la formación del vinilideno cíclico tensionado **V** como especie clave del proceso.

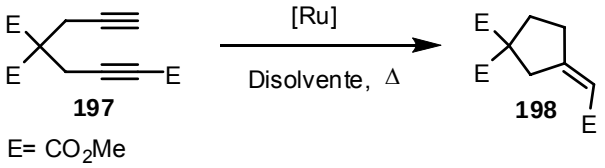


Esquema 142

4.3 Ciclaciones de diinos catalizadas por rutenio

4.3.1 Optimización de las condiciones de reacción

En primer lugar se realizó la optimización de las condiciones de reacción, variando para ello los catalizadores de rutenio, la temperatura, y los disolventes utilizados (Esquema 143).

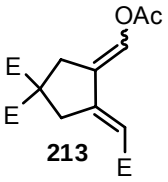


Esquema 143

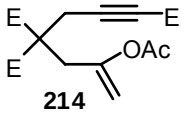
4.3.1.1 Catalizadores

Los ensayos para la optimización del catalizador se realizaron sobre una disolución del diino **197** y los distintos complejos de Ru(II) en ácido acético a temperaturas variables. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Ciclación del diino **197** con diferentes catalizadores de rutenio.[a]

Entrada	Catalizador	tª (ºC)	Tiempo	Producto	(%)
1	$[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$	90	24h	**198**	66
2	$CpRu(Ph_3P)_2Cl$	90	48h	**198**	22
3[b]	CpRu(dppm)Cl	130	48h	---	--
4	$[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$	90	1h	 **213**	70[c]
5[d]	$TpRu(Ph_3P)_2Cl$	90	48h	---	--
6	(η^5-indenil)$Ru(Ph_3P)_2Cl$	90	48h	**198**	11[e]
7	(p-cimeno$RuCl_2)_2$	90	4h	Mezcla compleja	--

[a] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% catalizador, AcOH (4 mL).[b] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% catalizador, 2-propanol/H_2O (3:1). [c] Mezcla de isómeros (*Z*/*E* 3:2). [d] Tp: *tris*(pirazolil)borato. [e] También se obtuvo el vinilacetato **214** con un 8% de rendimiento (GCMS).



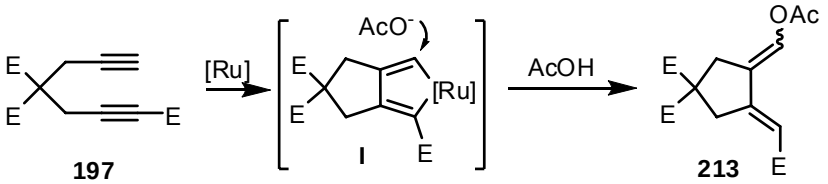
214

De los resultados obtenidos podemos establecer las siguientes conclusiones:

a) El mejor resultado se obtuvo con el catalizador catiónico $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, tanto en rendimiento de producto como en tiempo de reacción (entrada 1).

b) El uso de catalizadores neutros de Ru (II) con ligandos fosfina da peores resultados (entrada 2). Si además la fosfina es bidentada se inhibe completamente la reacción (entrada 3), tendencia que también se observa con el uso del catalizador con *tris*(pirazolil)borato en vez de Cp (entrada 5).

c) Cuando se aumentó la riqueza electrónica del catalizador ($[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$), varió completamente el curso de la reacción obteniéndose la mezcla de dienilacetatos **213** (*Z/E* 3:2) con buen rendimiento (entrada 4). Los productos de reacción son el resultado de una ciclación seguida de la adición intermolecular de AcOH, a través de una especie de rutenaciclo **I** (Esquema 144).[147]



197 **I** **213**

Esquema 144

d) El uso de otros catalizadores como el (η^5-indenil)$Ru(Ph_3P)_2Cl$ da peores resultados (entrada 6). El vinilacetato **214** proviene de la adición Markovnikov de AcOH al alquino terminal catalizada por Ru.

e) Finalmente, el uso de la especie dimérica $(p\text{-cimeno}RuCl_2)_2$ dio lugar a una mezcla compleja de reacción.

[147] Esta evolución es similar a la de la reacción de adición de AcOH descrita por Dixneuf (Esquema 16, pág 12) o a la de las adiciones de H_2O descritas por Trost (Esquema 13, pág. 10). Ambas transcurren mediante un mecanismo que implica la adición de un nucleófilo a una especie rutenaciclopentadieno.

4.3.1.2 Temperatura

De los ensayos realizados a diferentes temperaturas se puede concluir que para que la reacción tenga lugar es necesario calentar a 90 ºC (Tabla 22, entradas 1 y 2). Sin embargo, un aumento de la temperatura hasta 130 ºC supone una disminución del rendimiento de la reacción (entrada 3).

Tabla 22. Ciclación del diino **197** a diferentes temperaturas.[a]

Entrada	Catalizador[b]	t[a] (ºC)	Tiempo	Producto	%
1	[CpRu]	25	48h	---	---
2	[CpRu]	90	24h	**198**	66
3	[CpRu]	130	8h	**198**	42

[a] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% catalizador, AcOH (4 mL). [CpRu]= $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$.

4.3.1.3 Disolvente

En este apartado se evaluó tanto la influencia de los distintos disolventes como la concentración de la disolución. Los resultados aparecen recogidos en la Tabla 23.

Tabla 23. Ciclación del diino **197** en diferentes disolventes y concentraciones.[a]

Entrada	Disolvente	Producto	%
1[b]	AcOH (0.2 M)	**198**	48
2	AcOH (0.1 M)	**198**	66
3[c]	AcOH (0.05 M)	**198**	42
4	Ac. acrilico	**198**	56
5	Ac. propanoico	**198**	58
6	EtOH	---	---
7	DCE	---	---
8	Tolueno	---	---

[a] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, disolvente (4 mL, 0.1 M), 90 ºC. [b] Disolvente (2 mL). [c] Disolvente (8 mL).

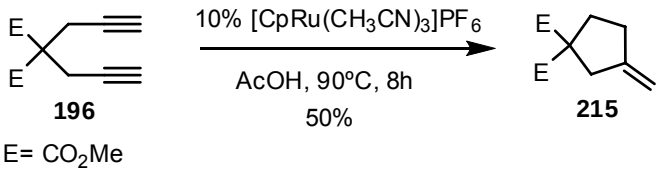
Del análisis de los resultados de la Tabla 23 se pueden establecer las siguientes conclusiones:

a) Es necesaria la presencia de un ácido carboxílico para que la reacción transcurra (entradas 1-5).
b) Se han logrado los mejores rendimientos de la reacción con concentraciones 0.1 M (entrada 2). Tanto mayores como menores concentraciones dieron resultados ligeramente inferiores (entradas 1 y 3).
c) El uso de otros disolventes, ya sean polares próticos (EtOH), polares apróticos (DCE) o apolares (tolueno), resultó infructuoso recuperándose la sustancia de partida inalterada.

Del análisis de los resultados anteriores, se establecieron como condiciones de referencia las siguientes: 10% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH (0.1 M) y 90 ºC.

4.3.1.4 Optimización de la ciclación del diino 196

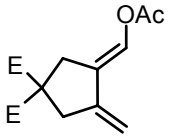
A continuación se analizó el comportamiento del 1,6-diino no sustituido **196**. Cuando se sometió a las condiciones de reacción se obtuvo el metilenciclopentano **215** con un rendimiento aceptable (Esquema 145).



Esquema 145

Se analizaron todas las variables (catalizador, temperatura, concentración) con el fin de optimizar la reacción. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 24.

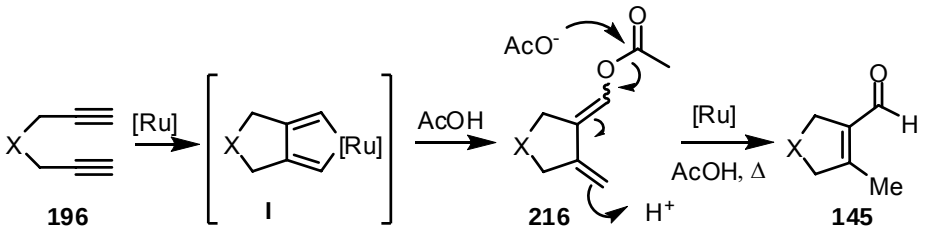
Tabla 24. Ciclación del diino **196** en diferentes condiciones.[a]

Entrada	t[a] (ºC)	Catalizador	Disolvente	Producto	%
1	90	$[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$	AcOH	**215**	50
2	90	$[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$	AcOH	**215**	36[c]
3[b]	65	$[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$	10eq AcOH/ DCE	**215**	20[d, e]
4[b]	65	$CpRu(Ph_3P)_2Cl$	1eq AcOH/ DCE	 **216**	55
5[b]	65	$CpRu(Ph_3P)_2Cl$	10eq AcOH/ DCE	**216** + **215**	≤10[d, f]
6	90	$CpRu(Ph_3P)_2Cl$	AcOH	**215**	20

[a] Condiciones Diino (0.5 mmol), 10% catalizador, AcOH (4mL).[b] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% catalizador, DCE (2mL). [c] Se obtiene además un 10% del aldehído **145**. [d] Rendimientos obtenidos por GCMS. [e] Se observan pequeñas cantidades (≤5%) de **216**, junto con la sustancia de partida (65%). [f] Se observa un 80% de sustancia de partida inalterada.

Del análisis de los resultados de la Tabla 24 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

a) En este caso el uso de un catalizador de rutenio con mayor riqueza electrónica ($[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$) dio lugar al metilenciclopentano **215** aunque con un rendimiento más bajo (entrada 2). Como producto secundario de reacción se obtuvo el aldehído **217**, posiblemente como resultado de la hidrólisis del vinilacetato **216** (Esquema 146).[147]



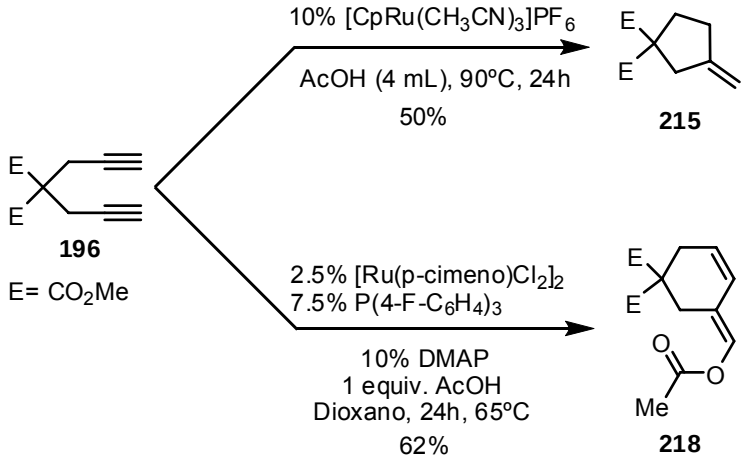
Esquema 146

b) La disminución de la cantidad de acético dio peores resultados ya que disminuye el rendimiento y aparecen trazas del vinilacetato **216** como subproducto de reacción (entrada 3).

c) Sorprendentemente, cuando además de disminuir la cantidad de ác. acético a 1 equivalente se utilizó la especie neutra de Ru(II) $CpRu(Ph_3P)_2Cl$ como catalizador a 65 ºC se obtuvo el vinilacetato **216** con un rendimiento moderado (entrada 4).

d) Resultó sorprendente también que un aumento de la cantidad de ac. acético supusiese una disminución del rendimiento del vinilacetato **216** y la aparición de **215** como producto mayoritario (entradas 5 y 6). Aparentemente compiten los dos productos de reacción dependiendo de la cantidad de acético y la temperatura.

Es muy interesante comparar los resultados complementarios obtenidos por Lee para la ciclación carboxilante del diino **196** en presencia de ácidos carboxílicos (Esquema 142), con los nuestros de la ciclación con pérdida de un átomo de carbono en presencia de AcOH u otros ácidos carboxílicos (Esquema 145). El papel del catalizador resulta determinante en el curso de la reacción (Esquema 147).

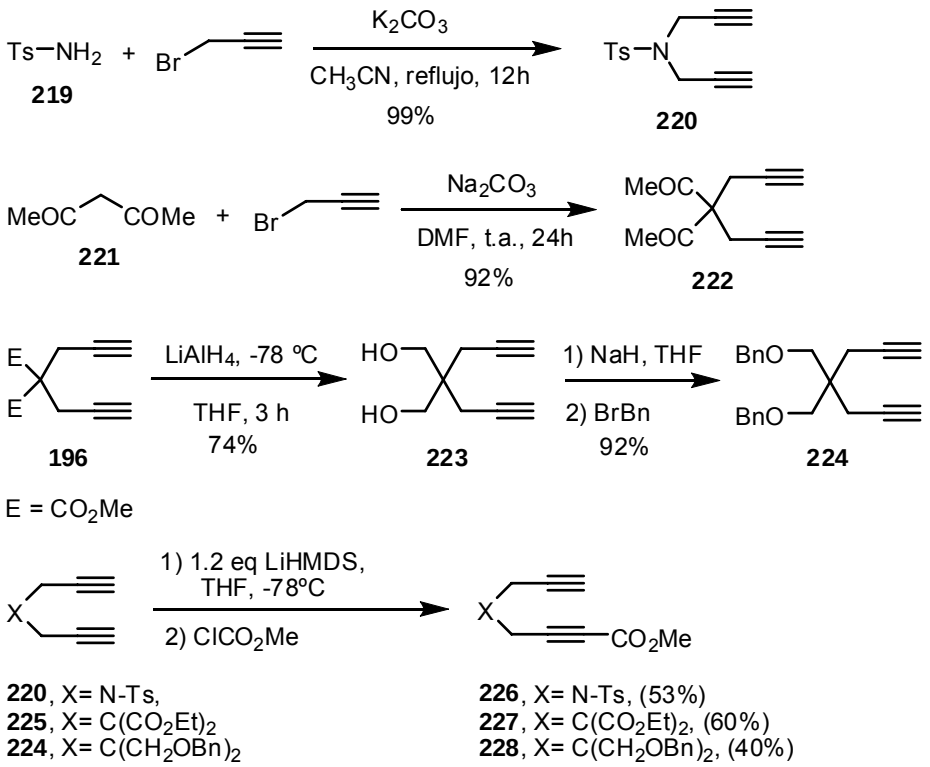


Esquema 147

4.3.2 Alcance y extensión de la reacción

4.3.2.1 1,6-Diinos terminales y pobres en electrones

Además de los diinos ya mencionados **196** y **197** se han preparado los 1,6-diinos terminales **220**, **222** y **224** y los monosustituidos pobres en electrones **226**, **227** y **228** según sus procedimientos bibliográficos o variaciones sencillas de los mismos (Esquema 148).



Esquema 148

Los diinos **220**[148] y **222**[149] se prepararon de forma cuantitativa por dialquilación del dianión de la tosilamina **219** y de la dicetona **221** con bromuro propargílico, respectivamente.

El diino **224** se preparó en dos etapas que suponen la reducción del diéster **196** y la protección subsiguiente del alcohol con bromuro de bencilo.

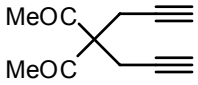
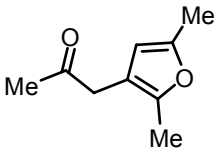
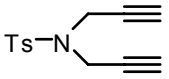
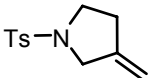
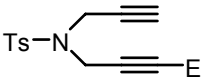
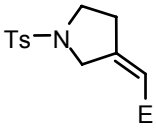
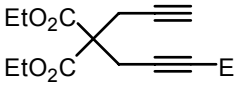
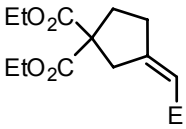
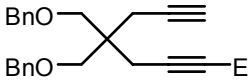
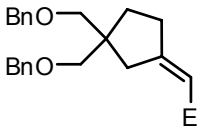
[148] Kang, S. K.; Baik, T. G.; Kulak, A. N.; Ha, Y. H.; Lim, Y.; Park, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11529.

[149] Chatani, N.; Fukumoto, Y.; Ida, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 11614.

Los diinos monosustituidos **226**, **227** y **228**, se prepararon mediante el atrapado del anión acetiluro correspondiente con cloroformiato de metilo.

A continuación, los 1,6-diinos **220**, **222**, **226**, **227** y **228** se sometieron a las condiciones típicas de reacción dando lugar a los correspondientes metilenciclopentanos con rendimientos de moderados a buenos (Tabla 25).

Tabla 25. Ciclación de los diinos terminales **222** y **220** y de los monosustituidos **226**, **227** y **228**.[a]

Entrada	1,6-diino		Producto	Tiempo		%
1		**222**		6 h	**229**	55
2		**220**		24 h	**230**	43
3		**226**		9 h	**232**	55
4		**227**		12 h	**233**	74
5		**228**		12 h	**234**	60

[a] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH (4 mL), 90 ºC. E = CO_2Me.

Del análisis de resultados de la Tabla 25 cabe destacar:

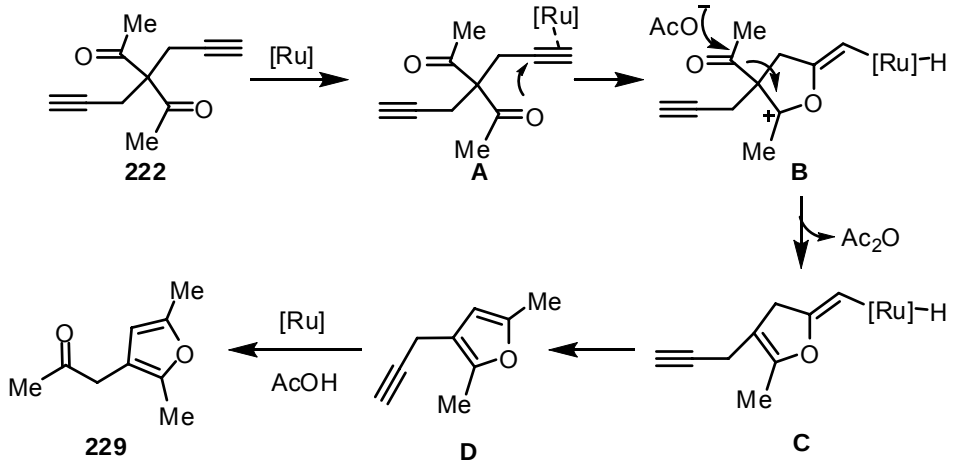
a) El diino **222** es un sustrato que presenta dos posibilidades de reacción, una derivada de la presencia de los dos alquinos y otra derivada de la presencia de un alquino y una cetona. Según se observa predomina la segunda, dando lugar al furano **229** con moderado rendimiento (entrada 1). Cuando la reacción se llevó a cabo a 130 ºC se observó una evolución semejante aunque con más subproductos.

b) La ciclación con sustratos nitrogenados como **220** y **226** dio lugar a las metilenpirrolidinas **230** y **232** con moderados rendimientos (entradas 2 y 3).

c) La presencia en el sustrato de un alquino pobre en electrones favorece la reacción de ciclación de 1,6-diinos (entradas 3, 4 y 5)

d) Los 1,6-diinos monosustituidos con grupos atractores de electrones **227** y **228** dieron buenos resultados de los derivados metilenciclopentánicos **233** y **234** (entradas 4 y 5).

La aparición del furano **229** como producto de reacción podría justificarse mediante el mecanismo representado en el Esquema 149. Tras una activación inicial del alquino por el complejo de Ru tendría lugar el ataque nucleófilo de la cetona al mismo para dar la especie de vinilrutenio **B**. A continuación se produciría el ataque del acetato al carbonilo de la cetona libre formándose el hidruro de rutenio **C** y anhídrido acético. Finalmente, una eliminación reductora seguida de isomerización conduciría al furano **D** que, tras la hidratación Markovnikov del alquino en presencia de rutenio,[45,46a-d] daría lugar a la cetona **229**. Una evolución semejante ya había sido observada para la alquinona **114a** (Esquema 75, pag 66).

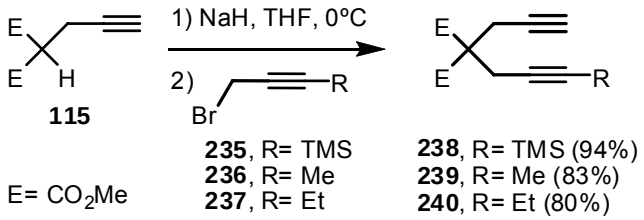


Esquema 149

A continuación se estudiaron otros sustituyentes sobre el alquino como el grupo trimetilsililo y grupos alquilo que, al contrario que los grupos éster, aumentan la riqueza electrónica del alquino.

4.3.2.2 1,6-Diinos ricos en electrones

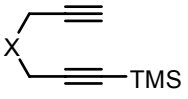
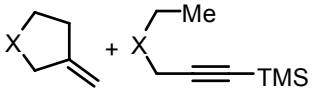
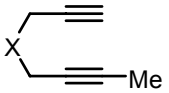
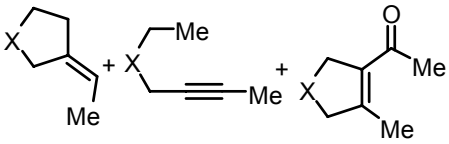
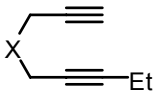
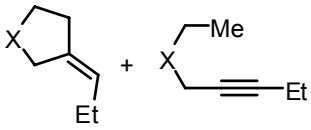
Los 1,6-diinos **238**, **239** y **240** se prepararon con muy buenos rendimientos por alquilación del malonato **115** con los bromuros correspondientes (Esquema 150).



Esquema 150

Cuando los diinos ricos en electrones se sometieron a las condiciones de ciclación se observó que la reacción no es tan selectiva como con los diinos pobres en electrones dando lugar a mezclas de productos (Tabla 26).

Tabla 26. Ciclación de los 1,6-diinos **238**, **239** y **240**.[a]

Entrada	1,6-diino		Productos		% [b]
1		**238**		**215**+**241** (8.4:1.4)	63
2		**239**		**242**+**243** +**181** (4.3:1.8:3.9)	64
3		**240**		**245**+**246** (7.2:2.8)	53

[a] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH (4 mL), 90 ºC, 24 h.
[b] Rendimiento de los productos aislados. X= $C(CO_2Me)_2$

La reacción con el diino sililado **238** dio lugar al metilenciclopentano no sililado **215** y al alquino con pérdida de un átomo de carbono respecto al diino de partida **241** (entrada 1). Curiosamente, el rendimiento del metilenciclopentano **215** es mayor que en el caso del obtenido a partir del diino terminal **196** (Esquema 145, pag.125). Después de realizar el seguimiento de la reacción por GCMS, se descarta que la pérdida del grupo trimetilsililo se produzca antes de la reacción de ciclación, sino que todo parece indicar que se produce en el transcurso del propio ciclo catalítico.

Cuando el diino está sustituido con un grupo alquilo, **239** y **240**, la reacción de ciclación también da lugar a una mezcla de los productos metilenciclopentánicos **242** y **245** y los alquinos **243** y **246** (entradas 2 y 3).[150] Además en el caso del diino metilado **239**, aparece como producto de reacción la cetona α,β-insaturada **181**, resultado de la formación del metalaciclo y la evolución semejante a la explicada en el Esquema 146.

Podemos concluir que la presencia de alquinos ricos en electrones da peores resultados de la reacción de ciclación, apareciendo productos de reacción derivados de mecanismos competitivos como **181**.

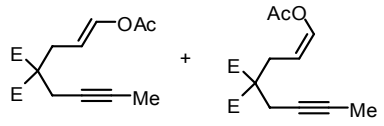
4.3.2.3 1,6-Diinos con sustituyentes oxigenados propargílicos

Seguidamente evaluamos el comportamiento de 1,6-diinos sustituidos con un grupo éter o un alcohol en posición propargílica. Sustratos similares habían sido sido utilizados por Trost en sus estudios de ciclación hidratante de diinos catalizadas por rutenio.[22]

El éter propargílico **249** se preparó por alquilación del malonato **115** con el mesilato **248**.[151] El alcohol propargílico **250** se preparó por monoalquilación del acetiluro de **196** con acetona (Esquema 151).[21]

---

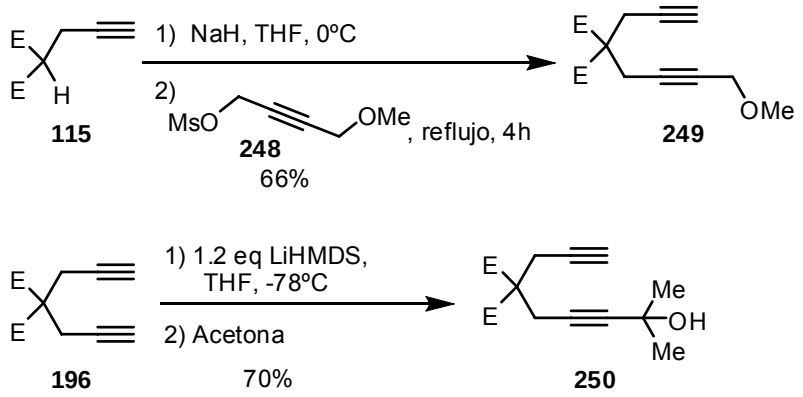
150 Además de los productos que aparecen en la Tabla 26, en las reacciones de los diinos **239** y **240** se aislaron los vinilacetatos **247** (≤10%), resultado de la adición *anti*-Markovnikov de AcOH al alquino terminal.



247a **247b**

E = CO_2Me

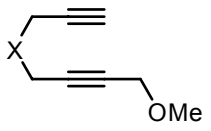
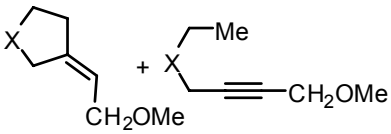
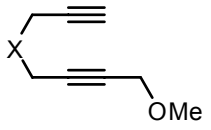
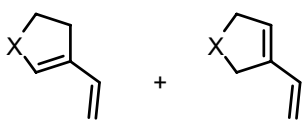
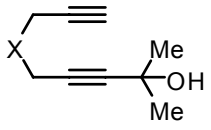
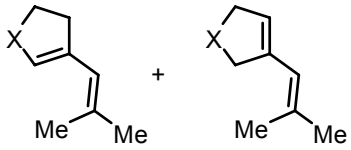
[151] Jeon, H.-B.; Sun, G.; Sayre, L. M. *Biochim. Biophys. Acta* **2003**, *1647*, 343.



Esquema 151

Los resultados de la reacción de ciclación de los sustratos propargílicos se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Ciclación de los diinos **249** y **250**.[a]

Entrada	1,6-diino	t[a] (ºC)	Productos	% [b]
1		**249** 90ºC		**251**+**252** (8.7:1.3) 69[c]
2		**249** 130ºC		**253a**+**253b** +**252** (3.3:4.9:1.8) 55[d]
3		**250** 90ºC		**254a**+**254b** (3.3:6.7) 40

[a] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH (4 mL), 90 ºC, 24 h; X= $C(CO_2Me)_2$. [b] Rendimientos de productos aislados. [c] Se obtienen pequeñas cantidades (≤ 10%) de productos de adición de AcOH al alquino del tipo **247a** y **247b**. [d] 12 h de reacción.

Cuando se llevó a cabo la reacción del éter propargílico **249** a 90 ºC se obtuvo un buen rendimiento del correspondiente metilenciclopentano **251** y una pequeña cantidad del alquino **252** (entrada 1). Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo a 130 ºC se obtuvo una mezcla de los dienos conjugados **253a** y **253b**, derivados de la pérdida de metanol (entrada 2). Se obtuvo también un ligero aumento del alquino **252**.

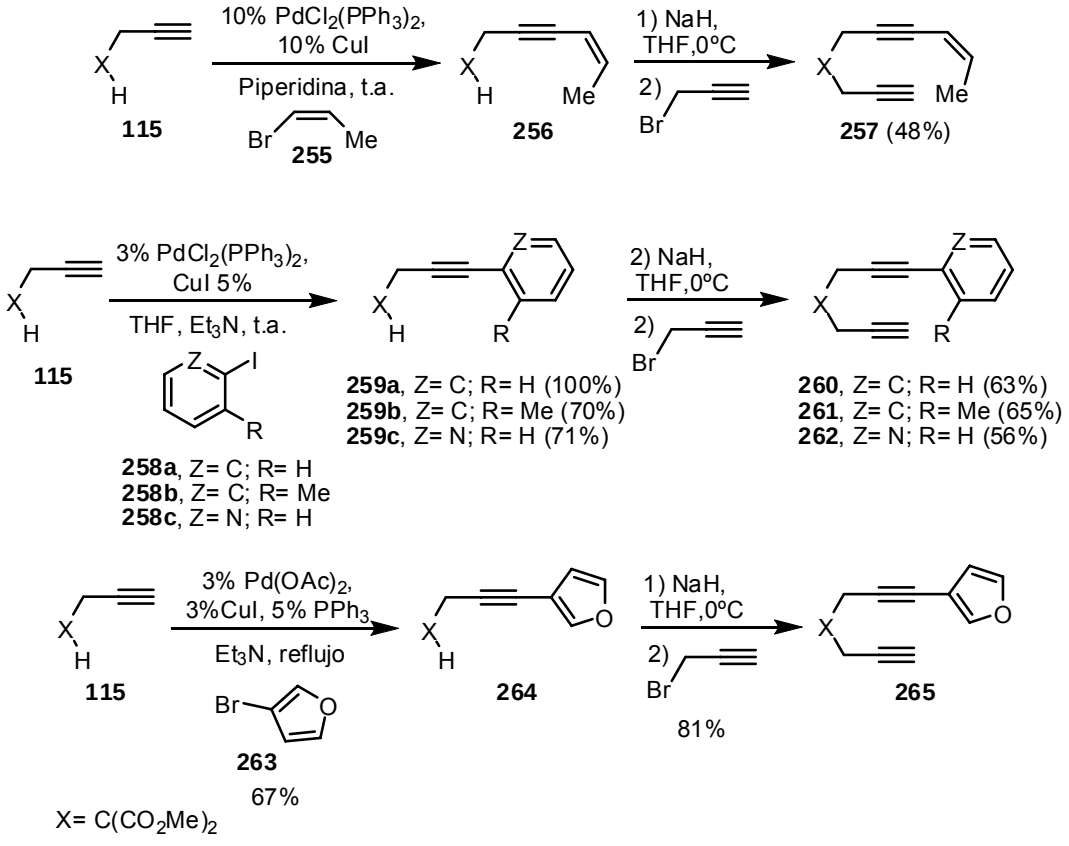
Igualmente, cuando se calentó a 90 ºC el alcohol **250** dio lugar a una mezcla de los dienos conjugados **254a** y **254b** con rendimientos moderados (entrada 3). En este caso se produce la pérdida de H_2O a temperatura más baja. Aunque se trata de

productos similares a los utilizados por Trost y con el mismo catalizador de rutenio, en nuestras condiciones de reacción la evolución es completamente diferente.[21]

4.3.2.4 Diinos del tipo enodiino, aril- y heteroarildiino

A continuamos analizamos la reactividad de sustratos diínicos conjugados del tipo enodiino y aril- o heteroarildiino.

La preparación de los sustratos **257**, **260**, **261**, **262** y **265** se llevó a cabo en dos pasos: acoplamiento de Sonogashira del haluro correspondiente con el alquino **115** para obtener los alquinos sustituidos **256**, **259a**-**c** y **264**,[152] seguido de alquilación de éstos con bromuro propargílico (Esquema 152).

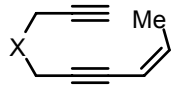
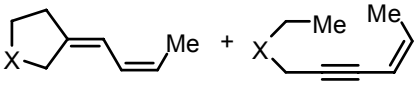
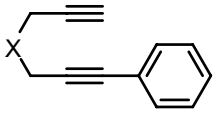
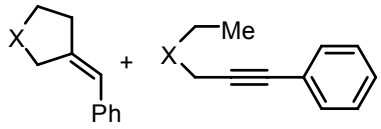
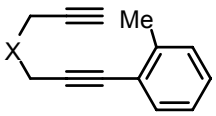
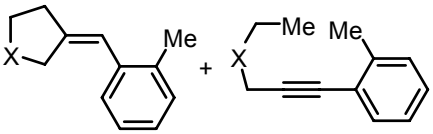
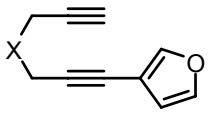
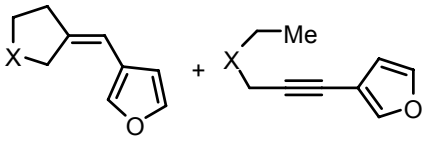
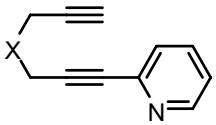


Esquema 152

[152] Para revisiones de acoplamientos de Sonogashira, ver: a) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874; b) Doucet, H.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 834.

Los resultados de ciclación de los 1-6-diinos **257**, **260**, **261**, **262** y **265** en las condiciones habituales se reflejan en la Tabla 28.

Tabla 28. Ciclación de los 1,6 diinos **257**, **260**, **261**, **262** y **265**.[a]

Entrada	1,6-Diino[b]		Productos	%
1[c]		**257**		**266** (19)+**267** (35)
2		**260**		**268** (60)+**269** (10) **268** (55)+**269** (9)[b]
3		**261**		**270** (15)+**271** (45)
4		**265**		**272** (53)+**273** (7)
5		**262**	---	---

[a] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH (4 mL), 90 ºC, 24 h.[b] Condiciones: Diino (0.4 mmol), 10% $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$, AcOH (4 mL), 90 ºC, 12 h. X = $C(CO_2Me)_2$ [c] 12 h de reacción.

Del análisis de resultados de la Tabla 28 cabe destacar:

a) La reacción de ciclación del enodiino **257** transcurrió con bajo rendimiento obteniéndose una mayor proporción del alquino con pérdida de un átomo de carbono **267** (entrada 1).

b) Por contra, la reacción de ciclación del arildiino **260** dio lugar al metilenciclopentano **268** con buen rendimiento. La cantidad de alquino con pérdida de un átomo de carbono **269** se redujo hasta niveles mínimos (entrada 2). Todo indica que sustituyentes que disminuyen la riqueza electrónica del alquino (y que estabilizan carga por efecto inductivo o resonancia) favorecen la reacción.

c) Contrariamente a lo que ocurrió con el diino **197** (Tabla 21, entrada 4), la utilización del catalizador $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ dio resultados similares a la de su análogo $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (entrada 2).

d) Sin embargo, la introducción de un sustituyente metilo en orto en el anillo aromático cambia el curso de la reacción, al hacer que el producto mayoritario sea el alquino con pérdida de un átomo de carbono **271** (entrada 3). Este hecho podría deberse al mayor impedimento estérico causado por el grupo metilo durante la reacción de ciclación.

e) La reacción de ciclación puede llevarse a cabo con heteroarildiinos. Así, el diino furánico **265** dio lugar al metilenciclopentano **272** con buen rendimiento (entrada 4). Sin embargo, la presencia de una piridina en el sustrato inhibe completamente la reacción recuperándose la sustancia de partida inalterada (entrada 5). Esto podría explicarse por la posible coordinación de la piridina con el rutenio inactivando la especie catalítica.

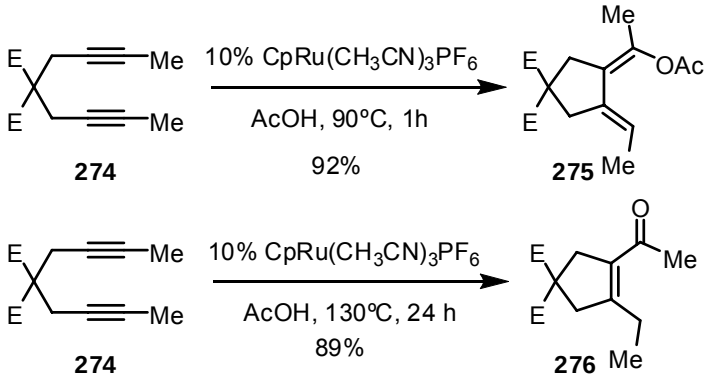
f) No se ha observado la participación del anillo aromático en la reacción de ciclación.

4.3.2.5 1,6-Diinos disustituidos

Todas las pruebas que se han realizado con 1,6-diinos terminales o monosustituidos apuntan a la participación de una especie de Ru-vinilideno en la reacción. Para confirmar esta presunción, a continuación se analizó la reactividad de los 1,6-diinos disustituidos con grupos metilo **274**[153] (Esquema 153).

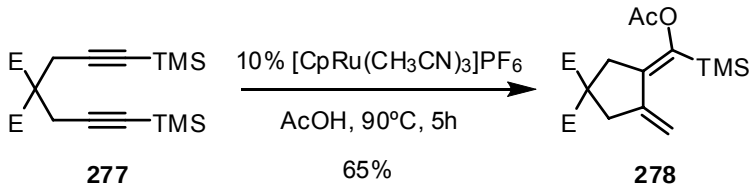
Cuando el 1,6-diino dimetilado **274** se sometió a las condiciones habituales de reacción se obtuvo el dienilacetato **275** con un excelente rendimiento en tan solo 1 h de reacción. Cuando la temperatura de reacción se elevó a 130 ºC se obtuvo la cetona **276** con un excelente rendimiento al cabo de 24 h. Se observó por GCMS que **276** proviene de una hidrólisis lenta del dienilacetato **275**. Por tanto, se trata de nuevo de una ciclación y adición intermolecular de AcOH a través del rutenaciclo intermedio, semejante a la observada en el Esquema 146.

[153] Los 1,6-diinos **274** y **277** se prepararon según el procedimiento descrito en el Esquema 128 (pág.111). Se obtuvieron rendimientos del 100 y 90%, respectivamente.



Esquema 153

La misma reactividad se observó para el 1,6-diino sililado **277,** que se transforma en el correspondiente dienilacetato sililado **278**, en el que se ha perdido uno de los grupos trimetilsililo (Esquema 154).



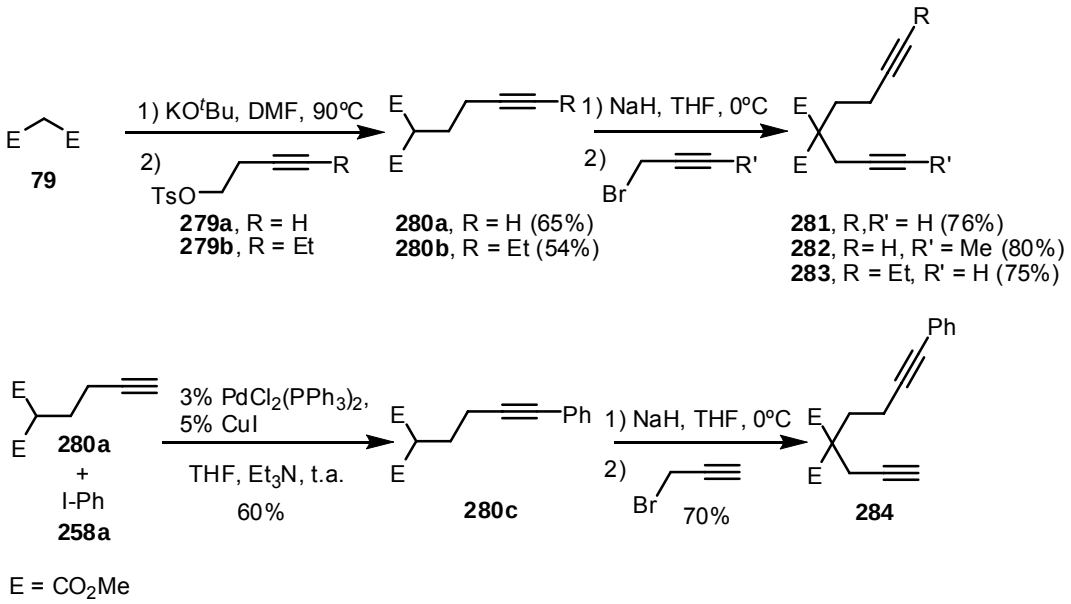
Esquema 154

Por tanto, para que se produzca la reacción de ciclación con la pérdida de un átomo de carbono se requiere un 1,6-diino con un alquino terminal, lo que parece apuntar a la intervención de una especie de vinilideno de rutenio en el transcurso de la reacción. En el caso de 1,6-diinos disustituidos no se puede formar la especie de Ru-vinilideno por lo que la reacción evoluciona a través de un rutenaciclo dando lugar a un producto ciclado con adición intermolecular de AcOH, los dienilacetatos (**275**, **278**). Si la temperatura de la reacción se eleva a 130 ºC se obtienen las cetonas α,β-insaturadas (**276**) por hidrólisis en medio ácido y en presencia de rutenio.

A la vista de los resultados encontrados hasta ahora podemos decir que la ciclación es posible para un amplio abanico de 1,6-diinos, tanto terminales como monosustituidos. A continuación analizamos la reacción para el caso de 1,7 diinos.

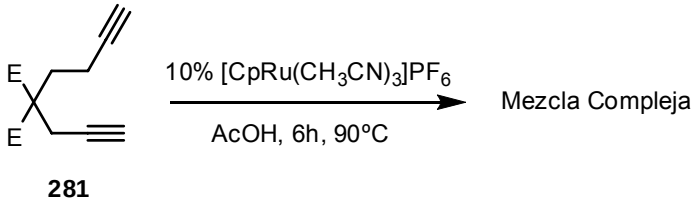
4.3.2.6 1,7-Diinos

Se prepararon los 1,7-diinos **281**, **282**, **283** y **284** siguiendo un procedimiento semejante al visto para los 1,6-diinos. Así, se llevó a cabo una dialquilación secuencial del malonato de dimetilo **79** con distintos tosilatos (**279a** o **279b**) seguido de alquilación con varios bromuros propargílicos lo que dio lugar a los 1,7-diinos **281**, **282** y **283** (Esquema 155). El arildiino **284** se preparó en dos etapas por acoplamiento de Sonogashira del alquino **280a** con el yoduro **258a** para dar el alquino **280c**, seguido de la alquilación de la sal sódica de **280c** con el bromuro propargílico.



Esquema 155

El tratamiento de **281** bajo las condiciones habituales de reacción dio lugar a una mezcla compleja de productos (Esquema 156). Esto pudiera ser debido a la presencia de dos alquinos terminales en una molécula no simétrica, lo que podría dar lugar a un doble inicio en ambos alquinos y, por tanto, un gran número de productos de reacción.

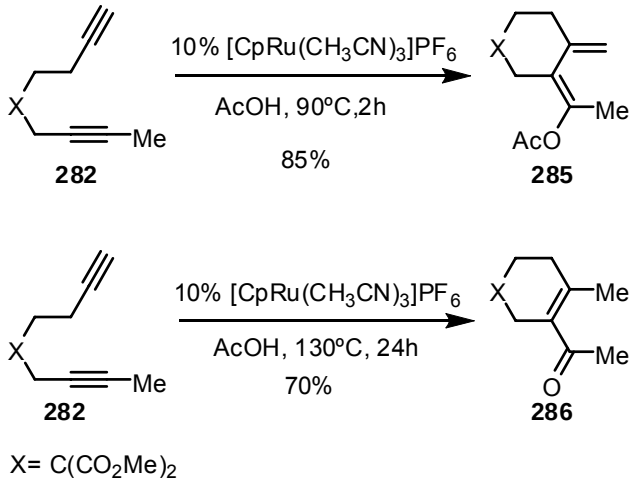


Esquema 156

Para evitar este problema se probaron sustratos monosustituidos comenzando por el 1,7-diino metilado **282** (Esquema 157). Cuando se llevó a cabo la reacción de **282** bajo las condiciones habituales de reacción a 90 ºC, para nuestra sorpresa inicial, se observó una rápida evolución hacia el dienilacetato **285** (Esquema 157). De nuevo se trata de una ciclación a través del rutenaciclo intermedio con adición intermolecular de AcOH, semejante a la observada en el Esquema 146.

Con el fin de favorecer la reacción de ciclación conducente al metilenciclohexano deseado se aumentó la temperatura de reacción. Así, se realizó el mismo ensayo a 130 ºC pero, desafortunadamente, se obtuvo la cetona **286** con buen rendimiento. La reacción se siguió mediante GCMS observándose la formación inicial del vinilacetato **285** y la evolución de éste en el medio de reacción hacia la cetona observada.

Se trata de una evolución distinta a la deseada para los 1,7-diinos, semejante a la observada para los 1,6-diinos disustituidos, en la que no se produjo la ciclación con pérdida de un átomo de carbono sino que se produjo una ciclación a través del rutenaciclo seguido de la adición de AcOH.

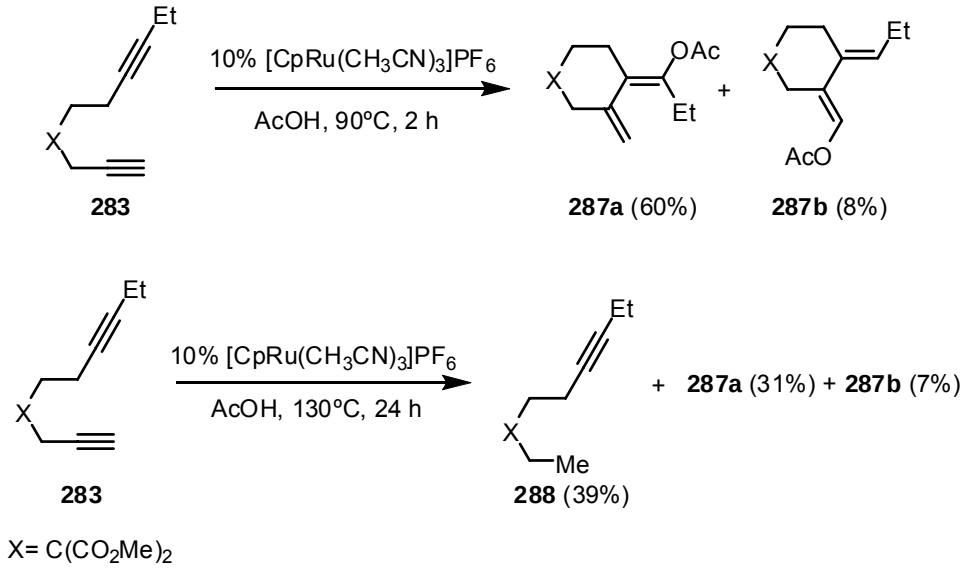


Esquema 157

A continuación se analizó la reactividad del 1,7-diino **283**, que posee un sustituyente etilo en el alquino contrario, más alejado del grupo malonato (Esquema 158). Al someterlo a las condiciones habituales de reacción a 90 ºC, de nuevo se obtuvieron los dienilacetatos isoméricos **287a** y **287b** como resultado de la ciclación con adición intermolecular de AcOH, sin observarse los metilenciclohexanos deseados (Esquema 158).

Por el contrario, cuando la reacción se llevó a cabo a 130 ºC el producto mayoritario obtenido fue el alquino con pérdida de un átomo de carbono **288**,

acompañado de los vinilacetatos **287a** y **287b**. En este caso, la presencia del alquino **288** es indicativa de que probablemente el Ru-vinilideno se ha formado aunque no se produzca la ciclación esperada, sino solamente la pérdida de un átomo de C en el sustrato de partida.

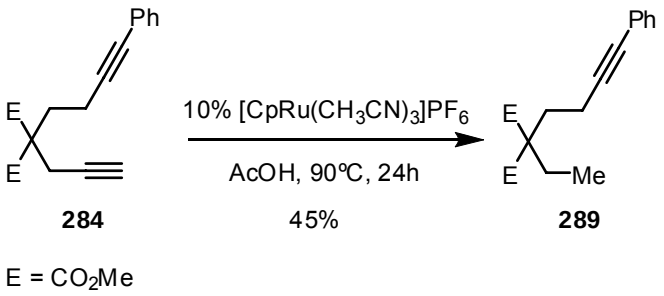


Esquema 158

Hemos observado que los 1,7- diinos sustituidos con grupos alquilo no dan lugar a los productos de ciclación deseados. Esto puede ser debido a que dichos grupos son dadores de carga lo que dificulta la reacción de ciclación, como se ha comprobado en el caso de los 1,6-diinos (Tabla 26, pág 131). Por este motivo se decidió probar la reacción con un 1,7-diino sustituido con fenilo **284** (Esquema 159), sustituyente aceptor de electrones, que había dado un buen resultado en el caso de los 1,6-diinos (Tabla 28, pág 135).

Desafortunadamente, cuando **284** se sometió a las condiciones habituales de ciclación se obtuvo como producto mayoritario el alquino con pérdida de carbono **289**, junto con cantidades minoritarias del vinilacetato correspondiente a la adición de AcOH al alquino terminal.

En todos los casos se hicieron experimentos a temperaturas más altas sin que se observase la reacción de ciclación con pérdida de un átomo de carbono. Simplemente se produce un aumento de la cantidad de los alquinos **288** y **289**.



284 **289**

E = CO_2Me

Esquema 159

En resumen, los 1,7-diinos, independientemente de la riqueza electrónica del alquino sustituido, no dan lugar a los deseados metilenciclohexanos sino a los alquinos con pérdida de un átomo de C. Además, en los casos de 1,7-diinos con sustituyentes alquilo se observó la formación de los dienilacetatos correspondientes a su evolución a través de la formación del rutenaciclo intermedio.

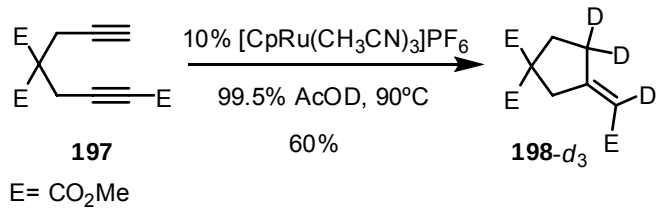
4.3.3 Estudios mecanísticos

Además de todos los experimentos realizados se han llevado a cabo pruebas de deuteración para ayudar a proponer un mecanismo para la ciclación de diinos con pérdida de uno de los átomos de carbono del alquino.

4.3.3.1 Marcaje isotópico

Los experimentos de marcaje isotópico se han realizado con el diino **197**, que había proporcionado unos buenos resultados. Así, el ensayo se realizó por adición del diino sobre una disolución previamente formada bajo argon de una cantidad catalítica de $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ en ácido acético deuterado. La mezcla se calentó a 90ºC durante 24 h realizando un seguimiento de la evolución por GCMS.

Se obtuvo el metilenciclopentano trideuterado **198**-d_3 con un buen rendimiento como único producto de reacción (Esquema 160). En el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto trideuterado se observa claramente la desaparición de las señales a 5.78 y 2.43 ppm correspondientes al CH vinílico y al CH_2 alílico, respectivamente.



197

E= CO_2Me

198-d_3

Esquema 160

Al igual que en los estudios de deuteración de la reacción de ciclación de los alquinales, no se realizaron ensayos complementarios con el alquino terminal del diino **197** deuterado, ya que en las condiciones de reacción utilizadas se produce directamente el intercambio del deuterio por hidrógeno (Esquema 84).[32]

4.3.3.2 Propuestas mecanísticas

Hasta ahora se han visto una serie de resultados que apuntan a la posibilidad de que en los diinos puedan existir dos evoluciones con distintos mecanismos de reacción: a) la ciclación con pérdida del carbono terminal del alquino en 1,6-diinos, ciclación descarbonilante para dar metilenciclopentanos; b) ciclación con adición intermolecular de AcOH en 1,6-diinos disustituidos y 1,7-diinos monosustituidos para

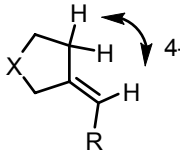
dar dienilacetatos o sus correspondientes cetonas conjugadas. Ambas posibilidades serán analizadas separadamente desde el punto de vista mecanístico.

4.3.3.2.1 Mecanismo de ciclación descarbonilante

Un examen de los resultados obtenidos hasta ahora indica:

- Las condiciones utilizadas en la reacción son las mismas que permitían la generación de especies de Ru-vinilideno en el caso de los alquinales.
- De nuevo se observa que los productos de reacción, además de ciclados, han perdido un átomo de carbono. Éste es el C-terminal del alquino no sustituido como en el caso de los alquinales.
- Unicamente los 1,6-diinos terminales o monosustituidos dan lugar a los metilenciclopentanos; cuando se utilizan 1,6-diinos disustituidos o 1,7-diinos la reacción presenta una evolución diferente.
- Los mejores rendimientos de la reacción de ciclación se han obtenido con 1,6-diinos pobres en electrones. Cuando se utilizan 1,6-diinos con sustituyentes dadores, los rendimientos del producto ciclado disminuyen y se favorecen otros caminos de reacción.
- En algunos casos de 1,6-diinos monosustituidos se obtiene, además del producto ciclado, cantidades variables del alquino no ciclado derivado de la pérdida del carbono terminal del alquino.
- Con los 1,7-diinos no se produjo la ciclación descarbonilante, aunque sí se obtuvieron los alquinos descarbonilados.

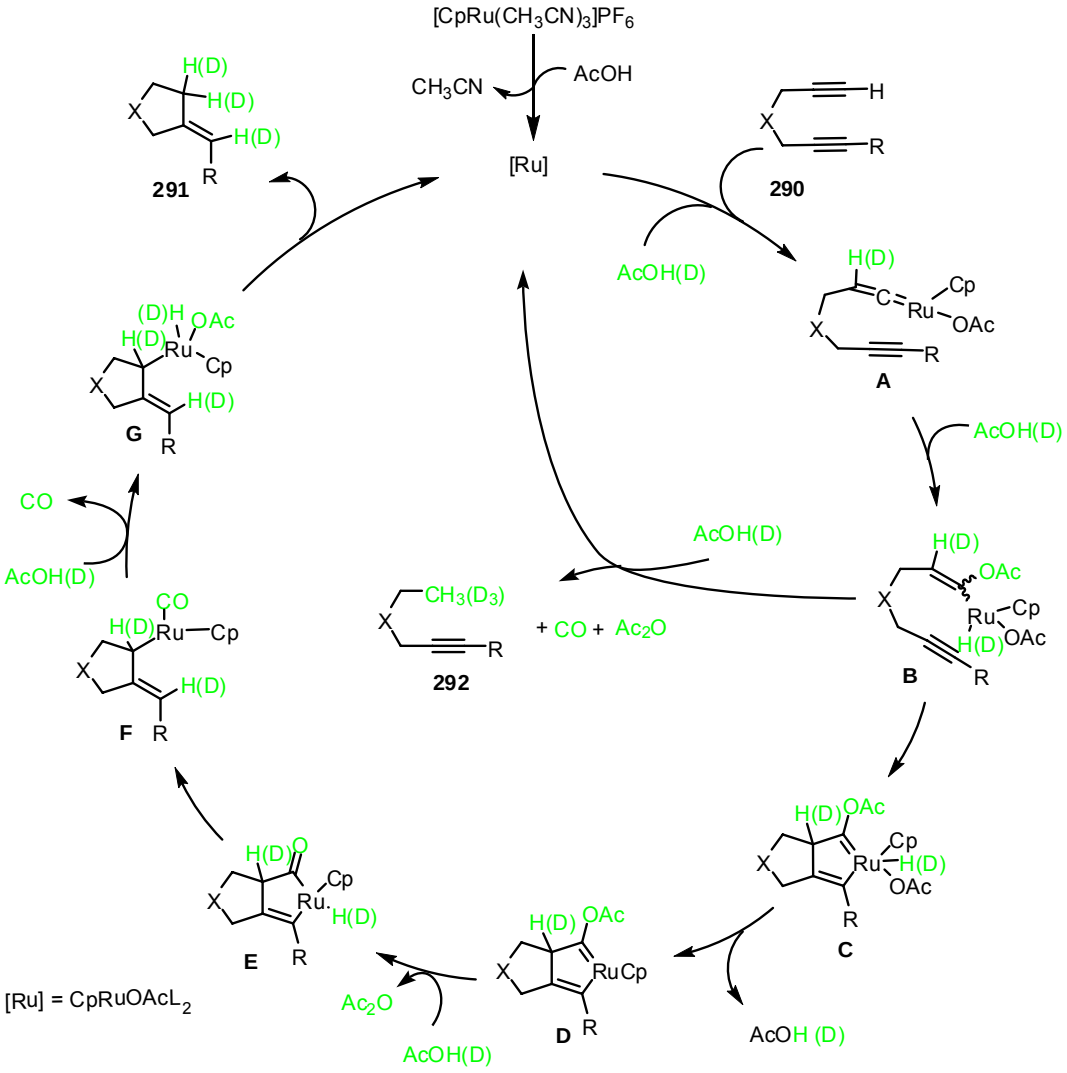
Todos estos datos apuntan de nuevo a que el mecanismo de reacción transcurre a través de una especie de vinilideno de rutenio. Además, en varios de los metilenciclopentanos obtenidos, los experimentos NOE para conocer la orientación de los sustituyentes en el doble enlace indican una configuración *Z* (Figura 5). Esta selectividad ha de ser tenida en cuenta a la hora de hacer la propuesta mecanística.



234 X = $C(CH_2OBn)_2$; R = CO_2Me (7.2%)
268 X = $C(CO_2Me)_2$; R = Ph (5.3%)
272 X = $C(CO_2Me)_2$; R= 3-furil (3.8%)

Figura 5. NOE observado en los metilenciclopentanos **234**, **268** y **272**

Con todos estos datos, el resultado de la prueba de deuteración y teniendo además en cuenta el mecanismo propuesto para los alquinales y el propuesto por Lee para la ciclación carboxilante,[146] consideramos que el mecanismo más probable de la reacción de ciclación descarbonilante de 1,6-diinos es el representado en el Esquema 161.



Esquema 161. Mecanismo de ciclación descarbonilante de 1,6-diinos catalizada por Ru (II).

Al igual que en los alquinales, la especie activa de Ru (II) se genera por calentamiento del catalizador catiónico $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ en ácido acético.[108, 109, 110] Esta nueva especie de Ru(II) se coordina con el alquino **290** en medio ácido para generar el vinilideno de rutenio **A**. Éste sufre la adición nucleófila del ácido acético dando lugar al hidruro vinílico de rutenio **B** que, mediante una cicloadición de tipo

[3+2], formaría el carbeno cíclico **C**. La pérdida reductora de AcOH conduce a la formación del carbeno cíclico **D**, el cual puede sufrir un nuevo ataque nucleófilo de AcOH, para generar el acil-Ru-hidruro **E**. A continuación, tiene lugar la apertura reductora del rutenaciclo formándose la especie **F**, que puede sufrir la adición oxidante de AcOH con la consiguiente descarbonilación dando lugar al hidruro de rutenio **G**.[8] Finalmente, una eliminación reductora da lugar al metilenciclopentano **291** y a la recuperación de la especie catalítica.

El mecanismo propuesto permite explicar las tres deuteraciones observadas en los experimentos de marcaje isotópico. Además, la formación del intermedio cíclico **C** mediante una cicloadición de tipo [3+2] explicaría la selectividad observada en la reacción de ciclación (obtención exclusivamente de los *Z*-metilenciclopentanos).

Por otra parte se propone que la formación del rutenaciclo **C** se origina mediante una cicloadición de tipo [3+2], ciclación que habitualmente se produce entre un 1,3-dipolo y el correspondiente dipolarófilo. [154] En este caso la unidad de vinilrutenio [Ru]-C=C sería el dipolo mientras que el alquino sería el dipolarófilo. La cicloadición de tipo [3+2] estaría favorecida para dipolarófilos pobres en electrones, lo que podría explicar los mejores resultados obtenidos con este tipo de alquinos.

En los casos en los que la ciclación no está favorecida (alquinos ricos en electrones o 1,7-diinos) la reacción evoluciona directamente desde el vinilacetato **B** por adición de AcOH para dar los alquinos descarbonilados **292**.

4.3.3.2.2 Mecanismo de ciclación con adición intermolecular de AcOH

Se obtuvieron productos ciclados con adición intermolecular de AcOH cuando:

- Se utilizaron los 1,6-diinos disustituidos **274** y **277**.
- Se utilizaron los 1,7-diinos monosustituidos con alquilo **282** y **283**.
- Se utilizó como catalizador $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ con el 1,6-diino pobre en electrones **197.**
- Se realizó la reacción con el 1,6-diino monosustituido con metilo **239**.
- Se usó como catalizador $CpRu(Ph_3P)_2Cl$ en DCE y un equivalente de AcOH con el 1,6-diino **196**.

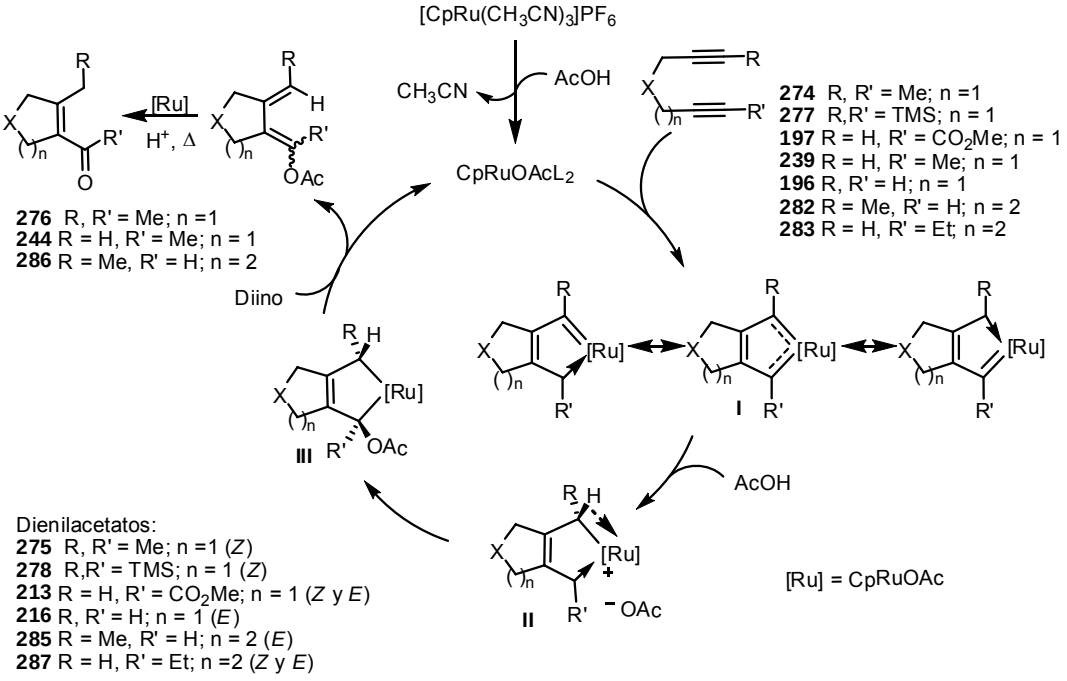
Todas ellas fueron reacciones rápidas que dieron lugar a dienilacetatos o a las cetonas derivadas de la evolución de éstos en medio ácido y en presencia de Ru.

[154] Fruhauf, H.-W. *Coord. Chem. Rev* **2002**, *230*, 79.

Las reacciones son semejantes a la llevada a cabo por Dixneuf para la dimerización intermolecular de alquinos que transcurre a través de un intermedio *bis*carbénico seguido de adición de AcOH al mismo (Esquema 16, Pág.12).[24] En nuestro caso se trata de la variante intramolecular de la reacción de dimerización de alquinos estudiada por Dixneuf.

Por otra parte, las cetonas obtenidas a partir de los vinilacetatos habían sido observadas por Trost en las reacciones de ciclación hidratatante de diinos sustituidos.[22] En nuestro caso, la ciclación no es formalmente hidratante sino que se adiciona AcOH para formar los vinilacetatos y éstos pueden evolucionar a las cetonas o aldehídos dependiendo de si el alquino está o no sustituido. La evolución se produce en medio ácido a temperaturas altas y en presencia de metal.

En ambos trabajos, se propuso un mecanismo de reacción que transcurre a través de un rutenaciclo (*bis*carbeno) que sufre la adición del nucleófilo. Un mecanismo semejante explicaría nuestros resultados (Esquema 162).



Esquema 162. Mecanismo de ciclación de diinos con adición intermolecular de AcOH

La reacción comienza con la formación de la especie catalítica de Ru(II) en ácido acético, seguido de la coordinación del diino y la formación del rutenaciclo *bis*carbénico **I**.[155] La protonación directa del biscarbeno conduciría a la especie **II** de 16 e^-, estabilizada por una interacción agóstica con el enlace C-H, que sufre el ataque nucleófilo de AcO^- para generar el rutenaciclo **III**. La descomplejación final en presencia del diino libera el dienilacetato y regenera la especie biscarbénica **I**. El calentamiento en medio ácido del dienilacetato da lugar a la cetona (o aldehído) conjugada correspondiente.

Dependiendo de la naturaleza electrónica del diino se han obtenido las dos posibles orientaciones en la adición intermolecular de AcOH. Así, si el diino está monosustituido con un grupo éster el ataque del nucleófilo se produce por el lado no sustituido (**213**, pág 122), mientras que cuando el sustituyente es un grupo alquilo (**244** y **285**, págs 131 y 139) lo hace por el mismo lado. Esto podría justificarse observando el mecanismo de reacción ya que cuando se produce la protonación del rutenaciclo *bis*carbénico **I** surge una especie catiónica **II** (Figura 6), una de cuyas formas resonantes sería el carbocatión **II'**, que estaría estabilizado si R^1 es un metilo pero desestabilizado si se trata de un grupo éster.

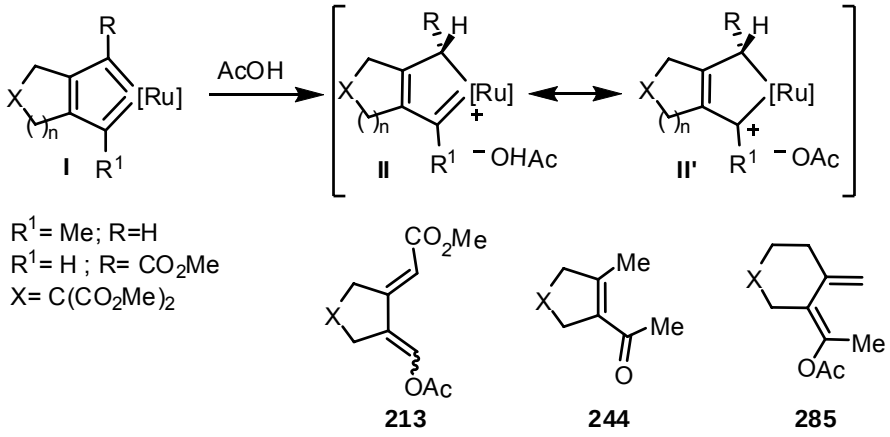
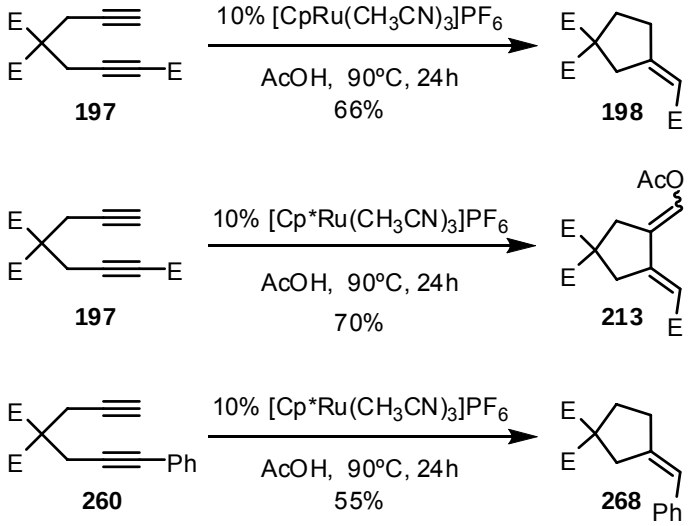


Figura 6

Otros resultados que llamaron nuestra atención son los reflejados en el Esquema 163, en donde se puede observar que el transcurso de la reacción depende tanto de

[155] Cálculos computacionales sugieren que el rutenio del complejo biscarbénico **I** está en estado de oxidación Ru (IV): a) Rüba, E.; Mereiter, K.; Schmid, R.; Sapunov, V. N.; Kirchner, K.; Schottenberger, H.; Calhorda M. J.; Veiros, L. F. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3948; b) Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *J. Organomet. Chem*. **2004**, *689*, 1382.

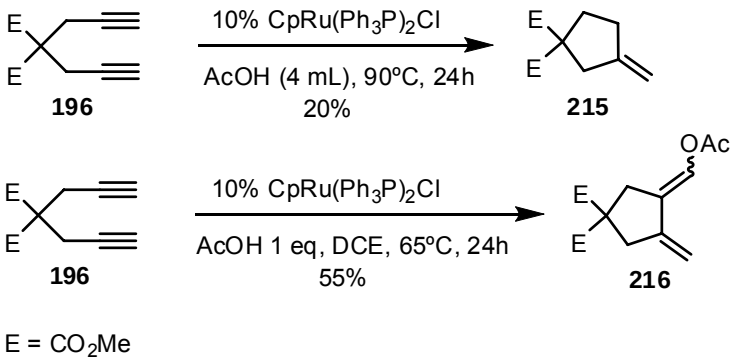
factores electrónicos y estéricos que afectan tanto al rutenio como al diino, que no resultan fáciles de predecir de antemano.



Esquema 163

4.3.3.3 Validación mecanística

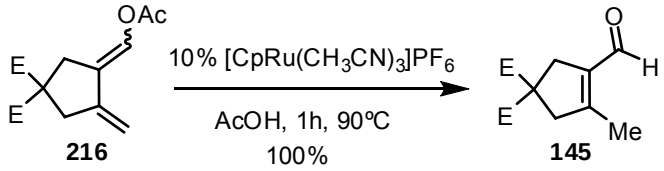
Cuando se realizó la optimización de la reacción de ciclación descarbonilante con el diino terminal **196** (Tabla 24, pág. 126) se observaron dos resultados en los que aparentemente el aumento de la cantidad de acético y la temperatura cambia el curso de la reacción (Esquema 164).



Esquema 164

Se pensó en la posibilidad de que ambas evoluciones se produjesen a través de un único mecanismo en donde **216** solamente fuese una especie intermedia. Para valorar esta posibilidad se sometió al dienilacetato **216** a las condiciones habituales de

reacción en ácido acético (90 ºC) y en presencia de un 10% de $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (Esquema 165). Al cabo de 1 h se observó una transformación cuantitativa del dienilacetato **216** en el aldehído α,β-insaturado **145**. Cuando la misma reacción se llevó a cabo en ausencia del complejo metálico, se observó la descomposición de la sustancia de partida después de 48 h de calentamiento. Es por tanto necesario el metal para la evolución al aldehído pero su presencia no conduce a la descarbonilación del compuesto **216**, es decir, al metilenciclopentano **215**.[156]

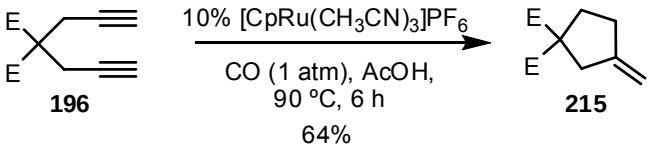


216 **145**

Esquema 165

4.3.3.4 Ciclación no descarbonilante de 1,6-diinos

Un objetivo muy interesante sería conseguir llevar a cabo la ciclación de los diinos a través de vinilidenos sin descarbonilación; para ello, una de las posibilidades sería trabajar en atmósfera de CO. Desafortunadamente, no se obtuvo el producto carbonilado (aldehído) pero sí un resultado interesante ya que cuando se realizó la reacción con el diino **196** en presencia de CO (1 atm) se obtuvo el metilenciclopentano **215** con un rendimiento del 64% (Esquema 166). Esta mejora en el rendimiento así como la disminución del tiempo de reacción, podrían deberse a la estabilización de alguna de las especies intermedias del ciclo catalítico con el CO del medio.



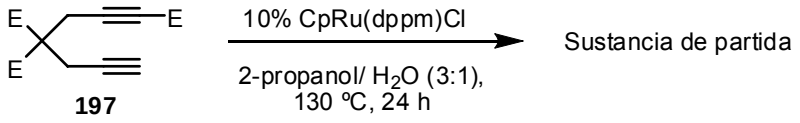
196 **215**

Esquema 166

[156] Una prueba semejante se realizó "in situ" formando el vinilacetato **216** en las condiciones del Esquema 164 y una posterior adición de ácido acético con aumento de la temperatura a 90ºC. El resultado de la reacción fue la descomposición de la sustancia de partida.

Posteriormente se comprobó si la mejora en el rendimiento de la reacción bajo atmósfera de CO era extensible a otros diinos. Así, se utilizaron los sustratos monosustituidos **239** (sustituyente metilo) y **257** (sustituyente vinilo) sin observarse ninguna mejora en el rendimiento, siendo los resultados semejantes a los obtenidos en atmósfera inerte.

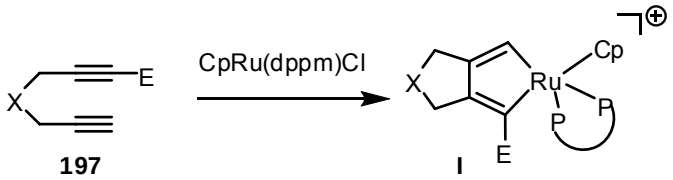
En el transcurso de la optimización también se habían ensayado sin éxito las condiciones con las que se había conseguido la ciclación sin descarbonilación (cicloisomerización) en el caso de los alquinales en la primera parte del trabajo (Esquema 167).



197

Esquema 167

Este inesperado resultado podría deberse a la fácil ciclación oxidante del sustrato para formar el rutenaciclo **I** que impediría la formación del necesario Ru-vinilideno (Esquema 168).



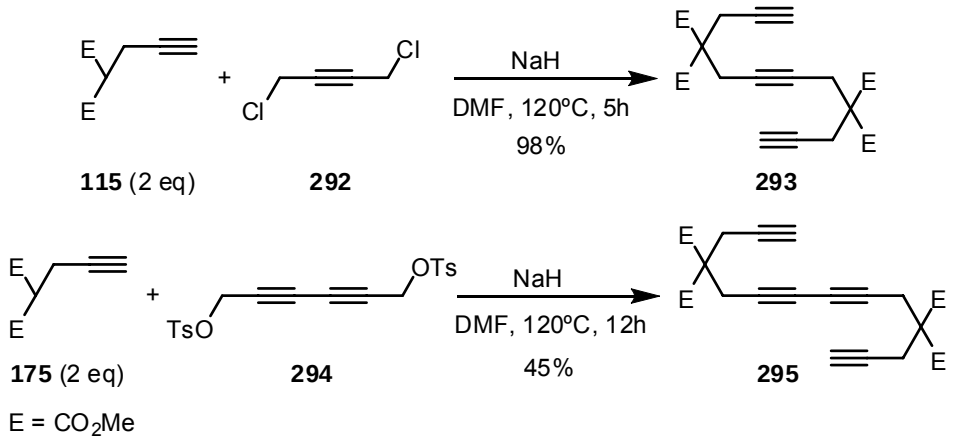
197 **I**

X = $C(CO_2Me)_2$

Esquema 168

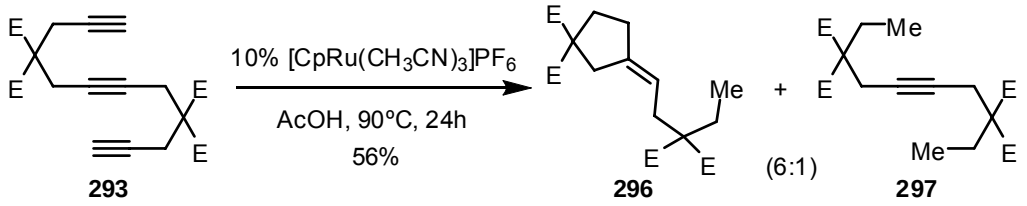
4.3.4 Otras aplicaciones

En el mecanismo para la reacción de ciclación descarbonilante de 1,6-diinos (Esquema 161) se propone una cicloadición del tipo [3+2] para el paso de **B** a **C**. Con el fin de lograr la inserción de un segundo alquino en el rutenaciclo **C** (después de la adición de AcOH al vinilideno **A**) se prepararon los sustratos del tipo triino y tetraino **293** y **295**, respectivamente. Éstos se prepararon por dialquilación con dos unidades de la sal sódica del malonato **115** con el dicloruro **292** y el ditosilato **294**, respectivamente (Esquema 169).



Esquema 169

Cuando se hizo reaccionar el triino **293** bajo las condiciones habituales, adición del triino sobre una mezcla preformada del complejo $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ en ácido acético y bajo argon, se obtuvo una mezcla del metilenciclopentano **296** y el alquino *bis*descarbonilado **297** (Esquema 170).

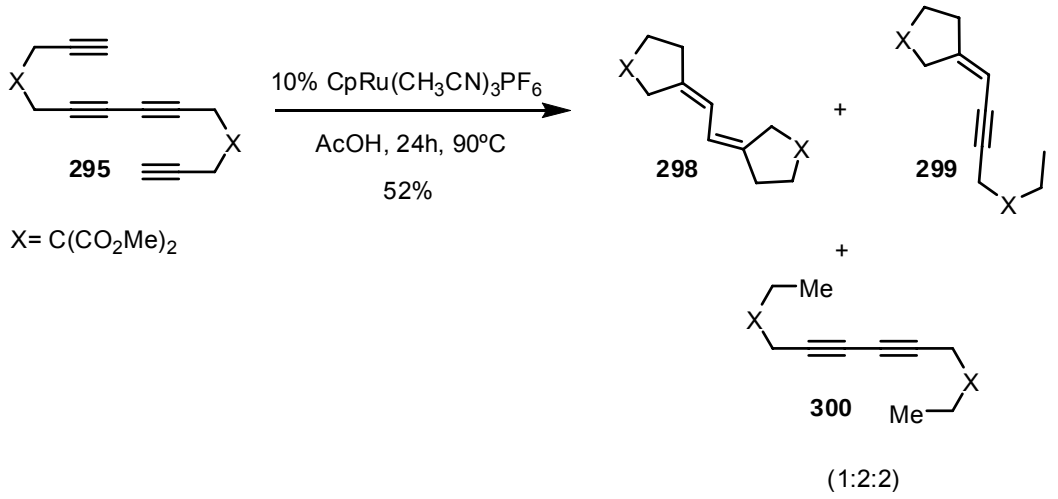


Esquema 170

El metilenciclopentano **296** sería el resultado de una doble reacción, la ciclación descarbonilante entre uno de los alquinos terminales y el alquino interno dando lugar al metilenciclopentano y la reacción de descarbonilación con pérdida del carbono terminal en el otro alquino. El alquino **297** sería el resultado de una doble

descarbonilación de los alquinos terminales del triino **293**, sin que se produzca ciclación. Queda de manifiesto que se produce la reacción de ciclación pero la segunda unidad de alquino no interacciona en ningún momento con ninguna de las especies intermedias de rutenio propuestas en el mecanismo.

A continuación se examinó la reactividad del tetraino **295** que, sometido a las condiciones habituales de reacción, dio lugar a una mezcla de productos, el *bis*metilenciclopentano **298**, el metilenciclopentano **299** y el diino **300**, con un rendimiento moderado (Esquema 171).



Esquema 171

De nuevo sólo se observan productos de una evolución por separado de las dos unidades 1,6-diino del tetraino **295**. Sin embargo, la obtención del dieno **298** mediante una doble ciclación descarbonilante demuestra el potencial de la nueva reacción, capaz de llevarse a cabo incluso en sistemas complejos como los vistos en este apartado.

4.4 Conclusiones

- Se ha descrito la ciclación descarbonilante de 1,6-diinos terminales y monosustituidos.[157] Esta reacción está catalizada por $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ y se necesita un ácido carboxílico como disolvente, típicamente AcOH. La reacción transcurre con rendimientos entre moderados y buenos dependiendo de la riqueza electrónica del 1,6-diino. Los diinos ricos en electrones dan rendimientos bajos mientras que los pobres dan buenos rendimientos.
- Los productos de ciclación descarbonilante, los *exo*-metilenciclopentanos, tienen configuración *Z*. Con el fin de explicar este hecho se ha propuesto un mecanismo de reacción que supone la formación inicial de un vinilideno de Ru que sufre el ataque de AcOH para generar una especie de vinilrutenio y su posterior cicloadición del tipo [3+2] para dar un intermedio cíclico del tipo carbeno-Ru-hidruro.
- En los casos en los que la reacción descarbonilante no tiene lugar, como en los diinos disustituidos o en los 1,7 diinos, se obtuvieron con muy buenos rendimientos los productos cíclicos con adición intermolecular de AcOH, los dienilacetatos, o bien los compuestos carbonílicos insaturados derivados de la evolución de dichos compuestos en el medio de reacción.

El mecanismo de formación de los dienilacetatos transcurre mediante la formación inicial del rutenaciclopentadieno, su protonación en la forma de biscarbeno y la adición final de AcOH.

[157] González-Rodríguez, C.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12916.

5 Parte experimental (I)

5.1 Procedimientos generales

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

Los disolventes utilizados bien se adquirieron secos (sobre tamices moleculares, ≥ 99.7% CG, para THF, Et_2O, CH_2Cl_2, PhMe y DMF) o bien se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso, en atmósfera de argón. Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona (para THF, Et_2O, benceno y tolueno) y CaH_2 (para CH_2Cl_2, MeCN, Et_3N, piridina y *i*-Pr_2NH).[158] El ácido acético (AcOH) y el ácido trifluoroacético (TFA) se utilizaron directamente los comerciales de Fluka con un 99.8% y 99.5% de pureza respectivamente.

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

En las cromatografías en capa fina se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F_{254} Merck. Las manchas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm) o por tratamiento con vapores de yodo, o con diversas disoluciones reveladoras: ácido fosfomolíbdico en etanol, 2,4-dinitrofenilhidracina en etanol, *p*-anisaldehido en etanol, molibdato amónico tetrahidratado y sulfato de cerio (IV) en ácido sulfúrico acuoso (10%) [2.5:1 (en peso)/500 ml] o permanganato potásico y carbonato potásico en agua [1: 6.6 (en peso)/300mL; 5mL NaOH(5%)]. En las cromatografías en columna a presión se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck.[159]

En el seguimiento de las reacciones se utilizó un equipo de Agilent de cromatografía de gases HP-6890N acoplado a un detector de masas HP-5973N, empleando las columnas DB-35MS y HP-5MS para el CG y una fuente de ionización química para el EM.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX-250 MHz, AMX-300 MHz, Varian Mercury 300 MHz, Varian Inova 400 MHz y Bruker WM-500 MHz. Se utilizaron como disolventes deuterados $CDCl_3$, acetona-d_6, CD_3COOD, CF_3COOD y CD_3OD indicándose en cada caso. Los desplazamientos químicos se

[158] Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* 3ª Ed., Pergamon Press: Oxford, **1988**.

[159] Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

expresaron en unidades δ, en ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano o a la señal característica del disolvente y las constantes de acoplamiento *J* en Hz.

Los estudios de marcaje isotópico se han llevado a cabo empleando acido acético tetradeuterado (CD_3COOD) con un 99.5% D.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Micromass Autospec, TRACE MS y HP-5988-A empleando impacto electrónico (70 eV), FAB (matriz de disulfuro) o ionización química y en un Bruker Microtof ESI- TOF empleando ionización química por electrospray. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi.

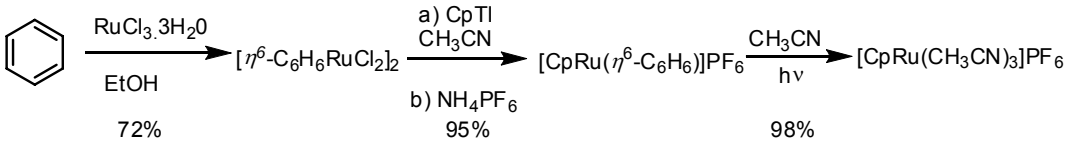
Los reactivos comerciales más utilizados han sido:

- Bromuro de propargilo (80% en peso en tolueno).
- Butillitio (*n*-BuLi) 2,5 y 1.6 M en hexano.
- Hidruro sódico (NaH) 60% en aceite.
- Hexametildisilazanuro de litio (LiHMDS) 1M en hexano.

5.2 Preparación de los catalizadores de rutenio

Durante los estudios realizados se han utilizado una serie de catalizadores que han sido preparados de acuerdo con la bibliografía o realizando pequeñas variaciones de la misma.

Preparación del catalizador de rutenio $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ [160]



En un matraz de 500 mL seco, bajo atmósfera de argón y provisto de refrigerante, se hizo burbujear una corriente de argón en una disolución de $RuCl_3$ (5.2 g, 22.9 mmol) en 300 mL de etanol. A continuación se adicionó benceno (13.2 mL, 139 mmol, 6.1 eq) y la disolución se calentó a reflujo durante 5 h. Al cabo de ese tiempo se llevó a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida hasta sequedad, y el sólido obtenido se filtró lavando con etanol el sólido formado. Finalmente se secó a vacío obteniéndose 4.48 g (72%) del complejo $[\eta^6\text{-}C_6H_6RuCl_2]_2$ como un sólido marrón.

Se preparó una disolución del complejo anterior (4.48 g, 8.96 mmol) y CpTl (4.89 g, 10.75 mmol, 1.2 eq) en 200 mL de acetonitrilo. Se agitó durante 1.5 h, se filtró el sólido formado y se concentraron las aguas madres a presión reducida. El sólido formado se disolvió en H_2O y se añadió NH_4PF_6 (3.3 g, 20 mmol, 1.8 eq), observándose la aparición de un precipitado blanco. Este sólido fue filtrado, disuelto en acetona y concentrado hasta sequedad. Se obtuvieron 3.37 g (95%) del complejo $[CpRu(\eta^6\text{-}C_6H_6)]PF_6$ como un sólido marrón claro.

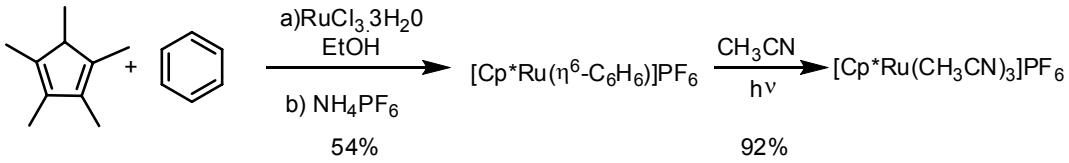
En un fotorreactor de cuarzo seco, bajo atmósfera de argón, se hizo burbujear durante 1 h una corriente de argón en una disolución del complejo anterior (3.3 g, 8.48 mmol) en acetonitrilo destilado. A continuación se irradió el complejo durante 24 h con una lámpara de UV (λ= 350 nm)(el seguimiento se realizó por RMN). Finalizada la

[160] (a) Schrenk, J. L.; McNair, A. M.; McCormick, F. B.; Mann, K. R. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3501. (b) Trost, B. M.; Older, C. M. *Organometallics* **2002**, *21*, 2544-2546.

reacción se concentró la disolución a vacío, observándose la formación de un sólido amarillento. Se obtuvieron 3.6 g (98%) del complejo $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$.

^{1}H-RMN (acetona-d_6, 250 MHz), δ (ppm): 4.31 (s, 5H), 2,49 (s, 9H).

Preparación del catalizador de rutenio $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ [160]

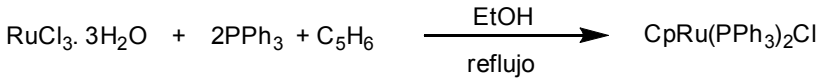


En un matraz de 250 mL seco, bajo atmósfera de argón y provisto de refrigerante, se hizo burbujear una corriente de argón en una disolución de $RuCl_3$ (2 g, 7.61 mmol) en 100 mL de etanol. A continuación se añadió pentametilciclopentadieno (2.5 mL, 16 mmol, 2.1 eq) y se calentó a reflujo durante 45 min. Se retiró el matraz del baño y sobre la disolución todavía caliente se añadió benceno (20 mL), siguiendo con el calentamiento a reflujo durante 24 h. Se concentró a presión reducida, se lavó el residuo con éter (3 x 10 mL), se redisolvió en 50 mL de agua y se filtró sobre una disolución de NH_4PF_6 (1.6 g, 9.82 mmoles) en 10 mL de agua. El sólido blanco resultante se filtró de nuevo, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (eluyente acetona) obteniéndose 1,9 g (54%) del complejo $[Cp^*Ru(\eta^6\text{-}C_6H_6)]PF_6$.

En un fotorreactor de cuarzo seco, bajo atmósfera de argón, se hizo burbujear durante 1 h una corriente de argón en una disolución del complejo anterior (1.8 g, 8.48 mmol) en acetonitrilo destilado. A continuación se irradió el complejo durante 24 h con una lámpara de UV (λ= 350 nm) (el seguimiento se realizó por RMN). Finalizada la reacción se concentró la disolución a vacío, observándose la formación de un sólido marrón. Se obtuvieron 1.85g (92%) del complejo $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$.

^{1}H-RMN (CD_3CN, 250 MHz), δ (ppm): 2,09 (s, 9H), 1,72 (s, 15H).

Preparación del catalizador de rutenio $CpRu(PPh_3)_2Cl$[161]



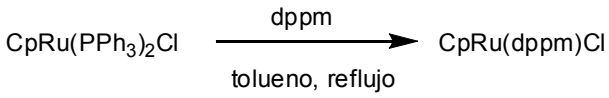
En un matraz de dos bocas de 1 L, seco, bajo atmósfera de argón, provisto de refrigerante y de un embudo de adición de presión compensada, se preparó una disolución de trifenilfosfina (10.50 g, 0.04 mmol, 4 eq) en EtOH (500 mL). En un matraz de 100mL, seco, bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de $RuCl_3.3H_2O$ (2.5 g, 0.01 mmol) en EtOH (50 mL) (se necesita calentar para la total disolución), se añadió ciclopentadieno destilado (5 mL, 0.6 mmol, 6 eq) y la mezcla final se transfirió al embudo de adición. La disolución de rutenio se adicionó durante 10 min a la disolución anterior de trifenilfosfina manteniendo la temperatura a reflujo. El color marrón oscuro de la disolución se transformó al cabo de una hora en un rojo oscuro. La disolución se filtró en caliente y se enfrió toda la noche a -10 ºC, lo que condujo a la formación de un precipitado cristalino de color naranja.

Los cristales se filtraron a presión reducida y se lavaron con EtOH (3x), con Et_2O (3x) y finalmente secados a vacío. Se obtuvieron 6.8 g (90%) de $CpRu(PPh_3)_2Cl$ como un sólido cristalino rojo-naranja.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm): 7.87-6.54 (m, 30H), 4.10 (s, 5H).

^{31}P-RMN ($CDCl_3$, 200 MHz), δ (ppm): 37.4

Preparación del catalizador de rutenio CpRu(dppm)Cl[162]



En un matraz de 250 mL, seco, bajo atmósfera de argón y provisto de refrigerante, se hizo burbujear durante 30 min una corriente de argón en una disolución de $CpRu(PPh_3)_2Cl$ (1.0 g, 1.38 mmol) en tolueno. A continuación se añadió el bisdifenilfosfinometano (1.03 g, 1.51 mmol, 1.1 eq) y la disolución resultante se

[161] Bruce, M.I.; Windsor, N.J. *Aust. J Chem.* **1977**, *30*, 1601.

[162] Ashby, G. S.; Bruce, M. I. Tomkins, I. B.; Wallis, R. C. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 1003.

calentó a reflujo durante 24 h. Al cabo de ese tiempo se llevó a temperatura ambiente y se introdujo directamente en una columna cromatográfica de gel de sílice. Inicialmente se utiliza como eluyente tolueno para eliminar los restos de fosfina, y finalmente se usó como eluyente acetona- hexano (1:9). Se obtuvo un sólido naranja que se recristalizó en CH_2Cl_2-hexano, los cristales naranjas formados se filtraron y secaron a vacío. Se obtuvieron 0.46 g (57%) del complejo CpRu(dppm)Cl como un sólido cristalino anaranjado. Se comprobó su estructura por rayos X.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), δ (ppm): 7.71 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 4H), 7.41-7.19 (m, 16H), 4.69 (s, 5H), 1.54 (s, 2H).

^{31}P-RMN ($CDCl_3$, 200 MHz), δ (ppm): 11.2.

EM (FAB) m/z (%): 586 (M^+, 100), 585 (63), 553 (17), 307 (39), 289 (18).

Análisis elemental, calc: C 61.49, H 4.64; encontrado: C 61.47, H 4.67

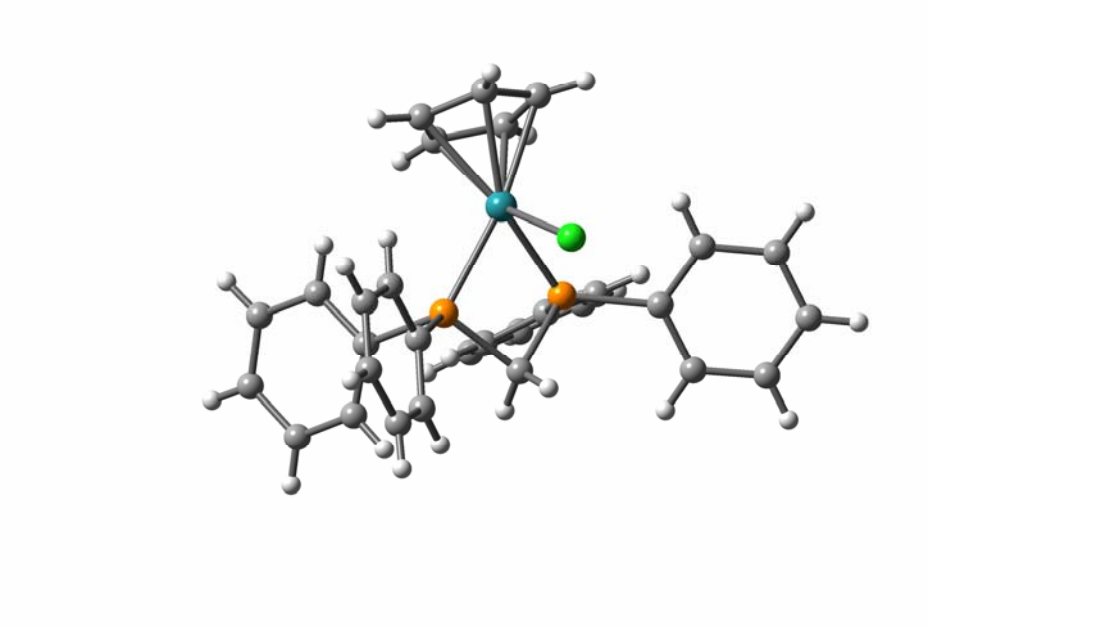


Figura 7. Estructura de rayos X

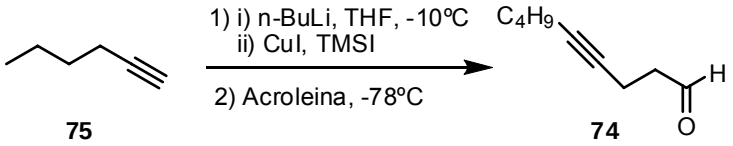
El resto de los catalizadores de Ru utilizados *$RuClH(CO)(Ph_3P)_3$*; *Cp*Ru(cod)Cl*; *$(p\text{-}cimenoRuCl_2)_2$*; *$TpRu(Ph_3P)_2Cl$* o *($\eta^5$-indenil)$Ru(Ph_3P)_2Cl$*, han sido adquiridos directamente en distintas casas comerciales como Aldrich o Strem.

5.3 Ciclaciones de alquinales catalizadas por rutenio

5.3.1 Preparación de los sustratos de partida

5.3.1.1 Preparación de los 4-alquinales

*Síntesis de non-4-inal (**74**)*



En un matraz de 250 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del hexino **75** (5.2 mL, 45.57 mmol) en THF destilado (85 mL). A continuación se enfrió la disolución a -10ºC (baño hielo/NaCl) y se añadieron 1.1 eq. de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M (27 mL, 50.13 mmol). Transcurridos 20 min se añadió CuI (9.0 g, 50.13 mmol, 1.1 eq) y se agitó durante 1 h a dicha temperatura. Seguidamente se enfrió la suspensión formada a -78ºC y se añadió TMSI (6.6 mL, 50.13 mmol, 1.1 eq), agitando la suspensión durante 15 min a -78ºC. Finalmente se adicionó la acroleína (2.86 mL, 45.57 mmol, 1 eq) y se agitó el sistema durante 4 h a -40 ºC.[163] Se añadieron 30 mL de una disolución saturada de NH_4Cl, y se extrajo la mezcla con éter dietílico (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando AcOEt/hexano (1:9) como eluyente. Se obtuvieron 2.92 g de **74** (48%) como un aceite transparente.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.79 (t, *J* = 1.4Hz, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.53-1.29 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.1Hz, 3H).

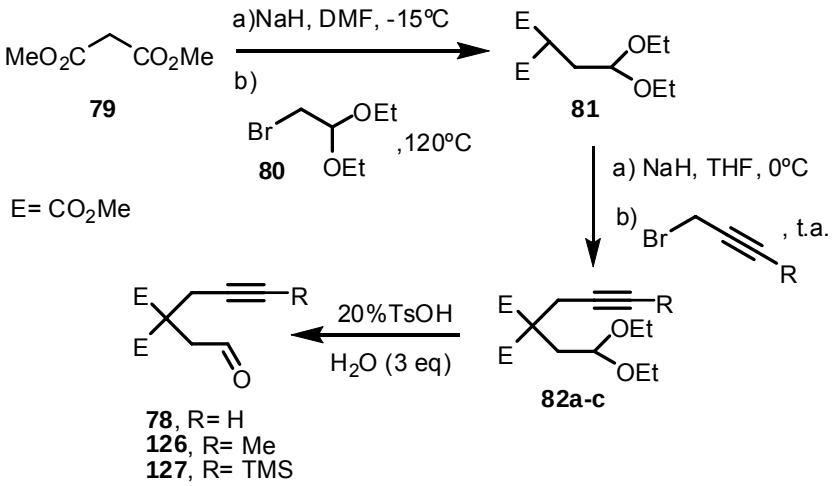
^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 201.1 (CHO), 82.2 (C), 77.7 (C), 43.0 (CH_2), 31.0 (CH_2), 21.9 (CH_2), 18.3 (CH_2), 13.6 (CH_3), 12.2 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 139 (M^++1, 85), 121 (64), 109 (7), 95 (100).

