

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO
SOSTENIBLE

**Ciclación Catiónica con Alquinos como Grupos Terminadores.
Estudio de la Reactividad de Sistemas Aril-Sustituidos.**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Marta Menéndez González

Oviedo, julio, 2023

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

Trabajo Fin de Máster

Curso 2022/2023

Dña Marta Menéndez González, graduada en Química, ha realizado la Memoria titulada “Ciclación Catiónica con Alquinos como Grupos Terminadores. Estudio de la Reactividad de Sistemas Aril-Sustituidos” bajo la tutela de D. Félix Rodríguez Iglesias, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

El tutor certifica que la citada Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo su dirección, autorizando su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster del Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible correspondiente al curso académico 2022/2023.

Oviedo, julio de 2023

Fdo.: Marta Menéndez González

Fdo.: Félix Rodríguez Iglesias

Índice

Abreviaturas y Acrónimos	6
1. Introducción	8
1.1. Descripción general de una ciclación catiónica	9
1.2. Alquinos como grupos terminadores	10
2. Antecedentes bibliográficos	12
2.1. Primeros trabajos de ciclaciones catiónicas con alquinos.....	13
2.2. Síntesis de cetonas a través de ciclaciones catiónicas con alquinos	13
2.3. Síntesis de halogenuros de alquenilo a través de ciclaciones catiónicas con alquinos	15
2.4. Ciclaciones catiónicas que implican la captura del catión alquenilo mediante la formación de un enlace C-C	17
3. Objetivos	20
4. Discusión de resultados.....	22
4.1. Síntesis de 2-(4-metilbencil)-1-(<i>p</i> -tolil)hept-6-in-2-ol (5a)	23
4.2. Reacciones de ciclación de 2-(4-metilbencil)-1-(<i>p</i> -tolil)hept-6-in-2-ol (5a) en presencia de ácido triflico	23
4.3. Alcance de la reacción	28
4.4. Estudios mecanísticos	29
4.5. Propuesta mecanística	37

5. Parte experimental.....	41
5.1. Generalidades.....	42
5.1.1. Condiciones de trabajo.....	42
5.1.2. Disolventes	42
5.1.3. Cromatografía	42
5.1.4. Técnicas analíticas	43
5.2. Procedimientos Experimentales.....	44
5.2.1. Síntesis de 5-hexinoato de metilo (3).....	44
5.2.2. Síntesis de 2-(4-metilbencil)-1-(p-tolil)hept-6-in-2-ol (5a).....	44
5.2.3. Síntesis de 3,3-bis(4-metilbencil)ciclohex-1-en-1-il trifluorometanosulfonato (6).....	46
5.2.4. Síntesis de 4,4'-((3-bromociclohex-2-en-1,1- diil)bis(metileno))bis(metilbenceno) (8a)	47
5.2.5. Síntesis de 4,4'-((3-clorociclohex-2-en-1,1- diil)bis(metileno))bis(metilbenceno) (8b)	48
5.2.6. Síntesis de 3-metil-9-(4-metilbencil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-5,9- metanobenzo[8]anuleno (7a).....	49
6. Conclusiones	52
7. Bibliografía	54
8. Anexos	57
8.1. Caracterización de 5-hexinoato de metilo (3).....	58
8.2. Caracterización de 2-(4-metilbencil)-1-(p-tolil)hept-6-in-2-ol (5a)	59

8.3. Caracterización de 3,3-bis(4-metilbencil)ciclohex-1-en-1-il trifluorometanosulfonato (6).....	61
8.4. Caracterización de 4,4'-((3-bromociclohex-2-en-1,1- diil)bis(metileno))bis(metilbenceno) (8a).....	63
8.5. Caracterización de 4,4'-((3-clorociclohex-2-en-1,1- diil)bis(metileno))bis(metilbenceno) (8b).....	66
8.6. Caracterización de 3-metil-9-(4-metilbencil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-5,9- metanobenzo[8]anuleno (7a)	68

Abreviaturas y Acrónimos

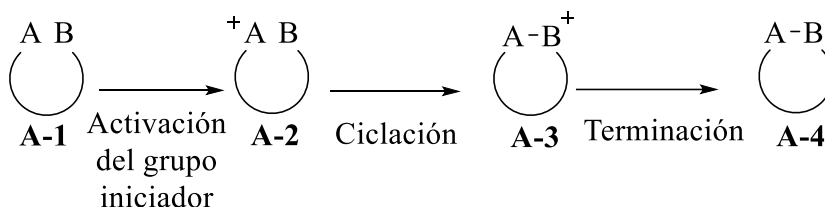
ABREVIATURA	SIGNIFICADO
AcOEt	Acetato de etilo
Cat.	Cantidades catalíticas
Equiv.	Equivalentes
h	Horas
Hex	Hexano
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HFIPME	Hexafluoroisopropil metil éter
min	Minutos
ppm	Partes por millón
<i>p</i>-TSA	Ácido paratoluensulfónico
R_f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
TLC	Cromatografía de capa fina
Tf₂NH	Bistriflimida
TfOH	Ácido tríflico
UV	Ultravioleta

1. Introducción

Hoy en día, las reacciones de ciclación a través de intermedios catiónicos son una importante estrategia de síntesis en Química Orgánica. El trabajo desarrollado y recogido en el presente Trabajo Fin de Máster se enmarca en este contexto. Por tanto, a continuación, se resumen brevemente las características más interesantes de este tipo de reacciones.

1.1. Descripción general de una ciclación catiónica

Las reacciones de ciclación catiónicas se utilizan ampliamente en la síntesis de compuestos carbocíclicos y heterocíclicos, y siguen la secuencia mostrada en el Esquema 1.¹ En estas reacciones, el precursor acíclico **A-1** contiene en su estructura una funcionalidad electrófila (grupo iniciador A) y un grupo terminador con función nucleófila (B). De forma general, un precursor **A-1** se activa para generar el intermedio catiónico **A-2**, el cual es atrapado intramolecularmente por B en un paso de ciclación dando lugar a la nueva especie catiónica **A-3**, que se estabiliza mediante un paso de terminación para dar el producto cíclico final neutro **A-4**.²



Esquema 1: Concepto ciclación catiónica.

Por lo general, este tipo de ciclaciones suelen implicar la creación de enlaces carbono-carbono, lo cual quiere decir que los grupos A y B suelen tener sus funciones electrófilas y nucleófilas centradas en este elemento. En este tipo de ciclaciones, tras la activación inicial del grupo A, éste se transforma en un ion carbenio, el cual puede estabilizarse por medio de un heteroátomo vecinal dando lugar a las especies oxonio, tionio ó iminio (Figura 1). Mientras que las ciclaciones catiónicas a través de

intermedios estabilizados de este tipo son muy abundantes en la bibliografía, los ejemplos que implican la formación inicial de un carbocatión convencional (no estabilizado) son mucho más escasos.

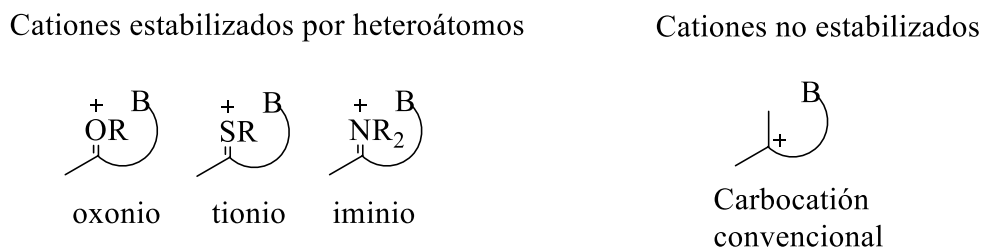


Figura 1: Grupos iniciadores.

Respecto al grupo terminador (B), los alquenos y los arenos son los más habituales, además de los nucleófilos que contienen distintos heteroátomos (Figura 2).



Figura 2: Grupos terminadores.

1.2. Alquinos como grupos terminadores

El presente trabajo se centra en reacciones de ciclación catiónica con alquinos como grupos terminadores. El uso de esta función en reacciones de ciclación es habitual en procesos donde el grupo iniciador es un catión estabilizado por un heteroátomo. Sin embargo, las reacciones de ciclación catiónica con alquinos como grupos terminadores y cationes convencionales como grupos iniciadores son mucho más escasas (Figura 3).

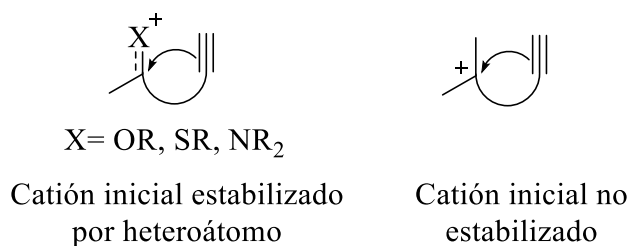
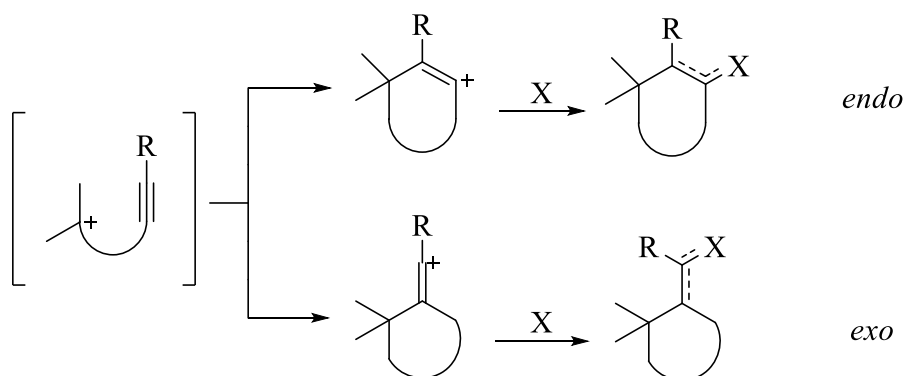


Figura 3: Ciclaciones catiónicas con alquinos como grupos terminadores.

La investigación descrita en este Trabajo Fin de Máster se enmarca en este último tipo de ciclaciones. Es importante destacar que la utilización de un alquino como grupo terminador ofrece muchas posibilidades sintéticas puesto que el intermedio catión alquenilo resultante del proceso de ciclación puede transformarse en muchas otras funcionalidades. Así, tal y como se muestra en el Esquema 2, dicho catión alquenilo intermedio puede ser atrapado por distintos nucleófilos externos (X). De la naturaleza de este último dependen las diferentes funcionalidades que pueden obtenerse.



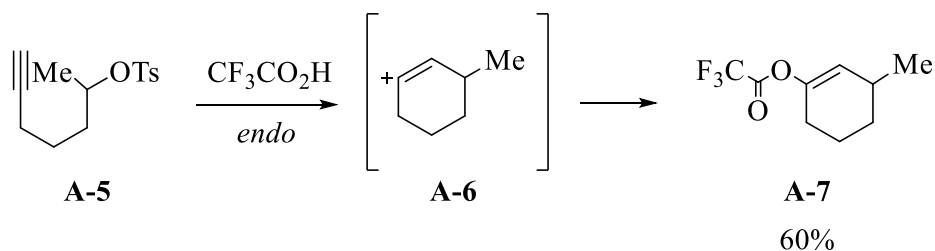
Esquema 2: Reacciones de ciclación catiónica con cationes iniciales no estabilizados.

En el Esquema 2 también se recogen las dos vías por las que se pueden producir las reacciones de ciclación (*endo* o *exo*) según qué átomo de carbono del alquino actúe como nucleófilo atrapando el catión inicial.

2. Antecedentes bibliográficos

2.1. Primeros trabajos de ciclaciones catiónicas con alquinos

En 1966 se describieron los primeros ejemplos de reacciones de ciclación catiónica utilizando un alquino como grupo terminador, llevadas a cabo por los grupos de M. Hanack, R. J. Kamat y W. D. Closson.³

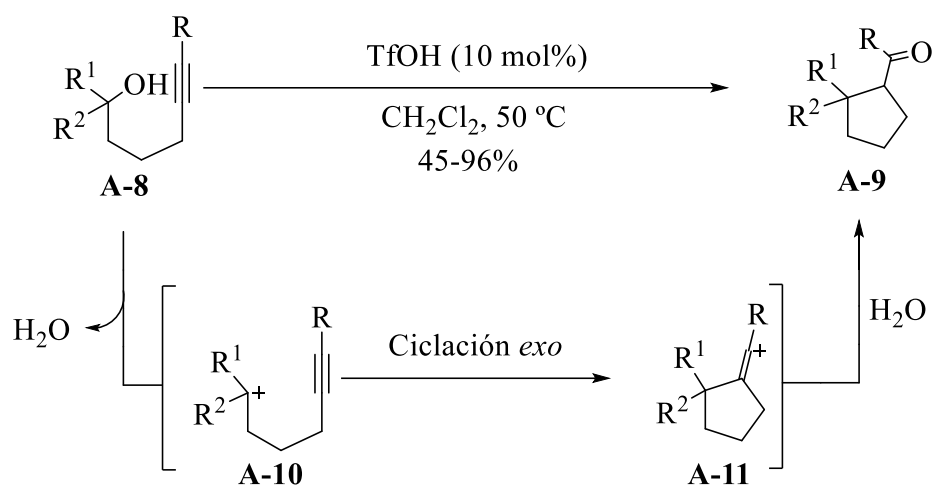


Esquema 3: Primeras ciclaciones catiónicas.

Estas reacciones se basaban en la generación inicial de un catión a partir de una molécula que contenía en su estructura un buen grupo saliente. Así, por ejemplo, en el Esquema 3 se muestra el caso en el que la molécula **A-5** se transforma en el catión **A-6** tras la liberación del grupo tosilato y captura del catión inicial por el alquino. Finalmente, el propio ácido trifluoroacético atrapa dicho catión alqueniilo obteniéndose el enol éster **A-7** (Esquema 3).

2.2. Síntesis de cetonas a través de ciclaciones catiónicas con alquinos

Como ya se ha mencionado anteriormente, el grupo alquino ofrece la posibilidad de transformarse en diferentes funcionalidades tras el proceso de ciclación catiónica. En este apartado se recogen algunos ejemplos de su transformación en una cetona. Así, cuando un alcohol terciario **A-8** se trata con cantidades catalíticas de ácido triflico, se obtienen las cicloalquil cetonas **A-9** (Esquema 4).⁴

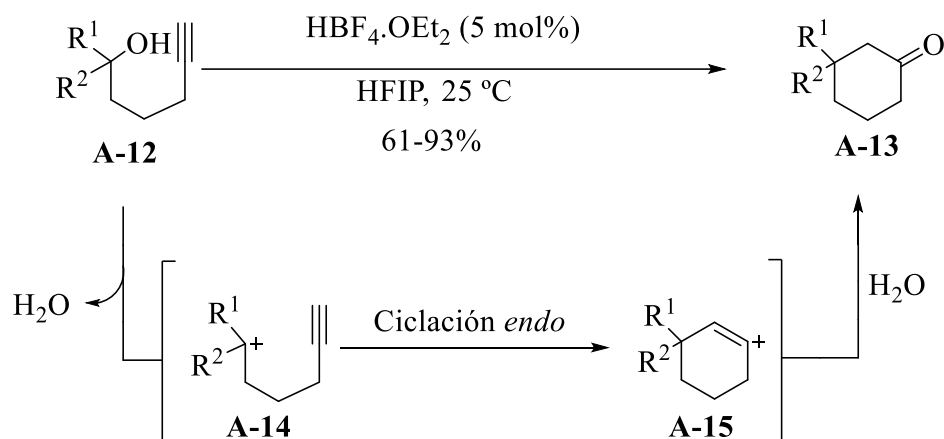


Esquema 4: Síntesis de cetonas a partir de alquinos internos.

En este caso, el catión **A-10** se genera por un proceso de deshidratación y posteriormente es atrapado por el alquino a través de su reacción por el carbono interno, generando así el catión alquenilo exocíclico **A-11** que reacciona con agua para dar el correspondiente enol éter que finalmente se convierte en la cetona **A-9**.

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado esta reacción para el caso concreto de alquinos terminadores. Para este tipo de sustratos, la ciclación ocurre por adición del carbono terminal del alquino (ciclación *endo*), obteniéndose por tanto cicloalcanonas (Esquema 5).⁵

Así, por ejemplo, cuando el alcohol **A-12** se trata con cantidades catalíticas de $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se produce la correspondiente deshidratación para generar **A-14**. La ciclación subsecuente da lugar al catión alquenilo cíclico **A-15** que tras reacción con agua se transforma en la cetona **A-13**.

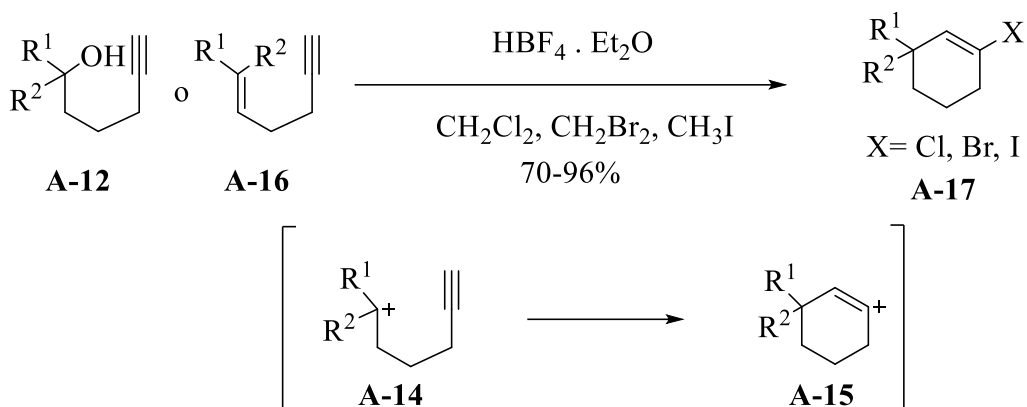


Esquema 5: Síntesis de ciclohexanona a partir de un alquino terminador.

2.3. Síntesis de halogenuros de alquenilo a través de ciclaciones catiónicas con alquinos

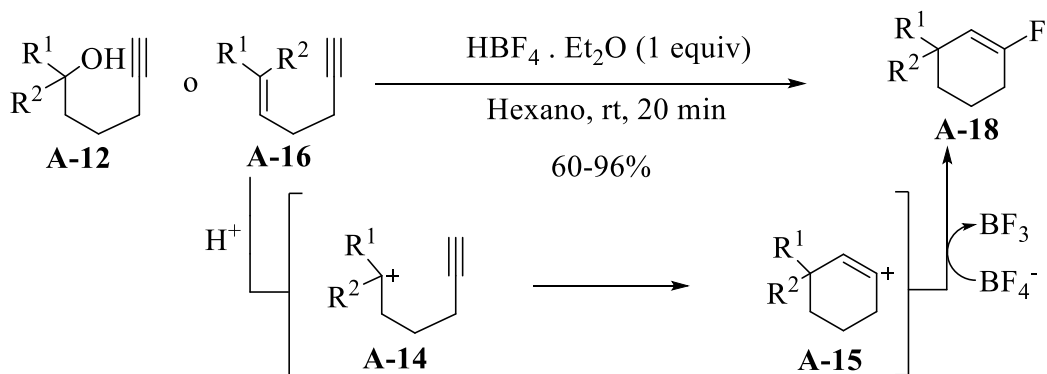
En nuestro grupo de investigación se desarrolló un método general para sintetizar halogenuros de alquenilo cíclicos a partir de alcoholes **A-12** o alquenos **A-16** mediante un tratamiento ácido con $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en presencia de un disolvente halogenado (diclorometano, dibromometano o yodometano respectivamente), siendo éste la fuente de haluro (Esquema 6).⁶

En estas reacciones, el catión inicial **A-14** se forma a través de un proceso de deshidratación (a partir del alcohol **A-12**) o a través de una protonación del alqueno **A-16**. Como ya se ha mencionado, la ciclación del **A-14** da lugar al nuevo catión alquenilo cíclico **A-15** que en este caso es atrapado por un halogenuro procedente del disolvente de la reacción (CH_2Cl_2 , CH_2Br_2 ó CH_3I). De esta forma se pueden sintetizar cloruros, bromuros o ioduros de alquenilo cíclicos.



Esquema 6: Método general para sintetizar halogenuros de alquenilo cíclicos.

Sin embargo, esta vía no es válida para la síntesis de fluoruros puesto que la fuerza del enlace C-F en un disolvente fluorado impide la transferencia del átomo de flúor desde éste al catión alquenilo **A-15**. Sin embargo, se descubrió que el ácido $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ podría ser la fuente de fluoruros al utilizarlo en un disolvente no nucleófilo como es el hexano (Esquema 7).⁷

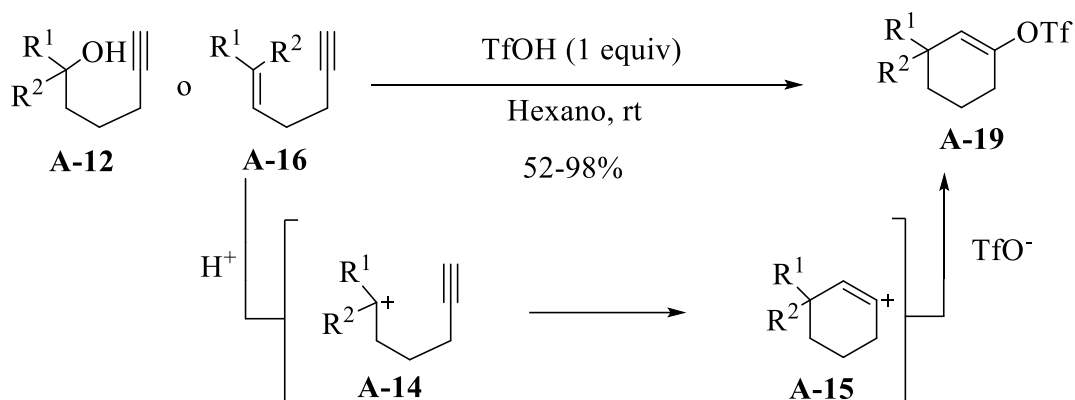


Esquema 7: Método general para sintetizar fluoruros de alquenilo cíclicos.

En este caso, el ácido tiene doble función. Por un lado, es fuente de fluoruros, y además es la fuente de protones necesaria para facilitar la formación del catión inicial **A-14**.

Por otra parte, nuestro grupo de investigación también ha desarrollado un método de síntesis de triflatos de alquenilo cíclicos a través de un proceso de ciclación catiónica (Esquema 8).⁸

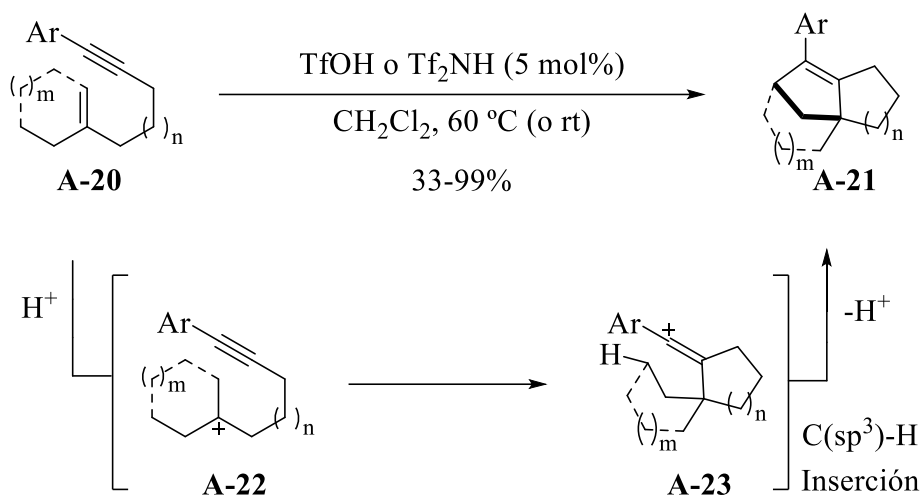
Esta reacción se lleva a cabo a partir del alcohol **A-12** o del alqueno **A-16** en un disolvente inerte como es el hexano, utilizando ácido triflico en cantidades estequiométricas. Así, tras la protonación inicial, se forma el catión **A-14** y posteriormente el catión alquenilo **A-15** que es atrapado por el anión triflato para formar así el producto final **A-19**.



Esquema 8: Método general para sintetizar triflatos de alquenilo cíclicos.

2.4. Ciclaciones catiónicas que implican la captura del catión alquenilo mediante la formación de un enlace C-C

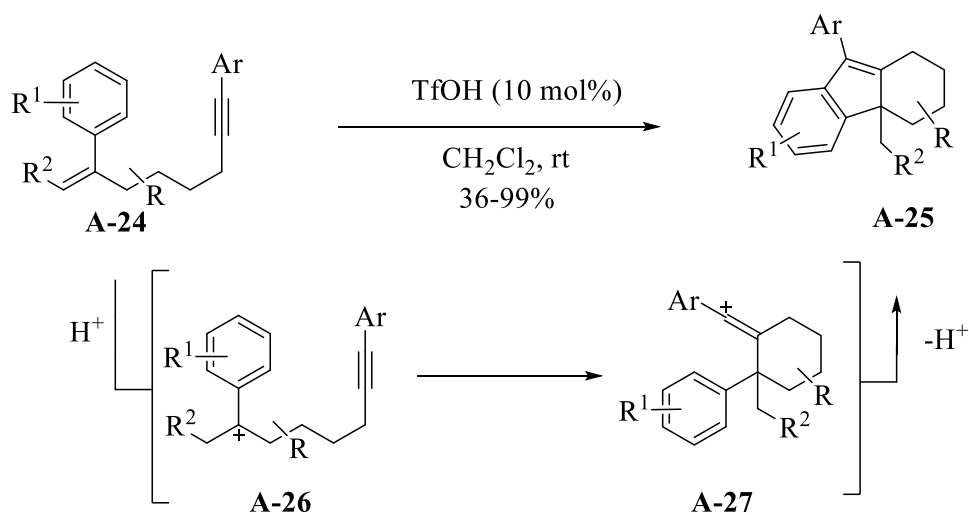
En las reacciones comentadas en los apartados anteriores, el catión alquenilo intermedio es atrapado por un compuesto heteroatómico (H_2O , halógeno, triflato). Sin embargo, se ha demostrado que el catión alquenilo puede participar en reacciones que implican la formación de un enlace carbono-carbono. Un ejemplo se recoge en el Esquema 9.⁹



Esquema 9: Ciclización catiónica que implica la formación de enlace C-C mediante un proceso de inserción C(sp³)-H.

En este caso, el enino **A-20** se trata con cantidades catalíticas de ácido tríflico o bistriflimida dando lugar al catión **A-22** que evoluciona al catión alquenilo **A-23** tras la adición del alquino. Este catión alquenilo **A-23** intermedio reacciona a través de una reacción de inserción carbono-hidrógeno para formar el producto final **A-21**.¹⁰

Consecuentemente, cuando se utiliza una especie **A-24** que contiene un alquino junto con un areno en una posición adecuada, se favorece la formación de diferentes derivados policarbocíclicos **A-25**, como se recoge en el Esquema 10.¹¹

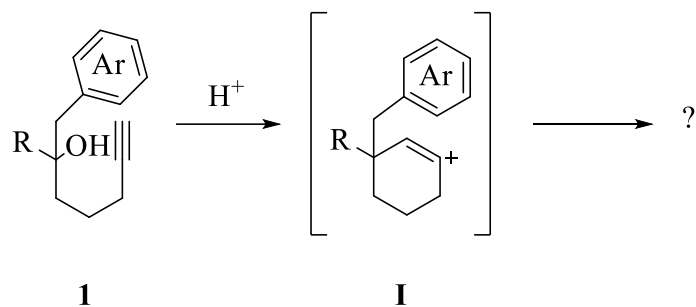


Esquema 10: Ciclización catiónica que implica una formación de enlaces C-C intramolecular mediante una reacción de tipo Friedel Crafts.

En este proceso el catión alquenilo **A-27**, procedente de la ciclación catiónica de **A-26**, es atrapado por una reacción de tipo Friedel-Crafts para finalmente generar el producto **A-25**.

3. Objetivos

El objetivo del presente Trabajo Fin de Máster es el estudio de la reacción de ciclación catiónica de sistemas que contienen un alquino como grupo terminador y un areno (**1**) en una posición adecuada para reaccionar con el catión alquenilo que se forma como intermedio de la reacción **I** (Esquema 11).



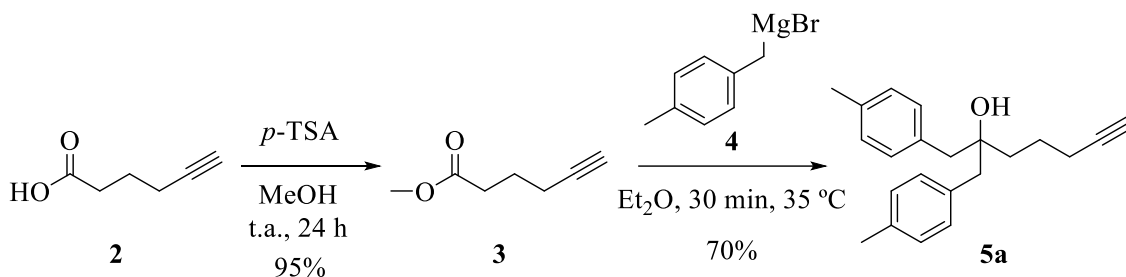
Esquema 11: Reacción objeto de estudio.

4. Discusión de resultados

Como ya se ha comentado, el objetivo de este trabajo es estudiar las reacciones de ciclación catiónica en compuestos que contengan en su estructura anillos aromáticos. Para ello se decidió evaluar inicialmente la reactividad de un sistema modelo cuya síntesis se describe a continuación.

4.1. Síntesis de 2-(4-metilbencil)-1-(*p*-tolil)hept-6-in-2-ol (**5a**)

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis del alcohol **5a** que contiene en su estructura un hidroxilo a partir del cual se generará el catión inicial, un alquino para atrapar a este catión inicial y dos grupos arilo. Para ello, se partió del ácido 5-hexinoico (**2**), el cual se hizo reaccionar con 0.2 equiv. de ácido *p*-toluenosulfónico en MeOH a temperatura ambiente para obtener el correspondiente éster **3** con un rendimiento del 95%, que se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. La reacción del 5-hexinoato de metilo (**3**) con exceso del reactivo de Grignard **4**, preparado con anterioridad, permitió obtener eficazmente el 2-(4-metilbencil)-1-(*p*-tolil)hept-6-in-2-ol **5a** con un 70% de rendimiento tras su purificación por columna cromatográfica (Esquema 12).

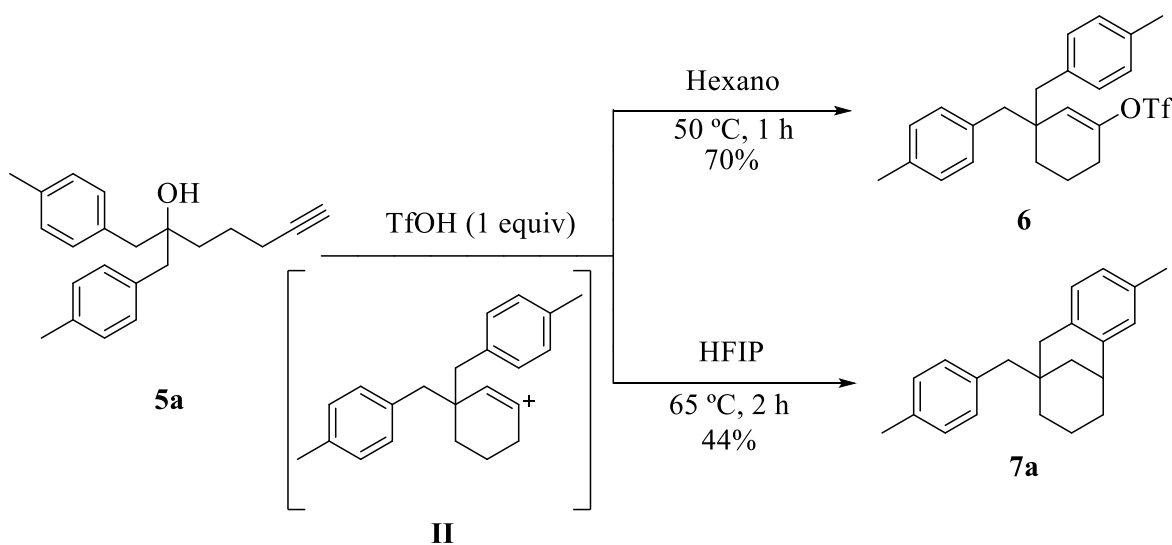


Esquema 12: Síntesis del compuesto **5a**.

4.2. Reacciones de ciclación de 2-(4-metilbencil)-1-(*p*-tolil)hept-6-in-2-ol (**5a**) en presencia de ácido triflico

Una vez obtenido el 2-(4-metilbencil)-1-(*p*-tolil)hept-6-in-2-ol (**5a**), en primer lugar se llevó a cabo la síntesis del correspondiente triflato de alqueno **6** en las condiciones que se habían descrito con anterioridad en nuestro grupo (ver Esquema 8 en Antecedentes

Bibliográficos).⁸ Así, el tratamiento de este alcohol con un equivalente de TfOH en hexano como disolvente a 50 °C durante 1 hora dio lugar al triflato de alqueno esperado **6** con un rendimiento del 70% (Esquema 13). Como ya se ha explicado en los Antecedentes Bibliográficos (ver Esquema 8), esta reacción transcurre a través de la formación del intermedio II (Esquema 13) que es atrapado por el anión triflato. En este proceso, los anillos aromáticos del material de partida no participan. Por tanto, se decidió seguir evaluando la reacción en otros disolventes. Más concretamente, se probó la reacción en HFIP a reflujo (65 °C) durante 2 horas y, sorprendentemente, lo que se obtuvo no fue el triflato **6** sino que se aisló un nuevo compuesto policíclico **7a** con un rendimiento del 44%, cuya estructura se determinó tras diferentes estudios de RMN como se comentará más adelante. La obtención del compuesto **7a** resultó ser muy atractiva tanto desde el punto de vista sintético como mecanístico. En este sentido, teniendo en cuenta que en el proceso de ciclación catiónica se espera la formación del intermedio catión alqueno II, es difícil a primera vista explicar la formación del producto **7a**. Así, la evolución del intermedio II podría entenderse a priori como una reacción de Friedel Crafts reductiva que no es un proceso evidente.¹⁰ Por todo ello, decidimos seguir estudiando en detalle esta reacción.



Esquema 13: Síntesis de los compuestos **6** y **7a**.

A efectos comparativos, a continuación, se muestran los espectros de RMN de los compuestos **6** y **7a**. En primer lugar, en la Figura 4 se puede ver el espectro de protón del triflato **6**. Así pues, se aprecian las señales características de los protones aromáticos como dos dobletes, uno a 7.10 y otro a 7.05 ppm con una constante de acoplamiento de $J= 8.0$ Hz en ambos casos, tratándose de las señales de H₇ y H₆ respectivamente. Aparece a continuación un singulete a 5.61 ppm, siendo ésta la señal de H₁. Seguidamente, se pueden observar dos dobletes a 2.73 y 2.67 ppm con una constante de acoplamiento para ambos de $J= 13.3$ Hz, que se corresponden con las señales de los protones diastereotópicos de H₅ y H_{5'}. Se aprecia otro singulete a 2.34 ppm, tratándose de la señal de H₈. Por otra parte, se observa un triplete a 2.08 ppm ($J= 5.1$ Hz) que se corresponde con la señal característica de H₂. Por último, se observan dos multipletes, uno de ellos entre 1.65 y 1.58 ppm y otro entre 1.49 y 1.42 ppm, que se corresponden con las señales de H₄ y H₃ respectivamente.

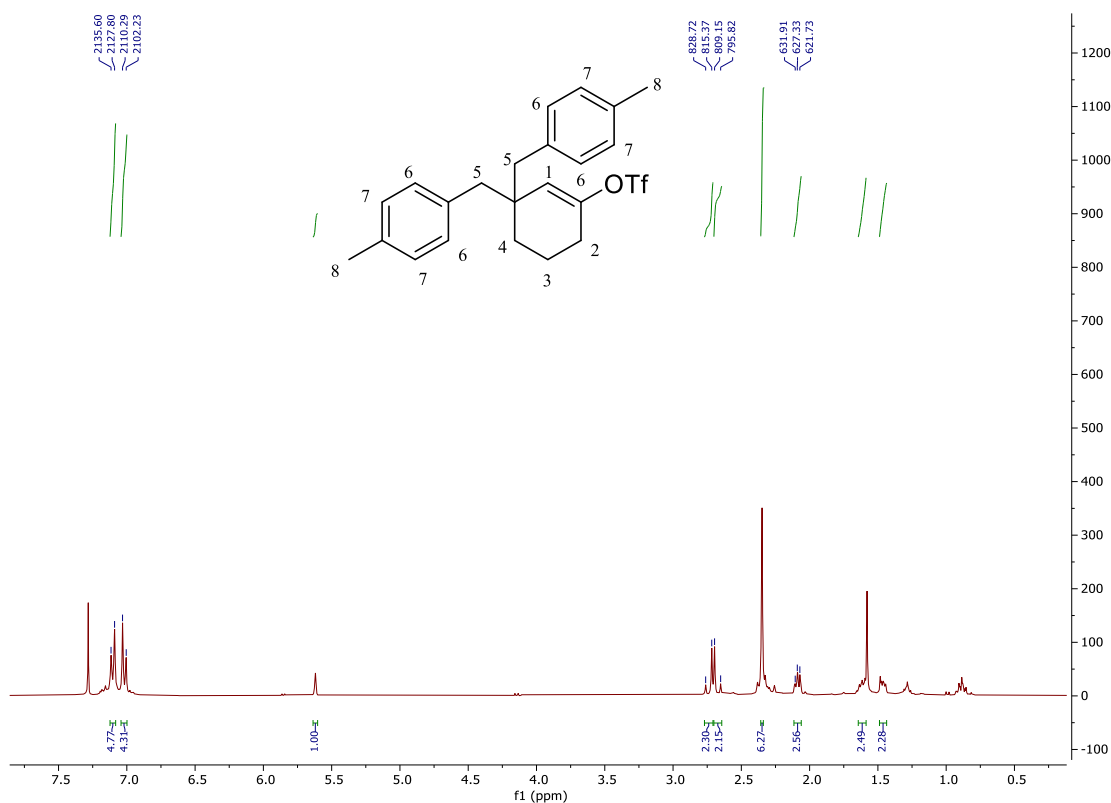


Figura 4: Espectro de ¹H-RMN del triflato **6**.

Seguidamente, en la Figura 5 está recogido el espectro de ^1H -RMN del producto **7a** donde se aprecian claramente las diferencias con el espectro del triflato **6**. Todos los protones de la molécula fueron perfectamente identificados con la ayuda de experimentos COSY, HSQC y HMBC. Por un lado, se pueden observar las señales aromáticas H_8 y H_9 en forma de multiplete entre 7.15 y 7.07 ppm. En esta misma zona, se aprecian también dos dobletes a 6.97 y 6.92 ppm con una constante de acoplamiento de $J= 7.4$ Hz en ambos casos, correspondiente a las señales de H_{11} y H_{13} . A 6.85 ppm se aprecia un singulete, correspondiente a la señal de H_{12} . A 3.03 ppm aparece un triplete ($J= 3.4$ Hz), que se corresponde con la señal de H_1 . A continuación se observa un doblete a 2.88 ppm ($J= 17.2$ Hz) tratándose de uno de los protones diasterotópicos H_6 . El otro protón diasterotópico H_6' aparece también como doblete a 2.52 ppm ($J= 17.2$ Hz). Los hidrógenos diasterotópicos H_7 y H_7' aparecen como dobletes con una constante de acoplamiento de $J= 13.4$ Hz a 2.59 y 2.53 ppm. Posteriormente se observan dos singuletes consecutivos a 2.36 y 2.30 ppm, que se corresponden con la señal de los protones de los dos metilos presentes en el producto, H_{10} y H_{14} respectivamente. Por último, aparecen una serie de multipletes que se corresponden con los CH_2 restantes. Se aprecia un multiplete entre 1.77 y 1.52 ppm que integra por 5 H, que incluye la señal de los protones diasterotópicos H_5 junto con la señal de H_2 . Además, está incluido uno de los hidrógenos diasterotópicos H_4 . Entre 1.43 y 1.33 ppm se observa otro multiplete que integra por dos protones y que se corresponde con las señales de H_4' y de uno de los hidrógenos diasterotópicos H_3 . Finalmente, se observa otro multiplete entre 1.24 y 1.14 ppm, que se corresponde con la señal de H_3' .