[163] Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11492.

5.3.1.2 Preparación de los 5-alquinales

*Síntesis de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**78**)*



En un matraz de dos bocas de 100 mL, seco, bajo atmósfera de argón y provisto de refrigerante, se preparó una suspensión de NaH (2,4 g, 59.65 mmol, 1.05 eq) en DMF (50 mL). Se enfrió el matraz a -15 ºC (baño hielo/NaCl) y se añadió lentamente el malonato de dimetilo **79** (7.5 g, 56.81 mmol), observándose el desprendimiento de gran cantidad de gas (H_2). Transcurridas 2 h se apreció la completa solidificación de la reacción, se dejó entonces alcanzar t.a., se adicionó el 2-bromo-1,1-dimetoxietano (9.43 mL, 62.49 mmol, 1.1 eq) y se calentó a 120 ºC durante tres horas. Tras la adición de 10mL de agua fría la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 12.7 g (90%) de **81** como un aceite amarillo que se utilizó sin más purificación.

*2-(2,2-Dietoxietil)malonato de dimetilo (**81**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.46 (t, *J*= 5.4Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.60-3.37 (m, 5H), 2.17 (dd, *J*= 7.2, 5.4Hz, 2H), 1.14 (t, *J*= 7.1Hz, 6H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.7 (2×CO), 100.8 (CH), 62.0 (2×CH_2), 52.5 (2×CH_3), 47.7 (CH), 29.8 (CH_2), 15.3 (2×CH_3).

En un matraz de 250 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (1.16 g, 29.04 mmol, 1.2 eq) en THF (70 mL). Se enfrió el matraz a 0 ºC y se adicionó lentamente una disolución de **81** (6.00 g, 24.19 mmol) en 10 mL

de THF y se mantuvo bajo agitación durante 45 min a t.a. A continuación se enfrió de nuevo a 0ºC, se adicionó el bromuro propargílico (4.04 mL, 36.30 mmol, 1.5 eq) y se dejó reaccionar a t.a. durante 12 h. Se añadió H_2O a la mezcla de reacción y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 6.52 g (94%) de **82a** como un aceite amarillo que se utilizó sin más purificación.

En un matraz de 250 mL se preparó una disolución de **82a** (6.50 g, 22.72 mmol), *p*-TsOH (0.86 g, 4.54 mmol, 0.2 eq) y H_2O (1.23 mL, 68.33 mmol, 3 eq) en 100 mL de acetona. La disolución se agitó 24 h a t.a. hasta la desaparición de la sustancia de partida por c.c.f. (AcOEt/hex 2:8). A continuación se evaporó a sequedad a presión reducida, se redisolvió en Et_2O y se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 3.60 g de **78** (70%) como un sólido blanco.

P. Fusión: 61-63ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.74 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 198.9 (CHO), 170.0 (2×CO), 78.9 (C), 72.7 (CH), 54.2 (C), 53.6 (2×CH_3), 46.2 (CH_2), 24.1 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa):: 213 (M^++1, 33), 182 (10), 181 (100), 153 (41).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{10}H_{12}NaO_5$): calc.: 235.0577, encontrado: 235.0578.

Siguiendo el mismo procedimiento se sintetizaron los alquinales sustituidos **126** y **127**.

*Síntesis de 2-(but-2-inil)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**126**)*

En este caso se partió de **81** (1.00 g, 4.03 mmol) y 1-bromobut-2-ino (0.52 mL, 6.05 mmol, 1.5 eq) como agente alquilante. Tras la elaboración habitual se obtuvieron 1.05 g (88%) de **82b** como un aceite amarillento que se utilizó directamente.

Siguiendo el procedimiento descrito, se agitó una disolución de **82b** (1.05 g, 3.50 mmol), *p*-TsOH (0.13 g, 0.70 mmol, 0.2 eq) y H_2O (0.20 mL, 10.5 mmol, 3 eq) en 15mL de acetona. Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.54 g (68%) de **126** como un sólido amarillento.

P. Fusión: 43-44ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.74 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.21 (s, 2H), 2.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 1.75 (s ancho, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 199.4 (CHO), 169.2 (2×CO), 79.3 (C), 72.8 (C), 59.9 (C), 52.0 (2×CH_3), 45.7 (CH_2), 23.9 (CH_2), 2.9 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 84), 196 (11), 195 (100), 167 (78), 163 (18), 151 (37).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{11}H_{15}O_5$) calc.: 227.0914, encontrado: 227.0918.

*Síntesis de 2-(2-oxoetil)-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**127**)*

De nuevo se partió de **81** (1.00 g, 4.03 mmol) y 1-(trimetilsilil)-3-bromopropino (0.85 mL, 6.05 mmol, 1.5 eq) como agente alquilante. Tras la elaboración habitual se obtuvieron 1.19 g (85%) de **82c** como un aceite amarillento que se utilizó directamente.

Aplicando el procedimiento de desprotección descrito sobre **82c** (0.27 g, 0.7 mmol) y tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1.5:8.5). Se obtuvieron 0.19 g (90%) de **127** como un aceite incoloro.

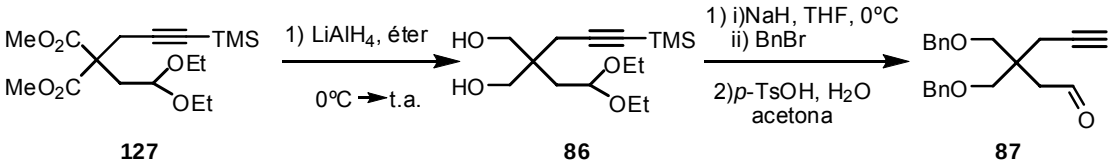
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.75 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.24 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 0.13 (s, 9H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 198.7 (CHO), 168.4 (2×CO), 100.6 (C), 88.3 (C), 54.3 (C), 53.3 (2×CH_3), 46.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 0.0 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 285 (M^++1, 47), 269 (48), 225 (33), 153 (100), 137 (12).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{13}H_{20}NaO_5Si$) calc.: 307.0972, encontrado: 307.0969.

*Síntesis de 3,3-bis(benciloximetil)hex-5-inal (**87**)*



127 **86** **87**

En un matraz de 25 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de $LiAlH_4$ (0.15 g, 3.91 mmol, 1.4 eq) en THF (10 mL). Se enfrió el matraz a 0 ºC y se adicionó lentamente una disolución de **127** (1.00 g, 2.79 mmol) en 2 mL de THF y se mantuvo bajo agitación a t.a. Al cabo de 1.5 h se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOE/hex 4:6), se añadió una disolución saturada de Na_2SO_4 (4 mL) y la mezcla resultante se extrajo con Et_2O. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El aceite amarillo obtenido, 0.79 g (95%) de **86**, se utilizó directamente en el siguiente paso.

En un matraz de 25 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (0.29 g, 7.84 mmol, 3 eq) en una mezcla (1:5) de THF/DMF (12 mL). Se enfrió el matraz a 0 ºC, se adicionó lentamente una disolución de **86** (0.79 g, 2.61 mmol) en 2 mL de THF y se mantuvo bajo agitación durante 45 min a la misma temperatura. A continuación se adicionó el bromuro bencílico (0.69 mL, 5.74 mmol, 2.2 eq) a 0ºC, agitando durante 15 h a t.a. Finalizada la reacción, se añadió H_2O (5 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1.5:8.5), obteniéndose 0.89 g (63%) del éter bencílico como un aceite amarillo.

El acetal dibencilado anterior (0.58 g, 1.20 mmol) se sometió a las condiciones de desprotección descritas anteriormente. Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose directamente 0.27 g (65%) de **87** como un aceite incoloro.

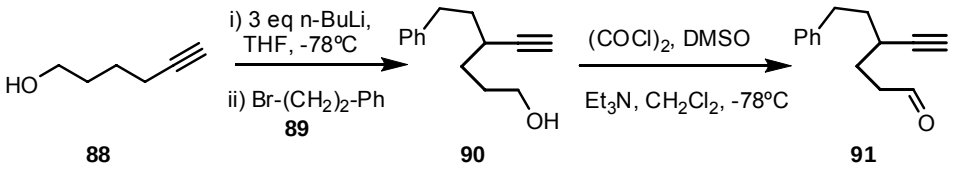
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.41-7.12 (m, 10H), 4.46 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 201.2 (CHO), 137.9 (2×C), 128.2 (4×CH), 127.4 (2×CH), 127.3 (4×CH), 80.2 (C), 73.2 (2×CH_2), 72.0 (2×CH_2), 71.2 (C), 46.6 (CH_2), 42.2 (C), 23.0 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 359 (M^++Na, 100), 299 (13), 247 (20), 245 (52), 177 (12), 149 (26).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{22}H_{24}NaO_3$) calc.: 359.1613, encontrado: 359.1618.

*Síntesis de 4-fenetilhex-5-inal (**91**)*



88 **90** **91**

En un matraz de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de *n*-BuLi 2.5 M (15.20 mL, 37.75 mmol, 3.7 eq) en THF (20 mL) destilado. Se enfrió el matraz a -78 ºC, se adicionó por goteo el hex-5-in-1-ol **88** (1.12 mL, 10.20 mmol) y se dejó reaccionar durante 2 h a t.a. A continuación se adicionó (2-bromoetil)benceno (1.37 mL, 10.20 mmol, 1 eq) y se agitó durante 12 h hasta observar la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 3:7). Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 15mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 1.04 g (50%) del alcohol **90**, como un aceite amarillo.

4-Fenetilhex-5-in-1-ol (**90**)

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.36-7.16 (m, 5H), 3.67 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.87-1.44 (m, 6H)

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 203 (M^++1, 50), 202 (10), 186 (16), 185 (100), 157 (31), 143 (74), 129 (31), 117 (30), 91 (38).

En un matraz de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de $(COCl)_2$ destilado (0.53 mL, 6.17 mmol, 1.2 eq) en CH_2Cl_2 destilado (9 mL). Se enfrió el matraz a -78 ºC, se añadió via cánula DMSO (0.84 mL, 11.84 mmol, 2.3 eq) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se agitó 5 min a esa temperatura. A continuación se preparó una disolución de **90** (1.04 g, 5.15 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se añadió via cánula sobre la primera manteniendo la agitación durante 15 min más. Seguidamente se añadió Et_3N (3.6 mL, 25.74 mmol, 5 eq) y se dejó reaccionar durante 1h a t.a. hasta la desaparición de la sustancia de partida por c.c.f. (AcOEt/hex 3:7). Se añadió una

disolución saturada de NH_4Cl (5 mL) y Et_2O (20 mL) y la mezcla resultante se lavó en este orden con disoluciones de NH_4Cl, $CuSO_4$ (10%) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 0.59 g (60%) del aldehído **91** como un aceite incoloro.

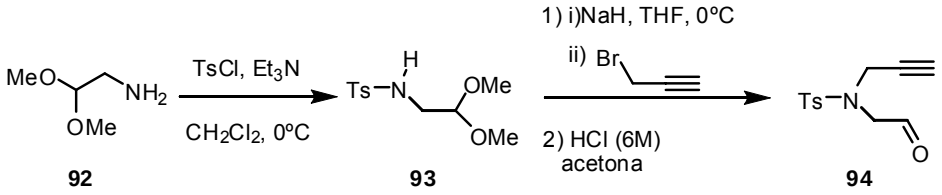
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.81 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 3.00-2.51 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.80 (m, 4H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 201.6 (CHO), 141.4 (C), 128.3 (2×CH), 128.2 (2×CH), 125.8 (CH), 85.9 (C), 70.9 (CH), 41.5 (CH_2), 36.6 (CH_2), 33.2 (CH_2), 30.2 (CH), 26.8 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 201 (M^++1, 27), 200 (8), 183 (100), 157 (26), 141 (35), 117 (11), 91 (21).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{14}H_{16}NaO$) calc.: 223.1093, encontrado: 223.1088.

*Síntesis de N-(2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)p-toluensulfonamida (**94**)*



92 **93** **94**

En un matraz de 100 mL se preparó una disolución de **92** (2.65 g, 25 mmol) y Et_3N (10 mL, 75 mmol, 3 eq) en CH_2Cl_2 (40 mL). Se añadió el cloruro de tosilo (4.75 g, 25 mmol, 1 eq) a 0ºC y se dejó reaccionar durante 12 h a t.a. A continuación se añadió H_2O (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 6.22 g (92%) de la sulfonamida **93** que se usó sin más purificación.

N-(2,2-dimetoxietil)-p-toluensulfonamida (**93**)

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.69-4.56 (m, 1H), 4.33 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.03 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

En un matraz de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (1.19 g, 5.02 mmol, 1.3 eq) en THF (30 mL). Se enfrió el matraz a

0 ºC, se adicionó lentamente una disolución de **93** (1.00 g, 3.86 mmol) en THF (5 mL) y se dejó reaccionar durante 45 min a t.a. A continuación se enfrió de nuevo a 0ºC, se añadió el bromuro propargílico (0.54 mL, 5.02 mmol, 1.3 eq) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 12 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt/hex 3:7). Se añadió H_2O (5 mL) a la disolución y se extrajo con AcOEt (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido directamente se disolvió en acetona (20 mL), se añadió una disolución de HCl (6 M) (5 mL) y se agitó a t.a. durante 48 h. Finalizada la reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, se redisolvió en Et_2O (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.42 g (45%) del alquinal **94** como un aceite amarillento.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.66 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.95 (bs, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H)

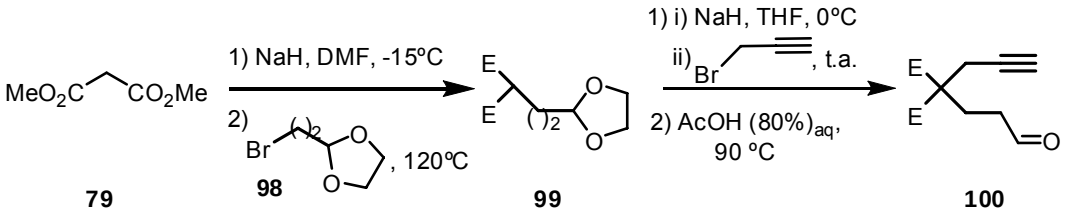
^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 197.3 (CHO), 144.4 (C), 134.8 (C), 129.8 (2×CH), 127.6 (2×CH), 76.0 (C), 74.9 (CH), 55.7 (CH_2), 38.7 (CH_2), 21.6 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 252 (M^++1, 100), 222 (6), 155 (14), 125 (7), 96 (18).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{12}H_{14}NO_3S$) calc.: 252.0689, encontrado: 252.0682.

5.3.1.3 Preparación de los 6-alquinales

*Síntesis de 2-(3-oxopropil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**100**)*



79 **98** **99** **100**

E= CO_2Me

Para la alquilación secuencial del malonato de dimetilo **79** se siguió el procedimiento descrito para la síntesis del alquinal **78** (pág. 164). En este caso se preparó una suspensión del malonato **79** (2.00 g, 15.21 mmol) y NaH (0.64 g, 15.96 mmol, 1.05 eq) en DMF (25 mL). A continuación se adicionó 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano **98** (1.9 mL, 16.60 mmol, 1.1 eq) como agente alquilante. Tras 3 h de calentamiento a 120 ºC y la elaboración habitual se obtuvieron 2.88 g de **99** (83%) como un aceite amarillo.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, **99** (2.2 g, 9.50 mmol) se trató con NaH (0.45 g, 11.40 mmol, 1.2 eq) en THF (30 mL) y el anión así generado se atrapó con bromuro propargílico (1.6 mL, 14.22 mmol, 1.5 eq). El residuo obtenido tras la elaboración habitual se disolvió en una disolución acuosa (80%) de AcOH (10 mL) y se calentó durante 15 min a 90 ºC hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt/hex 3:7). Se concentró la disolución a sequedad y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 1.05 g de **100** (50%) como un aceite claro.

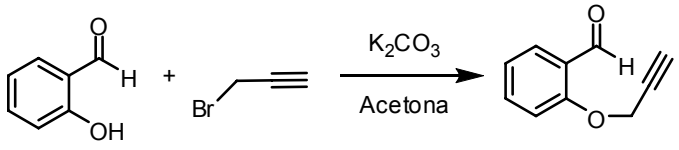
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.75 (t, *J* = 1.05, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.59-2.46 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.04 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 200.3 (CHO), 169.9 (2×CO), 78.0 (C), 71.8 (CH), 55.7 (C), 52.7 (2×CH_3), 38.7 (CH_2), 24.6 (CH_2), 23.4 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 32), 196 (11), 195 (100), 167 (13).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{11}H_{14}NaO_5$) calc.: 249.0733, encontrado: 249.0739.

*Síntesis de 2-(prop-2-iniloxi)benzaldehído (**102**)*



101 **102**

En un matraz de 100 mL se preparó una disolución de K_2CO_3 (1.24 g, 9.00 mmol, 1.1 eq), 2-hidroxibenzaldehído (**101**) (0.87 mL, 8.20 mmol) y bromuro propargílico (0.96 mL, 9.00 mmol, 1.1 eq) en acetona (50 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt/hex 2:8). Se concentró la disolución a sequedad y el residuo se disolvió en Et_2O (10 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró

y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 1.10 g de **102** (85%) como un sólido blanco.

P. Fusión: 69-71ºC (AcOEt/hexano)

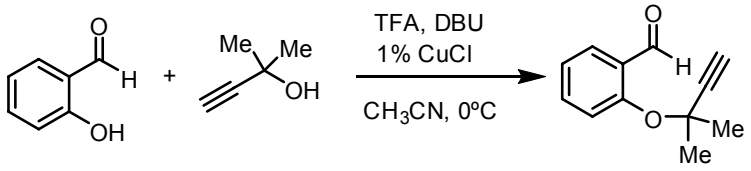
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 10.46 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.6 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.17-6.99 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 2.4, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 190.0 (CHO), 160.3 (C), 136.3 (CH), 129.0 (CH), 125.9 (C), 122.2 (CH), 113.7 (CH), 78.1 (C), 77.0 (CH), 56.9 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 161 (M^++1, 100), 160 (4), 159 (8), 133 (40), 105 (51), 137 (12).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{10}H_8NaO_2$) calc.: 183.0415, encontrado: 183.0417.

*Síntesis de 2-(2-metilbut-3-in-2-iloxi)benzaldehído (**104**)*[164]



101 **103** **104**

En un matraz de 25 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de 2-metilbut-3-in-2-ol (**103**) en acetonitrilo (8 mL). Ésta se enfrió a 0 ºC, se le añadió DBU (1.59 mL, 10.64 mmol, 1.3 eq) y se dejó reaccionar durante 40 min a dicha temperatura.

En otro matraz de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **101** (1,00 g, 8.20 mmol) en acetonitrilo (12 mL), se enfrió a 0 ºC y se añadió DBU (1.59 mL, 10.64 mmol, 1.3 eq) y CuCl (0.011 g, 0.08 mmol, 0.01 eq). Seguidamente sobre dicha suspensión se añadió la primera disolución vía cánula y la mezcla final se agitó durante 5 h a la misma temperatura. A continuación se retiró del baño de hielo y se dejó 12 h a t.a. La disolución se concentró a sequedad, se añadió H_2O (5 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 5 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1M, NaOH 1M y finalmente con salmuera (2 veces). La fase orgánica se secó sobre

[164] Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Barluenga, S.; Pfefferkorn, J. A.; Cao, G.-Q. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 460.

Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 0.63 g (42%) del benzaldehído **104** como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 10.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.90-7.79 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.20-7.07 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.73 (s, 6H).

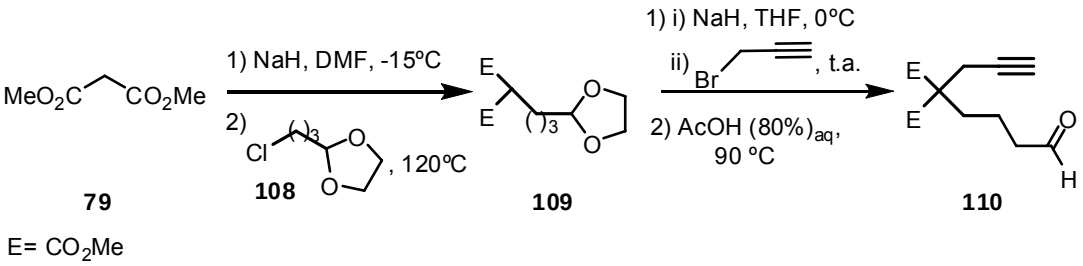
^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 190.2 (CHO), 158.8 (C), 134.8 (CH), 129.1 (C), 128.0 (CH), 122.7 (CH), 120.7 (CH), 84.9 (C), 75.4 (C), 73.8 (CH), 29.9 ($2\times CH_3$).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 189 (M^++1, 39), 161 (28), 151 (18), 123 (100).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{12}H_{13}O_2$) calc.: 189.0918, encontrado: 189.0910.

5.3.1.4 Preparación de los 7-alquinales

*Síntesis de 2-(4-oxobutil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**110**)*



Se siguió el procedimiento descrito para la formación del alquinal **78** (pág. 164). Se preparó una suspensión de **79** (0.5 g, 3.78 mmol) y NaH (0.16 g, 3.97 mmol, 1.05 eq) en 10 mL de DMF. El agente alquilante en este caso fue el 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano (**108**) (0.54 mL, 4.16 mmol, 1.1 eq). Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.62 g (65%) de **109** como un aceite amarillento.

Siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, una disolución de **109** (0.62 g, 2.52 mmol) en THF (30 mL) se trató con NaH (0.12 g, 3.27 mmol, 1.3 eq) y el anión así generado con bromuro propargílico (0.42 mL, 3.78 mmol, 1.5 eq). Tras la elaboración habitual el residuo obtenido se disolvió en una disolución acuosa (80%) de AcOH (5 mL) y se calentó durante 15 min a 90 ºC hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt/hex 3:7). Tras la elaboración habitual, el residuo se

purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7), obteniéndose 0.33 g (54%) de **110** como un aceite amarillento.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.72 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.45 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.51 (m, 2H).

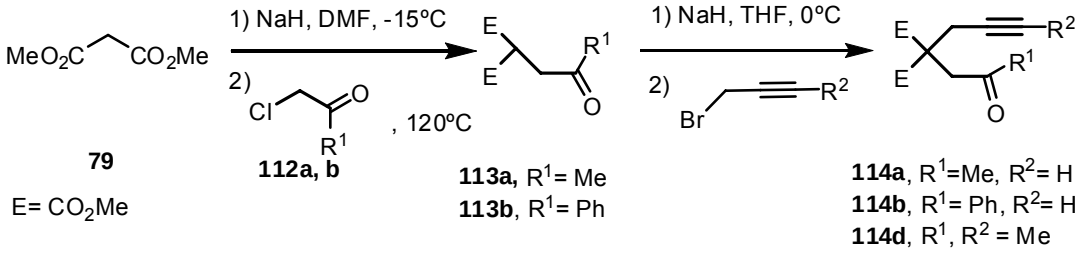
^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 201.4 (CHO), 170 (2×CO), 78.4 (C), 71.5 (CH), 56.6 (C), 52.8 (2×CH_3), 43.6 (CH_2), 31.5 (CH_2), 22.8 (CH_2), 16.7 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 241 (M^++1, 100), 210 (13), 209 (99), 191 (14), 181 (33), 177 (26), 153 (14), 149 (29).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{12}H_{17}O_5$) calc.: 241.1071, encontrado: 241.1068.

5.3.1.5 Preparación de los α,ω-alquinonas

Procedimiento general de síntesis de las alquinonas derivadas del malonato de dimetilo.



En un matraz, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una suspensión de NaH (1.05 eq) en DMF (0.5 M). Ésta se enfría a -15 ºC (baño hielo/sal) y se le añade lentamente el malonato de dimetilo (1 eq), observándose el desprendimiento de gran cantidad de gas (H_2), manteniendo la agitación durante dos horas a esa temperatura. Tras dejar alcanzar t.a., se añade el haluro correspondiente **112a, b** (1.1 eq) y se calienta a 120 ºC durante tres horas. Finalizada la reacción se añade agua fría y la mezcla se extrae con éter dietílico (3x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla hexano/AcOEt como eluyente. Se obtuvieron las cetonas **113a, b** como aceites amarillos.

En un matraz, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una suspensión de NaH (1.3 eq) en THF (0.3 M). Se enfría a 0 ºC y se añade lentamente una disolución de **113** (1 eq) en THF, manteniendo la agitación durante 45 min a t.a. A continuación se vuelve a enfriar el matraz a 0ºC y se añade el bromuro propargílico (1.5 eq). Se

retira del baño y se mantiene la agitación a t.a. durante 12 h. Finalizada la reacción, se añade H_2O y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla hexano/AcOEt como eluyente. Se obtuvieron las alquinonas **114a, b, d** como aceites claros.

*Síntesis de 2-(2-oxopropil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**114a**)*

Las cantidades utilizadas fueron malonato de dimetilo (**79**) (1.5 g, 11.30 mmol), NaH (0.48 g, 12.00 mmol, 1.05 eq) y 1-cloropropan-2-ona (**112a**) (0.99 mL, 12.50 mmol, 1.1 eq) en 20 mL de DMF. Tras la elaboración habitual, el residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7), obteniéndose 0.90 g (50%) de **113a** como un aceite amarillento. En la segunda reacción se utilizaron **113a** (0.9 g, 4.70 mmol), NaH (0.2 g, 5.60 mmol, 1.3 eq) y bromuro propargílico (0.8 mL, 7.20 mmol, 1.5 eq) en 15 mL de THF. Tras la elaboración habitual, el residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7), obteniéndose 0.75 g (71%) de **114a** como un aceite denso e incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.74 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 204.5 (CO), 168.9 (2×CO), 78.7 (C), 71.6 (CH), 53.9 (C), 52.7 (2×CH_3), 44.9 (CH_2), 29.7 (CH_3), 22.9 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 28), 196 (11), 195 (100), 167 (44).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{11}H_{14}NaO_5$) calc.: 249.0733, encontrado: 249.0740.

*Síntesis de 2-(2-oxo-2-feniletil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**114b**)*

Las cantidades utilizadas fueron malonato de dimetilo (**79**) (1.00 g, 7.69 mmol), NaH (0.35 g, 8.07 mmol, 1.05 eq) y 2-cloroacetofenona (**112b**) (0.95 mL, 8.46 mmol, 1.1 eq) en 15 mL de DMF. Tras la elaboración habitual, el residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 1.35 g (79%) de **113b** como un aceite amarillento. En la segunda reacción se utilizaron **113b** (1.3 g, 5.20 mmol), NaH (0.27 g, 6.76 mmol, 1.3 eq) y bromuro propargílico (0.75 mL, 7.80 mmol, 1.5 eq) en 15 mL de THF. Tras la elaboración habitual, el residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 0.69 g (46%) de **114d** como un sólido blanco.

P. Fusión: 70-72ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 196.9 (CO), 169.9 (2×CO), 136.2 (C), 133.5 (CH), 128.6 (2×CH), 128.1 (2×CH), 79.2 (C), 71.8 (CH), 54.5 (C), 53.2 (2×CH_3), 41.0 (CH_2), 23.3 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 289 (M^++1, 38), 258 (18), 257 (100), 229 (18), 121 (15).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{16}H_{17}O_5$) calc.: 289.1066, encontrado: 289.1071.

*Síntesis de 2-(but-2-inil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo (**114d**)*

Las cantidades utilizadas fueron 2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo (**113a**) (0.4 g, 2.10 mmol), NaH (0.11 g, 2.30 mmol, 1.3 eq) y 1-bromobut-2-ino (0.27 mL, 3.10 mmol, 1.5 eq) en 8 mL de THF. Tras la elaboración habitual, el residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.36 g (74%) de **114d** como un sólido blanco.

P. Fusión: 62-64ºC (AcOEt/hexano)

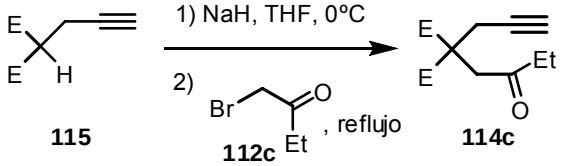
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.73 (s, 6H), 3.33 (s, 2H), 2.92 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 205.3 (CO), 169.8 (2×CO), 79.1 (C), 73.5 (CH), 54.6 (C), 52.9 (2×CH_3), 45.4 (CH_2), 30.1 (CH_3), 23.7 (CH_2), 3.4 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 241 (M^++1, 53), 210 (13), 209 (100), 181 (60), 177 (16), 165 (15).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{12}H_{17}O_5$) calc.: 241.1071, encontrado: 241.1073.

*Síntesis de 2-(2-oxobutil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**114c**)*



En un matraz de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (0.30 g, 7.65 mmol, 1.3 eq) en THF (25 mL). Ésta se enfrió a 0 ºC

y se añadió lentamente una disolución de **115** (1.00 g, 5.88 mmol) en 5 mL de THF y se mantuvo bajo agitación durante 45 min a t.a. A continuación se enfrió el matraz a 0ºC, se añadió la 1-bromobutan-2-ona **112a** (0.78 mL, 7.65 mmol, 1.3 eq) y se calentó a reflujo durante 12 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt/hex 2:8). Se añadió H_2O (5 mL) a la disolución y se extrajo con Et_2O (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.87 g (63%) de la cetona **114c** como un aceite incoloro.

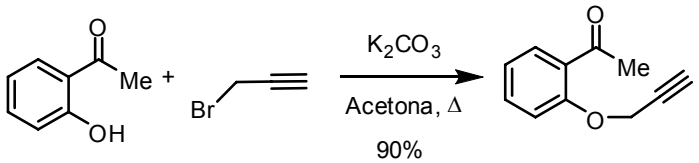
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.76 (s, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.50 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 208.1 (CO), 169.6 (2×CO), 79.1 (C), 71.7 (CH), 54.3 (C), 53.0 (2×CH_3), 44.1 (CH_2), 36.1 (CH_2), 23.3 (CH_2), 7.6 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 241 (M^++1, 19), 209 (12), 208 (100), 180 (34).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{12}H_{17}O_5$) calc.: 241.1071, encontrado: 241.1066.

*Síntesis de 1-(2-(prop-2-iniloxi)fenil)etanona (**116**)*



101b **116**

Se siguió el mismo procedimiento descrito para el alquinal **102**. En este caso se utilizaron: K_2CO_3 (1.38 g, 11.00 mmol, 1.1 eq), 1-(2-hidroxifenil)etanona (**101b**) (1.2 mL, 10 mmol) y bromuro propargílico (1.07 mL, 11.00 mmol, 1.1 eq) en acetona (50 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt/hex 1:9). Se concentró la disolución a sequedad y el residuo se disolvió en Et_2O (10 mL) y se lavó con salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 1.53 g de **116** (90%) como un aceite amarillento.

P. Fusión: 38-39ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.74 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 4.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

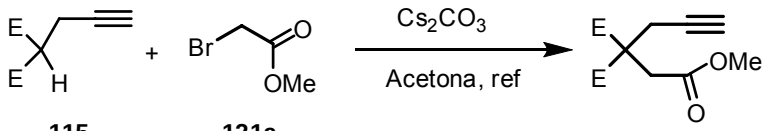
^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 199.5 (CO), 156.7 (C), 133.4 (CH), 130.4 (CH), 129.0 (C), 121.5 (CH), 113.0 (CH), 77.8 (C), 76.1 (CH), 56.1 (CH_2), 31.9 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 175 (M^++1, 100), 147 (4), 137 (13), 133 (13).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{11}H_{11}O_2$) calc.: 175.0754, encontrado: 175.0760.

5.3.1.6 Preparación de otros sustratos

*Síntesis de pent-4-in-1,2,2-tricarboxilato de trimetilo (**122**)*



115 **121a** **122**

E= CO_2Me

En un matraz de 25 mL se preparó una suspensión de Cs_2CO_3 (1.17 g, 3.60 mmol, 1.2 eq), propargilmalonato de dimetilo (**115**) (0.45 mL, 3.00 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (**121a**) (0.53 mL, 6.00 mmol, 2.0 eq) en acetona (10 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. A continuación se añadió H_2O (5 mL) y la mezcla se extrajo con Et_2O (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7), obteniéndose 0.47 g de **122** (63%) como un sólido blanco.

P. Fusión: 36-38ºC (AcOEt/hexano)

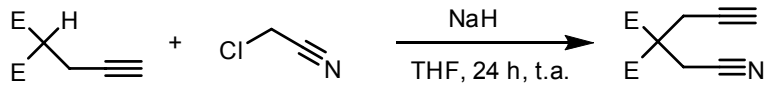
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.76 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.1 (CO), 170.0 (2×CO), 78.5 (C), 71.9 (CH), 54.7 (C), 53.1 (2×CH_3), 51.9 (CH_3), 36.6 (CH_2), 23.4 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 243 (M^++1, 20), 212 (11), 211 (100), 183 (4), 167 (5).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{11}H_{14}NaO_6$) calc.: 265.0683, encontrado: 265.0682.

*Síntesis de 2-(cianometil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**123**)*



115 **121b** **123**

En un matraz de dos bocas de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (0.20 g, 5.17 mmol, 1.1 eq) en THF (20 mL). Ésta se enfrió a 0ºC y se añadió lentamente el propargilmalonato de dimetilo **115** (0.8 g, 4.70 mmol). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 45 min, se añadió el 2-cloroacetonitrilo **121b** (0.39 mL, 6.12 mmol, 1.3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadieron 10mL de agua fría y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.77 g (78%) del nitrilo **123** como un aceite incoloro.

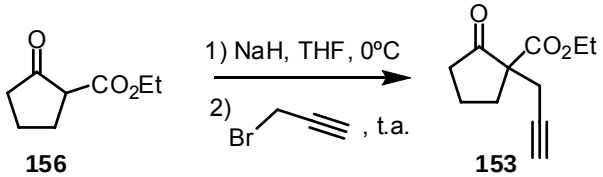
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 3.17 (s, 2H), 3.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.14 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.5 (2×CO), 115.8 (C), 76.8 (C), 73.0 (CH), 54.7 (C), 53.7 (2×CH_3), 23.4 (CH_2), 21.7 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 211 (11), 210 (M^++1, 100), 179 (3), 178 (28), 150 (7).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{10}H_{12}NO_4$) calc.: 210.0763, encontrado: 210.0761.

*Síntesis de 2-oxo-1-(prop-2-inil)ciclopentanocarboxilato de metilo (**153**)*



156 **153**

Se siguió el procedimiento general utilizando **156** (1 g, 6.32 mmol), NaH (0.34 g, 8.21 mmol, 1.3 eq) y bromuro propargílico (1.1 mL, 9.61 mmol, 1.5 eq) en 24 mL de

THF. La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt/hex 1.5:8.9). Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 0.85 g (75%) de **153** como un aceite denso e incoloro.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.57-1.98 (m, 7H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

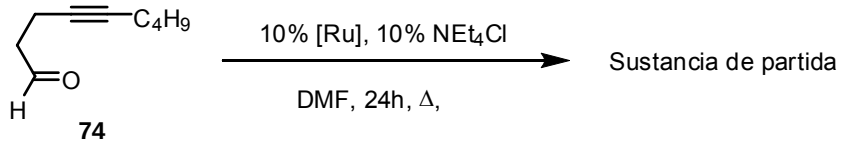
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 213.2 (CO), 170.0 (CO), 79.5 (C), 70.5 (CH), 61.4 (CH_2), 58.4 (C), 38.0 (CH_2), 32.2 (CH_2), 22.8 (CH_2), 19.4(CH_2), 13.7 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 195 (M^++1, 48), 167 (63), 150 (11), 149 (100), 139 (23), 125 (14), 121 (19).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{11}H_{15}O_3$) calc.: 195.1023, encontrado: 195.1016.

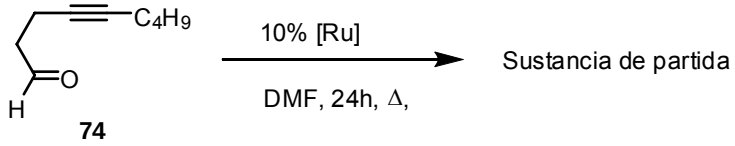
5.3.2 Estudios de ciclación del alquinal 74 por hidratación catalizada por complejos de rutenio

Ensayos de ciclación con complejos de Ru neutros



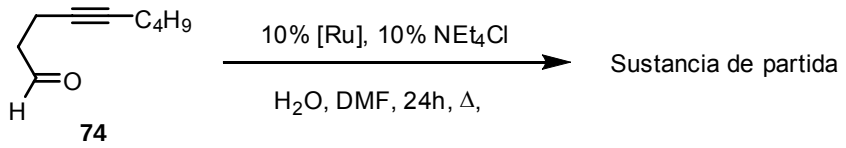
En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.02 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) y NEt_4Cl (0.01 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) en DMF (3 mL). A continuación se agitó la disolución durante 15 min a t.a., observándose un cambio de color del marrón inicial a uno con tonos verdes. Seguidamente se adicionó el alquino **74** (0.07 g, 0.50 mmol) disuelto en DMF (1 mL) vía cánula. La reacción se agitó a t.a durante 6 h. El seguimiento de la misma por GCMS confirmó la presencia de la sustancia de partida inalterada. Se calentó entonces a 80 ºC durante 24 h más y no se observó evolución de la misma.

Ensayos de ciclación con complejos de Ru catiónicos



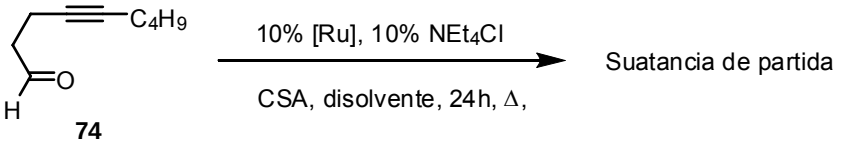
En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.02 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) en DMF (3 mL). A continuación se adicionó el alquino **74** (0.07 g, 0.50 mmol) disuelto en DMF (1 mL) vía cánula. La reacción se agitó a t.a durante 6 h. El seguimiento de la misma por GCMS confirmó la presencia de la sustancia de partida inalterada. Se calentó entonces a 80 ºC durante 24 h más y no se observó evolución de la misma.

Ensayos de ciclación con el complejo de Ru catiónico o neutro con adición de H_2O



Se sigue el mismo procedimiento de preparación de la disolución del complejo de Ru y adición del alquino. A continuación se adiciona a la disolución cantidades variables de agua que van desde 1 eq a utilizarlo como codisolvente (DMF/ H_2O 1:1). El matraz se calienta a 80 ºC durante 24 h sin observar evolución.

Ensayos de ciclación con el complejo de Ru catiónico o neutro con adición de H_2O y CSA.



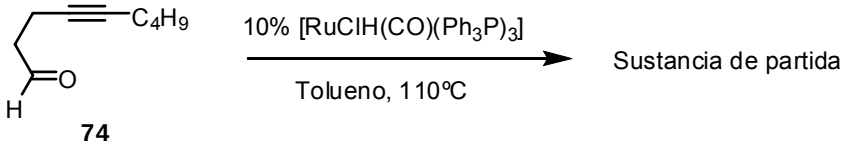
En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador catiónico o neutro (0.1 eq) y CSA (0.01 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) en DMF (1 mL). A continuación se agita la disolución durante 15 min a t.a. Seguidamente se adicionó el alquino **74** (0.07 g, 0.50 mmol) disuelto en DMF (1 mL) vía cánula y el H_2O (2 mL). El matraz se agitó a t.a durante 6 h. El seguimiento de la misma por GCMS confirmó la presencia de la sustancia de partida inalterada. Se calentó entonces a 80 ºC durante 24 h más y no se observó evolución de la misma.

En muchos de los procedimientos descritos se ha utilizado también el complejo $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.03 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) en las mismas condiciones de reacción. Además, se han hecho pruebas utilizando como disolvente acetona en vez de DMF, en estos casos en vez de calentar el matraz a 80 ºC se calentó a reflujo de acetona (56 ºC). Como en los casos anteriores, no se observó ninguna evolución de la sustancia de partida (Tabla 1).

5.3.3 Cicloisomerización de α,ω-alquinales

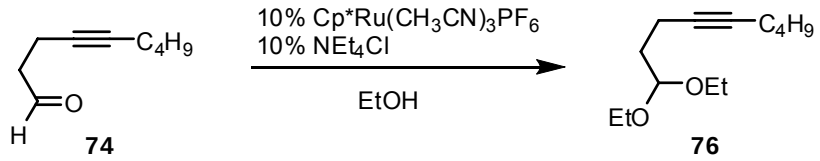
5.3.3.1 Ciclación del 4-alquinal 74 catalizada por complejos de Ru-H

Ensayos de ciclación con [RuClH(CO)(Ph_3P)$_3$]



En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del non-4-inal **74** (0.07 g, 0.50 mmol) en tolueno (4 mL). A continuación se añadió el catalizador RuClH(CO)(Ph_3P)$_3$ (0.04 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) y el tubo sellado se calentó a 110 ºC siguiendo la evolución de la reacción por GCMS. Al cabo de 24 horas no se observó ninguna evolución de la sustancia de partida.

*Ensayos de ciclación con [Cp*Ru(CH_3CN)$_3$]PF_6/EtOH*



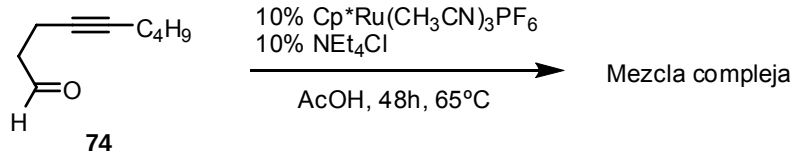
En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador [Cp*Ru(CH_3CN)$_3$]PF_6 (0.03 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) y Et_4NCl (0.01 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) en EtOH (2 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min. A continuación se adicionó el alquino **74** (0.07 g, 0.50 mmol) disuelto en EtOH (0.5 mL) vía cánula. El matraz se agitó a t.a y se siguió la evolución de la reacción por GCMS (al cabo de 4 días se observó un único producto). Se concentró el disolvente y el residuo obtenido se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 0.04 g (40%) de **76** como un aceite incoloro.

*1,1-dietoxinon-4-ino (**76**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.5-3.41 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 5H), 1.72 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.31-1.40 (m, 4 H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 0.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 101.9 (CH), 80.5 (C), 79.1 (C), 61.4 (2×CH_2), 33.1 (CH_2), 31.2 (CH_2), 21.9 (CH_2), 18.4 (CH_2), 15.3 (2×CH_3), 14.5 (CH_2), 13.8 (CH_3).

*Ensayos de ciclación con [Cp*Ru(CH_3CN)$_3$]PF_6/AcOH*

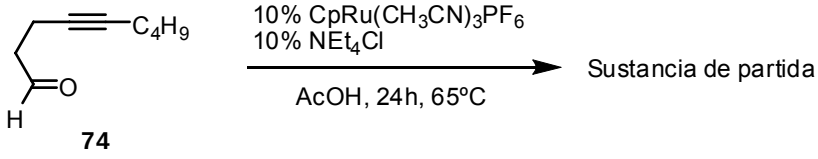


74

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador [Cp*Ru(CH_3CN)$_3$]PF_6 (0.03 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) y Et_4NCl (0.01 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) en AcOH (2 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min. A continuación se adicionó el alquino **74** (0.07 g, 0.50 mmol) disuelto en AcOH (0.5 mL) vía cánula. El matraz se calentó a 65 ºC siguiendo la evolución de la reacción por GCMS. Al cabo de 48 horas se observó la formación de una compleja mezcla de productos de difícil separación.

Se repitió la reacción en un tubo sellado a 150 ºC, con descomposición del producto. Cuando se calentó la disolución a reflujo de tolueno con un 20% de AcOH se recuperó la sustancia de partida inalterada.

Ensayos de ciclación con [CpRu(CH_3CN)$_3$]PF_6/AcOH



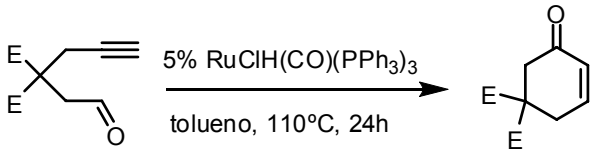
74

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador [CpRu(CH_3CN)$_3$]PF_6 (0.02 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) y Et_4NCl

(0.01 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) en AcOH (2 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min. A continuación se adicionó el alquino **74** (0.07 g, 0.50 mmol) disuelto en AcOH (0.5 mL) vía cánula. El matraz se calentó a 65 ºC siguiendo la evolución de la reacción por GCMS. Al cabo de 24 h no se observó ninguna evolución de la sustancia de partida.

5.3.3.2 Ciclación del 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo 78 catalizada por complejos de Ru-H

Ensayos de ciclación con [RuClH(CO)(Ph_3P)$_3$]



78 **83**

E=CO_2Me

En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **78** (0.11 g, 0.5 mmol) y RuClH(CO)(Ph_3P)$_3$ (0.04 g, 0.025 mmol, 0.05 eq) en tolueno (4 mL). A continuación se calentó a 110 ºC durante 24 h siguiendo la evolución de la reacción por GCMS. Tras ese tiempo se observó la desaparición de la sustancia de partida. Se concentró el tolueno a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.021 g (20%) de **83** como un aceite incoloro.

*5-Oxociclohex-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**83**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.87 (dt, *J* = 10.1, 4.2 Hz, 1H), 6.02 (dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.96 (dd, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H).

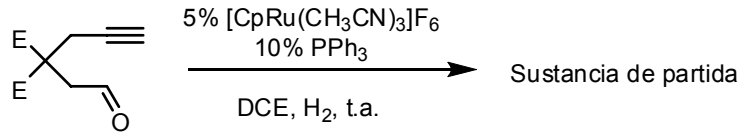
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 194.4 (CO), 170.0 (2×CO), 145.7 (CH), 129.6 (CH), 55.3 (C), 53.2 (2×CH_3), 42.6 (CH_2), 31.2 (CH_2).

MS (IQ) (ESI), m/z (% intensidad relativa): 245 (M^++Na, 100), 213 (39), 181(27), 153 (53), 149 (34).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{10}H_{13}O_5$) calc.: 213.0757, encontrado: 213.0757.

Los otros ensayos de la Tabla 3 (pág. 49) se realizaron siguiendo un procedimiento similar, variando en cada caso la cantidad de catalizador, el disolvente o la temperatura.

Ensayos de ciclación con $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6/H_2$[165]



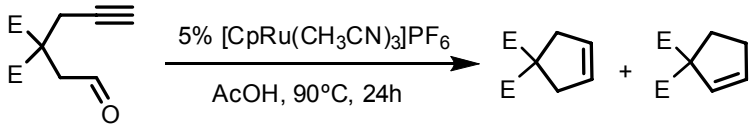
78

E=CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **78** (0.05 g, 0.24 mmol), $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.005 g, 0.012 mmol, 0.05 eq) y trifenilfosfina (0.006 g, 0.024 mmol, 0.1 eq) en DCE (3 mL). A continuación se burbujeó una corriente de H_2 durante 15 min y se mantuvo la agitación bajo atmósfera de H_2 durante 24 h. Se siguió la reacción mediante GCMS y por c.c.f. (AcOEt/hex 2:8), observándose siempre la sustancia de partida inalterada.

Se llevó a cabo la misma reacción usando $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ como catalizador con el mismo resultado.

Ensayos de ciclación con $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$/AcOH



78 **84a** (95/5) **84b**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.01 g, 0.025 mmol, 0.05 eq) en AcOH (4 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min, se añadió el alquino **78** (0.1 g, 0.50 mmol) y el matraz se calentó a 90 ºC. La evolución de la reacción se siguió por GCMS, observándose tras 24 horas la desaparición de la sustancia de partida. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (5 mL) y se lavó con H_2O (2 x 5 mL) y una

[165] Huddleston, R. R.; Jang, H. Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11488.

disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 82 mg (95%) de una mezcla 95:5 de **84a** y **84b** como un sólido blanco.

*Ciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**84a**)*

P. Fusión: 60-62ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.61 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.02 (s, 4H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.6 (2×CO), 127.8 (2×CH), 58.7 (C), 52.8 (2×CH_3), 40.9 (2×CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 185 (M^++1, 28), 165 (8), 154 (8), 153 (100), 125 (62), 57 (14).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_9H_{12}NaO_4$) calc.: 207.0628, encontrado: 207.0631.

*Ciclopent-2-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**84b**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.97 (m, 1H), 5.79 (td, *J* = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.45 (m, 4 H).

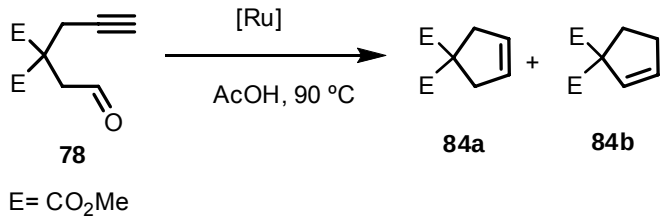
^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.7 (2×CO), 135.9 (CH), 128.6 (CH), 66.5 (C), 52.6 (2×CH_3), 31.9 (CH_2), 31.6 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 185 (M^++1, 23), 165 (7), 153 (29), 126 (10), 125 (100), 57 (63).

5.3.4 Ciclación de alquinales catalizada por Ru

5.3.4.1 Optimización de las condiciones

Evaluación del catalizador de Ru (procedimiento general)

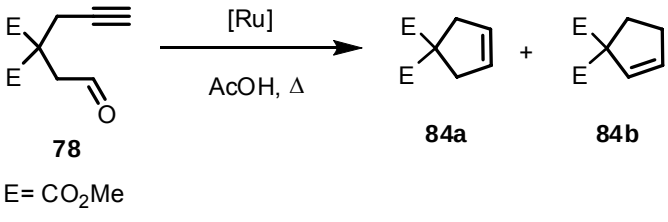


78 **84a** **84b**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador [Ru] (0.025 mmol, 0.05 eq) en AcOH (4 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min. A continuación se añdió el alquino **78** (0.1 g, 0.50 mmol) y la disolución resultante se calentó a 90 ºC, siguiendo su evolución mediante GCMS. Una vez finalizada la reacción, se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron cantidades variables de la mezcla de isómeros **84a** y **84b** como un sólido blanco. Ver Tabla 4, pág. 52.

Evaluación de la temperatura de reacción (procedimiento general)

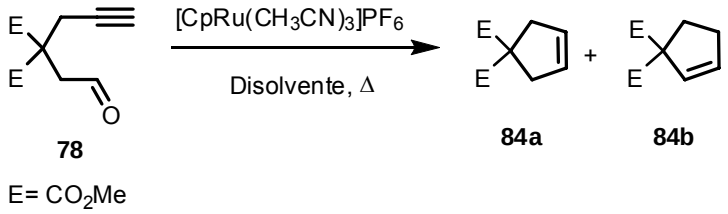


78 **84a** **84b**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador [Ru] (0.025 mmol, 0.05 eq) en AcOH (4 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min. A continuación se añadió el alquino **78** (0.1 g, 0.50 mmol) y el matraz se agita a la temperatura elegida. El seguimiento de la conversión de la reacción se realiza por GCMS. Ver Tabla 5, pág. 53.

Evaluación de los disolventes adecuados para la reacción (procedimiento general)

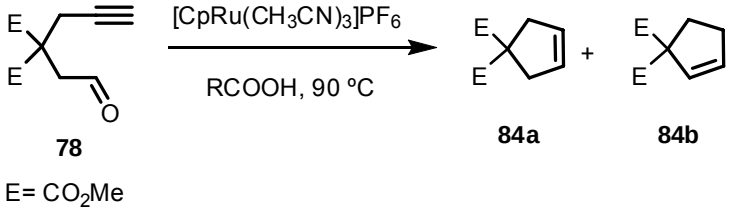


78 **84a** **84b**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.025 mmol, 0.05 eq) en el disolvente o la mezcla de disolventes elegida (4 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquino **78** (0.1 g, 0.50 mmol). El matraz se agitó a la temperatura indicada, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS. Ver Tabla 6, pág. 54.

Evaluación de la influencia del ácido carboxílico (procedimiento general)

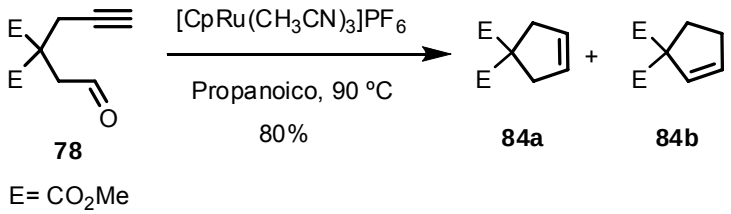


78 **84a** **84b**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.025 mmol, 0.05 eq) en el ácido elegido. La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquino **78** (0.1 g, 0.50 mmol). El matraz se calienta a 90 ºC, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS. Ver Tabla 7, pág. 55.

- <u>Ácido propanoico</u>

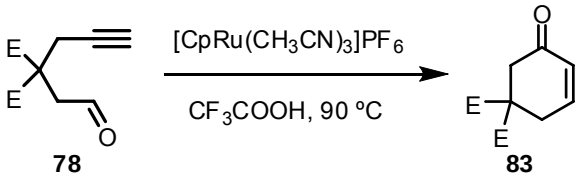


78 **84a** **84b**

E= CO_2Me

Siguiendo el procedimiento general usando ácido propanoico (4 mL), al cabo de 24 h la reacción se había completado (GCMS). Se añadió Et_2O (5 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (2 x 5mL) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 5mL). Seguidamente se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 0.07 g (80%) de la mezcla de **84a** y **84b** como un sólido blanco.

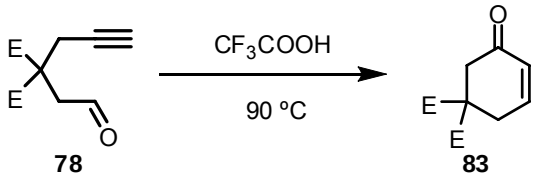
- Ácido trifluoroacético



78 **83**

E= CO_2Me

Cuando se utilizó ácido trifluoroacético (4 mL), al cabo de 1 h la reacción se había completado (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7). Se obtuvieron 0.90 g (90%) de la cetona **83** como un aceite incoloro.

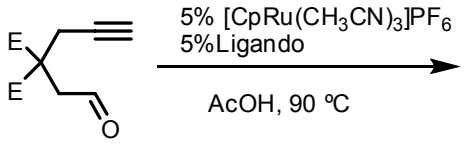


78 **83**

E= CO_2Me

La misma reacción se llevó a cabo en ausencia del complejo de Ru. Así, en un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **78** (0.1 g, 0.50 mmol) en ácido trifluoroacético (4 mL) que se calentó a 90 ºC. Al cabo de 1h la reacción se había completado (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7). Se obtuvieron 0.85 g (88%) de la cetona **83** como un aceite incoloro.

Evaluación de la influencia de fosfinas en la reacción (procedimiento general)

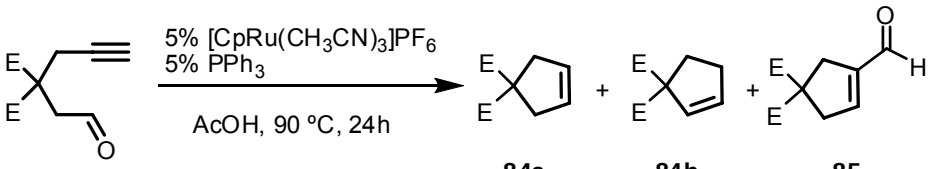


78

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.025 mmol, 0.05 eq) y el ligando fosfina (0.025 mmol, 0.05 eq) en ácido acético (4 mL), que se calentó a 100ºC durante 1 h. A continuación, se añadió el alquino **78** (0.1 g, 0.50 mmol) a t.a. y el matraz se calentó a 90 ºC, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS. Ver Tabla 8, pág 56.

- Trifenilfosfina (PPh_3)



78 **84a** **84b** **85**

(68:7:10)

E= CO_2Me

Se utilizó trifenilfosfina (0.007 g, 0.025 mmol, 0.05 eq), y después de 24h de calentamiento se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.065 g (75%) de una mezcla de **84a** y **84b** (9:1) (*Rf* mayor) como un sólido blanco y 0.01 g (10%) de **85** (*Rf* menor) como un aceite incoloro.

*3-Formilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**85**)*

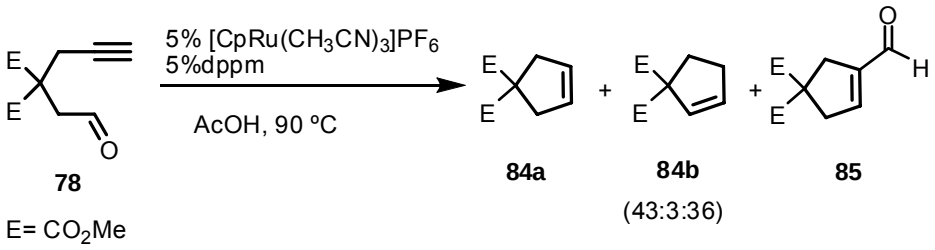
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.72 (s,1H), 6.71 (m, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 188.5 (CHO), 171.5 (2×CO), 147.5 (CH), 144.2 (C), 58.3 (C), 53.1 (2×CH_3), 41.5 (CH_2), 37.0 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 213 (M^++1, 84), 182 (10), 181 (100), 153 (98).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{10}H_{13}O_5$) calc.: 213.0762, encontrado: 213.0762.

- Bis(difenilfosfino)metano (dppm)



78 **84a** **84b** **85**

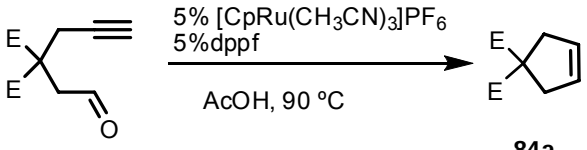
E= CO_2Me (43:3:36)

Se utilizó *bis*(difenilfosfino)metano (0.009 g, 0.025 mmol, 0.05 eq), y después de 24h de calentamiento se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.040 g (46%) de una mezcla de **84a** y **84b** (9.5:0.5) (*Rf* mayor) como un sólido blanco y 0.036 g (36%) de **85** (*Rf* menor) como un aceite incoloro.

- Bis(difenilfosfino)etano (dppe)

Se utilizó *bis*(difenilfosfino)etano (0.009 g, 0.025 mmol, 0.05 eq), y después de 24h de calentamiento se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.050 g (58%) de una mezcla de **84a** y **84b** (9.5:5) (*Rf* mayor) como un sólido blanco y 0.030 g (30%) de **85** (*Rf* menor) como un aceite incoloro.

- Bis(difenilfosfino)ferroceno



78 **84a**

E= CO_2Me

Se utilizó *bis*(difenilfosfino)ferroceno (0.013 g, 0.025 mmol, 0.05 eq), y después de 24h de calentamiento se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por

columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 0.071 g (85%) de **84a** como un sólido blanco.

5.3.4.2 Reacciones de ciclación de alquinales

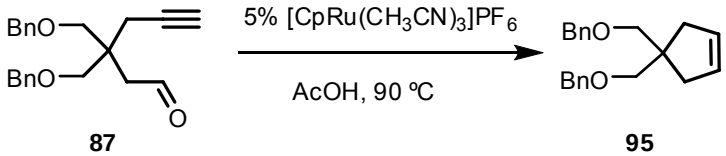
Procedimiento general

Método A: En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.05 eq) en AcOH (0.12 M). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquinal (1 eq). El matraz se calentó con agitación a 90 ºC, y la evolución de la reacción se siguió por GCMS y por ccf (AcOEt/hex). Finalizada la reacción, se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex).

Método B: En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.05 eq) en AcOH (0.12 M). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquinal (1 eq). El tubo se calentó a 130 ºC, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS y por ccf (AcOEt/hex). Finalizada la reacción, se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex).

5.3.4.3 Reacciones de ciclación de 5-alquinales

Ciclación del 3,3-bis(benciloximetil)hex-5-inal (87)



87 **95**

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.007g, 0.016 mmol, 0.05 eq) en AcOH (2.6 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquino **87** (0.10 g, 0.32 mmol). El matraz se calentó a 90 ºC durante 8 h hasta la

desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 0.064 g (70%) del ciclopenteno **95** como un aceite incoloro.

*1,1-Bis(beniloximetil)ciclopenteno (**95**)*

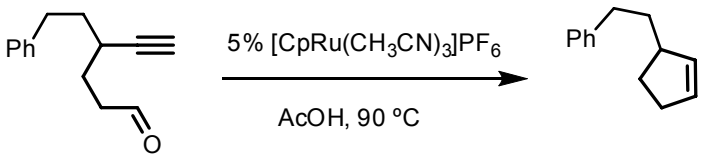
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.32-7.28 (m, 10H), 5.58 (s, 2H), 4.53 (s, 4H), 3.44 (s, 4H), 2.24 (s, 4H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 138.9 (C), 128.9 (CH), 128.2 (2×CH), 127.4 (2×CH), 127.3 (CH), 74.1 (2×CH_2), 73.2 (2×CH_2), 46.7 (C), 39.4 (2×CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 309 (M^++1, 77), 308 (9), 307 (24), 183 (32), 182 (20), 181 (100).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{21}H_{25}O_2$) calc.: 309.1854, encontrado: 309.1864.

*Ciclación del 4-fenetilhex-5-inal (**91**)*



91 **96**

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.011 g, 0.025 mmol, 0.05 eq) en AcOH (3 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula el alquino **91** (0.10 g, 0.5 mmol) en AcOH (1 mL). El matraz se calentó a 90 ºC durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hexano). Se obtuvieron 0.048 g (56%) del ciclopenteno **96** como un aceite incoloro.

Cuando la reacción se repitió utilizando $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.012 g, 0.025 mmol, 0.05 eq) como catalizador se obtuvieron 0.052 g (60%) de **96** tras 12h de reacción.

*(2-(ciclopent-2-enil)etil)benceno (**96**)*

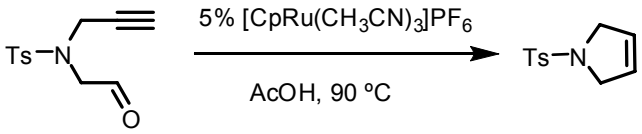
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.31-7.14 (m, 5H), 5.77-5.67 (m, 2H), 2.65 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.92-1.41 (m, 4H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 142.8 (C), 134.9 (CH), 130.5 (CH), 128.4 (2xCH), 128.3 (2xCH), 125.6 (CH), 45.2 (CH), 37.9 (CH_2), 34.3 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.8 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 173 (M^++1, 21), 172 (6), 171 (21), 131 (13), 119 (33), 105 (15), 91 (100).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{13}H_{17}$) calc.: 173.1330, encontrado: 173.1329.

*Ciclación de la 4-metil-N-(2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)bencenosulfonamida (**94**)*



94 **97**

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.009 g, 0.020 mmol, 0.05 eq) en AcOH (3 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquino **94** (0.10 g, 0.40 mmol). El matraz se calentó a 90 ºC durante 12h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.082 g (93%) de la pirrolina **97** como un sólido blanco.

*1-Tosil-2,5-dihidro-1H-pirrol (**97**)*

P. Fusión: 121-123 ºC (AcOEt/hexano)

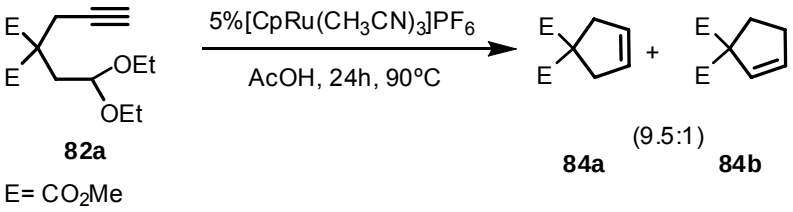
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.72 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 143.4 (C), 134.3 (C), 129.7 (2×CH), 127.4 (2×CH), 125.4 (2×CH), 54.8 (2×CH_2), 21.5 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 224 (M^++1, 100), 223 (6), 222 (17), 149 (23).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{11}H_{14}N_1O_2S$) calc.: 224.0745, encontrado: 224.0748

*Ciclación del 2-(2,2-dimetoxietil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**82a**)*



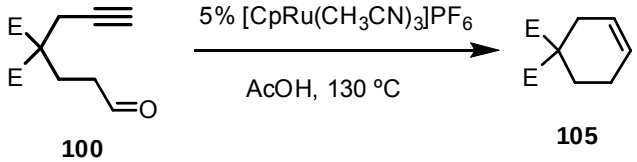
82a **84a** **84b**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.008 g, 0.019 mmol, 0.05 eq) en AcOH (2 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquino **82a** (0.10 g, 0.39 mmol). El matraz se calentó a 90 ºC durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.047 g (70%) de la mezcla de **84a** y **84b** (9.5:1) como un sólido blanco.

5.3.4.4 Reacciones de ciclación de 6-Alquinales

*Ciclación del 2-(3-oxopropil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**100**)*



100 **105**

E= CO_2Me

En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.01 g, 0.022 mmol, 0.05 eq) en AcOH (3 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula el alquino **100** (0.10 g, 0.44 mmol) en AcOH (1 mL). El tubo se calentó a 130 ºC, durante 6 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 0.5:9.5). Se obtuvieron 0.050 g (60%) de **105** como un aceite incoloro.

*Ciclohex-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**105**)*

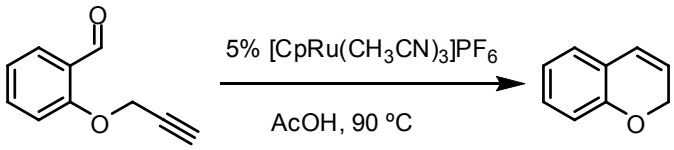
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.65 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.56 (s, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.9 (2×CO), 126.0 (CH), 123.8 (CH), 53.0 (C), 52.6 (2×CH_3), 30.6 (CH_2), 27.6 (CH_2), 22.4 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 199 (M^++1, 28), 197 (7), 167 (95), 139 (100), 79 (15).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{10}H_{15}O_4$) calc.: 199.0970, encontrado: 199.0978.

*Ciclación del 2-(prop-2-iniloxi)benzaldehído (**102**)*



102 **106**

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.013 g, 0.031 mmol, 0.05 eq) en AcOH (5 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquino **102** (0.10 g, 0.62 mmol). El matraz se calentó a 90 ºC durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 0.065 g (80%) de **106** como un aceite incoloro.

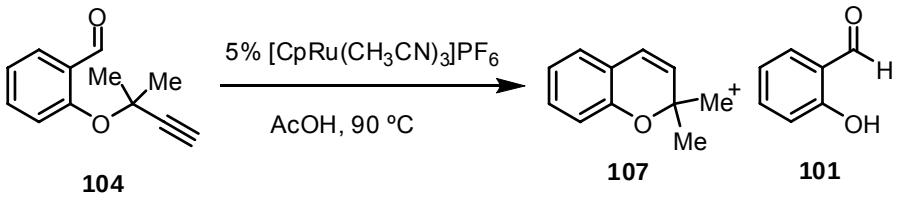
*2H-Cromeno (**106**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.09 (td, *J*= 7.5, 1.7Hz, 1H), 6.95 (dd, *J*= 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (td, *J*= 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 6.41 (dt, *J*= 9.8, 1.7 Hz, 1H), 5.76 (dt, *J*= 9.8, 3.6 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J*= 3.6, 1.7 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 154.0 (C), 129.1 (CH), 126.5 (CH), 124.5 (CH), 122.4 (C), 121.9 (CH), 121.3 (CH), 115.7 (CH), 65.5 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 133 (M^++1, 100), 132 (10), 131 (6), 105 (5).

*Ciclación del 2-(2-metilbut-3-in-2-iloxi)benzaldehído (**104**)*



104 **107** **101**

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.011 g, 0.027 mmol, 0.05 eq) en AcOH (4 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquino **104** (0.10 g, 0.53 mmol). El matraz se calentó a 90 ºC durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 0.5:9.5). Se obtuvieron 0.052 g (62%) de **107** (*Rf* mayor) como un aceite incoloro y 0.022 g (35%) de **101** (*Rf* menor) como un sólido blanco.

*2,2-Dimetil-2H-cromeno (**107**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.09 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 6H).

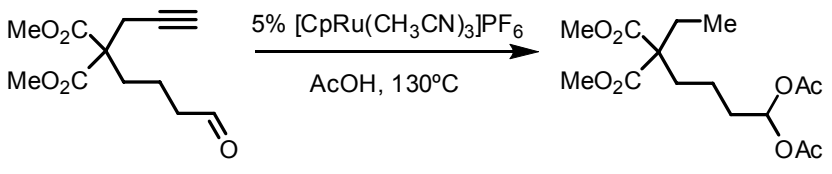
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 152.8 (C), 130.7 (CH), 129.0 (CH), 126.2 (CH), 122.3 (CH), 121.2 (C), 120.6 (CH), 116.2 (CH), 76.1 (C), 28.0 (2×CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 161 (M^++1,100), 160 (11), 145 (12), 133 (2).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{11}H_{13}O_1$) calc.: 161.0961, encontrado: 161.0965.

5.3.4.5 Reacciones de ciclación de 7-alquinales

*Reacción del 2-(4-oxobutil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**110**)*



110 **111**

En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.009 g, 0.021 mmol, 0.05 eq) en AcOH (2 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula el alquino **110** (0.10 g, 0.41 mmol). El matraz se calentó a 130 ºC durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 0.5:9.5). Se obtuvieron 0.071 g (52%) de **111** como un aceite incoloro.

*2-(4,4-Diacetoxibutil)-2-etilmalonato de dimetilo (**111**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.75 (t, *J*= 5.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 1.98-186 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.81 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H)

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.9 (2xCO), 168.9 (2xCO), 90.0 (CH), 57.9 (C), 52.3 (2xCH_3), 33.2 (CH_2), 31.6 (CH_2), 25.6 (CH_2), 20.8 (2×CH_3), 18.1 (CH_2), 8.5 (CH_3).

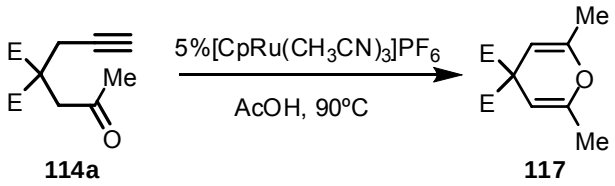
MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 355 (M^++Na, 6), 295 (14), 254 (20), 253 (100), 179 (13)

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{15}H_{24}O_8Na$) calc.: 355.1369, encontrado: 355.1363

5.3.4.6 Reacciones de ciclación de α,ω-alquinonas

*Ciclación del 2-(2-oxopropil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**114a**)*

Método A



114a **117**

E = CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.010 g, 0.022 mmol, 0.05 eq) en AcOH (4 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula la alquinona **114a** (0.10 g, 0.44 mmol) en AcOH (1 mL). El matraz se calentó a 90 ºC durante 12 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna

cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 0.065 g (65%) de **117** como un aceite incoloro.

*2,6-Dimetil-4H-piran-4,4-dicarboxilato de dimetilo (**117**)*

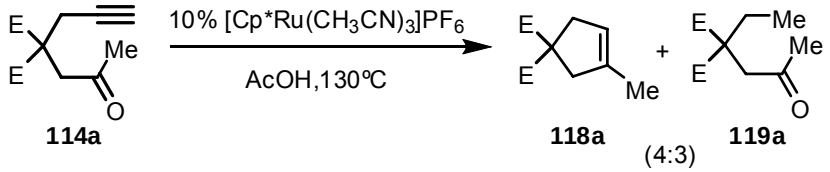
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.89 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 1.86 (s, 6H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.4 (2×CO), 150.1 (2×C), 94.2 (2×CH), 53.3 (2×CH_3), 53.2 (C), 19.7 (2×CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 12), 199 (25), 168 (11), 167 (100).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{11}H_{14}NaO_5$) calc.: 249.0733, encontrado: 249.0740.

Método B



114a **118a** **119a** (4:3)

E= CO_2Me

Cuando la reacción se llevó a cabo con las mismas cantidades según el *método B* ([Cp*Ru(CH_3CN)$_3$]PF_6 (0.022 g, 0.044 mmol, 0.1 eq), 130ºC), se completó en 12h. Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 0.5:9.5). Se obtuvieron 0.035 g (40%) de **118a** (Rf mayor) y 0.026 g (30%) de **119b** (Rf menor) como aceites incoloros.

*3-Metilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**118a**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.18 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.97 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.70 (m, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.8 (2×CO), 137.4 (C), 121.2 (CH), 59.3 (C), 52.7 (2×CH_3), 44.7 (CH_2), 40.9 (CH_2), 16.0 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 199 (M^++1, 17), 198 (2), 197 (6), 167 (37), 139 (100), 123 (8).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{10}H_{14}NaO_4$) calc.: 221.0784, encontrado: 221.0780.

*2-Etil-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo (**119a**)*

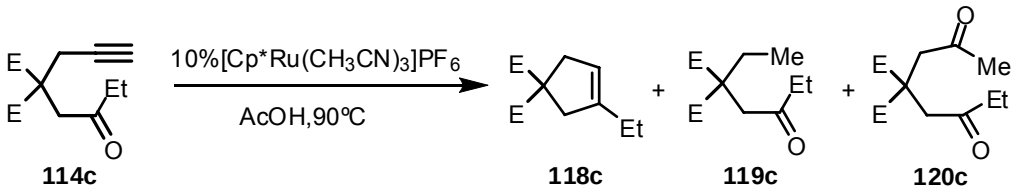
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.72 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (q, *J*= 7.6 Hz, 2H), 0.83 (t, *J*= 7.6 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 205.2 (CO), 171.3 (2×CO), 55.7 (C), 52.6 (2×CH_3), 45.6 (CH_2), 30.3 (CH_3), 26.7 (CH_2), 9.1 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 217 (M^++1, 6), 186 (10), 185 (100), 157 (7), 129 (17).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{10}H_{17}O_5$) calc.: 217.1076, encontrado: 217.1080

*Ciclación del 2-(2-oxobutil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**114c**)*



E = CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador [$CpRu(CH_3CN)_3$]PF_6 (0.018 g, 0.042 mmol, 0.1 eq) en AcOH (3 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula la alquinona **114c** (0.10 g, 0.42 mmol). El matraz se calentó a 90 ºC durante 12 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 0.015 g (15%) de **118c**, 0.022 g (23%) de **119c** y 0.033 g (31%) de **120c** como aceites incoloros.

Cuando la reacción se llevó a cabo a 130 ºC (*método B*), se obtuvieron 0.01 g (10%) de **118c**, 0.030 g (33%) de **119c** y 17 g (16%) de **120c**.

*3-Etilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**118c**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.19 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.98 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 173.1 (2×CO), 143.8 (C), 119.2 (CH), 59.3 (C), 53.0 (2×CH_3), 43.4 (CH_2), 40.9 (CH_2), 23.8 (CH_2), 12.2 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 213 (M^++1, 12), 180 (23), 154 (11), 153 (100).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{11}H_{17}O_4$) calc.: 213.1121, encontrado: 213.1125.

*2-Etil-2-(2-oxobutil)malonato de dimetilo (**119c**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.72 (s, 6H), 3.07 (s, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.3, 2H), 2.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 208.0 (CO), 171.4 (2×CO), 55.8 (C), 52.6 (2×CH_3), 44.4 (CH_2), 36.2 (CH_2), 26.8 (CH_2), 9.1 (CH_3), 7.6 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 231 (M^++1, 5), 200 (11), 199 (100), 171 (6), 139 (18).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{11}H_{19}O_5$) calc.: 231.1230, encontrado: 231.1227.

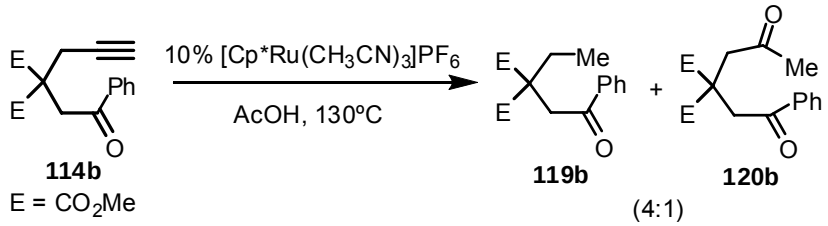
*2-(2-Oxobutil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo (**120c**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.65 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 208.7 (CO), 206.0 (CO), 170.1 (2×CO), 53.0 (2×CH_3), 52.8 (C), 46.1 (CH_2), 44.8 (CH_2), 36.1 (CH_2), 30.1 (CH_3), 9.1 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 213 (M^++1, 12), 180 (23), 154 (11), 153 (100).

*Ciclación del 2-(2-oxo-2-feniletil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**114b**)*



En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador [Cp*Ru(CH_3CN)$_3$]PF_6 (0.023 g, 0.045 mmol, 0.1 eq) en AcOH (3 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula la alquinona **114b** (0.13 g, 0.45 mmol). El tubo se calentó a 130 ºC durante 8 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 0.056 g (45%) de **119b** como un aceite incoloro y 0.017 g (14%) de **120b** como un aceite amarillento.

Al llevar a cabo la reacción a 90ºC (*método A*), la relación de productos y el rendimiento fueron similares.

*2-Etil-2-(2-oxo-2-feniletil)malonato de dimetilo (**119b**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 2.16 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.6, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 196.6 (CO), 171.4 (2×CO), 136.4 (C), 133.4 (CH), 128.6 (2×CH), 128.0 (2×CH), 55.7 (C), 52.7 (2×CH_3), 40.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 9.2 (CH_3).

MS (IQ), (IQ) m/z (% intensidad relativa): 279 (M^++1, 86), 248 (86), 247 (100), 233 (36), 187 (61), 159 (80).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{16}H_{18}O_5$) calc.: 279.1188, encontrado: 279.1203

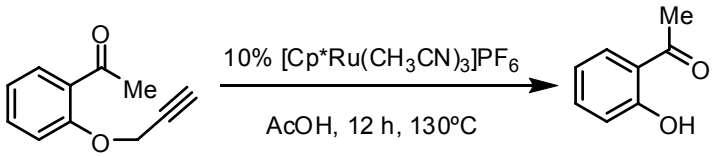
*2-(2-oxo-2-feniletil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo (**120b**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.01-7.94 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 206.1 (CO), 197.2 (CO), 170.2 (2×CO), 136.2 (C), 133.6 (CH), 128.6 (2×CH), 128.1 (2×CH), 53.1 (2×CH_3), 52.8 (C), 46.2 (CH_2), 41.8 (CH_2), 30.1 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 307 (M^++1, 24), 290 (8), 289 (44), 276 (16), 275 (100), 243 (15), 229 (15), 215 (11), 157 (79), 125 (22), 121 (77).

*Reacción de la 1-(2-(prop-2-iniloxi)fenil)etanona (**116**)*



116 **101b**

En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.028 g, 0.057 mmol, 0.1 eq) en AcOH (3 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula el alquino **116** (0.1 g, 0.57 mmol) en AcOH (1mL). El tubo se calentó a 130 ºC durante 12 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 0.5:9.5) obteniéndose 0.074 g (95%) de **101b** como un aceite amarillo.

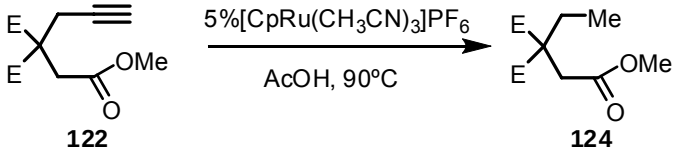
*1-(2-Hidroxifenil)etanona (**101b**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.02-6.87 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 137 (M^++1, 100), 136 (6), 119 (3).

5.3.4.7 Reacciones de ciclación de α.ω-alquinoésteres y α.ω–alquinonitrilos

*Reacción del pent-4-in-1,2,2-tricarboxilato de trimetilo (**122**)*



122 **124**

E = CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.009 g, 0.019 mmol, 0.05 eq) en AcOH (2.5 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula el alquino **122** (0.10 g, 0.39 mmol) en AcOH (1 mL). El matraz se calentó a 90 ºC durante 12 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose 0.07 g (72%) de **124** como un aceite incoloro.

*Butano-1,2,2-tricarboxilato de trimetilo (**124**)*

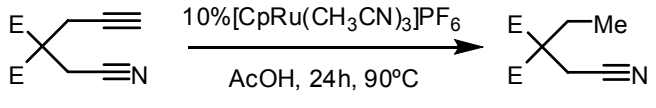
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.72 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.01 (q, *J*= 7.5 Hz, 2H), 0.84 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.9 (2×CO), 170.8 (CO), 56.0 (C), 52.7 (2×CH_3), 51.8 (CH_3), 36.9 (CH_2), 26.5 (CH_2), 8.8 (CH_3).

MS (IQ) m/z (% intensidad relativa): 233 (M^++1, 6), 202 (10), 201 (100), 141 (3).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{10}H_{17}O_6$) calc.: 233.1025, encontrado: 233.1025.

*Reacción del 2-(cianometil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**123**)*



123

E = CO_2Me

125

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq) en AcOH (3 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula el alquinonitrilo **123** (0.084 g, 0.4 mmol) en AcOH (1 mL). El matraz se calentó a 90 ºC durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 0.052 g (65%) del nitrilo **125**.

*2-(Cianometil)-2-etilmalonato de dimetilo (**125**)*

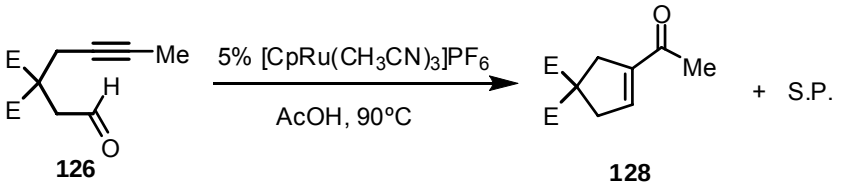
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.72 (s, 6H), 2.90 (s, 2H), 2.09 (q, *J*= 7.5 Hz, 2H), 0.85 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.2 (2×CO), 116.2 (CN), 55.8 (C), 53.3 (2×CH_3), 26.1 (CH_2), 21.3 (CH_2), 8.5 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 200 (M^++1, 100), 168 (39), 140 (14), 129 (4).

5.3.4.8 Reacciones de ciclación de alquinales y alquinonas sustituidos

*Ciclación del 2-(but-2-inil)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**126**)*



126 **128**

E = CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.014 g, 0.033 mmol, 0.05 eq) en AcOH (5 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquinal **126** (0.15 g, 0.66 mmol). El matraz se calentó a 90 ºC durante 48 h sin observarse una total conversión de la sustancia de partida. Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.062 g (40%) de **128** como un aceite incoloro y se recuperó un 30% de sustancia de partida sin reaccionar.

3-Acetilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo*(**128**)*

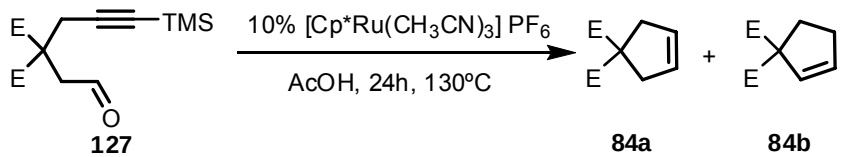
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.52 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.20-3.19 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 195.6 (C), 171.7 (2×CO), 142.6 (C), 139.8 (CH), 58.1 (C), 52.9 (2×CH_3), 41.5 (CH_2), 38.8 (CH_2), 26.3 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 89), 226 (6), 195 (100), 167 (69), 135 (26), 125 (77).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{11}H_{15}O_5$) calc.: 227.0919, encontrado: 227.0913.

*Ciclación del 2-(2-oxoetil)-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**127**)*



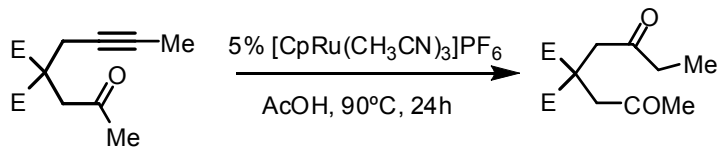
127 **84a** **84b**

E= CO_2Me

En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.015 g, 0.035 mmol, 0.1 eq) en AcOH (3 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquinal sililado **127** (0.10 g, 0.35 mmol). El tubo se calentó a 130 ºC durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9) obteniéndose 0.032 g (52%) de la mezcla de **84a** y **84b** en proporción 7:3.

Cuando la reacción se realizó a 90 ºC, solamente se observaron trazas de **84a** y **84b**.

*Ciclación del 2-(but-2-inil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo (**114d**)*



114d **129**

E = CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.018 g, 0.042 mmol, 0.1 eq) en AcOH (4 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula la alquinona **114d** (0.11 g, 0.47 mmol) en AcOH (1 mL). El matraz se calentó a 90 ºC durante 24h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose 0.017 g (15%) de **129** como un aceite incoloro junto con 0.065 g (60%) de la cetona de partida.

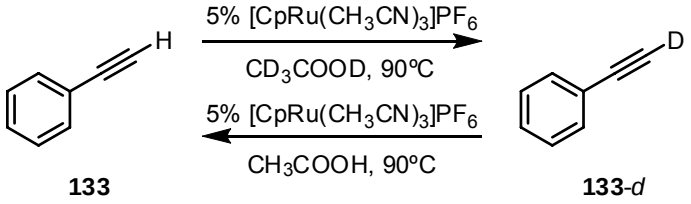
*2-(2-Oxobutil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo (**129**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.71 (s, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

5.3.4.9 Estudios mecanísticos

5.3.4.10 Marcaje isotópico

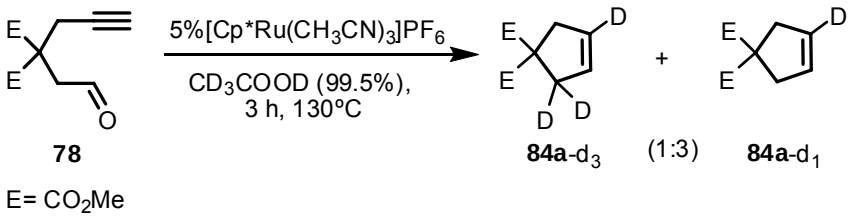
*Deuteración del etinilbenceno (**133**)*



En un tubo Young, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.006 g, 0.014 mmol, 0.05 eq) en CD_3COOD (0.75 mL). A continuación se añadió el etinilbenceno (**133**) (0.03 g, 0.29 mmol) y el tubo se calentó a 90 ºC durante 4 h hasta la desaparición de la señal del alquino por RMN. Por GCMS se confirmó la masa del compuesto deuterado **133**-*d*.

De nuevo en un tubo Young, seco, bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.006 g, 0.014 mmol, 0.05 eq) en CH_3COOH (0.75 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el etinilbenceno deuterado (**133**-*d*) (0.03 g, 0.29 mmol). El tubo se calentó a 90 ºC durante 4 h hasta la aparición de la señal del alquino por ^{1}H-RMN. Por GCMS se comprobó que la masa se correspondía con el etinilbenceno **133**.

*Ciclación de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**78**) en CD_3COOD*

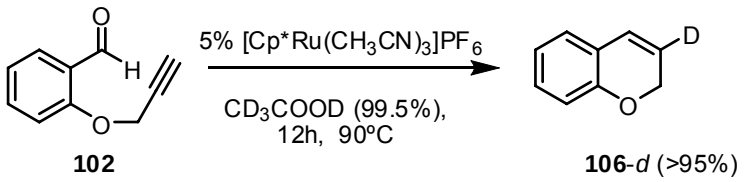


78 E= CO_2Me **84a**-d_3 **84a**-d_1

En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.003 g, 0.007 mmol, 0.05 eq) en CD_3COOD (1.5 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se añadió el alquinal **78** (0.03 g, 0.14 mmol). El tubo se calentó a 130 ºC siguiendo la evolución de la reacción mediante GCMS. Al cabo de 4 h se observó la desaparición

de **78**. Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9) obteniéndose 0.019 g (73%) de la mezcla de **84a**-d_3 y **84a**-d_1 (1:3) (GCMS).

*Ciclación de 2-(prop-2-iniloxi)benzaldehído (**102**) en AcOD*



102 **106**-*d* (>95%)

En un tubo Young, seco, bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.006 g, 0.011 mmol, 0.05 eq) en CD_3COOD (0.75 mL). A continuación se añadió el benzaldehído **102** (0.04 g, 0.21 mmol) y el tubo se calentó a 90 ºC. Se realizó una monitorización de la reacción por ^{1}H-RMN y al cabo de 12h la reacción se había completado. Se observó un grado de deuteración mayor del 95% (^{1}HRMN). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 0.5:9.5) obteniéndose 0.025 g (75%) de **106**-*d* como un aceite incoloro.

*3-Deutero-2H-cromeno (**106**-d)*

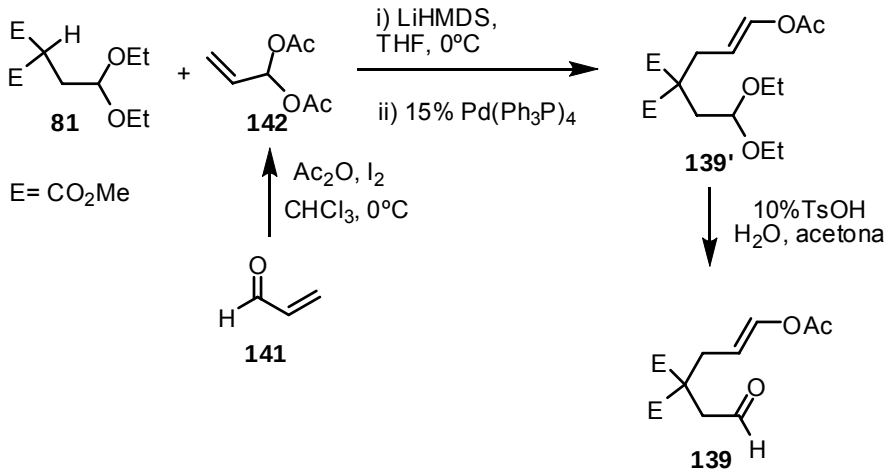
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.08 (td, *J*= 7.5, 1.7Hz, 1H), 6.94 (dd, *J*= 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.84 (td, *J*= 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.80 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 154.0 (C), 129.1 (CH), 126.5 (CH), 124.4 (CH), 122.4 (C), 121.9 (C), 121.3 (CH), 115.7 (CH), 65.5 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 134 (M^++1, 100), 133 (29), 132 (8), 131 (3), 106 (6).

Validación mecanística

*Síntesis de (Z)-2-(3-acetoxialil)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**139**)*



En un matraz de 25 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **141** (0.65 mL, 10 mmol) y Ac_2O (3.70 mL, 50 mmol, 5 eq) en $CHCl_3$ (10 mL). La disolución se enfrió a 0ºC y a esta temperatura se añadió I_2 (0.5 g, 2.0 mmol, 0.2 eq), manteniendo la agitación a 0 ºC durante media hora. A continuación se añadió Et_2O y la disolución resultante se lavó con disoluciones saturadas de NaCl (2 x 10 mL) y $Na_2S_2O_3$ (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando AcOEt/hexano (1:9) como eluyente. Se obtuvieron 0.95 g de **142**[166] (62%) como un aceite incoloro.

En un matraz de 25 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **81** (0.3 g, 1.21 mmol, 1.0 eq) en THF destilado (5 mL). A continuación se hizo pasar una corriente de argón durante 20 min para desoxigenar la muestra. La disolución se enfrió a 0ºC y a esta temperatura se adicionó LiHMDS (1.8 mL (1.0 M), 1.8 mmol, 1.5 eq), agitando la disolución resultante durante 20 min a t.a.

A continuación en un matraz de dos bocas de 25 mL provisto de refrigerante, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de **142** (0.19 g, 1.21 mmol, 1.0 eq) en THF destilado (5 mL). A continuación se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.14 g, 0.12 mmol, 0.1 eq) y la mezcla resultante se agitó a t.a durante 15 min. Seguidamente se canuló la disolución del anión de **81** sobre la suspensión de Pd y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida por

[166] Deka, N.; Kalita, D.J.; Borah, R.; Sarma, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1563.

c.c.f. (AcOEt/hex 4:6). Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando AcOEt/hexano (4:6) como eluyente. Se obtuvieron 0.14 g del acetal **139'** (37%) como un aceite incoloro.

En un matraz de 25 mL se preparó una disolución de **139'** (0.14 g, 0.4 mmol), *p*-TsOH (0.01 g, 0.06 mmol, 0.15 eq) y H_2O (0.02, 1.2 mmol, 3 eq) en acetona (5 mL). Tras la agitación durante 6 h a t.a., se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.071 g (65%) de **139** como un aceite incoloro.

*(Z+E)-2-(3-Acetoxialil)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**139**)*

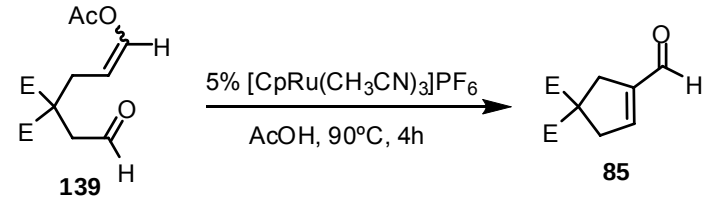
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.69 (s, 1H), 7.06 (dt, *J*= 12.4, 1.2 Hz, 1H), 5.26 (dt, *J*= 12.4, 8.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.98 (s, 2H), 2.70 (dd, *J*= 8.2, 1.2 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 198.4 (CHO), 170.1 (2 x CO), 167.7 (C), 138.6 (CH), 108.2 (CH), 54.9 (C), 52.9 (2×CH_3), 46.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 20.5 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 273 (M^++1, 1), 213 (100), 199 (38), 181 (54), 153 (87).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{12}H_{16}NaO_7$) calc.: 295.0788, encontrado: 295.0794.

*Ciclación de (Z+E)-2-(3-acetoxiallil)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**139**)*



139 **85**

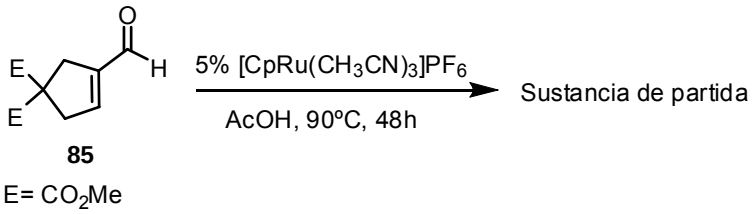
E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.005 g, 0.011 mmol, 0.1 eq) en AcOH (0.5 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó vía cánula **139** (0.03 g, 0.11 mmol) en AcOH (0.5 mL). El matraz se calentó a 90 ºC, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante CGMS. Al cabo de 5h se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna

cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.016 g (70%) de **85** como un aceite incoloro.

En ausencia del catalizador una disolución de 0.03 g de **139** en 1 mL de AcOH tardó más de 24h a 90 ºC en transformarse en **85**.

5.3.4.11 *Estudio de la descarbonilación de 3-formilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo* (**85**)



85

E= CO_2Me

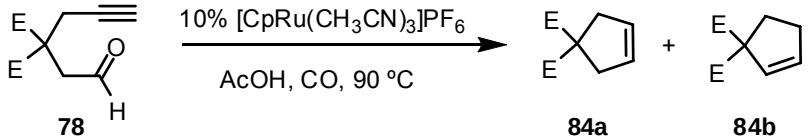
En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.012 g, 0.028 mmol, 0.1 eq) en AcOH (1.5 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min, se adicionó vía cánula **85** (0.06 g, 0.28 mmol) en AcOH (1 mL) y el matraz se calentó a 90 ºC. Después de 48 h no se observó ninguna evolución de la sustancia de partida.

Cuando la reacción se llevó a cabo a 130ºC en tubo sellado se obtuvo el mismo resultado.

5.3.5 Cicloisomerización de alquinales catalizada por rutenio

5.3.5.1 Optimización de las condiciones

*Ciclación de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**78**) en atmósfera de CO.*



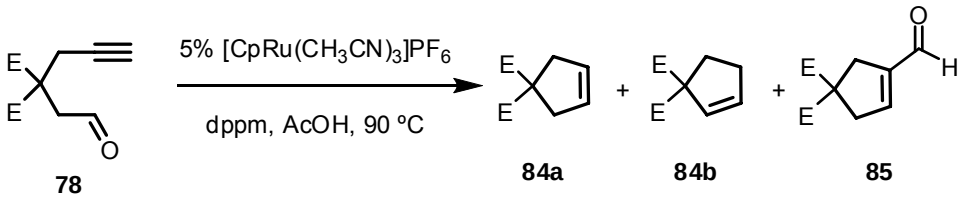
78 **84a** **84b**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.01 g, 0.025 mmol, 0.05 eq) en AcOH (4 mL). A continuación se burbujeó una corriente de CO en el matraz durante 30 min

tras la que se añadió el alquinal **78** (0.11 g, 0.50 mmol). La disolución resultante se calentó a 90 ºC, realizándose el seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS. Al cabo de 24 horas se observó la desaparición de la sustancia de partida y la transformación en la mezcla de isómeros de **84** (95% de rendimiento por GCMS).

*Ciclación de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**78**) en presencia de cantidades variables de dppm.*



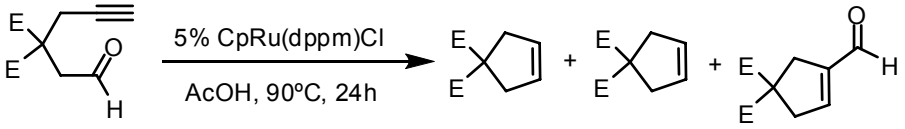
78 **84a** **84b** **85**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.01 g, 0.025 mmol, 0.05 eq) y bis(difenilfosfino)metano (0.05, 0.075 o 0.25 eq) en ácido acético (4 mL). La disolución se agitó a 100 ºC durante 1 h. A continuación se añadió el alquinal **78** (0.11 g, 0.50 mmol) y el matraz se calentó a 90 ºC (seguimiento mediante GCMS). Los resultados obtenidos son los que figuran en la Tabla 12, pág. 80.

Se analizó la posibilidad de preformar el catalizador durante más tiempo (4 h) pero no mejoraron los resultados.