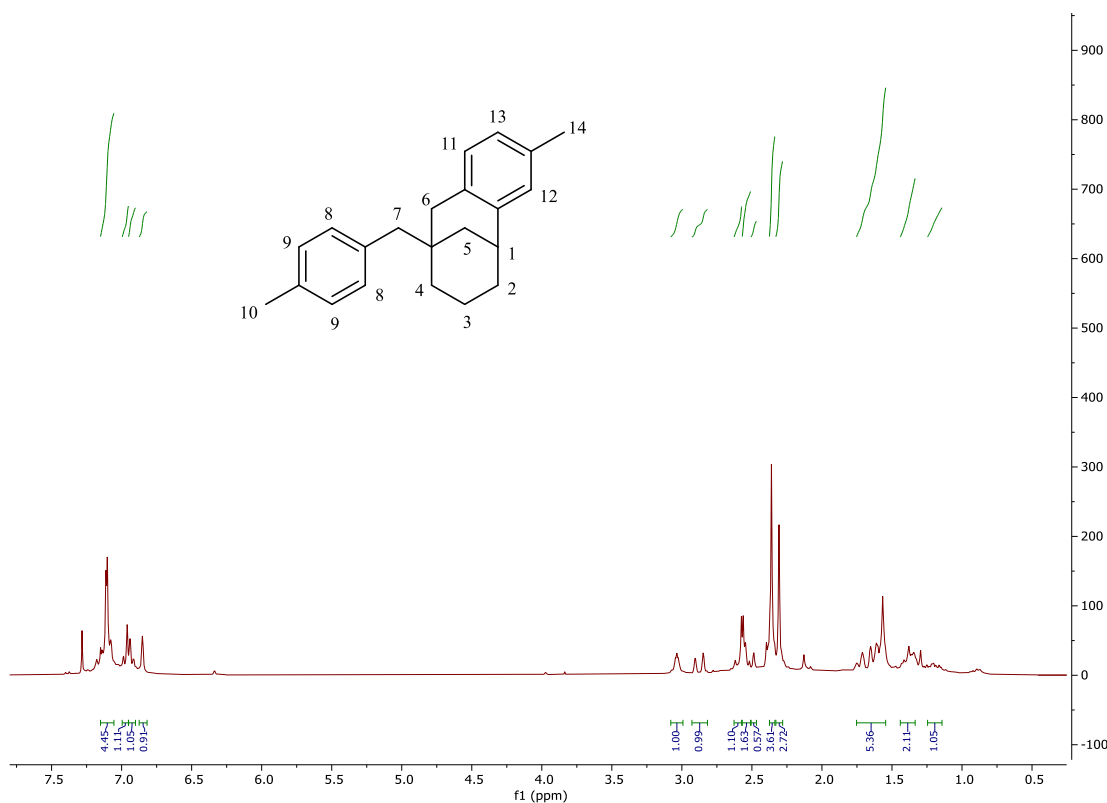


Figura 5: Espectro de ^1H -RMN del compuesto **7a**.

Para la caracterización de este producto también se llevaron a cabo los experimentos de ^{13}C -RMN y DEPT-135. Los correspondientes espectros aparecen de forma conjunta recogidos en la Figura 6. En ellos se pueden observar que las señales más desapantalladas se corresponden con los diferentes C_{ipso} que están presentes en la molécula. Así, las señales a 140.6, 135.4, 135.2, 135.1 y 134.6 ppm corresponden a C_9 , C_{19} , C_8 , C_{16} y C_{13} , respectivamente. Seguidamente, se pueden observar el resto de las señales aromáticas en su desplazamiento habitual. A 130.7 ppm se aprecia la señal de C_{18} , mientras que la señal a 128.4 ppm se corresponde con C_{17} y C_{12} . A 127.6 ppm aparece la correspondiente señal a C_{10} y, por último, a 126.4 ppm se encuentra la señal de C_{11} . Más apantalladas aparecen el resto de las señales del espectro. Además, gracias al experimento DEPT, se pueden apreciar los diferentes CH_2 presentes en la molécula. Así, a 51.3 ppm aparece una señal que se corresponde con C_{15} . A continuación, se encuentran dos señales a 39.8 y 39.4 ppm, que se corresponden con C_7 y C_4

respectivamente. Seguidamente, se puede apreciar una señal a 37.3 ppm, tratándose en este caso de la señal correspondiente a C₆. La señal a 36.2 ppm se corresponde con el carbono C₁, mientras que la señal a 33.9 ppm se trata del carbono cuaternario C₅. Muy próxima a ésta, a 33.3 ppm aparece una señal que se trata de C₂. Finalmente, se pueden apreciar dos señales casi solapadas a 21.0 y 20.9 ppm, que se corresponden con las señales propias de los dos metilos presentes en la molécula C₁₄ y C₂₀. La señal más apantallada a 18.8 ppm se corresponde con C₃.

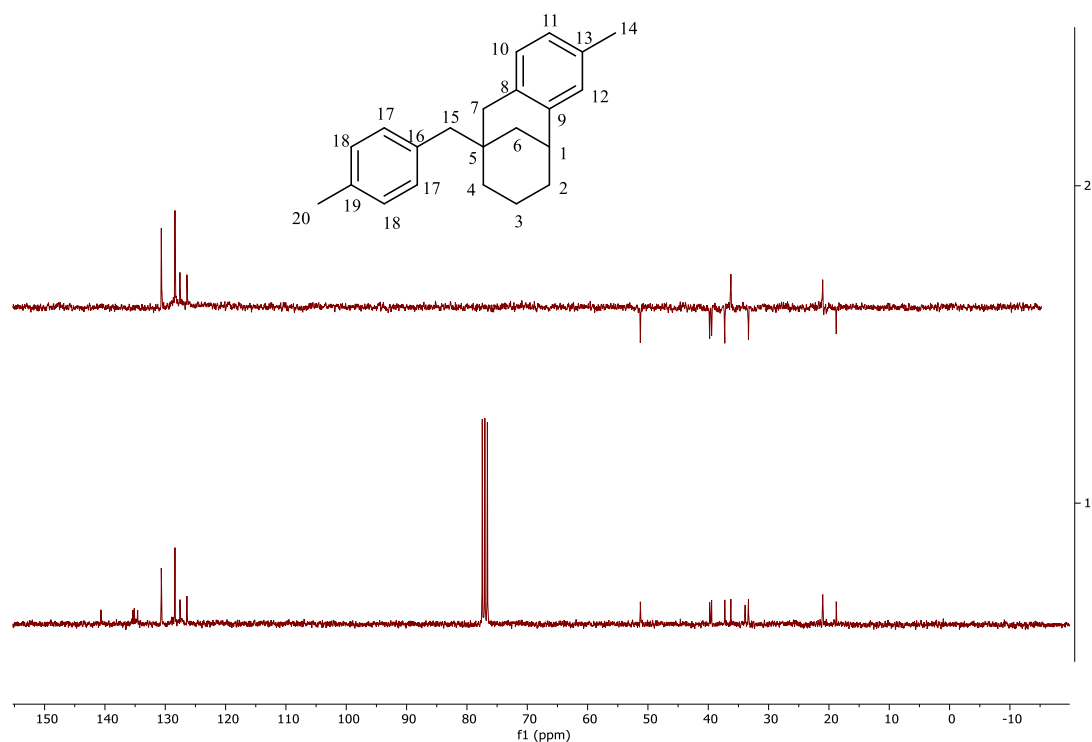
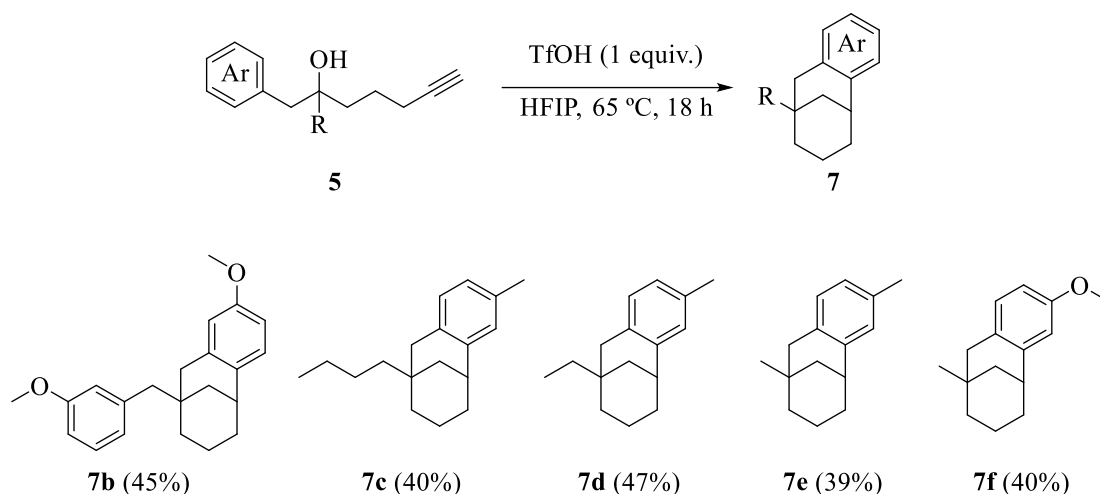


Figura 6: Espectros de ¹³C-RMN y DEPT-135 del compuesto **7a**.

4.3. Alcance de la reacción

Con el fin de verificar si la reacción modelo de síntesis del compuesto policíclico **7a** podría extenderse a otros sustratos, se llevó a cabo un pequeño estudio del alcance de la reacción. Así, tal y como se muestra en el Esquema 14, se pudieron sintetizar una serie de compuestos **7** a partir de los alcoholes **5** en condiciones análogas a las descritas para

la síntesis de **7a**. Aunque, estas reacciones no se han optimizado, demuestran la generalidad del proceso.



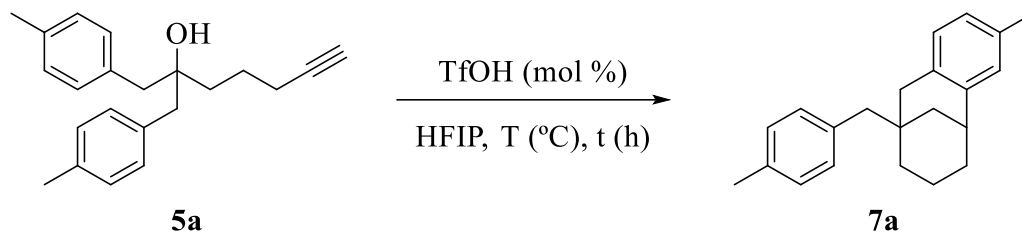
Esquema 14: Compuestos sintetizados a partir de alcoholes de tipo **5**.

4.4. Estudios mecanísticos

Con el objeto de conocer en mayor detalle esta nueva reacción, se decidió llevar a cabo un estudio de las distintas variables del proceso. Inicialmente, se llevaron a cabo estudios utilizando como disolvente HFIP y variando temperatura, cantidad de TfOH y tiempo de reacción (Tabla 1).

En la entrada 1 de la Tabla 1 se presentan las condiciones iniciales anteriormente descritas en el Esquema 13. Tal y como muestra la entrada 2, la reacción ocurre incluso a temperatura ambiente en 6 horas utilizando 1.2 equivalentes de TfOH. A continuación, se quiso saber si la reacción podría transcurrir con cantidades catalíticas de TfOH. Así, en un siguiente experimento (entrada 3), se llevó a cabo la reacción con 10 mol % de TfOH a 65 °C durante 3 horas y se observó la conversión completa hacia el producto final **7a**. Este experimento demuestra que el proceso ocurre en presencia de cantidades catalíticas de TfOH. Aunque se realizó algún experimento en condiciones catalíticas a más baja temperatura, los resultados no fueron concluyentes. Por último, se

llevó a cabo una prueba sin ácido (entrada 4) a 65 °C y durante 72 horas, donde no se observó ningún tipo de conversión, recuperando el material de partida **5a**. Este experimento demuestra la necesidad de ácido triflórico para que la reacción evolucione.

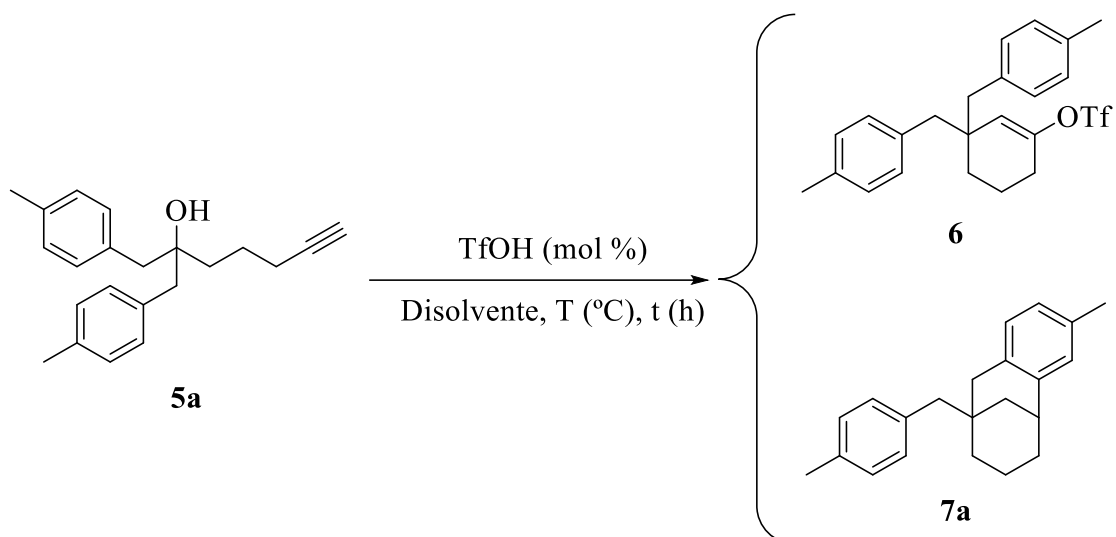


Entrada	TfOH (mol %)	T (°C)	t (h)	Conversión (%) ^[a]
1	120	65	2	100
2	120	t.a.	6	100
3	10	65	3	100
4	-	65	72	0

[a]: Conversión calculada por ¹H-RMN realizado sobre el crudo de la reacción.

Tabla 1: Estudio del HFIP como disolvente.

Seguidamente, se estudió el efecto del disolvente. Más concretamente, se quiso comprobar si la reacción podía ocurrir en disolventes apróticos. Para ello se utilizaron hexafluorobenceno (C₆F₆) y hexafluoroisopropil metil éter (HFIPME). Los experimentos más significativos se encuentran recogidos en la Tabla 2:



Entrada	Disolvente	TfOH (mol %)	T (°C)	t (h)	Conversión (%) ^[a]
1	C ₆ F ₆	120	85	18	100 (6)
2	C ₆ F ₆	120	85	48	100 (7a)
3	HFIPME ^[b]	120	50	72	100 (6)
4	HFIPME ^[b]	120	85	48	100 (7a)
5	C ₆ F ₆	10	85	18	0 ^[c]

[a]: Conversión calculada por ¹H-RMN realizado sobre el crudo de la reacción.

[b]: Hexafluoroisopropil metil éter.

[c]: Se observó la formación de una mezcla de eninos provenientes de la deshidratación de **5a**.

Tabla 2: Estudio del efecto del disolvente.

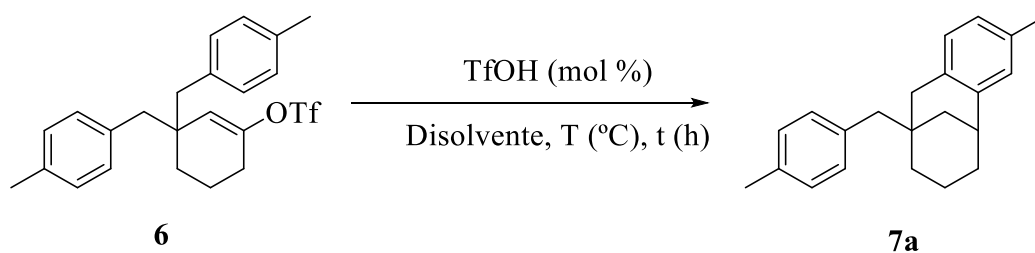
El primer experimento (entrada 1) reproduce las condiciones iniciales que condujeron al descubrimiento de esta reacción (esquema de la Tabla 1) variando el disolvente (hexafluorobenceno en lugar de hexfluoroisopropanol), la temperatura, que en este caso es más elevada debido al mayor punto de ebullición del hexafluoroisopropanol (85 °C frente a 65 °C), y el tiempo de reacción a 18 horas. Como se puede apreciar, a diferencia

de lo observado para el HFIP, no se observó la formación del producto **7a**, si no que la reacción condujo de forma exclusiva al triflato **6**. Sorprendentemente, cuando se llevó a cabo esta misma reacción aumentando el tiempo de reacción hasta las 48 horas (entrada 2), entonces sí se observó la formación del producto deseado **7a**.

Otro disolvente probado fue el HFIPME, tal y como se recoge en las entradas 3 y 4. Al reaccionar el correspondiente alcohol **5a** en este disolvente con 1.2 equivalentes de TfOH a reflujo (50 °C) y durante 72 horas (entrada 3), se obtuvo el triflato de alqueno **6**. Sin embargo, cuando se llevó a cabo este mismo experimento en un tubo sellado a una temperatura más elevada (85 °C, entrada 4), se consiguió la conversión total al producto **7a**.

Finalmente, se realizó un experimento en hexafluorobenceno utilizando cantidades catalíticas de TfOH durante 18 horas, pero en estas condiciones únicamente se observó la transformación del alcohol **5a** en una mezcla de eninos provenientes de la simple deshidratación del material de partida. Todos estos resultados parecen indicar que, aunque la reacción puede ocurrir en disolventes apróticos, se requiere una cantidad estequiométrica de ácido triflico y una mayor temperatura de reacción en comparación con la utilización de HFIP.

En vista de los resultados anteriores (entradas 1,2; Tabla 2) parece que el producto **7a** podría obtenerse también a partir del triflato de alqueno **6** puesto que, al menos en disolventes apróticos, a tiempos cortos de reacción se forma primeramente dicha especie (entrada 1, Tabla 2) mientras que aumentando el tiempo de reacción parece que este triflato se convierte en el producto **7a** (entrada 2, Tabla 2). Con el fin de comprobarlo, se llevaron a cabo una serie de experimentos partiendo del triflato **6**, tal y como se muestra en la Tabla 3.



Entrada	Disolvente	TfOH (mol %)	T (°C)	t (h)	Conversión (%) ^[a]
1	HFIP	120	65	3	50
2	HFIP	120	85	18	100
3	HFIP	10	85	18	100
4	HFIP	10	65	18	0
5	HFIP	-	85	48	0
6	C ₆ F ₆	120	85	18	100
7	C ₆ F ₆	10	85	18	0
8	C ₆ F ₆	10	85	48	100
9	HFIPME ^[b]	10	50	72	0
10	HFIPME ^[b]	10	85	18	100

[a]: Conversión calculada por ¹H-RMN realizado sobre el crudo de la reacción.

[b]: Hexafluoroisopropil metil éter.

Tabla 3: Estudio de la reacción a partir del correspondiente triflato de alqueno **6**.

En primer lugar, se probó la reacción en HFIP como disolvente. En la entrada 1 se muestra un experimento realizado con 1.2 equivalentes de TfOH a reflujo (65 °C) durante 3 horas, obteniéndose una conversión hacia el producto **7a** únicamente del 50%.

A continuación, se probó un experimento con la misma cantidad de ácido pero esta vez

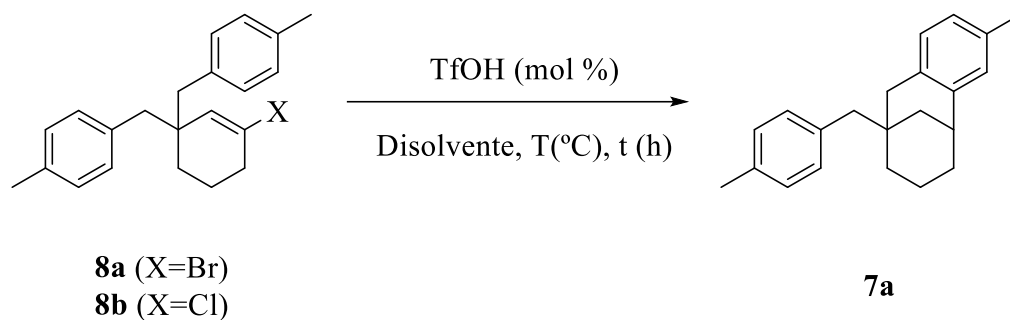
a 85 °C en tubo sellado y durante 18 horas (entrada 2), que condujo a la conversión total del material de partida y su transformación en el producto **7a**. Seguidamente, se realizó un experimento con las mismas condiciones que la entrada anterior pero con cantidades catalíticas de TfOH (entrada 3), observándose la formación del producto **7a**. En un intento de llevar a cabo esta reacción a una temperatura más baja (65 °C, entrada 4), no se consiguió la transformación al producto **7a** deseada. Finalmente, con este disolvente se llevó a cabo la reacción sin ácido a 85 °C y durante 48 horas (entrada 5), sin observar la conversión buscada al producto final.