*Ciclación de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**78**) con CpRu(dppm)Cl como catalizador en AcOH.*

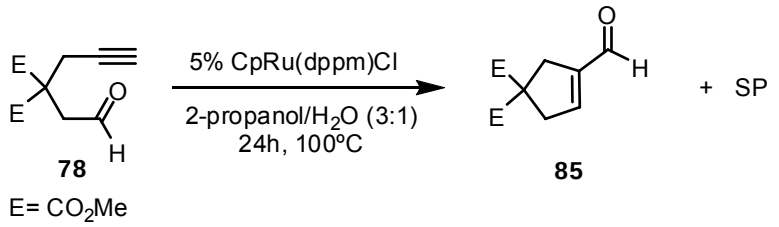


78 **84a** **84b** **85**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador CpRu(dppm)Cl (0.013 g, 0.024 mmol, 0.05 eq) en ácido acético (4 mL). A continuación se añadió el alquino **78** (0.11 g, 0.50 mmol) y se calentó a 90 ºC (seguimiento mediante GCMS). Se detectó la presencia de **84a**, **84b** y **85** (6:1:3).

*Ciclación de 2-(2-oxoetil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**78**) con CpRu(dppm)Cl como catalizador en 2-propanol/H_2O.*



En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador CpRu(dppm)Cl (0.013 g, 0.024 mmol, 0.05 eq) en 2-propanol (1.25 mL). A continuación se añadió **78** (0.11 g, 0.50 mmol) y H_2O (0.38 mL), y el tubo se calentó a 100ºC. Tras 24h se concentraron los disolventes a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.046 g (42%) de **85** como un aceite incoloro.

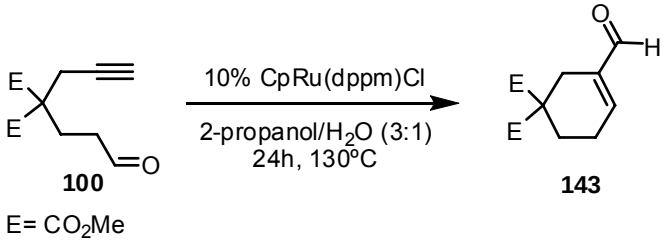
Cuando la reacción se llevó a cabo durante 24h a 130 ºC en presencia de un 10% de CpRu(dppm)Cl se obtuvieron 0.082 g (75%) de **85** tras la correspondiente purificación.

5.3.5.2 Aplicación a diferentes sustratos

Procedimiento general

Método C: En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución 0.3 M del catalizador CpRu(dppm)Cl (0.1 eq) en una mezcla de 2-propanol/H_2O (3:1). Tras la adición del alquinal (1 eq) el tubo se calentó a 130ºC. Finalizada la reacción, se concentraron los disolventes a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex).

*Ciclación de 2-(3-oxopropil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**100**)*



Se utilizaron CpRu(dppm)Cl (0.025 g, 0.044 mmol, 0.1 eq), **100** (0.10 g, 0.44 mmol), 2-propanol (1.13 mL) y H_2O (0.34 mL). Después de la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.070 g (70%) de **143** como un aceite incoloro.

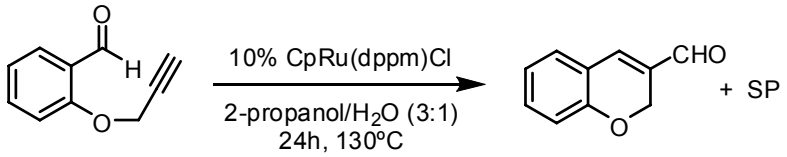
*3-Formilciclohex-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**143**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.45 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.78 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.21 (t, *J*= 6.4 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 192.8 (CHO), 171.2 (2×CO), 148.6 (CH), 138.6 (C), 52.7 (2×CH_3), 52.2 (C), 27.2 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.7 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 52), 226 (6), 209 (32), 196 (11), 195 (100), 167 (60).

*Ciclación de 2-(prop-2-iniloxi)benzaldehído (**102**)*



102 **144**

Se utilizaron CpRu(dppm)Cl (0.035 g, 0.062 mmol, 0.1 eq), **102** (0.10 g, 0.62 mmol), 2-propanol (1.60 mL) y H_2O (0.47 mL). Después de la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9) se obtuvieron 0.053 g (53%) de **144** como un aceite amarillo. Además se recuperaron 0.02 g de la sustancia de partida.

*2H-cromeno-3-carbaldehido (**144**)*

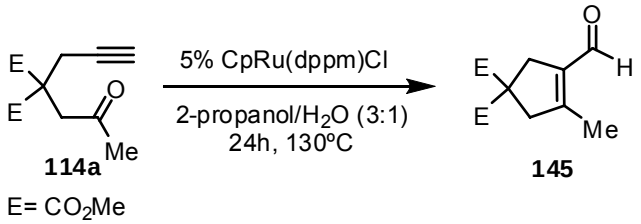
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 7.35-7.16 (m, 3H), 6.96 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 189.8 (CHO), 156.1 (C), 141.3 (CH), 133.3 (CH), 131.8 (C), 129.4 (CH), 122.0 (CH), 120.5 (C), 116.6 (CH), 63.3 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 161 (M^++1, 100), 160 (63), 159 (4), 145 (4), 133 (7).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{10}H_9O_2$) calc.: 161.0597, encontrado: 161.0600.

*Ciclación de 2-(prop-2-iniloxi)benzaldehído (**114a**)*



114a **145**

E= CO_2Me

Se utilizaron CpRu(dppm)Cl (0.029 g, 0.048 mmol, 0.1 eq), **114a** (0.11 g, 0.48 mmol), 2-propanol (1.25 mL) y H_2O (0.38 mL). Después de la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.055 g (55%) de **145** como un aceite incoloro.

*3-Formil-4-metilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**145**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.92 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.23 (s, 4H), 2.14 (s, 3H).

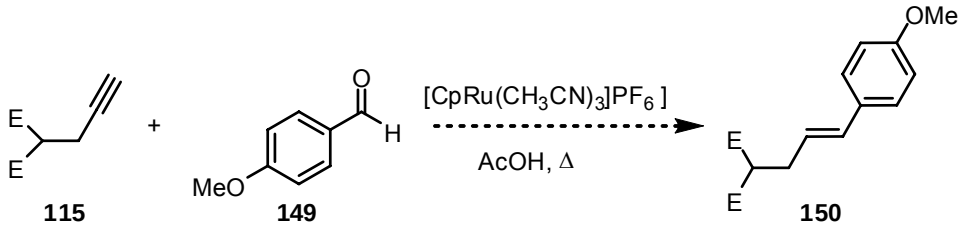
^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 187.1 (CHO), 171.8 (2×CO), 147.5(C), 135.0 (C), 56.6 (C), 53.1 (2×CH_3), 47.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 13.8 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 70), 226 (4), 195 (55), 168 (10), 167 (100).

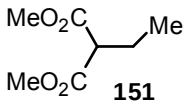
EMAR (ESI, M^++1) ($C_{11}H_{15}O_5$) calc.: 227.0914, encontrado: 227.0920.

5.3.6 Otras aplicaciones

5.3.6.1 Reacción intermolecular del propargilmalonato de dimetilo (115) con 4-metoxibenzaldehído (149)



En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.025 g, 0.059 mmol, 0.1 eq) en AcOH (0.5 mL). A continuación se añadió **115** (0.1 g, 0.59 mmol) y **149** (1 mL, 8.2 mmol, 13.8 eq). El tubo se calentó a 130ºC hasta la desaparición total del alquino **115** (GCMS). Tras 24h se añadió H_2O (2 mL) y se extrajo la mezcla con Et_2O (3 x 3 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla (AcOEt/Hex 1:9) como eluyente. Se separaron con claridad únicamente trazas de **151**.



*2-Etilmalonato de dimetilo (**151**)*

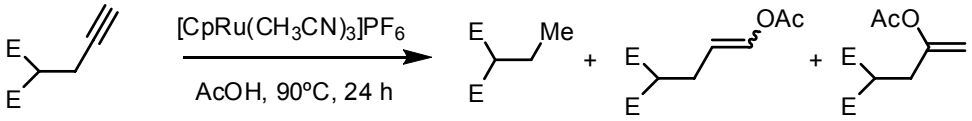
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.72 (s, 6H), 3.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.8 (2×CO), 53.1 (C), 52.4 (2×CH_3), 22.3 (CH_2), 11.8 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 161 (M^++1, 36), 130 (7), 129 (100).

Se hicieron nuevos ensayos realizando una adición lenta durante 4 h del alquino **115** (0.1 g, 0.59 mmol) sobre la disolución de $CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.025 g, 0.059 mmol, 0.1 eq), 4-metoxibenzaldehído (0.7 mL, 5.9 mmol, 10eq) y AcOH (1 mL). El resultado fue similar, obteniéndose tras la purificación cromatográfica 0.028 g (30%) de **151** junto con mezclas de otros productos y **149** recuperado.

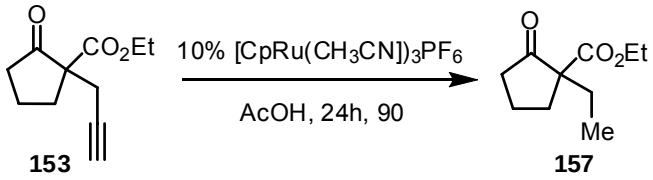
Finalmente se comprobó que cuando **115** (0.1 g, 0.59 mmol) se sometió directamente a las condiciones habituales de reacción se obtuvieron 0.038 g (42%) de **151** y 0.012 g (10%) de una mezcla de **152a** y **152b**.



115 E= CO_2Me **151** **152a** **152b**

5.3.6.2 Ciclación con expansión de anillo

*Reacción del 2-oxo-1-(prop-2-inil)ciclopentanocarboxilato de etilo (**153**)*



153 **157**

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.022 g, 0.051 mmol, 0.1 eq) en AcOH (2 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min y a continuación se adicionó por canulación el alquino **153** (0.1 g, 0.51 mmol, 1 eq) en AcOH (2 mL). El matraz se calentó a 130 ºC realizando un seguimiento de la evolución mediante GCMS. Tras 24h se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 0.048 g (53%) de **157** como un aceite incoloro.

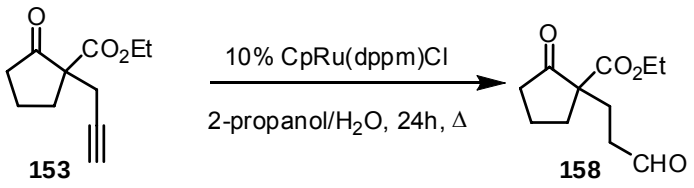
*1-Etil-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**157**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.69-2.11 (m, 3H), 2.07-1.51 (m, 5H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 215 (CO), 171.0 (2×CO), 61.2 (CH_2), 60.8 (C), 38.0 (CH_2), 32.2 (CH_2), 26.7 (CH_2), 19.5 (CH_2), 14.0 (CH_3), 9.1 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 207 (M^++Na, 100), 185 (10), 157 (12), 149 (20), 139 (22), 111 (20).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{10}H_{17}O_3$) calc.: 185.1172, encontrado: 185.1170.



153 **158**

En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador CpRu(dppm)Cl (0.03 g, 0.051mmol, 0.1 eq), **153** (0.1 g, 0.51 mmol, 1 eq) en 2-propanol (1.3 mL) y H_2O (0.39 mL). A continuación el tubo se calentó a 130ºC durante 24 h. Finalizada la reacción, se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7). Se obtuvieron 0.085 g (78%) del aldehído **158** como un aceite.

*2-Oxo-1-(2-oxoetil)ciclopentanocarboxilato de etilo (**158**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.81 (s, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.84-1.88 (m, 10H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

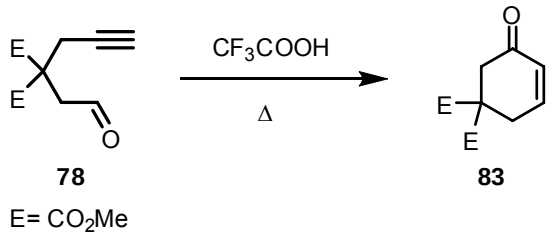
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 214 (CO), 201.0 (CHO), 171.0 (CO), 61.4 (CH_2), 58.8 (C), 39.4 (CH_2), 37.8 (CH_2), 34.0 (CH_2), 25.3 (CH_2), 19.4 (CH_2), 13.9 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 213 (M^++1, 6), 195 (28), 167 (48), 157 (41), 124 (9), 123 (100), 111 (18), 85 (22).

5.3.7 Cicloisomerización en TFA

5.3.7.1 Optimización de las condiciones de reacción

Evaluación de la temperatura de reacción (procedimiento general)

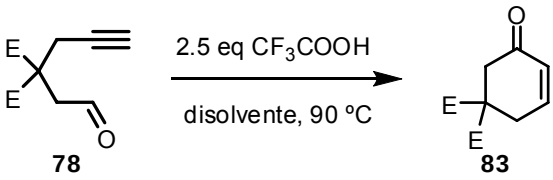


78 **83**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de **78** (0.11 g, 0.50 mmol) en ácido trifluoroacético (4 mL). El matraz se calienta a la temperatura elegida, realizando un seguimiento de la evolución de la misma mediante GCMS. Una vez que se considera que la reacción no evoluciona más, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) (Ver Tabla 15, pág. 93).

Variación de los disolventes (procedimiento general)

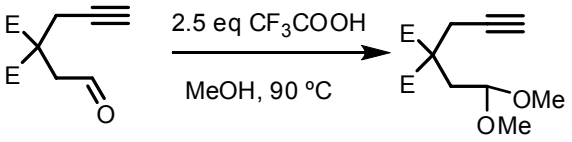


78 **83**

E= CO_2Me

En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de **78** (0.11 g, 0.50 mmol) en el disolvente destilado elegido (2 mL). A continuación se adiciona el ácido trifluoroacético (0.1 mL, 1.25 mmol, 2.5 eq) y el matraz se calienta a 90 ºC durante 48 h, realizando un seguimiento de la evolución de la misma mediante GCMS (Ver Tabla 16, pág. 94).

- Metanol



78 **171**

E= CO_2Me

Cuando se llevó a cabo la reacción en metanol, siguiendo el procedimiento anterior, al cabo de 24 h se observó la desaparición del alquinal de partida. Se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.09 g (70%) de **171** como un aceite amarillento.

*2-(2,2-Dimetoxietil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**171**)*

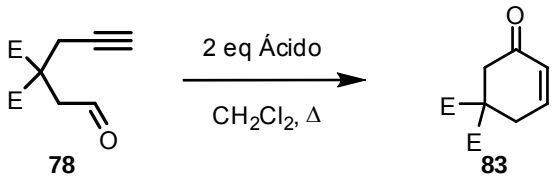
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.32 (s, 6H), 2.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.3 (2×CO), 101.8 (CH), 78.7(C), 71.7 (CH), 54.5 (C), 53.7 (2×CH_3), 52.8 (2×CH_3), 45.9 (CH_2), 23.5 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 281 (M^++Na, 100), 245 (67), 227 (14), 177 (13), 167 (22), 149 (24).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{12}H_{18}NaO_6$) calc.: 281.0996, encontrado: 281.0998

Evaluación de la presencia de otros ácidos en el medio de reacción (procedimiento general)



78 **83**

E= CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de **78** (0.11 g, 0.50 mmol) en diclorometano destilado (2 mL). A continuación se adiciona el ácido (1.00 mmol, 2.0 eq) y el matraz se agita a t.a. La evolución de la reacción se sigue mediante GCMS y ccf (Ver Tabla 17, pág. 94).

- TMS-OTf

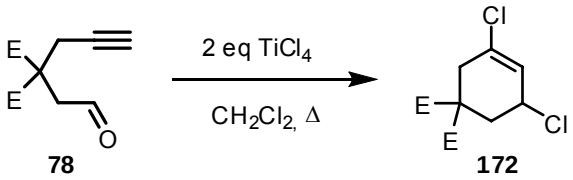
Siguiendo el procedimiento anterior se utilizaron 2 eq. de TMSOTf (0.17 mL, 1.0 mmol) y la disolución se agitó durante 1h a t.a. hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se añadió H_2O (2 mL) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (2 x 3 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.03 g (30%) de la cetona conjugada **83**.

La reacción se repitió a -78ºC y se dejó alcanzar t.a., con un resultado similar. También se realizaron pruebas disminuyendo la cantidad del ácido de Lewis (0.017 mL, 0.1 mmol, 0.2 eq), pero los resultados fueron infructuosos.

- $InCl_3$

Siguiendo el procedimiento general se utilizaron 2 eq. de $InCl_3$ (0.2 g, 1.0 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. Transcurridas 24 h se comprobó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS), se añadió H_2O (2 mL) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (2 x 3 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.069 g (63%) de la cetona **83**.

- $TiCl_4$



78 **172**

E= CO_2Me

Siguiendo el procedimiento general se utilizaron 2 eq. de $TiCl_4$ (1 mL(1M), 1.0 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. Transcurridas 24 h, se comprobó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS), se añadió H_2O (2 mL) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (2 x 3 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.082 g (60%) del compuesto diclorado **172** como un aceite incoloro.

3,5-Diclorociclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**172**)

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.93 (td, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.00 (dt, *J* = 17.9, 2.2 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.38 (dd, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.8 (CO), 169.7 (CO), 133.2 (C), 124.8 (CH), 53.7 (C), 53.2 (CH_3), 53.1 (CH_3), 52.1 (CH), 36.8 (CH_2), 36.0 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 268 (M^+ +2, 2), 266 (M^+, 4), 231 (6), 206 (40), 171 (100), 147 (30), 139 (24).

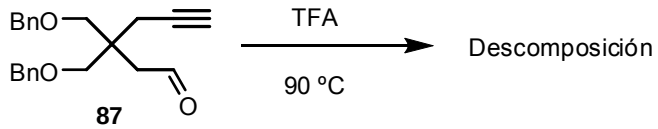
5.3.7.2 Reacciones de ciclación

Procedimiento general

En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del alquino de partida (0.50 mmol) en ácido trifluoroacético (4 mL). El tubo se calentó a 90ºC, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS y ccf Una vez finalizada la reacción, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex).

5.3.7.2.1 Ciclación de 1,6-alquinales en TFA

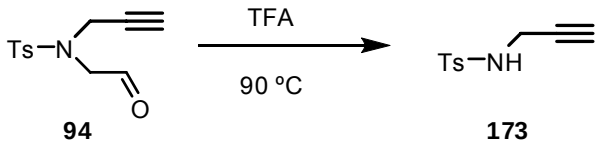
*Ciclación del 3,3-bis(benciloximetil)hex-5-inal (**87**)*



87

Siguiendo el procedimiento general, se preparó una disolución de **87** (0.16 g, 0.5 mmol) en TFA (4 mL). Después de 1 h de reacción se obsevó la descomposición de la sustancia de partida.

*Ciclación del 4-metil-N-(2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)bencenosulfonamida (**94**)*



94 **173**

Se preparó una disolución de **94** (0.12 g, 0.5 mmol) en TFA (4 mL). Después de 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7). Se obtuvieron 0.063 (60%) de la tosilamida **173** como un sólido marrón.

*4-Metil-N-(prop-2-inil)bencenosulfonamida (**173**)*

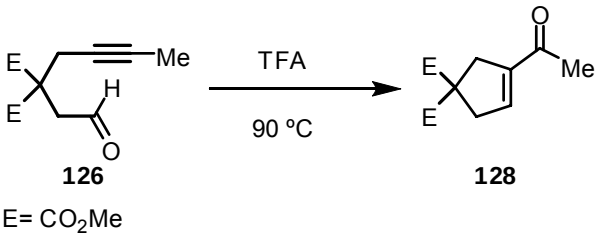
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 143.8 (C), 136.4 (C), 129.6 (2×CH), 127.3 (2×CH), 77.9 (C), 72.9 (CH), 32.8 (CH_2), 21.5 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 210 (M^++1, 100), 155 (21), 125 (15).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{10}H_{11}NNaO_2S$) calc.: 232.0403, encontrado: 232.0395.

*Ciclación del 2-(but-2-inil)-2-(2-oxoetil)malonato de dimetilo (**126**)*



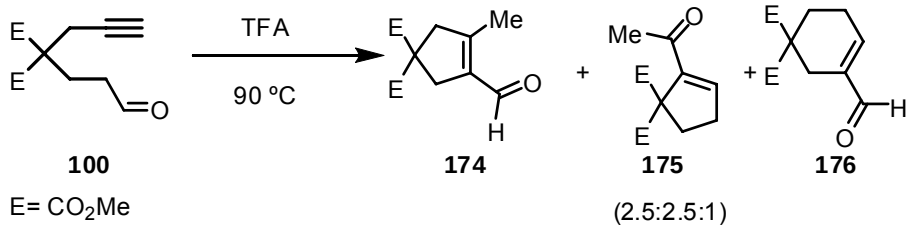
126 **128**

E= CO_2Me

Se preparó una disolución de **126** (0.11 g, 0.5 mmol) en TFA (4 mL). Después de 4 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.09 g (82%) del compuesto **128** como un aceite incoloro (datos espectroscópicos en pag 206).

5.3.7.2.2 Ciclación de 1,6- y 1,7-alquinales

*Ciclación del 2-(3-oxopropil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**100**)*



100 **174** **175** **176**

E= CO_2Me

(2.5:2.5:1)

Se preparó una disolución de **100** (0.11 g, 0.5 mmol) en TFA (4 mL). Después de 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.03 g (27%) de **174**, 0.03 g (27%) de **175** y 0.012 g (11%) de **176** como aceites incoloros.

*3-Formil-4-metilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**174**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.92 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.23 (bs, 4H), 2.14 (bs, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 187.0 (CO), 171.8 (2×CO), 148.6 (CH), 134.9 (C), 56.6 (C), 53.1 (2×CH_3), 47.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 13.8 (CH_3).

MS (IE), m/z (% intensidad relativa): 226 (M^+, 10), 195 (21), 194 (24), 167 (97), 166 (52), 135 (76), 107 (100).

*2-Aceticiclopent-2-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**175**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.89 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.67-2.61 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 194.0 (CO), 171.4 (2×CO), 146.7 (CH), 144.8 (C), 65.0 (C), 52.9 (2×CH_3), 35.4 (CH_2), 32.0 (CH_2), 26.8 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 249 (M^++Na, 100), 227 (5), 195 (4), 167 (10), 151 (2), 135 (6).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{11}H_{15}O_5$) calc.: 227.0914, encontrado: 227.0915

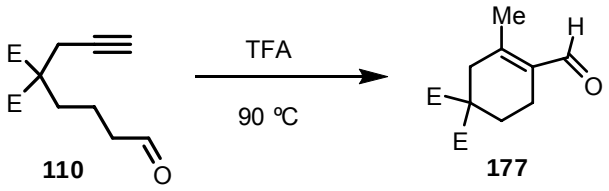
*3-Formilciclohex-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**176**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.45 (s, 1H), 6.85-6.71 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.78 (dd, *J* = 3.9, 1.8 Hz, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 192.8 (CO), 171.3 (2×CO), 157.4 (C), 138.7 (C), 52.8 (2×CH_3), 52.3 (C), 27.3 (CH_2), 27.2 (CH_2), 23.8 (CH_2).

MS (IE), m/z (% intensidad relativa): 226 (M^+, 9), 195 (11), 167 (31), 166 (62), 151 (16), 135 (12), 107 (100).

*Ciclación del 2-(4-oxobutil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**110**)*



110 **177**

E= CO_2Me

Se preparó una disolución de **110** (0.12 g, 0.5 mmol) en TFA (4 mL). Después de 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (CGMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.066 g (55%) de **177** como un aceite incoloro.

*4-Formil-3-metilciclohex-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**177**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 10.10 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.72 (s, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 6.2, 2H).

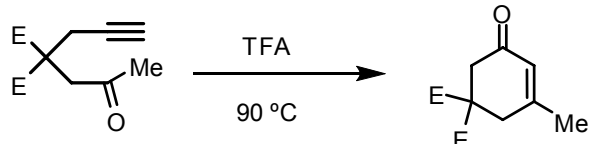
^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 190.1 (CO), 171.3 (2×CO), 152.3 (C), 132.0 (C), 53.0 (C), 52.9 (2×CH_3), 38.6 (CH_2), 26.8 (CH_2), 19.6 (CH_2), 18.1 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 241 (M^++1, 56), 240 (5), 209 (33), 181 (100), 179 (15), 165 (21), 153 (12), 121 (10).

EMAR (ESI, M^++1) $C_{12}H_{17}O_5$ calc.: 241.1071, encontrado: 241.1069

5.3.7.2.3 Ciclación de 1,6-alquinonas

*Ciclación del 2-(2-oxopropil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**114a**)*



114a

E= CO_2Me

178

Se preparó una disolución de **114a** (0.11 g, 0.5 mmol) en TFA (2 mL). Después de 48 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.058 g (53%) de **178** como un aceite incoloro.

*3-Metil-5-oxociclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**178**)*

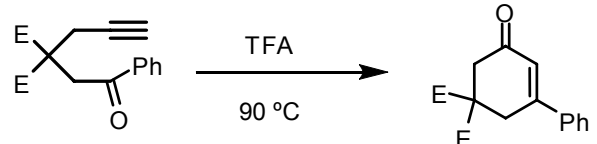
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.87 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.86 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 1.99 (m, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 194.5 (CO), 170.1 (2×CO), 158.6 (C), 126.1 (CH), 55.4 (C), 53.0 (2×CH_3), 41.5 (CH_2), 36.0 (CH_2), 24.1 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 100), 195 (53), 167 (58), 135 (15).

EMAR (ESI, M^++1) $C_{11}H_{15}O_5$ calc.: 227.0914, encontrado: 227.0910.

*Ciclación del 2-(2-oxo-2-feniletil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**114b**)*



114b

E= CO_2Me

179

Se preparó una disolución de **114b** (0.14 g, 0.5 mmol) en TFA (4 mL). Después de 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1.5:8.5). Se obtuvieron 0.090 g (62%) de **179** como un aceite incoloro.

*5-Oxo-3-fenilciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**179**)*

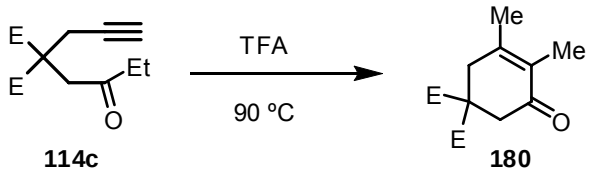
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.63-7.51 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 3H), 6.38 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.39 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 195.1 (CO), 170.0 (2×CO), 156.5 (C), 137.7 (C), 130.5 (CH), 128.9 (2×CH), 126.4 (2×CH), 124.8 (CH), 55.5 (C), 53.3 (2×CH_3), 41.9 (CH_2), 33.8 (CH_2).

MS (IE), m/z (% intensidad relativa): 288 (M^+, 12), 257 (10), 229 (100), 197 (45), 169 (24), 141 (47), 115 (41).

EMAR (ESI, M^++1)$C_{16}H_{17}O_5$ calc.: 289.1071, encontrado: 289.1077.

Ciclación del 2-(2-oxobutil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo



114c **180**

E= CO_2Me

Se preparó una disolución de **114c** (0.12 g, 0.5 mmol) en TFA (2 mL). Después de 48 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.068 g (56%) de **180** como un aceite incoloro.

*3,4-Dimetil-5-oxociclohex-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**180**)*

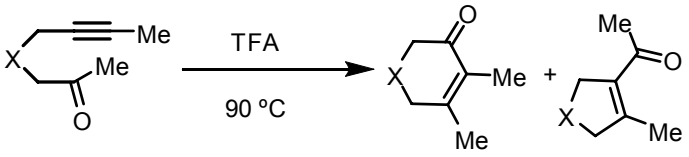
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.71 (s, 6H), 2.91 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.73 (bs, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 194.1 (CO), 170.3 (2×CO), 150.9 (C), 130.9 (C), 54.6 (C), 53.1 (2×CH_3), 41.9 (CH_2), 37.5 (CH_2), 21.4 (CH_3), 10.6 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 241 (M^++1, 100), 209 (58), 181 (26), 149 (10), 121 (10).

EMAR (ESI, M^++1)$C_{12}H_{17}O_5$ calc.: 241.1071, encontrado: 241.1073.

*Ciclación del 2-(but-2-inil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo (**174d**)*



114d **180** **181**

X= $C(CO_2Me)_2$

Se preparó una disolución de **114d** (0.12 g, 0.5 mmol) en TFA (2 mL). Después de 24 h de reacción se observó la desaparición de la sustancia de partida (CGMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Se concentró la disolución a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.054 g (45%) de **180** y 0.024 g (20%) de **181** como aceites incoloros.

*3-Acetil-4-metilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**181**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.16 (bs, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 196.8 (CO), 171.8 (2×CO), 150.1 (C), 132.6 (C), 56.4 (C), 53.0 (2×CH_3), 47.8 (CH_2), 41.8 (CH_2), 30.2 (CH_3), 16.3 (CH_3).

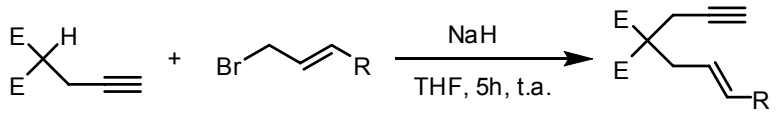
MS (IE), m/z (% intensidad relativa): 240 (M^+, 15), 209 (15), 181 (100), 149 (67), 137 (16), 121 (36).

EMAR (ESI, M^++1) $C_{12}H_{17}O_5$ calc.: 241.1071, encontrado: 241.1068

6 Parte experimental (II)

6.1 Ampliación de la metodología

6.1.1 Preparación de los sustratos de partida



115 **191**, R= H; **192**, R= CO_2Et **189**, R= H; **190**, R= CO_2Et

*Síntesis de 2-alil-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**189**)*

En un matraz de dos bocas de 100 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (0.39 g, 9.70 mmol, 1.1 eq) en THF (25 mL). Una vez enfriada a 0ºC se le añadió lentamente el propargilmalonato de dimetilo **115** (1.5 g, 8.80 mmol). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 45 min. A continuación se añadió el bromuro de alilo **191** (1.0 mL, 11.40 mmol, 1.3 eq) manteniendo el matraz con agitación a t.a. durante 12 h. Finalizada la reacción se añadieron 10mL de agua fría y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1.5:8.5), obteniéndose 1.43 g (76%) del enino **189** como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.61 (ddt, *J* = 17.5, 10.0, 7.5 Hz, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 3H), 2.01 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H)

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.1 (2×CO), 131.6 (CH_2), 119.9 (CH), 78.7 (C), 71.4 (CH), 56.8 (C), 52.8 (2×CH_3), 36.5 (CH_2), 22.7 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 211 (M^++1, 100), 209 (4), 179 (24), 151 (62), 150 (26), 139 (16), 137 (19).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{11}H_{14}O_4$) calc.: 211.0970, encontrado: 211.0973.

Síntesis de (*E*)*-4,4-dimetil hept-1-en-6-in-1,4,4-tricarboxilato de etilo (**190**)*

La síntesis se llevó a cabo al igual que **189**, variando únicamente el agente alquilante. De esta manera se partió de NaH (0.21 g, 5.20 mmol, 1.1 eq), propargil malonato de dimetilo **115** (0.8 g, 4.70 mmol), (*E*)-4-bromobut-2-enoato de etilo **192** (0.77 mL, 0.84 mmol, 1.3 eq) y THF (25 mL). Después de 12 h se elaboró y el residuo

se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8), obteniéndose 0.91 g (68%) del enino **190** como un aceite amarillo.

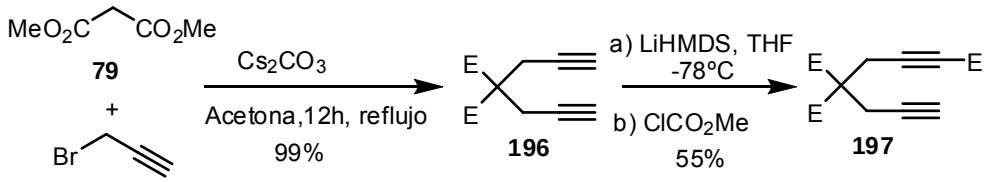
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.74 (dt, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.96 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.5 (2×CO), 165.6 (CO), 141.4 (CH), 125.7 (CH), 78.1 (C), 72.0 (CH), 60.3 (CH_2), 56.4 (C), 52.9 (2×CH_3), 34.8 (CH_2), 23.0 (CH_2), 14.1 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 283 (M^++1, 45), 251 (7), 238 (15), 237 (100), 223 (11), 177 (13).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{14}H_{19}O_6$) calc.: 283.1176, encontrado: 283.1182.

*Síntesis de hepta-1,6-diin-1,4,4-tricarboxilato de dimetilo (**197**)*



En un matraz de 100 mL, seco, bajo atmósfera de argón y provisto de refrigerante, se preparó una suspensión de carbonato de cesio (32.25 g, 100 mmol, 3 eq), malonato de dimetilo (3.8 mL, 40 mmol) y bromuro propargílico (14 mL, 100 mmol, 3 eq) en acetona (70 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h hasta la desaparición del malonato (ccf, AcOEt/hexano 2:8). Se añadió H_2O (50 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose 6.8 g (99%) del diino **196** como un sólido blanco.

*2,2-Di(2-propinil)malonato de dimetilo (**196**)*

P. Fusión: 84-86ºC (hexano/AcOEt)

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3,76 (s, 6H), 2,99 (d, *J*= 2,5 Hz, 4H), 2,04 (t, *J*= 2,5 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169,2 (2 × CO), 78,3 (2 × CH), 72,2 (2 × C), 56,3 (C), 53,5 (2 × CH_3), 22,9 (2 × CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 209 (M^+ +1, 100), 177 (39), 149 (37)

En un matraz de 100 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del diino **196** (2.5 g, 12.02 mmol) en THF (60 mL). A continuación se enfrió a -78 ºC y se añadió LiHMDS (12 mL, 12.02 mmol, 1 eq) y la disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2h. A continuación se añadió el cloroformato de metilo (0.93 mL, 12.02 mmol, 1 eq) y la disolución se agitó a -78 ºC durante 3h hasta la desaparición de **196** (ccf, AcOEt/hexano 2:8). Se añadió H_2O (20 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8) obteniéndose 2.10 g (55%) del diino **197** como un sólido blanco.

P. Fusión: 47-49ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.78 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

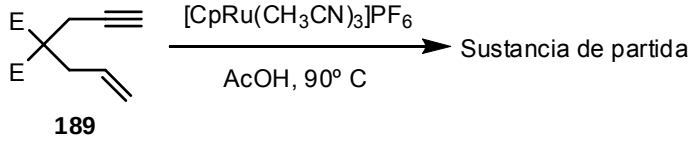
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 168.8 (2×CO), 153.6 (CO), 82.9 (C), 77.8(C), 75.5 (C), 72.2 (CH), 56.1 (C), 53.3 (2×CH_3), 52.7 (CH_3), 22.9 (CH_2), 22.8 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 267 (M^++1, 76), 236 (14), 235 (100), 207 (51), 175 (12).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{15}O_6$) calc.: 267.0863, encontrado: 267.0868.

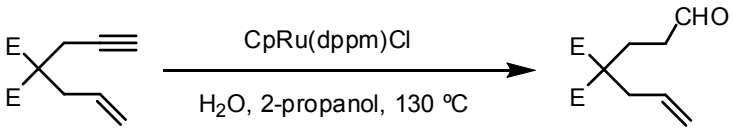
6.1.2 Reacciones con Ru

*Pruebas con dimetil 2-alil-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**189**)*



189

La reacción se llevó a cabo siguendo el *método A* (pag 193), utilizando $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.02 g, 0.047 mmol, 0.1 eq) , **189** (0.1 g, 0.47 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h de calentamiento solo se observa la presencia de la sustancia de partida.



189 **193**

La reacción se llevó a cabo siguendo el *método C* (pag 214), utilizando CpRu(dppm)Cl (0.025 g, 0.047 mmol, 0.1 eq) , **189** (0.1 g, 0.47 mmol), H_2O (0.38 mL) y 2-propanol (1.25 mL). La disolución se calentó a 130 ºC durante 24 h, realizando un seguimiento de la misma por GCMS y ccf (AcOEt/hexano 2:8). Se concentraron los disolventes a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.085 g (80%) del aldehído **193** como un aceite amarillo.

*2-Alil-2-(3-oxopropil)malonato de dimetilo (**193**)*

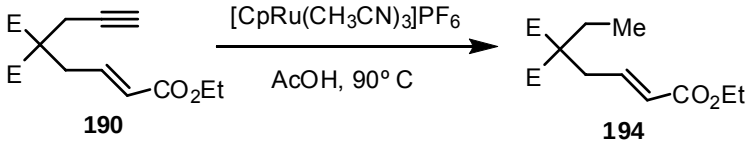
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.74 (t, 1H, *J*=1.2 Hz), 5.64 (ddt, 1H, *J*= 19.5, 9.6, 7.4 Hz), 5.15 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.19 (m, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 200.6 (CHO), 171.1 (2×CO), 131.8 (CH), 119.4 (CH_2), 56.6 (C), 52.5 (2×CH_3), 38.9 (CH_2), 37.9 (CH_2), 24.9(CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 229 (M^++1, 20), 198 (12), 197 (100), 169 (19), 151 (12).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{11}H_{17}O_5$) calc.: 229.1075, encontrado: 229.1081

*Pruebas con (E)-4,4-dimetil hept-1-en-6-in-1,4,4-tricarboxilato de etilo (**190**)*



190 **194**

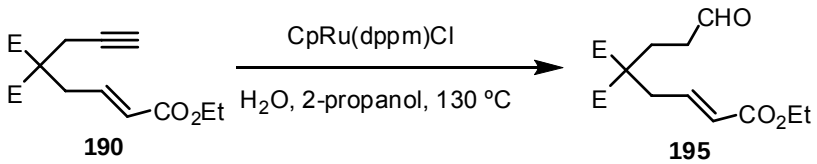
La reacción se llevó a cabo siguendo el *método A* (pag 193), utilizando $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.02 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) , **190** (0.14 g, 0.5 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 12h de calentamiento se observa la desaparición del enino **190** por ccf (AcOEt/hexano 2:8). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.071 g (53%) del éster **194** como un aceite incoloro.

*(E)-4,4-Dimetil hex-1-en-1,4,4-tricarboxilato de etilo (**194**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.75 (dt, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 5.86 (dt, *J* = 15.5, 1.3 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.77 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 1.93 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.1 (2×CO), 165.9 (CO), 142.5 (CH), 124.9 (CH), 60.4 (CH_2), 57.8 (C), 52.7 (2×CH_3), 34.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 14.2 (CH_3), 8.5 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 273 (M^++1, 11), 241 (18), 228 (13), 227 (100), 213 (13), 199 (15).



190 **195**

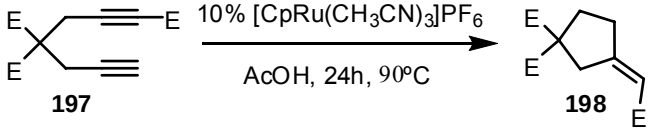
La reacción se llevó a cabo siguendo el *método C* (pag 214), utilizando CpRu(dppm)Cl (0.029 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) , **190** (0.14 g, 0.5 mmol), H_2O (0.38 mL) y 2-propanol (1.25 mL). La disolución se calentó a 130 ºC durante 24h, realizando un seguimiento de la misma por GCMS y ccf (AcOEt/hexano 2:8). Se concentraron los disolventes a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.095 g (65%) del aldehído **195** como un aceite incoloro.

*(E)-4,4-dimetil 7-oxohept-1-en-1, 4, 4-tricarboxilato de etilo (**195**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9.70 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.72 (dt, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 5.85 (dt, *J* = 15.5, 1.3 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.75 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 200.2 (CHO), 170.5 (2×CO), 165.6 (CO), 141.6 (CH), 125.4 (CH), 60.4 (CH_2), 56.3 (C), 52.7 (2×CH_3), 39.0 (CH_2), 36.5 (CH_2), 25.4 (CH_2), 14.1 (CH_3).

*Pruebas con hepta-1,6-diin-1,4,4-tricarboxilato de trimetilo (**197**)*



197 **198**

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.008 g, 0.02 mmol, 0.05 eq) en AcOH (4 mL). Tras agitar la disolución durante 15 min se añadió el diino **197** (0.11 g, 0.4 mmol). A continuación el matraz se calentó a 90 ºC durante 24h, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.054 g (54%) del metilenciclopentano **198**.

*(Z)-3-(2-Metoxi-2-oxoetiliden)ciclopentan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**198**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.81-5.76 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

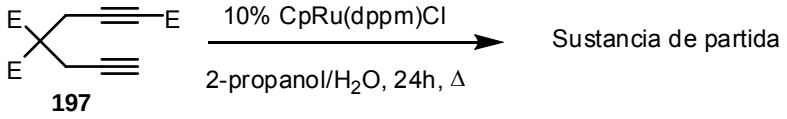
^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.7 (2×CO), 166.7 (CO), 163.2 (C), 112.9 (CH), 60.1 (C), 52.8 (2×CH_3), 51.0 (CH_3), 40.2 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.7 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 279 (M^++Na, 40), 257 (2), 225 (26), 165 (100).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{12}H_{17}O_6$) calc.: 257.1020, encontrado: 257.1029

Cuando la cantidad de catalizador utilizada fue del 10%, el rendimiento de la reacción aumentó hasta el 66%, obteniéndose 0.068 g de **198**.

Cuando se usaron las condiciones de reacción para la ciclación no descarbonilante, *método C*, se recuperó la sustancia de partida inalterada. Se usaron CpRu(dppm)Cl (0.023 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **197** (0.1 g, 0.4 mmol), H_2O (0.38 mL) y 2-propanol (1.25 mL).



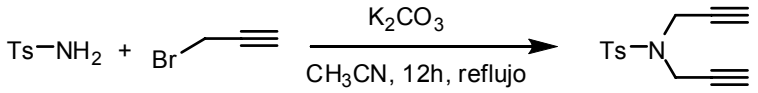
197

6.2 Ciclaciones de diinos catalizadas por rutenio

6.2.1 Preparación de los sustratos de partida

6.2.1.1 1,6-diinos

*Síntesis de 4-metil-N,N-di(prop-2-inil)bencenosulfonamida (**220**)*



219 **220**

En un matraz de 50 mL, seco y provisto de refrigerante, se preparó una mezcla de tosilamina (1.00 g, 5.84 mmol, 1 eq), K_2CO_3 (2.40 g, 17.54 mmol, 3 eq) y bromuro propargílico (3.3 mL, 29.20 mmol, 5 eq) en acetonitrilo (30 mL). A continuación se calentó el matraz a reflujo durante 12 h hasta la desaparición de la tosilamina (ccf, AcOEt/hex 2:8). Se añadió H_2O al matraz (20 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 1.43 g (99%) de **220** como un sólido blanco.

P. Fusión: 56-57 ºC (AcOEt/hexano)

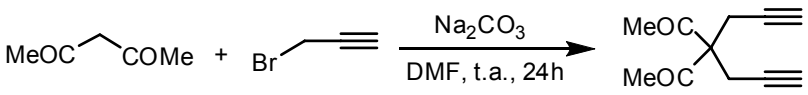
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.81-7.60 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 143.9 (C), 135.0 (C), 129.5 (2×CH), 127.8 (2×CH), 76.1 (2×C), 74.0 (2×CH), 36.1 (2×CH_2), 21.5 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 270 (M^++Na, 100), 248 (26), 245 (46), 155 (24), 149 (19.

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{14}NO_2S$) calc.: 248.0732, encontrado: 248.0740

*Síntesis de 3,3-di(prop-2-inil)pentano-2,4-diona (**222**)*



222

En un matraz seco, bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de Na_2CO_3 (3.17 g, 30 mmol, 3 eq) en DMF seca (20 mL). A continuación se añadió la acetilacetona (1.0 mL, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1h. Transcurrido ese tiempo se añadió a 0 ºC el bromuro propargílico (3.2 mL, 30 mmol, 3 eq) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 24 h. Finalizada la reacción, se añadió agua fría (20 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 1.62 g (92%) de **222** como un sólido blanco.

P. Fusión: 70-72ºC (AcOEt/hexano)

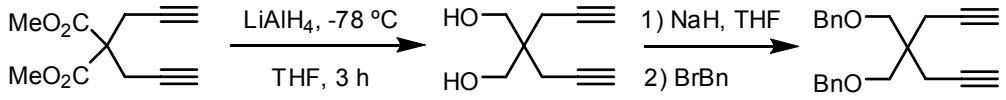
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 2.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.03 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 202.9 (2×CO), 79.2 (2×C), 72.6 (2×CH), 70.3 (C), 26.7 (2×CH_3), 21.4 (2×CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 177 (M^++1, 46), 176 (10), 159 (10), 149 (12), 135 (100), 134 (18), 117 (20).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{11}H_{12}NaO_2$) calc.: 199.0730, encontrado: 199.0729

*Síntesis del éter dibencílico del 2,2-di(prop-inil)propan-1,3-diol (**224**)*



196 **223** **224**

En un matraz seco, bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de $LiAlH_4$ (0.51 g, 13.46 mmol, 2.8 eq) en THF (35 mL). A continuación se enfrió a 0 ºC y se adicionó lentamente por canulación una disolución de **196** (1.00 g, 4.81 mmol) en THF (5 mL). El matraz se agitó durante 1h a la misma temperatura hasta la desaparición del sustrato de partida (AcOEt/hex 4:6). Se añadió una disolución

saturada de Na_2SO_4 (5mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 5mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 4:6). Se obtuvieron 0.54 g (74%) del diol **223** como un aceite incoloro.

*2,2-Di(prop-2-inil)propano-1,3-diol (**223**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.50 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 4H), 2.05 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 80.2 (2×C), 71.2 (2×CH), 66.4 (2×CH_2), 42.0 (C), 21.6 (2×CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 153 (M^++1, 87), 152 (4), 135 (75), 113 (91), 105 (61), 91 (100).

En un matraz seco, bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (0.095 g, 2.2 mmol, 3 eq) en THF (4 mL). A continuación se enfrió el matraz a 0 ºC y se adicionó lentamente por canulación una disolución de **223** (0.11 g, 0.72 mmol) en THF (1 mL). El matraz se agitó durante 30 min a la misma temperatura, se añadió bromuro de bencilo (0.22 mL, 1.8 mmol, 2.5 eq) y la suspensión resultante se agitó a t.a. durante 24 h hasta la desaparición del sustrato de partida (AcOEt/hex 2:8). Se añadió H_2O al matraz (5mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 5mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 0.5:9.5). Se obtuvieron 0.22 g (92%) de **224** como un aceite incoloro.

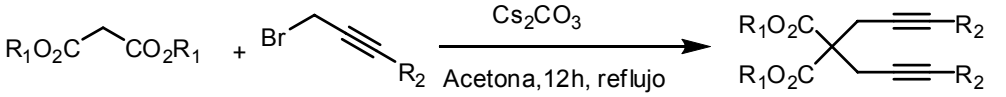
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.40-7.27 (m, 10H), 4.52 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 2.43 (d, *J* = 2.7 Hz, 4H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 138.5 (2×C), 128.2 (4×CH), 127.4 (2×CH), 127.3 (4×CH), 80.7 (2×C), 73.3 (2×CH_2), 71.1 (2×CH_2), 70.5 (2×CH), 41.9 (C), 22.0 (2×CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 333 (M^++1, 13), 316 (48), 288 (100), 245 (80), 177 (11).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{23}H_{25}O_2$) calc.: 333.1849, encontrado: 333.1849

Procedimiento general de síntesis de 1,6-diinos simétricos derivados de malonato



79a, R_1= Me,
79b, R_1= Et,

236, R_2= Me,
235, R_2= TMS,
R_2= H

274, R_1,R_2= Me
277, R_1= Me, R_2= TMS
225, R_1= Et, R_2= H

En un matraz seco, bajo atmósfera de argón y provisto de refrigerante, se prepara una suspensión de carbonato de cesio (3 eq), malonato **79a** (1 eq) y el bromuro elegido (3 eq) en acetona. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 h, hasta la desaparición del malonato (ccf, AcOEt/hexano 2:8). Se añade H_2O a la mezcla de reacción y se extrae con Et_2O. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex).

- *Síntesis de 2,2-di(prop-2-inil)malonato de dietilo (**225**)*

Cantidades: carbonato de cesio (4.90 g, 15.00 mmol, 3 eq), **79b** (0.80 g, 5.00 mmol) y bromuro propargílico (1.6 mL, 15.00 mmol, 3 eq) en acetona (30 mL). Finalizada la reacción y tras la elaboración, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 1.02 g (85%) de **225** como un aceite denso e incoloro.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.24 (q, *J*= 7.1 Hz, 4H), 3.01 (d, *J*= 2.6 Hz, 4H), 2.04 (t, *J*= 2.6 Hz, 2H), 1.27 (t, *J*= 7.1 Hz, 6H).

- *Síntesis de 2,2-di(but-2-inil)malonato de dimetilo (**274**)*

Cantidades: carbonato de cesio (3.70 g, 11.40 mmol, 3 eq), **79a** (0.43 mL, 3.80 mmol) y **236** (1 mL, 11.40 mmol, 3 eq) en acetona (20 mL). Finalizada la reacción y tras la elaboración, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9). Se obtuvieron 0.97 g (100%) de **274** como un sólido blanco.

P. Fusión: 54-56ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.74 (s, 6H), 2.91 (q, *J* = 2.5 Hz, 4H), 1.75 (t, *J* = 2.5 Hz, 6H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.7 (2×CO), 79.0 (C), 73.1 (C), 57.1 (C), 52.9 (2×CH_3), 23.0 (2×CH_2), 3.5 (2×CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 237 (M^++1, 100), 206 (4), 205 (26), 177 (34), 149 (7)

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{17}O_4$) calc.: 237.1121, encontrado: 237.1122.

- *Síntesis de 2,2-bis(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**277**)*

Cantidades: carbonato de cesio (3.70 g, 11.40 mmol, 3 eq), **79a** (0.43 mL, 3.80 mmol) y **235** (1.6 mL, 11.40 mmol, 3 eq) en acetona (20 mL). Finalizada la reacción y tras la elaboración, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 1.20 g (90%) de **277** como un sólido blanco.

P. Fusión: 47-49 ºC (AcOEt/hexano)

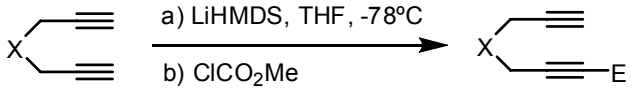
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.74 (s, 6H), 2.97 (s, 4H), 0.12 (s, 18H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 168.9 (2×CO), 100.9 (2×C), 88.2 (2×C), 57.1 (C), 52.8 (2×CH_3), 23.9 (2×CH_2), 0.0 (6×CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 353 (M^++1, 14), 339 (12), 338 (27), 337 (100), 293 (15), 221 (31), 193 (17).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{17}H_{29}O_4Si_2$): calc.: 353.1596, encontrado: 353.1599.

Procedimiento de síntesis de diinos sustituidos con CO_2Me



220, X= N-Ts
225, X= $C(CO_2Et)_2$
224, X= $C(CH_2OBn)_2$

226, X= N-Ts,
227, X= $C(CO_2Et)_2$
228, X= $C(CH_2OBn)_2$

En un matraz seco, bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución 0.2M del diino correspondiente (1 eq) en THF. A continuación se enfría a -78 ºC, se adiciona LiHMDS (1 eq) y la disolución resultante se agita a la misma temperatura durante 2h. Transcurrido ese tiempo se añade el cloroformato de metilo (1 eq) y el matraz se agita a -78 ºC durante 3h. Finalizada la reacción, se añade H_2O al matraz y se extrae con Et_2O. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex).

- *Metil 4-(4-metil-N-(prop-2-inil)fenilsulfonamida)but-2-inoato (**226**)*

Cantidades: **220** (0.6 g, 2.43 mmol, 1 eq), LiHMDS (2.4 mL, 2.43 mmol, 1 eq), cloroformato de metilo (0.18 mL, 2.43 mmol, 1 eq) y THF (15 mL). Tras 4 h de agitación a -78 ºC se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 2:8). Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hex/AcOEt 2:8) obteniéndose 0.39 g (53%) de **226** como un aceite amarillo muy denso.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 152.9 (CO), 144.3 (C), 134.6 (C), 129.4 (2×CH), 127.4 (2×CH), 80.0 (2×C), 75.7 (C), 74.7 (CH), 52.7 (CH_3), 36.7 (CH_2), 36.1 (CH_2), 21.5 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 328 (M^++Na, 100), 307 (9), 306 (48), 155 (12), 149 (14).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{15}H_{16}NO_4S$) calc.: 306.0787, encontrado: 306.0795

- *4,4-Dietil 1-metil hepta-1,6-diin-1,4,4-tricarboxilato (**227**)*

Cantidades: **225** (0.92 g, 3.90 mmol, 1 eq), LiHMDS (3.9 mL, 3.90 mmol, 1 eq), cloroformato de metilo (0.29 mL, 3.90 mmol, 1 eq) y THF (20 mL). Tras 5 h de agitación a -78 ºC se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 2:8). Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hex/AcOEt 1.5:8.5) obteniéndose 0.67 g (60%) de **227** como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.22 (q, *J* = 7.1, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.96 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 168.0 (2×CO), 153.5 (CO), 83.2 (C), 77.9 (C), 75.3 (C), 72.1 (CH), 62.3 (2×CH_2),55.9 (C), 52.6 (CH_3), 22.8 (CH_2), 22.7 (CH_2), 13.9 (2×CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 317 (M^++Na, 100), 295 (30), 263 (23), 235 (25), 177 (10), 149 (14).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{15}H_{19}O_6$) calc.: 295.1182, encontrado: 295.1176.

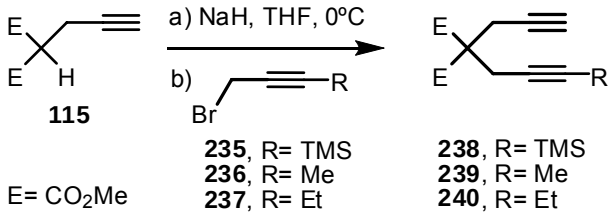
- *5,5-Bis(benciloximetil)octa-2,7-diinoato de metilo (**228**)*

Cantidades: **224** (0.22 g, 0.67 mmol), LiHMDS (0.67 mL, 0.67 mmol, 1 eq), cloroformato de metilo (0.05 mL, 0.67 mmol, 1 eq) y THF (4 mL). Tras 5 h de agitación a -78 ºC se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 1.5:8.5). Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hex/AcOEt 1.5:8.5) obteniéndose 0.10 g (40%) de **228** como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.49-6.92 (m, 10H), 4.50 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (s, 4H), 2.57 (s, 2H), 2.43 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 153.9 (CO), 138.3 (2×C), 128.2 (4×CH), 127.5 (2×CH), 127.4 (4×CH), 88.2 (C), 80.2 (C), 74.8 (C), 73.3 (2xCH_2), 70.9 (2×CH_2), 70.8 (C), 52.5 (CH_3), 42.3 (C), 29.6 (C), 22.4 (CH_2), 22.2 (CH_2).

Procedimiento general de síntesis de diinos sustituidos con grupos alquilo o TMS



En un matraz, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una suspensión 0.3M de NaH (1.3 eq) en THF. Se enfría el matraz a 0 ºC y se adiciona lentamente el propargil malonato de dimetilo **115** (1eq), agitando la suspensión durante 45 min a t.a. A continuación se añade a 0ºC el bromuro propargílico correspondiente (1.3 eq) y se mantiene la agitación a t.a. durante 12 h. Finalizada la reacción, se añade H_2O al matraz y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por columna cromatográfica sobre gel de sílice utilizando una mezcla hexano/AcOEt como eluyente.

- *2-(Prop-2-inil)-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**238**)*

Cantidades: hidruro sódico (0.33 g, 7.66 mmol, 1.3 eq), **115** (1.00 g, 5.90 mmol), **235** (1.19 mL, 7.66 mmol, 1.3 eq) y THF (30 mL). Después de 12 h de agitación a t.a. se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 2:8). Tras la

elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hex/AcOEt 1:9) obteniéndose 1.54 g (94%) de **238** como un sólido blanco.

P. Fusión: 38-39ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.72 (s, 6H), 2.97 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 0.10 (s, 9H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.0 (2×CO), 101.0 (C), 88.4 (C), 78.5 (C), 71.7 (CH), 57.2 (C), 53.0 (2×CH_3), 24.0 (CH_2), 22.6 (CH_2), 0.12 (3×CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 281 (M^++1, 100), 249 (5), 245 (6), 221 (25), 177 (10), 133 (6).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{14}H_{21}O_4Si$) calc.: 281.1204, encontrado: 281.1205.

- *2-(But-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**239**)*

Cantidades: hidruro sódico (0.30 g, 7.67 mmol, 1.3 eq), **115** (1.00 g, 5.90 mmol), **236** (0.68 mL, 8.85 mmol, 1.3 eq) y THF (20 mL). Después de 12 h de agitación a t.a. se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 2:8). Tras la elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hex/AcOEt 1:9) obteniéndose 1.08 g (83%) de **239** como un sólido blanco.

P. Fusión: 68-70ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.75 (s, 6H), 2.97 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.92 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.75 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.4 (2×CO), 79.3 (C), 78.7 (C), 72.8 (C), 71.5 (CH), 56.8 (C), 53.0 (2×CH_3), 23.0 (CH_2), 22.7 (CH_2), 3.5 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 223 (M^++1, 100), 192 (4), 191 (33), 163 (45).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{12}H_{15}O_4$) calc.: 223.0970, encontrado: 223.0966.

- *2-(Pent-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**240**)*

Cantidades: hidruro sódico (0.15 g (60%), 3.40 mmol, 1.3 eq), **115** (0.45 g, 2.60 mmol), **237** (0.5 g, 3.40 mmol, 1.3 eq) y THF (15 mL). Después de 12 h de agitación a t.a. se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 2:8). Tras la elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hex/AcOEt 1.5:9.5), obteniéndose 0.50 g (80%) de **240** como un aceite amarillo.

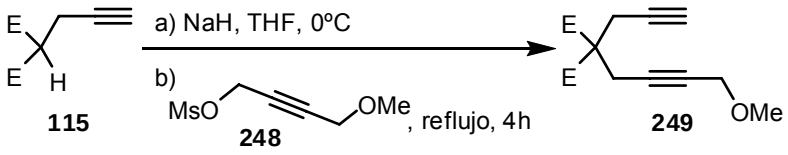
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.74 (s, 6H), 2.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.28-1.93 (m, 3H), 1.08 (dt, *J* = 7.6, 1.20 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 168.8 (2×CO), 84.9 (C), 78.2 (C), 72.8 (C), 71.3 (CH), 56.4 (C), 52.5 (2×CH_3), 22.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 13.7 (CH_3), 11.9 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 237 (M^++1, 100), 209 (20), 205 (11), 189 (20), 177 (54), 156 (46).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{17}O_4$) calc.: 237.1118, encontrado: 237.1121

*Síntesis de 2-(4-metoxibut-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**249**)*



En un matraz de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (0.34 g, 7.70 mmol, 1.3 eq) en THF (20 mL). Se enfrió el matraz a 0 ºC y se adicionó lentamente el propargil malonato de dimetilo **115** (1.00 g, 5.90 mmol), agitando la suspensión durante 45 min a t.a. A continuación se añadió a 0ºC el 4-metoxibut-2-inil metanosulfonato (**248**) (1.20 g, 7.10 mmol, 1.2 eq), preparado según se describe en bibliografía,[167] y se calentó el matraz a reflujo durante 5 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt/hex 2:8). Tras alcanzar t.a. se añadió H_2O al matraz (20 mL), la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hexano 1.5:8.5) obteniéndose 0.96 g (66 %) del diino **249** como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.05 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

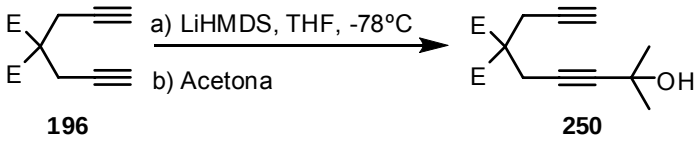
^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.0 (2×CO), 80.6 (C), 79.3 (C), 78.3 (C), 71.7 (CH), 60.0 (CH_2), 57.3 (CH_3), 56.5 (C), 53.0 (2×CH_3), 23.0 (CH_2), 22.7 (CH_2).

[167] Jeon, H.-B.; Sun, G.; Sayre, L. M. *Biochim. Biophys. Acta* **2003**, *1647*, 343.

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 253 (M^++1, 58), 222 (13), 221 (100), 193 (39), 189 (12), 163 (11), 161 (69).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{17}O_5$) calc.: 253.1064, encontrado: 253.1064.

*Síntesis de 2-(4-hidroxi-4-metilpent-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**250**)*



196 **250**

Siguiendo el procedimiento visto para los diinos monosusttituidos con CO_2Me, se utilizaron: **196** (3.5 g, 16.80 mmol), LiHMDS (16.8 mL, 16.80 mmol, 1 eq), acetona (1.40 mL, 16.80 mmol, 1 eq) y THF (80 mL). Tras 4h de agitación a -78 ºC se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 2:8). Tras la elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose 3.1 g (70%) de **250** como un sólido blanco.

P. Fusión: 41-43ºC (AcOEt/hexano)

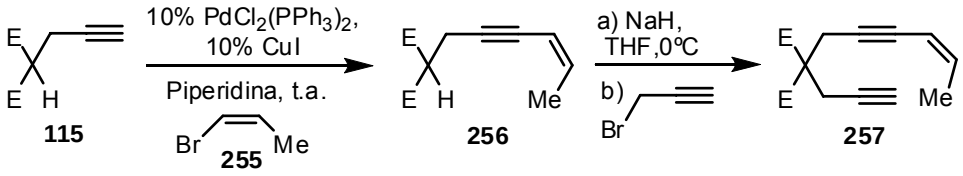
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.63 (s, 6H), 3.17 (s, 1H), 2.81 (bs, 4H), 1.96 (bs, 1H), 1.32 (s, 6H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.0 (2×CO), 88.7 (C), 78.1 (C), 75.5 (C), 71.7 (CH), 64.4 (C), 56.4 (C), 52.8 (2×CH_3), 31.1 (2×CH_3), 22.5 (CH_2), 22.3 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 267 (M^++1, 8), 250 (7), 249 (100), 217 (21), 191 (13), 190 (14), 189 (100).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{14}H_{18}NaO_5$) calc.: 289.1041, encontrado: 289.1046.

*Síntesis de (Z)-2-(hex-4-en-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**257**)*



En un matraz de 50 mL seco, bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de (*Z*)-1-bromoprop-1-eno **255** (0.70 mL, 8.20 mmol, 2 eq), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.28 g, 0.04 mmol, 0,1 eq) y CuI (0.07 g, 0,04 mmol, 0,1 eq) en piperidina seca (30 mL). Se añadió propargil malonato de dimetilo (**115**) (0.7 g, 4.10 mmol) y se agitó a t.a. durante 3 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt /hex 2:8). Se llevó a temperatura ambiente, se filtró la suspensión a través de gel de sílice y se concentraron los filtrados. El residuo se disolvió en Et_2O y se lavó con una disolución acuosa de NH_4Cl (sat) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo que contiene (*Z*)-2-(hex-4-en-2-inil)malonato de dimetilo **256** se utilizó directamente en la siguiente etapa.

En un matraz de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una suspensión de NaH (0.21 g, 5.35 mmol, 1.3 eq) en THF (25 mL). Se enfrió el matraz a 0 ºC y se adicionó lentamente el residuo obtenido en la reacción anterior, agitando la suspensión durante 45 min a t.a. A continuación se añadió a 0ºC el bromuro propargílico (0.68 mL (80%), 6.17 mmol, 1.5 eq). Seguidamente se agitó el matraz a t.a. durante 12 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf, AcOEt/hex 2:8). Se adicionó H_2O a la mezcla (30 mL), se extrajo con éter dietílico (3 x 30 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hexano 1:9), obteniéndose 0.48 g (48%) del enodiino **257** como un aceite incoloro.

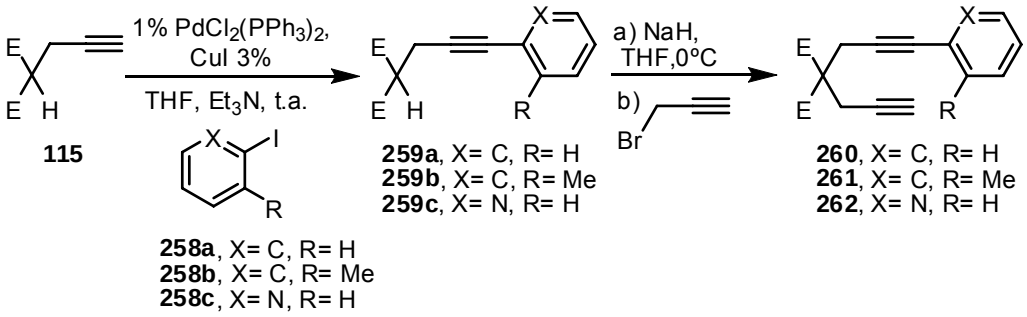
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.95 (dq, *J* = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.1 (2×CO), 138.3 (CH), 109.6 (CH), 87.9 (C), 80.4 (C), 78.4 (C), 71.6 (CH), 56.7 (C), 53.1 (2×CH_3), 23.8 (CH_2), 22.7 (CH_2), 16.1 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 271 (M^++Na, 100), 249 (51), 245 (24), 189 (52), 157 (36), 149 (35), 130 (30), 129 (65).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{14}H_{17}O_4$) calc.: 249.1116, encontrado: 249.1121.

Procedimiento general de síntesis de diinos sustituidos con grupos arilo



En un matraz, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución 0.12M del yoduro de arilo **258**, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,01 eq) y CuI (0.03 eq) en THF/Et_3N secos (8:2) y se añade el alquino **115** (1.5 eq) manteniendo la agitación a t.a. durante 12 h. Se filtra la mezcla a través de gel de sílice, se concentra el filtrado, y el residuo se purifica por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/ hexano) obteniéndose finalmente el producto **259** correspondiente. La 2ª etapa de alquilación se realizó siguiendo el procedimiento general descrito en la pág. 77.

*Síntesis de 2-(3-fenilprop-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**260**)*

Cantidades: **258a** (0.50 g, 2.45 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.017 g, 0.024 mmol, 0,01 eq); CuI (0.014 g, 0.073 mmol, 0.03 eq) y **115** (0.56 mL, 3.67 mmol, 1.5 eq) en THF (17 mL) y Et_3N secos (3.5 mL). Después de 12 h de agitación a temperatura ambiente se observó la desaparición del reactivo limitante por ccf (AcOEt/hex 2:8). Se filtró a través de gel de sílice, se concentró el filtrado y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/ hexano 2:8), obteniéndose 0.77 g (100%) de **259a** como un aceite amarillo.

*2-(3-Fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (**259a**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.43-7.33 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 168.4 (2×CO), 131.6 (2×CH), 128.1 (2×CH), 128.0 (CH), 123.0 (C), 85.1 (C), 82.5 (C), 52.7 (2×CH_3), 51.1 (CH), 19.4 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 269 (M^++Na, 100), 266 (42), 247 (14), 147 (33), 115 (26).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{14}H_{15}O_4$) calc.: 247.0965, encontrado: 247.0966.

La alquilación se realizó siguiendo el procedimiento general usando NaH (0.17 g, 4.07 mmol, 1.3 eq), **259a** (0.77 g, 3.13 mmol) y bromuro propargílico (0.50 mL (80%), 4.70 mmol, 1.5 eq) en THF (15 mL). Tras la elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hex/AcOEt 2:8) obteniéndose 0.67 g (63%) de **260** como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.44-7.32 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.21 (s, 2H), 3.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.4 (2×CO), 131.9 (2×CH), 128.4 (2×CH), 128.3 (CH), 123.2 (C), 84.1 (C), 83.9 (C), 78.7 (C), 72.0 (CH), 57.1 (C), 53.3 (2×CH_3), 23.9 (CH_2), 23.1 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 285 (M^++1, 37), 253 (17), 226 (17), 225 (100), 193 (10), 147 (53).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{17}H_{16}NaO_4$) calc.: 307.0941, encontrado: 307.0941.

*Síntesis de 2-(prop-2-inil)-2-(3-o-tolilprop-2-inil)malonato de dimetilo (**261**)*

Cantidades: **258b** (0.43 g, 1.90 mmol); $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.014 g, 0.020 mmol, 0,01 eq); CuI (0.011 g, 0.060 mmol, 0.03 eq) y el alquino **115** (0.5 g, 2.9 mmol, 1.5 eq) en THF (13 mL) y Et_3N secos (2 mL). Después de 12 h de agitación y tras la elaboración habitual, el residuo obtenido 0.35 g de **259b** (70%) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Siguiendo el procedimiento general, se usaron NaH (0.08 g, 1.7 mmol, 1.3 eq); **259b** (0.35 g, 1.34 mmol) y bromuro propargílico (0.22 mL (80%), 2.02 mmol, 1.5 eq) en THF (5 mL).Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hex/AcOEt 1.5:8.5) obteniéndose 0.26 g (65%) de **261** como un sólido aceitoso de color naranja.

P. Fusión: 32-33ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22-7.06 (m, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.27 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 169.7 (2×CO), 140.5 (C), 132.5 (CH), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 125.9 (CH), 123.2 (C), 87.9 (C), 83.1 (C), 78.9 (C), 72.2 (CH), 57.2 (C), 53.6 (2×CH_3), 24.3 (CH_2), 23.3 (CH_2), 21.1 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 299 (M^++1, 34), 279 (8), 267 (20), 240 (19), 239 (100), 235 (11), 207 (33), 195 (30), 179 (59), 161 (26).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{18}H_{18}NaO_4$) calc.: 321.1097, encontrado: 321.1106.

*Síntesis de 2-(prop-2-inil)-2-(3-(piridin-2-il)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**262**)*

Cantidades: **258c** (0.39 g, 1.90 mmol); $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.014 g, 0.020 mmol, 0,01 eq); CuI (0.011 g, 0.060 mmol, 0.03 eq) y el alquino **115** (0.5 g, 2.9 mmol, 1.5 eq) en THF (13 mL) y Et_3N secos (2 mL). Después de 12 h de agitación y tras la elaboración habitual, el residuo obtenido 0.38g de **259c** (71%) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

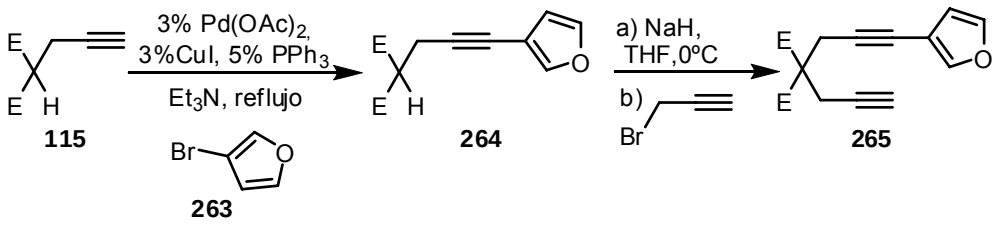
Siguiendo el procedimiento general descrito, se usaron NaH (0.08 g, 2.00 mmol, 1.3 eq); **259c** (0.38g, 1.53 mmol) y bromuro propargílico (0.25 mL (80%), 2.30 mmol, 1.5 eq) en THF (6 mL). Tras la elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (hex/AcOEt 3:7) obteniéndose 0.21 g (56%) de **262** como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.58-8.50 (m, 1H), 7.63 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.27 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 168.8 (2×CO), 149.6 (CH), 142.7 (C), 135.9 (CH), 127.0 (CH), 122.6 (CH), 83.8 (C), 83.1 (C), 78.0 (C), 71. 8 (CH), 56.3 (C), 53.0 (2×CH_3), 23.3 (CH_2), 22.7 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 286 (M^++1, 100), 285 (2), 254 (6), 226 (6).

*Síntesis de 2-(3-(furan-3-il)prop-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**265**)*



En un matraz de 25 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de 3-bromofurano **263** (0.3 mL, 3.42 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.020 g, 0,10 mmol, 0,03 eq), CuI (0.019 g, 0,10 mmol, 0,03 eq) y PPh_3 (0.045 g, 0.17 mmol, 0,05eq) en Et_3N seca (15 mL). Se añadió el dimetilpropargilmalonato de dimetilo **115** (0.77 mL, 5.10 mmol, 1,5 eq) y se calentó a reflujo durante 8 horas observándose un rápido oscurecimiento de la mezcla de reacción así como también la aparición de un precipitado abundante. Al cabo de ese tiempo se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 0.5:9.5). Se llevó a temperatura ambiente, se

filtró la suspensión a través de gel de sílice y se concentraron los filtrados. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa de HCl (5%) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9) obteniéndose 0.32 g (67%) de **264** como un aceite incoloro.

*2-(3-(Furan-3-il)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**264**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.54 (s, 1H), 7.33 (bs, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H).

La alquilación se realizó de nuevo siguiendo el procedimiento general descrito en la pág. 77, usando NaH (0.08 g, 1.76 mmol, 1.3 eq), **264** (0.32 g, 1.36 mmol) y bromuro propargílico (0.21 mL, 2.03 mmol, 1.5 eq) en THF (6 mL). Tras la elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9) obteniéndose 0.31 g (81%) de **265** como sólido anaranjado.

P. Fusión: 59-61ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.53 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.17 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

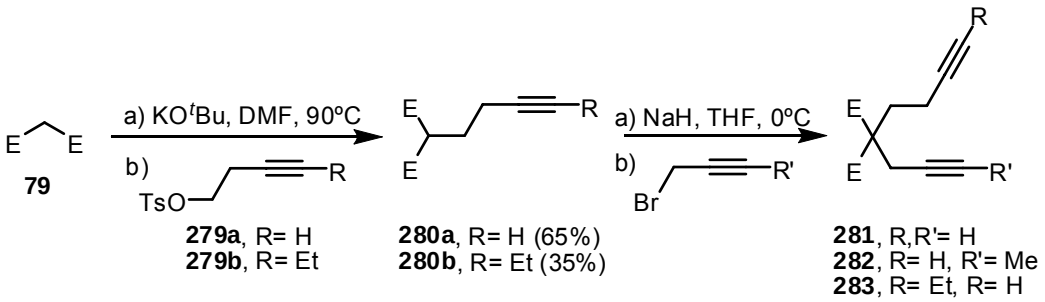
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.0 (2×CO), 145.4 (CH), 142.5 (CH), 112.5 (CH), 107.0 (C), 85.2 (C), 78.3 (C), 74.6 (C), 71.7 (CH), 56.6 (C), 52.9 (2×CH_3), 23.5 (CH_2), 22.7 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 297 (M^++Na, 100), 275 (18), 245 (38), 215 (58), 177 (17), 149 (38).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{15}H_{15}O_5$) calc.: 275.0914, encontrado: 275.0917.

6.2.1.2 Preparación de los 1,7-diinos

Procedimiento general de síntesis de diinos sustituidos con grupos alquilo



En un matraz, seco, bajo atmósfera de argón y provisto de refrigerante, se prepara una suspensión de KO^{t}Bu (1.05 eq) en DMF (0.25 M). A continuación se añaden el malonato de dimetilo **79** (1 eq) y el tosilato correspondiente **279** (1 eq). La suspensión resultante se calienta a 90 ºC durante 5 h. Finalizada la reacción se deja alcanzar t.a., se adiciona H_2O y la mezcla resultante se extrae con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex).

La segunda alquilación se realizó siguiendo el procedimiento general descrito en la pág. 77.

- *2-(But-3-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**281**)*

Cantidades: **79** (1.50 g, 11.40 mmol), **279a** (2.54 g, 11.40 mmol, 1 eq) y *t*-BuOK (1.46 g, 11.97mmol, 1.05 eq) en DMF (45 mL). Después de 5 h de calentamiento a 90 ºC se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 2:8). Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hexano 1:9) obteniéndose 0.90 g (65%) del producto **280a** como un aceite amarillo.

En la segunda alquilación se usaron: NaH (0.25 g, 6.36 mmol, 1.3 eq), **280a** (0.90 g, 4.89 mmol) y bromuro propargílico (0.65 mL, 7.33 mmol, 1.5 eq) en THF (20 mL). Tras la elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hexano 1.5:8.5) obteniéndose 0.80 g (76%) de **281** como un sólido aceitoso incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.66 (s, 6H), 2.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.91 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H)

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.2 (2×CO), 82.7 (C), 78.3 (C), 71.7 (CH), 68.9 (CH), 56.0 (C), 52.7 (2×CH_3), 30.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 13.7 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 223 (M^++1, 100), 191 (20), 163 (37), 131 (20).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{12}H_{15}O_4$) calc.: 223.0962, encontrado: 223.0965.

- *2-(But-2-inil)-2-(but-3-inil)malonato de dimetilo (**282**)*

Cantidades: **280a** (1.00 g, 5.43 mmol), hidruro sódico (0.28 g, 7.05 mmol, 1.3 eq) y **236** (0.73 mL, 8.14 mmol, 1.5 eq) en THF (20 mL). Tras la elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9), obteniéndose 1.02 g (80%) de **282** como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.70 (s, 6H), 2.74 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.92 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.71 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.4 (2×CO), 83.0 (C), 79.2 (C), 72.8 (C), 68.8 (CH), 56.4 (C), 52.7 (2×CH_3), 31.1 (CH_2), 23.3 (CH_2), 13.8 (CH_2), 3.4 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 237 (M^++1, 100), 235 (2), 205 (26), 177 (38), 145 (19), 117 (10).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{17}O_4$) calc.: 237.1115, encontrado: 237.1121.

- *2-(Hex-3-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**283**)*

Cantidades: dimetilmalonato **79** (1.50 g, 11.40 mmol), **279b** (3.14 g, 11.40 mmol, 1 eq) y *t*-BuOK (1.46 g, 11.97mmol, 1.05 eq) en DMF (45 mL). Después de 5 h de calefacción a 90 ºC se observó la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 2:8). Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/ hexano 1:9), obteniéndose 1.34 g (54%) del producto **280b** como un aceite amarillo.

En la segunda alquilación se usaron: NaH (0.17 g, 4.29 mmol, 1.3 eq), **280b** (0.70 g, 3.30 mmol) y bromuro propargílico (0.54 mL, 4.95 mmol, 1.5 eq) en THF (12 mL). Tras la elaboración habitual, el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9) obteniéndose 0.61 g (75%) de **283** como un aceite denso e incoloro.

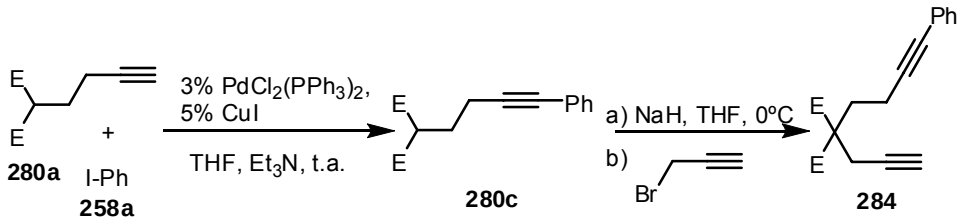
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.74 (s, 6H), 2.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 4H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.1 (2×CO), 82.3 (C), 78.4 (C), 77.4 (C), 58. 2 (C), 52.7 (2×CH_3), 31.3 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.0 (CH_2), 13.9 (CH_3), 12.3 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 251 (M^++1, 100), 221 (10), 219 (35), 191 (43), 187 (15), 159 (23), 131 (13).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{14}H_{19}O_4$) calc.: 251.1280, encontrado: 251.1278.

*Síntesis de 2-(4-fenilbut-3-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**284**)*



En un matraz de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del yoduro de arilo **258a** (0.39 mL, 3.45 mmol, 1.5 eq), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.016 g, 0.023 mmol, 0.01 eq) y CuI (0.013 ,0.069 mmol, 0.03 eq) en THF (15 mL) y Et_3N secos (3 mL) y se añadió el alquino **280a** (0.43 g, 2.30 mmol) manteniendo la agitación a t.a. durante 12 h. Se filtró a través de gel de sílice, se concentró el filtrado y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/ hexano 1:9) obteniéndose 0.36 g (60 %) del producto **280c.**

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.45-7.34 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 262 (M^++1, 86), 260 (4), 229 (100), 201 (62), 197 (55), 169 (32).

La segunda alquilación se realizó siguiendo el procedimiento general, utilizando: NaH (0.078 g, 1.80 mmol, 1.3 eq), **280c** (0.36 g, 1.38 mmol) y bromuro propargílico (0.15 mL, 2.07 mmol, 1.5 eq) en THF (6 mL). Tras la elaboración habitual el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 1:9) obteniéndose 0.29 g (70%) de **284** como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.43-7.36 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.93 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.45 (bs, 4H), 2.06 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

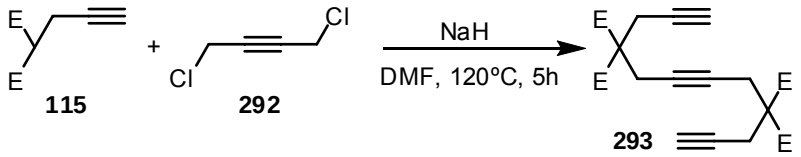
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.0 (2×CO), 131.3 (2×CH), 128.0 (2×CH), 127.6 (CH), 123.4 (C), 88.1 (C), 81.1 (C), 78.3 (C), 71.7 (CH), 56.1 (C), 52.7 (2×CH_3), 30.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.6 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 321 (M^++Na, 19), 299 (4), 280 (18), 245 (100), 177 (49), 149 (83).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{18}H_{18}NaO_4$) calc.: 321.1094, encontrado: 321.1097.

6.2.1.3 Preparación de triínos y tetraínos

*Síntesis de dodeca-1,6,11-triino-4,4,9,9-tetracarboxilato de tetrametilo (**293**)*



En un matraz de 25 mL, seco, bajo atmósfera de argón y provisto de refrigerante, se preparó una suspensión de NaH (0.17 g, 3.80 mmol, 2.60 eq) en DMF (10 mL). A continuación se adicionó lentamente el propargilmalonato de dimetilo (**115**) (0.53 mL, 3.50 mmol, 2.4 eq) y se agitó la suspensión a t.a. durante 30 min. Seguidamente se añadió el 1,4-diclorobut-2-ino (**292**) (0.18 g, 1.50 mmol) y la suspensión resultante se calentó a a 120ºC durante 5 h hasta la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 3:7). Se añadió H_2O (15 mL), la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose 0.56 g (98%) de **293** como un sólido blanco.

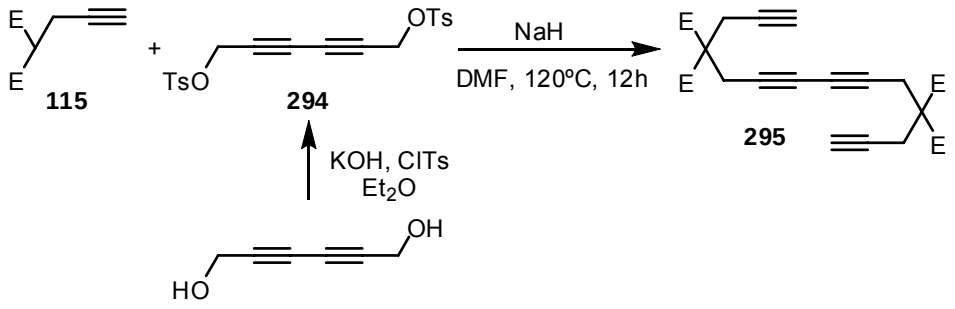
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.73 (s, 12H), 2.90 (bs, 8H), 2.00 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.0 (4×CO), 78.3 (2×C), 77.5 (2×C), 71.6 (2×CH), 56.3 (2×C), 53.0 (4×CH_3), 22.8 (2×CH_2), 22.4 (2×CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 413 (M^++Na, 100), 410 (43), 391 (2), 215 (1).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{20}H_{23}O_8$) calc.: 391.1387, encontrado: 391.1385.

*Síntesis de pentadeca-1,6,8,14-tetraino-4,4,12,12-tetracarboxilato de tetrametilo (**294**)*



En un matraz de 50 mL, seco y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución del hexa-2,4-diino-1,6-diol (0.50 g, 4.5 mmol) y cloruro de tosilo (2.60 g, 13.7 mmol, 3 eq) en Et_2O. A continuación se enfrió el matraz a 0 ºC, se añadió KOH (0.6 g, 10.7 mmol, 2.4 eq) y se agitó hasta el día siguiente. Finalizada la reacción, se adicionó H_2O a la mezcla (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/ hexano 3:7), obteniéndose finalmente 1.5 g (82 %) del tosilato **294** como un sólido violeta.

En un matraz de 25 mL, seco, bajo atmósfera de argón y provisto de refrigerante, se preparó una suspensión de NaH (0.18 g, 3.92 mmol, 2.80 eq) en DMF (10 mL). A continuación se adicionó lentamente el propargilmalonato de dimetilo (**115**) (0.51 mL, 3.40 mmol, 2.4 eq) y se agitó la suspensión a t.a. durante 30 min. Seguidamente se añadió el tosilato **294** (0.55 g, 1.40 mmol) y la suspensión resultante se calentó a a 120 ºC durante 12 h hasta la desaparición de la sustancia de partida por ccf (AcOEt/hex 3:7). Se añadió H_2O (10 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7) obteniéndose 0.26 g (45%) de **295** como un sólido blanco.

P. Fusión: 90-93ºC (AcOEt/hexano)

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.77 (s, 12H), 3.07 (s, 4H), 2.97 (d, *J* = 2.6 Hz, 4H), 2.04 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H)

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 168.7 (4×CO), 78.0 (2×C), 72.0 (2×C), 71.9 (2×CH), 67.9 (2×C), 56.4 (2×C), 53.2 (4×CH_3), 23.4 (2×CH_2), 22.9 (2×CH_2).

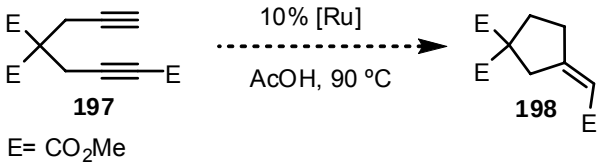
MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 415 (M^++1, 99), 355 (14), 323 (7), 295 (13), 263 (8), 245 (35), 163 (100).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{22}H_{23}O_8$) calc.: 415.1387, encontrado: 415.1383.

6.2.2 Ciclaciones de diinos catalizadas por Ru

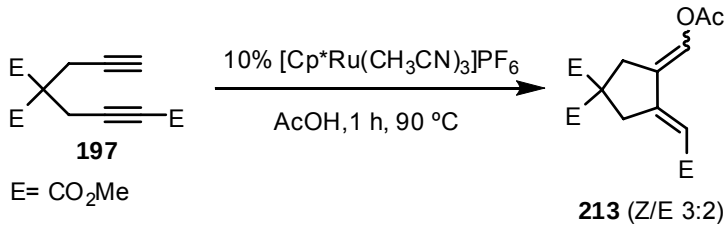
6.2.2.1 Optimización de las condiciones de reacción

Procedimiento general de evaluación del catalizador de Ru y de la temperatura



En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución del catalizador [Ru] (0.04 mmol, 0.1 eq) en AcOH (4 mL) que se agita a t.a. durante 15 min. A continuación se añade **197** (0.11 g, 0.40 mmol) y el matraz se calienta a la temperatura escogida, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS. Una vez finalizada la reacción, se concentra el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). En la mayoría de los casos se obtuvieron cantidades variables del producto **198** (Tabla 21, pág.122).

- *Evaluación del [Cp*Ru(CH$_3$CN)$_3$]PF$_6$ como catalizador de la reacción.*



Siguiendo el procedimiento general, se utilizaron: [Cp*Ru(CH$_3$CN)$_3$]PF$_6$ (0.02 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **197** (0.11 g, 0.4 mmol) y AcOH (4 mL). El matraz se agitó a 90 ºC durante 1 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 3:7). Se obtuvieron 0.094 g (70 %) del dienilacetato **213** (Z/E 3:2) como un aceite incoloro.

*(3Z, 4E)-3-(acetoximetilen)-4-(2-metoxi-2-oxoetiliden)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**213a**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.38 (s, 1H), 6.50 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.1 (2×CO), 167.3 (CO), 166.7 (CO), 152.1 (C), 133.2 (CH), 120.2 (C), 116.2 (CH), 58.0 (C), 52.9 (2×CH_3), 51.2 (CH_3), 41.2 (CH_2), 37.3 (CH_2), 20.6 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 327 (M^++1, 2), 326 (3), 296 (16), 295 (100), 285 (15), 254 (12), 253 (90).

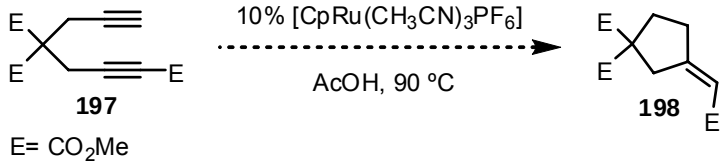
*(3E,4E)-3-(acetoximetilen)-4-(2-metoxi-2-oxoetiliden)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**213b**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.80 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.03 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.06 (d, *J*= 2.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.3 (2×CO), 167.0 (CO), 166.8 (CO), 154.8 (C), 132.1 (CH), 123.0 (C), 108.2 (CH), 57.8 (C), 52.9 (2×CH_3), 51.2 (CH_3), 40.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 20.6 (CH_3).

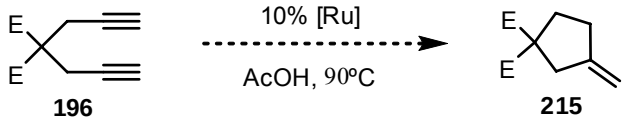
MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 327 (M^++1, 2), 326 (2), 296 (9), 295 (59), 285 (6), 254 (13), 253 (100).

Procedimiento general de evaluación de los disolventes y concentraciones adecuados para la reacción



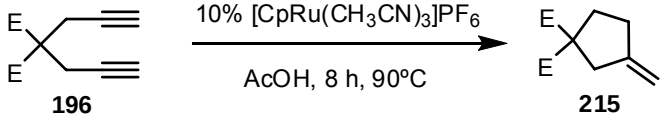
En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.04 mmol, 0.1 eq) en el disolvente elegido. La disolución se agita a t.a. durante 15 min, se añade **197** (0.11 g, 0.4 mmol) y el matraz se calienta a 90 ºC, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS (Tabla 23, pág.124).

*Procedimiento general de optimización de la ciclación del 2,2-di(prop-2-inil)malonato de dimetilo **196***



En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución del catalizador de rutenio (0.04 mmol, 0.1 eq) en el disolvente elegido. La disolución se agita a t.a. durante 15 min, se añade **196** (0.085 g, 0.4 mmol) y el matraz se calienta, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS (Tabla 24, pág.126).

- *Reacción del 2,2-di(prop-2-inil)malonato de dimetilo **196** en ácido acético catalizada por [CpRu(CH$_3$CN)$_3$]PF$_6$*



Siguiendo el procedimiento general, se utilizaron: [CpRu(CH$_3$CN)$_3$]PF$_6$ (0.02 g, 0.05 mmol, 0.1 eq), **196** (0.085 g, 0.4 mmol) y AcOH (4 mL). El matraz se agitó a 90 ºC durante 8h hasta la desaparición de la sustancia de partida por GCMS. Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.048 g (50%) del metilenciclopentano **215** como un aceite incoloro.

*3-Metilenciclopentan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**215**)*

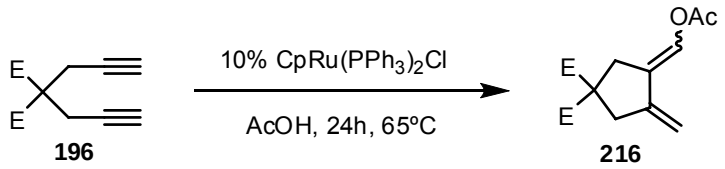
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.90 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.92 (s, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.1 (2×CO), 148.1 (C), 106.9 (CH_2), 60.1 (C), 52.7 (2×CH_3), 40.7 (CH_2), 33.8 (CH_2), 31.2 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 221 (M^++Na, 100), 218 (30), 177 (23), 149 (46), 139 (82).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{10}H_{14}NaO_4$) calc.: 221.0784, encontrado: 221.0787.

- *Reacción del 2,2-di(prop-2-inil)malonato de dimetilo **196** con AcOH (1 eq) en DCE catalizada por $CpRu(PPh_3)_2Cl$*



En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de $CpRu(PPh_3)_2Cl$ (0.034 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) en AcOH (0.028 mL, 0.5 mmol, 1 eq) y DCE (2 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min, se añadió **196** (0.085 g, 0.4 mmol) y el matraz se calentó a 65 ºC, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS. Al cabo de 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida. Se concentraron los disolventes a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.06 g (55%) del dienilacetato **216** como un aceite amarillento.

*(E)-3-(Acetoximetilen)-4-metilenciclopentan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**216**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.65 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.94 (bs, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.5 (2×CO), 167.6 (CO), 142.3 (C), 129.2 (CH), 122.3 (C), 104.3 (CH_2), 57.7 (C), 53.0 (2×CH_3), 41.7 (CH_2), 36.3 (CH_2), 20.7 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 291 (M^++Na, 29), 265 (7), 245 (100), 177 (33), 149 (92).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{13}H_{16}NaO_6$) calc.: 291.0839, encontrado: 291.0843.

6.2.2.2 Reacciones de ciclación de 1,6-diinos

Procedimiento general

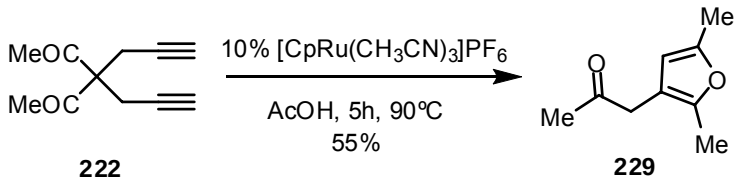
Método A: En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.1 eq) en AcOH (0.1 M) que se agita a t.a. durante 15 min. A continuación se añade el diino (1 eq) y el matraz se calienta a 90 ºC, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS y ccf (AcOEt/hex). Finalizada la reacción, se concentra el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex).

Método B: En un tubo sellado de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.1 eq) en AcOH (0.1 M) que se agita a t.a. durante 15 min. A continuación se añade el diino (1 eq) y el tubo se calienta a 130 ºC, realizando un seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS y ccf (AcOEt/hex). Finalizada la reacción, se concentra el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex).

- **1,6-Diinos terminales y pobres en electrones**

*Reacción de la 3,3-di(prop-2-inil)pentano-2,4-diona (**222**)*

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **222** (0.07 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 5 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8), se obtuvieron 0.033 g (55%) de **229** como un aceite incoloro.



222 **229**

*1-(2,5-dimetilfuran-3-il)propan-2-ona (**229**)*

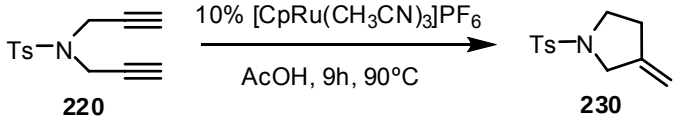
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.79 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 206.7 (CO), 149.8 (C), 146.9 (C), 112.3 (C), 107.7 (CH), 40.6 (CH_2), 28.9 (CH_3), 13.4 (CH_3), 11.4 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 153 (M^++1, 100), 152 (8), 151 (10), 137 (7), 123 (7), 111 (20).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_9H_{13}O_2$) calc.: 153.0910, encontrado: 153.0916.

*Reacción de la 4-metil-N,N-di(prop-2-inil)bencenosulfonamida (**220**)*



220 **230**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **220** (0.10 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 9 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.041 g (43%) de **230** como un aceite amarillo.

*3-Metilen-1-tosilpirrolidina (**230**)*

P. Fusión: 51-53ºC (AcOEt/hexano)

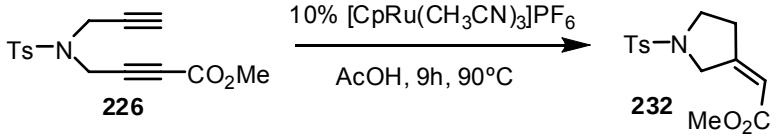
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.99-4.85 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 144.1 (C), 143.6 (C), 132.6 (C), 129.6 (2×CH), 127.8 (CH), 107.4 (CH_2), 51.9 (CH_2), 48.1 (CH_2), 31.7 (CH_2), 21.5 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 238 (M^++1, 100), 177 (5), 155 (17), 149 (10).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{12}H_{16}O_2S$) calc.: 238.0896, encontrado: 238.0903.

*Reacción del 4-(4-metil-N-(prop-2-inil)fenilsulfonamido)but-2-inoato de metilo (**226**)*



Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **226** (0.12 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 9 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2.5:7.5) se obtuvieron 0.063 g (55%) de **232** como un aceite amarillo.

*(Z)-2-(1-tosilpirrolidin-3-iliden)acetato de metilo (**232**)*

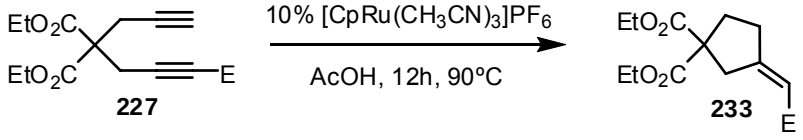
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.82-5.71 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 166.0 (C), 158.1 (C), 143.9 (C), 132.1 (C), 129.8 (2×CH), 127.9 (2×CH), 113.2 (CH), 52.3 (CH_2), 51.4 (CH_3), 46.6 (CH_2), 33.2 (CH_2), 21.5 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 296 (M^++1, 100), 282 (20), 264 (24), 155 (33).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{14}H_{18}O_4S$) calc.: 296.0961, encontrado: 296.0951.

*Reacción del 4,4-dietil 1-metil hepta-1,6-diin-1,4,4-tricarboxilato (**227**)*



Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **227** (0.12 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 12 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.083 g (74%) de **233** como un aceite incoloro.