A continuación, se realizaron diferentes experimentos donde el disolvente utilizado fue hexafluoroisopropanol. En la entrada 6, se recoge un experimento con 1.2 equivalentes de TfOH a 85 °C y durante 18 horas, dando como resultado la formación del producto **7a**. Seguidamente, se llevó a cabo la reacción con 10 mol% de TfOH a 85 °C y durante 18 horas (entrada 7), recuperándose íntegramente el material de partida **6**. Es importante destacar que en estas condiciones pero usando HFIP como disolvente, la reacción sí que se completaba (entrada 3). Sin embargo, al repetir estas mismas condiciones pero esta vez durante 48 horas (entrada 8), la conversión al producto final fue total. Es decir, con cantidades catalíticas de TfOH en hexafluoroisopropanol, la reacción requiere tiempos relativamente largos para obtener el producto **7a**.

Por último, se utilizó HFIPME como disolvente. Tal y como se recoge en la entrada 9, al utilizar 10 mol% de TfOH a 50 °C (temperatura de ebullición del HFIPME) durante 72 horas no se observó la formación del producto **7a**. Sin embargo, sí se consiguió dicha transformación empleando la misma cantidad de TfOH pero aumentando la temperatura a 85 °C y llevando a cabo la reacción en un tubo sellado (entrada 10). Esto demuestra que la transformación del triflato **6** en el producto **7a** requiere de una temperatura

relativamente elevada (85 °C). Esto contrasta con la transformación desde el alcohol **5a** que al menos en HFIP, no requiere de temperaturas tan elevadas.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con el triflato **6**, quisimos comprobar si el producto **7a** se podría formar a partir de los correspondientes halogenuros de alquenilo **8**, sintetizados según la metodología descrita en nuestro laboratorio (Tabla 4).⁶



Entrada	8	Disolvente	TfOH (mol %)	T (°C)	t (h)	Conversión (%) ^[a]
1	8a	HFIP	120	65	2	100
2	8b	HFIP	120	65	2	100
3	8b	HFIP	120	50	2	100
4	8a	HFIP	10	65	2	100
5	8b	HFIP	10	65	2	100
6	8a	C ₆ F ₆	120	85	48	100
7	8a	C ₆ F ₆	10	85	2	0
8	8b	HFIPME ^[b]	120	85	18	- ^[c]

[a]: Conversión calculada por ¹H-RMN realizado sobre el crudo de la reacción.

[b]: Hexafluoroisopropil metil éter.

[c]: Mezcla de productos entre los que se identifica **7a** minoritario.

Tabla 4: Estudio de la reacción a partir del correspondiente halogenuro de alquenilo **8**.

El primer disolvente que se utilizó fue el HFIP. Así, tal y como se puede observar en las entradas 1 y 2 de la Tabla 4, al tratar el correspondiente halogenuro de alqueno **8** con 1.2 equivalentes de TfOH a reflujo (65 °C) y durante 2 horas, se consiguió la conversión total al producto **7a**. Seguidamente, se llevó a cabo un experimento a partir del cloruro de alqueno **8b** con la misma cantidad de ácido y en el mismo tiempo de reacción, pero esta vez disminuyendo la temperatura a 50 °C (entrada 3), produciéndose de nuevo la transformación al producto **7a**. Finalmente, al repetir los experimentos recogidos en las entradas 1 y 2 pero esta vez con cantidades catalíticas de TfOH (entradas 4 y 5), la transformación de nuevo al producto final **7a** fue total. Comparativamente, estos resultados parecen indicar que la reacción desde los halogenuros de alqueno es más fácil que desde el correspondiente triflato (ver Tabla 3).

A continuación, se utilizó hexafluorobenceno como disolvente. En la entrada 6 se recoge un experimento donde a partir del bromuro de alqueno **8a** utilizando 1.2 equivalentes de TfOH a 85 °C durante 48 horas, se consigue la conversión total al producto **7a**. Sin embargo, al usar 10 mol % de TfOH a la misma temperatura que la entrada anterior y durante 2 horas (entrada 7), se recuperó el material de partida **8a**.

Finalmente se realizó un experimento utilizando HFIPME como disolvente. En la prueba recogida en la entrada 8, a partir del cloruro de alqueno **8b** con 1.2 equivalentes de TfOH, a 85 °C y durante 18 horas, obteniéndose una mezcla de productos donde **7a** se encuentra de forma minoritaria.

De nuevo, estos experimentos demuestran que la reacción transcurre mucho mejor cuando el disolvente es HFIP.

4.5. Propuesta mecanística

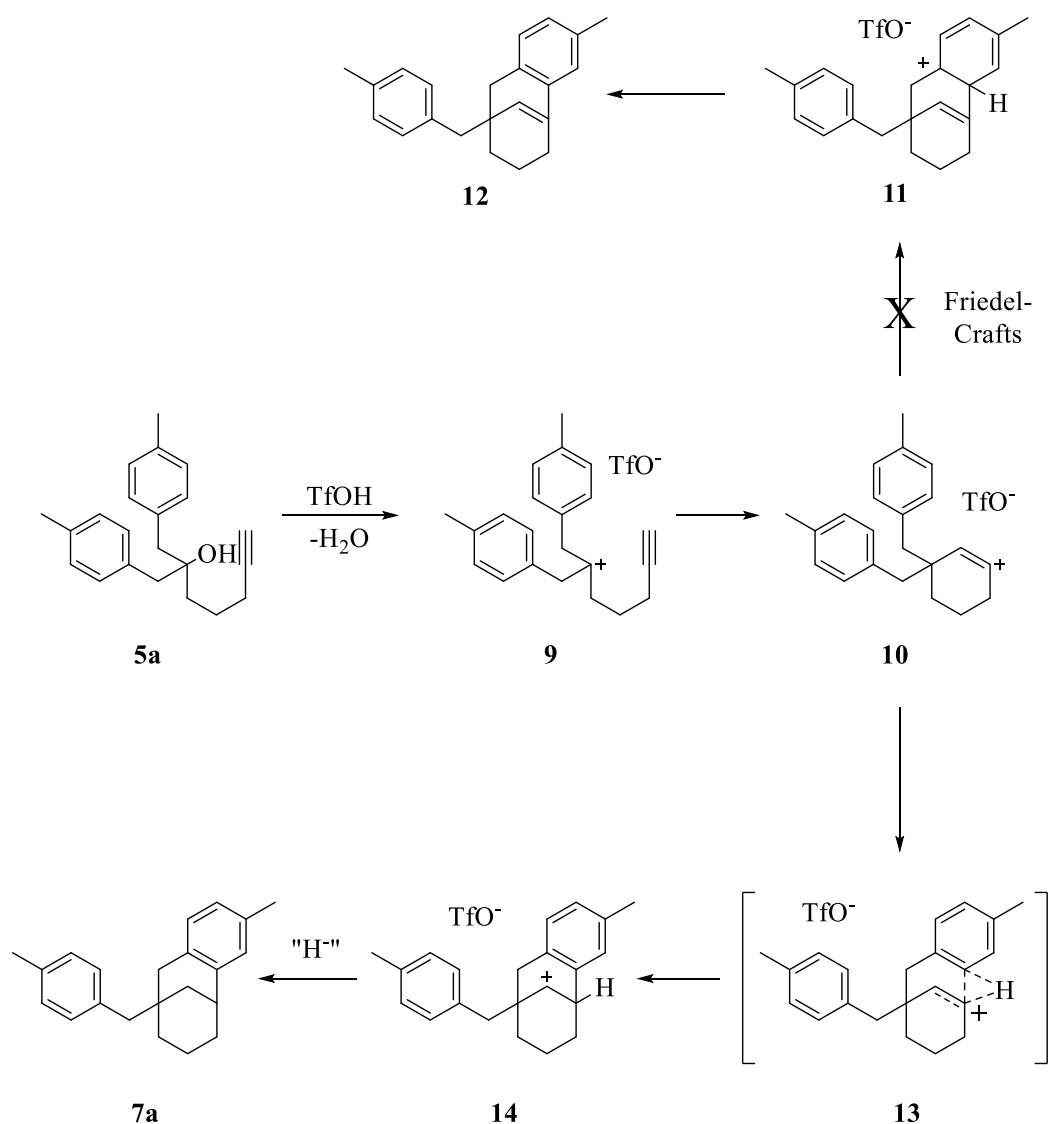
Teniendo en cuenta todos los experimentos anteriores, se propone el mecanismo recogido en el Esquema 15 para la formación del producto **7a** a partir del alcohol **5a**.

En primer lugar, el alcohol **5a** se protona en presencia de TfOH para dar el catión terciario **9** tras la pérdida de una molécula de agua. Este catión es atrapado por el alquino para generar el nuevo catión alquenilo **10**. Este catión alquenilo podría evolucionar de diferentes formas en presencia del anillo aromático vecino. Tradicionalmente, se ha propuesto que estos cationes alquenilo reaccionan a través de procesos de tipo Friedel Crafts en los que el catión actúa como simple electrófilo y el anillo aromático como nucleófilo.¹²

Así, en nuestro caso la reacción tipo Friedel Crafts debería conducir al intermedio **11**, que tras una rearomatización debería de dar el producto **12** que nunca ha sido observado en nuestros experimentos. Además, la evolución a través del intermedio **11** parece muy improbable puesto que este intermedio, así como el producto **12**, contienen en su estructura un alqueno cabeza de puente que violaría la regla de Bredt. Por tanto, se descarta que el mecanismo de nuestra reacción implique una reacción convencional de Friedel Crafts.

Alternativamente, proponemos que el catión alquenilo **10** puede evolucionar a través un proceso de inserción C-H a través del estado de transición **13** para generar el nuevo catión secundario **14**. Es importante destacar que este modo de reactividad de los cationes alquenilo que implican procesos de inserción C-H en anillos aromáticos no ha sido propuesto con anterioridad. Así, nuestros experimentos podrían servir para demostrar que las reacciones de cationes alquenilo con arenos no transcurren a través de procesos de tipo Friedel Crafts sino a través de procesos de inserción C-H. Este catión **14** no podría evolucionar a través de un proceso de eliminación puesto que conduciría al

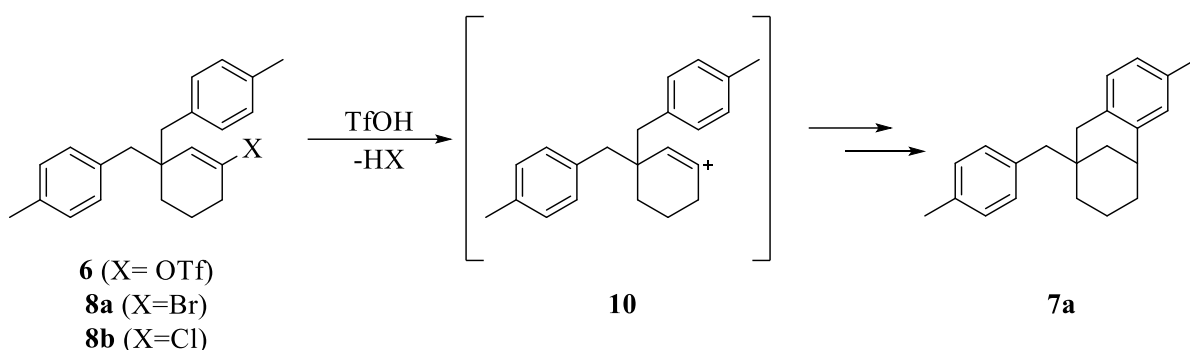
producto **12**, cuya formación se descarta por la razón antes mencionada relacionada con la regla de Bredt. Por tanto, para explicar la formación del producto **7a** a partir de este intermedio **14** se considera que esta especie ha de captar un hidrógeno (hidruro) de alguna fuente que aún no hemos podido determinar. Así, se cree que el catión **14** podría abstraer un hidrógeno de algún carbono alifático del material de partida o de algún intermedio. En todo caso, como se ha señalado, hasta el momento no se ha podido identificar en los crudos de reacción otros productos distintos a **7a** que se deberían formar en el proceso de abstracción del hidrógeno mencionado.



Esquema 15: Posible mecanismo de la reacción.

En la propuesta mecanística del Esquema 15, se puede considerar que la especie catión alqueniilo **10** es el intermedio clave de todo el proceso. Parece que a partir del alcohol **5a** se puede acceder a este intermedio de una forma relativamente sencilla si la reacción se lleva a cabo en HFIP (sólo se requieren cantidades catalíticas de TfOH y 65 °C).

Sin embargo, a dicho intermedio **10** también se puede acceder a partir del triflato **6** o del correspondiente halogenuro de alqueniilo **8** (Esquema 16).



Esquema 16: Posible mecanismo de reacción a partir de **6** ó **8**.

Los resultados experimentales parecen indicar que la ruptura heterolítica del enlace C-X (X= OTf, Cl, Br) que conduce en estos casos al intermedio **10** es un proceso relativamente más difícil que su acceso a partir del alcohol **5a**. Así pues, las reacciones a partir del triflato **6** o de los halogenuros de alqueniilo **8** requieren una temperatura más elevada y/o la utilización de cantidades estequiométricas de TfOH incluso en HFIP, que parece el disolvente más apropiado para estas reacciones.

En este contexto también es importante destacar el papel fundamental que parece jugar el hexafluoroisopropanol (HFIP). Así, como ya se ha mencionado, en este disolvente nuestras reacciones ocurren de forma relativamente fácil. Se cree que ello es debido a la habilidad que tiene este disolvente para estabilizar intermedios catiónicos.¹³ Así, el HFIP puede aumentar la vida media de los intermedios catiónicos debido a su alta polaridad, baja nucleofilia y capacidad para formar redes a través de enlaces de hidrógeno (Figura 7).

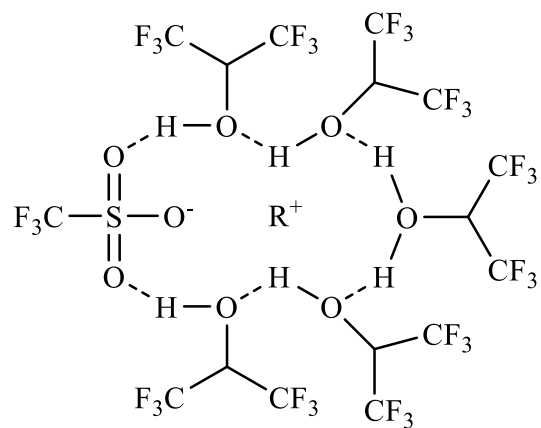


Figura 7: Estabilización de un intermedio catiónico con HFIP.

5. Parte experimental

5.1. Generalidades

5.1.1. Condiciones de trabajo

Todas las reacciones se realizaron en vitrina extractora. Las reacciones que requerían atmósfera inerte fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de argón (99,999%), en una línea de vacío. El material de vidrio fue secado en la estufa a 70°C y evacuado previamente a su utilización.

Para llevar a cabo reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de aceite mineral utilizando placa calefactora con termómetro de contacto.

5.1.2. Disolventes

Los disolventes empleados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso. Así pues, el dibromometano y el diclorometano fueron secados haciéndolos refluir, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, sobre CaH_2 .

5.1.3. Cromatografía

La purificación de los productos, en los casos necesarios, se llevó a cabo mediante cromatografía de columna utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo en proporciones variables en función del R_f del material a purificar y como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-240 mesh, Merck).

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con un indicador F254 sobre un soporte de aluminio. El relevado se ha realizado mediante la exposición a la luz UV ($\lambda=254$) y empleando disoluciones colorantes y posterior calefacción.

5.1.4. Técnicas analíticas

5.1.4.1. *Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear*

Los espectros de ^1H -RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz) equipado con un intercambiador automático de muestras y Bruker DPX-300 (300 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) tomando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente (CHCl_3 : δ 7.26). Los datos para cada producto se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, d: doblete, dd: doble doblete, t: triplete, td: triplete de dobletes, quint: quintuplete, m: multiplete), constante de acoplamiento (J en Hz), integración y asignación.

Los espectros de ^{13}C -RMN se registraron en los espectrómetros Bruker AV-300 (75 MHz) y Bruker DPX-300 (75 MHz) con desacoplamiento total de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente en ppm (CHCl_3 : δ 76.9).

5.2. Procedimientos Experimentales

5.2.1. Síntesis de 5-hexinoato de metilo (3)

Tras disolver 2.20 mL (20 mmol) de ácido 5-hexinoico junto con 380 mg (2.5 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico en 100 mL (0.2 M) de metanol, la mezcla resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente se eliminó a vacío el MeOH, se añadió H₂O (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). Se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro sódico (BRINE), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró en embudo cónico sobre un matraz de fondo redondo y se eliminaron disolventes a presión reducida, obteniéndose como producto un líquido (2.38 g, 18.9 mmol). El producto obtenido fue suficientemente puro para usar en el siguiente paso sin mayor purificación.

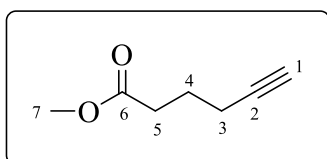


Figura 8: Estructura de 5-hexinoato de metilo.

Rendimiento: 95 %

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.66 (s, 3H, H₇), 2.44 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H, H₅), 2.24 (td, *J*= 6.9, 2.6 Hz, 2H, H₃), 1.96 (t, *J*= 2.6 Hz, 1H, H₁), 1.83 (quint, *J*= 7.2 Hz, 2H, H₄).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 173.9 (C₆), 83.6 (C₂), 69.5 (C₁), 52.0 (C₇), 33.0 (C₅), 23.9 (C₄), 18.2 (C₃).

5.2.2. Síntesis de 2-(4-metilbencil)-1-(*p*-tolil)hept-6-in-2-ol (5a)

Bajo atmósfera de Ar, se añadió Mg (2.72 g, 112 mmol) y unas lascas de I₂ sobre Et₂O seco (37 mL, 3 M). Se goteó sobre dicha disolución 1-(bromometil)-4-metilbenceno (7.8 g, 56 mmol), dejando esta reacción a reflujo durante 30 minutos a 35 °C.

Posteriormente y manteniendo la atmósfera de Ar, se añadió lentamente el 5-hexinoato de metilo disuelto en 5 mL de éter, y se dejó agitando la mezcla durante 40 minutos a temperatura ambiente. Tras dejar transcurrir este tiempo, se añadió NH₄Cl en un baño de hielo y a continuación, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3x15 ml). Se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró con embudo cónico y papel de filtro a un matraz y se eliminaron los disolventes a presión reducida (rotavapor y rotatoria). El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando una mezcla Hex:AcOEt 7:1 como eluyente. Se obtuvo un líquido blanquecino (4.1 g, 13.4 mmol).

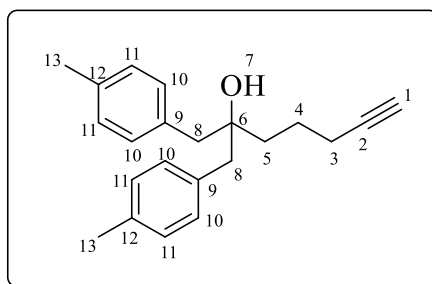


Figura 9: Estructura de 2-(4-metilbencil)-1-(*p*-tolil)hept-6-in-2-ol.

R_f= 0.31 (Hexano:AcOEt= 5:1)

Rendimiento: 70%

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.18 (s, 8H, H_{10,11}), 2.82 (s, 4H, H₈), 2.40 (s, 6H, H₁₃), 2.19 (t_{parente}, *J*= 6.7 Hz, 2H, H₅), 2.0 (s, 1H, H₁), 1.79 (quint, *J*= 7.2 Hz, 2H, H₄), 1.53-1.43 (m, 2H, H₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 136.0 (C₁₂), 134.1 (C₉), 130.7 (C₁₁), 129.0 (C₁₀), 84.4 (C₂), 74.0 (C₆), 68.7 (C₁), 45.0 (C₈), 37.3 (C₅), 23.3 (C₄), 21.1 (C₁₃), 18.8 (C₃).