*(Z)-3-(2-metoxi-2-oxoetiliden)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dietilo (**233**)*

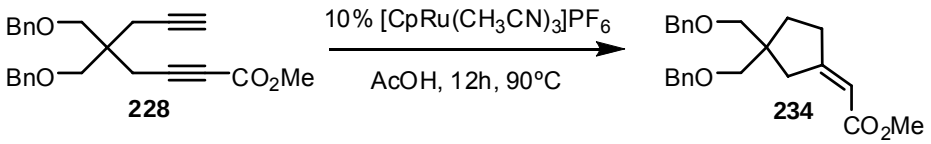
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.82-5.78 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.3 (CO), 166.7 (CO), 163.6 (C), 112.7 (CH), 61.6 (2×CH_2), 60.2 (C), 51.0 (CH_3), 40.1 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.5 (CH_2), 14.1 (2×CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 307 (M^++Na, 100), 304 (29), 285 (8), 253 (63), 179 (87).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{14}H_{21}O_6$) calc.: 285.1333, encontrado: 285.1324.

*Reacción del 5,5-bis(benciloximetil)octa-2,7-diinoato de metilo (**228**)*



Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **228** (0.15 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 12 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.090 g (60%) de **234** como un aceite incoloro.

*(Z)-2-(3,3-Bis(benciloximetil)ciclopentiliden)acetato de metilo (**234**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.41-7.28 (m, 10H), 5.77 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 6H), 3.71 (s, 4H), 3.42 (s, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 7. 7 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H).

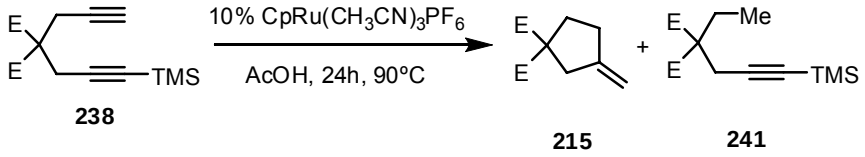
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.9 (CO), 167.1 (C), 138.7 (C), 128.2.4 (4xCH), 127.3 (6xCH), 112.1 (CH), 73.3 (2xCH_2), 73.2 (2xCH_2), 50.8 (CH_3), 48.4 (C), 39.2 (CH_2), 33.5 (CH_2), 29.8 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 403 (M^++Na, 100), 381 (21), 313 (33), 245 (22), 181 (12), 149 (16).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{24}H_{29}O_4$) calc.: 381.2060, encontrado: 381.2064.

- **1,6-Diinos ricos en electrones**

*Reacción del 2-(prop-2-inil)-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**238**)*



238 **215** **241**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **238** (0.11 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9) se obtuvieron 0.011 g (10%) de **241** y 0.042 g (53%) de **215** como aceites incoloros.

*2-Etil-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**241**)*

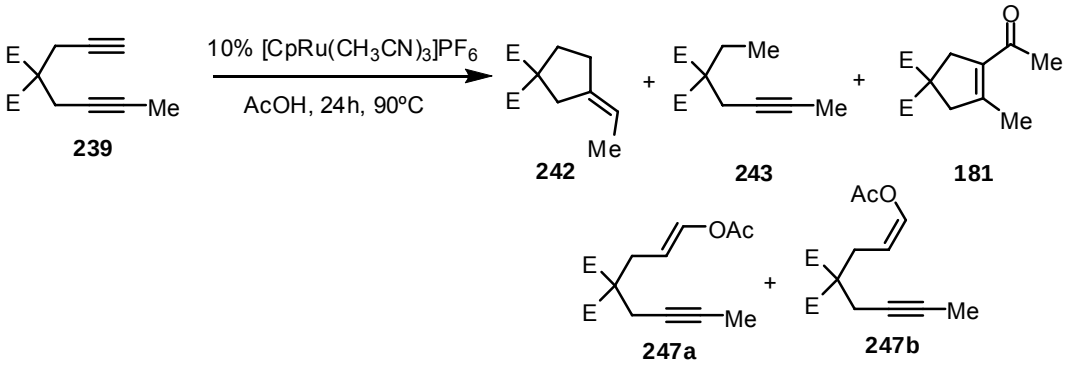
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.72 (s, 6H), 2.83 (s, 2H), 2.08 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.12 (s, 9H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.7 (2×CO), 101.3 (C), 87.9 (C), 57.9 (C), 52.6 (2×CH_3), 25.2 (CH_2), 23.6 (CH_2), 8.4 (CH_3), 0.1 (3×CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 293 (M^++Na, 100), 271 (27), 245 (12), 237 (8), 165 (15)

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{23}O_4Si$) calc.: 271.1360, encontrado: 271.1369.

*Reacción del 2-(but-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**239**)*



239 **242** **243** **181** **247a** **247b**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **239** (0.09 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9) se obtuvieron 0.023 g (28%) de **242**, 0.010 g (11%) de **243**, 0.024 g (25%) de **181** y 0.01 g (9%) de una mezcla de los vinilacetatos **247a** y **247b** como aceites incoloros.

*(Z)-3-Etilidenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**242**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.32 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.85 (s, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.59 (m, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.4 (2xCO), 139.0 (C), 116.4 (CH), 60.0 (C), 52.7 (2xCH_3), 36.7 (CH_2), 33.8 (CH_2), 31.5 (CH_2), 14.8 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 213 (M^++1, 21), 212 (2), 211 (8), 181 (30), 154 (10), 153 (100).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{11}H_{17}O_4$) calc.: 213.1121, encontrado: 213.1114.

*2-(But-2-inil)-2-etilmalonato de dimetilo (**243**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.70 (s, 6H), 2.74 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.07 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.73 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.0 (2xCO), 78.5 (C), 73.3 (C), 60.0 (C), 57.7 (C), 52.5 (2xCH_3), 24.8 (CH_2), 22.2 (CH_2), 8.1 (CH_2), 3.1 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 213 (M^++1, 100), 181 (52), 154 (7), 153 (49).

*(E)-2-(3-acetoxiallil)-2-(but-2-inil)malonato de dimetilo (**247a**)*

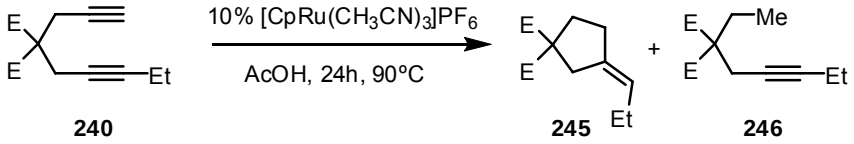
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.19-7.03 (m, 1H), 5.24 (dt, *J* = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.75-2.68 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

*(Z)-2-(3-acetoxiallil)-2-(but-2-inil)malonato de dimetilo (**247b**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.19-7.03 (m, 1H), 4.74 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

Los datos espectroscópicos de la cetona **181** se describen en la pag 229.

Reacción del 2-(pent-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo ***(240)***



240 **245** **246**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **240** (0.095 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9) se obtuvieron 0.048 g (53%) de una mezcla de **245** y **246** (7.2:2.8) como un aceite incoloro.

*(Z)-3-Propilidenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**245**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.34-5.13 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.83 (bs, 2H), 2.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.15-1.86 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.3 (2xCO), 137.5 (C), 124.1 (CH), 60.0 (C), 52.6 (2xCH_3), 36.6 (CH_2), 33.6 (CH_2), 31.4 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.0 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 100), 226 (1), 225 (3), 195 (30), 167 (35).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{12}H_{19}O_4$) calc.: 227.1278, encontrado: 227.1271.

*2-Etil-2-(pent-2-inil)malonato de dimetilo (**246**)*

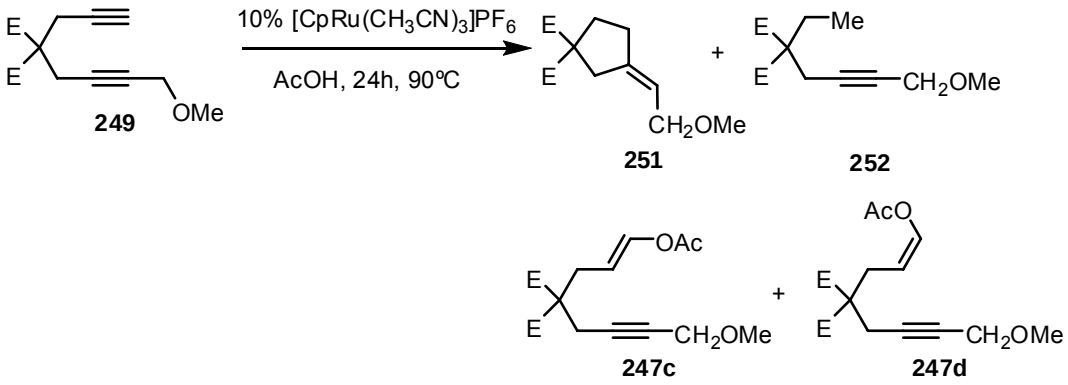
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.72 (s, 6H), 2.75 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.15-1.86 (m, 4H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.0 (2xCO), 84.7 (C), 73.6 (C), 57.8 (C), 52.5 (2xCH_3), 25.1 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3), 12.3 (CH_2), 8.4 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 227 (M^++1, 26), 226 (3), 225 (9), 195 (26), 168 (11), 167 (100).

- **1,6-Diinos con sustituyentes oxigenados propargílicos**

*Reacción del 2-(4-metoxibut-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**249**)*



Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **249** (0.10 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 1.5:8.5)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1.5:8.5) se obtuvieron 0.056 g (60%) de **251**, 0.008 g (9%) de **252** y 0.008 g (8%) de una mezcla (1:1) de los vinilacetatos **247c** y **247d** como aceites amarillentos.

*(Z)-3-(2-Metoxietiliden)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**251**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.44 (dtd, *J* = 6.7, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.0 (2×CO), 143.3 (C), 118.5 (CH), 69.9 (CH_2), 60.0 (C), 57.8 (CH_3), 52.8 (2×CH_3), 36.8 (CH_2), 33.2 (CH_2), 31.8 (CH_2).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 265 (M^++Na, 17), 241 (13), 227 (24), 211 (26), 177 (23), 151 (100).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{12}H_{19}O_5$) calc.: 243.1227, encontrado: 243.1232.

*2-Etil-2-(4-metoxibut-2-inil)malonato de dimetilo (**252**)*

^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.05 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.10 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.8 (2×CO), 81.4 (C), 78.8 (C), 59.9 (CH_2), 57.5 (C), 57.3 (CH_3), 52.6 (2×CH_3), 25.2 (CH_2), 22.6 (CH_2), 8.7 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 265 (M^++Na, 100), 243 (30), 211 (53), 151 (67), 123 (10).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{12}H_{19}O_5$) calc.: 243.1227, encontrado: 243.1224.

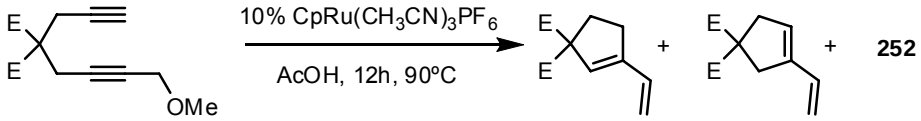
*(E)-2-(3-acetoxialil)-2-(4-metoxibut-2-inil)malonato de dimetilo (**247c**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.23-6.99 (m, 1H), 5.24 (dt, *J* = 12.37, 8.2 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.73 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H).

(Z)-2-(3-acetoxialil)-2-(4-metoxibut-2-inil)malonato de dimetilo (**247d**)

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.23-6.99 (m, 1H), 4.72 (dt, *J* = 7.8, 6.56 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.13 (s, 1H).

*Reacción del 2-(4-metoxibut-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**249**)*



249 **253a** **253b**

Siguiendo el método B, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **249** (0.10 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 12 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 1:9)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9) se obtuvieron 0.037 g (45%) de una mezcla de **253a** y **253b** (3:2), junto con 0.009 g (10%) de **252** como aceites amarillentos.

*3-Vinilciclopent-2-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**253a**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.55 (dd, J = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.26-5.18 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 6.9 Hz, 1H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.5 (2×CO), 146.9 (C), 132.4 (CH), 126.8 (CH), 117.3 (CH_2), 66.4 (C), 52.7 (2×CH_3), 31.5 (CH_2), 30.1 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 211 (M^++1, 19), 210 (3), 179 (15), 152 (10), 151 (100).

EMAR (EI) ($C_{11}H_{14}O_4$) calc.: 210.0892, encontrado: 210.0895.

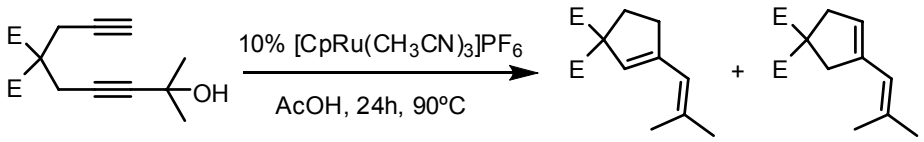
*3-Vinilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**253b**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.48 (dd, *J* = 17.7, 10.4 Hz, 1H), 5.58 (bs, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.14 (bs, 2H), 3.11 (bs, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.4 (2×CO), 140.0 (C), 132.3 (CH), 126.8 (CH), 115.1 (CH_2), 58.7 (C), 52.8 (2×CH_3), 40.9 (CH_2), 39.2 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 211 (M^++1, 17), 210 (2), 179 (30), 152 (11), 151 (100).

*Reacción del 2-(4-hidroxi-4-metilpent-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**250**)*



250 **254a** **254b**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **250** (0.11 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.038 g (40%) de una mezcla de **254a** y **254b** (3.3:6.7) como un aceite amarillento.

*3-(2-Metilprop-1-enil)ciclopent-2-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**254a**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.68 (bs, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.61 (s, 6H), 2.54 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.70 (m, 6H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.9 (2×CO), 146.1(C), 138.0 (C), 124.8 (CH), 120.6 (CH), 65.9 (C), 52.6 (2×CH_3), 34.7 (CH_2), 32.1 (CH_2), 27.4 (CH_3), 19.9 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 239 (M^++1, 18), 207 (10), 180 (12), 179 (100).

*3-(2-Metilprop-1-enil)ciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**254b**)*

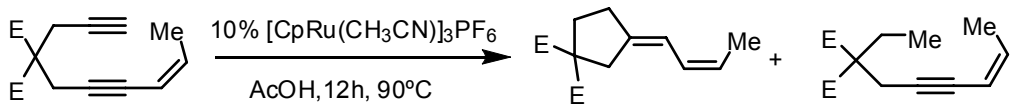
^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.62 (bs, 1H), 5.27 (bs, 1H), 3.62 (s, 6H), 3.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.74-1.68 (m, 6H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.6 (2×CO), 138.7 (C), 135.6 (C), 124.4 (CH), 120.6 (CH), 59.3 (C), 52.8 (2×CH_3), 43.2 (CH_2), 40.2 (CH_2), 27.3 (CH_3), 19.8 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 239 (M^++1, 17), 238 (6), 237 (8), 207 (14), 180 (12), 179 (100).

- **Diinos del tipo enodiino, aril- y heteroarildiino**

*Reacción del (Z)-2-(hex-4-en-2-ini)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**257**)*



257 **266** **267**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **257** (0.10 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 12h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.052 g (54%) de una mezcla de **266** y **267** (1:2) como un aceite incoloro.

*(Z)-3-((Z)-But-2-eniliden)ciclopentan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**266**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.20 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.00 (s, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H,).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.1 (2×CO), 141.2(C), 126.3 (CH), 124.4 (CH), 117.3 (CH), 60.1(C), 52.7 (2×CH_3), 37.2 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 13.1 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 239 (M^++1, 22), 238 (6), 237 (7), 207 (29), 180 (12), 179 (100), 175 (10).

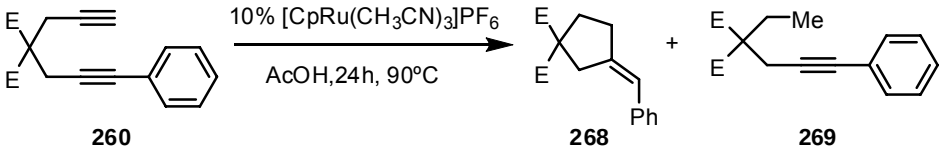
*(Z)-2-Etil-2-(hex-4-en-2-inil)malonato de dimetilo (**267**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.96-5.78 (m, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.11 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.9 (2×CO), 138.1(CH), 109.9 (CH), 88.6 (C), 80.0 (C), 57.7(C), 52.6 (2×CH_3), 25.3 (CH_2), 23.4 (CH_2), 15.7 (CH_3), 8.4 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 239 (M^++1, 62), 238 (2), 237 (4), 207 (27), 180 (7), 179 (60), 111 (100).

*Reacción del 2-(3-fenilprop-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**260**)*



260 **268** **269**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **260** (0.11 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9), se obtuvieron 0.072 g (70%) de una mezcla de **268** y **269** (6:1) como un aceite amarillento.

*(Z)-3-Bencilidenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**268**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.41-7.15 (m, 5H), 6.41-6.31 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.23 (s, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.1 (2×CO), 141.4 (C), 137.8 (C), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.1 (CH), 122.6 (CH), 60.9 (C), 52.8 (2×CH_3), 38.7 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.1 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 275 (M^++1, 25), 274 (6),243 (29), 216 (15), 215 (100), 211 (29).

EMAR (IQ, M^++1) ($C_{16}H_{19}O_4$) calc.: 275.1278, encontrado: 275.1278.

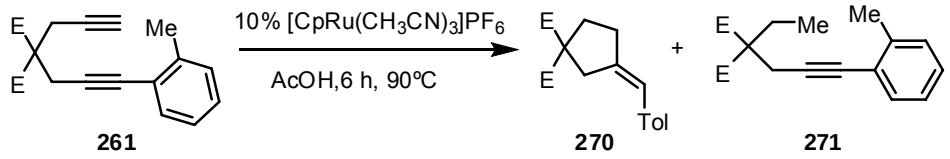
*2-Etil-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (**269**)*

^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.40-7.13 (m, 5H), 3.76 (s, 6H), 3.04 (s, 2H), 2.17 (q, *J* = 7.6, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 275 (M^++1, 30), 215 (17), 175 (14), 148 (11), 147 (100).

La misma reacción se realizó con el catalizador $[Cp^*Ru(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.020 g, 0.04 mmol, 0.1 eq). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9) se obtuvieron 0.066 g (64%) de una mezcla de **268** y **269** (5:1).

*Reacción del 2-(prop-2-inil)-2-(3-o-tolilprop-2-inil)malonato de dimetilo (**261**)*



261 **270** **271**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **261** (0.12 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.069 g (60%) de una mezcla de **270** y **271** (1:3) como un aceite amarillento.

*(Z)- 3-(2-Metilbenciliden)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo(**270**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.04 (m, 3H), 6.42-6.37 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.04 (s, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.1 (2×CO), 141.5 (C), 137.1 (C), 136.0 (C), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 126.5 (CH), 125.6 (CH), 121.1 (CH), 60.4 (C), 52.7 (2×CH_3), 38.3 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.8 (CH_2), 19.9 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 289 (M^++1, 28), 288 (7), 257 (27), 230 (16), 229 (100), 225 (18).

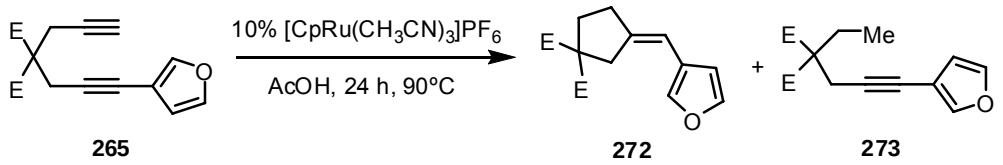
*2-Etil-2-(3-o-tolilprop-2-inil)malonato de dimetilo (**271**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.53-6.97 (m, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.09 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.9 (2×CO), 140.0 (C), 132.0 (CH), 129.3 (CH), 127.9 (CH), 125.4 (CH), 123.0 (C), 88.1 (C), 82.1 (C), 57.8 (C), 52.6 (2×CH_3), 25.4 (CH_2), 23.4 (CH_2), 20.7 (CH_3), 8.5 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 289 (M^++1, 37), 288 (2), 257 (8), 229 (15), 189 (15), 161 (100).

*Reacción del 2-(3-(furan-3-il)prop-2-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**265**)*



265 **272** **273**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **265** (0.11 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9) se obtuvieron 0.063 g (60%) de una mezcla de **272** y **273** (8:1) como un aceite incoloro.

*(Z)- 3-(Furan-3-ilmetilen)ciclopentan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**272**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.42-7.34 (m, 2H), 6.55-6.40 (m, 1H), 6.23-6.04 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.08 (s, 2H), 2.58 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.4, 2H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.1 (2×CO), 145.4 (C), 142.8 (CH), 140.3 (CH), 123.3 (C), 112.6 (CH), 110.3 (CH), 60.8 (C), 52.8 (2×CH_3), 38.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.2 (CH_2).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 265 (M^++1, 63), 264 (11), 234 (10), 233 (67), 205 (100), 201 (12).

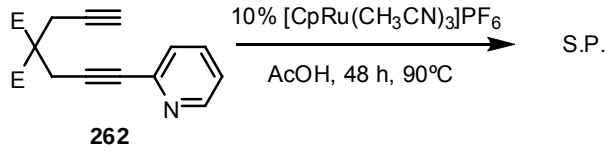
EMAR (ESI, M^++1) ($C_{14}H_{17}O_5$) calc.: 265.1071, encontrado: 265.1061.

*2-Etil-2-(3-(furan-3-il)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**273**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.52 (bs, 1H), 7.32 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.00 (s, 2H), 2.14 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 265 (M^++1, 36), 264 (2), 233 (16), 205 (21), 165 (11), 137 (100).

*Reacción del 2-(prop-2-inil)-2-(3-(piridin-2-il)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**262**)*

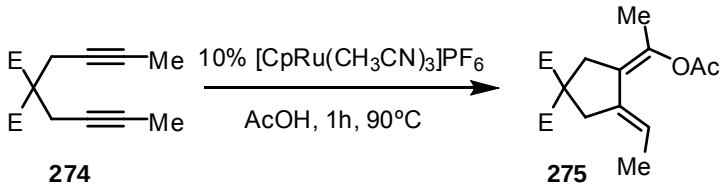


262

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **262** (0.11 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 48 h, únicamente se observó la sustancia de partida inalterada.

- **1,6-Diinos disustituidos**

*Reacción del 2-(4-fenilbut-3-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**274**)*



274 **275**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **274** (0.095 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 1 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.11 g (92%) de **275** como un aceite amarillento.

*(3Z,4E)-3-(1-acetoxietiliden)-4-etilidenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**275**)*

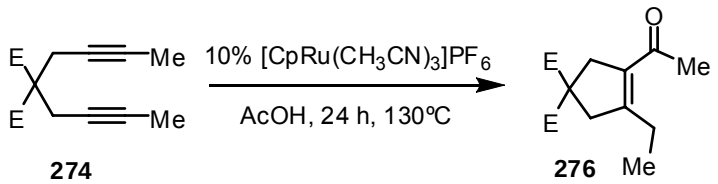
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.01-5.90 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.6 (2×CO), 168.6 (CO), 139.7 (C), 135.0 (C), 123.1 (C), 121.6 (CH), 57.3 (C), 52.9 (2×CH_3), 38.4 (CH_2), 38.2 (CH_2), 21.0 (CH_3), 18.7 (CH_3), 15.6 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 319 (M^++Na, 100), 293 (4), 245 (15), 125 (8).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{15}H_{20}NaO_6$) calc.: 319.1152, encontrado: 319.1157.

*Reacción del 2-(4-fenilbut-3-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**274**)*



274 **276**

Siguiendo el método B, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **274** (0.095 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.091 g (89%) de **276** como un aceite amarillento.

*3-Acetil-4-etilciclopent-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**276**)*

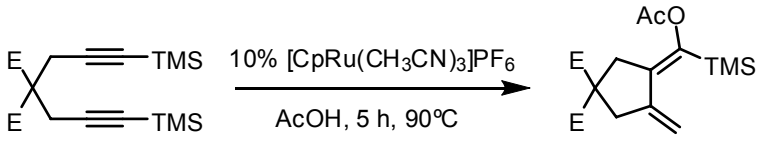
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.75 (s, 6H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.18 (bs, 2H), 2.54 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 196.6 (CO), 171.9 (2×CO), 155.7 (C), 131.7 (C), 56.6 (C), 53.0 (2×CH_3), 44.9 (CH_2), 41.9 (CH_2), 30.3 (CH_3), 23.1 (CH_2), 12.1 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 277 (M^++Na, 100), 255 (27), 223 (23), 195 (39), 163 (44), 153 (54).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{19}O_5$) calc.: 255.1227, encontrado: 255.1226.

*Reacción del 2,2-bis(3-(trimetilsilil)prop-2-inil)malonato de dimetilo (**277**)*



277 **278**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **277** (0.14 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 5 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9) se obtuvieron 0.088 g (65%) de **278** como un aceite incoloro.

*(Z)-3-(Acetoxi(trimetilsilil)metilen)-4-metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**278**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.59 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.07 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 0.20 (s, 9H).

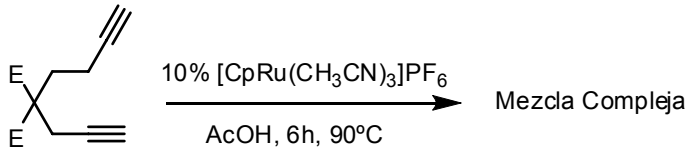
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.1 (2×CO), 169.3 (CO), 152.5 (C), 142.3 (C), 136.1 (C), 113.5 (CH_2), 58.0 (C), 52.9 (2×CH_3), 42.0 (CH_2), 38.6 (CH_2), 20.7 (CH_3), -1.5 (3×CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 363 (M^++Na, 100), 341 (59), 281 (5), 221 (4).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{16}H_{25}O_6Si$) calc.: 341.1419, encontrado: 341.1415.

6.2.2.3 Reacciones de ciclación de 1,7-diinos

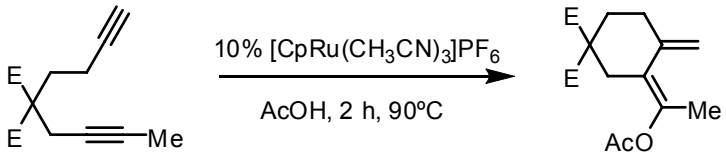
*Reacción del 2-(but-3-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**281**)*



281

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **281** (0.09 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 6 h la reacción se había completado dando lugar a una compleja mezcla de productos (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)).

Reacción del 2-(but-2-inil)-2-(but-3-inil)malonato de dimetilo *(**282**)*



282 **285**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **282** (0.095 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 2 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.097 g (85%) de **285** como un aceite incoloro.

*(E)-3-(1-Acetoxietiliden)-4-metilenciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**285**)*

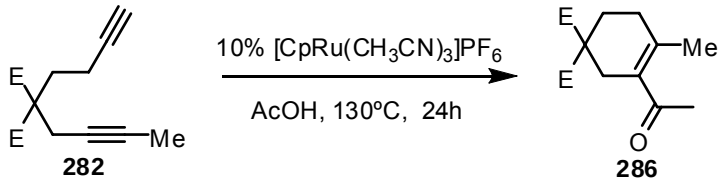
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.03 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.74 (s, 2H), 2.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.97 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.2 (2×CO), 168.8 (CO), 143.2 (C), 141.7 (C), 122.8 (C), 112.8 (CH_2), 55.2 (C), 52.6 (2×CH_3), 32.7 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 20.9 (CH_3), 16.9 (CH_3).

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 319 (M^++Na, 100), 245 (8), 177 (5), 125 (6).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{15}H_{20}NaO_6$) calc.: 319.1152, encontrado: 319.1153.

*Reacción del 2-(but-2-inil)-2-(but-3-inil)malonato de dimetilo (**282**)*



282 **286**

Siguiendo el método B, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **282** (0.095 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.070 g (70%) de **286** como un aceite incoloro.

*3-Acetil-4-metilciclohex-3-en-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**286**)*

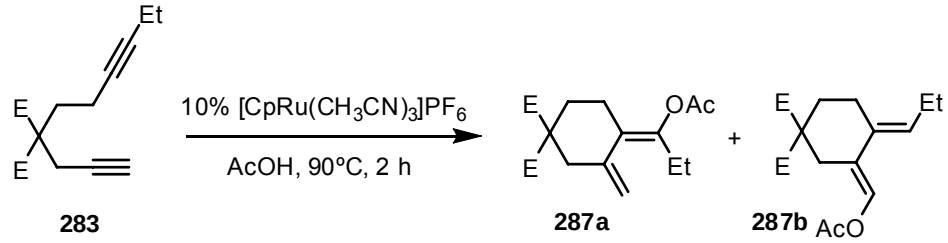
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.22-2.06 (m, 4H), 1.83 (s, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 202.5 (CO), 171.4 (2×CO), 140.0 (C), 130.1 (C), 52.9(C), 52.8 (2×CH_3), 31.5 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.7 (CH_3), 27.1 (CH_2), 21.2 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 255 (M^++1, 45), 254 (8), 253 (7), 224 (13), 223 (100), 213 (61), 195 (27), 181 (12), 163 (12).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{19}O_5$) calc.: 255.1227, encontrado: 255.1235.

*Reacción del 2-(hex-3-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**283**)*



283 **287a** **287b**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **283** (0.10 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 2 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.083 g (68%) de una mezcla de **287a** y **287b** (8.8:1.2) como un aceite incoloro.

*(E)-4-(1-Acetoxipropiliden)-3-metilenciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**287a**)*

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.78 (s, 2H), 2.39 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.23-2.03 (m, 7H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.1 (2×CO), 168.8 (CO), 144.4 (C), 140.5 (C), 125.5 (C), 114.7 (CH_2), 56.5 (C), 52.6 (CH_3), 40.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), 24.9 (CH_2), 23.5 (CH_2), 20.7 (CH_3), 12.1 (CH_3).

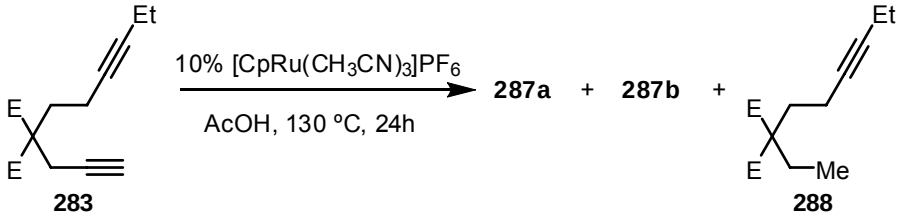
MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 333 (M^++Na, 100), 269 (15), 245 (12), 191 (12), 125 (9).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{16}H_{22}NaO_6$) calc.: 333.1309, encontrado: 333.1302.

*(3E,4E)-3-(Acetoximetilen)-4-propilidenciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**287b**)*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 6.96 (s, 1H), 5.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.64 (s, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 7H), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

*Reacción del 2-(hex-3-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**283**)*



Siguiendo el método B, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **283** (0.1 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.048 g (38%) de una mezcla de **287a** y **287b** (8:2) junto con 0.036 g (39%) de **288** como aceites incoloros.

*2-Etil-2-(hex-3-inil)malonato de dimetilo (**288**)*

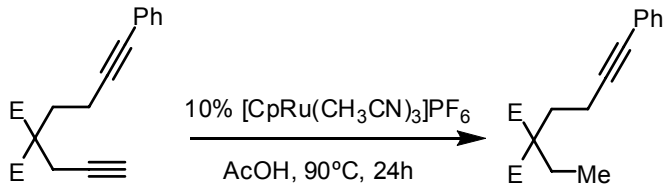
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.70 (s, 6H), 2.21-2.01 (m, 6H), 1.93 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.79 (2xCO), 82.1 (C), 78.0 (C), 57.6 (C), 52.3 (2xCH_3), 31.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), 14.1 (2×CH_2), 12.4 (CH_3), 8.5 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 241 (M^++1, 100), 209 (28), 181 (29), 177 (32), 149(41).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{13}H_{21}O_4$) calc.: 241.1434, encontrado: 241.1433.

*Reacción del 2-(4-fenilbut-3-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**284**)*



284 **289**

Siguiendo el método B, se utilizaron [$CpRu(CH_3CN)_3$]PF_6 (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **284** (0.12 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 1:9)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1:9) se obtuvieron 0.050 g (45%) de **289** como un aceite incoloro.

*2-Etil-2-(4-fenilbut-3-inil)malonato de dimetilo (**289**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.43-7.34 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.37 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

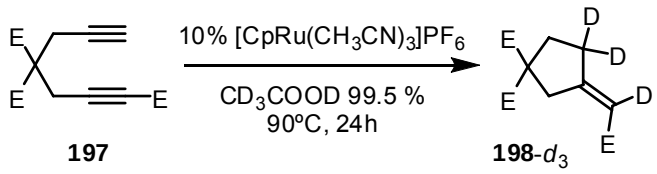
^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.7 (2xCO), 131.5 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (C), 88.9 (C), 81.0 (C), 57.6 (C), 52.4 (2xCH_3), 31.2 (CH_2), 25.7 (CH_2), 14.9 (CH_2), 8.6 (CH_3).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 289 (M^++1, 100), 258 (14), 257 (80), 229 (49), 225 (13), 197 (24), 169 (10).

EMAR (ESI, M^++1) ($C_{17}H_{21}O_4$) calc.: 289.1434, encontrado: 289.1440.

6.2.3 Estudios mecanísticos

6.2.3.1 Marcaje isotópico



197 **198**-d_3

E = CO_2Me

En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.010 g, 0.022 mmol, 0.1 eq) en CD_3COOD (0.75 mL) que se agitó a t.a. durante 15 min. A continuación se añadió el diino **197** (0.060 g, 0.22 mmol) y el matraz se calienta a 90 ºC durante 24h (monitorización por GCMS). Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.035 g (60%) del compuesto **198-***d_3* como un aceite incoloro.

*(Z)-3-(2-Metoxi-2-oxoetiliden)ciclopentano-1,1-dicarboxilato-d_3 de dimetilo (**198**-d_3)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.74 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.26 (s, 2H).

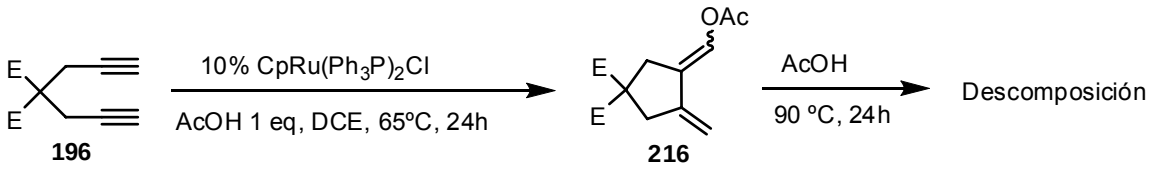
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.7 (2×CO), 166.7 (CO), 163.0 (C), 113.0 (C), 60.2 (C), 52.9 (2×CH_3), 51.0 (CH_3), 40.2 (CH_2), 33.6 (C), 32.5 (CH_2)**.**

MS (ESI), m/z (% intensidad relativa): 282 (M^++Na, 86), 245 (10), 228 (51), 227 (17), 168 (100), 167 (49).

EMAR (ESI, M^++Na) ($C_{12}H_{13}D_3NaO_6$) calc.: 282.1027, encontrado: 282.1038.

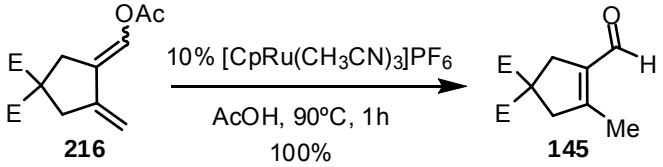
6.2.3.2 Validación mecanística

*Reacción secuencial del 2,2-di(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**196**) con adición de distintas cantidades de AcOH*



En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de $CpRu(PPh_3)_2Cl$ (0.034 g, 0.05 mmol, 0.1 eq) y AcOH (0.028 mL, 0.5 mmol, 1 eq) en DCE (2 mL). La disolución se agitó a t.a. durante 15 min, se añadió **196** (0.1 g, 0.5 mmol) y el matraz se calentó a 65 ºC durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (GCMS) y la formación de **216**. A continuación se añadió de nuevo AcOH (2 mL) y el matraz se calentó a 90 ºC, realizando un seguimiento de la evolución por GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8). Después de 24 h se observó la descomposición del sustrato.

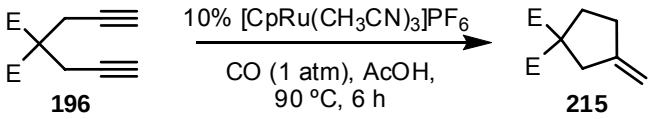
*Reacción del 3-(acetoxometilen)-4-metilenciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**216**)*



Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.007 g, 0.015 mmol, 0.1 eq), **216** (0.04 g, 0.15 mmol) y AcOH (1.5 mL). Después de 1 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.033 g (cuantitativa) de **145** como un aceite incoloro.

6.2.3.3 Ciclación no descarbonilante de 1,6-diinos

*Ciclación 2,2-di(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**196**) en atmósfera de CO.*

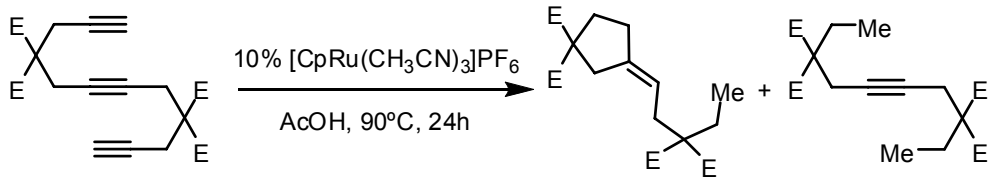


En un matraz de 10 mL, seco y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución del catalizador $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.02 g, 0.04 mmol, 0.1 eq) en AcOH (4 mL). A continuación se burbujeó una corriente de CO en el matraz durante 30 min tras la que se añadió el diino **196** (0.085 g, 0.4 mmol). La disolución resultante se calentó a 90 ºC, realizándose el seguimiento de la evolución de la reacción mediante GCMS. Al cabo de 6 h se observó la desaparición de la sustancia de partida. Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt/hex 2:8). Se obtuvieron 0.052 g (64%) del metilenciclopentano **215** como un aceite incoloro.

El ensayo que implicaba la utilización del complejo CpRu(dppm)Cl en 2-propanol/H_2O ya ha sido descrito en el apartado **6.1.2** pag 236.

6.2.4 Otras aplicaciones

*Reacción del dodeca-1,6,11-triino-4,4,9,9-tetracarboxilato de tetrametilo (**293**)*



293 **296** **297**

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.017 g, 0.04 mmol, 0.1 eq), **293** (0.15 g, 0.40 mmol) y AcOH (4 mL). Después de 24 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 2:8) se obtuvieron 0.078 g (56%) de una mezcla de **296** y **297** (6:1) como un aceite amarillo.

*(Z)-3-(3,3-Bis(metoxicarbonil)pentiliden)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**296**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.17-5.01 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 2.86 (s, 2H), 2.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.91 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.1 (2×CO), 171.9 (2×CO), 170.1 (CO), 142.4 (C), 115.7 (CH), 59.9 (C), 58.0 (C), 52.7 (2×CH_3), 52.3 (2×CH_3), 37.0 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.5 (CH_2), 8.6 (CH_3)**.**

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 371 (M^++1, 91), 369 (12), 340 (19), 339 (100), 311 (43), 307 (21), 280 (11), 279 (61), 211 (28).

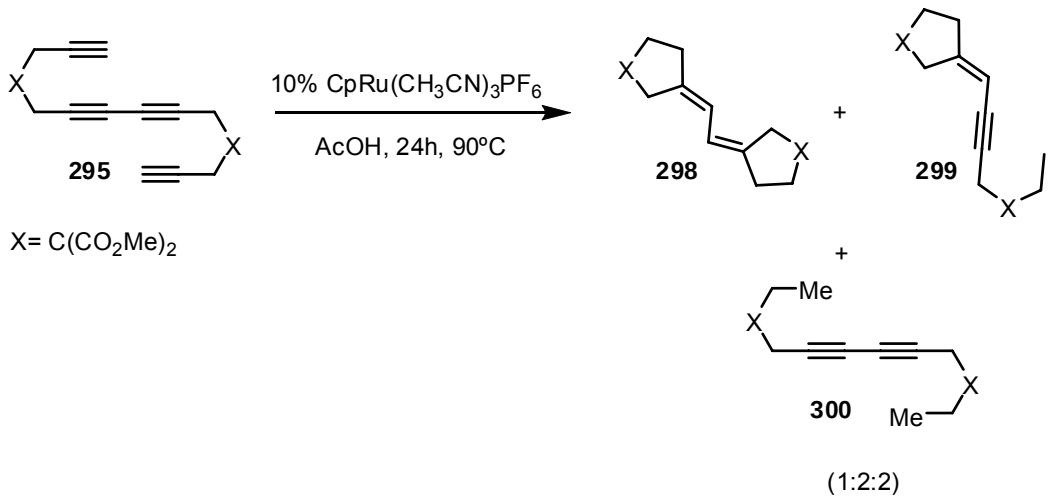
EMAR (ESI, M^++1) ($C_{18}H_{27}O_8$) calc.: 371.1700, encontrado: 371.1703.

*Dec-5-in-3,3,8,8-tetracarboxilato de tetrametilo (**297**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.73 (s, 12H), 2.77 (s, 4H), 2.05 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 0.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H).

MS (IQ), m/z (% intensidad relativa): 371 (M^++1, 100), 369 (3), 340 (4), 339 (23).

*Reacción del tetradeca-1,6,8,13-tetraino-4,4,11,11-tetracarboxilato de tetrametilo (**295**)*



X= $C(CO_2Me)_2$

(1:2:2)

Siguiendo el método A, se utilizaron $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$ (0.010 g, 0.024 mmol, 0.1 eq), **295** (0.1 g, 0.24 mmol) y AcOH (2 mL). Después de 12 h la reacción se había completado (GCMS y ccf (AcOEt/hex 2:8)). Tras la elaboración y la correspondiente purificación (AcOEt/Hex 1.5:8.5) se obtuvieron 0.048 g (52%) de una mezcla de **298**, **299** y **300** como un aceite amarillo.

*3,3'-(Etano-1,2-diiliden)diciclopentan-1,1-dicarboxilato de tetrametilo (**298**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.94 (s, 2H), 3.73 (s, 12H), 2.96 (bs, 4H), 2.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 172.1 (4×CO), 139.6 (2×C), 119.3 (2×CH), 60.1 (2×C), 52.6 (4×CH_3), 37.2 (2×CH_2), 33.5 (2×CH_2), 32.1 (2×CH_2).

MS (IE), m/z (% intensidad relativa): 394 (M^+, 22), 334 (50), 302 (23), 274 (100), 243 (21), 215 (30).

*3-(5,5-Bis(metoxicarbonil)hept-2-iniliden)ciclopentan-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**299**)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.32 (m, 1H), 3.74 (s, 12H), 3.03 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.09 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H).

^{13}C-RMN, DEPT (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.9 (2×CO), 170.9 (2×CO), 154.7 (C), 102.1 (C), 87.8 (C), 80.6 (C), 59.7 (C), 57.8 (C), 52.8 (4×CH_3), 39.6 (CH_2), 33.6 (CH_2), 31.7 (CH_2), 25.3 (CH_2), 23.4 (CH_2), 8.4 (CH_3).

MS (IE), m/z (% intensidad relativa): 394 (M^+, 24), 363 (23), 335 (38), 275 (77), 235 (30), 207 (70), 175 (61), 145 (100).

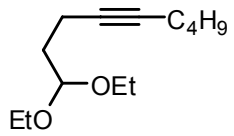
*Dodeca-5,7-diin-3,3,10,10-tetracarboxilato de tetrametilo (**300**)*

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.74 (s, 12H), 2.89 (s, 4H), 2.08 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H)

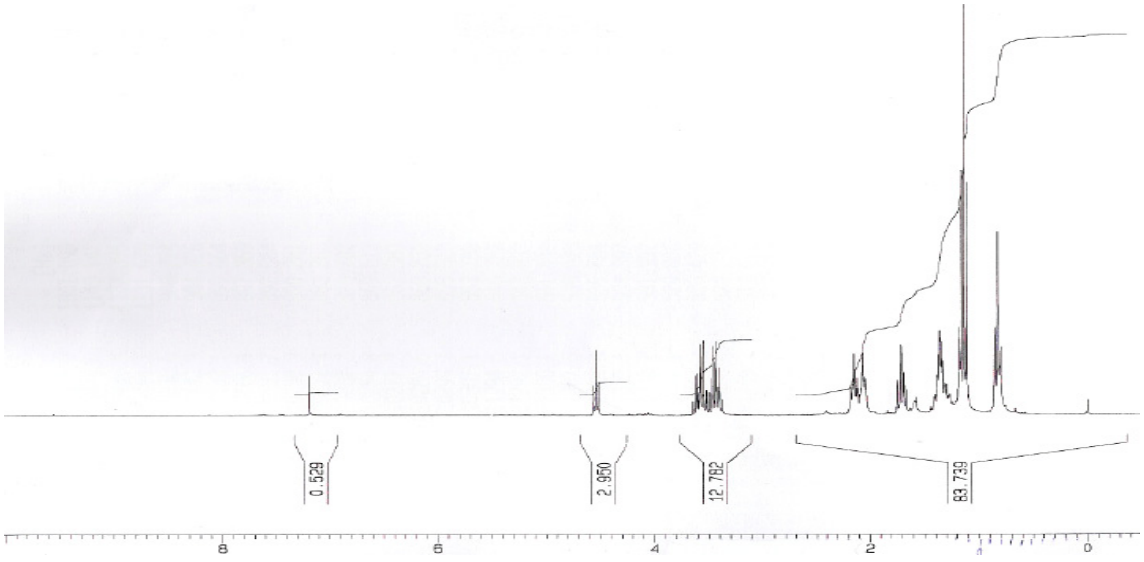
^{13}C-RMN, DEPT (63 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.5 (4×CO), 72.4 (2×C), 67.6 (2×C), 57.4 (2×C), 52.8 (4×CH_3), 25.4 (2×CH_2), 23.1 (2×CH_2), 8.4 (2×CH_3)**.**

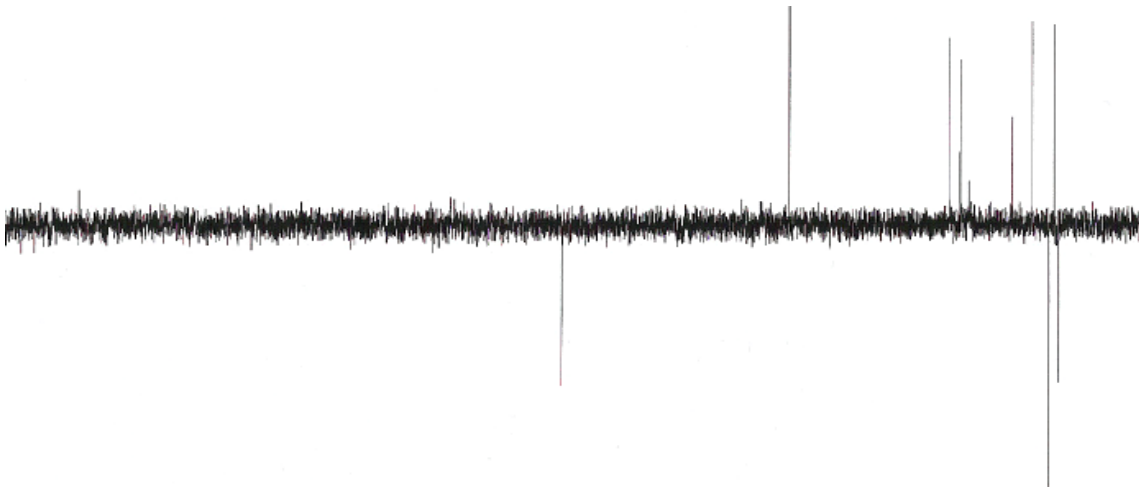
MS (IE), m/z (% intensidad relativa): 394 (M^+, 4), 363 (14), 335 (40), 307 (53), 275 (49), 235 (25), 208 (100), 175 (39).

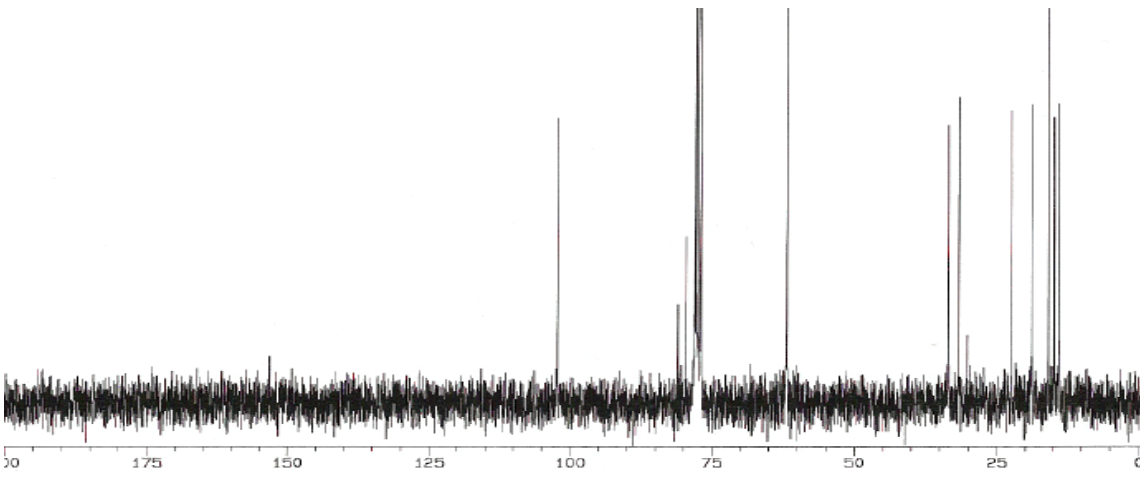
7 Espectros

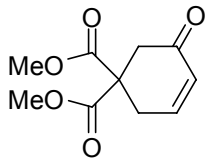

C4H9
OEt
EtO

76

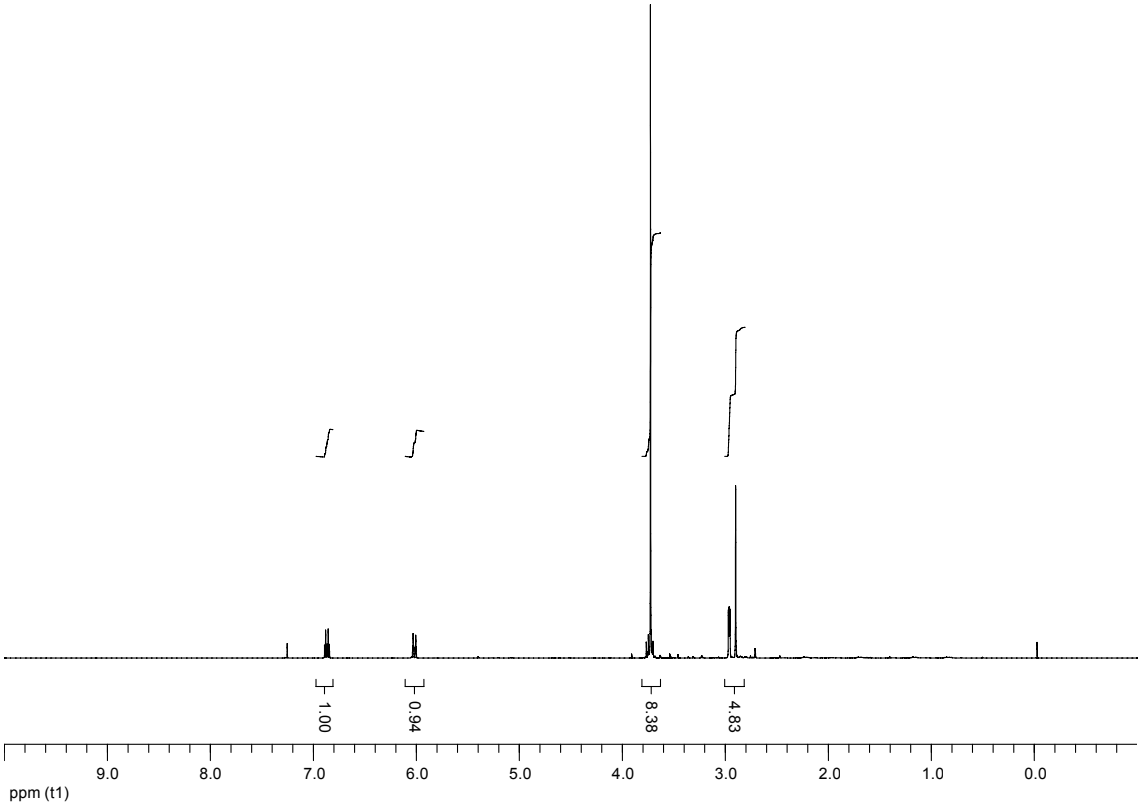

0.529
2.950
12.782
83.739
8
6
4
2
0

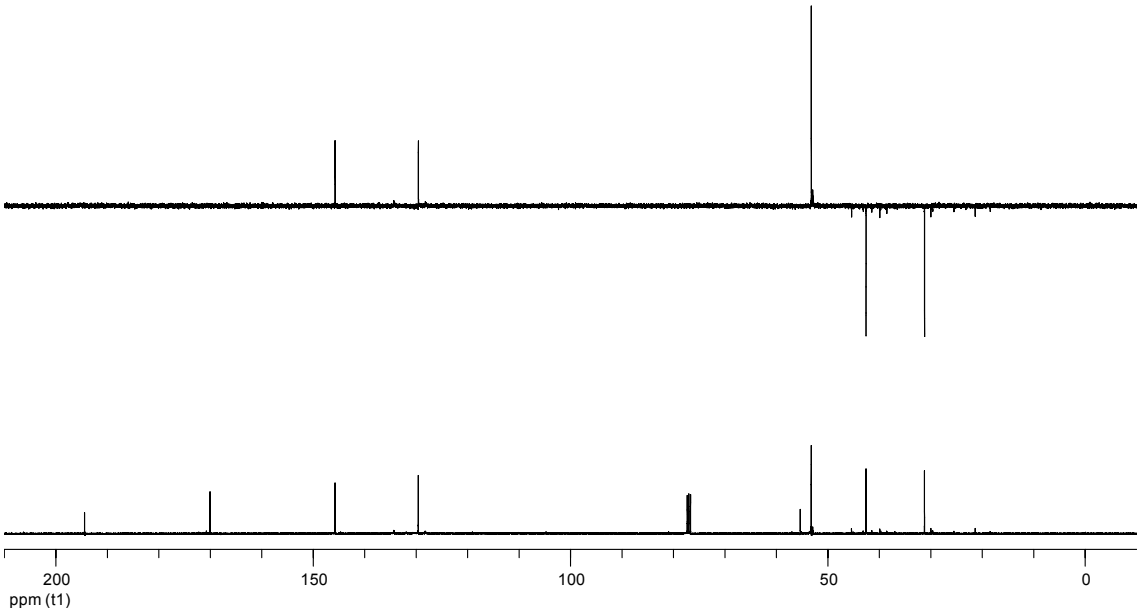


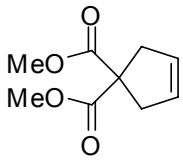

175
150
125
100
75
50
25


O
O
MeO
MeO
O

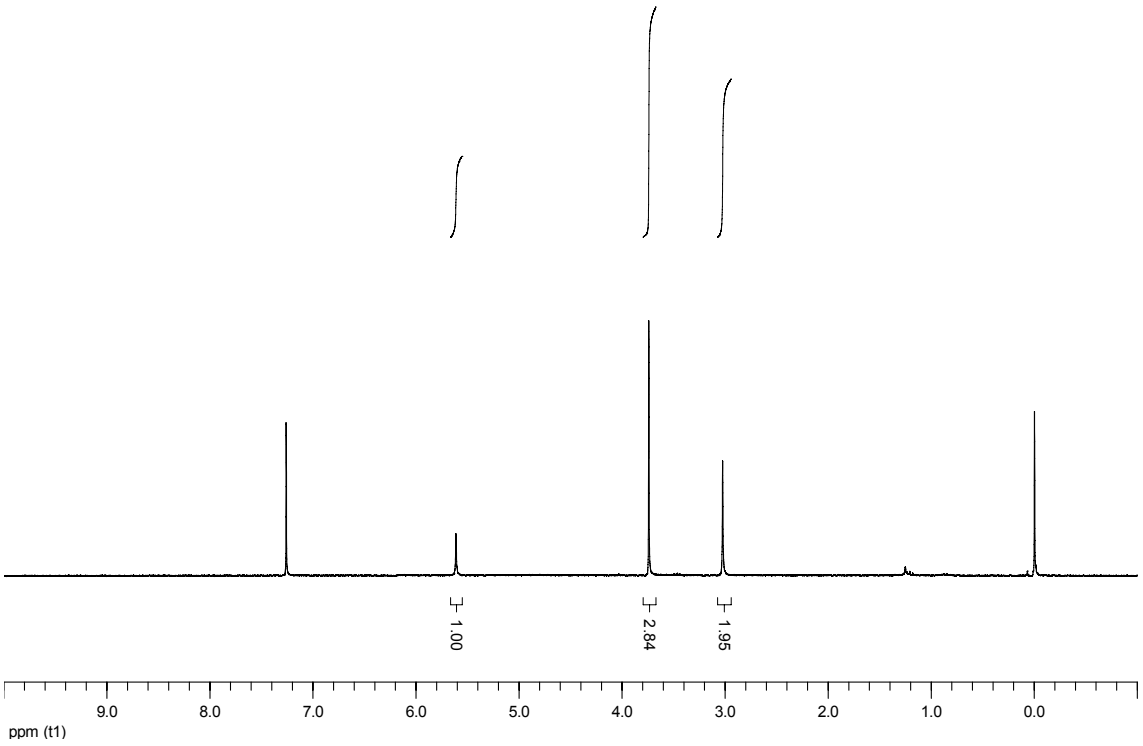
83

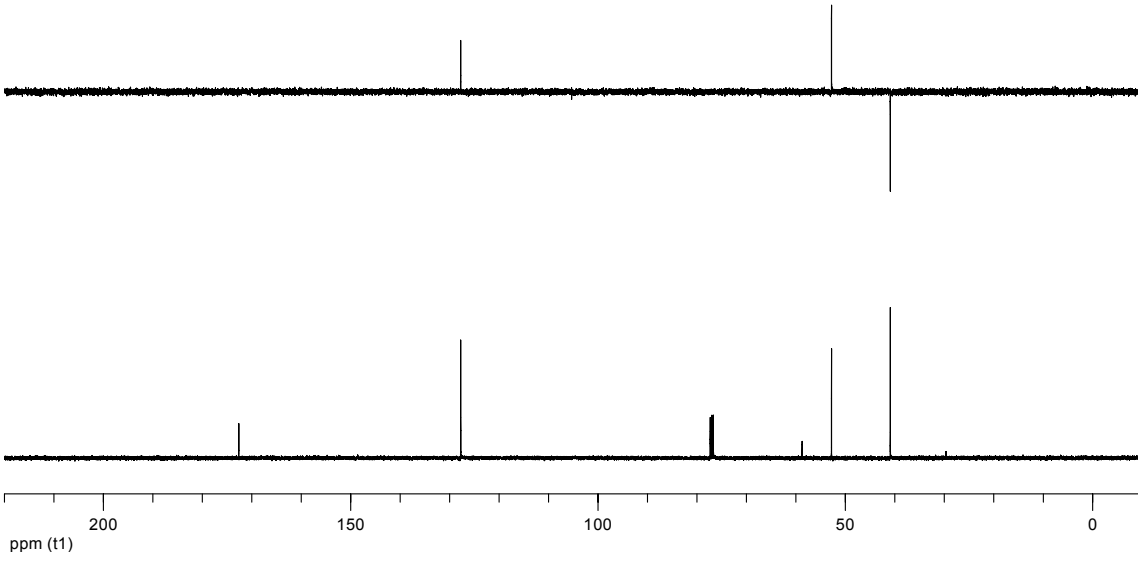

1.00
0.94
8.38
4.83
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)


200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
MeO
MeO
O

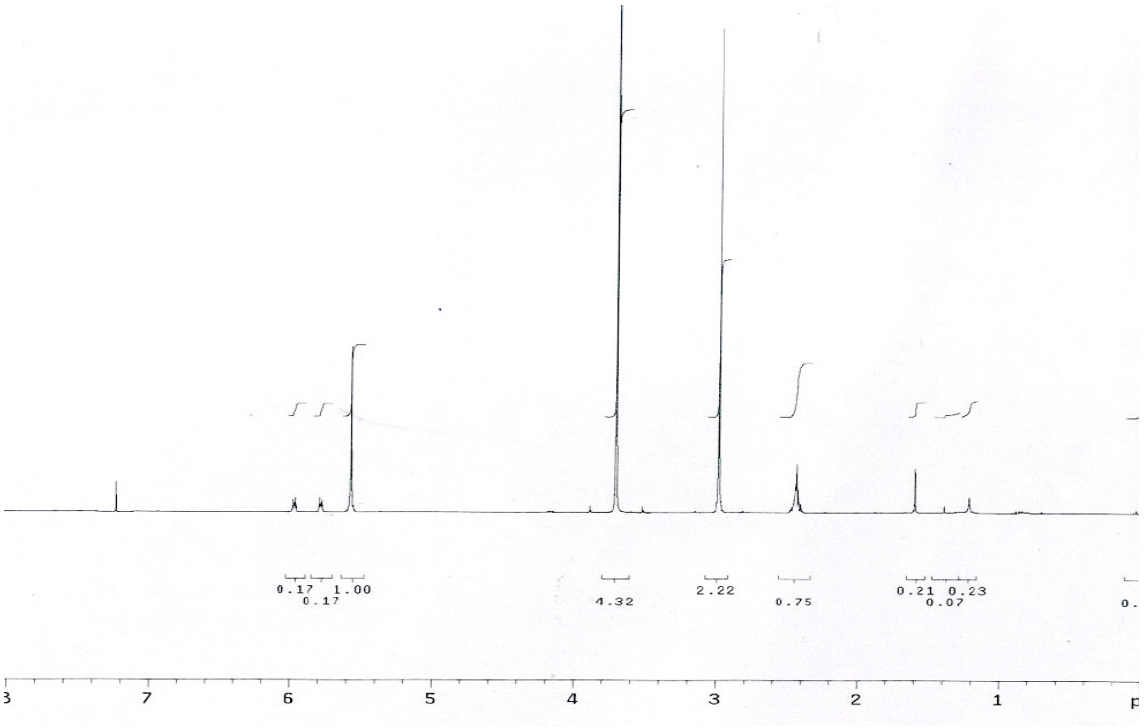
84a

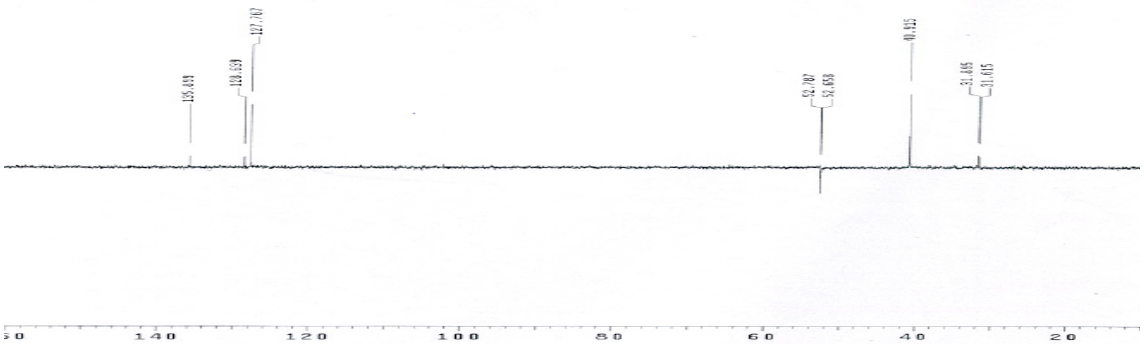

1.00
2.84
1.95
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

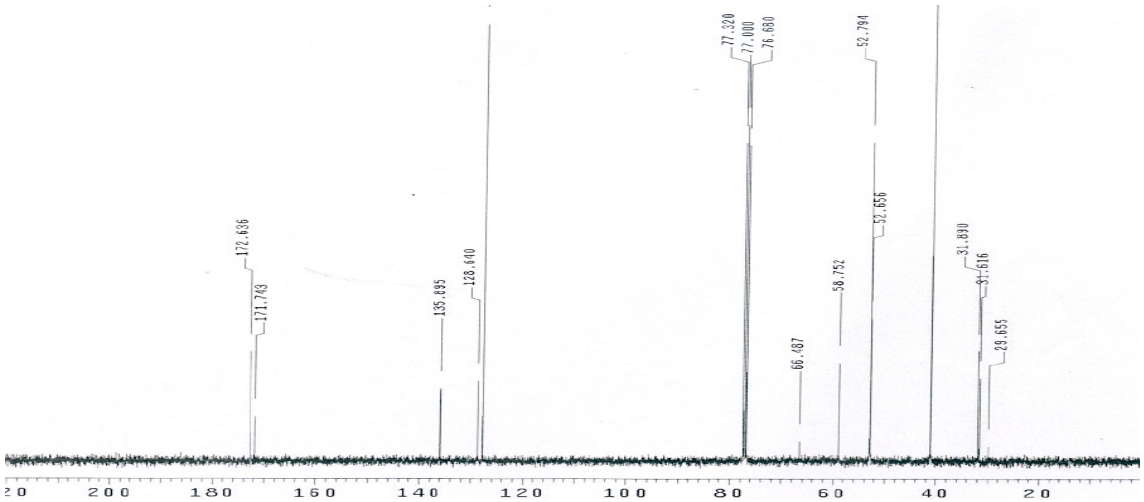

200
150
100
50
0
ppm (t1)

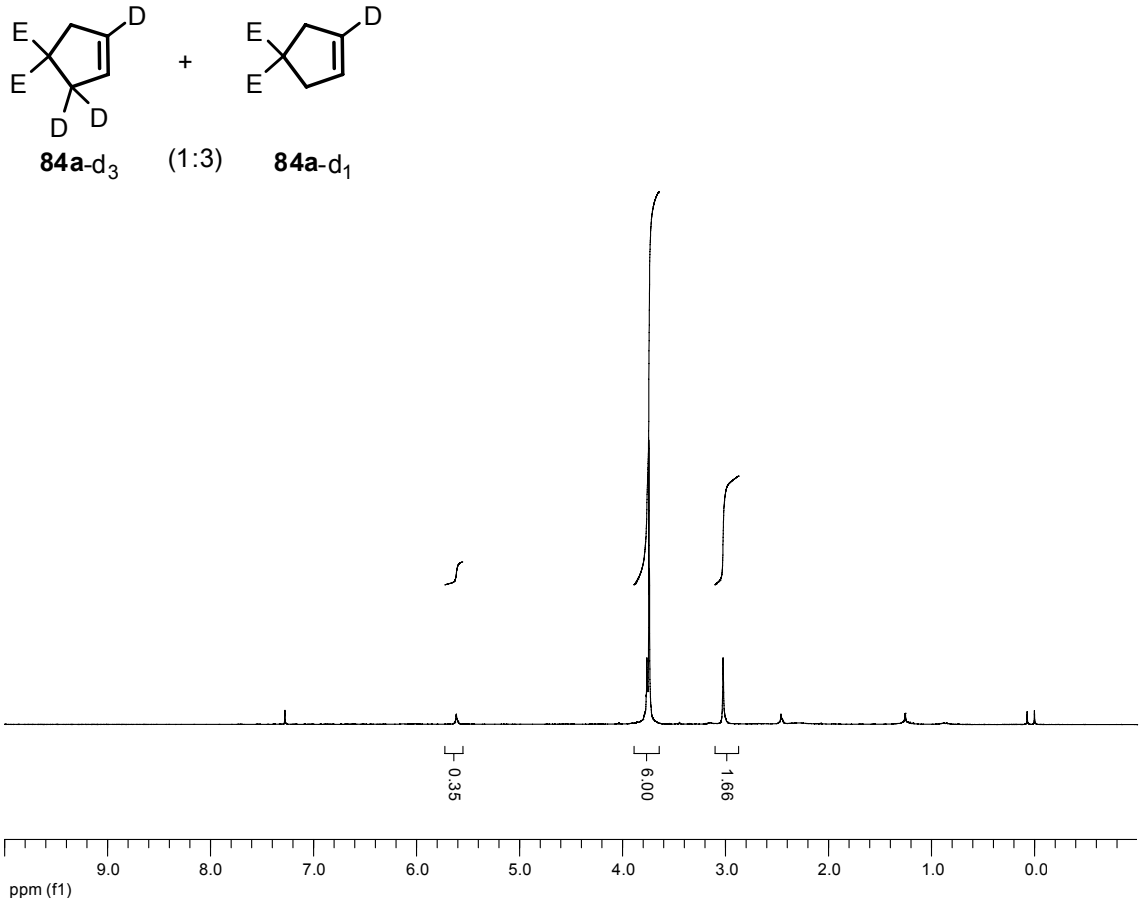


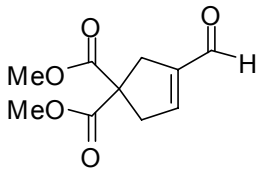
84a (6:4) **84b**


0.17 1.00
0.17
4.32
2.22
0.75
0.21 0.23
0.07
7
6
5
4
3
2
1

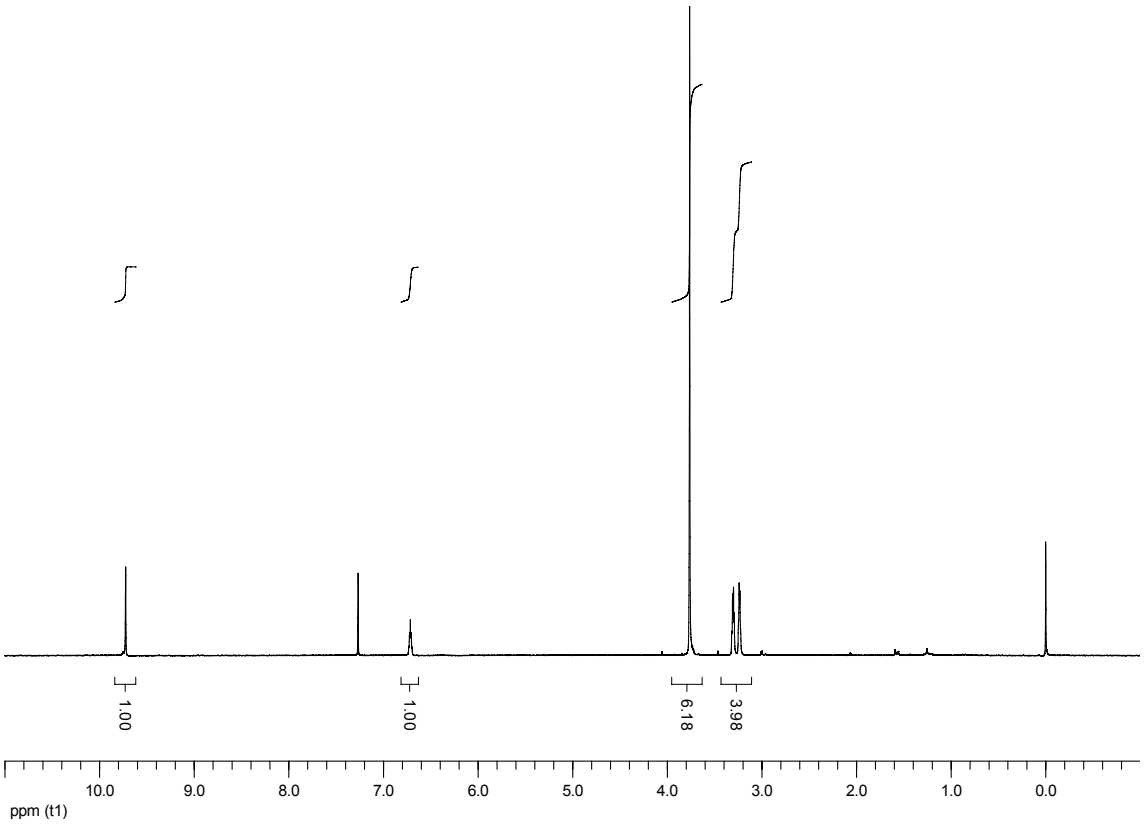

135.899
128.639
127.767
52.787
52.658
40.815
31.885
31.615
140
120
100
80
60
40
20

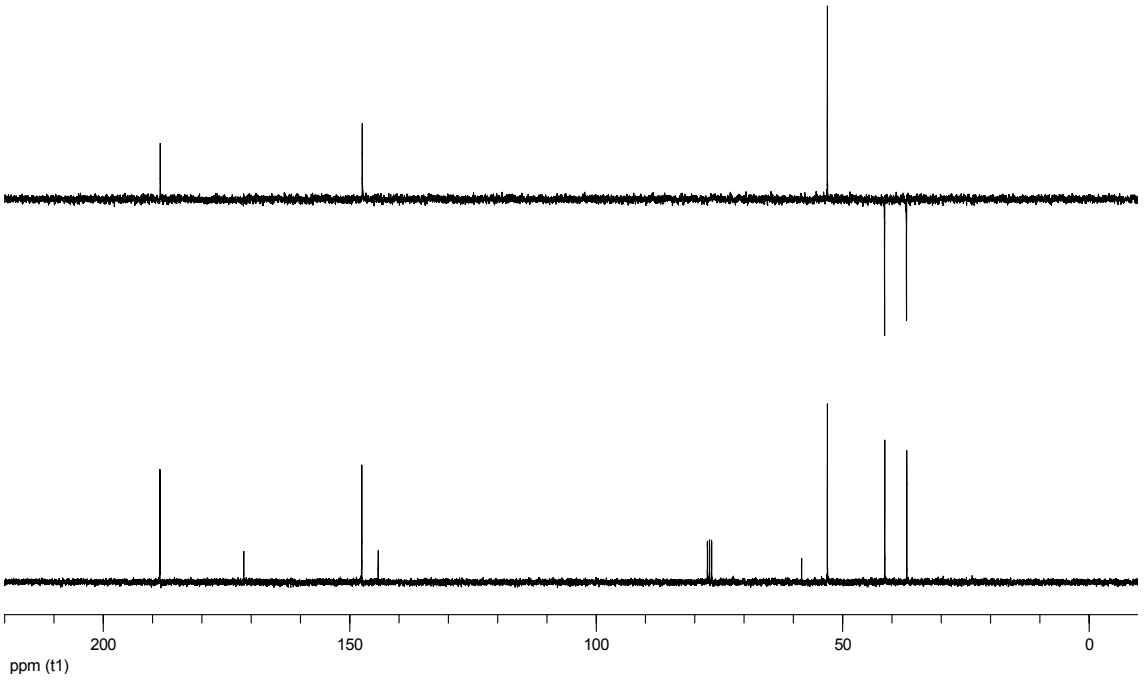

172.636
171.743
135.895
128.640
77.320
77.000
76.680
66.487
58.752
52.794
52.656
31.890
31.616
29.655
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20

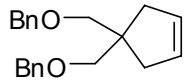

E
E
D
D
D
+
E
E
D
84a-d3
(1:3)
84a-d1
0.35
6.00
1.66
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)


O
O
MeO
MeO
O
H

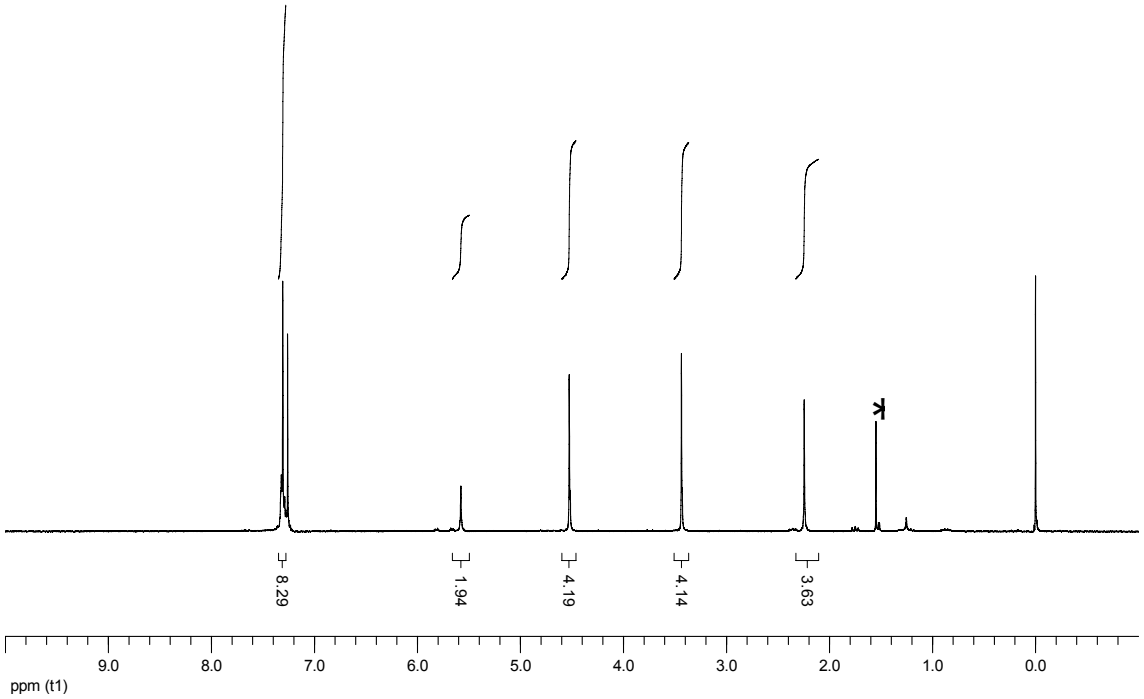
85


1.00
1.00
6.18
3.98
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

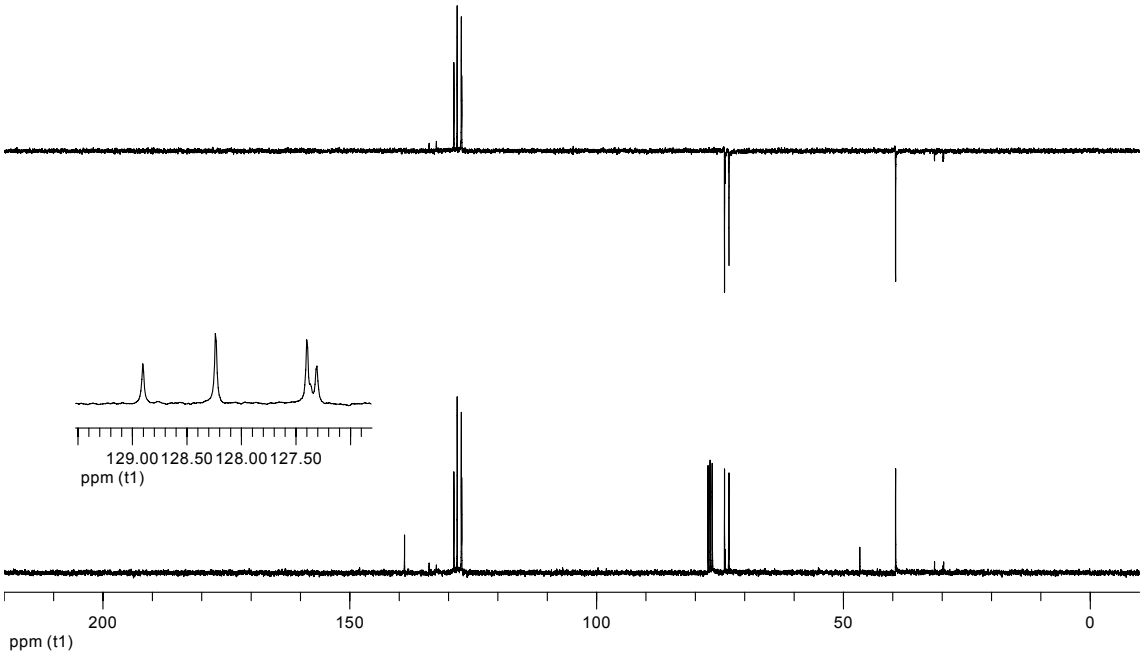

200
150
100
50
0
ppm (t1)

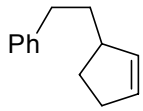

BnO
BnO

95

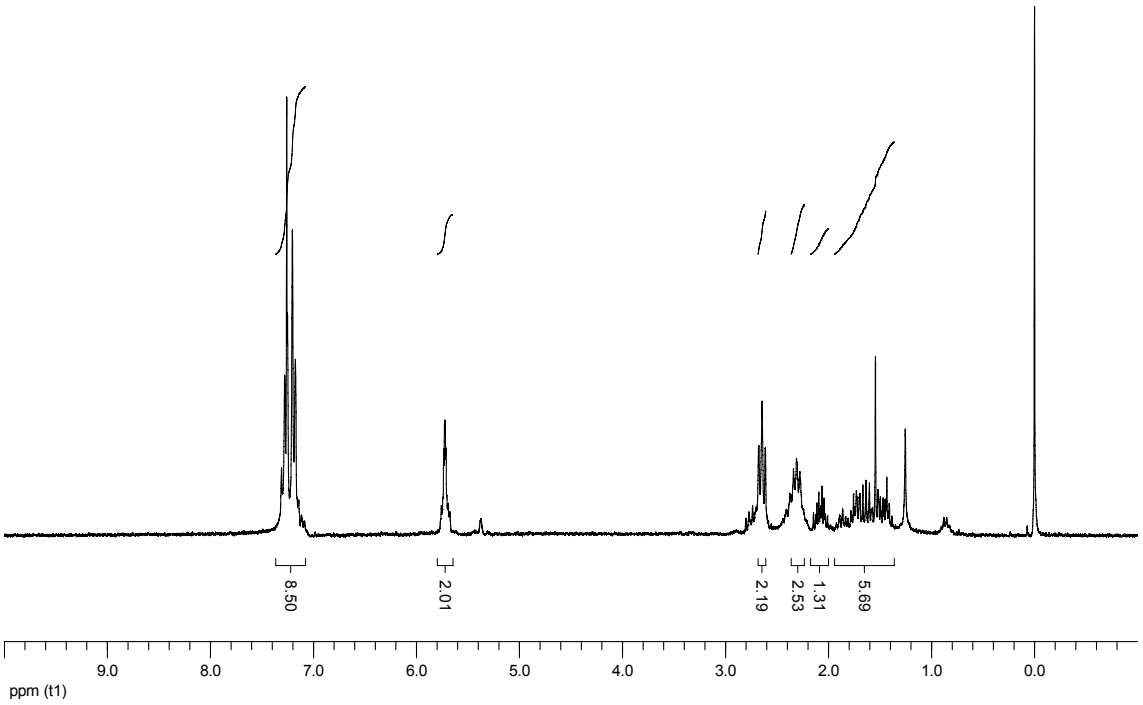

8.29
1.94
4.19
4.14
3.63
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

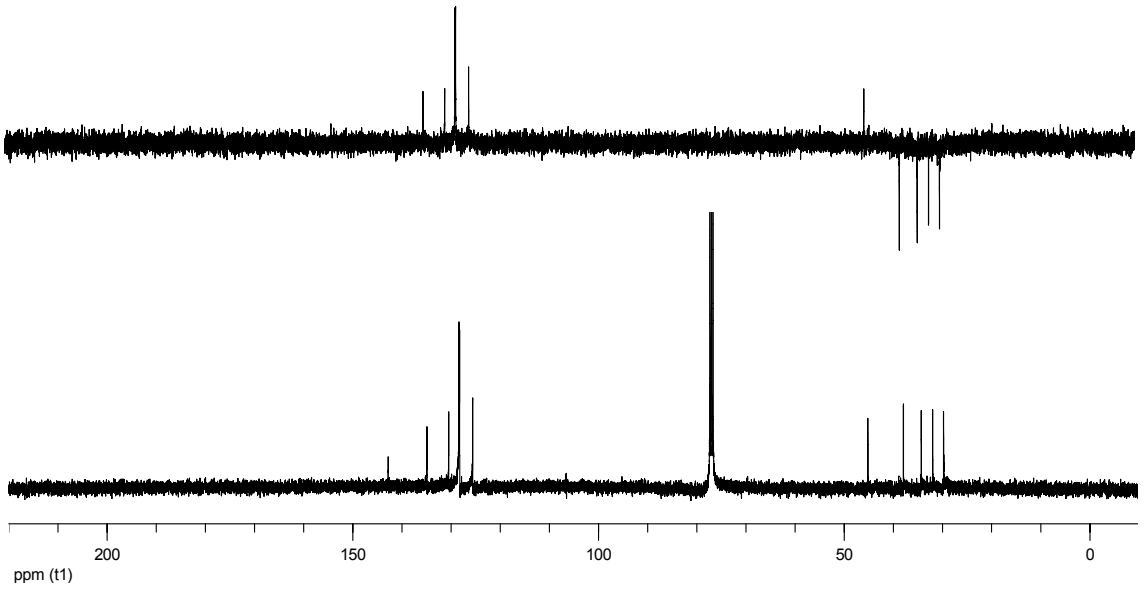
*H_2O

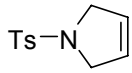

129.00
128.50
128.00
127.50
ppm (t1)
200
150
100
50
0
ppm (t1)


Ph

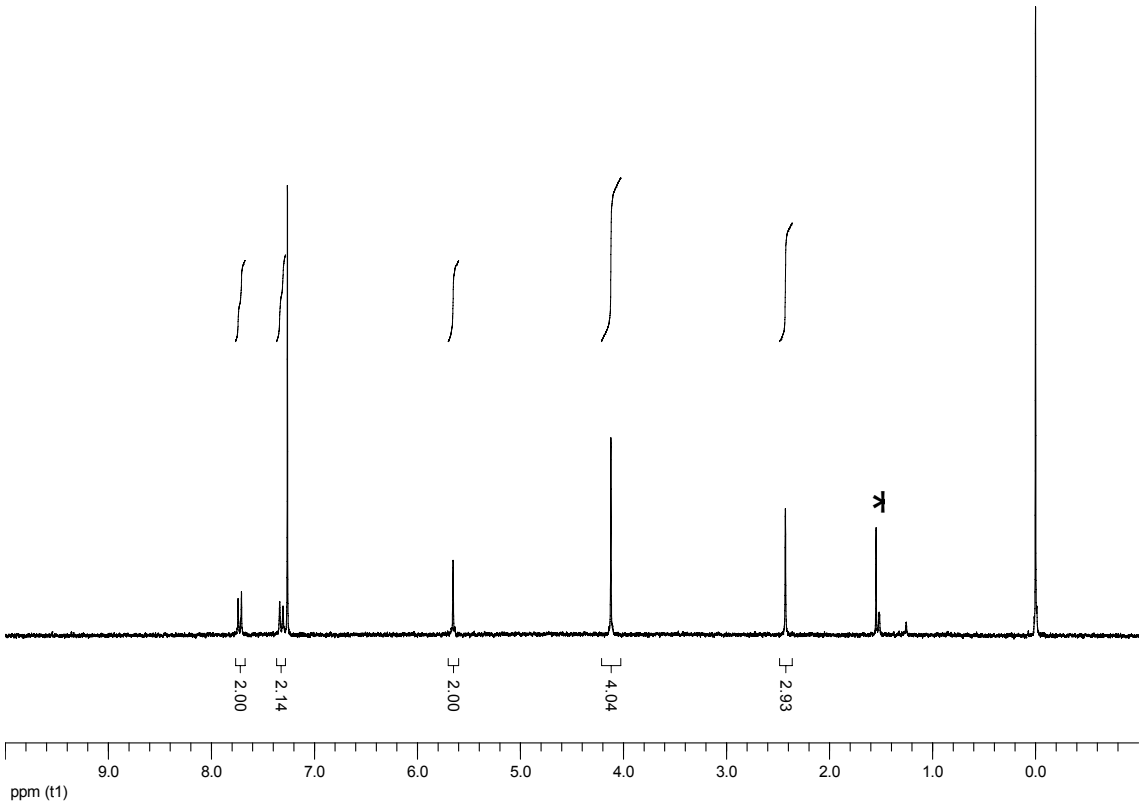
96


8.50
2.01
2.19
2.53
1.31
5.69
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

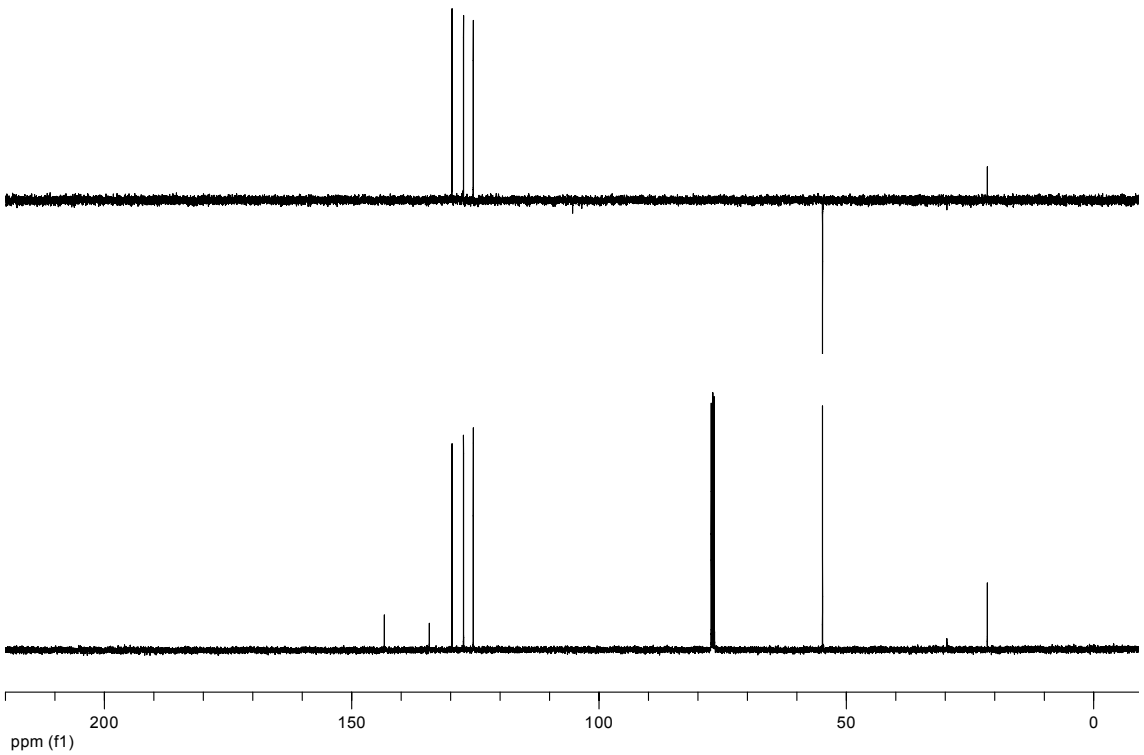

200
150
100
50
0
ppm (t1)

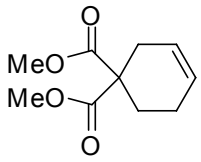

Ts—N

97

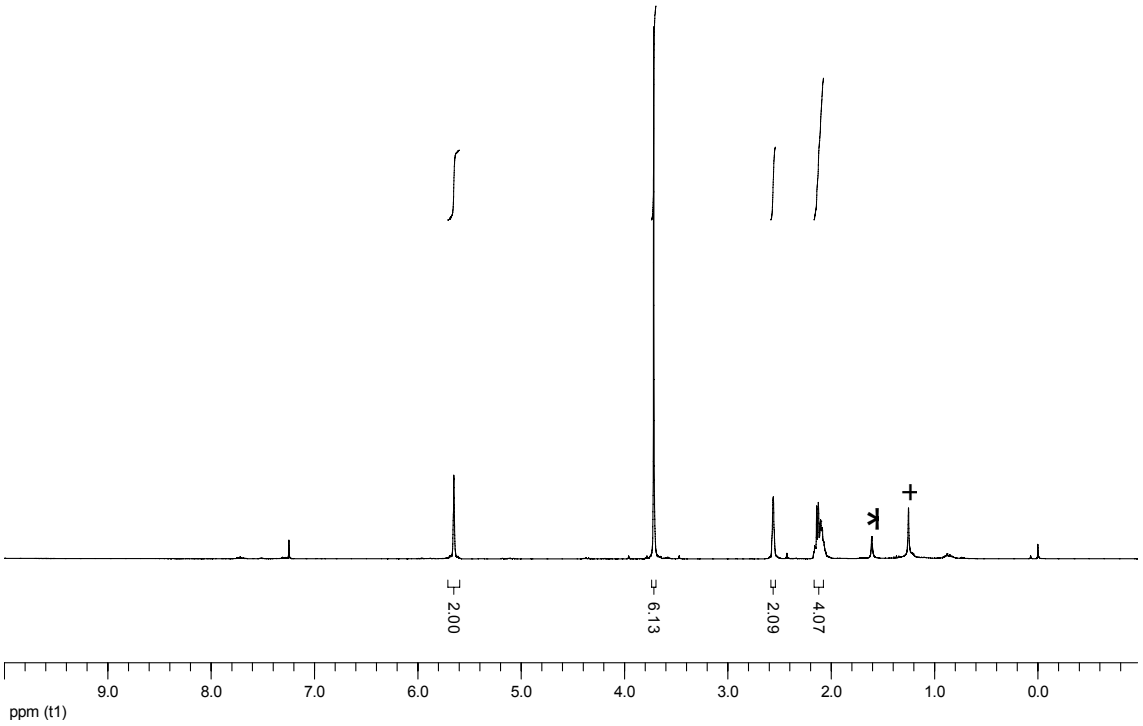

2.00
2.14
2.00
4.04
2.93
*
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

*H_2O


200
150
100
50
0
ppm (f1)

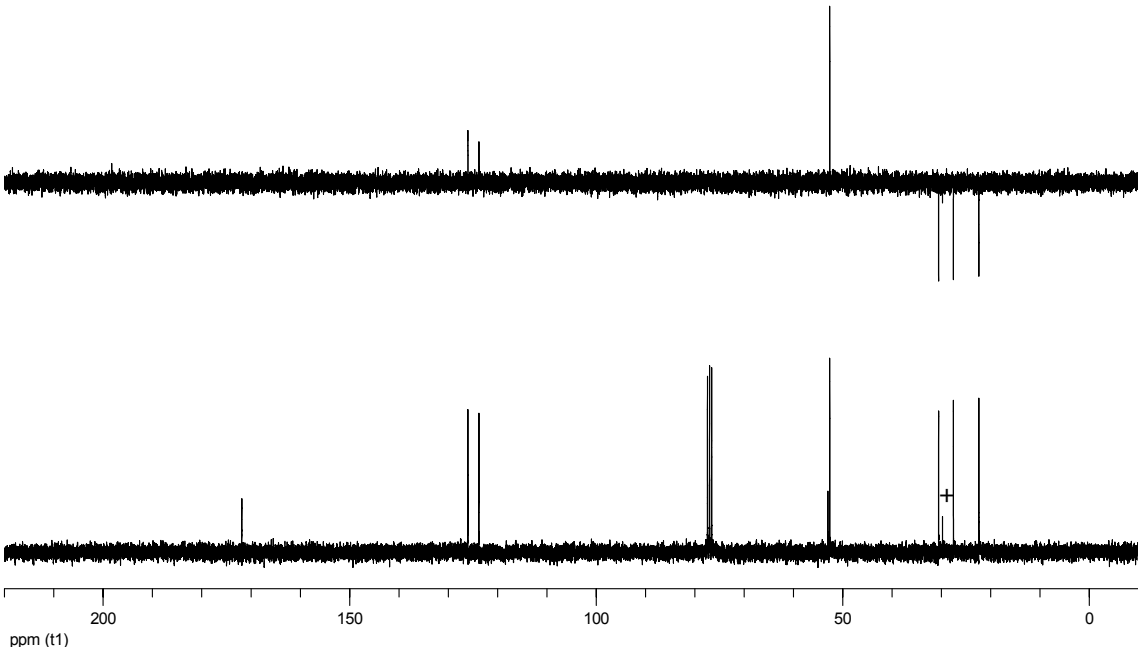


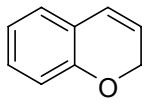
105



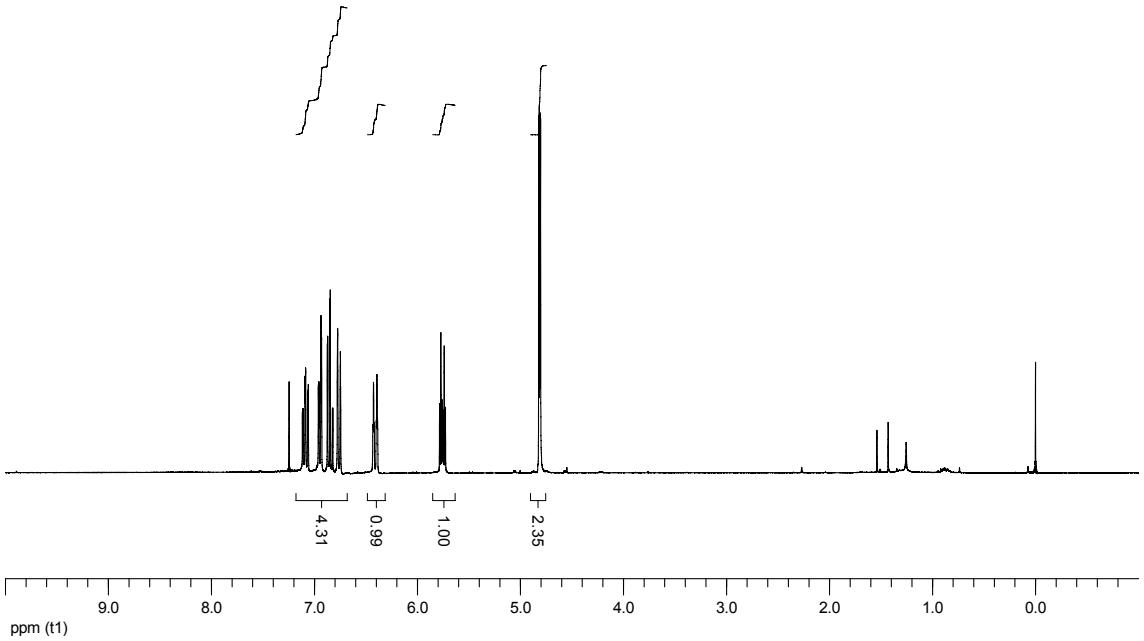
*H_2O

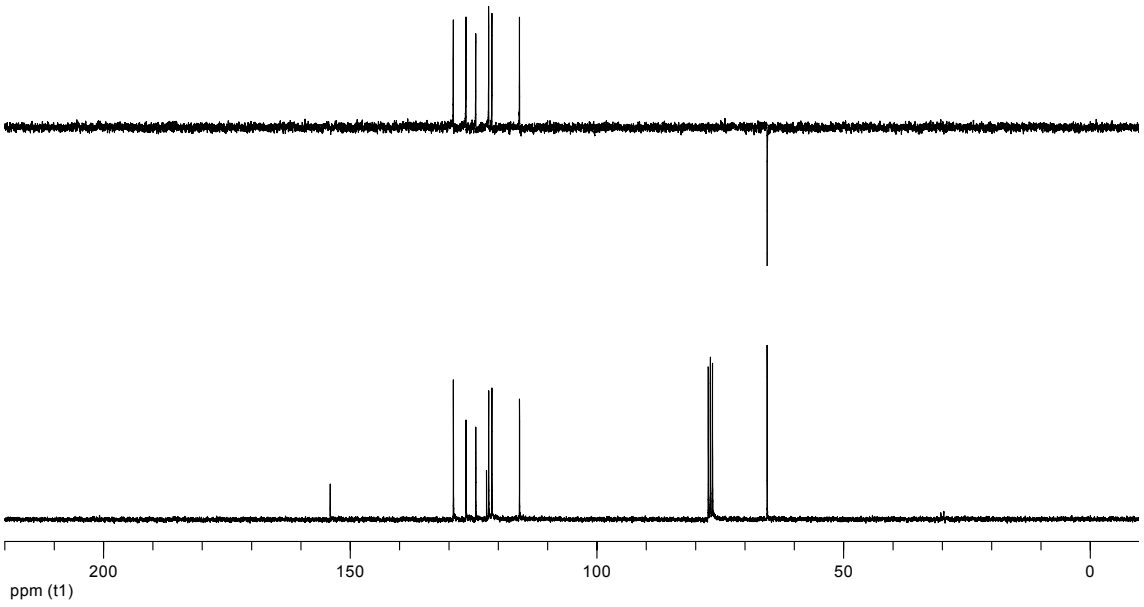
+Solvent impurity

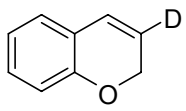




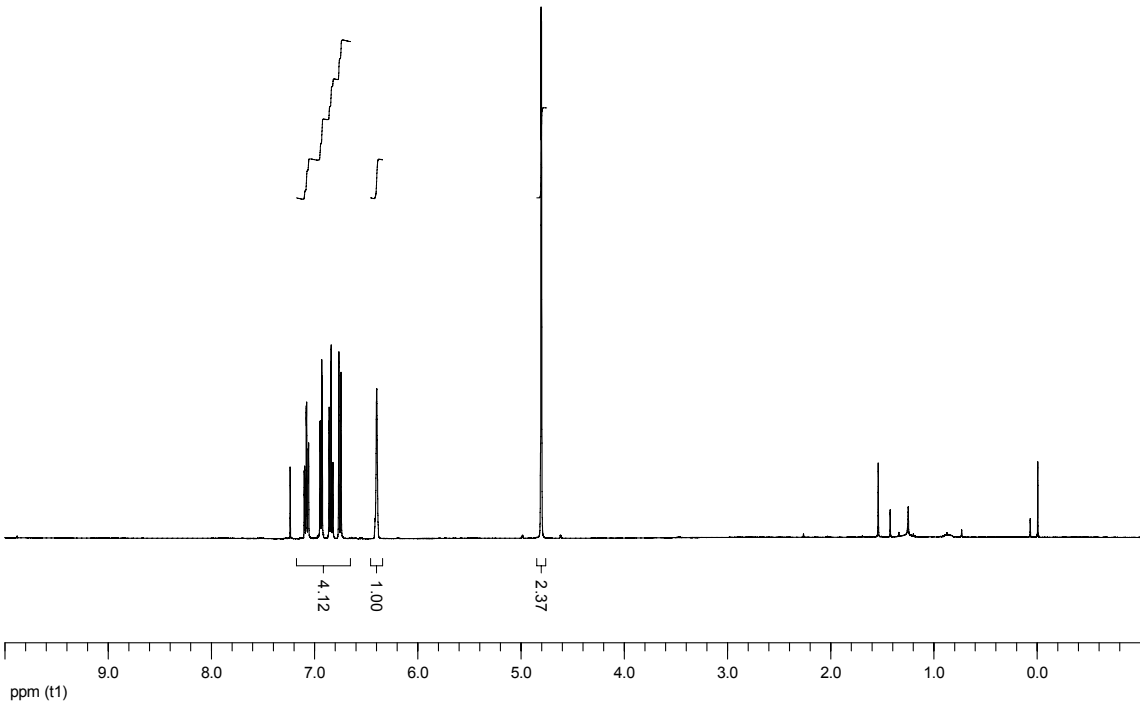
106

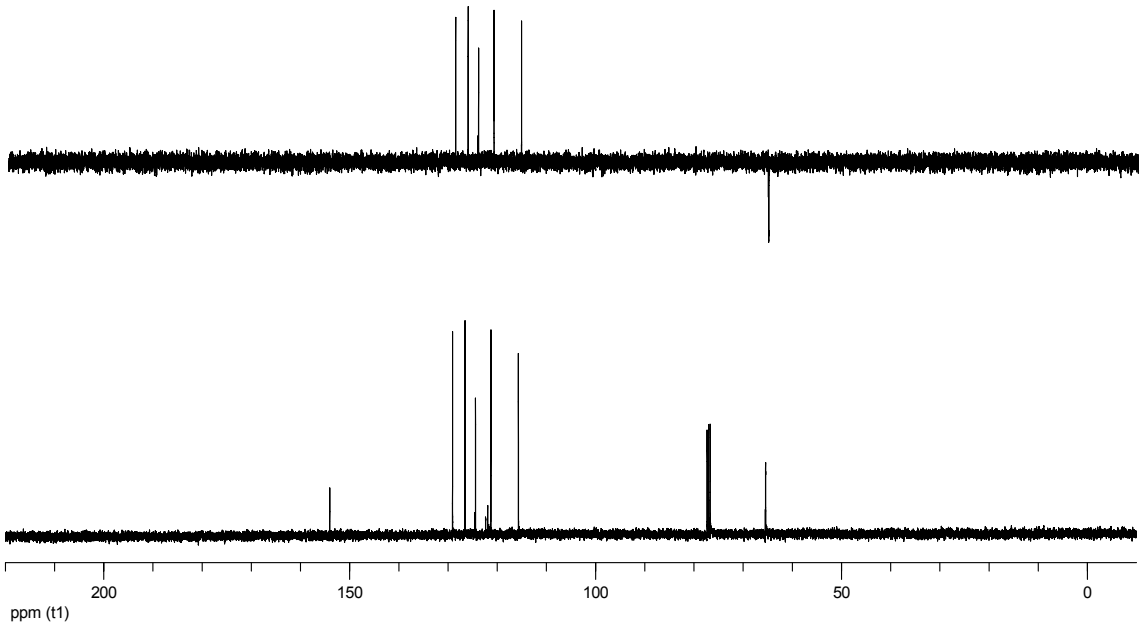

4.31
0.99
1.00
2.35
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

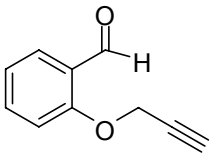

200
150
100
50
0
ppm (t1)


D
O

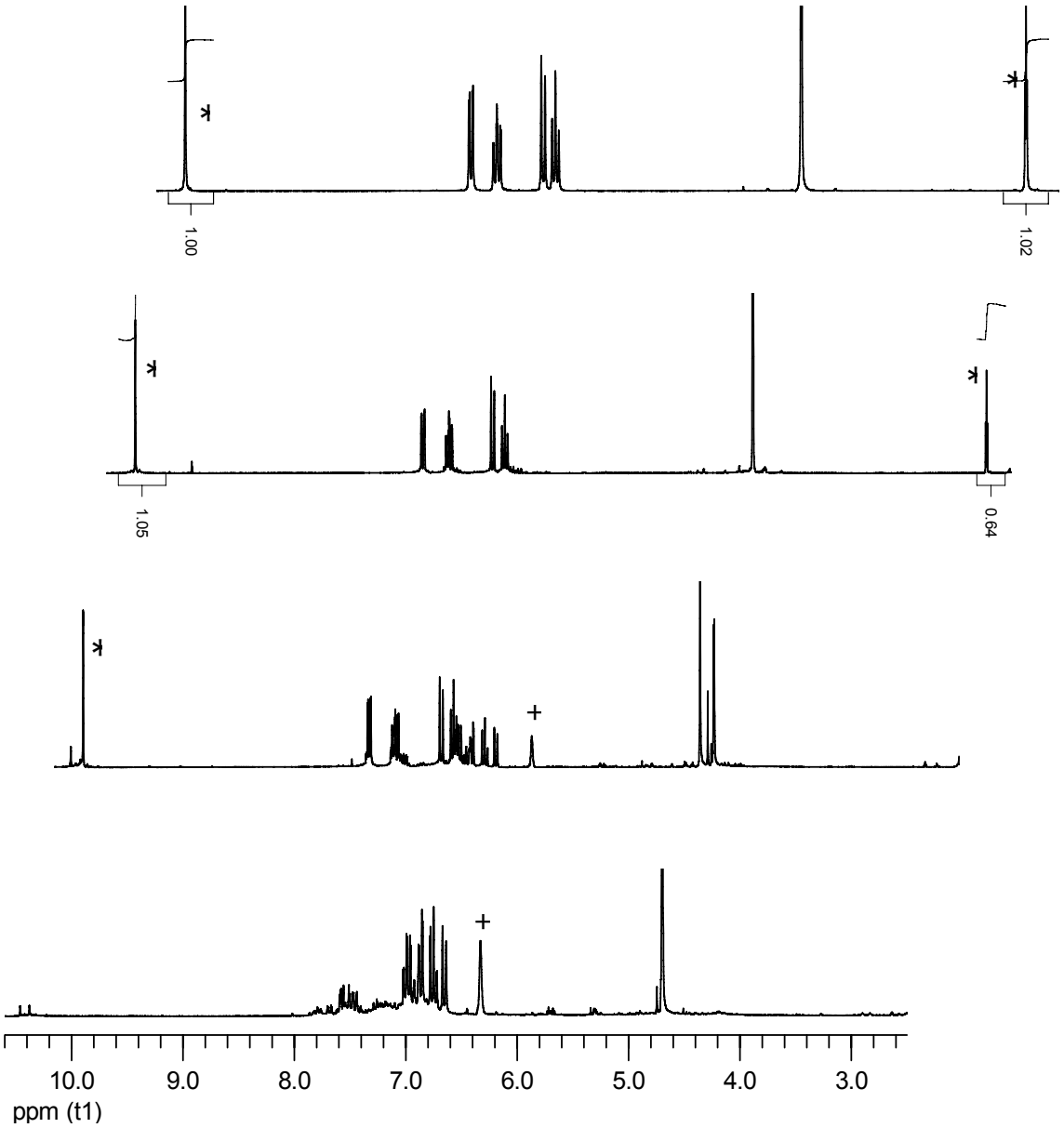
106-*d*

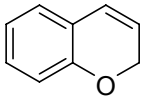

4.12
1.00
2.37
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)


200
150
100
50
0
ppm (t1)

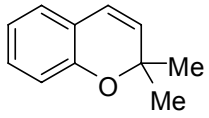


102 *

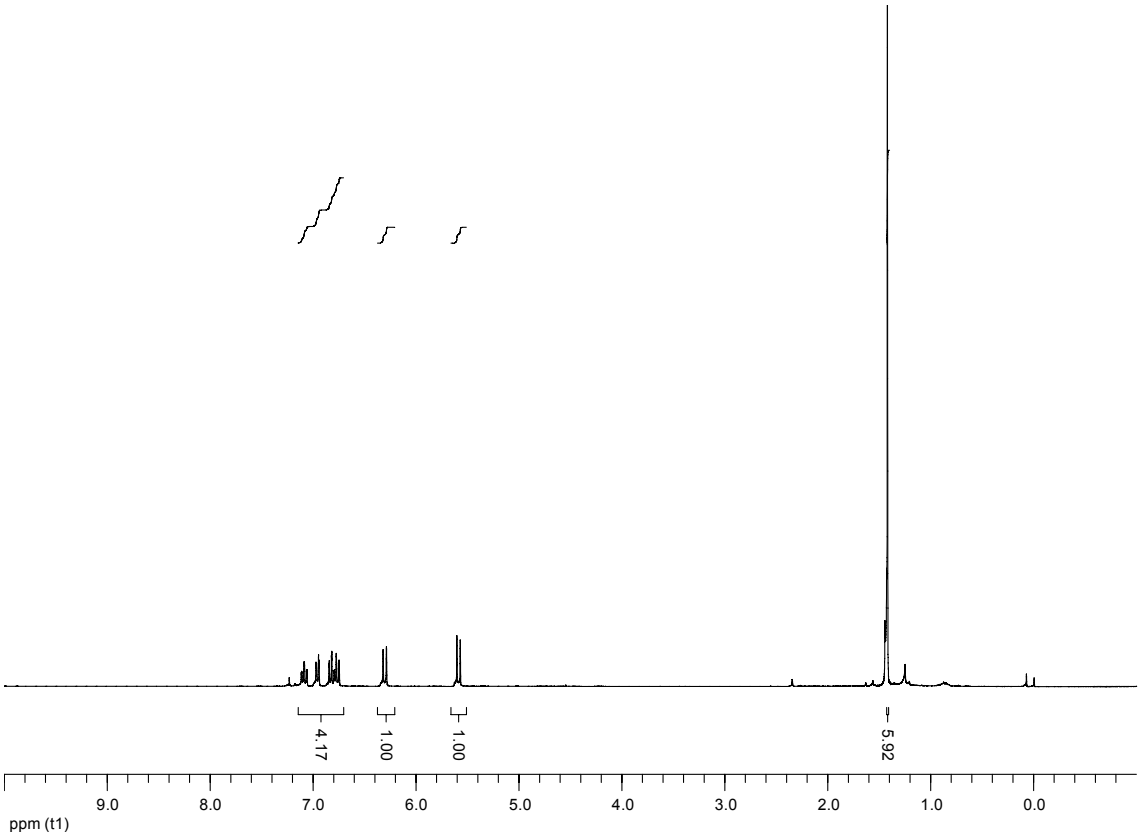


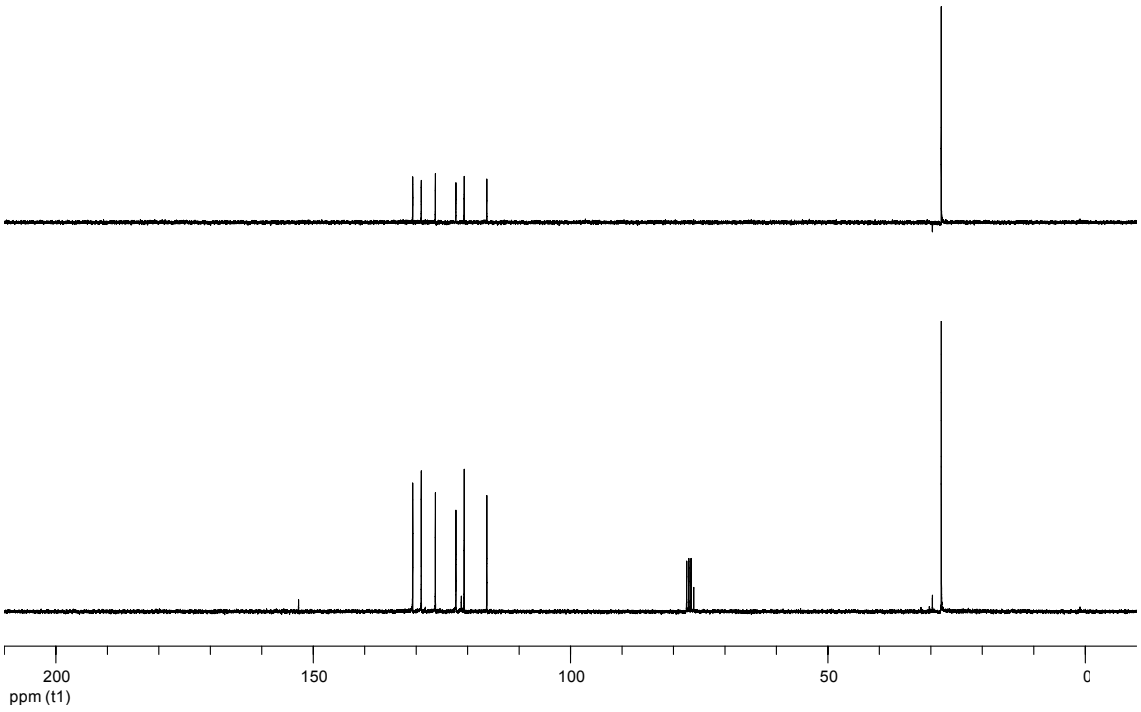


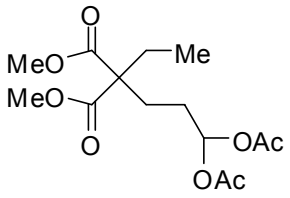
106-*d* +


Me
O
Me

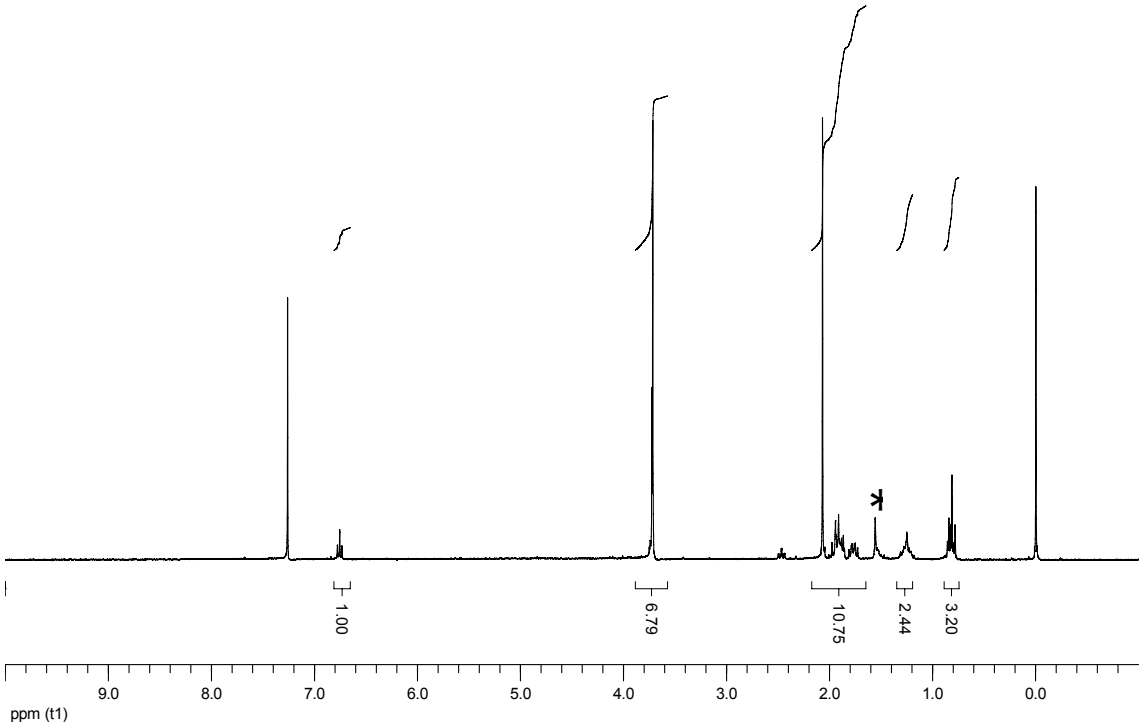
107


4.17
1.00
1.00
5.92
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)


200
150
100
50
0
ppm (t1)

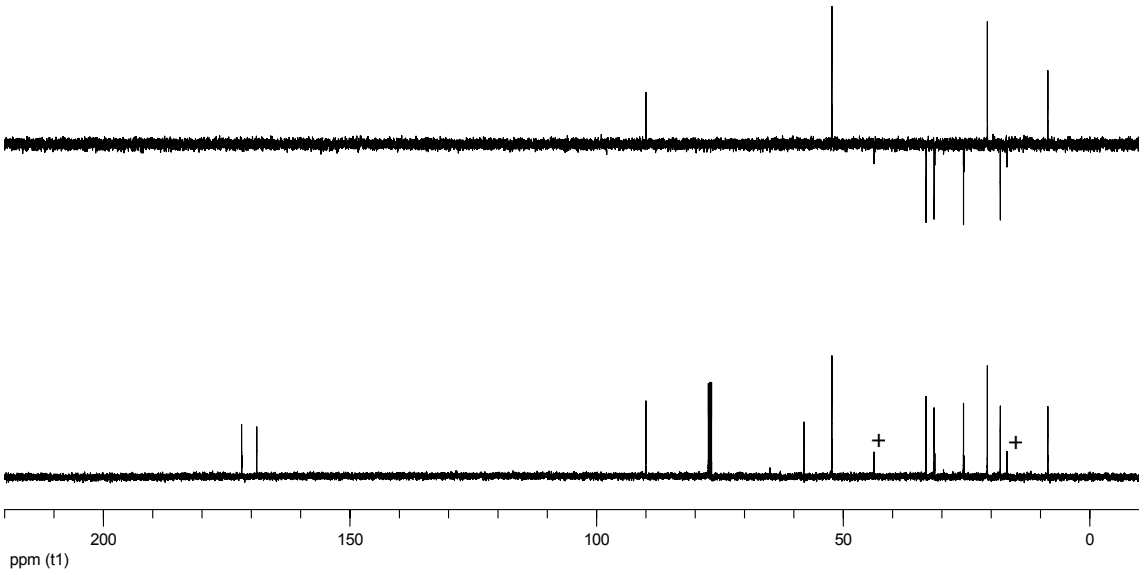


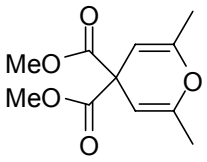
111



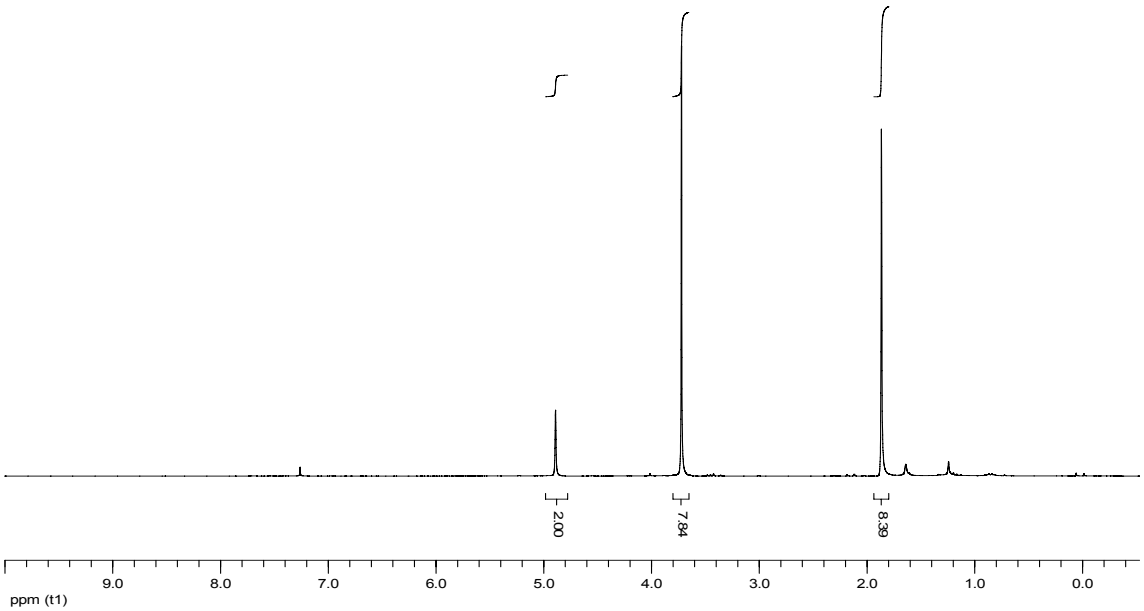
*H_2O

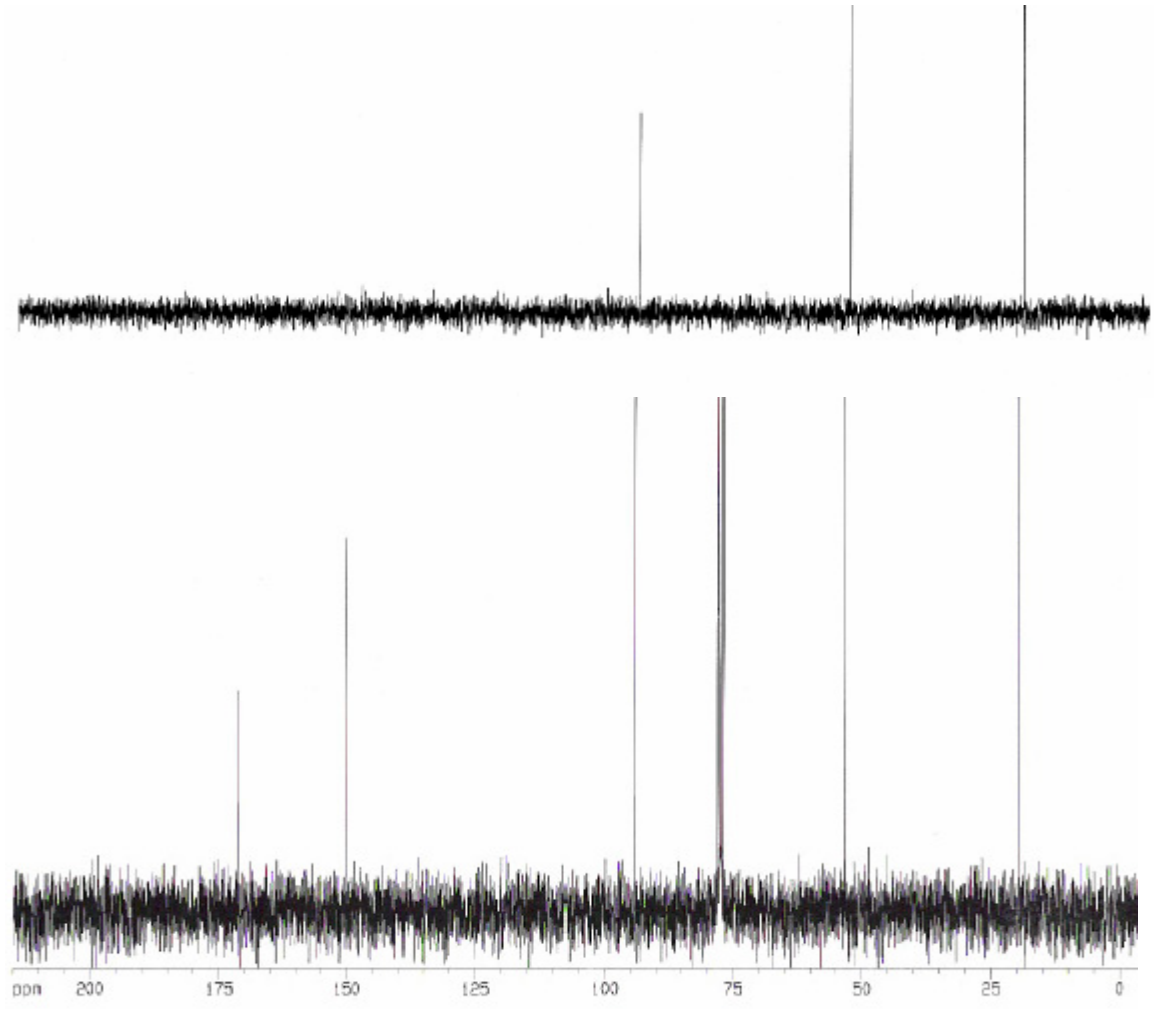
+ Impurity

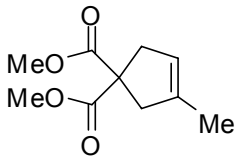



O
MeO
MeO
O
O

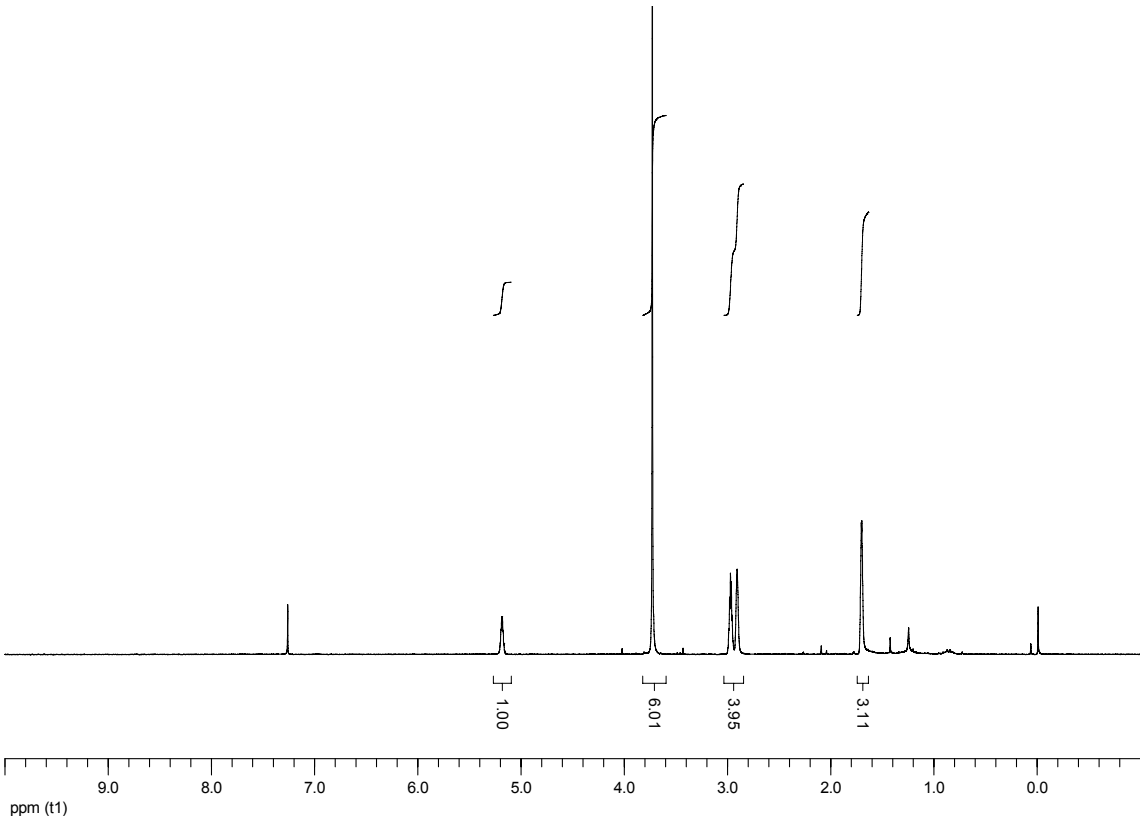
117

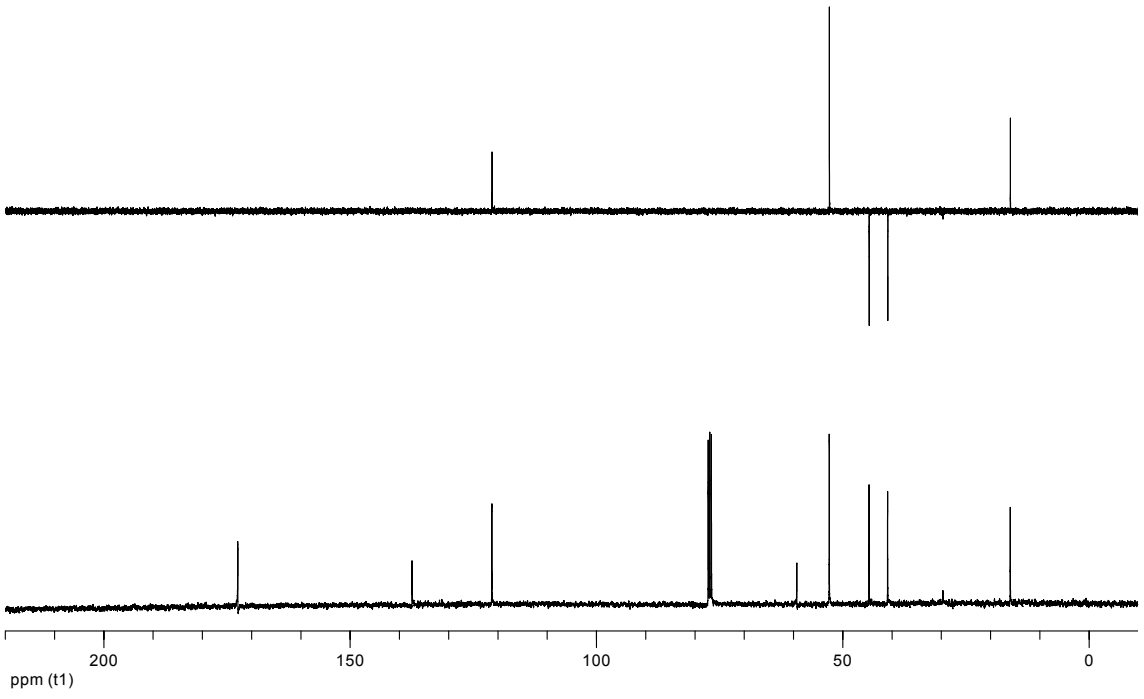

2.00
7.84
8.39
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

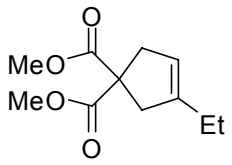

ppm
200
175
150
125
100
75
50
25
0


O
MeO
MeO
O
Me

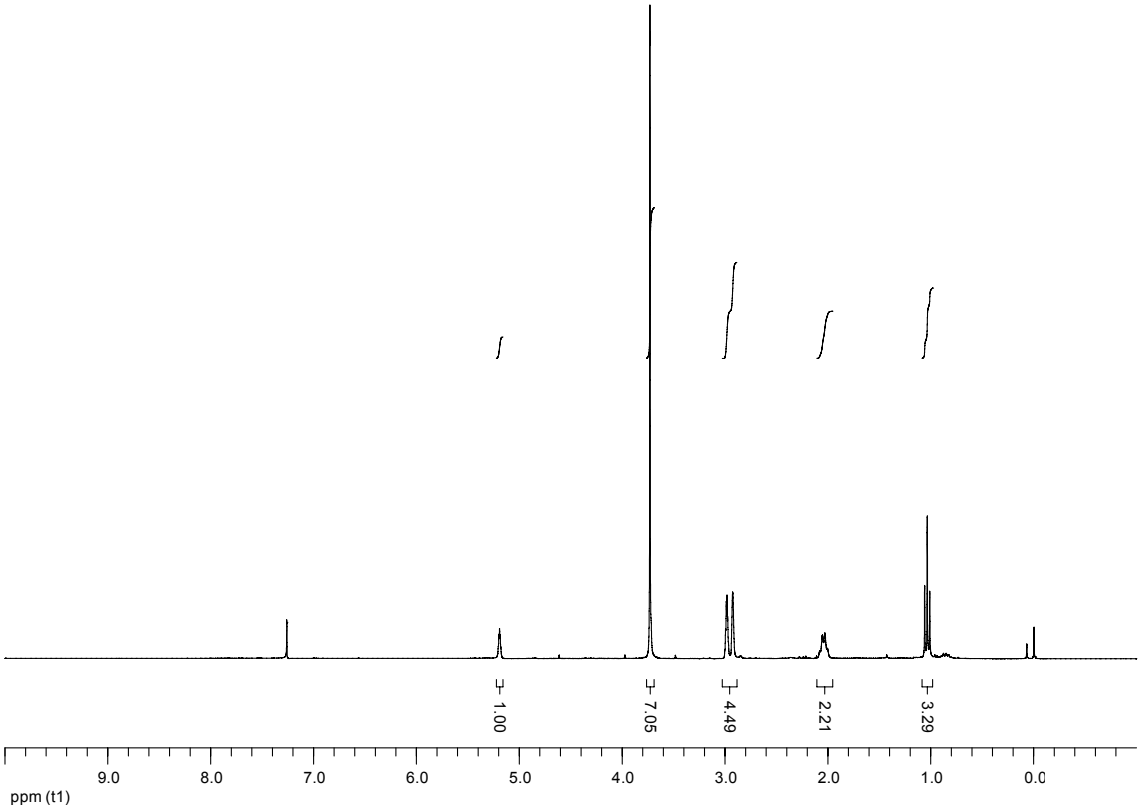
118a

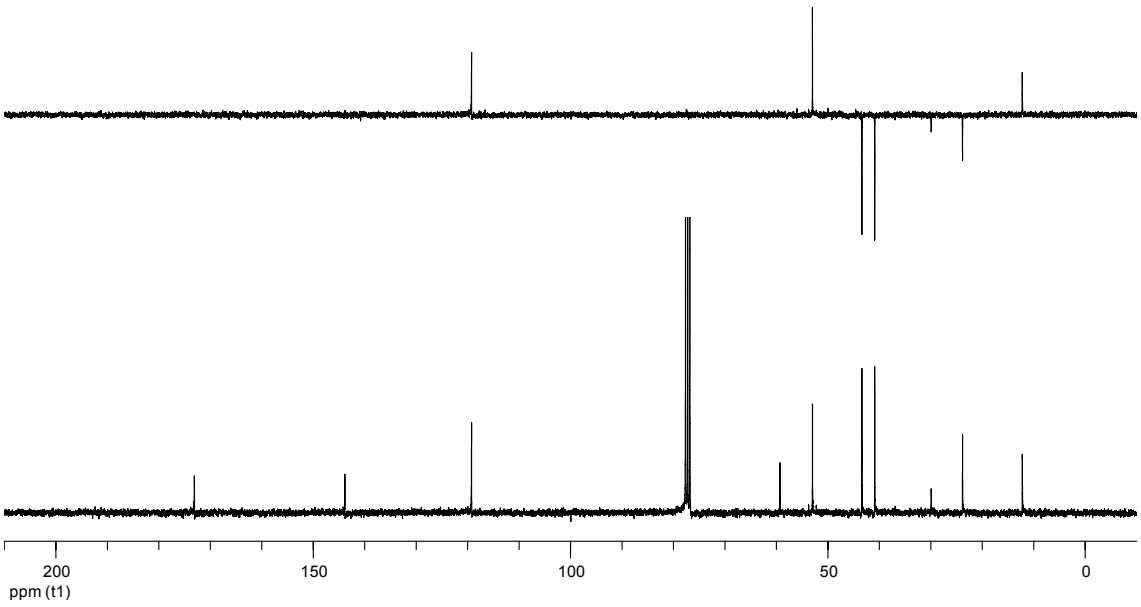

1.00
6.01
3.95
3.11
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

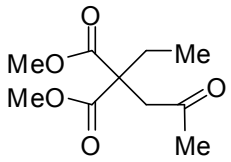

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
MeO
MeO
O
Et

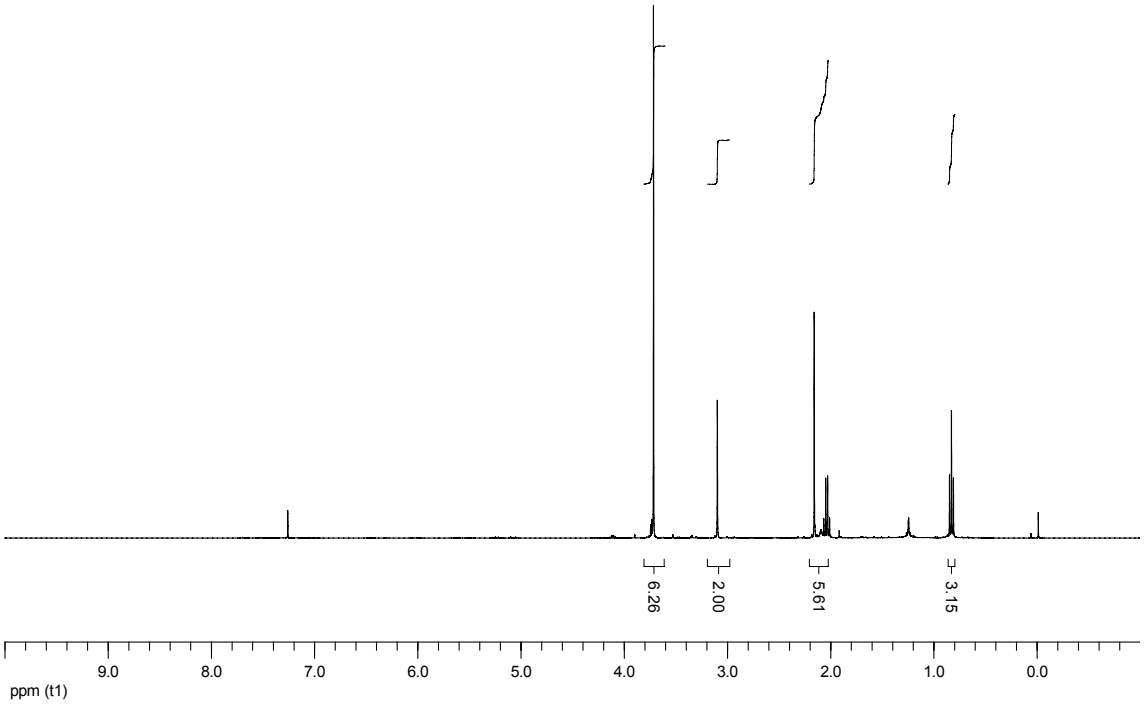
118c

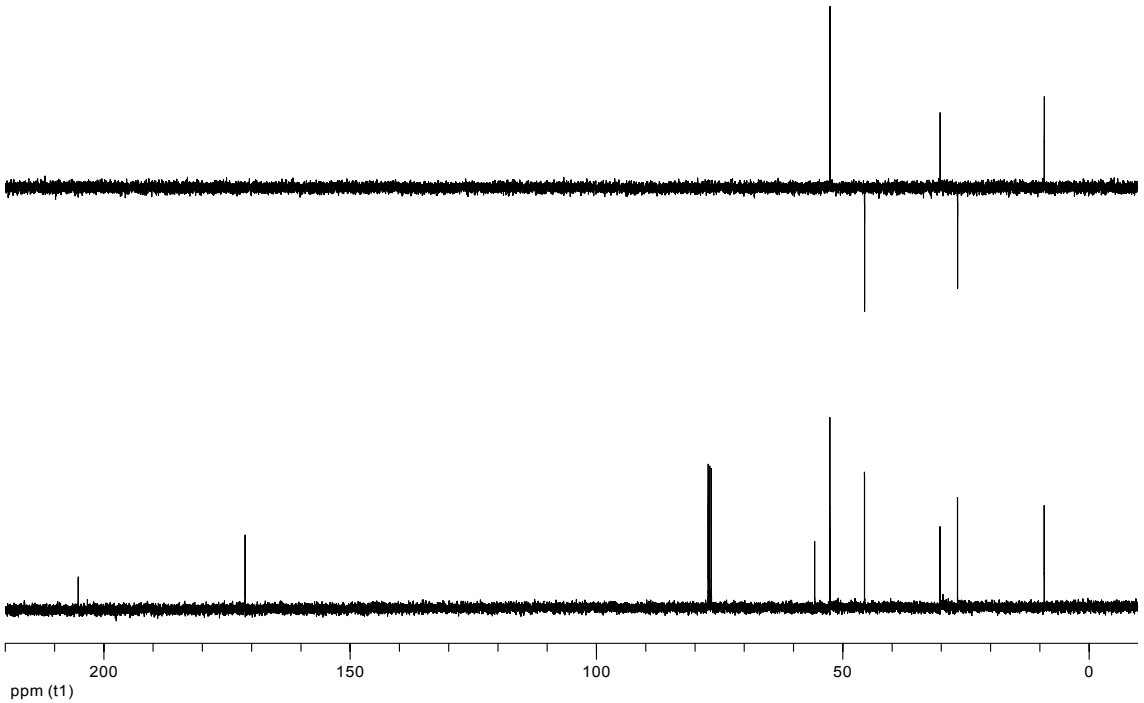

1.00
7.05
4.49
2.21
3.29
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

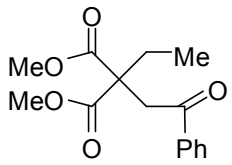

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
MeO
Me
MeO
O
O
Me

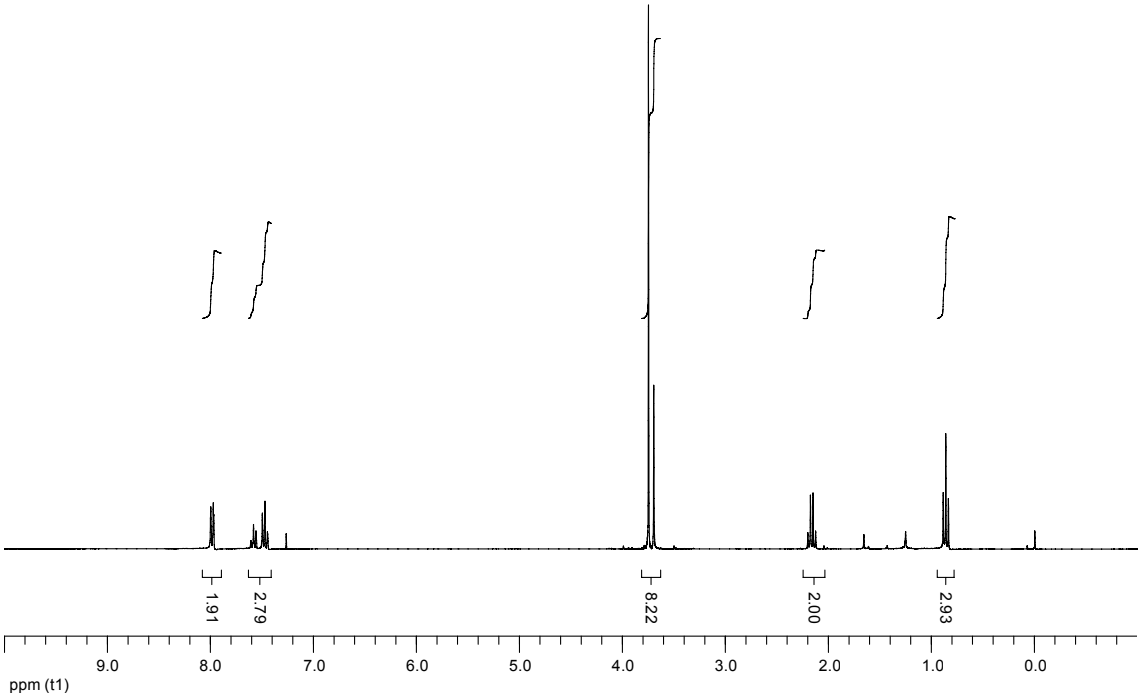
119a

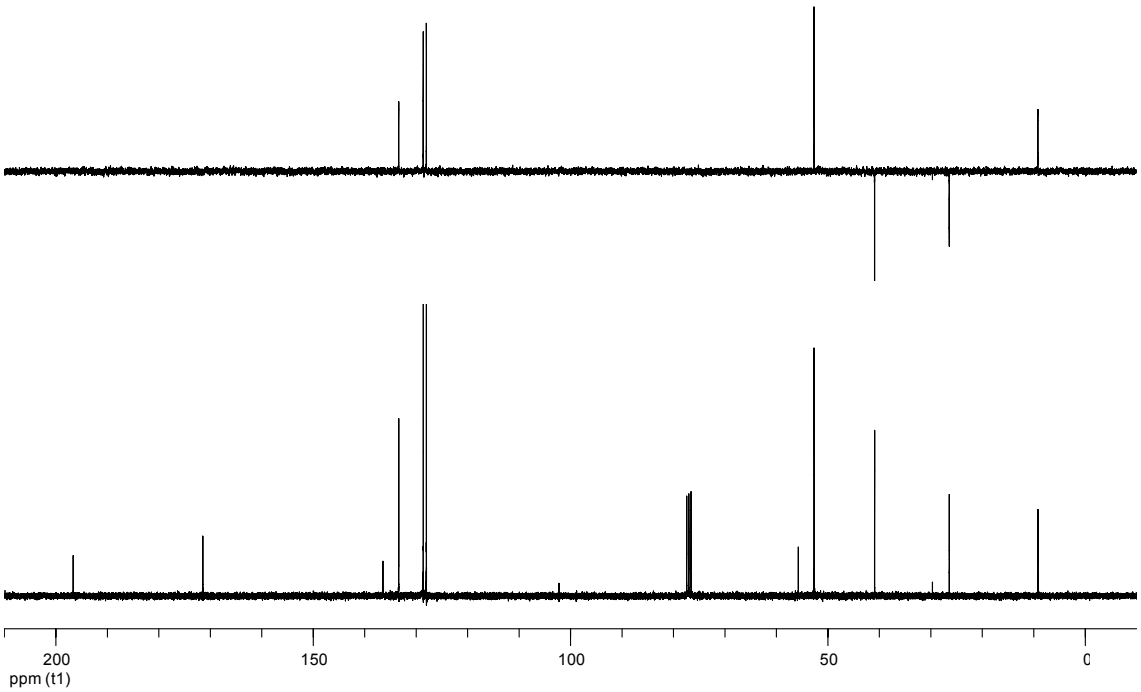

6.26
2.00
5.61
3.15
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

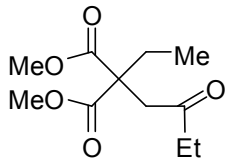

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
MeO
Me
MeO
O
O
Ph

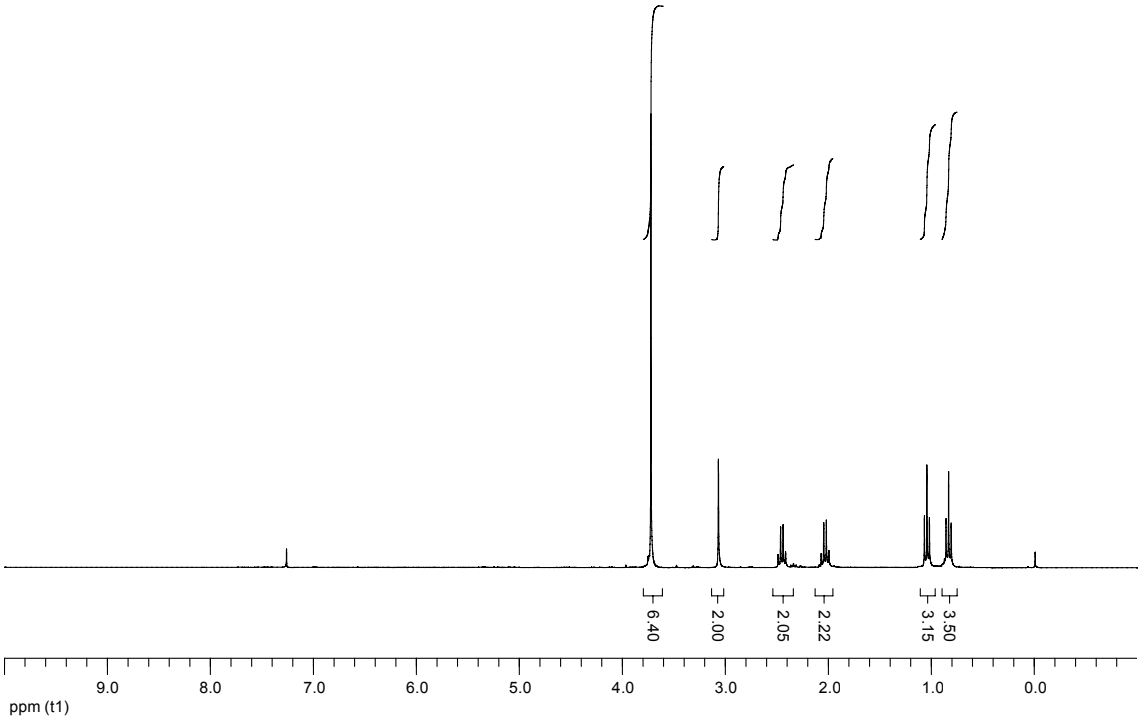
119b

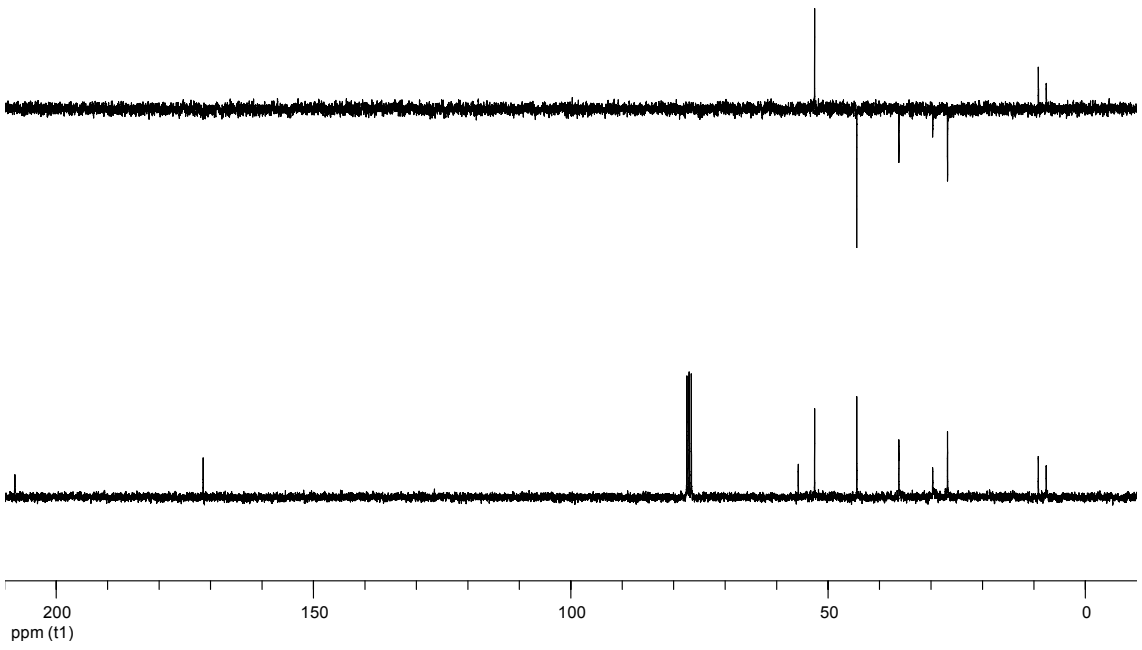

1.91
2.79
8.22
2.00
2.93
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

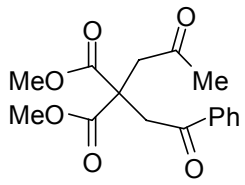

200
150
100
50
ppm (t1)


O
MeO
Me
MeO
O
O
O
Et

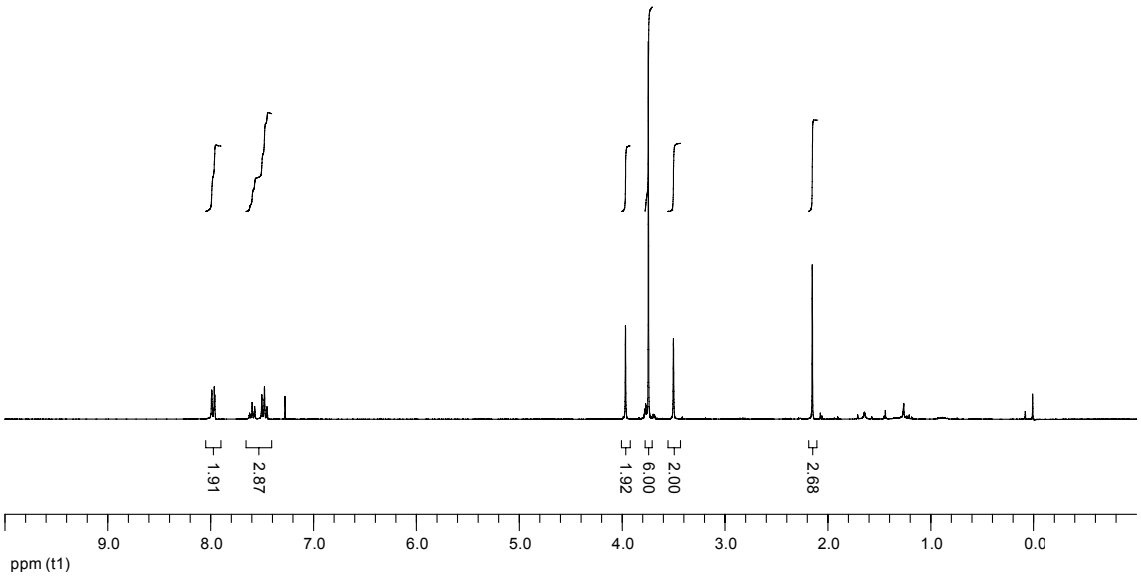
119c

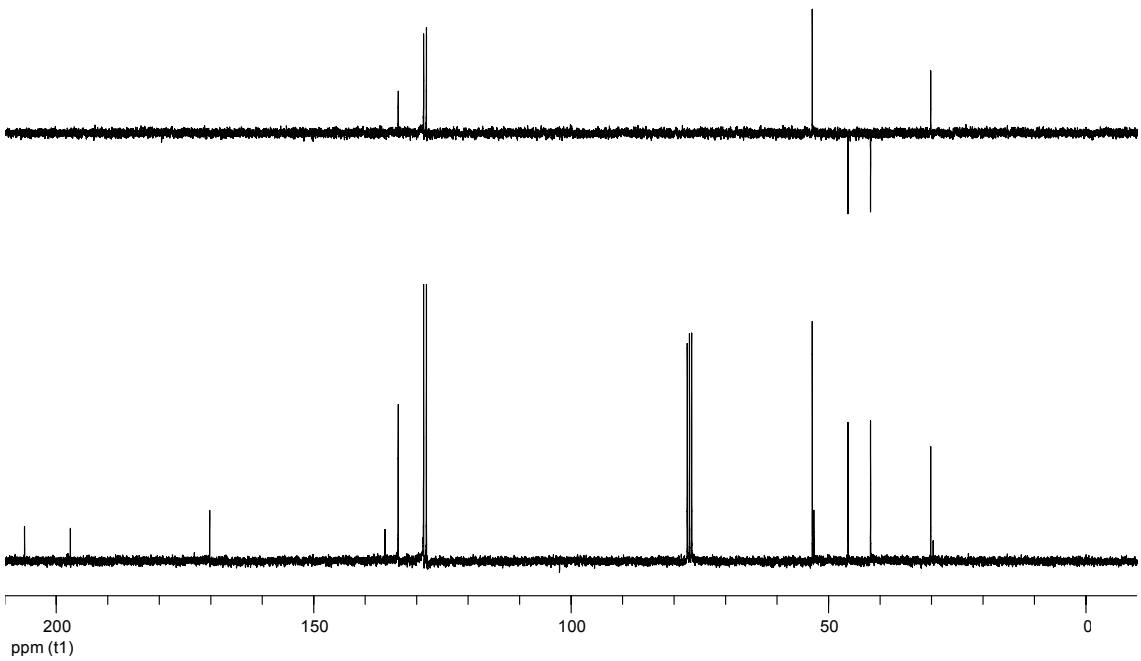

6.40
2.00
2.05
2.22
3.15
3.50
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

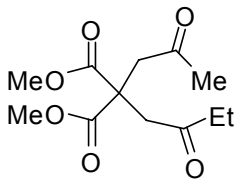

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
O
MeO
Me
MeO
Ph
O
O

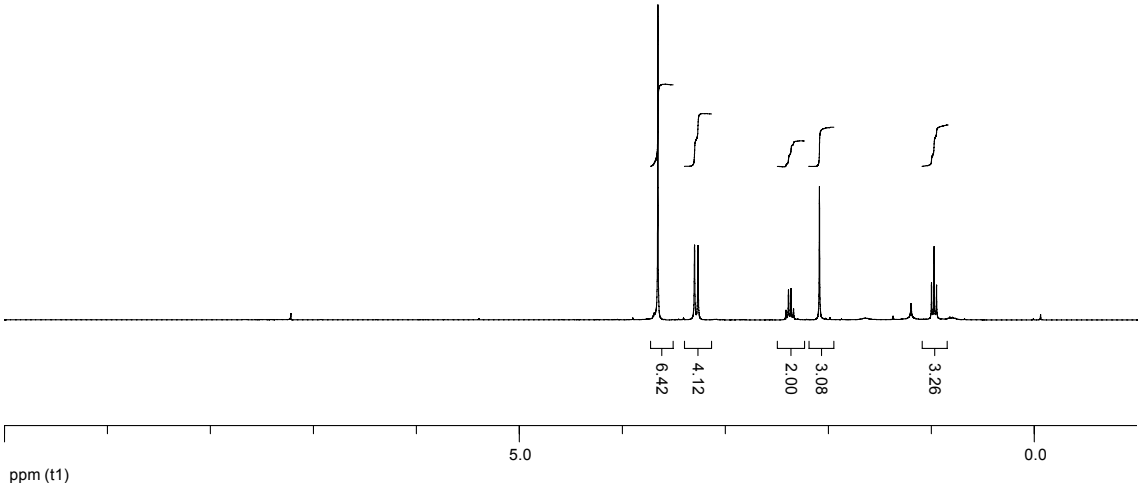
120b

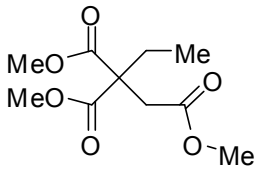

1.91
2.87
1.92
6.00
2.00
2.68
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)


200
150
100
50
0
ppm (t1)

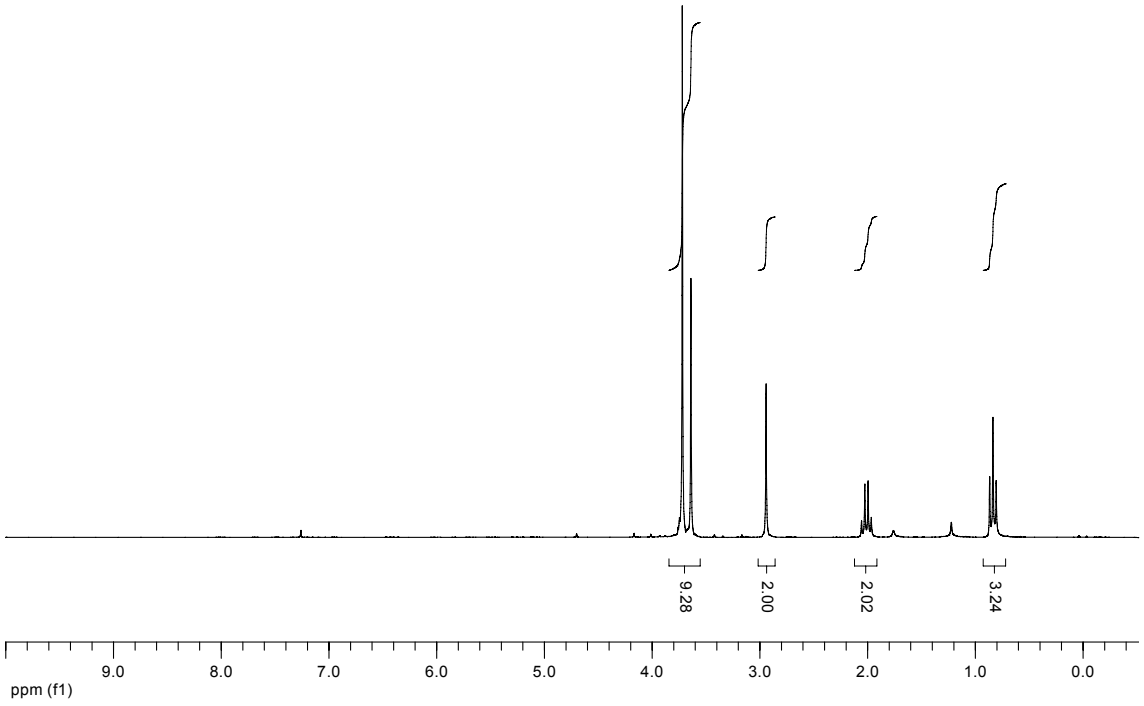


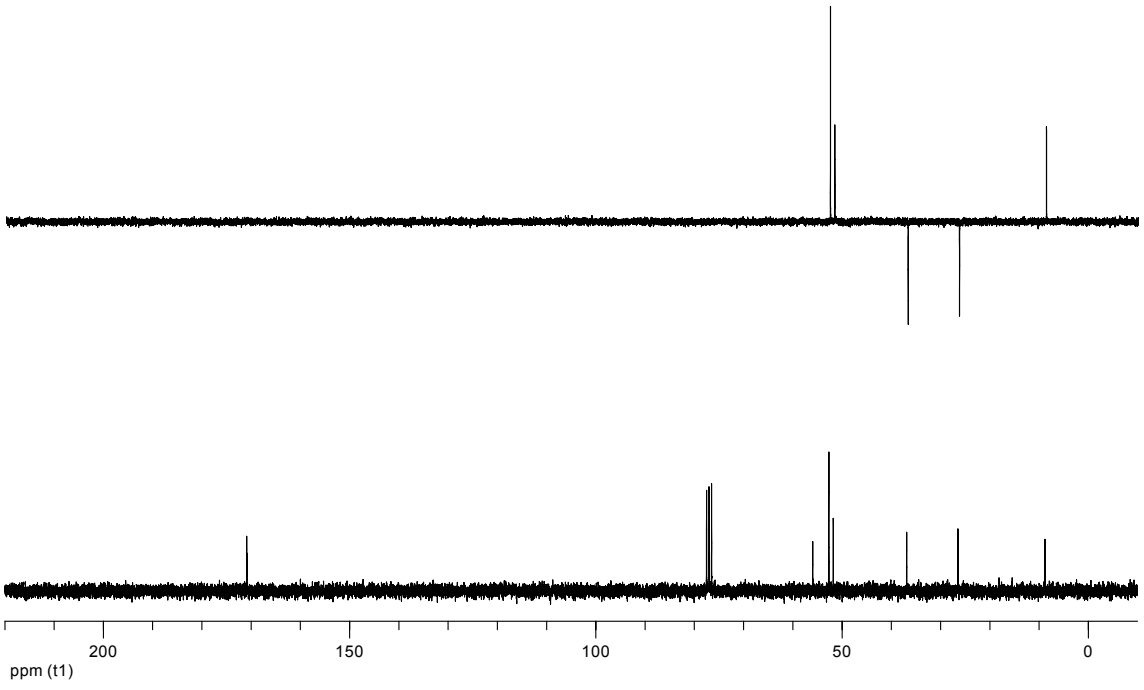
120c

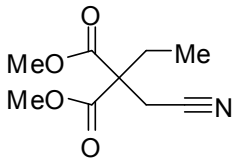



O
MeO
Me
MeO
O
O
O
O
Me

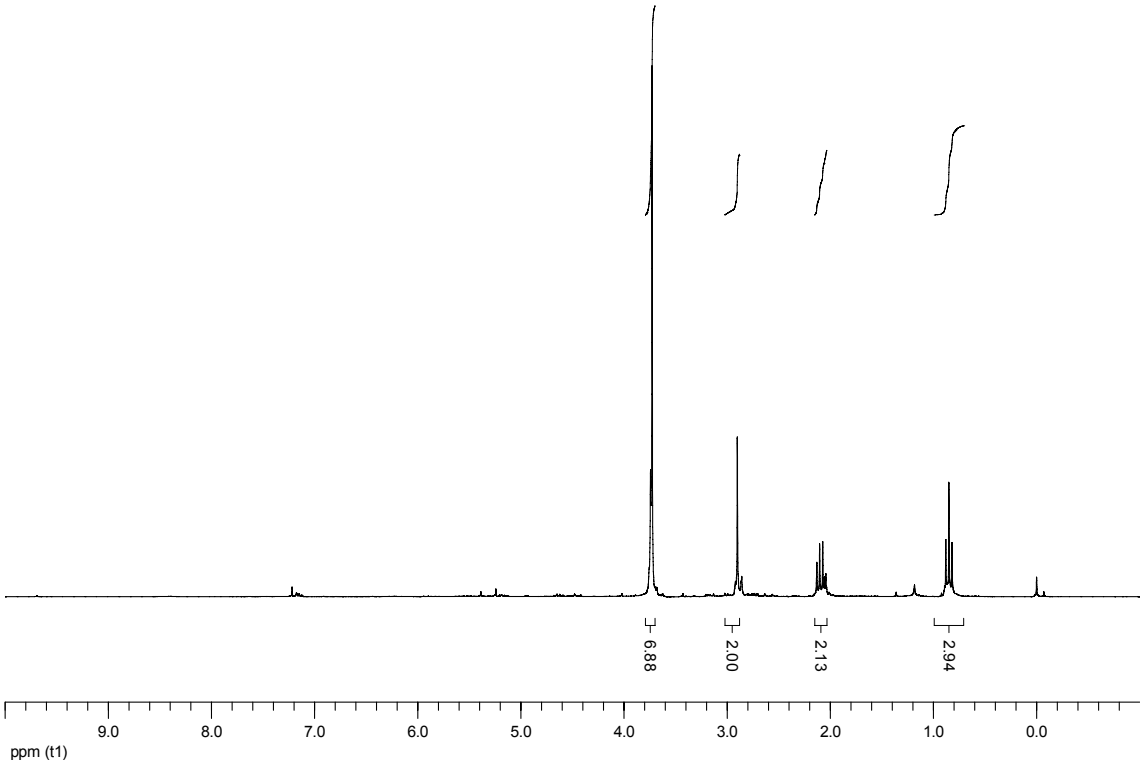
124

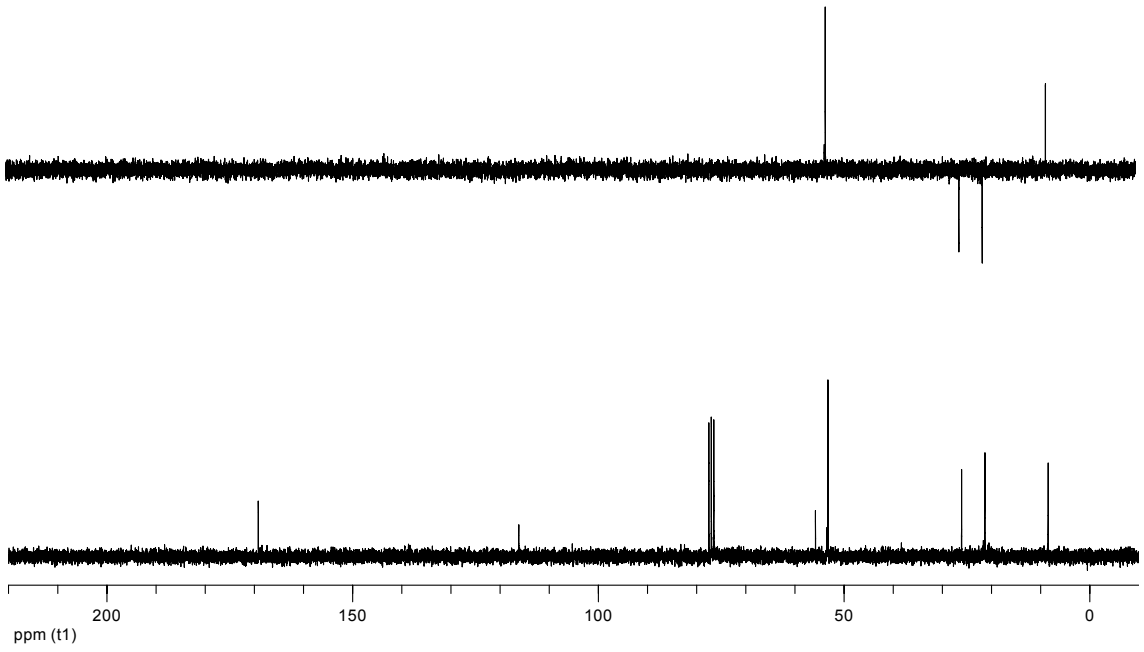

9.28
2.00
2.02
3.24
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

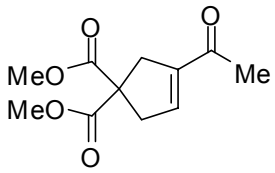

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
MeO
Me
MeO
N
O

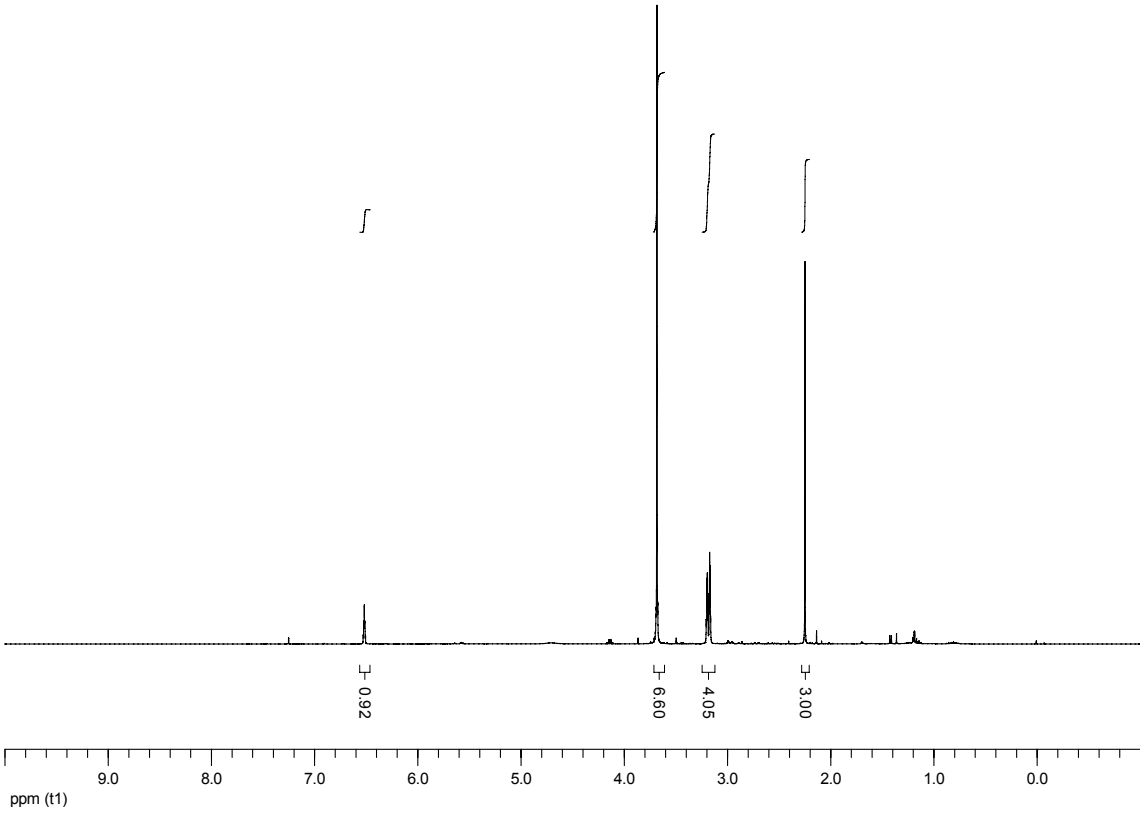
125

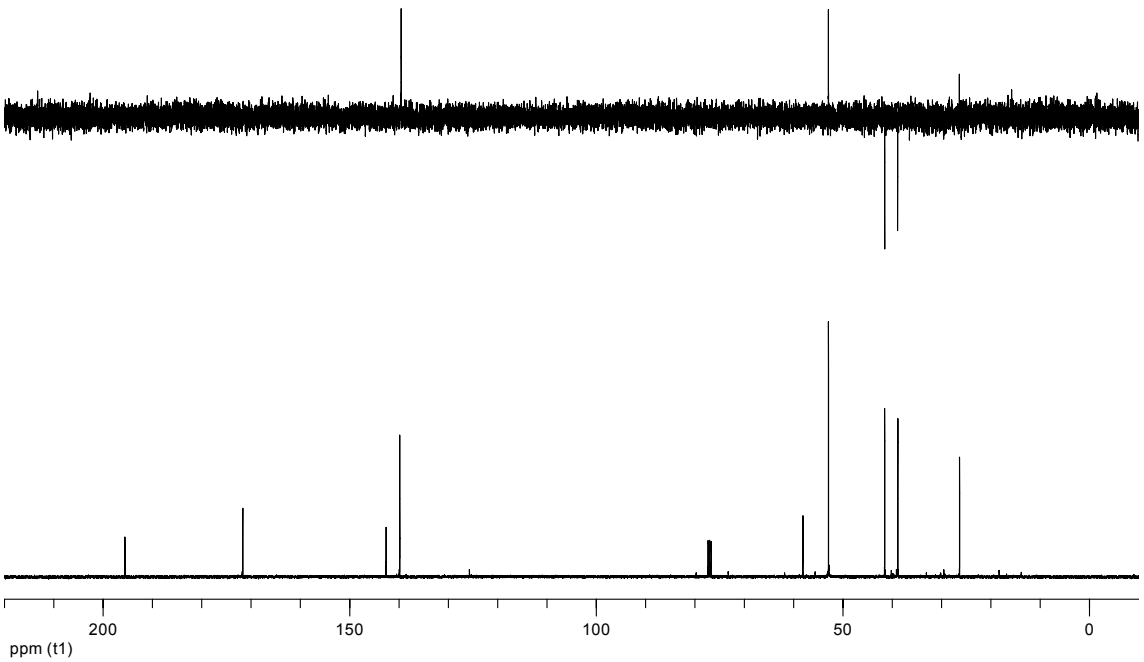

6.88
2.00
2.13
2.94
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

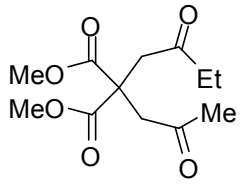

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
O
MeO
Me
MeO
O

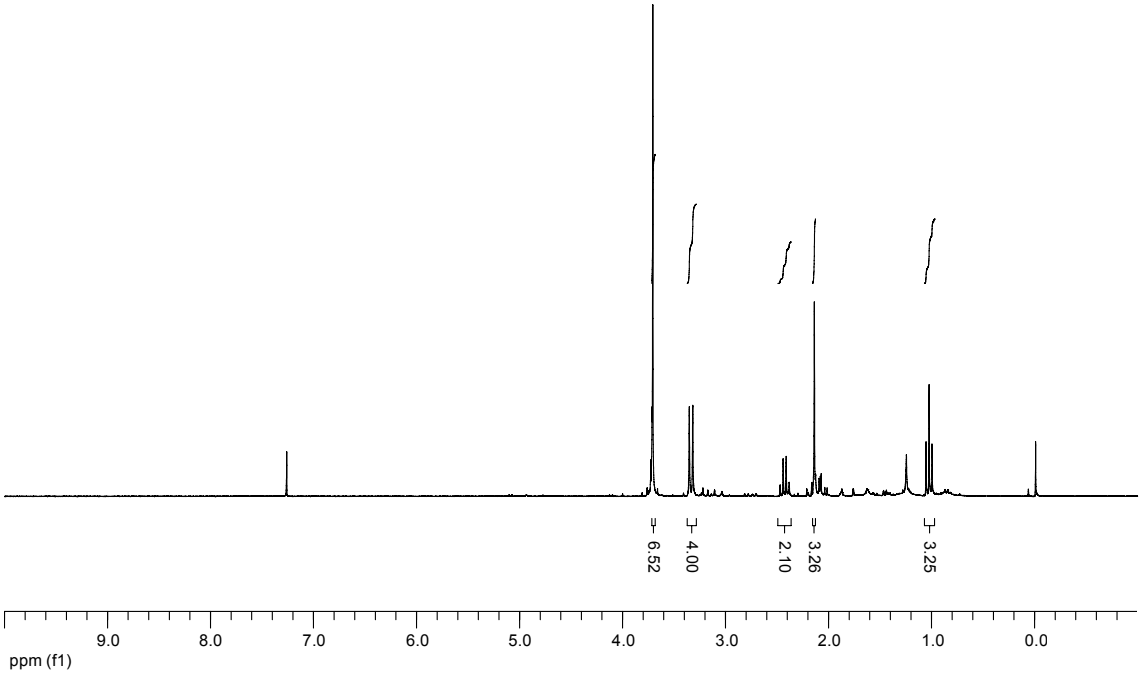
128

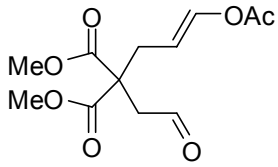

0.92
6.60
4.05
3.00
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)


200
150
100
50
0
ppm (t1)

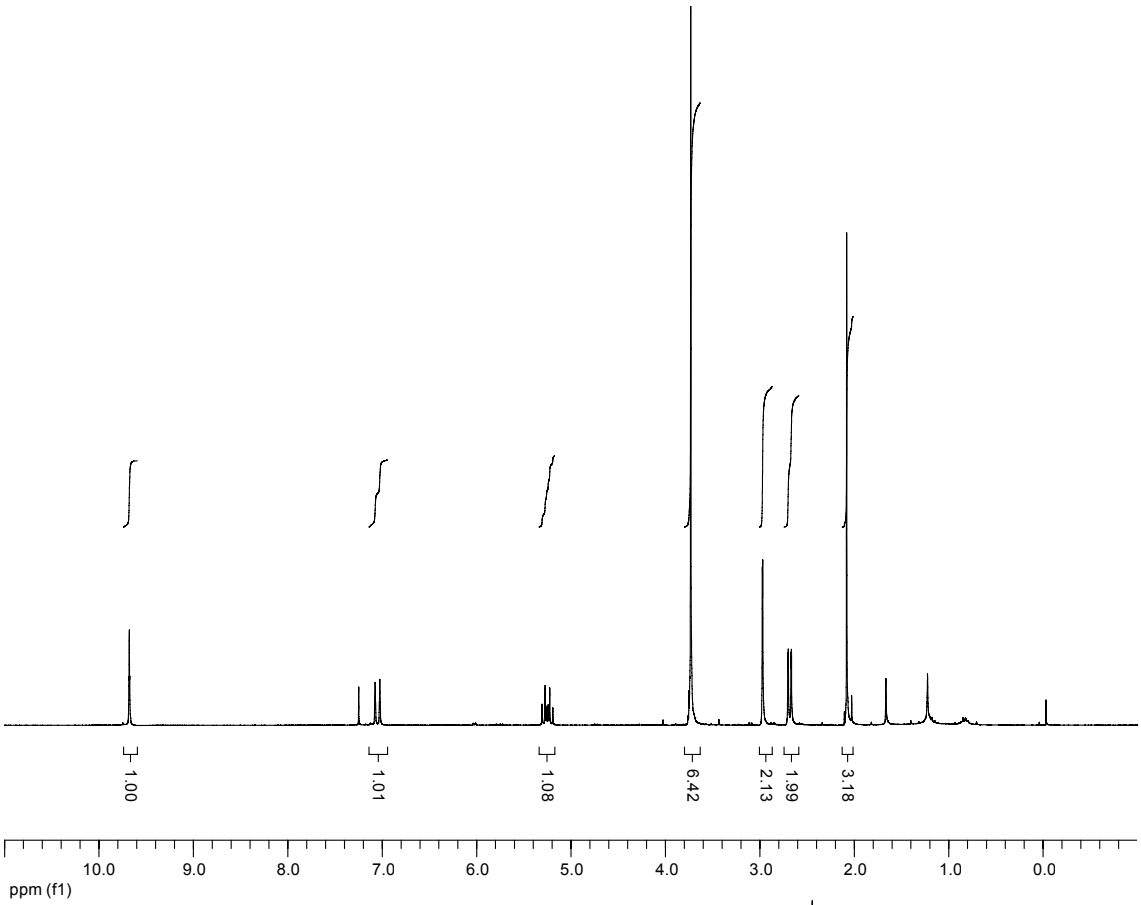

O
O
MeO
Et
MeO
Me
O
O

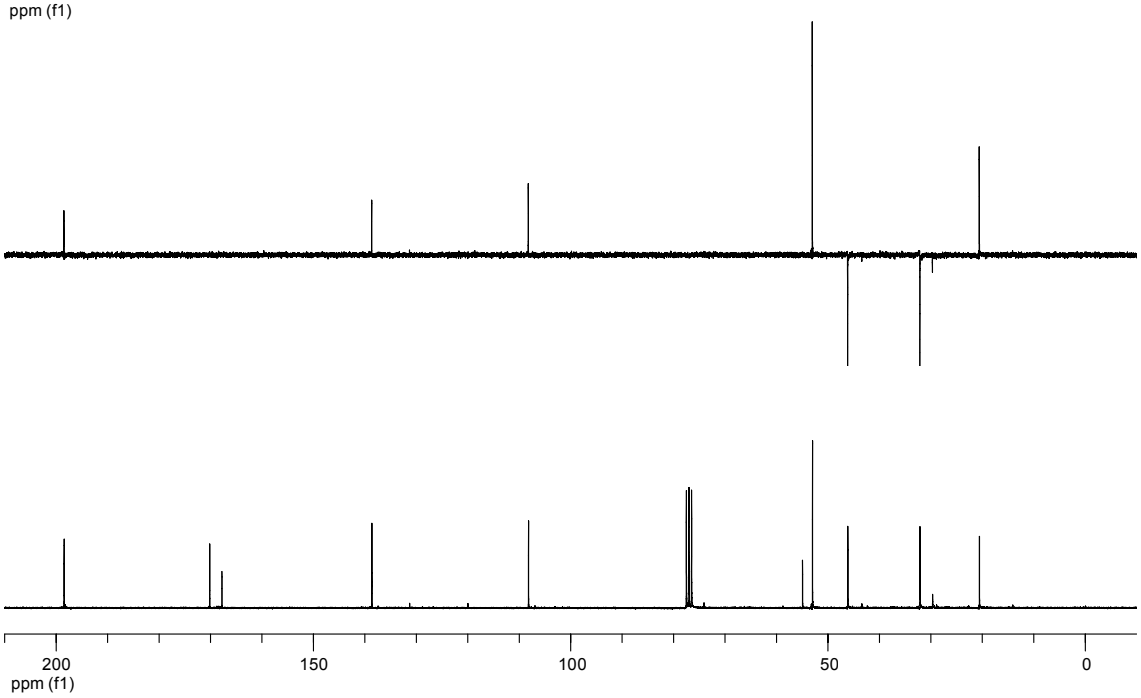
129

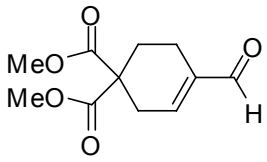

6.52
4.00
2.10
3.26
3.25
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)


O
OAc
MeO
MeO
O
O

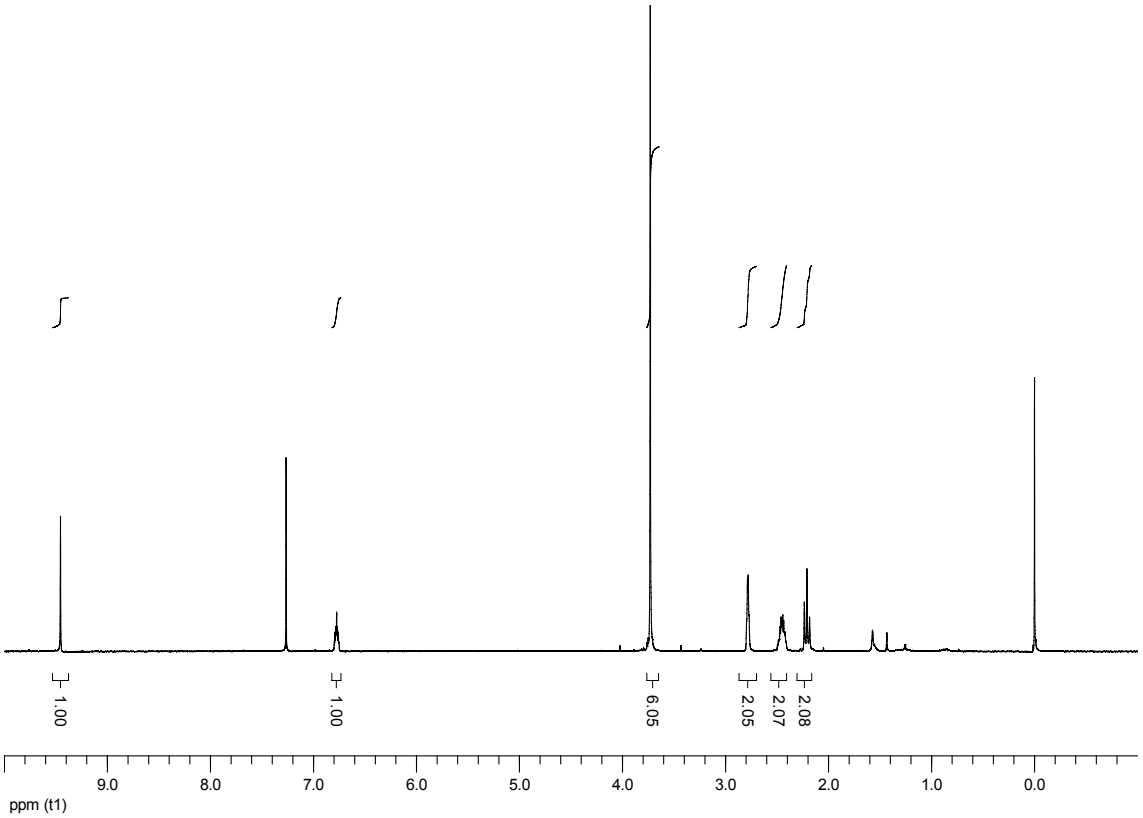
139

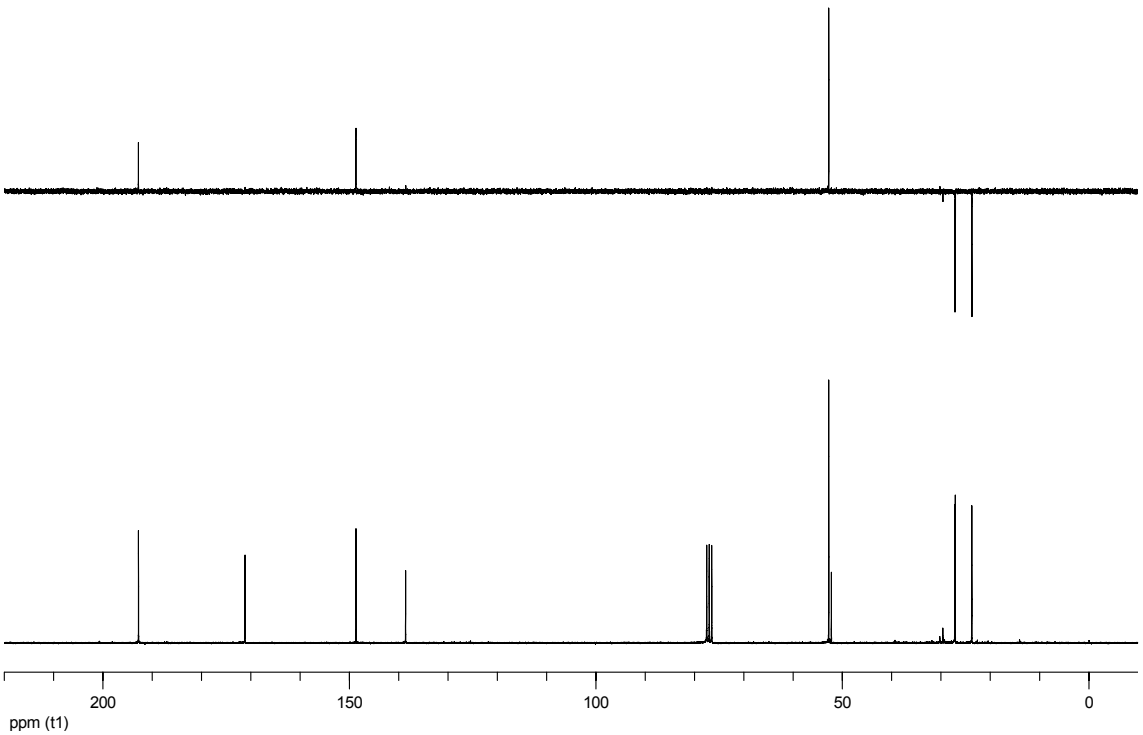

1.00
1.01
1.08
6.42
2.13
1.99
3.18
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

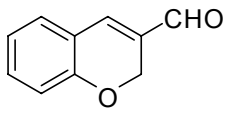

200
150
100
50
0
ppm (f1)


O
MeO
MeO
O
O
H

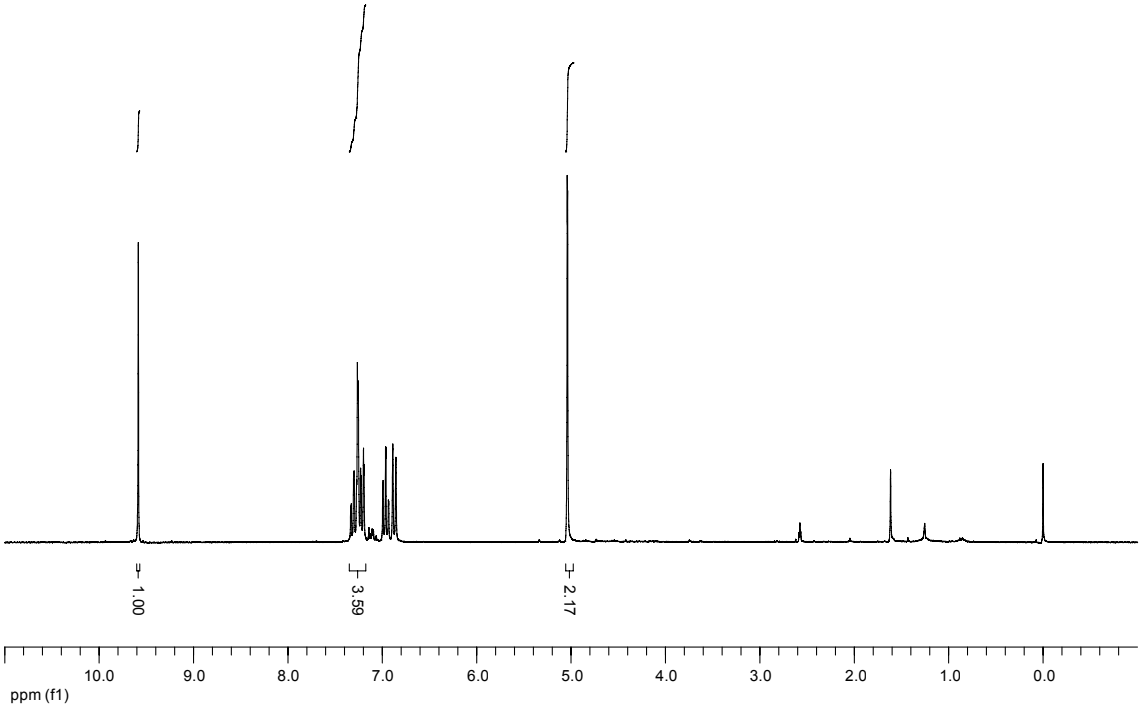
143

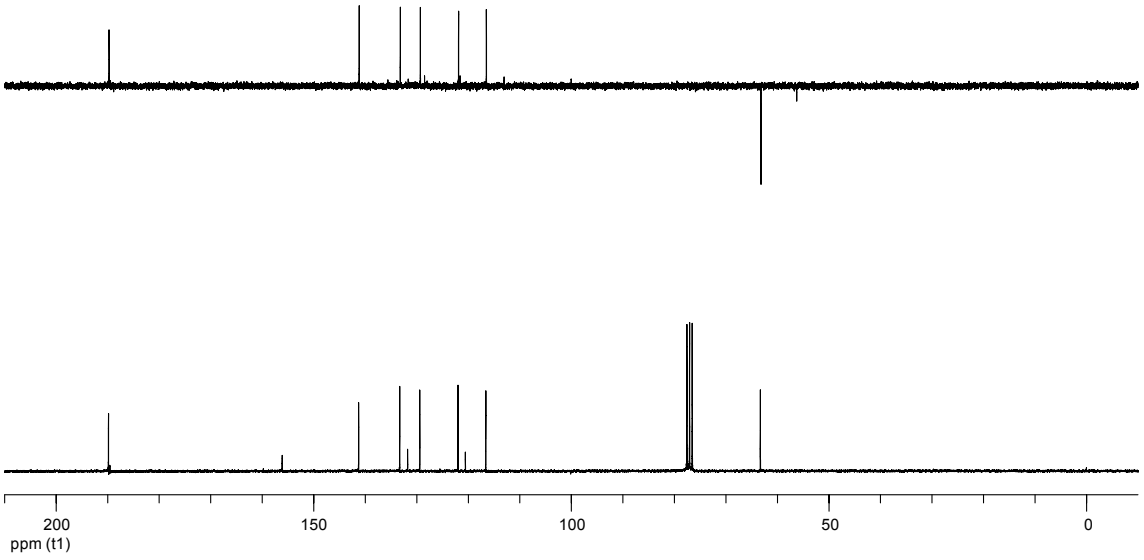

1.00
1.00
6.05
2.05
2.07
2.08
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

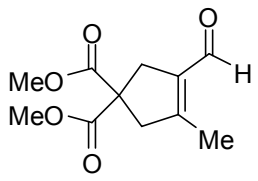

200
150
100
50
0
ppm (t1)