5.2.3. Síntesis de 3,3-bis(4-metilbencil)ciclohex-1-en-1-il

trifluorometanosulfonato (6)

A una disolución de 2-(4-metilbencil)-1-(p-tolil)hept-6-in-2-ol (1.4 g, 4.6 mmol) en 46 mL de hexano, se añadió TfOH (404 μ L, 4.6 mmol). La mezcla resultante se dejó refluir durante 2 horas a 50 °C. Pasado este tiempo, se añadió NH₄Cl (15 mL), y se dejó bajo agitación durante 10 minutos. Posteriormente, se separó la fase orgánica y la acuosa, se extrajo con DCM (2x20 mL), se combinaron las fases orgánicas, lavando estas con BRINE, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminaron los disolventes a presión reducida para finalmente llevar a cabo la purificación del producto crudo mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla Hex:AcOEt en proporción 40:1. Se obtiene un líquido amarillento (1.4 g, 3.2 mmol).

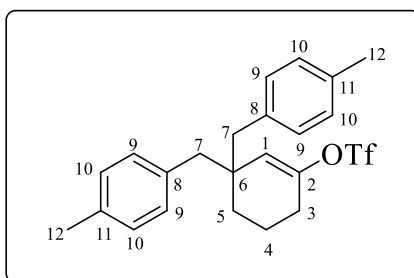


Figura 10: Estructura de 3,3-bis(4-metilbencil)ciclohex-1-en-1-il trifluorometanosulfonato.

R_f: 0.59 (Hexano/AcOEt= 5:1)

Rendimiento: 70%

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 4H, H₁₀), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 4H, H₉) 5.61 (s, 1H, H₁), 2.73 (d, J = 13.3 Hz, 2H, H₇), 2.67 (d, J = 13.3 Hz, 2H, H_{7'}), 2.34 (s, 6H, H₁₂), 2.08 (t_{aparente}, J = 5.1 Hz, 2H, H₃), 1.65-1.58 (m, 2H, H₅), 1.49-1.42 (m, 2H, H₄).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 148.9 (C_2), 135.9 (C_{11}) 134.2 (C_8), 130.5 (C_{10}), 128.7 (C_9), 125.5 (C_1), 46.4 (C_7), 41.3 (C_6), 30.2 (C_3), 27.1 (C_4), 21.1 (C_{12}), 19.1 (C_5).

5.2.4. Síntesis de 4,4'-((3-bromociclohex-2-en-1,1-diil)bis(metileno))bis(metilbenceno) (8a)

Se preparó una mezcla de 2-(4-metilbencil)-1-(*p*-tolil)hept-6-in-2-ol (1.5 g, 4.9 mmol), CH_2Br_2 (49 mL, 0.1 M) y $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (670 μL , 4.9 mmol) y se calentó a reflujo ($T=96^\circ\text{C}$) durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla y se añadió NH_4Cl (15 mL) dejando bajo agitación durante 10 minutos. A continuación, se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con DCM (2x20 mL). Se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró con embudo cónico y papel de filtro a un matraz y se eliminaron los disolventes a presión reducida (rotavapor). Por último el crudo de la reacción se secó a presión reducida (rotatoria) y se purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando como eluyente únicamente hexano y posteriormente una mezcla Hex:AcOEt 100:1. Se obtiene un líquido amarillento (1.157 g, 3.13 mmol).

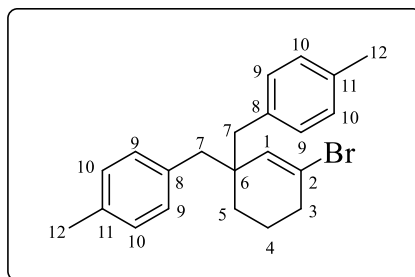


Figura 11: Estructura de 4,4'-((3-bromociclohex-2-en-1,1-diil)bis(metileno))bis(metilbenceno).

R_f: 0.61 (Hexano:AcOEt= 9:1)

Rendimiento: 65%

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.15 (d, *J*= 8.0 Hz, 4H, H₁₀), 7.07 (d, *J*= 8.0 Hz, 4H, H₉), 5.96 (s, 1H, H₁), 2.75 (d, *J*= 13.4 Hz, 2H, H₇), 2.67 (d, *J*= 13.4 Hz, 2H, H_{7'}), 2.4 (s, 6H, H₁₂), 2.24 (t_{aparente}, *J*= 5.5 Hz, 2H, H₃), 1.69-1.59 (m, 2H, H₅), 1.54-1.46 (m, 2H, H₄).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 136.3 (C₁), 135.7 (C₁₁), 134.9 (C₈), 130.7 (C₁₀), 128.7 (C₉), 122.3 (C₂), 46.3 (C₇), 43.8 (C₆), 34.8 (C₃), 29.6 (C₄), 21.2 (C₁₂), 20.8 (C₅).

5.2.5. Síntesis de 4,4'-((3-clorociclohex-2-en-1,1-diil)bis(metileno))bis(metilbenceno) (8b)

Se preparó una disolución de 2-(4-metilbencil)-1-(p-tolil)hept-6-in-2-ol (1 g, 3.3 mmol), CH₂Cl₂ (33 mL, 0.1 M) y HBF₄.Et₂O (455 μL, 3.3 mmol) y se calentó a reflujo (T= 40 °C) durante 5 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió NH₄Cl (15 mL) dejando bajo agitación durante 10 minutos. A continuación, se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con DCM (2x20 mL). Se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró con embudo cónico y papel de filtro a un matraz y se eliminaron los disolventes a presión reducida (rotavapor). Por último, el crudo de la reacción se secó a presión reducida (rotatoria) y se obtiene un líquido amarillento (826 mg, 2.64 mmol). El producto obtenido fue suficientemente puro para usar en el siguiente paso sin mayor purificación.

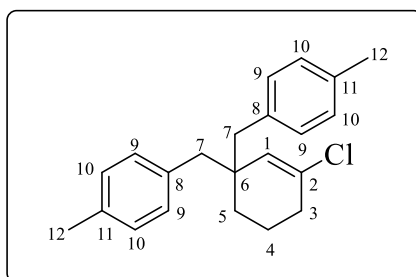


Figura 12: Estructura de 4,4'-((3-clorociclohex-2-en-1,1-diil)bis(metileno))bis(metilbenceno).

Rf: 0.54 (Hexano: AcOEt= 5:1)

Rendimiento: 90%

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.17 (d, $J= 7.3$ Hz, 4H, H_{10}), 7.09 (d, $J= 7.3$ Hz, 4H, H_9), 5.75 (s, 1H, H_1), 2.78 (d, $J= 13.4$ Hz, 2H, H_7), 2.70 (d, $J= 13.4$ Hz, 2H, H_7'), 2.42 (s, 6H, H_{12}), 2.14 (t_{aparente} , $J= 5.9$ Hz, 2H, H_3), 1.73-1.62 (m, 2H, H_5), 1.53-1.46 (m, 2H, H_4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 135.7 (C_{11}), 135.0 (C_8), 132.0 (C_1), 130.7 (C_{10} , C_2), 128.7 (C_9), 46.4 (C_7), 42.4 (C_6), 32.4 (C_3), 29.9 (C_5), 21.2 (C_{12}), 20.1 (C_4).

5.2.6. Síntesis de 3-metil-9-(4-metilbencil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-5,9-metanobenzo[8]anuleno (7a)

5.2.6.1. Ruta A: a partir de 2-(4-metilbencil)-1-(p-tolil)hept-6-in-2-ol

El 2-(4-metilbencil)-1-(p-tolil)hept-6-in-2-ol previamente sintetizado (153 mg, 0.5 mmol) fue disuelto en HFIP (5 mL, 0.1 M) y tratado con 44 μl (1.2 equiv.) de TfOH. Tras dejar transcurrir la reacción durante 2 horas a 65 $^\circ\text{C}$, esta se paró filtrando sobre sílica y lavando la placa con una mezcla de Hex:AcOEt 10:1. Posteriormente, se eliminaron los disolventes a presión reducida (rotavapor y rotatoria).

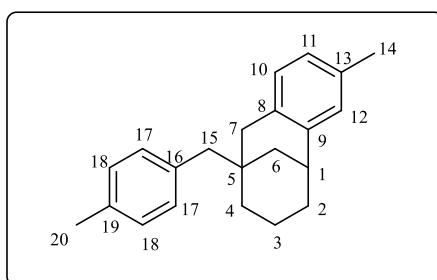


Figura 13: Estructura de 3-metil-9-(4-metilbencil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-5,9-metanobenzo[8]anuleno.

Rendimiento: 44%

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.15-7.07 (m, 4H, H₁₇₋₁₈), 6.97 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H, H₁₀), 6.92 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H, H₁₁), 6.85 (s, 1H, H₁₂), 3.03 (t, *J*=3.4 Hz, 1H, H₁), 2.88 (d, *J*= 17.2 Hz, 1H, H₇), 2.59 (d, *J*= 13.4 Hz, 2H, H₁₅), 2.53 (d, *J*= 13.4 Hz, 1H, H_{15'}), 2.52 (d, *J*= 17.2 Hz, 1H, H_{7'}), 2.36 (s, 3H, H₁₄), 2.30 (s, 3H, H₂₀), 1.77-1.52 (m, 5H, H₆, H₂, H₄), 1.44-1.36 (m, 2H, H₃, H_{4'}), 1.24-1.14 (m, 1H, H_{3'}).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 140.6 (C_{ipso-9}), 135.4 (C_{ipso-19}), 135.2 (C_{ipso-8}), 135.1 (C_{ipso-16}), 134.6 (C_{ipso-13}), 130.7 (C₁₈), 128.4 (C₁₇, C₁₂), 127.6 (C₁₀), 126.4 (C₁₁), 51.3 (C₁₅), 39.8 (C₇), 39.4 (C₄), 37.3 (C₆), 36.2 (C₁), 33.9 (C₅), 33.3 (C₂), 21.0 (C₁₄), 20.9 (C₂₀), 18.8 (C₃).

**5.2.6.2. Ruta B: a partir de 3,3-bis(4-metilbencil)ciclohex-1-en-1-il
trifluorometanosulfonato**

En un tubo sellado se preparó una disolución de 3,3-bis(4-metilbencil)ciclohex-1-en-1-il trifluorometanosulfonato (90 mg, 0.2 mmol) en HFIP (2 mL, 0.1 M), tratado con 1.8 µL de TfOH (10 mol%). Se dejó la reacción durante 18 horas a 85 °C y se paró al filtrar sobre sílica, lavando con éter varias veces. Posteriormente se eliminaron los disolventes a presión reducida (rotavapor y rotatoria). Se obtiene así un líquido amarillo (56 mg, 0.24 mmol).

5.2.6.3. Ruta C: a partir de 4,4'-((3-bromociclohex-2-en-1,1-diil)bis(metileno))bis(metilbenceno)

El bromuro previamente sintetizado (74 mg, 0.2 mmol) fue disuelto en HFIP (2 mL, 0.1 M) y tratado con 1.76 µL de TfOH (10 mol%). Tras dejar transcurrir la reacción durante 2 horas, esta se paró filtrando sobre sílica y NaHCO₃, arrastrando varias veces con hexano y eliminando el disolvente a presión reducida. Se obtiene un líquido amarillento (43 mg, 0.18 mmol).

5.2.6.4. Ruta D: a partir de 4,4'-((3-clorociclohex-2-en-1,1-diil)bis(metileno))bis(metilbenceno)

Se preparó una disolución de 4,4'-((3-clorociclohex-2-en-1,1-diil)bis(metileno))bis(metilbenceno) (49 mg, 0.15 mmol) en 1.5 mL de HFIP, añadiendo 16 µL (1.2 equiv.) de TfOH. A continuación, se dejó transcurrir la reacción durante 2 horas a 50 °C. Una vez pasado este tiempo, esta se paró filtrando sobre sílica y arrastrando con éter. Posteriormente, se eliminaron los disolventes a presión reducida (rotavapor y rotatoria). El producto así sintetizado se trataba de un aceite amarillento (22 mg, 0.09 mmol).

6. Conclusiones

Se ha estudiado la reacción de ciclación catiónica de alcoholes que contienen en su estructura un alquino y un areno. Se ha observado que estos sistemas evolucionan a través de la formación inicial de un intermedio de tipo catión alqueno que reacciona de forma intramolecular con el anillo aromático dando lugar a un nuevo catión alqueno, que abstrae un hidrógeno del material de partida o de alguna otra fuente que hasta el momento no se ha podido identificar.

Teniendo en cuenta las características estructurales particulares del sistema estudiado, se propone que la reacción entre el intermedio catión alqueno y el anillo aromático no transcurre a través de una reacción de tipo Friedel Crafts tal y como ha sido propuesto tradicionalmente. Alternativamente, se propone que dicha reacción transcurre a través de una inserción C-H. Este trabajo abre las puertas a un trabajo más profundo que permita confirmar el mecanismo propuesto.

También es importante destacar que, desde un punto de vista sintético, la nueva reacción descrita es interesante para acceder a sistemas policíclicos que serían difícil de sintetizar a través de métodos convencionales. De nuevo, este trabajo abre las puertas a una investigación más profunda en este sentido.

7. Bibliografía

- 1) García-Pedrero, O.; Rodríguez, F. *Chem Commun.*, **2022**, 58, 1089-1099.
- 2) Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 4730–4756.
- 3) a) Peterson, P. E.; Kamat, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 4521–4527.
b) Hanack, M.; Herterich, I.; Vööt, V. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 3871-3876.
c) Closson, W. D.; Roman, S. A. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7, 6015-6020.
- 4) Himuro, J.M.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 5893–5896.
- 5) Alonso, P.; Fontaneda, R.; Pardo, P.; Fañanas, F. J.; Rodríguez, F. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 1659–1662.
- 6) Alonso, P.; Pardo, P.; Fontaneda, R.; Fañanas, F. J.; Rodríguez, F. *Chem. – Eur. J.*, **2017**, 23, 13158–13163.
- 7) Alonso, P.; Pardo, P.; Fontaneda, R.; Fañanas, F. J.; Rodríguez, F. *Chem Commun*, **2014**, 50, 14364-14366.
- 8) Alonso, P.; Pardo, P.; Galván, A.; Fañanas, F. J.; Rodríguez, F. *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2015**, 54, 15506-15510.
- 9) Jin, T.; Himuro, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 5590–5991.
- 10) Popov, S.; Shao, B.; Bagdasarian, A. L.; Benton, T. R.; Zou, L.; Yang, Z.; Houk, K. N.; Nelson, H. M. *Science*, **2018**, 361, 381–387.
- 11) Jin, T.; Uchiyama, J.; Himuro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2069–2071.
- 12) Stang, P. J.; Anderson, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 1520-1525.
- 13) a) Vuković, V. D.; Richmond E.; Wolf E.; Moran J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, 56, 3085-3089.
b) Noël, F.; Vuković, V. D.; Yi J.; Richmond E.; Kravljanić P.; Moran J. *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, (24), 15926-15947.

c) Motiwala, H. F.; Armaly, A. M.; Cacioppo, J. G.; Coombs, T. C.; Koehn, K. R. K.; Norwood, V. M.; Aubé, J. *Chem. Rev.*, **2022**, *122*, (15), 12544-12747.

8. Anexos

8.1. Caracterización de 5-hexinoato de metilo (3)

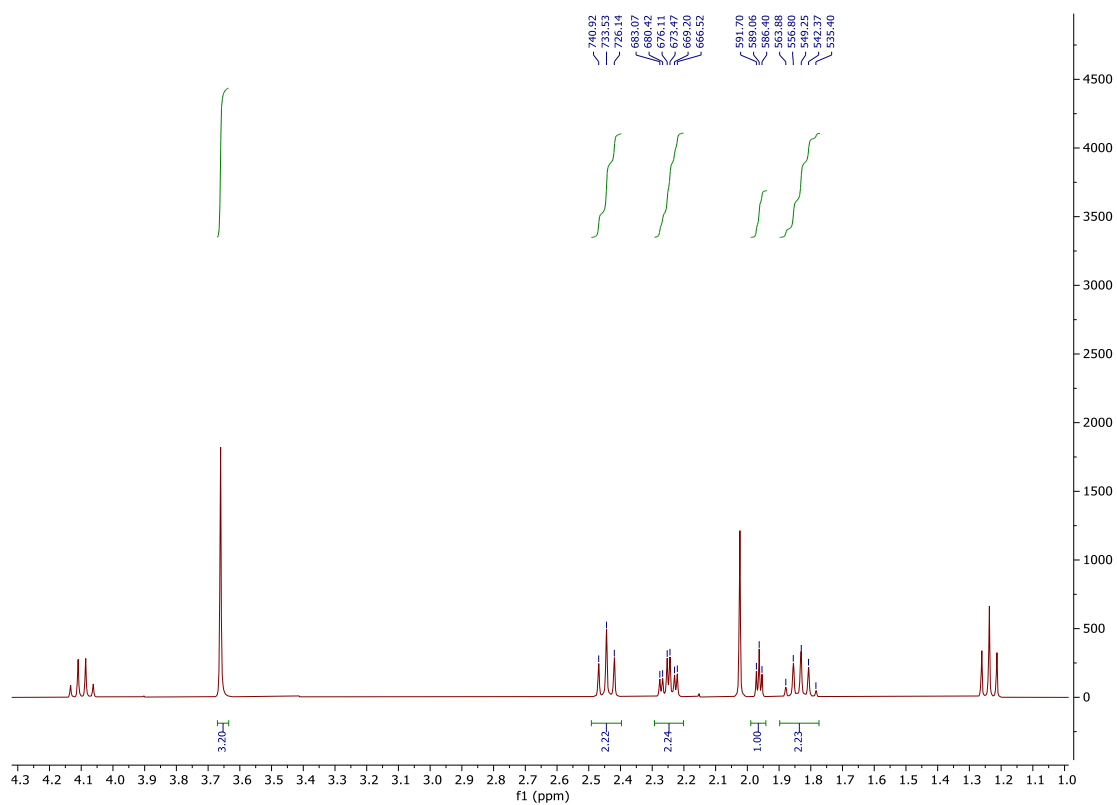


Figura 14: Espectro de ^1H -RMN de 3.

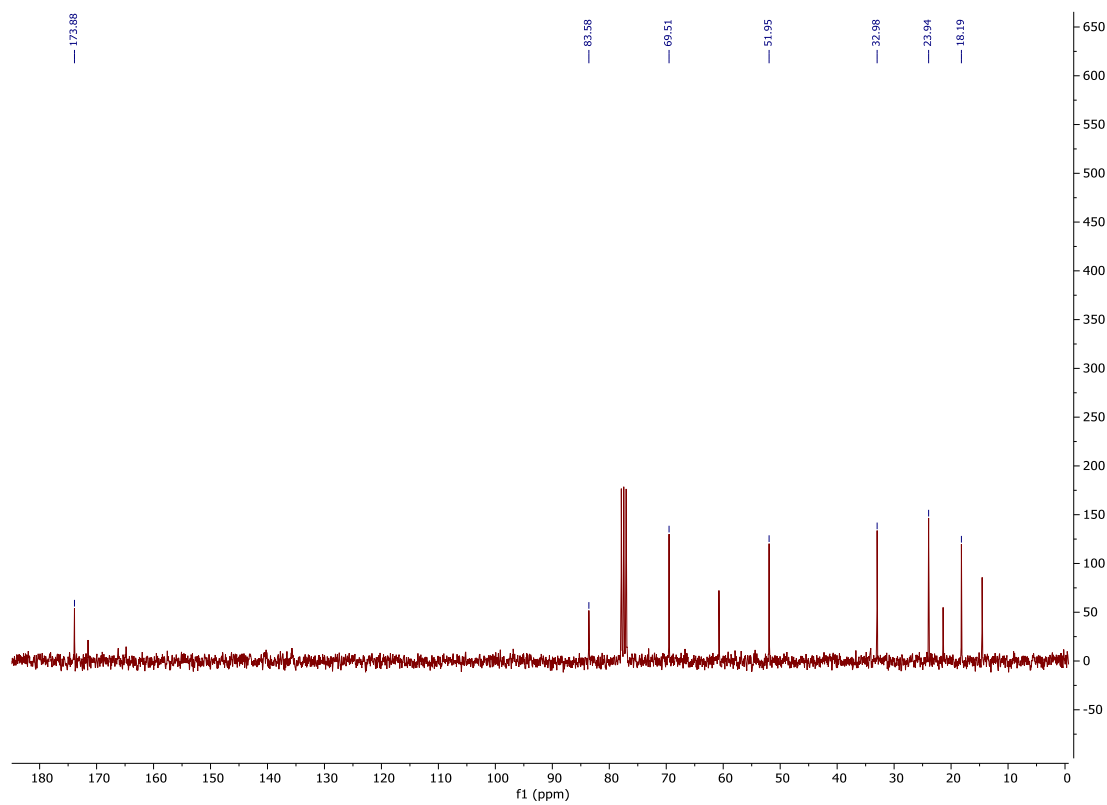


Figura 15: Espectro de ^{13}C -RMN de 3.