CHO
O

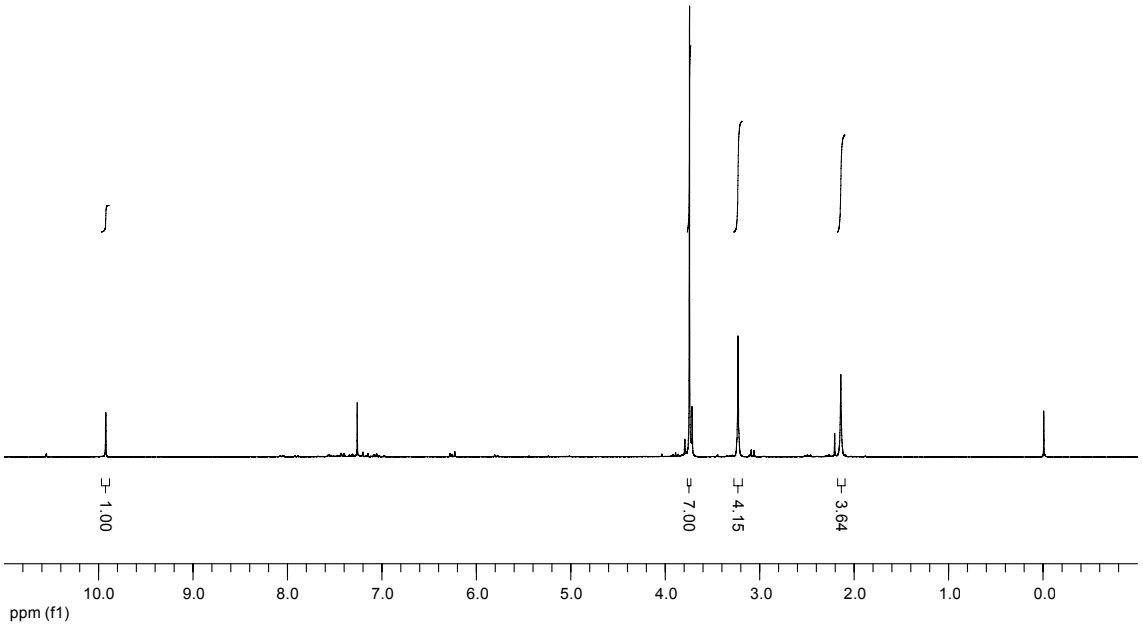
144

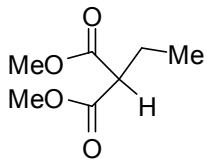

1.00
3.59
2.17
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)


200
150
100
50
0
ppm (t1)

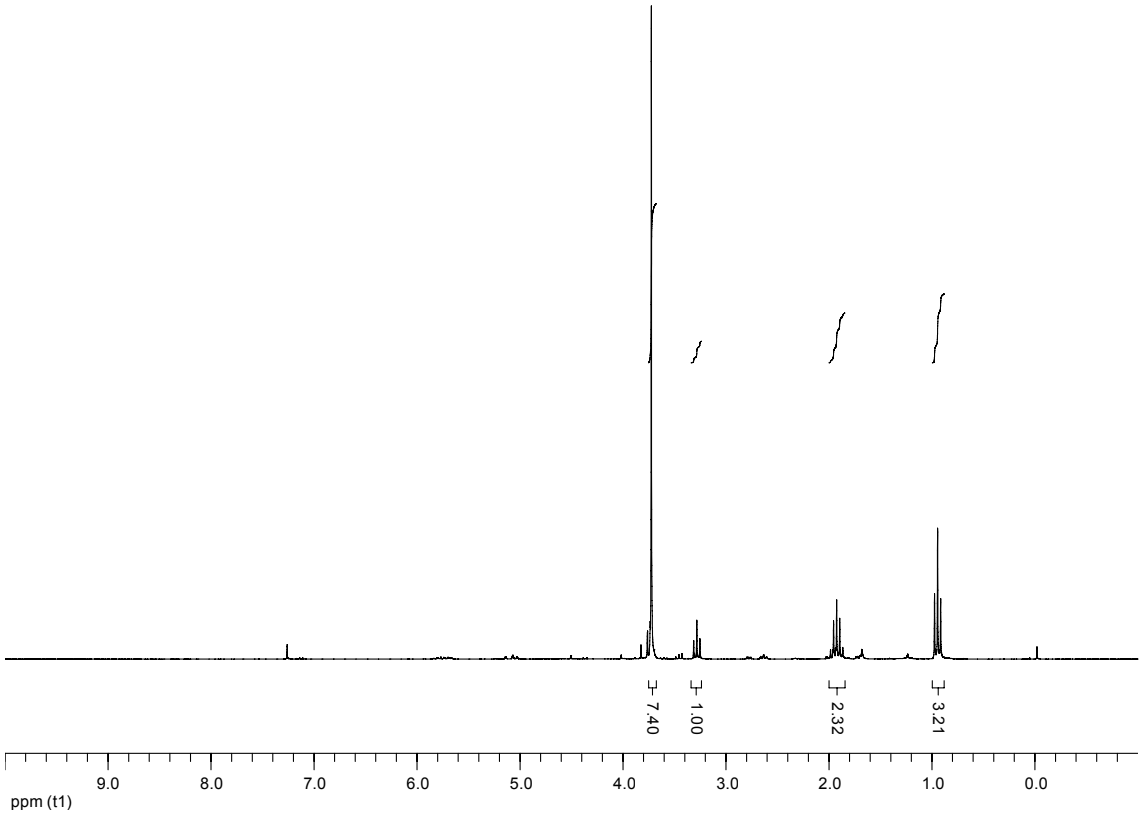

O
O
MeO
MeO
O
O
H
Me

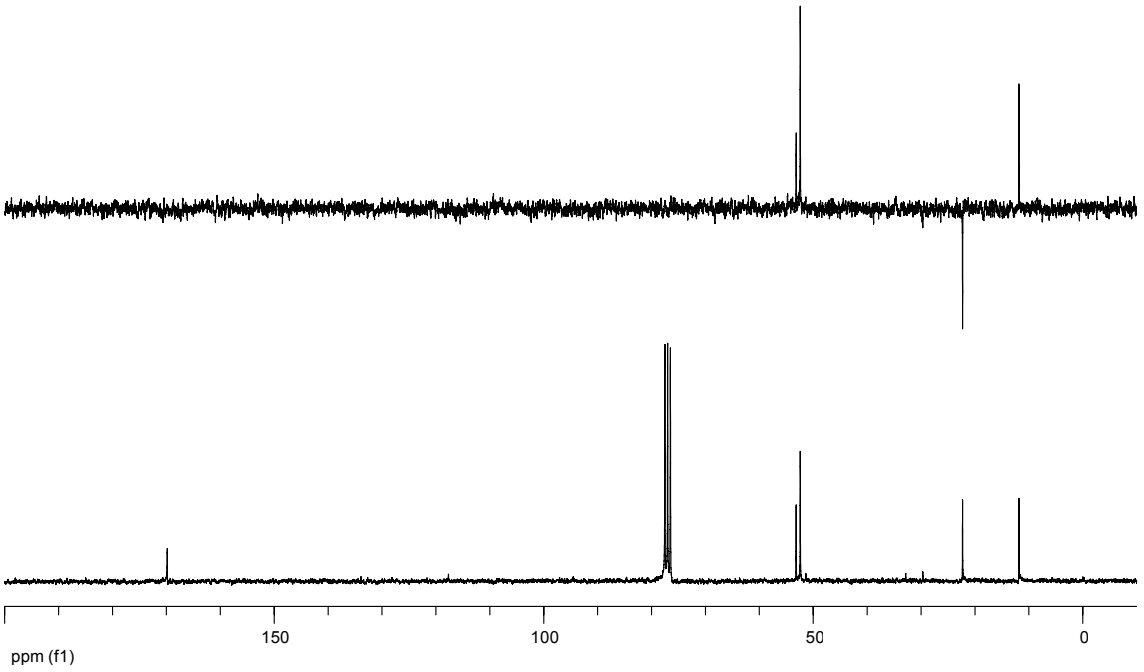
145

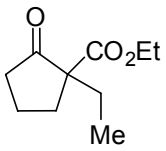

1.00
7.00
4.15
3.64
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)


O
MeO
Me
MeO
H
O

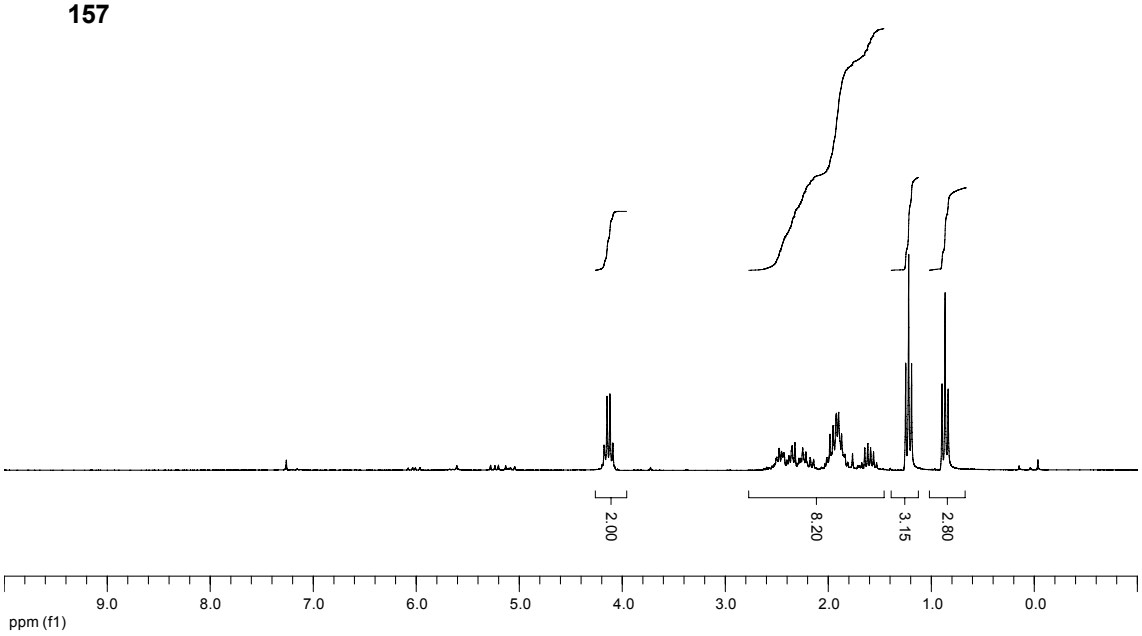
151

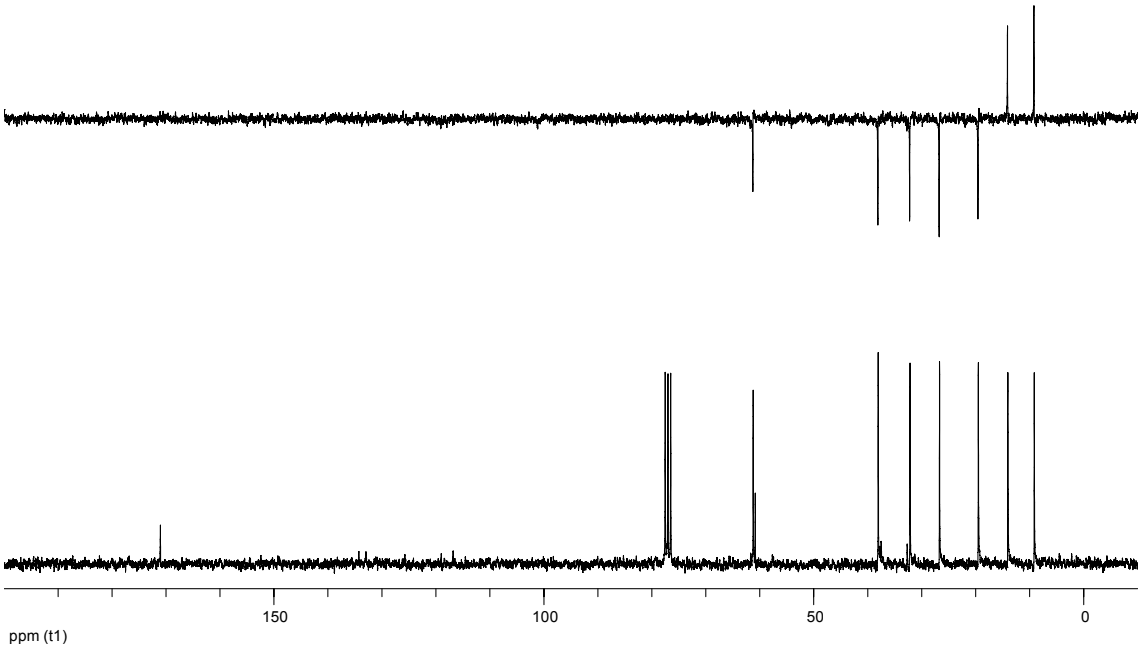

7.40
1.00
2.32
3.21
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

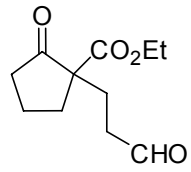

150
100
50
0
ppm (f1)


O
CO2Et
Me

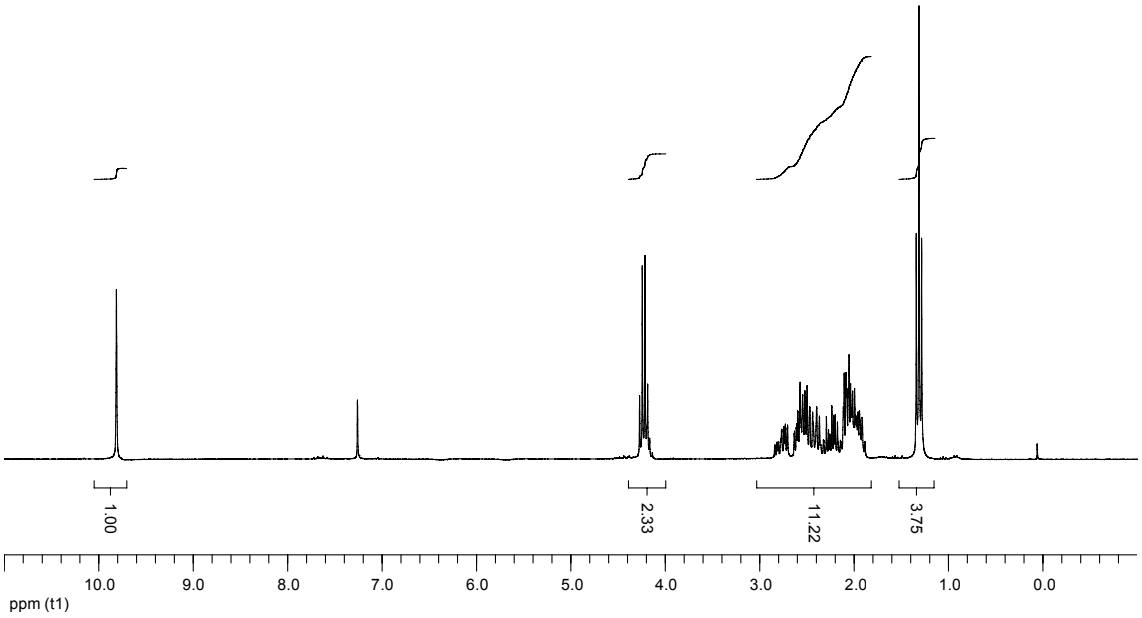
157

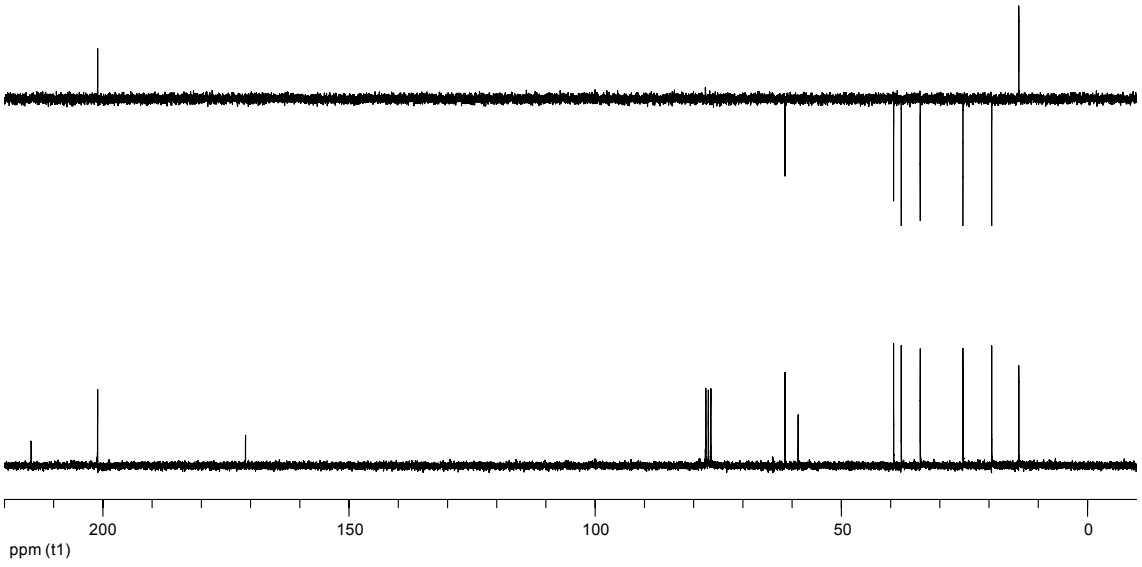

2.00
8.20
3.15
2.80
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

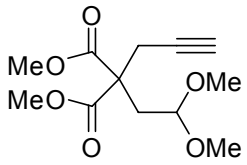

150
100
50
0
ppm (t1)


O
CO2Et
CHO

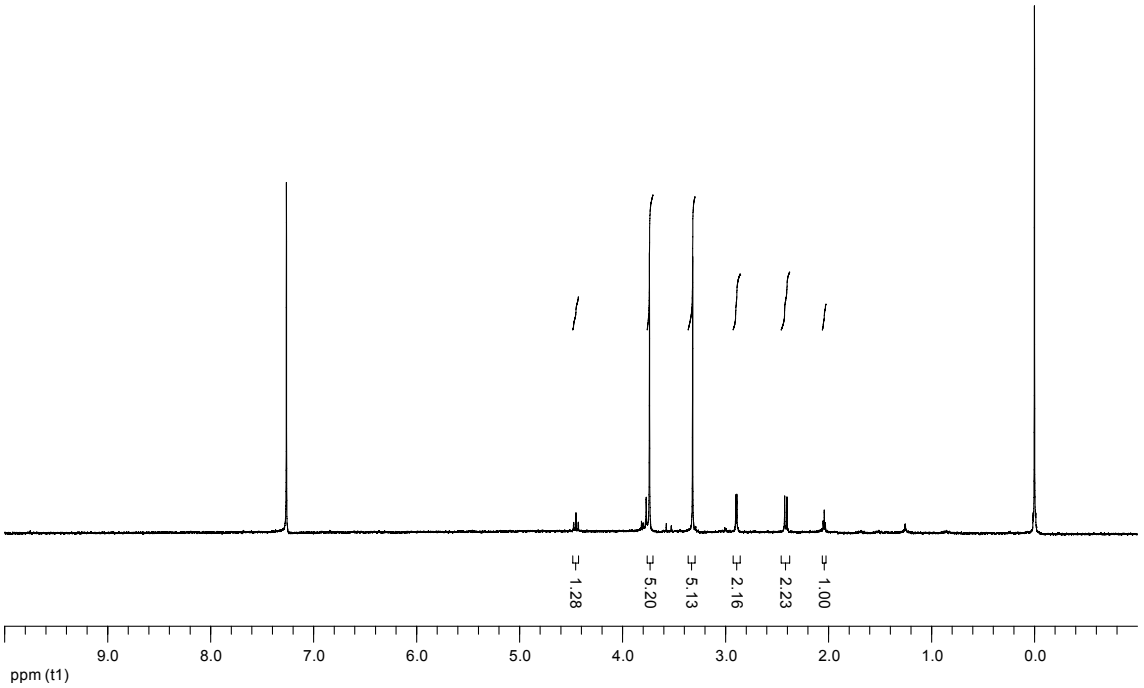
158

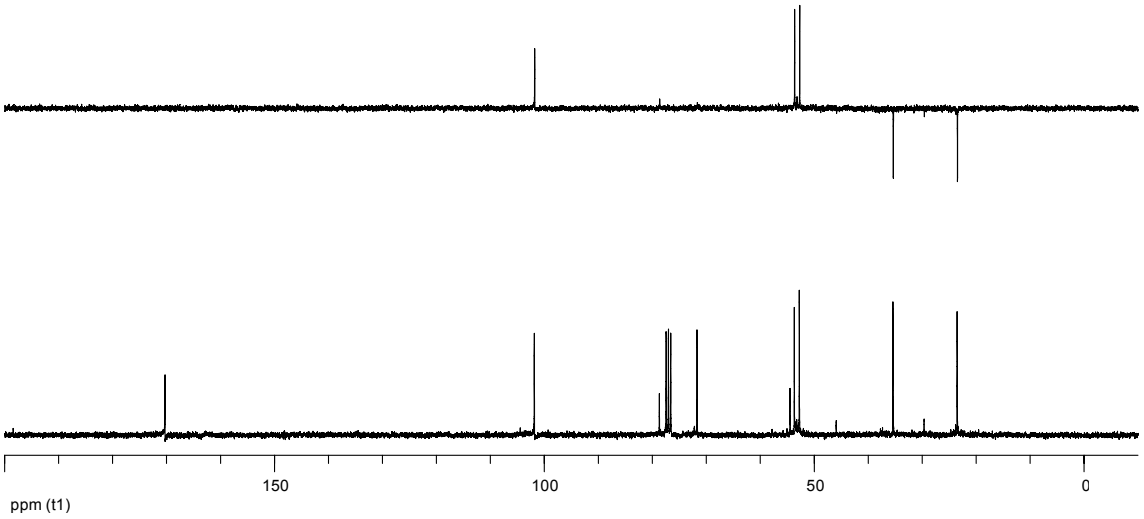

1.00
2.33
11.22
3.75
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

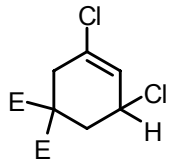

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
MeO
MeO
O
OMe
OMe

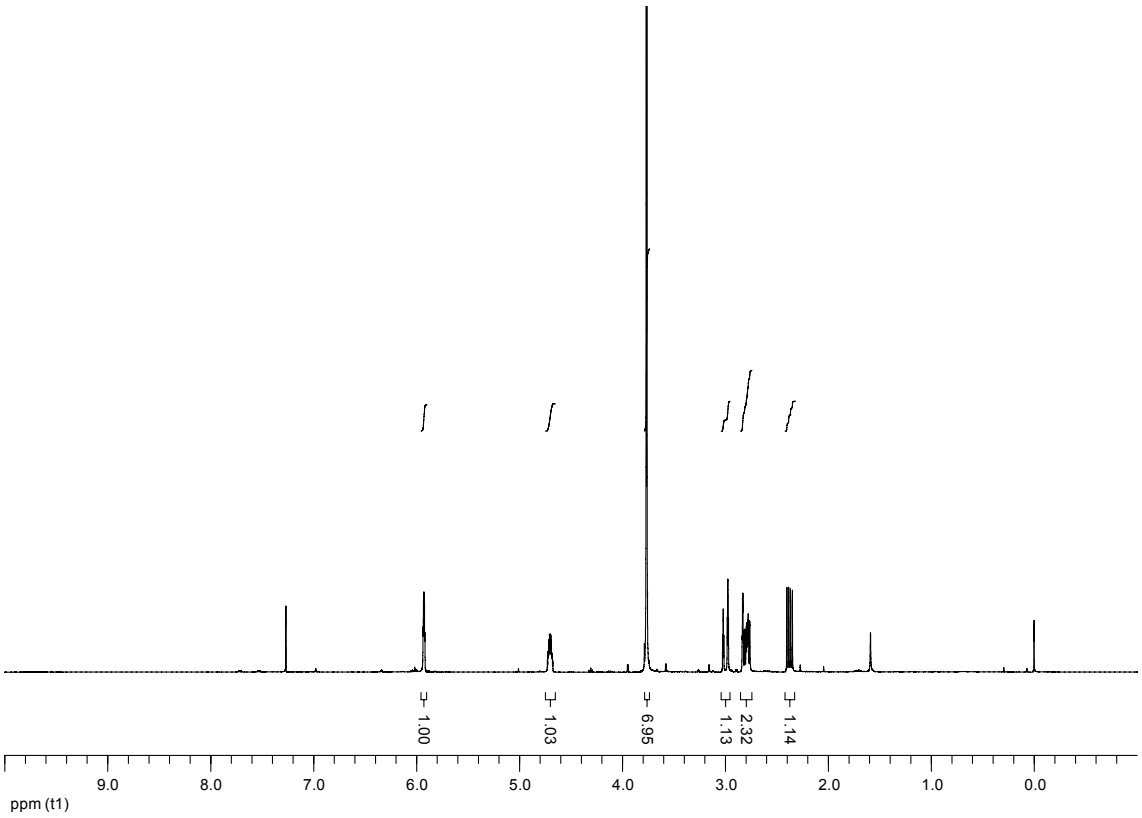
171

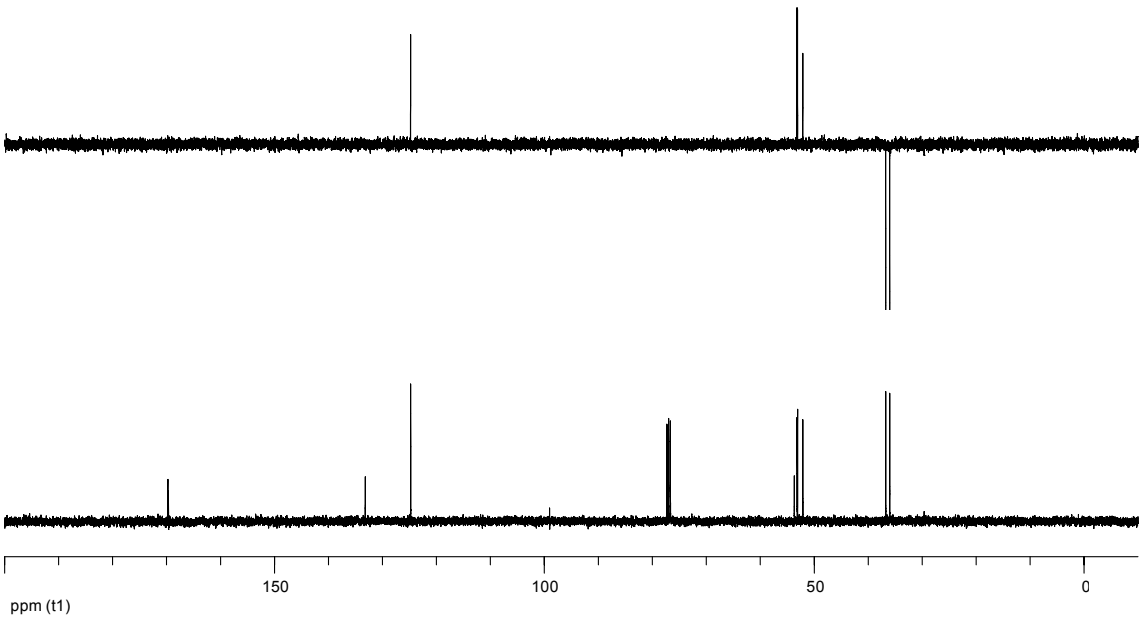

1.28
5.20
5.13
2.16
2.23
1.00
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

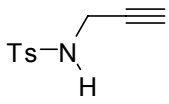

150
100
50
0
ppm (t1)


Cl
E
Cl
H
E

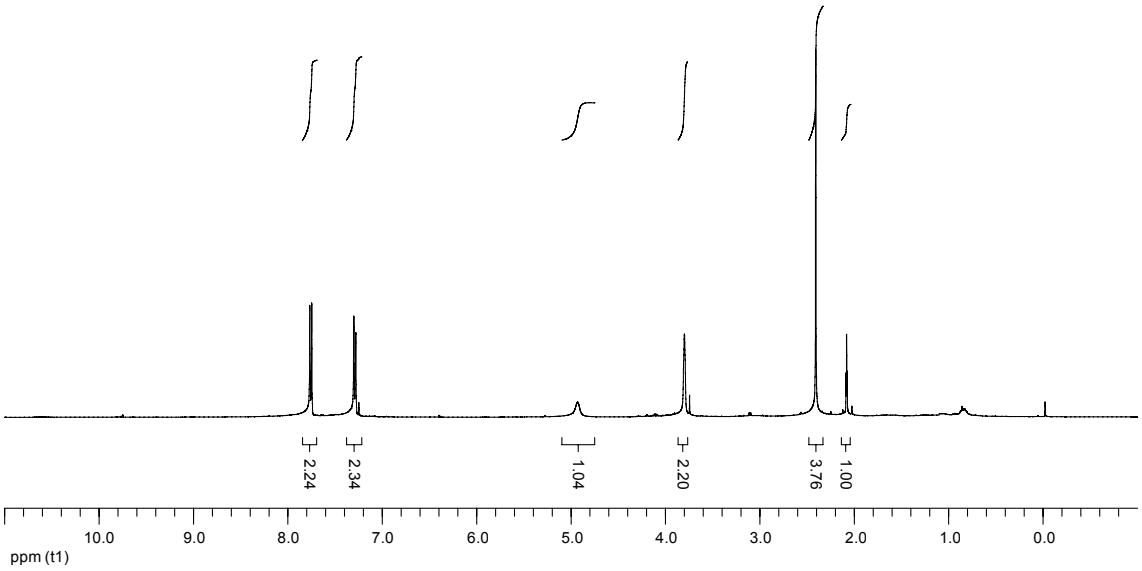
172

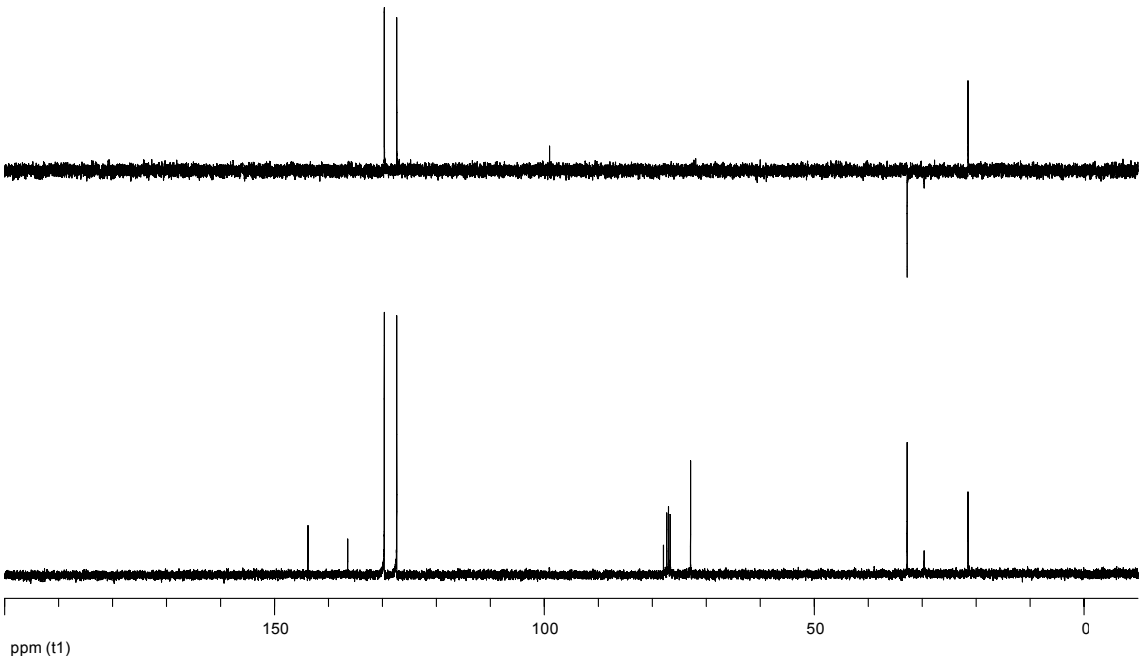

1.00
1.03
6.95
1.13
2.32
1.14
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

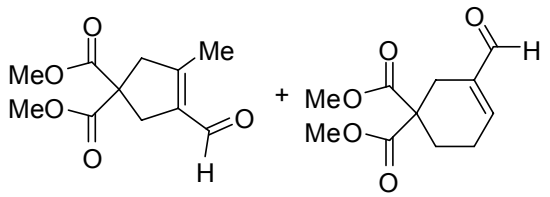

150
100
50
0
ppm (t1)


Ts
N
H

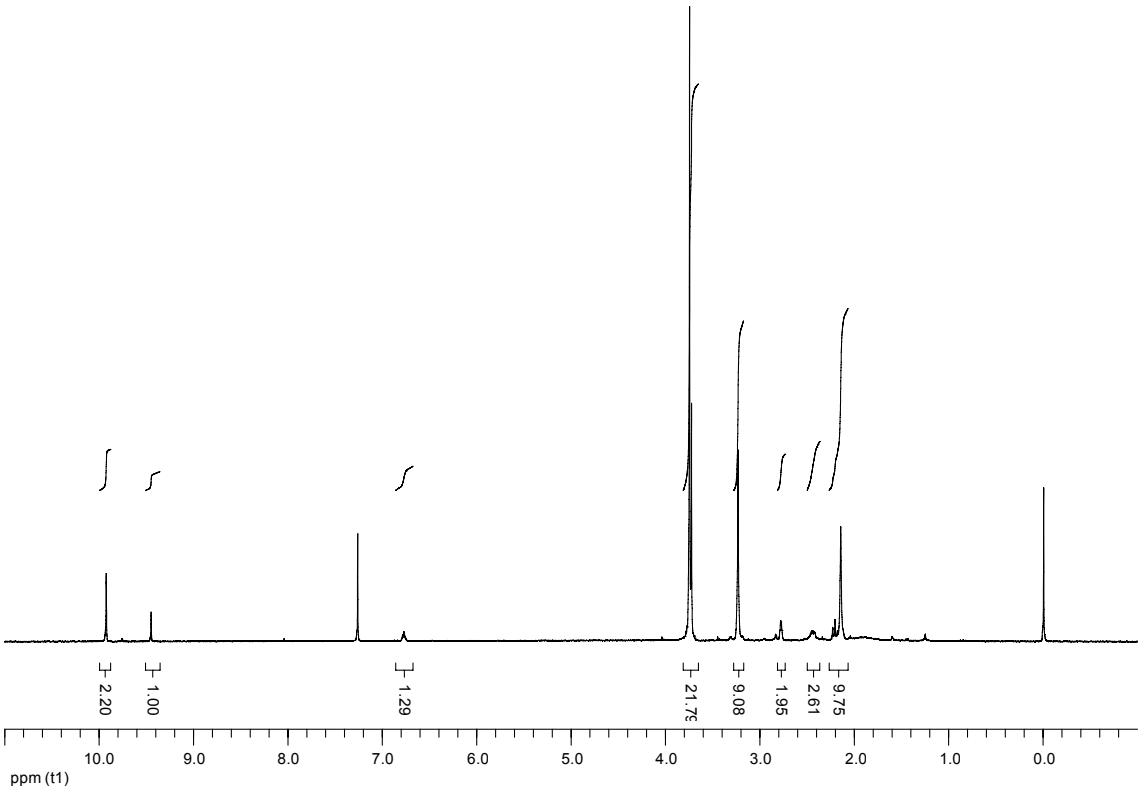
173

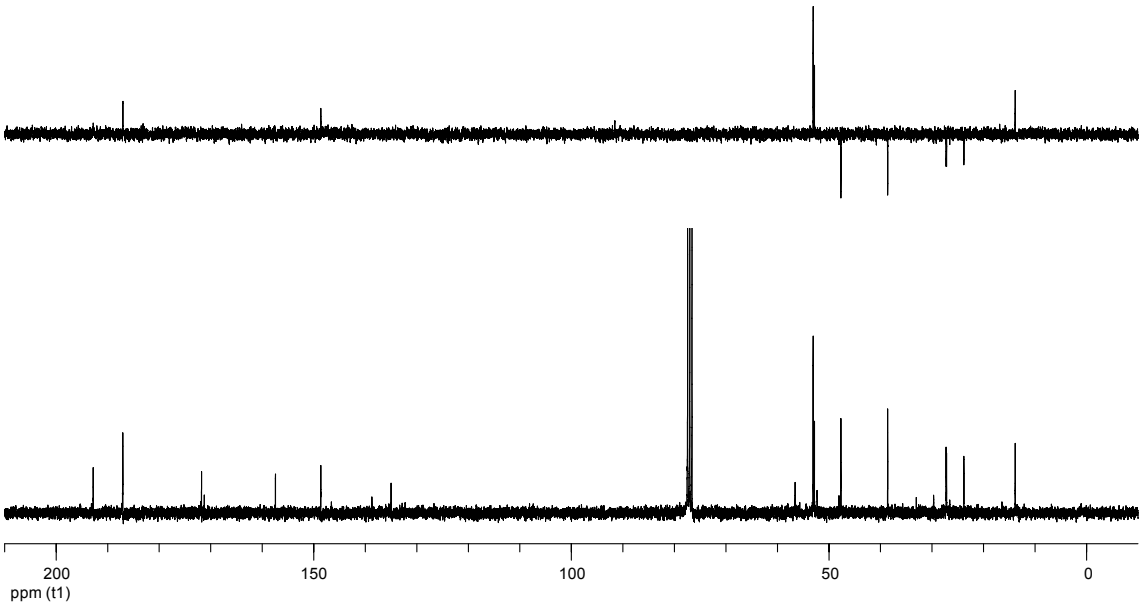

2.24
2.34
1.04
2.20
3.76
1.00
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

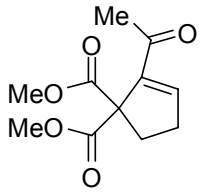

150
100
50
0
ppm (t1)


MeO
MeO
O
O
Me
O
H
+
MeO
MeO
O
O
O
H

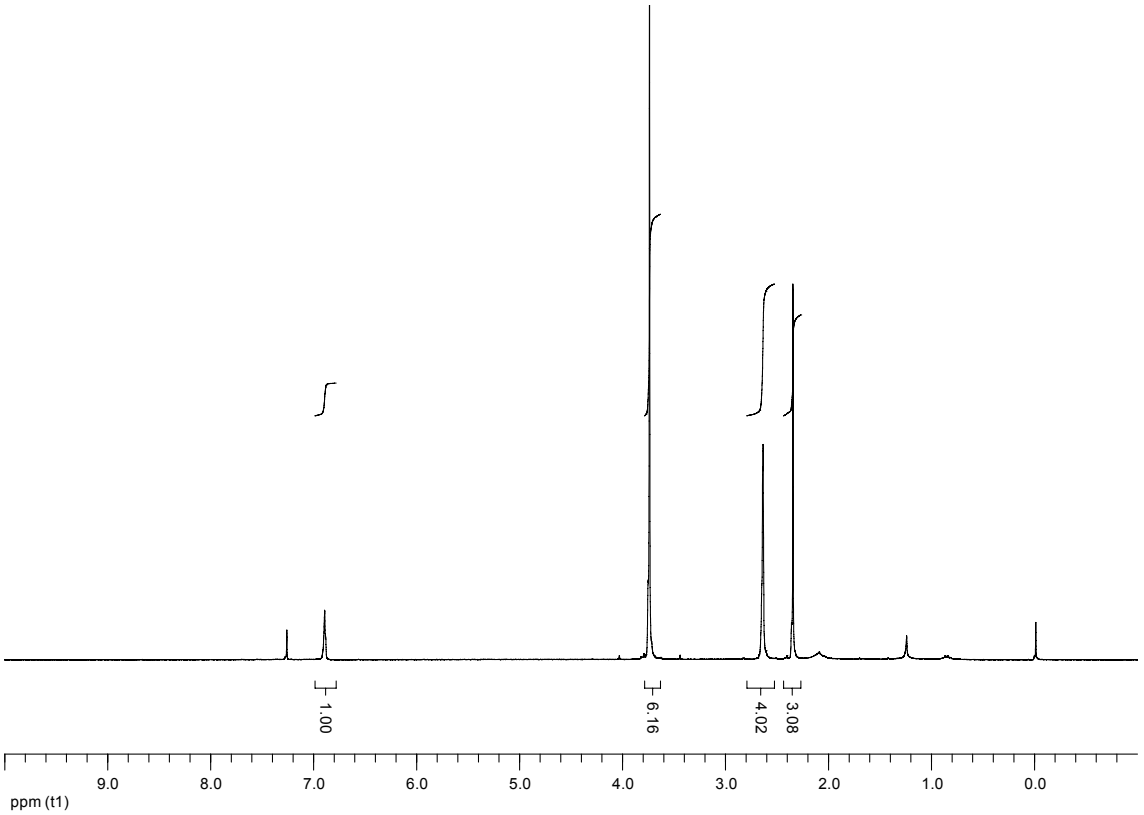
174 (3:1) **176**

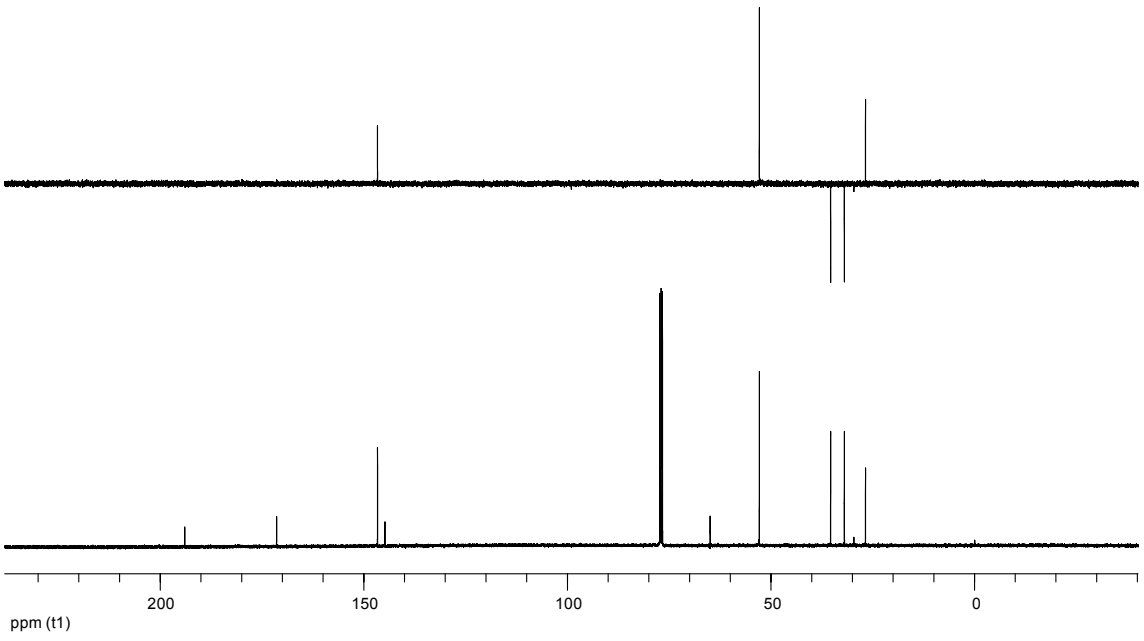

2.20
1.00
1.29
21.75
9.08
1.95
2.61
9.75
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

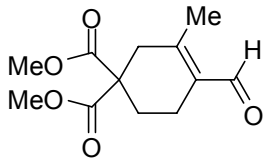

200
150
100
50
0
ppm (t1)


Me
O
O
MeO
MeO
O

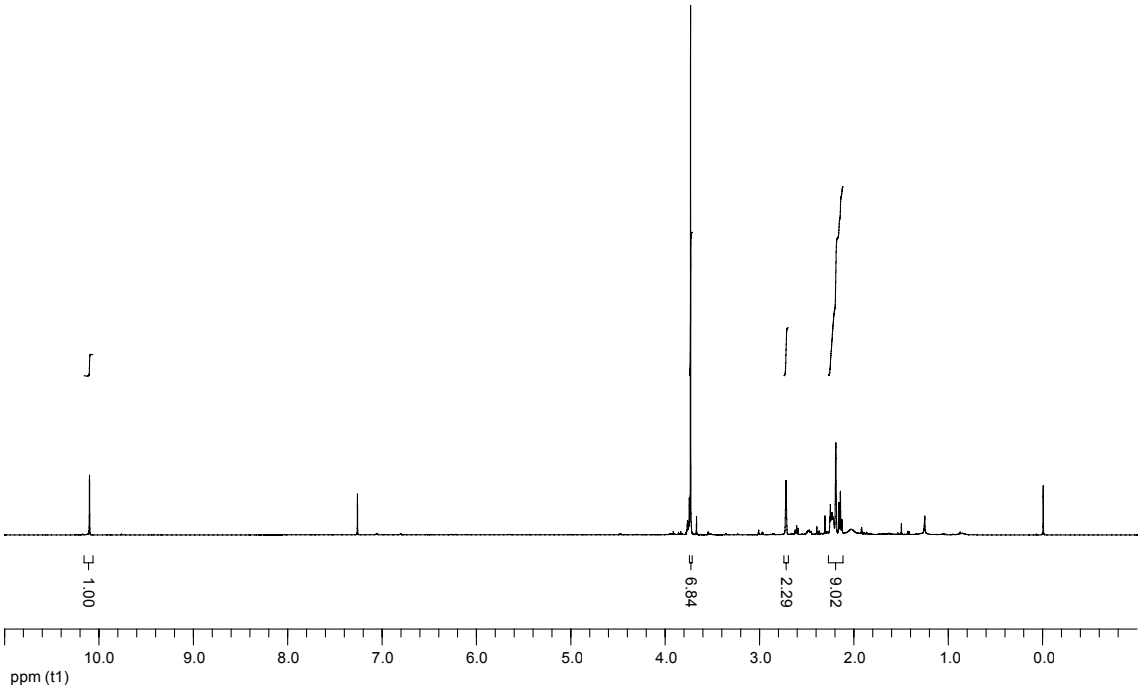
175

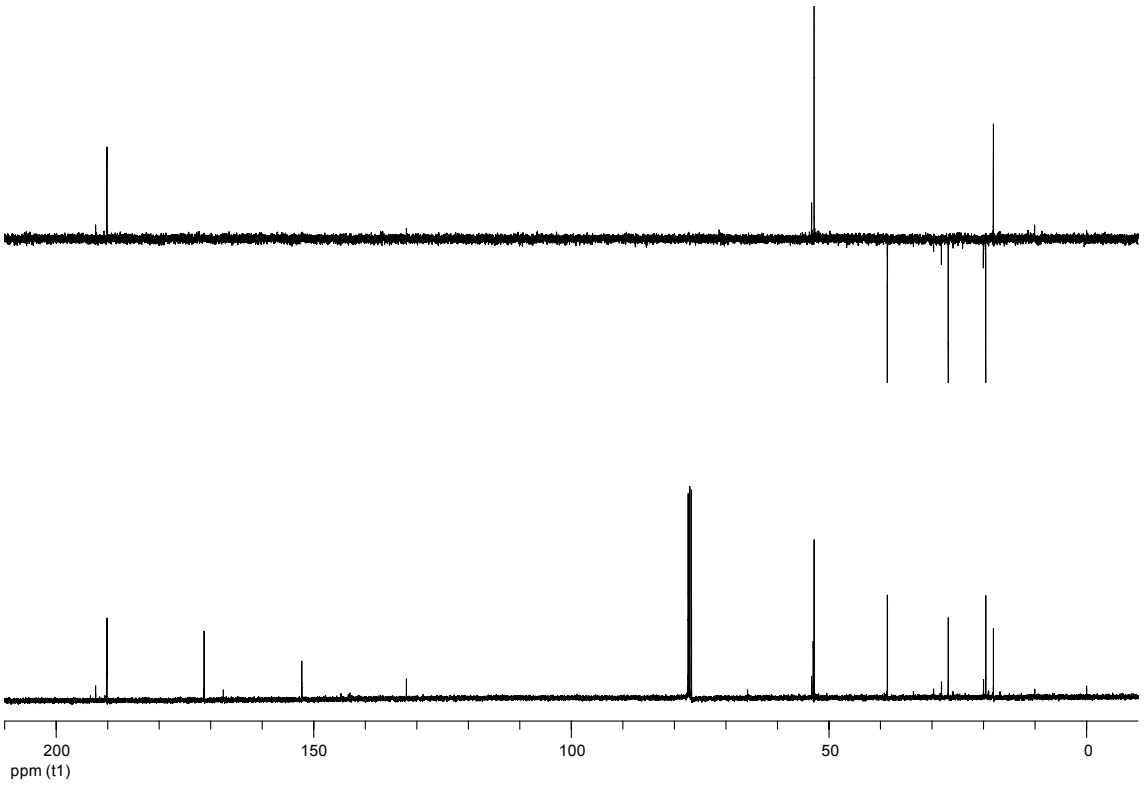

1.00
6.16
4.02
3.08
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

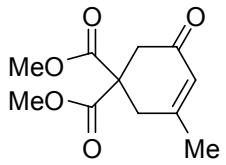

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
Me
MeO
H
MeO
O
O

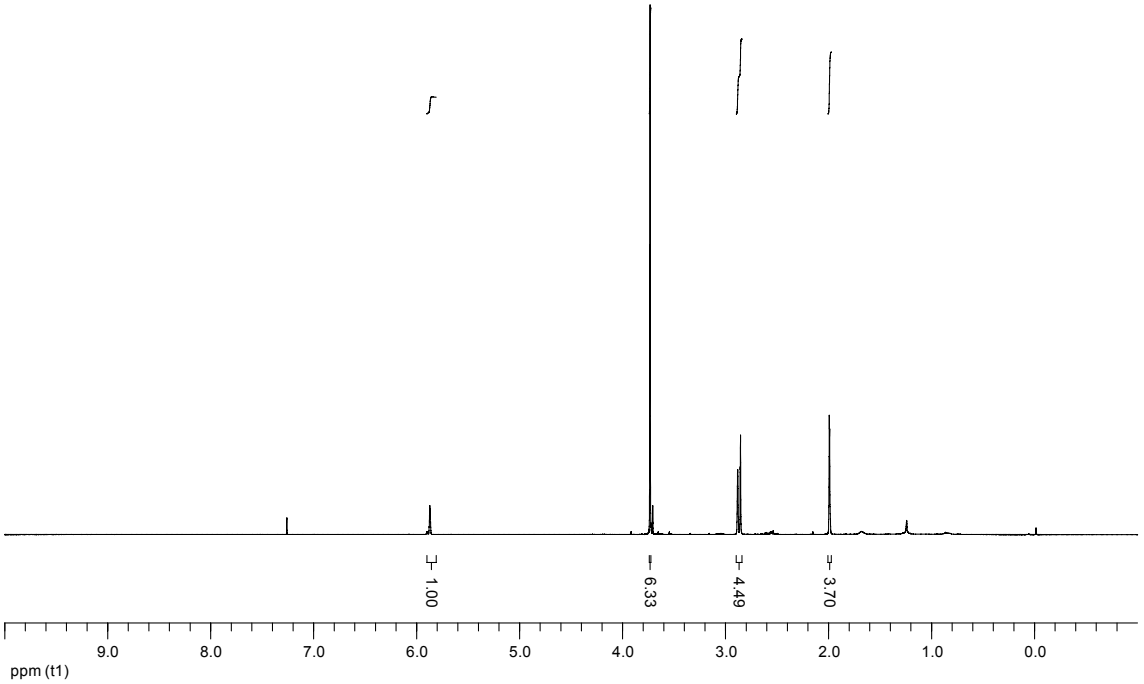
177

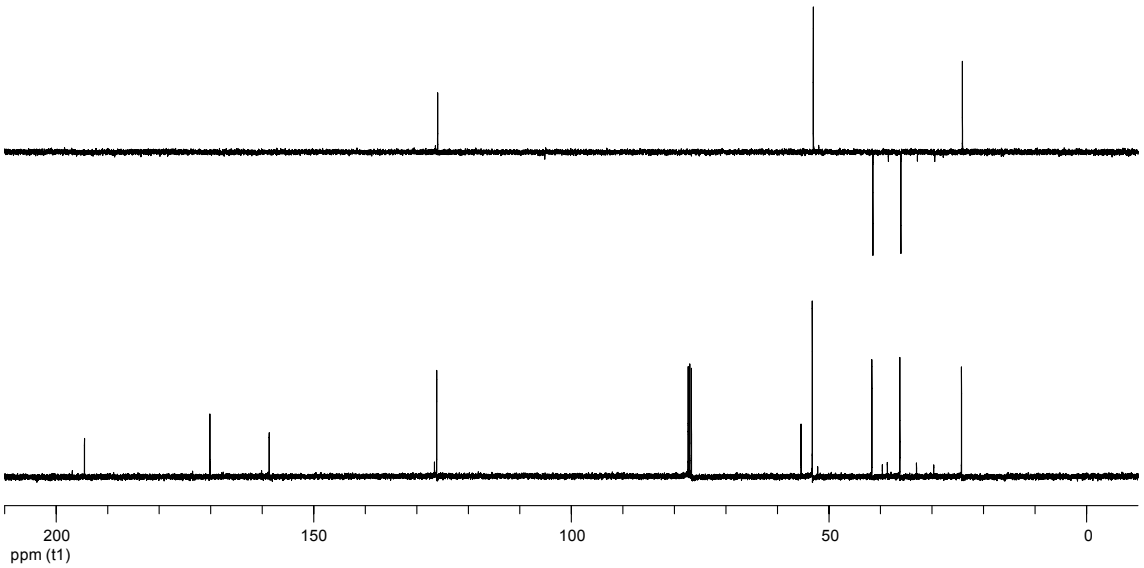

1.00
6.84
2.29
9.02
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

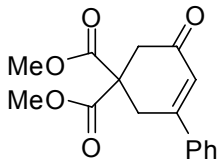

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
O
MeO
MeO
O
Me

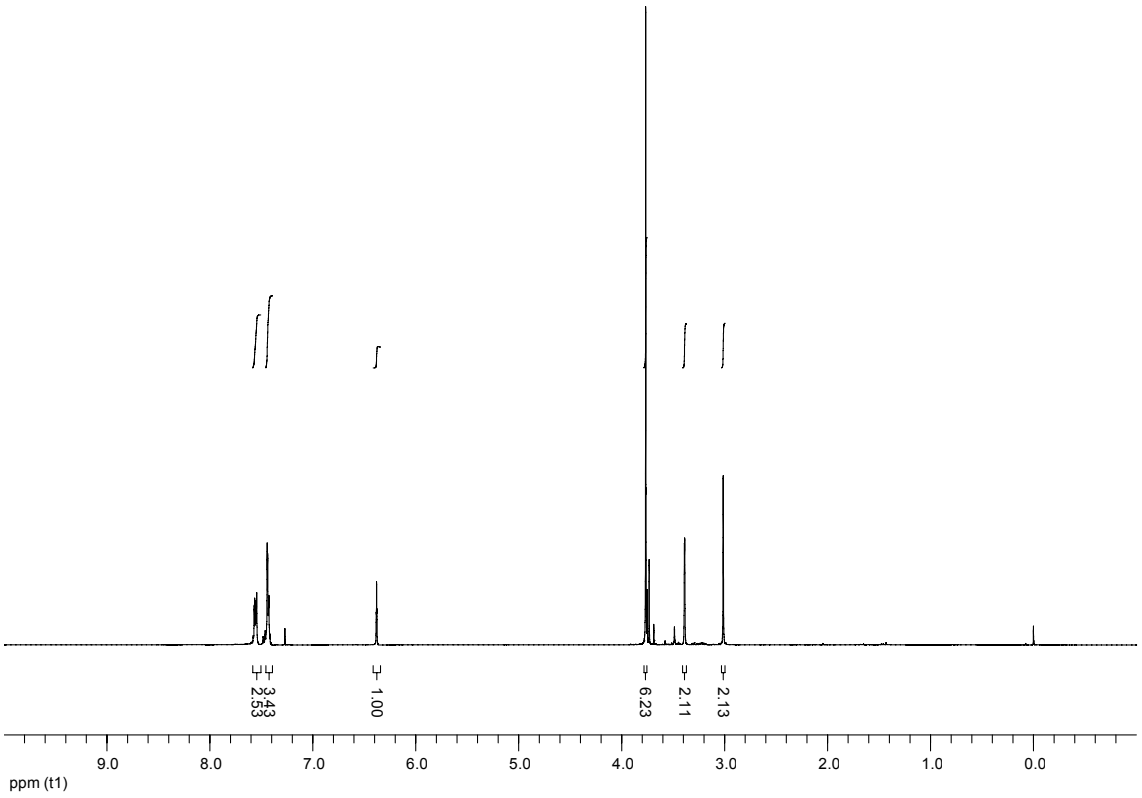
178

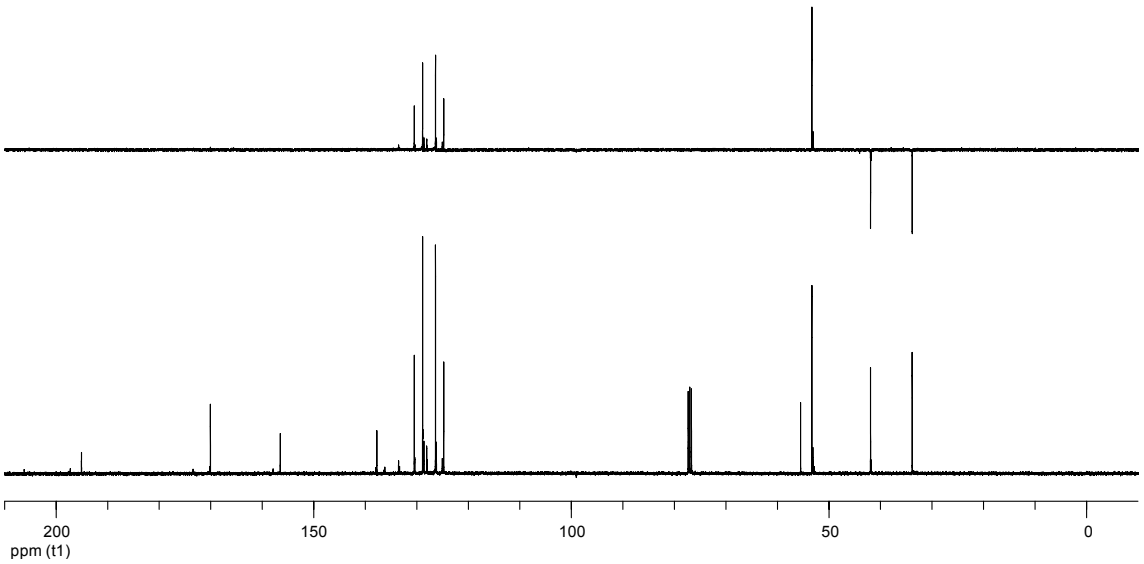

1.00
6.33
4.49
3.70
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

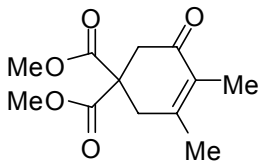

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
O
MeO
MeO
O
Ph

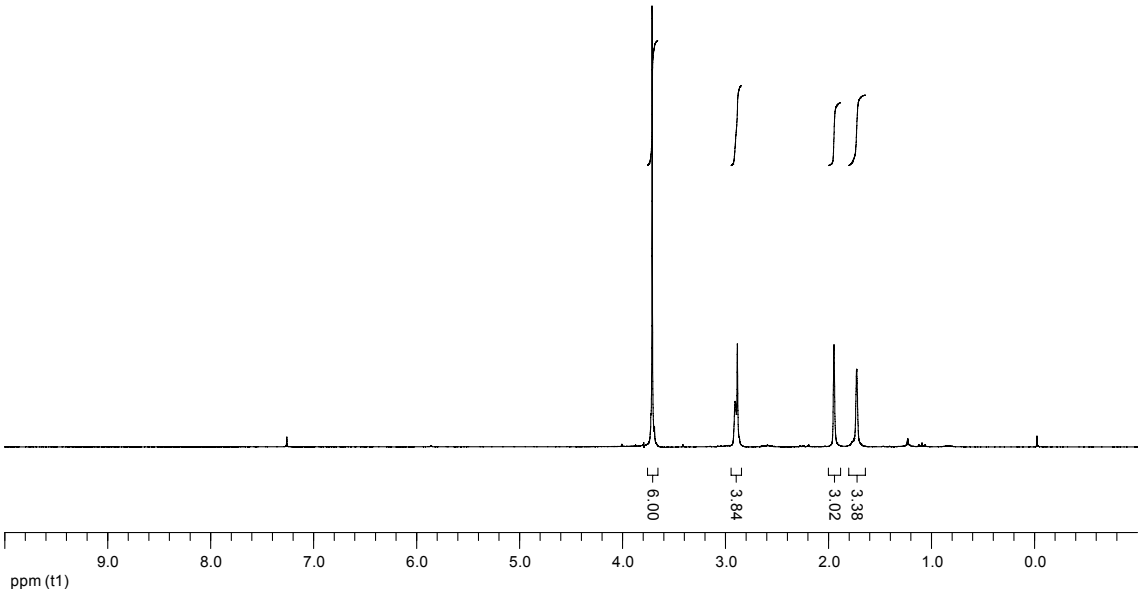
179

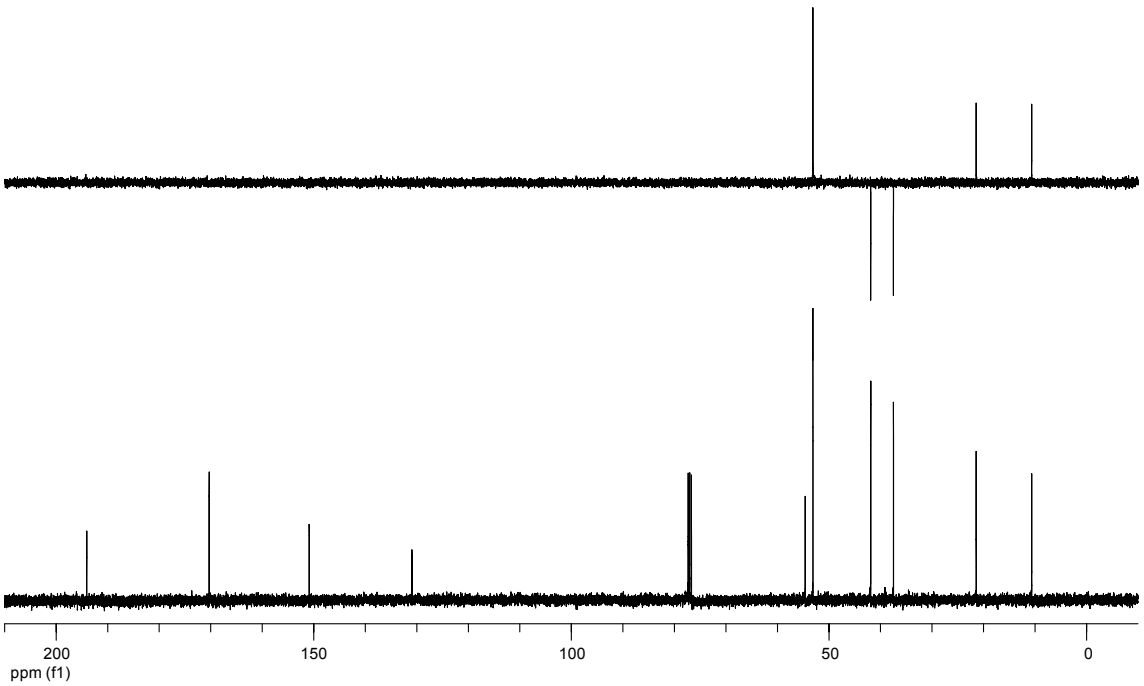

3.43
2.53
1.00
6.23
2.11
2.13
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

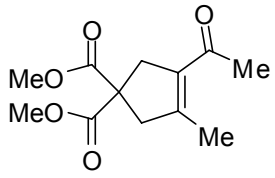

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
O
MeO
MeO
Me
O
Me

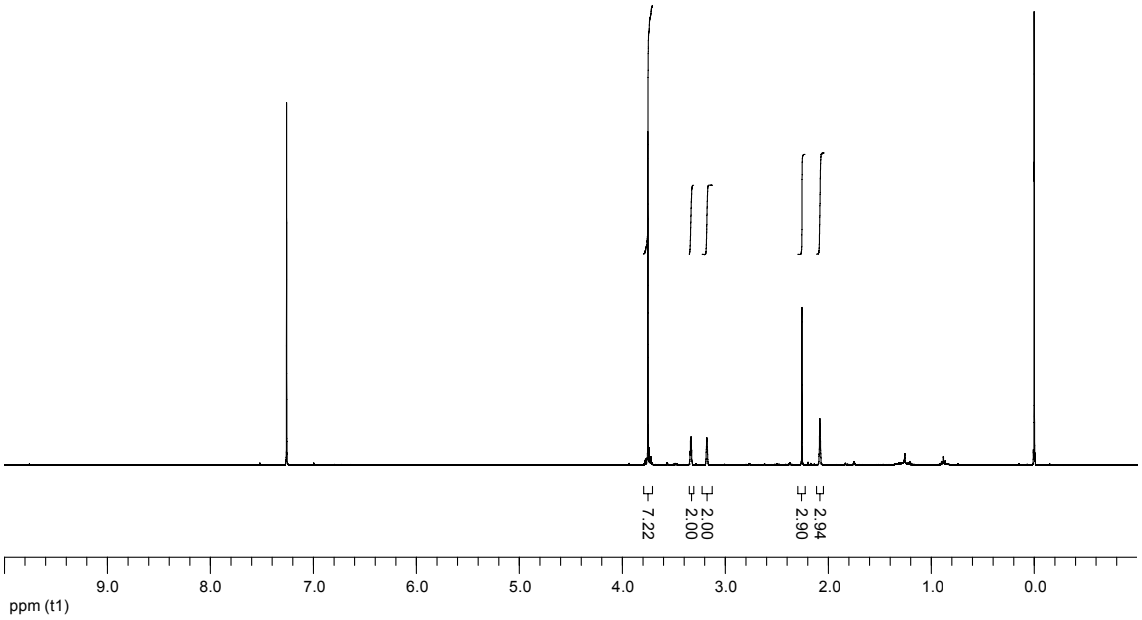
180

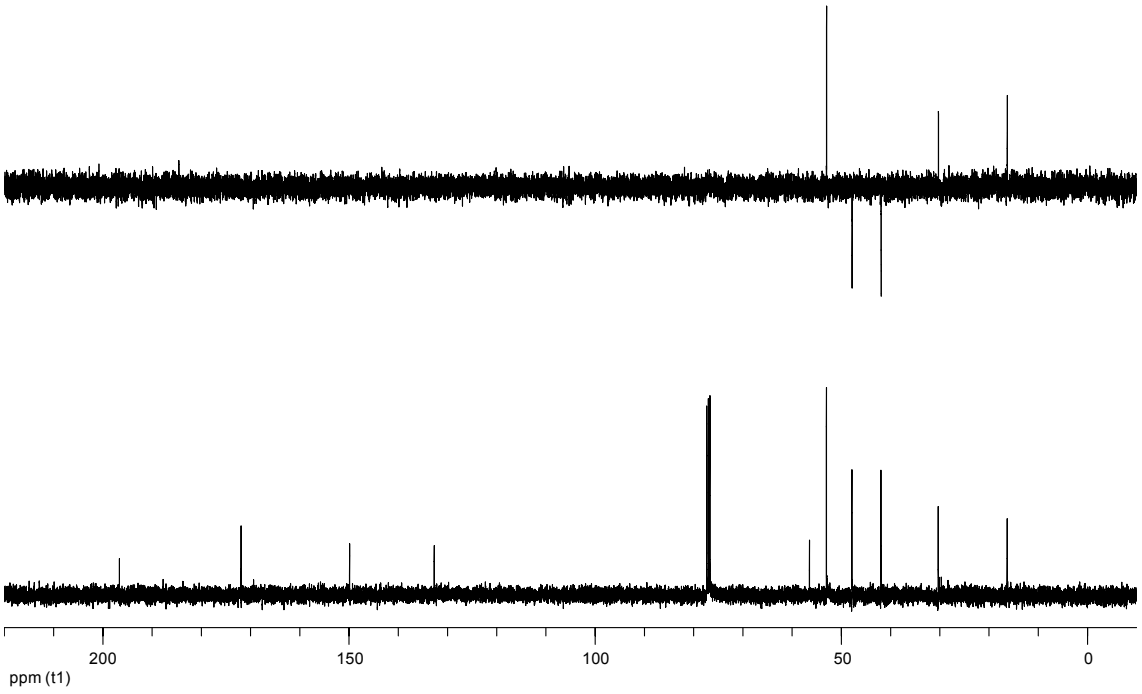

6.00
3.84
3.02
3.38
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

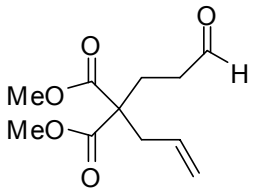

200
150
100
50
0
ppm (f1)


O
MeO
MeO
O
O
Me
Me

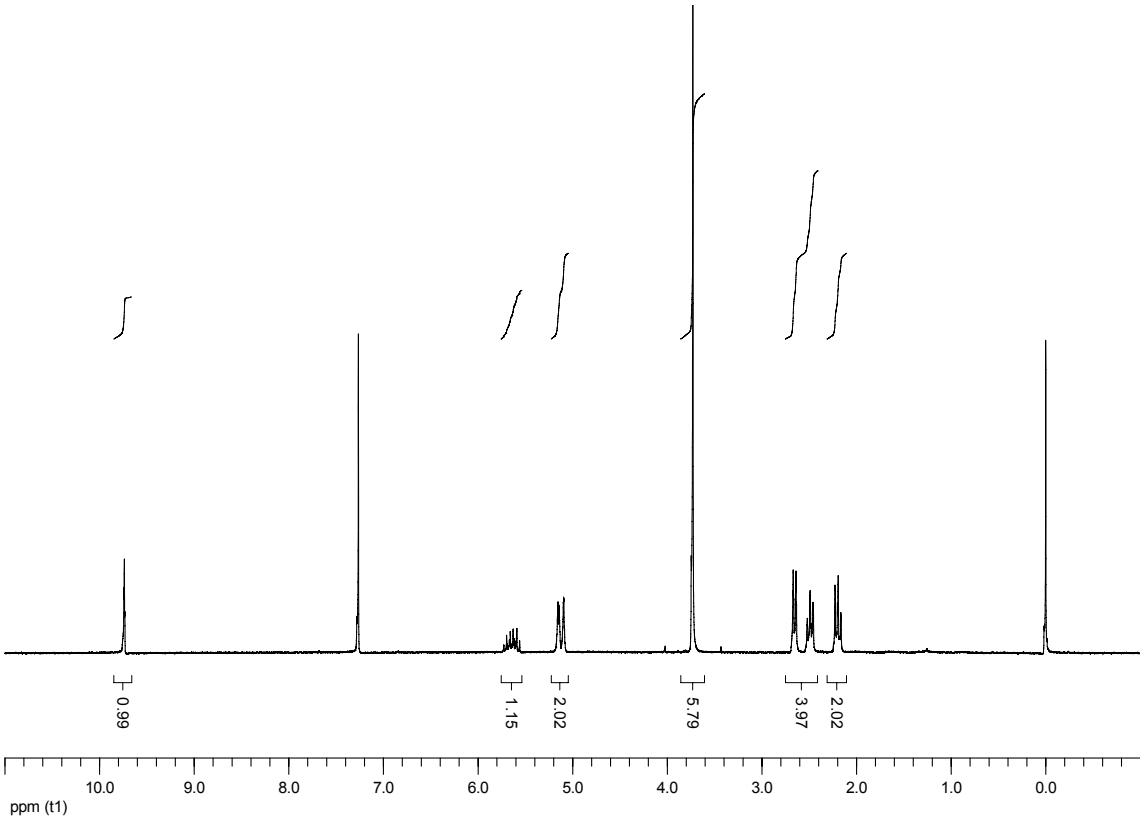
181

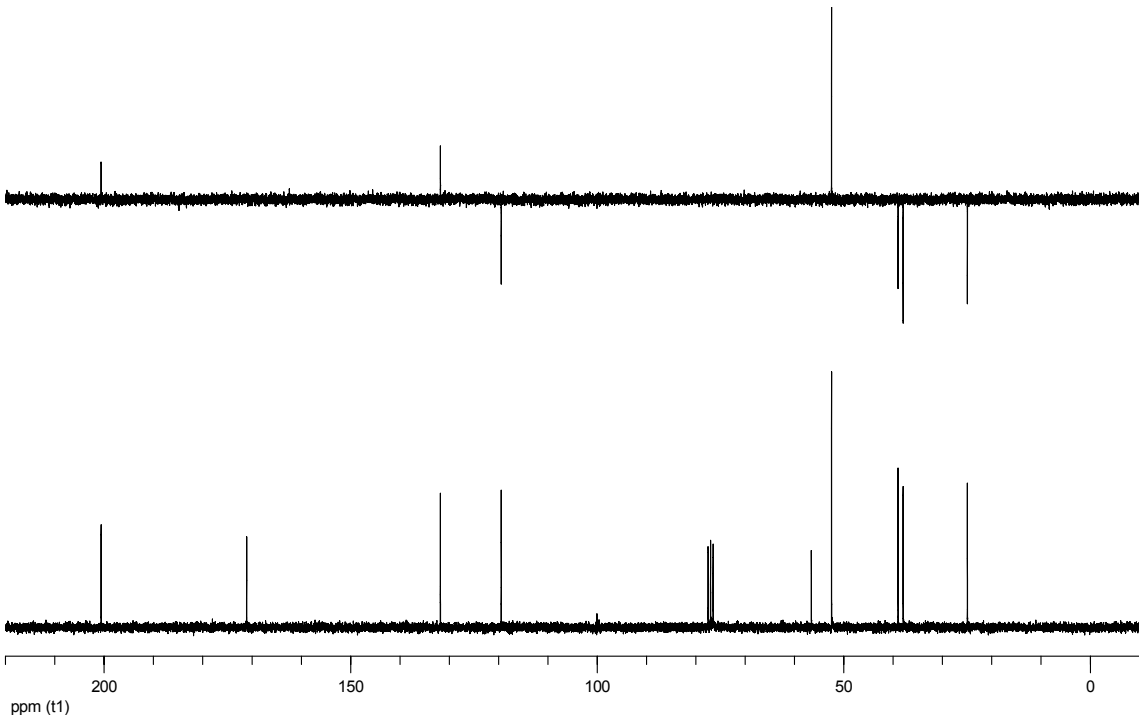

7.22
2.00
2.00
2.90
2.94
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

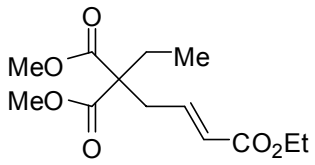

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
O
H
MeO
MeO
O

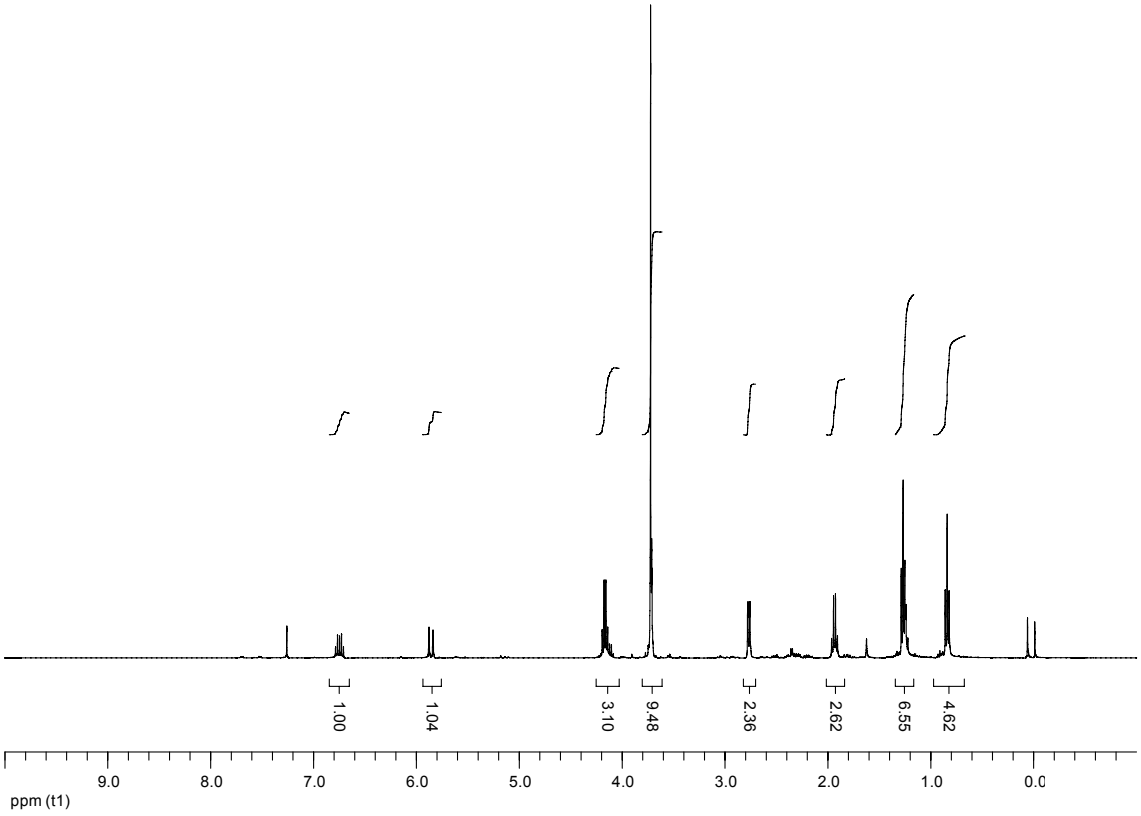
193

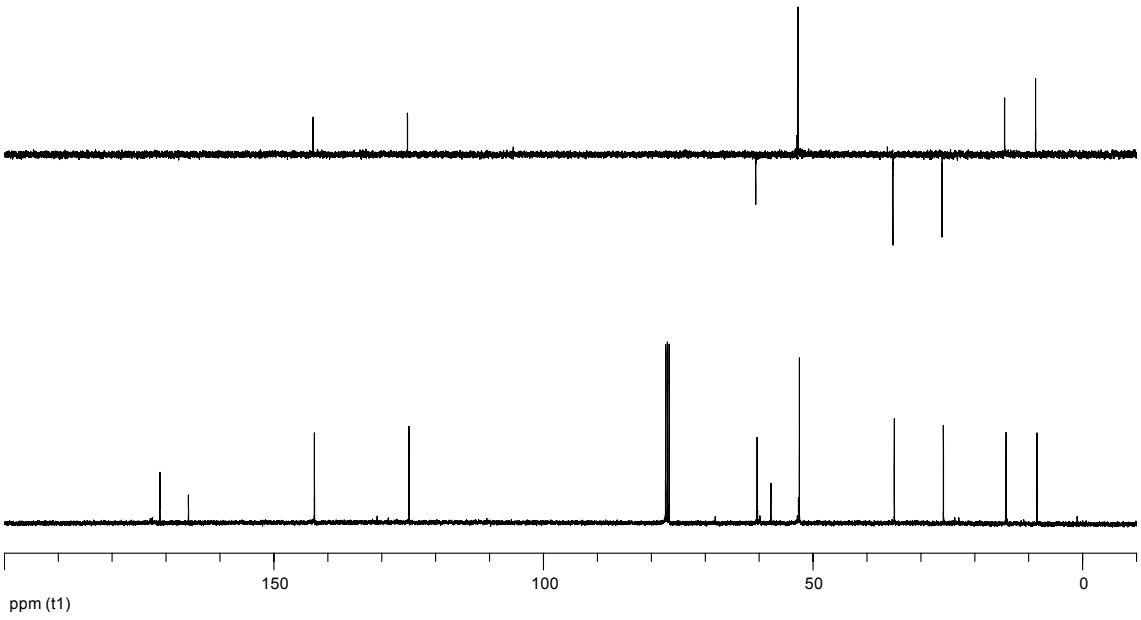

0.99
1.15
2.02
5.79
3.97
2.02
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

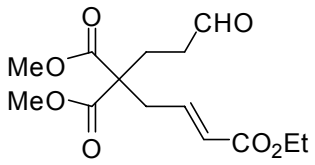

200
150
100
50
0
ppm (t1)


O
MeO
MeO
O
Me
CO2Et

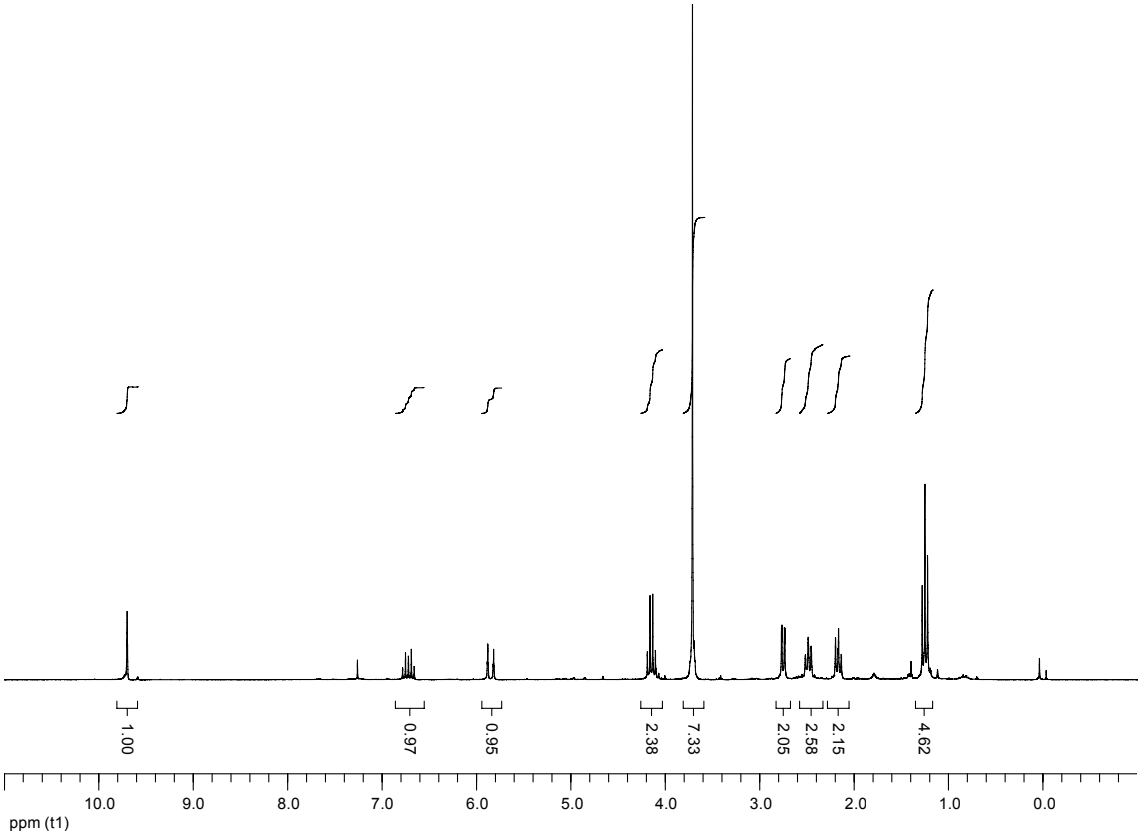
194

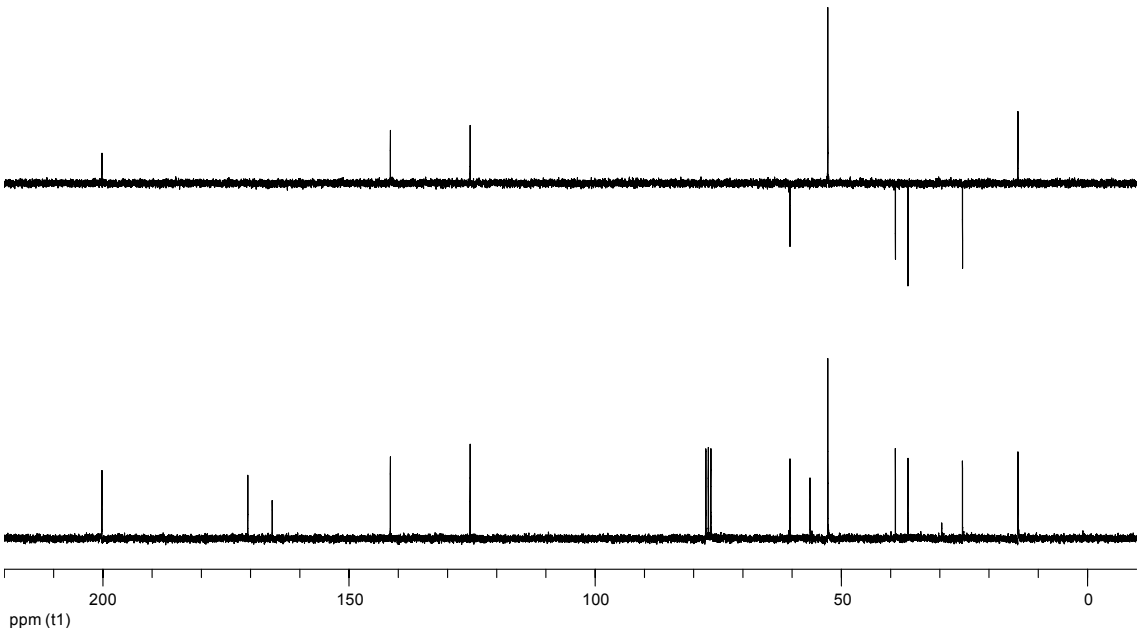

1.00
1.04
3.10
9.48
2.36
2.62
6.55
4.62
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

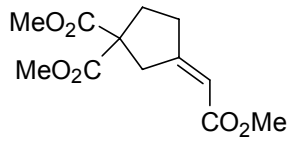

150
100
50
0
ppm (t1)


O
CHO
MeO
MeO
O
CO_2Et

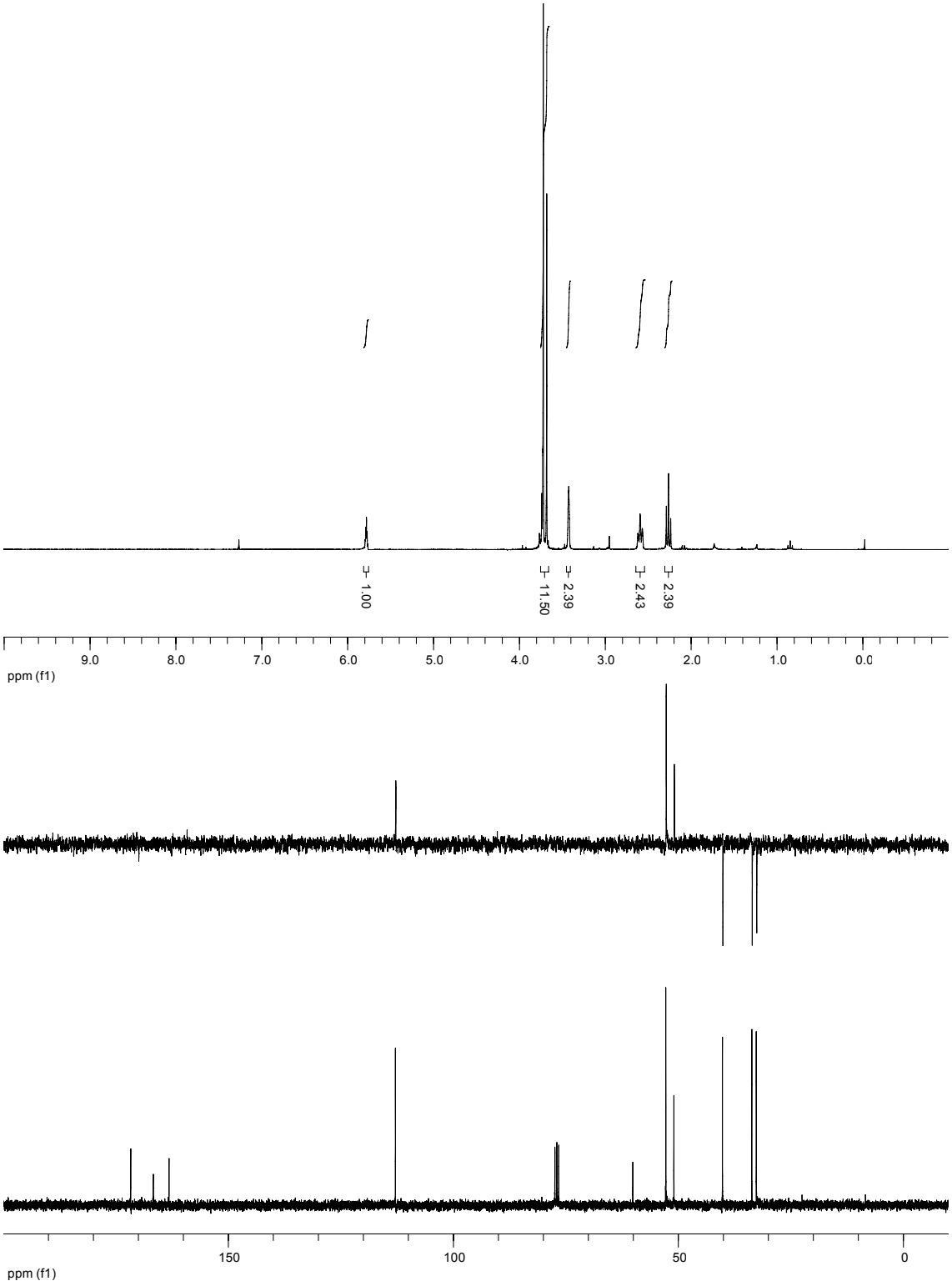
195

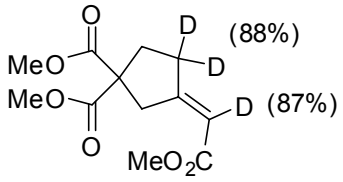

1.00
0.97
0.95
2.38
7.33
2.05
2.58
2.15
4.62
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)


200
150
100
50
0
ppm (t1)

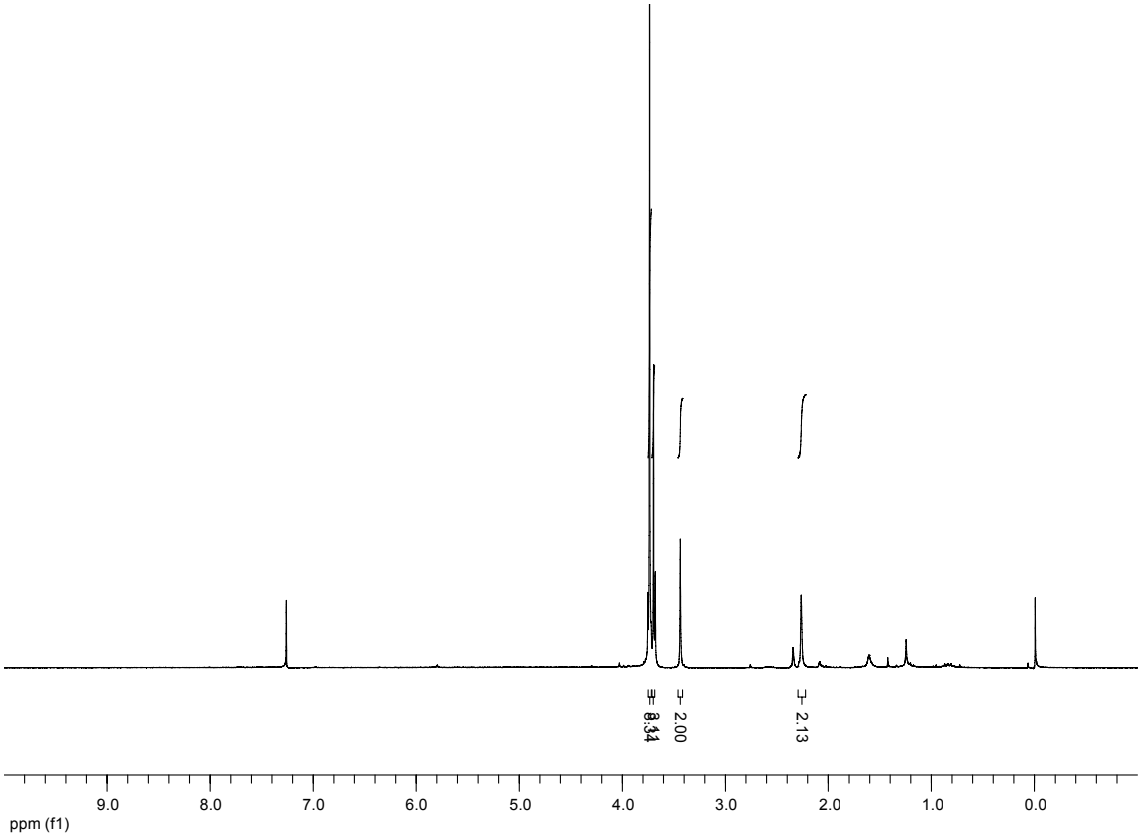

MeO2C
MeO2C
CO2Me

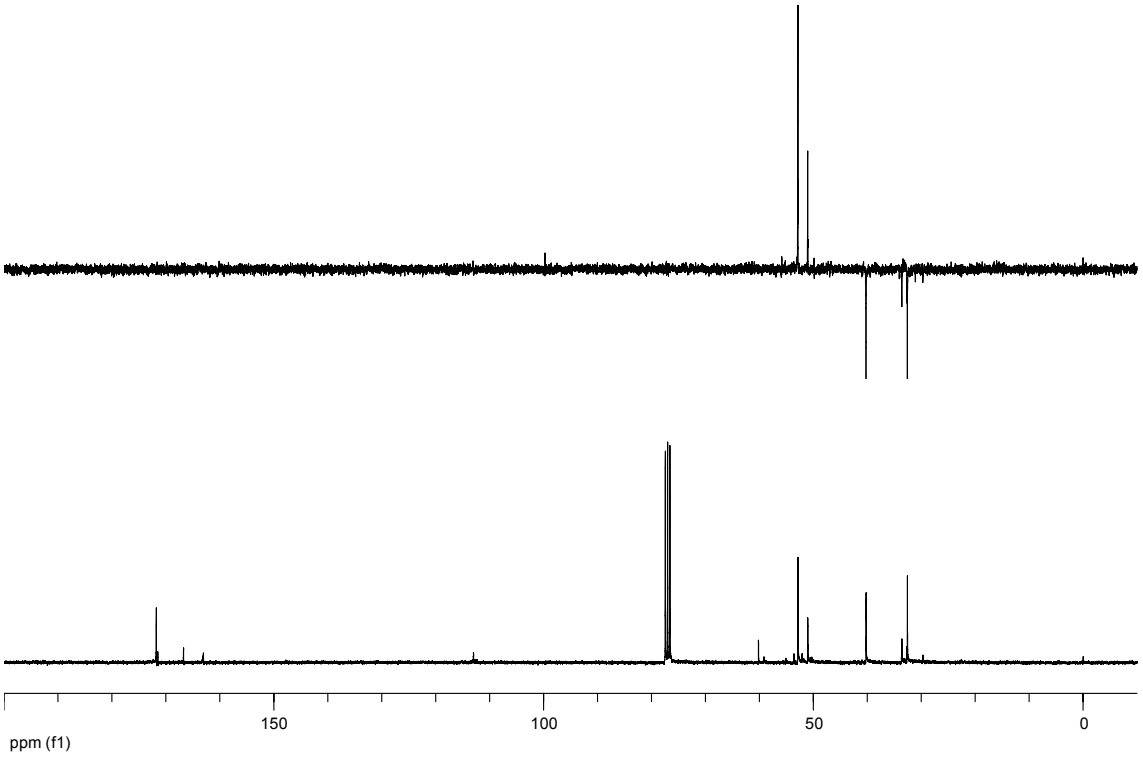
198

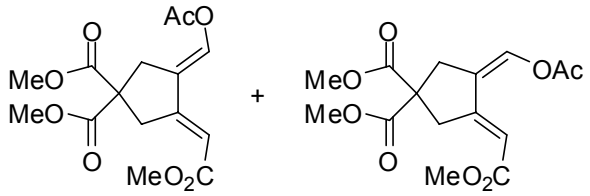

1.00
11.50
2.39
2.43
2.39
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)
150
100
50
0
ppm (f1)