8.2. Caracterización de 2-(4-metilbencil)-1-(*p*-tolil)hept-6-in-2-ol (5a)

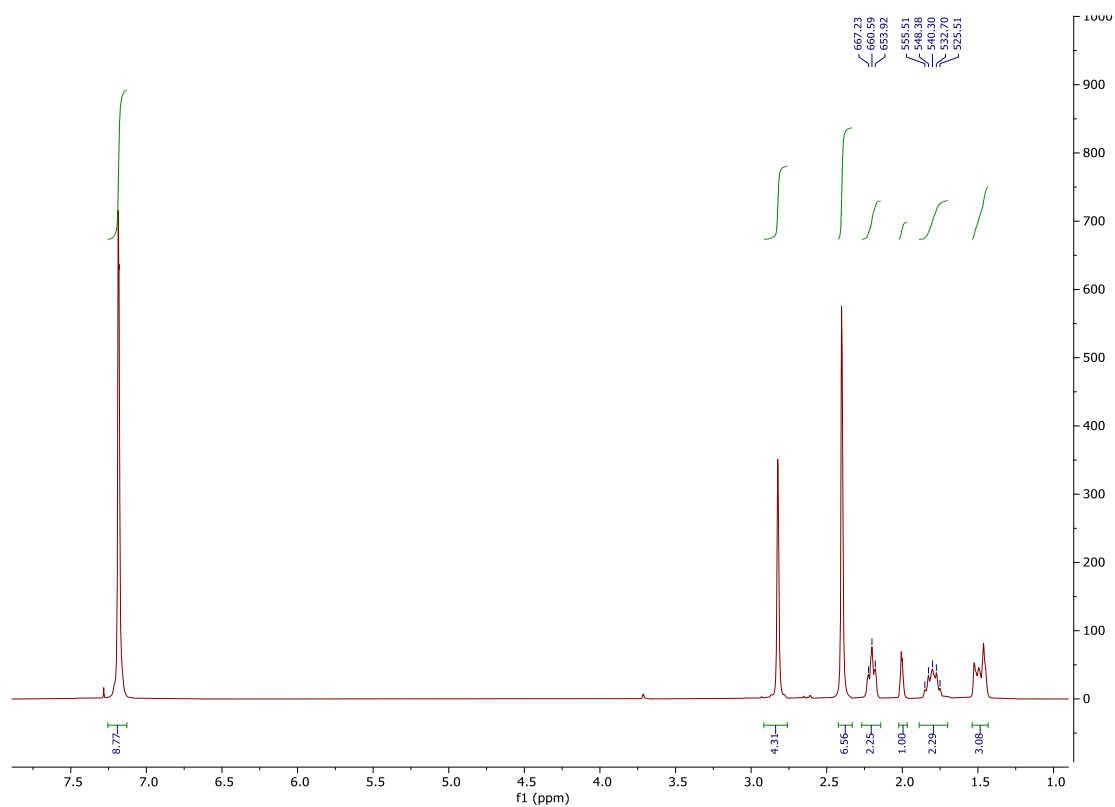


Figura 16: Espectro de ^1H -RMN de 5a.

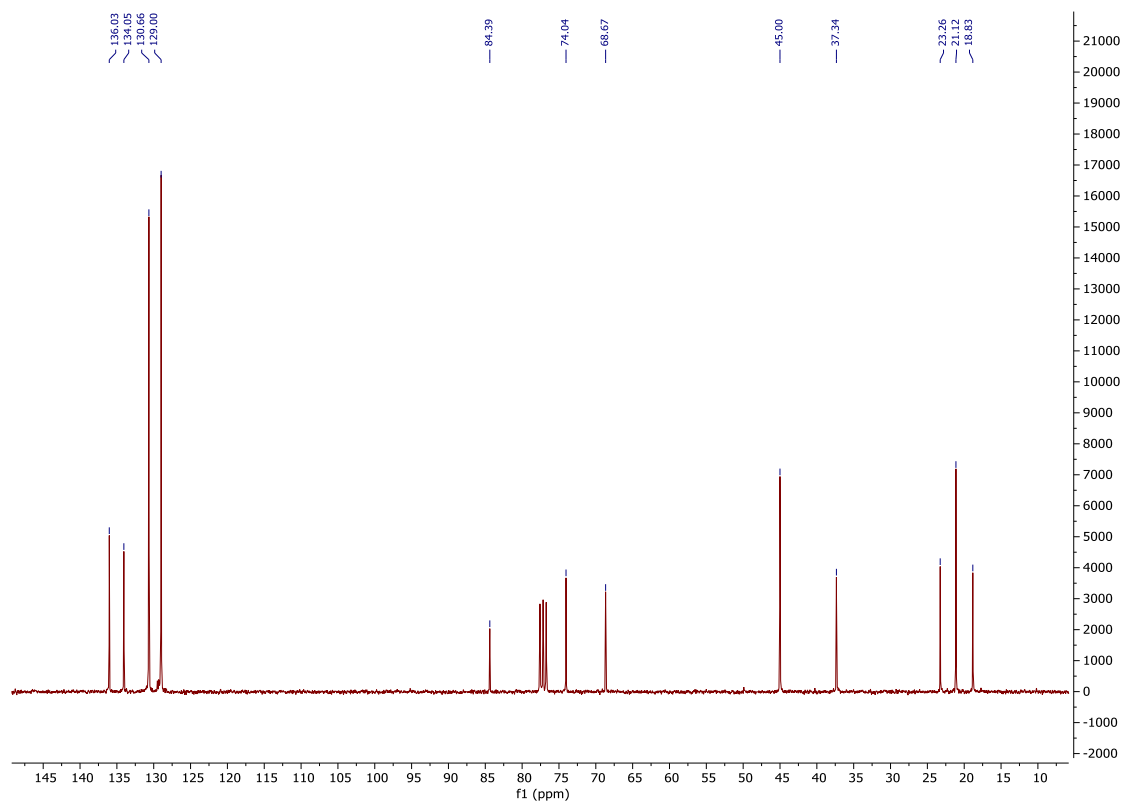


Figura 17: Espectro de ^{13}C -RMN de 5a.

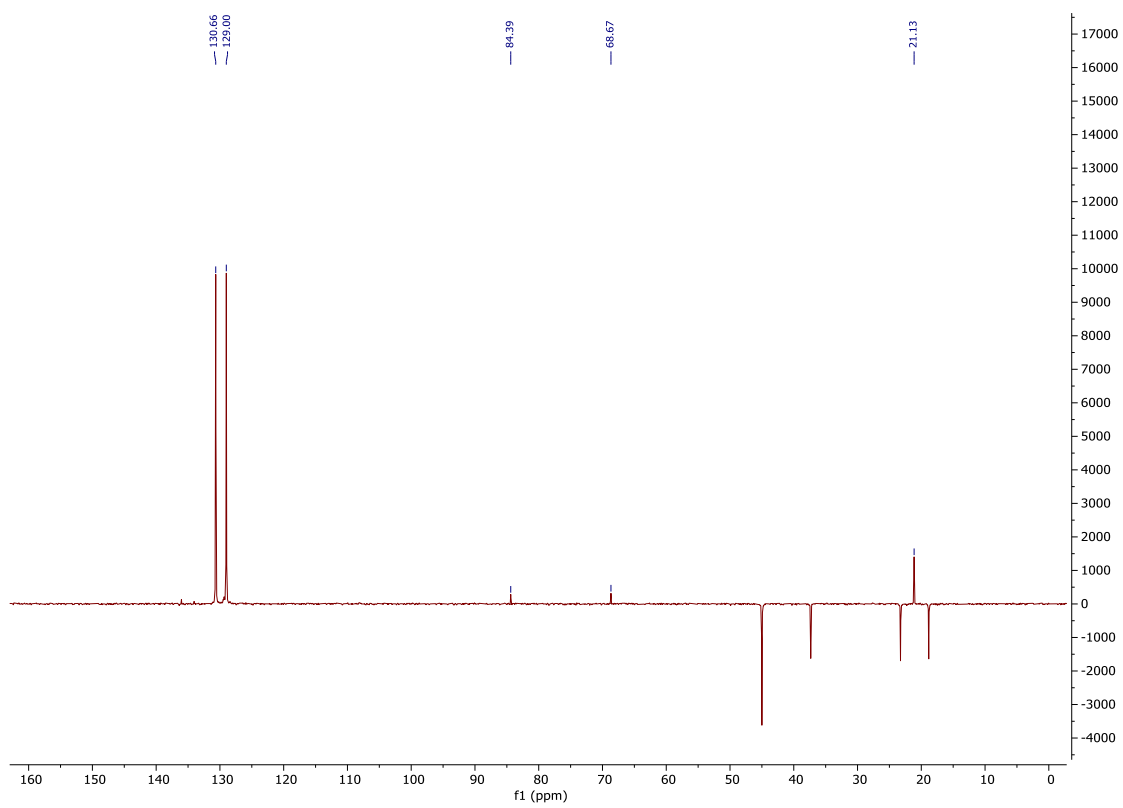


Figura 18: Espectro de DEPT-135 de **5a**.

8.3. Caracterización de 3,3-bis(4-metilbencil)ciclohex-1-en-1-il trifluorometanosulfonato (6)

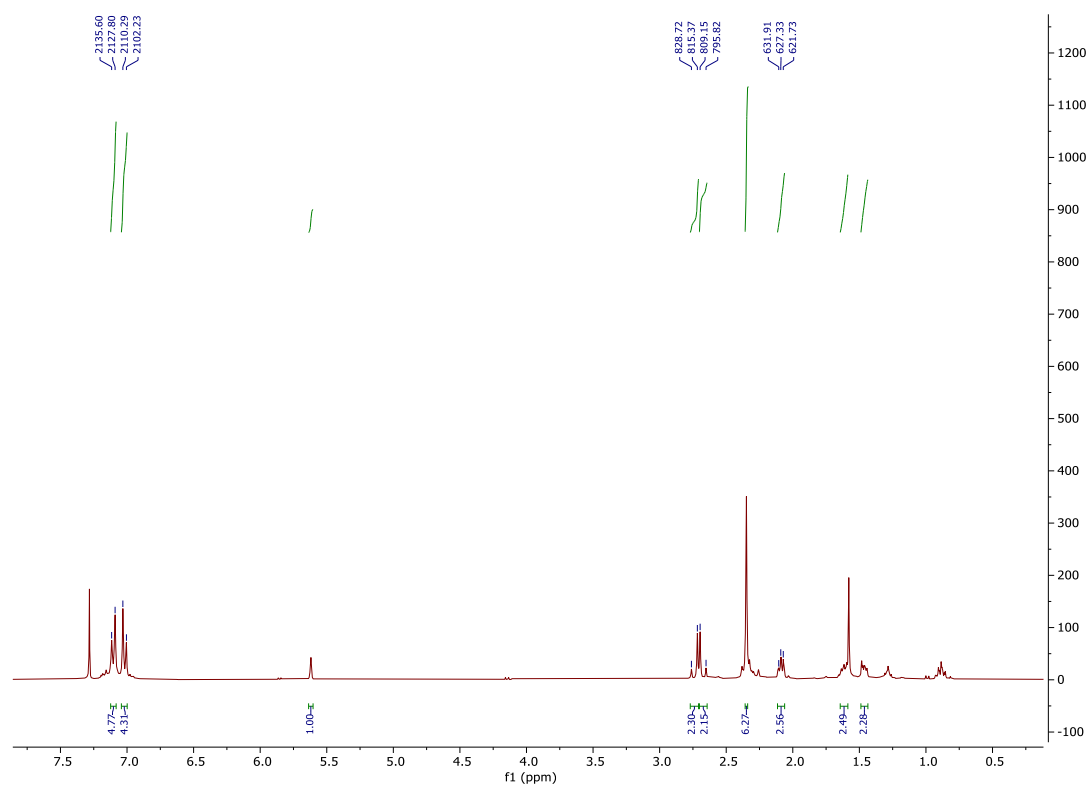


Figura 19: Espectro de ^1H -RMN de 6.

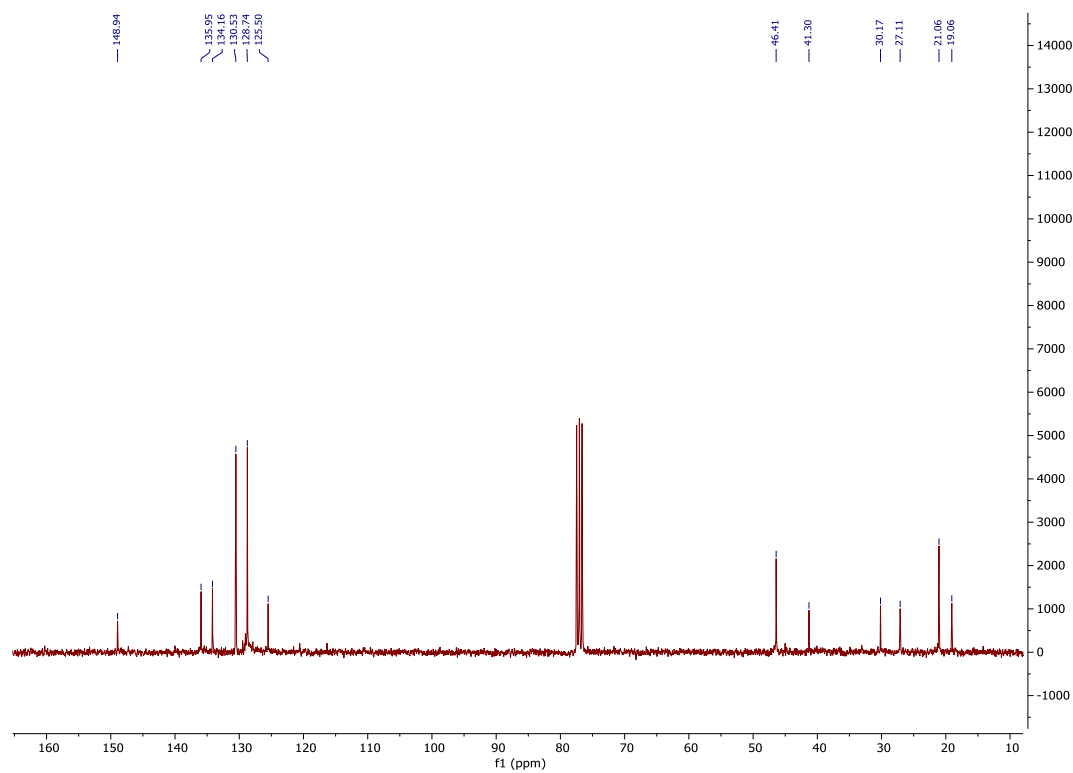


Figura 20: Espectro de ^{13}C -RMN de 6.

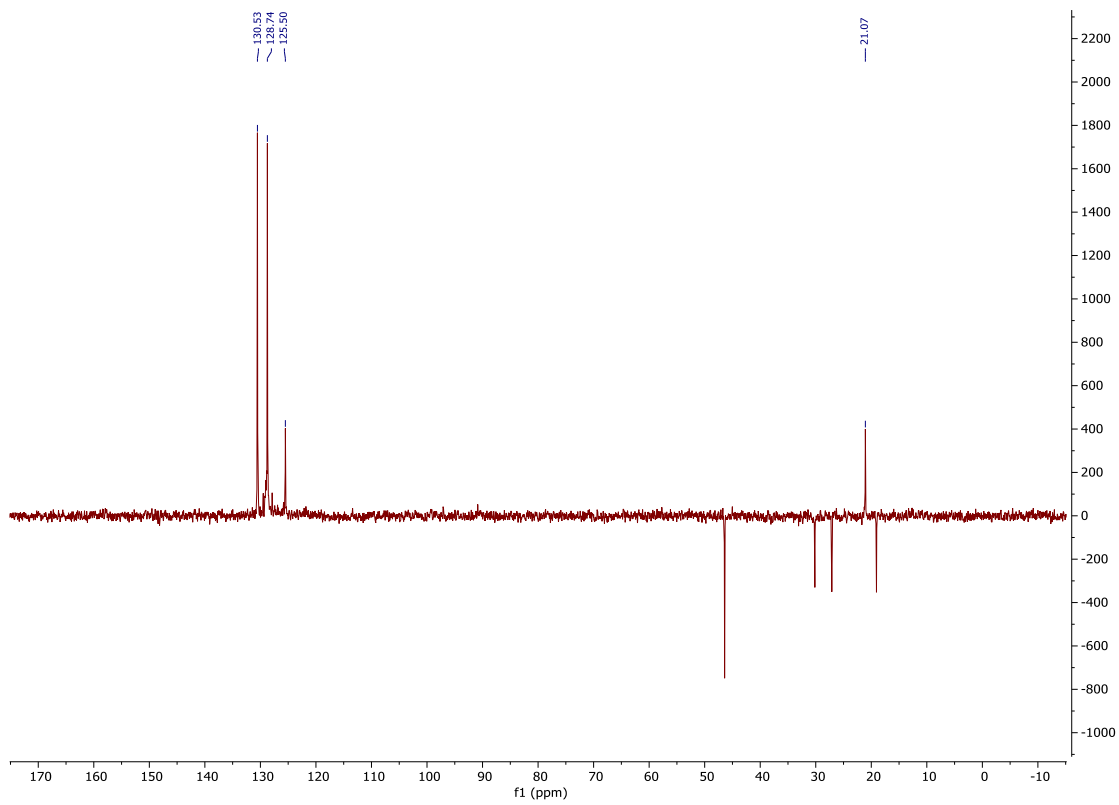


Figura 21: Espectro de DEPT-135 de **6**.

8.4. Caracterización de 4,4'-((3-bromociclohex-2-en-1,1-diil)bis(metileno))bis(metilbenceno) (8a)

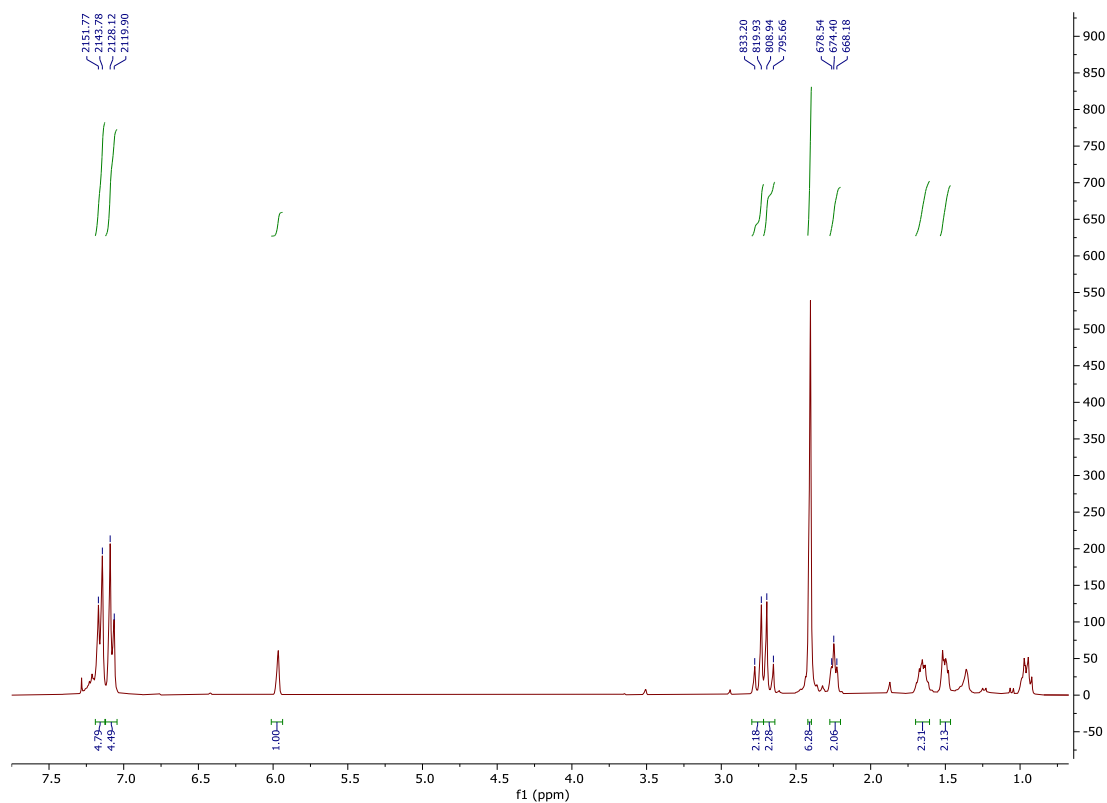


Figura 22: Espectro de ^1H -RMN de **8a**.