O
D
(88%)
MeO
D
MeO
D (87%)
O
MeO2C

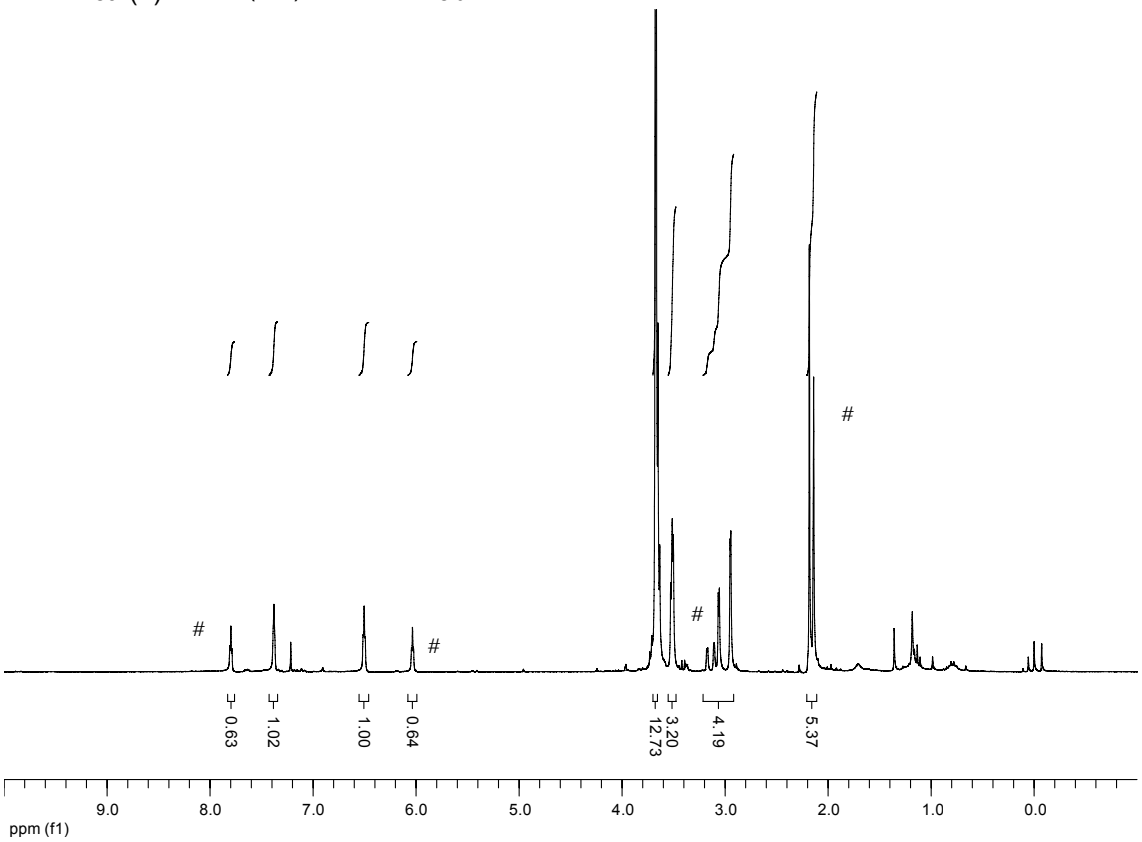
198-*d*

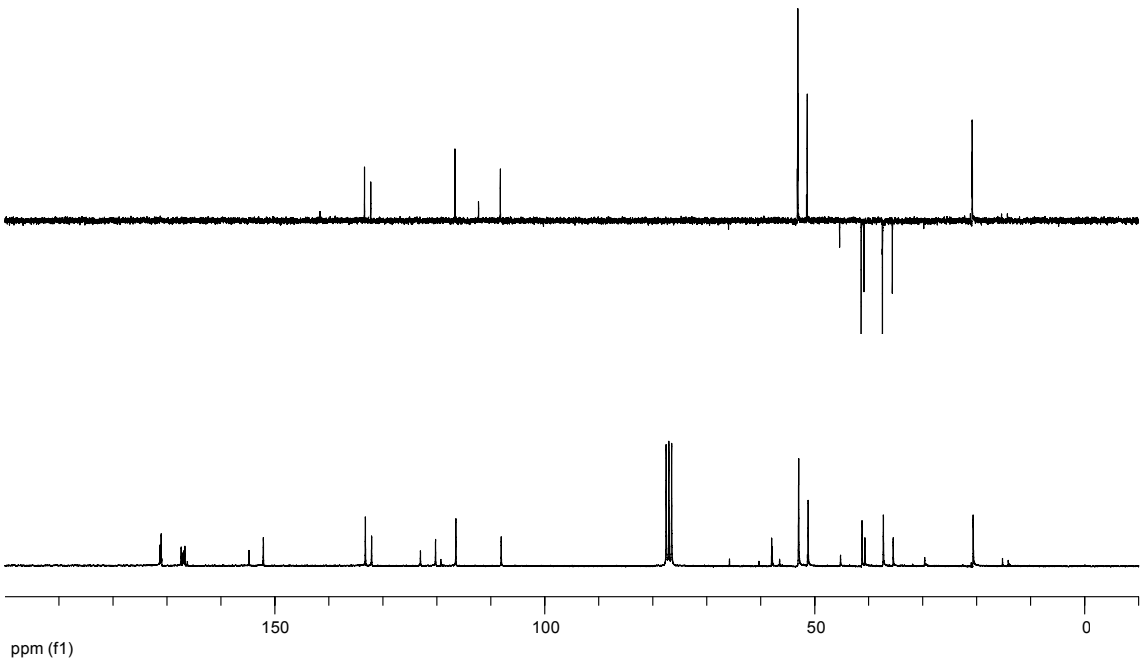

2.00
2.13
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

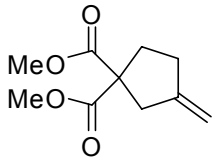

150
100
50
0
ppm (f1)


AcO
O
MeO
MeO
O
MeO2C
+
MeO
MeO
O
OAc
MeO2C

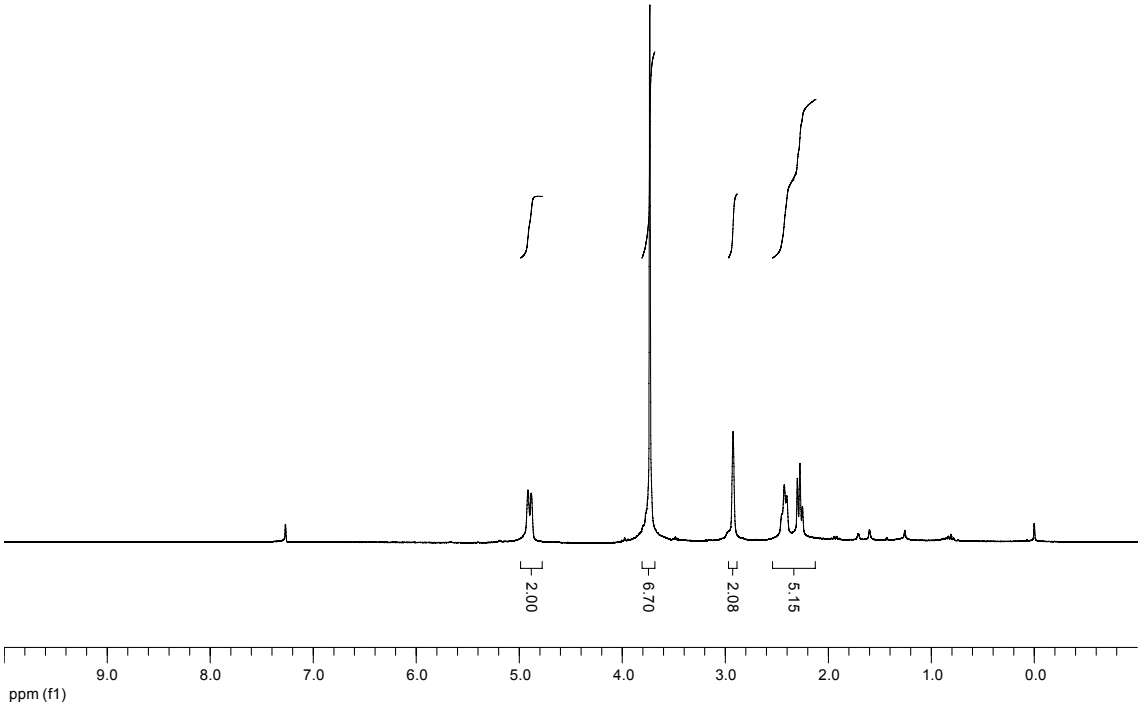
213a (#) (2:3) **213b'**

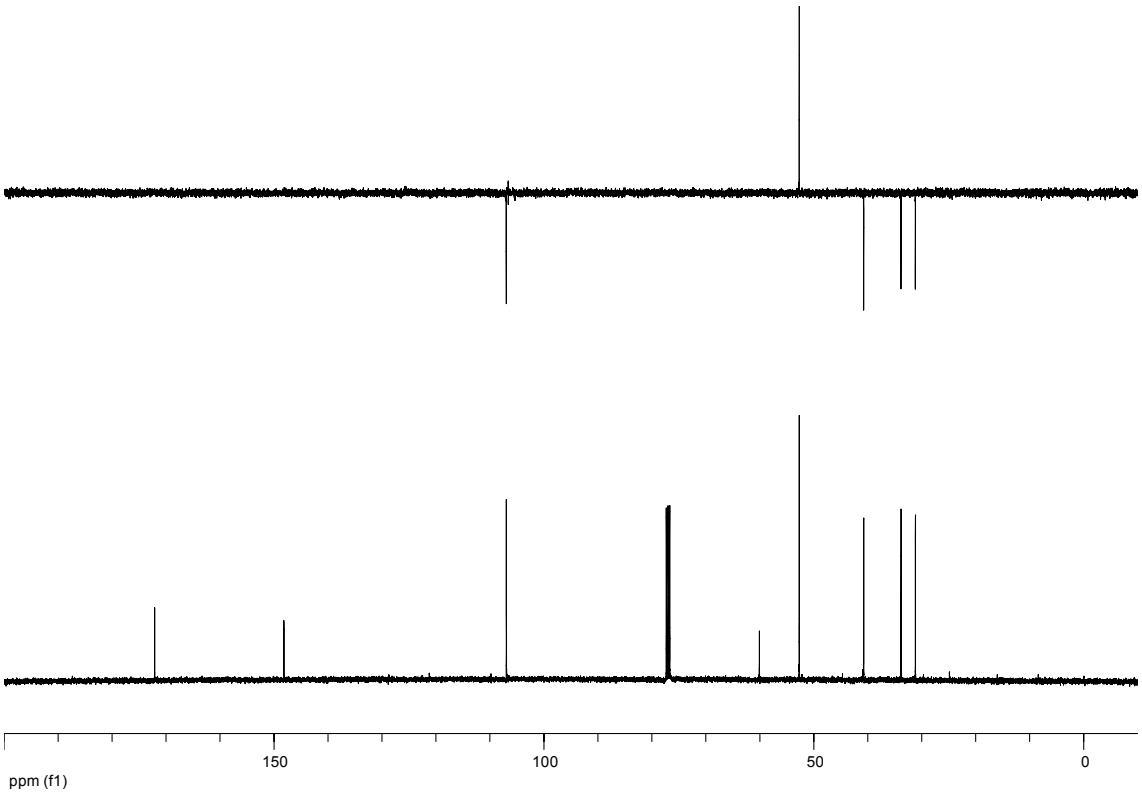

#
#
#
#
0.63
1.02
1.00
0.64
12.73
3.20
4.19
5.37
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

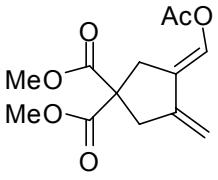

150
100
50
0
ppm (f1)


O
MeO
MeO
O

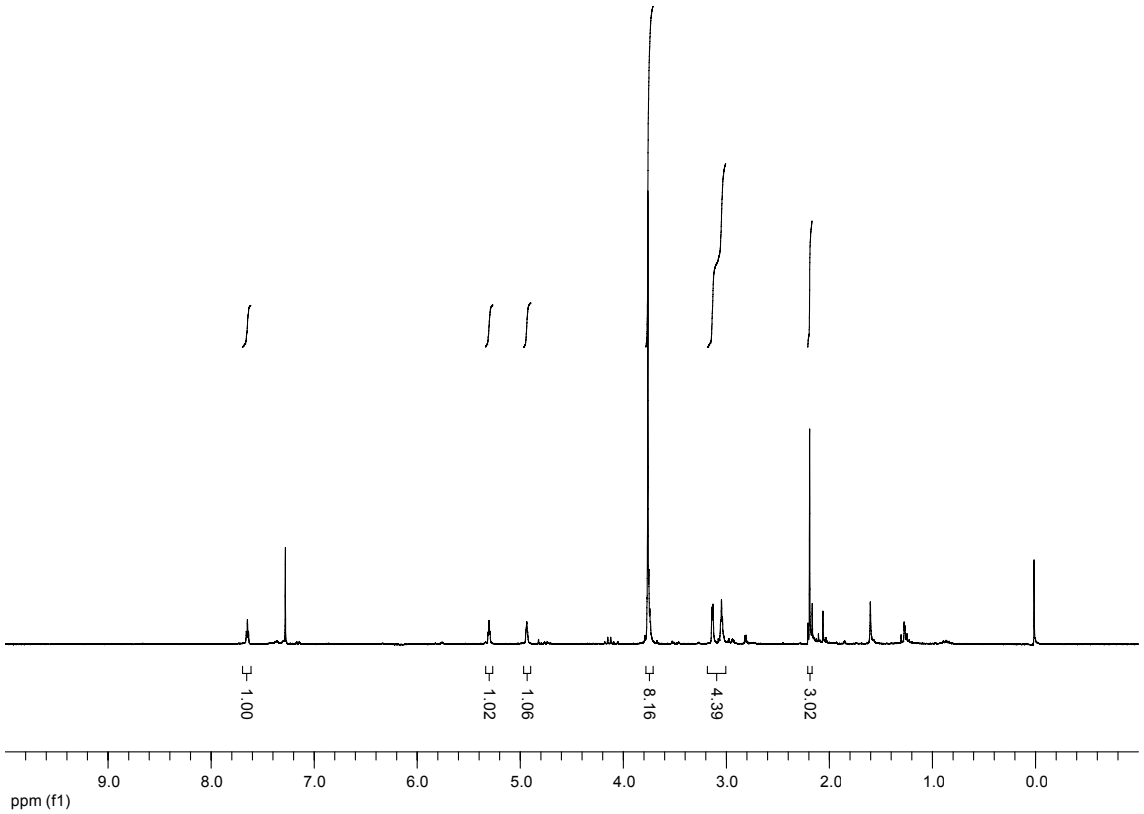
215

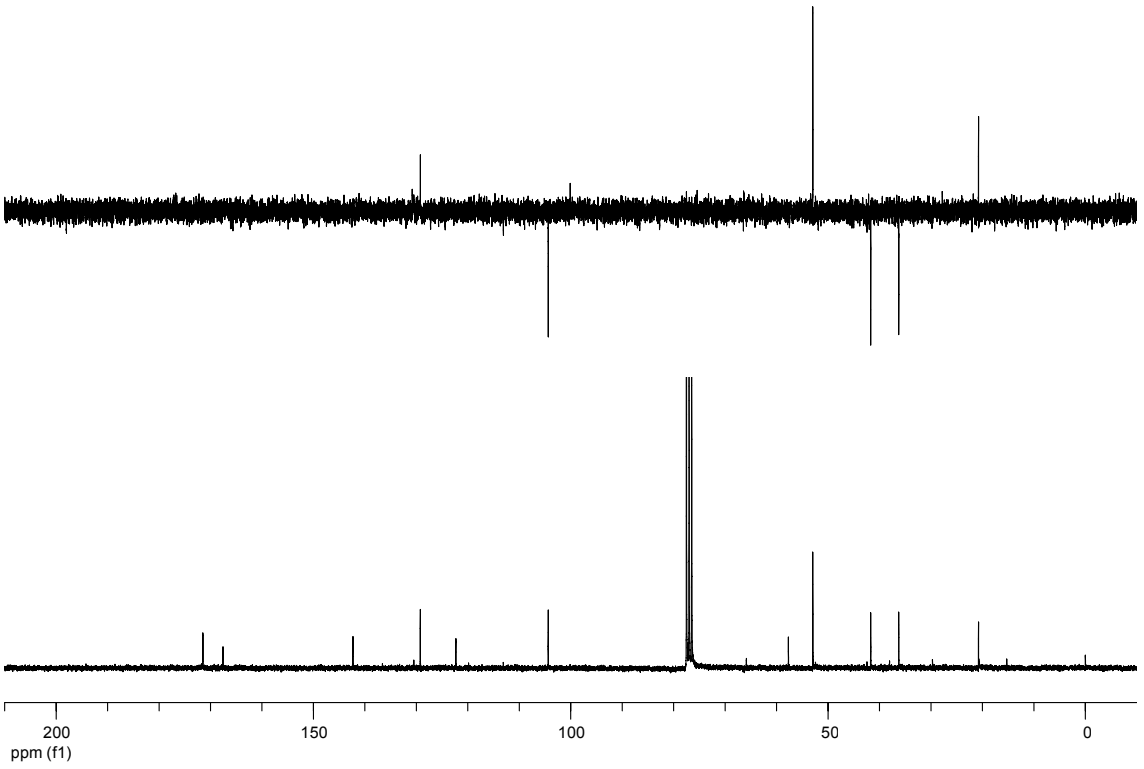

2.00
6.70
2.08
5.15
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

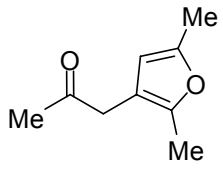

150
100
50
0
ppm (f1)


AcO
O
MeO
MeO
O

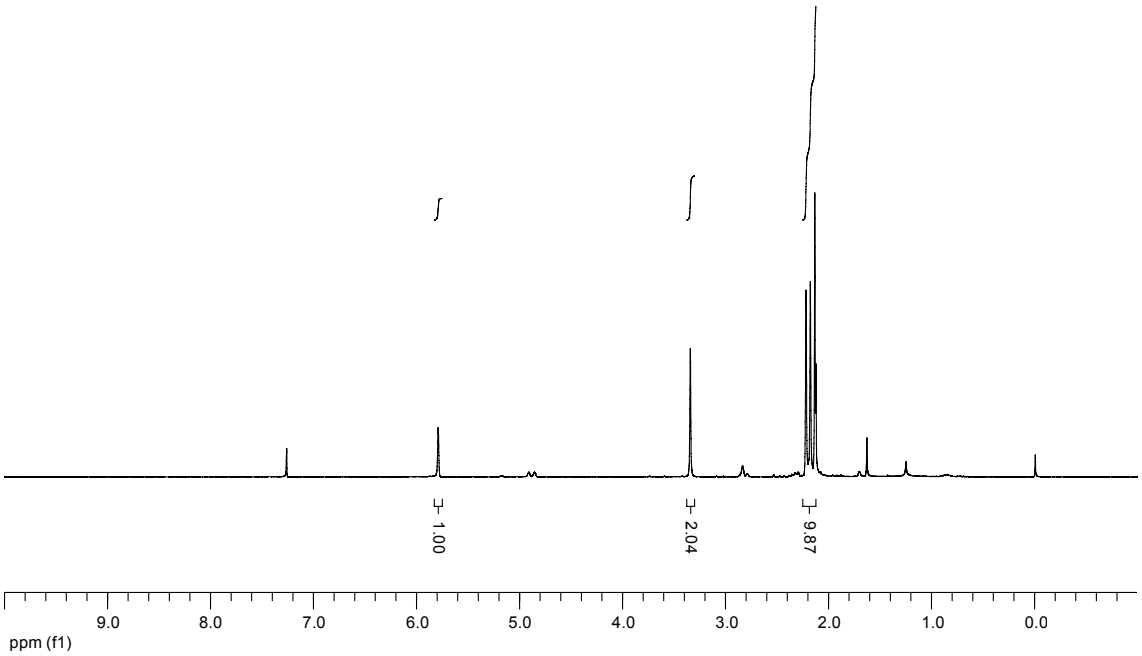
216

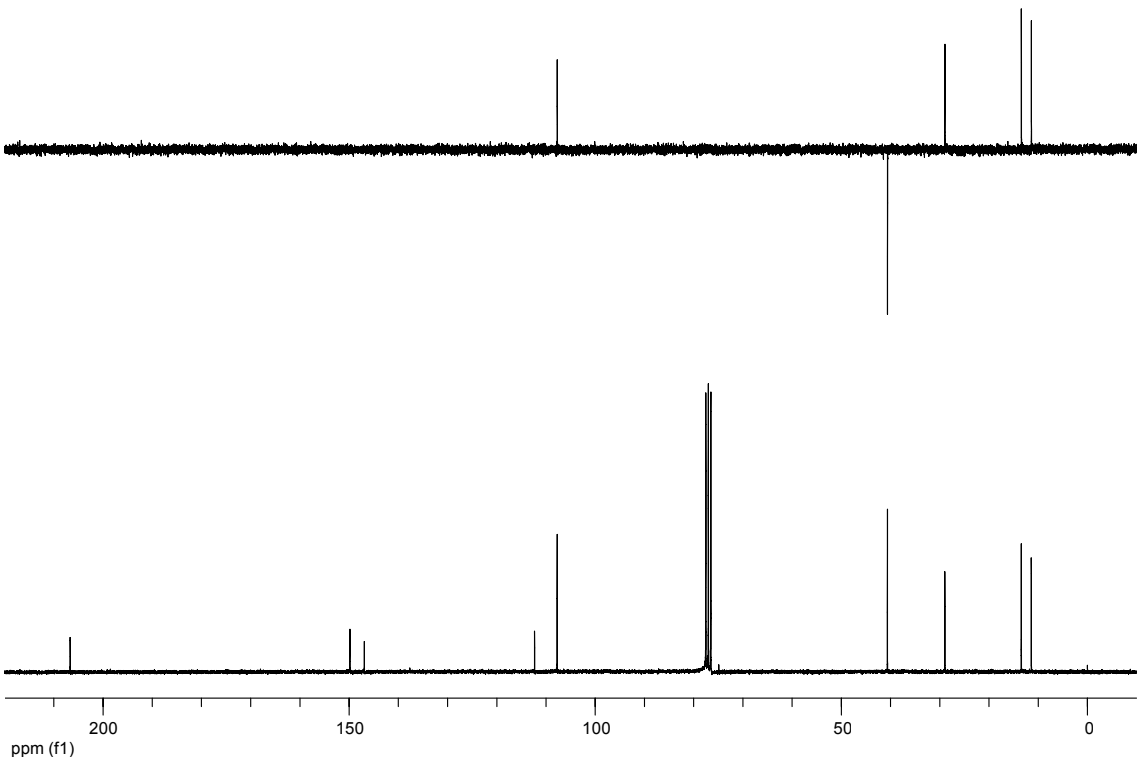

1.00
1.02
1.06
8.16
4.39
3.02
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

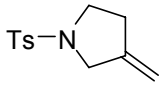

200
150
100
50
0
ppm (f1)


Me
O
Me
O
Me

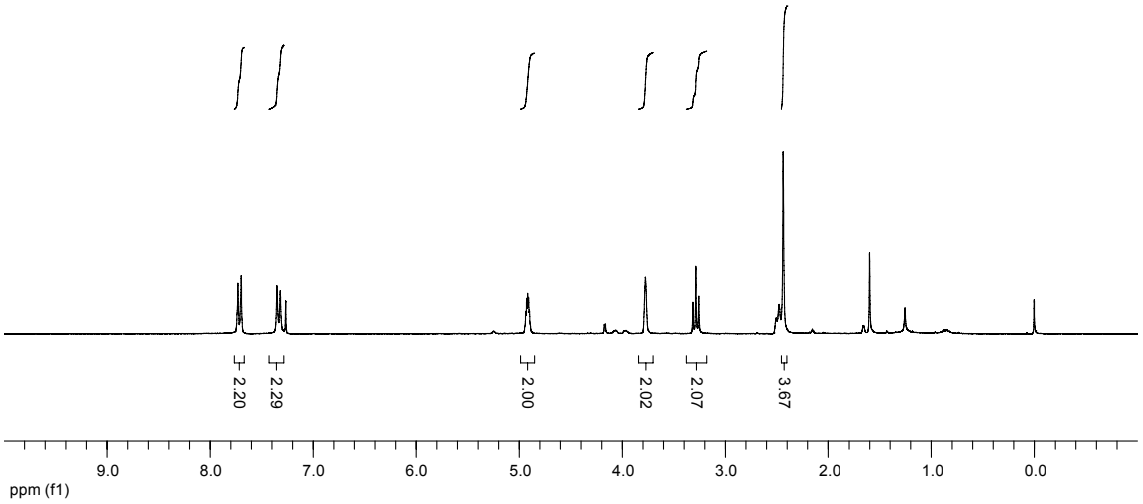
229

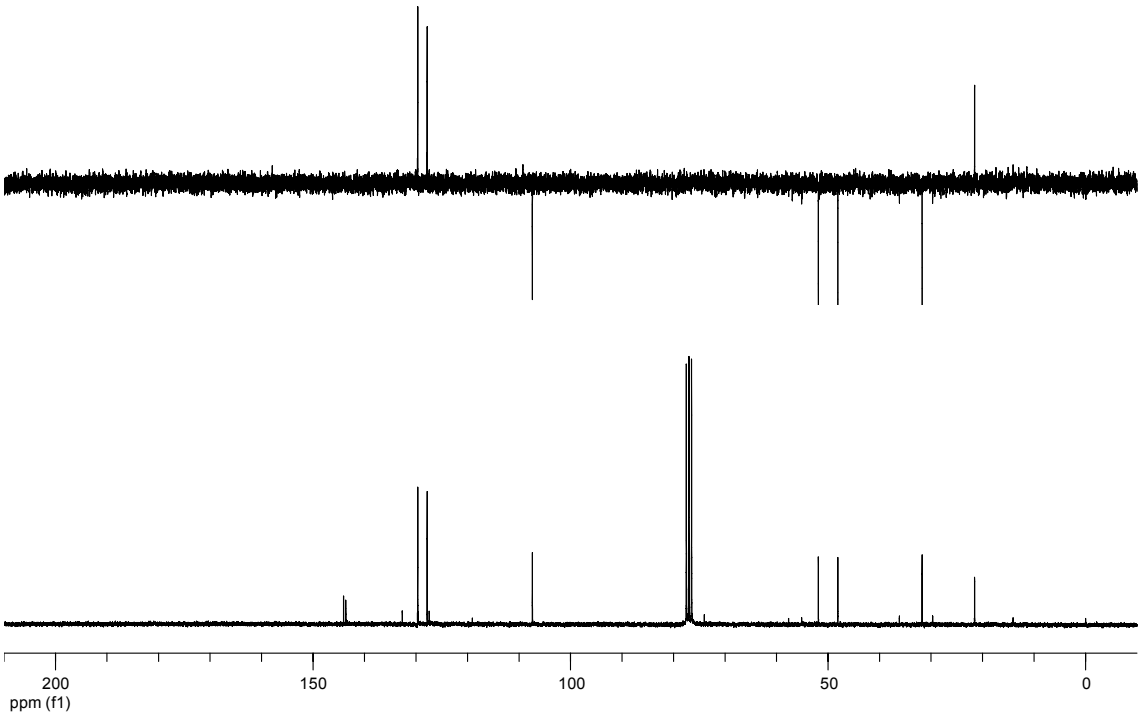

1.00
2.04
9.87
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

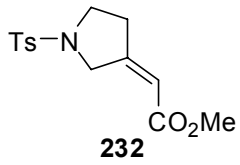

200
150
100
50
0
ppm (f1)


Ts—N

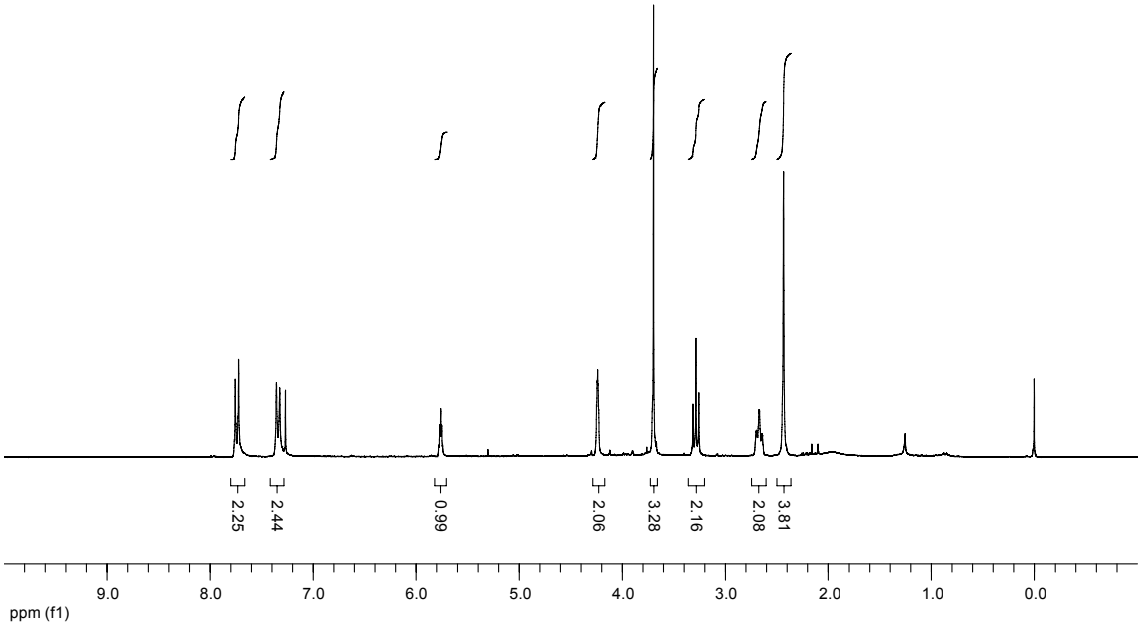
230

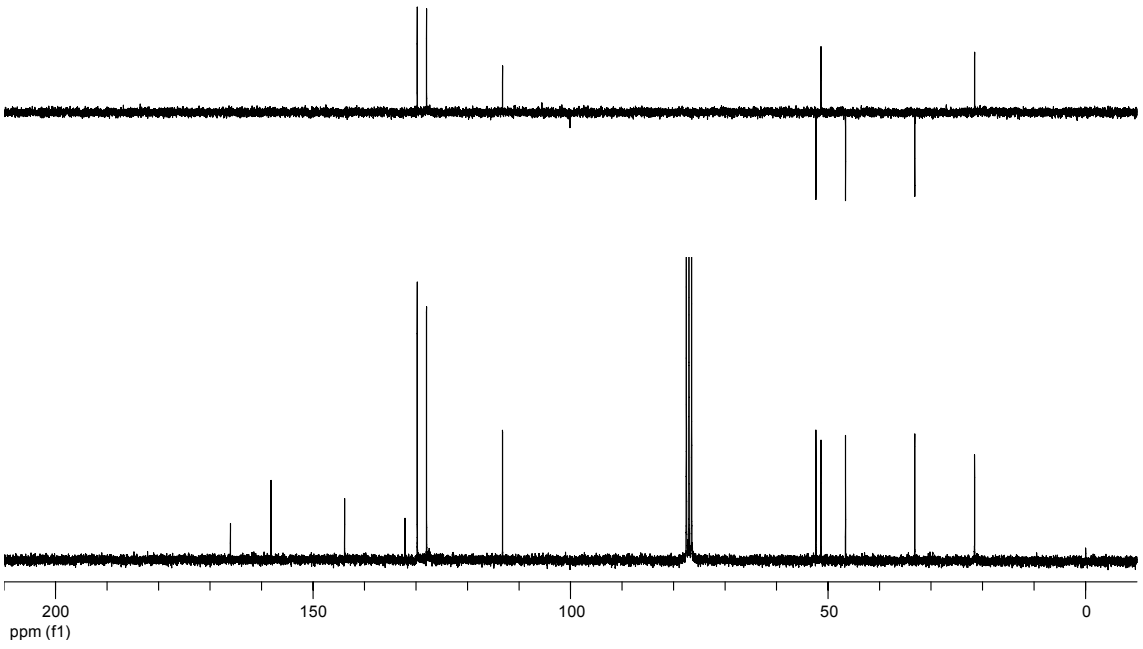

2.20
2.29
2.00
2.02
2.07
3.67
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

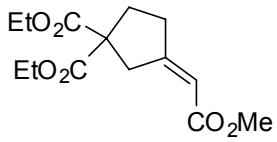

200
150
100
50
0
ppm (f1)


Ts—N
CO2Me

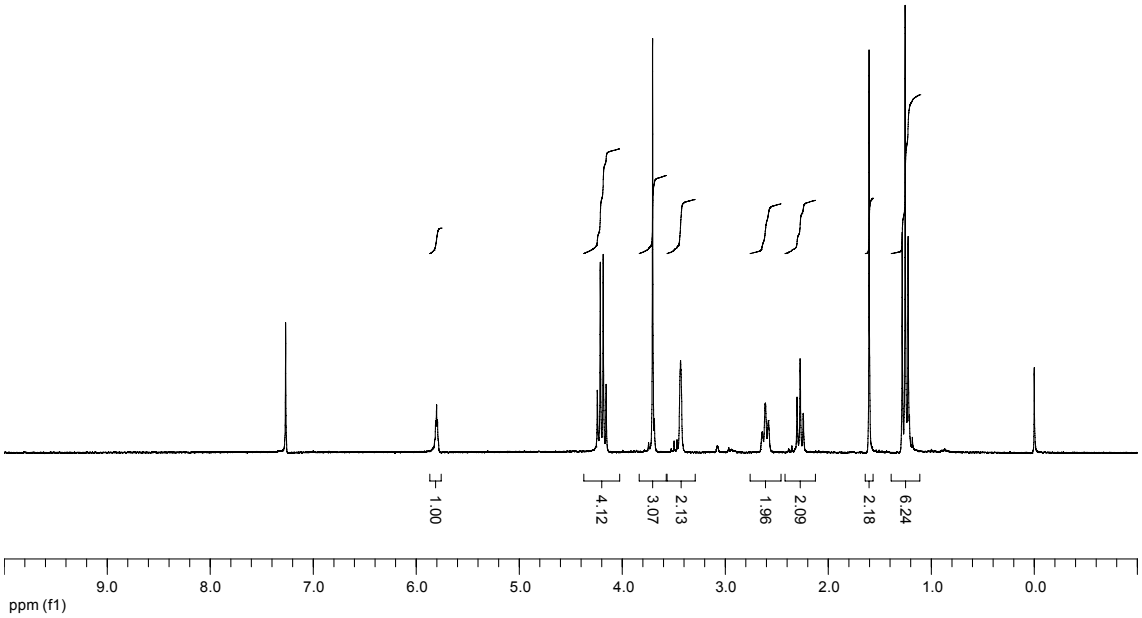
232

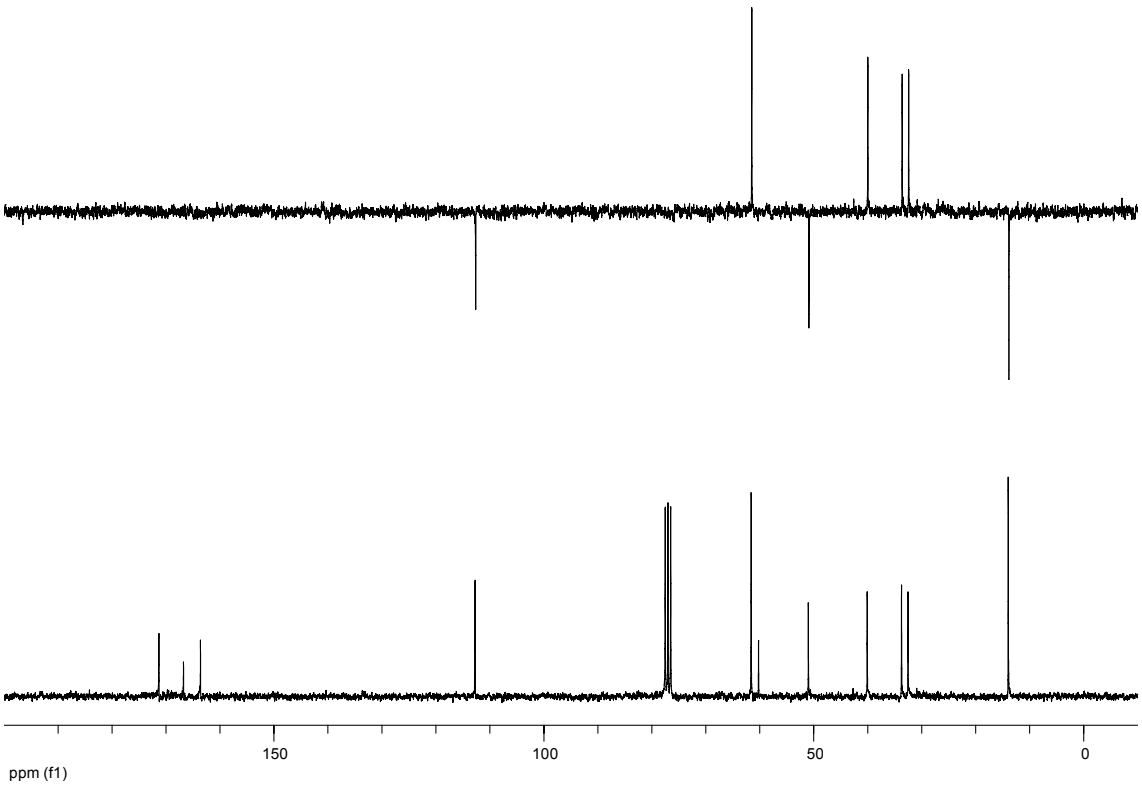

2.25
2.44
0.99
2.06
3.28
2.16
2.08
3.81
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

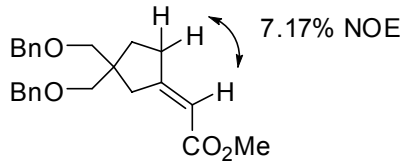

200
150
100
50
0
ppm (f1)


EtO2C
EtO2C
CO2Me

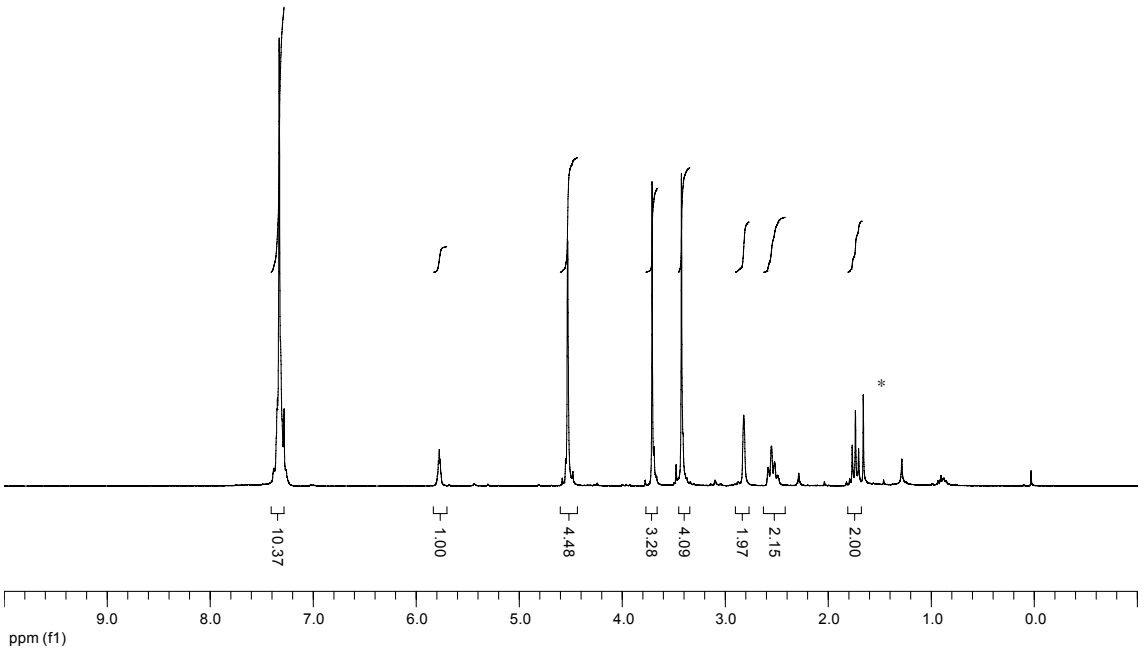
233


1.00
4.12
3.07
2.13
1.96
2.09
2.18
6.24
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

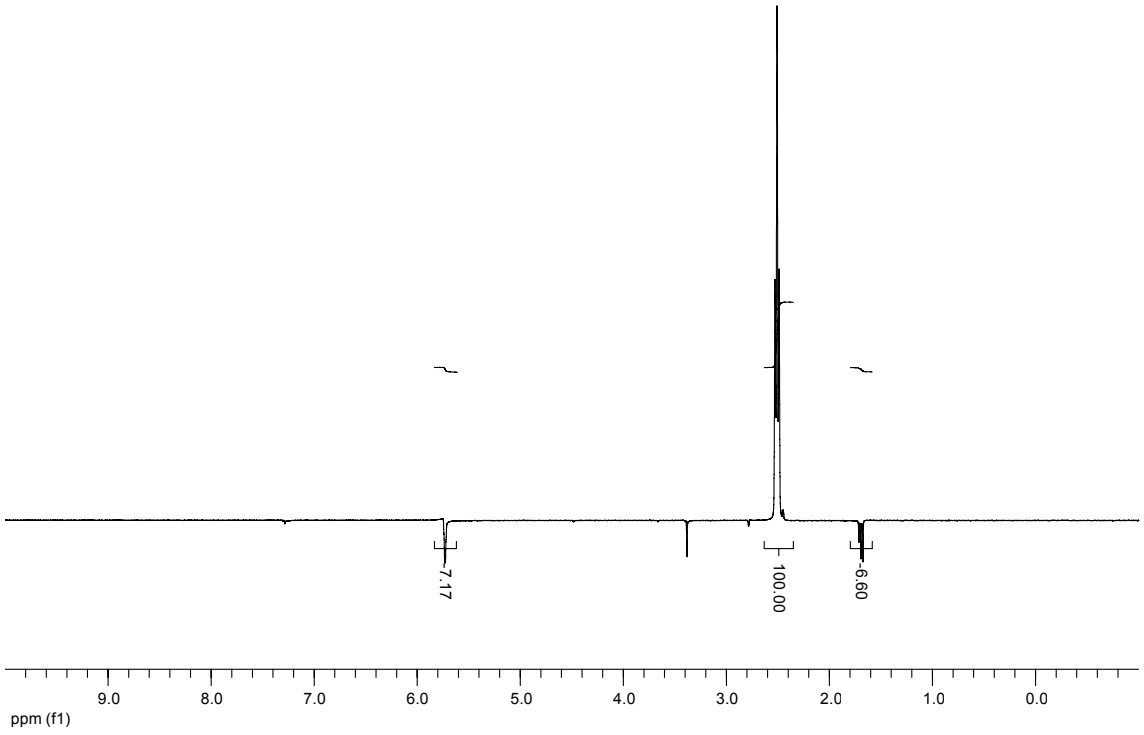

150
100
50
0
ppm (f1)

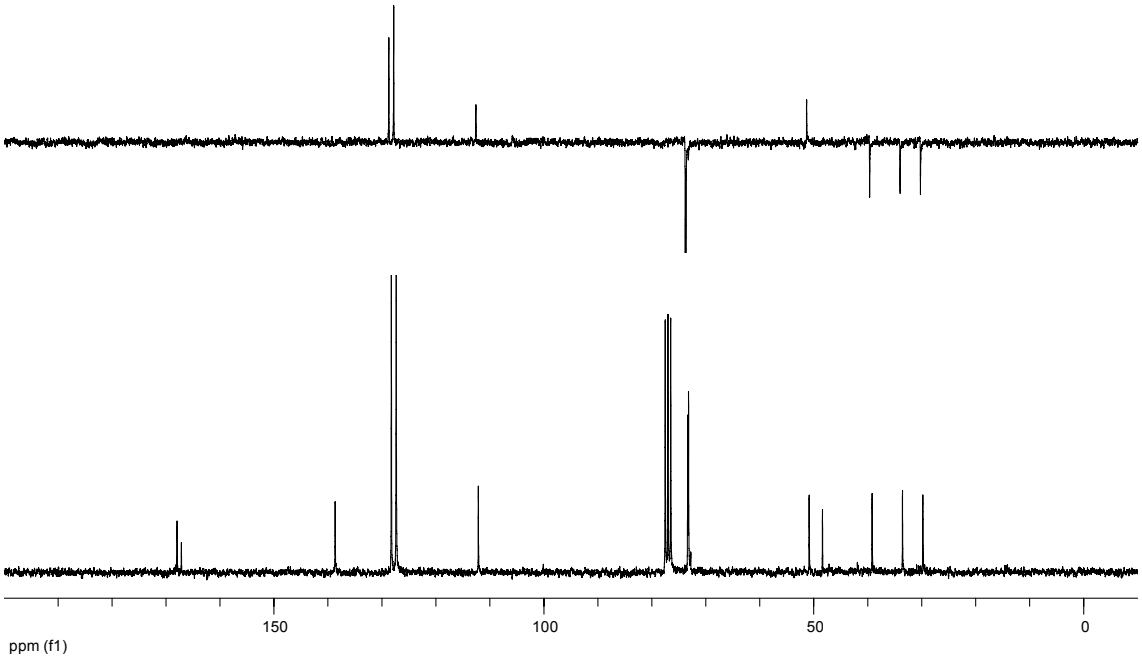

H
H
7.17% NOE
BnO
BnO
H
CO_2Me

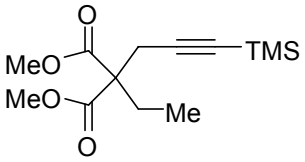
234


*
10.37
1.00
4.48
3.28
4.09
1.97
2.15
2.00
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

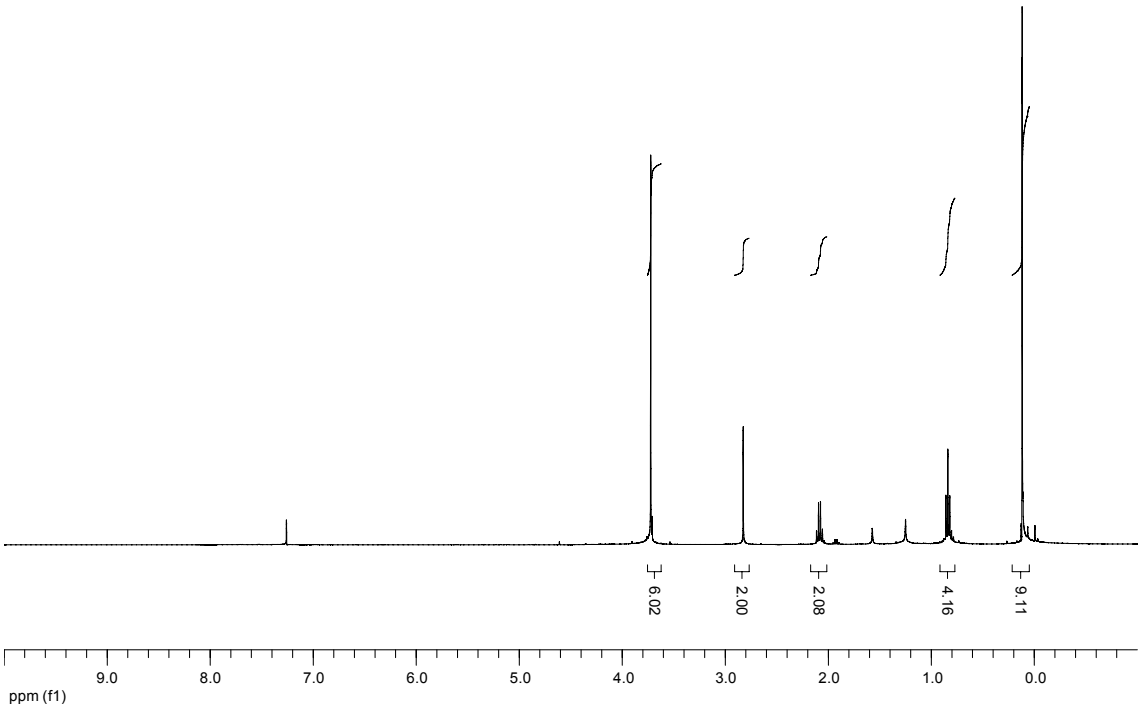
*H_2O

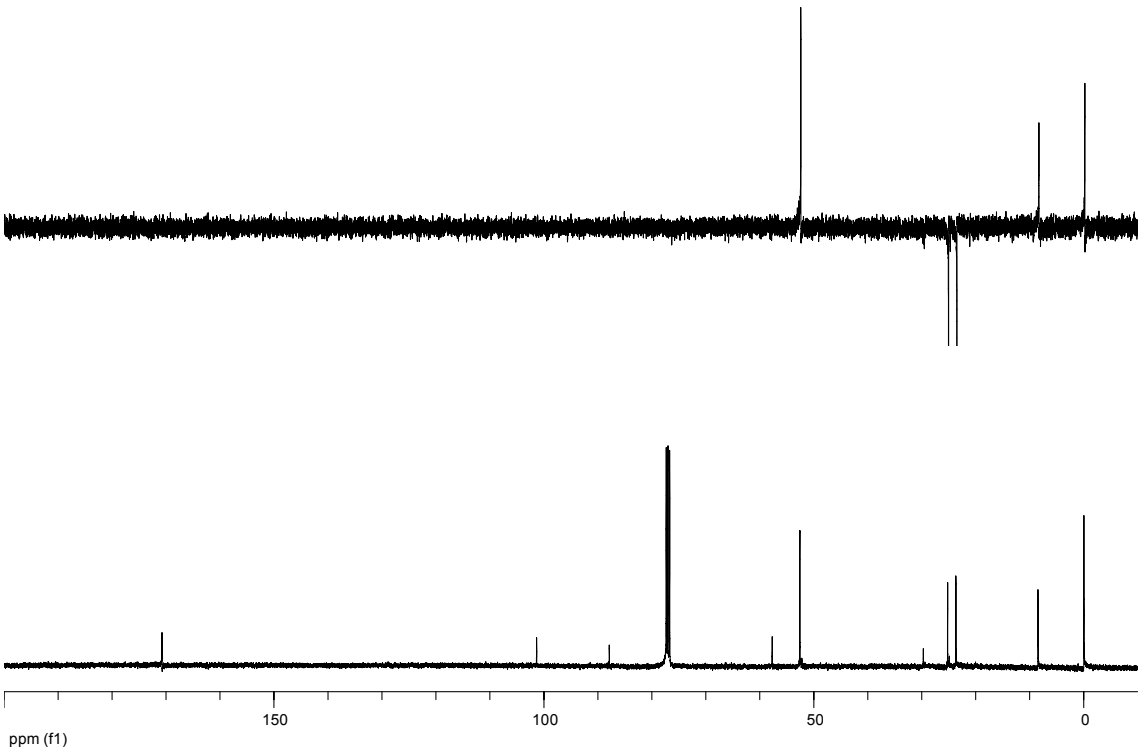

7.17
100.00
6.60
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

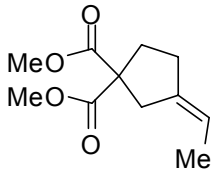

150
100
50
0
ppm (f1)


O
MeO
MeO
TMS
Me
O

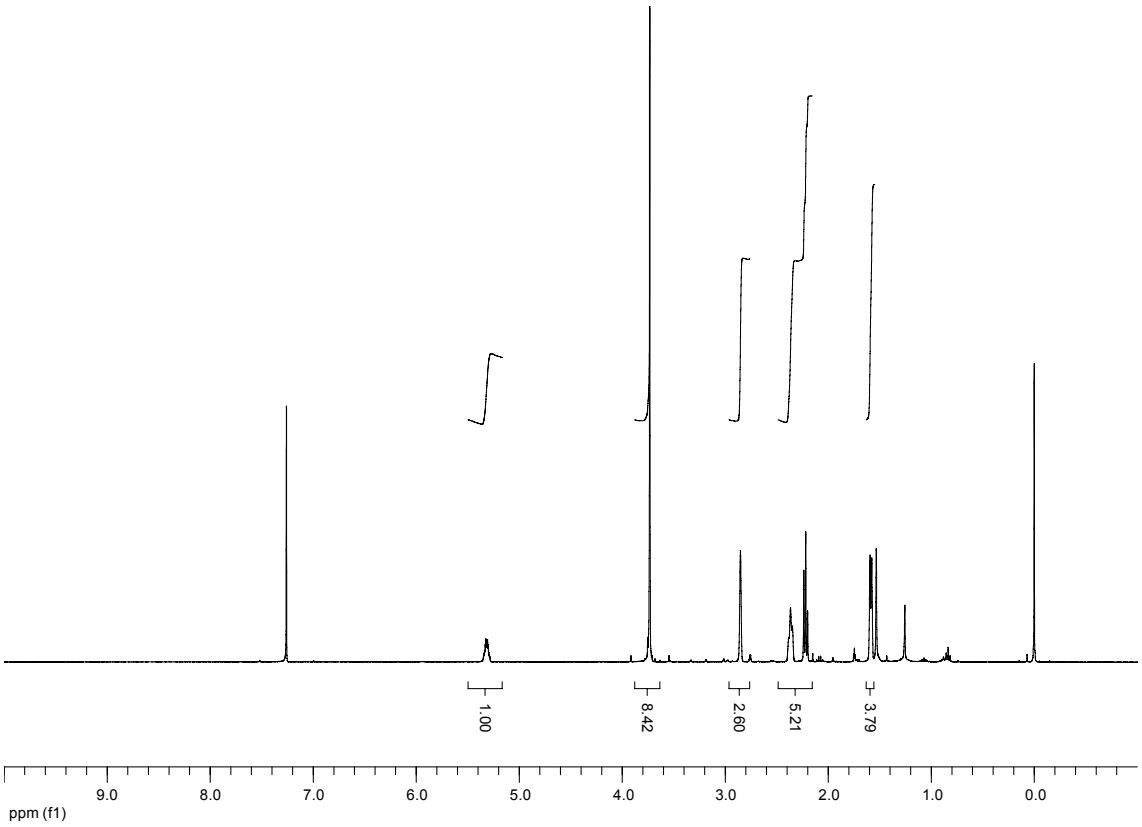
241

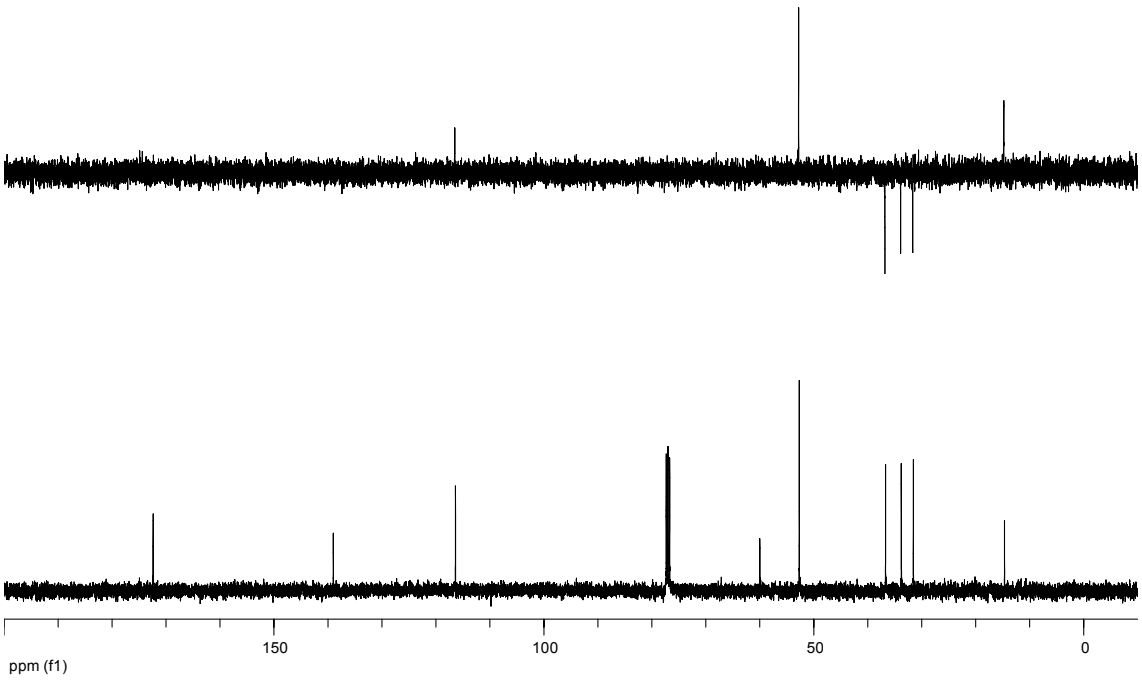

6.02
2.00
2.08
4.16
9.11
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

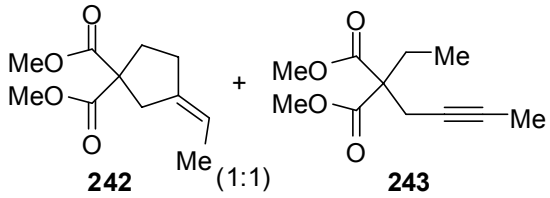

150
100
50
0
ppm (f1)


O
MeO
MeO
O
Me

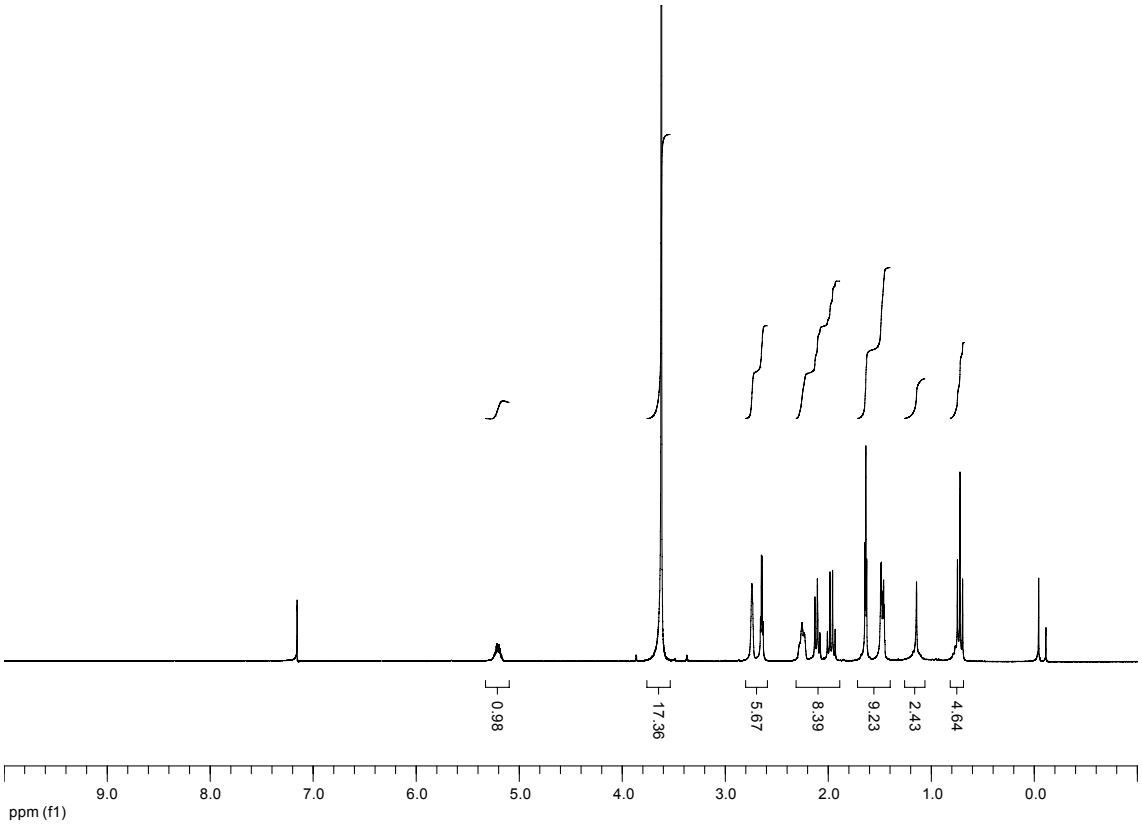
242

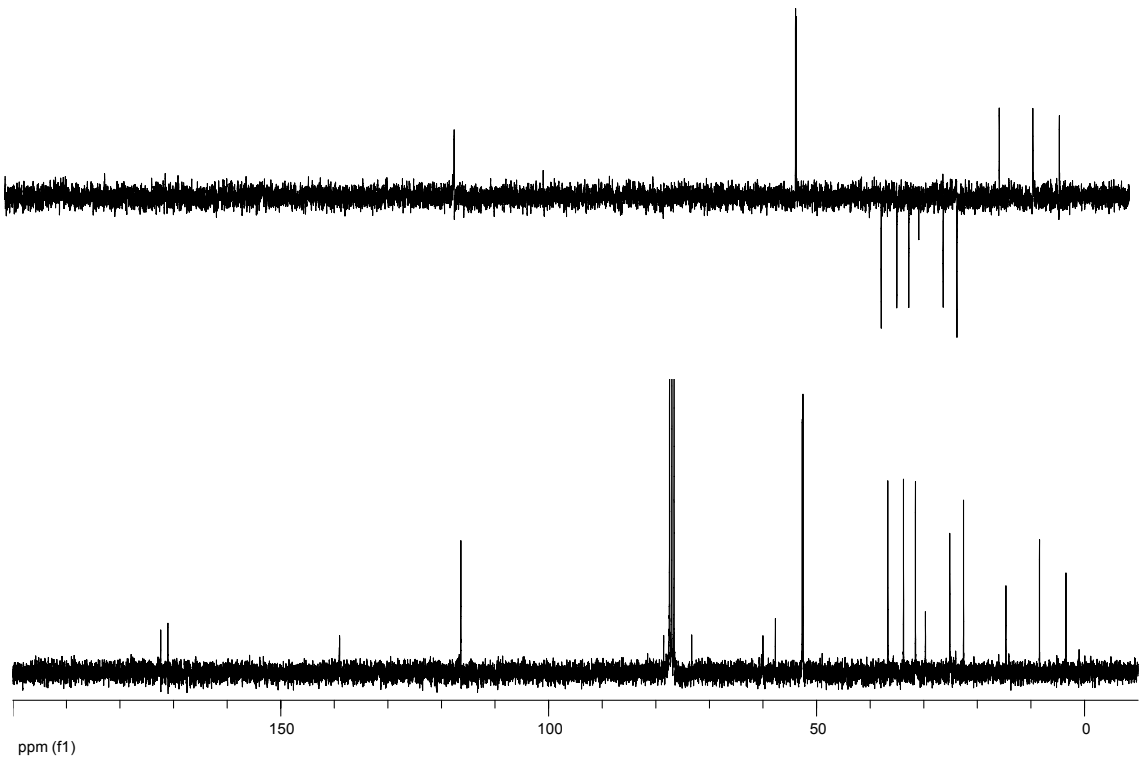

1.00
8.42
2.60
5.21
3.79
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

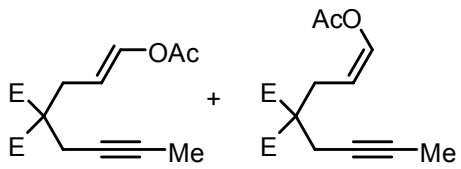

150
100
50
0
ppm (f1)


MeO
MeO
O
O
Me
+
MeO
MeO
O
O
Me
Me

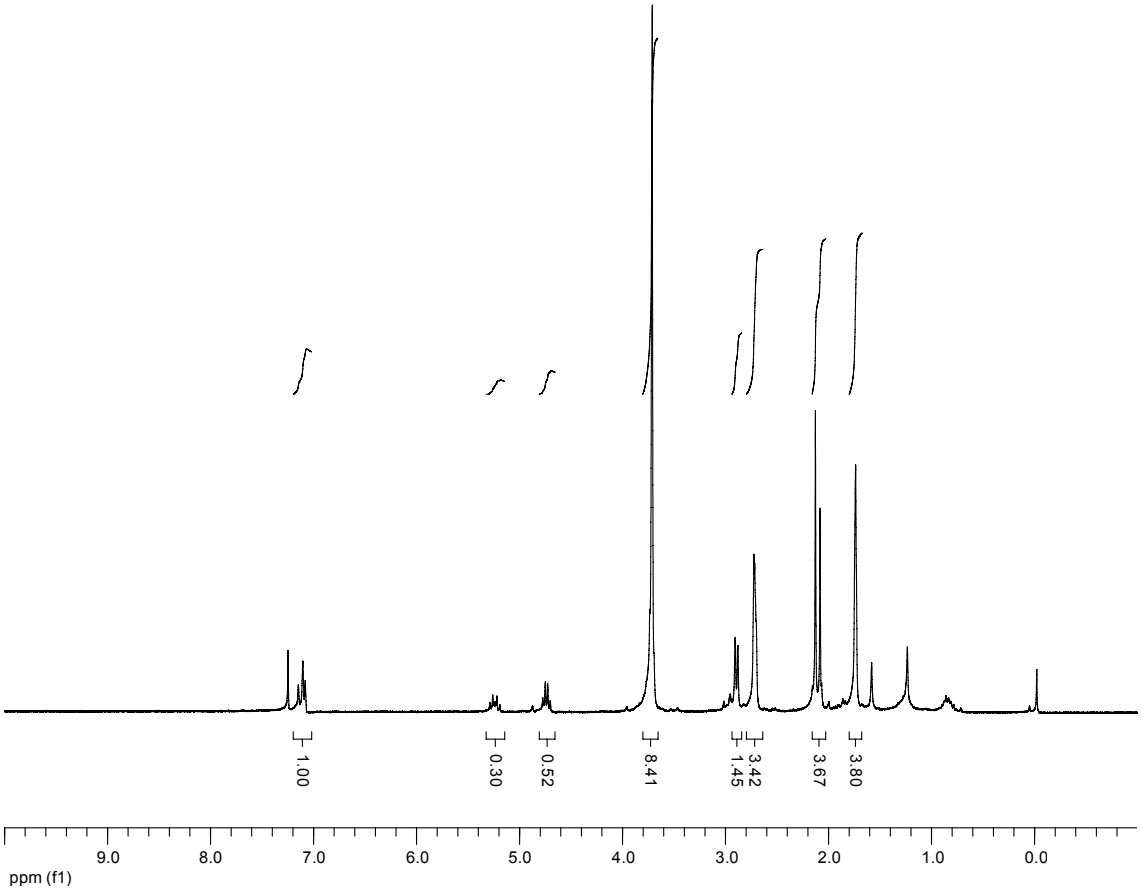
242 (1:1) **243**

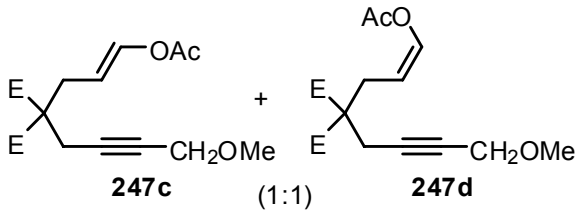

0.98
17.36
5.67
8.39
9.23
2.43
4.64
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)


150
100
50
0
ppm (f1)

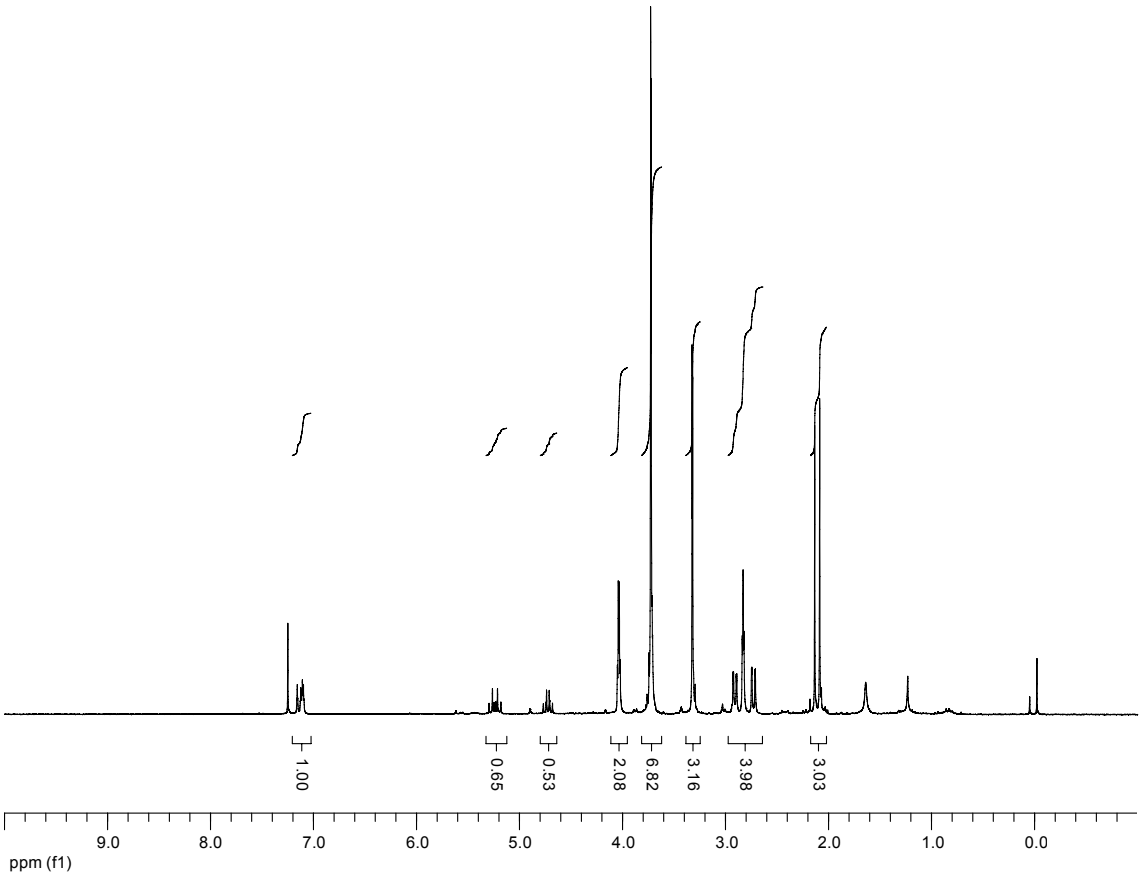

OAc
E
E
Me
+
AcO
E
E
Me

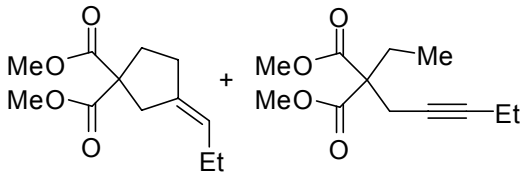
247a (3:2) **247b**


1.00
0.30
0.52
8.41
3.42
1.45
3.67
3.80
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

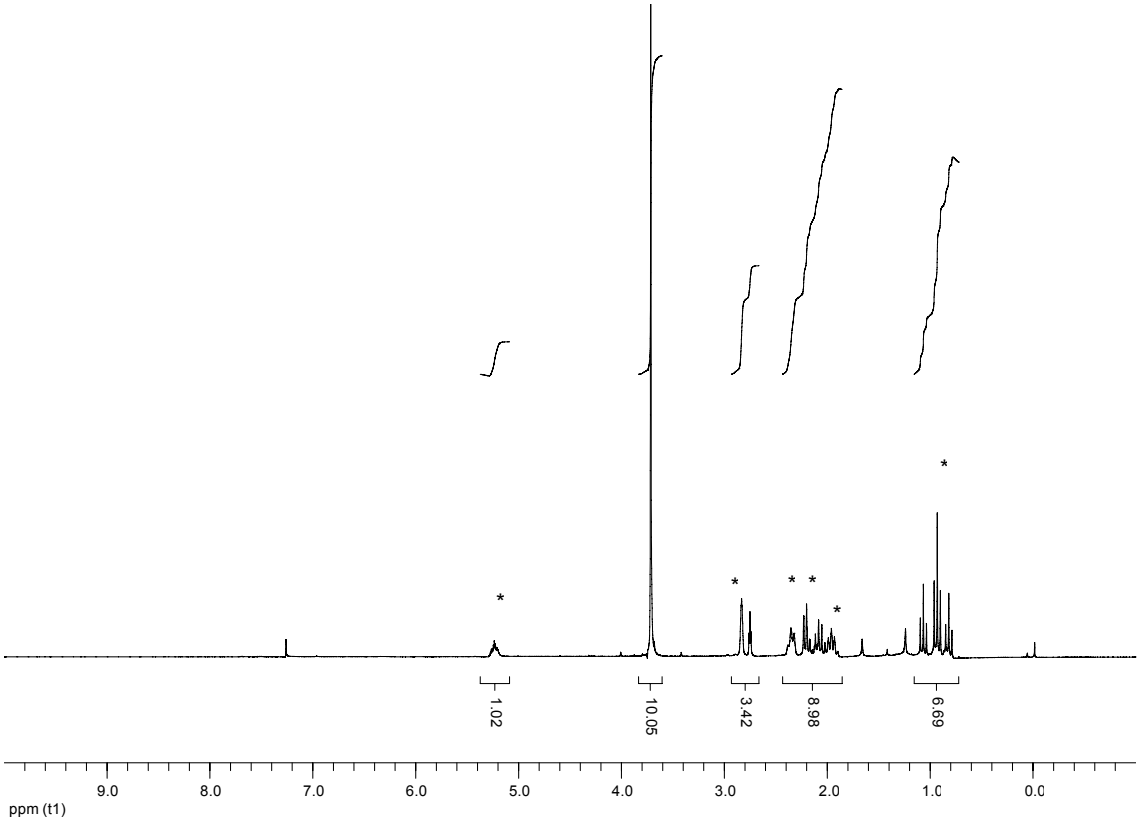

OAc
E
E
CH2OMe
+
AcO
E
E
CH2OMe

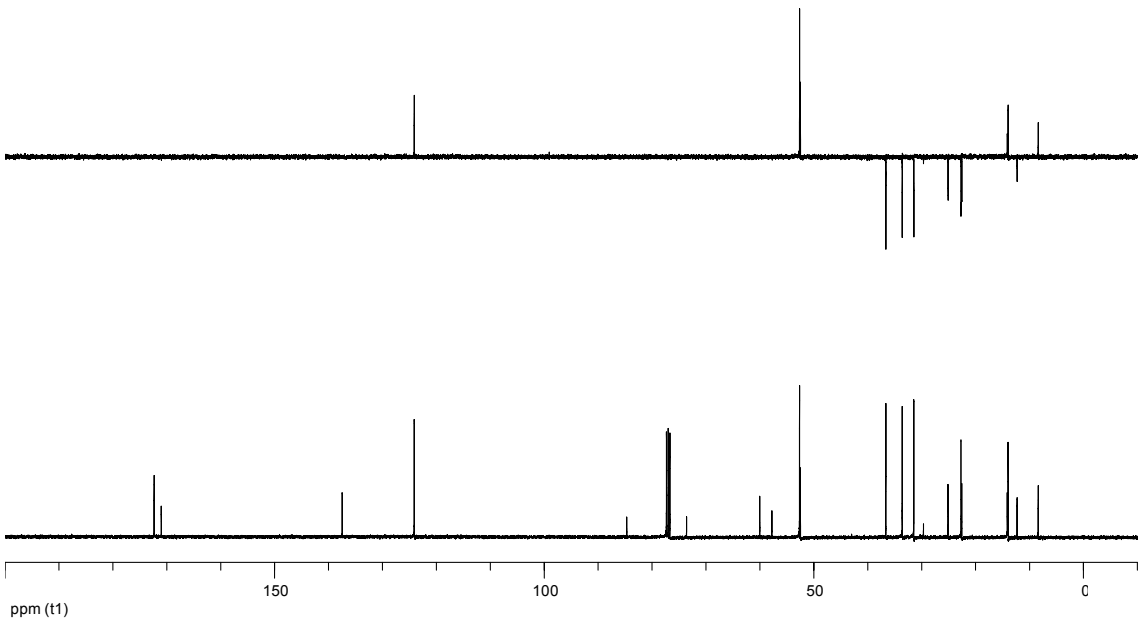
247c (1:1) **247d**

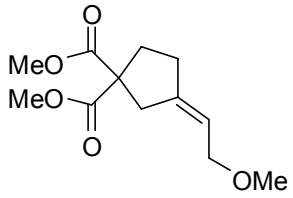

1.00
0.65
0.53
2.08
6.82
3.16
3.98
3.03
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)


MeO
MeO
O
O
Et
+
MeO
MeO
O
O
Me
Et

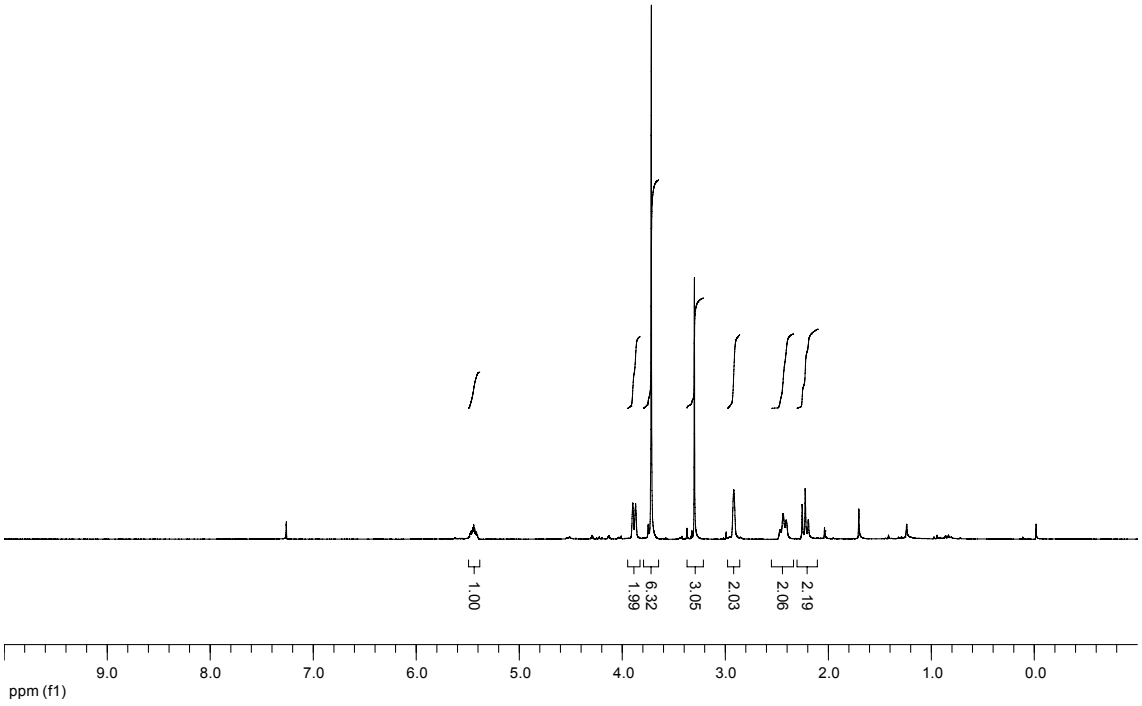
245 (2.5:1) **246**

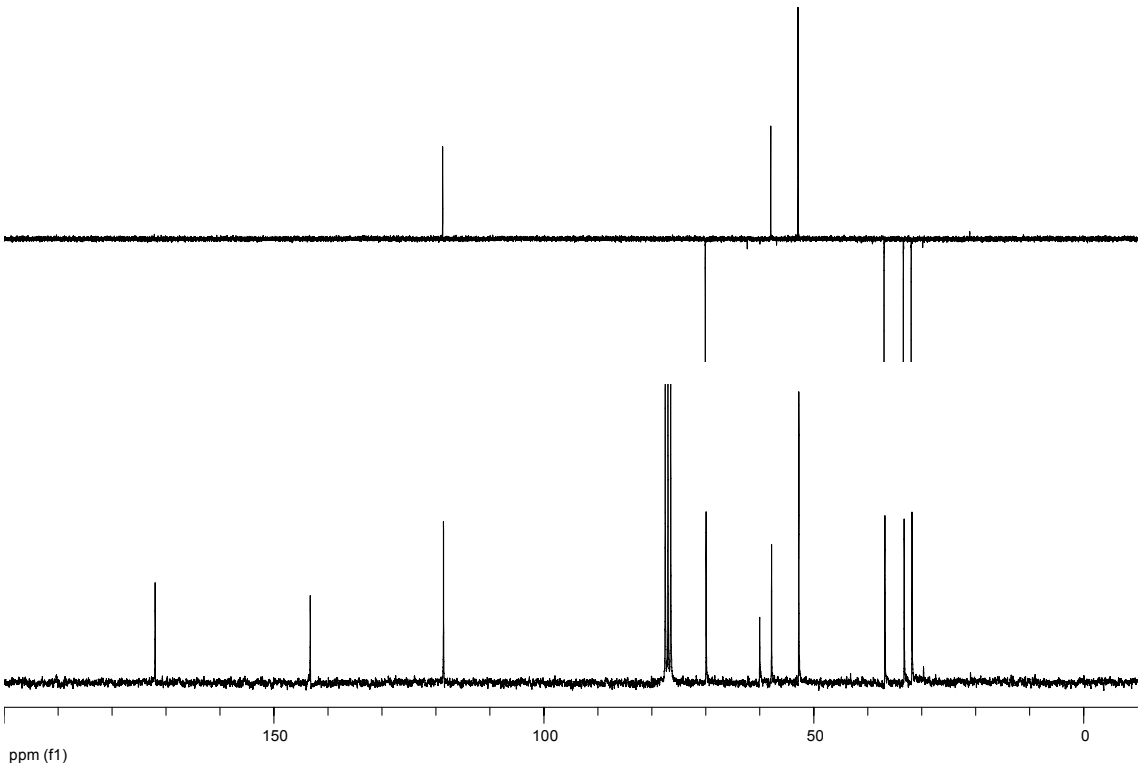

1.02
10.05
3.42
8.98
6.69
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

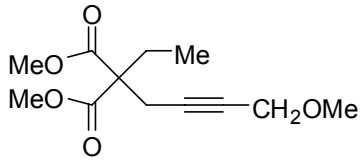

150
100
50
0
ppm (t1)


O
MeO
MeO
O
OMe

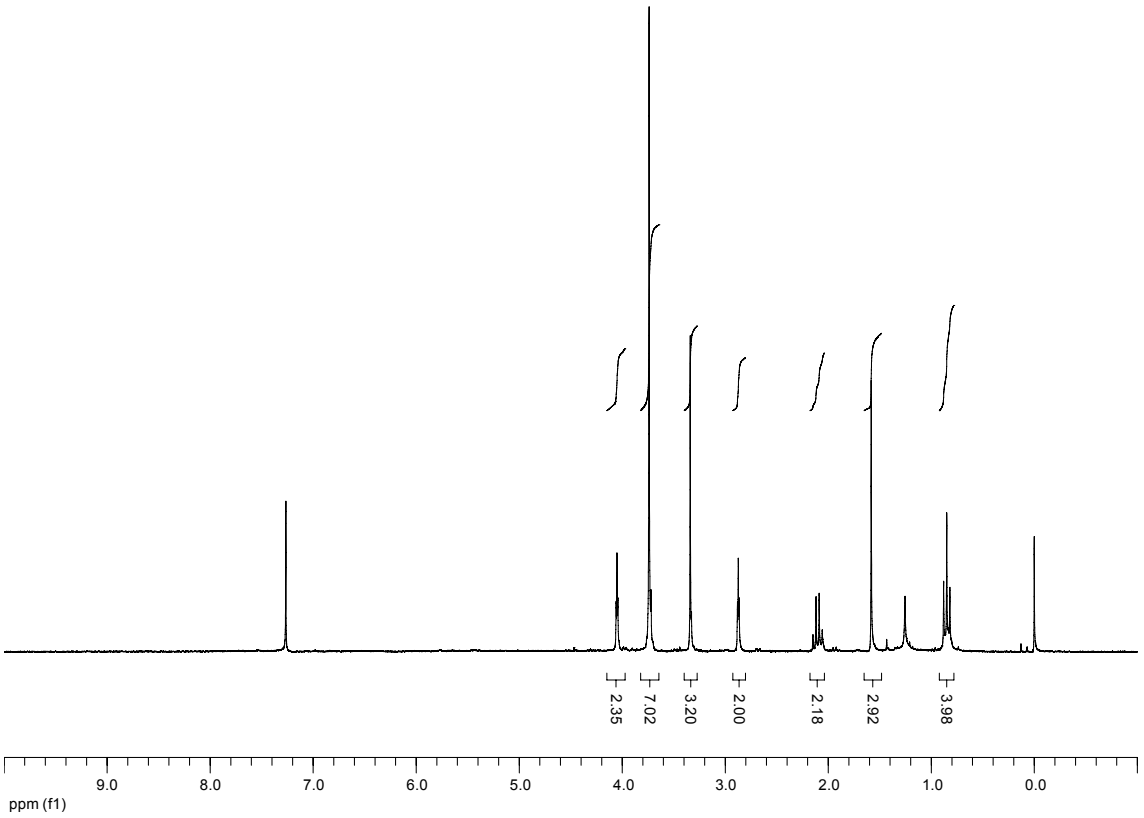
251

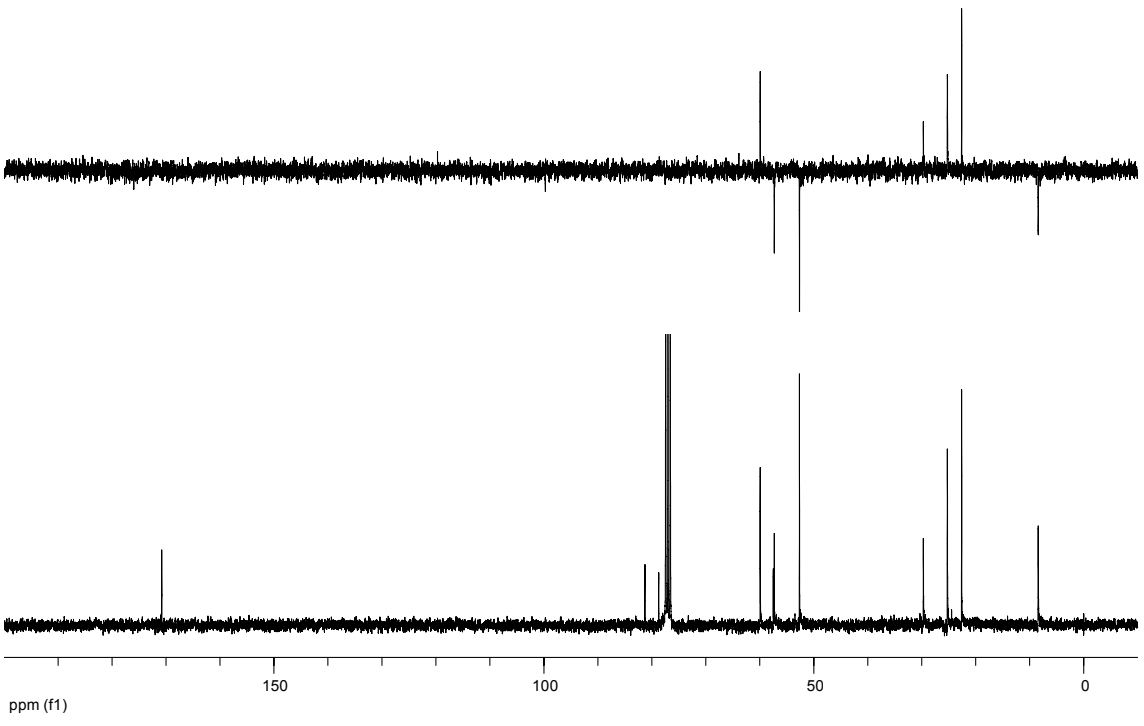

1.00
1.99
6.32
3.05
2.03
2.06
2.19
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

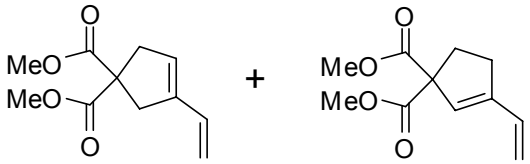

150
100
50
0
ppm (f1)


O
MeO
Me
MeO
CH2OMe
O

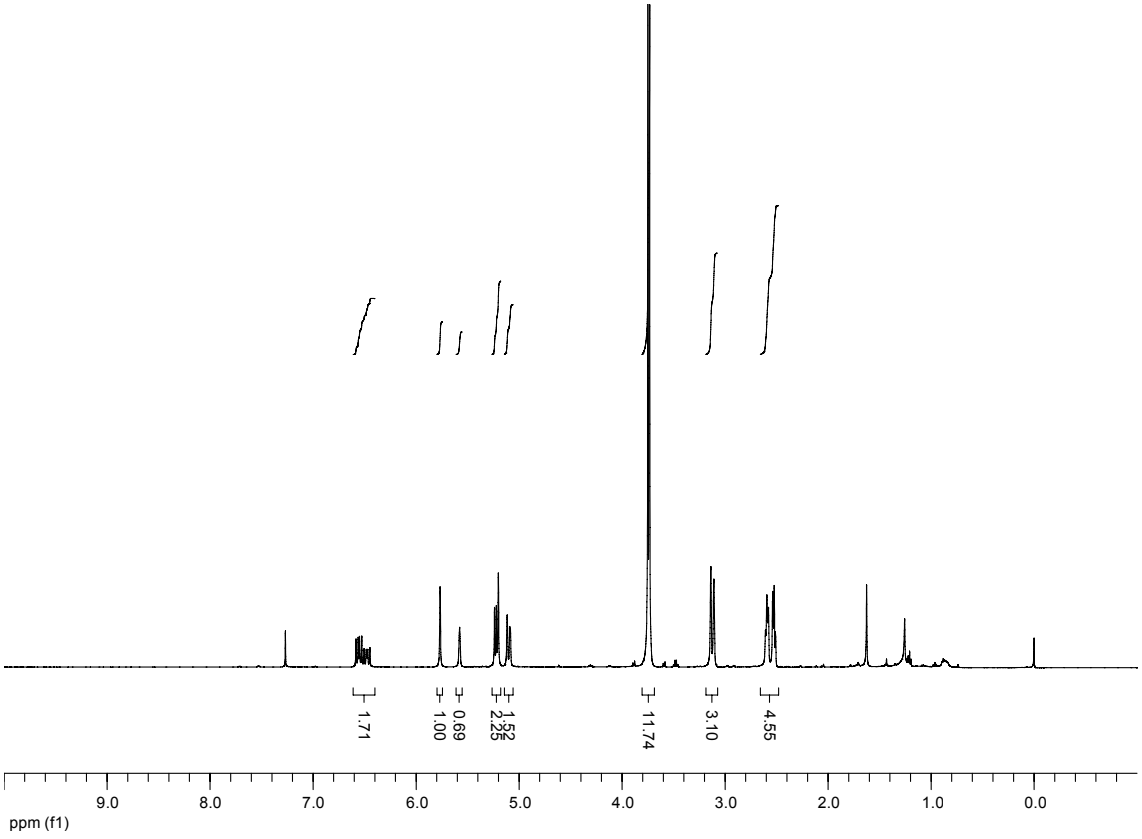
252

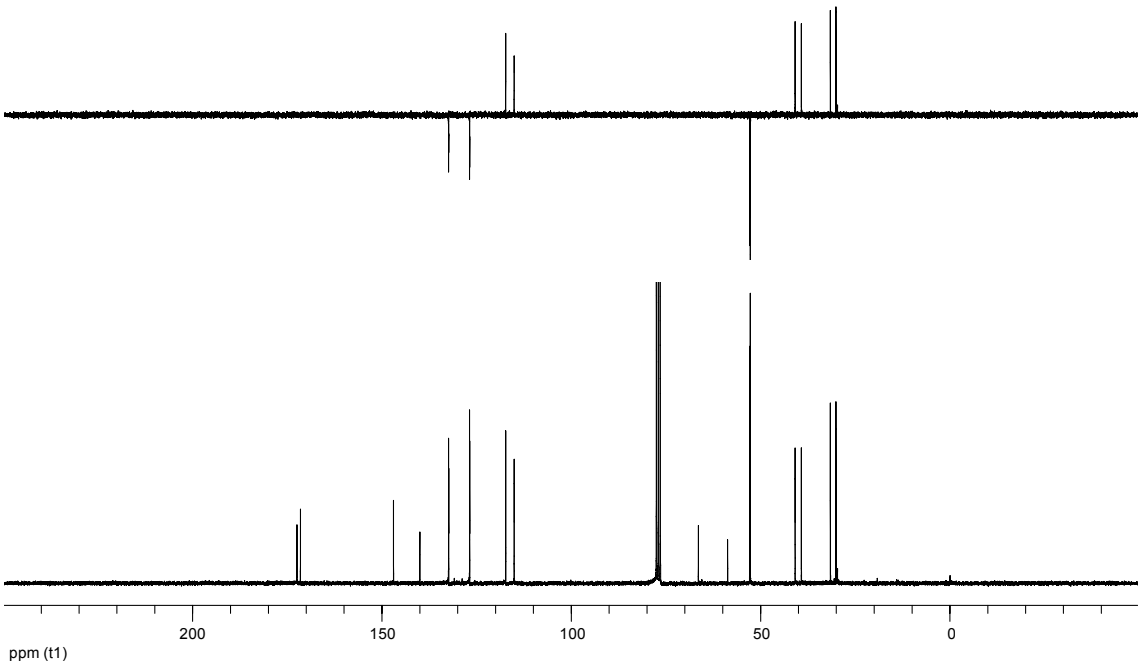

2.35
7.02
3.20
2.00
2.18
2.92
3.98
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

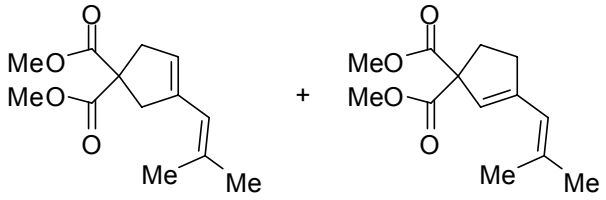

150
100
50
0
ppm (f1)


MeO
MeO
O
O
+
MeO
MeO
O
O

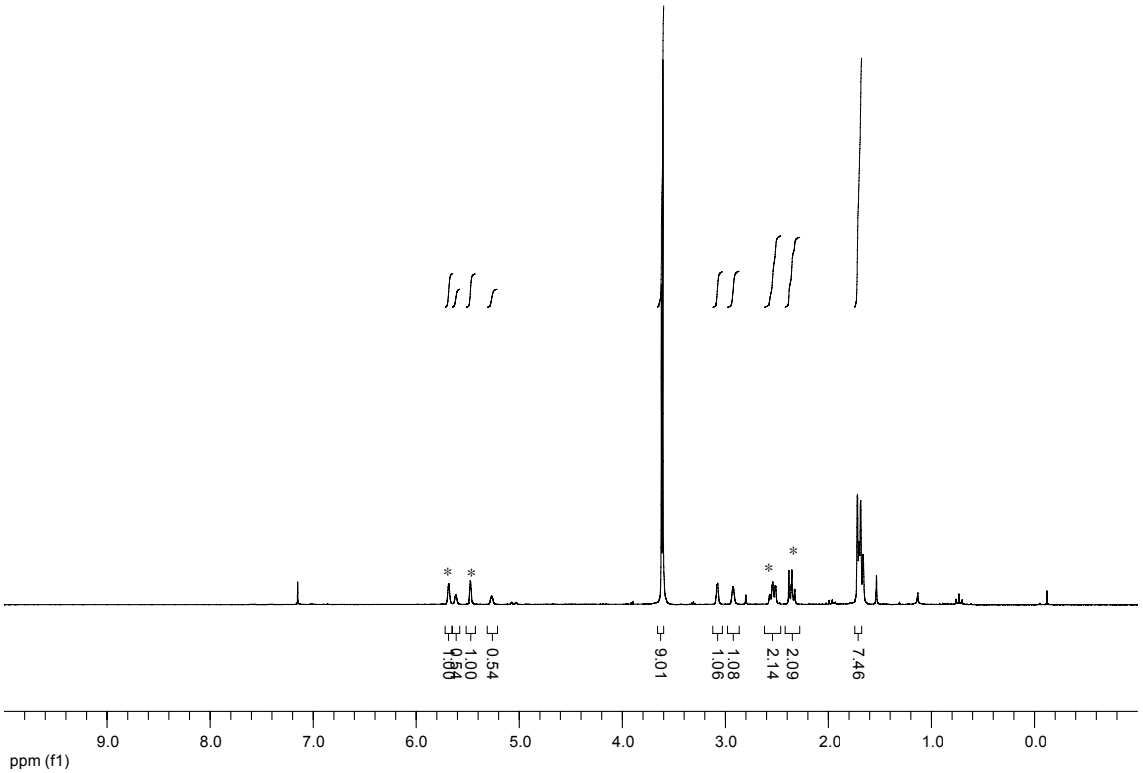
253a (2:3) **253b**

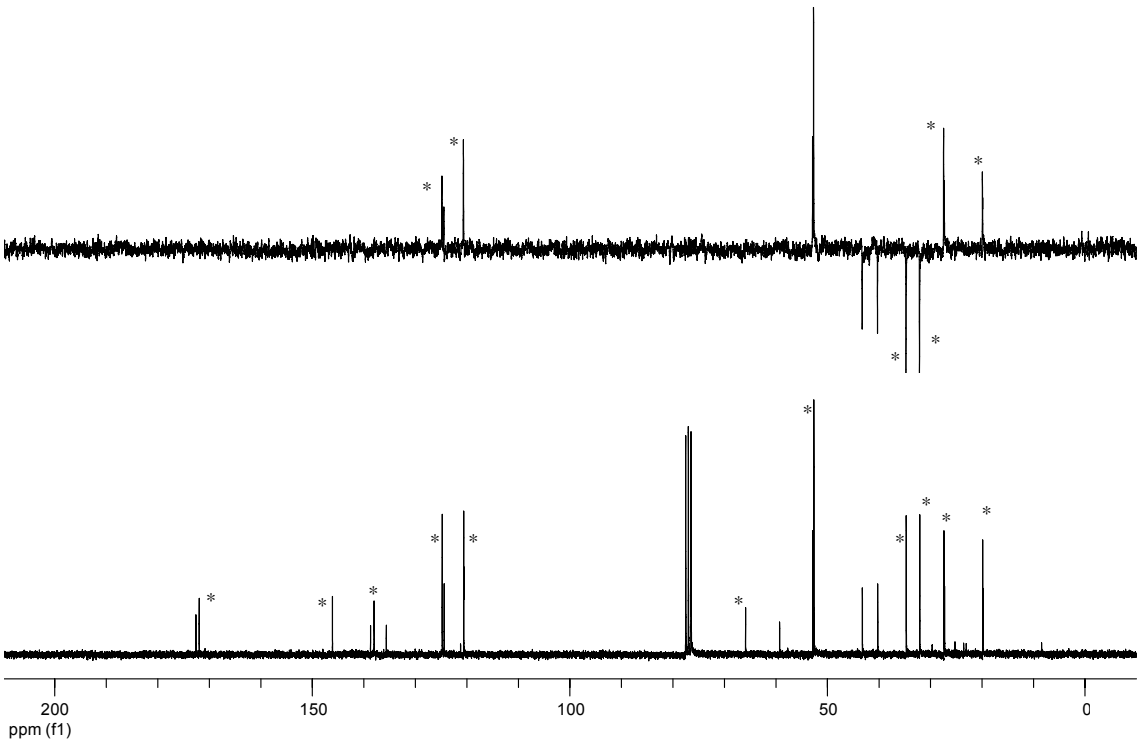

1.71
1.00
0.69
2.25
1.52
11.74
3.10
4.55
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

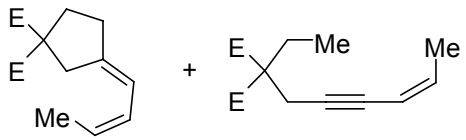

200
150
100
50
0
ppm (t1)