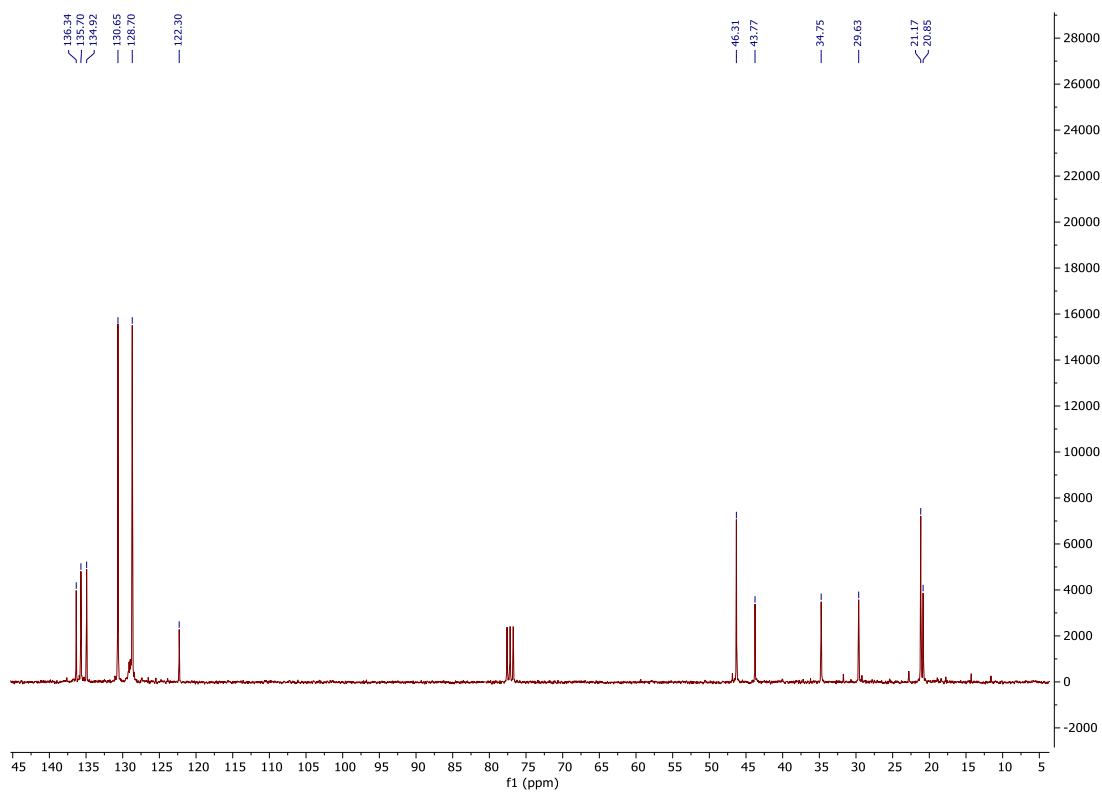


Figura 23: Espectro de ^{13}C -RMN de **8a**.

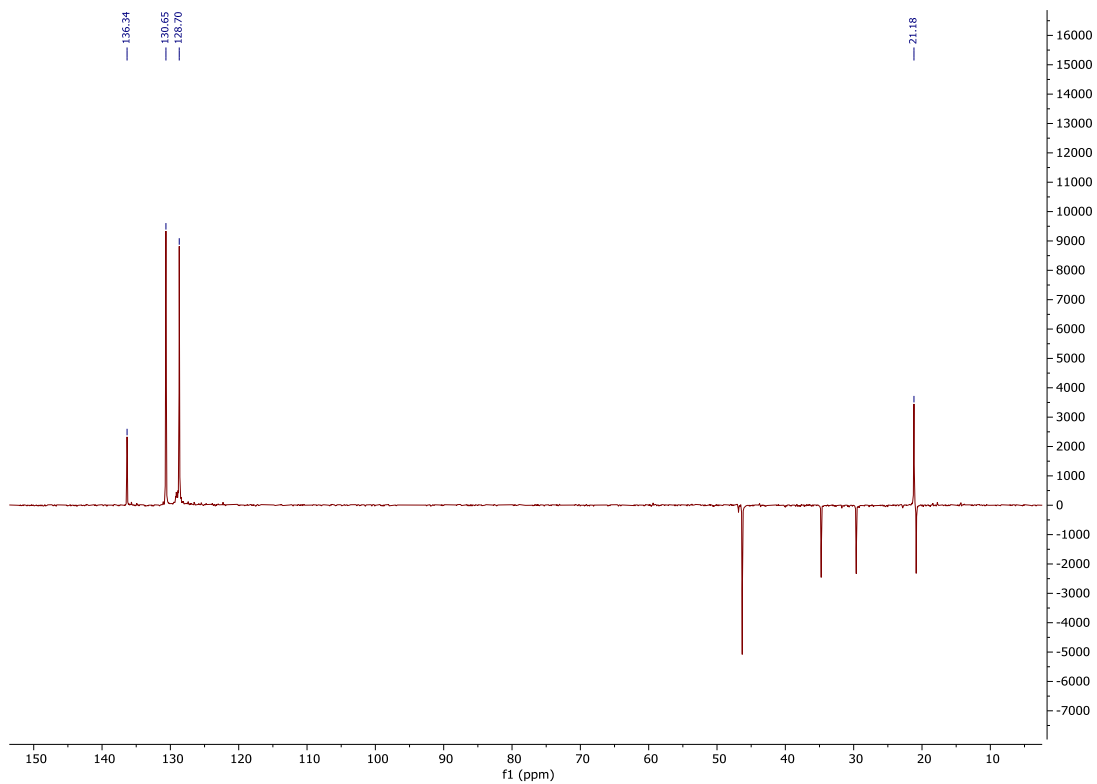


Figura 24: Espectro de DEPT-135 de **8a**.

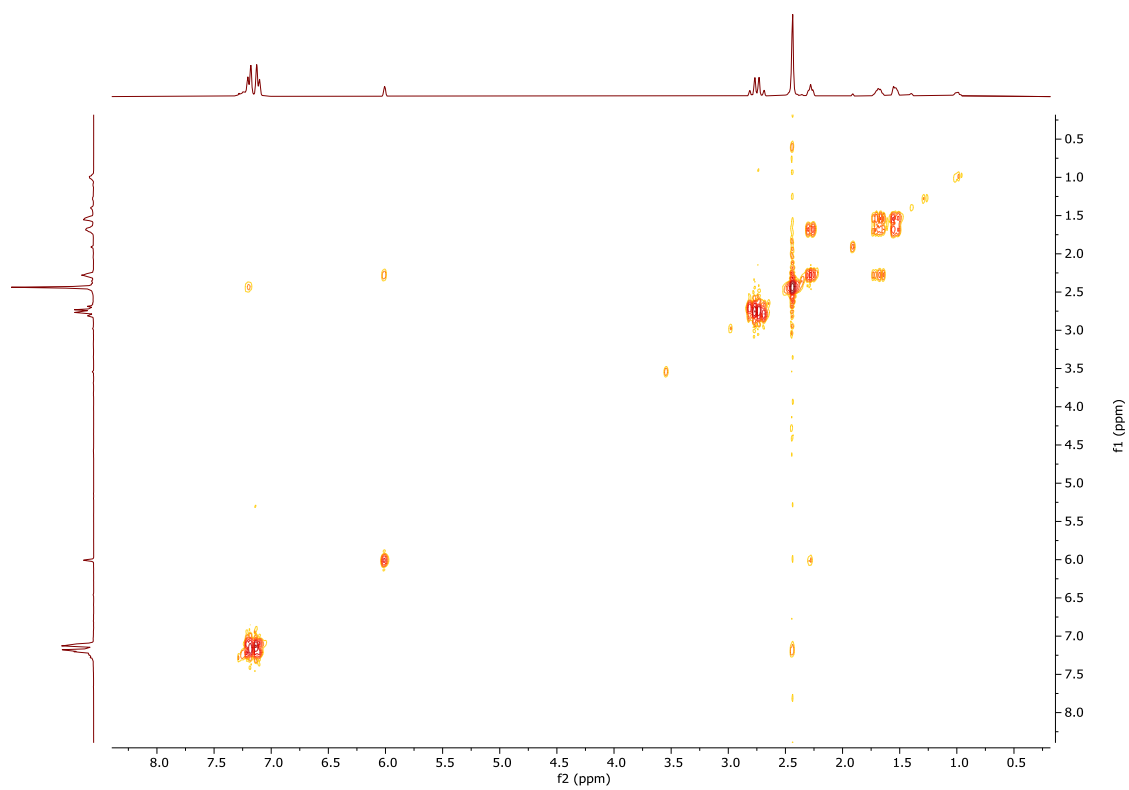


Figura 25: Espectro COSY de **8a**.

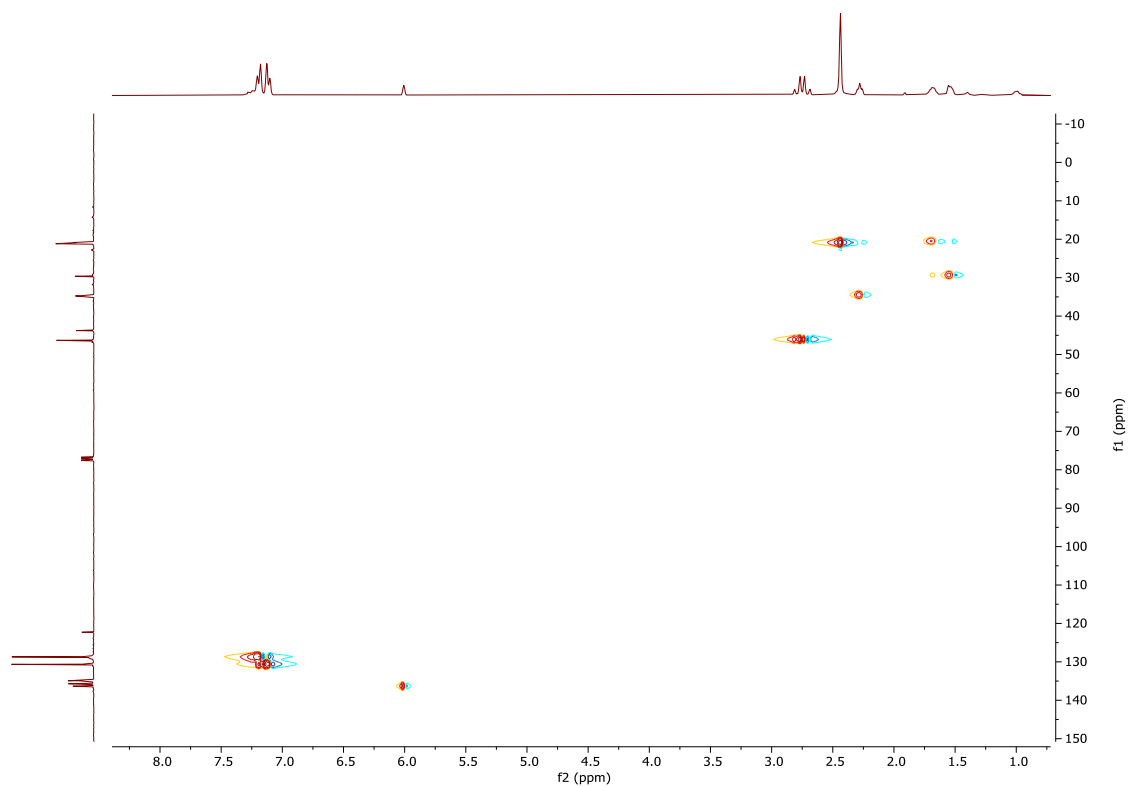


Figura 26: Espectro HSQC de **8a**.

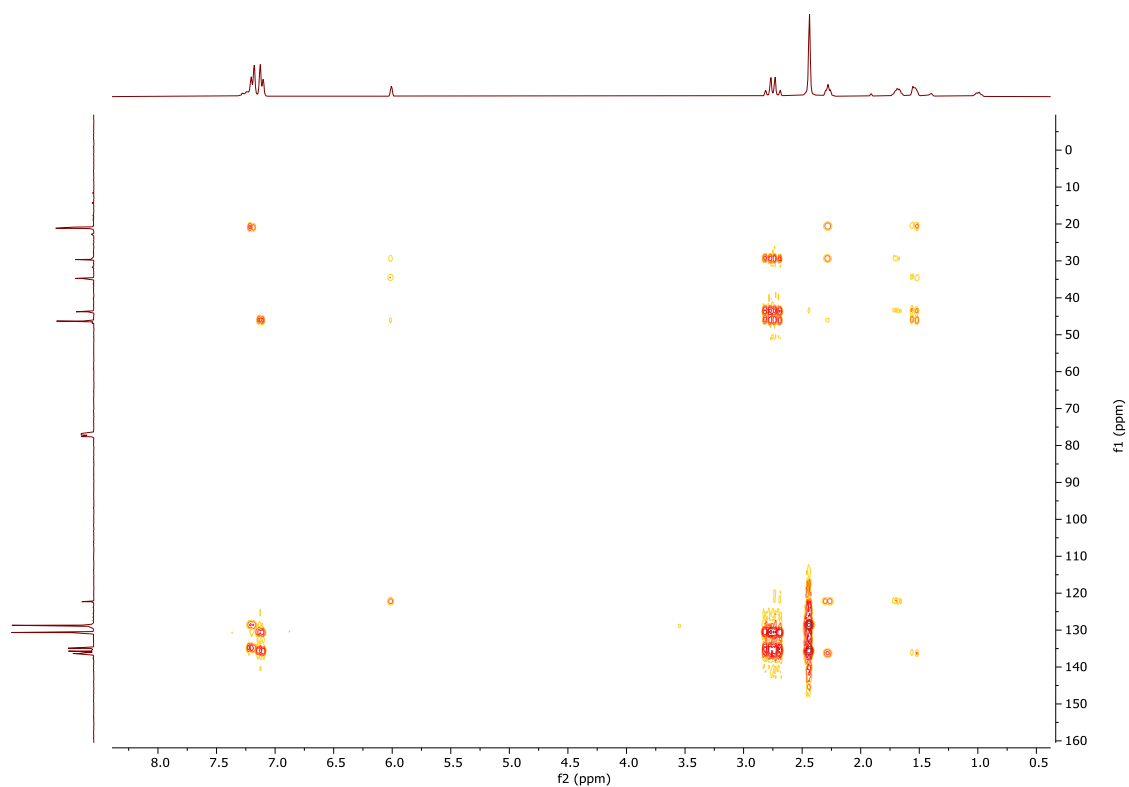


Figura 27: Espectro HMBC de **8a**.

8.5. Caracterización de 4,4'-((3-clorociclohex-2-en-1,1-diil)bis(metileno))bis(metilbenceno) (8b)

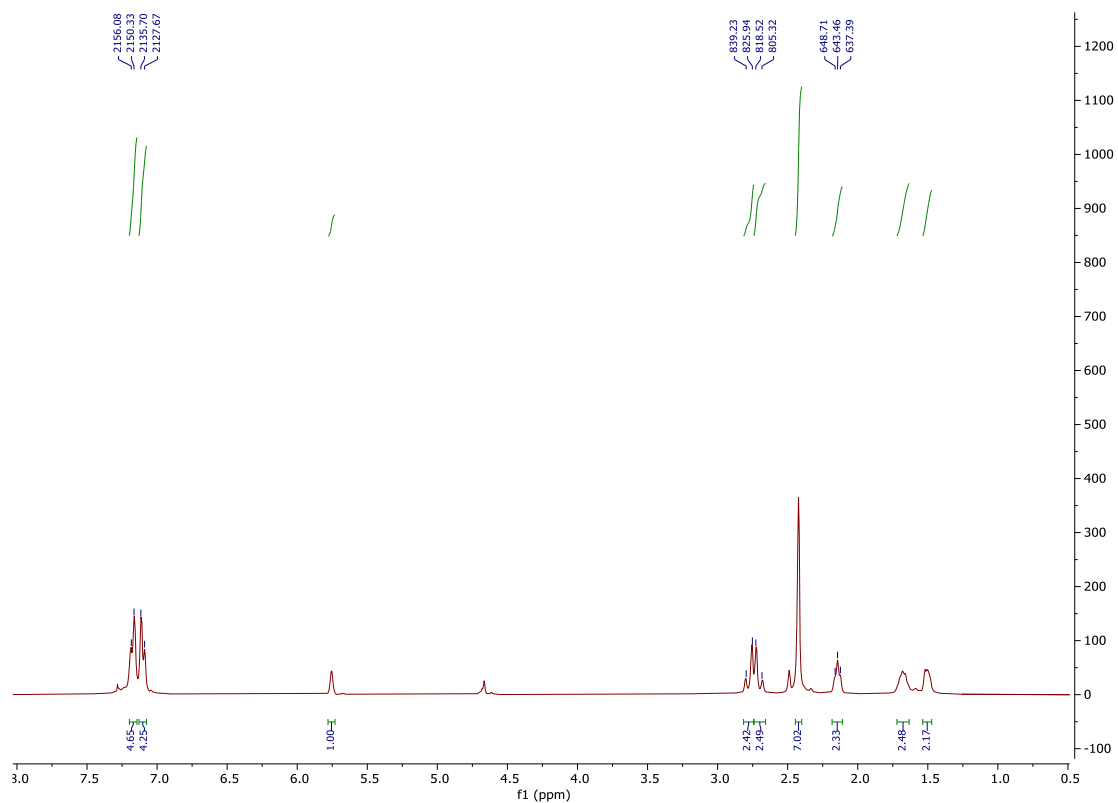


Figura 28: Espectro de ^1H -RMN de **8b**.

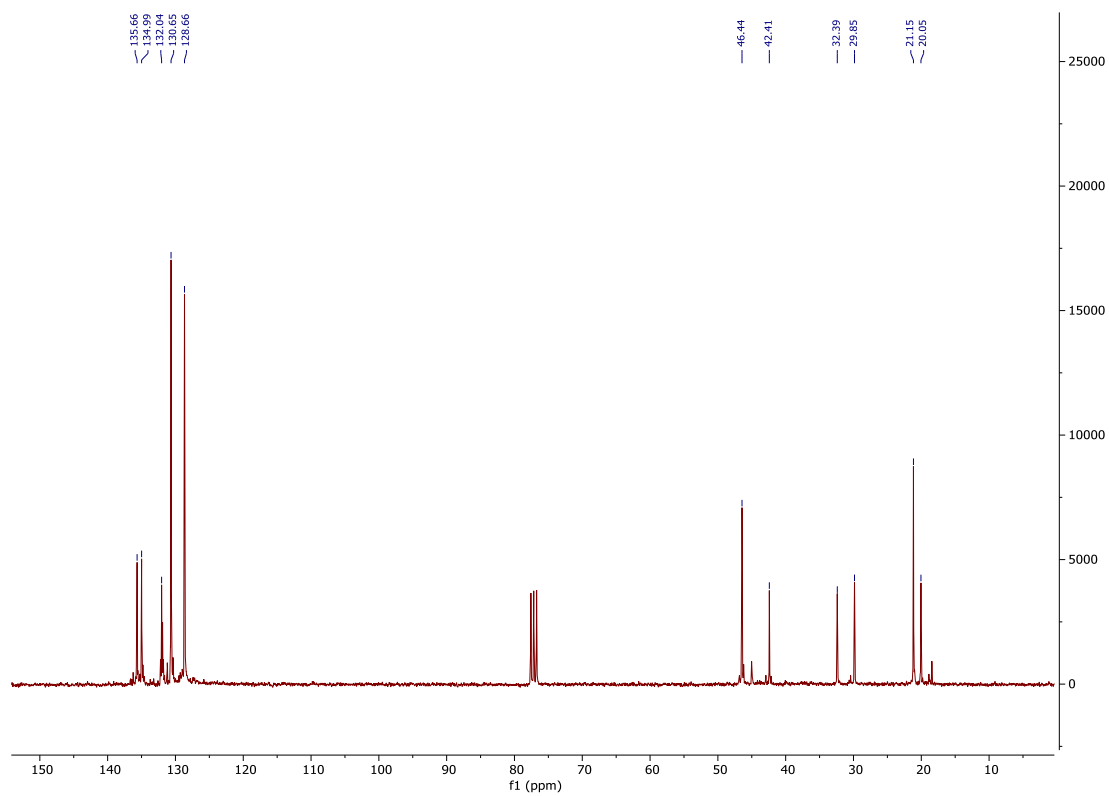


Figura 29: Espectro de ^{13}C -RMN de **8b**.

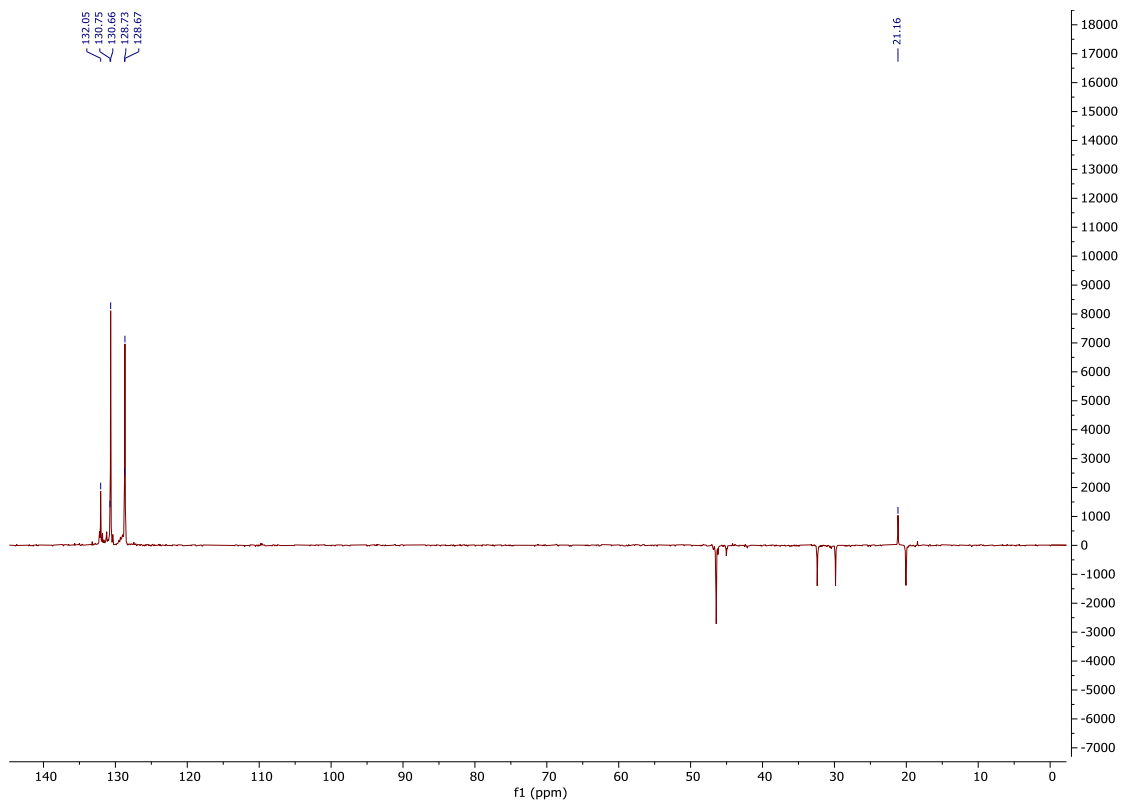


Figura 30: Espectro de DEPT-135 de **8b**.

8.6. Caracterización de 3-metil-9-(4-metilbencil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-5,9-metanobenzo[8]anuleno (7a)

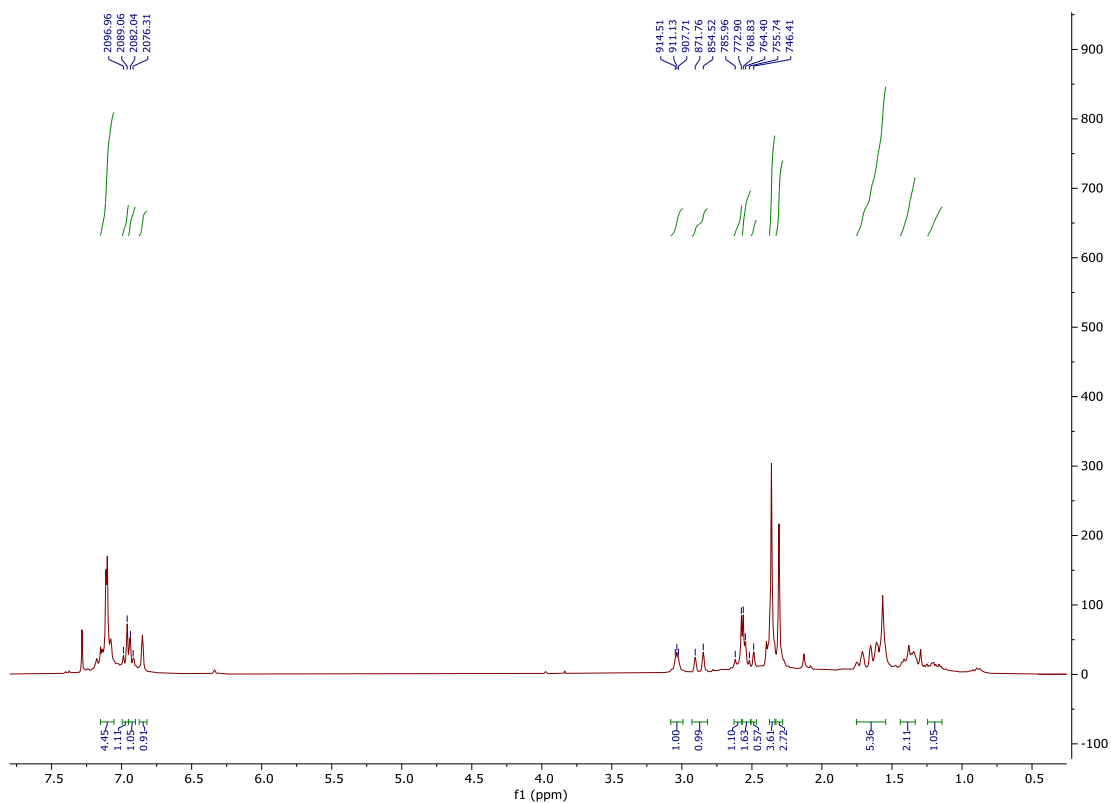


Figura 31: Espectro de ^1H -RMN de 7a.

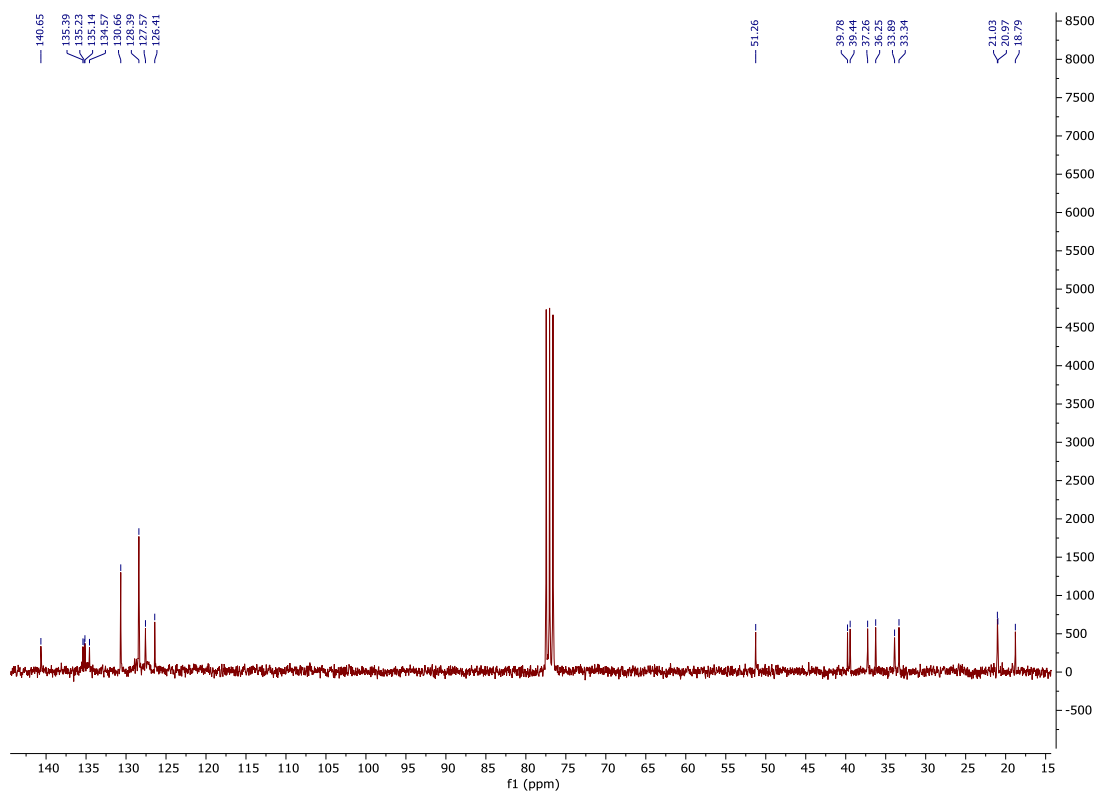


Figura 32: Espectro de ^{13}C -RMN de 7a.

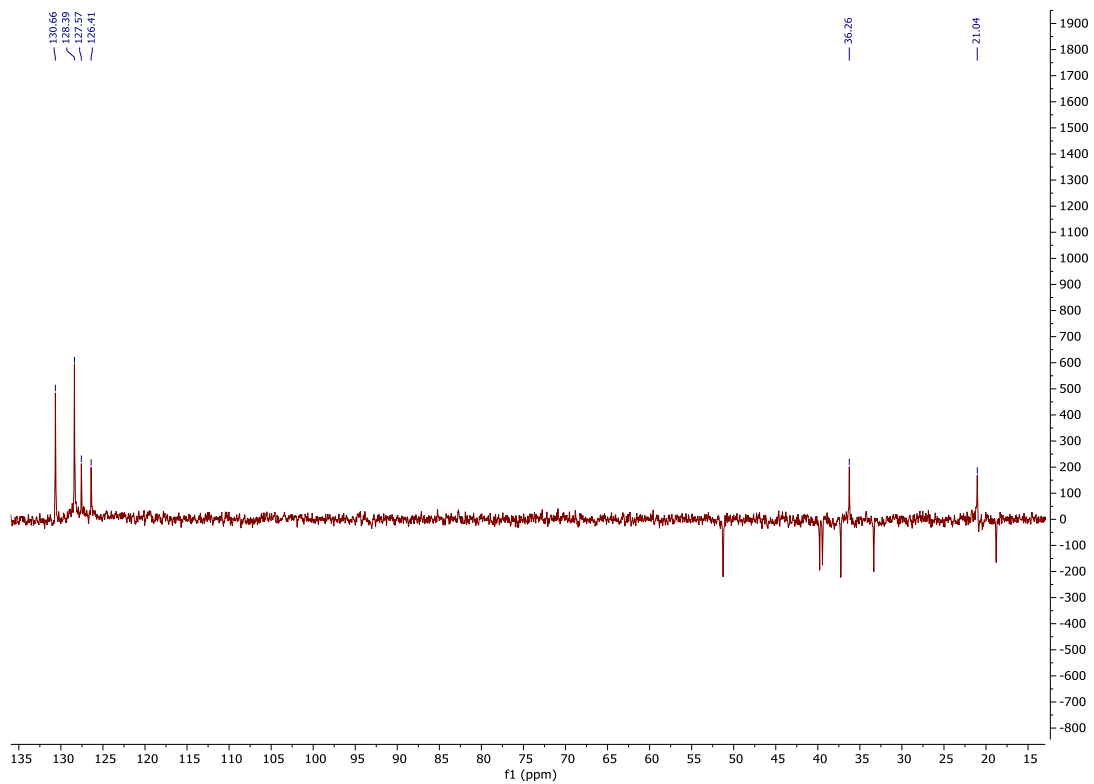


Figura 33: Espectro de DEPT-135 de **7a**.

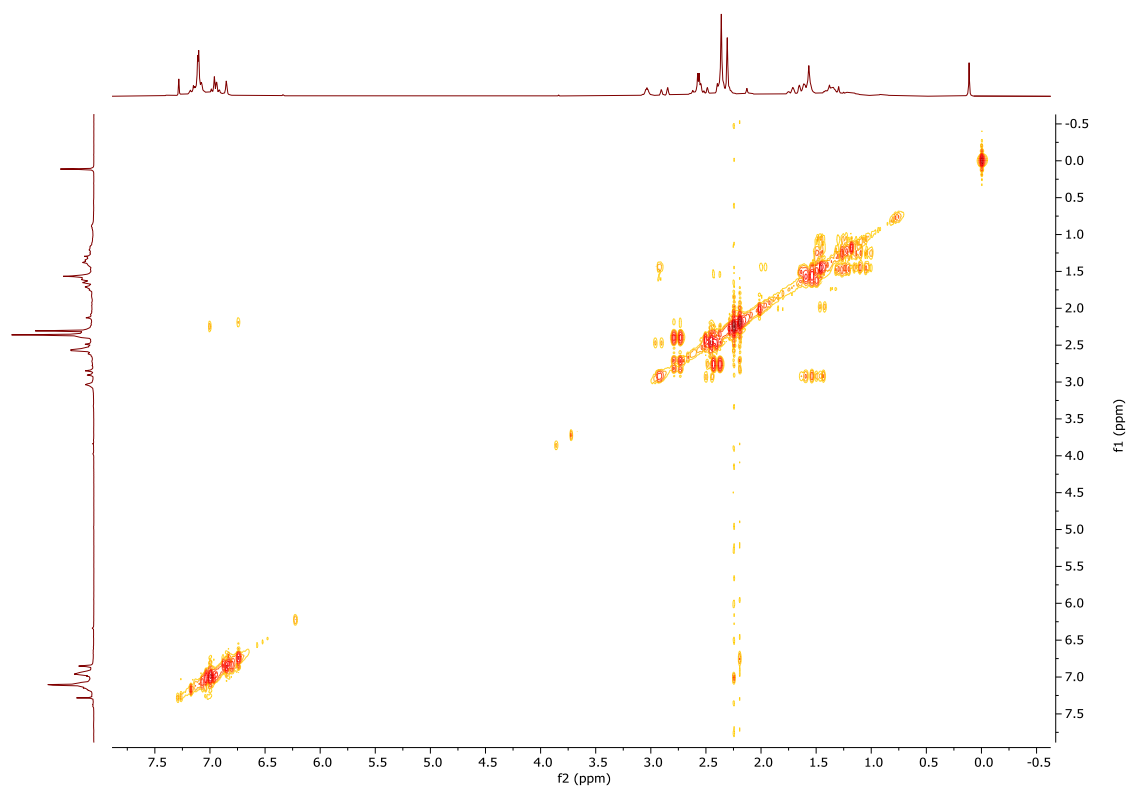


Figura 34: Espectro COSY de **7a**.

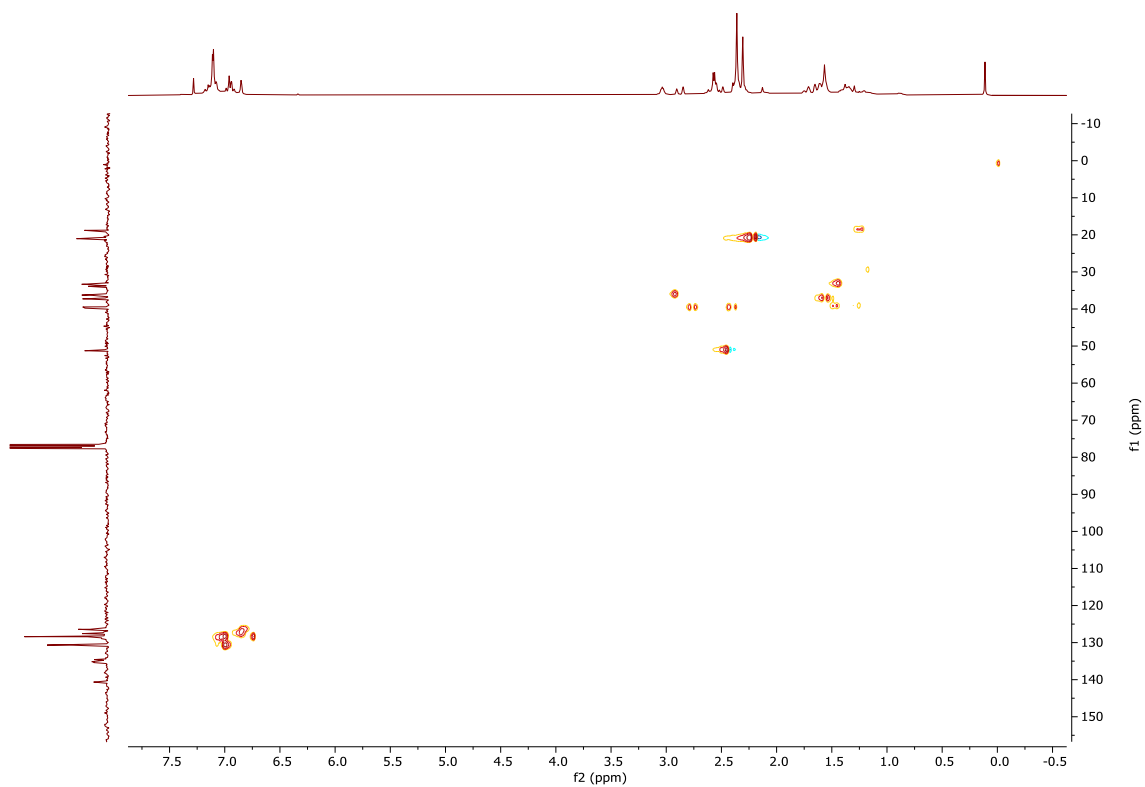


Figura 35: Espectro HSQC de **7a**.

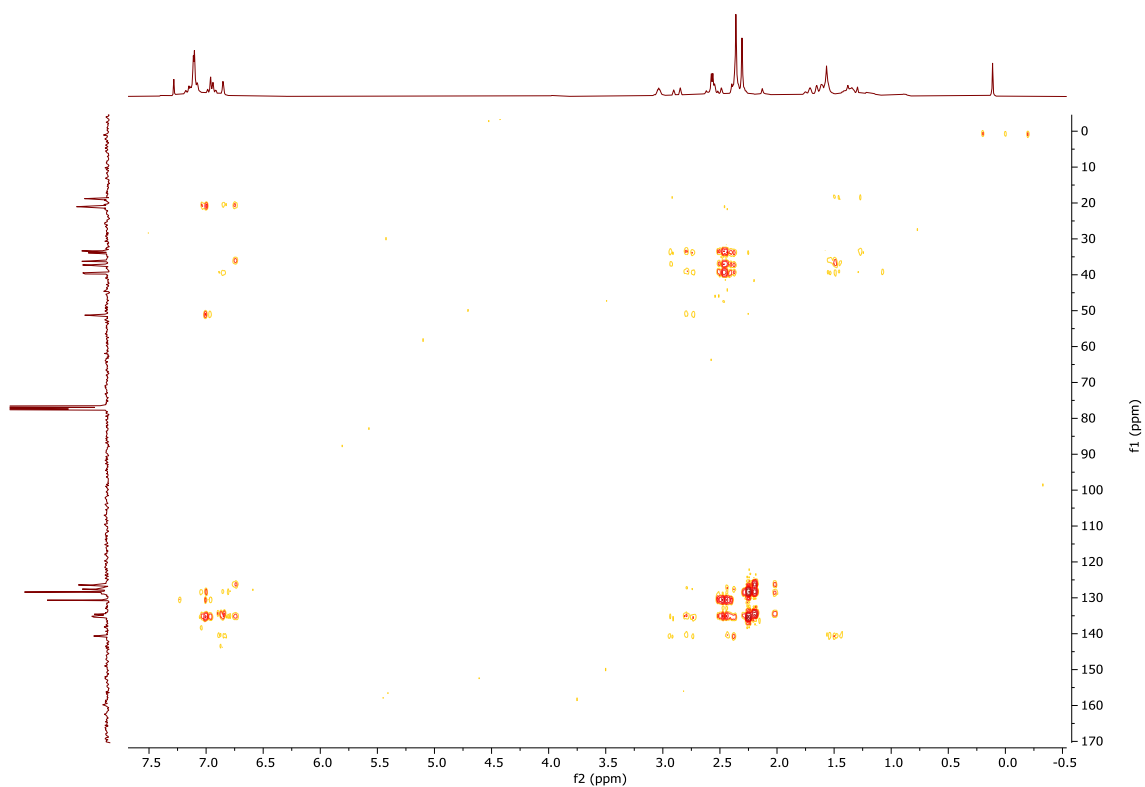


Figura 36: Espectro HMBC de **7a**.