MeO
MeO
O
O
Me
Me
+
MeO
MeO
O
O
Me
Me

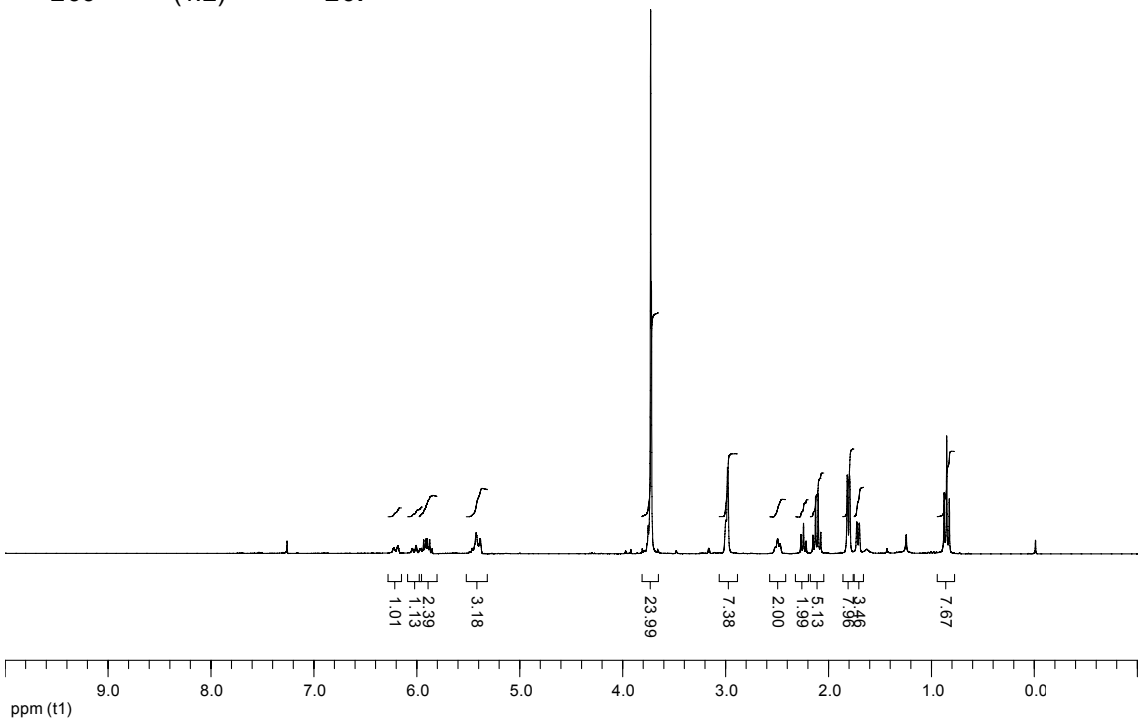
254a (1:2) **254b(*)**

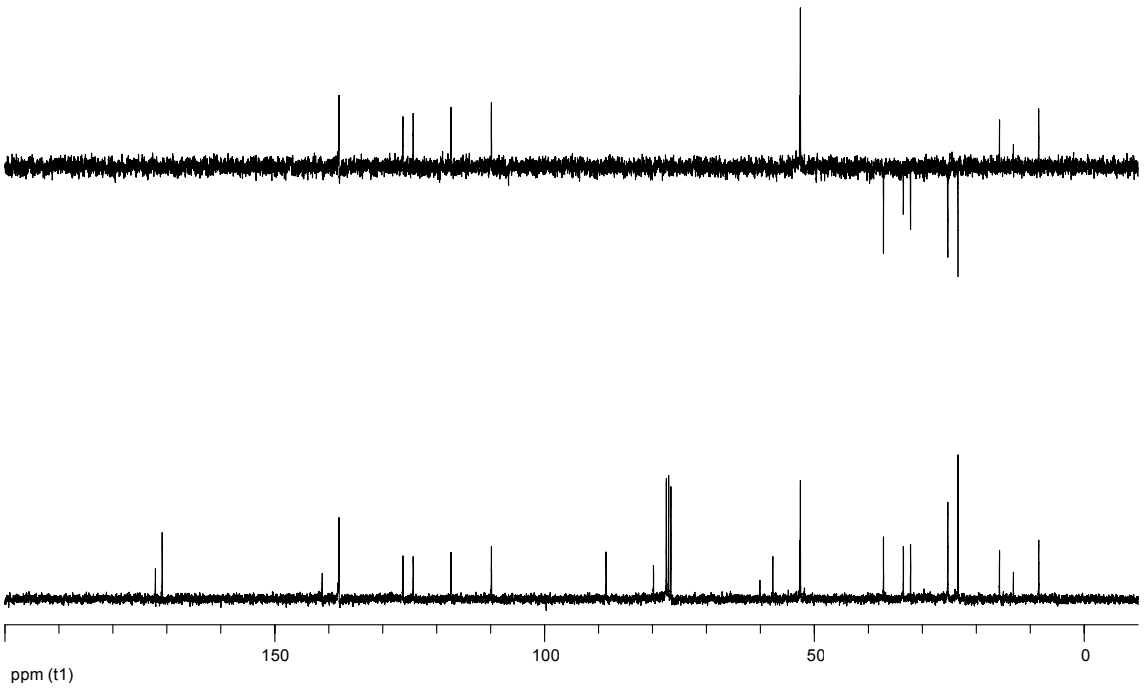

1.00
0.54
9.01
1.08
1.06
2.09
2.14
7.46
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

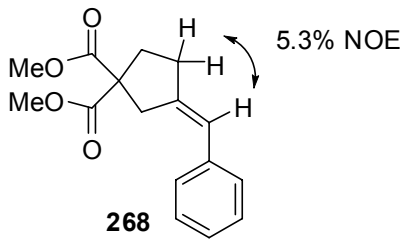

200
150
100
50
0
ppm (f1)


E
E
Me
+
E
Me
Me
E

266 (1:2) **267**

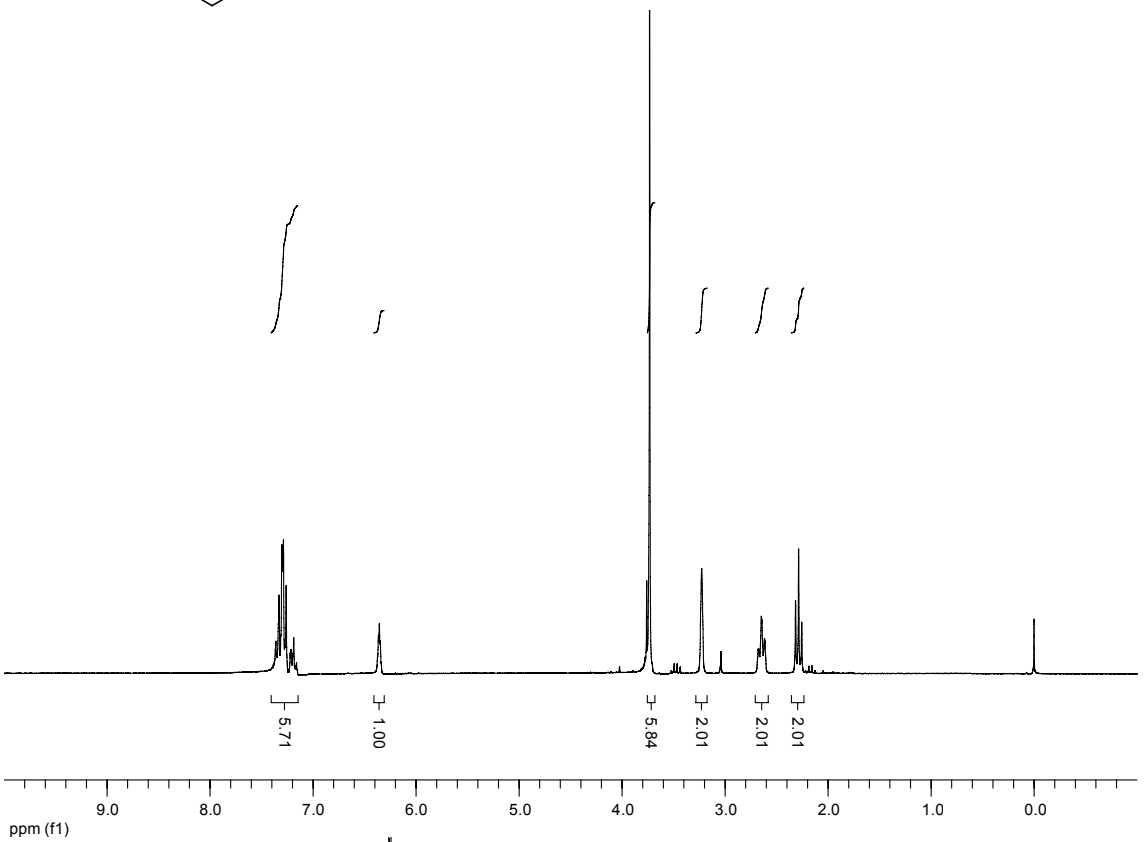

1.01
1.13
2.39
3.18
23.99
7.38
2.00
1.99
5.13
3.46
7.67
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

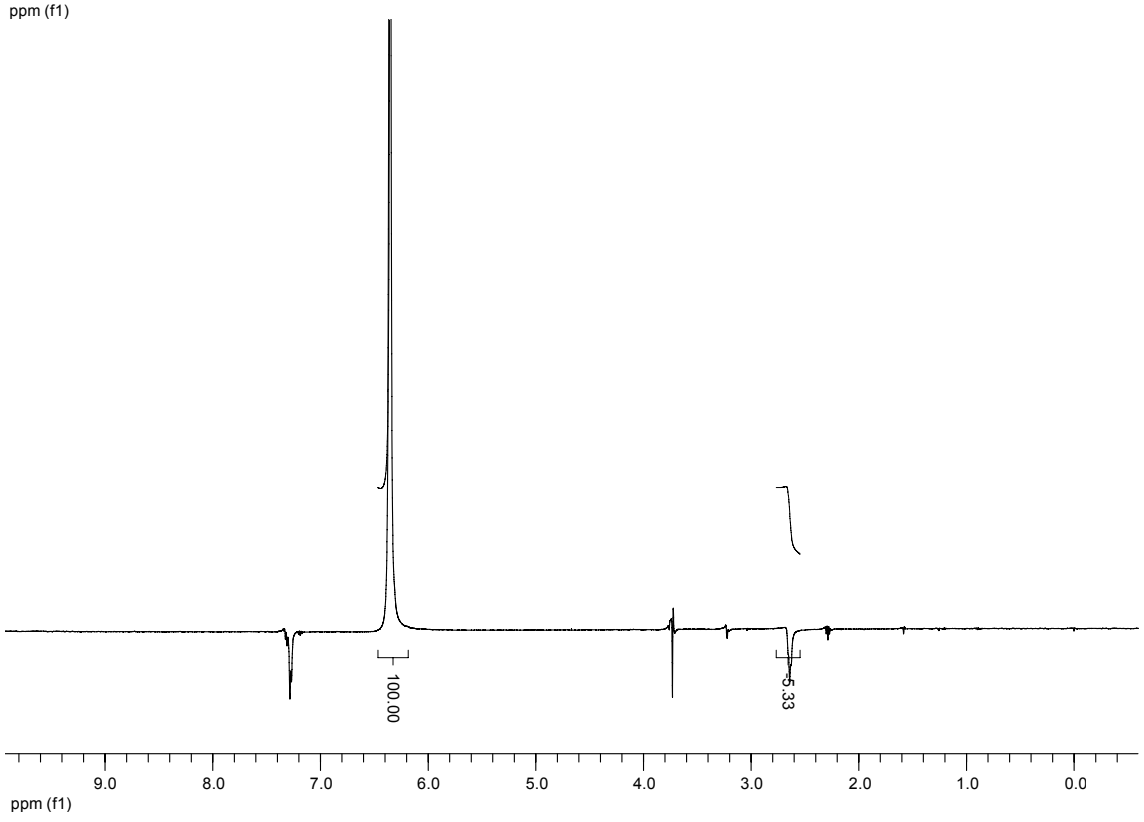

150
100
50
0
ppm (t1)

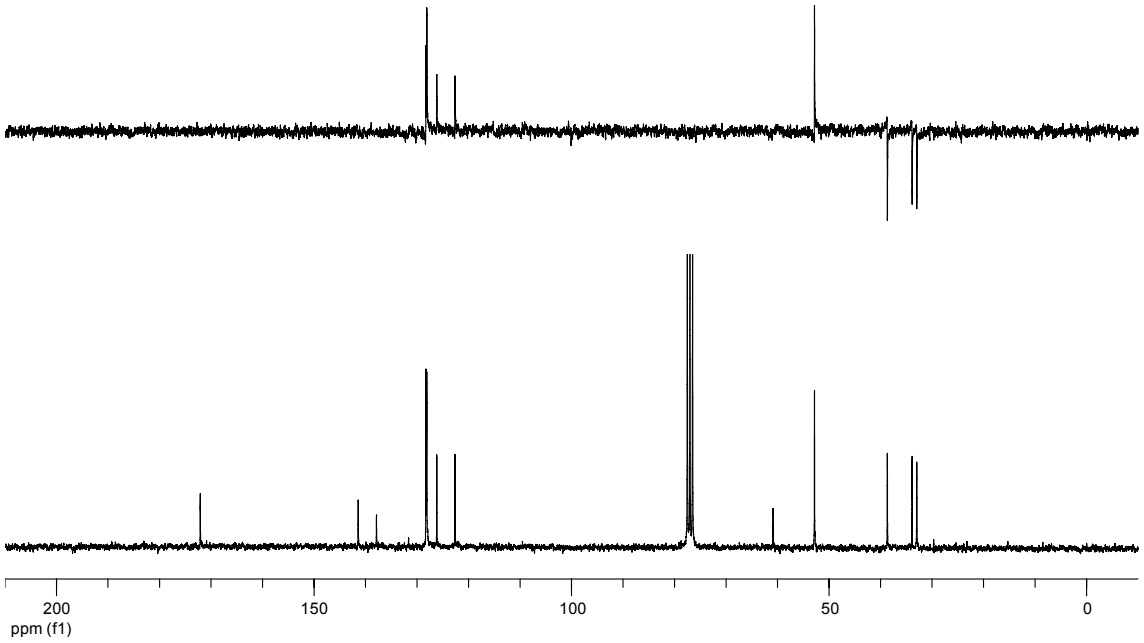

O
H
MeO
H
MeO
H
O

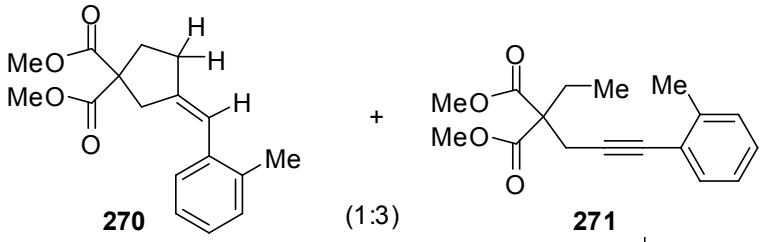
5.3% NOE

268

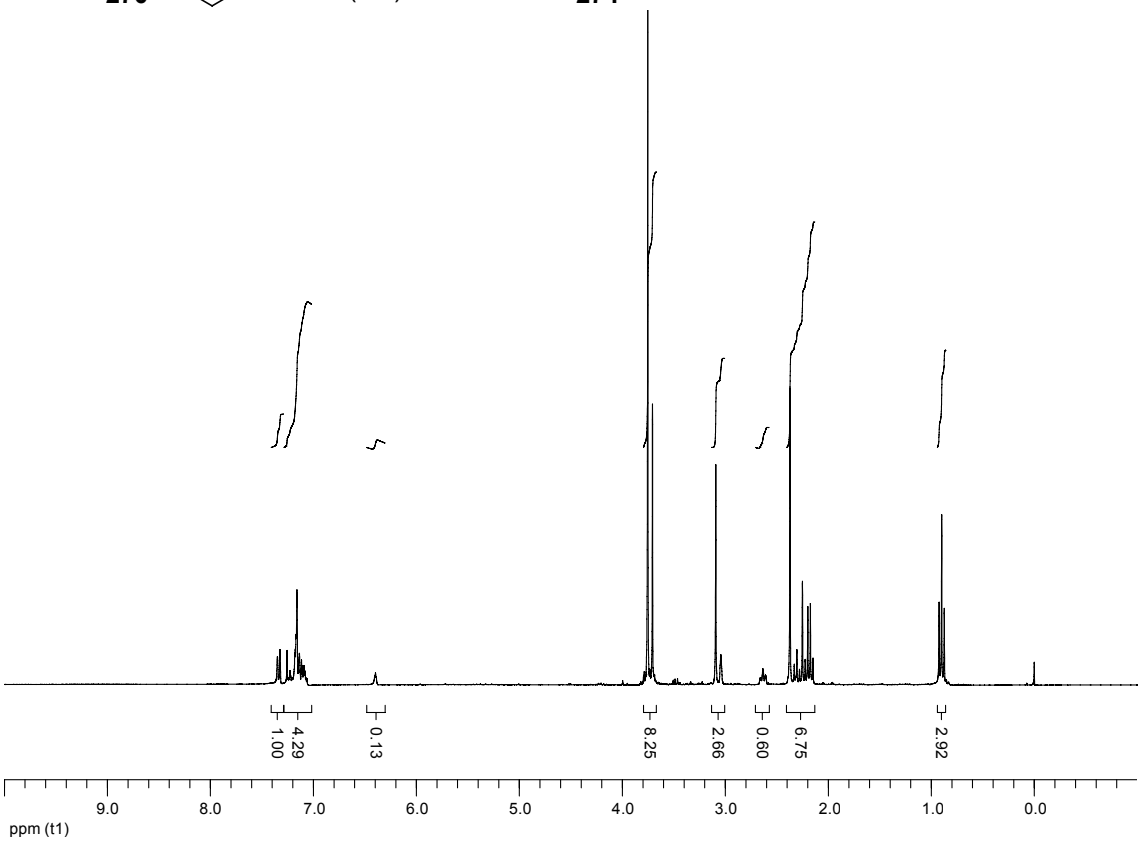

5.71
1.00
5.84
2.01
2.01
2.01
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

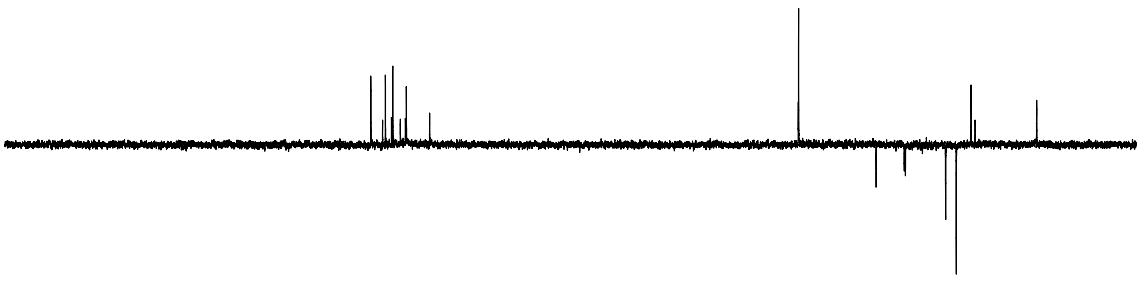

100.00
5.33
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

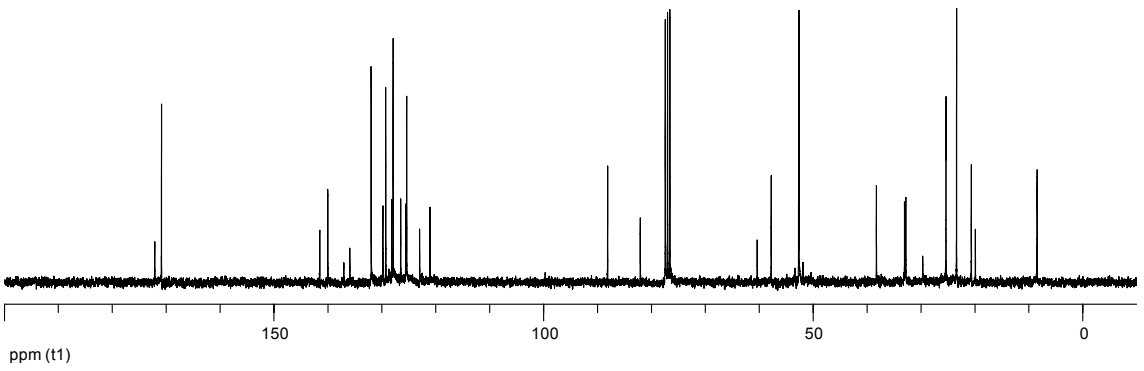

200
150
100
50
0
ppm (f1)

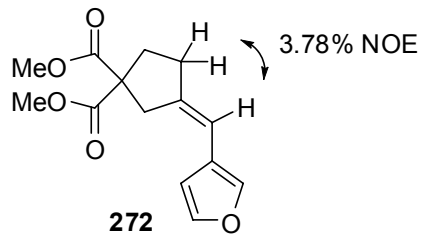

MeO
MeO
O
O
H
H
H
Me
+
MeO
MeO
O
O
Me
Me

270 (1:3) **271**


1.00
4.29
0.13
8.25
2.66
0.60
6.75
2.92
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

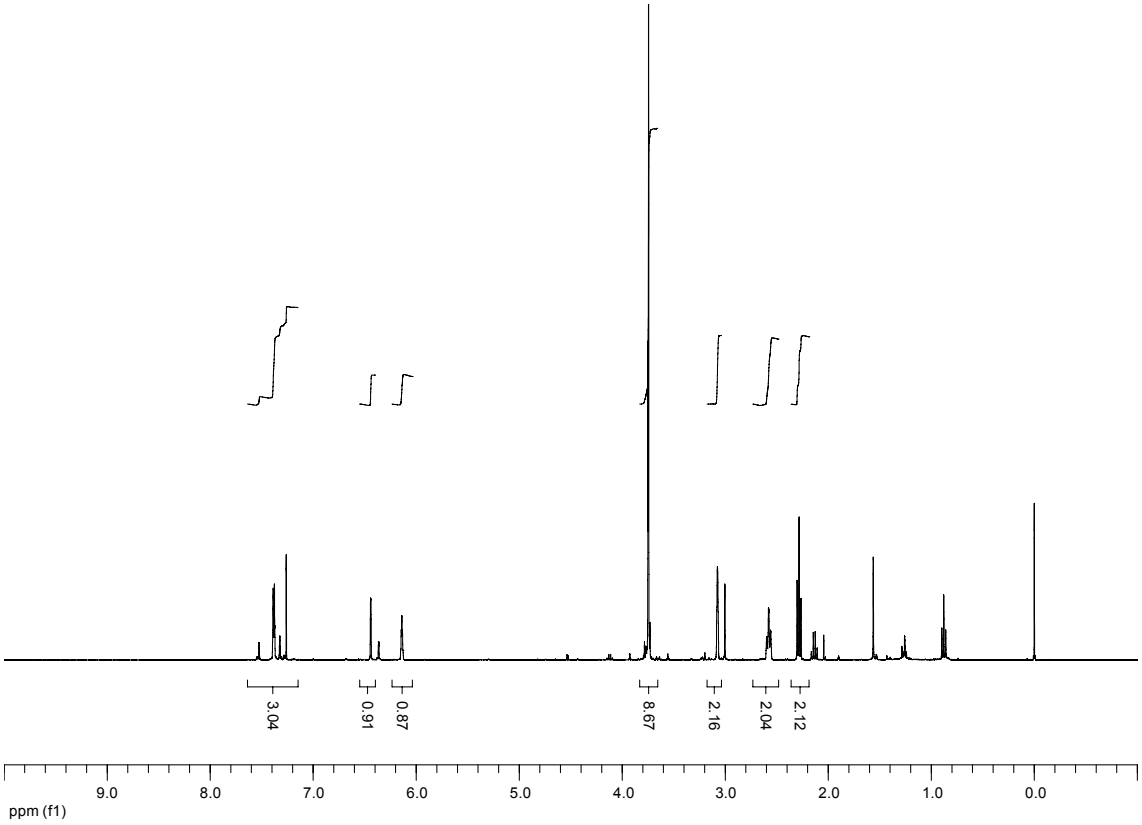


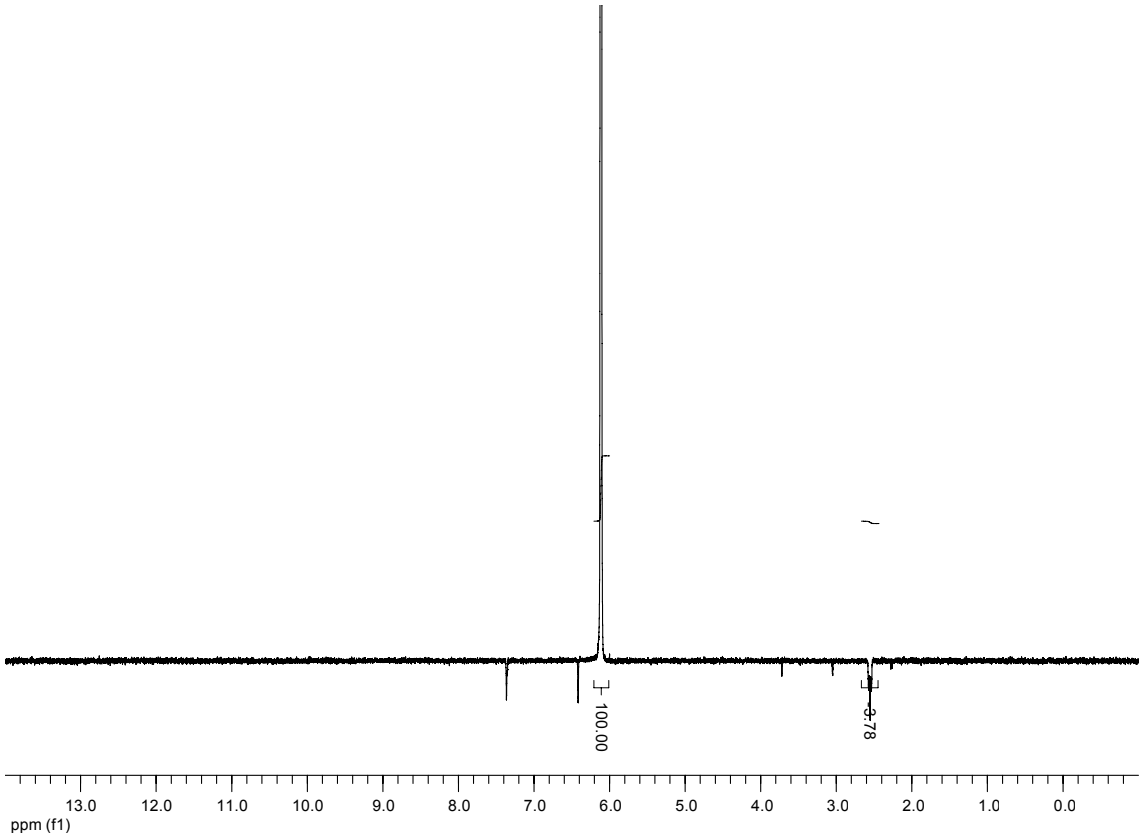

150
100
50
0
ppm (t1)

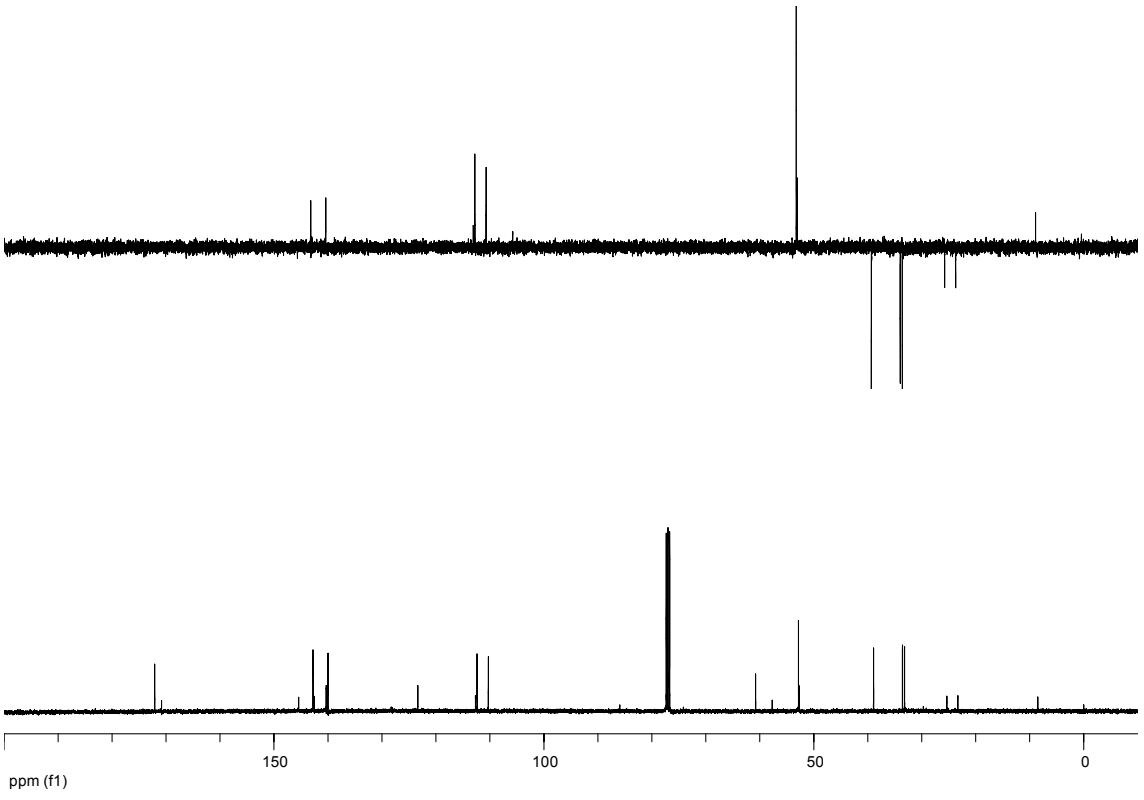

O
MeO
MeO
O
H
H
H
O

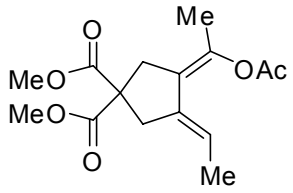
3.78% NOE

272

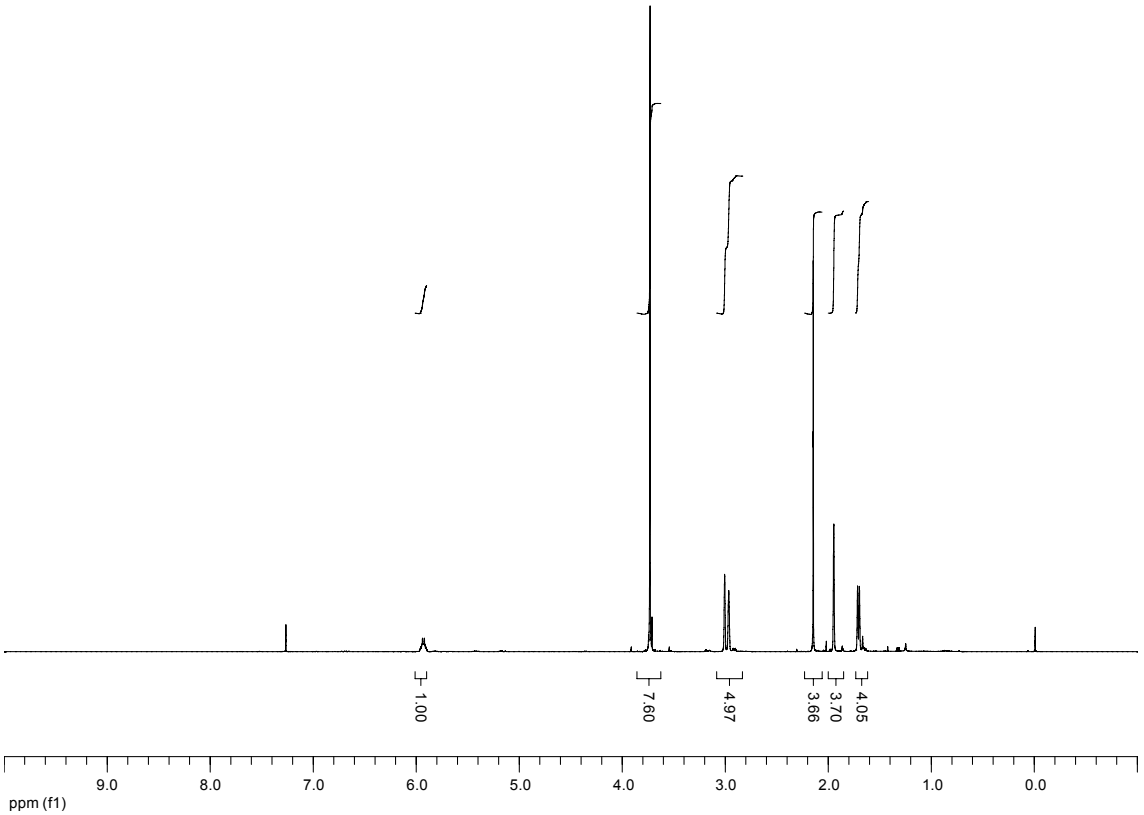

3.04
0.91
0.87
8.67
2.16
2.04
2.12
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

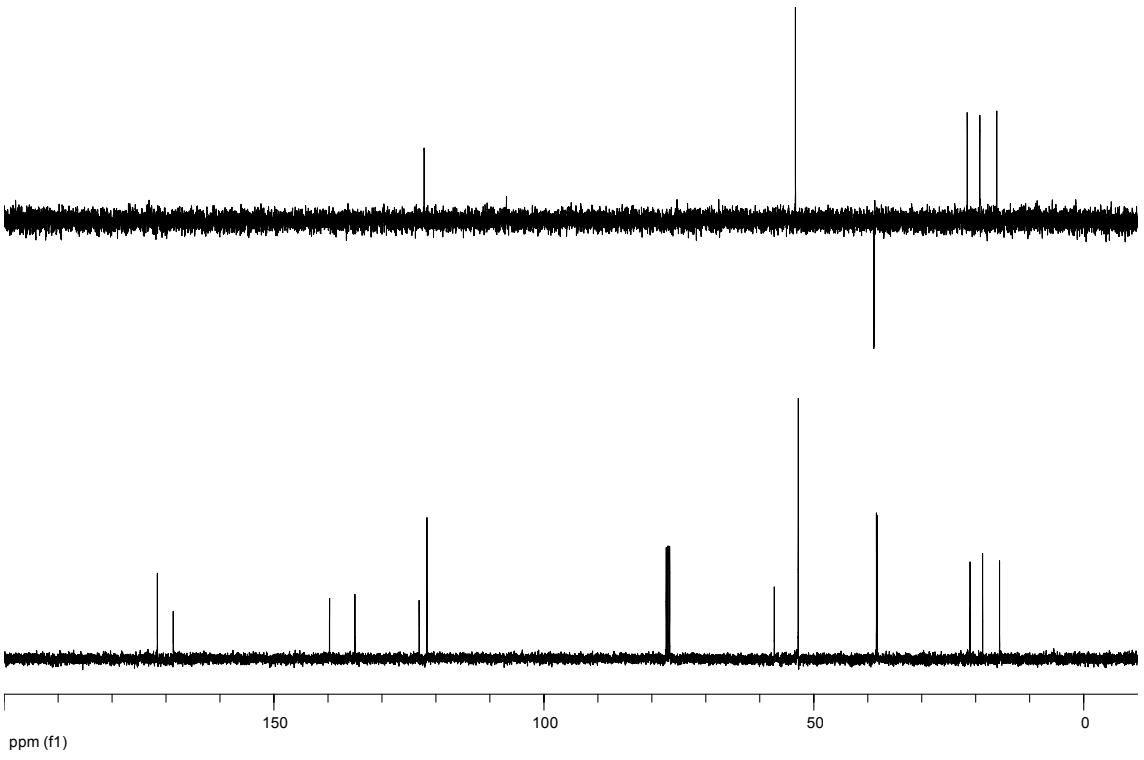

100.00
9.78
13.0
12.0
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

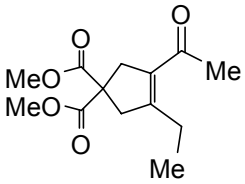

150
100
50
0
ppm (f1)


Me
O
OAc
MeO
MeO
O
Me

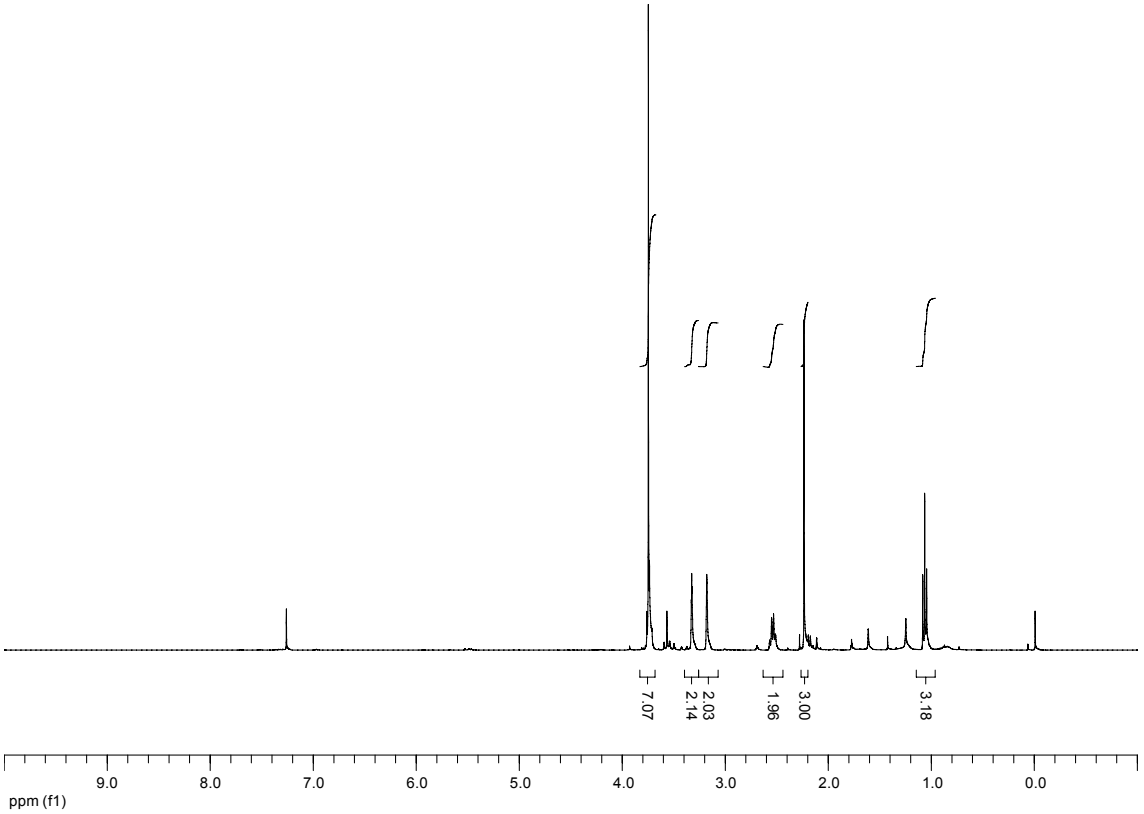
275

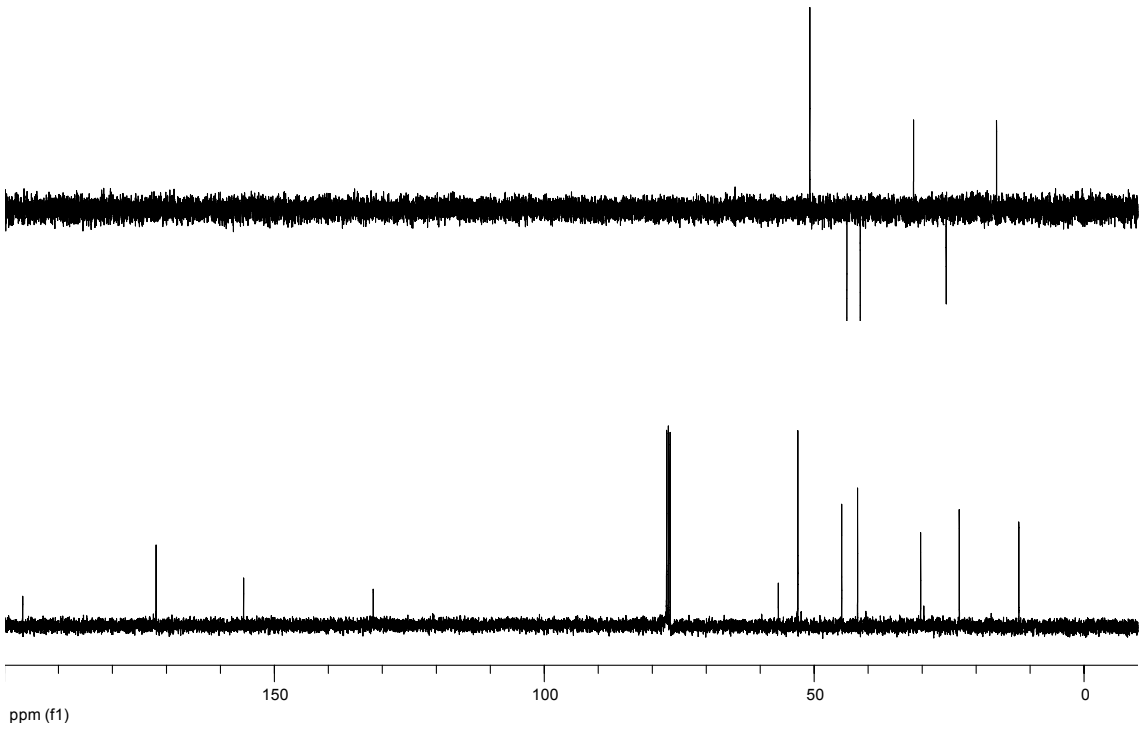

1.00
7.60
4.97
3.66
3.70
4.05
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

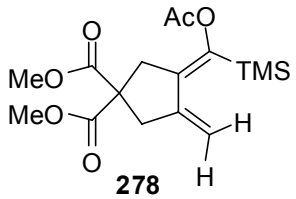

150
100
50
0
ppm (f1)


O
O
MeO
MeO
O
O
Me
Me

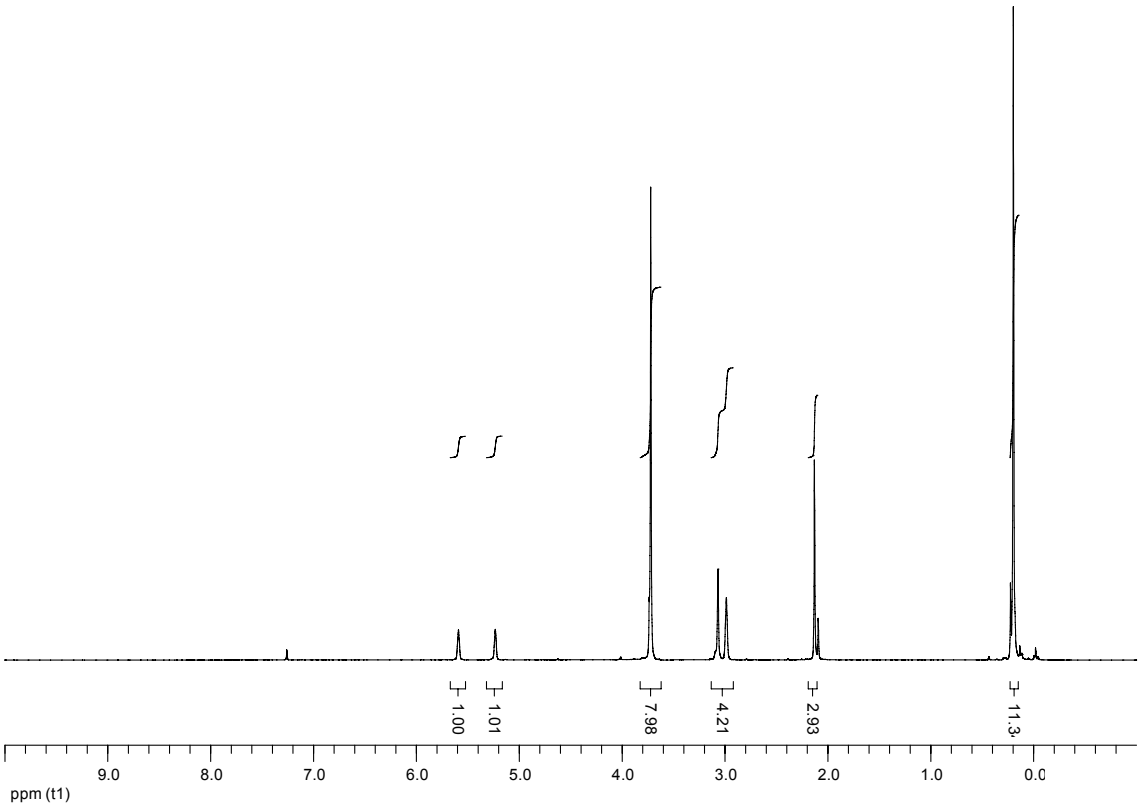
276

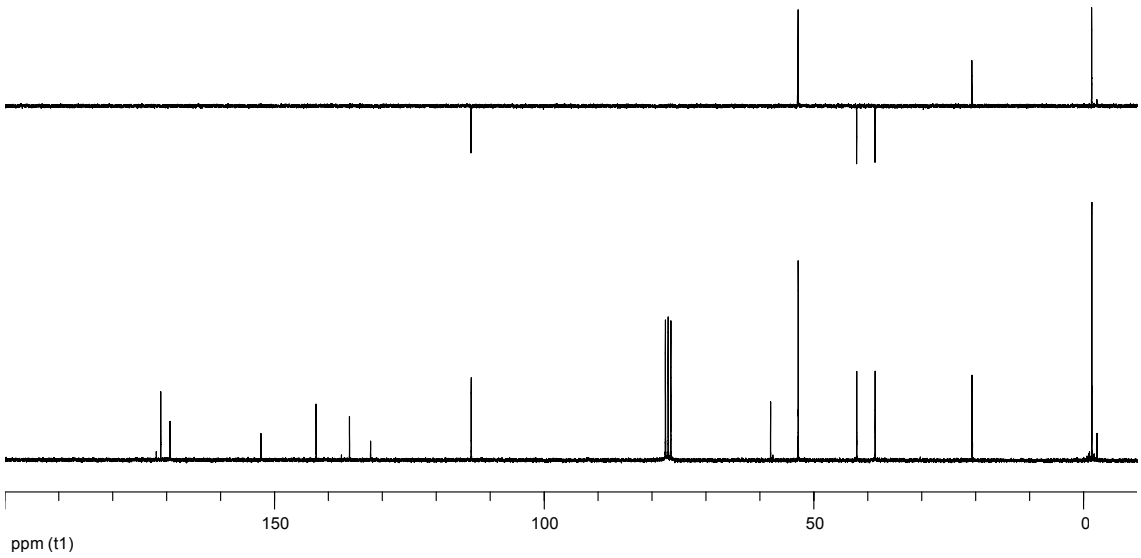

7.07
2.14
2.03
1.96
3.00
3.18
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

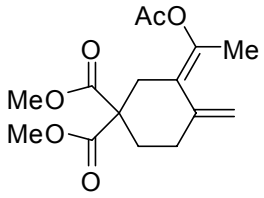

150
100
50
0
ppm (f1)


AcO
O
MeO
TMS
MeO
H
O
H

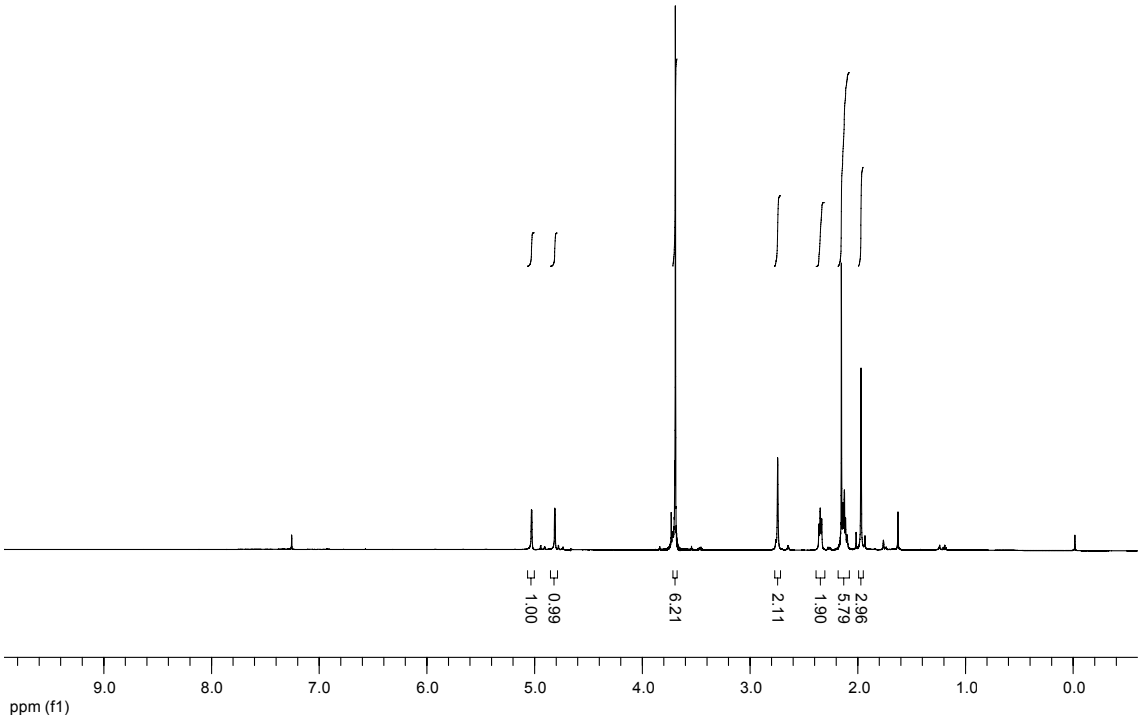
278

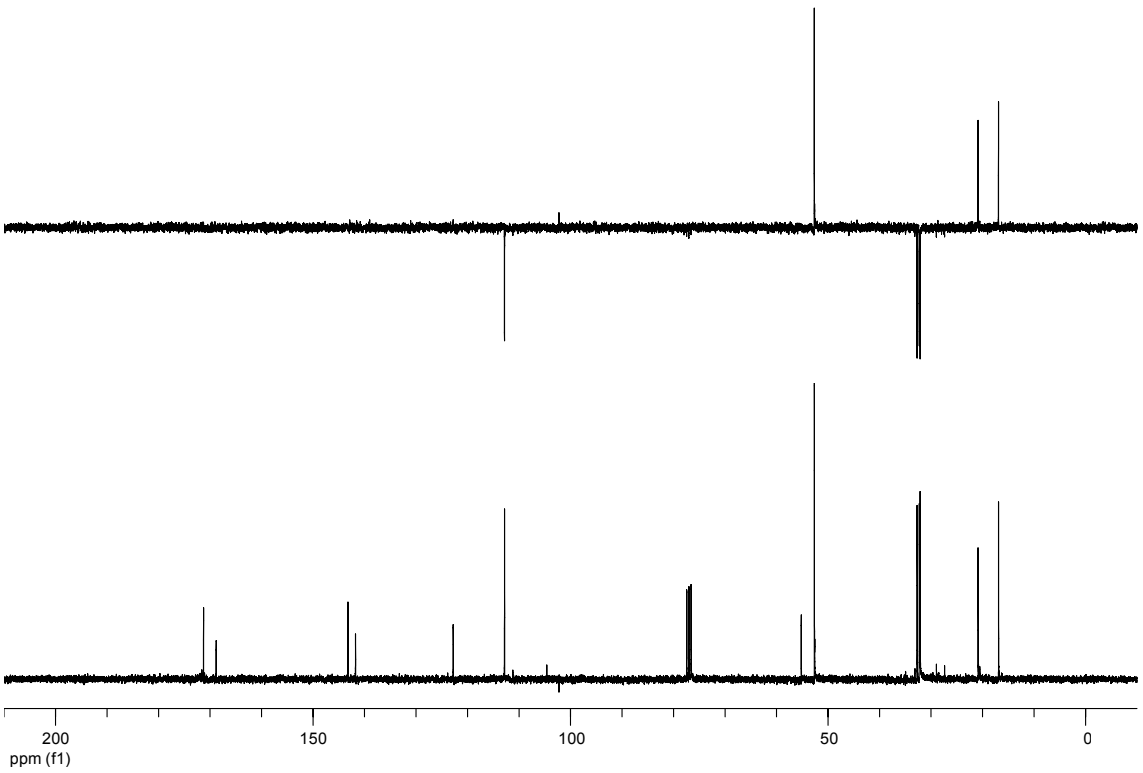

1.00
1.01
7.98
4.21
2.93
11.3
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)

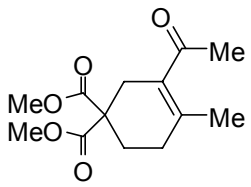

150
100
50
0
ppm (t1)


AcO
Me
O
MeO
MeO
O

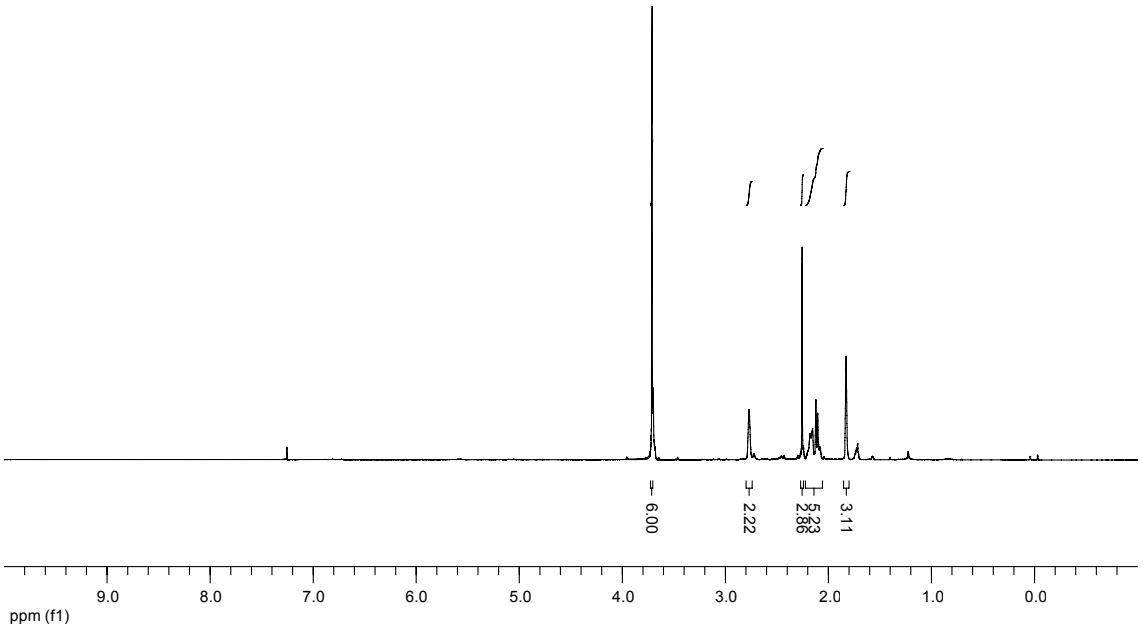
285

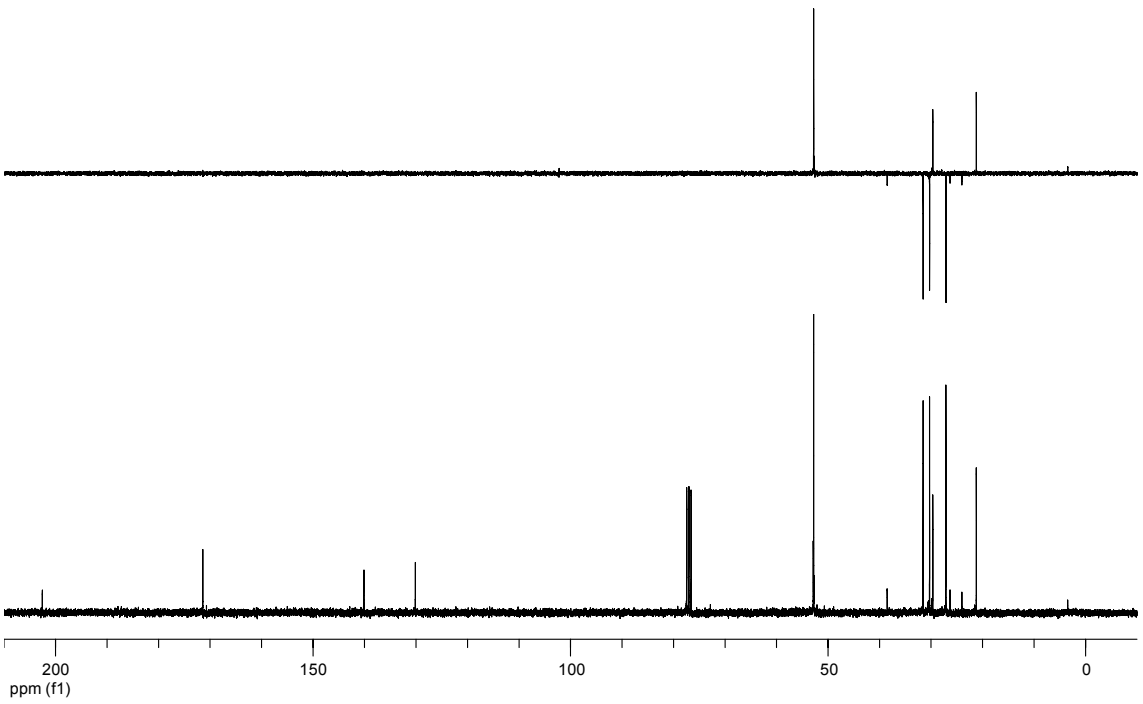

1.00
0.99
6.21
2.11
1.90
5.79
2.96
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

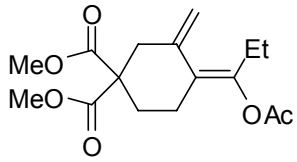

200
150
100
50
0
ppm (f1)


O
Me
O
MeO
MeO
Me
O

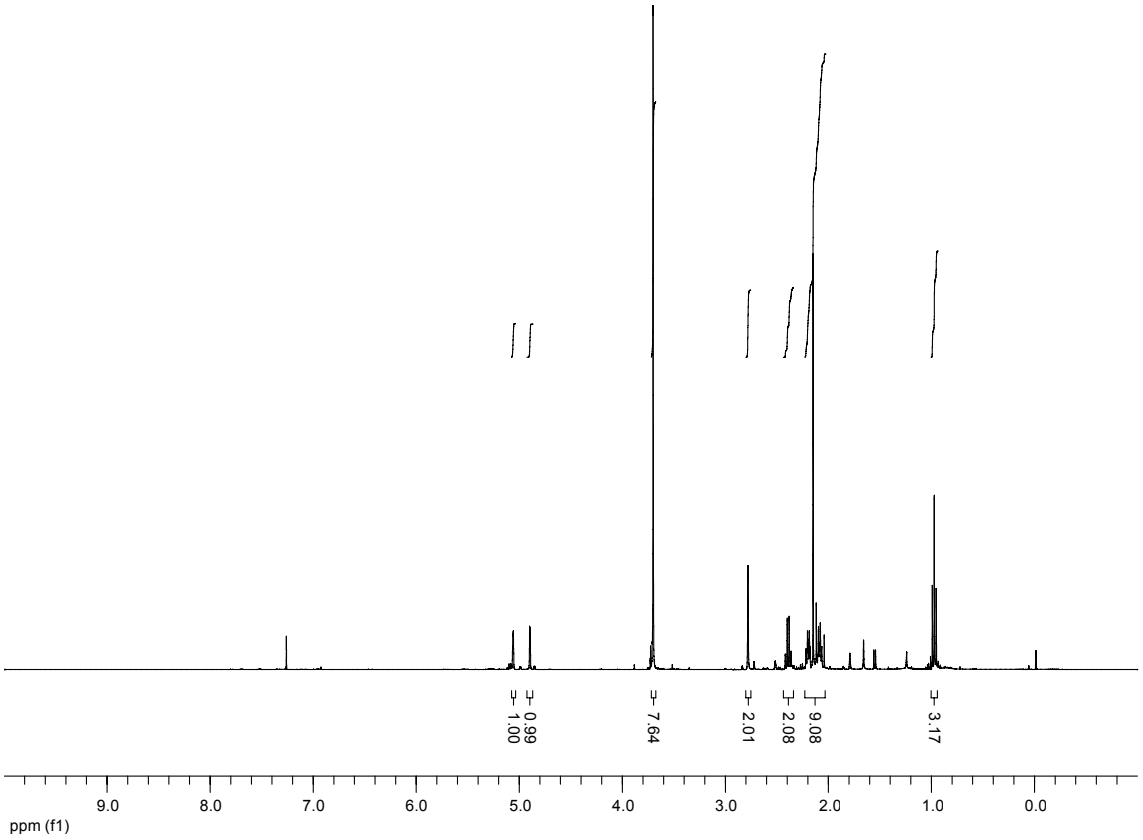
286

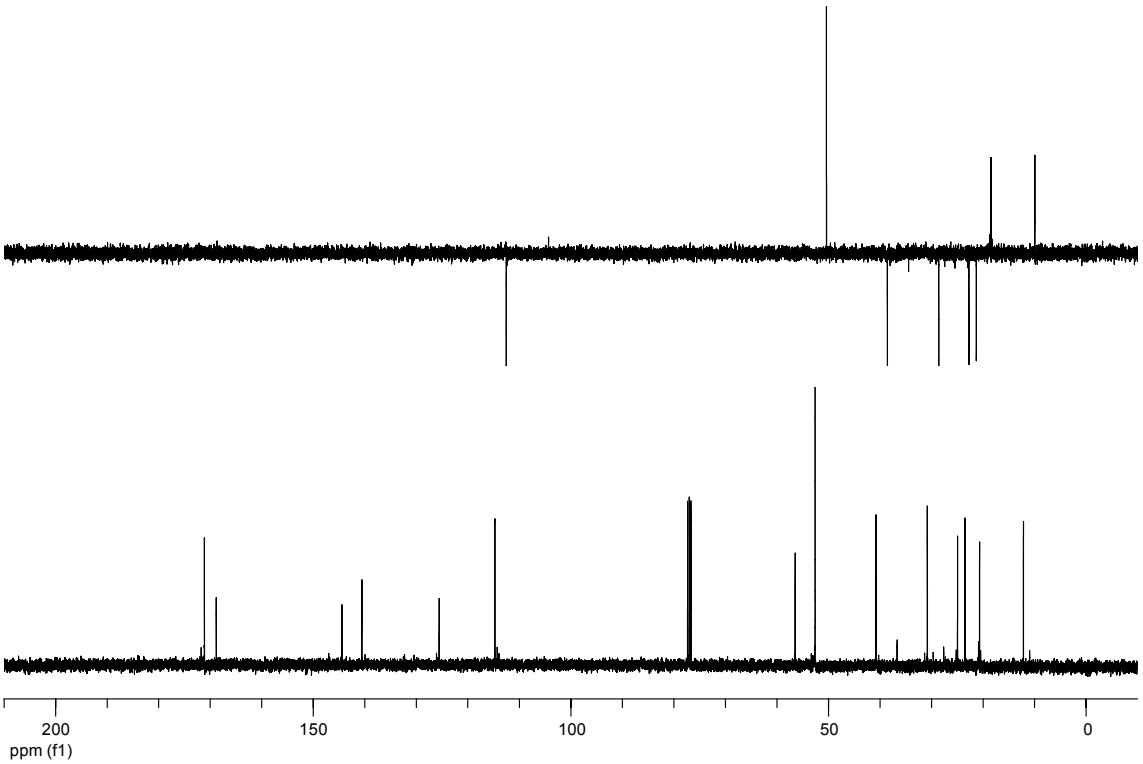

6.00
2.22
5.23
2.86
3.11
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

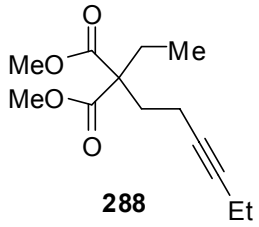

200
150
100
50
0
ppm (f1)


O
MeO
MeO
O
Et
OAc

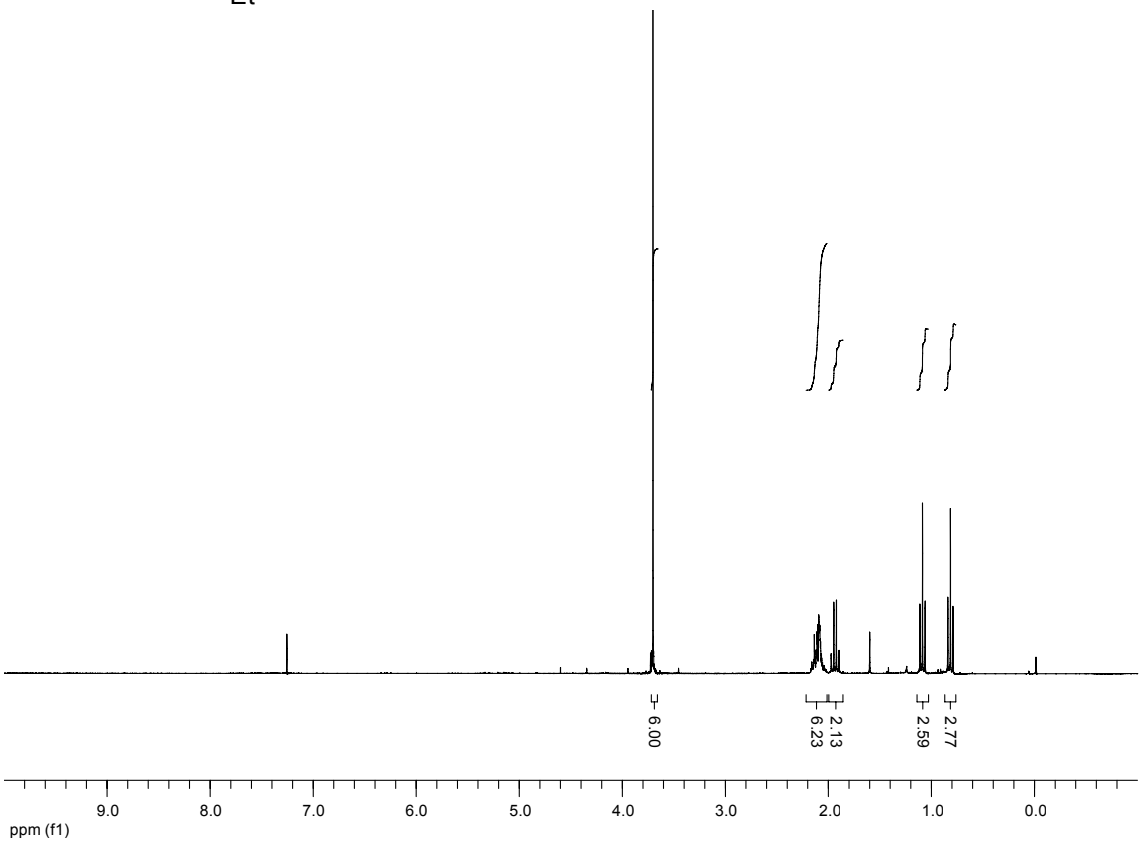
287a

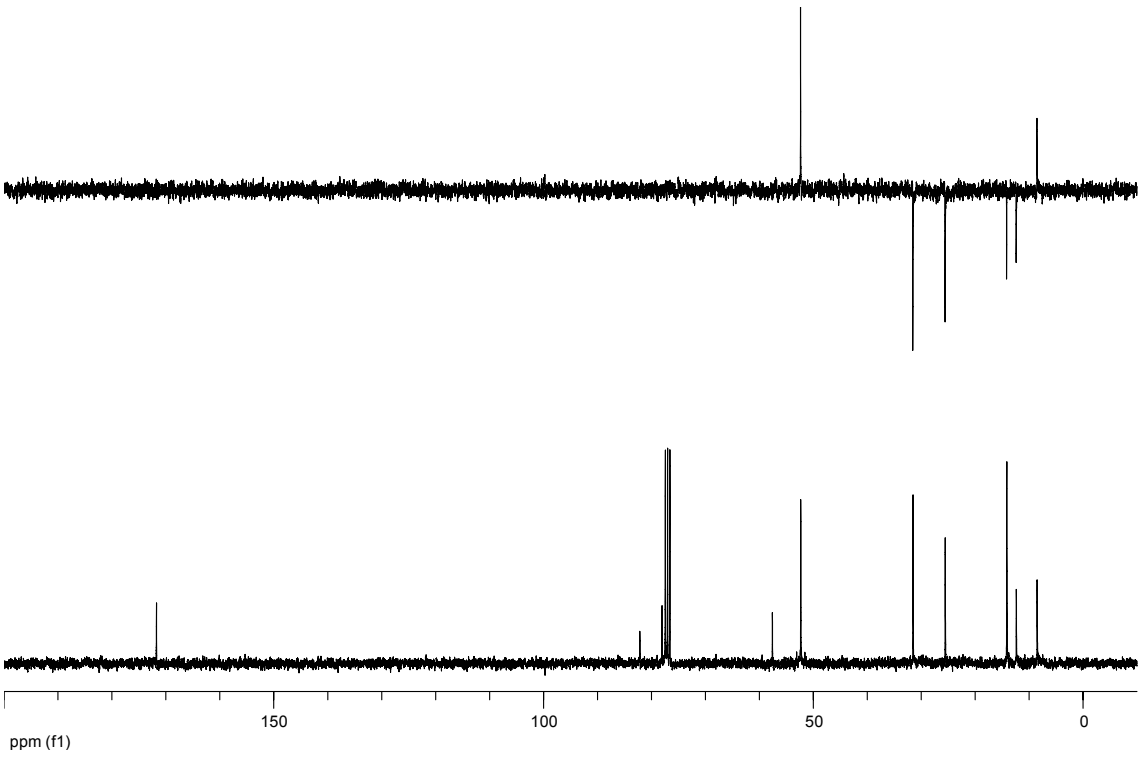

1.00
0.99
7.64
2.01
2.08
9.08
3.17
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

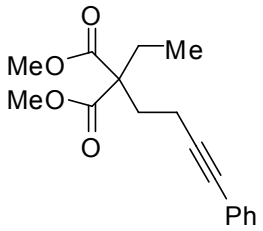

200
150
100
50
0
ppm (f1)


O
MeO
Me
MeO
O
Et

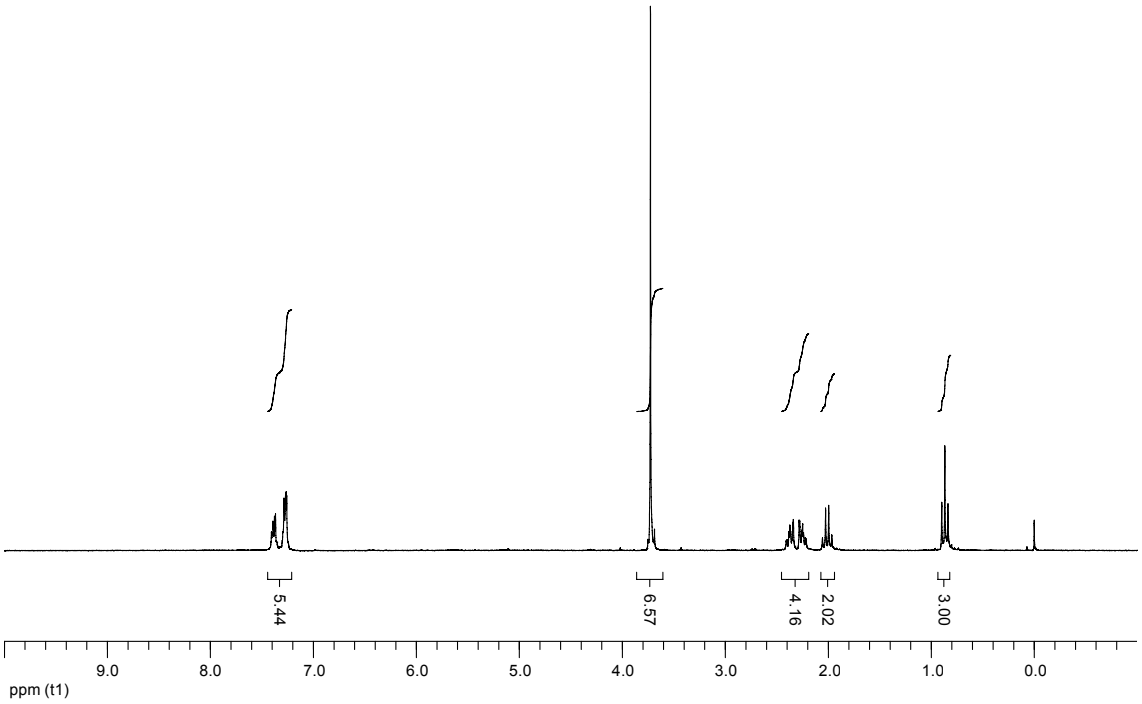
288

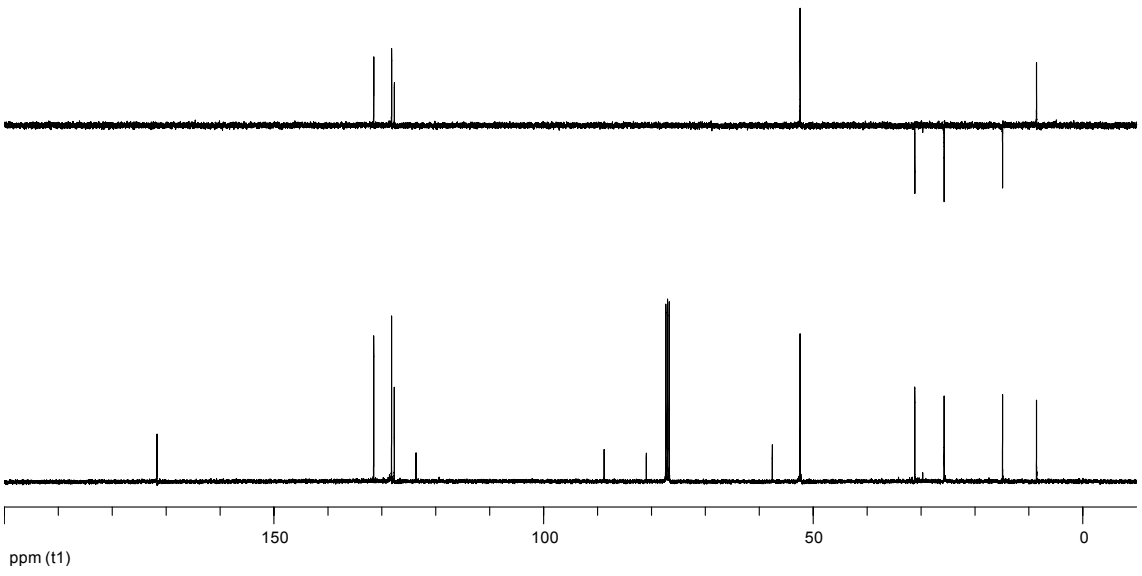

6.00
6.23
2.13
2.59
2.77
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

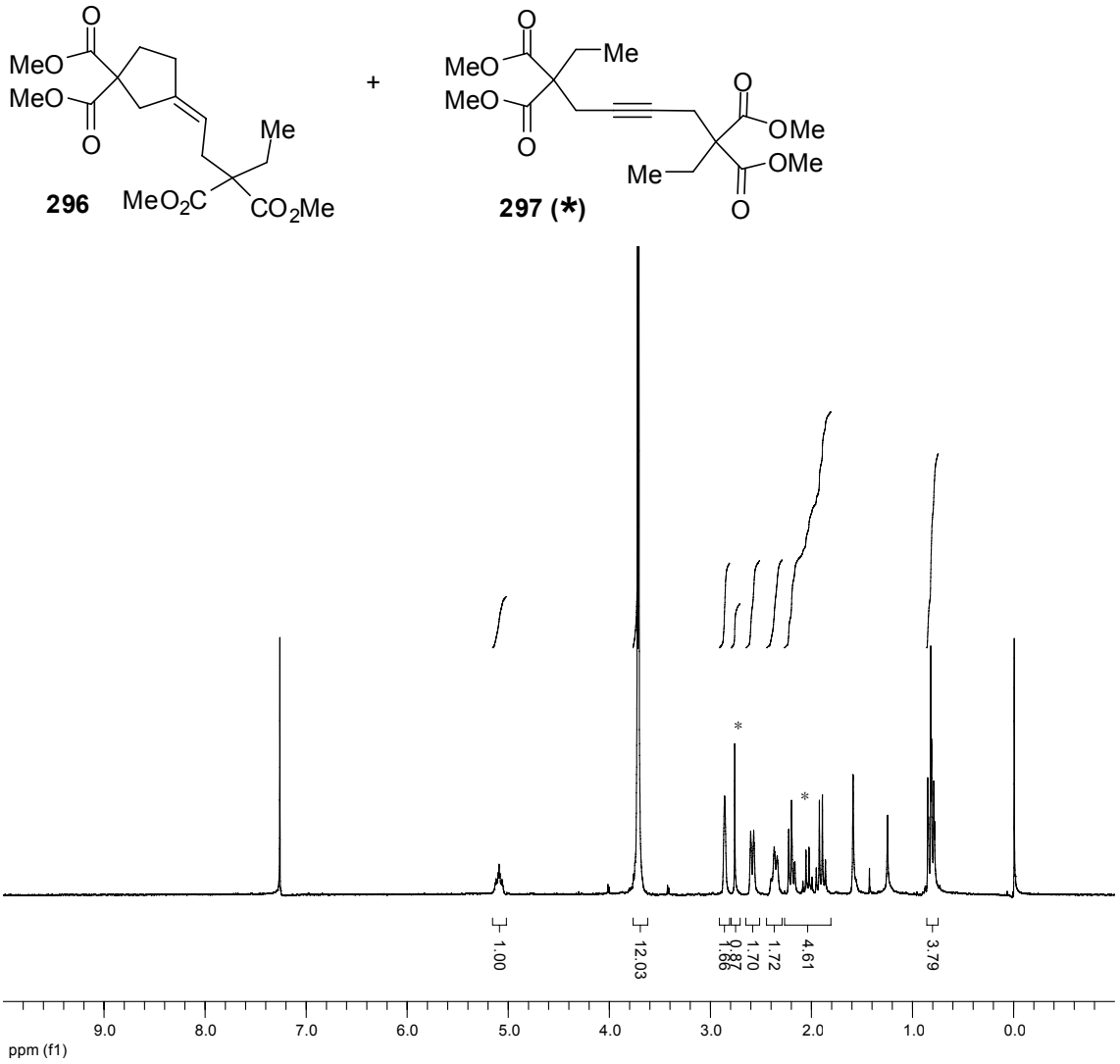

150
100
50
0
ppm (f1)

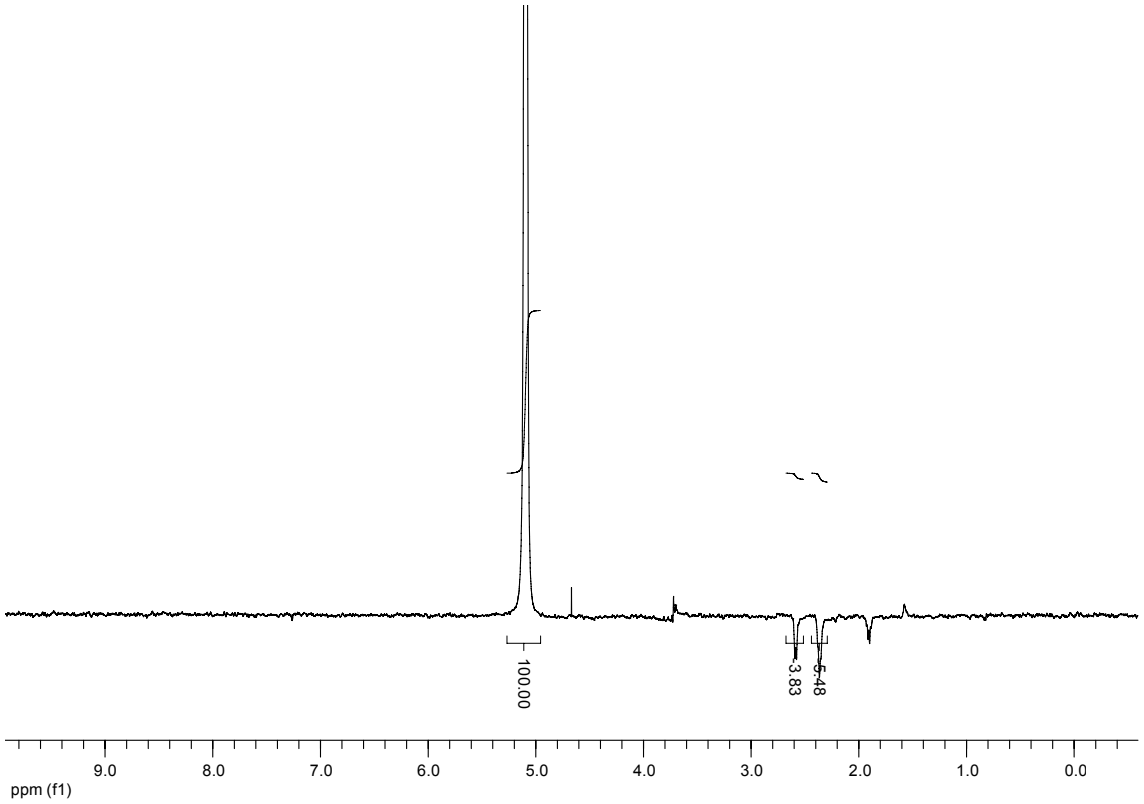

O
MeO
MeO
O
Me
Ph

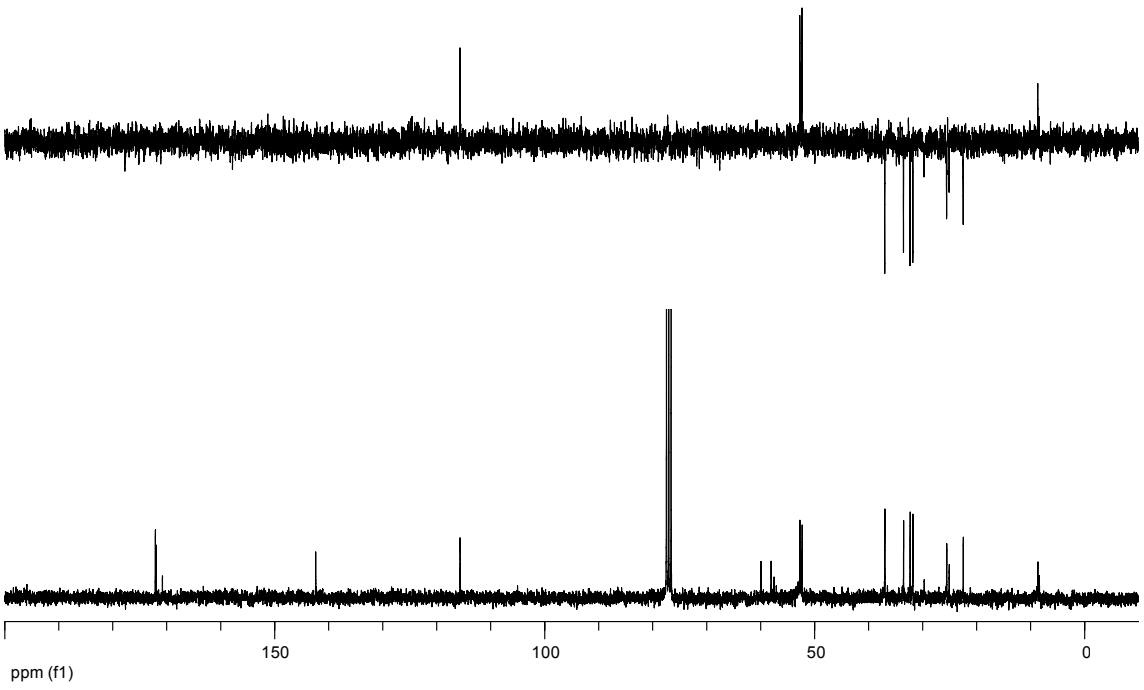
289

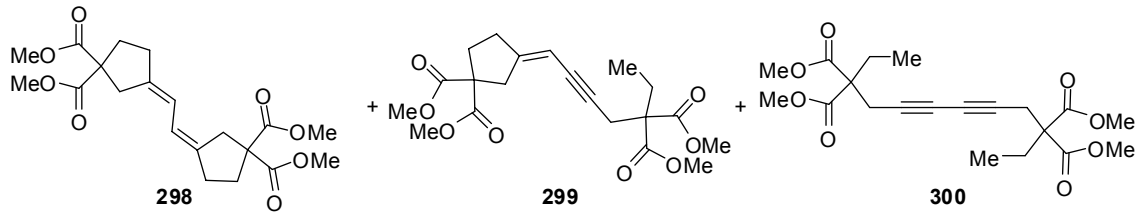

5.44
6.57
4.16
2.02
3.00
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (t1)


150
100
50
0
ppm (t1)


MeO
MeO
O
O
Me
MeO2C
CO2Me
296
+
MeO
MeO
O
O
Me
OMe
OMe
Me
O
297 (*)
*
*
1.00
12.03
0.87
1.70
1.72
4.61
3.79
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

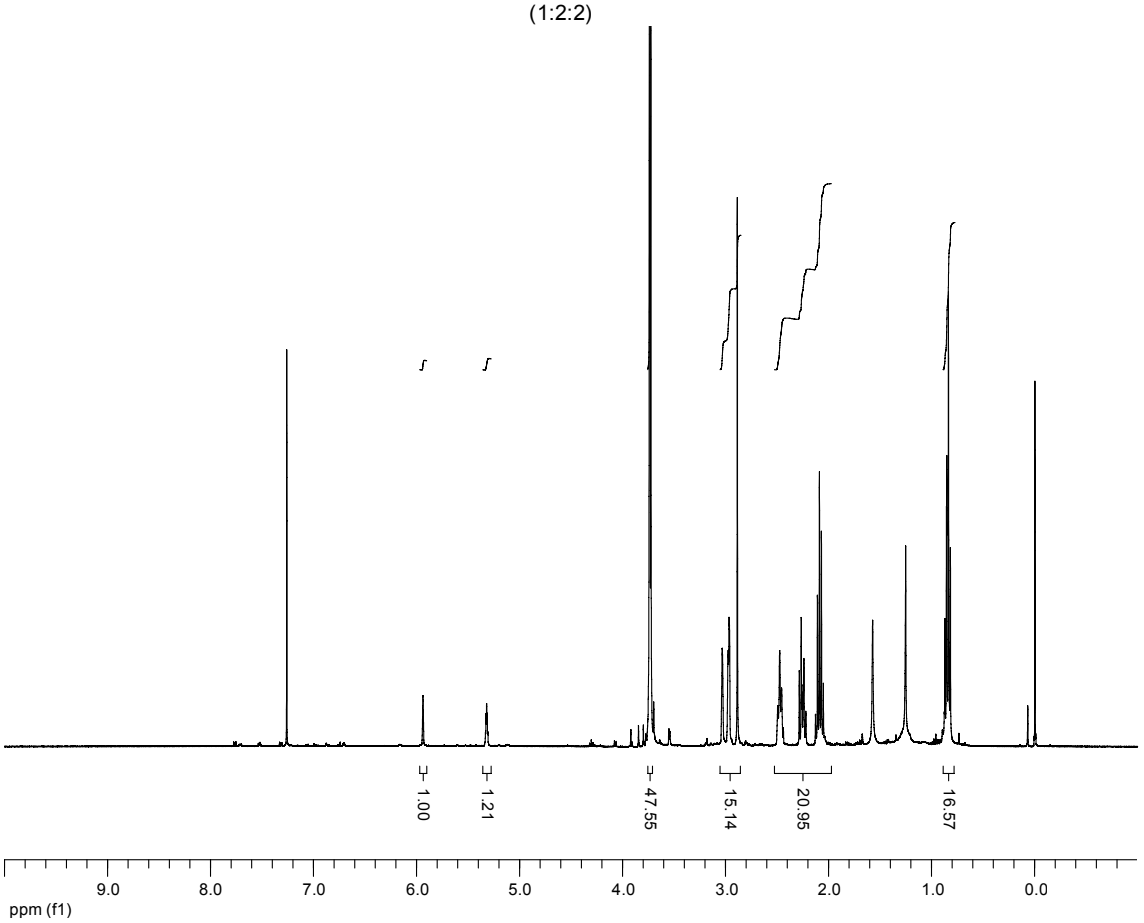

100.00
3.83
5.48
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)

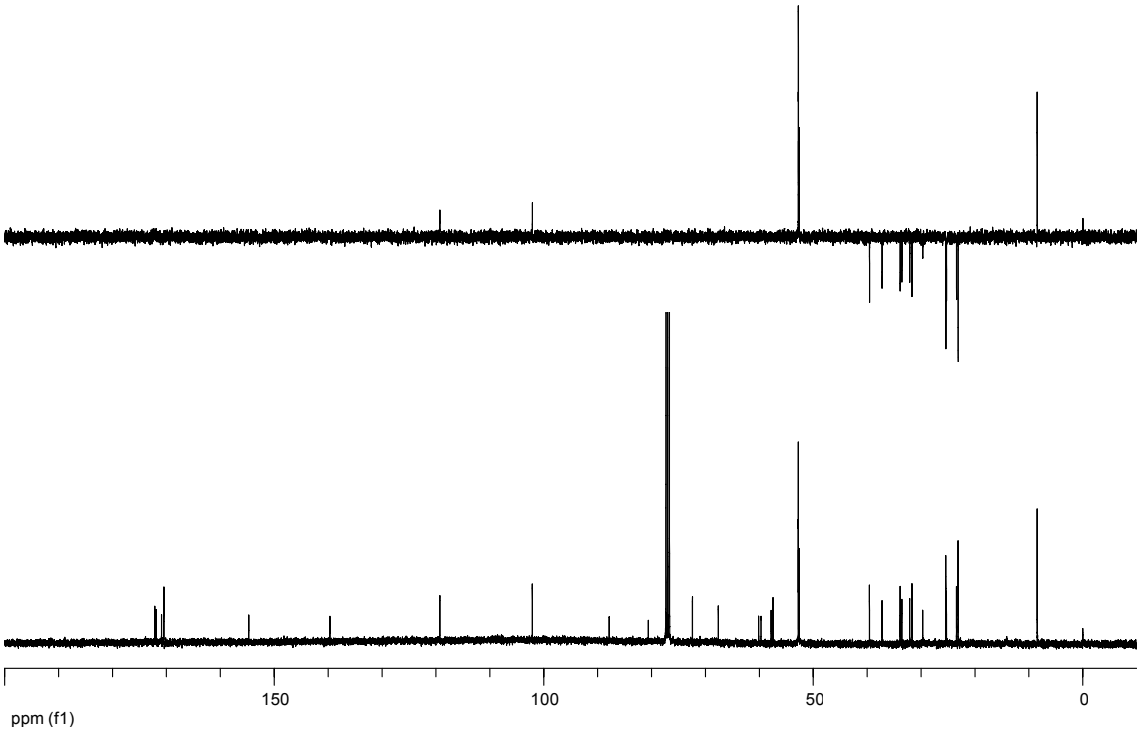

150
100
50
0
ppm (f1)

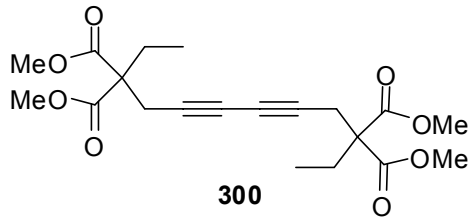


298 **299** **300**

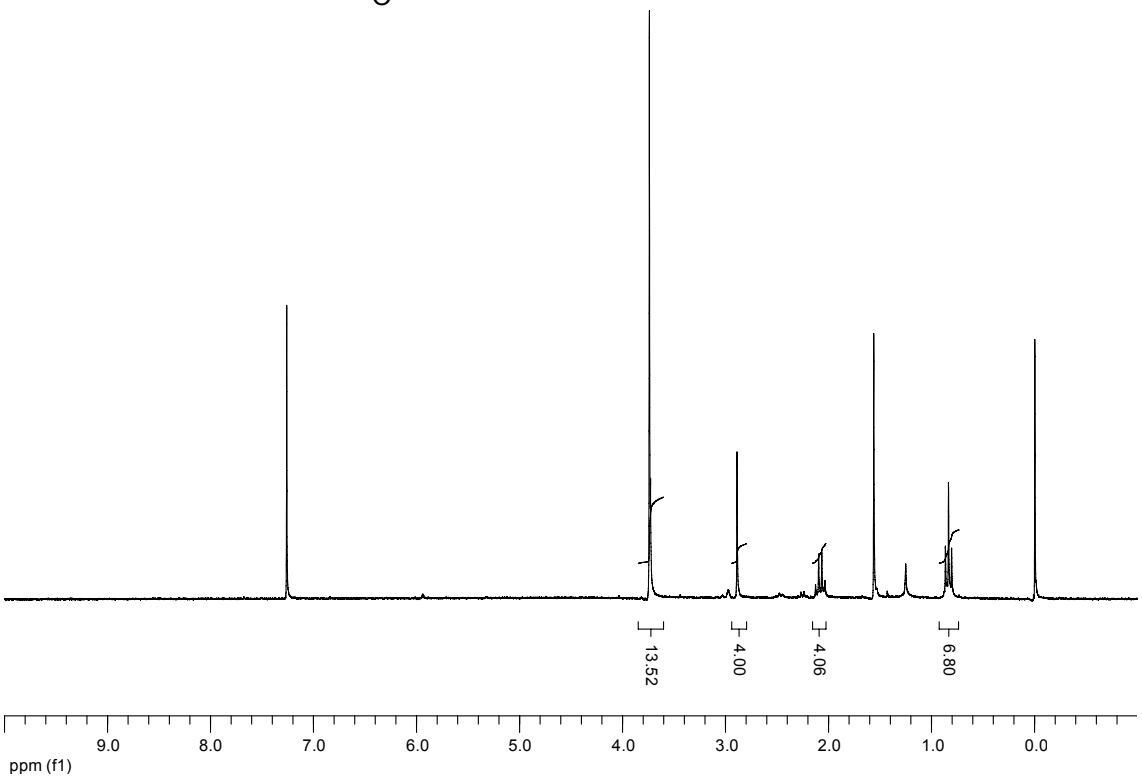
(1:2:2)

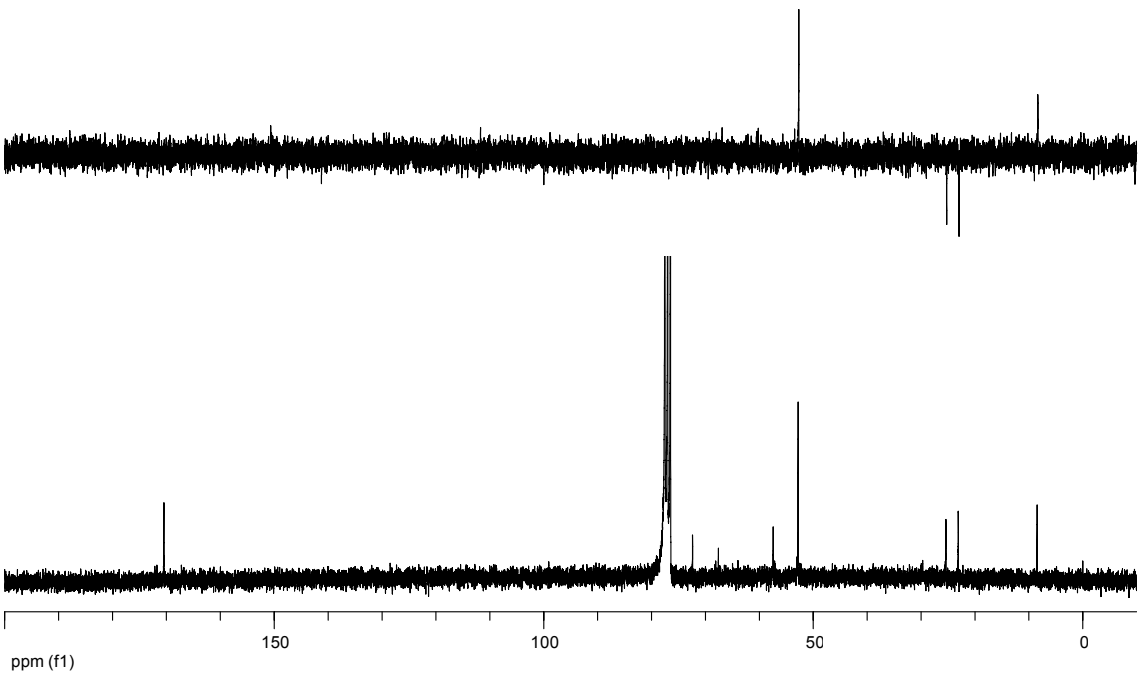



150
100
50
0
ppm (f1)


MeO
MeO
O
O
O
OMe
OMe
O

300


13.52
4.00
4.06
6.80
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
ppm (f1)


150
100
50
0
ppm (f1)

- En este trabajo de tesis se describe una nueva reacción catalizada por Ru(II), la ciclación de 5- y 6-alquinales terminales y 5-alquinonas para dar derivados ciclopenténicos y ciclohexénicos. En estas ciclaciones se utilizan unas novedosas condiciones de generación de vinilidenos de Ru en ácido acético, $[CpRu(CH_3CN)_3]PF_6$/AcOH, que facilitan la descarbonilación del alquino terminal del sustrato. Sin embargo, cuando se utiliza como catalizador CpRu(dppm)Cl, un complejo de Ru(II) con el ligando bisfosfina dppm, se obtienen productos de cicloisomerización. La presencia del ligando bidentado evita la descarbonilación del alquino terminal.

- La ciclación descarbonilante también tuvo lugar con 1,6-diinos terminales y monosustituidos para dar derivados metilenciclopentánicos con buenos rendimientos.

- También se describen novedosas cicloisomerizaciones catalizadas por TFA de alquinales y alquinonas a aldehídos y cetonas α,β-insaturados.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA