

VNiVERSiDAD DE SALAMANCA
FACVLTAD DE CiENCiAS QVÍMiCAS
DEPARTAMENTO DE QVÍMiCA ORGÁNiCA



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

“Estudio de reacciones de oxidación catalizadas por complejos biomiméticos de Fe (II), Fe (III) y Mn (III)”

David Clemente Tejeda

2014

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QVÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QVÍMICA ORGÁNICA



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**“Estudio de reacciones de oxidación catalizadas por complejos biomiméticos de
Fe (II), Fe (III) y Mn (III)”**

**Memoria presentada por David Clemente Tejeda para optar al grado de
Doctor en Química por la Universidad de Salamanca.**

En Salamanca, Junio de 2014

David Clemente Tejeda



**Departamento de Química Orgánica
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

D. Francisco Bermejo González, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICA:

Que el Licenciado en Química, David Clemente Tejeda ha realizado, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, el trabajo titulado "Estudio de reacciones de oxidación catalizadas por complejos biomiméticos de Fe (II), Fe (III) y Mn (III)", que presenta para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Salamanca, Junio 2014:

Fdo. Dr. D. Francisco Bermejo González

ÍNDICE

Índice:

1. Introducción.	
1.1. La molécula de dióxígeno.	3
1.1.1. Propiedades químicas.	3
1.1.2. ¿Cómo superan los enzimas estas barreras cinéticas?.	6
1.2. Ferro-proteínas y enzimas con hierro.	7
1.2.1. El hierro. Importancia biológica y función.	7
1.2.2. Modelos enzimáticos de inspiración biomimética.	9
1.3. El citocromo P-450 (CYP 450).	11
1.4. Dioxigenasas de Rieske.	13
1.5. Reacciones de oxidación de enlaces C(sp ³)-H y C=C catalizadas por complejos de hierro.	15
1.5.1. Oxidación de alcanos vía activación de enlaces C(sp ³)-H.	15
1.5.2. Epoxidación de alquenos.	24
1.5.3. <i>Cis</i> -dihidroxilación de alquenos.	27
1.5.4. Epoxidación y <i>cis</i> -dihidroxilación, dos caras de la misma moneda.	29
1.6. Estado actual del tema y nuevas fronteras.	34
2. Objetivos.	
2.1. Obtención de los complejos biomiméticos de Fe (II). Pruebas de metodología.	37
2.2. Reacciones de oxidación de enlaces C-H y C=C catalizadas por complejos de hierro (II).	37
2.3. Activación de enlaces C-H catalizada por complejos porfirínicos de hierro (III) y manganeso (III).	37
3. Métodos y resultados.	
3.1. Síntesis de ligandos nitrogenados tetradentados lineales y tripodales. Obtención de los respectivos complejos de hierro (II).	41
3.2. Metodología de las reacciones de oxidación de enlaces C-H y C=C.	55
3.3. Reacciones de oxidación de esteroides catalizadas por el complejo Fe(bpmen)(OTf) ₂ .	59
3.4. Transformaciones oxidativas de enlaces C-H y C=C en terpenos catalizadas por Fe(bpmen)(OTf) ₂ .	81
3.4.1. Oxidación catalítica de olefinas terpenoides.	83
3.4.2. Oxidación catalítica de enonas terpenoides.	88
3.4.3. Oxidación catalítica de monoterpenos bicíclicos y tricíclicos.	97
3.5. Competencia entre reacciones de dihidroxilación y epoxidación de olefinas catalizadas por Fe(tpa)(OTf) ₂ y Fe(bpmen)(OTf) ₂ .	115

3.5.1. Síntesis de <i>trans</i> -jasmona. Epimerización vs apertura hidrolítica de epóxidos en la obtención de <i>trans</i> -dioles.	116
3.5.2. Estudio comparativo en la oxidación de alquenos catalizada por Fe(tpa)(OTf) ₂ y Fe(bpmen)(OTf) ₂ .	127
3.6. Oxidación de metilenos activados catalizada por Fe(bpmen)(OTf) ₂ . Oxidación de (-)-Ambrox a (+)-Esclareolida.	135
3.7. Oxidación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP).	145
3.8. Reacciones de oxidación alílica catalizadas por los complejos Fe(bpícen)(OTf) ₂ y Fe(píma) ₂ (OTf) ₂ .	157
3.9. Halogenación de enlaces C-H catalizadas por complejos porfirínicos de hierro (III) y manganeso (III).	169
3.9.1. Obtención, purificación y caracterización de los complejos metálicos Mn(TPP)Cl, Fe(TMP)Cl y Mn(TMP)Cl.	172
3.9.2. Formación de enlaces C-F catalizada por complejos porfirínicos de hierro (III) y manganeso (III). Competencia oxidación-fluoración.	176
4. Conclusiones.	185
5. Parte experimental.	197
5.1. Instrumentación.	197
5.2. Técnicas cromatográficas.	199
5.3. Purificación de reactivos y disolventes.	200
5.3.1. Preparación de reactivos.	200
5.3.2. Purificación de disolventes.	200
5.4. Valoración de H ₂ O ₂ .	200
5.5. Procedimientos generales.	201
5.6. Obtención de los compuestos descritos.	204
6. Espectroscopia.	271
7. Abreviaturas y acrónimos.	423
8. Relación de compuestos.	427
9. Bibliografía.	437

INTRODUCCIÓN

1.1. La molécula de dióxígeno (O₂).

1.1.1. Propiedades químicas.

La alta concentración de O₂ en la atmósfera (sobre un 21% en volumen) es producto de la fotosíntesis de los llamados organismos superiores. Así pues, el O₂ es un producto de origen natural, es decir, un metabolito secundario como, por ejemplo, los alcaloides o los terpenos; e inicialmente se podría clasificar como un producto de desecho.¹

Los estudios de la atmósfera terrestre defienden que hace aproximadamente 2,5 billones de años el contenido de O₂ en la atmósfera era menor del 1% en volumen. Debido al continuo crecimiento de organismos que realizaban la fotosíntesis y la imposibilidad de neutralizar todos estos equivalentes de oxidante producido mediante sustratos auxiliares como sulfuros o compuestos de hierro (II), la cantidad de O₂ en la atmósfera fue en aumento hasta llegar a un equilibrio estable, hace unos 400 millones de años, entre la producción biogénica y el consumo biológico y no biológico de O₂.

La aparición del dióxígeno libre como "el desecho tóxico de un proceso de producción de energía" fue toda una catástrofe medioambiental, ya que, sólo los organismos capaces de desarrollar mecanismos de protección contra el O₂ y los intermedios de alta toxicidad (a menudo radicales libres, **figura 1**) que se producen en su reducción, pudieron sobrevivir.

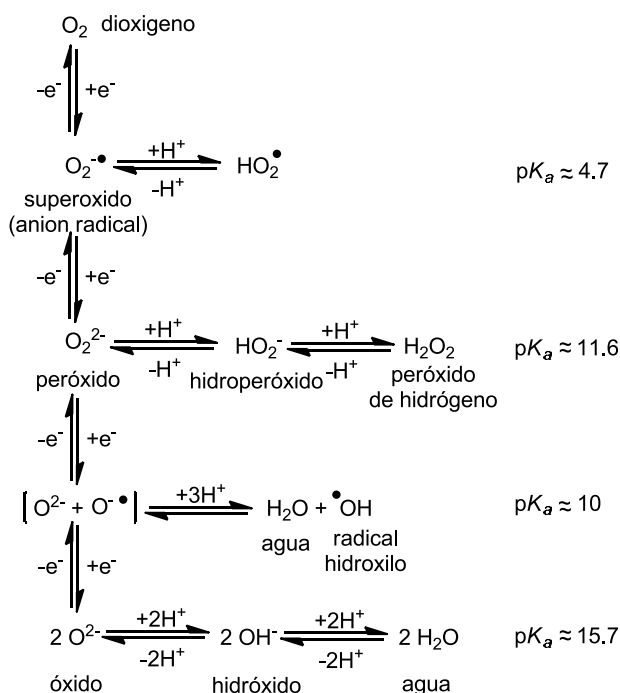


Figura 1

¹ Kaim, W.; Schwederski, B. "Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life". John Wiley & Sons, 2004.

El dióxígeno tiene dos funciones principales en la vida aeróbica. La primera de ellas como aceptor final de electrones en procesos como la respiración celular, donde se generan los gradientes de protones y electrones vía reducción del O_2 a H_2O . La segunda función es la de reactivo biosintético especializado. Es ésta la función clave, realizada por las enzimas hemo para la incorporación de uno o ambos átomos del dióxígeno a los sustratos orgánicos. Estas reacciones implican la ruptura del enlace oxígeno-oxígeno, y son muy favorables desde el punto de vista energético. A pesar de esta fuerza motriz termodinámica, la reactividad a temperatura ambiente del dióxígeno con moléculas orgánicas es muy limitada.²

Esta baja reactividad es debida a su estado fundamental triplete (2 electrones desapareados). Es la única molécula diatómica homonuclear estable que presenta paramagnetismo. Los dos átomos de oxígeno comparten seis electrones en los orbitales moleculares σ_{2p_z} , π_{2p_x} y π_{2p_y} y los dos electrones desapareados residen en los dos orbitales antienlazantes degenerados $\pi_{2p_x}^*$ y $\pi_{2p_y}^*$, dejando al O_2 con un orden de enlace formal igual a dos (**Figura 2**). El estado fundamental triplete del O_2 hace que la reacción directa con moléculas singlete ($S=0$), el estado de espines apareados que corresponde a la mayor parte de las moléculas representativas de los sustratos biológicos, sea un proceso no permitido por las reglas de spin.³

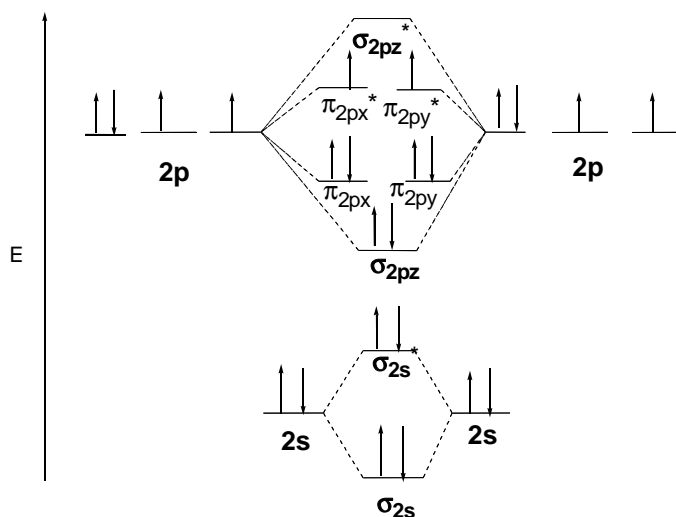
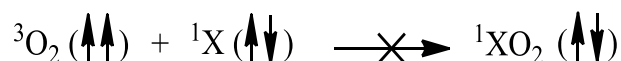


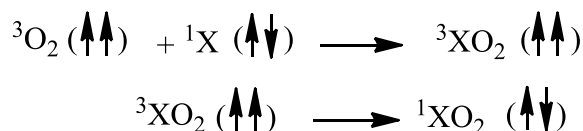
Figura 2

² Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem Rev*, **1996**, 96, 2841-2887.

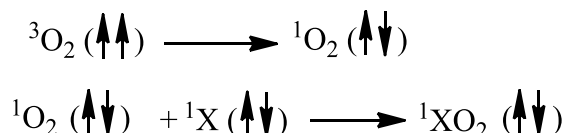
³ Bertini, I.; Gray, H. B.; Stiefel, E. I.; Valentine, S. J. *"Biological Inorganic Chemistry, Structure & Reactivity"*. University Science Books. Sausalito, California, **2007**.



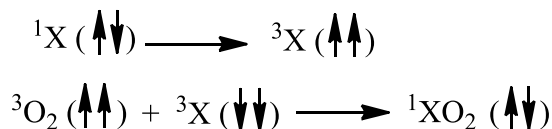
Las rutas de reacción que no incumplen la restricción de spin son costosas desde el punto de vista energético, pues requieren romper barreras de energía elevadas. Por ejemplo, la reacción del dioxígeno triplete en su estado fundamental (${}^3\text{O}_2$) con un sustrato singlete para dar un producto oxigenado en estado triplete excitado está permitida por las reglas de spin, y uno podría imaginar un mecanismo en el que este proceso fuera seguido por una conversión a producto singlete.



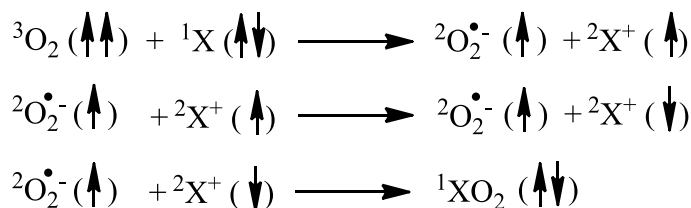
Pero a un mecanismo de reacción de esas características correspondería una barrera de activación elevada debido a que los estados triplete excitados de los hidrocarburos insaturados son del orden de 40-70 kcal mol⁻¹ menos estables que el estado fundamental, y los correspondientes a hidrocarburos saturados son todavía superiores. Del mismo modo, un mecanismo de reacción en el que el O₂ sea excitado en primer lugar a un estado singlete y seguidamente reaccione con un sustrato singlete puede ser posible. Sin embargo, tal vía de reacción requeriría una energía de activación elevada puesto que el estado singlete excitado de más baja energía correspondiente al O₂ es 22.5 kcal mol⁻¹ menos estable que el dioxígeno triplete en su estado fundamental.



Una barrera de activación similar existiría para un mecanismo de reacción en el que el sustrato X se excitase primero a estado triplete, y seguidamente reaccionase con dioxígeno triplete:



La reacción directa no catalítica del O₂ triplete en su estado fundamental con un sustrato orgánico en su estado fundamental singlete podría tener lugar rápidamente si el primer paso correspondiese a la oxidación mediante un electrón del sustrato por el dioxígeno. Los productos de esta reacción serían dos dobles, esto es, superóxido y un sustrato oxidado, cada cual con un electrón desapareado. Estos radicales libres podrían entonces difundirse y recombinarse de forma que sus espines se apareasen.



1.1.2. ¿Cómo superan los enzimas estas barreras cinéticas?

Las reacciones del O₂ no catalíticas son, por lo general, lentas y poco selectivas. La función de los metaloenzimas consiste en superar las barreras cinéticas impuestas por las restricciones de spin, que resultan ser muy desfavorables. Resulta especialmente interesante la forma de actuar de los metaloenzimas para bajar la barrera cinética correspondiente a la reactividad inicial del dioxígeno, y en el caso concreto de las *oxigenasas*, redirigir las reacciones por diferentes mecanismos de reacción, de forma que puedan obtenerse productos diferentes.

Considérese, por ejemplo, el enzima *monooxigenasa citocromo P450*. Este enzima cataliza la reacción del oxígeno con sustratos orgánicos. Se une al O₂ en el centro metálico paramagnético de su sitio activo, por tanto superando las restricciones de spin y a continuación lleva a cabo lo que puede ser formalmente descrito como una reducción multielectrónica del O₂ para dar lugar a una oxo-especie metálica de alta valencia, de reactividad parecida al radical hidroxilo. Sin embargo, a diferencia del radical libre hidroxilo, que según debería esperarse, habría de comportarse como un radical muy reactivo, pero no selectivo, la reacción que tiene lugar en el sitio activo del *citocromo P450* puede resultar altamente selectiva y estereoespecífica porque en este caso la especie oxo-metálica altamente reactiva se genera en el entorno próximo del sustrato, que está unido al enzima de tal forma que el átomo de oxígeno reactivo es dirigido a una sola posición concreta del sustrato. Por tanto, los metaloenzimas han evolucionado para unirse al O₂ e incrementar su reactividad pero de una forma muy controlada.

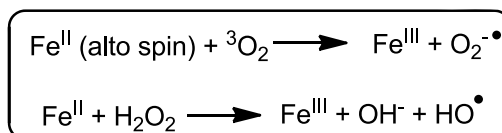
1.2. Ferro-proteínas y enzimas con hierro.

1.2.1. El hierro. Importancia biológica y función.

El hierro es el metal de transición más abundante en los sistemas biológicos, con un porcentaje en peso en el cuerpo humano del $5 \times 10^{-3} \%$. Los sistemas que regulan su asimilación, transporte y almacenamiento son complejos, pero pueden clasificarse de la forma siguiente:

- Asimilación mediante procesos de disolución, reacciones redox o formación de complejos.
- Transporte selectivo de los iones de hierro a través de las membranas hacia el interior de las células.
- Incorporación a proteínas.
- Eliminación metabólica.

Un exceso de hierro, en particular Fe (II) de alto spin, es tóxico para cualquier organismo, pues reacciona con dióxígeno o peróxido para dar lugar a especies radicalarias (**Esquema 1**):



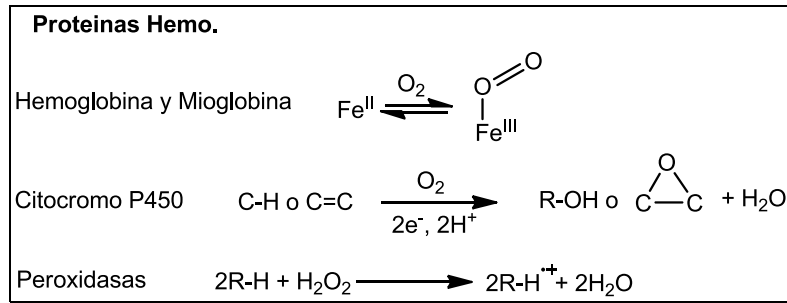
Esquema 1

En contraste con la alta solubilidad del Fe (II), el Fe (III) es insoluble a pH 7, a menos que estén presentes ligandos quelatantes fuertes. Estos ligandos poseen, aparte de una especial solubilidad, una alta afinidad por el Fe (III) y son los llamados sideroforos (*portadores de hierro*).

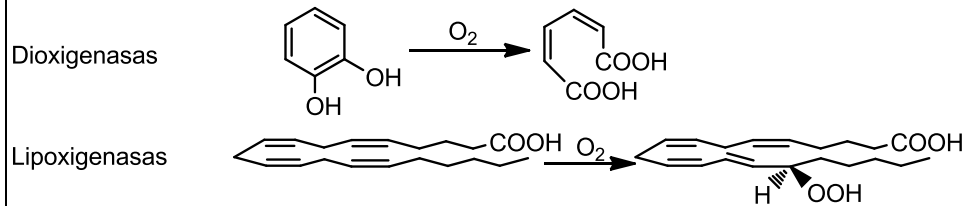
En un principio, y de modo general, las especies que contienen hierro se pueden clasificar en dos grandes familias: aquellas que contienen ligandos de porfirina, llamadas tipo **hemo**, y aquellas que no contienen dicho ligando nitrogenado, llamadas **no-hemo**.

Asimismo, las proteínas de hierro que se encuentran implicadas en procesos de oxidación, denominadas *oxigenasas*, y que efectúan esta función oxidativa mediante la activación del dióxígeno pueden clasificarse en tres grupos, basados en la estructura de su centro metálico. Encontramos así una clasificación con *oxigenasas hemo*, *oxigenasas mononucleares no-hemo* y *oxigenasas dinucleares no-hemo* (**Figura 3**)⁴.

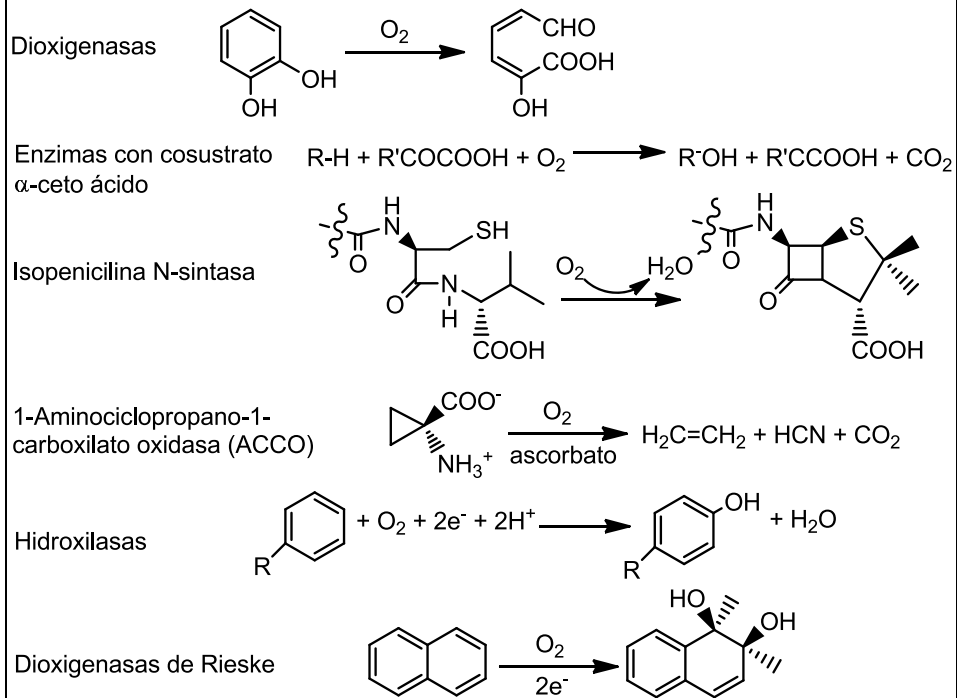
⁴ Kraatz, H-B.; Metzler-Nolte, N.; *Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry*. Wiley-VCH. Weinheim, 2006.



Proteínas no-hemo con centro mononuclear. Dioxigenasas de hierro(III).



Proteínas no-hemo con centro mononuclear. Enzimas de hierro (II) con fragmento 2-His-1-Carboxilato.



Proteínas no-hemo con centro dinuclear. Enzimas de hierro (II) con fragmento 2-His-1-Carboxilato.

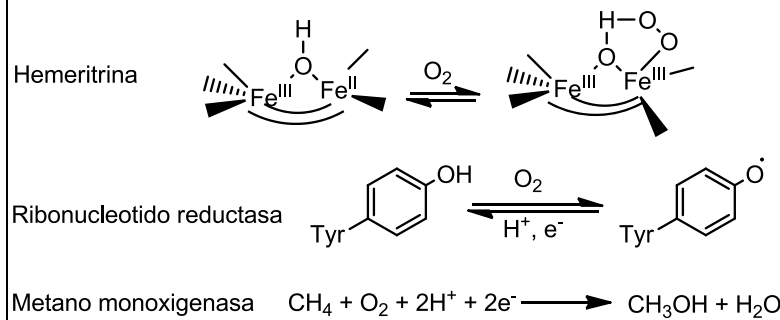


Figura 3

1.2.2. Modelos enzimáticos de inspiración biomimética.

Aunque importante de pleno derecho, el conocimiento de la estructura y función de las metaloenzimas proporciona además la ventaja de su aplicación potencial al diseño de catalizadores sintéticos o modelos enzimáticos. Estos catalizadores “bioinspirados” o “biomiméticos” pueden tener ciertas ventajas sobre los sistemas metaloenzimáticos, en la medida que puedan ampliar la paleta de aplicación a posibles sustratos, aumentar la escala de producción, y ajustar o modular la selectividad y especificidad de los procesos que catalizan (por ejemplo, invertir la inducción asimétrica en un proceso estereoselectivo). También pueden ser útiles en procesos químicos respetuosos con el medio ambiente, donde es importante evitar el uso de reactivos metálicos tóxicos y caros, procesos energéticamente costosos, y condiciones de reacción extremas.

En realidad los avances recientes en el diseño de catalizadores bioinspirados utilizados en procesos de oxidación han permitido actualizar la comprensión de las etapas de reacción fundamentales y de los intermedios reactivos de importancia para las metaloenzimas, así como desarrollar numerosas aplicaciones prácticas.

Los iones derivados del Fe y el Cu son los iones de elección para muchas oxidaciones biológicas debido a su abundancia en la geoesfera, propiedades electrónicas inherentes y potenciales redox accesibles. Ejemplos pertinentes son las enzimas que contienen sitios activos Fe-hemo, Fe no-hemo y cobre (**Figura 4**).

El objetivo de la preparación de los modelos sintéticos (complejos de metales de transición sencillos) es doble. Por una parte mimetizar la función de un enzima que cataliza una importante transformación química y, por otra parte, obtener el conocimiento científico que proporciona la observación del sistema biológico facilitando aspectos mecanísticos, estructurales, y datos espectroscópicos por comparación con la proteína.

En la química del modelo la consecución de estos objetivos comienza a menudo con la preparación de un ligando adecuado (síntesis orgánica) y continúa varios pasos hacia el objetivo final que es la reactividad catalítica. A continuación se detallan los mecanismos de las metalo-oxigenasas. Para enfatizar el paralelismo con el paradigma hemo (a), se muestran los mecanismos propuestos para la activación de O_2 por varias metalo-oxigenasas-di-Fe y di-Cu (b), y no-hemo Fe y Cu mononucleares (c). Todas implican la formación de un aducto inicial de O_2 (superóxido), conversión en un peróxido metálico (peróxido), y la posterior ruptura del

enlace O-O para dar lugar a un oxidante de alta valencia (oxo). Los átomos de oxígeno se muestran en rojo; e⁻, electron; M, metal y P, porfirina.⁵

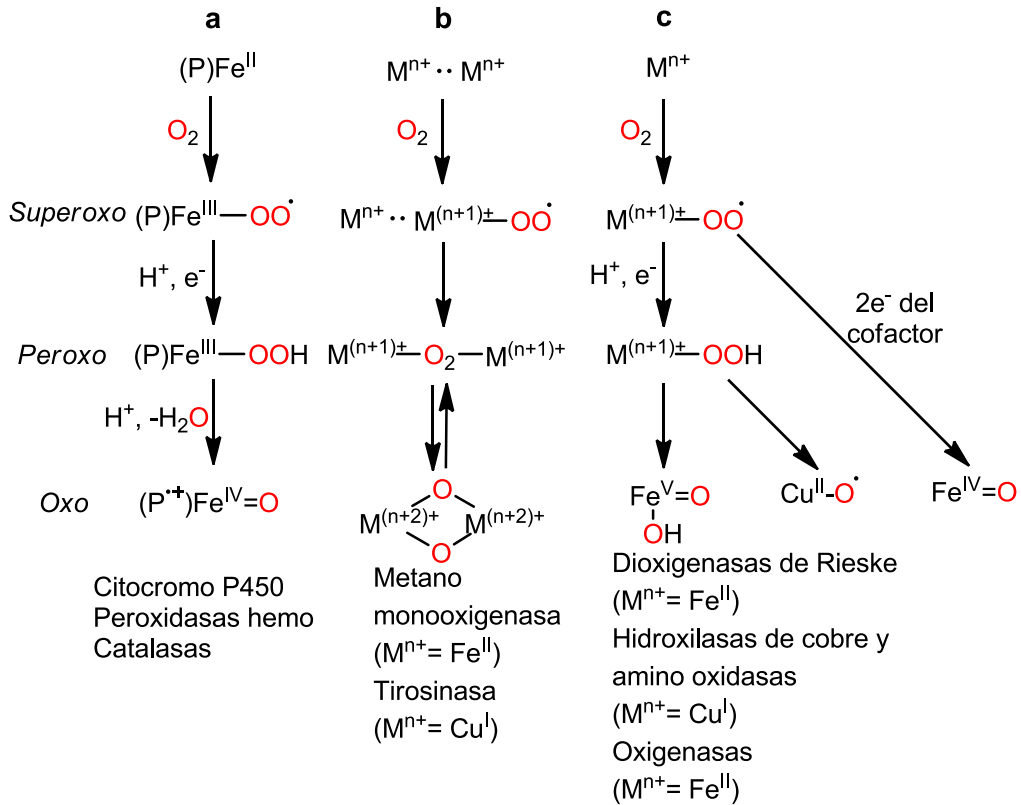


Figura 4

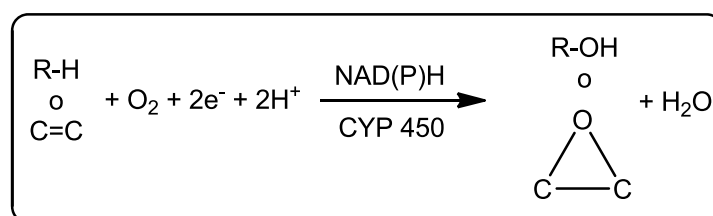
⁵ Que, L.; Tolman, B, *Nature*, **2008**, 455, 333-340.

1.3. El citocromo P450 (CYP 450).

Se conoce como citocromo P450 a una gran familia de oxigenasas que contienen hierro y que utilizan el oxígeno atmosférico para funcionalizar moléculas, usando flavinas o NAD(P)H como cofactores. Son conocidos por su función de protección del organismo humano, oxidando compuestos tóxicos para transformarlos en intermedios hidrofílicos que pueden ser metabolizados⁶.

El citocromo P450 posee en su centro activo un cofactor de hierro *tipo hemo*, es decir, un anillo de protoporfirina IX coordina con sus cuatro nitrógenos la esfera de coordinación del hierro, con una geometría prácticamente cuadrado-plana.

Del CYP 450 se conoce su actividad catalítica en hidroxilaciones, epoxidaciones, N-, S- y O-desalquilaciones, N-oxidaciones, sulfoxidaciones, deshalogenaciones e incluso deshidrogenaciones. El ejemplo más típico de reacción catalizada por el CYP 450 es la hidroxilación y epoxidación de sustratos orgánicos (**Esquema 2**).



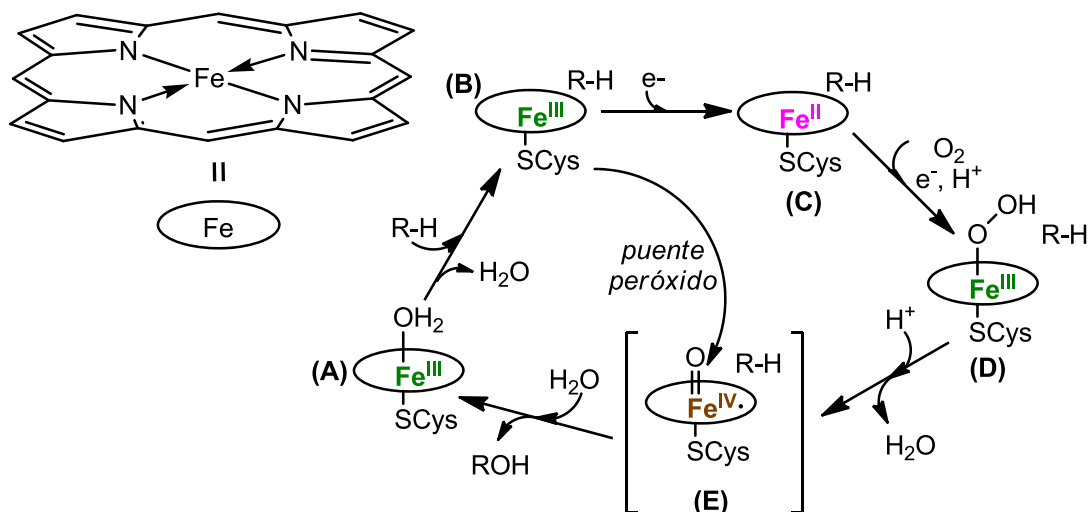
Esquema 2

El ciclo catalítico del CYP 450 ha sido muy estudiado durante las últimas décadas y, como consecuencia de estos estudios se han aislado e identificado sus intermedios (**Esquema 3**).⁷ El ciclo comienza con el estado de partida de la enzima (**A**), un estado hexa-coordinado de Fe (III) de bajo spin, donde el agua (o hidróxido) es el sexto ligando en *trans* respecto del resto cisteinato.² Seguidamente tiene lugar la unión del sustrato (R-H) en el sitio activo (**B**), generando un intermedio penta-coordinado de Fe(III) de alto spin. A continuación tiene lugar la reducción del estado férrico para generar el intermedio penta-coordinado ferroso alto spin (**C**). El sitio de coordinación vacante es ocupado por el dióxigeno generando un complejo ferrico-superóxido que es reducido, y protonado a continuación, dando lugar al intermedio férrico-hidroperóxido (**D**). Una segunda protonación del oxígeno hidroxílico da lugar a la ruptura heterolítica del enlace O-O generando el radical catión oxo-Fe(IV) (**E**) y una molécula de agua. La transformación directa del estado férrico (**B**) en la especie

⁶ Roat-Malone, Rosette M. *Bioinorganic Chemistry: a short course*. Hoboken, New Jersey, 2007.

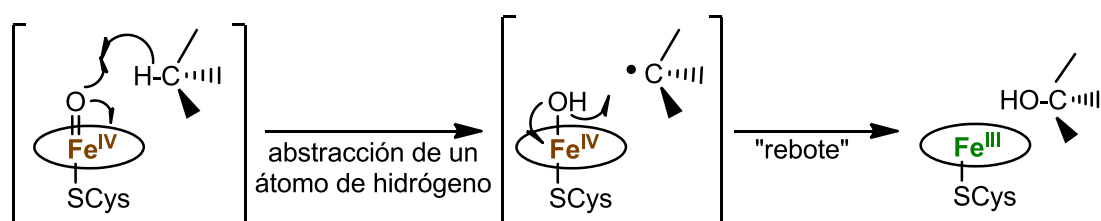
⁷ Meunier, B.; de Visser, S.P.; Shaik, S. *Chem. Rev.* 2004, 104, 3947-3980.

de alta valencia (**E**) se realiza en catálisis usando donadores de oxígeno "artificiales" como hidro- y alquilperóxidos, NaClO, PhIO y perácidos. Este atajo es conocido como "*puente peróxido*".



Esquema 3

El ciclo catalítico del CYP 450 se completa cuando (**E**) transfiere un átomo de oxígeno al sustrato, presumiblemente mediante un mecanismo en dos etapas conocido como "*rebote de oxígeno*".⁸ El primer paso es la abstracción de un átomo de hidrógeno por parte de la especie $\text{O}=\text{Fe}^{\text{IV}}$ dando lugar a la especie $\text{HO}-\text{Fe}^{\text{IV}}$ y un radical alquilo. A continuación se produce el rebote obteniéndose el enlace C-O. Este paso rebote es más rápido que la posible epimerización del radical alquilo, puesto que los productos de hidroxilación son enantioméricamente puros (**Esquema 4**).

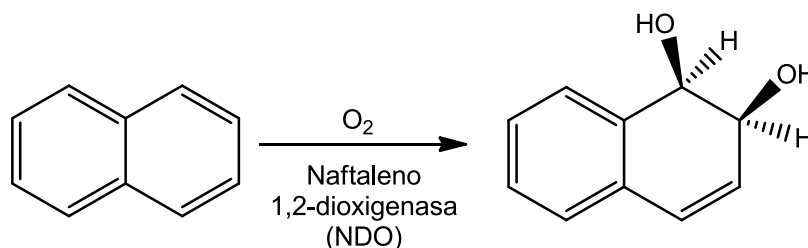


Esquema 4

⁸ a) Ortiz de Montellano, P. R. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3ª ed.; Plenum: New York, **2004**. b) Groves, J. T.; McCluskey, G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 859-861.

1.4. Dioxigenasas de Rieske.⁹

En los últimos años se han realizado multitud de estudios para comprender la estructura y función de las enzimas mononucleares no-hemo de hierro (II). Debido a estos estudios se conoce que las dioxigenasas de Rieske son enzimas no hemo mononucleares especialmente eficientes y versátiles, capaces de llevar a cabo *cis*-dihidroxilaciones enantioselectivas de arenos (**Esquema 5**).



Esquema 5

Aparte de la *cis*-dihidroxilación, las dioxigenasas de Rieske también catalizan otras reacciones de oxidación como hidroxilaciones bencílicas, deshidrogenaciones, sulfoxidaciones, O-desalquilaciones y N-desalquilaciones. Debido a esta versatilidad se considera a las dioxigenasas de Rieske como el análogo no-hemo del citocromo P450.

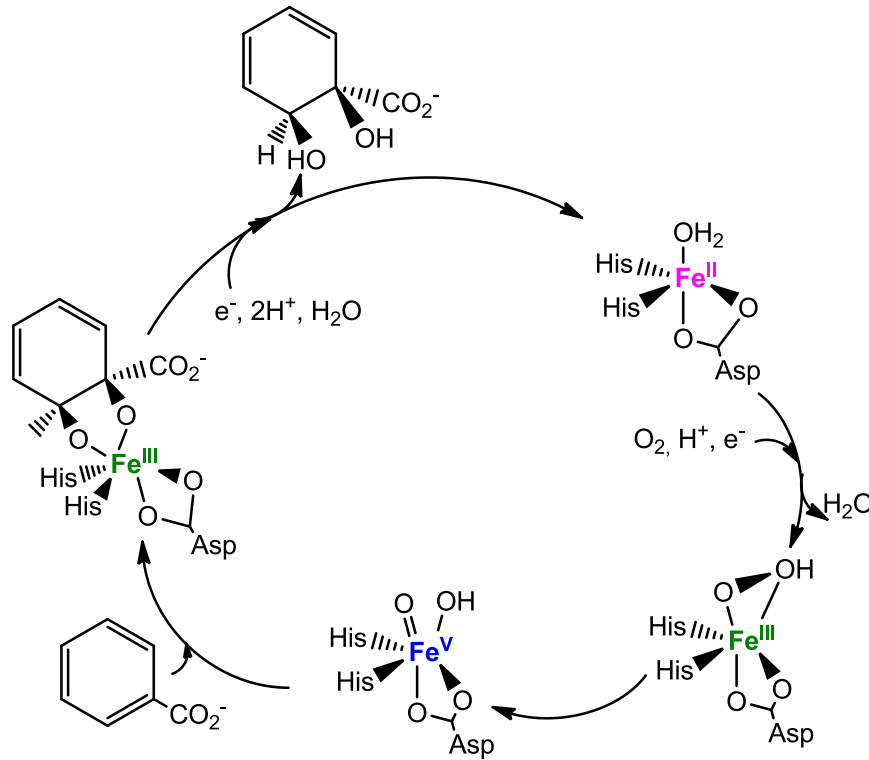
Como se puede observar en la **figura 3** (página 8), las dioxigenasas de Rieske pertenecen al grupo de enzimas que contienen un centro de Fe (II) en su sitio activo, coordinado con un fragmento de 2-Histidina-1-carboxilato, donde ocurre la activación del dioxígeno y la dihidroxilación del sustrato. Además poseen un componente tipo Rieske (Fe_2S_2) encargado de la transferencia de electrones.

Los estudios de la actividad catalítica de las dioxigenasas de Rieske han revelado que éstas efectúan su acción catalítica cuando se usa H_2O_2 como oxidante, lo que resulta un mecanismo análogo al mencionado puente peróxido en el ciclo catalítico del CYP 450¹⁰. Así pues existen fundadas evidencias de que especies intermedias de alta valencia de hierro son las responsables de la acción catalítica de ambas enzimas. En el ciclo catalítico propuesto para las dioxigenasas de Rieske (**Esquema 6**, se omite el fragmento reductasa)¹¹ se observan los paralelismos con el ciclo del CYP 450 (**Esquema 3**).

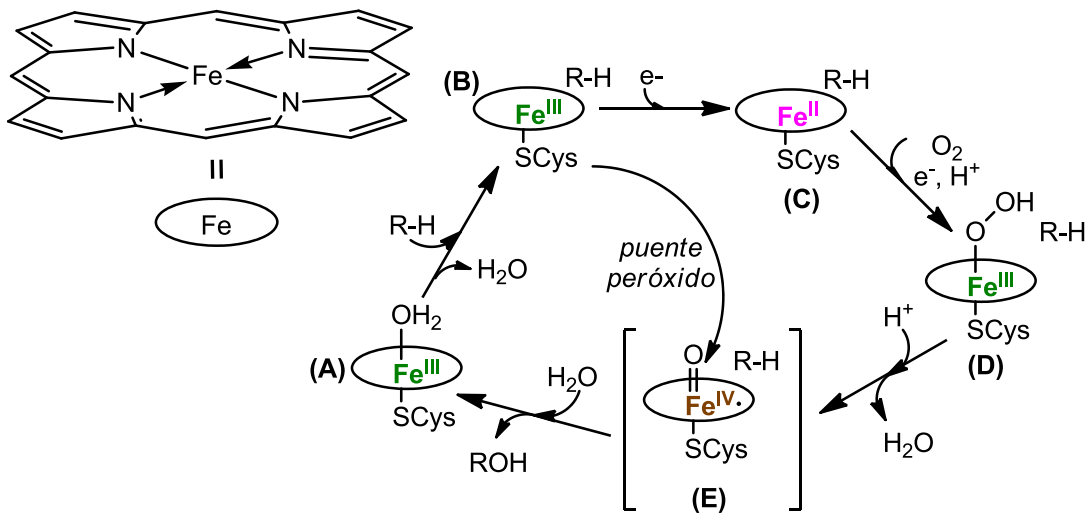
⁹ Kumar, D.; Visser, P. S., *Iron-Containing Enzymes: Versatile Catalyst of Hydroxylation Reactions in Nature*, RSC, **2011**.

¹⁰ Wolfe, M. D.; Lipscomb, J. D., *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278, 829-835.

¹¹ Wolfe, M. D.; Altier, D. J.; Stubna, A.; Popescu, C. V.; Münck, E.; Lipscomb, J. D., *Biochemistry*, **2002**, 41, 9611-9626.



Esquema 6: Ciclo catalítico Dioxigenasas de Rieske



Esquema 3: Ciclo catalítico CYP-450

1.5. Reacciones de oxidación de enlaces C(sp³)-H y C=C catalizadas por complejos biomiméticos de hierro.^{9,12}

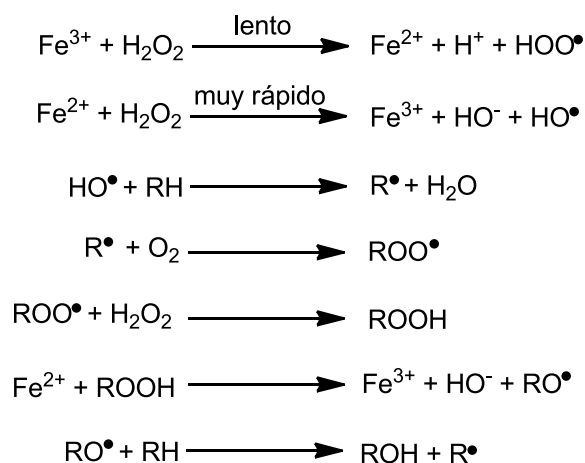
Los estudios de los sistemas catalíticos biológicos y el conocimiento de la estructura de las enzimas que contienen hierro, como el CYP 450 o las dioxigenasas de Rieske, han permitido el desarrollo de toda una gama de catalizadores "bioinspirados", cuya función es mimetizar la reactividad de las metaloenzimas. El avance en la síntesis y comprensión de los mecanismos de reacción de estos complejos metálicos no-hemo, ha sido uno de los campos de la química que más se ha desarrollado en la última década.

1.5.1. Oxidación de alcanos vía activación de enlaces C(sp³)-H.

La oxidación de hidrocarburos es el área de mayor interés actual en la química de activación de enlaces C-H. La búsqueda de condiciones de reacción suaves, el uso de oxidantes económicamente accesibles y la implementación de una metodología respetuosa con el medio ambiente han sido los motivos del increíble auge de este campo en la última década.

El mayor reto de este tipo de activaciones no lo representa la oxidación en sí misma, sino la *regio-* y la *quimioselectividad* de dichas reacciones, es decir, la mejora en la selectividad a la hora de obtener alcoholes o cetonas/aldehidos y la discriminación entre enlaces C-H primarios, secundarios o terciarios.

La química tradicional de oxidación de enlaces C-H en alcanos se ha basado en las conocidas como "reacciones tipo Fenton"¹³, las cuales pueden ser consideradas como los primeros sistemas catalíticos bioinspirados. En este tipo de reacciones se generan radicales hidroxilo a partir de Fe²⁺ y H₂O₂ (**Esquema 7**).



Esquema 7

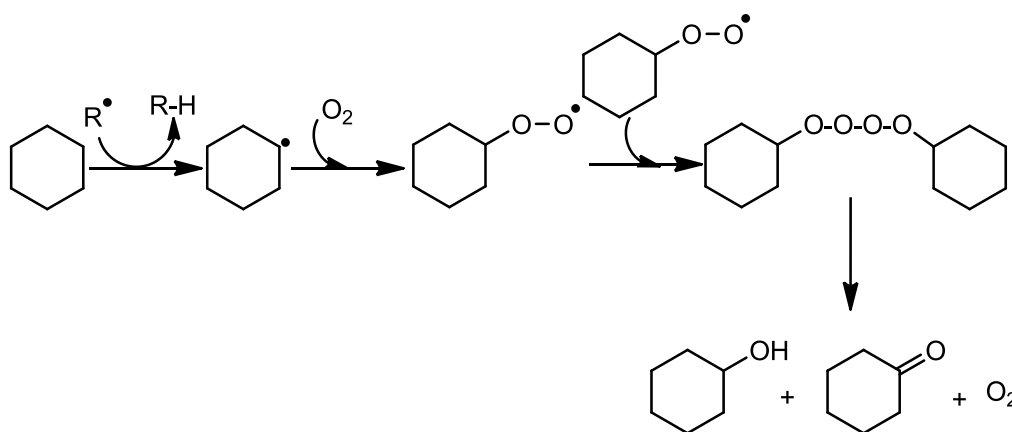
¹² Plietker, B., *Iron Catalysis in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

¹³ a) H. J. H. Fenton, *Chem. News*, **1876**, 33, 190. b) H. J. H. Fenton, *Proc. Chem. Soc.*, **1894**, 10, 157.

A continuación se genera el alquil-radical que es atrapado por el dioxígeno, seguido de la abstracción de un hidrógeno del H_2O_2 , dando lugar al alquil-hidroperóxido. El alquil-hidroperóxido es reducido por el Fe^{2+} dando lugar a un alcoxil-radical, que tiene la capacidad de abstraer un hidrogeno del alcano dando lugar al alcohol producto final de la oxidación¹⁴.

En este tipo de reacciones la *selectividad* asociada a la oxidación de un enlace C-H primario, secundario, o terciario, está muy marcada por la naturaleza del oxidante. Esto es debido a que el producto que se forma (por ejemplo, H_2O en el caso del H_2O_2 o ${}^t\text{BuOH}$ en el caso de ${}^t\text{BuOOH}$) posee una determinada energía de enlace O-H, que es la verdadera fuerza motriz de la reacción. Si el enlace O-H formado es muy fuerte (H_2O), la reacción apenas discriminará entre los diferentes tipos de enlaces C-H. En contraste con este ejemplo, el enlace O-H del tert-butanol es más débil, y esta diferencia se traduce en una mayor sensibilidad del enlace C-H atacado, cuando el oxidante empleado es ${}^t\text{BuOOH}$.¹⁵

De manera general, se toma *la relación A/K* (alcohol/cetona) como un baremo para determinar si un proceso de oxidación es tipo Fenton, puesto que si existe un proceso de autooxidación la proporción *A/K* es próxima a 1. Esta es la prueba más sencilla que existe para reflejar la vida media del radical alquilo. Si la reacción transcurre por la vía de la química de Fenton, el O_2 atrapa los radicales alquilo, seguidamente ocurre un paso de autooxidación (llamado *tipo Russel*) que proporciona los productos alcohol y cetona en proporciones cercanas a 1:1 (**Esquema 8**).¹⁶



Esquema 8

¹⁴ a) C. Knight, M. J. Perkins, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 925. b) M. J. Perkins, *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 25, 229.

¹⁵ Stavropoulos, P.; Çelenligil-Çetil, R.; Tapper, A. E., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 745-752.

¹⁶ Russel, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 3871-3877.

Desde un punto de vista sintético estas reacciones son poco prácticas debido a su falta de selectividad y los bajos rendimientos que proporcionan. En los últimos 15 años numerosos grupos de investigación han publicado resultados y avances en el campo de la catálisis biomimética con complejos de hierro, demostrando que el uso de ligandos, y la introducción de aditivos en el sistema catalítico, influyen dramáticamente en la eficacia y selectividad de este tipo de reacciones.⁵

Los sistemas basados en complejos metálicos con ligandos ricos en nitrógeno han sido los más desarrollados en los últimos años. Gracias a ello se ha abierto un amplio abanico de nuevas reacciones de oxidación catalizadas por complejos de hierro, las cuales han mostrado la variedad mecanística de estos sistemas biomiméticos, puesto que pequeños cambios en la estructura del complejo metálico catalizador ocasionan variaciones muy significativas, tanto en actividad catalítica, como en las especies intermedias que participan en la reacción.

El aspecto de mayor relevancia a destacar del uso de sistemas con ligandos *N*, *N*-y *N*, *O*- multidentados es que han permitido la optimización de la hidroxilación estereoespecífica de alcanos. Como norma general las reacciones catalizadas por complejos de hierro no-hemo proporcionan mejores resultados, si dichos ligandos multidentados son intercambiables.¹⁷

Complejos de hierro con ligandos tridentados:

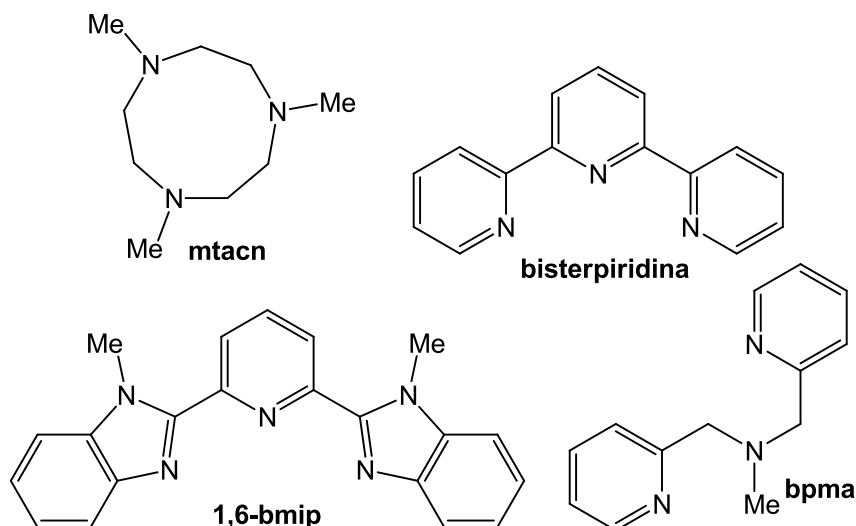
El uso de ligandos tridentados en complejos de hierro (II) (**Figura 5**) ha sido estudiado, aunque en mucha menor medida que los sistemas catalíticos de complejos con ligandos tetra- y pentadentados, por varios grupos de investigación,¹⁸ con el resultado común de la baja eficacia de estos sistemas. Si tenemos en cuenta que dos ligandos tridentados forman el complejo con un átomo de hierro, ocupando todos los sitios de coordinación de éste (6 en el caso del Fe (II), geometría octaédrica), es lógico pensar que la reactividad se ve muy limitada y que la reacción ocurre únicamente si alguno de los enlaces Fe-ligando se disocia.¹⁹ Por ese motivo la mayoría de ejemplos ilustrados en bibliografía de complejos con ligandos tridentados, arrojan resultados en los que la proporción *A/K* es baja (1-3), lo que sugiere un mecanismo de cadena radicalaria, *tipo Fenton*.

¹⁷ Costas, M.; Chen, K.; Que, L., *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 200-202, 517-544.

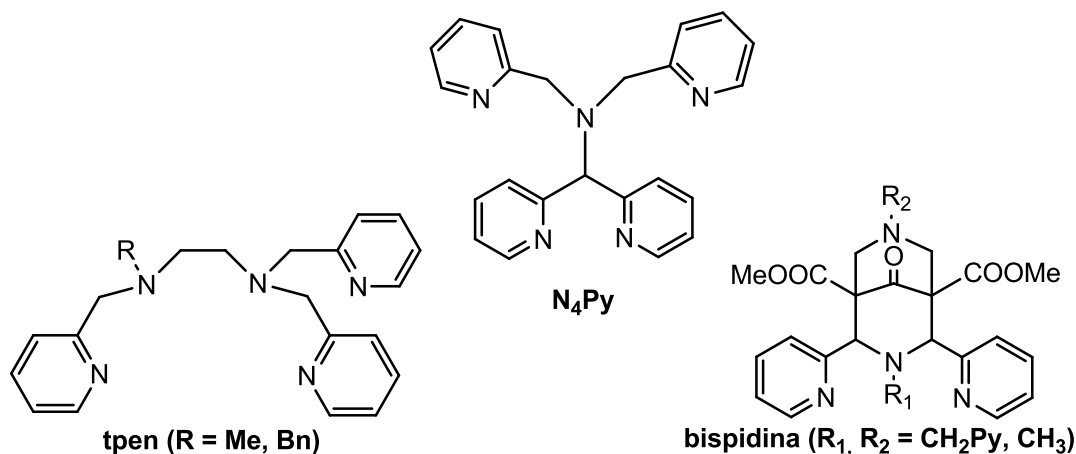
¹⁸ a) Kitajima, N.; Fukui, H.; Moro-oka, Y., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 485-486.

b) Wang, X.; Wang, S.; Li, L.; Sundberg, E. B.; Gacho, G. P., *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 7799-7808. c) Britovsek, G. J. P.; England, J.; Spitzmesser, S. K.; White, A. J. P.; Williams, D. J., *Dalton Trans.*, **2005**, 945-955.

¹⁹ Klopstra, M.; Hage, R.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4581-4584.

**Figura 5**Complejos de hierro con ligandos pentadentados:

Los ligandos pentadentados en complejos biomiméticos (**Figura 6**) comenzaron a ser estudiados como modelos estructurales y funcionales de la bleomicina, un antibiótico antitumoral, del cual se han caracterizado especies intermedias Fe-hidroperóxido cuando realiza su función de ruptura de la doble hélice de ADN.²⁰

**Figura 6**

Asimismo han sido estudiados en la oxidación de alcanos,²¹ con resultados variables en función del sistema catalítico empleado. Por una parte, Feringa y colaboradores publicaron resultados obtenidos con el ligando N₄Py [*N,N*-bis(2-piridilmetil)-*N*-bis(2-piridil)metilamina], usando ácido peracético o *m*-cloroperbenzoico

²⁰ Burger, R. M., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1153-1169.

²¹ a) Nguyen, C.; Guajardo, R. J.; Mascharak, P. K., *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 6273-6281. b) Rowland, J. M.; Olmstead, M.; Mascharak, P. K., *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 2810-2817.

como oxidantes, en lugar de H_2O_2 .²² Los autores obtuvieron conclusiones significativas, puesto que la selectividad en la formación de alcoholes (ratio *A/K*) fue mucho mayor que en los experimentos realizados con H_2O_2 , lo que sugiere un mecanismo basado en especies $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$.

En contraste con los resultados de Feringa y colaboradores, se encuentran los obtenidos por los grupos de Mascharak²¹ y de Comba.²³ En el caso de Comba *et al.* cabe destacar el trabajo realizado sobre sistemas Fe-bispidinas (**Figura 6**), con unos resultados que implican la actuación de radicales hidroxilos en las reacciones ensayadas (ratios *A/K* bajos), probablemente formados en procesos *tipo Fenton* entre los complejos de Fe^{II} y el H_2O_2 .

Complejos de hierro con ligandos tetradentados:⁹

Sin duda, los mejores resultados en la hidroxilación de alcanos con complejos biomiméticos de hierro (II), se han conseguido con el uso de ligandos tetradentados. En este caso dos sitios de coordinación quedan libres para la entrada del oxidante.

El hecho de que estas dos posiciones sean lábiles es un factor clave, y normalmente están ocupadas por ligandos tipo CH_3CN , H_2O , CF_3SO_3^- o SbF_6^- . Los estudios del grupo de Ménage en este campo²⁴, concluyen que los catalizadores que poseen ligandos fuertemente coordinantes en estas posiciones, como Cl^- , son proclives a dar lugar a una reacción *tipo Fenton*. Por otra parte, si el ligando que ocupa estas dos posiciones es fácilmente intercambiable (por ejemplo CH_3CN , CF_3SO_3^- o SbF_6^-), el oxidante coordina muy rápidamente con el Fe, lo que asegura una especie oxidante basada en el metal.

Aparte, los ligandos han de ser resistentes a reacciones de autooxidación y sus enlaces con el ión hierro (generalmente enlaces dativos tipo $\text{N} \rightarrow \text{Fe}$) deben resistir las condiciones de reacción.

La gran cantidad y variedad de ligandos tetradentados descritos en la bibliografía hace imposible la descripción de todos ellos en este trabajo. En la **figura 7** se describen algunos de los más representativos, así como la geometría que adoptan en torno al átomo de hierro. Son de destacar las dos familias más importantes de ligandos tetradentados, donde encontramos los tetradentados lineales, derivados del

²² a) Roelfes, G.; Lubben, M.; Hage, R.; Que, L.; Feringa, B. L., *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 2156-2159. b) van den Berg, T. A.; de Boer, J. W.; Browne, W. R.; Roelfes, G.; Feringa, B. L., *Chem. Commun.*, **2004**, *22*, 2550-2551.

²³ Comba, P.; Maurer, M.; Vadivelu, P., *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 10389-10396.

²⁴ Mekmouche, Y.; Ménage, S.; Toia-Duboc, C.; Fontecave, M.; Galey, J. B.; Lebrun, C.; Pecaut, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 949-952.

bpmen [*N,N'*-dimetil-*N,N'*-bis(2-piridilmetil)-1,2-diaminoetano]²⁵ y los tetradentados tripodales, derivados del **tpa** [tris(2-piridilmetil)amina].²⁶ Estos dos grupos son los más estudiados debido a que los complejos a los que dan lugar son especialmente estables y eficientes.

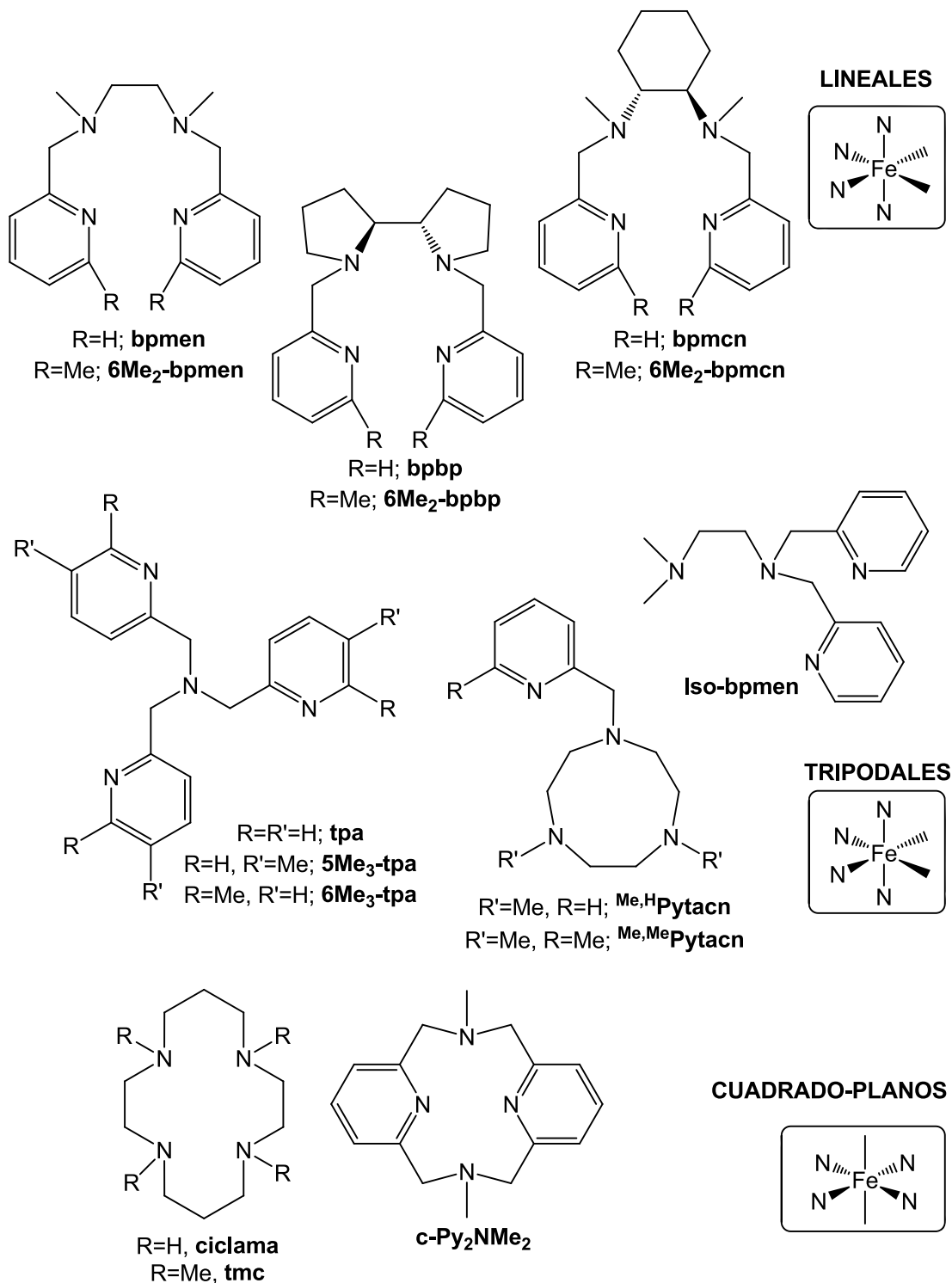
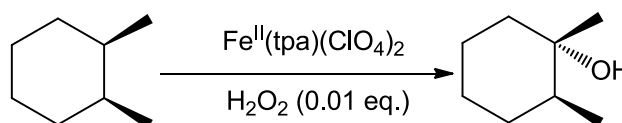


Figura 7

²⁵ Chen, K.; Que, L., *Chem. Comm.*, **1999**, 1375-1376.

²⁶ Kim, C.; Chen, K.; Kim, J.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5964-5965.

En el año 1997, Que y colaboradores publicaron el que es considerado el primer ejemplo de hidroxilación estereoespecífica de alcanos, catalizada por complejos biomiméticos de Fe (II) y utilizando H₂O₂ como oxidante.²⁶ Concretamente en el trabajo presentado por el grupo de Que, se utiliza el complejo [Fe^{II}(tpa)(CH₃CN)₂]²⁺ bajo unas condiciones de reacción optimizadas con un gran exceso de sustrato, para evitar el fenómeno de dismutación del H₂O₂, así como la sobreoxidación del producto, puesto que el alcohol de llegada es más reactivo que el alcano de partida (**Esquema 9**).



Esquema 9

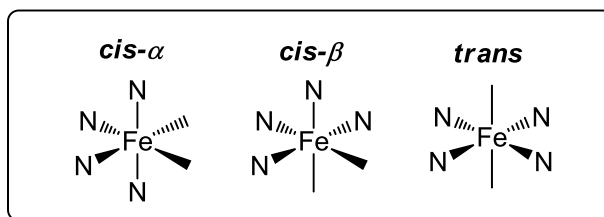
Para todas estas familias de complejos derivados del ligando **bpmen** y **tpa** (**Figura 7**) se ha probado que la reacción transcurre por un camino en el que el oxidante es una especie centrada en el metal. Los experimentos demuestran que el paso de ruptura del enlace C-H es la etapa limitante en la cinética de la reacción. Los trabajos de Costas y colaboradores utilizando complejos derivados del ligando **tacn** (1,4,7-triazaciclononano, **figura 7**) también apuntalan estas afirmaciones.²⁷

Asimismo en los estudios del grupo de Que se puede comprobar cómo las diferentes sustituciones en el ligando **tpa** afectan, tanto al *estado de spin* del intermedio Fe^{III}-OOH, como al mecanismo de la reacción. Mientras que el **tpa** y sus derivados sustituidos en las posiciones β del anillo de piridina mantienen un carácter de bajo spin en el metal,²⁸ los derivados del **tpa** cuyas piridinas están α -sustituidas ven impedida su aproximación al átomo de hierro, favoreciendo un radio iónico mayor en el átomo metálico, es decir, inducen a un estado de alto spin Fe (II). El uso de estos ligandos α -sustituidos conduce a mezclas epiméricas de alcoholes terciarios, un indicio claro de la presencia de radicales alquilo de larga duración.

La rigidez del esqueleto del ligando es otro de los puntos a tener en cuenta. Un ligando excesivamente flexible, da lugar a un complejo con demasiados modos de coordinación (**Figura 8**), disminuyendo su actividad catalítica.

²⁷ a) Company, A.; Gómez, L.; Güell, M.; Ribas, X.; Luis, J. M.; Que, L.; Costas, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15766-15767. b) Company, A.; Gómez, L.; Fontrodona, X.; Ribas, X.; Costas, M., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5727-5731.

²⁸ a) Chen, K.; Costas, M.; Kim, J.; Tipton, A. K.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3026-3035. b) Chen, K.; Costas, M.; Que, L., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, 672-679.

**Figura 8**

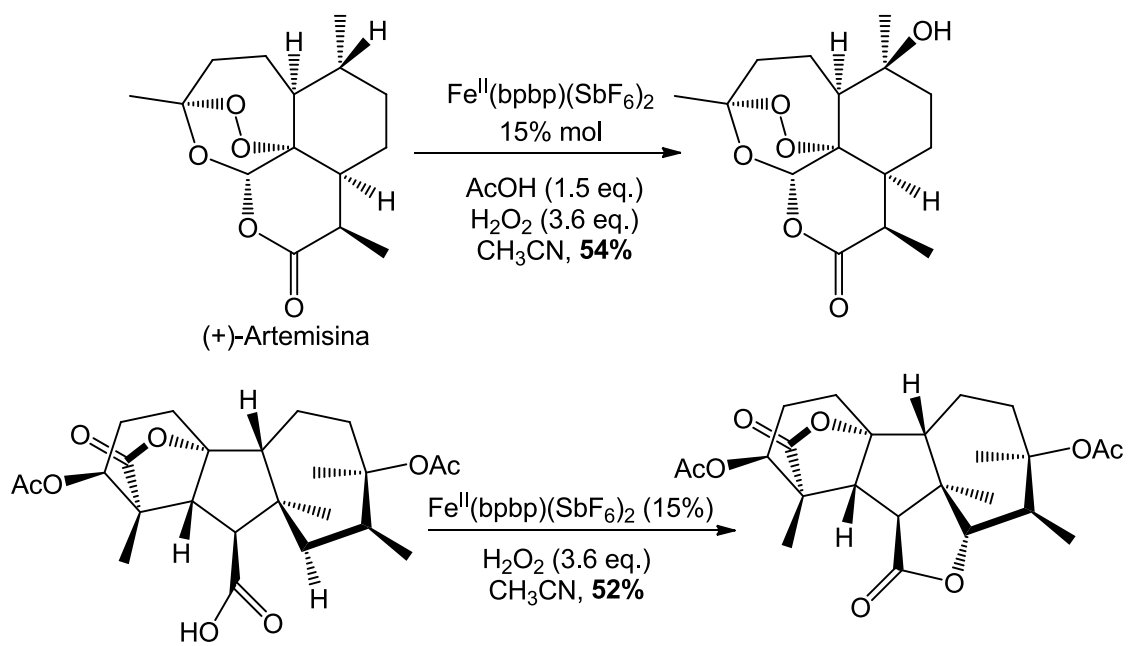
Además se ha demostrado que un incremento en la flexibilidad del ligando da como resultado un campo ligando más débil, lo que da lugar a una mayor labilidad del complejo. Britovsek *et al.* concluyen en su investigación que la *actividad* y *selectividad*, de los complejos catalizadores, está relacionada con la fuerza del campo ligando y la estabilidad del catalizador en el medio de reacción.²⁹

Uno de los avances más significativos en el campo de la oxidación de alcanos catalizada por complejos biomiméticos de Fe (II) ha sido el llevado a cabo por el grupo de M. C. White. En su investigación³⁰ White y Chen llevan a cabo la hidroxilación de enlaces alifáticos C-H terciarios, utilizando una carga sustancial de catalizador (15% mol) con el objetivo de elevar la conversión de material de partida en producto y en detrimento del número de vueltas del catalizador (TON). Usando una combinación de H₂O₂, ácido acético y el complejo Fe(bpbp)(SbF₆)₂ (**Figura 7**), muestran unos resultados altamente selectivos, basándose en los efectos electrónicos y estéricos. Este sistema catalítico proporciona la capacidad de predecir de antemano que enlace C-H será el más activo frente a la oxidación, y por tanto, White y colaboradores muestran el potencial preparativo de los sistemas biomiméticos, ensayándolo en pasos sintéticos como la oxidación de (+)-artemisina (**Esquema 10**).

En moléculas complejas como la artemisina, los efectos electrónicos, estéricos y la fortaleza de los diferentes enlaces C-H, hacen que la selectividad frente a la reacción de oxidación sea mucho mayor y por lo tanto predecible. Es interesante observar que en principio el factor que más dirige la oxidación es la fortaleza del enlace C-H, dando como resultado la escala de reactividad siguiente: 3° > 2° > 1°. Por otra parte, si se toman en cuenta los factores estéricos, justamente los enlaces C-H terciarios son los más impedidos. Todo esto lleva a que los metilenos sean el principal objetivo en este tipo de reacciones.

²⁹ England, J.; Davies, C. R.; Banaru, M.; White, A. J. P.; Britovsek, G. J. P., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 883-897.

³⁰ a) Chen, M. S.; White, M. C., *Science*, **2007**, *318*, 783-787. b) Chen, M. S.; White, M. C., *Science*, **2010**, *327*, 566-571. c) Vermeulen, N. A.; Chen, M. S.; White, M. C., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3078-3084.



Esquema 10

1.5.2. Epoxidación de alquenos.

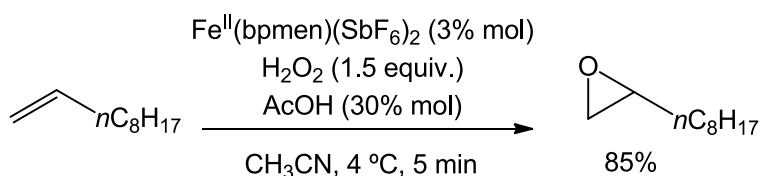
La oxidación de dobles enlaces C=C para dar lugar a epóxidos es un campo extensamente investigado y existen multitud de reactivos reconocidos para llevarla a cabo. Sin embargo la mayoría de estos reactivos son caros, tóxicos y basados en procesos estequiométricos. Por lo tanto, lo ideal es plantear el reto de diseñar métodos de epoxidación basados en oxidantes poco contaminantes, como el O₂ o el H₂O₂, con metales no tóxicos y económicamente asequibles.

Muchos son los metales que pueden ser usados para este propósito, sin embargo los compuestos de hierro son los que más interés despiertan debido a su posible analogía con los enzimas no-hemo como la metano-monooxigenasa (MMO) o la bleomicina. Los catalizadores para la epoxidación deben cumplir una serie de requisitos,³¹ de los cuales el más importante es que catalicen la reacción evitando la formación de radicales. Es decir, se debe evitar una reacción *tipo Fenton* o una descomposición del catalizador. Con esta premisa, el objetivo es que la ruptura del enlace O-O sea heterolítica, y como consecuencia las reacciones de epoxidación catalizadas por complejos biomiméticos de hierro pueden conducir a la obtención de dioles, tema que será tratado en el siguiente punto de este trabajo.

El uso de complejos de hierro formados por ligandos multidentados nitrogenados, como piridinas o aminas, en reacciones de epoxidación ha sido estudiado por múltiples grupos.

Uno de los primeros ejemplos de epoxidación selectiva utilizando un catalizador no-hemo fue publicado por Valentine y colaboradores, usando el complejo [Fe^{II}(ciclama)(OTf)₂] como catalizador y H₂O₂ como oxidante.³²

Una década después, en el año 2001, el grupo de Jacobsen desarrolló un sistema mimético a la metano-monooxigenasa para epoxidación de alquenos alifáticos.³³ Lo más interesante de este sistema es la adición de un aditivo, ácido acético, que en combinación con el oxidante, H₂O₂, incrementa la actividad del catalizador. Los autores achacan este incremento de la actividad catalítica a la formación de ácido peroxiacético, por combinación del oxidante y el aditivo (**Esquema 11**).



Esquema 11

³¹ Lane, B. S.; Burgess, K., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2457-2473.

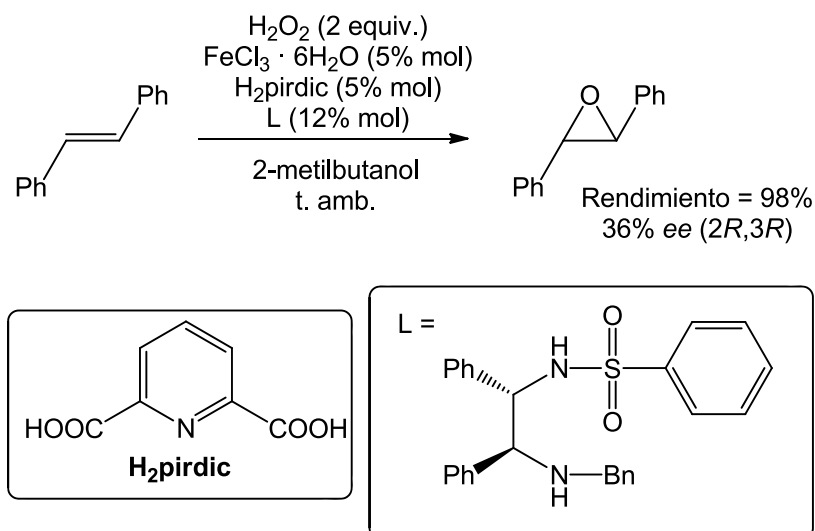
³² Nam, W.; Ho, R. Y.N.; Valentine, J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7052-7054.

³³ White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7194-7195.

Con esta metodología, Jacobsen y colaboradores consiguen epoxidar olefinas alifáticas con altos rendimientos (60-90%), condiciones suaves y tiempos de reacción muy reducidos. Estos buenos resultados se obtienen incluso en olefinas alifáticas terminales, considerados sustratos difíciles de cara a la epoxidación.

Desde un punto de vista preparativo, Beller *et al.* han presentado un método simple (temperatura ambiente, atmósfera aeróbica) y elegante para la epoxidación eficiente de alquenos aromáticos y alifáticos. El uso de FeCl_3 hexahidratado, en combinación con ácido 2,6-piridindicarboxílico y una amina como ligando, genera *in situ* un sistema catalítico selectivo y muy reactivo, utilizando H_2O_2 como oxidante terminal.³⁴

Los mismos autores han diseñado una variante asimétrica, mediante la adición de bencilaminas quirales. Este sistema proporciona buenos rendimientos y moderados excesos enantioméricos (**Esquema 12**). Los estudios mecanísticos sugieren una implicación de radicales hidroxilos en combinación con oxidantes centrados en el metal.³⁵



Esquema 12

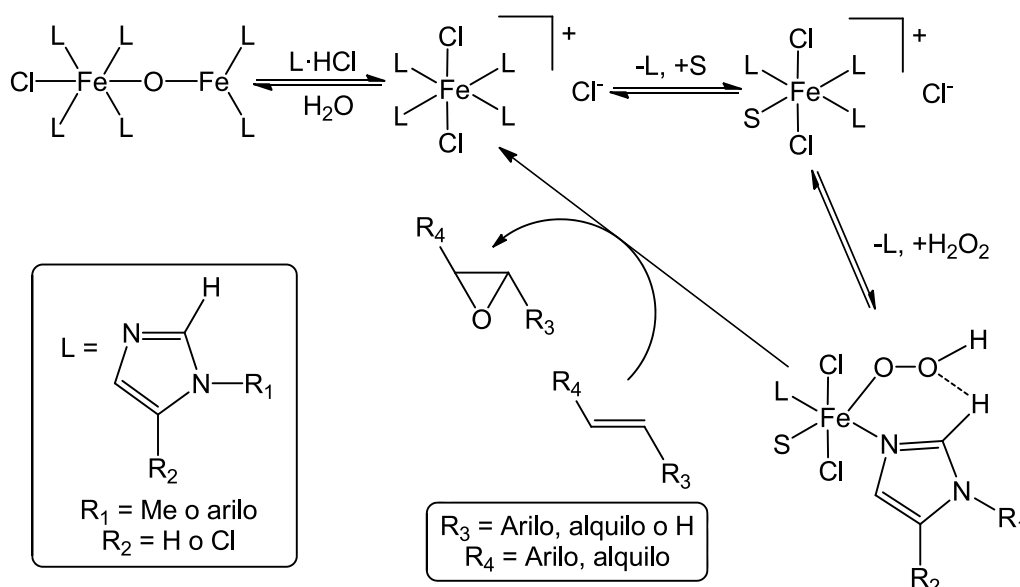
Este grupo publicó recientemente un estudio sobre la formación *in situ* de complejos de hierro con ligandos imidazol, que son capaces de epoxidar olefinas aromáticas, olefinas alifáticas y dienos conjugados, con buenos rendimientos y alta quimioselectividad. Beller *et al.* proponen que en disolución existe un equilibrio en el que el complejo reacciona con una molécula de agua dando lugar a un complejo oxo-

³⁴ a) Anilkumar, G.; Bitterlich, B.; Gelalcha, F. G.; Tse, M. K.; Beller, M., *Chem. Commun.*, **2007**, 289-291. b) Bitterlich, B.; Anilkumar, G.; Gelalcha, F. G.; Spilker, B.; Grotevendt, A.; Jackstell, R.; Tse, M. K.; Beller, M., *Chem. Asian. J.*, **2007**, 2, 521-529. c) Bitterlich, B.; Schroeder, K.; Tse, M. K.; Beller, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4867-4870.

³⁵ a) Gelalcha, F. G.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Brückner A.; Beller, M., *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 7687-7698. b) Gelalcha, F. G.; Bitterlich, B.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Beller, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 7293-7296.

dimérico (**Esquema 13**). La especie responsable de la epoxidación sería un intermedio hidroperóxido estabilizado por enlaces de hidrógeno con el imidazol.³⁶

En el año 2008 el grupo de Che y colaboradores publicó un sistema catalítico de una gran actividad, basado en complejos bisterpiridina hierro (II) (**Figura 5**) y utilizando Oxone como oxidante final. Los sustratos probados fueron muy variados, desde alquenos alifáticos o aromáticos, hasta olefinas terminales ricas y pobres en electrones, obteniéndose excelentes rendimientos. Cabe reseñar la parte del trabajo en la que los autores demuestran la posibilidad de realizar estas reacciones a una escala mucho mayor de lo habitual.³⁷



Esquema 13

Es el grupo de Lawrence Que el que más avances ha realizado en el campo de la epoxidación y dihidroxilación de alquenos catalizada por complejos de hierro.^{28a,38} Concretamente todo el estudio mecanístico realizado sobre las dos familias de ligandos, **bpmen** y **tpa**, lleva a la conclusión de que la epoxidación y la dihidroxilación poseen un intermedio común, la especie $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$. Ambas familias de ligandos proporcionan mezclas de epóxido y diol, aunque la proporción entre ambos varía significativamente. Mientras que los complejos derivados de la familia del

³⁶ a) Schröder, K.; Enthaler, S.; Join, B.; Junge, K.; Beller, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 1771-1778. b) Schröder, K.; Enthaler, S.; Bitterlich, B.; Schulz, T.; Spannenberg, A.; Tse, M. K.; Junge, K.; Beller, M., *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 5471-5481. c) Schröder, K.; Tong, X.; Bitterlich, B.; Tse, M. K.; Gelalcha, F. G.; Brückner, A.; Beller, M., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6339-6342.

³⁷ Liu, P.; Wong, E. L. M.; Yuen, A. W. H.; Che, C. M., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3275-3278.

³⁸ a) Chen, K.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6327-6337. b) Mas-Ballesté, R.; Costas, M.; van den Berg, T.; Que, L., *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 7489-7500.

bpmen proporcionan fundamentalmente epóxidos, los derivados del **tpa** dan como productos mayoritarios los dioles.

1.5.3. *cis*-Dihidroxiación de alquenos.

La *cis*-dihidroxiación de alquenos es una transformación muy estudiada y optimizada con reactivos como el OsO₄ o RuO₄²⁻. Estos catalizadores resultan ser eficientes, pero su toxicidad y precio hace necesaria la búsqueda de alternativas sostenibles. El curso de todas las investigaciones que se han centrado en la dihidroxiación de alquenos catalizada por hierro, ha sido orientado mediante la modelización de las dioxigenasas de Rieske.

En el año 1999 Chen y Que propusieron un complejo como modelo de la oxigenasa de Rieske, utilizando 6-Me₃-TPA como ligando (**Figura 7**).³⁹ Como se menciona en la sección dedicada a los ligandos tetradentados, los complejos de hierro con **tpa** y sus derivados, pueden catalizar tanto hidroxilación de alcanos como la oxidación de alquenos.^{28a,40} En el caso de los complejos con ligandos tpa 6-metil sustituidos en los anillos de piridina (6-Me₃-TPA) el producto mayoritario es el *cis*-diol, debido a los cambios que provocan estos tipos de sustitución en los estados de spin del metal.⁴¹

Los estudios mecanísticos mediante trazado isotópico revelan que, en los sistemas donde se usa el 6-Me₃-TPA, ambos átomos de oxígeno incorporados al diol provienen de una molécula de H₂O₂. Por lo tanto el producto es formado vía un intermedio cíclico análogo al de otras reacciones de oxidación como las de KMnO₄ u OsO₄, lo que hace necesarias dos posiciones lábiles en *cis* en los sitios de coordinación del hierro, en contraste con la reacción de epoxidación.³⁹

La investigación del grupo de Que y Costas les condujo, en el año 2001,⁴² a publicar por primera vez una reacción de *cis*-dihidroxiación asimétrica de alquenos, usando complejos de hierro con el ligando **bpmcn** y derivados,⁴³ característicos por su esqueleto de *trans*-ciclohexano-1,2-diamina (**Esquema 14**). Concretamente, la reacción sobre el *trans*-2-octeno catalizada por el complejo con el ligando 6-Me₂-bpmcn, proporciona un exceso enantiomérico del 82% y un rendimiento del 0.75 %.

³⁹ Chen, K.; Que, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 2227-2229.

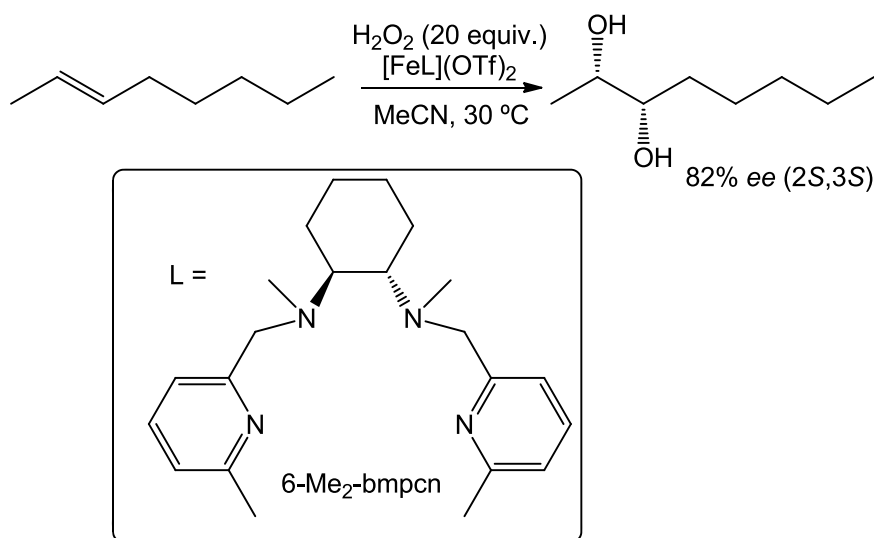
⁴⁰ Ryu, J. Y.; Kim, J.; Costas, M.; Chen, K.; Nam, W.; Que, L., *Chem. Commun.*, **2002**, 1288-1289.

⁴¹ Fujita, M.; Costas, M.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 9912-9913.

⁴² Costas, M.; Tipton, A. K.; Chen, K.; Jo, D. H.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6722-6723.

⁴³ Costas, M.; Que, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2179-2181.

Fueron miembros del mismo grupo quienes publicaron el primer complejo con ligando N,N,O, imitando a la dioxigenasa de Rieske (**Figura 9**).⁴⁴



Esquema 14

En el año 2004, Feringa y colaboradores publicaron un trabajo donde la selectividad de los dioles depende del disolvente utilizado. Utilizando complejos derivados del ligando **N₃Py** (**Figura 9**), los autores encuentran que cuando la reacción se lleva a cabo en acetonitrilo, el producto obtenido es el *cis*-diol. Por otra parte, cuando el disolvente utilizado es acetona, es el *trans*-diol el producto obtenido.⁴⁵

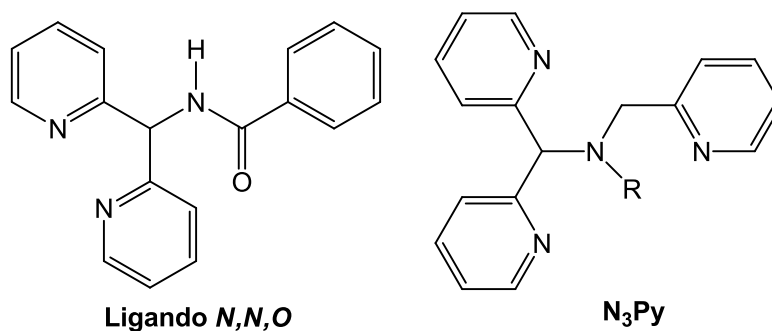


Figura 9

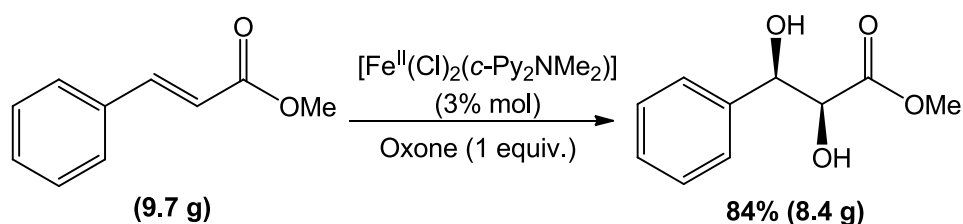
Sin embargo estos sistemas catalíticos tienen grandes carencias en cuanto al bajo número de vueltas del catalizador (TON) o las bajas conversiones de sustrato. Estas bajas conversiones son debidas a las condiciones metodológicas empleadas, pues la mayoría de los estudios realizados en este campo están orientados a la comprensión

⁴⁴ Oldenburg, P. D.; Shteinman, A. A.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15672-15673.

⁴⁵ Klopstra, M.; Roelfes, G.; Hage, R.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 846-856.

del mecanismo y estudio de los intermedios de reacción, dejando de lado las posibilidades preparativas. Un ejemplo es el publicado por el grupo de Costas,^{27b} en el que el uso del catalizador $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2(\text{Me}_2\text{Pytacn})]$ proporciona buenos resultados (TON = 141) respecto a la obtención de dioles y sin embargo, la conversión de sustrato es baja.

Che *et al.* abordan estos inconvenientes en sus estudios sobre el sistema catalítico de ciclama $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{Cl})_2(\text{c-Py}_2\text{NMe}_2)]$ (**Figura 7**) utilizando Oxone como oxidante.⁴⁶ Los autores consiguen *cis*-dioles a partir de olefinas alifáticas y aromáticas, con cargas pequeñas de catalizador (3% mol) y oxidante (2 equiv.), además de tiempos de reacción cortos (10 minutos). Por lo general los mejores rendimientos se consiguen con olefinas pobres en electrones, mientras que los peores sustratos son las olefinas alifáticas terminales. Un punto muy interesante de este trabajo es el escalado a 10 gramos de la reacción de *cis*-dihidroxilación, llevado a cabo satisfactoriamente con un rendimiento del 84% (**Esquema 15**).



Esquema 15

1.5.4. Epoxidación y *cis*-Dihidroxilación, dos caras de la misma moneda.

Como se menciona en los dos apartados anteriores de este trabajo, existen complejos de hierro con diferentes ligandos, cuya reactividad con alquenos puede conducir a la obtención de epóxidos o dioles. La estructura que presenta el ligando parece el factor más influyente a la hora de determinar la reactividad de un complejo, es decir, el impedimento estérico a la hora de ocupar los sitios de coordinación del hierro, y por tanto, la configuración de spin que alcanza el metal, determinan la selectividad de la reacción de oxidación de alquenos hacia el epóxido o hacia el diol.

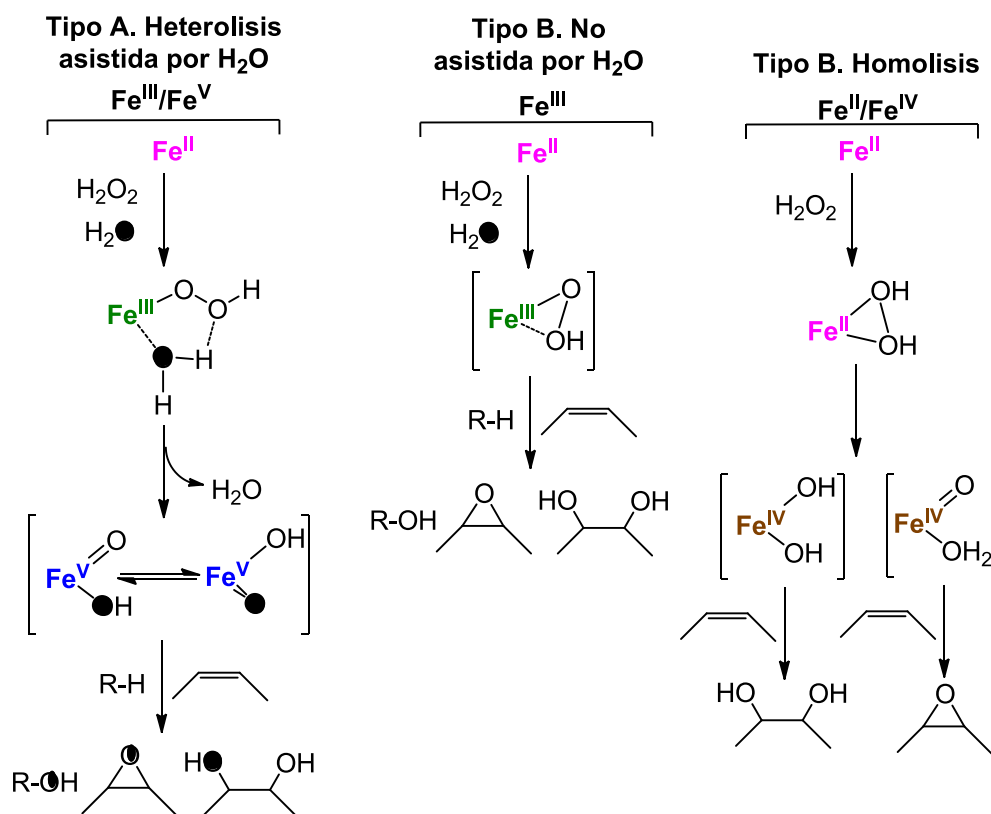
La elucidación de los mecanismos que tienen lugar en las reacciones de epoxidación de alquenos, dihidroxilación de alquenos y oxidación de alcanos, catalizadas por complejos de hierro, se ha llevado a cabo principalmente con experimentos de trazado isotópico y cálculos DFT (teoría del funcional de densidad).

⁴⁶ Chow, T. W. S.; Wong, E. L. M.; Guo, Z.; Liu, Y.; Huang, J. S.; Che, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 13229-13239.

Durante los últimos 15 años estos dos mecanismos de oxidación han sido un tema de profundo debate y han sido los grupos investigadores de Que, Costas y Comba los que han llevado más lejos el conocimiento de estos sistemas. En el **esquema 16** se ilustra como la *cis*-dihidroxicación y la epoxidación poseen especies intermedias comunes, y que el resultado de la reacción depende de factores como la estructura del ligando, el disolvente o los aditivos que se añaden al medio de reacción.

El **esquema 16** es un resumen conciso de toda la investigación realizada por estos grupos en la última década. El hecho de que la estructura del ligando afecte al desenlace de la reacción de oxidación hace que sea complicado unificar posturas e ideas sobre el mecanismo de estas reacciones, puesto que los grupos trabajan con diferentes familias de ligandos.

Un trabajo de importancia capital es el publicado por Que y colaboradores en el año 2002.^{28a} En esta publicación los autores resumen sus investigaciones en el campo, llegando a la conclusión de que la especie $\text{Fe}^{\text{III}}\text{OOH}$ es un intermedio común a la epoxidación y la *cis*-dihidroxicación. Sin embargo, no se puede considerar este intermedio como la especie última causante de la oxidación, sino que los estudios sostienen que las responsables son especies de alta valencia del hierro (Fe^{IV} y Fe^{V}).



Esquema 16

El trabajo de Que divide los catalizadores de hierro en dos grandes grupos, *tipo A* y *tipo B*. Aparte postula que únicamente los catalizadores con dos sitios de coordinación lábiles en *cis*, son efectivos para la epoxidación o la *cis*-dihidroxiación.

Los catalizadores del **tipo A** son aquellos cuyos ligandos no poseen ningún anillo de piridina 6-metilado en su estructura, o bien solamente uno de ellos se encuentra metilado en posición 6 (en la familia del **TPA** los ligandos poseen 3 piridinas, **figura 7**). Este tipo de complejos cataliza estereoselectivamente la epoxidación de olefinas y la *cis*-dihidroxiación. Ambos productos incorporan el ^{18}O del H_2^{18}O , mediante un mecanismo dependiente del H_2^{18}O .

Los catalizadores del **tipo B** son aquellos cuyos ligandos tienen más de un anillo de piridina 6-metilado, y catalizan predominantemente la *cis*-dihidroxiación, incorporando ambos átomos de oxígeno de la molécula de H_2O_2 .

La principal diferencia entre ambos tipos de catalizadores es el estado de spin de la especie intermedia $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$. Los complejos de **tipo A** conducen a un intermedio $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$ de bajo spin ($S= 1/2$), donde el centro metálico debilita el enlace O-O. Por otra parte los complejos **tipo B** dan lugar a un intermedio $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$ de alto spin ($S= 3/2$) debido al impedimento estérico de los sustituyentes en posición 6 en los anillos de piridina.⁴⁷

Otra cuestión es la importancia de partir de un complejo de Fe (II) en vez de uno de Fe (III). Los complejos de Fe (II) pueden formar de una manera rápida y efectiva el intermedio clave $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$, mientras que el alto carácter de ácido de Lewis del Fe (III) a menudo conduce a la formación de complejos estables con especies de coordinación débil, inhibiendo así el rápido intercambio de ligandos que es necesario para favorecer la formación de $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$ y promoviendo, en cambio, la dismutación del H_2O_2 ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$).

En el año 2005 Que, Bassan y colaboradores publicaron un resumen de cálculos DFT con las energías de los intermedios correspondientes a las reacciones de epoxidación y *cis*-dihidroxiación, que resulta muy intuitivo para observar como ambas reacciones de oxidación proceden de un mecanismo común.⁴⁸ En las **figuras 10** y **11** se observa el perfil de energía para la epoxidación de olefinas (**Figura 10**, vía A) y para la *cis*-dihidroxiación de olefinas (**Figura 10**, vía B), así como el perfil de energía para la disociación de epóxidos y la conversión de epóxidos en dioles (**Figura 11**).

⁴⁷ Zang, Y.; Kim, J.; Dong, Y.; Wilkinson, E. C.; Appelman, E. H.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4197-4205.

⁴⁸ Bassan, A.; Blomerg, M. R. A.; Siegbahn, P. E. M.; Que, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2939-2941.

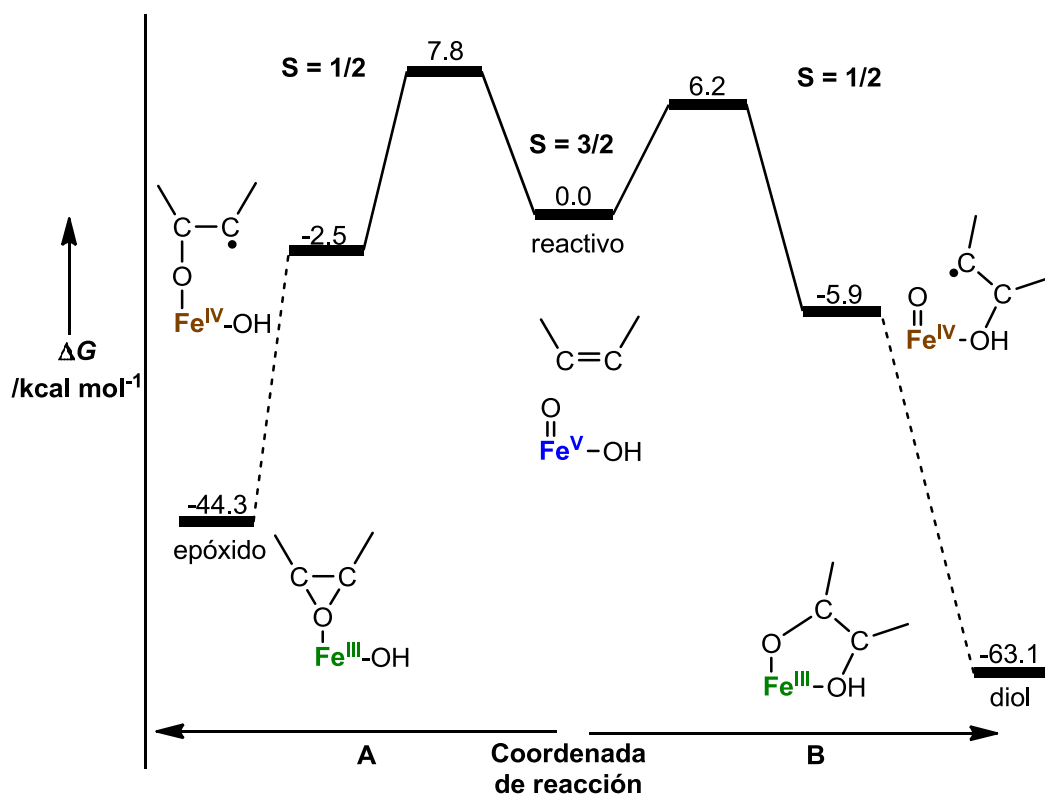


Figura 10

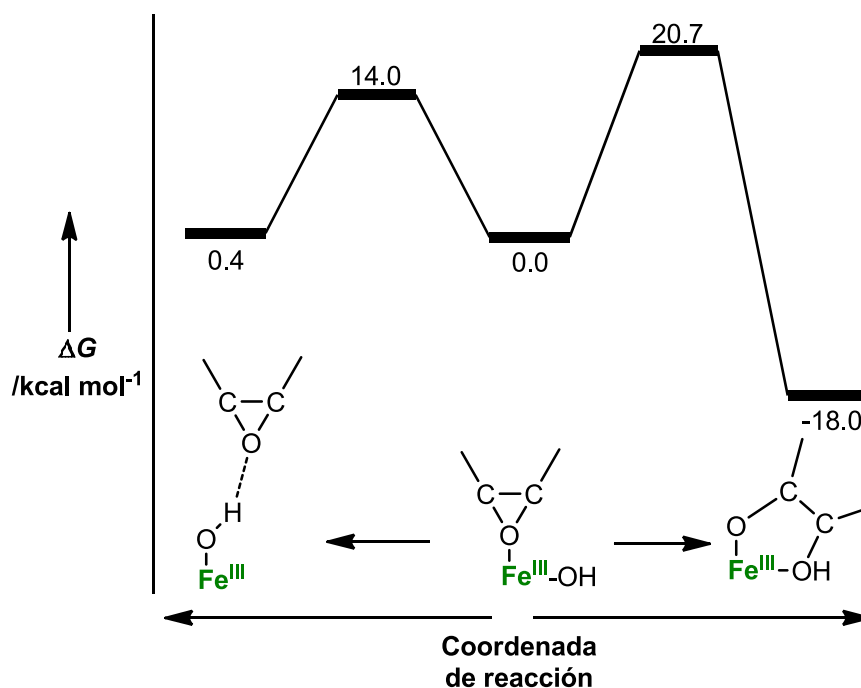


Figura 11

Como se puede observar en el **esquema 16** existe una tercera vía, sólo para los catalizadores de **tipo B**. Este camino alternativo, propuesto por Comba *et al.* en

2007⁴⁹, se basa en sus estudios con ligandos tipo bispidina (**figura 7**) y postula, apoyado por cálculos DFT, que la especie de alta valencia responsable de las oxidaciones es una especie de Fe^{IV}, formado por homólisis de un intermedio Fe^{II}(H₂O₂) (Fe^{II}/Fe^{IV}) (**Esquema 16**).

Comba y colaboradores no ponen en duda la clasificación hecha por el grupo de Que, puesto que sus complejos parecen encontrar cabida en el **tipo B** propuesto previamente. Con estos precedentes en la mano, en el año 2008, Oldenburg y Que publicaron la propuesta que, hasta la fecha, corresponde a la unificación de ambas corrientes⁵⁰ (**Esquema 16**).

⁴⁹ Bautz, J.; Comba, P.; López de Laorden, C.; Menzel, M.; Rajaraman, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8067-8070.

⁵⁰ Suzuki, K.; Oldenburg, P. D.; Que, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1887-1889.

1.6. Estado actual del tema y nuevas fronteras.

La oxidación de enlaces C-H catalizada por catalizadores biomiméticos sigue planteando retos que demandan soluciones prácticas. Aunque es cierto que los avances han sido muy significativos, las aparentemente infinitas posibilidades del diseño de ligandos para este tipo de catálisis, y la riqueza de los mecanismos implicados, hacen de este campo uno de los candidatos más atractivos para la investigación de nuevas rutas de reactividad y nuevas formas de aproximación a bloques sintéticos prácticamente inaccesibles debido a la dificultad que representa su funcionalización.

Los aspectos preparativos de esta metodología basada en complejos de hierro biomiméticos, son quizás los más interesantes en el área de la Química Orgánica. La mayoría de grupos que han avanzado y desarrollado este campo, pertenecen a áreas como la Bioinorgánica o la Químico-Física. Por lo tanto, el aspecto del escalado de numerosas reacciones y sus aplicaciones sintéticas son temas que no se han tratado con la profundidad adecuada, vistas las posibilidades que brinda esta metodología.

Desde el punto de vista de la sostenibilidad, de la búsqueda de condiciones de reacción suaves y diseño de metodologías que eviten los procesos estequiométricos, el hierro es una solución muy interesante. Mucho menos tóxico que el osmio o el rutenio, el hierro se postula como la gran alternativa en la *cis*-dihidroxiación de alquenos, posiblemente la reacción que más impulso le ha dado a este campo.

No se debe olvidar la ventaja económica que supone adaptar todos estos procesos basados en metales escasos, tóxicos y caros, a un metal relativamente poco nocivo, abundante en la corteza terrestre y, por tanto, fácilmente asequible. El desarrollo de este campo supone un gran atractivo para las industrias especializadas en la activación selectiva de los derivados alifáticos del petróleo.

Los conocimientos sobre mecanismos que se dan en la naturaleza, como el *rebote de oxígeno*, se pueden aprovechar no sólo para formar enlaces C-O a partir de C-H, sino que este tipo de oxidaciones puede ser aplicada a la obtención de enlaces C-X, donde X puede ser un halógeno como Cl o F. El grupo de Groves ha publicado recientemente prometedores resultados de activación de C-H para dar lugar a enlaces C-F,⁵¹ utilizando porfirinas de Mn (III) como catalizadores. Esta reactividad está aún por explorar en su mayor parte, y el abanico de posibilidades que abre es muy prometedor, en tanto en cuanto los compuestos fluorados son muy utilizados en biomedicina.

⁵¹ Liu, W.; Huang, X.; Cheng, M.-J.; Nielsen, R. J.; Goddard, W. A.; Groves, J. T., *Science*, **2012**, 337, 1322-1325.

OBJETIVOS

2. Objetivos.

Los objetivos de este trabajo pueden dividirse en 3 bloques:

2.1. Obtención de los complejos biomiméticos de hierro (II). Pruebas de metodología.

En este bloque se incluye la síntesis de ligandos nitrogenados tetradentados, incluyendo los dos ligandos principales de las familias linear tetradentado (**bpmen**) y trigonal tetradentado (**tpa**). Además de estos, se sintetizarán dos ligandos tipo diimina-dipiridina (**bpicen**, linear tetradentado y **pima**, bidentado), pero con diferente reactividad dada la naturaleza de sus nitrógenos donadores. A continuación se describe la obtención y caracterización de los complejos de Fe (II), optimizando los procedimientos existentes. Por último, se da buena cuenta de la elección de una metodología que permita una investigación del alcance preparativo de este tipo de catálisis y que se muestre reproducible.

2.2. Reacciones de oxidación de enlaces C-H y C=C catalizada por complejos de hierro (II).

En el bloque principal de esta tesis, el objetivo será el ensayo de las reacciones de oxidación con los complejos sintetizados, poniendo especial atención en los sustratos elegidos como materiales de partida y la utilidad de los productos de oxidación. Estas reacciones se llevarán a cabo en esteroides, terpenos, diferentes tipos de olefinas, hidrocarburos policíclicos aromáticos y aminas cíclicas.

2.3. Activación de enlaces C-H catalizada por complejos porfirínicos de hierro (III) y manganeso (III).

En la parte final se tratará este tipo de reacciones, basadas en los estudios del grupo de Groves, con el objetivo de explorar sus posibilidades y extender su uso no sólo a porfirinas de manganeso (III), sino a los respectivos complejos de hierro (III). Se intentará optimizar el proceso de obtención y purificación de estos complejos metálicos, así como su caracterización, y se estudiará la posible competitividad entre oxidación y fluoración.

MÉTODOS Y RESULTADOS

3.1. Síntesis de ligandos nitrogenados tetradentados lineales y tripodales. Obtención de los respectivos complejos de hierro (II).

Teniendo en cuenta todo lo mencionado en el primer capítulo, haciendo hincapié en los pocos precedentes bibliográficos de tipo preparativo existentes, se decidió iniciar una línea investigadora que estudiase las posibilidades que brindan las reacciones de oxidación de enlaces C-H y C=C, catalizadas por complejos de hierro (II).

Los sustratos para estas reacciones fueron elegidos teniendo en cuenta los conocimientos previos del grupo investigador, así como las investigaciones en curso. Dada la amplia experiencia acumulada con esteroides, estos fueron el primer sustrato elegido, puesto que su funcionalización selectiva es de gran utilidad biomédica. La elección de los terpenos como segundo grupo de sustratos se hizo en base a la necesidad de funcionalización remota que presentan algunos esqueletos sesquiterpénicos, así como la novedad que representa la utilización de los complejos de hierro en síntesis orgánica.

El punto de partida de este trabajo se sitúa en la elección de los ligandos adecuados para la formación de complejos de hierro (II) con actividad catalítica, el diseño de su síntesis, su purificación y la posterior metalación para dar lugar al complejo. Todo ello conduce a tener en cuenta una serie de consideraciones:

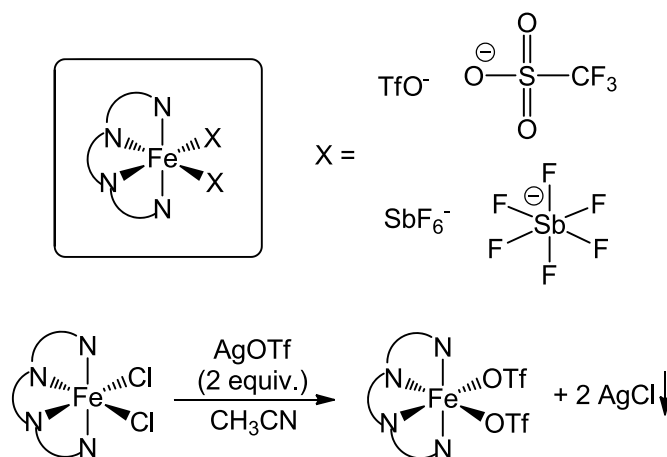
- Separación, en la estructura del ligando, entre los átomos de nitrógeno.
- Tipos de nitrógenos coordinantes/dadores que posee el ligando.
- Elección de la sal de hierro precursora del complejo.
- Aislamiento del complejo y posibilidad de almacenamiento.
- Reactividad que presenta el complejo.

A la hora de formar un complejo metálico, la naturaleza y tamaño del átomo metálico influye, en gran medida, en la separación que debe haber entre los átomos coordinantes del ligando para que el complejo sea estable. En el caso del hierro (II), los precedentes bibliográficos⁵² muestran que los complejos más estables se obtienen con una separación de dos (-N-C-C-N-) o tres átomos de carbono (-N-C-C-C-N-) entre los átomos de nitrógeno. En el caso del Fe (II), aquellos complejos con una separación de dos carbonos son los más estables, puesto que una separación mayor produce la desestabilización de los mismos, permitiendo no obstante, la coordinación con un catión de mayor tamaño, como el Fe (III).

⁵² Ribas i Gispert, J., *Química de coordinación*, Ed. Omega, 2000.

Con relación al tipo de nitrógenos coordinantes o dadores que debe tener el ligando, la elección más adecuada son aquellos nitrógenos trisustituidos, es decir, iminas o aminas terciarias. Esto es debido a que en el medio de reacción oxidante, en el que va a operar el complejo, los enlaces N-H son muy fácilmente oxidables, para formar un N-óxido. Esta reacción indeseada sería competitiva con el proceso de oxidación selectiva que se quiere llevar a cabo y, más importante, la oxidación del ligando conduce a la destrucción del complejo. Aún utilizando el tipo de nitrógeno adecuado, la autooxidación del ligando es el proceso que más lastra el rendimiento de este tipo de catalizadores.

La sal de hierro (II) que se va a utilizar como precursora es otro factor a tener en cuenta, puesto que el contraión o ligando, que va a ocupar los dos sitios de coordinación que quedan libres en la geometría octaédrica (los otros cuatro son ocupados por el ligando nitrogenado tetradentado), debe ser lábil. Como ya se ha mencionado en la introducción de este trabajo, la labilidad en la coordinación de las especies que ocupan estas dos posiciones y la velocidad de intercambio con el peróxido oxidante, son claves a la hora de optimizar la reactividad de estos complejos. Las sales precursoras más utilizadas son $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{SbF}_6)_2$, ya que los grupos TfO^- (triflato o trifluorometanosulfonato) y SbF_6^- (hexafluoroantimoniato) son muy lábiles. Esta labilidad puede jugar un papel indeseado en la estabilidad del complejo, lo que dificulta su almacenamiento y el tiempo que permanece en buenas condiciones para ser utilizado. El FeCl_2 es otra sal muy utilizada, dado que la comercialización del $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ es reciente, aunque en este caso el Cl es un contraión no deseado, puesto que presenta una velocidad de intercambio relativamente baja. Este hecho añade una etapa más a la síntesis del complejo, la adición de AgOTf , con el objetivo de obtener $\text{FeL}_4(\text{OTf})_2$ (**Esquema 17**).



Esquema 17

Se decidió sintetizar los dos ligandos más representativos de los grupos linear tetradentado [**bpmen** (1), bispiridilmetil-N,N'-metiletilendiamina] y trigonal tetradentado [**tpa** (2), trispiridilmetilamina]. La bibliografía existente muestra que estos ligandos dan lugar a complejos de una gran actividad catalítica, así como de una gran estabilidad.

Se sintetizaron otros dos ligandos representativos de estos grupos: N,N'-dimetiletilenbispicolilamida **bpcmen** (3), e **isobpmen** (4). El ligando **3** pertenece al grupo del **bpmen**, aunque dos de sus nitrógenos dadores son amidas. El ligando **4**, aunque se denomine **isobpmen**, pertenece al grupo de los tripodales, con lo que resulta un interesante punto medio entre ambas familias.

Además se sintetizaron otros dos ligandos del tipo dipiridina-diimina, [**bpicen** (5), bispiridinmetiletilendiimina] y [**pima** (6), piridin-2-metilenanilina]. El ligando **bpicen** pertenece al grupo de los ligandos tetradentados lineales, mientras que el **pima** es un ligando bidentado. Ambos poseen nitrógenos imina para coordinar, lo que les dota de una reactividad particular, semejante a la mostrada por las porfirinas de hierro (III).

A continuación, en la **figura 10**, se resumen los ligandos sintetizados.

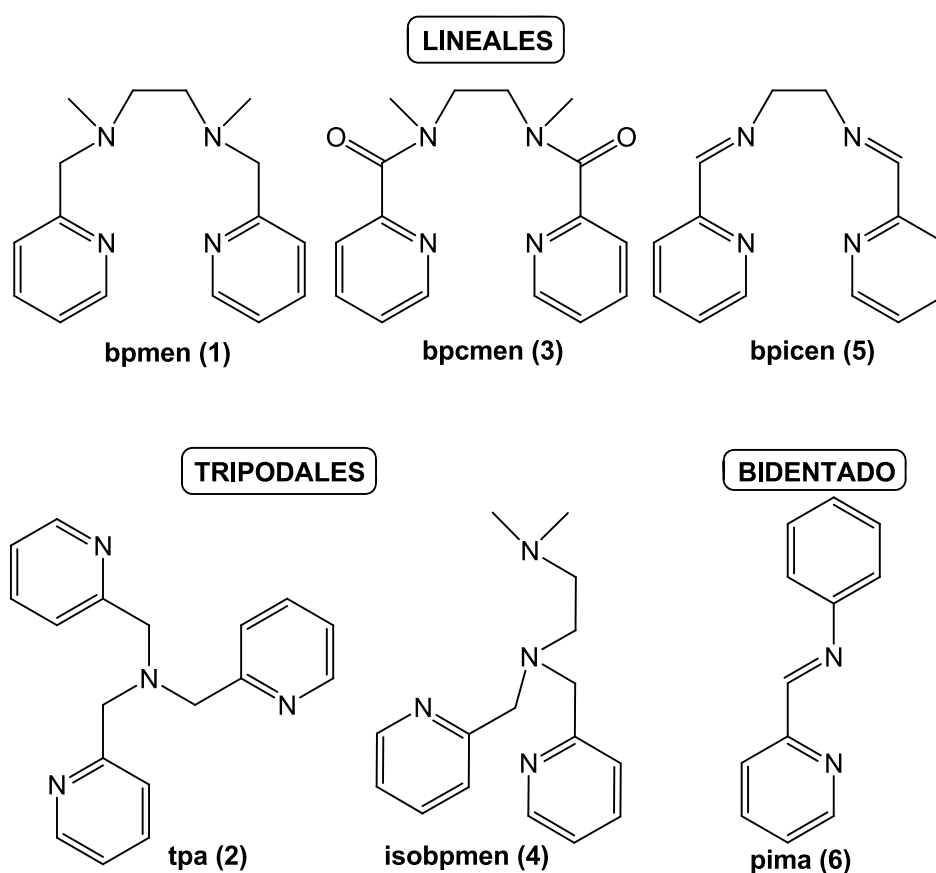
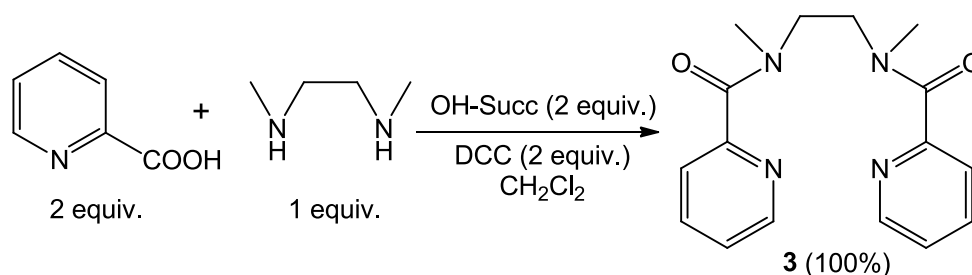
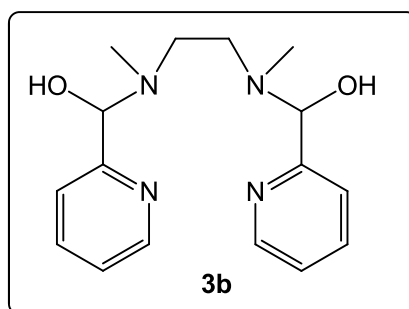
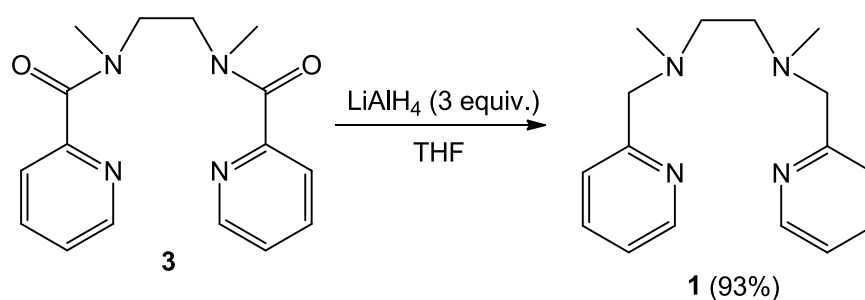


Figura 10

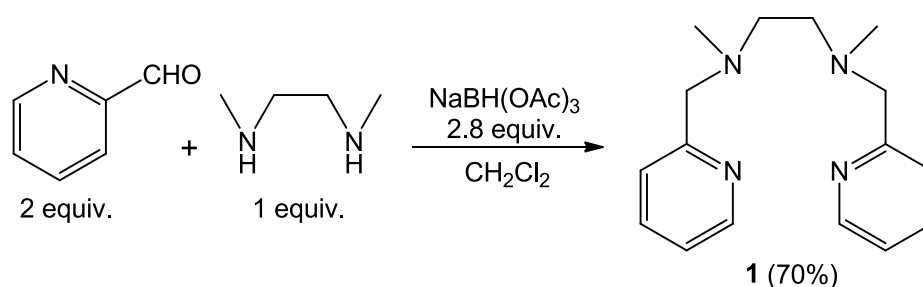
La primera síntesis que se llevó a cabo fue la del ligando **3**, partiendo de dos equivalentes de ácido picolínico, y realizando la diamida correspondiente con un equivalente de N, N'-dimetiletiléndiamina. La reacción se llevó a cabo en CH_2Cl_2 , utilizando OH-succinimida y DCC como agente de acoplamiento (**Esquema 18**), aislándose **3**, un sólido blanco, con un rendimiento del 100%.

**Esquema 18**

Una vez obtenido el ligando **3**, se planteó una reducción con LiAlH_4 para dar lugar al **bpmen 1**, reduciendo los grupos carbonilo de las amidas a metilenos. La reacción de **3** con 3 equivalentes de LiAlH_4 en THF condujo a la obtención de **1** con un 93% de rendimiento (**Esquema 19**). Esta vía de síntesis proporciona buenos resultados, pero a menudo el producto presenta una impureza, el hemiaminal **3b**, producto de la reducción incompleta de **3**. En un principio parece sencillo evitar la formación de la impureza, pero en la práctica no resultó una vía reproducible de síntesis.

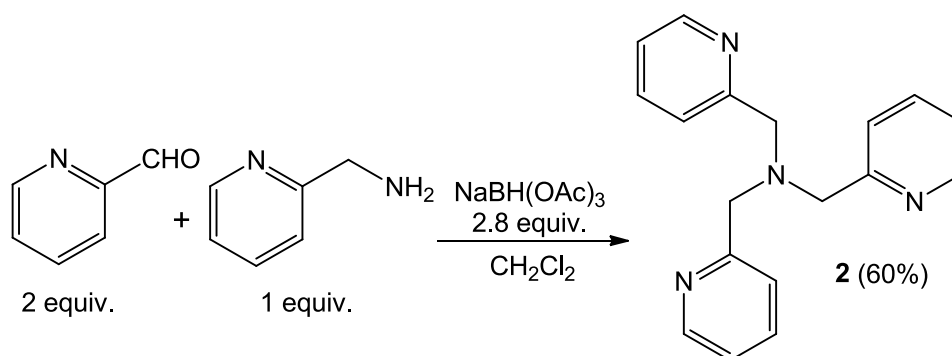
**Esquema 19**

Así pues, se abordó la síntesis de **1** partiendo de picolil aldehído y N,N'-dimetiletilendiamina. Mediante una aminación reductora con triacetoxiborohidruro sódico, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, se consigue **1** en un solo paso, con un 70% de rendimiento (**Esquema 20**). La vía de obtención en un sólo paso proporciona un rendimiento levemente inferior a la ruta en dos etapas descrita anteriormente, pero sin embargo la pureza del producto es muy superior, obteniéndose **1** en condiciones para ser usado en la preparación del complejo metálico sin ningún tipo de purificación adicional.⁵³

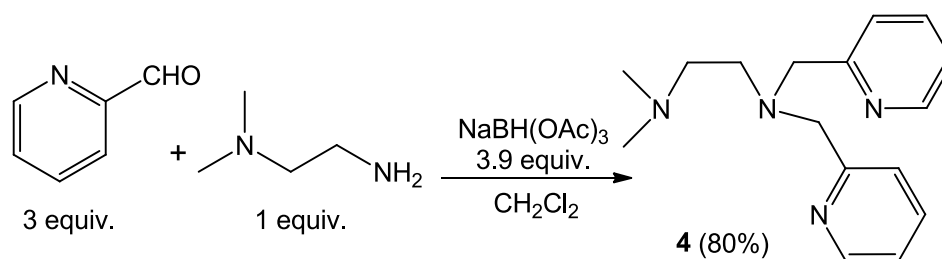


Esquema 20

Este mismo procedimiento basado en la aminación reductora de aldehídos con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ se utilizó para la síntesis de los ligandos **2** y **4**. La única diferencia se encuentra en los equivalentes añadidos de aldehído y reductor, que fueron optimizados en cada caso (**Esquema 21**).

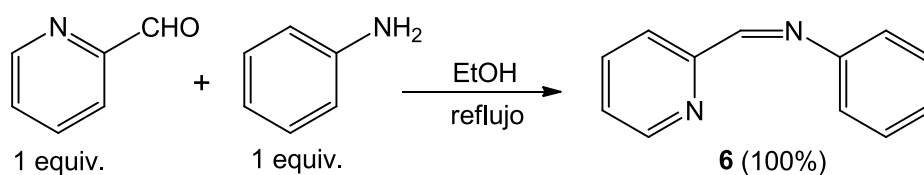
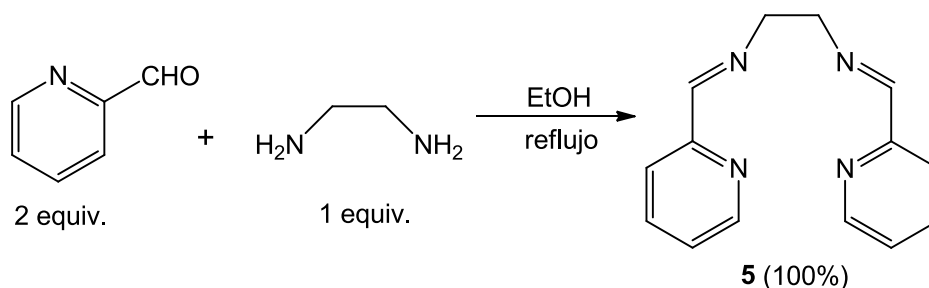


⁵³ a) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849-3862. b) Baxter, E. W.; Reitz, A. B., *Organic Reactions*, Col. Vol. *59*, 1-741. Wiley & Sons, **2002**. c) Britovsek, G. J. P.; England, J.; White, A. J. P., *Inorg Chem.*, **2005**, *44*, 8125-8134.



Esquema 21

Para la obtención de los ligandos piridina-imina **5** y **6**, simplemente se realizó la condensación entre la amina y el aldehído, en etanol a temperatura de reflujo durante 30 minutos, para dar lugar a la correspondiente imina (**Esquema 22**). Dado lo simple de su síntesis, estos ligandos se obtuvieron con rendimientos cuantitativos.

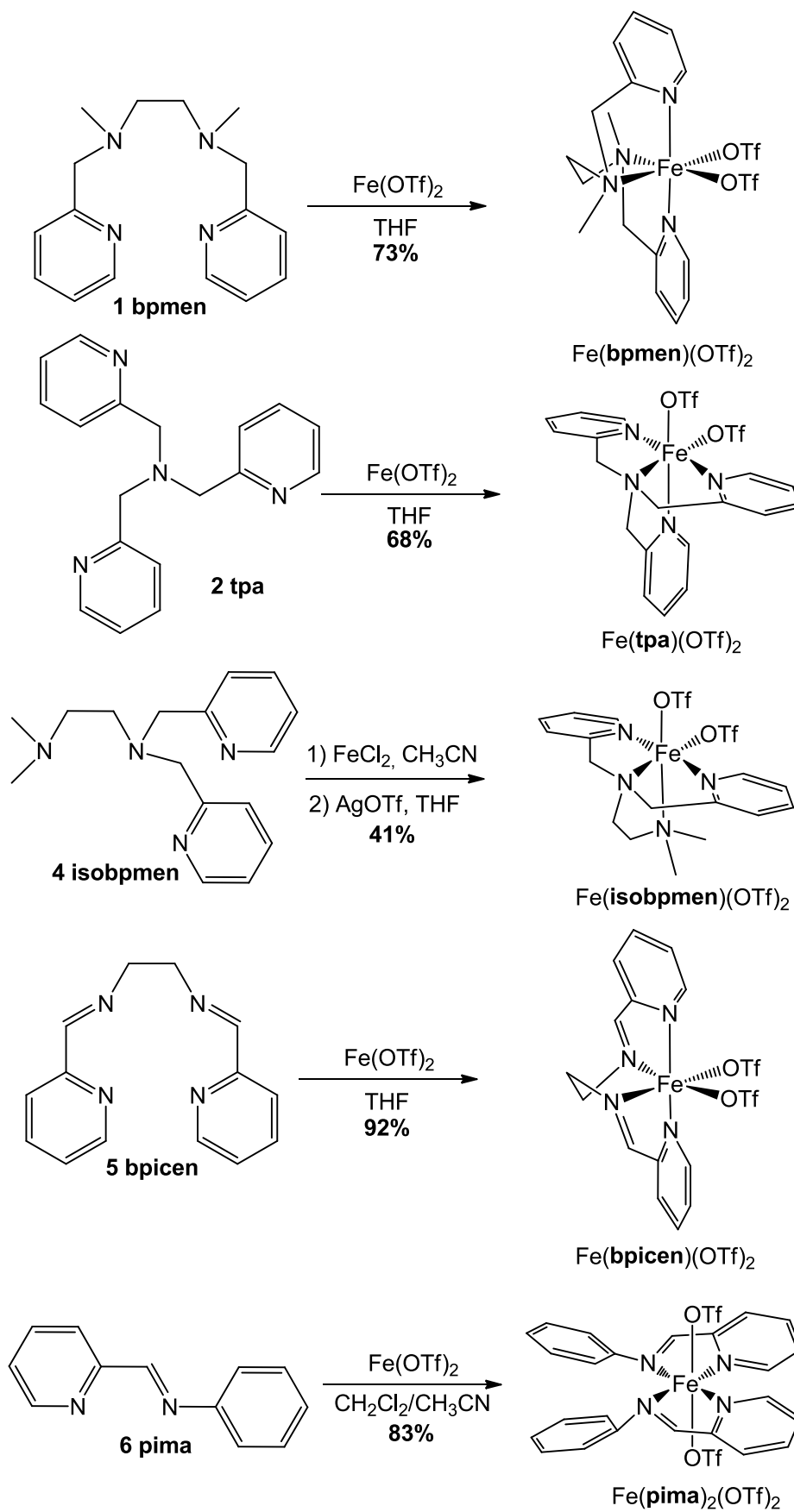


Esquema 22

Una vez sintetizados los ligandos objetivo, el siguiente paso fue la obtención de los correspondientes complejos de hierro (II) (**Esquema 23**). Como se ha comentado en el capítulo de introducción de este trabajo, el complejo de hierro con el ligando debe poseer un contraión, débilmente coordinante, que ocupe las dos posiciones libres del complejo de geometría octaédrica del hierro (II). Se decidió que el triflato (TfO^-) fuera el contraión indicado, y en la mayoría de casos se partió de la sal comercial $\text{Fe}(\text{OTf})_2$.

Únicamente en el caso del ligando **4**, isobpmen, se realizó la síntesis partiendo de FeCl_2 y realizando el cambio Cl^- por TfO^- mediante la adición de AgOTf en THF.

Por motivos de estabilidad de los complejos y evitar la oxidación de Fe (II) a Fe(III), todas las síntesis se llevaron a cabo en una estricta atmósfera inerte y disolventes desoxigenados.



Esquema 23

La metodología seguida para la síntesis de los complejos se basa en disolver el ligando en THF y desoxigenar la mezcla durante 10 minutos mediante una corriente de argón. Un equivalente en moles de sal precursora de hierro se pesa en un vial, y se desoxigena de igual manera. A continuación se prepara un entorno de atmósfera inerte (argón) utilizando una AtmosbagTM y se añade la sal de hierro sobre la disolución de ligando en THF. Sin romper la atmósfera inerte la reacción se mantiene con agitación 12 horas. Por norma general los complejos metálicos precipitan en THF, con lo que una filtración a vacío es suficiente para aislar el catalizador. El $\text{Fe}(\mathbf{pima})_2(\text{OTf})_2$ se sintetizó mediante una variante de este método, debido al bajo rendimiento que se obtuvo. De esta forma, se preparó una disolución de $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:1 y sobre ésta se añadió, en completa atmósfera inerte, el ligando **pima** disuelto en CH_2Cl_2 . Tras 30 minutos con agitación, la mezcla de reacción se concentró hasta un 50% del volumen inicial y se añadió lentamente un volumen igual de éter recién destilado y desoxigenado. Transcurridas 48 horas, la lenta difusión del éter conduce a la obtención del complejo $\text{Fe}(\mathbf{pima})_2(\text{OTf})_2$ como un sólido violeta.

Observando los rendimientos de las diferentes síntesis de los complejos, se puede deducir que la opción de partir de $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ como sal precursora es la mejor vía. Los intentos de obtención del complejo $\text{Fe}(\mathbf{isobpmen})(\text{OTf})_2$ por esa vía fueron infructuosos, lo cual fue el motivo de decidir partir del FeCl_2 y realizar el intercambio de ligando con AgOTf .

Todos los intentos relativos a la obtención del compuesto metálico con el ligando **3** no dieron el resultado esperado. Si bien es cierto que con la opción de partir de la sal FeCl_2 se encontraron evidencias de la especie $[\text{Fe}(\mathbf{3})\text{Cl}]^+$ por espectrometría de masas, al realizar el cambio de ligando con AgOTf no se encontraron pruebas de la existencia del complejo deseado, $\text{Fe}(\mathbf{3})(\text{OTf})_2$. Tampoco utilizando $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ como precursor se obtuvo el complejo metalado.

Todos los complejos, una vez sintetizados, precisan un almacenamiento en atmósfera de argón. Los complejos $\text{Fe}(\mathbf{tpa})(\text{OTf})_2$, $\text{Fe}(\mathbf{bpicen})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\mathbf{pima})_2(\text{OTf})_2$ muestran gran estabilidad a lo largo del tiempo y no ven mermada su actividad catalítica, mientras que la de los catalizadores $\text{Fe}(\mathbf{bpmen})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\mathbf{isobpmen})(\text{OTf})_2$ disminuye drásticamente a partir de los 20 días.

A la hora de caracterizar los complejos, la espectroscopia de masas fue la herramienta clave, puesto que la resonancia magnética nuclear de algunos de estos catalizadores resulta compleja debido al magnetismo que presentan. En el caso del infrarrojo se encuentra la dificultad de localizar las bandas características del metal, cuya franja se sitúa en torno a los 400 cm^{-1} . En todo caso la combinación de estas

técnicas (espectroscopia de masas, infrarrojo y RMN) permitió caracterizar los complejos sintetizados sin ningún género de dudas.

Asimismo, la comparación de los datos obtenidos con los existentes en la bibliografía^{53c,54}, resulta esclarecedora, contribuyendo el presente trabajo a completar algunas lagunas existentes, como el espectro de infrarrojo del complejo Fe(**bpmen**)(OTf)₂, no descrito aún en la bibliografía.

Para el complejo Fe(**bpmen**)(OTf)₂ el espectro de masas muestra varias señales características del catalizador (**Figura 11**). El hecho de que la preparación de la muestra, previa al análisis en el espectrómetro, incluya la disolución del complejo en CH₃CN, implica el desplazamiento de los grupos triflato por parte de moléculas de disolvente. Por lo tanto algunas relaciones masa/carga muestran este intercambio, que demuestra la idoneidad de utilizar el contraión de coordinación lábil que es el triflato, así como el acetonitrilo como disolvente en las reacciones de oxidación catalizadas por estos complejos.

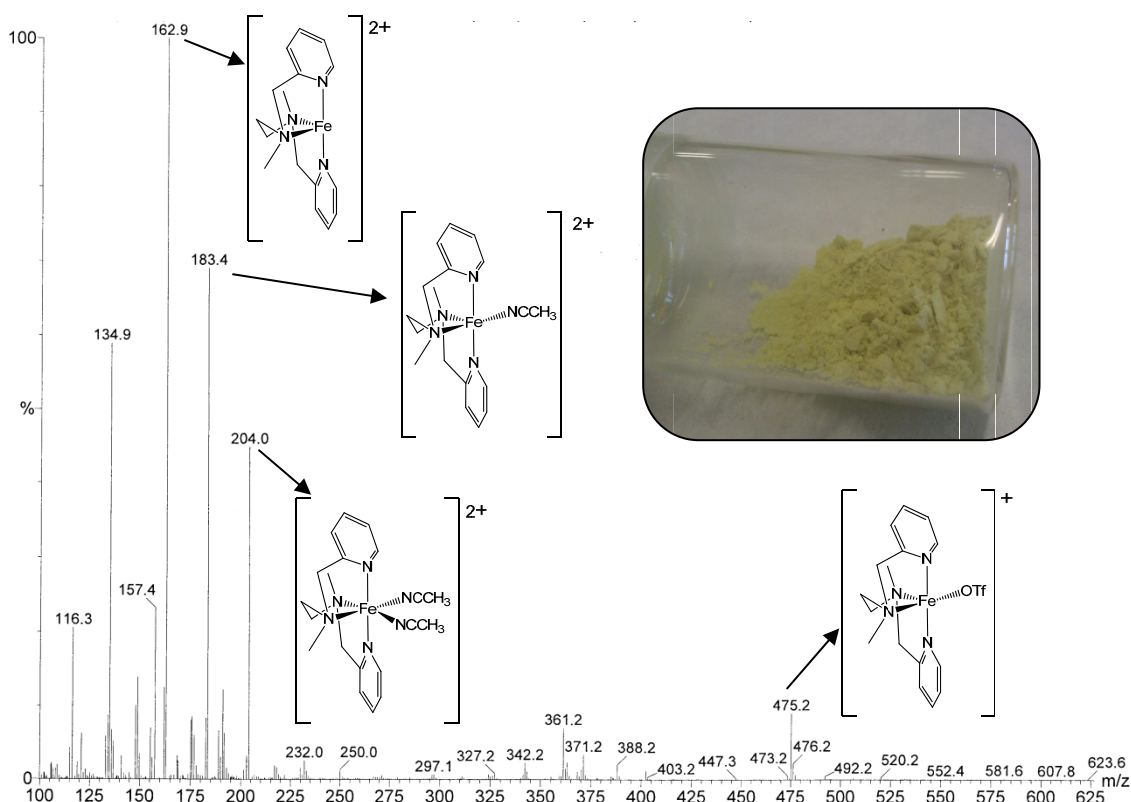


Figura 11

Tanto las fragmentaciones del espectro de masas como el aspecto físico del catalizador (sólido amarillo pálido), son idénticos a los datos descritos en bibliografía.

⁵⁴ Shejwalkar, P.; Rath, N. P.; Bauer, E. B., *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 7617-7631.

Para completar la caracterización se realizó un espectro de infrarrojo (**Figura E-2**), donde se pueden identificar las bandas características del complejo.⁵⁵

Frecuencia (cm ⁻¹)	Asignación
655	Fe-N
780	Piridina monosustituida
820	Piridina monosustituida
1035	C-F
1180	O-SO ₂ -
1255	O-SO ₂ -
1435	C=C, C=N
1605	C=C, C=N
2925	C-H

En el caso del complejo Fe(**tpa**)(OTf)₂ (sólido rojo burdeos) la caracterización se llevó a cabo mediante RMN ¹H y espectrometría de masas (**Figura 12**).

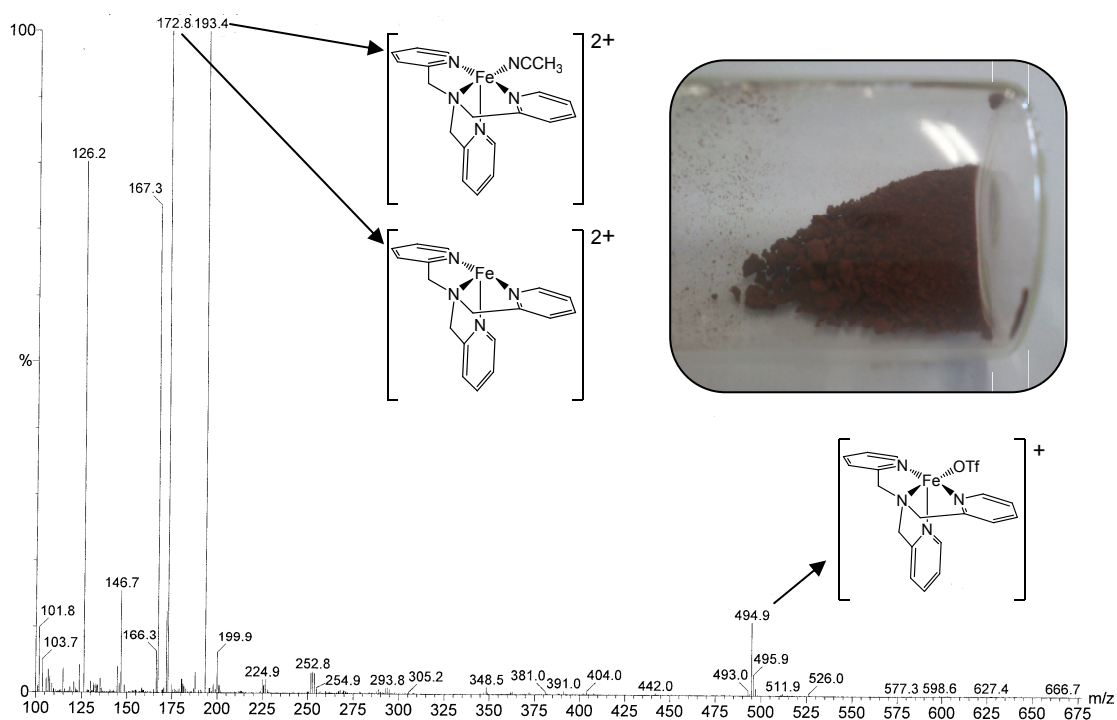


Figura 12

⁵⁵ a) Abd El-Aziz, D. M.; Etaiw, S. E. H.; Ali, E. A., *J. Mol. Structure*, **2013**, 1048, 487-499.

b) Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B., *Métodos espectroscópicos en Química Orgánica*, Ed. Síntesis, **1995**.

Los desplazamientos químicos que pueden observarse en resonancia magnética nuclear de estos complejos son poco comunes y sus señales difíciles de asignar. Aún así, del complejo $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ se obtuvo un espectro en CD_2Cl_2 (**Figura 13**) acorde con lo publicado en la bibliografía por el grupo de Hagen.⁵⁶

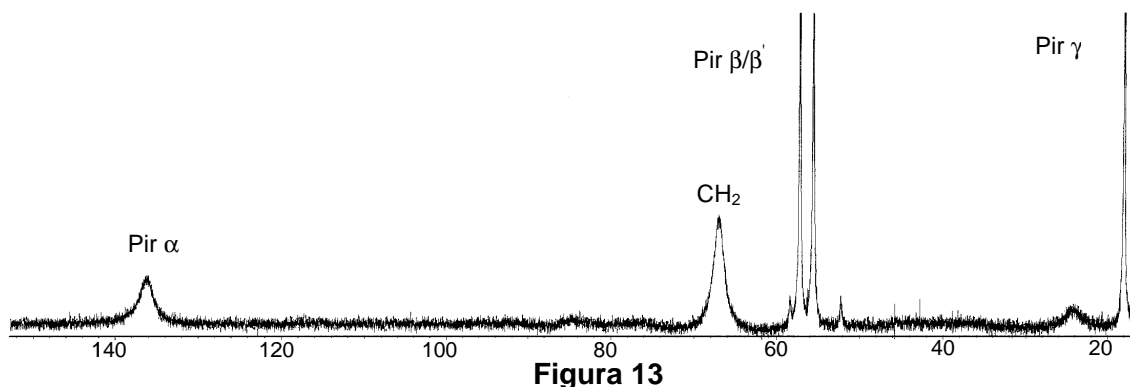


Figura 13

La síntesis del complejo $\text{Fe}(\text{isobpmen})(\text{OTf})_2$ condujo a la obtención de un sólido amarillo, que fue caracterizado por espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de protón en diferentes disolventes (CD_2Cl_2 y $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$). En la bibliografía^{53c} se encuentran los desplazamientos químicos para el espectro de RMN ^1H en CD_2Cl_2 , coincidiendo con los obtenidos en este trabajo. A continuación, en la **figura 14**, se muestran las señales correspondientes al espectro en $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$.

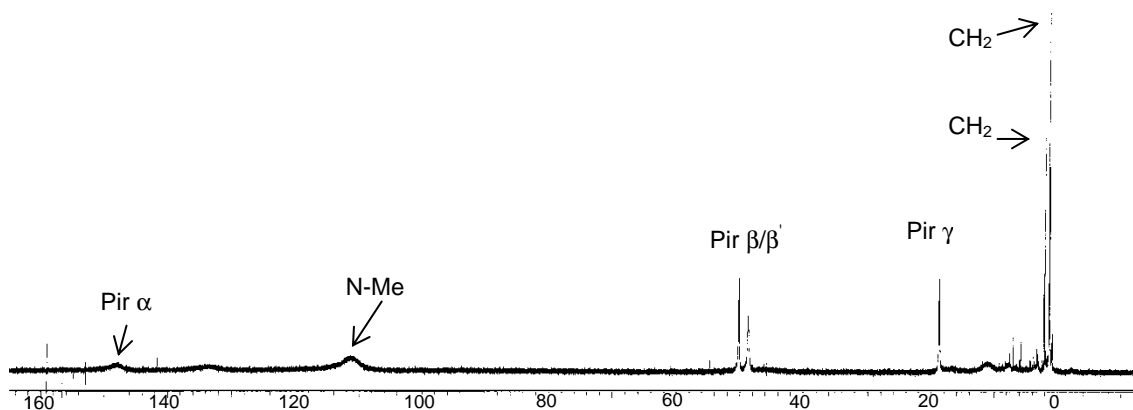


Figura 14

La espectrometría de masas resultó clave por dos motivos en el caso del catalizador $\text{Fe}(\text{isopmen})(\text{OTf})_2$ (**Figura 15**). El primero de estos motivos fue, obviamente, la caracterización del complejo metálico, observando una vez más las diversas relaciones m/z (masa/carga). El segundo motivo fue la identificación de la señal correspondiente a la relación $m/z = 1099$, identificada también en la

⁵⁶ Diebold, A.; Hagen, K. S., *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 215-223.

bibliografía^{53c} como $[\text{Fe}_2(\text{isobpmen})_2(\text{OTf})_3]^+$. Es importante constatar que el hecho de que esta señal sea identificada, señala que el complejo tiene tendencia a formar especies diméricas, como la que corresponde a esta señal, lo cual afectará en gran medida a su reactividad, como se verá más adelante en este trabajo.

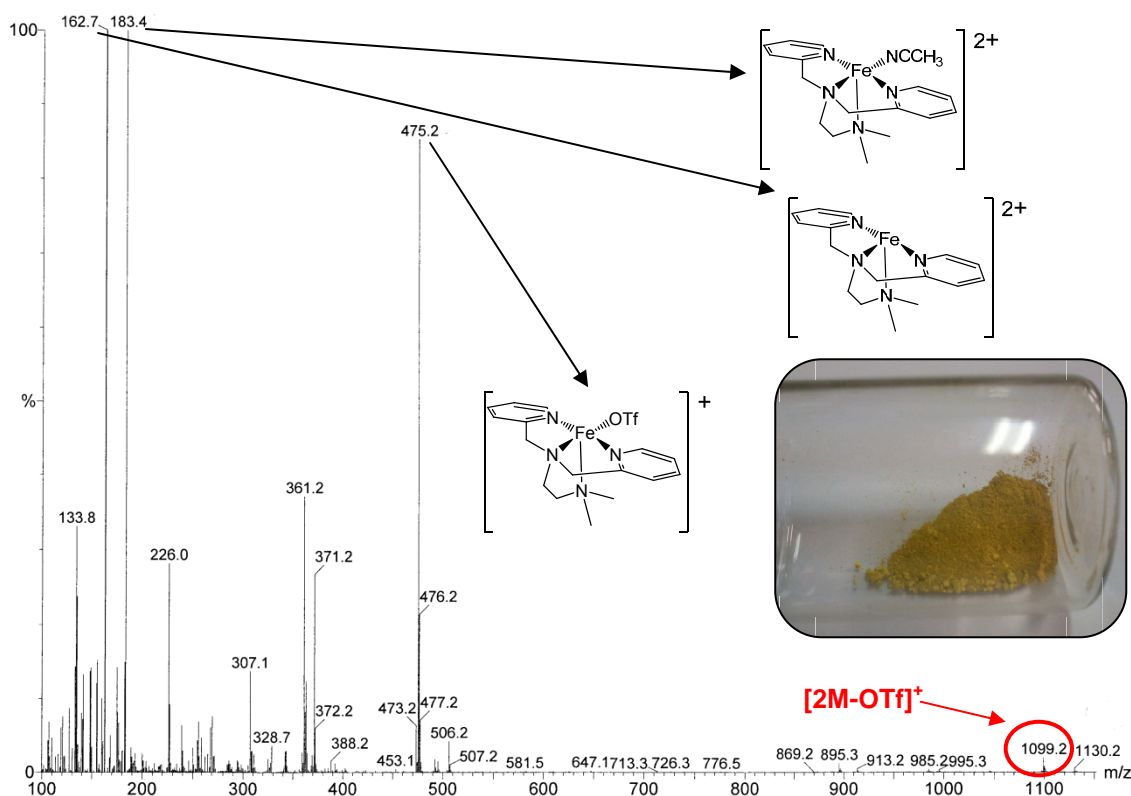


Figura 15

Los dos catalizadores diimina-dipiridina sintetizados muestran un aspecto físico similar, sólidos color violeta oscuro, muy parecido al de las porfirinas de hierro.

En la **figura 16** se muestra el espectro de masas del complejo $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$. El espectro de resonancia magnética nuclear, realizado en CD_3COCD_3 , muestra las señales a unos desplazamientos típicos habituales, entre 0 y 10 ppm (**Figura E-7**). Tanto éste catalizador, como el $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$ muestran una gran estabilidad y pueden ser almacenados bajo atmósfera inerte sin pérdida de actividad catalítica. En el caso del complejo $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$ el espectro de masas solamente mostró una señal significativa (**Figura 17**).

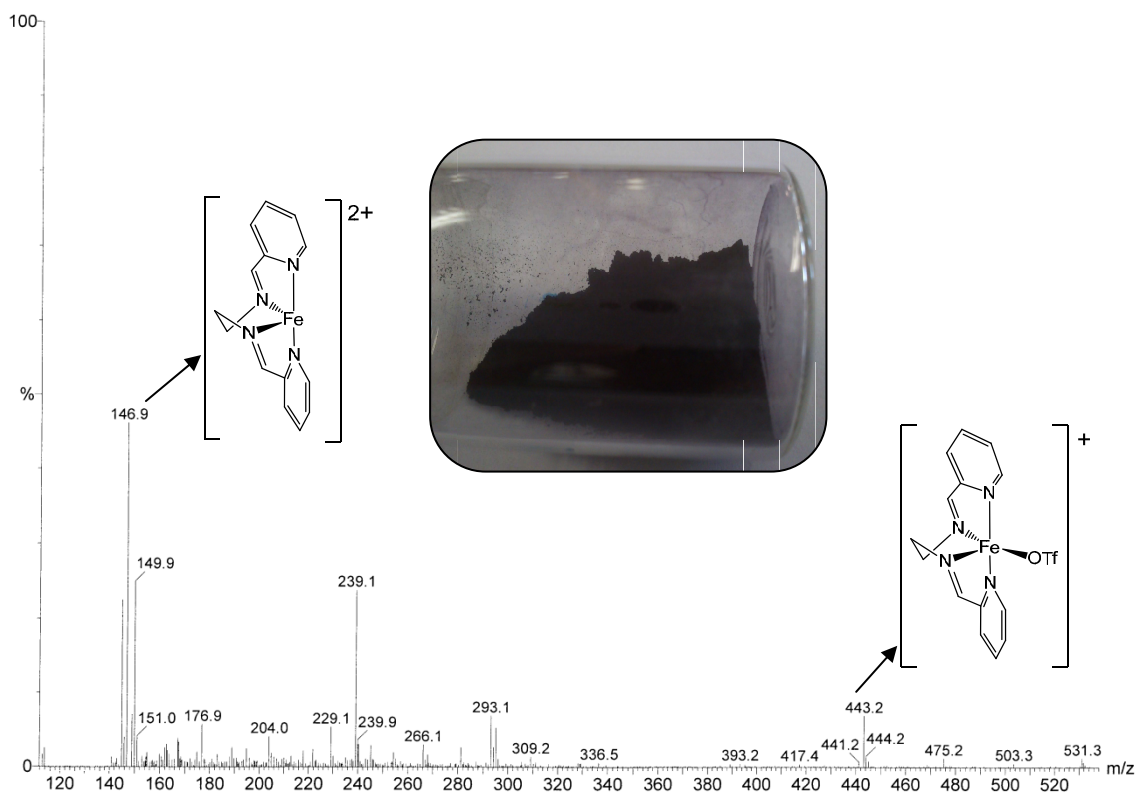


Figura 16

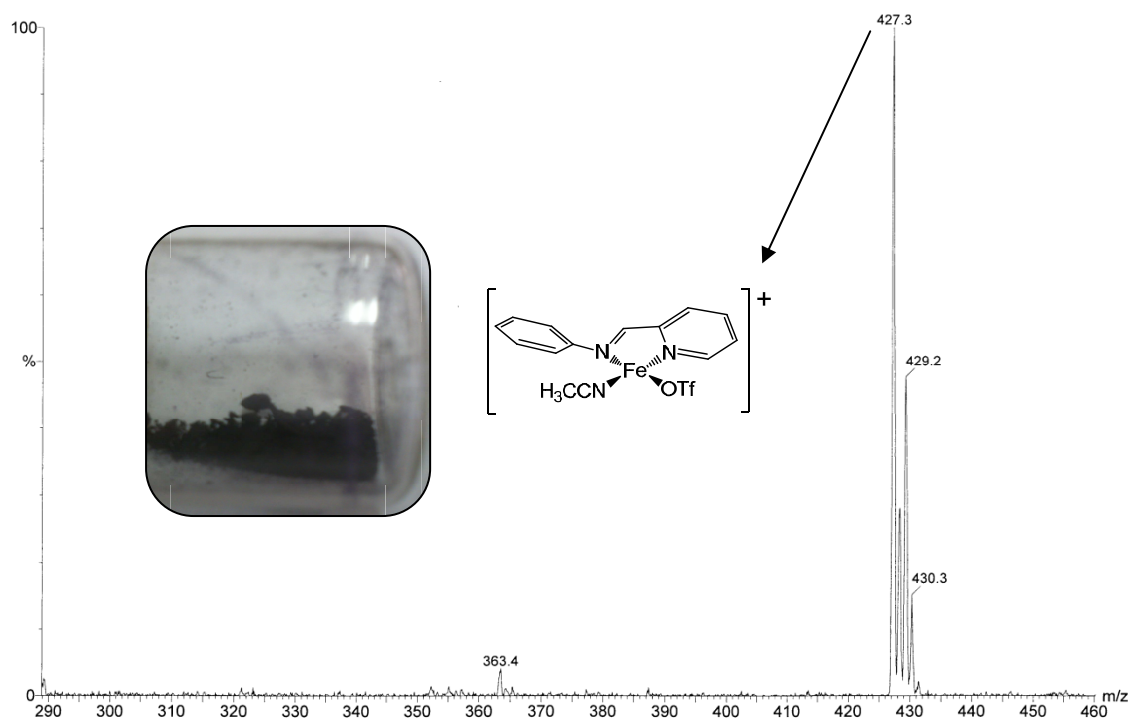


Figura 17

El espectro de RMN del complejo $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$ se realizó en CD_3COCD_3 y muestra unas señales con desplazamientos químicos similares a los descritos en la bibliografía,⁵⁴ en CD_3CN (**Figura 18**).

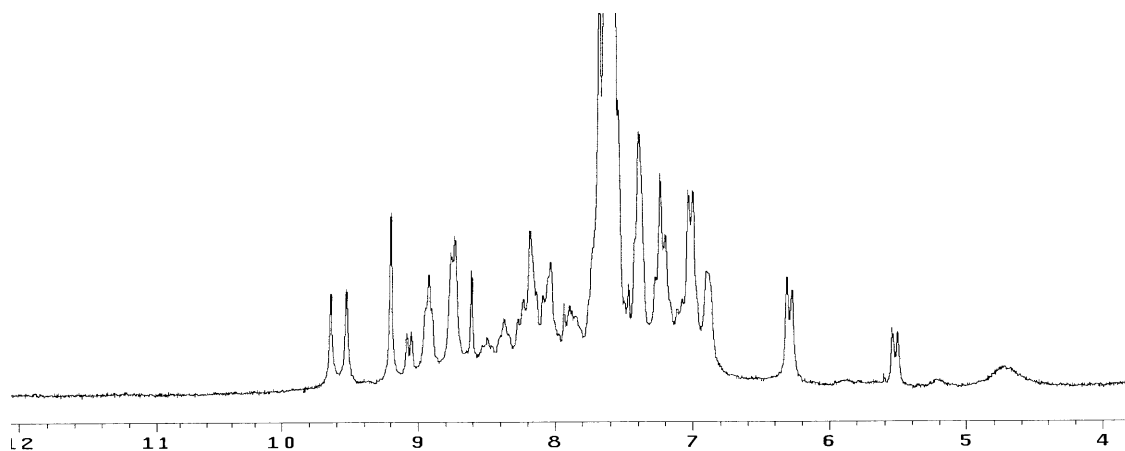


Figura 18

El hecho de encontrar varios patrones de señales en la resonancia magnética de protón, indica que el sólido aislado de $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$ es una mezcla de los posibles isómeros de coordinación en el metal.⁵⁴

3.2. Metodología de las reacciones de oxidación de enlaces C-H y C=C.

Una vez sintetizados los complejos metálicos, el siguiente paso fue la elección de una metodología reproducible que permitiese realizar un estudio de las reacciones de oxidación catalizadas por complejos de hierro (II), con un enfoque fundamentalmente preparativo y práctico.

La mayoría de estudios en este campo son de tipo mecanístico, utilizando condiciones de reacción con un amplio exceso de sustrato, obteniendo conversiones bajas y moderado número de vueltas del catalizador (TON). Por lo tanto, estos estudios sacrifican el sentido práctico y los aspectos preparativos en favor del estudio de los mecanismos de reacción. En este tipo de estudios se encuentran los de los grupos de Que, Costas, Akimova, etc. que utilizan habitualmente una metodología con proporciones sustrato/oxidante/catalizador = 1000/10/1. En otras ocasiones las cargas de catalizador oscilan entre el 0.2% mol y el 1% mol. Esto hace que los productos se encuentren muchas veces en proporciones ínfimas frente al material de partida que no ha reaccionado, y únicamente el análisis de la reacción por GC-MS aporta información sobre éstos. Lógicamente, en muchas ocasiones el espectro de masas es una información escasa para determinar la estructura de un producto.

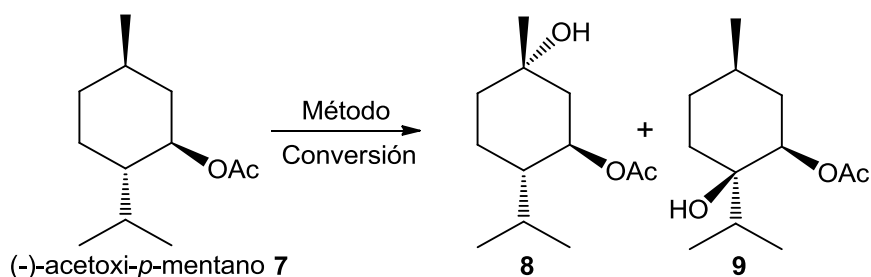
Obviamente, no todo se basa en la obtención de conversiones elevadas, llegándose al punto de realizar reacciones con cargas de catalizador cercanas al 50% mol. Existe un punto medio, muy bien ilustrado en los trabajos de los grupos de White³⁰, Che⁵⁷ y Bauer⁵⁴, donde con cargas de catalizador comprendidas entre el 4% mol y el 20% mol, se consiguen conversiones altas y reacciones donde, tras purificación por cromatografía flash, los productos de oxidación se pueden aislar y caracterizar. Las metodologías de estos grupos se adaptan mucho mejor a los requerimientos de este trabajo, por lo que fueron tomadas como referencia.

Se tomó la decisión de realizar una batería de experimentos, utilizando (-)-acetoxi-*p*-mentano como sustrato de partida y Fe(**bpmen**)(OTf)₂ como catalizador (**Esquema 24**). El objetivo sería determinar qué metodología se mostraba más adecuada para el estudio de las reacciones de oxidación vía activación C-H, usando un sustrato con diversas posibilidades de oxidación y el catalizador que se mostró más efectivo.

⁵⁷ Liu, P.; Liu, Y.; Wong, E. L-M.; Xiang, S.; Che, C-M., *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 2187-2195.

Método	Oxidante (equivalentes)	Catalizador (%mol)	Temperatura	Tiempo de reacción	Conversión	Aislamiento de productos	Rendimiento total
Iterativo A	H ₂ O ₂ (2 equiv.)	Fe(bp men)(OTf) ₂ (2% mol)	t. ambiente	20 min.	15%	Si	15%
Iterativo B	H ₂ O ₂ (1 equiv.)	Fe(bp men)(OTf) ₂ (5% mol)	t. ambiente	10 min.	20%	Si	20%
Iterativo C	H ₂ O ₂ (3 equiv.)	Fe(bp men)(OTf) ₂ (15% mol)	t. ambiente	30 min.	50%	Si	50%
Iterativo D	H ₂ O ₂ (1 equiv.)	Fe(bp men)(OTf) ₂ (1% mol)	0 °C	15 min.	10%	Si	10%
Iterativo E	^t BuOOH (3 equiv.)	Fe(bp men)(OTf) ₂ (15% mol)	t. ambiente	4 horas	0%	No	-
Iterativo F	Oxone (3 equiv.)	Fe(bp men)(OTf) ₂ (15% mol)	80 °C	9 horas	30%	Si	30%
Adición lenta	H ₂ O ₂ (4 equiv.)	Fe(bp men)(OTf) ₂ (20% mol)	t. ambiente	1 hora	25%	Si	25%
Exceso de sustrato	H ₂ O ₂ (0.02 equiv.)	Fe(bp men)(OTf) ₂ (0.2% mol)	t. ambiente	5 min.	5%	No	-

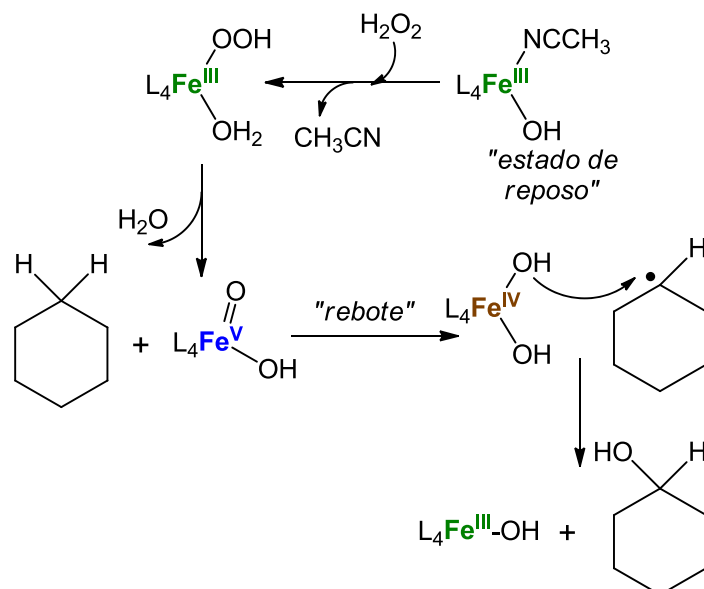
Tabla 1



Esquema 24

En la **tabla 1** se recogen los resultados relativos a las pruebas realizadas sobre el sustrato **7**. La descripción detallada de los protocolos utilizados se encuentra en el apartado experimental de éste trabajo. De esta tabla de resultados se pueden extraer interesantes conclusiones acerca de las diferentes variables que influyen en la reacción.

En primer lugar cabe destacar el hecho de que en todas las reacciones se utilizó acetonitrilo como disolvente, puesto que como ya se ha comentado se necesita un disolvente que promueva el intercambio de ligandos en los sitios de coordinación del hierro donde se encuentran los iones triflato, alcanzando así el conocido como "estado de reposo" del catalizador. Asimismo el propio disolvente ha de ser un ligando lábil, favoreciendo la reactividad de este intermedio. En el **esquema 25** se muestra un ejemplo de reacción genérica, con el mecanismo propuesto para la activación C-H.⁵⁸



Esquema 25

⁵⁸ Prat, I.; Company, A.; Postils, V.; Ribas, X.; Que, L.; Luis, J. M.; Costas, M., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 6724-6738.

La razón de realizar las reacciones mediante adiciones consecutivas (métodos iterativos) viene impuesta por la dismutación de los peróxidos, en concreto del H_2O_2 . Si la reacción se realiza añadiendo de una sola vez una concentración de oxidante alta, el rendimiento de la reacción se ve muy perjudicado. En el caso del catalizador se encuentra un problema similar, y es que si se añade todo el catalizador en una sola porción, el fenómeno competitivo de la auto oxidación del ligando se incrementa, provocando un descenso en el rendimiento de la reacción.

En cuanto a la temperatura de reacción, no se muestra como un factor que influya demasiado en la metodología, siempre y cuando se tenga en cuenta que cuando se utilizan como oxidantes H_2O_2 o ${}^t\text{BuOOH}$ la reacción no puede calentarse debido a las propiedades físicas de dichos oxidantes. Únicamente cuando se sigue el protocolo **Iterativo F**, utilizando Oxone como oxidante, la reacción se lleva a cabo a temperaturas superiores a la temperatura ambiente.

Destacar asimismo que el uso de ${}^t\text{BuOOH}$ como oxidante no condujo a ningún resultado. Como se verá más adelante, la utilización de este oxidante solamente proporciona resultados cuando se combina con catalizadores cuyos ligandos son del tipo imina-piridina, $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$.

Del análisis de estos datos, se llegó a la conclusión de que los protocolos B y C son los más adecuados para un análisis de las posibilidades de las reacciones de oxidación catalizadas por los complejos preparados previamente.

3.3. Reacciones de oxidación de esteroides catalizadas por el complejo Fe(bpmen)(OTf)₂.⁵⁹

La capacidad de la naturaleza para catalizar la oxidación de enlaces C-H desactivados, la epoxidación y la dihidroxilación de dobles enlaces carbono-carbono en esteroides, empleando sistemas enzimáticos, es conocida desde hace mucho tiempo.⁶⁰ Aún así, los intentos de imitar a la naturaleza en estas transformaciones, de una manera regio- y estereoselectiva, constituyen un gran reto para la química actual. En la naturaleza, la mayoría de las transformaciones enzimáticas significativas son oxidaciones catalizadas por metaloporfirinas.⁶¹

Con el objetivo de proponer un modo artificial de imitar la actividad del citocromo P-450 Breslow en 1980 introdujo la funcionalización remota en la transformación de esteroides, obteniendo una gran especificidad en sus resultados.⁶²

Ya en el año 2001, Santelli y Pellissier recogieron en su trabajo las mayores contribuciones, tanto químicas como bioquímicas, al campo de la hidroxilación de esteroides.⁶³ Los autores resaltan las hidroxilaciones llevadas a cabo con oxidantes como yodosobenceno,⁶⁴ *N*-tosiliminofenilyodinano,⁶⁵ *N*-óxido de 2,6-dicloropiridina⁶⁶ y cumeno hidroperóxido,⁶⁷ en procesos oxidativos catalizados por porfirinas metálicas de Mn (III), Ru (II) y Fe (III).

Recientemente, Salvador y colaboradores han revisado las contribuciones a la epoxidación catalítica, *cis*-dihidroxilación, oxidación alílica, oxidación de alcoholes y funcionalización remota en química de esteroides,⁶⁸ poniendo especial atención a la funcionalización catalizada por Fe (III),⁶⁷ Mn (III)^{64,65,69,70} y Ru (II).⁷¹

⁵⁹ Clemente-Tejeda, D.; López-Moreno, A.; Bermejo, F. A., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9249-9255.

⁶⁰ Hall, P. F. *Steroids*, **1986**, 48, 131-196.

⁶¹ Akhtar, M.; Wright, J. N., *Nat. Prod. Rep.*, **1991**, 527-551.

⁶² Breslow, R., *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 170-177.

⁶³ Pellissier, H.; Santelli, M., *Org. Prep. Proced. Int.*, **2001**, 33, 1-58.

⁶⁴ a) Breslow, R.; Zhang, X.; Huang, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4535-4536. b) Breslow, R.; Gabriele, B.; Yang, J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2887-2890.

⁶⁵ Yang, J.; Weinberg, R.; Breslow, R., *Chem. Commun.*, **2000**, 531-532.

⁶⁶ Shingaki, T.; Miura, K.; Higuchi, T.; Hirobe, M.; Nagano, T., *Chem. Commun.*, **1997**, 861-862.

⁶⁷ Vijayarahavan, B.; Chauhan, S. M. S., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6223-6226.

⁶⁸ a) Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M.; Moreira, V. M., *Curr. Org. Chem.*, **2006**, 10, 2227-2257.

b) Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M.; Moreira, V. M., *Curr. Org. Chem.*, **2008**, 12, 492-522.

⁶⁹ Groves, J. T.; Neumann, R.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3891-3893.

⁷⁰ a) Breslow, R.; Zhang, X.; Huang, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4535-4536. b) Breslow, R.; Gabriele, B.; Yang, J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2887-2890. c) Breslow, R.; Yang, J.; Yan, J., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 653-659. d) Yan, J.; Breslow, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2692-2694. e) Yang, J.; Gabriele, B.; Belvedere, S.; Huang, Y.; Breslow, R., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5057-5067. f) Breslow, R.; Yang, J.; Belvedere, S., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 363-365. g) Yang, Z.; Breslow, R., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6171-6172. h) Breslow, R.; Fang, Z., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5197-5200. i) Yang, J.; Weinberg, R.; Breslow, R. *Chem. Commun.*, **2000**, 531-532. j) Belvedere, S.; Breslow, R., *Bioorg. Chem.*, **2001**, 29, 321-331.

El grupo de Cavaleiro publicó en 2004 su trabajo sobre reacciones de oxidación con peróxido de hidrógeno en esteroides Δ^4 y Δ^5 , utilizando como catalizadores complejos de porfirinas con Mn (III) y Fe (III).⁷² Estas metaloporfirinas catalizan eficientemente la epoxidación del 17 β -acetoxi-4-androsteno **10**, 4-colesteno **11** y 3 β -acetoxi-5-colesteno **12**, en presencia de H₂O₂ como reactivo donador de oxígeno.

Los complejos porfirínicos con grupos voluminosos sustractores de electrones y Mn (III) como ión central, preferentemente dan como producto el β -epóxido de los esteroides Δ^4 y Δ^5 (**13b**, **14b** y **15b**). Sin embargo aquellos complejos con Fe (III) como ión central catalizan preferentemente la α -epoxidación de esteroides Δ^4 (**13a** y **14a**), incrementando la selectividad por el α -epóxido en los esteroides Δ^5 (**15a**) (Figura 19).

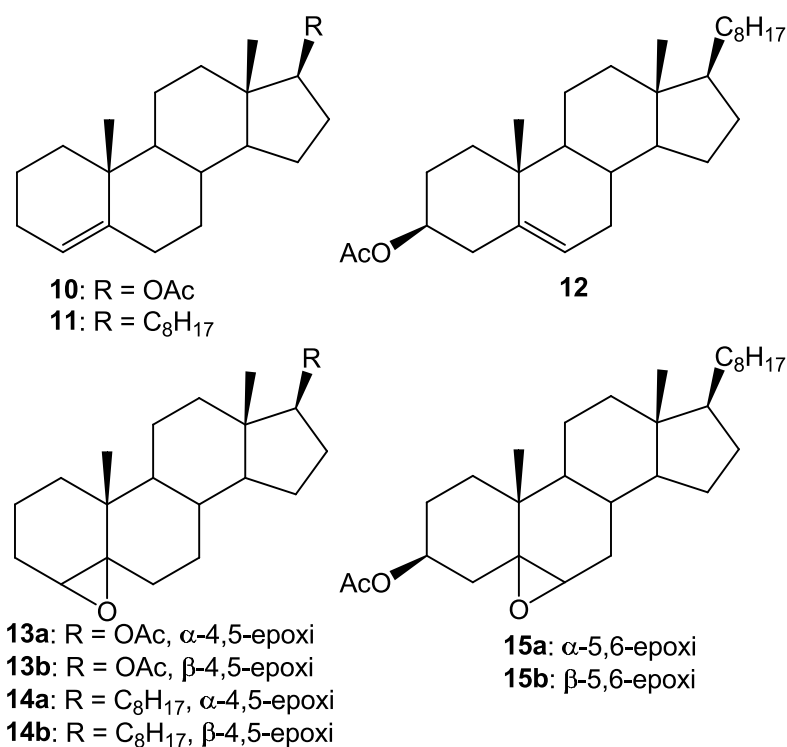


Figura 19

Basándose en estos datos experimentales, Cavaleiro y colaboradores hacen una proposición mecanística que defiende que para la β -epoxidación se encuentran implicados intermedios oxo, mientras que para la α -epoxidación serían responsables especies peroxo.⁷³

⁷¹ Iida, T.; Miyata, S.; Goto, T.; Mano, N.; Goto, J.; Nambara, T., *Lipids*, **2004**, 39, 873-880.

⁷² Rebelo, S. L. H.; Simoes, M. M. Q.; Neves, M. P. M. G. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Solva, M. R.; Paixao, J. A.; Beja, A. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4778-4787.

⁷³ Rebelo, S. L. H.; Pereira, M. M.; Simoes, M. M. Q.; Neves, M. P. M. G. S.; Cavaleiro, J. A. S., *J. Catal.*, **2005**, 234, 76-87.

En 2011 el grupo de investigación de Reetz publicó sus resultados sobre la hidroxilación regio- y estereoselectiva de esteroides, utilizando como catalizador el citocromo P-450 de enzimas mutantes. Por poner un ejemplo, partiendo de testosterona (**16**) los autores obtienen una mezcla 1:1 de los alcoholes 2 β y 15 β (**17** y **18** respectivamente) (**Figura 20**). Con algunos enzimas mutados la regioselectividad conseguida alcanza el 97% de uno de los regioisómeros.⁷⁴

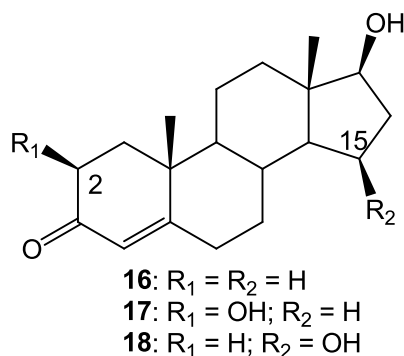


Figura 20

La modificación química del esqueleto de los esteroides puede conducir a efectos biológicos significativos.⁷⁵ Compuestos como el exemestano (6-metilenandrosta-1,4-dien-3,17-diona),⁷⁶ y formestano (4-hidroxiandrosteno-3,17-diona)⁷⁷ se han mostrado como efectivos inhibidores de la aromatasa, bloqueando la biosíntesis de estrógenos, por lo que son utilizados como medicación en los tratamientos contra el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas.⁷⁸ Asimismo, la capacidad de la progesterona y nesterona (16-metilen-17 α -acetoxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona) para reparar la capa de mielina en los axones de las neuronas, ha sido descubierta recientemente (año 2011), y supone un gran avance en el tratamiento de enfermedades como la esclerosis múltiple.⁷⁹

⁷⁴ Kille, S.; Zilly, F. E.; Acevedo, J. P.; Reetz, M. T., *Nature Chem.*, **2011**, 738-743.

⁷⁵ a) Fried, J.; Edwards, J. A., *Organic reactions in Steroids Chemistry*, van Nostrand Reinhold, New York, **1972**. b) Djerassi, C., *Steroid Reactions*, Holden Day, San Francisco, **1963**. c) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products, a Biosynthetic Approach*, John Wiley, Chichester, **1997**.

⁷⁶ a) Marcos-Escribano, A.; Bermejo, F. A.; Llorente Bonde-Larsen, A.; Iglesias Retuerto, J.; Herráiz Sierra, I., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7587-7590. b) Buzzetti, F.; Di Salle, E.; Longo, A.; Briatio, G., *Steroids*, **1993**, 58, 527-532.

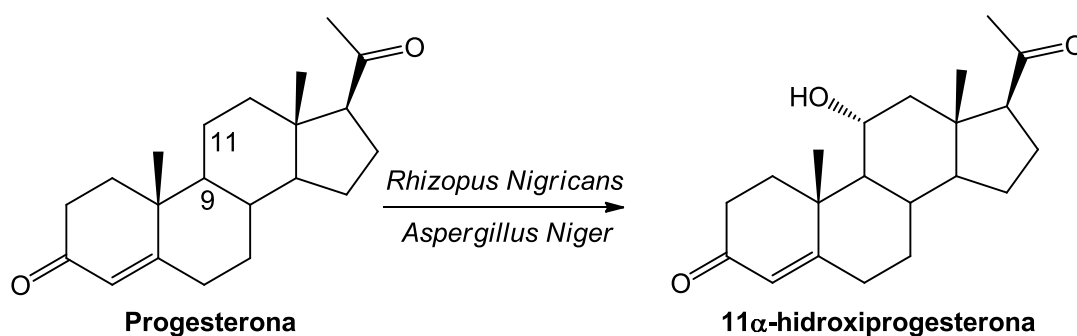
⁷⁷ Kohler, M.; Parr, M. K.; Opfermann, G.; Thevis, M.; Schlöler, M.; Marnett, F. J.; Schänzer, W., *Steroids*, **2007**, 72, 278-286.

⁷⁸ a) Pérez Carrión, R.; Arberola, C. V.; Calabresi, F.; Michel, R. T.; Santos, R.; Delozier, T.; Goss, P.; Mauriac, L.; Feuilhade, F.; Freue, M., *Ann. Oncol.*, **1994**, 5, S19-S24. b) Brodie, A. M. H.; Njar, V. C. O., *Steroids*, **2000**, 65, 171-179.

⁷⁹ Hussain, R.; El-Etr, M.; Gaci, O.; Rakotomamonjy, J.; Macklin, W. B.; Kumar, N.; Sitruk-Ware, R.; Scgumacher, M.; Ghoumari, A. M., *Endocrinology*, **2011**, 152, 3820-3831.

Cabe destacar la importancia de algunas posiciones, como C-9 o C-11, en la actividad biológica que muestran algunos androstanos. Es conocido que el grupo 9α -fluoro incrementa la potencia antiinflamatoria, pero también acrecienta la potencia mineralocorticoide. Es la funcionalización de la posición C-11 uno de los retos más perseguidos en la química de esteroides, ya que hasta la fecha solamente se consigue vía hidroxilación microbiológica con organismos como *Rhizopus Nigricans* o *Aspergillus Niger*.

La transformación más conocida de este tipo es la de la progesterona en 11α -hidroxiprogesterona (**Esquema 26**). Éste último es un esteroide con marcado carácter hipertensinógeno, ya que inhibe la enzima 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, aparte de ser punto de partida para la obtención de otros esteroides de actividad biomédica.



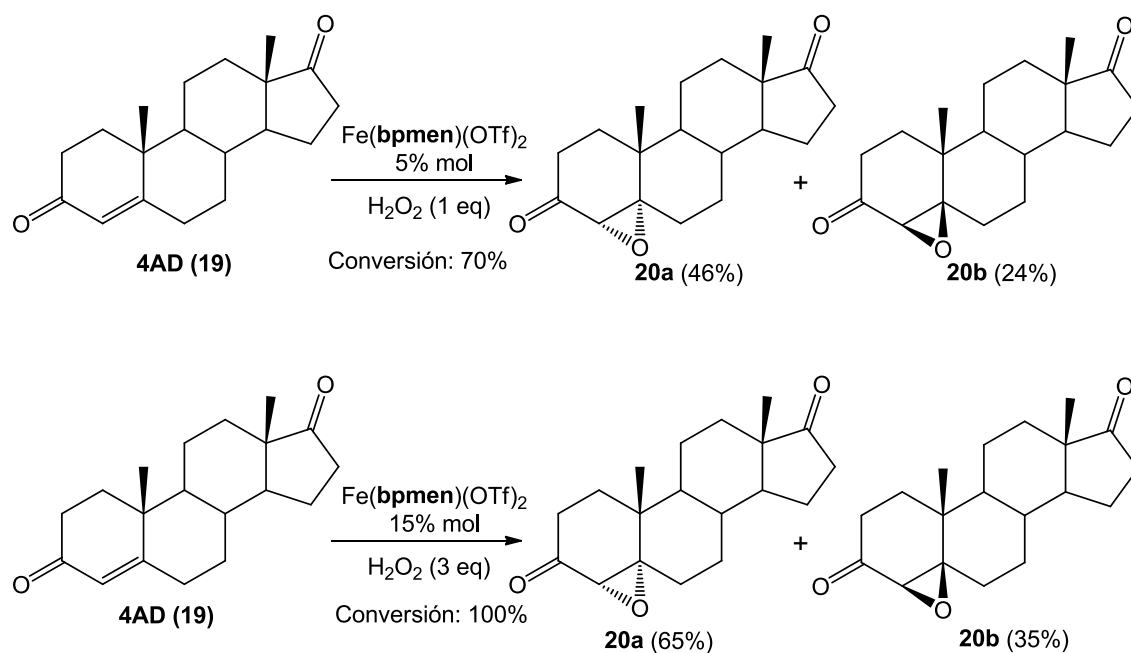
Esquema 26

La experiencia de nuestro grupo investigador en el campo de los esteroides,⁸⁰ así como el conocimiento de que el responsable de esta transformación oxidativa es el citocromo P-450 de los organismos microbianos,⁸¹ llevó a la idea de que la oxidación de esteroides catalizada por complejos de hierro (II) puede conducir a transformaciones de gran interés en la química de esteroides.

Como punto de partida se planteó la 4-androstendiona (4AD, **19**) como un buen sustrato análogo de la progesterona. El ensayo de la metodología descrita previamente, usando el catalizador $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y H_2O_2 como oxidante (**Tabla 1**, protocolos B y C), probaría la capacidad para transformar el esqueleto androstano de la 4AD (**Esquema 27**).

⁸⁰ José Andrés Marcos Escribano. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca, 2010.

⁸¹ Zeelen, F. J., *Medicinal Chemistry of Steroids*, Elsevier, New York, 1990.



Esquema 27

La oxidación catalítica de 4AD (19) con peróxido de hidrógeno en presencia de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ condujo al aislamiento de la misma mezcla de epóxidos **20a/20b**=65:35, independientemente de la carga de catalizador (método B: 5% mol, método C: 15% mol). La conversión sí que se vio afectada por la carga de catalizador, completándose al 100% la reacción tras 30 minutos y un porcentaje de catalizador del 15% mol. Mediante el método B se obtuvo una conversión del 70%.

Esta transformación permitió el aislamiento, tras cromatografía flash, de los dos epóxidos y la asignación de su configuración sin ningún género de dudas. De acuerdo con la literatura precedente, el desplazamiento químico en RMN de ^{13}C correspondiente al C-19 en los 4,5-epoxiandrostanos aparece más apantallado en los α -epóxidos ($\delta=17.4$ ppm) comparado con los β -epóxidos ($\delta=19.2$ ppm).⁷² Además el desplazamiento químico en RMN ^1H del protón en C-4 aparece a campos más bajos ($\delta=2.93$ ppm) en α -epóxidos en contraste con los β -epóxidos ($\delta=2.90$ ppm). Así pues, en la **figura 21**, se muestran los desplazamientos químicos encontrados en los productos **20a** y **20b**, que permitieron la asignación estructural de ambos epóxidos.

Viendo el resultado del ensayo sobre la 4AD, es obvio que la epoxidación del doble enlace (activación C=C) compite con la posible reacción de activación de enlaces C-H. En la **figura 21** se muestra el mecanismo de la epoxidación con H_2O_2 catalizada por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, el cual se encuentra descrito previamente en la bibliografía.^{48,49,50} La preferencia por el α -epóxido resulta sencilla de explicar en base

al volumen del catalizador de hierro, que lógicamente encuentra el impedimento del metilo C-19 en la aproximación por la cara β del esteroide.

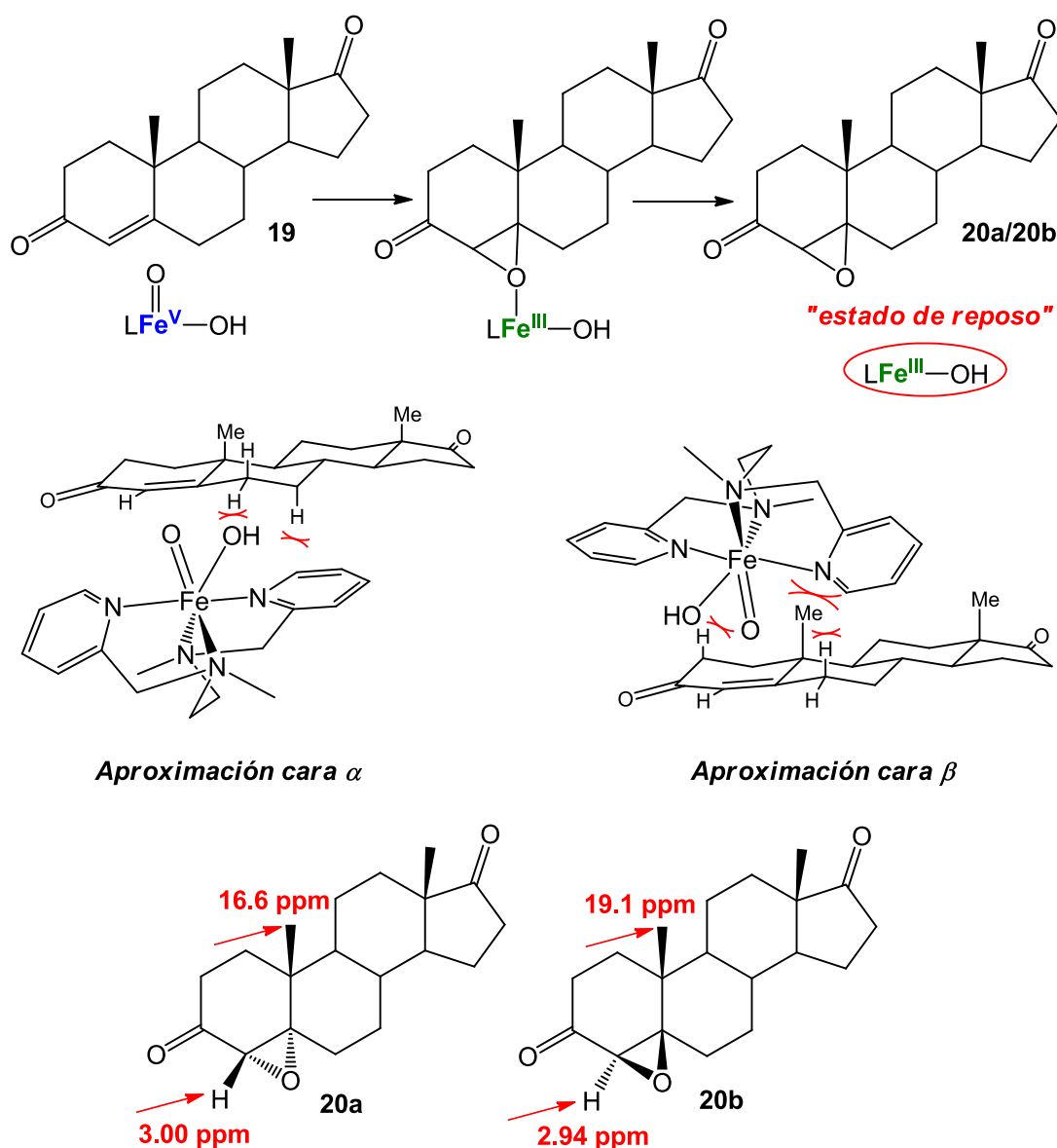
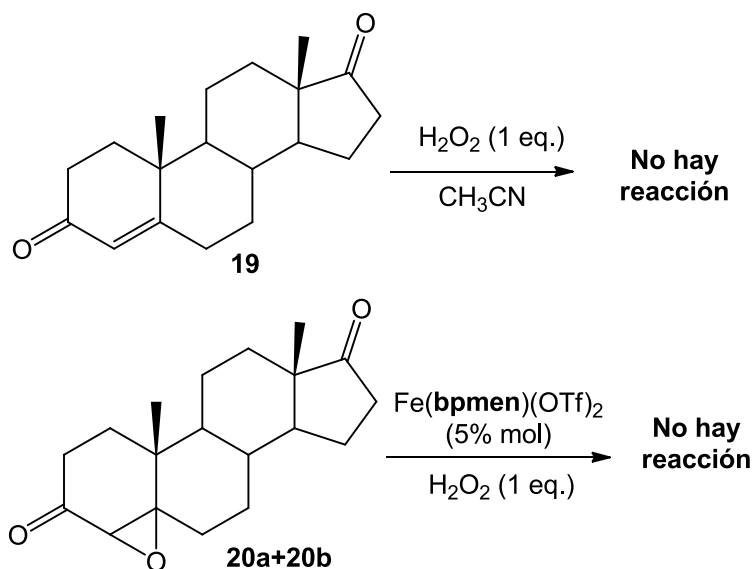


Figura 21

Puesto que el carácter como excelente catalizador de reacciones de epoxidación del complejo $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ es ampliamente conocido,^{33,38b,82} la eliminación de esa competencia para favorecer la activación C-H, buscando fundamentalmente oxidar las posiciones C-9 y C-11, fue el siguiente paso a realizar. Se probó la reacción con la mezcla de epóxidos **20a** y **20b**, y el producto hidrogenado de la 4AD (**21**) como materiales de partida (**Esquemas 28** y **29**). Asimismo se realizó una

⁸² a) Más-Ballesté, R.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15964-15972. b) Más-Ballesté, R.; Fujita, M.; Hemmila, C.; Que, L., *J. Mol. Catal. A.*, **2006**, *251*, 49-53. c) Oldenburg, P. D.; Que, L., *Catal. Today*, **2006**, *117*, 15-21.

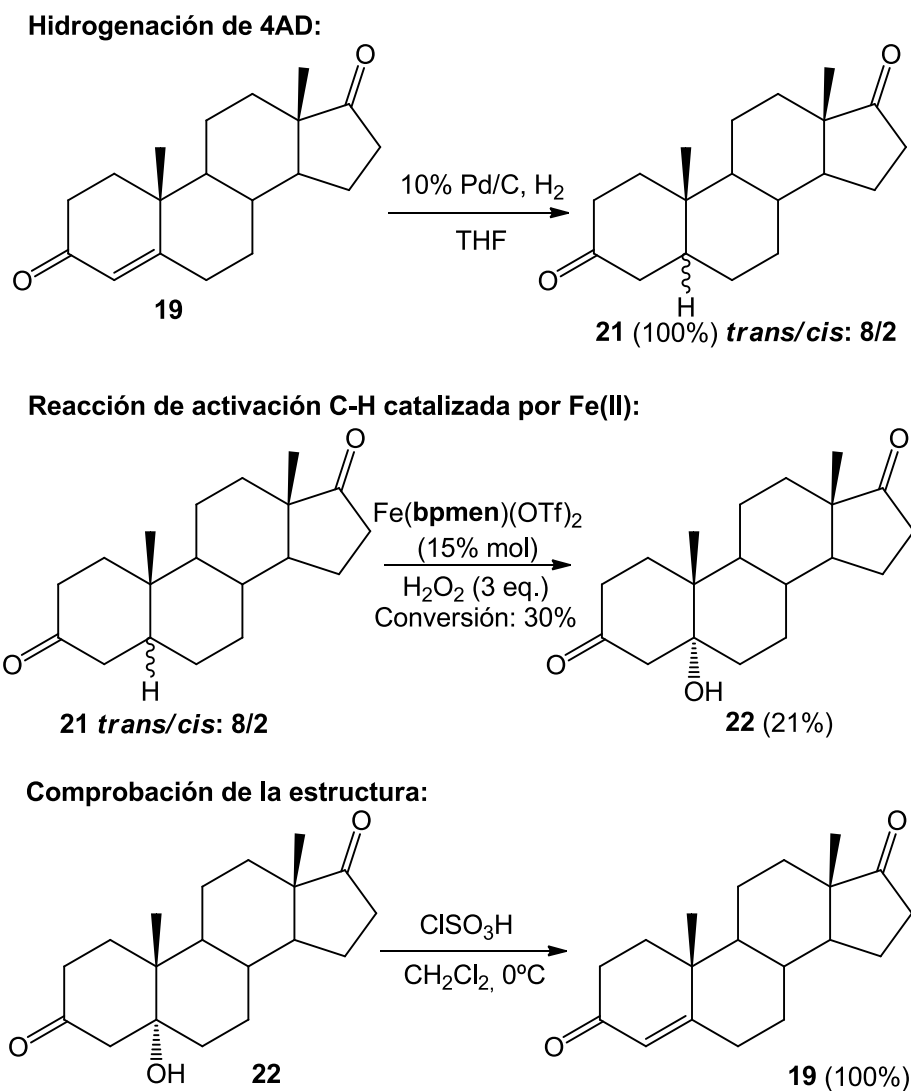
prueba sin catalizador, para demostrar que es imprescindible la actividad del catalizador para realizar las transformaciones descritas.



Esquema 28

En el **esquema 28** se puede comprobar cómo para realizar la transformación oxidativa conseguida en el esqueleto de 4AD (**19**) es imprescindible la presencia del catalizador de hierro, puesto que en ausencia de éste no se observa ninguna transformación en el sustrato de partida. Además la reacción llevada a cabo partiendo de la mezcla de epóxidos **20a** y **20b** no condujo a ninguna transformación de los mencionados 4,5-epoxiandrostano.

La hidrogenación del doble enlace de la 4AD (**19**) para dar lugar a la 3,17-androstandiona (**21**), con un rendimiento del 100%, permitió el ensayo de la reacción de oxidación catalizada por el complejo $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ en ausencia de la competencia que supone la reacción de epoxidación para una posible activación C-H (**Esquema 29**).



Esquema 29

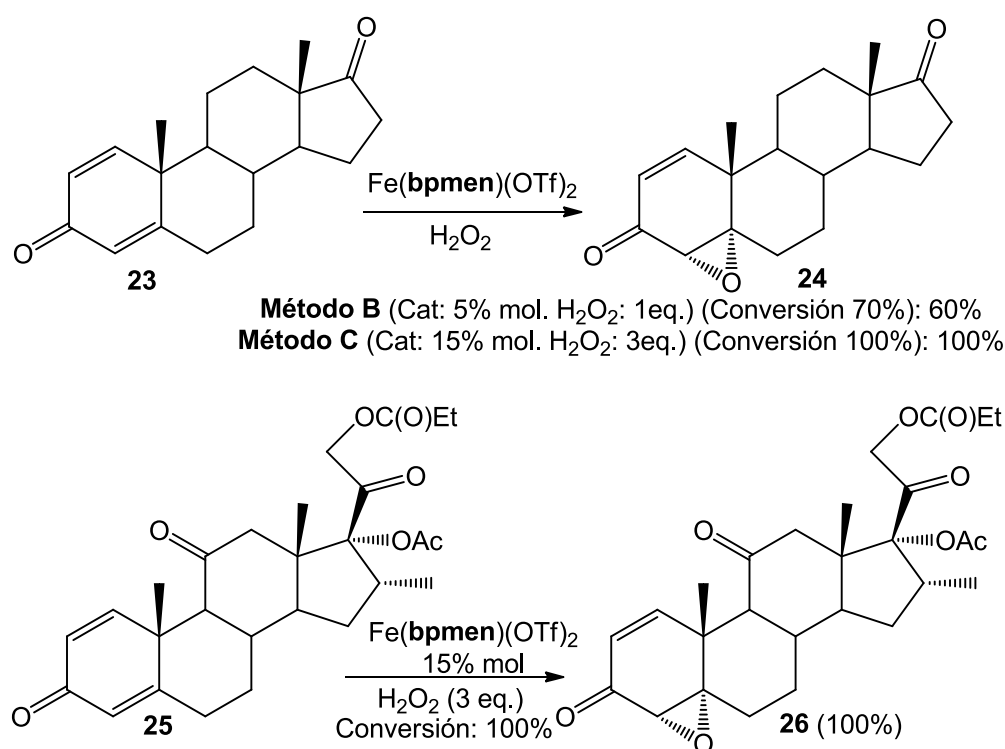
La reacción de **21** con el complejo $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ condujo a un sólo producto hidroxilado, con un rendimiento del 21%, recuperándose el 70% de material de partida. La asignación de la estructura de **22**, 5-hidroxi-3,17-androstandiona, se basó en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , observándose una señal inequívoca en el espectro de ^{13}C a 77.6 ppm, correspondiente a un carbono singlete. Para corroborar la posición del hidroxilo en C-5 se llevó a cabo la deshidratación de **22** con ácido clorosulfónico, resultando como producto la 4AD **19** con rendimiento cuantitativo. La asignación de la configuración α para el hidroxilo en C-5 de **22** se realizó en base a la comparación con los datos espectroscópicos aportados por la literatura.⁸³

Demostrada la capacidad epoxidante de la combinación $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y observando los resultados de la activación C-H, cobró interés el estudio de la

⁸³ Tavares da Silva, E. J.; Roleira, F. M. F.; Sá e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S.; Paixao, J. A.; Almeida, M. J.; Silva, M. R.; Andrade, L. C. R., *Steroids*, **2002**, 311-319.

regioselectividad de la reacción de epoxidación en esqueletos de androstanos con dos dobles enlaces carbono-carbono. La elección de los protocolos de reacción tiene especial sentido cuando se ponen en juego sustratos con dos enlaces C=C, puesto que el protocolo B (1 equivalente de H₂O₂) marcará cual de los dobles enlaces es más reactivo frente a esta reacción de oxidación catalítica. Con el protocolo C (3 equivalentes de H₂O₂) se pretende ir más allá de la posible diepoxidación, evaluando posibles reacciones de oxidación en otras posiciones.

Con las dienonas doblemente conjugadas 1,4-androstandien-3,17-diona (ADD, **23**) y 17 α -acetoxi-21-hidroxi-16 α -metil-3,11,20-trioxo-1,4-dien-21-propionato **25**, la reacción de oxidación procede estereoselectivamente en favor de los 4,5- α -epóxidos **24** y **26** (Esquema 30).



Esquema 30

Remarcar en ambos casos la regioselectividad absoluta de la reacción, favoreciendo la reacción del doble enlace Δ^4 frente al Δ^1 . En el caso en el que se toma como sustrato de partida la ADD (**23**), la reacción transcurre con un rendimiento del 60% cuando se lleva a cabo con el protocolo B (catalizador: 5% mol, H₂O₂: 1eq.) y con un rendimiento del 100% si se aumenta la carga de catalizador hasta el 15% mol y 3 equivalentes de H₂O₂ (protocolo C).

En el caso del ensayo sobre el material de partida **25**, se puede apreciar la quimioselectividad de la reacción de oxidación en presencia de dobles enlaces carbono-carbono, presentando el sustrato varios grupos funcionales diferentes (**Esquema 30**). La asignación estructural de los epóxidos **24** y **26** se realizó en base a los desplazamientos químicos de las señales correspondientes al protón de C-4 y al carbono C-19, en resonancia magnética de protón y carbono respectivamente, y comparando con la literatura precedente.⁷²

Dada la gran selectividad facial que muestra la reacción de epoxidación catalizada por Fe(**bpmen**)(OTf)₂, obteniéndose fundamentalmente α -epóxidos, se decidió probar la reacción con la 6-metilen-4-androsten-3,17-diona **27**. La reacción con una carga de catalizador del 5% mol y 1 equivalente de H₂O₂ dio como único producto el exo- α -epóxido **28**, con rendimiento cuantitativo (**Esquema 31**). Cabe resaltar este resultado, pues el sustrato **27** puede considerarse como un análogo muy fiable de exemestano (**Figura 22**).

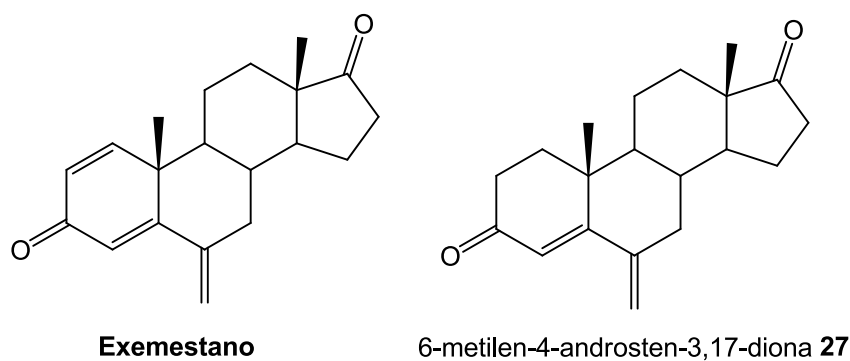
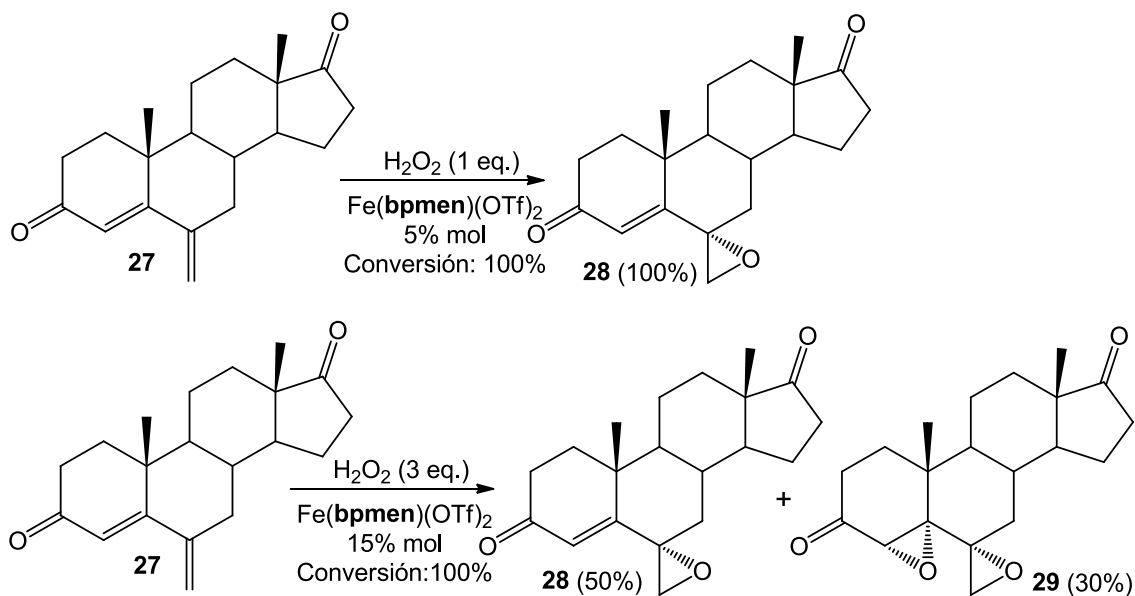


Figura 22

Conocida su actividad contra el cáncer de mama, muchos han sido los análogos de exemestano sintetizados, probando su capacidad de inhibir la aromatasas de la placenta humana.^{76b} Algunas de las rutas de síntesis de análogos de exemestano toman como primer paso la epoxidación del fragmento 6-metilen, siendo el isómero α el producto deseado, y hasta la publicación de los resultados de este trabajo solamente era conocida la transformación llevada a cabo con *m*-CPBA (ácido *m*-cloroperbenzoico). Esta reacción con *m*-CPBA da lugar a la mezcla epimérica de los 6 α y 6 β epóxidos, con proporciones 1:1. Así pues, la estereoselectividad conseguida con el uso de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ convierte a esta reacción en el método más adecuado para conseguir el sustrato **28**.

Cuando la reacción de oxidación catalítica se lleva a cabo con una carga de catalizador del 15% mol y 3 equivalentes de H₂O₂, tras una separación por cromatografía flash, se obtiene una mezcla de dos productos, por una parte el

monoepóxido **28** con un 50% de rendimiento, y por la otra el diepóxi-derivado **29**, en un 30% (**Esquema 31**). De nuevo los desplazamientos químicos en RMN del hidrógeno situado en C-4 y del carbono C-19 resultaron claves para la correcta asignación de la configuración de los productos, basada esta asignación en los datos de la bibliografía.⁷⁶

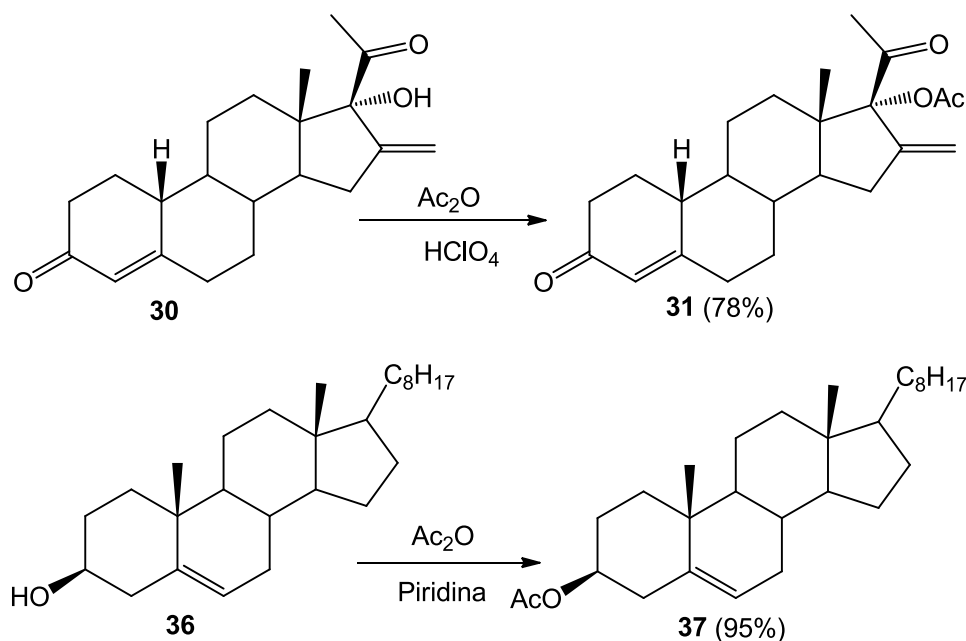


Esquema 31

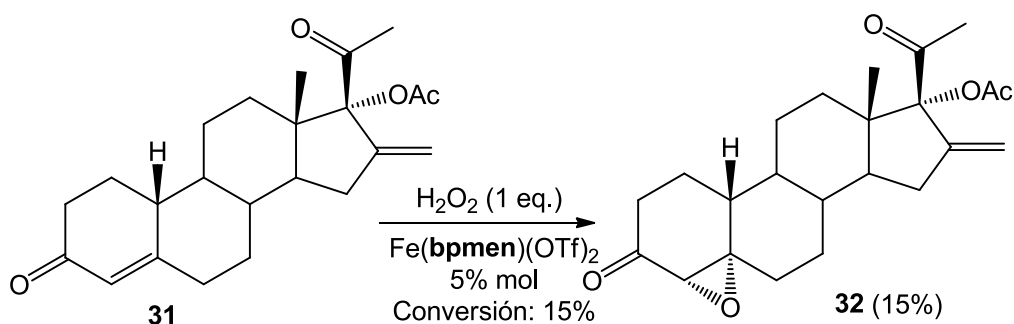
Todos los sustratos de partida mostrados anteriormente presentan dobles enlaces carbono-carbono conjugados, bien en forma de enonas o en sistemas de doble conjugación. El siguiente paso del estudio, de las reacciones de oxidación catalizadas por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ sobre esqueletos de esteroides, fue ensayar la metodología sobre materiales de partida donde estuvieran presentes enlaces $\text{C}=\text{C}$ ricos en electrones, tanto di- como trisustituidos. Además en algunos sustratos se encuentra también el grupo enona en el anillo A, con lo que se pone en juego la competitividad entre dobles enlaces carbono-carbono.

Con este fin se sintetizaron los sustratos acetato de nestorona **31** y acetato de colesterol **37** (**Esquema 32**). Esta acetilación es necesaria para evitar la posible interacción con el hierro del grupo hidroxilo presente en la nestorona **30** y el colesterol **36**.

La reacción de acetilación del colesterol (**36**) se llevó a cabo por tratamiento con anhídrido acético y piridina, dando como producto el acetato de colesterol **37**, con un rendimiento del 95%. La acetilación de nestorona **30** se realizó mediante tratamiento con anhídrido acético en presencia de ácido perclórico como catalizador, obteniéndose acetato de nestorona **31**, con un 78% de rendimiento.

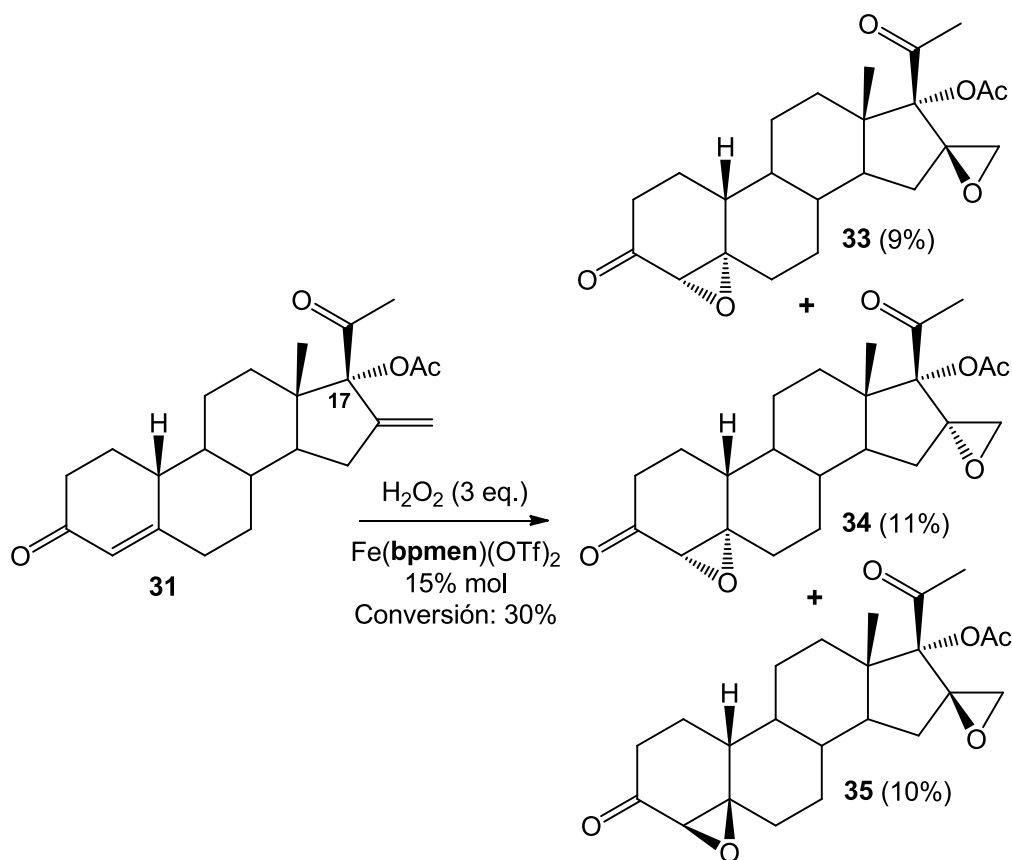
**Esquema 32**

La reacción del acetato de nectorona **31** con 1 equivalente de H_2O_2 , en presencia de un 5% mol del catalizador $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ conduce al aislamiento de un único producto (**Esquema 33**). Tras una purificación mediante una cromatografía flash, usando $\text{AcOEt}:\text{Hexano}$ (2/8) como eluyente, se caracteriza el α -monoepóxido **32**, con un rendimiento del 15%. Se debe reseñar que, si bien el epóxiderivado **32** es el único producto de oxidación, su rendimiento es bajo debido a la baja conversión del proceso (solamente un 15% de conversión).

**Esquema 33**

En el caso en que la reacción de oxidación catalítica de **31** se lleva a cabo con un 15% mol de catalizador y 3 equivalentes de H_2O_2 , se obtiene una mezcla de 3 productos y una conversión del sustrato de partida del 30%. La mezcla de productos se somete a purificación por cromatografía flash, con la mezcla eluyente

AcOEt:Hexano, permitiendo el aislamiento de los diepoxi-derivados **33**, **34** y **35** con rendimientos del 9%, 11% y 10% respectivamente (**Esquema 34**).



Esquema 34

La asignación de la estructura de los 3 isómeros diepoxidados no es una tarea sencilla, dada la complejidad del esteroide y la poca bibliografía sobre un tema tan específico. Con la ayuda de los datos aportados por el grupo de Cavaleiro para el sistema 4,5-epoxi, el conocimiento obtenido en ensayos anteriores y los datos espectroscópicos obtenidos, fueron asignadas las estructuras mostradas en el **esquema 34**, y detalladas en las **figuras 23, 24, y 25**.

Asimismo cabe destacar el hecho de que la ausencia del metilo C-19 en el acetato de nesterona hace que el impedimento estérico para la 4,5- β -epoxidación no sea tan acusado como en los sustratos anteriores. En lo que se refiere a la epoxidación del fragmento 16-exo-metilen el impedimento estérico es similar por ambas caras del doble enlace y se encuentra marcado por los dos sustituyentes presentes en C-17.

En las **figuras 23, 24 y 25** se muestran las señales de RMN ^1H claves para la asignación de las estructuras correspondientes a los diepóxidos **33, 34 y 35**. En el apartado de espectroscopia se encuentra la caracterización completa (**Figuras E-31 a E-39**).

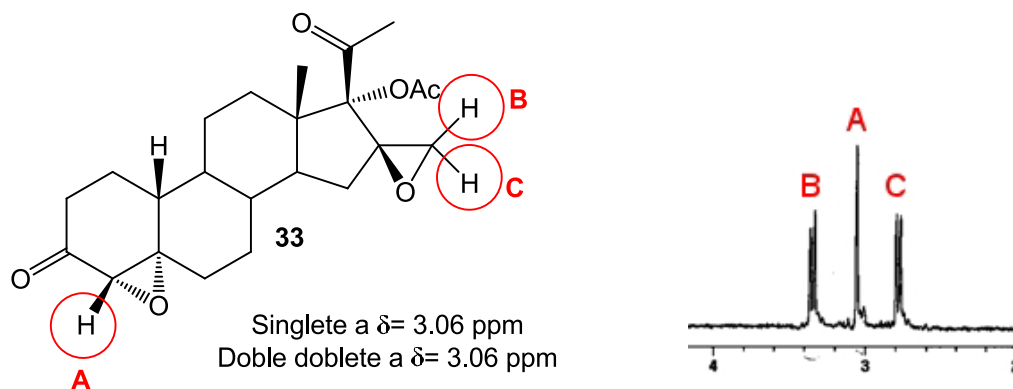


Figura 23

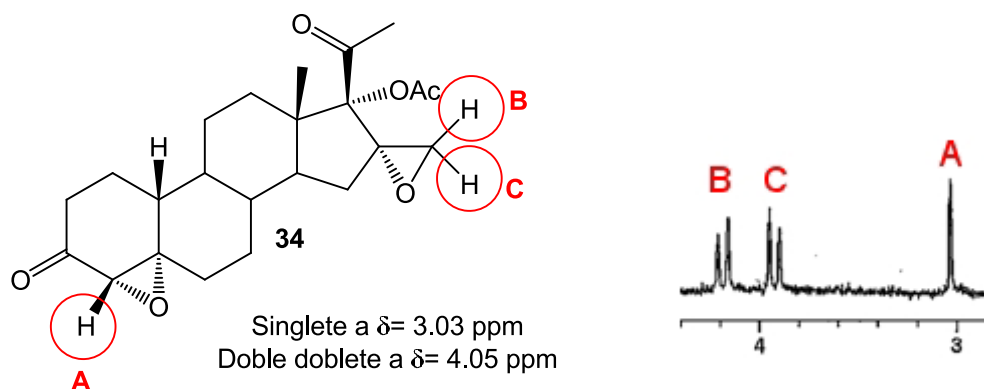


Figura 24

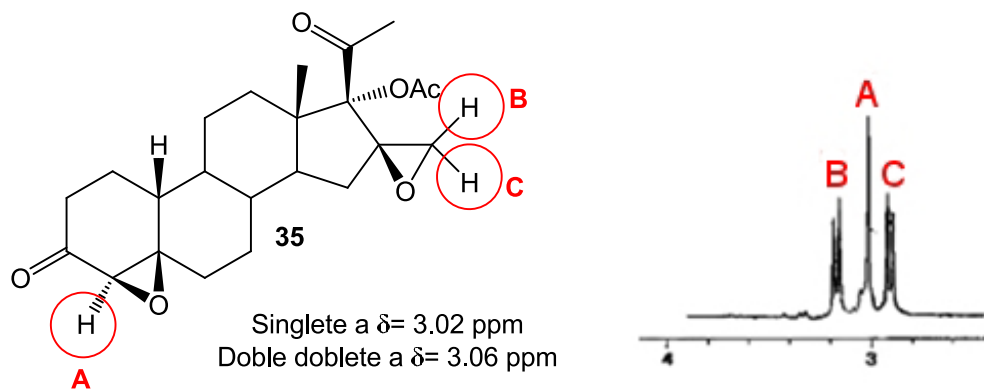
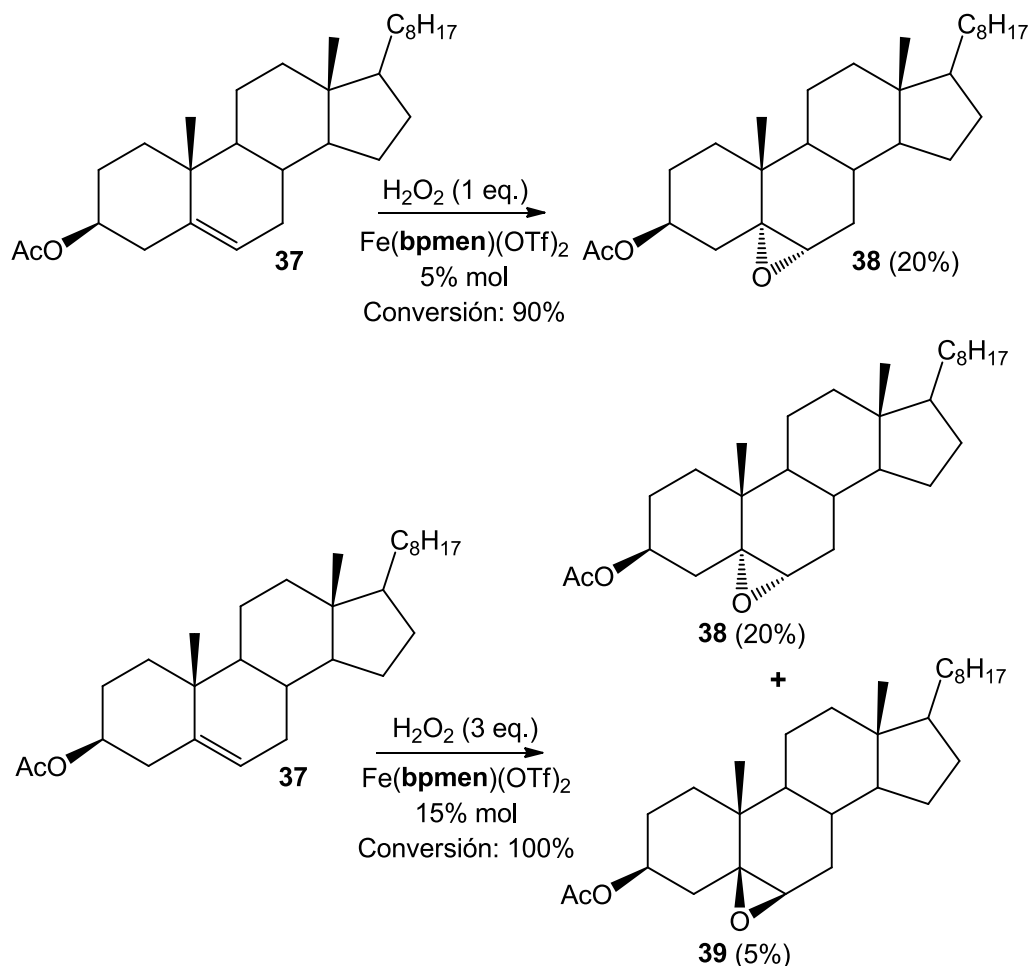


Figura 25

La reacción de oxidación catalítica del acetato de colesterol **37** se realizó con un equivalente de H_2O_2 y una cantidad de catalizador del 5% mol, dando como único producto el 5,6- β -epoxi-derivado **38** con un rendimiento del 20% (Esquema 35). Cuando se ensayan las condiciones del método C (3 equivalentes de H_2O_2 , 15% mol de catalizador) se obtiene un bruto de reacción que, tras cromatografía flash, permite el aislamiento de un 20% del 5,6- β -epoxiderivado **38**, un 5% del 5,6- α -epóxido **39** y un 10% correspondiente a una mezcla irresoluble de compuestos producto de la

oxidación y degradación de la cadena en C-17 del esqueleto colestano. En esta transformación la conversión del material de partida es total. Pero como se verá en el apartado de terpenos de este mismo trabajo, los sustratos con cadenas alifáticas que se ven sometidos a las condiciones del método C, normalmente rinden un determinado porcentaje del rendimiento de la reacción en productos de degradación oxidativa de la cadena alifática.



Esquema 35

La caracterización de los epóxidos **38** y **39** se basó en los espectros de resonancia magnética de protón (**Figuras E-40 a E-45**). Las señales clave de cada espectro se muestran a continuación en las **figuras 26 y 27**.

El α -epóxido **38** presenta un triplete centrado a $\delta = 2.15$ ppm y un doblete a $\delta = 2.89$ ppm (**Figura 26**), mientras que el β -epóxido **39** presenta un triplete a $\delta = 2.75$ ppm y un singlete a $\delta = 2.90$ ppm (**Figura 27**), acordes con los datos existentes en bibliografía.⁷²

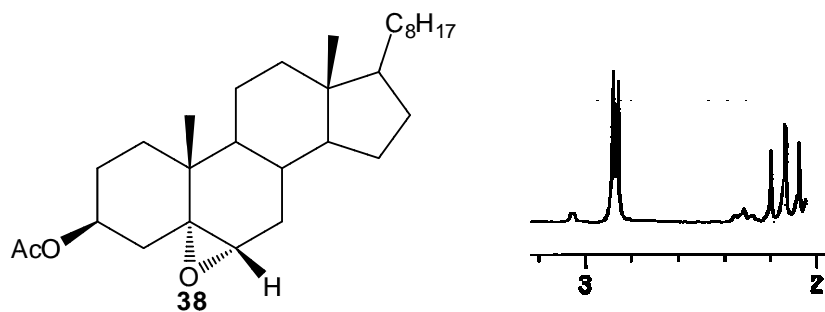


Figura 26

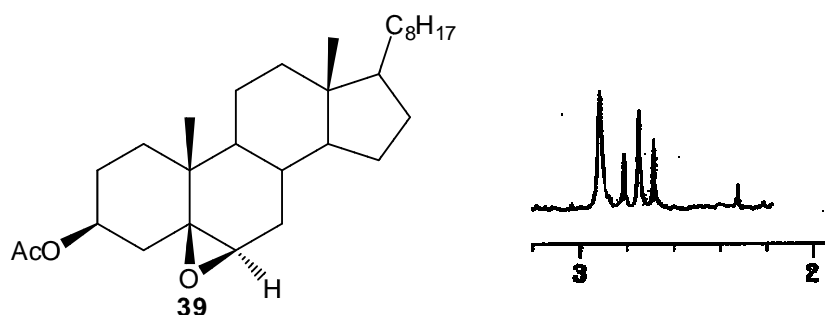
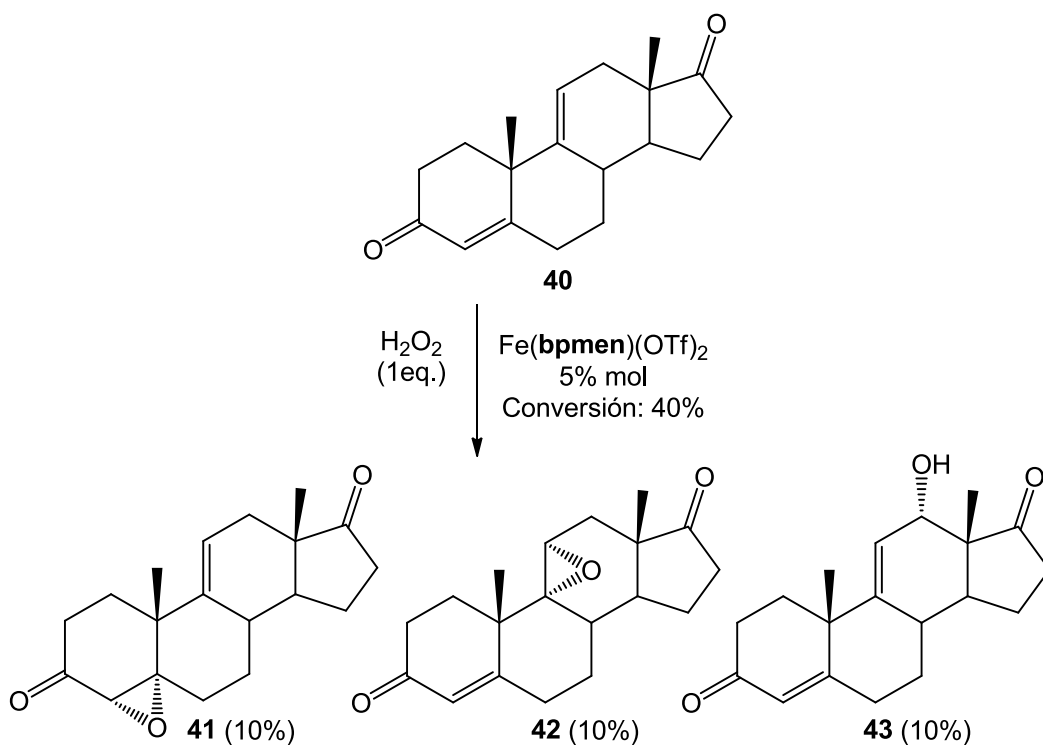


Figura 27

En esta misma línea se sustratos se encuentra la 4,9(11)-androstadien-3,17-diona **40** (**Esquema 36**), un esteroide androstano que presenta el sistema enona en el anillo A y además un doble enlace carbono-carbono trisustituido en el anillo C. Es ésta precisamente la característica más interesante de este compuesto, puesto que el estudio de la reacción de oxidación catalítica sobre este enlace C=C puede permitir el acceso a funcionalizaciones en el anillo C.

Cuando se lleva a cabo la reacción de oxidación catalizada con un 5% mol de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y un sólo equivalente de H_2O_2 , la transformación ocurre con una conversión modesta (40%), y tras una purificación por columna de silica gel se aíslan 3 productos de oxidación. Por una parte la mezcla de los α -monoepóxidos **41** y **42**, con un 10% de rendimiento cada uno, y por la otra el producto de oxidación alílica en C-12, el hidroxí-derivado **43**, con el mismo rendimiento (**Esquema 36**).

La asignación de la configuración de los productos de la monoepoxidación se hizo en base a sus propiedades espectroscópicas en resonancia magnética de protón y carbono. En el caso del 4,5- α -monoepoxi-derivado **41**, se asignó la configuración α al epóxido con la simple observación del desplazamiento químico del hidrógeno de C-4 (3.01 ppm) y del carbono C-19 (19.9 ppm), lo cual concuerda con un 4,5- α -epóxido, como se puede comprobar en los androstanos mostrados anteriormente en la **figura 21**.



Esquema 36

El 9,11- α -monoepóxido **42** se asignó por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las existentes en la bibliografía.⁸⁴

Por último la asignación de la configuración α para el hidroxilo de C-12 en el producto **43** precisó de un análisis completo de las propiedades espectroscópicas del compuesto. Observando el espectro de RMN ^1H (**Figura E-47**) se puede apreciar una señal a un desplazamiento de 4.19 ppm, con multiplicidad doblete y una constante de acoplamiento H-H de $J=5.6$ Hz. Esta señal se corresponde al hidrógeno en posición C-12, geminal al hidroxilo, y su acoplamiento con el protón vinílico de C-11. Analizando el espectro de ROESY (**Figura E-53**) se halla una correlación, de una intensidad débil, entre este protón de C-12 y el metilo C-18. Esta señal de correlación sólo puede darse para una configuración β de dicho hidrógeno. El único dato de bibliografía existente mantiene esta afirmación.⁸⁵

Para apoyar la asignación α del hidroxilo y por tanto corroborar la obtención estereoselectiva del producto hidroxilado en C-12, se puede tomar como evidencia la constante de acoplamiento protón-protón existente entre el hidrógeno de C-12 y el hidrógeno olefínico de C-11. Una minimización de la energía de la estructura de **43**, realizando un cálculo *ab-initio* con la interfaz MM2 del software ChemBio 3D Ultra

⁸⁴ ApSimon, J. W.; King, R. R.; Rosenfeld, J. J., *Canad. J. Chem.*, **1969**, *47*, 1989-1998.

⁸⁵ Zbiral, E.; Hugl, H., *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 769-772.

12.0, muestra los ángulos diedros existentes entre el hidrógeno vinílico de C-11 y las dos posiciones, ecuatorial y axial, de los sustituyentes de C-12 (**Figura 28**). El ángulo existente entre el protón de C-11 y la posición ecuatorial (β) de C-12 es 38° lo que corresponde según la curva de Karplus⁸⁶ a una constante de acoplamiento cercana a los 6 Hz, acorde con lo obtenido experimentalmente. La asignación de la configuración contraria para C-12 (hidroxilo por la cara β e hidrógeno por la cara α) no tiene sentido ya que el ángulo diedro entre el hidrógeno de C-11 y el de C-12 sería de unos 80° aproximadamente, lo que implicaría una constante de acoplamiento H-H menor de 1 Hz.

En la **figura 28** se muestra el mecanismo, basado en el rebote de oxígeno, de la activación C-H en posición alílica para dar lugar al hidroxi-derivado **43**.

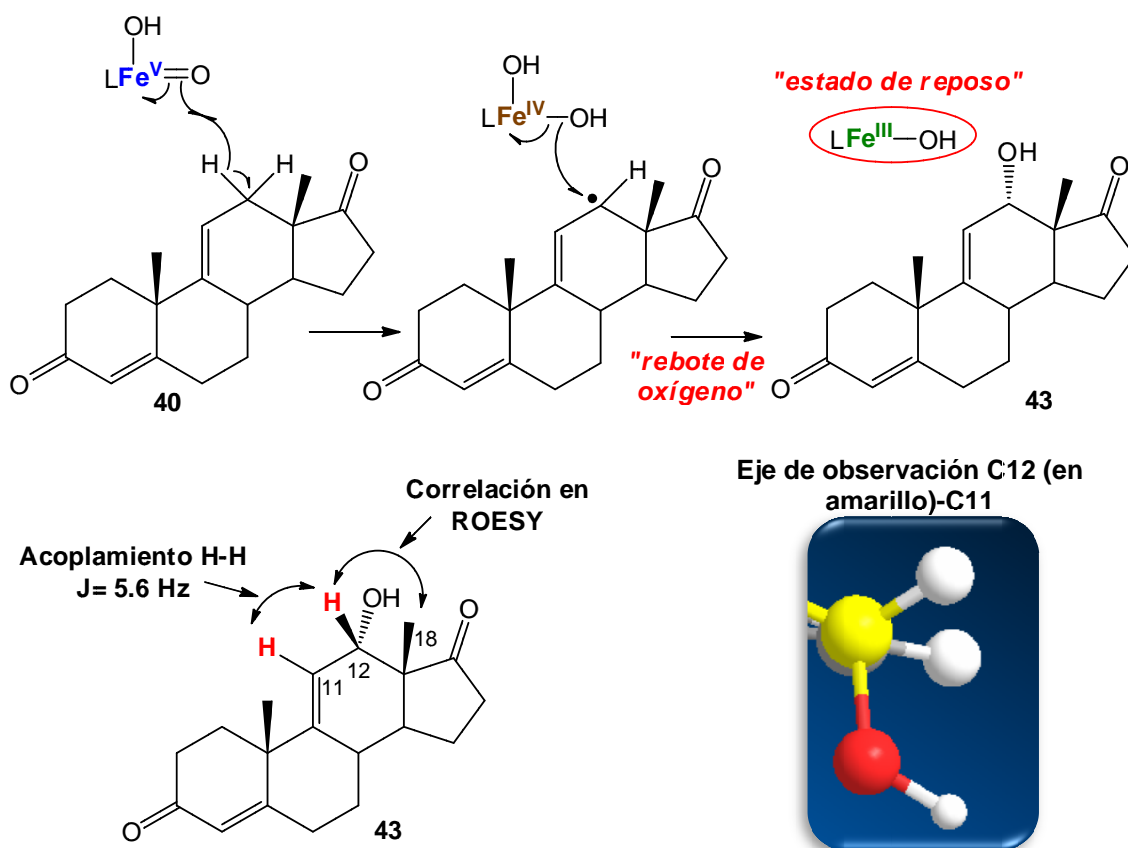
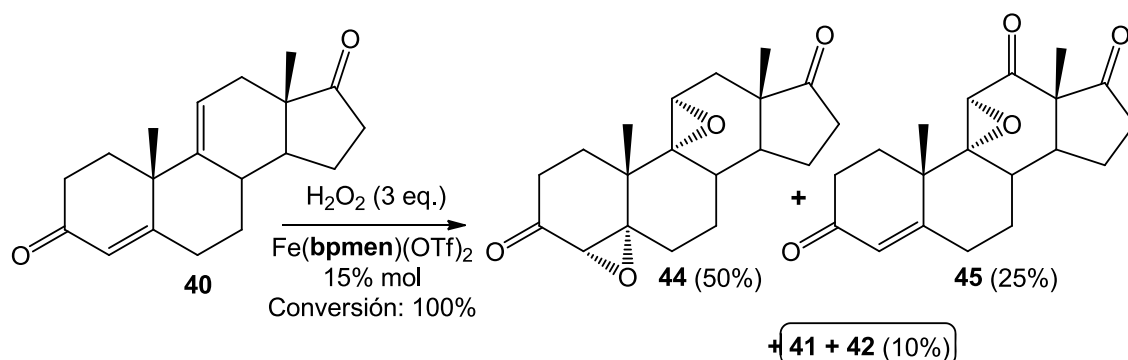


Figura 28

El ensayo sobre el material de partida **40** con un 15% mol de catalizador de hierro y 3 equivalentes de H_2O_2 se tradujo en una conversión del sustrato inicial del 100% y permitió el aislamiento de un 10% de la mezcla de los α -monoepóxidos **41** y **42**, un

⁸⁶ Karplus, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2870-2871.

50% correspondió al 4,5- α -9,11- α -diepoxi-derivado **44** y finalmente se obtuvo la α -epoxi-cetona en el anillo C, **45**, con un 25% de rendimiento (**Esquema 37**).

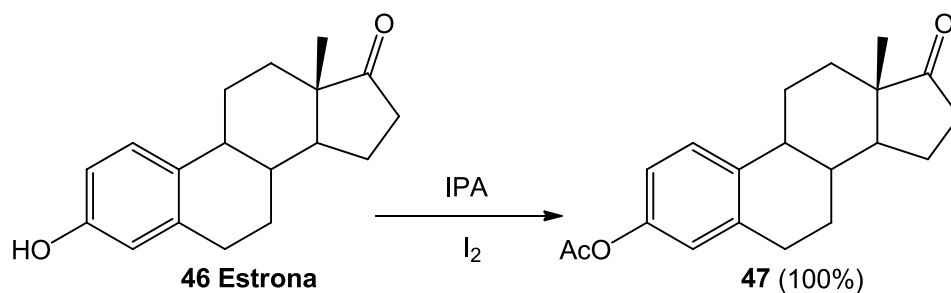


Esquema 37

El desenlace de esta reacción es lógico a tenor de los productos observados para el experimento con el protocolo B (**Esquema 36**). El incremento de oxidante y catalizador conduce a la sobre-oxidación de los productos aislados en dicho experimento. De este modo se puede proponer que los monoepóxidos **41** y **42** se oxidan para confluir ambos en el diepóxido **44**, y que el hidroxilo derivado **43** se oxida a cetona, epoxidándose además el doble enlace de las posiciones 9,11, dando lugar a la epoxi-cetona **45**.

Para finalizar el estudio sobre las reacciones de oxidación de esteroides catalizadas por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ se decidió realizar un ensayo sobre el esqueleto de estrona. Este sustrato brinda la oportunidad de evaluar la competitividad entre las distintas posibilidades de oxidación. Por una parte la oxidación del anillo aromático, mimetizando la acción de muchas enzimas presentes en la naturaleza, y por otra la posible activación C-H en el anillo C.

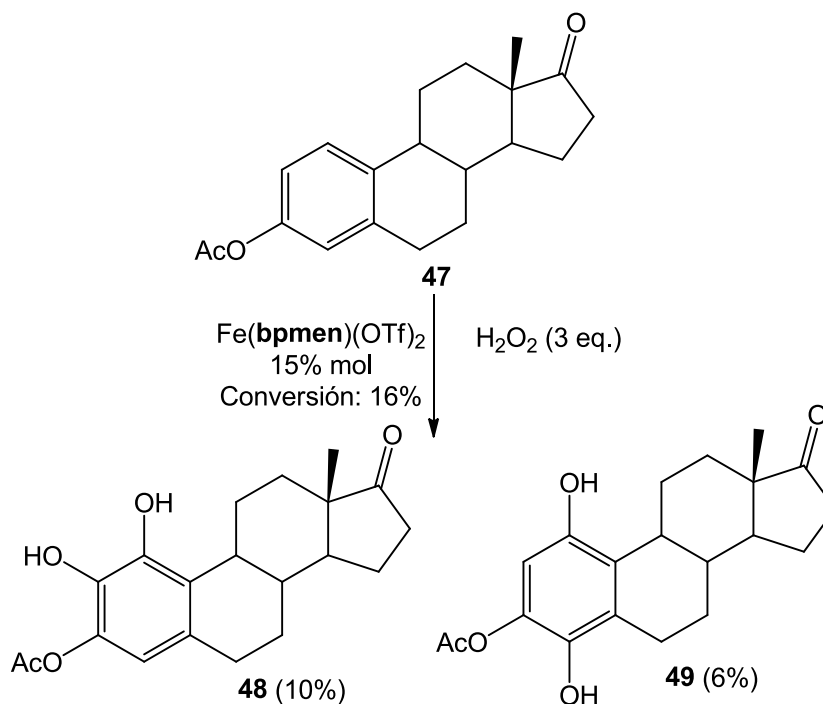
Con el propósito de proteger el hidroxilo presente en el anillo A de la estrona, se realizó una reacción de acetilación de la estrona **46**, con acetato de isopropenilo y yodo catalítico, obteniéndose el acetato de estrona **47** con rendimiento cuantitativo (**Esquema 38**).



Esquema 38

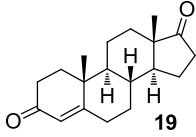
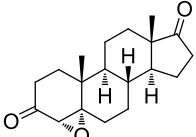
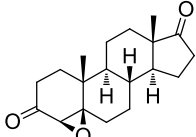
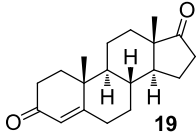
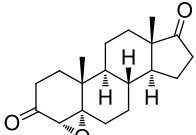
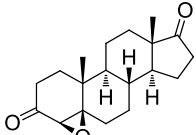
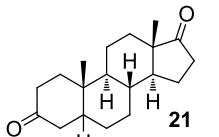
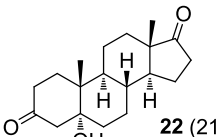
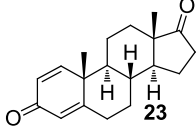
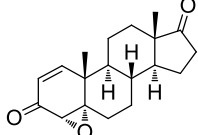
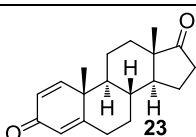
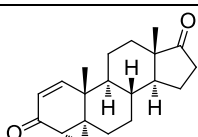
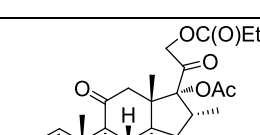
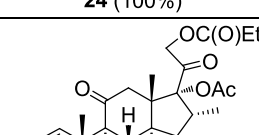
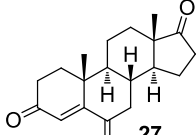
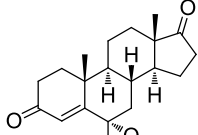
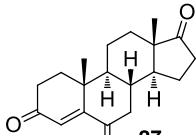
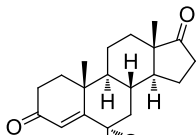
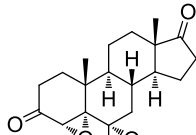
En el ensayo de oxidación, utilizando un 15% mol de catalizador y 3 equivalentes de H₂O₂, se obtuvo una conversión baja (16%) y únicamente se aislaron, tras fraccionamiento en columna flash, 2 productos de oxidación sobre el anillo aromático A, **48**, con un 10% de rendimiento y **49** en un 6% (**Esquema 39**). Ambos productos son derivados dihidroxilados, cuyo análisis de espectroscopia de masas revela una señal de relación $m/z = 367$, correspondiente a $[M-Na]^+$. La asignación de las posiciones de los hidroxilos se basó en el análisis de sus espectros de RMN ¹H.

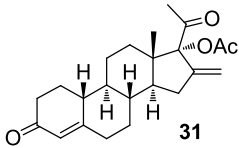
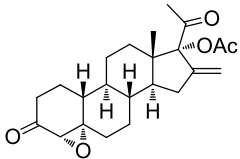
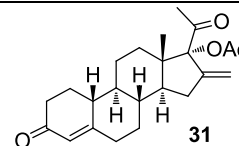
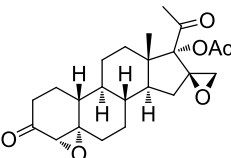
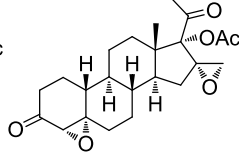
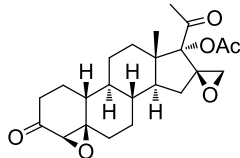
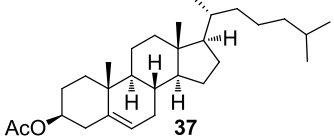
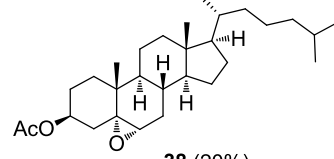
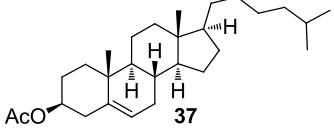
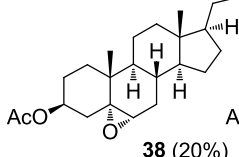
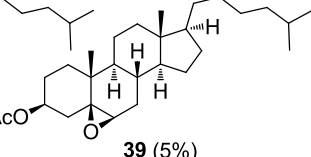
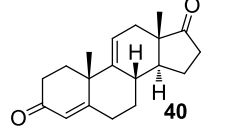
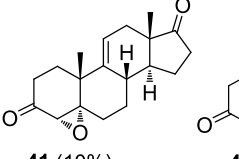
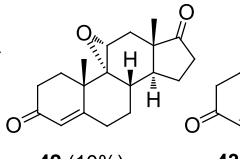
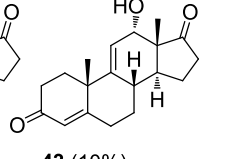
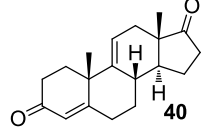
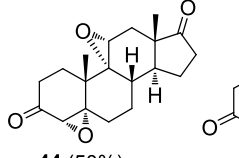
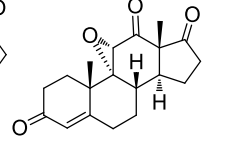
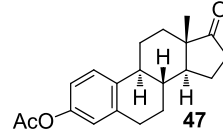
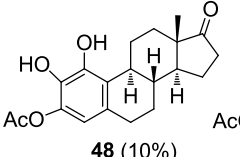
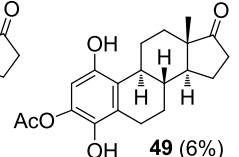
Si bien el rendimiento de la reacción de oxidación no es óptimo, la capacidad que muestra este tipo de metodología de conseguir oxidaciones en anillos aromáticos, abre la puerta al estudio de reacciones de oxidación catalizadas por complejos de hierro sobre sustratos del tipo hidrocarburos policíclicos aromáticos, mimetizando lo que ocurre en la naturaleza con dichos compuestos y el citocromo P-450. Este tipo de reacciones se abordan posteriormente en este trabajo.



Esquema 39

Tabla 2: Resumen de resultados de oxidación catalítica de esteroides

Sustrato	Protocolo/ Conversión	Productos (Rendimiento %)	
 19	B / 70%	 20a (46%)	 20b (24%)
 19	C / 100%	 20a (46%)	 20b (24%)
 21 <i>trans/cis: 8/2</i>	C / 30%	 22 (21%)	
 23	B / 60%	 24 (60%)	
 23	C / 100%	 24 (100%)	
 25	C / 100%	 26 (100%)	
 27	B / 100%	 28 (100%)	
 27	C / 100%	 28 (50%)	 29 (30%)

Sustrato	Protocolo/ Conversion	Productos (Rendimiento %)		
 31	B / 15%	 32 (15%)		
 31	C / 30%	 33 (9%)	 34 (11%)	
		 35 (10%)		
 37	B / 90%	 38 (20%)		
 37	C / 100%	 38 (20%)	 39 (5%)	
 40	B / 40%	 41 (10%)	 42 (10%)	 43 (10%)
 40	C / 100%	 44 (50%)	 45 (25%)	41 + 42 (10%)
 47	C / 16%	 48 (10%)	 49 (6%)	

3.4. Transformaciones oxidativas de enlaces C=C y C-H en terpenos catalizadas por el complejo Fe(bpmen)(OTf)₂.⁸⁷

Los terpenos son un material de partida barato y que a menudo presentan quiralidad, muy adecuados como precursores de fragancias, sabores, principios activos y compuestos agroquímicos.⁸⁸ La oxi-funcionalización de los terpenos a menudo comienza con una epoxidación selectiva. Asimismo la epoxidación catalítica es la principal vía para obtener sustratos complejos, sin embargo la síntesis de la mayoría de derivados terpénicos oxidados aún sigue basándose en la opción estequiométrica del perácido (generalmente ácido *m*-cloroperbenzoico).

El objetivo de este apartado es el diseño de una alternativa catalítica sostenible, utilizando Fe(bpmen)(OTf)₂ y H₂O₂ como oxidante, para acceder a derivados terpénicos funcionalizados.

Para realizar el estudio se eligieron terpenos que perteneciesen a 3 grupos diferentes. Por una parte terpenos olefínicos, donde se continúa la investigación sobre la selectividad de la oxidación catalítica, fundamentalmente epoxidación, poniendo interés en la diferenciación entre los diferentes dobles enlaces carbono-carbono.

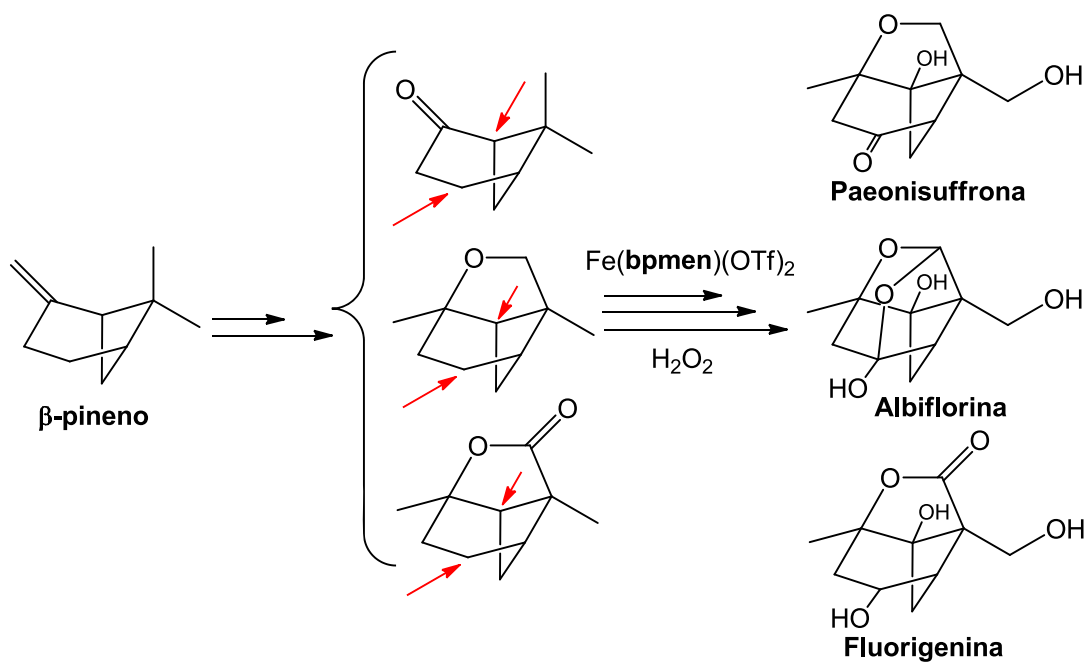
El segundo de los grupos son enonas terpenoides, donde se ensayará con sustratos con enlaces C=C conjugados y enlaces C=C no conjugados. La variación de los impedimentos estéricos, así como la densidad electrónica de cada doble enlace, pueden marcar la quimioselectividad de la reacción.

El último de los grupos seleccionados es el de los monoterpenos bicíclicos y tricíclicos. En este bloque de sustratos se podrá evaluar la capacidad de activar enlaces C-H, y la selectividad entre los distintos tipos de enlace C-H, bien sean metilos, metilenos o metinos. Cobra especial interés el análisis en los esqueletos de tipo pinano, puesto que la funcionalización de determinadas posiciones puede conducir a la síntesis de algunos sesquiterpenos de origen natural con actividad biomédica conocida (**Esquema 40**).⁸⁹

⁸⁷ Clemente-Tejeda, D.; López-Moreno, A.; Bermejo, F. A., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 2977-2986.

⁸⁸ Bauer, K.; Garbe, D.; Surburg, H., *Common Fragrance and Flavor Material*, Wiley-VCH, New York, **1997**.

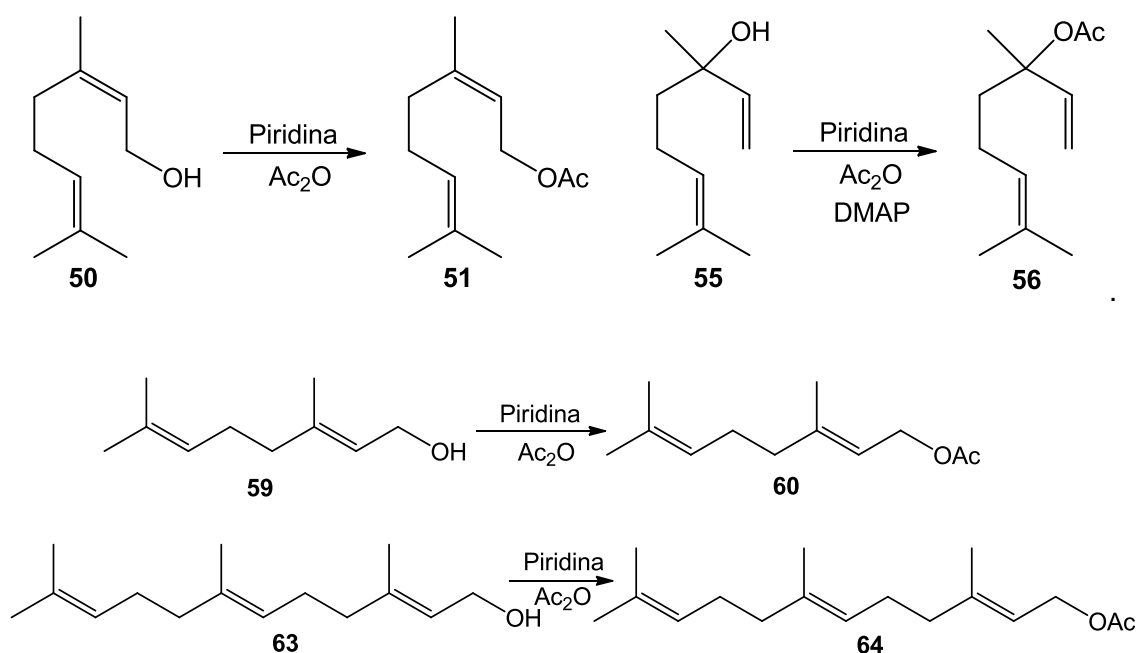
⁸⁹ a) Kaneda, M.; Iitaka, Y.; Shibata, S., *Tetrahedron*, **1972**, 28, 4309-4317. b) Shibata, S.; Nakahara, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, 11, 372-378. c) Hikino, H., *Economic and Medicinal Plant Research*, Academic Press, Inc., London, **1985**. d) Shimizu, M.; Hayashi, T.; Morita, N.; Kimura, I.; Kiuchi, F.; Noguchi, H.; Iitaka, Y.; Sanjawa, U., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3069-3070. e) Akao, T.; Kobashi, K.; Kagei, K.; Fukuyama, K.; Tsukihara, T.; Namba, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 3726-3733. f) Hayashi, T.; Shimbo, M.; Shimizu, M.; Arisawa, N.; Morita, N.; Kimura, M.; Matsuda, S.; Kikuchi, T., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3699-3702. g) Fujiwara, M., *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, **1990**, 12, 217-226. h) Yoshikawa, M.; Ohta, T.;



Esquema 40

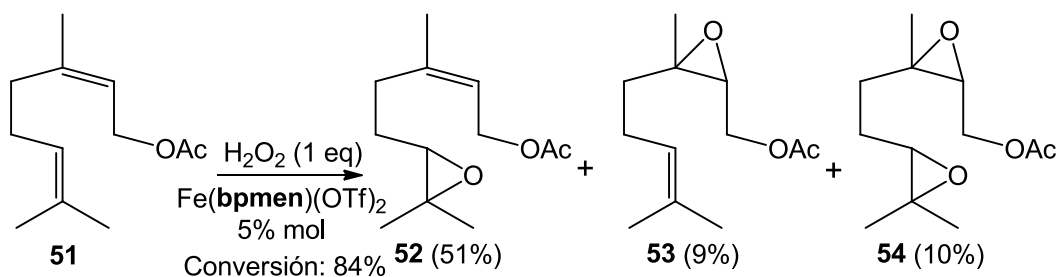
3.4.1. Oxidación catalítica de olefinas terpenoides.

La mayoría de los sustratos elegidos para este capítulo (nerol **50**, linalool **55**, geraniol **59** y farnesol **63**) poseen un grupo hidroxilo en su estructura, por lo que llevamos a cabo su protección con el fin de evitar posibles interferencias con el catalizador. Las acetilaciones se llevaron a cabo utilizando un equivalente de anhídrido acético y piridina, en CH_2Cl_2 . Para el caso de la acetilación del linalool, cuyo grupo hidroxilo es terciario, fue necesaria la adición de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) (**Esquema 41**).



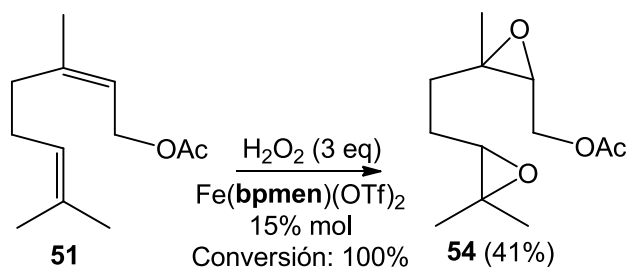
Esquema 41

En el caso del acetato de nerol **51**, se ponen en juego dos enlaces $\text{C}=\text{C}$, ambos trisustituídos. La diferencia en densidad electrónica marca la proximidad del grupo acetato, con lo que se puede evaluar la capacidad de regioselectividad de la reacción catalizada por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$. Cuando la reacción se lleva a cabo con un 5% mol de catalizador y 1 equivalente de H_2O_2 , se obtienen 3 productos con una conversión del material de partida del 84%. Tras una cromatografía flash se aíslan los dos monoepóxidos **52**, con un 51% de rendimiento, y **53**, con un rendimiento del 9%, y el derivado diepoxidado **54** en un 10% (**Esquema 42**). El mecanismo de la epoxidación de olefinas catalizada por especies de alta valencia de hierro se muestra en la **figura 21**, en el caso de la epoxidación de esteroides.



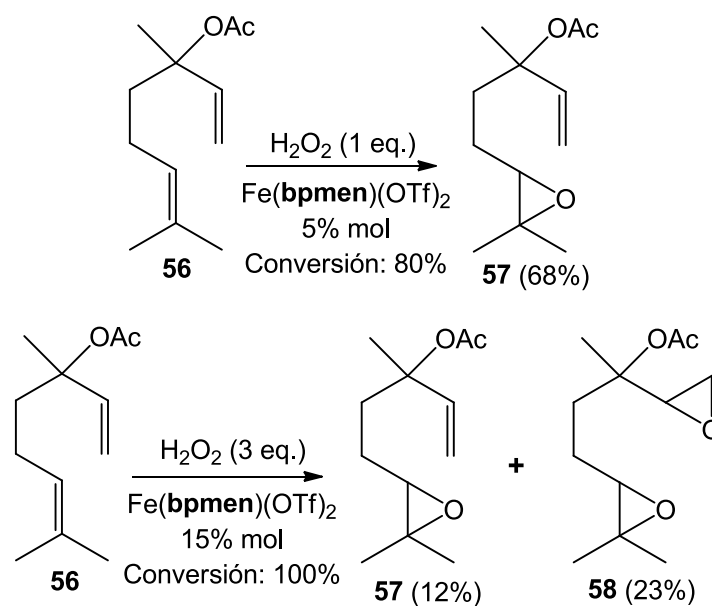
Esquema 42

La selectividad a favor del monoepóxido **52** demuestra la capacidad del catalizador de discernir entre dos olefinas muy próximas en densidad electrónica, decantándose a favor de la más rica en electrones. En el caso en que se lleva a cabo la reacción con un 15% mol de catalizador y 3 equivalentes de H_2O_2 , la conversión es del 100%, aislándose únicamente el diepóxido **54**, con un 41% de rendimiento (**Esquema 43**).



Esquema 43

Utilizando el acetato de linalool **56** como sustrato de partida se puede comprobar la regioselectividad de la reacción en favor de un enlace $\text{C}=\text{C}$ trisustituido, frente a un enlace $\text{C}=\text{C}$ terminal. Cuando se lleva a cabo la reacción de oxidación catalítica con un equivalente de H_2O_2 y una carga de Fe(bpmen)(OTf)_2 del 5% mol se obtiene el producto de epoxidación de doble enlace trisustituido, **57**, con un 68% de rendimiento y una conversión del material inicial del 80% (**Esquema 44**). En este caso el resultado es el esperado ya que la olefina trisustituida es claramente superior en densidad electrónica. Si se sigue el protocolo C para realizar el ensayo (15% mol de catalizador, 3 equivalentes de H_2O_2), se obtiene una conversión de material de partida del 100%, aislándose tras cromatografía flash el monoepóxido **57**, en un 12% de rendimiento, y el diepoxi-derivado **58** en un 23% (**Esquema 44**).

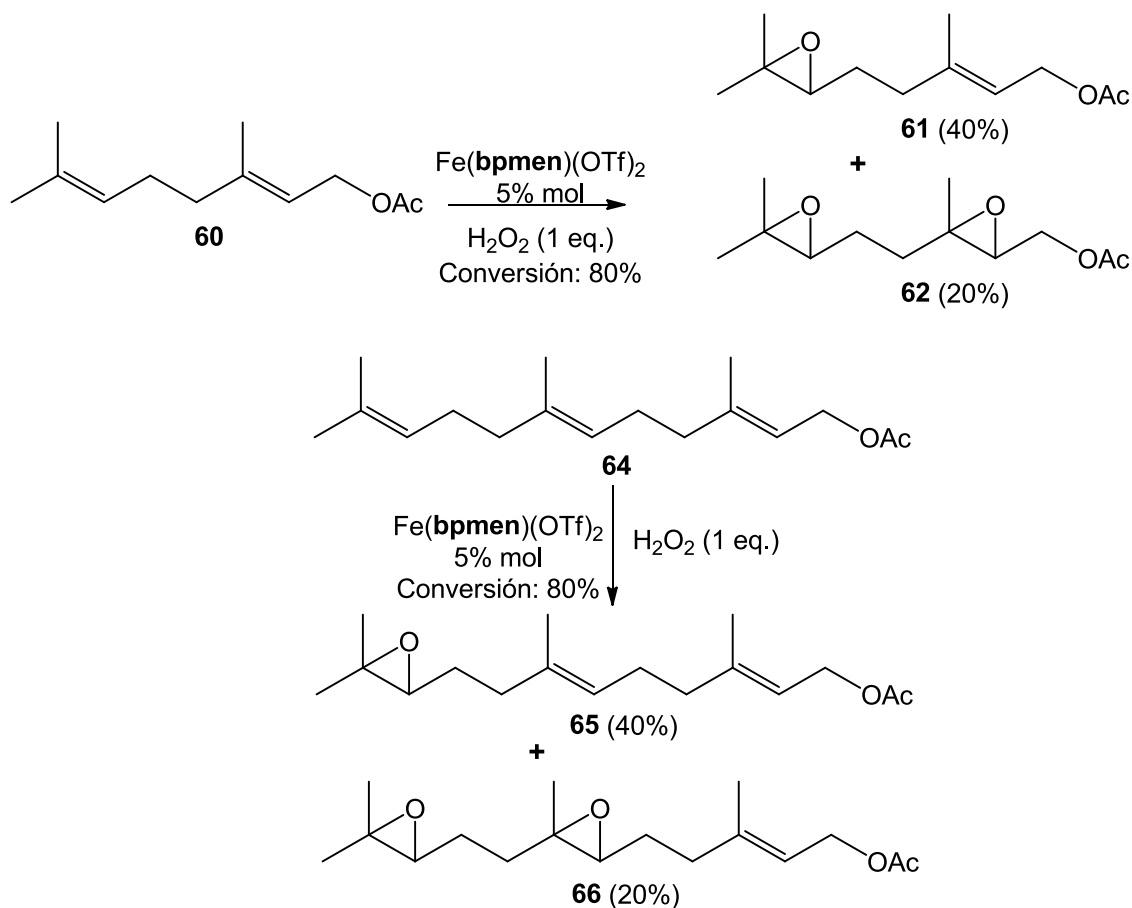


Esquema 44

Tanto en el caso del acetato de nerol, como en el del acetato de linalool, se puede observar un decremento significativo en el rendimiento de los productos cuando se utiliza el protocolo C, aún a pesar de que la conversión del material de partida en ambos casos es del 100%. Este descenso del rendimiento cuando se aumenta la cantidad de oxidante es muy acusado en sustratos con fragmentos de cadenas alifáticas saturadas o insaturadas, y se achaca a una degradación oxidativa del sustrato de partida a productos sin identificar.

Los casos del acetato de geranilo **60** y acetato de farnesilo **64** son especialmente acusados en cuanto a degradación oxidativa del material de partida bajo las condiciones del protocolo C. Sin embargo cuando la reacción se lleva a cabo utilizando un 5% mol de catalizador y un equivalente de H_2O_2 (protocolo B), se puede comprobar la selectividad de la reacción de oxidación por aquellos enlaces $\text{C}=\text{C}$ más ricos en electrones.

En el ejemplo del acetato de geranilo **60** se aíslan el monoepóxido **61** y el diepóxido **62**, con rendimientos del 40% y 20%, respectivamente. Cuando se ensaya la reacción partiendo de acetato de farnesilo **64**, se consiguen los productos monoepoxidado **65** y diepoxidado **66**, con un rendimiento del 40% y 20% respectivamente (**Esquema 45**).

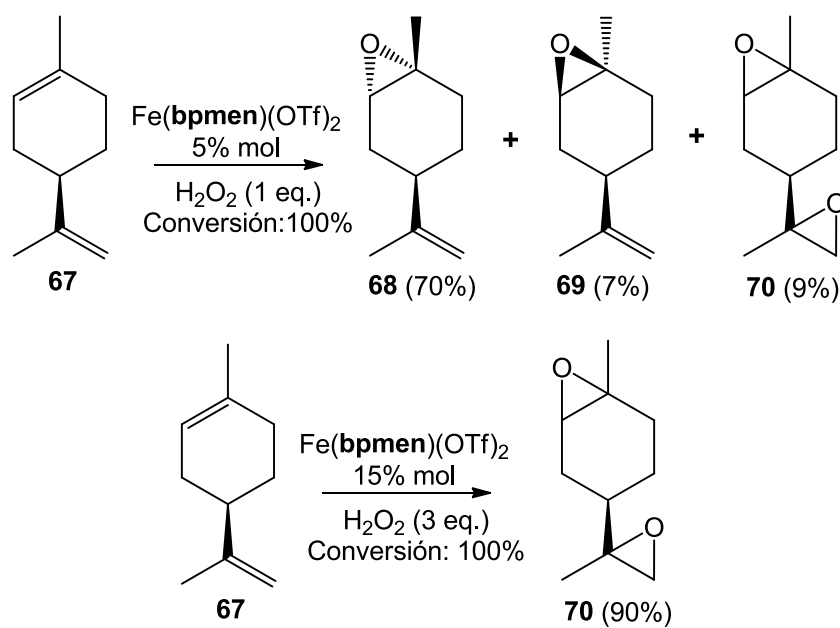


Esquema 45

El último de los esqueletos de olefinas terpenoides sobre el que se ensayó la reacción de oxidación catalítica fue el *R*-(+)-limoneno **67**. La estereoselectividad de la reacción de epoxidación en este sustrato (**Esquema 46**), utilizando una carga de catalizador del 5% mol y un equivalente de H_2O_2 , es digna de mención, ya que se obtiene el *cis*-epoxi-limoneno **68** en un 70% de rendimiento, mientras que el *trans* diastereómero **69** se obtiene solamente en un 7%. En la **figura 29** se muestran las señales características de ambos epóxidos, y la integral del área de los picos se muestra en el apartado de espectroscopia de este trabajo (**Figura E-94**). Esta proporción 10:1 en favor del *cis* isómero convierte a la oxidación catalítica con $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ en el método más estereoselectivo descrito para la obtención de los isómeros del óxido de limoneno. A partir de la mezcla comercial 1:1 numerosos grupos han diseñado rutas sintéticas para obtener los isómeros puros.⁹⁰ Asimismo, se aísla un 9% de rendimiento de la mezcla de productos de diepoxidación **70**. Siguiendo el protocolo con 15% mol de catalizador y 3 equivalentes de oxidante se

⁹⁰ Steiner, D.; Ivison, L.; Goralski, C. T.; Appell, R. B.; Gojkovic, J. R.; Singaram, B., *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 2359-2363, y referencias incluidas.

obtiene únicamente la mezcla de diepóxidos **70** con un 90% de rendimiento (Esquema 46).



Esquema 46

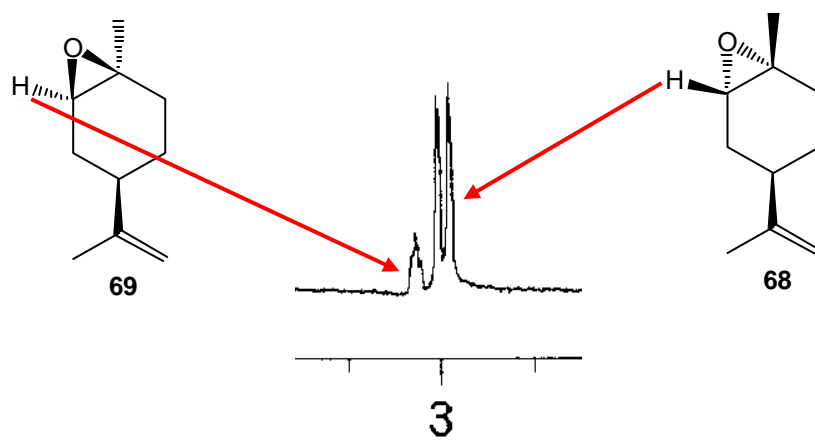
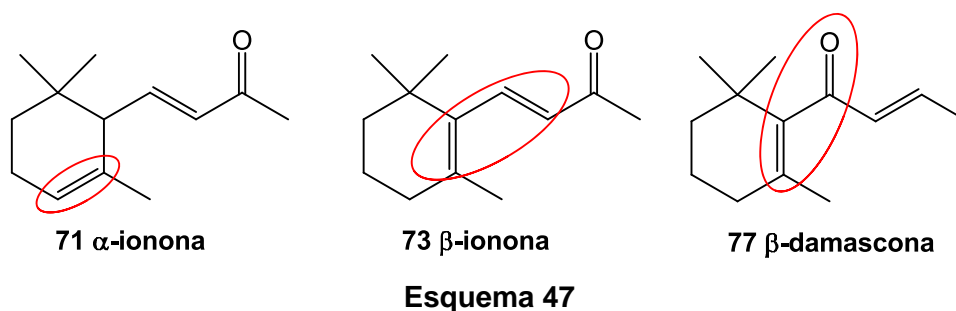


Figura 29

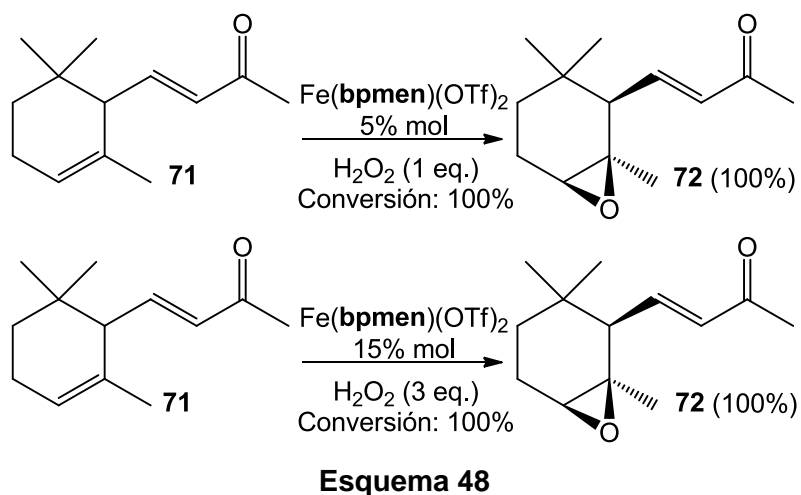
3.4.2. Oxidación catalítica de enonas terpenoides.

El siguiente grupo de interés elegido, las enonas terpenoides, permite hacer un estudio de cómo evoluciona la reactividad del catalizador con cambios sutiles en los sustratos de partida.

Como primer ejemplo se tomaron la α -ionona **71**, β -ionona **73** y β -damascona **77**. La particularidad de esta serie de enonas terpenoides es que dan la oportunidad de evaluar los cambios en la reactividad a medida que el doble enlace trisustituido endocíclico va disminuyendo en densidad electrónica y ganando en impedimento estérico. Mientras que en la α -ionona **71** es un doble enlace trisustituido sin conjugar y con relativamente poco impedimento estérico, en la β -ionona **73** el enlace C=C endocíclico pasa a formar parte del sistema conjugado $\alpha,\beta-\gamma,\delta$, siendo además tetrasustituido. Por último en la β -damascona **77** el doble enlace endocíclico tetrasustituido forma parte de un sistema carbonílico cruzado $\alpha,\beta-\alpha',\beta'$ insaturado (**Esquema 47**).

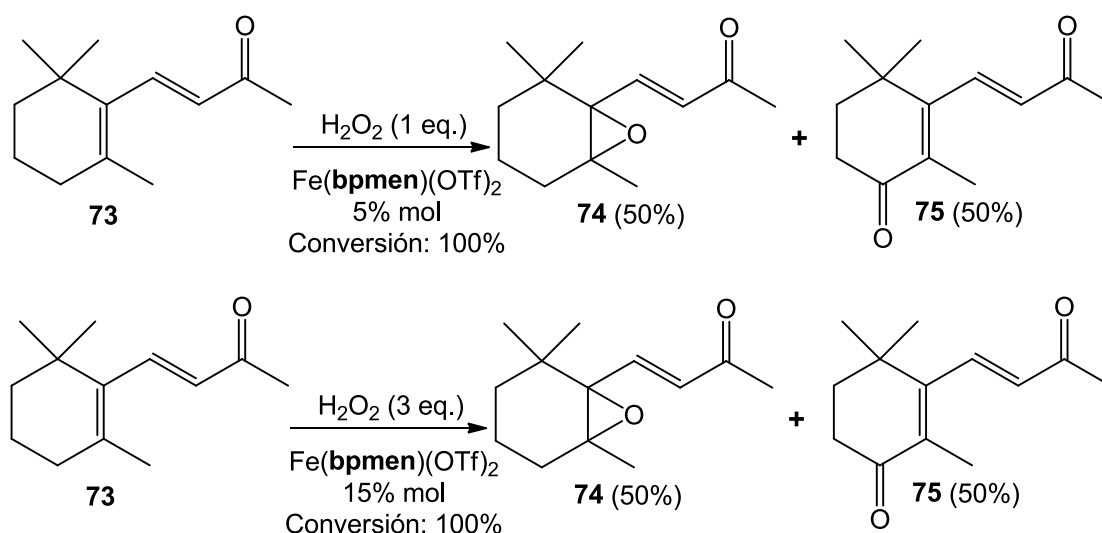


Cuando se lleva a cabo la reacción de oxidación catalítica de la α -ionona, con un equivalente de H_2O_2 y un 5% mol de catalizador, el resultado es el aislamiento del *cis*-epóxido **72**, con un 100% de rendimiento. En el caso del uso del protocolo C, se obtiene el mismo producto con idéntico rendimiento (**Esquema 48**).



La asignación de la configuración *cis* para el producto epoxidado **72** se realizó en base a la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, fundamentalmente el espectro de ROESY, así como la comparación con la bibliografía existente.⁹¹

En el caso de la β -ionona **73**, debido a los efectos estereo-electrónicos, el doble enlace endocíclico se encuentra desactivado, con lo que la activación C-H en posición alílica compite directamente con la epoxidación, en un caso muy parecido al ya observado en el **esquema 36** cuando se toma como sustrato de partida el androstano **40**. Así pues, si se lleva a cabo el ensayo de oxidación catalizada por Fe(**bpmen**)(OTf)₂ con una carga de catalizador del 5% mol y un equivalente de oxidante, se obtienen dos productos, los cuales tras cromatografía flash se identifican como el epoxi-derivado **74**, con un 50% de rendimiento, y el producto de activación alílica, la dicetona **75**, cuyo rendimiento fue del 50%. Siguiendo el protocolo C los resultados son idénticos a los obtenidos con el protocolo B (**Esquema 49**).

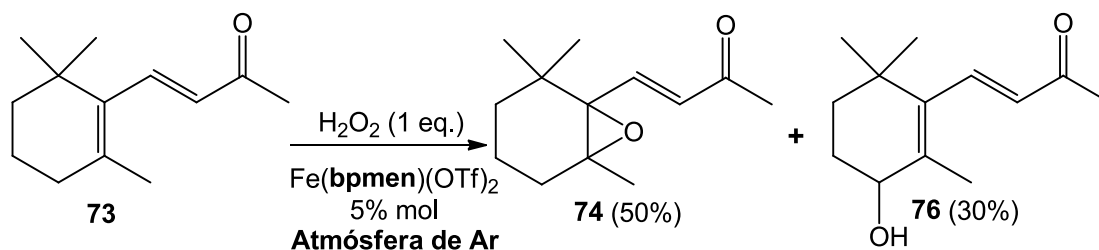


Esquema 49

El ejemplo de la oxidación realizada según el protocolo B, con un sólo equivalente de H₂O₂, puede conllevar cierta controversia, ya que para oxidar un enlace C-H a C=O son necesarios 2 equivalentes de oxidante, con lo que el resultado de esta reacción requeriría 1.5 equivalentes de H₂O₂. Con el objetivo de resolver esta confusión y evaluar la posible influencia de realizar la reacción abierta a la atmósfera, se llevó a cabo el experimento en estricta atmósfera de argón. El resultado es esclarecedor, puesto que cuando se realiza la reacción de oxidación catalítica bajo atmósfera inerte, en presencia de un equivalente de oxidante y 5% mol de

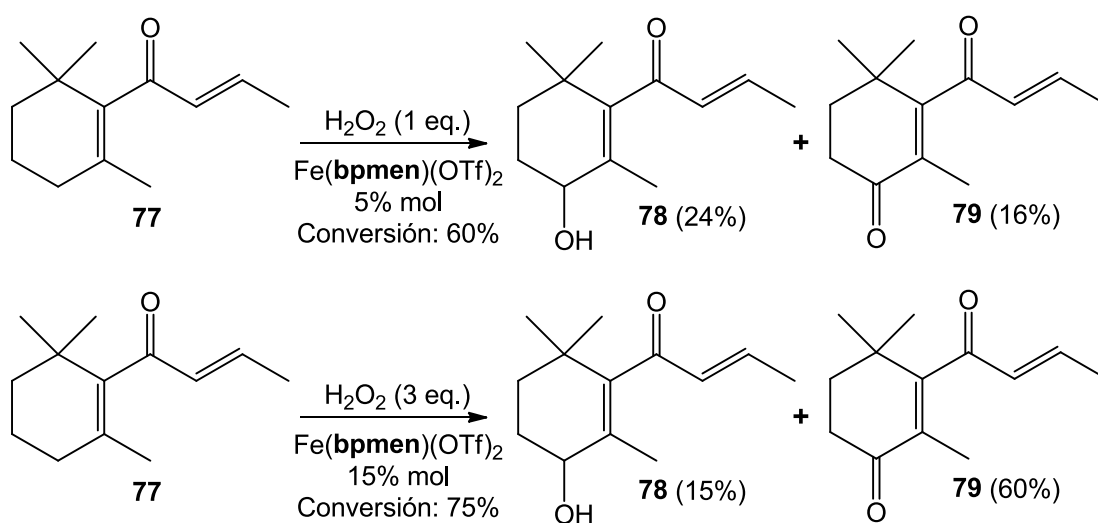
⁹¹ Mori, K.; Aki, S.; Kido, M., *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 83-90.

catalizador, la composición de la mezcla de productos varía, aislándose un 50% de rendimiento del epóxido **74** y un 30% del hidroxi derivado **76**, producto de la oxidación alílica (**Esquema 50**). Este cambio sugiere la participación, en mayor o menor grado, del oxígeno atmosférico como oxidante.



Esquema 50

Por último, tomando como material de partida la β -damascona **77**, la desactivación de ambos dobles enlaces carbono-carbono, presentes en el sistema conjugado cruzado, es evidente. Se ponen en juego, por tanto, varios factores, como son la mayor accesibilidad del doble enlace alifático, el hecho de que el doble enlace endocíclico sea cuaternario y la baja densidad electrónica de éste último que podría favorecer la activación alílica. Observando el resultado obtenido con la β -ionona, parece lógica una predicción sobre la activación C-H en posición alílica. De hecho cuando se lleva a cabo el ensayo de reacción de oxidación catalítica utilizando el protocolo B sobre la β -damascona, se aíslan tras cromatografía flash dos productos de oxidación alílica, obteniéndose una conversión del sustrato de partida del 60%. Los dos compuestos obtenidos son el hidroxi-derivado **78**, con un 24% de rendimiento, y la dicetona **79**, aislada en un 16% (**Esquema 51**).



Esquema 51

Cuando se aumenta la cantidad de catalizador y de oxidante hasta un 15% mol de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y 3 equivalentes de H_2O_2 , la proporción de los productos de oxidación **78** y **79** se invierte, aumentado la conversión del material de partida hasta el 75%. En este ensayo se obtiene un 15% de **78** y un 60% de **79** (Esquema 51).

En estos sustratos se pudo observar la activación C-H dando como productos alcoholes y cetonas. Si bien el mecanismo por el cual se obtienen hidroxilos a partir de oxidación de enlaces C-H catalizada por complejos de hierro es muy conocido (rebote de oxígeno), el mecanismo de la obtención de cetonas no se encuentra con detalle en la bibliografía. Excluyendo los procesos de autooxidación, ya que los rendimientos de los ensayos no se ven afectados al realizar éstos en atmósfera inerte o en presencia de capturadores de radicales, en la **figura 30** se muestra un mecanismo racionalizado para la obtención de cetonas, tomando como punto de partida el alcohol obtenido por rebote de oxígeno.

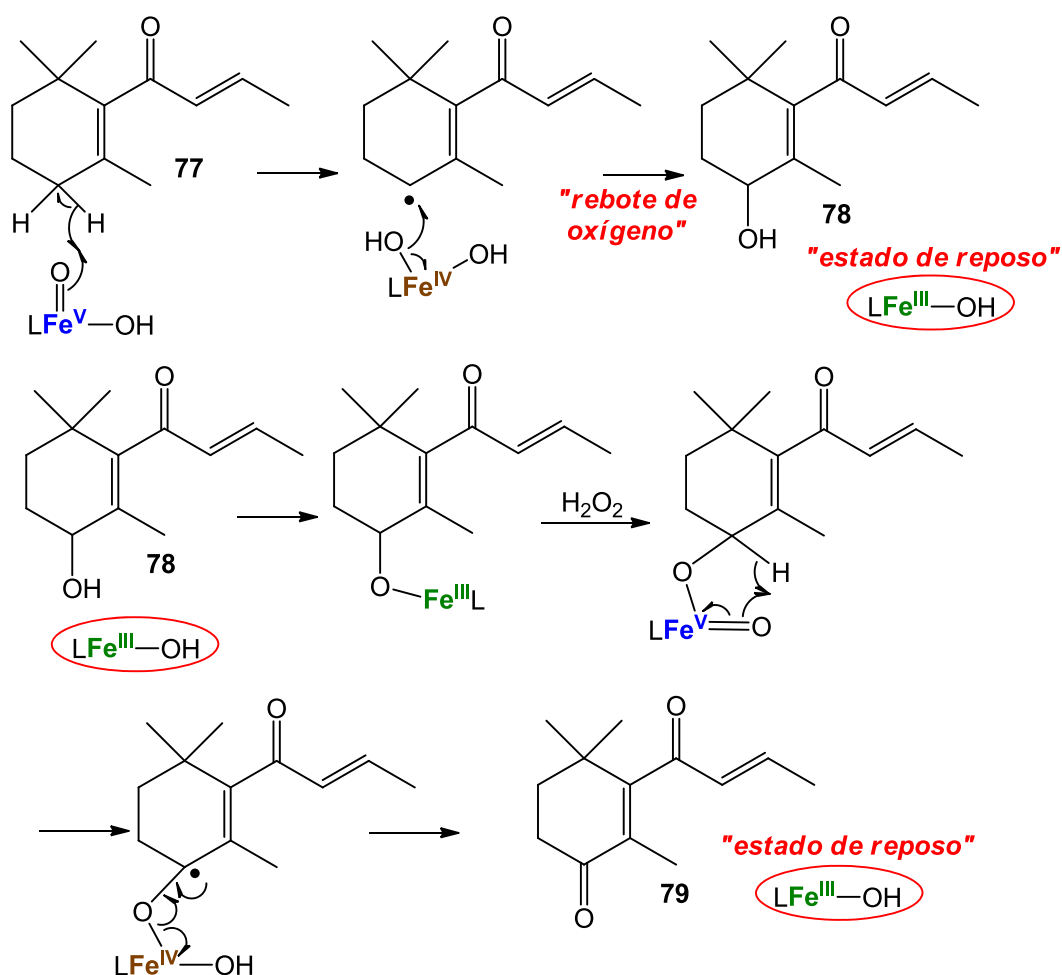
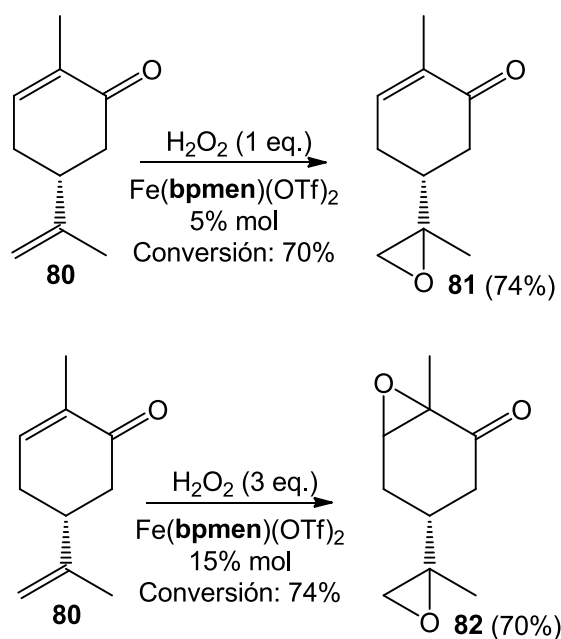


Figura 30

Dentro del grupo de enonas terpenoides se encuentran la *R*-(-)-carvona **80** y la *cis*-jasmona **83**. Ambos compuestos de origen natural poseen un sistema enona endocíclico y un doble enlace carbono-carbono disustituido alifático, terminal en el caso de la carvona. En el caso de la *R*-(-)-carvona **80** la posibilidad de epoxidación de dicho doble enlace terminal es la reactividad más esperada, mientras que el caso de la *cis*-jasmona **83** es el primer ejemplo seleccionado con un doble enlace disustituido no terminal.

Si se toma la *R*-(-)-carvona **80** como sustrato de partida y se lleva a cabo la reacción de oxidación catalítica con un equivalente de oxidante y una cantidad de catalizador del 5% mol, se aísla el monoepoxi-derivado **81** (como mezcla de diastereoisómeros) con un 74% de rendimiento (**Esquema 52**). Utilizando el protocolo C se obtuvo la diepoxicarvona **82**, como mezcla de cuatro posibles diastereoisómeros con un rendimiento del 70%.



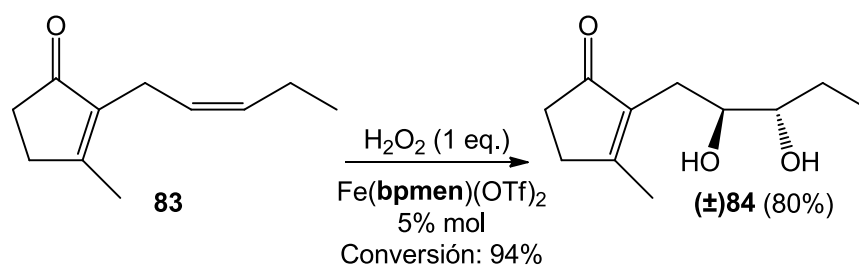
Esquema 52

El último de los sustrato pertenecientes al grupo de las enonas terpenoides, la *cis*-jasmona, posee gran interés por motivos diversos. Tanto la *cis*-jasmona, como algunos compuestos derivados, e incluso sus precursores (ácido jasmónico), han sido estudiados en el campo de las fragancias (la *cis*-jasmona es uno de los cuatro componentes de la esencia de jazmín) o como compuestos semioquímicos.⁹²

La reacción de oxidación de *cis*-jasmona **83** con un equivalente de H₂O₂ y catalizada por un 5% mol de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ condujo al aislamiento del *treo*-diol

⁹² Hick, A. J.; Pickett, J. A.; Wadhams, L. J.; Napier, J. A., Patent ES 2236021, **2002**.

(±)-**84**, con un 80% de rendimiento y 94% de conversión del sustrato de partida (**Esquema 53**).



Esquema 53

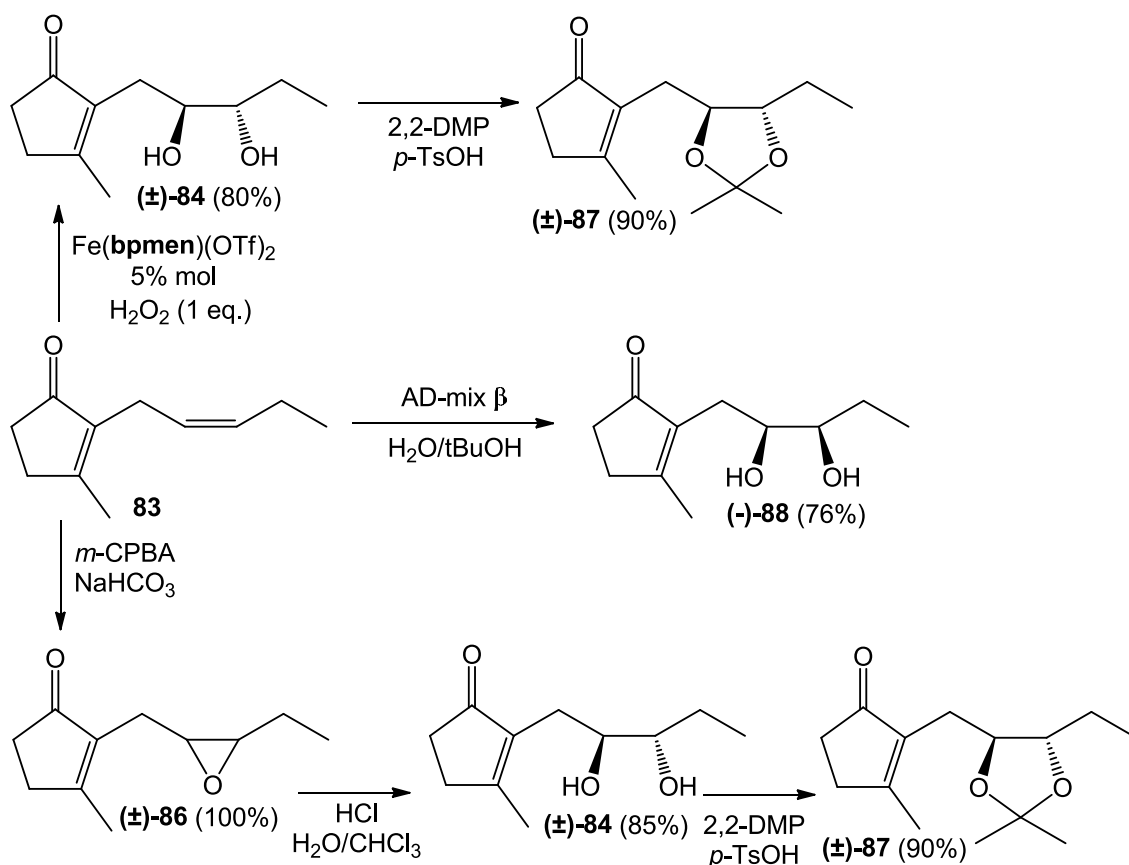
Con el objetivo de confirmar la estereoquímica relativa *treo* del diol (±)-**84** se procedió a la obtención diastereoselectiva de ambos dioles **84** y **88** (**Esquema 54**).

Comenzando por la epoxidación de la *cis*-jasmona **83** con ácido *m*-cloroperbenzoico, pudo aislarse el epóxido racémico (±)-**86** con rendimiento cuantitativo. Este epoxi-derivado se trató con ácido clorhídrico diluido para obtener, con un 100% de rendimiento, el *treo*-diol (±)-**84**.⁹³ Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C del diol (±)-**84** obtenido por esta última ruta son superponibles con los obtenidos para el producto de la dihidroxilación catalizada por Fe(**bpmen**)(OTf)₂. Para mayor seguridad fueron sintetizados los correspondientes acetónidos (±)-**87**, utilizando 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP) y *p*-TsOH catalítico. De nuevo la espectroscopía de los acetónidos obtenidos por rutas diferentes mostraba idénticas señales y idénticos desplazamientos químicos.

No obstante, tomando la *cis*-jasmona **83** se llevó a cabo una dihidroxilación asimétrica de Sharpless,⁹⁴ utilizando ADmix-β como reactivo, de tal manera que se obtuvo el diol (-)-**88** con un 76% de rendimiento (**Esquema 54**). Con el *eritro* diol caracterizado se pudieron comparar las señales correspondientes a ambos dioles, *treo* (±)-**84** y *eritro* (-)-**88** (**Figura 31**) y establecer de forma inequívoca su estereoquímica relativa. Los datos que se muestran en la **figura 31** ratifican la propuesta inicial de la configuración *treo* para el diol (±)-**84** obtenido en la reacción de oxidación catalítica.

⁹³ Pinheiro, L.; Marsaioli, A. J., *J. Mol. Catal. B*, **2007**, *44*, 78-86.

⁹⁴ a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771. b) Wang, L.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7568-7570.



Esquema 54

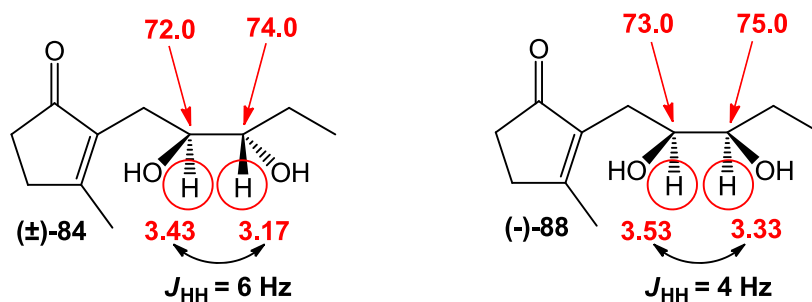


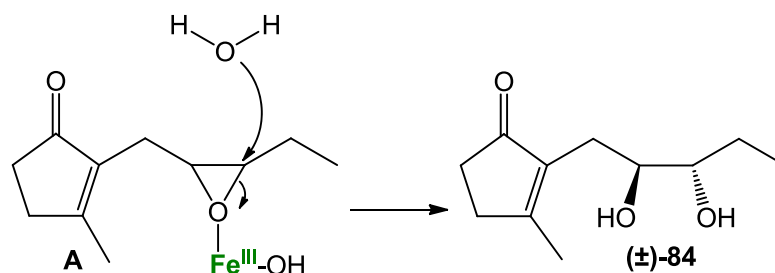
Figura 31

El desenlace estereoquímico de la reacción de oxidación catalizada por el Fe(bpmen)(OTf)₂ sobre la *cis*-jasmona **83** puede ser explicado por dos diferentes mecanismos. En primer lugar, la apertura hidrolítica de epóxidos bajo similares condiciones de reacción, para dar lugar a *trans*-dioles, ha sido publicada para casos como el *cis*-2-hepteno. En este caso solamente se menciona el *trans*-diol como producto minoritario de reacción.^{28a,82a}

Sin embargo en el caso que nos ocupa, el *trans*-diol (±)-**84** fue aislado con un rendimiento elevado (80%) y mediante un seguimiento por cromatografía en capa

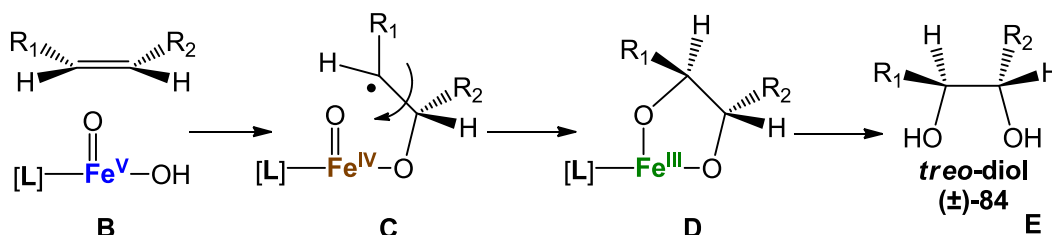
finamente se demuestra que su formación tiene lugar en el medio de reacción, descartando que la apertura hidrolítica del epóxido precursor se produzca durante el trabajo de la reacción.

El mecanismo propuesto de la apertura hidrolítica se muestra en el **esquema 55**, partiendo del intermedio de reacción **A**, y siguiendo el camino de reacción propuesto en la **figura 10** (capítulo Introducción), la obtención del *treo*-diol (\pm)-**84** puede ser racionalizada.



Esquema 55

El segundo posible mecanismo (**Esquema 56**) puede ser una rápida epimerización durante el proceso de oxidación. Esta epimerización para dar el producto más estable puede partir de una especie de alta valencia de hidroxioxohierro (**bpmen**)Fe^V(O)OH (**B**), análoga a la propuesta por Que y colaboradores,⁴⁸ para dar lugar a un intermedio radicalario (**C**) que epimeriza antes de la formación del segundo enlace C-O (**D**), y finalmente da como producto el *treo*-diol (**E**) (\pm)-**84**.

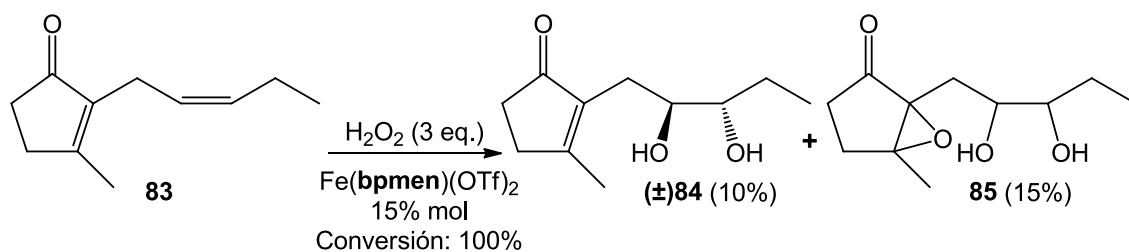


Esquema 56

En el capítulo dedicado a la dihidroxilación de olefinas catalizada por complejos de hierro (II) se tratará más a fondo el mecanismo de esta transformación, realizando un completo estudio sobre la *cis*-jasmona **83** y derivados.

Incrementando la cantidad de oxidante, 3 equivalentes de H₂O₂, y de catalizador, 15% mol, la reacción de oxidación catalítica de *cis*-jasmona **83** condujo a la obtención de (\pm)-**84** con un 10% de rendimiento y el epoxi-*treo*-diol **85**, como una mezcla irresoluble de los diferentes diastereoisómeros, con un rendimiento del 15%

(Esquema 57). Teniendo en cuenta que la conversión del sustrato de partida fue del 100%, se vuelve a apreciar, en este ensayo, la pérdida de masa y rendimiento que se produce en los productos con cadena alifática bajo las condiciones del protocolo C.



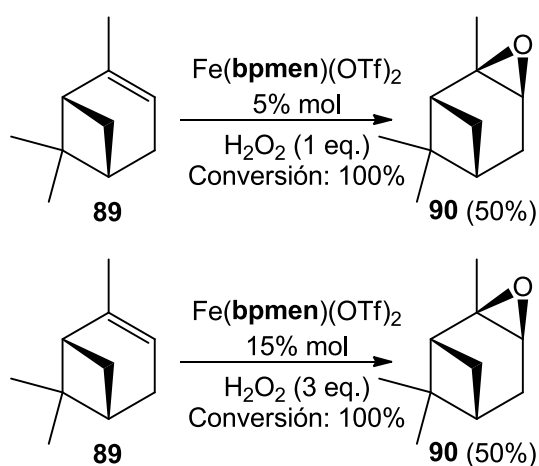
Esquema 57

3.4.3. Oxidación catalítica de monoterpenos bicíclicos y tricíclicos.

El tercer bloque de sustratos terpenoides bajo estudio está representado por esqueletos tipo pinano, adamantano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano y oxatriciclo[4.3.0.0^{3,9}]nonano. Este tipo de sustratos permite la evaluación de la capacidad de activación C-H de la metodología $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$, en sustratos con metinos cabeza de puente, metilenos activados y dobles enlaces sensibles a la oxidación. El atractivo que brinda la activación de enlaces C-H en posiciones de especial interés ha sido mostrada con anterioridad en el **esquema 40**.

La epoxidación de α -pineno **89** bajo las condiciones estándar mediante tratamiento con perácidos puede conducir a la isomerización del material de partida o a la hidrólisis de los productos. Esto da lugar a una complicada mezcla de productos como β -pineno, 3-careno, canfeno, canfolenal, α -terpineol, etc.⁹⁵

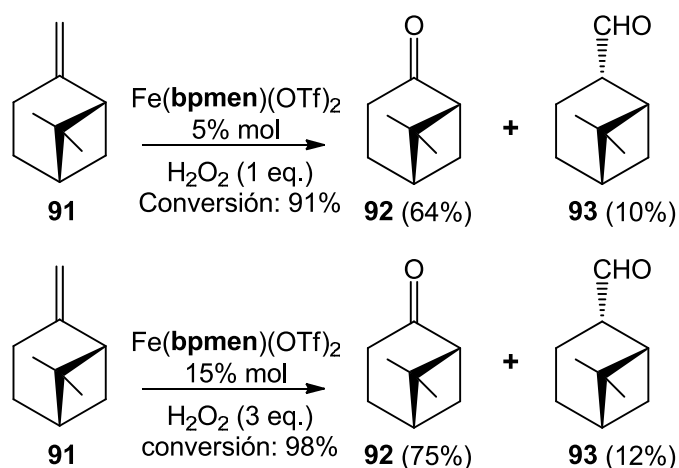
En el caso en que se realiza la oxidación de (-)- α -pineno **89**, catalizada por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, bajo ambos protocolos, B y C, se obtiene el óxido de (-)- α -pineno **90**, con un 50% de rendimiento (**Esquema 58**). Cabe destacar el hecho de que en ambos casos la conversión del sustrato de partida es del 100%, y que por tanto, el 50% del material de partida se transforma en una mezcla de compuestos de degradación oxidativa. Tras una cromatografía flash en gel de sílice, únicamente se pudo aislar e identificar el mencionado óxido de α -pineno **90**. Para la asignación de la estereoquímica del epóxido **90** se comparó la espectroscopia completa del epóxido obtenido con la correspondiente al óxido de α -pineno comercial.



Esquema 58

⁹⁵ a) Rudakov, G. A.; Ivanova, L. S.; Pisareva, T. N.; Borovskaya, A. G., *Gidroliz, Lesokhim. Prom-st*, **1975**, 4, 7; *Chem. Abstr.*, **1975**, 83, 193517u. b) Kaminska, J.; Schwegler, M. A.; Hoefnagel, A. J.; Van Bekkum, H., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1992**, 111, 432-437. c) Carr, G.; Dosanjh, G.; Millar, A. P.; Whittaker, D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1994**, 1419-1422. d) Villa de P, A. L.; Sels, B. F.; de Vos, D. E.; Jacobs, P. A., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7267-7270. e) Kon, Y.; Hachiya, H.; Ono, Y.; Matsumoto, T.; Sato, K., *Synthesis*, **2011**, 1092-1098.

Cuando se toma el β -pineno **91** como material de partida y se realiza el ensayo con un equivalente de oxidante y 5% mol de catalizador, se obtiene una conversión del 91% del material inicial y una mezcla de dos productos, (+)-nopinona **92** con un 64% de rendimiento y (+)-*trans*-dihidromirtenal **93** en un 10% (**Esquema 59**). La presencia de este producto, sólo en pequeña proporción, pudo ser confirmada gracias al análisis GC-MS (**figura 32**) del bruto de reacción al encontrarse coincidencia de nuestro producto minoritario de oxidación con el (+)-*trans*-dihidromirtenal **93** en la base de datos del NIST (2011) (Las especificaciones del material utilizado y tiempo de retención del compuesto **93** se encuentran detalladas en la parte experimental de este trabajo). Todos los intentos efectuados para el aislamiento cromatográfico de **93** resultaron infructuosos.



Esquema 59

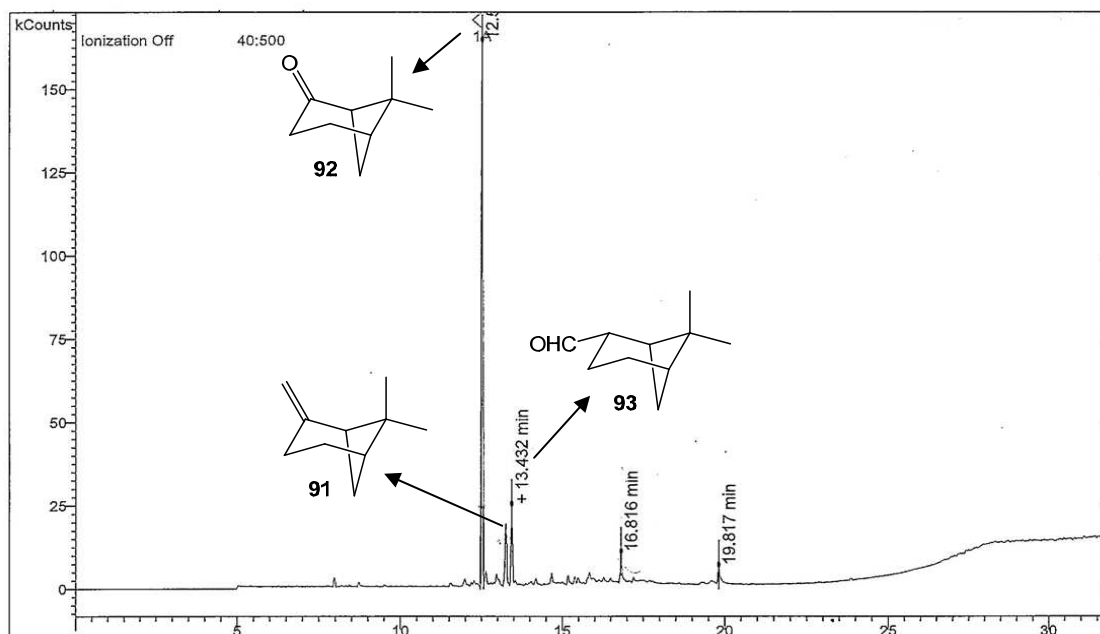
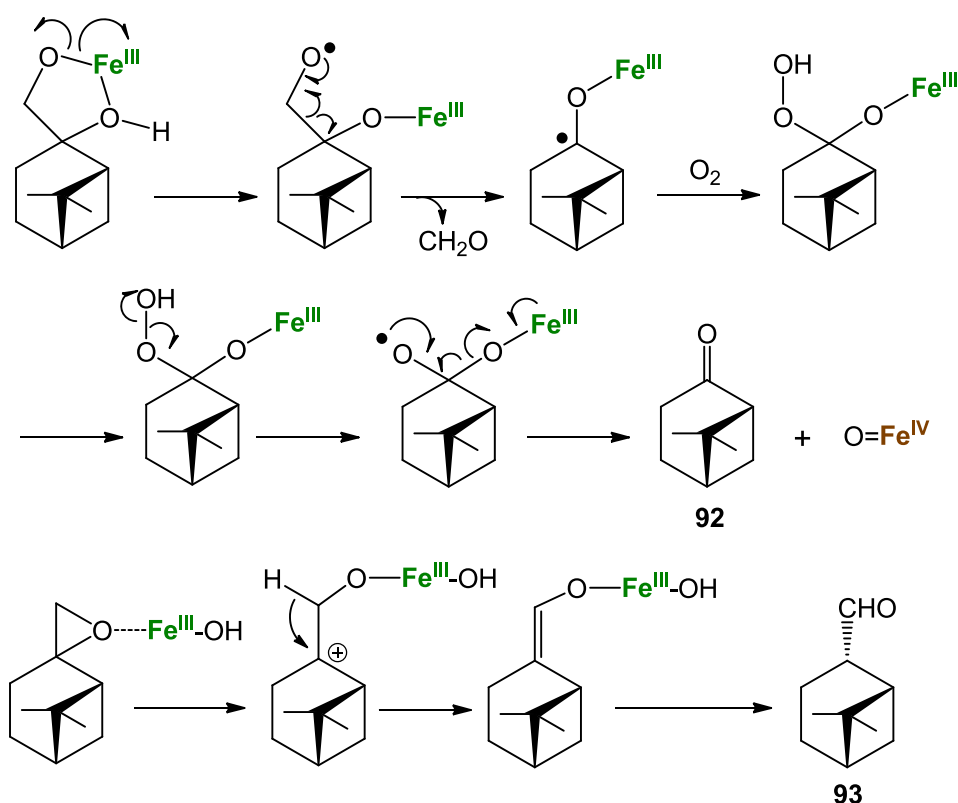


Figura 32

La asignación de la posición ecuatorial para el grupo aldehído del producto obtenido se basó en comparación con resultados descritos en la bibliografía.⁹⁶

El ensayo realizado bajo las condiciones del protocolo C dio como resultado el aislamiento de los mismos productos, con una conversión del 98%. La nopinona **92** se obtuvo con un rendimiento del 75% y el (+)-*trans*-dihidromirtenal **93** en un 12% (**Esquema 59**).

Si bien es cierto que la formación de nopinona **92** y dihidromirtenal **93** ha sido descrita para la oxidación no catalítica del β -pineno con óxido nítrico,⁹⁷ no existe un mecanismo racionalizado para esta transformación. Observando el resultado de la reacción llevada a cabo bajo las condiciones del protocolo B (**Esquema 59**), donde se utiliza solamente un equivalente de H_2O_2 , parece lógico plantear una participación del oxígeno molecular en el mecanismo de formación de la nopinona **92**, ya que para obtener un 64% de rendimiento de ésta harían falta 1.3 equivalentes de H_2O_2 , aparte de los consumidos en la formación del (+)-*trans*-dihidromirtenal **93**.



Esquema 60

⁹⁶ a) Hückel, W.; Gelchscheimer, E., *Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, 625, 12-30. b) Hortmann, A. G.; Youngstrom, R. E., *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 3392-3395.

⁹⁷ Romanenko, E. P.; Starokon, E. V.; Panov, G. I.; Tkachev, E. V., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2007**, 56, 1239-1243.

En el **esquema 60** se muestra un posible mecanismo que explica la obtención de los productos **92** y **93** a partir del β -pineno **91**, bajo las condiciones de oxidación con H_2O_2 catalizada por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$. Ambos mecanismos parten de estados de transición propuestos y demostrados para este tipo de reacciones (ver **figura 11**, capítulo Introducción)

El sistema tricíclico dimetil-9-oxatriciclo[4.3.0.0^{3,9}]nonano forma parte de una serie de terpenoides bioactivos cuya síntesis ha sido objeto de interés por parte de nuestro grupo. Entre estos cabe destacar los monoterpenos **paeonisuffrona**⁹⁸ y **albiflorina**,⁹⁹ aisladas del extracto metanólico de la corteza de la raíz de *Paeonia suffruticosa* Andrews, que ha sido utilizada en la medicina tradicional china (Moutan cortex) como analgésico, sedativo, antiinflamatorio y, muy recientemente, utilizado por disminuir la desconexión cognitiva causada por la desconexión colinérgica central, exhibiendo un potencial interés terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.¹⁰⁰ Por otra parte, las amidas sesquiterpenoides **massarinolina B**, **ampullicina** e **isoampullicina** y los ácidos sesquiterpénicos α - y β -**(E)-endo-bergamotenoicos** están relacionados con procesos de regulación del crecimiento en plantas (**Figura 33**).¹⁰¹

⁹⁸ Yoshikawa, M.; Harada, E.; Kawaguchi, A.; Yamahara, J.; Murakami, N.; Kitagawa, I., *Chem Pharm Bull.*, **1993**, *41*, 630-632.

⁹⁹ Kaneda, M.; Iitaka, Y.; Shibata, S., *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 4309-4317.

¹⁰⁰ Fujiwara, M., *Jpn J. Neuropsychopharmacol.*, **1990**, *12*, 217-226.

¹⁰¹ a) Mori, K.; Matsushima, Y., *Synthesis*, **1994**, 417-421. b) Bermejo, F.; Rico-Ferreira, R., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8287-8292. c) Rodríguez-López, M.; Bermejo, F., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8095-8102. d) Bermejo, F.; Fernández-Mateos, A.; Marcos-Escribano, A.; Martín-Lago R.; Mateos-Burón, L.; Rodríguez-López, M.; Rubio-González, R., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8933-8942.

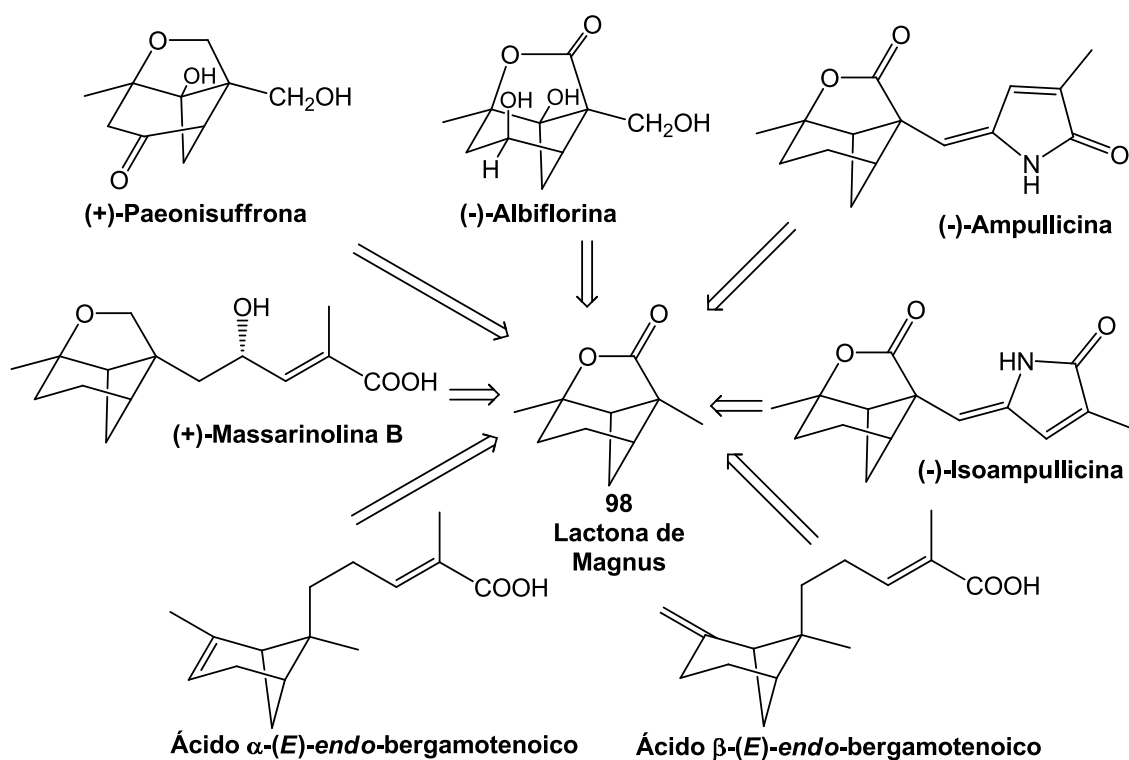


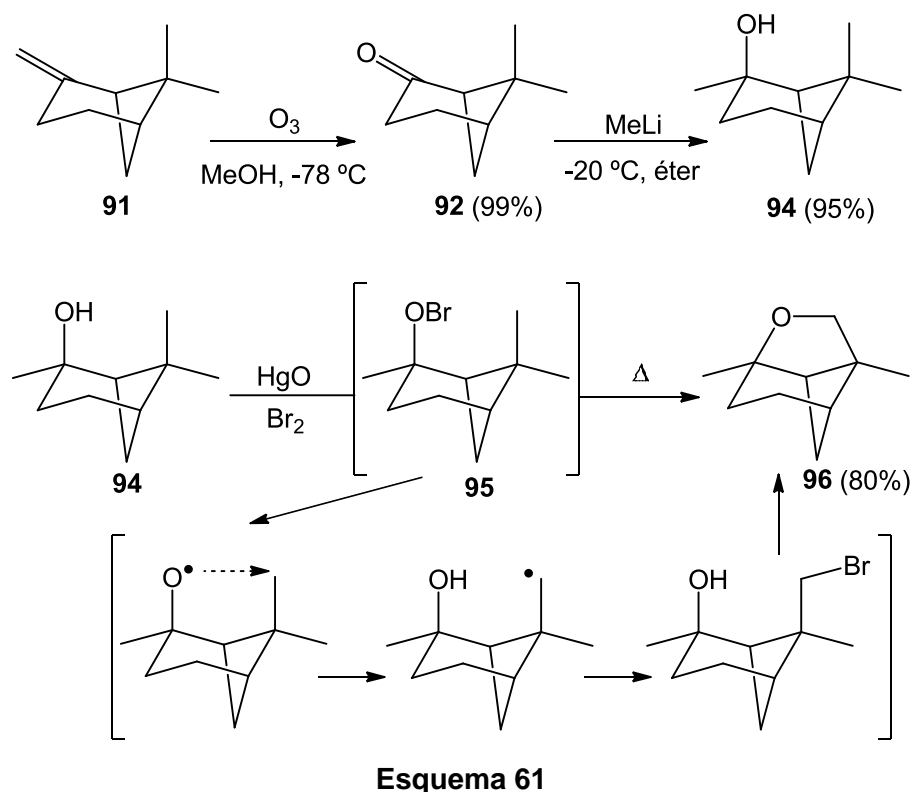
Figura 33

Existen diversas rutas de aproximación al sistema tricíclico de la lactona de Magnus **98**, en su mayor parte desarrolladas por los grupos de Gibson, Hortman y Magnus.¹⁰² Por nuestra parte, llevamos a cabo la síntesis de **98** mediante una ruta alternativa en 13 etapas a partir de R-(-)-carvona con un rendimiento del 12%.¹⁰³

La ruta más cómoda de acceso a **89** es la que se muestra en el **Esquema 61** y fue desarrollada por Magnus para la síntesis de (+)-grandisol.^{102e} El aislamiento de los intermedios de esta ruta, (+)-nopinona **82**, (-)-metilnopinol **94**, y el 1,7-dimetil-9-oxatriciclo[4,3,0,0,3,9]nonano (+)-**96**, nos permitieron ensayar las reacciones de activación de enlaces C-H en grupos metilo, metileno y metino promovidas por catalizadores de Fe(II).

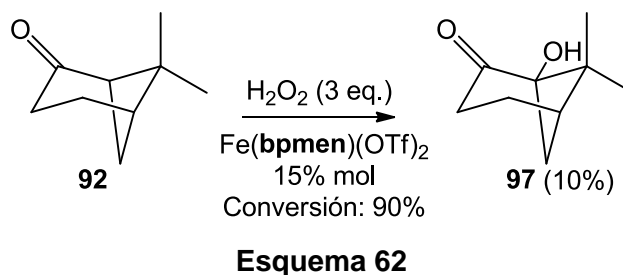
¹⁰² a) Gibson, T. W.; Erman, W. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4771-4778. b) Hortmann, A. G.; Youngstrom, R. E., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3392-3395. c) Bosworth, N.; Magnus, P. D., *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1972**, 943-948. d) Hobbs, P. T.; Magnus, P. D., *J. Chem. Soc.*, **1973**, 2879-2880. e) Hobbs, P. T.; Magnus, P. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4594-4600.

¹⁰³ Bermejo, F.; Rico-Ferreira, R.; Zapico, J., *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 293-301.



El ensayo de oxidación catalítica sobre la (+)-nopinona **92** se llevó a cabo utilizando una carga de catalizador del 15% mol y tres equivalentes de oxidante (protocolo C). Bajo estas condiciones se obtuvo un bruto de reacción del que, tras una cromatografía flash, pudo aislarse la α -hidroxicetona **97**, con un rendimiento del 10% (**Esquema 62**). El resto del bruto de reacción consistió en una mezcla irresoluble de productos de degradación oxidativa del material de partida.

Seguendo el protocolo B no se consiguió ningún resultado destacable.



La caracterización del compuesto **97** se realizó por resonancia magnética nuclear de protón y carbono (**Figuras E-139 y E-140**). Principalmente el espectro de RMN ^{13}C resultó crucial para la asignación de la posición del grupo hidroxilo, ya que se observa la desaparición de un metino a $\delta = 57.9$ ppm, identificado como aquel que se encuentra en posición α del carbonilo en el sustrato de partida, y la aparición de una

señal de carbono singlete en el espectro del producto a $\delta = 70.3$ ppm, asignada al carbono cuaternario que soporta el hidroxilo (**Figura 34**).

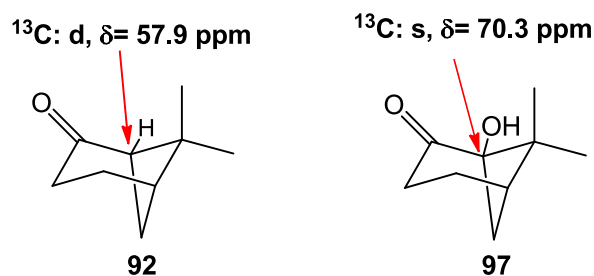


Figura 34

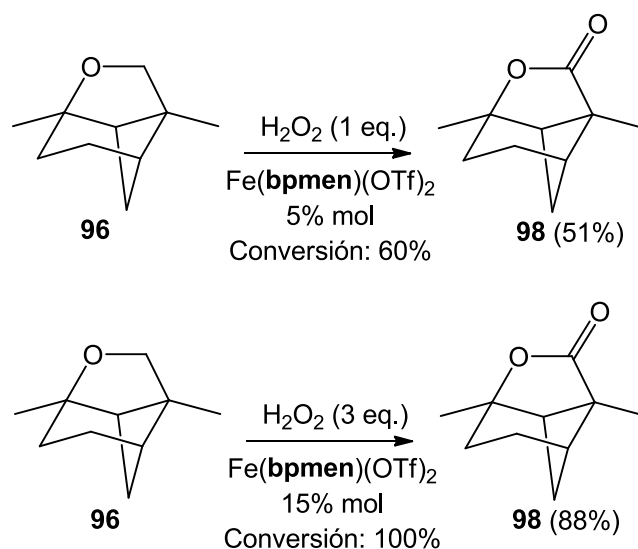
Este resultado obtenido con la (+)-nopinona **92** es un resultado esperanzador, a pesar del bajo rendimiento, de cara a las posibilidades de activar el metino cabeza de puente que da acceso a los esqueletos de los sesquiterpenoides mostrados en el **esquema 40**.

Los ensayos realizados sobre el (-)-metilnopinol **95** y su derivado acetilado, buscando la misma activación C-H conseguida en la (+)-nopinona **92**, no condujeron a ningún resultado destacable.

El siguiente material de partida utilizado para probar la reacción de oxidación catalítica fue el éter tricíclico **96**. El tratamiento del sustrato de partida con un equivalente de H_2O_2 , catalizado por un 5% mol de $Fe(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, dio como resultado una conversión del éter inicial **96** del 60%, obteniéndose la lactona tricíclica (+)-**98** (Lactona de Magnus) con un rendimiento del 51% (**Esquema 63**). Este resultado resultó sorprendente ya que, a pesar de que existe algún precedente de este tipo de transformación catalizada por complejos biomiméticos de $Fe(II)^{30b,104}$, la posibilidad de activación C-H de los metinos o metilenos presentes en el material de partida era el resultado esperado. Queda patente, pues, que la estabilización del radical previo al rebote de oxígeno por parte del oxígeno del puente éter favorece la oxidación de esta posición frente a la competencia de un posible radical terciario.

Aumentando la cantidad de oxidante a tres equivalentes de H_2O_2 , y la carga de catalizador a un 15% mol, se consigue la conversión de la totalidad del material inicial, aislándose la lactona (+)-**98** con un rendimiento del 88% (**Esquema 63**).

¹⁰⁴ a) Prat, I.; Gómez, L.; Canta, M.; Ribas, X.; Costas, M., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 1908-1913.
b) Gómez, L.; Canta, M.; Font, D.; Prat, I.; Ribas, X.; Costas, M., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 1421-1433.



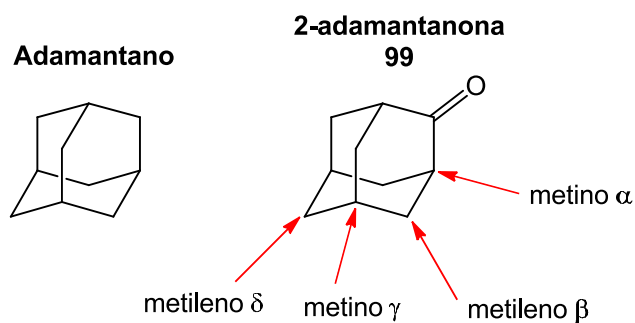
Esquema 63

El resultado obtenido en esta transformación es particularmente atractivo, ya que mejora ampliamente al método descrito para la obtención de la lactona de Magnus **98**. Mientras que el método descrito en la bibliografía¹⁰² requiere unas condiciones drásticas, $\text{CrO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ calentando a 100°C durante varias horas, dando como resultado un rendimiento del 57%, el método presentado en este trabajo mejora el rendimiento hasta un 88%, empleando unas condiciones mucho más suaves, no tóxicas y con un tiempo de reacción de sólo 30 minutos.

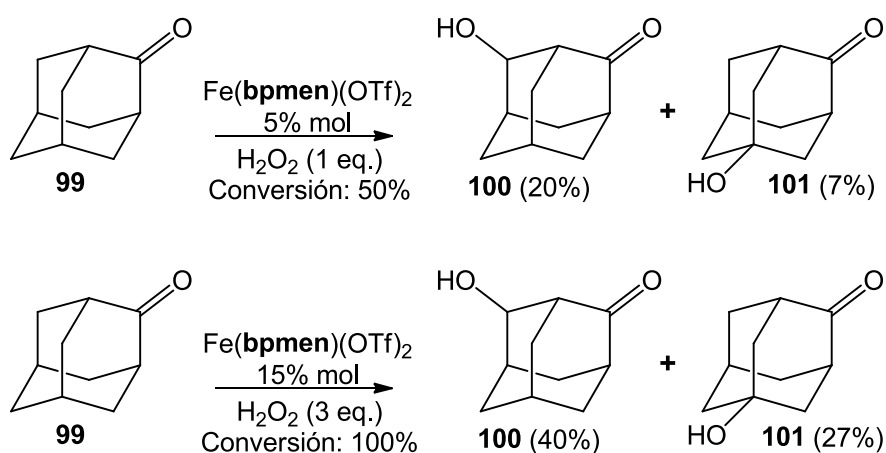
Otros sustratos de especial interés, para la evaluación de la selectividad en la reacción de activación C-H en sistemas policíclicos, son el adamantano y sus derivados, cuya reactividad frente a reacciones de oxidación ha sido ampliamente estudiada.¹⁰⁵

En el estudio llevado a cabo en este trabajo, se tomó como sustrato de prueba la 2-adamantanona **99**, en el cual se puede evaluar la incidencia que ejerce en la activación C-H, la desactivación electrónica producida por el grupo carbonilo sobre las demás posiciones (**Figura 35**).

¹⁰⁵ a) Likhovorik, I. R.; Yuan, K.; Brown, D. W.; Krasutsky, P. A.; Smyth, N.; Jones, M. Jr., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 911-914. b) Cohen, Z.; Keinan, E.; Mazur, Y.; Varkony, T. H., *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2141-2142. c) Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1032-1033. d) Barton, D. H. R.; Gastiger, M. J.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 41-43. e) Muzart, J.; Aijou, A. N., *J. Mol. Catal.*, **1993**, 84, L15-L19. f) Minisci, F.; Fontana, F.; Zhao, L., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8033-8036. g) Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J. Wearing, J. T., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6415-6418. h) Groves, J. T.; Bonchio, M.; Carofiglio, T.; Shalyaev, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 8961-8962. i) Schreiner, P. R.; Lauenstain, O.; Butova, P. A.; Gunchenko, P. A.; Kolomitsin, I. V.; Wittkopp, A.; Feder, G.; Fokin, A. A., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 4996-5003. j) Wang, K. V.; Shalyaev, K. V.; Bonchio, M.; Carofiglio, T.; Groves, J. T., *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 4769-4782. k) Bianchini, G.; Crucianelli, M.; Crestini, C.; Saladino, R., *Top. Catal.*, **2006**, 40, 221-227.

**Figura 35**

Utilizando las condiciones descritas por el protocolo B, se obtuvo una conversión de 2-adamantanona **99** del 50%, pudiéndose aislar, tras cromatografía flash, los derivados hidroxilados secundario **100** y terciario **101**. El compuesto **100** es el producto de la activación del metileno β y se obtuvo en un 20% de rendimiento. El producto resultante de la oxidación del metino γ , el derivado hidroxilado **101**, pudo aislarse con un rendimiento del 7% (**Esquema 64**).

**Esquema 64**

Aumentando la cantidad de catalizador a un 15% mol y añadiendo 3 equivalentes de oxidante, se obtuvieron los mismos productos, las hidroxicetonas **100** y **101**. En este caso la conversión del material de partida fue completa, incrementándose los rendimientos de los productos hasta un 40%, en el caso del derivado con hidroxilo secundario **100**, y un 27% para el producto de hidroxilación del metino γ **101** (**Esquema 64**). Observando los precedentes bibliográficos se puede concluir que la

presencia del grupo carbonilo distorsiona la tendencia normal de activación C-H en este tipo de esqueleto carbonado.¹⁰⁶

La asignación de las estructuras de los productos hidroxilados se realizó en base a los datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear obtenidos para ambos productos. En el caso del derivado con hidroxilo secundario **100**, al realizar el espectro de ¹³C se observó cómo se rompía el patrón de señales simétricas propio de la 2-adamantanona **99**, obteniéndose un espectro con 4 señales de CH₂ diferentes (el material de partida tiene 2, una para el metileno δ y otra para los metilenos β) y la aparición de una señal de metino a δ= 68.7 ppm indicativa de la presencia de un hidroxilo secundario en una de las posiciones β. Obviamente la posición hidroxilada debía de ser un metileno β, ya que en caso de haberse hidroxilado la posición δ, el producto hubiese sido simétrico. En la **figura 36** se muestran los desplazamientos químicos de los metilenos del material de partida **99** y los de la hidroxiketona **100**, pudiéndose apreciar la variación que sufren en la transformación.

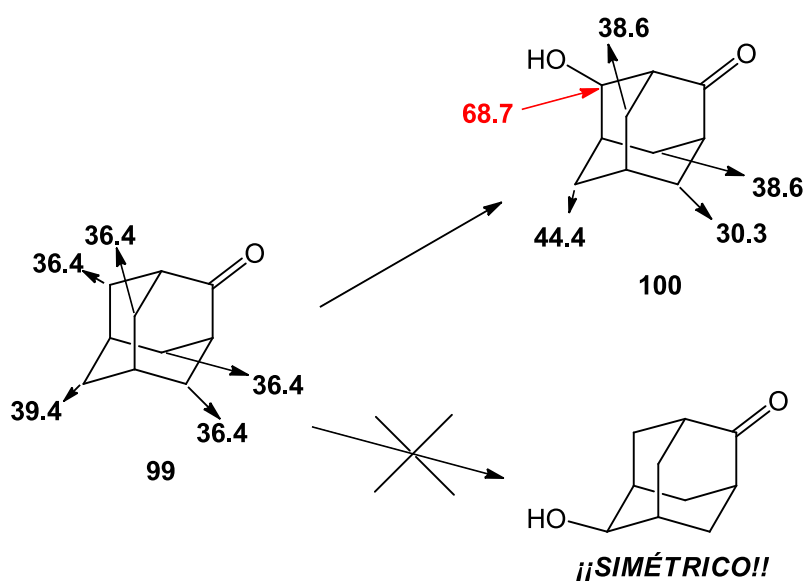


Figura 36

La obtención del compuesto hidroxilado en posición terciaria, la hidroxiketona **101**, debe ser destacada, ya que, aunque es el producto minoritario de los obtenidos, el hecho de conseguirse en un 27% de rendimiento ya es de gran interés económico. Al día de la realización de este trabajo, el precio de la 2-adamantanona **99** es 6.50 €/g, mientras que el hidroxiderivado terciario (5-hidroxi-2-adamantanona **101**) es un

¹⁰⁶ a) Y. Ishii, S. Sakaguchi, *Modern Oxidation Methods*; Bäckvall, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp 119-163. b) Newhouse, T.; Baran, P. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3362-3374.

producto de valor añadido, multiplica por diez el valor de su precursor (71.00 €/g). La asignación de la posición del grupo hidroxilo en el producto **101** se realizó, al igual que en la hidroxiketona **100**, observando las variaciones del espectro de ^{13}C respecto al material de partida (**Figura 37**). De nuevo se puede apreciar como el patrón de simetría de la 2-adamantanona **99** se rompe, obteniéndose un espectro donde solamente hay tres señales que corresponden a metinos, desaparece una señal correspondiente a un metino γ (27.0 ppm), y se observa una señal de carbono cuaternario (singlete) a un desplazamiento químico de 67.5 ppm.

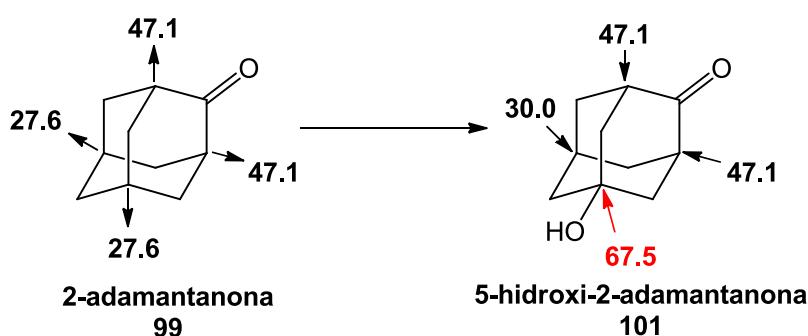


Figura 37

Finalmente, el eucaliptol (1,8-cineol) **102** fue el último de los terpenos elegidos para el ensayo de la reacción de oxidación con H_2O_2 catalizada por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$. El eucaliptol ha sido oxidado con éxito a 2 β -hidroxi-1,8-cineol utilizando el citocromo P-450 de enzimas del hígado y pulmón de ratas y seres humanos.¹⁰⁷ Por otra parte muchos derivados hidroxilados del eucaliptol **102** han sido identificados como metabolitos de diferentes especies de insectos¹⁰⁸ y se han realizado intentos de funcionalización regioespecífica sobre este esqueleto monoterpénico.¹⁰⁹

El estudio de la selectividad en procesos de oxidación del esqueleto biciclo[2.2.2]octano no cuenta con precedentes bibliográficos, en contraste con el caso del adamantano **99**,¹¹⁰ por lo que decidimos llevar a cabo la oxidación catalítica del eucaliptol **102**, con el objetivo de analizar la posible contribución de esta metodología a la activación selectiva de enlaces C-H en este tipo de compuestos.

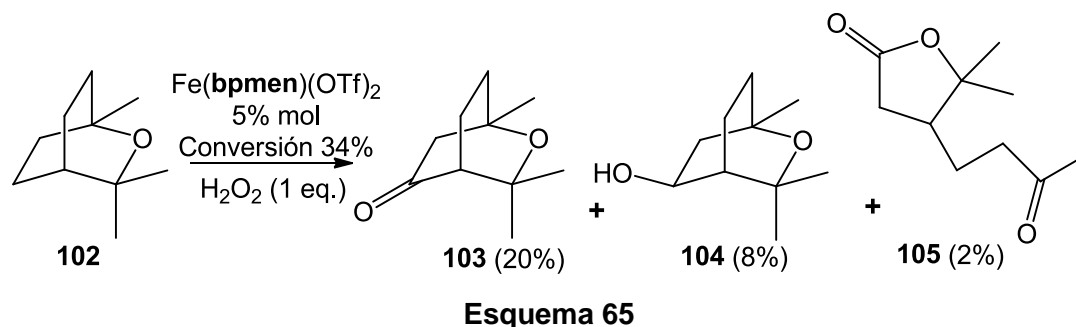
¹⁰⁷ a) Miyazawa, M.; Shindo, M.; Shimada, T., *Drug Metab. Dispos.*, **2001**, 29(2), 200-205. b) Duisken, M.; Sandner, F.; Blömeke, B.; Hollender, J., *Biochim. Biophys. Acta*, **2005**, 1722, 304-311. c) Madyastha, K. M.; Chaha, A., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **1986**, 37, 759-766.

¹⁰⁸ Southwell, I. A.; Russell, M. F.; Maddox, C. D. A.; Wheeler, G. S., *J. Chem. Ecol.*, **2003**, 29, 83-94.

¹⁰⁹ Boggiato, M. V.; de Heluani, C. S.; de Fenik, I. J. S.; Catalán, C. A. N., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1505-1511.

¹¹⁰ Mello, R.; Fioentino, M.; Fusco, C.; Curci, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6749-6757.

La transformación oxidativa del eucaliptol **102** por reacción con un equivalente de peróxido de hidrógeno, catalizada por un 5% mol de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, dio lugar a una baja conversión del sustrato inicial (34%) y una mezcla de tres productos de reacción que, tras cromatografía flash, pudieron identificarse como 3-oxo-1,8-cineol **103** (20%), 3β-hidroxi-1,8-cineol (8%) **104** y 5,5-dimetil-4-(3-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona **105** (2%) (**Esquema 65**).



La identificación de los productos de reacción fue compleja, ya que salvo la cetona **103**, los otros dos compuestos (**104** y **105**) requirieron de un estudio exhaustivo de sus espectros de resonancia magnética nuclear. La estructura del producto de oxidación **103** se determinó por la comparación de las propiedades espectroscópicas obtenidas con las existentes en bibliografía¹⁰⁹. La presencia de una señal en el espectro de ¹³C a 213.5 ppm y la de un metino a 52.0 ppm son indicativas de la estructura asignada.

Si bien es cierto que la formación de los productos **103**, **104** y **105** se ha descrito en el metabolismo del eucaliptol en *Pseudomonas flava*¹⁰⁸ y otros insectos, la correcta asignación de la estereoquímica, así como de la propia posición del grupo -OH en el esqueleto de 1,8-cineol que exhibe el producto **104** se realizó comparando los datos espectroscópicos obtenidos frente a los descritos en la bibliografía.¹¹¹ En la **figura 38** se muestran las estructuras de los diferentes productos hidroxilados en posiciones 2 y 3, sus señales características en espectros de RMN de ¹H y ¹³C y las señales obtenidas para el producto **104**.

¹¹¹ Miyazawa, M.; Kameoka, H.; Morinaga, K.; Negoro, K.; Mura, N., *J. Agric. Food Chem.*, **1989**, *37*, 222-226.

Posibles isómeros hidroxilados (*J. Agric. Food Chem.*, Vol. 37, N° 1, 1989).

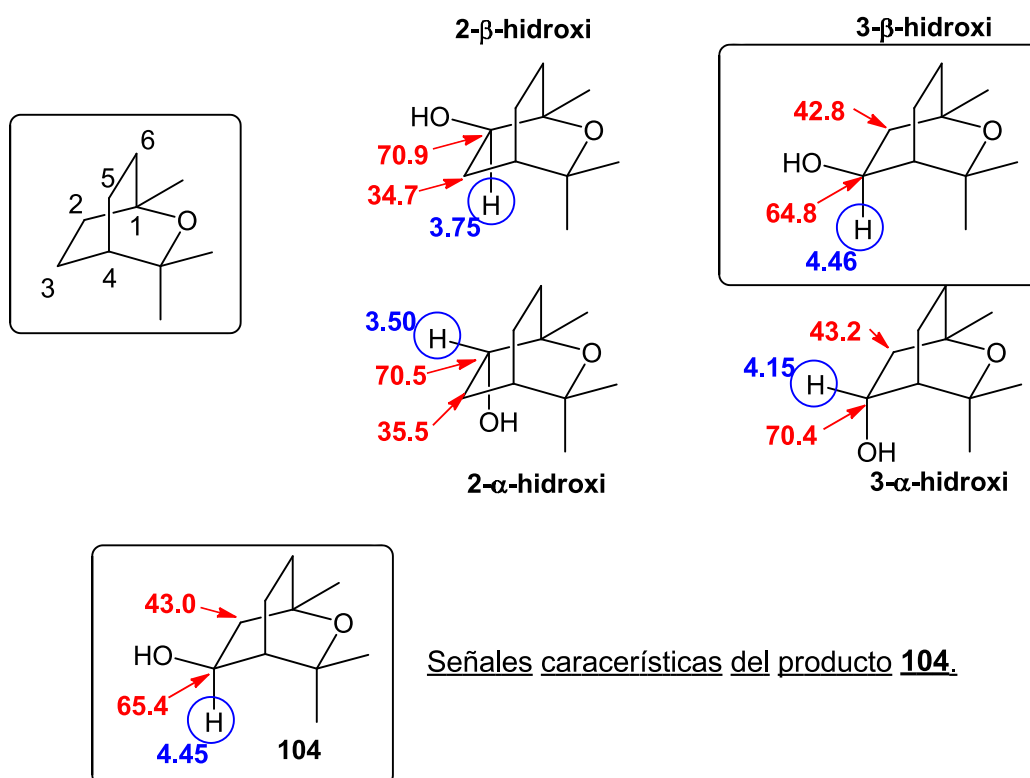


Figura 38

A la hora de elucidar la estructura del compuesto **105** nos enfrentamos al reordenamiento del esqueleto de 1,8-cineol promovido bajo las condiciones de reacción. Obtenidas las propiedades espectroscópicas de **105**, cuyo análisis HRMS demuestra una masa calculada para $M^+ + Na$ ($C_{10}H_{16}O_3Na$) = 207.1008 (Figura 39), se analizó a fondo el ciclo metabólico publicado para el CYP-450 en algunas bacterias¹¹² (Esquema 66).

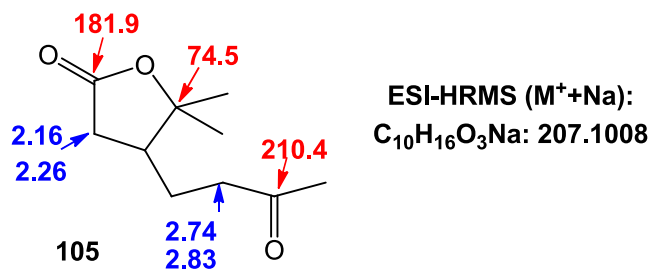
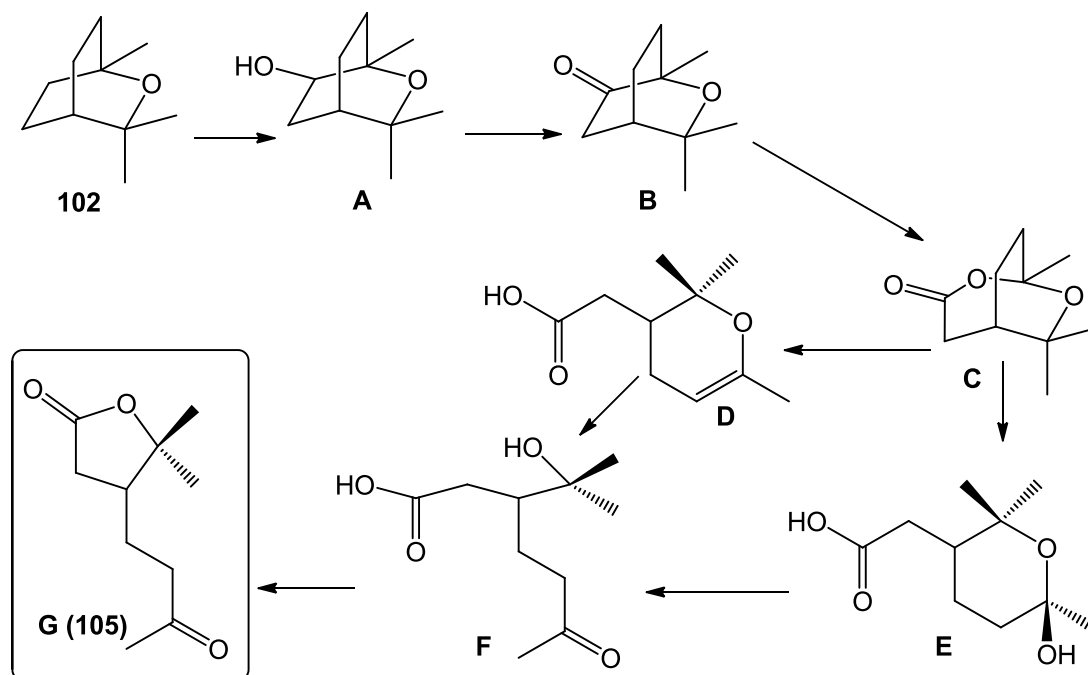


Figura 39

Así pues, el estudio de las señales características de RMN 1H y ^{13}C de **105**, permitió identificar el producto como el metabolito **G**. La explicación lógica a la

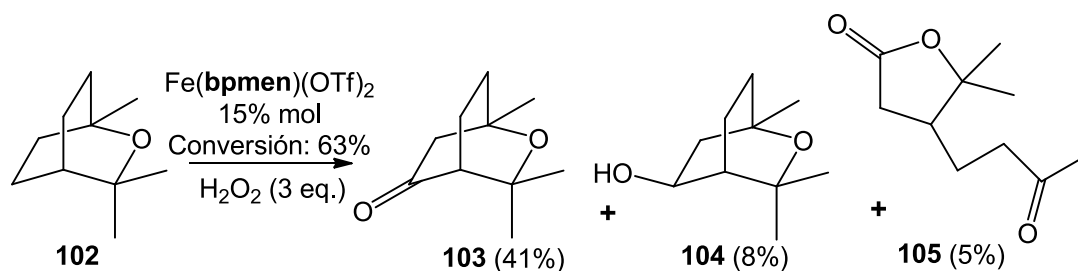
¹¹² Hawkes, D. B.; Adams, G. W.; Burlingame, A.L.; Ortiz de Montellano, P. R., *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277 (31), 27725-27732.

formación de este producto sería la que toma como punto de partida la activación de **102** en la posición 2 dando el intermedio **A**, seguida de una oxidación del hidroxilo al intermedio **B** (análogo a lo ocurrido en la posición 3 para dar lugar a los productos **103** y **104**). La oxidación Baeyer-Villiger de este último intermedio permite explicar la formación de la lactona **C**, que mediante procesos de eliminación e hidrólisis conduce a la formación de los ácidos carboxílicos **D** y **E**, respectivamente, y su fácil conversión en **G** a través del hidroxiácido **F**.



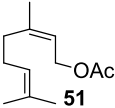
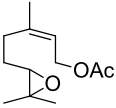
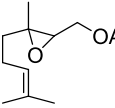
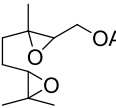
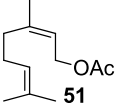
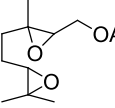
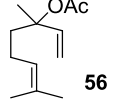
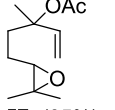
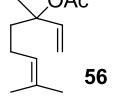
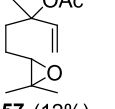
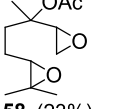
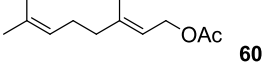
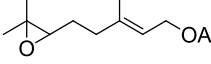
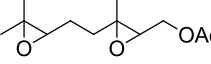
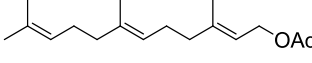
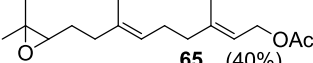
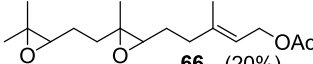
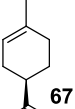
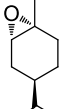
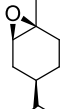
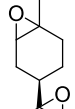
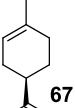
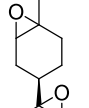
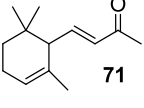
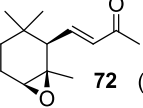
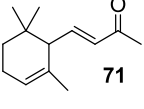
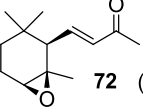
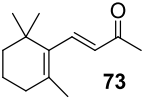
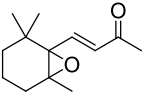
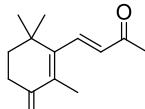
Esquema 66

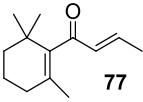
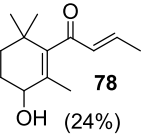
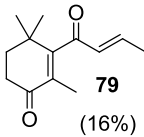
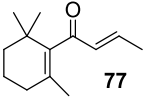
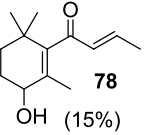
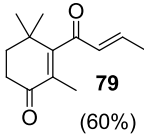
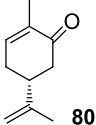
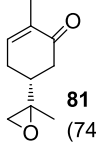
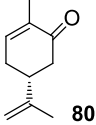
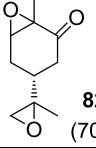
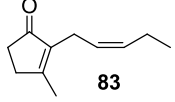
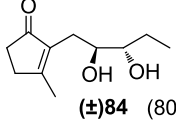
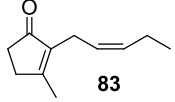
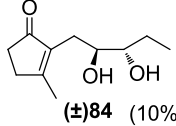
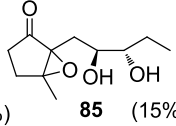
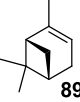
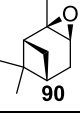
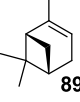
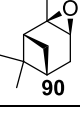

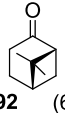


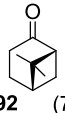

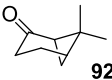
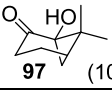
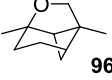
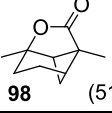
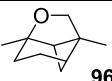
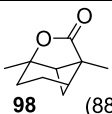
Por último, la reacción de oxidación sobre el eucaliptol **102**, realizada con una carga de catalizador del 15% mol y tres equivalentes de oxidantes (protocolo C), dio como resultado la misma mezcla de tres productos que la llevada a cabo con el protocolo B. En este caso la conversión de material de partida se incrementó hasta un 63%, obteniéndose unos rendimientos del 41% para el 3-oxo-1,8-cineol **103**, 8% para el 3β-hidroxi-1,8-cineol **104** y 5% en el caso de la lactona **105** (Esquema 67).

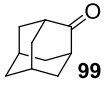
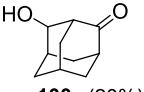
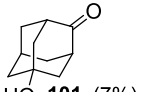
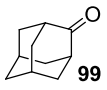
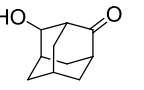
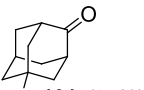
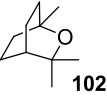
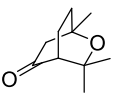
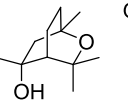
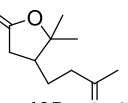
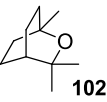
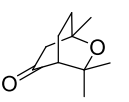
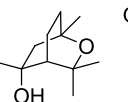
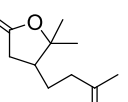


Esquema 67

Tabla 3. Resumen de resultados de oxidación catalítica de olefinas terpenoides, enonas terpenoides, y monoterpenos bicíclicos y tricíclicos.

Sustrato	Protocolo/ Conversión	Productos (Rendimiento %)
 51	B / 84%	 52 (51%)  53 (9%)  54 (10%)
 51	C / 100%	 54 (41%)
 56	B / 80%	 57 (85%)
 56	C / 100%	 57 (12%)  58 (23%)
 60	B / 80%	 61 (40%)  62 (20%)
 64	B / 80%	 65 (40%)  66 (20%)
 67	B / 100%	 68 (70%)  69 (7%)  70 (9%)
 67	C / 100%	 70 (90%)
 71	B / 100%	 72 (100%)
 71	C / 100%	 72 (100%)
 73	B / 100%	 74 (50%)  75 (50%)

Sustrato	Protocolo/ Conversión	Productos (Rendimiento %)	
 77	B / 60%	 78 (24%)	 79 (16%)
 77	C / 75%	 78 (15%)	 79 (60%)
 80	B / 70%	 81 (74%)	
 80	C / 74%	 82 (70%)	
 83	B / 94%	 (±)84 (80%)	
 83	C / 100%	 (±)84 (10%)	 85 (15%)
 89	B / 100%	 90 (50%)	
 89	C / 100%	 90 (50%)	
 91	B / 91%	 92 (64%)	 93 (10%)
 91	C / 98%	 92 (75%)	 93 (12%)
 92	C / 90%	 97 (10%)	
 96	B / 60%	 98 (51%)	
 96	C / 100%	 98 (88%)	

Sustrato	Protocolo/ Conversión	Productos (Rendimiento %)
 99	B / 50%	 100 (20%)  HO 101 (7%)
 99	C / 100%	 100 (40%)  HO 101 (27%)
 102	B / 34%	 103 (20%)  OH 104 (8%)  105 (2%)
 102	C / 63%	 103 (41%)  OH 104 (8%)  105 (5%)

3.5. Competencia entre reacciones de dihidroxilación y epoxidación de olefinas catalizadas por Fe(**tpa**)(OTf)₂ y Fe(**bpmen**)(OTf)₂.

La reacción de *cis*-1,2-dihidroxilación de alquenos catalizada por OsO₄ es el método clásico más utilizado para la síntesis de 1,2-dioles. Sin embargo la volatilidad, toxicidad y precio de este reactivo hacen aconsejable la búsqueda de alternativas fiables para la catálisis de esta transformación.¹¹³

Como ya se ha mencionado con anterioridad en este mismo trabajo, la mayoría de los avances en este campo han sido realizados por grupos mayoritariamente bioinorgánicos,¹¹⁴ cuyos trabajos hacen hincapié en los aspectos mecanísticos y el desarrollo de complejos que imiten la estructura de las dioxigenasas de Rieske.⁵

En este capítulo del trabajo, se estudiarán las reacciones alternativas de oxidación de olefinas catalizadas por Fe(**tpa**)(OTf)₂ y Fe(**bpmen**)(OTf)₂, poniendo especial atención a los siguientes aspectos:

- Estudio de la competencia entre epoxidación y dihidroxilación.
- Establecer las diferencias entre la actividad catalítica de Fe(**tpa**)(OTf)₂ (trigonal tetradentado) y Fe(**bpmen**)(OTf)₂ (lineal tetradentado).
- Determinar la importancia de la densidad electrónica de la olefina en la quimioselectividad de la reacción de oxidación.
- Establecer de forma inequívoca si la obtención de *trans*-dioles se debe a un mecanismo de epimerización del intermedio radicalario (**Esquema 56**) o bien a una apertura hidrolítica del epóxido (**Esquema 55**).

El estudio se divide en dos bloques. El primero de ellos toma como punto de partida los resultados obtenidos sobre el esqueleto de *cis*-jasmona en el apartado **3.4.2.** (Oxidación de enonas terpenoides). Como se muestra en el **esquema 53** (página 87) se obtuvo el *treo*-diol (\pm)-**84** por reacción de la *cis*-jasmona **83** con un equivalente de H₂O₂ y un 5% mol de Fe(**bpmen**)(OTf)₂. Con el objetivo de clarificar el desenlace estereoquímico de dicha reacción, se realizará un estudio paralelo sobre ambos isómeros geométricos: la *cis*- y la *trans*-jasmona.

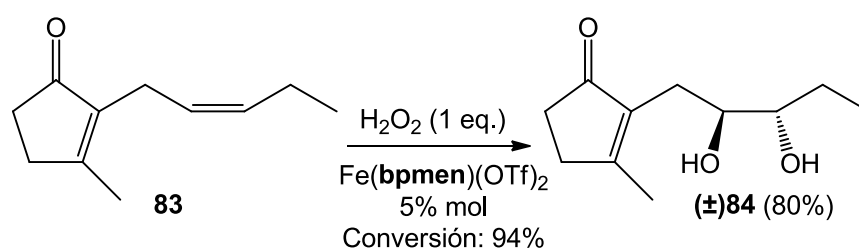
El segundo bloque requerirá la realización de un conjunto de ensayos, sobre olefinas de diferentes características electrónicas, para comparar las diferencias existentes entre los dos catalizadores seleccionados para el estudio: Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y Fe(**tpa**)(OTf)₂.

¹¹³ Sugimoto, H.; Kitayama, K.; Mori, S.; Itoh, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 19270-19280.

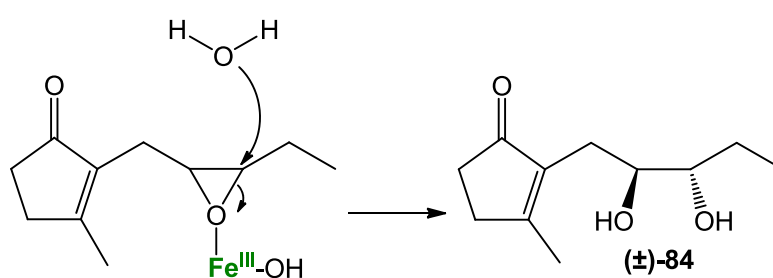
¹¹⁴ Meunier, B., *Biomimetic oxidations catalyzed by transition metal complexes*, Imperial College Press, London, **2000**.

3.5.1. Síntesis de *trans*-jasmona. Epimerización vs. apertura hidrolítica en la obtención de *trans*-dioles.

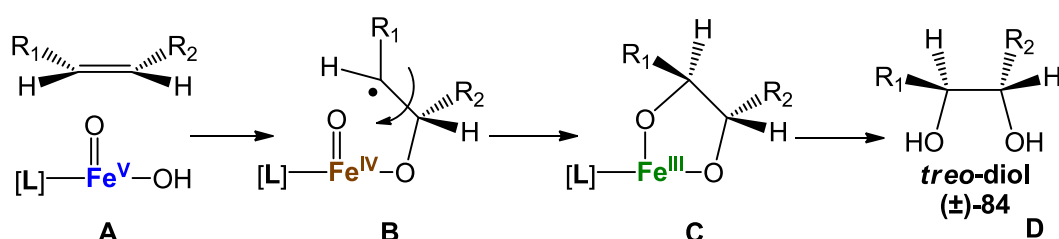
Como ya se comentó con anterioridad, apenas existen precedentes bibliográficos que den prueba de la obtención de *trans*-dioles bajo las condiciones catalíticas de reacciones catalizadas por complejos de hierro no-hemo. Aparte, está bien documentado¹¹³ el hecho de que la reacción de dihidroxilación catalizada por complejos de hierro (II) transcurre mediante un mecanismo donde la especie intermedia de oxo-hidroxi-hierro (V) interacciona con la olefina, vía un proceso concertado de cicloadición [3+2]. Todo esto hace pensar que la obtención del *trans*-diol (\pm)-**84** a partir de la *cis*-jasmona **83**, difícilmente puede transcurrir mediante un mecanismo de epimerización de un radical centrado en uno de los carbonos (**Esquema 56**). Por otra parte, tampoco existe ningún precedente alguno que explique que el carácter de ácido de Lewis de las especies de hierro que participan en los intermedios de reacción, influya en la apertura hidrolítica de los epóxidos. A continuación se resumen los resultados previos:



Esquema 53

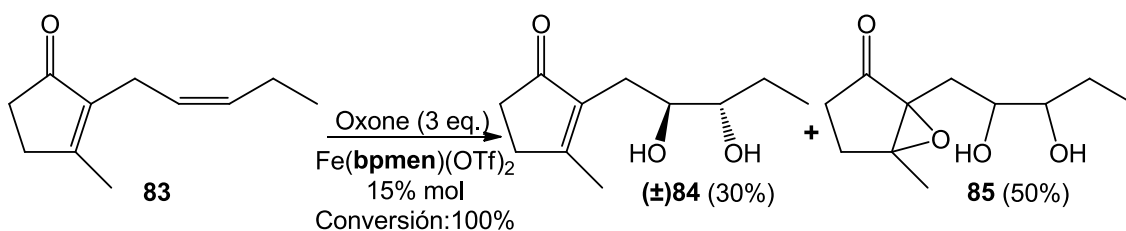


Esquema 55



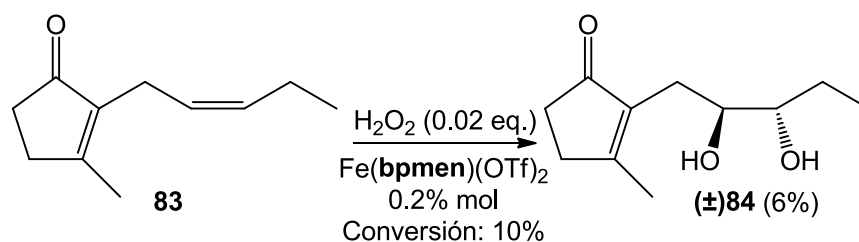
Esquema 56

Con el objeto de comprobar la reproducibilidad del resultado obtenido, se realizaron diferentes ensayos tomando la *cis*-jasmona **83** como producto de partida y variando las condiciones de reacción. Cuando se realiza la reacción de oxidación catalítica de *cis*-jasmona **83** utilizando las condiciones del protocolo F (3 equivalentes de Oxone, 15% mol de Fe(**bpmen**)(OTf)₂) se obtienen los mismos productos que cuando se realiza la reacción con el protocolo C (**Esquema 57**, página 90), aunque en distintas proporciones y mejor rendimiento global, con una conversión total del material de partida. Tras una cromatografía flash se aíslan el *treo*-diol (±)-**84**, con un rendimiento del 30%, y la mezcla de epoxi-dioles **85** en un 50% (**Esquema 68**).



Esquema 68

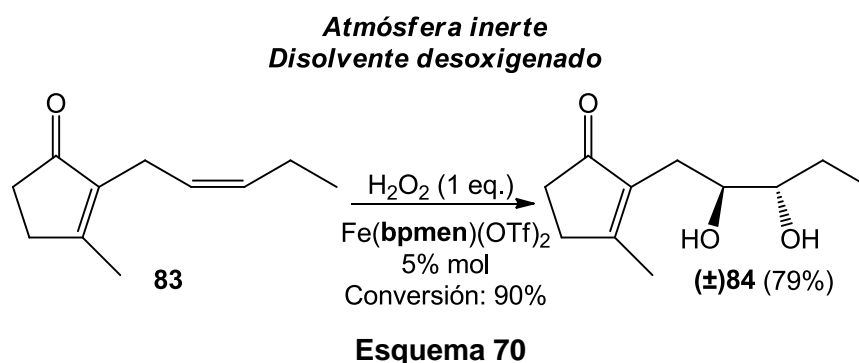
Este último ensayo descarta la influencia del oxidante en el desarrollo de la reacción, por lo que se realizó una prueba utilizando las condiciones de exceso de sustrato descritas en la **tabla 1**. Este método permite evaluar si la concentración de oxidante habitualmente usada (1-3 equivalentes) o catalizador (5-15%) puede ser un factor a tener en cuenta. Realizando la reacción de oxidación catalítica sobre *cis*-jasmona **83** con una carga de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ del 0.2% mol y 0.02 equivalentes de H₂O₂, se obtiene la conversión de únicamente el 10% del sustrato inicial, obteniéndose el *treo*-diol (±)-**84** en un rendimiento del 6% (**Esquema 69**).



Esquema 69

Con esta reacción queda excluida la posibilidad de que las condiciones habitualmente utilizadas por nuestro grupo tengan algún tipo de influencia en el desenlace estereoquímico de la reacción.

Otra posibilidad que debía de ser descartada es la de una posible autooxidación de algún intermedio, ya que las reacciones son realizadas al aire. Una vez más se llevó a cabo la oxidación de *cis*-jasmona **83** con H₂O₂ catalizada por Fe(**bpmen**)(OTf)₂ bajo las condiciones del protocolo B. Sin embargo este experimento se llevó a cabo en estricta atmósfera de argón y habiendo desoxigenado el disolvente (CH₃CN) previamente (**Esquema 70**). De nuevo se obtuvo el *treo*-diol (±)-**84**, con una conversión del material de partida del 90% y un rendimiento del producto del 79%, ambos resultados muy similares a los obtenidos con el protocolo B (**Esquema 53**).



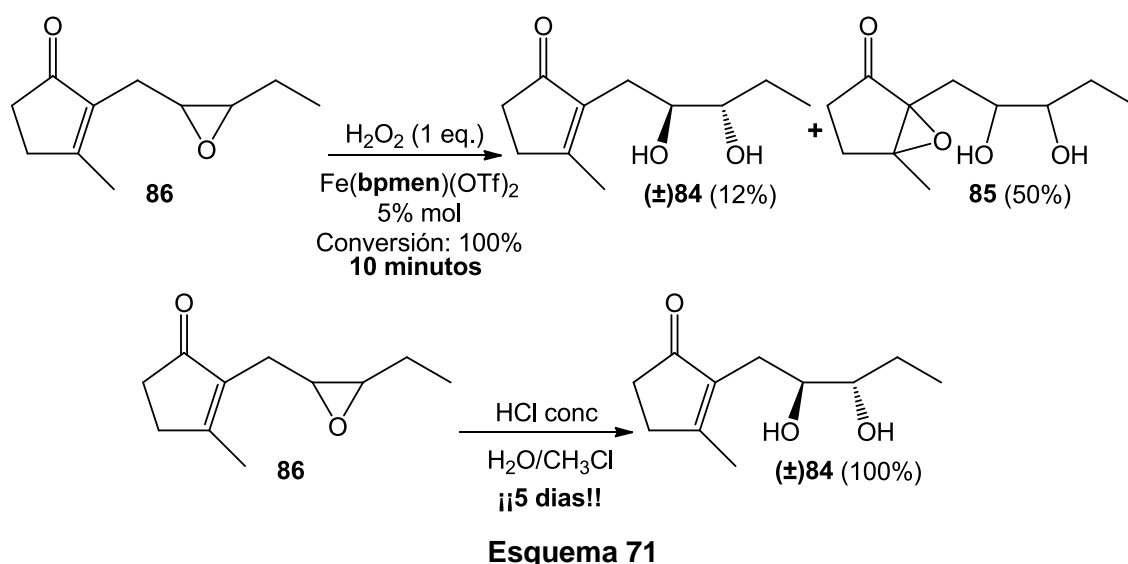
La reacción anterior ayuda a aclarar si la posible participación del oxígeno atmosférico pudiese afectar al producto obtenido en la reacción, quedando descartada por completo esa posibilidad.

Como se mencionó con anterioridad, no existe precedente bibliográfico alguno que apunte al carácter de ácido de Lewis de las especies de Fe (III) o valencia superior, como responsables de algún tipo de transformación secundaria en este tipo de reacciones. Sin embargo, es un efecto que no debe descartarse de cara a explicar la obtención de *trans*-dioles vía apertura hidrolítica del epóxido formado. Por lo tanto, se diseñó un experimento que demostrara la capacidad de las especies del catalizador para inducir la apertura hidrolítica del epóxido exocíclico de la *cis*-jasmona, **86**.

Añadir que la apertura del epóxido con HCl en medio acuoso necesita 5 días para completarse, mientras que el tiempo de reacción del ensayo con Fe(**bpmen**)(OTf)₂ no supera los 10 minutos ayuda a entender que el epóxido **86** no es precisamente un epóxido lábil, pues soporta las condiciones ácidas de las columnas de sílice e incluso las de la apertura con HCl.

En el **esquema 71** se muestran los resultados anteriormente comentados, donde se aprecia que sometiendo al epóxido **86** a las condiciones del protocolo B (1

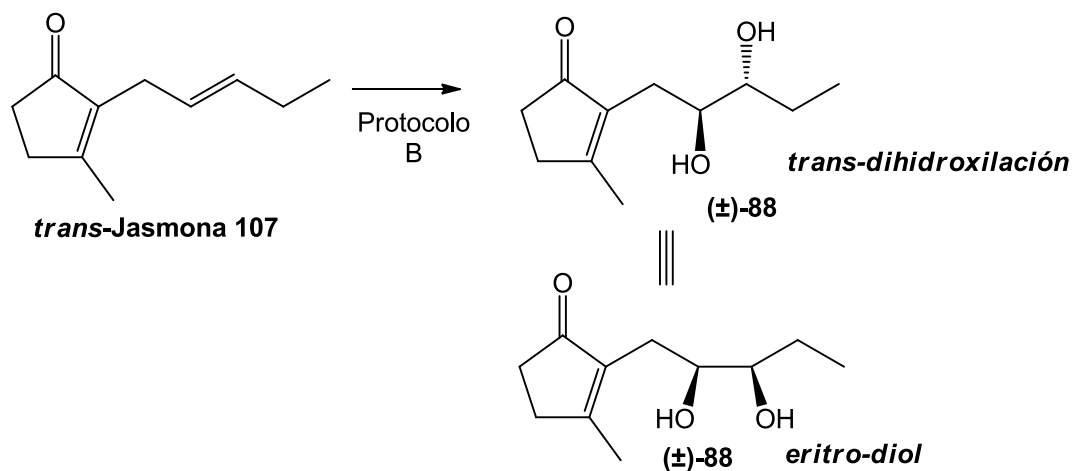
equivalente de oxidante, 5% mol de catalizador) se obtienen dos productos que, tras una purificación por cromatografía flash, se identifican como el *treo*-diol (\pm)-**84** (12%) y el epoxi-diol **85** (50%). La conversión del epóxido de partida fue total, y es lógico suponer que tras la apertura del epóxido inicial dando el *treo*-diol (\pm)-**84**, la reacción sigue el curso de la epoxidación del doble enlace endocíclico para producir el epoxi-diol **85**.



Todo parece indicar que la obtención de dioles *trans* en reacciones de oxidación de olefinas catalizadas por complejos de hierro (II) se debe a una apertura hidrolítica del epóxido, ayudada por la acción de ácido de Lewis de las especies metálicas que catalizan la propia epoxidación. Un último experimento fue diseñado para demostrar el planteamiento de nuestro grupo, y ayudar a descartar totalmente la epimerización de radicales intermedios hacia el producto *trans* más estable. Si se realiza la reacción con la *trans*-jasmona **107**, el mecanismo puede ser ratificado. En el supuesto de que se obtuviese el *treo*-diol (\pm)-**84**, el mecanismo de reacción transcurriría por el camino de la *cis*-dihidroxilación, no ocurriría la epimerización del radical, y por tanto el mecanismo correcto para la obtención de *trans*-dioles sería el propuesto en el **esquema 56** (epimerización de radicales).

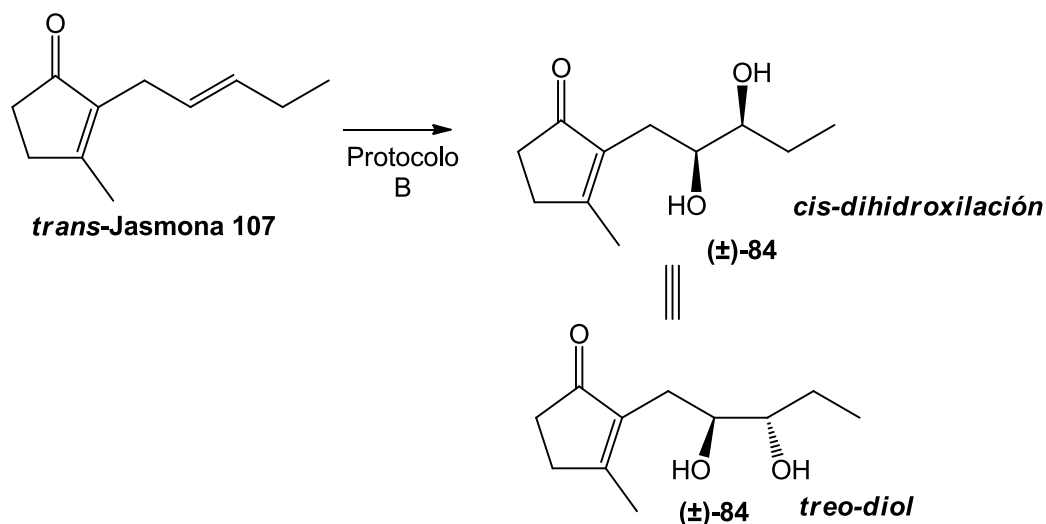
Si por el contrario al realizar la reacción con la *trans*-jasmona **107** se aislase el *eritro*-diol (\pm)-**88**, el mecanismo quedaría claramente definido como una apertura hidrolítica (**esquema 55**), pues de nuevo se habría obtenido el *trans*-diol. En los **esquemas 72** y **73** se resume el planteamiento para el ensayo con *trans*-jasmona.

Supuesto nº1: Obtención del *eritro*-diol (\pm)-88. Ratificaría la apertura hidrolítica propuesta en el **esquema 55**.



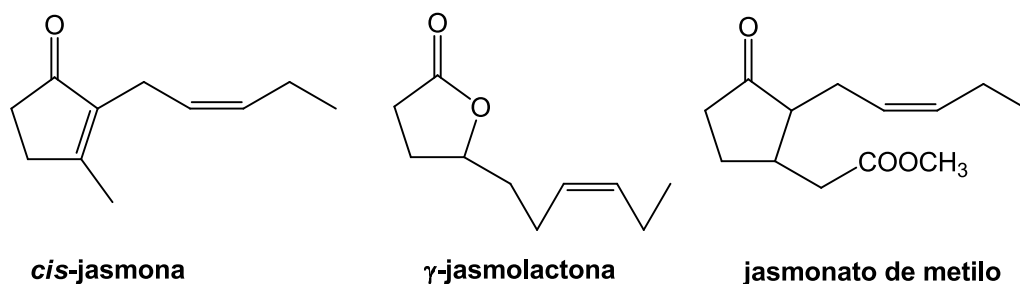
Esquema 72

Supuesto nº2: Obtención del *treo*-diol (\pm)-84, producto resultante de la *cis*-dihidroxiación. Ratificaría la epimerización radicalaria propuesta del **esquema 56**.



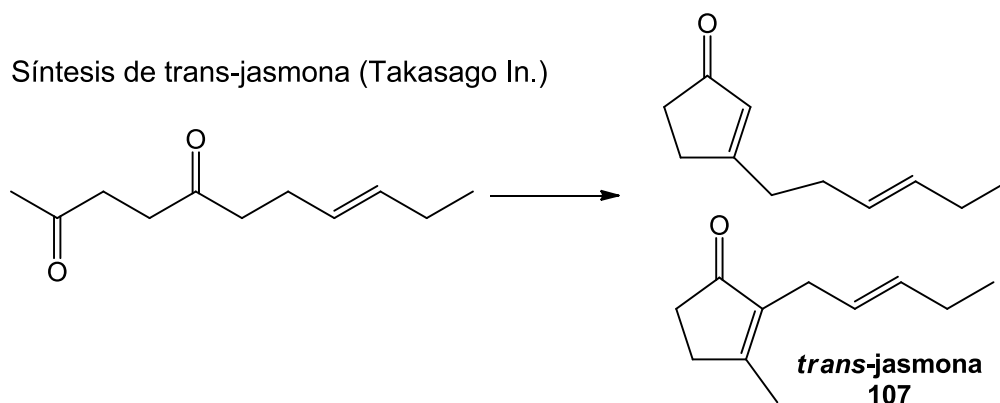
Esquema 73

Procedimos entonces a llevar a cabo la síntesis de *trans*-jasmona **107**. Al contrario que el isómero *cis*, la *trans*-jasmona no es de origen natural, ya que los componentes de la esencia del jazmín son *cis*-jasmona, γ -jasmolactona y jasmonato de metilo (**Esquema 74**).



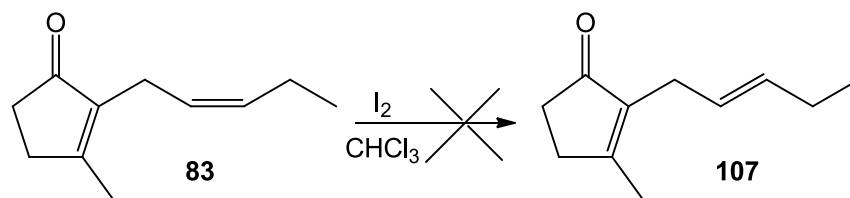
Esquema 74

A pesar de no ser un componente de la fragancia original,¹¹⁵ la *trans*-jasmona **107** ha sido investigada por sus propiedades como fragancia. Tal es así que la única síntesis descrita, para este compuesto, es objeto de patente.¹¹⁶ Esta síntesis basa la obtención de *trans*-jasmona en una condensación aldólica de una dicetona alifática precursora (**Esquema 75**).



Esquema 75

El planteamiento de nuestro grupo para la síntesis de *trans*-jasmona consistió en partir del isómero *cis*, del que se disponía en cantidad. La isomerización del doble enlace *cis* para dar lugar al más estable *trans* fracasó mediante el tratamiento con I₂ en CHCl₃ a reflujo (**Esquema 76**).¹¹⁷



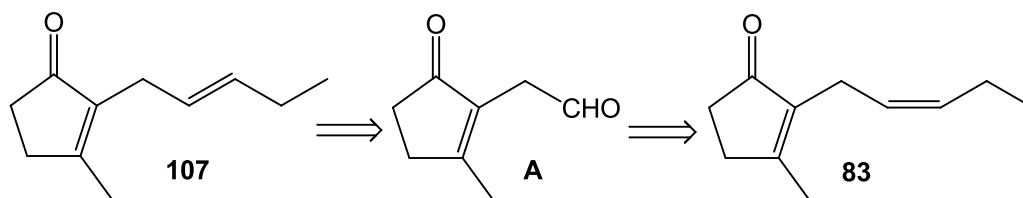
Esquema 76

¹¹⁵ Dubs, P.; Stüssi, R., *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61(3), 990-997.

¹¹⁶ Matsuda, H.; Maruyama, K., Patent US 6903067 B2, **2005**.

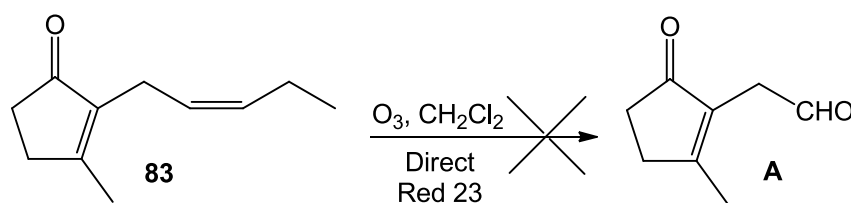
¹¹⁷ Gaukroger, K.; Hadfield, J. A.; Hepworth, L. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T., *J. Org. Chem.*, **2001**, 24, 8135-8138.

Otra posible aproximación planteada fue la de la ozonolisis selectiva¹¹⁸ del doble enlace carbono-carbono alifático, dando como producto el aldehído **A** que por medio de una reacción de Wittig-Schlosser¹¹⁹ daría lugar a la *trans*-jasmona **107** (Esquema 77).



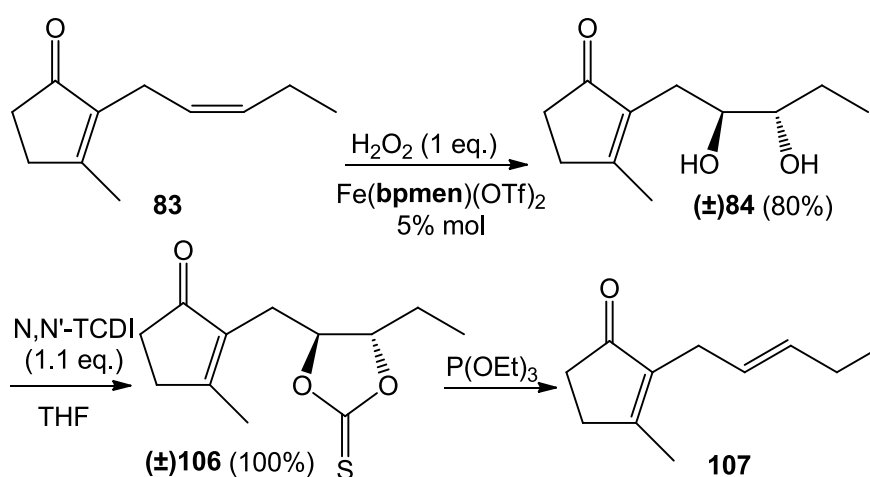
Esquema 77

Desafortunadamente, la reacción de ozonolisis utilizando Direct Red 23 como marcador (0.1% p/v en EtOH) no condujo al resultado esperado, ya que tras una cromatografía flash del bruto de reacción no se consiguió aislar el aldehído **A** (Esquema 78).



Esquema 78

Finalmente se decidió seguir el método de Corey-Winter para la síntesis de olefinas a partir de dioles (Esquema 79).¹²⁰



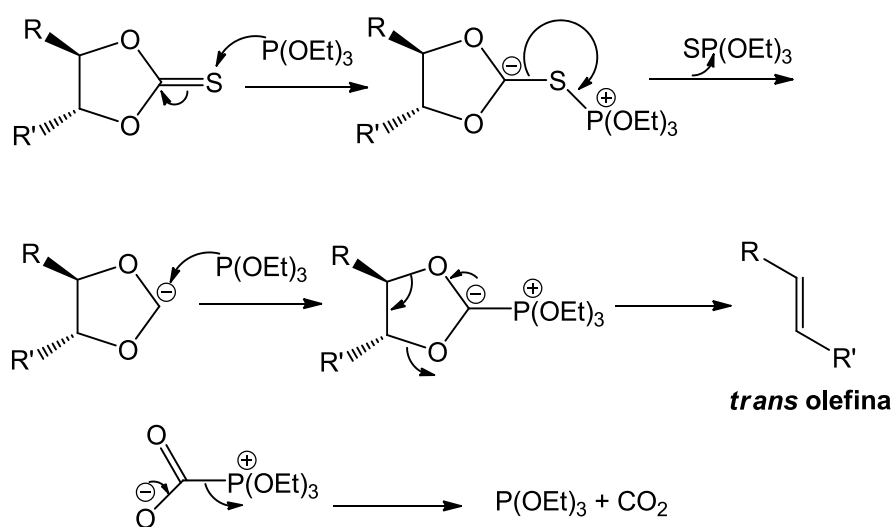
Esquema 79

¹¹⁸ Veysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K., *Synthesis*, **1980**, 10, 807-810.

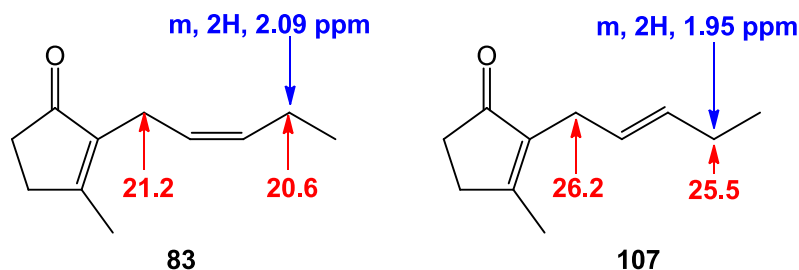
¹¹⁹ Schlosser, M.; Christmann, K. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1966**, 1, 126-127.

¹²⁰ Corey, E. J.; Carey, F. A.; Winter, R. A. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87 (4), 934-935.

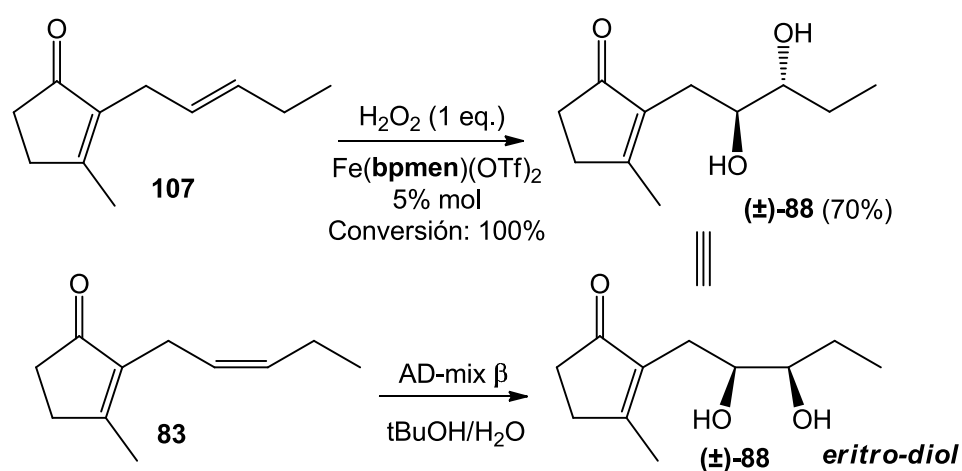
Partiendo de *cis*-jasmona **83** se realiza una reacción de oxidación con H_2O_2 catalizada por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ siguiendo el protocolo B, obteniéndose el *treo*-diol (\pm)-**84** con un 80% de rendimiento. El producto obtenido se hace reaccionar con un equivalente de *N,N'*-tiocarbonildiimidazol (*N,N'*-TCDI) durante 20 horas a reflujo de THF, aislándose el tiocarbonato (\pm)-**106** con rendimiento cuantitativo. El paso final se realiza sometiendo al tiocarbonato obtenido a un reflujo de $\text{P}(\text{OEt})_3$, durante 20 horas. De esta forma, y tras una purificación en columna de silica gel, se obtuvo la *trans*-jasmona **107**, con un rendimiento del 70% (**Esquema 79**).



En el **esquema 80** se ilustra el mecanismo de la reacción de Corey-Winter, donde claramente se observa que partiendo del *trans*-diol, únicamente se obtiene la *trans*-olefina. Aún así, en la **figura 40** se muestran las variaciones encontradas en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono para ambos isómeros.



Una vez conseguida la síntesis de *trans*-jasmona **107** se procedió al ensayo de la reacción de oxidación con H₂O₂, catalizada por Fe(**bpmen**)(OTf)₂. Cuando se lleva a cabo la reacción de **107** bajo las condiciones del protocolo B, se obtiene una conversión del sustrato inicial del 100%, aislándose el *eritro*-diol (±)-**88** con un rendimiento del 70% (**Esquema 81**). Las propiedades espectroscópicas del producto obtenido se compararon con las del diol (-)-**88** obtenido por dihidroxilación de Sharpless⁹⁴ de la *cis*-jasmona **83** (**Esquema 54**), resultando idénticos ambos productos.

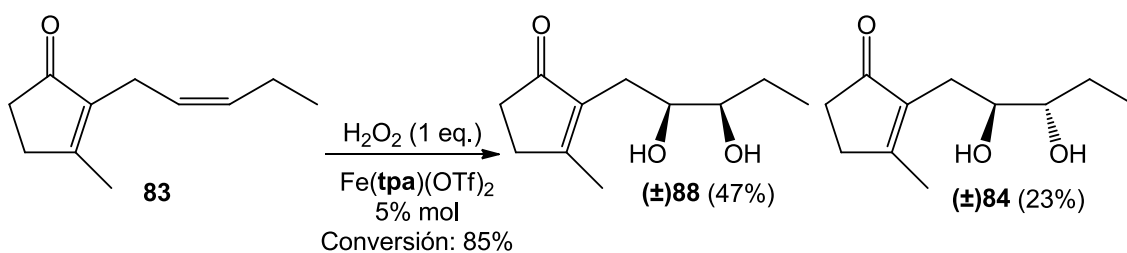


Esquema 81

Por lo tanto, este experimento ratifica la proposición de nuestro grupo de que el desenlace estereoquímico que conduce a la obtención de *trans*-dioles en la reacción de oxidación catalizada por complejos de hierro (II), se debe a una apertura hidrolítica, asistida por el hierro como ácido de Lewis, del producto de epoxidación (**esquemas 55 y 73**).

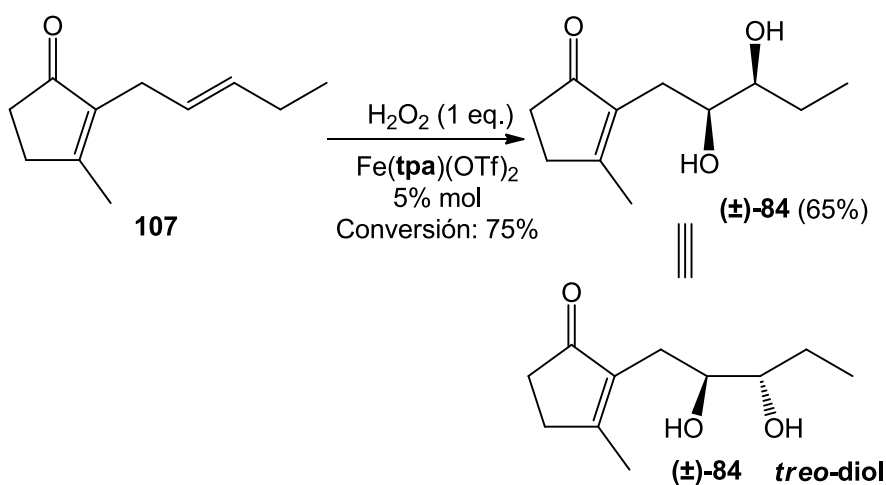
La utilización de Fe(**tpa**)(OTf)₂ como catalizador en la reacción de dihidroxilación de olefinas nos permitiría estudiar comparativamente los resultados obtenidos previamente con Fe(**bpmen**)(OTf)₂. El interés de esta comparación radica en evaluar si el tipo de ligando influye decisivamente, tanto en la reactividad como en el carácter ácido de Lewis mostrado en las reacciones de epoxidación/dihidroxilación.

Siguiendo el protocolo B, un equivalente de H₂O₂ y 5% mol de Fe(**tpa**)(OTf)₂, se realizó la reacción de oxidación catalítica de *cis*-jasmona **83**, consiguiéndose una transformación del 85% del material de partida. Tras una purificación por cromatografía flash, se identificaron dos productos. Por una parte el *eritro*-diol (±)-**88**, con un rendimiento del 47%, y por otra el *treo*-diol (±)-**84** en un 23% (**Esquema 82**).



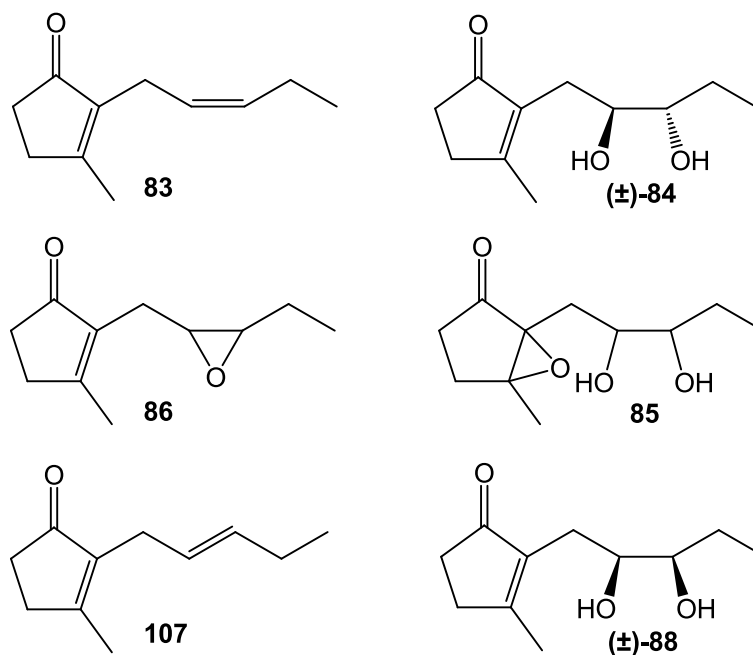
Esquema 82

El resultado de este experimento muestra una diferencia notable de comportamiento entre ambos catalizadores. Con $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$, no sólo se consigue el producto de la *cis*-dihidroxilación (\pm)-**88**, sino que además es mayoritario frente al producto de epoxidación/apertura (\pm)-**84**. Estos datos indican que ambos complejos poseen propiedades diferentes, tanto a la hora de la competitividad epoxidación-dihidroxilación, como en el carácter de ácido de Lewis. Al realizar la reacción de oxidación catalizada por un 5% mol de $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ sobre la *trans*-jasmona **107**, se obtuvo un solo producto con un 75% de conversión del material inicial. Tras una cromatografía flash se identificó únicamente el producto de la *cis*-dihidroxilación, el *treo*-diol (\pm)-**84**, con un 65% de rendimiento (**Esquema 83**).



Esquema 83

A continuación, en la **tabla 4** se resumen los resultados obtenidos en el amplio estudio sobre el esqueleto de jasmona. Estos ensayos sirven para demostrar que, a pesar de no existir apenas mención en la bibliografía precedente, los complejos no-hemo biomiméticos de hierro pueden producir reacciones secundarias debidas a su carácter de ácidos de Lewis. Asimismo, los resultados de las reacciones con $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ ya apuntan a que dicho carácter y reactividad dependen en gran medida de la naturaleza del ligando del complejo.



Sustrato	Catalizador	Protocolo	Conversión (%)	Productos Rendimiento (%)
83	Fe(bpmen)(OTf) ₂	B	94%	(±)- 84 (80%)
83	Fe(bpmen)(OTf) ₂	Exceso de sustrato	10%	(±)- 84 (6%)
83	Fe(bpmen)(OTf) ₂	B (argón)	90%	(±)- 84 (79%)
86	Fe(bpmen)(OTf) ₂	B	100%	(±)- 84 (12%) 85 (50%)
107	Fe(bpmen)(OTf) ₂	B	100%	(±)- 88 (70%)
83	Fe(bpmen)(OTf) ₂	F	100%	(±)- 84 (30%) 85 (50%)
83	Fe(tpa)(OTf) ₂	B	85%	(±)- 84 (23%) (±)- 88 (47%)
107	Fe(tpa)(OTf) ₂	B	75%	(±)- 84 (65%)

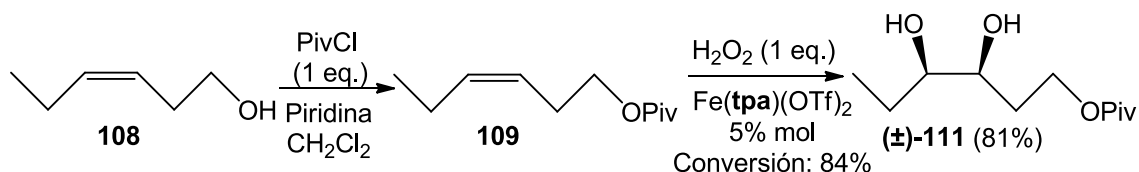
Tabla 4

3.5.2. Estudio comparativo en la oxidación de alquenos catalizada por Fe(**tpa**)(OTf)₂ y Fe(**bpmen**)(OTf)₂.

En este segundo bloque de ensayos se llevaron a cabo diferentes reacciones sobre sustratos olefínicos, la mayoría de los cuales presenta configuración *cis*. En estos sustratos únicamente se variará la densidad electrónica, pudiéndose estudiar así cómo afecta ésta a los productos que se obtienen en la reacción de oxidación con H₂O₂, catalizada por Fe(**tpa**)(OTf)₂ y Fe(**bpmen**)(OTf)₂.

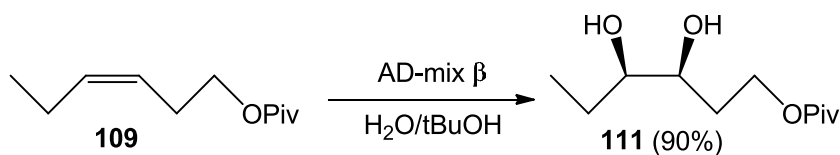
Se tomó como primer compuesto el *cis*-3-hexen-1-ol **108**, el cual fue protegido como pivaloato mediante reacción con cloruro de pivaloilo y piridina en CH₂Cl₂ (**Esquema 84**). El correspondiente pivaloato olefínico **109**, pudo aislarse con rendimiento cuantitativo.

Al realizarse la reacción de oxidación catalítica, bajo las condiciones del protocolo B y utilizando el complejo Fe(**tpa**)(OTf)₂ como catalizador, se obtuvo una conversión del material de partida del 84%. Mediante purificación en columna flash de sílica gel pudo aislarse el producto de la *cis*-dihidroxilación, el *eritro*-diol (\pm)-**111**, con un 81% de rendimiento (**Esquema 84**).



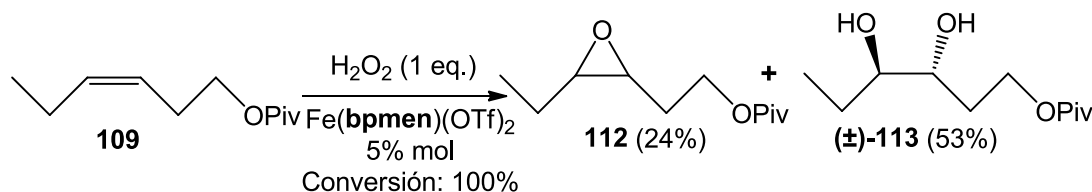
Esquema 84

A continuación se realizó la dihidroxilación de Sharpless, utilizando AD-mix β en ^tBuOH/H₂O, sobre **109** (**Esquema 85**) con el objetivo de obtener el *eritro*-diol **111** y poder comparar la espectroscopia de los productos obtenidos en las reacciones. El compuesto obtenido en la reacción catalizada por Fe(**tpa**)(OTf)₂ presentó unas propiedades espectroscópicas superponibles con las obtenidas para el producto sintetizado bajo las condiciones de Sharpless.

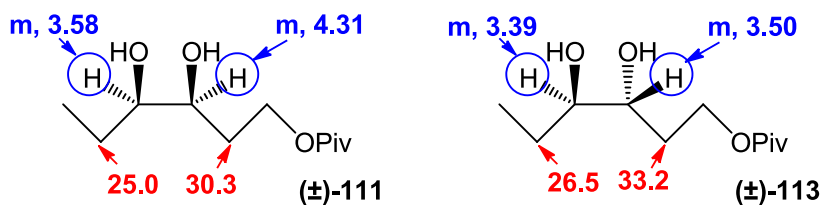


Esquema 85

Cuando se realiza un ensayo de oxidación del pivalato **109** bajo las condiciones del protocolo B, pero en esta ocasión utilizando el complejo $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ como catalizador, se consigue una conversión total del material de partida. Tras una cromatografía flash del crudo de reacción, se identificaron dos productos: el epóxido **112** en un 24% de rendimiento y el *trans*-diol (\pm)-**113** con un rendimiento del 53% (**Esquema 86**).



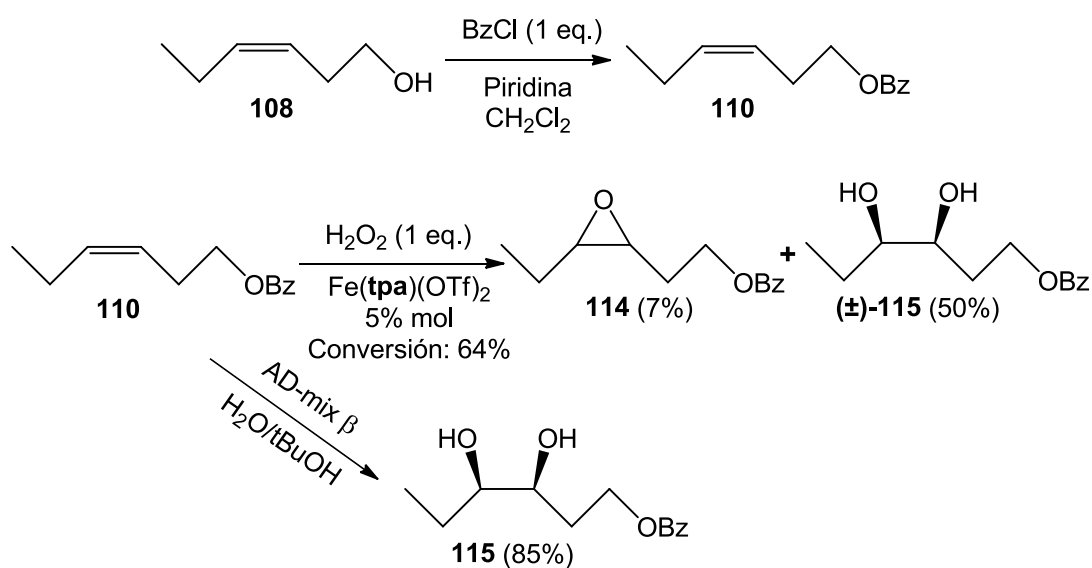
La asignación de la configuración *trans* para el diol (\pm)-**113** se llevo a cabo por comparación de sus espectros de resonancia magnética nuclear con los obtenidos para el *eritro*-diol **111** obtenido bajo las condiciones de dihidroxilación de Sharpless o por oxidación catalizada por $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$. En la **figura 41** se muestran las señales de RMN ^1H y ^{13}C características de ambos isómeros.



Se aprecia la diferencia de reactividad mostrada por ambos complejos en los experimentos con el esqueleto de jasmona. Mientras que el $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ se muestra como una alternativa sólida para catalizar la *cis*-dihidroxilación de olefinas, el $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ es un catalizador que proporciona mayor número de TONs (número de vueltas del catalizador), lo que se traduce en mayores porcentajes de conversión del sustrato inicial, mostrando una reactividad en favor de la epoxidación. Como ya se demostró en el bloque anterior (3.5.1.) se asume que el *trans*-diol (\pm)-**113** obtenido proviene del epóxido correspondiente **112**.

Se decidió entonces hacer un ensayo sobre el mismo esqueleto, pero cambiando el grupo protector, en vez de pivalato se protegió el alcohol de partida **108** como benzoato mediante tratamiento del alcohol con cloruro de benzoilo y piridina en

CH_2Cl_2 . El benzoato derivado **110** se obtuvo con rendimientos cuantitativos (**Esquema 87**).



Esquema 87

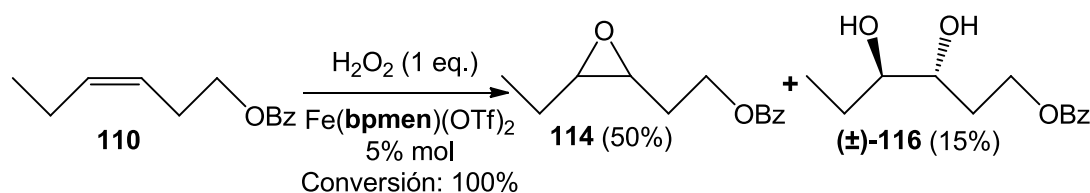
En apariencia el pivaloato **109** y el benzoato **110** son el mismo tipo de sustrato, pero la densidad electrónica del doble enlace carbono-carbono presente en ambas moléculas varía. Es una variación mínima, pero el efecto sustractor de electrones del grupo benzoato es mayor que el del grupo pivaloato, se puede apreciar en el desapantallamiento de unas 0.3 ppm en RMN ^1H de las señales cercanas al grupo benzoato. Esto permite hacer un ensayo para comprobar la sensibilidad de la reactividad de los catalizadores de hierro (II) frente a la densidad electrónica del sustrato olefínico.

Al llevar a cabo la oxidación catalítica del benzoato **110** con un equivalente de H_2O_2 y una carga de $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ del 5% mol, se obtuvo una conversión moderada (64%) y, tras un proceso de purificación en columna de silica gel, se aislaron dos productos. El primero de ellos fue el epoxi-derivado **114**, con un rendimiento del 7%, y el otro producto de la reacción fue el *eritro*-diol $(\pm)\text{-115}$ en un 50% (**Esquema 87**).

Una vez más se llevó a cabo la dihidroxilación de Sharpless (AD-mix β , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, 85%) del benzoato insaturado **110**, con el objetivo de identificar el isómero procedente de la *cis*-dihidroxilación (**115**, **esquema 87**).

Cuando se realizó la reacción de oxidación con H_2O_2 catalizada con $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, bajo las condiciones del protocolo B, se consiguió una conversión total del sustrato inicial, identificándose dos productos. Tras una cromatografía flash

se aislaron el epóxido **114**, con un rendimiento del 50%, y el *treo*-diol (\pm)-**116** en un 15% (**Esquema 88**).



Esquema 88

De nuevo la configuración del *treo*-diol (\pm)-**116** se asignó por comparación con los espectros obtenidos para el isómero *eritro* (\pm)-**115**. Las señales del espectro de RMN ^1H de ambos compuestos son prácticamente idénticas, sin embargo el espectro de RMN ^{13}C resulta clave para su diferenciación (**Figura 42**).

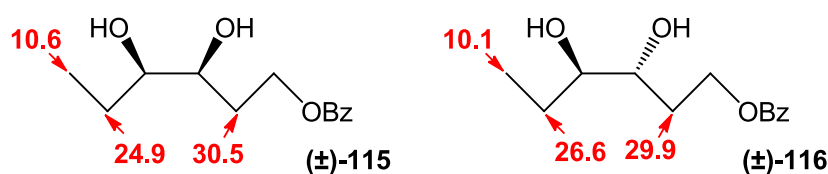


Figura 42

Este experimento comparativo con la olefina **110** permite demostrar la extraordinaria sensibilidad que poseen ambos catalizadores, $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, frente a la variación de densidad electrónica en el sustrato a oxidar. A pesar del mínimo cambio, los resultados varían significativamente. Al disminuir la densidad electrónica del enlace $\text{C}=\text{C}$, el $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ consigue una conversión modesta, aislándose por primera vez el producto de epoxidación. En el caso del $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ la conversión sigue siendo total, lo que da buena idea de la alta reactividad de este catalizador, y, al empobrecer electrónicamente el doble enlace a oxidar, se consigue menos producto de la apertura hidrolítica asistida por su carácter de ácido de Lewis.

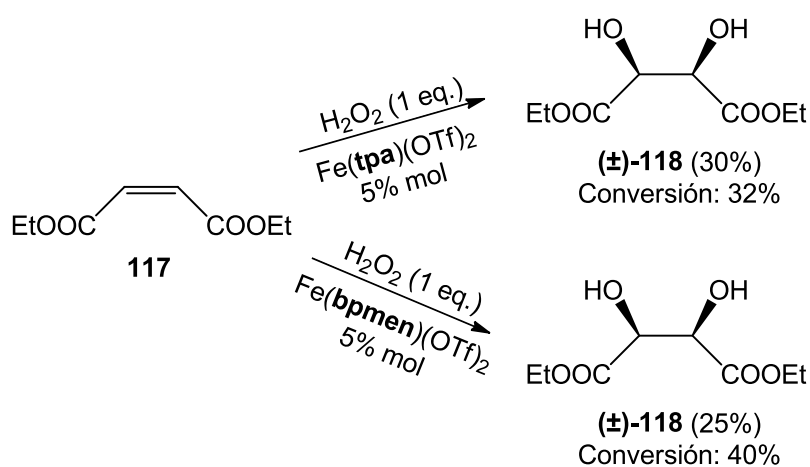
Asimismo se puede apreciar que la tendencia divergente mostrada anteriormente por ambos catalizadores, en la que el $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ se mostraba como el catalizador adecuado para la *cis*-dihidroxiación y el $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ para la epoxidación, se mantiene.

Un compuesto interesante para llevar al límite la reactividad de ambos catalizadores de hierro (II) es el maleato de dietilo **117**. El doble enlace carbono-carbono que presenta este compuesto tiene una densidad electrónica muy baja. El

objetivo del ensayo en este compuesto es comprobar si con un enlace C=C tan desactivado, el Fe(**bpmen**)(OTf)₂ evoluciona en su tendencia a epoxidar olefinas para dar lugar a una *cis*-dihidroxilación.

Queda comprobar si al desactivar al extremo el enlace C=C, el Fe(**tpa**)(OTf)₂ invierte también su reactividad en favor de la epoxidación.

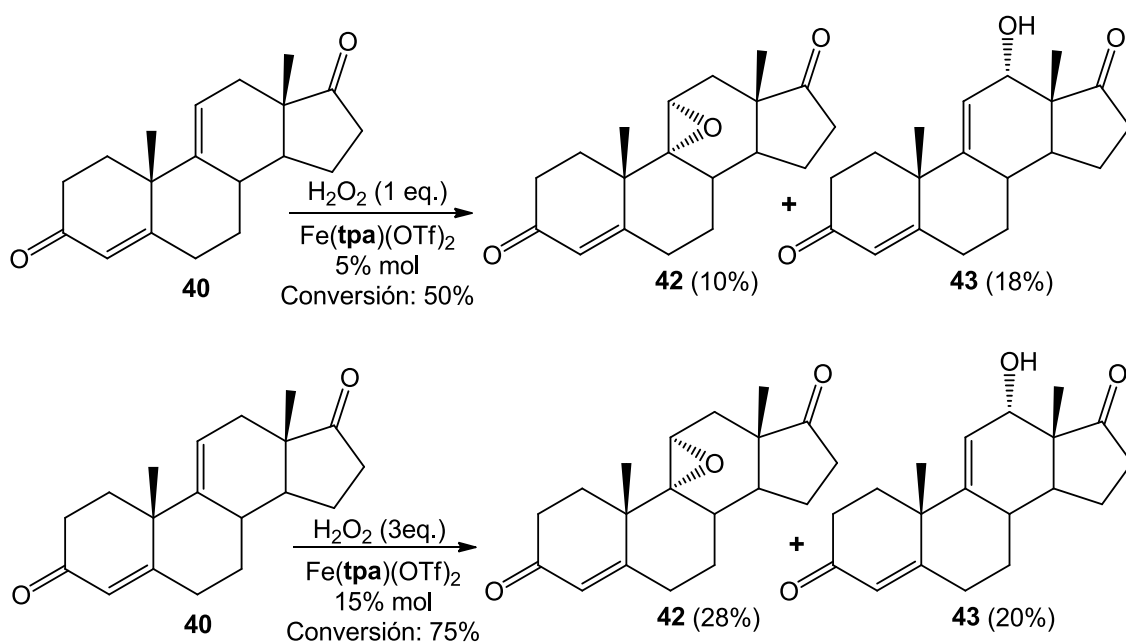
Así pues se llevó a cabo la oxidación catalítica del diéster **117**, siguiendo las condiciones del protocolo B, y realizando una reacción con cada uno de los catalizadores, Fe(**tpa**)(OTf)₂ y Fe(**bpmen**)(OTf)₂. En ambos casos se aisló el mismo producto, el diol (\pm)-**118**, cuyas señales espectroscópicas en RMN de ¹H y ¹³C son idénticas al producto de la dihidroxilación de Sharpless sobre **117** (**Esquema 89**).



A pesar de que en el caso del uso de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ la conversión del material de partida es mayor, 40%, el rendimiento total del producto es menor que en el caso de realizar la reacción con Fe(**tpa**)(OTf)₂, donde la conversión es solamente un 32%. El ensayo confirma casi todas las premisas iniciales, puesto que con Fe(**bpmen**)(OTf)₂ se continúa obteniendo mejores conversiones y, además, parece variar su reactividad al encontrarse con olefinas muy desactivadas. Sin embargo, la reacción con Fe(**tpa**)(OTf)₂ no cumplió con lo esperado, conseguir invertir la preferencia de reactividad del catalizador en favor de la epoxidación.

Para finalizar el estudio comparativo entre Fe(**tpa**)(OTf)₂ y Fe(**bpmen**)(OTf)₂ se decidió oxidar catalíticamente con H₂O₂ y Fe(**tpa**)(OTf)₂ el androstano **40**, cuyas oxidaciones catalizadas por Fe(**bpmen**)(OTf)₂, bajo las condiciones de los protocolos B y C, se detallan en los **esquemas 36** y **37** respectivamente.⁵⁹ El objetivo de estas últimas pruebas consiste en evaluar la capacidad de dihidroxilación del Fe(**tpa**)(OTf)₂ en un sustrato realmente complejo como es el dieno **40**.

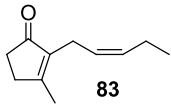
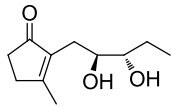
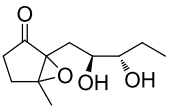
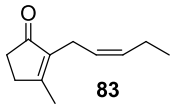
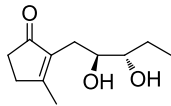
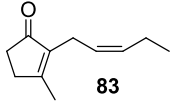
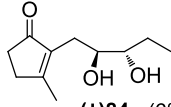
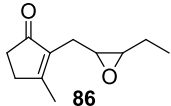
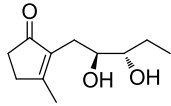
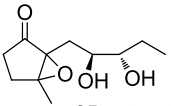
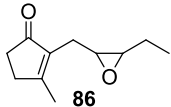
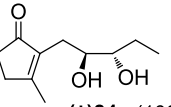
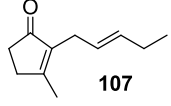
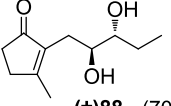
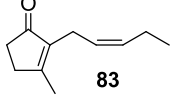
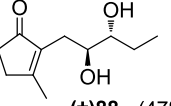
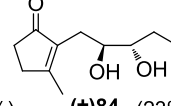
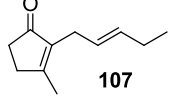
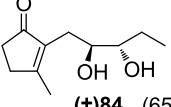
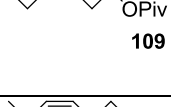
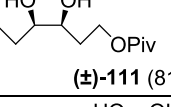
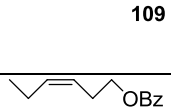
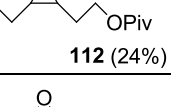
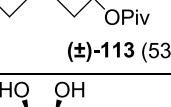
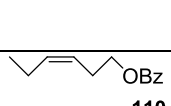
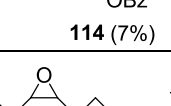
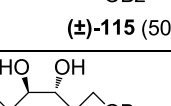
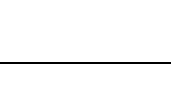
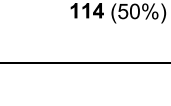
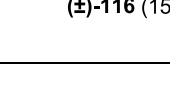
Siguiendo el protocolo B, se llevo a cabo la oxidación de 4,9(11)-androstadien-3,17-diona **40** utilizando un 5% mol de Fe(**tpa**)(OTf)₂ como catalizador y H₂O₂ como oxidante. La conversión del material de partida inicial fue del 50%, y tras purificación se pudieron caracterizar dos productos, el 9,11- α -epoxi derivado **42** con un 10% de rendimiento y el producto de la hidroxilación alílica, el 12- β -hidroxi derivado **43** con un rendimiento del 18% (**Esquema 90**). Siguiendo el protocolo C la conversión se vio incrementada hasta un 75%, aislándose los mismos dos productos, **42** en un 28% de rendimiento y **43** con un 20%.

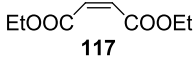
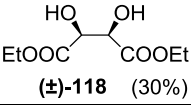
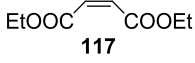
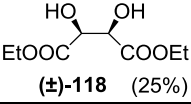
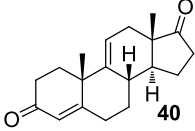
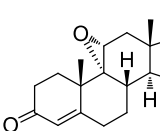
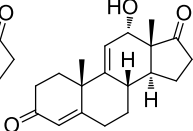
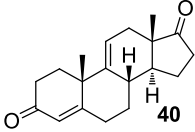
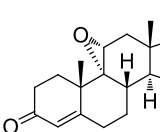
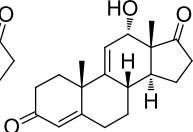


Esquema 90

La identificación de los productos se realizó por comparación de sus espectros de RMN ¹H y ¹³C con los obtenidos previamente. Desgraciadamente, no se dio la reacción de *cis*-dihidroxiación esperada en ninguno de los casos, observándose que al aumentar la cantidad de oxidante y catalizador, el rendimiento del monoepóxido **42** aumenta, mientras que el del producto de la oxidación alílica **43** se mantiene.

Tabla 5. Resumen de resultados de oxidación catalítica de olefinas mediante el uso de Fe(tpa)(OTf)₂ y Fe(bpmen)(OTf)₂.

Sustrato	Ligando/ Protocolo/ Conversión	Productos (Rendimiento %)
 83	BPMEN F / 100%	 ((±)84 (30%))  85 (50%)
 83	BPMEN Exceso de sustrato / 10%	 ((±)84 (6%))
 83	BPMEN B / 90% Atmósfera inerte	 ((±)84 (6%))
 86	BPMEN B / 100%	 ((±)84 (12%))  85 (50%)
 86	HCl ac.	 ((±)84 (100%))
 107	BPMEN B / 100%	 ((±)88 (70%))
 83	TPA B / 85%	 ((±)88 (47%))  ((±)84 (23%))
 107	TPA B / 75%	 ((±)84 (65%))
 109	TPA B / 75%	 ((±)-111 (81%))
 109	BPMEN B / 100%	 112 (24%)  ((±)-113 (53%))
 110	TPA B / 64%	 114 (7%)  ((±)-115 (50%))
 110	BPMEN B / 100%	 114 (50%)  ((±)-116 (15%))

Sustrato	Ligando/ Protocolo/ Conversión	Productos (Rendimiento %)
 117	TPA B / 32%	 (±)-118 (30%)
 117	BPMEN B / 40%	 (±)-118 (25%)
 40	TPA B / 50%	 42 (10%)  43 (18%)
 40	TPA C / 75%	 42 (28%)  43 (20%)

3.6. Oxidación de metilenos activados catalizada por Fe(bpmen)(OTf)₂. Oxidación de (-)-Ambrox a (+)-Esclareolida.

Para este capítulo del trabajo se tomó como punto de partida el resultado previamente obtenido en el bloque 3.4.3., donde se llevó a cabo la oxidación catalítica del éter tricíclico **96** para dar lugar a la lactona de Magnus **98** (Esquema 63). Para comprobar la reproducibilidad de la reacción de oxidación de metilenos activados por un heteroátomo, se diseñó una batería de experimentos donde se evalúan condiciones como tipo de catalizador, cantidad de carga de catalizador, oxidante y equivalentes de oxidante.

El éter cíclico de partida elegido fue el (-)-Ambrox **119** u óxido de (-)-tetranorlabdano, un sesquiterpeno de origen natural componente del Ambergris, considerado uno de los perfumes de origen natural más cotizados. El Ambrox, sintetizado por primera vez en 1950,¹²¹ posee gran valor comercial ya que el Ambergris de origen natural no se utiliza por motivos mediambientales. Dada la demanda de esta fragancia, la obtención de Ambrox **119** y alguno de sus derivados, como el esclareol, ha sido motivo de estudio en síntesis orgánica (Figura 43).¹²² No sólo en perfumería han sido estudiados estos sesquiterpenos, la lactona derivada del Ambrox, la (+)-Esclareolida **121**, presenta actividad citotóxica frente a algunas líneas de cáncer en humanos.¹²³

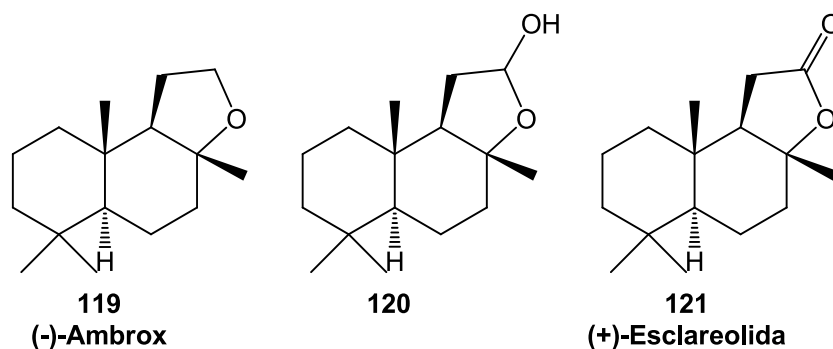


Figura 43

La oxidación selectiva de (-)-Ambrox **119** no debe considerarse un problema trivial, ya que este sesquiterpeno posee 7 metilenos y 2 metinos. Existen varios precedentes de oxidación del metileno activado por el oxígeno en el anillo de

¹²¹ a) Stoll, M.; Hinder, M., *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 33 (5), 1251-1260. b) Stoll, M.; Hinder, M., *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 33 (5), 1308-1312.

¹²² Barton, D.H.R.; Parekh, S.I.; Taylor, D.K.; Tse, C., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5801-5804.

¹²³ a) Atta-ur-Rahman, Farooq A.; Anjum, S.; Choudhary M. I.; *Curr. Org. Chem.*, **1999**, 3, 309-326. b) Rodriguez, E.; Towers G. H. N.; Mitchell, J. C., *Phytochemistry*, **1976**, 15, 1573-1580.

ciclopentano,¹²⁴ aunque todos ellos son superados por la oxidación catalizada con complejos de hierro biomiméticos.¹²⁵ En este tipo de sustratos complejos la combinación entre efectos electrónicos y efectos estéricos decanta la reactividad a favor de la oxidación de metilenos, en detrimento de los metinos. Estos últimos se encuentran más favorecidos desde el punto de vista electrónico para la funcionalización, sin embargo su impedimento estérico hace que la balanza se incline en favor de los metilenos.

A continuación, en la **tabla 6**, se muestran los resultados obtenidos en la reacción de oxidación catalítica del (-)-Ambrox **119**. Llama la atención el aislamiento del lactol **120**, no mencionado en ninguno de los trabajos de bibliografía donde se realiza la oxidación con complejos de hierro (II).¹²⁵ El resultado correspondiente a la reacción catalizada por un 15% mol de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y usando 3 equivalentes de H₂O₂ es indicativo de la capacidad de esta metodología para llevar a cabo transformaciones selectivas a una escala preparativa. Se decidió utilizar ^tBuOOH como oxidante, combinándolo con dos catalizadores diferentes, Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y Fe(**bpicen**)(OTf)₂, para evaluar las condiciones en las cuales la oxidación catalítica de éteres a lactonas es más favorable.

Catalizador	% mol Cat.	Oxidante	Equiv. Oxidante	Conversión	Productos (% rend.)
					120 (57%)
Fe(bpmen)(OTf) ₂	5% mol	H ₂ O ₂	1	75%	121 (34%)
Fe(bpmen)(OTf) ₂	10% mol	H ₂ O ₂	2	92%	121 (75%)
Fe(bpmen)(OTf) ₂	15% mol	H ₂ O ₂	3	100%	121 (83%)
Fe(bpmen)(OTf) ₂	5% mol	^t BuOOH	1	35%	120 (5%)
Fe(bpmen)(OTf) ₂	15% mol	^t BuOOH	3	40%	120 (25%)
Fe(bpicen)(OTf) ₂	5% mol	^t BuOOH	1	-	-
Fe(bpicen)(OTf) ₂	15% mol	^t BuOOH	3	-	-

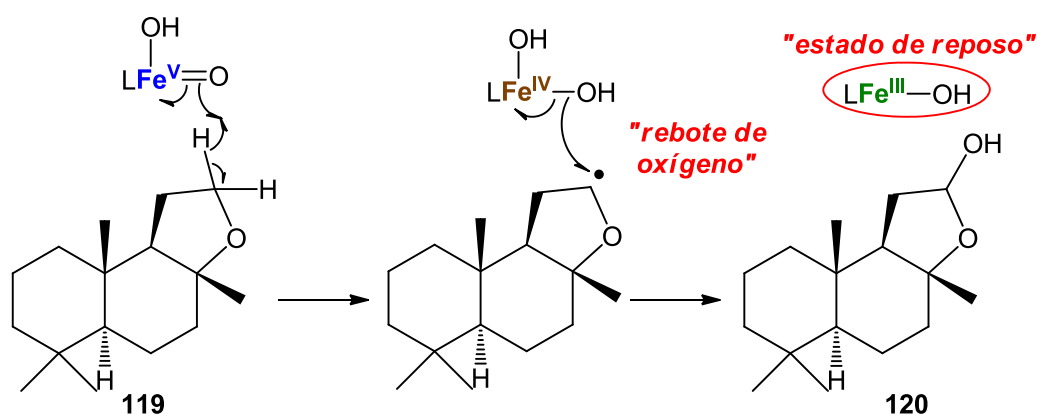
Tabla 6

¹²⁴ a) Seto, H.; Yoshida, K.; Yoshida, S.; Shimizu, T.; Seki, H.; Hoshino, M., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4179-4182. b) Choudhary, M. I.; Musharraf, S. G.; Sami, A.; Atta-ur-Rahman, **2004**, 87, 2685-2694. c) Zhou, M.; Hintermair, U.; Hashiguchi, B. G.; Parent, A. R.; Hashmi, S. M.; Elimelech, M.; Periana, R. A.; Brudvig, G. W.; Crabtree, R. H., *Organometallics*, **2013**, 32, 957-965.

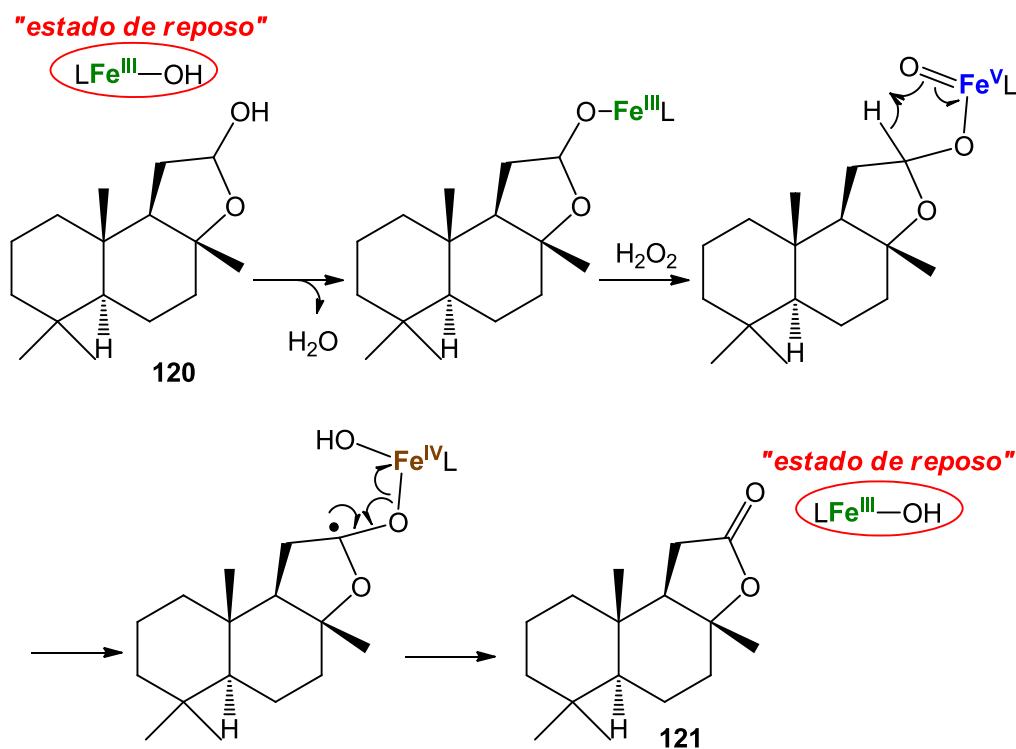
¹²⁵ a) Chen, M. S.; White, M. C., *Science*, **2010**, 327, 566-571. b) Prat, I.; Gómez, L.; Canta, M.; Ribas, X.; Costas, M., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 1908-1913. c) Gómez, L.; Canta, M.; Font, D.; Prat, I.; Ribas, X.; Costas, M., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 1421-1433.

Observando los resultados que se muestran en la **tabla 6** se extrae la conclusión de que el catalizador $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ no es adecuado para este tipo de activación C-H. Las características y reactividad de los catalizadores tipo imina-piridina ($\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$) será analizada posteriormente en este trabajo. Cabe reseñar la baja conversión y reactividad que presenta el complejo $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ cuando se utiliza ${}^t\text{BuOOH}$ como oxidante, aislándose únicamente el derivado hidroxilado **120** como producto de la oxidación.

A continuación en el **esquema 91** se muestran los mecanismos propuestos para la obtención del lactol **120** y (+)-esclareolida **121** a partir de (-)-Ambrox.



Oxidación de alcohol a cetona (muy rápida).



Esquema 91

Las estructuras de **120** y **121** se asignaron gracias a sus espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C (**Figura 44**). En el espectro de RMN ^1H de ambos productos desaparecen las señales de desplazamiento 3.80 ppm y 3.90 ppm que se identifican con el metileno del puente éter del (-)-Ambrox **119**. En el caso del lactol **120** se puede observar un sistema multiplete a 5.30-5.40 ppm, que corresponde al protón geminal al hidroxilo, y en RMN ^{13}C una clara señal de metino a 102.0 ppm. El espectro de RMN ^{13}C de la (+)-esclareolida **121** se encuentra una señal inequívoca del carbonilo de la lactona, a 177.1 ppm. Asimismo el sistema metilénico en posición α de este carbonilo se aprecia a 2.35 ppm en RMN ^1H .

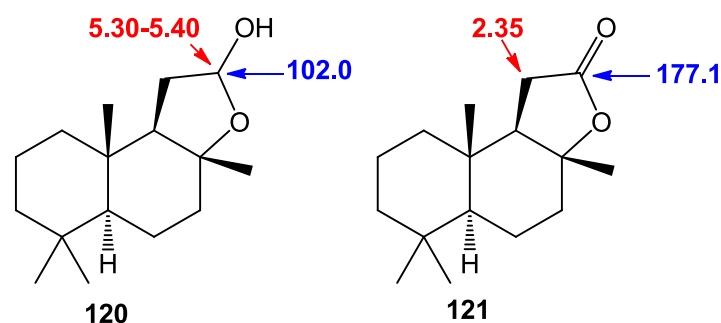


Figura 44

Con los resultados obtenidos sobre los éteres cíclicos **96** y **119** como precedentes, se planteó la posibilidad de la activación C-H catalizada por complejos de hierro (II) en metilenos activados por un nitrógeno, es decir la oxidación de aminas cíclicas a lactamas (**Figura 45**), de la cual no existen precedentes bibliográficos. Lógicamente dependiendo del tipo de amina cíclica la regioselectividad de la reacción puede variar en gran medida. En la **figura 45** se ilustran algunos esqueletos base propuestos, así como las posibilidades de regioselectividad esperadas.

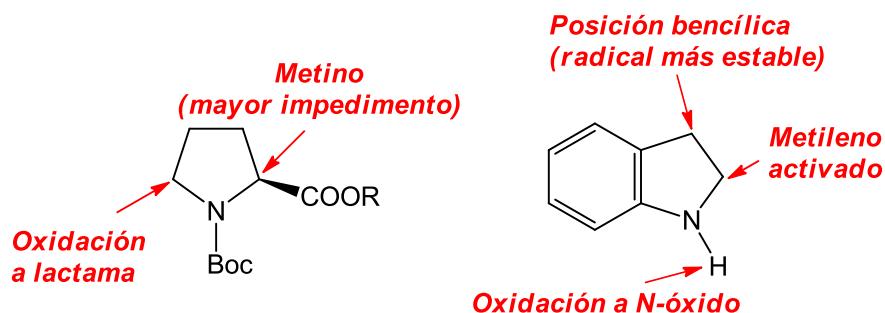
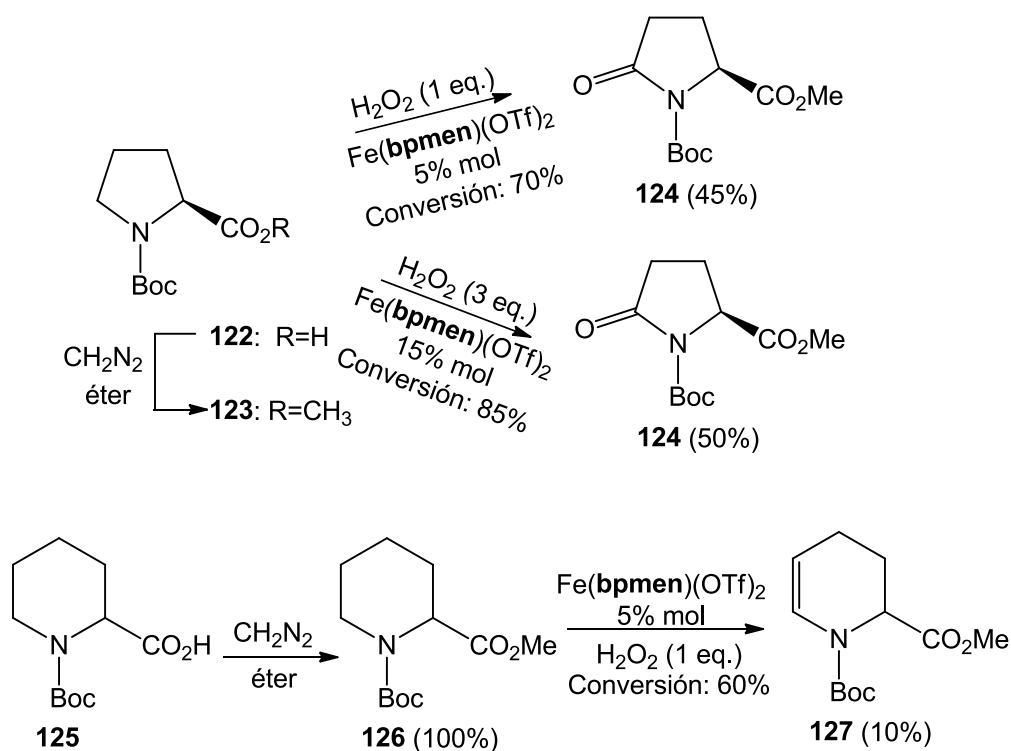


Figura 45

Obviamente, el uso de aminas secundarias o terciarias como materiales de partida para la reacción de oxidación catalítica puede plantear problemas, ya que son compuestos que complejan muy bien con el hierro, y podrían saturar los sitios de coordinación de éste, actuando como ligandos en vez de como sustrato para la reacción.

Se tomaron como sustratos ideales la N-Boc-Prolina **122** y el ácido N-Boc pipercolínico **125**. Ambos sustratos poseen el nitrógeno protegido en forma de carbamato, y para eliminar la posibilidad de coordinación del grupo carboxilo con el metal, se protegieron ambos sustratos en forma de metil éster. Ambos ácidos **122** y **125** se transformaron cuantitativamente en los correspondientes ésteres metílicos, N-Boc-prolinato de metilo **123** y N-Boc-pipercolato de metilo **126**, respectivamente, por tratamiento con una disolución etérea de diazometano (**Esquema 92**).

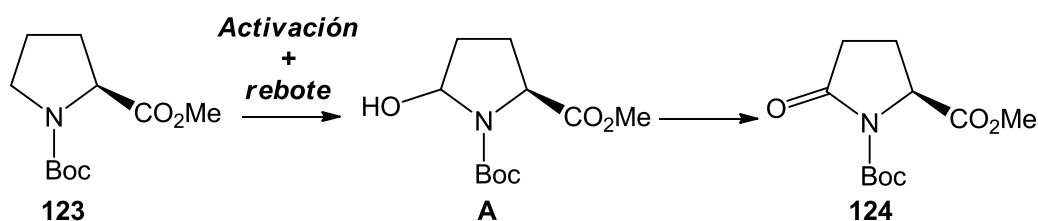


Esquema 92

Cuando se lleva a cabo la reacción de oxidación del N-Boc-prolinato de metilo **123** bajo las condiciones del protocolo B, un equivalente de H_2O_2 y 5% mol de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, se obtiene una conversión de producto de partida del 70%. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash, aislándose el N-Boc-pirolidona de metilo **124** con un rendimiento del 45%. Si se sigue el protocolo C para llevar a cabo la reacción de oxidación, se obtiene la misma lactama **124** como

producto, incrementando el rendimiento hasta un 50% y con una conversión del 85% del material de partida (**Esquema 92**).

La obtención del N-Boc-pirolglutamato de metilo **124** supone el primer ejemplo de obtención de lactamas a partir de aminas cíclicas vía oxidación catalizada por complejos biomiméticos de hierro (II). El mecanismo de obtención de la lactama a partir de la amina cíclica se presupone idéntico al expuesto en el caso de la (+)-esclareolida **121**. No se obtiene ningún producto de la activación del metino que soporta al grupo éster. La activación del metileno en α del nitrógeno en **123** da lugar al radical alquilo que tras el rebote de oxígeno conduce al hemiaminal intermedio **A**, que rápidamente es oxidado a la lactama **124** (**Esquema 93**). La aparición de una señal característica del carbono carbonílico de la lactama a $\delta = 173.5$ ppm en el espectro de RMN ^{13}C confirma la estructura del producto.



Esquema 93

Al realizar la reacción de oxidación del N-Boc-pipecolato de metilo **126** utilizando H_2O_2 como oxidante y $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ como catalizador, siguiendo el protocolo B, se consigue una conversión modesta del 60% del material de partida. Tras la purificación en columna de sílica gel, únicamente se identificó un producto de reacción, el alquenil uretano **127**, con un 10% de rendimiento (**Esquema 92**).

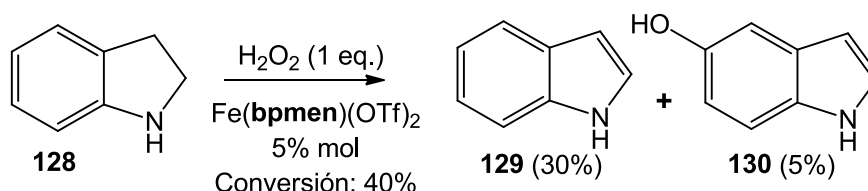
Este resultado resulta inesperado, teniendo en cuenta los precedentes obtenidos sobre el esqueleto de prolina (**Esquema 93**). Sin embargo la reacción de deshidrogenación catalizada por un complejo metálico de hierro está muy documentada en sustratos como la indolina (8,9-dihidro-indol), cuya deshidrogenación es catalizada por el citocromo P-450 de algunas enzimas para dar lugar al indol, en un proceso análogo al realizado por las aromatasas.¹²⁶

Con objeto de comprobar si la acción catalítica del $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ resulta análoga a la de los CYP-450, y que el caso del N-Boc-pipecolato de metilo **126** no es

¹²⁶ a) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Agarwal, R.; McMordie, R. A. S.; Bessems, J. G. M.; van Ommen, B.; van Bladeren, P. J., *Chem. Res. Toxicol.*, **1993**, 6, 808-812. b) Sun, H.; Ehlhardt, W. J.; Kulanthaivel, P.; Lanza, D. L.; Reilly, C. A.; Yost, G. S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2007**, 322, 843-851.

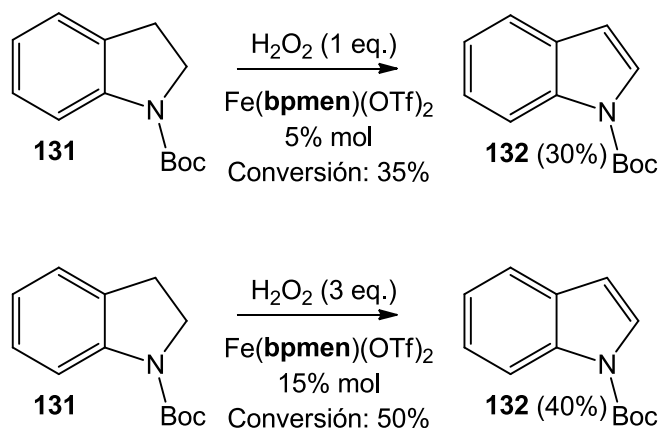
un caso aislado de reactividad, se decidió probar la metodología de oxidación con H_2O_2 sobre la indolina **128** y la N-Boc-indolina **131**.

Al llevar a cabo el ensayo de oxidación sobre la indolina **128** con un equivalente de H_2O_2 , catalizado por un 5% mol de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ se obtuvo una conversión del material de partida del 40%. Tras un proceso de purificación por cromatografía flash, únicamente se pudo aislar un producto, el indol **129**, obtenido con un rendimiento del 30% (**Esquema 94**). El análisis por GC-MS del crudo de reacción permitió comprobar que existía otro producto de la reacción cuyo patrón de fragmentación en espectrometría de masas coincide, según la base de datos del NIST, con el 5-hidroxi-indol **130**, aunque su obtención en esta reacción es prácticamente anecdótica, apenas un 5% de rendimiento.



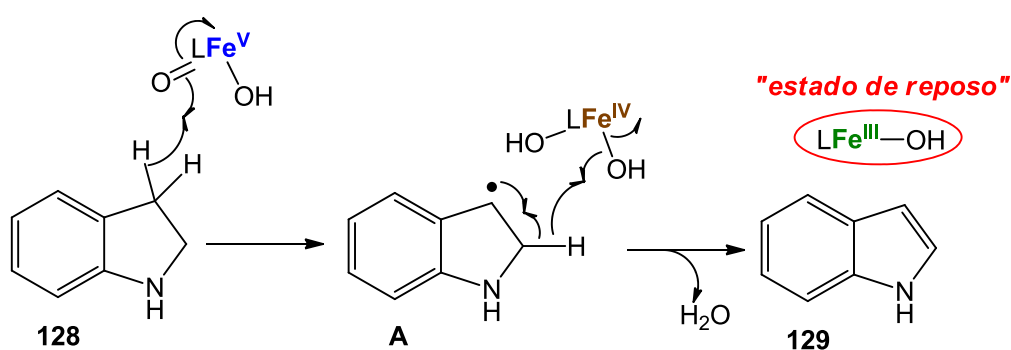
Esquema 94

Cuando se toma como sustrato de partida la N-Boc-indolina **131** y se realiza la oxidación catalítica siguiendo el protocolo B, se obtiene el N-Boc-indol **132**, con un rendimiento del 30% y una conversión del material inicial del 35% (**Esquema 99**). Triplicando las cantidades de oxidante y carga de catalizador (protocolo C), se observa un incremento del rendimiento de N-Boc-indol **132** hasta el 40%, aumentando también la conversión del material de partida hasta un 50% (**Esquema 95**).



Esquema 95

Todos estos ejemplos de deshidrogenaciones sobre aminas cíclicas (**126**, **128** y **131**) pueden explicarse sobre un mecanismo de activación C-H competitivo con aquel que conduce a la obtención de lactonas y lactamas, aunque una vez obtenido el alquil-radical, en lugar del rebote de oxígeno, lo que ocurre es una abstracción de hidrógeno (**Esquema 96**), siendo este camino de reacción muy favorecido por la especial estabilidad que presentan los productos aromáticos de tipo indol (**129**, **130**, y **132**). Este mismo mecanismo ha sido propuesto en la bibliografía para explicar reacciones de deshidrogenación catalizadas por el citocromo P-450.¹²⁷ Como se ilustra en el **esquema 96**, el primer paso es una activación de enlace C-H en la posición más favorable. En el caso de los esqueletos de indolina la posición que conduce al radical más estable sería la posición bencílica. Obtenido el alquil radical **A**, y teniendo la especie dihidroxi-hierro (IV) presente, la abstracción de hidrógeno en posición α del alquil-radical para dar lugar a una molécula de H₂O y el producto aromático es mucho más rápida que el rebote de oxígeno, resultando imposible el aislamiento de ningún derivado hemiaminal o lactama en estos ensayos.



Esquema 96

Dado que la actividad catalítica del Fe(**bpmen**)(OTf)₂ parece muy similar a la mostrada por algunos de los CYP-450 mencionados¹²⁶ sobre los sustratos tipo indolina, se decidió tomar el indol **129** como último sustrato para realizar el ensayo de oxidación con H₂O₂. El interés y objetivo de la prueba sobre este compuesto aromático radica en los pigmentos de alto valor añadido (Indigo, Isatina e Indirubina) que se han aislado en la reacción de oxidación de indol catalizada por el CYP-450 (**Figura 46**).¹²⁸

¹²⁷ Rettie, A. E.; Boberg, M.; Rettenmeier, A. W.; Baillie, T. A., *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263, 13733-13738.

¹²⁸ Gillam, E. M. J.; Notley, L. M.; Cai, H.; de Voss, J. J.; Guengerich, F. P., *Biochemistry*, **2000**, 39, 13817-13824.

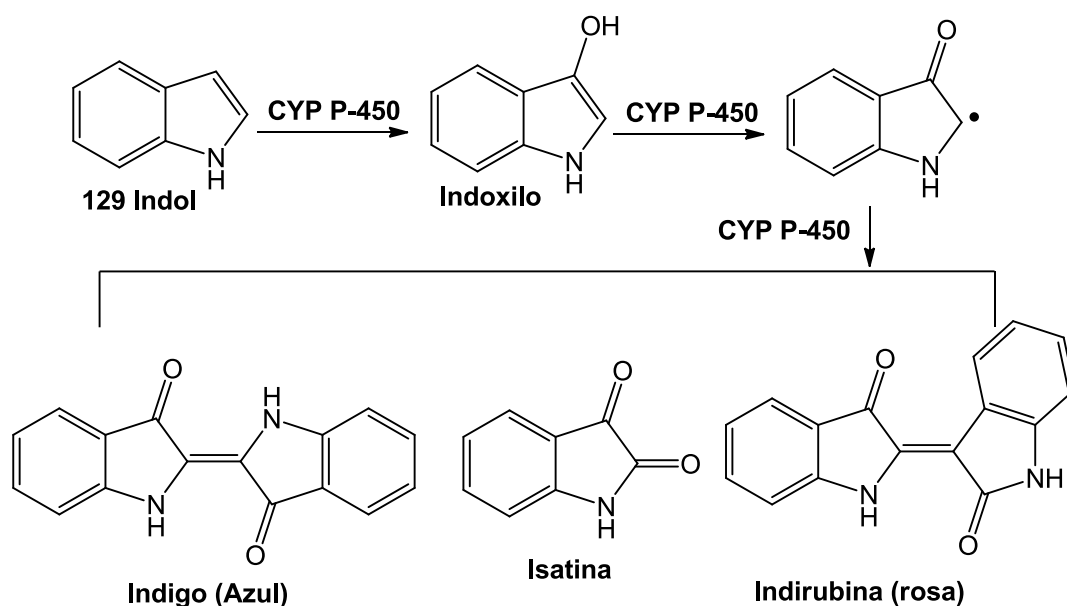
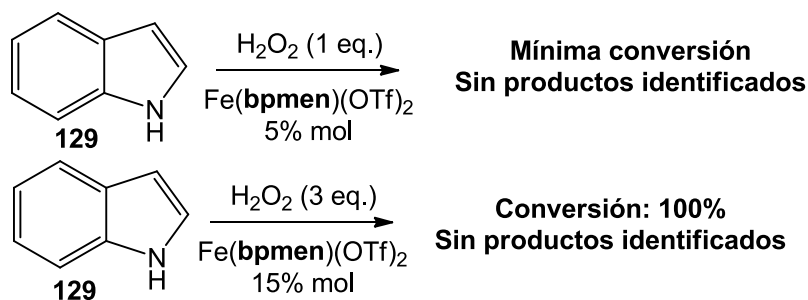


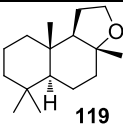
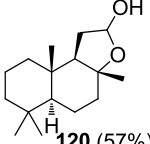
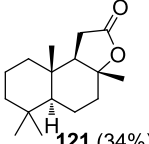
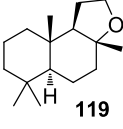
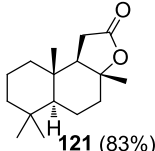
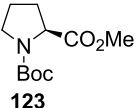
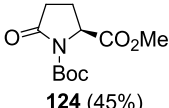
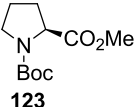
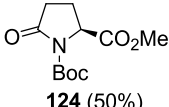
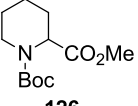
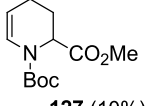



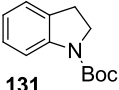
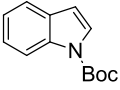
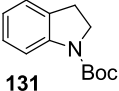
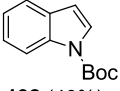
Figura 46

Por lo tanto se realizó el ensayo de oxidación sobre **129** con H_2O_2 catalizado por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y bajo las condiciones del protocolo B (1 equivalente de oxidante y 5% mol de catalizador). Apenas si se obtuvo conversión del material de partida y, aunque por cromatografía en capa fina se observaban débiles señales de productos polares, no fue posible la identificación de ninguno de ellos por análisis de GC-MS del bruto de reacción (**Esquema 97**). Al realizar la reacción siguiendo el protocolo C sobre **129** se obtuvo una sorprendente conversión total del sustrato inicial y de nuevo la cromatografía en capa fina mostró la existencia de productos de reacción de mayor polaridad que el material de partida, aunque las señales no fuesen de la intensidad esperada para este tipo de compuestos cromóforos. Se intentó una separación cromatográfica por columna de silica gel, la cual no condujo al aislamiento de producto alguno de la transformación (**Esquema 97**). Tampoco el análisis por GC-MS del crudo de reacción ayudó a la identificación de ninguno de los posibles productos de oxidación.



Esquema 97

Tabla 7. Resumen de los resultado de la oxidación catalítica de metilenos activados.

Sustrato	Protocolo/ Conversión	Productos (Rendimiento %)
 119	B / 75%	 120 (57%)  121 (34%)
 119	C / 100%	 121 (83%)
 123	B / 70%	 124 (45%)
 123	C / 85%	 124 (50%)
 126	B / 60%	 127 (10%)
 128	B / 40%	 129 (30%)  130 (5%)
 131	B / 35%	 132 (30%)
 131	C / 50%	 132 (40%)

3.7. Oxidación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP).¹²⁹

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) son compuestos carbonados que suscitan un gran interés por muy diversos motivos. La mayoría de los HAP se pueden encontrar de forma natural en el medio ambiente, e incluso se han detectado en mediciones e identificaciones de compuestos orgánicos complejos en el espacio exterior.

Usualmente los hidrocarburos aromáticos policíclicos emitidos de manera artificial son producidos por una combustión incompleta de carbón, petróleo, gas, madera o basuras, y están considerados como un grupo de compuestos contaminantes con graves efectos sobre la salud humana. Algunos de los HAP más habituales y nocivos son el pireno **133**, fluoreno **136**, antraceno **138**, fenantreno **140** y criseno **141** (Figura 47).

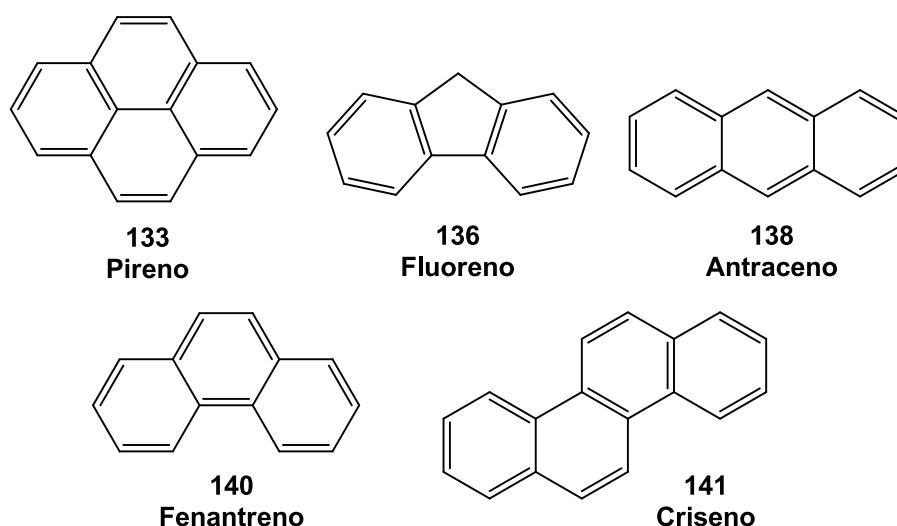


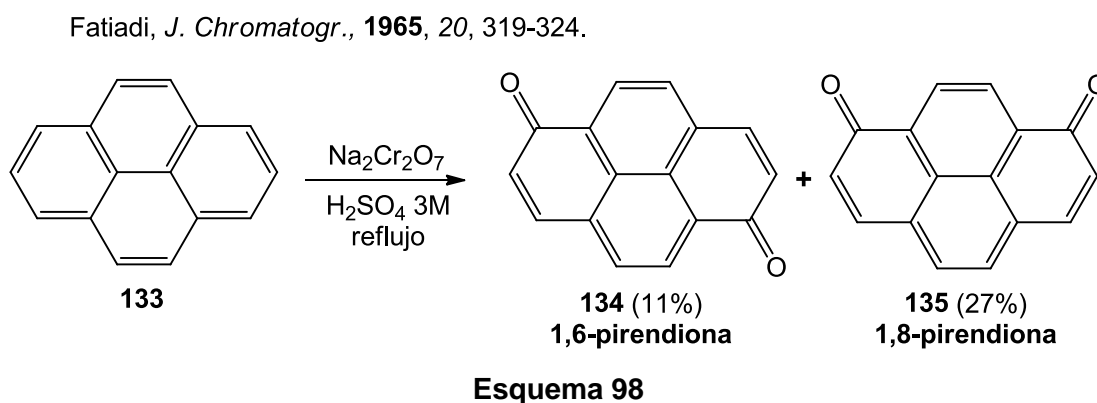
Figura 47

La causa de la toxicidad de estos compuestos ha sido motivo de extensos estudios sobre su metabolismo en el cuerpo humano.¹³⁰ Los HAP de la figura 46 no están considerados compuestos carcinógenos, por lo que es su metabolismo lo que les convierte en especies mutagénicas. En la mayoría de los casos la oxidación de los HAP catalizada por el citocromo P-450 es la etapa inicial que produce la especie polar electrófila capaz de interactuar con macromoléculas como las proteínas o los ácidos nucleicos.

¹²⁹ López-Moreno, A.; Clemente-Tejeda, D.; Calbo, J.; Naeimi, A.; Bermejo, F.; Ortí, E.; Pérez, E. M., *Chem. Commun.*, **2014**, (bajo revisión del editor).

¹³⁰ Xue, W.; Warshawsky, D., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2005**, 206, 73-93.

Sin embargo, el interés sobre los hidrocarburos policíclicos aromáticos no sólo es debido a cuestiones medioambientales o toxicológicas. En ciencia de materiales los HAP son un foco de gran interés debido a su similitud estructural con el grafeno.¹³¹ El pireno es probablemente el HAP más estudiado debido a sus propiedades como cromóforo, que lo hacen muy atractivo en reconocimiento molecular y biología estructural. Actualmente la funcionalización de moléculas como el pireno, que poseen una gran superficie aromática para establecer interacciones no covalentes con nanotubos de carbono y grafeno, es un reto en la química orgánica de materiales.¹³² La oxidación es un método de funcionalización muy práctico, y en la bibliografía existente se encuentra descrita la oxidación del pireno a escala de laboratorio, si bien la dificultad de funcionalización de estos compuestos es elevada, dada su gran aromaticidad, con lo que se requieren condiciones drásticas para lograrlo ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en H_2SO_4 3M a temperatura de reflujo).¹³³ Los productos aislados de esta forma son los mismos que los identificados en las reacciones de oxidación en medio aeróbico realizadas por algunos microorganismos (**Esquema 98**).¹³⁴



En este capítulo del trabajo se llevó a cabo un estudio sobre las posibilidades de la metodología de oxidación catalizada por $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ sobre los cinco

¹³¹ a) Allen, M. J.; Tung, V. C.; Kaner, R. B., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 132-145. b) Zhu, Y.; Murali, W.; Cai, X. L.; Suk, J. W.; Potts, J. R.; Ruoff, R. S., *Adv. Mater.*, **2010**, *22*, 3906-3924. c) Novoselov, K. S.; Fal'ko, V. I.; Colombo, L.; Gellert, P. R.; Schwab, M. G.; Kim, K., *Nature*, **2012**, *490*, 192-200. d) Wassei, J. K.; Kaner, R. B., *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 2244-2253. e) Rodríguez-Pérez, L.; Herranz, M. A.; Martín, N., *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 3721-3735. f) Iski, E. V.; Yitamben, E. N.; Gao, L.; Guisinger, N. P., *Adv. Funct. Mater.*, **2013**, *23*, 2554-2564. Chua, C. K.; Pumera, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 3222-3233.

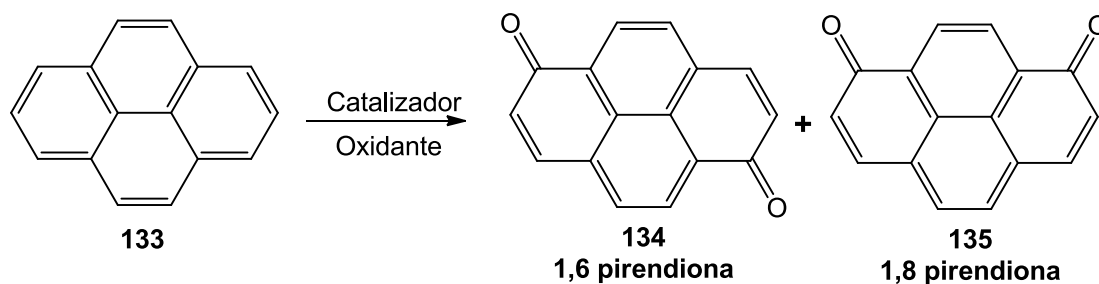
¹³² Kawano, S. I.; Baumgarten, M.; Chercka, D.; Enkelmann, V.; Mullen, K., *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5058-5060.

¹³³ Fatiadi, A. J., *J. Chromatogr.*, **1965**, *20*, 319-324.

¹³⁴ a) Wunder, T.; Kremer, S.; Sterner, O.; Anke, H., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **1994**, *42*, 636-641. b) Launen, L. A.; Pinto, L. J.; Moore, M. M., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **1999**, *51*, 510-515.

sustratos mostrados en la **figura 47**, poniendo especial interés en la oxidación del pireno **133**.

Se llevó a cabo una batería de experimentos para probar la oxidación de pireno **133** catalizada por Fe(**bpmen**)(OTf)₂, Fe(**pima**)₂(OTf)₂ y Fe(**bpicen**)(OTf)₂, cuyos resultados se resumen en la **tabla 8**. Se usaron diferentes condiciones, variando la carga de catalizador, el oxidante y los equivalentes de éste.



Entrada	Catalizador	Oxidante	Conversión	1,6 pirendiona	1,8 pirendiona
1	Fe(pima) ₂ (OTf) ₂ 15% mol	H ₂ O ₂ (3 eq.)	-	-	-
2	Fe(bpicen)(OTf) ₂ 15% mol	H ₂ O ₂ (3 eq.)	-	-	-
3	Fe(bpmen)(OTf) ₂ 5% mol	H ₂ O ₂ (3 eq.)	50%	15%	8%
4	Fe(bpmen)(OTf) ₂ 15% mol	H ₂ O ₂ (3 eq.)	70%	22%	11%
5	Fe(bpmen)(OTf) ₂ 20% mol	H ₂ O ₂ (3 eq.)	70%	21%	12%
6	Fe(bpmen)(OTf) ₂ 20% mol	H ₂ O ₂ (5 eq.)	90%	39%	26%
7 Protocolo F	Fe(bpmen)(OTf) ₂ 5% mol	Oxone (1 eq.)	20%	12%	6%
8 Protocolo F	Fe(bpmen)(OTf) ₂ 15% mol	Oxone (3 eq.)	30%	20%	10%

Tabla 8

Analizando los resultados mostrados en la **tabla 8** se pueden extraer varias conclusiones. En primer lugar es obvio que los catalizadores tipo imina-piridina, Fe(**pima**)₂(OTf)₂ y Fe(**bpicen**)(OTf)₂, poseen una actividad catalítica completamente diferente a la mostrada por el complejo Fe(**bpmen**)(OTf)₂ que será objeto de estudio en un capítulo posterior. En segundo lugar cabe mencionar que, si bien los rendimientos obtenidos son moderados, son superiores al método descrito en la bibliografía, basado en el uso de Na₂Cr₂O₇.¹³³ Con las condiciones drásticas publicadas por Fatiadi se obtiene un rendimiento del 11% para la 1,6-pirendiona **134** y un 27% para la 1,8-pirendiona **135**, significativamente inferiores a los obtenidos en nuestro trabajo bajo las condiciones optimizadas de la reacción de oxidación catalizada por Fe(**bpmen**)(OTf)₂ (**tabla 8**, entrada 6). Es reseñable que la selectividad obtenida se invierte respecto al método utilizado por Fatiadi (Na₂Cr₂O₇ en H₂SO₄ 3M), ya que en nuestro caso el producto mayoritario siempre es la 1,6-pirendiona **134**.

Comparando las entradas 4, 5 y 6 de la **tabla 8** parece obvio concluir que la cantidad de oxidante es la variante que más influye en la conversión. Entre la entrada 4 y la 5, únicamente varía un 5% mol de catalizador (de 15% mol a 20% mol) obteniéndose el mismo resultado. Sin embargo entre la entrada 5 y la 6, se incrementa en dos equivalentes la cantidad de oxidante (de 3 equivalentes a 5 equivalentes), traduciéndose en un 20% más de conversión del pireno **133** inicial, así como en mayores rendimientos de productos aislados. La autooxidación del ligando es la causa probable de que mayores cargas de catalizador (>20% mol) conduzcan incluso a menores rendimientos, detectándose por espectrometría de masas altas cantidades de ácido picolínico, producto lógico de la autooxidación del ligando **bpmen**.

Sobre el papel del oxidante se deben comentar ciertos aspectos de tipo práctico. Si se comparan las entradas 4 y 8 de la **tabla 8** puede concluirse que en igualdad de carga del catalizador e igual número de equivalentes de oxidante, el uso de H₂O₂ conduce a conversiones del material de partida notablemente superiores, en comparación con el uso de Oxone (**Protocolo F**, 80°C, 9 horas). Sin embargo el rendimiento de los productos aislados es prácticamente el mismo, con un 40% de conversión menos. Claramente la reacción con H₂O₂ es más rápida (30 minutos frente a 9 horas) lo que quizás se traduzca en un aumento de reacciones secundarias de degradación oxidativa. Desde un punto de vista meramente práctico, aquellos ensayos en los que se utiliza Oxone como oxidante proporcionan un crudo de reacción más limpio y manejable, por lo que el proceso de purificación por cromatografía flash es mucho más sencillo.

La identificación de ambos productos, 1,6-pirendiona **134** y 1,8-pirendiona **135** se hizo en base a sus espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y a su análisis por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la **figura 48** se muestran las señales de RMN ^1H , las cuales coinciden con las asignaciones de la bibliografía existente,¹³⁵ así como la fácil identificación en cromatografía de capa fina (Hexano/AcOEt= 1:1) de los productos de reacción **134**, **135** y el material de partida **133**.

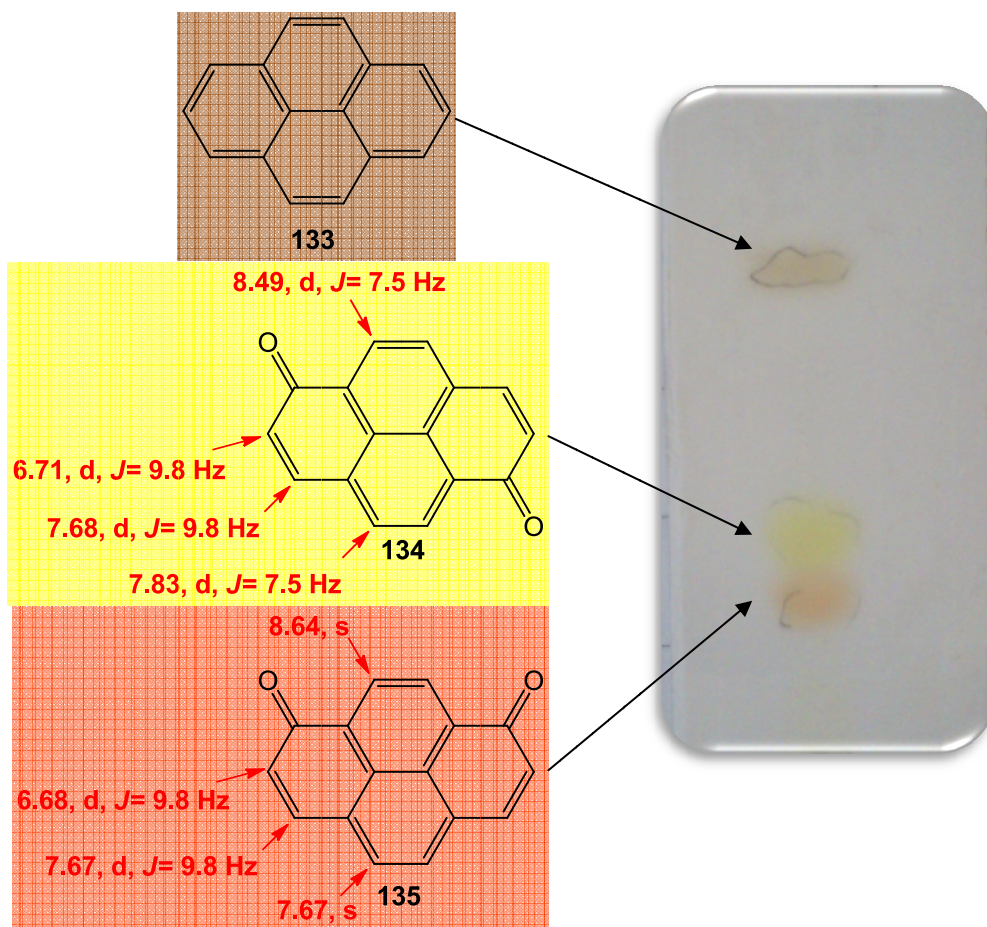
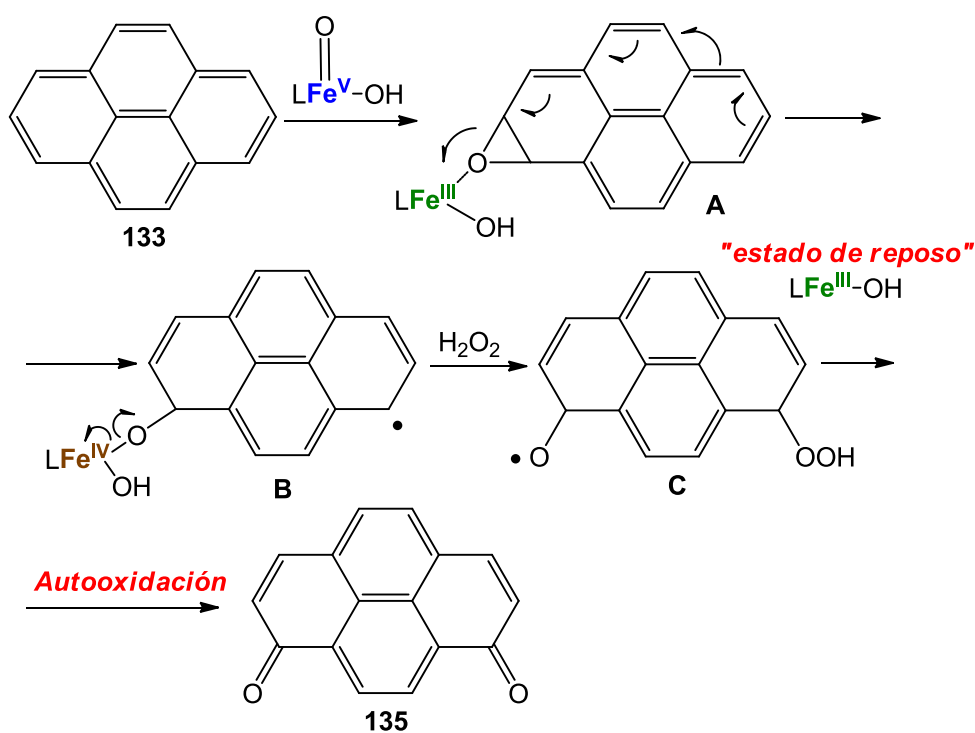
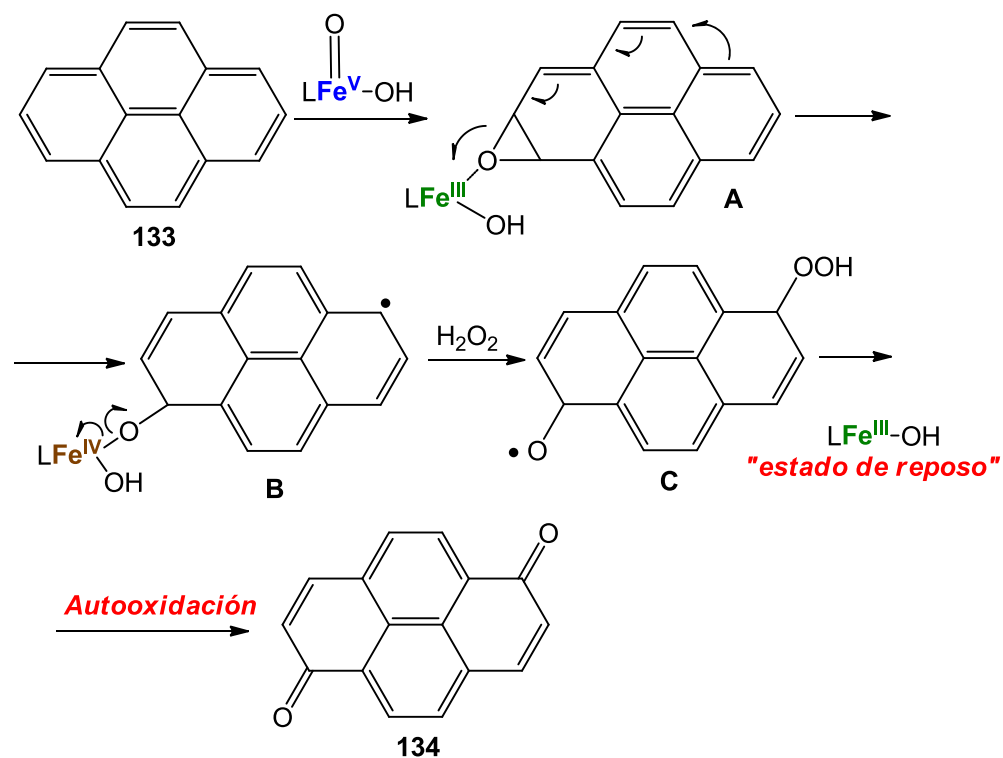


Figura 48

Puesto que la mayoría de oxidaciones sobre el pireno han sido realizadas utilizando sistemas de citocromo P-450 no existe un mecanismo aceptado para la transformación catalizada. En el **esquema 99** se muestra un mecanismo racionalizado para este sistema catalítico, explicando la formación de ambas pirendionas.

¹³⁵ Cerniglia, A. E.; Kelly, D. W.; Freeman, J. P.; Miller, D. W., *Chem. Biol. Interactions*, **1986**, *57*, 203-216.



Esquema 99

Ambos productos oxidados, **134** y **135**, se pueden explicar siguiendo el mismo mecanismo, con la única diferencia del movimiento de un electrón. El primer paso es la activación de uno de los dobles enlaces disustituidos de la molécula de pireno **133** por medio de la especie de alta valencia del catalizador $\text{LFe}^{\text{V}}(\text{O})\text{-OH}$, donde L es el

ligando **bpmen**. Se obtiene así el intermedio **A**, donde aún persiste la unión $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-O}$, con lo que el posible producto de epoxidación no llega a tener existencia real. La ruptura homolítica de uno de los enlaces C-O del oxirano metalado **A** y el consecuente movimiento de electrones, da como resultado el intermedio radicalario **B**, que rápidamente reacciona con una molécula de oxidante generando el peróxido **C**. Todo esto ocurre paralelamente a la ruptura homolítica del enlace $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-O}$ del intermedio **B**, resultando esto en la regeneración del estado de reposo del catalizador ($\text{LFe}^{\text{III}}\text{-OH}$). Ambas funciones del intermedio **C**, tanto el peróxido como el oxi-radical, evolucionan en un paso de autooxidación, típico de estas especies, hacia la pirendiona correspondiente.

Por último, un aspecto a destacar de la oxidación catalítica del pireno es el alto valor añadido de los productos obtenidos, fruto de la gran dificultad que presenta la funcionalización de este tipo de compuestos aromáticos. En la **figura 49** se muestran datos de valor económico del pireno **133** (Sigma-Aldrich), 1,6-pirendiona **134** (Princeton Biomolecular Research) y 1,8-pirendiona **135** (American Custom Chemicals).

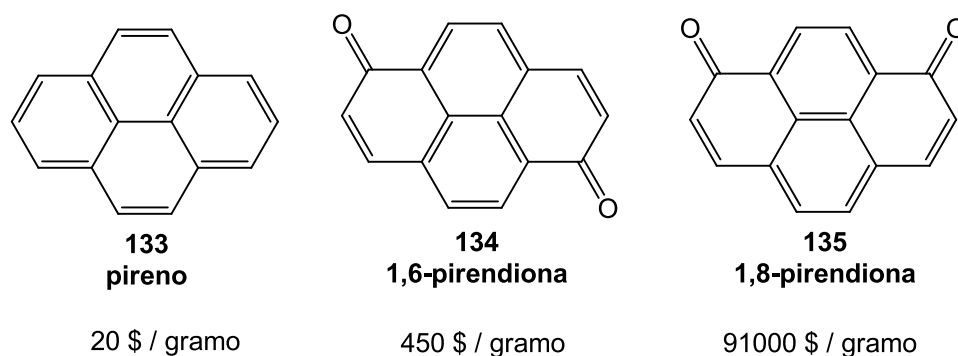
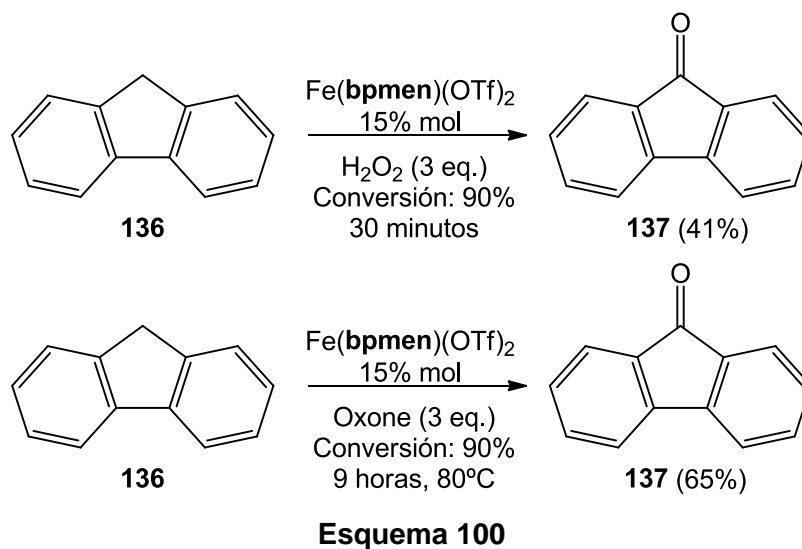


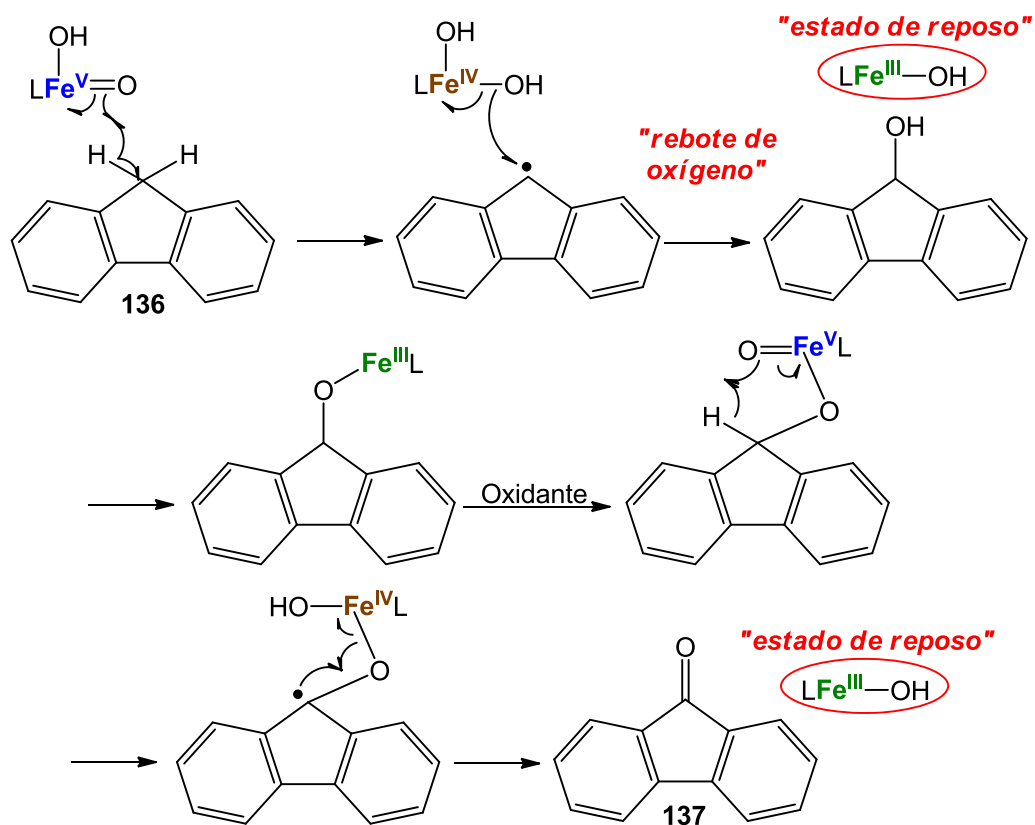
Figura 49

Tomando como material de partida el fluoreno **136**, se llevó a cabo la reacción de oxidación usando como catalizador el $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ puesto que en la oxidación del pireno **133** se mostró como la opción adecuada para catalizar este tipo de reacciones. Se decidió realizar dos ensayos, cambiando la variable del oxidante entre ambos, utilizando H_2O_2 (protocolo C) y Oxone (protocolo F). En el **esquema 100** se muestran ambos experimentos con idéntica carga de catalizador (15% mol) e igual número de equivalentes de oxidante (tres equivalentes). En ambos casos el producto resultante de la reacción fue la fluorenona **137**, resultando la conversión del material de partida en un 90% en los dos ensayos. Sin embargo en el caso de la reacción en la cual se utilizó Oxone como oxidante se aisló un 65% de rendimiento

de la fluorenona **137**, un resultado significativamente superior al obtenido en el ensayo con H_2O_2 , donde el rendimiento tras purificación de la fluorenona **137** fue un 41% (**Esquema 100**).



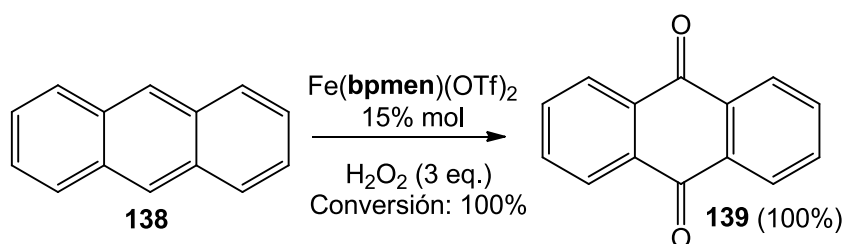
El mecanismo para explicar la formación de la fluorenona **137** (**Esquema 101**) es análogo al mostrado anteriormente en este trabajo para la obtención de otras cetonas.



En ninguna de las reacciones anteriores se pudo aislar, o incluso encontrar evidencias por cromatografía en capa fina, de la presencia como producto del derivado hidroxilado en posición bencílica.

Otro de los hidrocarburos aromáticos policíclicos más conocidos es el antraceno **138**. De nuevo se trata de un sustrato simétrico y completamente aromático, como el pireno **133**, que, al contrario que el fluoreno que posee una posición bencílica fácilmente activable, requiere de condiciones drásticas para su transformación, dada su gran estabilidad. En la bibliografía se encuentran ejemplos de su oxidación utilizando como catalizador diversos citocromos P-450.¹³⁶

La reacción de oxidación del antraceno **138** bajo las condiciones del protocolo C (15% mol de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ como catalizador, 3 equivalentes de H₂O₂ como oxidante) condujo a la conversión total del sustrato inicial. Asimismo, tras una cromatografía flash, se aisló la antraquinona **139** con un rendimiento del 100% (**Esquema 102**), lo que supone un ejemplo rotundo de la utilidad de este tipo de metodología en transformaciones preparativas.

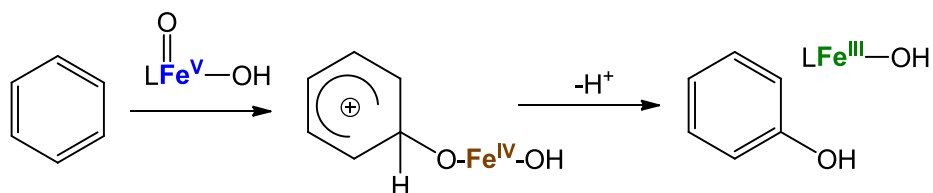


El mecanismo propuesto en el **esquema 99** para la oxidación del pireno **133** está basado en las evidencias, existentes en la bibliografía, sobre especies oxiránicas en compuestos aromáticos obtenidas por catálisis de complejos metálicos o citocromos P-450. Obviamente, todas estas transformaciones transcurren por mecanismos centrados en el metal, ya que unas condiciones de reacción *tipo* Fenton conducirían a la obtención de dímeros de los materiales de partida.¹³⁷ Sin embargo en el caso de la oxidación de antraceno **138** parece menos probable la formación de una especie oxiránica en el anillo central, siendo mucho más accesibles para la especie voluminosa del catalizador metálico los anillos laterales, aunque tampoco puede ser descartado dicho mecanismo. Un mecanismo, en esencia muy parecido, es el

¹³⁶ Torres, E.; Hayen, H.; Niemeyer, C. M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2007**, 355, 286-293.

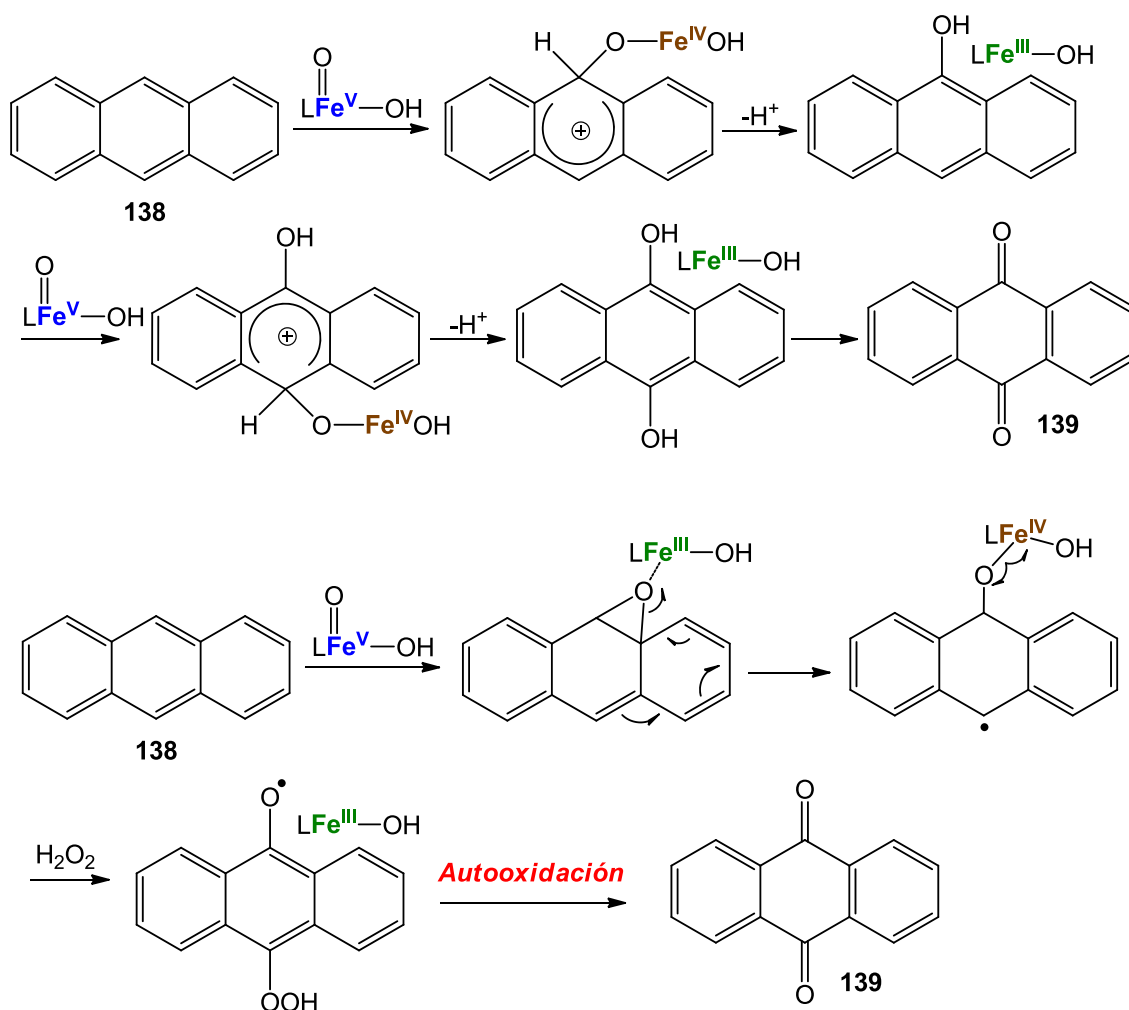
¹³⁷ a) Smith, J. R. L.; Norman, R. O. C., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2897-2905. b) Barton, D. R.; Launay, F., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3379-3390.

propuesto por Barton¹³⁷, basado en la adición de la especie electrofílica de alta valencia de Fe^{V} ($\text{LFe}^{\text{V}}(\text{O})\text{-OH}$) al anillo aromático, generando una especie catiónica, que posteriormente evoluciona hacia el hidroxilo aromático correspondiente (**Esquema 103**).



Esquema 103

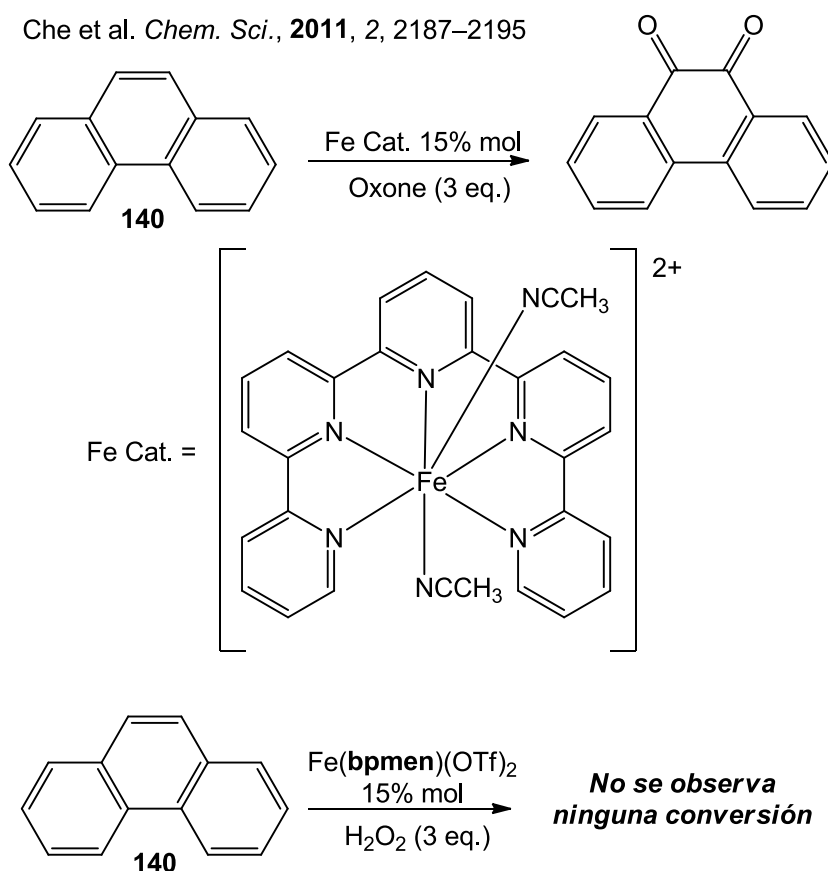
Seguindo el mecanismo propuesto por Barton, es fácilmente explicable la doble oxidación del antraceno **138** para conseguir el diol precursor de la antraquinona. A continuación en el **esquema 104** se muestran ambos mecanismos posibles para la obtención de la antraquinona **139**.



Esquema 104

Para terminar el estudio sobre los HAP, se tomaron otros dos sustratos de características similares a los ya utilizados, el fenantreno **140** y el criseno **141**.

En el caso del fenantreno **140**, Che y colaboradores⁵⁷ publicaron su oxidación catalizada por un complejo de hierro (II) heptacoordinado, con un ligando oligopiridínico, obteniendo la dicetona derivada (**Esquema 105**). Desafortunadamente al realizar la reacción de fenantreno **140** con 3 equivalentes de H₂O₂ y una carga del catalizador Fe(**bpmen**)(OTf)₂ del 15% mol (Protocolo C) no se obtuvo ninguna conversión del material de partida, por lo que el resultado del grupo de Che no es reproducible utilizando las condiciones de nuestra metodología (**Esquema 105**).



Esquema 105

El ensayo sobre el criseno **141** no cuenta con precedentes en la bibliografía que ilustren la oxidación catalizada por complejos de hierro (II), aunque si se ha hecho reaccionar criseno con citocromos P-450 obteniendo como productos diversos metabolitos estrogénicos.¹³⁸ Se realizó la reacción de oxidación catalizada por Fe(**bpmen**)(OTf)₂ utilizando H₂O₂ como oxidante y bajo las condiciones del protocolo

¹³⁸ van Lipzig, M. M. H.; Vermeulen, N. P. E.; Gusinu, R.; Legler, J.; Frank, H.; Seidel, A.; Meerman, J. H. N., *Environ. Toxicol. Phar.*, **2005**, 19, 41-55.

C. La solubilidad del criseno en acetonitrilo planteó una cuestión difícil de resolver. Incluso en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:1 la solubilidad del criseno es de unos 45 mg en 10 ml de mezcla de disolvente, lo que hace muy difícil obtener una reactividad sobre este sustrato. Si bien el uso de CH_2Cl_2 como disolvente en este tipo de reacciones no plantea ningún problema, ya que no es coordinante, el CH_3CN es indispensable para la regeneración del *estado de reposo* del catalizador. Por lo tanto, como se muestra en el **esquema 106** la reacción sobre el criseno **141** no condujo a ningún resultado a destacar, ya que tras una cromatografía flash no se aisló más que un 60% del material de partida recuperado.

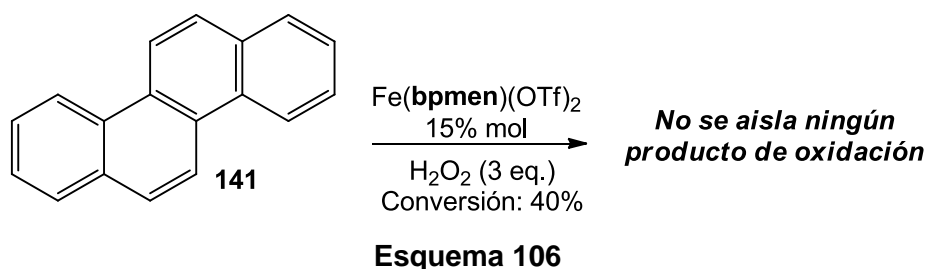
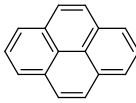
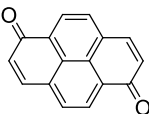
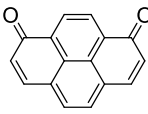
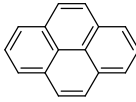
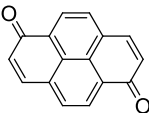
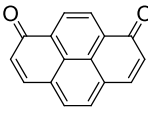
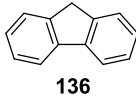
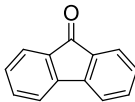
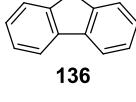
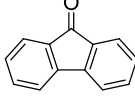
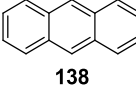
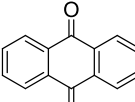


Tabla 9. Resumen de resultados de oxidación catalítica de HAP.

Sustrato	Protocolo/ Conversión	Productos (Rendimiento %)	
 133	C / 70%	 134 (22%)	 135 (11%)
 133	F / 30%	 134 (20%)	 135 (10%)
 136	C / 90%	 137 (41%)	
 136	F / 90%	 137 (65%)	
 138	C / 100%	 139 (100%)	

3.8. Reacciones de oxidación alílica catalizadas por los complejos $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$.

A lo largo de los bloques anteriores se han utilizado puntualmente los catalizadores tipo imina-piridina sintetizados en el capítulo 3.1. En todas estas ocasiones mostraron poca, o ninguna actividad catalítica. En este apartado se estudiarán sus propiedades y reactividad, puesto que por sus características pueden ser buenos análogos de los sistemas Fe-porfirina.

Los complejos de hierro α -iminopiridina no han sido objeto de mucha atención desde el punto de vista de su actividad como catalizadores de procesos de oxidación. Las iminas son fáciles de sintetizar, la modificación de su estructura no presenta grandes dificultades y lo más importante, son menos propensas a reacciones de autooxidación que las correspondientes aminas. Por este motivo, se decidió sintetizar el análogo a **bpmen** en versión α -iminopiridina, que es el ligando **bpicen**, cuyo complejo de Fe (II) no ha sido estudiado desde el punto de vista catalítico (**Figura 50**). Además, se sintetizó una versión bidentada del **bpicen**, el ligando **pima**, que brinda la posibilidad de poner en juego un mayor número de modos de coordinación y mayor flexibilidad del ligando bidentado.

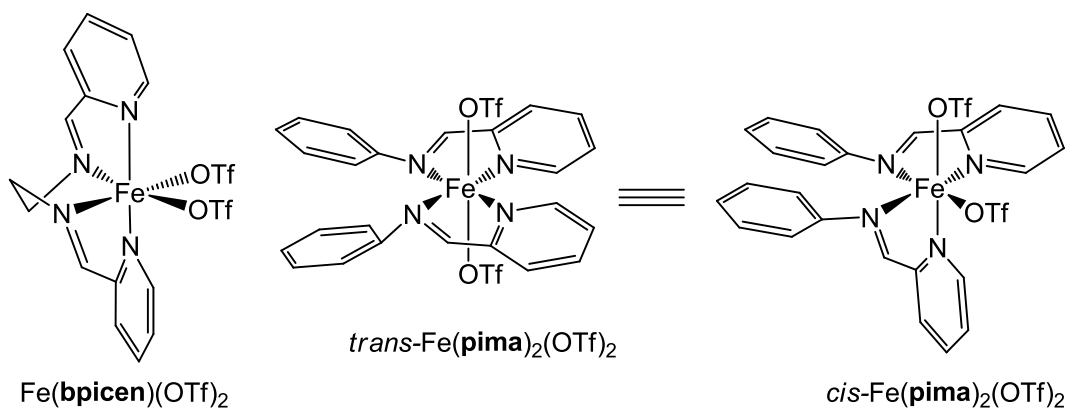


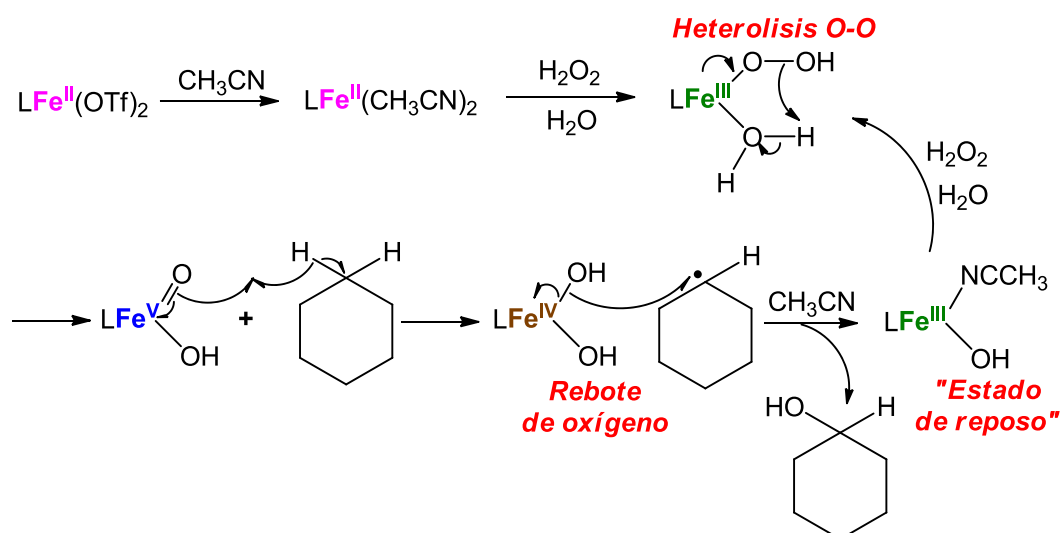
Figura 50

Los primeros experimentos, llevados a cabo utilizando H_2O_2 como oxidante, no aportaron ningún resultado destacable, lo que es una tendencia en los complejos hierro α -iminopiridina, mucho más reactivos cuando se utiliza ${}^t\text{BuOOH}$ como oxidante. Los experimentos realizados por el grupo de Bauer,⁵⁴ pioneros en el uso de este tipo de complejos, arrojan mucha luz a este respecto. La adición de 2,4,6-tri-*tert*-butilfenol (un compuesto con conocida actividad como trampa de radicales) a la mezcla de reacción en un ensayo catalizado por $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$, usando H_2O_2 como

oxidante, hace que la reacción no tenga lugar. Esto quiere decir que el uso de H_2O_2 como oxidante, combinado con catalizadores hierro α -iminopiridina, conduce a procesos radicalarios centrados en el oxígeno, o de libre difusión.

Puesto que este fenómeno es completamente indeseable, ya que no se obtiene ningún control sobre la reactividad conseguida, el uso de $^t\text{BuOOH}$ como oxidante se impone en este capítulo. Bauer y colaboradores añaden 2,4,6-tri-*tert*-butilfenol a reacciones donde el $^t\text{BuOOH}$ es el oxidante empleado, con resultados óptimos de oxidación. Asimismo, nuestro grupo ha comprobado que todos los ensayos realizados en atmósfera inerte, salvo una excepción que será comentada (compuesto **144**), conducen a la obtención de similares resultados a los obtenidos en atmósfera abierta. Esto quiere decir que queda excluida la participación del oxígeno atmosférico y su posterior autooxidación como mecanismo para explicar los productos cetónicos obtenidos.

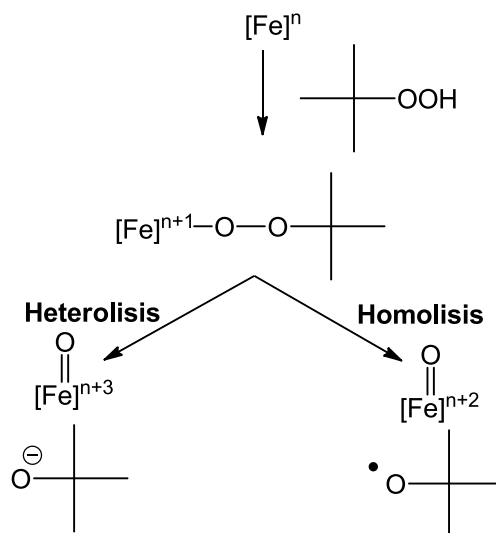
En el caso del uso de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ combinado con $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ u otros catalizadores cuyos ligandos son tipo amina-piridina, está establecido el mecanismo por el cual el metal alcanza estados de alta valencia y el catalizador se regenera, y se encuentra que el agua juega un papel muy importante, así como que uno de los pasos clave es la rápida heterólisis del enlace O-O del peroxo-complejo de hierro (**Esquema 107**).



Cuando se utiliza $t\text{BuOOH}$ (5M en decano) como oxidante el mecanismo por el que transcurre la reacción de oxidación es diferente. Los catalizadores de hierro α -iminopiridina siguen un camino de reacción similar al de las especies hierro-porfirina, donde el estado de más alta valencia alcanzado por el hierro es Fe^{4+} , y la regeneración del ciclo catalítico pasaría por un estado $\text{Fe}(\text{II})$.

Existe mucha controversia sobre el mecanismo de este tipo de reacciones, resumida por Bauer y colaboradores⁵⁴ en un esquema (**esquema 108**) donde se muestran las dos vías posibles de evolución de la especie $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-O-O}t\text{Bu}$, cuya existencia se comprueba por la aparición de bandas en el espectro de UV entre 590 y 650 nm.¹³⁹

Bauer et al., *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 7617-7631.



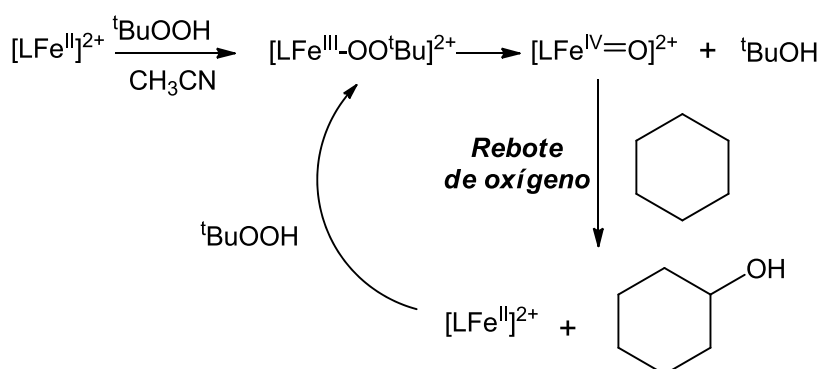
Esquema 108

Ambas opciones son discutidas. Por una parte, la ruptura heterolítica del enlace O-O conlleva la formación de una base fuerte, *tert*-butóxido ($t\text{BuOH}$ $\text{p}K_a = 18$), un proceso nada favorecido. Por otra, la ruptura homolítica del enlace O-O conduce a la especie radicalaria centrada en el oxígeno que podría dar como resultado reacciones de autooxidación en cadena, algo completamente descartado puesto que se ha probado que estas reacciones transcurren vía especies radicalarias centradas en el metal, mediante el uso de capturadores de radicales libres (2,4,6-*tri-tert*-butilfenol o

¹³⁹ a) Gosiewska, S.; Permentier, H. P.; Bruins, A. P.; van Koten, G.; Klenin Gebbink, R. J. M., *Dalton Trans.*, **2007**, 3365-3368. b) Jensen, M. P.; Payeras, A. M.; Fiedler, A. T.; Costas, M.; Kaizer, J.; Stubna, A.; Münck, E.; Que, L., *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 2398-2408. c) Seo, M. S.; Kamachi, T.; Kouno, T.; Murata, K.; Park, M. J.; Yoshizawa, K.; Nam, W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2291-2294. d) Namuswe, F.; Kasper, G. D.; Narducci Sarjeant, A. A.; Hayashi, T.; Krest, C. M.; Green, M. T.; Monne-Loccoz, P.; Goldberg, D. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14189-14200.

PPh₃). Con casi toda seguridad el radical *tert*-butoxilo genera rápidamente ^tBuOH como subproducto de la reacción, quizás como un proceso concertado en la formación de la especie [Fe]^{IV}=O.

El trabajo del grupo de Nam,^{139c} demuestra con cálculos teóricos que la opción correcta es la ruptura homolítica del enlace O-O en la especie [Fe]-O-O^tBu, a la par que descarta a esta misma especie como el oxidante final de los compuestos orgánicos, ya que se encuentran grandes barreras de energía para el ataque del oxígeno sobre el sustrato. Por lo tanto, basándonos en el trabajo de Nam y colaboradores, podemos proponer el **esquema 109** como el mecanismo más plausible para este tipo de metodología donde se utiliza ^tBuOOH como oxidante.

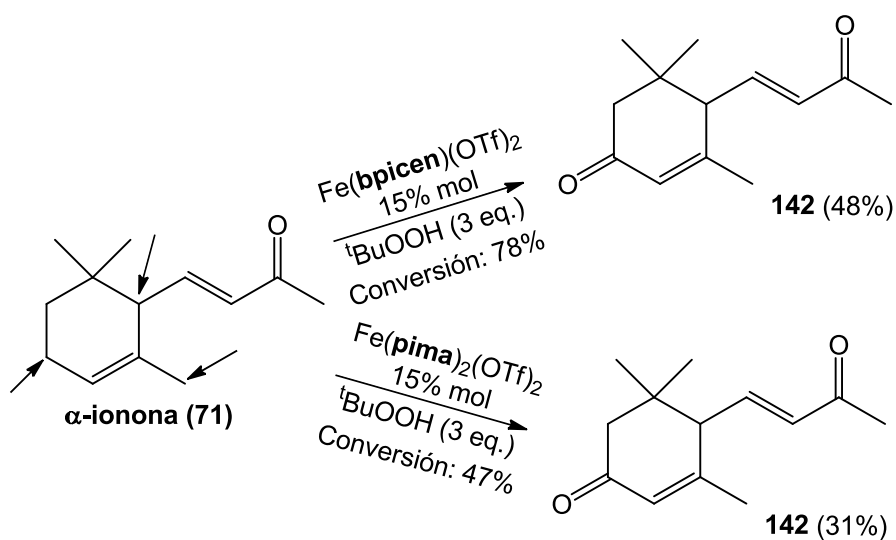


Esquema 109

El hecho de que mediante esta metodología el hierro no alcance el estado oxo-hidroxo-hierro (V) implica que no es posible la *cis*-dihidroxilación, y que por tanto, no sean necesarios dos sitios de coordinación libres en posición *cis* para que el catalizador sea operativo. Así pues, la configuración *trans* en ligandos como el Fe(**pima**)₂(OTf)₂ (**figura 50**) o una conformación cuadrado-plana en ligandos como el Fe(**bpicen**)(OTf)₂ puede ser perfectamente aceptable sin que eso afecte a la actividad catalítica.

El estudio se inició mediante la utilización de los complejos Fe(**bpicen**)(OTf)₂ y Fe(**pima**)₂(OTf)₂ en procesos de oxidación con ^tBuOOH, tomando como sustratos de partida la α -ionona **71** y la β -ionona **73**. Como se ha mencionado, la regioselectividad esperada excluía completamente la *cis*-dihidroxilación, pero estos sustratos terpenoides permitieron la evaluación de la competencia entre epoxidación y activación C-H en posición alílica, así como comparar los resultados obtenidos con los ya descritos ensayos utilizando Fe(**bpmen**)(OTf)₂ como catalizador. El protocolo utilizado en estas reacciones fue el **protocolo E**, (^tBuOOH, 3 equivalentes; catalizador 15% mol), manteniendo la reacción durante 4 horas.

Al llevar a cabo la oxidación catalítica de α -ionona **71** siguiendo el protocolo E y utilizando el catalizador $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ se obtuvo una conversión del material de partida del 78%, y tras una cromatografía flash, se aisló la dicetona **143** con un rendimiento del 48% (**Esquema 110**). El compuesto **142** presenta en el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C dos señales de carbonos singletes a desplazamientos químicos de $\delta=197.8$ y 198.6 ppm, identificadas ambas como los grupos carbonilo α,β -insaturados, lo que permitió identificar su estructura. Al realizar el ensayo tomando como catalizador el $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$, la conversión fue significativamente menor, un 47%. Tras un proceso de purificación, se identificó la dicetona **142** como el único producto de reacción con un 31% de rendimiento (**Esquema 110**).

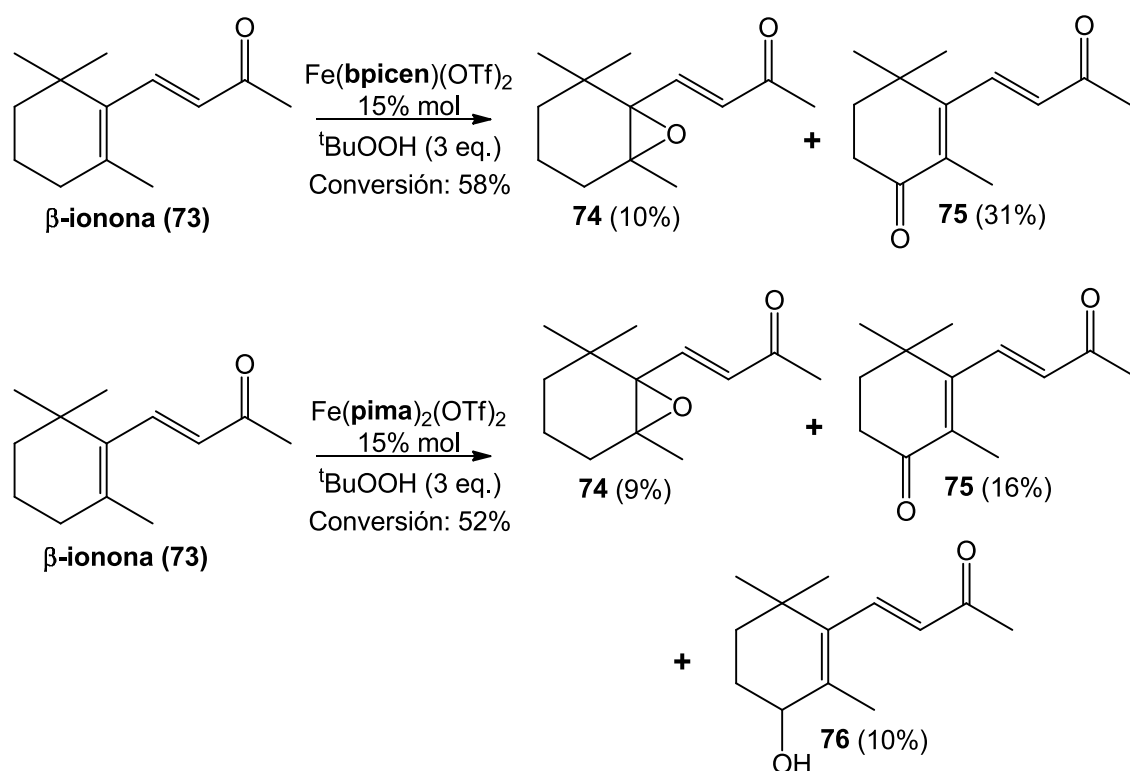


Esquema 110

Viendo los resultados mostrados en el **esquema 110**, parece que la regioquímica de la reacción de oxidación, catalizada por los complejos de hierro α -iminopiridina seleccionados, se decanta por la activación de posiciones alílicas. De nuevo entran en juego factores estéricos y electrónicos, puesto que en la α -ionona **71** existen tres posiciones alílicas para activar, todas ellas diferentes. Encontramos un metino, cuyo radical terciario es el más estable pero también es la posición más impedida. El sustrato también presenta un metilo, que es la posición más accesible y a la vez la que da lugar al radical menos estable. El punto intermedio es el metileno que ha sido activado en la dicetona **142**.

El ensayo sobre la β -ionona **73** arroja más luz sobre la reactividad de estos complejos. Siguiendo el protocolo E ($t\text{BuOOH}$, 3 equivalentes; catalizador 15% mol),

se llevó a cabo la reacción de oxidación utilizando $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ como catalizador. La conversión del sustrato inicial fue de un 58%, y tras una cromatografía flash se pudieron aislar dos productos, el monoepóxido **74** con un 10% de rendimiento y la dicetona **75** con un rendimiento del 31% (**Esquema 111**). La utilización del $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$ como catalizador del proceso de oxidación condujo a una conversión del 52%, y tras la purificación del bruto de reacción, se aislaron tres productos, el monoepóxido **74** con un 9% de rendimiento, el hidroxi-derivado **76** con un rendimiento del 10% y la dicetona **75** con un 16% de rendimiento (**Esquema 111**).

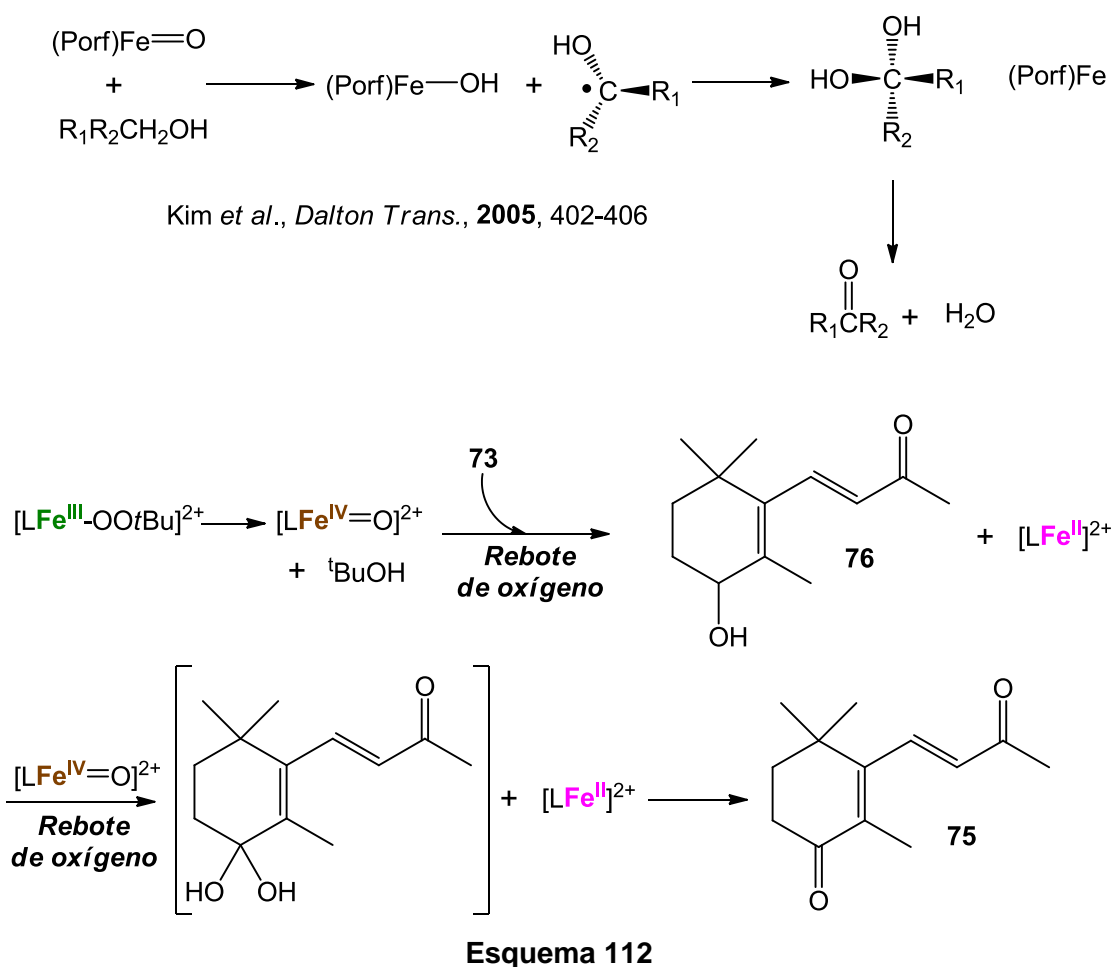


Esquema 111

A la vista de los experimentos (**Esquema 111**) con la β -ionona **73** se puede concluir que especies basadas en el metal son responsables de la oxidación, pues no sólo se obtienen productos de oxidación alílica sino que además se encuentran productos de epoxidación. Aún así, el producto de epoxidación es minoritario en ambos ensayos, lo que apunta a que la reacción de oxidación con tBuOOH catalizada por complejos de hierro α -iminopiridina es un buen método de activación de posiciones alílicas, sobre todo si el objetivo es obtener un sistema carbonílico α,β -insaturado a partir de la olefina. Asimismo parece que el catalizador $\text{Fe}(\text{bpicaen})(\text{OTf})_2$ presenta una mayor actividad catalítica utilizando esta metodología, algo que ya apuntaba en los ensayos con α -ionona **71** (**Esquema 110**).

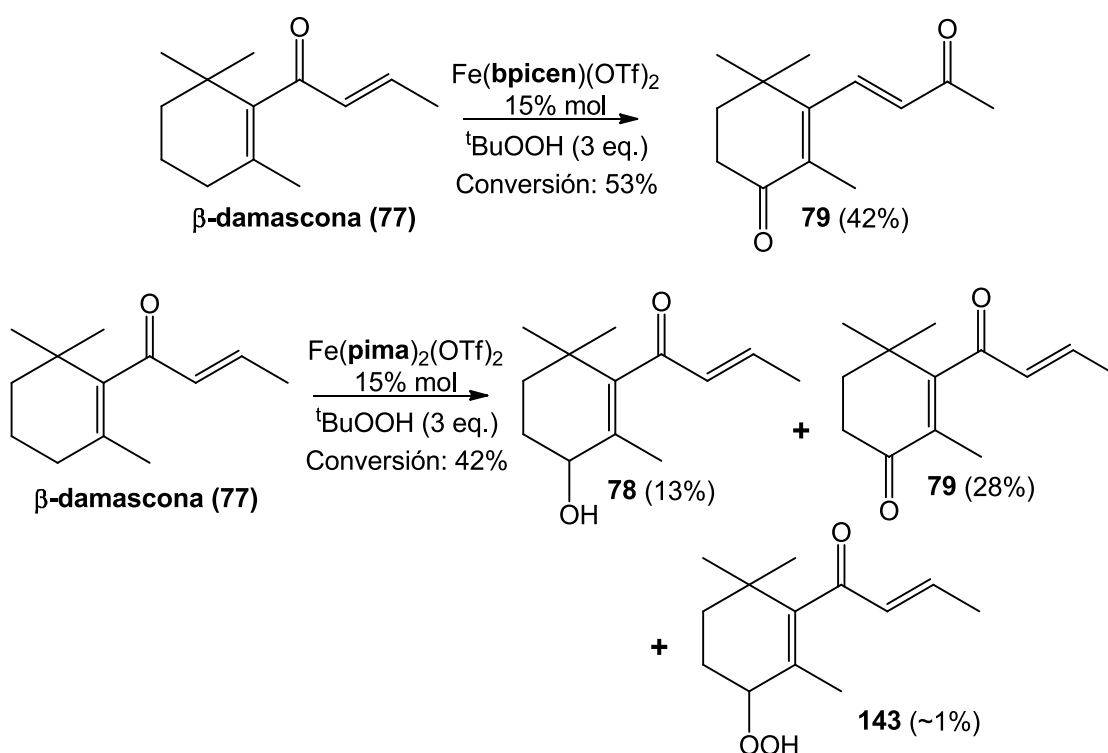
Además el uso de Fe(**pima**)₂(OTf)₂ permitió el aislamiento del hidroxilo alílico **76**, algo fundamental de cara a la evaluación del tipo de mecanismo que sigue la reacción para llegar a la cetona. Cabe destacar que una interpretación mecanística como las ya aportadas en este trabajo para oxidaciones similares catalizadas por Fe(**bpmen**)(OTf)₂ (**Esquema 91**) no sería posible, puesto que, como se ha mencionado con anterioridad (**Esquemas 108 y 109**), la metodología no permite obtener especies de alta valencia tipo oxo-hidroxo-Fe(V).

De nuevo, en este punto, encontramos diferencias de interpretación en la bibliografía existente. Por una parte Bauer y colaboradores defienden que el mecanismo para la obtención de la cetona no puede transcurrir a través del hidroxilo intermedio, puesto que en su trabajo no consiguen aislar los hidroxilados.⁵⁴ Por otra parte, el grupo de Cheal Kim¹⁴⁰ propone en su trabajo una explicación basada en un doble rebote de oxígeno, lo que parece ser la explicación más adecuada al caso que nos ocupa (**Esquema 112**).



¹⁴⁰ Han, J. H.; Yoo, S-K.; Seo, J. S.; Hong, S. J.; Kim, S. K.; Kim, C., *Dalton Trans.*, **2005**, 402-406.

Al realizar la oxidación catalítica de β -damascona **77** bajo las condiciones del protocolo E, (t BuOOH, 3 equivalentes; catalizador 15% mol), utilizando el complejo $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ como catalizador, se obtuvo una conversión del sustrato inicial del 53%. Tras una cromatografía flash se aisló como único producto la dicetona **79**, con un 42 % de rendimiento (**Esquema 113**). En el ensayo llevado a cabo con el catalizador $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$ se obtuvo una conversión menor, un 42%, y sin embargo tras purificación del bruto de reacción se aislaron tres productos: el producto de hidroxilación alílica **78** con un 13% de rendimiento, la dicetona **79** con rendimiento del 28% y finalmente se identificaron trazas, alrededor de un 1%, del hidroperóxido alílico **143** (**Esquema 113**).



Esquema 113

En esta prueba se puede apreciar como el catalizador $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ es más selectivo que el $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$, puesto que mientras este último proporciona varios productos, la oxidación con $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ únicamente da como resultado la dicetona **79**. Lo más destacable de este ensayo fue la posibilidad de aislar el hidroperóxido **143**, siendo este el único caso que se dio a lo largo de todo el presente trabajo. Las propiedades espectroscópicas del hidroperóxido **143** se comparan con las del hidroxilo **78** en la **figura 51**.

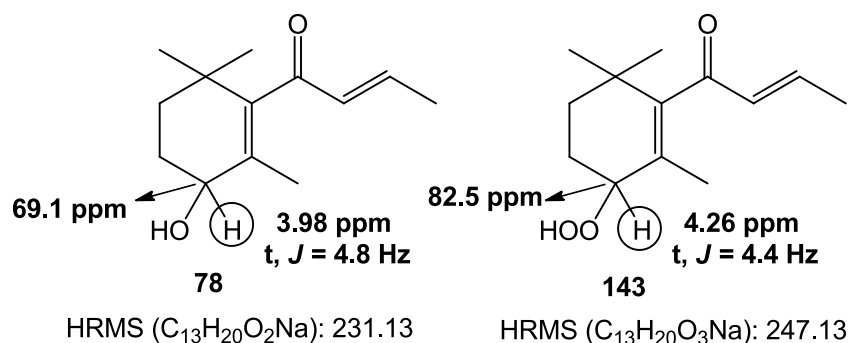
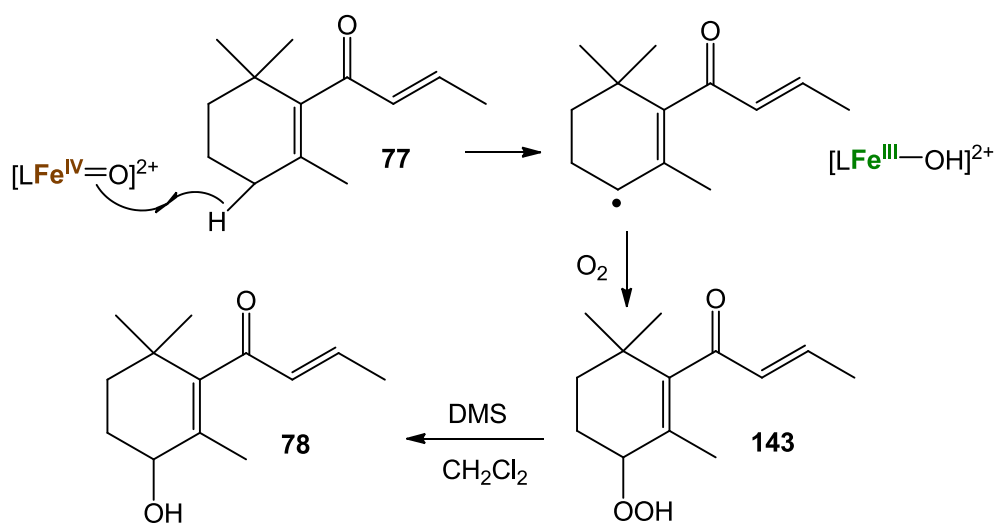


Figura 51

Parece obvio suponer que el camino que sigue la reacción para llegar al hidroperóxido **143** es la captura de una molécula de oxígeno singlete O_2 por parte del radical alílico intermedio, compitiendo directamente con el rebote de oxígeno de la especie $\text{LFe}^{\text{III}}\text{-OH}$ (**Esquema 114**).

Obviamente, **143** es un producto muy minoritario, pero aún así, se llevó a cabo la reacción de oxidación catalizada por $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$ en atmósfera inerte, comprobando que en este caso no se encontró ninguna evidencia del hidroperóxido, demostrando que su origen es la captura del O_2 atmosférico por parte del radical alílico (**Esquema 114**). Además, el tratamiento con DMS en CH_2Cl_2 del hidroperóxido **143**, condujo a la obtención del hidroxilo **78**, confirmando la estructura de **143**.

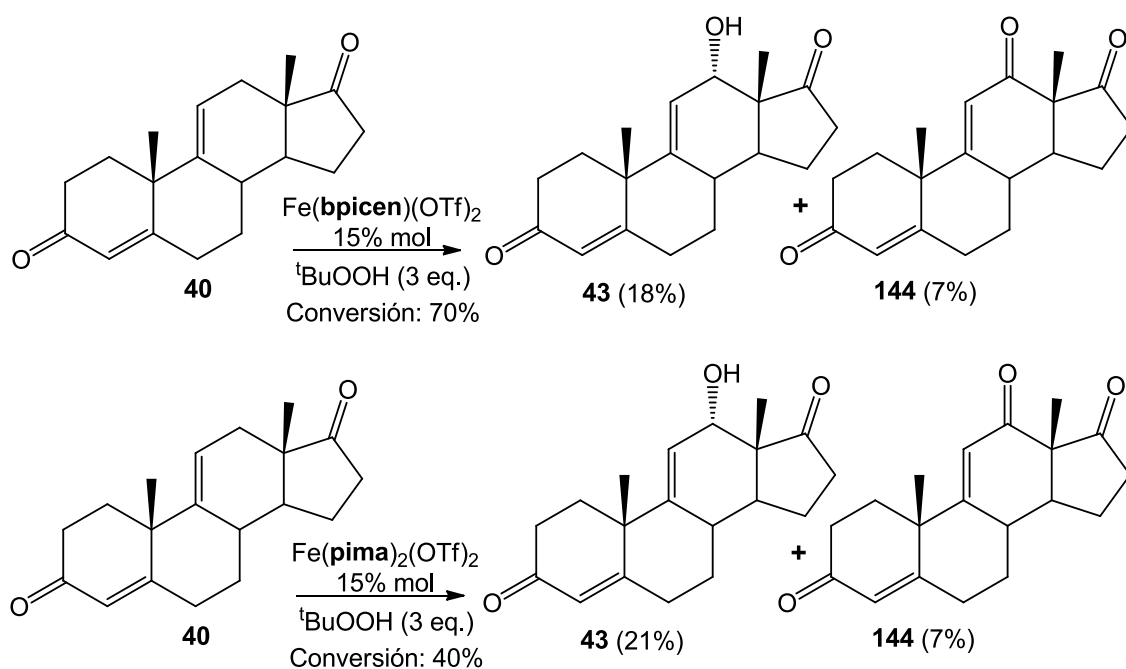


Esquema 114

La 4,9(11)-androstadien-3,17-diona **40** fue otro de los sustratos seleccionados para probar la reacción de oxidación con $^t\text{BuOOH}$ catalizada por los complejos $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$. Este material de partida permitió evaluar la

regioselectividad en la oxidación, aparte del interés que plantea la funcionalización de estos sustratos con posible aplicación biomédica.

Se realizó el ensayo de oxidación catalítica de 4,9(11)-androstadien-3,17-diona **40** siguiendo el protocolo E y utilizando como complejo catalizador el Fe(**bpicen**)(OTf)₂, obteniéndose una conversión del 70% del material inicial. Tras una cromatografía flash se pudieron caracterizar dos productos, el 12-β-hidroxi derivado **43** con un rendimiento del 18% y la tricetona **144** con un 7% de rendimiento (**Esquema 115**). Al llevar a cabo la misma reacción (protocolo E) con el catalizador Fe(**pima**)₂(OTf)₂, se consiguió una conversión modesta del sustrato de partida, un 40%, y se identificaron los mismos productos de oxidación alílica en C-12. Tras la purificación del bruto de reacción en columna de silica gel, el rendimiento aislado de los productos fue muy similar al del ensayo anterior, a pesar de la baja conversión. Se obtuvo un 21% del 12-β-hidroxi derivado **43** y un 7% de la tricetona **144** (**Esquema 115**).



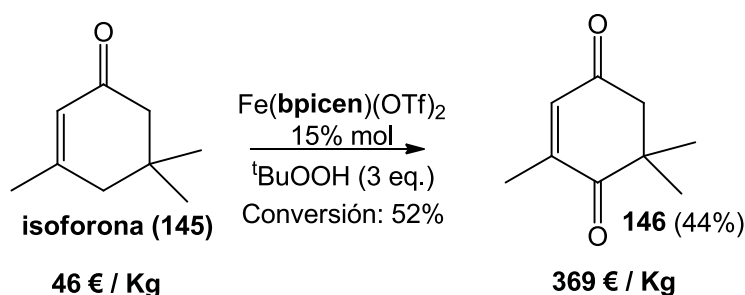
Esquema 115

La tricetona **144** presenta unas señales características en sus espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C. Dos singletes a δ=5.85 y 5.92 ppm en RMN ¹H, son característicos de los protones vinílicos en posición α de ambos sistemas carbonílicos α,β-insaturados (C-4 y C-11). Además, la existencia de una nueva señal de carbono singlete a δ=196.4 ppm en el espectro de RMN ¹³C ratifica la estructura propuesta para la tricetona **144**. En ninguno de los ensayos se apreciaron productos de epoxidación, lo cual supone una gran diferencia respecto a los

resultados obtenidos con los catalizadores Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y Fe(**tpa**)(OTf)₂ (**Esquemas 36, 37 y 90**).

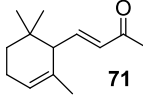
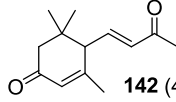
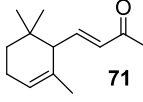
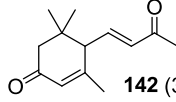
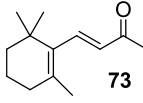
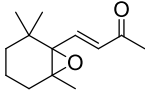
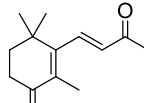
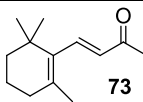
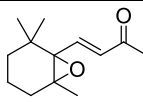
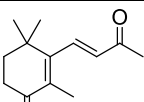
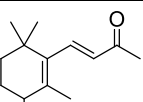
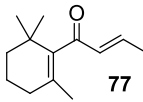
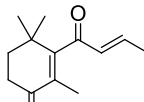
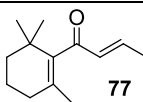
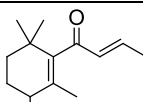
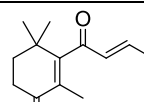
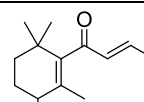
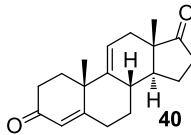
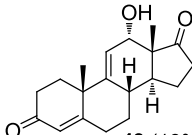
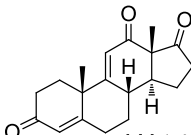
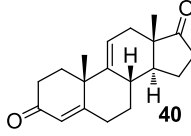
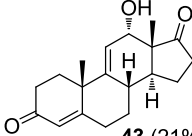
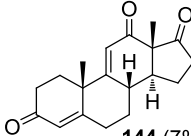
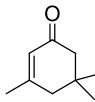
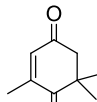
Por último, se decidió realizar la oxidación catalítica de isoforona **145** siguiendo el protocolo E y utilizando el catalizador Fe(**bpicen**)(OTf)₂, puesto que se mostró como la mejor opción a la hora de obtener sistemas α,β -insaturados a partir de olefinas. Al llevar a cabo la reacción de isoforona **145** siguiendo el protocolo E (^tBuOOH, 3 equivalentes; Fe(**bpicen**)(OTf)₂ 15% mol) se obtuvo una conversión del material de partida del 52%. Tras cromatografía flash se aisló un único producto de oxidación, la 4-oxoisoforona **146** con un rendimiento del 44% (**Esquema 116**). Al realizar la reacción en atmósfera inerte o añadiendo PPh₃ al medio de reacción no se obtuvo ningún cambio apreciable en el resultado de la reacción, asegurando que la dicetona obtenida no es producto de una captura de O₂ por parte del radical alílico, o bien producto de un mecanismo *tipo Russel*.

Este ensayo sirvió como un nuevo ejemplo de reacción regioselectiva y química sostenible, catalizada por complejos de hierro biomiméticos, para conseguir productos de alto valor añadido, como la 4-oxoisoforona **146**, cuyo precio en el mercado multiplica por 8 el de su precursor (Sigma-Aldrich) (**Esquema 116**).



Esquema 116

Tabla 10. Resumen de resultados de oxidación catalítica mediante los complejos $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$.

Sustrato	Ligando/ Protocolo/ Conversión	Productos (Rendimiento %)
 71	BPICEN E / 78%	 142 (48%)
 71	PIMA E / 47%	 142 (31%)
 73	BPICEN E / 58%	 74 (10%)  75 (31%)
 73	PIMA E / 52%	 74 (9%)  75 (16%)  76 (10%)
 77	BPICEN E / 53%	 79 (42%)
 77	PIMA E / 42%	 78 (13%)  79 (28%)  143 (1%)
 40	BPICEN E / 70%	 43 (18%)  144 (7%)
 40	PIMA E / 40%	 43 (21%)  144 (7%)
 145	BPICEN E / 52%	 146 (44%)

3.9. Halogenación de enlaces C-H catalizadas por complejos porfirínicos de hierro (III) y manganeso (III).

Los compuestos orgánicos halogenados tienen un papel fundamental en la química orgánica,¹⁴¹ dado que constituyen un numeroso grupo de moléculas bioactivas. La bioquímica asociada a un gran número de procesos naturales manifiesta numerosas transformaciones selectivas para la halogenación de enlaces C-H, catalizadas por intermedios oxometálicos, como la cloroperoxidasa o la Syr3 (α -cetoglutarato halogenasa).¹⁴² Una excepción es la fluoración de enlaces carbono-hidrógeno puesto que solamente se conoce una enzima fluorinasa que forma un enlace C-F por desplazamiento nucleofílico en la S-adenosilmetionina.¹⁴³

A pesar de los grandes esfuerzos y avances realizados en este campo, a nivel sintético no existen metodologías catalíticas que permitan la incorporación selectiva de iones flúor a enlaces sp^3 C-H no activados. Un ejemplo ilustrativo de la importancia de la incorporación de ^{18}F en las moléculas bioactivas es la posibilidad de realizar una imagen de la actividad metabólica por tomografía de emisión de positrones.¹⁴⁴

El reto consiste en desarrollar un catalizador que sea lo suficientemente reactivo y predecible en la obtención de enlaces sp^3 C-F a partir de enlaces sp^3 C-H, en presencia de otros grupos funcionales. Groves y colaboradores han sido pioneros, y prácticamente el único grupo de investigación que hasta la fecha de publicación de este trabajo ha conseguido avances en este área, utilizando para ello complejos porfirínicos de manganeso (III) como catalizadores (**Figura 52**).

Las porfirinas de manganeso y otros complejos metálicos cuyos ligandos son bases de Schiff han sido utilizados ampliamente en la oxidación de compuestos orgánicos, tanto saturados como insaturados. Sin embargo en muy pocas ocasiones se han descrito reacciones de halogenación y en los pocos ejemplos existentes la reacción de halogenación es poco selectiva y aporta bajos rendimientos.¹⁴⁵ En el año

¹⁴¹ Podgorsek, A.; Zupan, M.; Iskra, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8424-8450.

¹⁴² a) Neumann, C. S.; Fujimori, D. G.; Walsh, C. T., *Chem. Biol.*, **2008**, *15*, 99-109. b) Butler, A.; Sandy, M., *Nature*, **2009**, *460*, 848-854. c) Matthews, M. L.; Neumann, C. S.; Miles, L. A.; Grove, T. L.; Brooke, S. J.; Krebs, C.; Walsh, C. T.; Bollinger, J. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2009**, *106*, 17723-17728.

¹⁴³ a) Eustáquio, A. S.; O'Hagan, D.; Moore, B. S., *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 378-382. b) O'Hagan, D.; Schaffrath, C.; Cobb, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D., *Nature*, **2002**, *416*, 279-280.

¹⁴⁴ a) Harki, D. A.; Satyamurthy, N.; Stout, D. B.; Phelps, M. E.; Dervan, P. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2008**, *105*, 13039-13044. b) Ametamey, S. M.; Honer, M.; Schubiger, P. A., *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 1501-1516.

¹⁴⁵ a) Groves, J. T.; Kruper, W. J.; Haushalter, R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6375-6377. b) Hill, C. L.; Schardt, B. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6374-6375.

2010 Groves y colaboradores publicaron un método para la cloración selectiva de enlaces C-H catalizada por el complejo Mn(TPP)Cl.¹⁴⁶

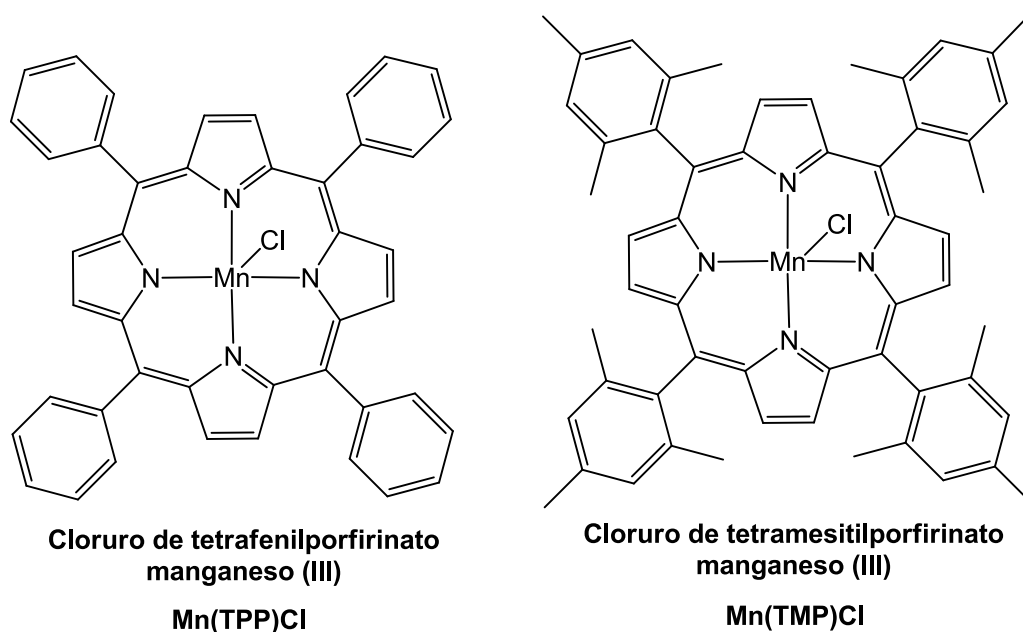
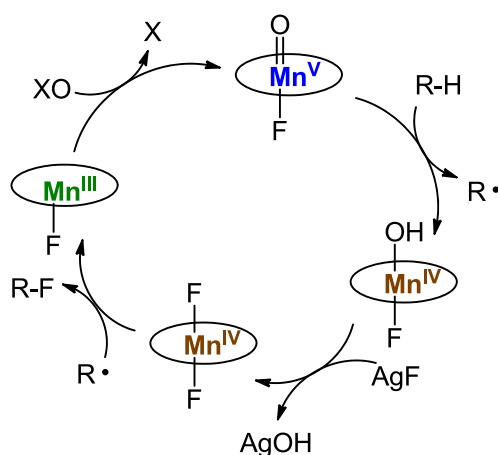


Figura 52

La innovación del grupo de Groves consiste en plantear la fluoración como una variación del habitual mecanismo de rebote de oxígeno. De esta manera, usando AgF como fuente de F⁺, un oxidante (XO) y el complejo Mn(TMP)Cl como catalizador, en el año 2012¹⁴⁷ plantearon un mecanismo novedoso mostrado en el **esquema 117**.

Groves *et al.*, *Science*, **2012**, 337, 1322-1325



Esquema 117

¹⁴⁶ Liu, W.; Groves, J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 12847-12849.

¹⁴⁷ Liu, W.; Huang, X.; Cheng, M-J.; Nielsen, R. J.; Goddard III, W. A.; Groves, J. T., *Science*, **2012**, 337, 1322-1325.

El desarrollo de metodologías de halogenación de enlaces C-H desactivados, basadas en la catálisis por parte de porfirinas metálicas puede conducir a la obtención eficiente de compuestos orgánicos halogenados en posiciones inaccesibles por medio de otros métodos. Así pues en nuestro grupo planteamos un trabajo introductorio a la fluoración de enlaces C-H, basándonos en los estudios anteriores y con dos sencillos objetivos iniciales: ensayar la metodología propuesta por el grupo de investigación de Groves en sustratos esteroides o terpenos y comprobar si la fluoración de enlaces sp^3 C-H es viable cuando se utiliza como catalizador la correspondiente porfirina de hierro, Fe(**TMP**)Cl.

3.9.1. Obtención, purificación y caracterización de los complejos metálicos Mn(TPP)Cl, Fe(TMP)Cl y Mn(TMP)Cl.

La síntesis de *meso*-tetraaril porfirinas y sus correspondientes complejos metálicos es un tema del cual se puede encontrar abundante bibliografía, y la gran mayoría de grupos dedicados a la investigación de las propiedades y reactividad de estos complejos toman como punto de partida los trabajos de Adler y colaboradores.¹⁴⁸ En la **figura 53** se muestran las *meso*-tetraaril porfirinas sintetizadas en este trabajo.

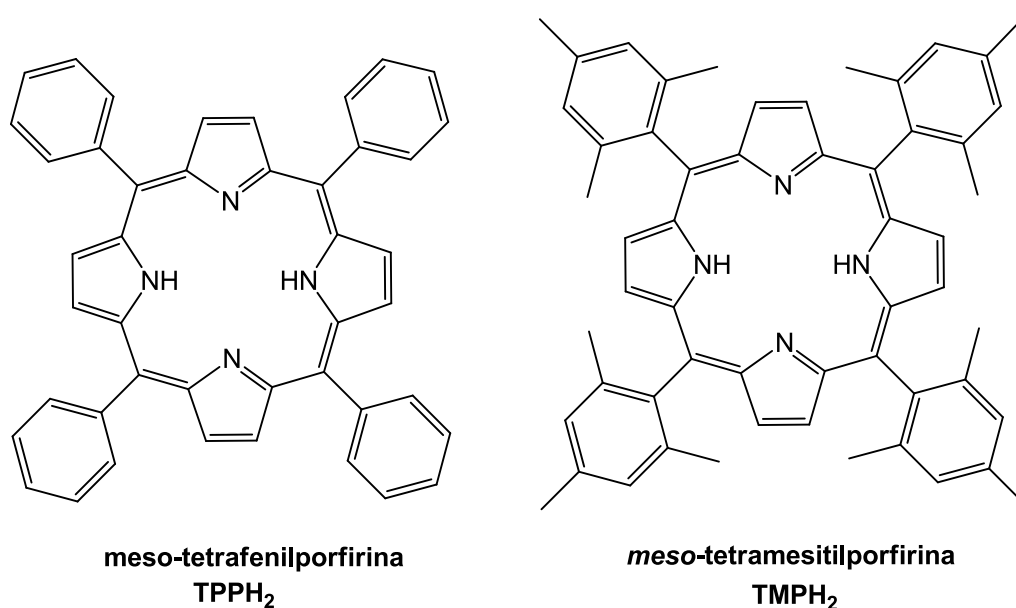
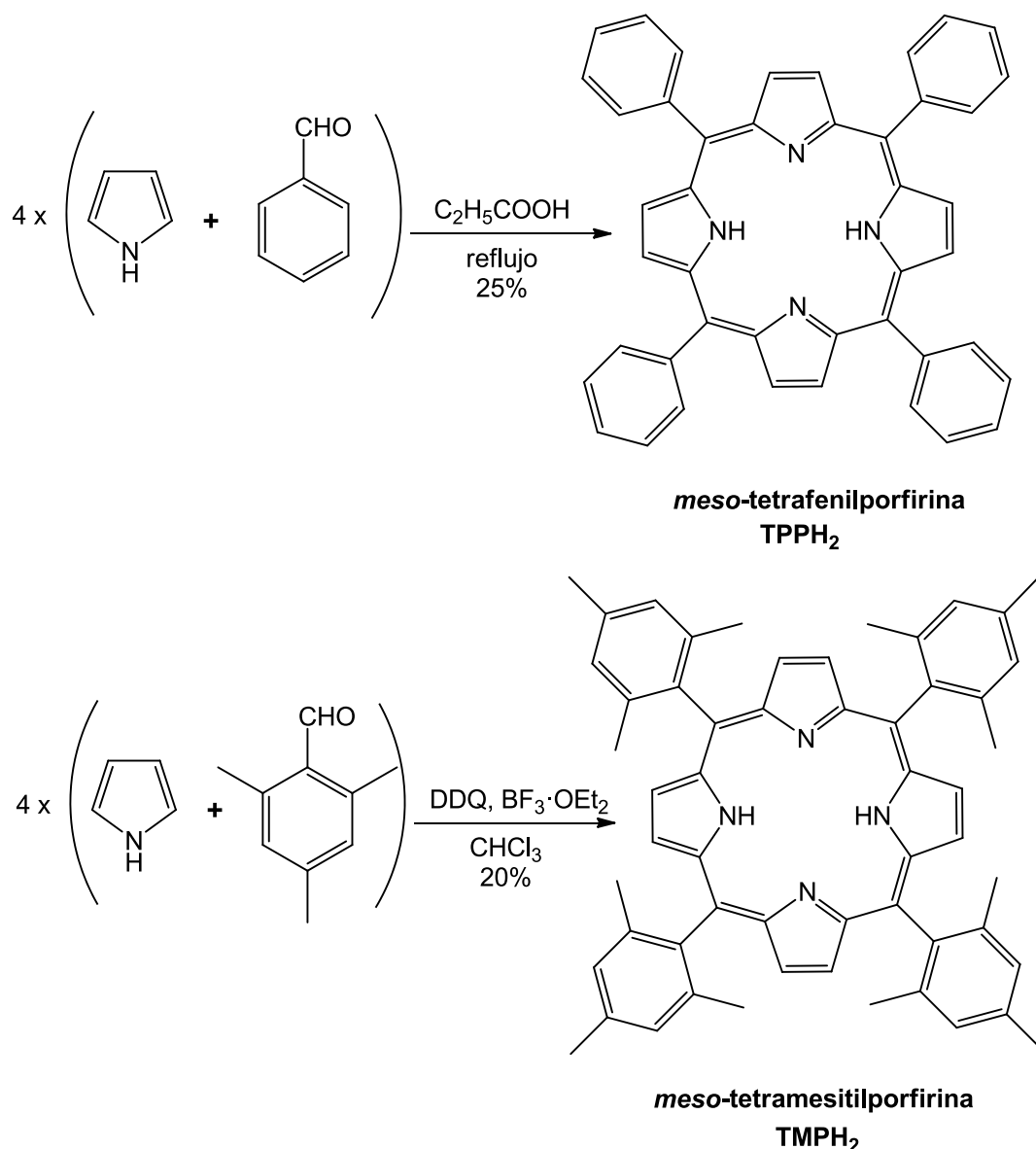


Figura 53

La síntesis de estas porfirinas suele plantearse como una condensación de dos bloques, el pirrol y el aldehído correspondiente al sustituyente arilo (**Esquema 118**). En nuestro grupo seguimos un procedimiento simplificado de síntesis basado en la literatura precedente.¹⁴⁹ 4 equivalentes de pirrol y benzaldehído se reflujan 45 minutos en ácido propiónico. Tras enfriar la mezcla de reacción, se filtra y el sólido obtenido se lava con MeOH, dando como resultado la **TPPH₂** con un 25% de rendimiento (**Esquema 118**).

¹⁴⁸ a) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Golmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L., *J. Org. Chem.*, **1966**, 32, 476. b) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Kampas, F.; Kim, J., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1970**, 32, 2443-2445.

¹⁴⁹ Hyun, M. Y.; Jo, Y. D.; Lee, J. H.; Lee, H. G.; Park, H. M.; Hwang, I. H.; Kim, K. B.; Lee, S. J.; Kim, C., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 1810-1818.



Esquema 118

En el caso de la síntesis de **TMPH₂** se disuelven 4 equivalentes de pirrol y mesitil aldehído en CHCl_3 . Tras añadir una cantidad catalítica de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ la reacción se agita durante una hora. Pasado este tiempo se añaden 0.75 equivalentes de DDQ, se agita la disolución 2 minutos y se evapora a sequedad, lavando con MeOH el sólido obtenido. El resultado es el aislamiento de la **TMPH₂** en un 20% de rendimiento (**Esquema 118**).

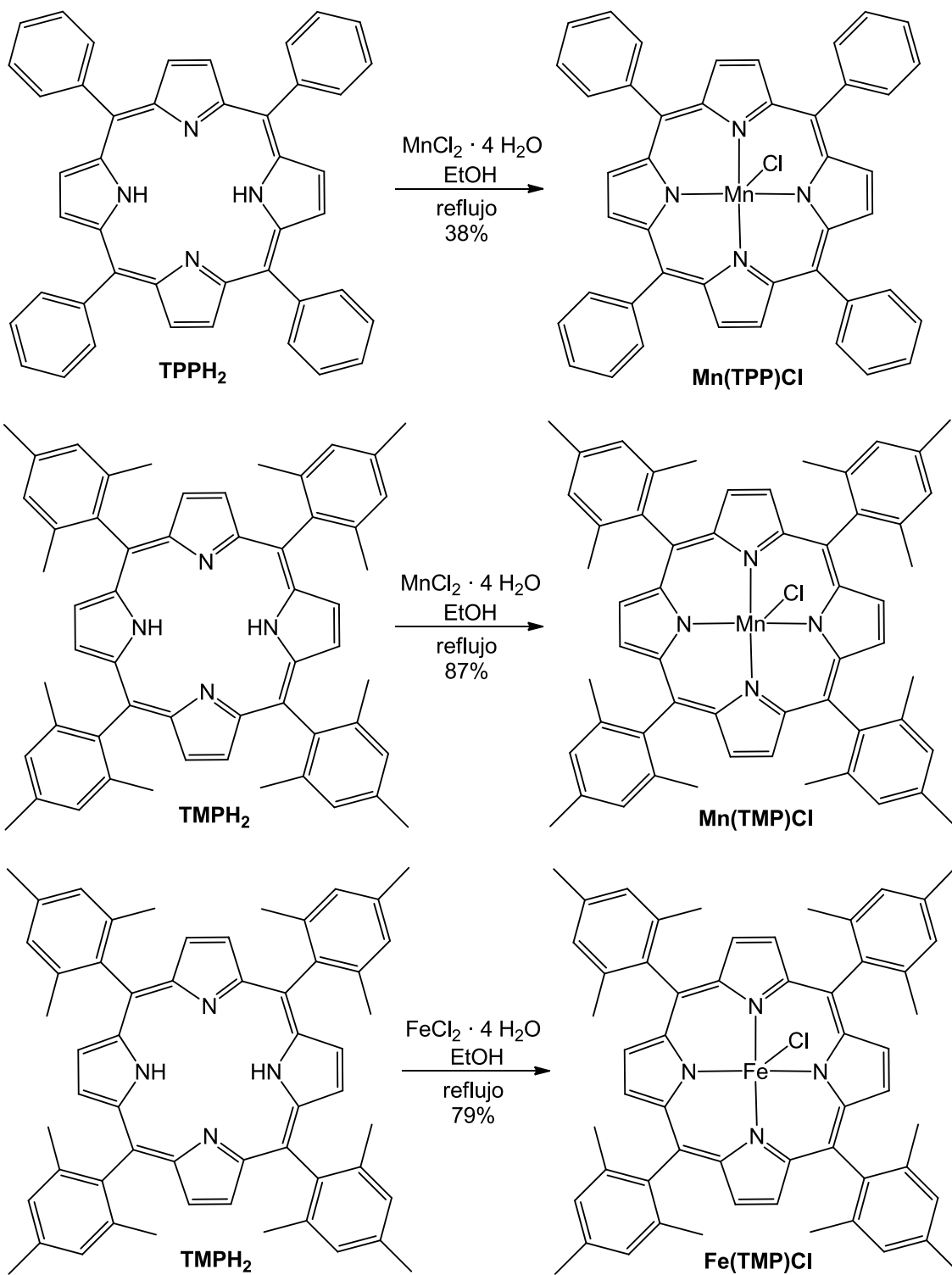
El mayor impedimento estérico del mesitil aldehído, y otros arilos con sustituciones en posición *orto*, hace que la síntesis de la correspondiente porfirina proporcione un rendimiento francamente pobre, puesto que estos aldehídos poseen una baja reactividad. Es necesaria la adición de un ácido de Lewis, como el trifluoruro de boro-eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) para que la reacción progrese. Al añadir una quinona oxidante

(DDQ) se consigue oxidar el porfirinógeno a la correspondiente porfirina. Ambas porfirinas se obtienen como sólidos color violeta, y fueron caracterizadas por espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de protón.

A la hora de obtener los complejos metalados de las porfirinas **TPPH₂** y **TMPH₂** existen multitud de métodos descritos. La elección de nuestro grupo fue utilizar los correspondientes cloruros de Mn (II) y Fe (II) como sal precursora. A la disolución de la porfirina libre en EtOH, a 85 °C, se le añade el cloruro del metal y se refluja 6 horas. Transcurrido ese tiempo se evapora el EtOH, el residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con NaHCO₃ (**Esquema 119**). Siguiendo este procedimiento se obtuvieron los complejos Mn(**TPP**)Cl, Mn(**TMP**)Cl y Fe(**TMP**)Cl con rendimientos, tras cromatografía flash, del 38%, 87% y 79% respectivamente.

La purificación de estos complejos es un aspecto poco trabajado en la bibliografía, ya que se pueden encontrar descripciones muy dispares acerca del aspecto de los complejos metálicos y sus propiedades. Si se realiza el espectro de masas del complejo, se observa que fácilmente puede estar impurificado por la porfirina libre. A pesar de que puede parecer una impureza mínima, al llevar a cabo el espectro de absorción en el rango del ultravioleta del complejo metálico sin purificar y comparando éste con el espectro de la porfirina libre, se aprecia como la impurificación es significativa. Cabe señalar que en la bibliografía consultada, no se encuentra esta comparativa, así como en ningún caso los espectros de absorción en ultravioleta de los complejos Mn(**TMP**)Cl y Fe(**TMP**)Cl. Estos espectros se pueden consultar en la sección correspondiente de este trabajo.

Por medio de una cromatografía flash es posible purificar estos complejos metálicos. Una primera mezcla eluyente compuesta por Hexano/CH₂Cl₂ (2:1) únicamente eluye la porfirina libre, quedando el complejo retenido en la columna. A continuación, por elución con CHCl₃/MeOH (8:2) se consigue aislar el complejo metálico puro.



Esquema 119

3.9.2. Formación de enlaces C-F catalizada por complejos porfirínicos de manganeso (III) y hierro (III). Mecanismo competitivo oxidación-fluoración.

El grupo de Groves en su investigación sobre fluoración de enlaces sp^3 C-H únicamente ensayó con Mn(TMP)Cl como complejo catalizador.¹⁴⁷ La especial distribución espacial del grupo mesitilo hace que la aproximación al LUMO Mn-O π^* por parte del sustrato durante el rebote de oxígeno se vea impedida estericamente (**Figura 54**).¹⁵⁰ Por otra parte está demostrado que si el bloque arilo de la porfirina posee sustituyentes donadores de electrones, el complejo muestra una reactividad mayor. Por lo tanto los factores estereoelectrónicos juegan un papel fundamental.

El primer ensayo planteado por nuestro grupo fue reproducir la metodología de Groves en el (-)-acetato de bornilo **147**, usando los complejos Mn(TPP)Cl y Mn(TMP)Cl como catalizadores, lo que permitió evaluar la influencia de los efectos estereoelectrónicos del sustituyente arilo del ligando porfirina (**Figura 54**).

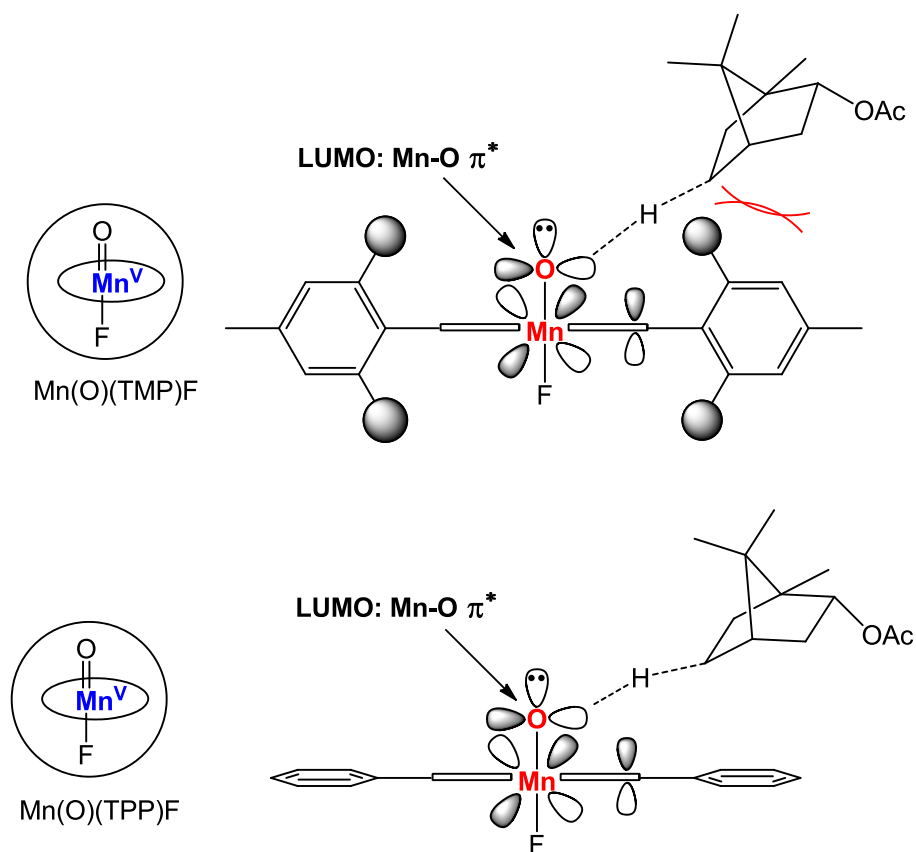


Figura 54

¹⁵⁰ a) Jin, N.; Ibrahim, M.; Spiro, T. G.; Groves, J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12416-12417. b) Jin, N.; Lahaye, D. E.; Groves, J. T., *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 11516-11524.

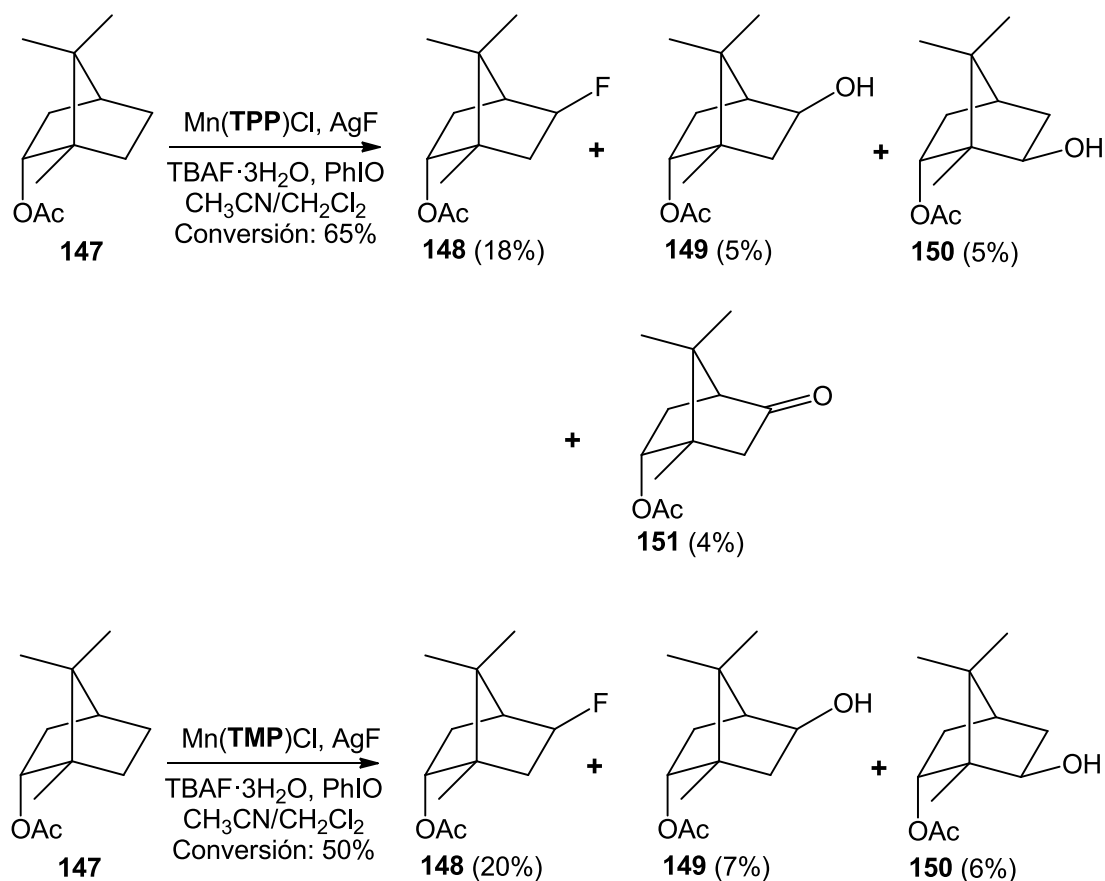
Existen diversas variables en esta metodología que merecen ser comentadas. En primer lugar, la fuente de aniones fluoruro: el hecho de elegir AgF obedece principalmente a razones de solubilidad, puesto que otras sales utilizadas por nuestro grupo, como el NaF o CsF, no son solubles en disolventes orgánicos, concretamente CH₃CN y CH₂Cl₂ que son los utilizados (disolventes no coordinantes o débilmente coordinantes, capaces de solubilizar el complejo metálico). Asimismo es importante que el catión que acompañe al flúor en la fuente de fluoruros forme un cloruro que precipite rápidamente, desplazando así el equilibrio desde Mn-Cl hacia la formación del enlace Mn-F.

Asimismo, en la reacción se añade una cantidad determinada (0.3 equivalentes) de TBAF·3H₂O, con el objeto de mantener una concentración estable de aniones F⁻ en el medio, que el AgF no puede mantener por sí solo debido a su baja solubilidad. En caso de no añadir el TBAF·3H₂O aumenta la proporción oxidación/fluoración. Por otra parte, en una prueba realizada únicamente añadiendo TBAF·3H₂O como única fuente de fluoruros no se apreció fluoración del sustrato.

Otro factor a tener en cuenta es la naturaleza del oxidante, donde la opción escogida fue el PhIO, ya que ensayos realizados con *m*CPBA o H₂O₂ no condujeron más que a reacciones secundarias como la oxidación de Baeyer-Villiger. El largo exceso de oxidante utilizado (6-7 equivalentes) se debe a la descomposición que sufre bajo las condiciones de reacción.

Además, la adición del oxidante y el catalizador es un proceso iterativo, añadiendo éstos en 6 porciones, para un tiempo de reacción total de 7 horas.

Así pues se llevó a cabo la reacción de (-)-acetato de bornilo **147** con 3 equivalentes de AgF, 0.3 equivalentes de TBAF·3H₂O, 6 equivalentes de PhIO, un 6% mol de Mn(TPP)Cl como catalizador, en una mezcla desoxigenada de CH₃CN/CH₂Cl₂ 3:1 y atmósfera inerte. Tras 7 horas de reacción a 50°C la reacción se dejó enfriar y se filtró a través de celita. El bruto de reacción se purificó por columna de silica gel, aislándose un 35% del material de partida inicial (Conversión: 65%). Además se consiguió aislar e identificar el derivado fluorado, 5-*exo*-fluoroacetato de bornilo **148** en un 18% de rendimiento (**Esquema 120**). Otros compuestos fueron encontrados en la reacción, todos ellos productos de oxidación, el 5-*exo*-hidroxiacetato de bornilo **149** con un 5% de rendimiento, el 6-*exo*-hidroxiacetato de bornilo **150** con un rendimiento del 5% y 5-*oxo*-acetato de bornilo **151** con un 4% de rendimiento (**Esquema 120**).



Esquema 120

El ensayo con Mn(TMP)Cl como catalizador, en las mismas condiciones que el realizado con Mn(TPP)Cl , condujo a una conversión del 50% del material de partida. Los productos aislados de la reacción, mediante cromatografía flash, fueron el 5-exo-fluoroacetato de bornilo **148** (20%), el 5-exo-hidroxiacetato de bornilo **149** (7%) y el derivado 6-exo-hidroxiacetato de bornilo **150** (6%) (**Esquema 120**).

Como se puede apreciar en el **esquema 120**, ambas reacciones proporcionaron resultados similares en cuanto a la naturaleza de los productos y el rendimiento de éstos. Si bien los resultados de conversión son aceptables, no todo el material que reacciona se transforma en productos, con lo que la metodología requiere una optimización de los resultados. Llama la atención el hecho de que ambos catalizadores conduzcan a, prácticamente, el mismo resultado, lo que indica que los factores estereoelectrónicos previamente comentados o bien no tienen una gran influencia en el devenir de la reacción, o la mayor activación electrónica del grupo mesitilo se compensa con el mayor impedimento estérico que presenta en el paso clave de la abstracción de hidrógeno (**Figura 54**). El uso de *meso*-tetraaril porfirinas cuyo grupo arilo posea un grupo dador de electrones en posición *para*, y que no tengan ningún tipo de sustituyentes en posiciones *orto* (por ejemplo: *meso*-tetra-4-

para-metoxifenil porfirina) se impone como el paso lógico a investigar en este aspecto.

La asignación de la estructura de los compuestos se realizó en base a sus espectros de resonancia magnética de ^1H y ^{13}C , así como los análisis por espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Las estructuras de los productos de oxidación **149**, **150** y **151** fueron asignadas por comparación de sus espectros de RMN ^1H con los datos existentes en la bibliografía.¹⁵¹ En la **figura 55** se muestran las señales características del espectro de RMN ^{13}C correspondiente al compuesto fluorado **148**, incluidas las constantes de acoplamiento C-F. Su comparación con los datos de la bibliografía resultó definitiva para la identificación de la posición 5-exo del flúor.

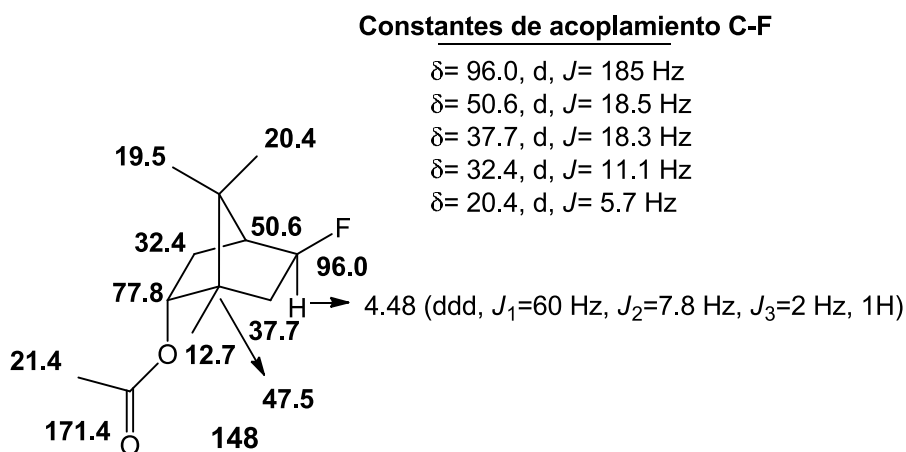
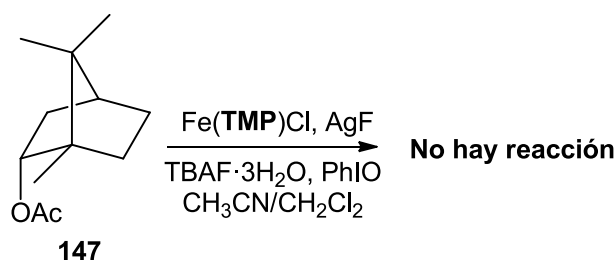


Figura 55

Con los resultados obtenidos en la reacción de fluoración catalizada por complejos porfirínicos de manganeso, decidimos poner a prueba la metodología utilizando el mismo complejo, pero cambiando el metal, el cual es el objetivo principal de este capítulo. Se llevó a cabo la reacción de (-)-acetato de bornilo **147** con 3 equivalentes de AgF , 0.3 equivalentes de $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 6 equivalentes de PhIO , un 6% mol de $\text{Fe}(\text{TMP})\text{Cl}$ como catalizador, en una mezcla desoxigenada de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:1 y atmósfera inerte (**Esquema 121**). Desafortunadamente no se observó conversión alguna del material de partida, recuperándose éste tras el trabajo de reacción. La resonancia magnética de ^1H confirmó que la composición del bruto de reacción no contenía ningún producto. Los cambios de condiciones en el ensayo, como el

¹⁵¹ a) Nano, G. M.; Binello, A.; Cravotto, G.; Bianco, M. A., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2005**, *80*, 657-661. b) Allen, M. S.; Darby, N.; Salisbury, P.; Sigurdson, E. R.; Money, T., *Can. J. Chem.*, **1979**, *57*, 733-741.

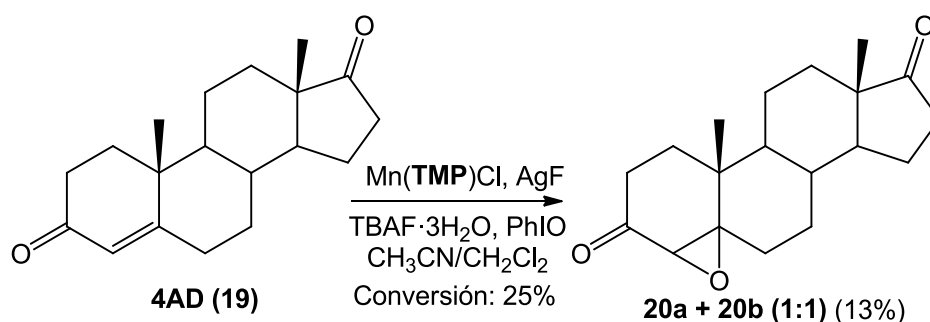
incremento de la cantidad de catalizador u oxidante, no condujeron a ningún resultado.



Esquema 121

Comprobada la ineficiencia del catalizador Fe(TMP)Cl en la reacción de fluoración, decidimos ensayar la metodología con Mn(TMP)Cl y AgF sobre dos sustratos con amplias posibilidades de activación C-H, la 4-androstendiona **19** y el (-)-Ambrox **119**.

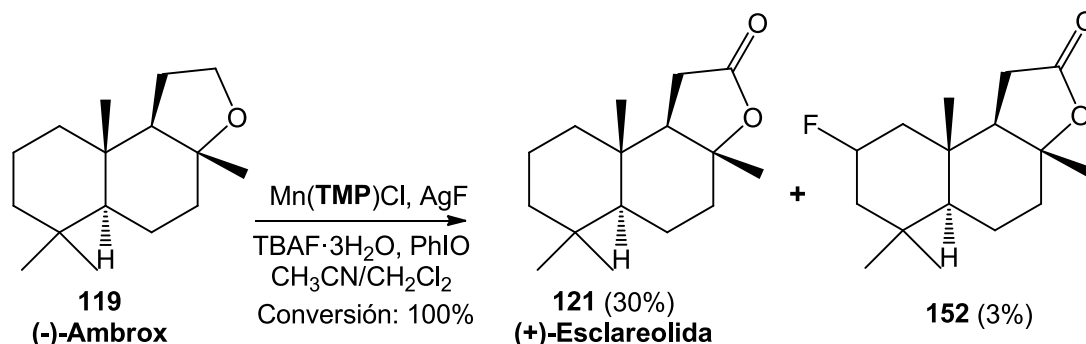
Al realizar la reacción de 4-androstendiona **19** con 3 equivalentes de AgF, 0.3 equivalentes de TBAF·3H₂O, 6 equivalentes de PhIO, un 6% mol de Mn(TMP)Cl como catalizador, en una mezcla desoxigenada de CH₃CN/CH₂Cl₂ 3:1 y atmósfera inerte, se obtuvo una conversión del 25% del material de partida. Tras la purificación del bruto de reacción, en columna de silica gel, únicamente se aisló la mezcla de 4,5-epoxiandrostendionas **20a** y **20b** con un rendimiento del 13%, en una proporción de epóxidos $\alpha/\beta = 1:1$ (**Esquema 122**).



Esquema 122

Por último se llevó a cabo el ensayo de fluoración sobre (-)-Ambrox **119** utilizando la metodología de Groves, con 3 equivalentes de AgF, 0.3 equivalentes de TBAF·3H₂O, 6 equivalentes de PhIO, un 6% mol de Mn(TMP)Cl como catalizador, en una mezcla desoxigenada de CH₃CN/CH₂Cl₂ 3:1 y bajo estricta atmósfera inerte, obteniéndose la conversión total del material de partida. Tras una cromatografía flash

del crudo de reacción, se aislaron e identificaron dos productos, la (+)-Esclareolida **121** con un 30% de rendimiento y la 2-fluoro-esclareolida **152** con un rendimiento del 3% (**Esquema 123**).



Esquema 123

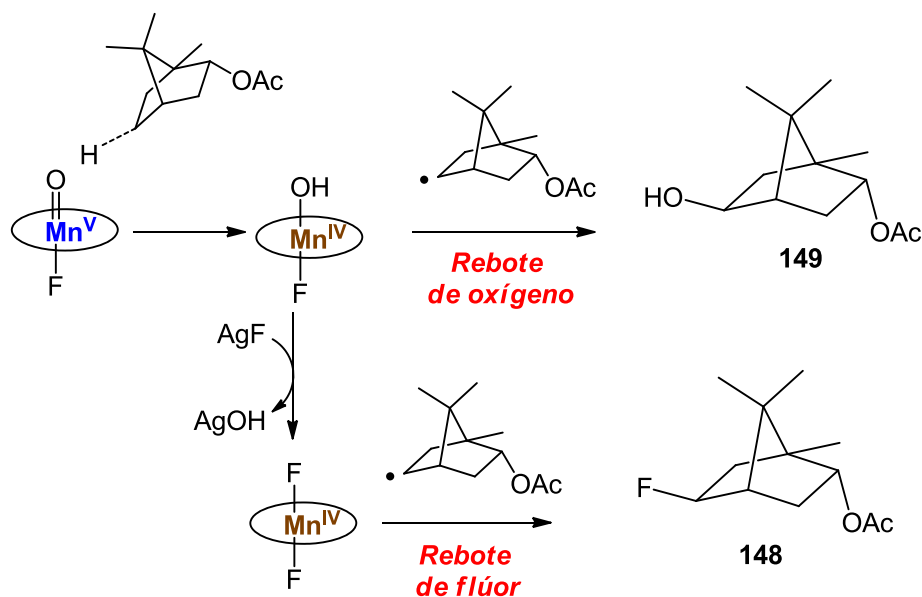
La asignación de la estructura del compuesto fluorado **152** se realizó en base a sus propiedades espectroscópicas en resonancia magnética nuclear y la comparación de éstas con la bibliografía existente.¹⁴⁷

Puesto que la reacción de fluoración sobre la (+)-Esclareolida **121** conduce a la obtención del compuesto fluorado **152**,¹⁴⁷ resulta lógico pensar que partiendo de (-)-Ambrox **119**, la primera reacción que ocurre es la oxidación a (+)-Esclareolida **121**, seguida de la fluoración que conduce al producto **152**.

En todos los ensayos realizados se aislaron productos de oxidación en mayor o menor medida, desde el caso del (-)-acetato de bornilo **147** donde el producto mayoritario es el fluoro derivado **148**, hasta el ensayo con 4-androstendiona **19** que únicamente condujo a productos de epoxidación. Esto pone de manifiesto que existe una competencia directa entre oxidación y fluoración, es decir, entre rebote de oxígeno y rebote de flúor. Es reseñable que Groves y colaboradores no mencionan tanta competencia entre ambos procesos.

En la investigación de Groves se comenta el hecho de que es necesario realizar la reacción de fluoración en atmósfera inerte, ya que el radical carbonado puede capturar el oxígeno dando lugar a procesos de autooxidación. Pero nuestra experiencia en atmósfera inerte demuestra que los productos de oxidación deben tener otro origen. Otra posibilidad a evaluar es el agua que pueda estar presente en la reacción. Puesto que todos los disolventes son destilados sobre agentes desecantes, y desoxigenados, la única fuente de agua en el medio de reacción es el TBAF·3H₂O, indispensable para el devenir de la reacción y, aparte, también es utilizado por el grupo de Groves.

La conclusión extraída por nuestro grupo es que existe un paso clave en el mecanismo de la reacción que determina el resultado de la competencia oxidación/fluoración. Este paso es la formación de AgOH , que conduce a la obtención de la especie $\text{Mn}(\text{TMP})\text{F}_2$, responsable última de la fluoración del radical alquilo (**Esquema 124**). De esta forma si el intercambio OH-F no es lo suficientemente rápido, debido a la baja concentración de AgF en disolución, se produce un rebote de oxígeno que conduce a los productos de oxidación.

**Esquema 124**

Cabe mencionar que la obtención de los epóxidos **20a** y **20b** cuando se realiza la reacción sobre la 4-androstendiona **19** es lógica, más allá de la competencia oxidación/fluoración, ya que se conoce que las especies oxo-manganeso son grandes agentes epoxidantes, por lo que esta metodología de fluoración es muy poco efectiva en presencia de olefinas. No en vano en la bibliografía (Groves y colaboradores¹⁴⁷) no se encuentra ningún ensayo sobre sustratos que contengan un doble enlace carbono-carbono.

CONCLUSIONES

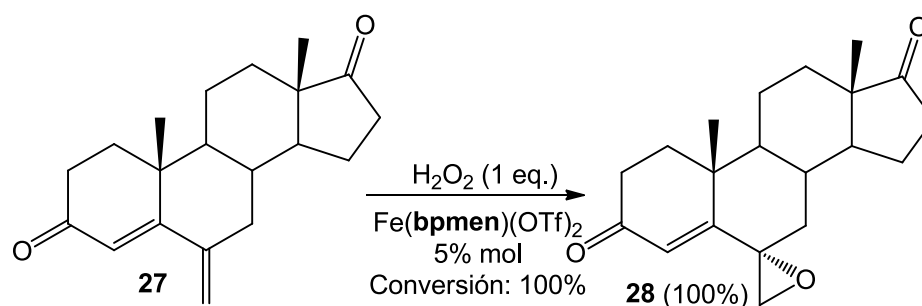
4. Conclusiones

- Se ha llevado a cabo la síntesis y caracterización de 5 complejos biomiméticos de hierro (II), Fe(**bpmen**)(OTf)₂, Fe(**tpa**)(OTf)₂, Fe(**isobpmen**)(OTf)₂, Fe(**bpicen**)(OTf)₂ y Fe(**pima**)₂(OTf)₂, así como de 3 metalo-porfirinas de hierro (III) y manganeso (III), Fe(**TMP**)Cl, Mn(**TPP**)Cl y Mn(**TMP**)Cl. Los procedimientos de obtención de todos ellos han sido optimizados y simplificados partiendo de los precedentes bibliográficos, y en algunos casos desarrollados por nuestro grupo de investigación. La síntesis de complejos biomiméticos de hierro (II) requiere la utilización de atmósfera inerte.

- Se ha realizado un análisis de las diferentes variables de los métodos de oxidación catalizada por complejos biomiméticos de hierro (II). Las distintas metodologías escogidas para la realización de este trabajo se han mostrado adecuadas a los objetivos del mismo, probándose su valía como un método sostenible de oxidación catalítica preparativa, de una alta eficiencia y reproducible en múltiples sustratos. El complejo linear tetradentado Fe(**bpmen**)(OTf)₂ se ha mostrado como el catalizador más eficiente y la mejor elección de cara a la epoxidación y la oxidación de enlaces C-H con H₂O₂. Por su parte, el complejo tripodal tetradentado Fe(**tpa**)(OTf)₂ se acredita como la opción adecuada para catalizar reacciones de *cis*-dihidroxiación. Los complejos de tipo α -iminopiridina Fe(**bpicen**)(OTf)₂ y Fe(**pima**)₂(OTf)₂, han resultado ser excelentes catalizadores para la oxidación selectiva de posiciones alílicas cuando se combinan con ^tBuOOH como reactivo oxidante. Todos estos complejos han mostrado una gran selectividad en sus reacciones, puesto que la tónica habitual en éstas ha sido la oxidación de una o dos posiciones del sustrato de partida.

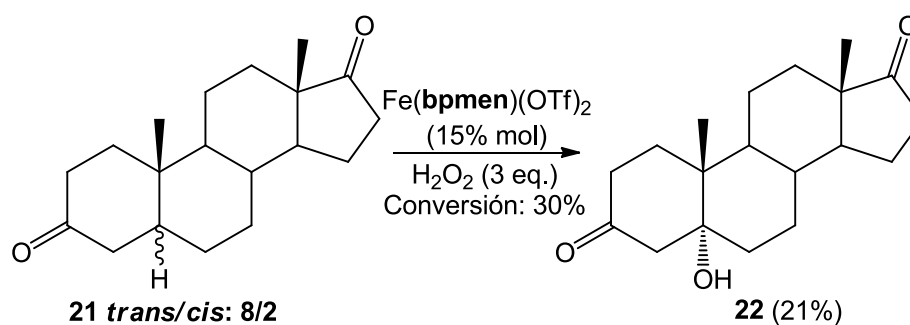
En términos generales puede hablarse de una gran similitud, en lo que a reactividad y productos obtenidos se refiere, entre las reacciones realizadas (sobre todo aquellas catalizadas por Fe(**bpmen**)(OTf)₂) y los ejemplos mostrados en bibliografía para el CYP-450.

- En un primer bloque se ha ensayado la metodología de oxidación catalítica sobre sustratos esteroides, incorporando en su estructura grupos, olefínicos, enonas, ésteres, cetonas, cadenas alifáticas y anillos aromáticos. Se ha obtenido una gran regioselectividad, así como selectividad facial, en reacciones de epoxidación sobre grupos enonas en los anillos A y B, como el ejemplo mostrado en el **esquema 125**.



Esquema 125

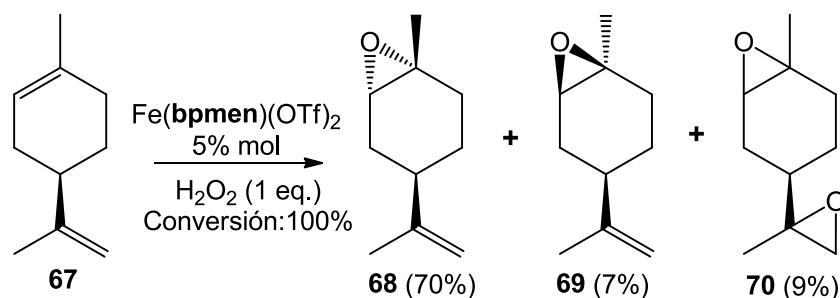
Asimismo se ha mostrado la posibilidad de oxidar enlaces C-H desactivados (**Esquema 126**), abriendo la puerta a transformaciones de alto interés bioquímico que hasta el momento únicamente se pueden llevar a cabo utilizando microorganismos.

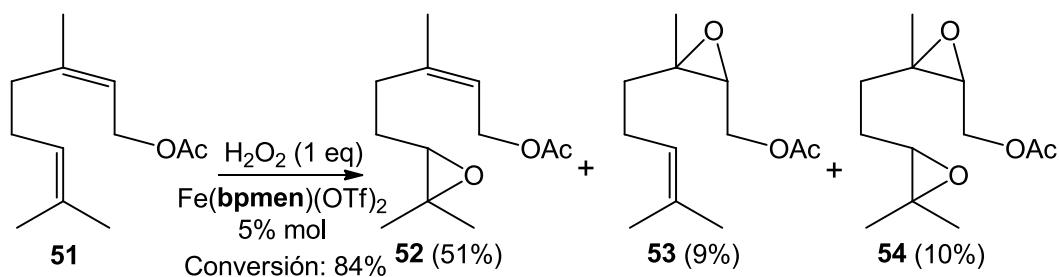


Esquema 126

- Con la experiencia previa en los sustratos de tipo esteroide, se ha realizado un exhaustivo estudio sobre compuestos terpenoides, tomando 3 bloques de referencia.

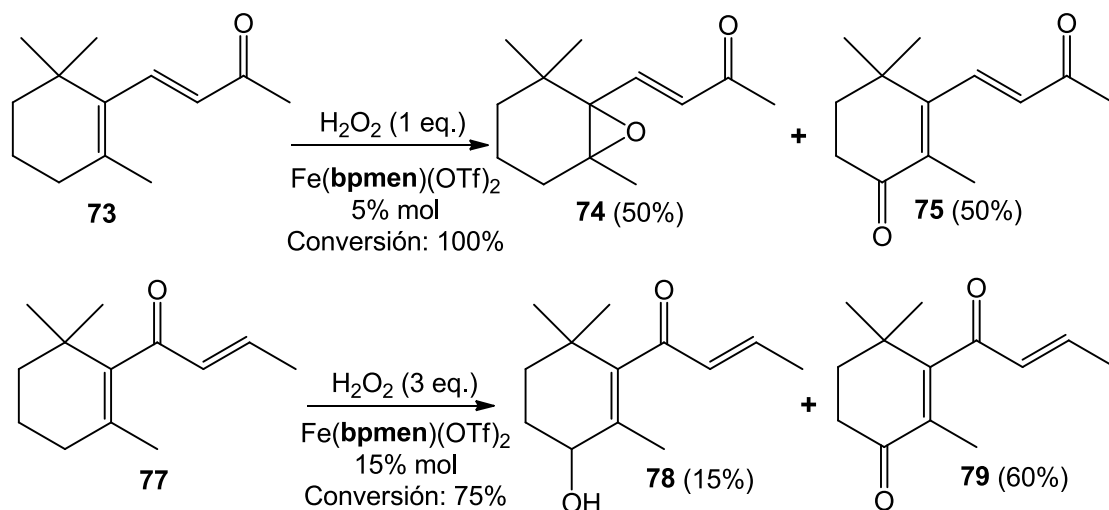
Por un lado olefinas terpenoides, que han permitido un completo estudio de la reacción de epoxidación catalítica, obteniéndose una alta regioselectividad dependiendo de la densidad electrónica de los diferentes enlaces C=C. En el **esquema 127** se ilustran dos ejemplos:





Esquema 127

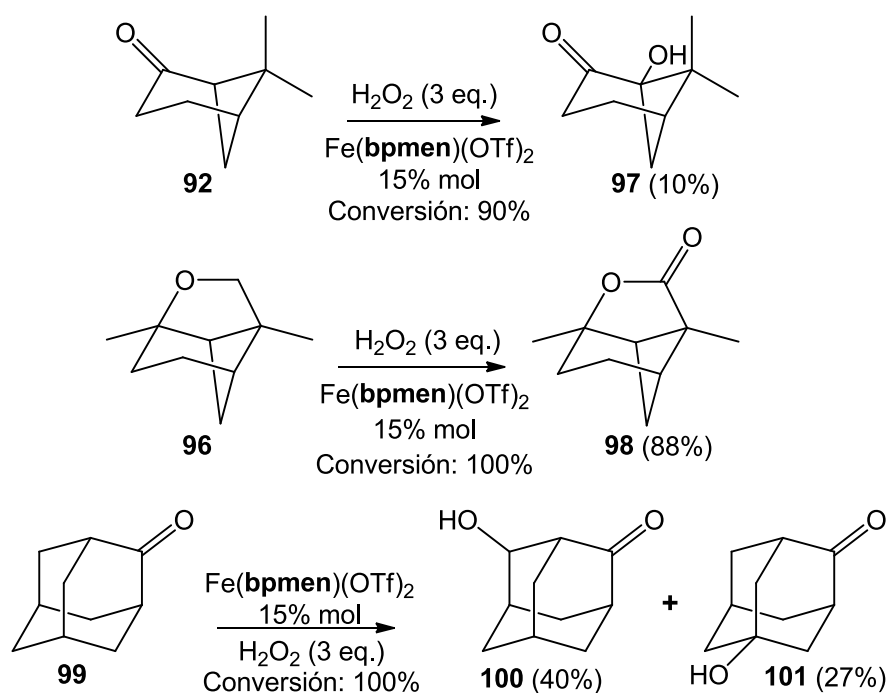
Si bien las reacciones de epoxidación son una de las transformaciones más utilizadas en síntesis orgánica, las posibilidades que brinda este tipo de catálisis son mucho más ambiciosas que la alta selectividad y eficiencia mostrada en la epoxidación de olefinas terpenoides. Así pues, en el segundo bloque se optó por evaluar la oxidación catalítica de enonas terpenoides. Al variar la densidad electrónica de los sustratos, se obtuvieron productos de oxidación alílica con una alta selectividad y con rendimientos significativos (**Esquema 128**).



Esquema 128

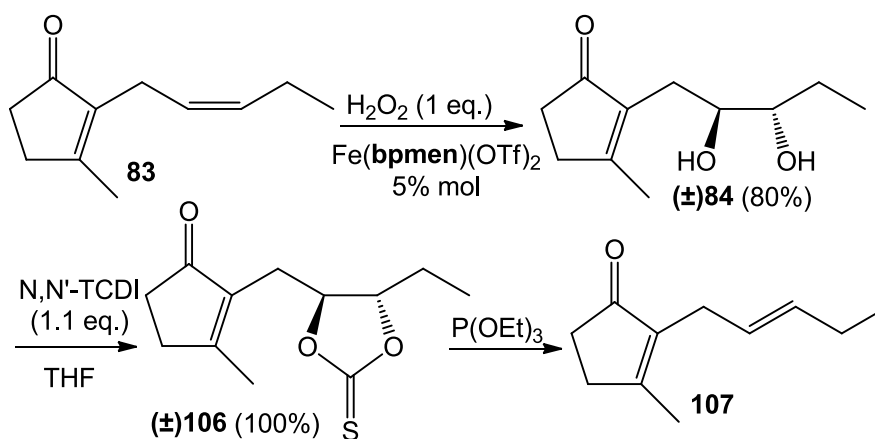
El último de los bloques terpenoides fue el compuesto por los terpenos bicíclicos y tricíclicos. Se decidió trabajar estos sustratos puesto que el objetivo principal de esta metodología es la oxidación de enlaces C-H desactivados. Estos terpenos policíclicos son un excelente punto de partida para la síntesis de productos naturales, por lo que optimizar su funcionalización resulta clave. Se han conseguido múltiples oxidaciones de enlaces C-H, todos ellos metinos o metilenos. El patrón de regioselectividad tiende a favorecer la oxidación de enlaces C-H metilénicos, a pesar de ser desfavorecidos electrónicamente, puesto que los enlaces C-H de metinos presentan mayor impedimento estérico para la aproximación del catalizador.

Se lograron reacciones de activación C-H de metinos y metilenos, siendo la oxidación de metilenos activados la reacción que proporcionó mejores resultados. En el **esquema 129** se muestran ejemplos de los resultados obtenidos:



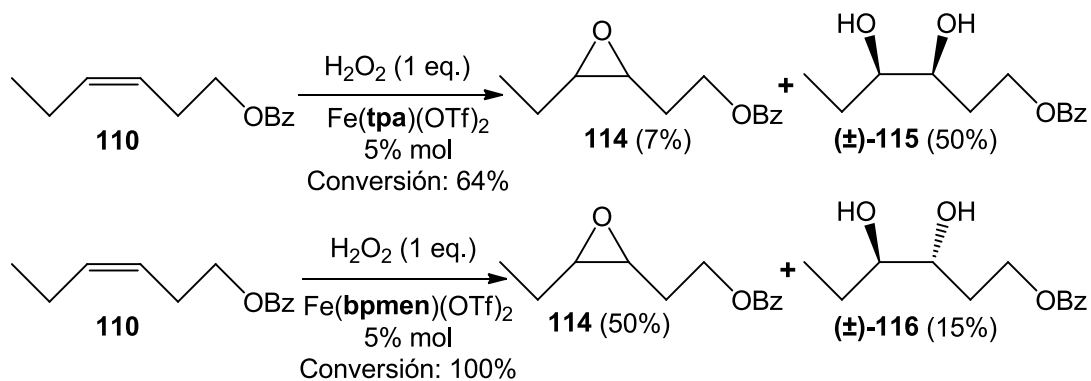
Esquema 129

- Con el fin de comparar la actividad catalítica de los complejos $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ en la reacción de *cis*-dihidroxiación, así como establecer los límites de la competencia existente con la reacción de epoxidación, se realizó un completo estudio sobre sustratos olefínicos de diferente densidad electrónica. Asimismo se elucidó el mecanismo de obtención de *trans*-dioles cuando se utiliza $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ como catalizador. A tal objeto se llevó a cabo la síntesis de *trans*-jasmona a partir de su isómero *cis*, a la par que se demostraba la viabilidad de esta metodología de oxidación catalítica en una ruta sintética preparativa (**Esquema 130**).



Esquema 130

Se pudo concluir que el complejo $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ es mejor opción para catalizar la reacción de *cis*-dihidroxicación que el complejo $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, puesto que este último favorece la obtención de productos de epoxidación. Por otra parte, las conversiones obtenidas con el complejo $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ son menores, lo que demuestra una mayor reactividad del catalizador $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ (**Esquema 131**).

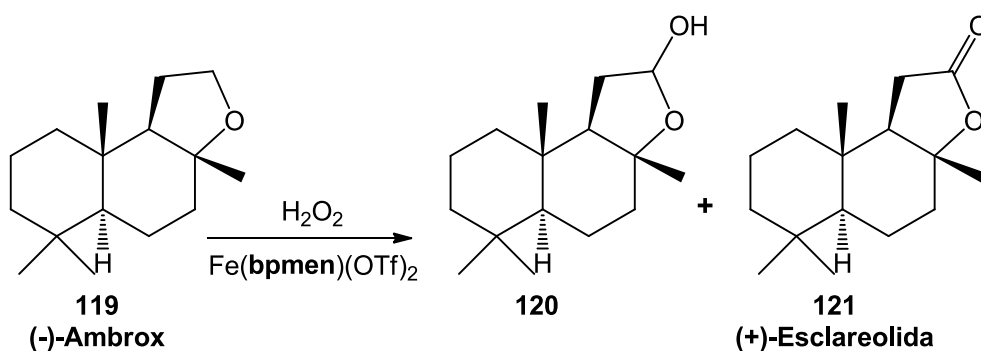


Esquema 131

Como última conclusión de este capítulo se puede extraer que la *cis*-dihidroxicación catalizada por complejos de hierro (II) es una alternativa de prometedor futuro a los métodos clásicos basados en osmio y rutenio.

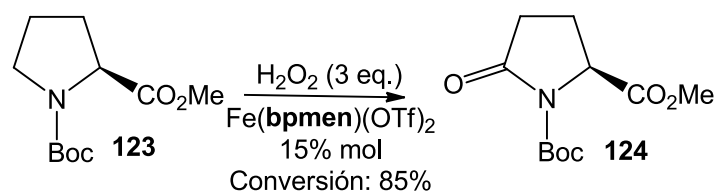
- Tomando como punto de partida la obtención de la lactona de Magnus **98** a partir del éter tricíclico **96** (**Esquema 129**), se ha llevado a cabo un estudio de las oxidación de metilenos activados por heteroátomos (O y N) para dar lugar a lactonas y lactamas respectivamente.

Se ha comprobado la reproducibilidad de la reacción de oxidación de éteres cíclicos para obtener lactonas realizándose ensayos en diferentes condiciones, oxidando satisfactoriamente el (-)-Ambrox **119** a (+)-Sclareolida **121**, aislándose además el lactol **120**, lo cual ha permitido esclarecer el mecanismo de la reacción (**Esquema 132**).



Esquema 132

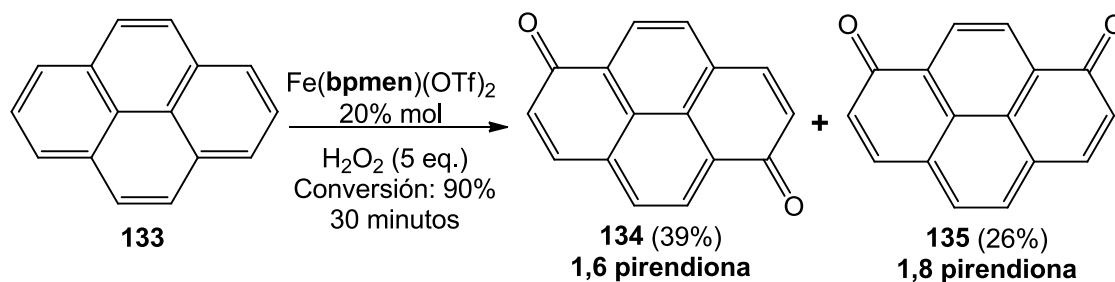
Cabe destacar que se ha logrado la primera oxidación catalizada por un complejo biomimético de hierro (II) de una amina cíclica a lactama, puesto que hasta la fecha de publicación de este trabajo, y en conocimiento de nuestro grupo, no existe ninguna transformación de este tipo, catalizada por Fe (II), descrita en bibliografía (**Esquema 133**).



Esquema 133

Este resultado es bastante esperanzador, ya que en principio los sustratos de tipo amina plantean problemas obvios en esta metodología, puesto que pueden coordinar con el metal del catalizador u oxidarse a compuestos del tipo N-óxido.

- En el capítulo **3.7** se muestran las posibilidades de oxidación catalítica de compuestos de gran interés como los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los HAP como el pireno **133** son muy difíciles de oxidar, puesto que únicamente se ha descrito su oxidación en un par de ejemplos bibliográficos, y ambos emplean condiciones drásticas y medioambientalmente indeseables. En este trabajo se ha logrado la oxidación de algunos HAP, con un método sostenible y en mejores rendimientos que los publicados previamente (**Esquema 134**). Estas transformaciones muestran una gran selectividad y permiten mostrar otra característica de la oxidación catalizada por complejos biomiméticos de hierro (II), que no es otra que la posibilidad de acceder a compuestos de gran valor añadido usando un método sencillo y económicamente muy accesible.

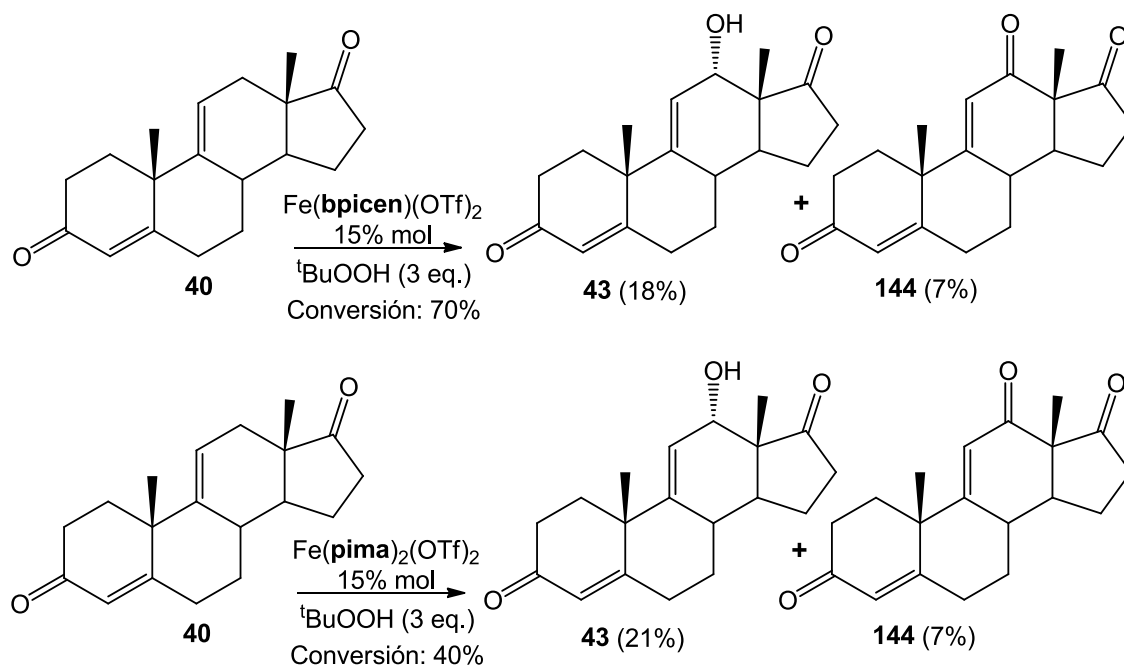


Esquema 134

En este capítulo se han propuesto mecanismos para explicar este tipo de transformaciones, ya que en la bibliografía no se encuentra un criterio unificado para describir estas oxidaciones.

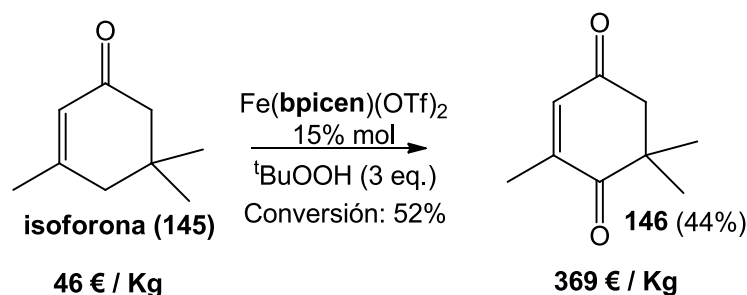
- Se ha realizado un estudio de las posibilidades que ofrecen los complejos $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$ y $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$ como catalizadores de reacciones de oxidación. La primera conclusión que ofrece este capítulo es que, con los complejos de tipo α -iminopiridina el empleo de $^t\text{BuOOH}$ como oxidante es imprescindible, ya que no se observó transformación ninguna en los ensayos con H_2O_2 como agente oxidante.

La segunda conclusión que proporcionó este estudio fue la gran quimioselectividad que ofrecen ambos catalizadores para la oxidación alílica, siendo esta transformación la observada mayoritariamente en todos los sustratos, con una gran regioselectividad incluso en sustratos que ofrecen múltiples posiciones alílicas (**Esquema 135**).



Esquema 135

Esta quimio- y regioselectividad permite la realización de ensayos sobre sustratos como la isoforona **145** obteniéndose productos de oxidación de alto valor añadido, con rendimientos y tiempos de reacción que superan a los descritos en bibliografía (**Esquema 136**).



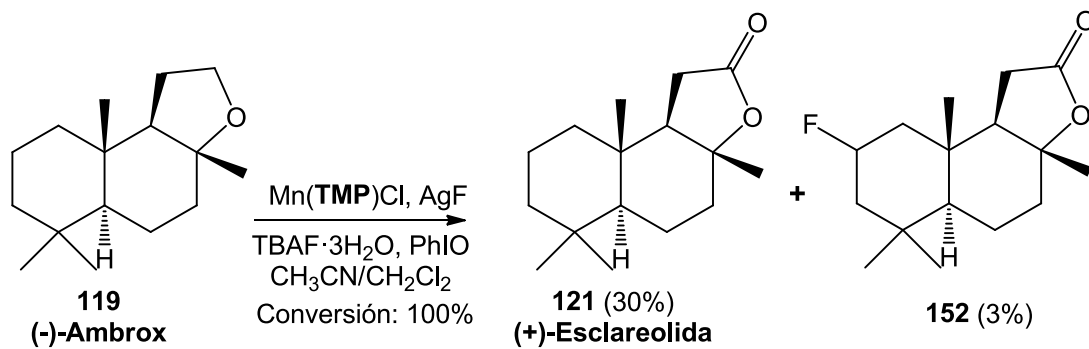
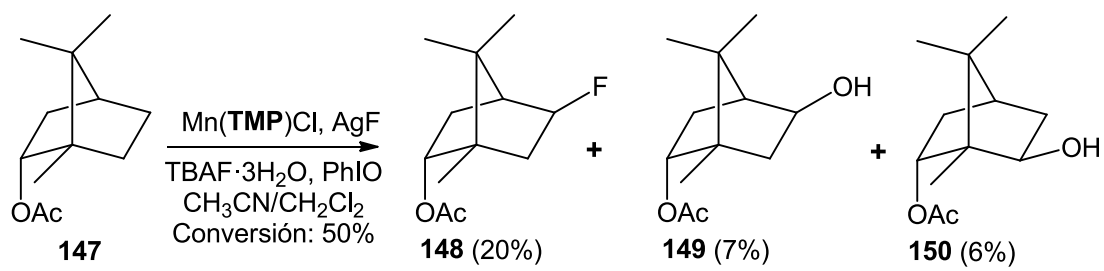
Esquema 136

- En el último capítulo de este trabajo se ha comenzado un estudio sobre la fluoración de enlaces C-H. Dada la gran importancia biomédica de este tipo de transformaciones, el acceso a nuevas metodologías de obtención de enlaces C-F, y sobre todo a partir de enlaces C-H desactivados, se postula como uno de los grandes retos de la química orgánica en los próximos años. Se tomó como punto de partida el trabajo de Groves y colaboradores, y como primer paso del estudio se llevó a cabo la síntesis de dos *meso*-tetraarilporfirinas (**TPPH₂** y **TMPH₂**) y sus respectivos complejos de hierro (III), Fe(**TMP**)Cl, y manganeso (III), Mn(**TPP**)Cl y Mn(**TMP**)Cl. La obtención y caracterización de estos complejos ha sido optimizada a partir de los precedentes bibliográficos, ya que éstos mostraban grandes carencias a la hora de la purificación de las porfirinas metaladas.

La metodología desarrollada en las reacciones de fluoración catalizada por complejos porfirínicos posee multitud de variables que han sido analizadas al detalle, encontrándose que este tipo de reacciones posee un margen muy pequeño de optimización de las mismas, debido a las condiciones especiales de solubilidad y reactividad de los compuestos implicados.

Una vez obtenidos los complejos porfirínicos, se realizaron ensayos sobre sustratos representativos de los grupos estudiados a lo largo de este trabajo (esteroides, terpenos, sesquiterpenos). Como primera conclusión se demuestra que las porfirinas de hierro (III) no parecen poseer la actividad catalítica en reacciones de fluoración que demuestran las porfirinas de manganeso (III). Asimismo nuestro grupo ha propuesto la competencia *rebote de oxígeno vs rebote de flúor* como el principal motivo de fracaso de esta reacción (**Esquema 137**).

A pesar de todo se ha conseguido fluorar enlaces C-H desactivados, con rendimientos bajos (**Esquema 137**), mostrando que el enfoque de la activación C-H para dar lugar a enlaces C-F no es en ningún caso equivocado, aunque sí precisa de un estudio mucho más exhaustivo.



Esquema 137

PARTE EXPERIMENTAL

5. Parte experimental.

5.1. Instrumentación.

Espectroscopia de IR.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro NICOLET IR-100 con una resolución de 4 cm^{-1} , en película capilar sobre cristales de NaCl. Los espectros de IR de los catalizadores metálicos se llevaron a cabo en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum-One y se registraron en el intervalo $450\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. El equipo consta de una fuente de radiación IR estándar (filamento incandescente), espejos colimadores, divisor de haz y dos espejos, uno fijo y otro móvil. El sistema de referencia de franjas consta de un láser de He/Ne ($\lambda = 632.8\text{ nm}$). Las pastillas de muestras se realizaron en bromuro potásico de uso espectroscópico, previamente molido y secado en estufa a $110\text{ }^\circ\text{C}$. Los espectros registrados son el resultado de un promedio de 50 barridos, con una resolución nominal de 4 cm^{-1} .

Espectroscopia de UV.

Los espectros de UV se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Shimadzu UV-2401-PC de doble haz con portacubetas CSP-240-A con 6 celdas termostataadas por sistemas Peltier. Se manejaron cubetas de cuarzo *Hellman* 110QS de 1 centímetro de paso óptico.

Rotaciones específicas.

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241, en cubetas de 1 decímetro de paso óptico y en disolución de cloroformo. La concentración a la que se realizó la medida se especifica en cada caso.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.

^1H y ^{13}C .

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro VARIAN MERCURY VX 200 ($200\text{ MHz } ^1\text{H}$, $50\text{ MHz } ^{13}\text{C}$), en un espectrómetro BRUKER ADVANCE 400 MHz DRX ($400\text{ MHz } ^1\text{H}$, $100\text{ MHz } ^{13}\text{C}$) equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. Los experimentos bidimensionales se realizaron en su totalidad en el espectrómetro de mayor resolución.

Como disolventes se emplearon CDCl_3 , CD_2Cl_2 y $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

La multiplicidad de los carbonos se determinó utilizando la secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados CH, CH₂ y CH₃ utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° y 135°.

HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence).

Los experimentos de correlación heteronuclear ¹H/¹³C a un enlace, HMQC, se realizaron utilizando la secuencia *inv4gs*, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso gradiente es 1.5 ms, y los pulsos guardan una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms.

Un experimento típico adquiere 256 series de dos transientes cada una. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para ¹J_{h/c} = 145 Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, desacoplando con una secuencia *garp* en ¹³C en el momento de adquisición. La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0.3 Hz en F2 (¹H) y una función sinusoidal en F1 (¹³C). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/punto en F2 y 45.2 Hz/punto en F1.

HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity).

Los experimentos de correlación heteronuclear ¹H/¹³C a dos y tres enlaces, HMBC, se realizaron utilizando la secuencia *inv4gs/plrnd*, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento ¹J_{h/c} = 145 Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución (función ¹J_{h/c} cuyos valores pueden ser 50 ms (10.0 Hz), 83 ms (6.0 Hz) y 110 ms (4.5 Hz) antes de la selección de la coherencia, y no se desacopla durante la adquisición.

Una admisión típica es de 256 series de 4 transientes cada uno. La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en HMQC y se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/punto en F2 y 45.2 Hz/punto en F1.

Espectrometría de masas.

La masa exacta de los compuestos, HRMS-MS, se determinó en un espectrómetro híbrido cuadrupolo-tiempo de vuelo Applied biosystem QSTARXL,

utilizando electrospray para la ionización. Las muestras se disolvieron en metanol o acetonitrilo.

La masa nominal se determinó en un espectrómetro de cuadrupolo Waters ZQ4000.

El análisis GC-MS de las mezclas de reacción se llevó a cabo un cromatógrafo de gases Agilent MS 220 con un detector selectivo GC7890A. La columna utilizada fue DB5 de 30 metros de longitud, 0.25 milímetros de diámetro interno y 0.25 μm de espesor, usando helio como gas portador. El programa de muestras tomó como temperatura inicial 50 °C y tras 5 minutos la temperatura alcanzó los 270 °C con un gradiente de 10 °C/min, manteniéndose esta temperatura otros 5 minutos adicionales.

5.2. Técnicas cromatográficas.

Cromatografía en capa fina (TLC).

La cromatografía en capa fina se realizó sobre placas Merk de 0.2 mm de espesor con gel de sílice 60 F₂₅₄ en soporte de aluminio. Como reveladores se emplearon alguno de los siguientes reactivos:

- Una disolución de anisaldehído (10.0 mL), ácido acético (2.0 mL) y ácido sulfúrico (10.0 mL) en etanol (180.0 mL).
- Una disolución de molibdato amónico (21.0 g) y sulfato de cerio (1.6 g) en ácido sulfúrico (31.0 mL) y agua (500.0 mL).
- Una disolución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol.
- Una disolución de ninhidrina en *n*-butanol.

Las sustancias que presentan fluorescencia fueron visualizadas por iluminación con luz ultravioleta de $\lambda = 254 \text{ nm}$ y $\lambda = 336 \text{ nm}$, antes de ser reveladas.

Cromatografía en columna.¹⁵²

Se realizó en columna de vidrio, rellena con gel de sílice flash Merk-60 (0.063-0.040 mm) y empaquetada con la mezcla eluyente inicial. Generalmente la relación utilizada fue de 60 gramos de sílice por gramo de sustrato. La elución se realizó con disolventes y mezclas de disolventes de polaridad creciente (habitualmente *n*-hexano/AcOEt). La composición de las fracciones se determinó por cromatografía en capa fina.

¹⁵² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923-2925.

5.3. Purificación de reactivos y disolventes.

5.3.1. Preparación de reactivos.

PhIO:

En un matraz erlenmeyer de 500 mL se pesan 8 gramos (24.8 mmol) y se adicionan gota a gota 133 mL de una disolución acuosa de NaOH 1.88 M. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. Pasado este tiempo se filtra a vacío, lavando el sólido con dos porciones de 100 mL de H₂O y secándose a vacío.

5.3.2. Purificación de disolventes.

- Acetato de etilo (AcOEt): Destilado y almacenado con CaCl₂.
- Acetonitrilo (CH₃CN): Reflujado y posteriormente destilado sobre CaH₂. Almacenado sobre tamiz molecular.
- Anhídrido acético (Ac₂O): Destilado a presión reducida.
- Diclorometano (CH₂Cl₂): Se destila sobre CaH₂ bajo atmósfera de argón.
- N,N-Dimetilformamida (DMF): Se destila sobre CaH₂, bajo atmósfera de argón y a presión reducida.
- Éter (Et₂O): Destilado sobre Na bajo atmósfera de argón.
- n-Hexano: Destilado y almacenado con Na.
- Piridina: Destilada sobre BaO.
- Tetrahidrofurano (THF): Destilado sobre Na y benzofenona.
- Trietilamina (Et₃N): Se destila sobre CaH₂.
- Trifluoruro de boro eterato (BF₃·OEt₂): Destilado a presión reducida.

5.4. Valoración del peróxido de hidrógeno.

Con el objeto de conocer con exactitud la concentración de la disolución de H₂O₂ utilizada como oxidante en los experimentos de este trabajo, se valoró la disolución de H₂O₂ comercial con una disolución de KMnO₄, previamente valorada con oxalato sódico (patrón primario). De esta manera, y periódicamente, se pudo establecer la concentración del oxidante utilizado.

5.5. Procedimientos generales.

Todos los protocolos se describen para una cantidad de material de partida de 0.5 mmol, salvo el protocolo de exceso de sustrato. Los ensayos se llevaron a cabo en cantidades iniciales de sustrato comprendidas entre los 0.25 mmol y los 2 mmol, no encontrándose diferencias apreciables en los resultados entre los diferentes escalados.

Protocolo A:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se pesan 0.5 mmol (1 equivalente) de material de partida, se añaden 0.75 mL de CH₃CN y 0.005 mmol de catalizador (1% mol). La disolución se agita a temperatura ambiente y se añade gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de agitación, se adicionan 0.005 mmol de catalizador, seguidos de la adición gota a gota de una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). La mezcla de reacción se agita durante otros 10 minutos. Seguidamente se añade un volumen equivalente de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida.

Protocolo B:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se pesan 0.5 mmol (1 equivalente) de material de partida, se añaden 0.75 mL de CH₃CN y 0.025 mmol de catalizador (5% mol). La disolución se agita a temperatura ambiente y se añade gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de agitación se añade un volumen equivalente de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida.

Protocolo C:

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se pesan 0.5 mmol (1 equivalente) de material de partida, se añaden 0.75 mL de CH₃CN y 0.025 mmol de catalizador (5% mol). La disolución se agita a temperatura ambiente y se añade gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de agitación, se adicionan 0.025 mmol de catalizador (5% mol), seguidos de la adición gota a gota de una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). La

mezcla de reacción se agita durante otros 10 minutos. Finalmente se realiza otra adición de 0.025 mmol de catalizador para una carga total de un 15% mol y se añaden gota a gota 4 mL de una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN para una adición total de oxidante de 3 equivalentes. Después de agitar 10 minutos, se añade un volumen equivalente de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida.

Protocolo D:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se pesan 0.5 mmol (1 equivalente) de material de partida, se añaden 0.75 mL de CH₃CN y 0.005 mmol de catalizador (1% mol). La disolución se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 15 minutos de agitación a 0 °C se añade un volumen equivalente de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida.

Protocolo E:

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se pesan 0.5 mmol (1 equivalente) de material de partida, se añaden 0.75 mL de CH₃CN y 0.025 mmol de catalizador (5% mol). La disolución se agita a temperatura ambiente y se añade gota a gota una disolución de 100 μL de ^tBuOOH (5M en decano, 1 equivalente) en 4 mL de CH₃CN. Tras 10 minutos de agitación, se adicionan 0.025 mmol de catalizador (5% mol), seguidos de la adición gota a gota de una disolución de 100 μL de ^tBuOOH (5M en decano, 1 equivalente) en 4 mL de CH₃CN. La mezcla de reacción se agita durante otros 10 minutos. Finalmente se realiza otra adición de 0.025 mmol de catalizador para una carga total de un 15% mol y se añade gota a gota una disolución de 100 μL de ^tBuOOH (5M en decano, 1 equivalente) en 4 mL de CH₃CN para una adición total de oxidante de 3 equivalentes. Después de agitar 10 minutos, se añade un volumen equivalente de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida.

Protocolo F:

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disuelven 0.5 mmol (1 equivalente) de material de partida en una mezcla CH₃CN/H₂O 3:2, se calienta hasta 80 °C, y se añaden 308 mg de Oxone (0.5 mmol, 1 equivalente) seguidos de 0.025 mmol de catalizador (5% mol). La mezcla se agita 3 horas a 80 °C y se añaden otros 308 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de Oxone seguidos de 0.025 mmol de catalizador (5% mol). Tras otras 3 horas de agitación a la misma temperatura, se realiza una tercera adición de 308 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de Oxone seguidos de 0.025 mmol de catalizador (5% mol), para una carga total de 3 equivalentes de Oxone y un 15% mol de catalizador. Tras 3 horas a 80 °C (9 horas de tiempo de reacción) la reacción se enfría y se filtra en placa de vidrio (nº 4). El filtrado se extrae con AcOEt, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora a presión reducida.

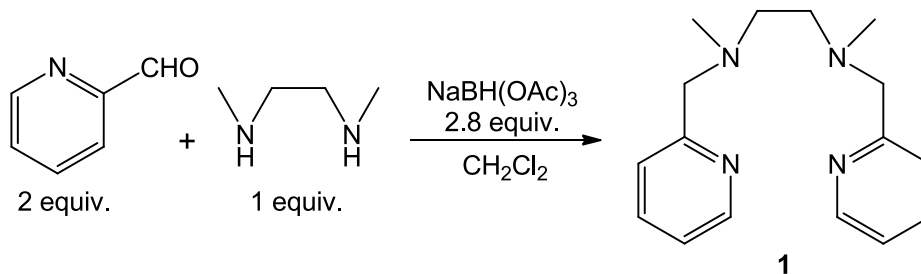
Adición lenta:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 0.5 mmol de material de partida en 1 mL de CH₃CN y se agita a temperatura ambiente. Se preparan dos disoluciones, la primera de ellas consiste en 0.1 mmol de catalizador (20% mol) disueltos en 0.5 mL de CH₃CN y la segunda compuesta por 227 µL de H₂O₂ 30% (2 mmol, 4 equivalentes) en 5 mL de CH₃CN. Ambas disoluciones se añaden sobre el material de partida, a razón de 1 gota cada 5 minutos en el caso de la disolución del catalizador y 1 gota cada 30 segundos de la disolución de oxidante, de tal manera que el periodo de adición se extiende 1 hora. Transcurrido dicho tiempo, se agita la disolución otros 10 minutos adicionales y el disolvente es evaporado a presión reducida.

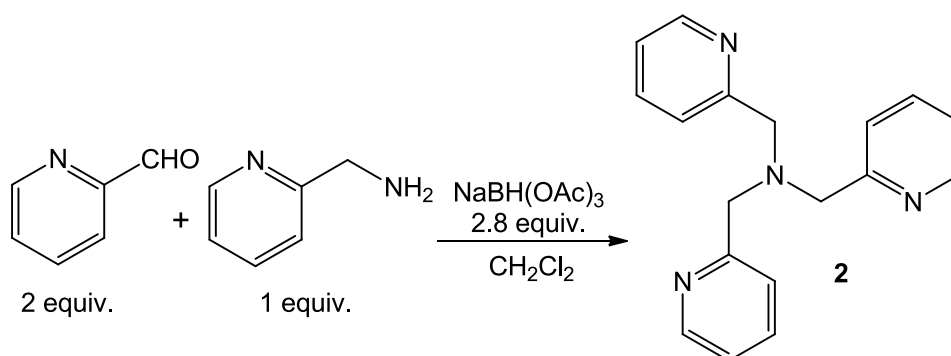
Exceso de sustrato:

Protocolo extraído de la bibliografía.¹⁵³

¹⁵³ Gómez, L.; García-Bosch, I.; Company, A.; Benet-Buchholz, J.; Polo, A.; Sala, X.; Ribas, X.; Costas, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 5720-5723.

5.6. Obtención de los compuestos descritos.**Bispiridilmetil-N,N'-metiletilendiamina, bpmen 1:**

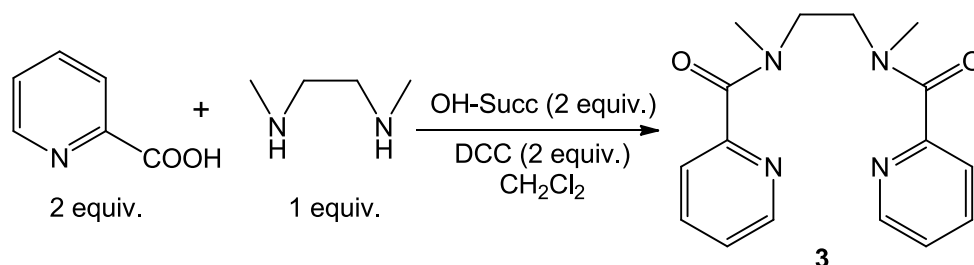
En un balón de 100 mL se disuelven 500 mg (4.67 mmol) de 2-picolilaldehído, 205 mg (2.33 mmol) de *N,N*-dimetiletilendiamina y 1.38 g de NaBH(OAc)_3 (6.52 mmol) en 30 mL de CH_2Cl_2 . La reacción se agita 12 horas a temperatura ambiente, se añade un volumen equivalente de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se agita durante 15 minutos. La mezcla se extrae con AcOEt , se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en 20 mL de THF, se añaden 207 mg de KH 30% y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se evapora a sequedad, se añade H_2O y se extrae con pentano. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida, aislándose 441 mg (1.63 mmol, 70%) de **1**, cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.^{53c}

Trispiridilmetilamina, tpa 2:

En un balón de 100 mL se disuelven 562.8 mg (5.26 mmol) de 2-picolilaldehído, 270 mg (2.63 mmol) de 2-picolilamina y 1.56 g de NaBH(OAc)_3 (7.36 mmol) en 35 mL de CH_2Cl_2 . La reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente, se añade un volumen equivalente de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se agita durante 15 minutos. La mezcla se extrae con AcOEt , se seca sobre Na_2SO_4 y se

evapora a presión reducida, aislándose 461 mg (1.59 mmol, 60%) de **2**, cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.^{53c}

N,N-dimetiletilenbispicolilamida **3:**

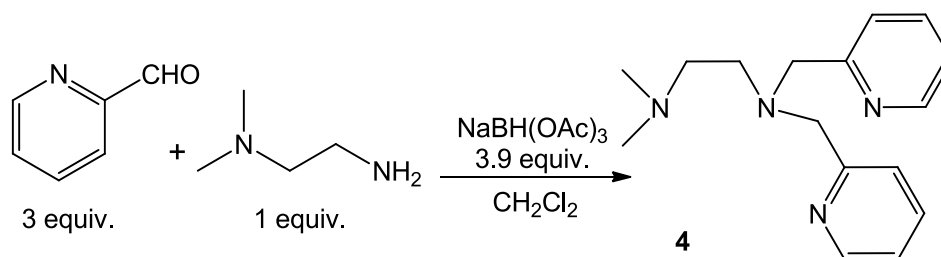


En un balón de 100 mL se disuelven 1 g de ácido picolínico (8.12 mmol) y 935 mg (8.12 mmol), enfriándose a 0 °C la disolución. A continuación se añaden 1.68 g de DCC y, tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se adicionan 357 mg (4.06 mmol) de *N,N*-dimetiletilendiamina, agitándose la mezcla de reacción 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se filtra la disolución, se lava el filtrado con NaHCO₃ y se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄. La evaporación a presión reducida del disolvente conduce al aislamiento de 1.22 g (4 mmol, 100%) de **3**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes (2 conformaciones):

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 2.90 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 8.56 (m, 2H).

ESI-MS: *m/z* 321.3 [M + Na]

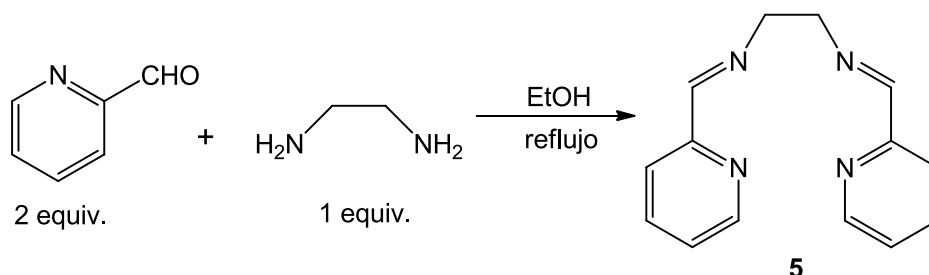
Isobispiridilmetil-N,N'-metiletilendiamina, isobpmen **4:**



En un balón de 100 mL se disuelven 500 mg (4.67 mmol) de 2-picolilaldehído, 140.8 mg (1.6 mmol) de *N,N*-dimetiletilendiamina y 1.32 g de NaBH(OAc)₃ (6.24 mmol) en 35 mL de CH₂Cl₂. La reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente, se añade un volumen equivalente de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agita durante 15 minutos. La mezcla se extrae con AcOEt, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en 20 mL de THF, se añaden 427 mg de KH 30% y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido

este tiempo se evapora a sequedad, se añade H₂O y se extrae con pentano. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida, aislándose 346 mg (1.28 mmol, 80%) de **4**, cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.^{53c}

Bispiridinmetiletilendiimina, bpicen 5:

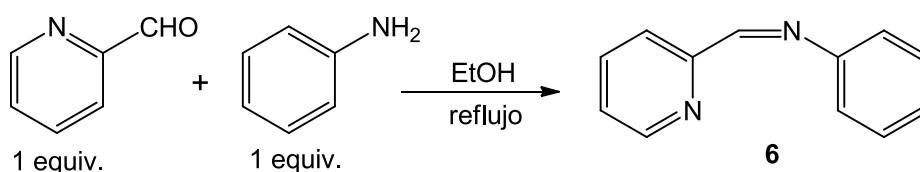


En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disuelven 500 mg (4.67 mmol) de 2-picolilaldehído y 139.8 mg (2.33 mmol) de etilendiamina en 10 mL de EtOH. La mezcla de reacción se refluja durante 30 minutos y transcurrido este tiempo el disolvente se evapora a presión reducida, aislándose 555 mg (2.33 mmol, 100%) de **5** cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

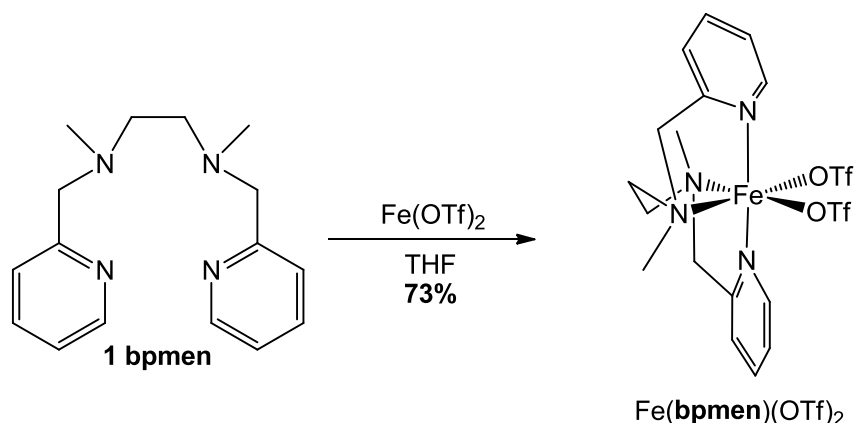
RMN ¹H (CDCl₃): δ= 4.04 (s, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.60 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 61.5 (t, 2C), 121.5 (d, 2C), 124.9 (d, 2C), 136.7 (d, 2C), 149.6 (d, 2C), 154.5 (s, 2C), 163.6 (d, 2C).

Piridin-2-metilenanilina, pima 6:



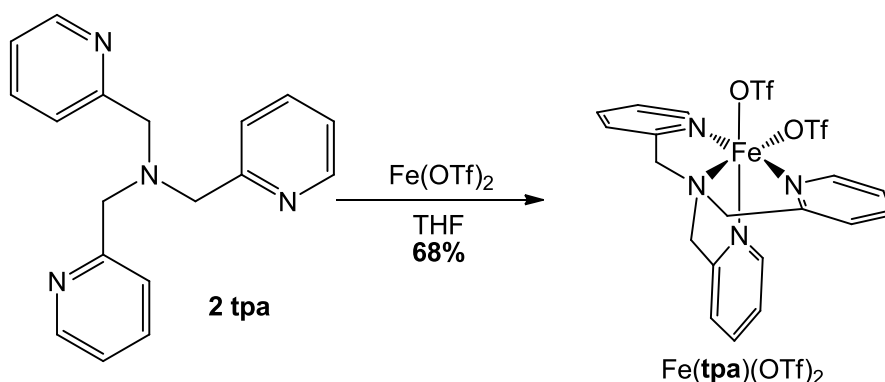
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disuelven 300 mg (2.8 mmol) de 2-picolilaldehído y 260.8 mg (2.8 mmol) de anilina en 7 mL de EtOH. La mezcla de reacción se refluja durante 14 horas y transcurrido este tiempo el disolvente se evapora a presión reducida, aislándose 510 mg (2.8 mmol, 100%) de **6** cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.⁵⁴

Fe(bpmen)(OTf)₂:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 234.8 mg (0.87 mmol) del ligando bispiridilmetil-*N,N'*-metiletilendiamina, **bpmen 1**, en 10 mL de THF. La disolución se desoxigena en corriente de argón durante 10 minutos. En bolsa de atmósfera inerte se añaden 307.8 mg (0.87 mmol) de Fe(OTf)₂. La reacción se agita 14 horas a temperatura ambiente en estricta atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo se filtra en placa de vidrio (nº 4) obteniéndose 396 mg (0.64 mmol, 73%) del complejo Fe(**bpmen**)(OTf)₂, como un sólido color amarillo apagado, cuyas propiedades espectroscópicas se describen a continuación:

IR (KBr): $\nu = 655, 780, 820, 1035, 1180, 1255, 1435, 1605, 2925 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: $m/z = 475.2 [\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})]^+$, $204.0 [\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$, $183.4 [\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$, $162.9 [\text{Fe}(\text{bpmen})]^{2+}$.

Fe(tpa)(OTf)₂:

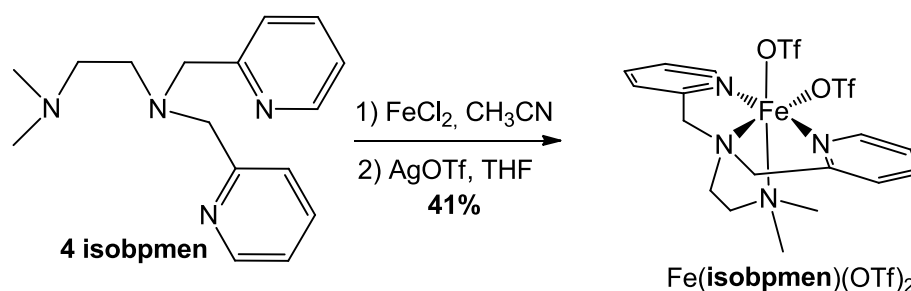
En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disuelven 290 mg (1 mmol) de trispiridilmetilamina, **tpa 2**, en 2 mL de CH₃CN y la disolución se desoxigena en corriente de argón 10 minutos. En otro matraz de fondo redondo se prepara una suspensión de 354 mg (1 mmol) de Fe(OTf)₂ en 2 mL de CH₃CN. La disolución de **2**

se adiciona sobre la suspensión de $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ vía cánula en estricta atmósfera inerte, y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se enfría la mezcla de reacción hasta $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y se añaden lentamente 10 mL de éter recién destilado sobre Na. La disolución se agita 14 horas a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Transcurrido el tiempo se filtra en placa de vidrio ($n^\circ 4$), obteniéndose 494 mg (0.68 mmol, 68%) de $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$, como un sólido color rojo teja, cuyas propiedades espectroscópicas se describen a continuación:

RMN ^1H (CD_2Cl_2): $\delta = 18.03$ (s, 2H), 55.63 (s, 2H), 57.26 (s, 2H), 67.02 (s ancho, 6H), 136.08 (s ancho, 2H).

ESI-MS: $m/z = 494.9$ [$\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})$] $^+$, 193.4 [$\text{Fe}(\text{tpa})(\text{CH}_3\text{CN})$] $^+$, 172.8 [$\text{Fe}(\text{tpa})$] $^{2+}$.

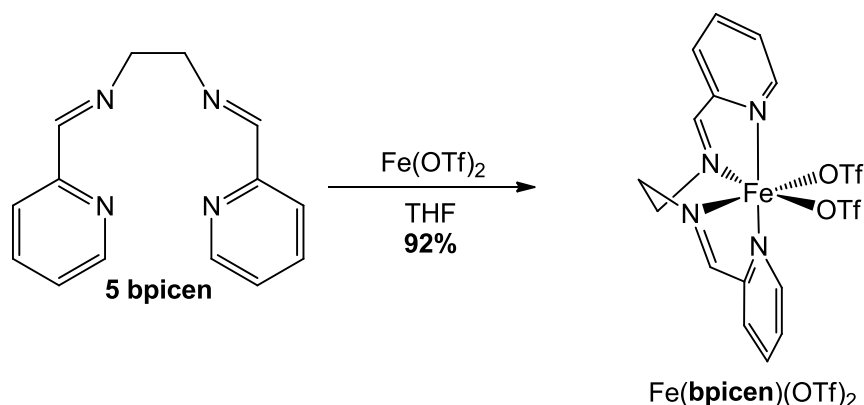
Fe(isobpmen)(OTf) $_2$:



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disuelven 344 mg (1.27 mmol) de isobispiridilmetil-*N,N*-metiletilendiamina, **isobpmen 4**, en 5 mL de CH_3CN y la disolución se desoxigena durante 15 minutos. En bolsa de argón se adicionan 161 mg (1.27 mmol) de FeCl_2 anhidro y la reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente en estricta atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evapora a presión reducida, el residuo se disuelve en 15 mL de THF recién destilado y la disolución se desoxigena en corriente de argón 10 minutos. Aparte se prepara una disolución de 652.45 mg (2.54 mmol) de AgOTf y se desoxigena en corriente de argón durante 5 minutos. La disolución de AgOTf se añade sobre la primera vía cánula, en estricta atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. Transcurrido este tiempo se filtra la disolución en celita y tras la evaporación del disolvente a presión reducida se consigue aislar 325 mg (0.52 mmol, 41%) de $\text{Fe}(\text{isobpmen})(\text{OTf})_2$, como un sólido color amarillo, cuyas propiedades espectroscópicas se describen a continuación:

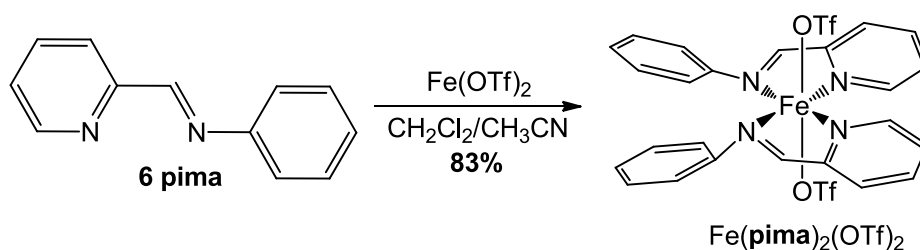
RMN ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$): $\delta = 1.41$ (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 18.71 (s, 2H), 48.67 (s, 2H), 50.18 (s, 2H), 111.00 (s ancho, 6H), 148.00 (s ancho, 2H).

ESI-MS: $m/z = 475.2$ [$\text{Fe}(\text{isobpmen})(\text{OTf})$] $^+$, 183.4 [$\text{Fe}(\text{isobpmen})(\text{CH}_3\text{CN})$] $^+$, 162.7 [$\text{Fe}(\text{isobpmen})$] $^{2+}$.

Fe(bpicaen)(OTf)₂:

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disuelven 555.0 mg (2.33 mmol) del ligando bispiridinmetiletilendiimina, **bpicaen 5**, en 20 mL de THF. La disolución se desoxigena en corriente de argón durante 10 minutos. En bolsa de atmósfera inerte se añaden 824.0 mg (2.33 mmol) de Fe(OTf)₂. La reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente en estricta atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo se filtra en placa de vidrio (nº 4) obteniéndose 1.27 g (2.15 mmol, 92%) del complejo Fe(**bpicaen**)(OTf)₂, como un sólido color violeta, cuyas propiedades espectroscópicas se describen a continuación:

ESI-MS: $m/z = 443.2$ [Fe(**bpicaen**)(OTf)]⁺, 146.9 [Fe(**bpicaen**)]²⁺.

Fe(pima)₂(OTf)₂:

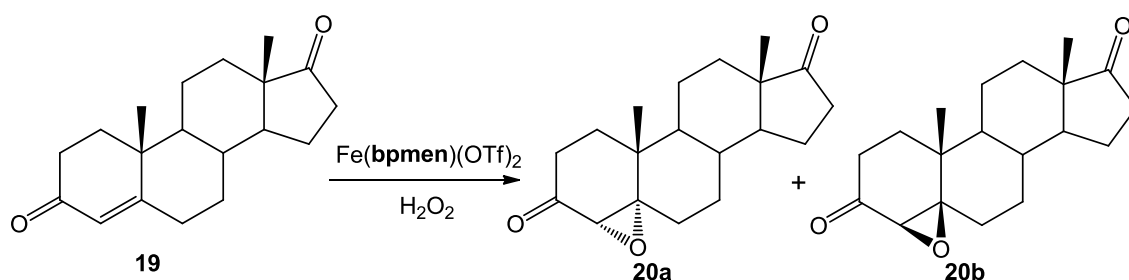
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disuelven 244.3 mg (0.69 mmol) de Fe(OTf)₂ en una mezcla de 6 mL de CH₂Cl₂ y 0.1 mL de CH₃CN, y se desoxigena en corriente de argón durante 10 minutos. En otro matraz de fondo redondo de 10 mL se prepara una disolución de 251.2 mg (1.38 mmol) de piridin-2-metilanilina, **pima 6**, y se desoxigena en corriente de argón durante 10 minutos. Seguidamente se añade la disolución de ligando sobre la de Fe(OTf)₂ vía cánula y en estricta atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita 1 hora y a continuación se concentra la disolución a un 50% del volumen inicial, mediante evaporación a presión reducida. A continuación se añaden lentamente 8 mL de éter recién destilado y se almacena la disolución en

atmósfera inerte durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se filtra la disolución en placa de vidrio (nº 4), aislándose 410 mg (0.57 mmol, 83%) del complejo $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$, como un sólido color violeta, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

RMN ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$): δ = 16.74 (s, 2H), 19.70 (s, 2H), 45.67 (s ancho, 2H), 46.84 (s ancho, 2H), 54.05 (s ancho, 2H), 58.39 (s ancho, 2H).

ESI-MS: m/z = 427.3 [$\text{Fe}(\text{pima})(\text{CH}_3\text{CN})(\text{OTf})$] $^+$.

Oxidación catalítica de 4-androstendiona 19:



Sobre 143 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **19** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:1, permitió el aislamiento de 69 mg (0.23 mmol, 46%) de **20a** y 36 mg (0.12 mmol, 24%) de **20b**.

Sobre 143 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **19** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:1, permitió el aislamiento de 100 mg (0.33 mmol, 65%) de **20a** y 51 mg (0.17 mmol, 35%) de **20b**.

Compuesto 8:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3.00 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 13.9 (q), 16.6 (q), 20.8 (t), 21.9 (t), 27.9 (t), 29.2 (t), 29.6 (t), 33.2 (t), 31.5 (t), 35.1 (d), 35.9 (t), 37.0 (s), 51.0 (d), 47.9 (s), 51.0 (d), 63.0 (d), 70.1 (s), 206.8 (s), 220.7 (s) ppm .

ESI MS: m/z 303.2 [M^+].

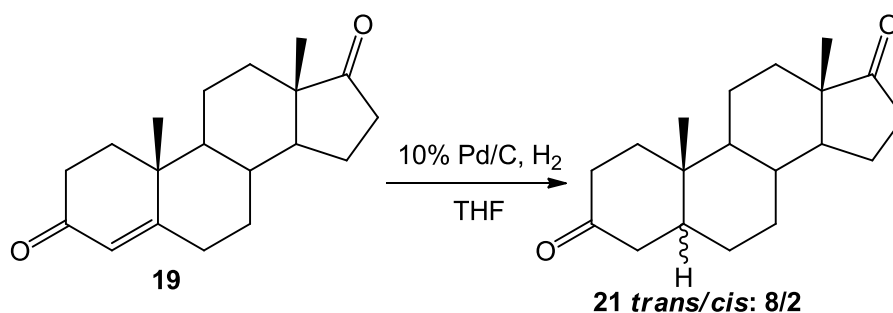
Compuesto 9:

RMN 1H ($CDCl_3$): δ = 2.94 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 13.9 (q), 19.1 (q), 21.0 (t), 21.9 (t), 26.3 (t), 29.3 (t), 29.7 (t), 31.2 (t), 32.6 (t), 34.8 (d), 35.9 (t), 37.5 (s), 46.8 (d), 47.8 (s), 50.8 (d), 62.7 (d), 70.0 (s), 206.5 (s), 220.0 (s) ppm.

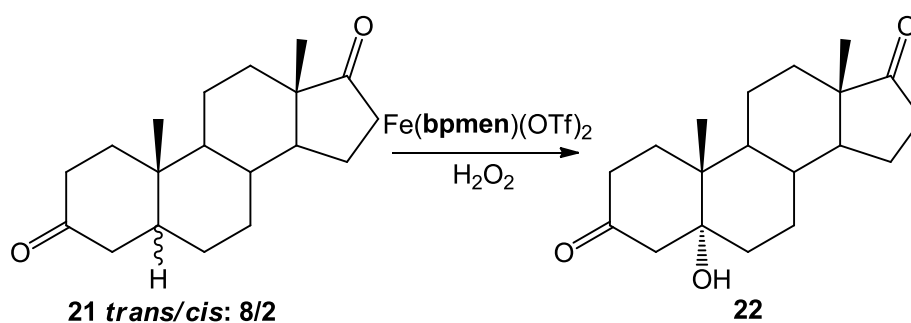
ESI MS: m/z 303.2 [M^+].

Hidrogenación de 4-androstendiona 19:



En un matraz de fondo redondo se disolvieron 500 mg (1.74 mmol) de **19** en 4 mL de THF. Aparte en otro matraz de fondo redondo se preparó una suspensión de 375 mg de paladio sobre carbono al 10% en 6 mL de THF, manteniéndose durante 30 minutos con agitación constante en atmósfera de hidrógeno. Vía cánula se adicionó la disolución del sustrato sobre el Pd/C, y se mantuvo la agitación en atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida, aislándose 501 mg (1.74 mmol, 100%) de **21** como una mezcla *trans/cis* 8:2.

Oxidación catalítica de 21:



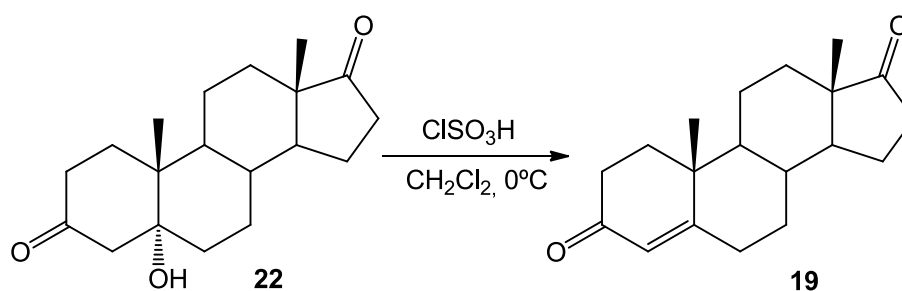
Sobre 144 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **21** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:1, permitió el aislamiento de 32 mg (0.11 mmol, 21%) de **21**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto 22:

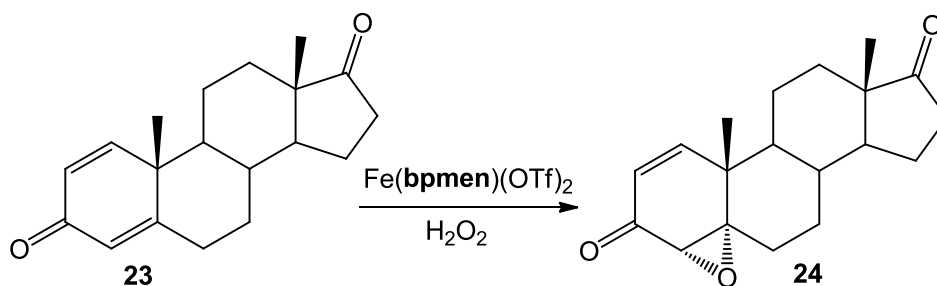
RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.87 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 2.98 (d, J = 13 Hz, 2H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 13.1 (q), 15.4 (q), 20.2 (t), 21.0 (t), 27.1 (t), 30.4 (t), 30.7 (t), 33.7 (d), 35.1 (t), 35.2 (t), 36.5 (t), 39.6 (s), 43.3 (d), 47.0 (s), 48.6 (t), 50.7 (d), 77.6 (s), 210.3 (s), 219.7 (s) ppm.

Deshidratación de 21:



En un matraz de fondo redondo se disolvieron 30 mg (0.1 mmol) de **22** en 2 mL de CH₂Cl₂ y se enfrió la disolución hasta una temperatura de 0 °C. Seguidamente se añadieron 14 mg (0.12 mmol) de ClSO₃H y se agitó la mezcla de reacción durante 90 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añadieron cuidadosamente 5 mL de H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida, aislándose 28.5 mg (0.1 mmol, 100%) de **19**.

Oxidación catalítica de 21:

Sobre 142 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **23** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 90 mg (0.3 mmol, 60%) de **24**.

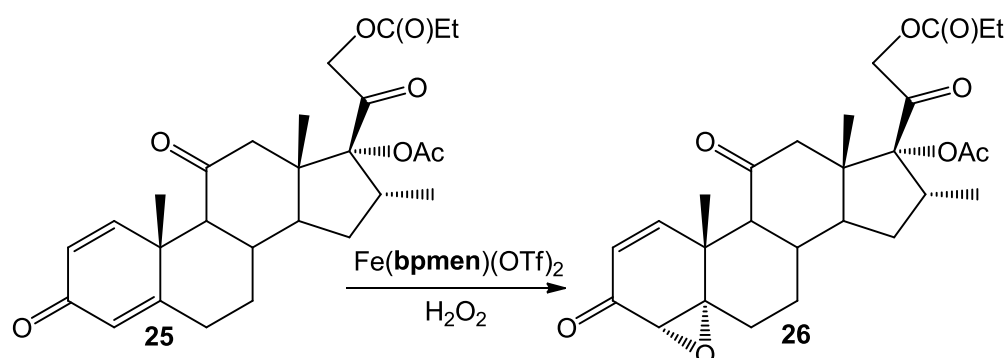
Sobre 142 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **21** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 149 mg (0.5 mmol, 100%) de **24**.

Compuesto 24:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.90 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 10.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 13.9 (q), 16.4 (q), 21.7 (t), 21.9 (t), 28.9 (t), 30.0 (t), 31.2 (t), 34.9 (d), 35.7 (t), 42.5 (s), 47.6 (s), 50.5 (d), 54.2 (d), 62.5 (d), 67.1 (s), 123.6 (d), 155.1 (d), 195.8 (s), 220.0 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$: 323.1617, experimental: 323.1608.

Oxidación catalítica de 25:

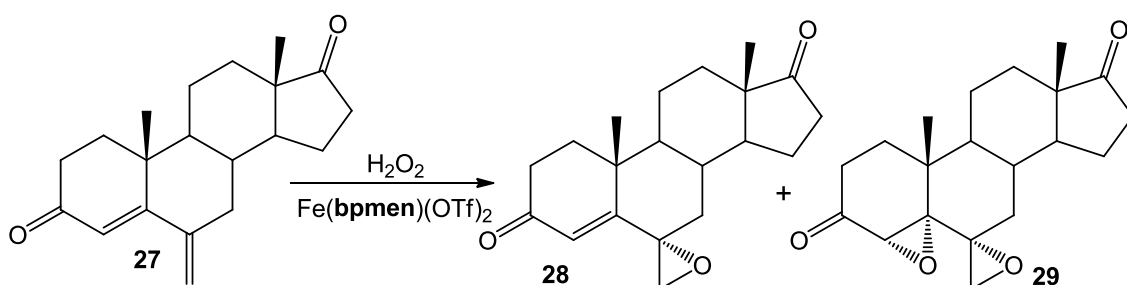
Sobre 235 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **25** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 1:3, permitió el aislamiento de 243 mg (0.5 mmol, 100%) de **26**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto 26:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.76 (s, 3H), 0.96 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.14 (t, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 6 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.17 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.72 (ddd, J_1 = 16 Hz, J_2 = 11.6 Hz, J_3 = 2 Hz, 2H), 5.79 (dd, J_1 = 10.6 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 10.6 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 9.2 (q), 15.5 (q), 16.2 (q), 17.3 (q), 20.6 (q), 27.3 (t), 29.7 (t), 30.5 (t), 33.3 (t), 35.8 (d), 36.2 (d), 41.4 (s), 48.1 (d), 49.6 (t), 51.7 (s), 62.3 (d), 64.3 (d), 66.2 (s), 67.0 (t), 94.0 (s), 123.1 (d), 155.0 (d), 170.7 (s), 174.0 (s), 195.9 (s), 197.8 (s), 207.3 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{Na}$: 509.2145, experimental: 509.2150.

Oxidación catalítica de 27:

Sobre 149 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **27** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 157 mg (0.5 mmol, 100%) de **28**.

Sobre 149 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **27** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 79 mg (0.25 mmol, 50%) de **28** y 50 mg (0.15 mmol, 30%) de **29**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto 28:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.90 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.52 (d, J = 6 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 13.9 (q), 17.9 (q), 20.3 (t), 21.9 (t), 31.3 (t), 34.0 (t), 34.2 (d), 35.8 (t), 36.0 (t), 37.8 (t), 39.8 (s), 47.7 (s), 51.0 (d), 52.8 (d), 56.9 (s), 58.7 (s), 119.9 (d), 167.2 (s), 199.0 (s), 219.9 (s) ppm .

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_3$: 315.1954, experimental: 315.1956.

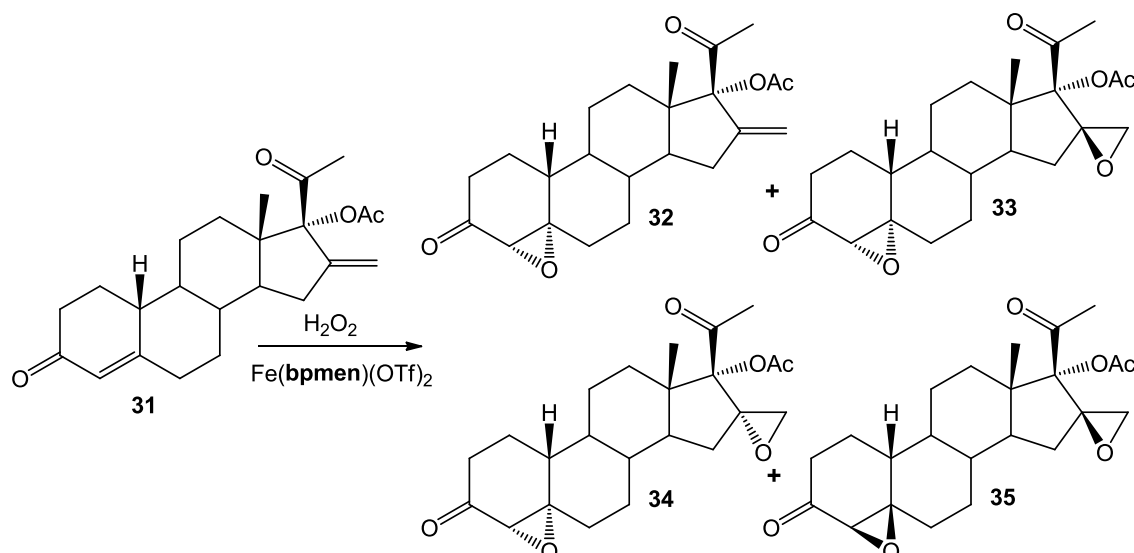
Compuesto 29:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.91 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 13.9 (q), 16.0 (q), 20.7 (t), 21.9 (t), 29.1 (t), 31.3 (t), 33.0 (t), 34.7 (d), 35.5 (t), 35.8 (t), 38.7 (s), 47.8 (s), 50.3 (d), 50.8 (d), 54.1 (s), 54.6 (t), 57.2 (d), 71.5 (s), 205.8 (s), 219.9 (s) ppm.

ESI-HRMS ($M^+ + Na$): Calculada para $C_{20}H_{26}O_4Na$: 353.1723, experimental: 353.1721.

Oxidación catalítica de 31:



Sobre 185 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **31** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $Fe(bpmen)(OTf)_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ $AcOEt$ 1:2, permitió el aislamiento de 29 mg (0.075 mmol, 15%) de **32**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 32:

RMN 1H ($CDCl_3$): δ = 0.72 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.57 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 14.6 (q), 17.0 (t), 21.5 (q), 26.0 (t), 27.8 (q), 30.3 (t), 30.6 (t), 31.9 (t), 32.8 (t), 33.4 (t), 40.2 (d), 40.7 (d), 43.5 (d), 47.3 (d), 47.9 (s), 62.0 (d), 67.7 (s), 94.2 (t), 144.7 (s), 170.4 (s), 202.8 (s), 207.0 (s) ppm.

ESI MS: m/z 387.3 $[M+H]^+$, 409.3 $[M+Na]^+$.

Sobre 185 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **31** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $Fe(bpmen)(OTf)_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando

como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 18 mg (0.045 mmol, 9%) de **33**, 22 mg (0.055 mmol, 11%) de **34** y 20 mg (0.05 mmol, 10%) de **35**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto 33:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 3.06 (dd, J_1 = 5.6 J_2 = 107 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 14.5 (q), 16.9 (d), 21.2 (q), 25.6 (d), 29.9 (d), 30.0 (d), 30.3 (d), 31.6 (q), 31.9 (d), 33.4 (d), 34.4 (d), 40.1 (t), 40.8 (t), 43.7 (t), 45.7 (t), 49.6 (s), 50.8 (d), 62.0 (t), 64.7 (s), 67.6 (s), 91.8 (s), 170.5 (s), 202.7 (s), 207.0 (s) ppm.

ESI MS: m/z 403.3 [M+H], 425.3 [M+Na].

Compuesto 34:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.06 (s,3H), 1.42 (s,3H), 1.72 (s,3H), 3.03 (s,1H), 4.05 (dd, J_1 = 10.2 J_2 = 42 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 14.8 (q), 17.1(t), 23.0 (q), 26.0 (t), 29.9 (t), 30.3 (t), 32.3 (q), 33.1 (t), 33.5 (t), 33.5 (t), 36.1 (d), 40.5 (d), 40.8 (s), 42.8 (d), 43.2 (d), 48.4 (t), 61.3 (s), 62.1 (d), 65.8 (s), 94.0 (s), 170.0 (s), 202.8 (s), 207.1 (s) ppm.

ESI MS: m/z 403.3 [M+H], 425.3 [M+Na].

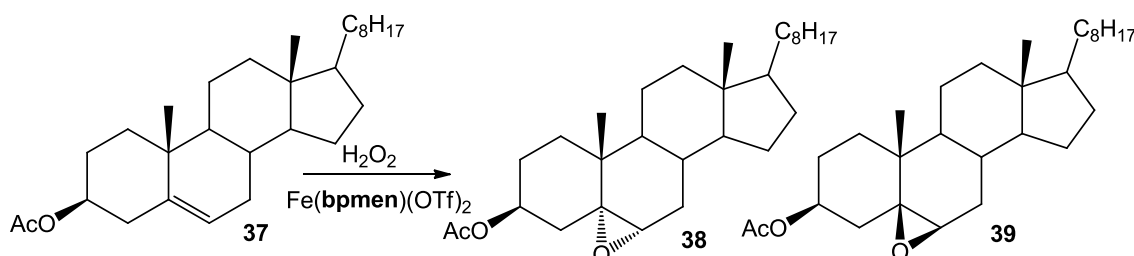
Compuesto 35:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.80 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 3.04 (dd, J_1 = 5. J_2 = 52 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 15.1 (q), 20.6 (t), 20.8 (t), 26.0 (t), 27.4 (q), 28.6 (t), 29.9 (t), 33.1 (t), 35.7 (t), 36.5 (t), 39.9 (d), 40.6 (d), 45.6 (d), 47.4 (s), 48.3 (d), 54.1 (t), 61.8 (d), 64.6 (s), 65.1 (s), 93.5 (s), 171.4 (s), 202.5 (s), 205.8 (s) ppm.

ESI MS: m/z 403.3 [M+H], 425.3 [M+Na].

Oxidación catalítica de 37:



Sobre 214 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **37** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de

reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:1, permitió el aislamiento de 44 mg (0.1 mmol, 20%) de **38**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 38:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.58 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.17 (t, J= 6 Hz, 1H), 2.89 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 12.0 (q), 16.0 (q), 18.8 (q), 20.8 (t), 21.5 (q), 22.7 (t), 23.0 (t), 24.0 (t), 24.2 (t), 27.4 (t), 28.2 (d), 28.2 (t), 28.9 (t), 30.0 (d), 32.3 (t), 35.0 (s), 35.9 (d), 36.3 (t), 36.3 (d), 39.5 (t), 42.5 (d), 42.6 (s), 56.0 (d), 56.9 (d), 59.3 (d), 65.3 (s), 71.6 (d), 170.4 (s) ppm.

ESI MS: *m/z* 467.5 [M+Na].

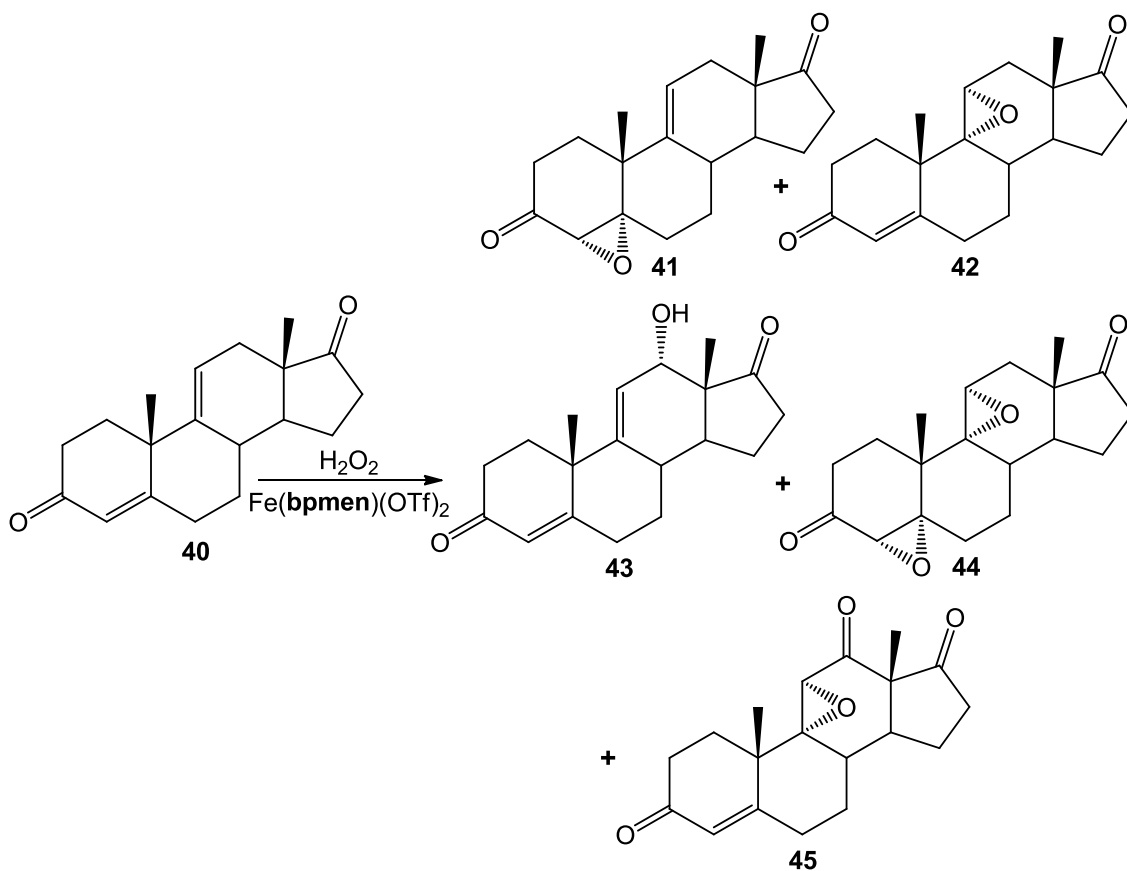
Sobre 185 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **37** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 44 mg (0.1 mmol, 20%) de **38** y 11 mg (0.025 mmol, 5%) de **39**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto 39:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.63 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.75 (t, J₁=12, J₂=6 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 5.00 (m, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 12.2 (q), 14.1 (q), 20.2 (t), 20.8 (q), 21.6 (q), 22.8 (q), 23.0 (q), 24.1 (t), 26.5 (t), 28.2 (d), 28.2 (d), 28.3 (t), 29.1 (t), 31.3 (t), 35.9 (d), 36.2 (t), 37.5 (t), 39.7 (t), 39.7 (t), 41.9 (t), 42.7 (s), 44.5 (s), 45.2 (d), 55.8 (d), 56.4 (d), 56.4 (d), 70.9 (d), 80.5 (s), 170.4 (s) ppm.

ESI MS: *m/z* 367.5 [M- OAc], 385.5 [M-Ac], 467.5 [M+Na].

Oxidación catalítica de 40:

Sobre 142 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **40** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 15 mg (0.05 mmol, 10%) de **41**, 15 mg (0.05 mmol, 10%) de **42** y 15 mg (0.05 mmol, 10%) de **43** cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 43:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.83 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 12.7 (q), 21.9 (t), 26.5 (q), 30.2 (t), 32.3 (t), 33.5 (t), 34.0 (t), 36.8 (t), 37.1 (d), 41.1 (d), 51.6 (s), 68.9 (d), 119.0 (d), 124.6 (d), 151.0 (s), 167.8 (s), 179.7 (s), 198.6 (s), 220.3 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$: 323.1601, experimental: 323.1609.

Sobre 142 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **40** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 79 mg (0.25 mmol, 50%) de **44** y 38 mg (0.12 mmol, 25%) de **45**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto 44:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.90 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.85 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 3.15 (dd, J₁ = 3.0 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 16.6 (q), 19.9 (q), 22.1 (t), 22.2 (t), 25.1 (t), 30.2 (t), 31.7 (t), 32.5 (t), 35.1 (d), 36.5 (t), 38.4 (s), 41.3 (d), 45.5 (s), 52.7 (d), 61.2 (d), 66.8 (s), 68.6 (s), 206.3 (s), 220.6 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₉H₂₄O₄Na: 339.1566, experimental: 339.1561.

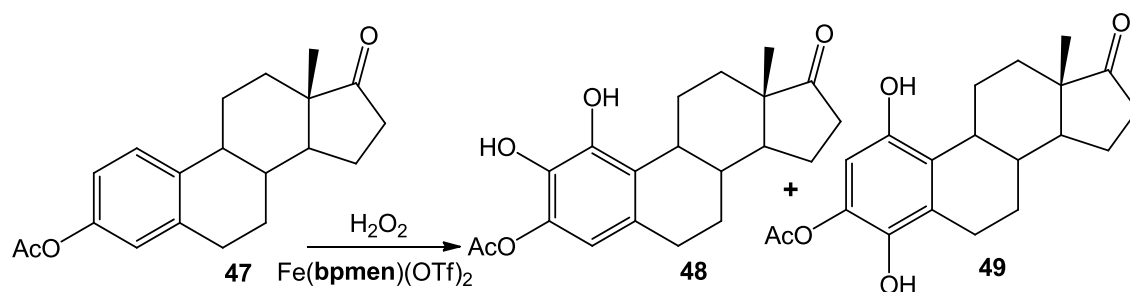
Compuesto 45:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 1.13 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 5.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 14.5 (q), 21.2 (t), 24.3 (q), 27.0 (t), 27.9 (t), 28.9 (t), 32.9 (t), 37.0 (t), 37.3 (d), 40.5 (s), 47.9 (d), 53.7 (s), 62.6 (d), 68.9 (s), 123.6 (d), 167.2 (s), 196.3 (s), 204.9 (s), 211.3 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₉H₂₂O₄Na: 337.1410, experimental: 337.1402.

Oxidación catalítica de 47:



Sobre 156 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **47** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones

(12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 17 mg (0.05 mmol, 10%) de **48** y 10 mg (0.03 mmol, 6%) de **49**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto 48:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.92 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 6.43 (s, 1H) ppm.

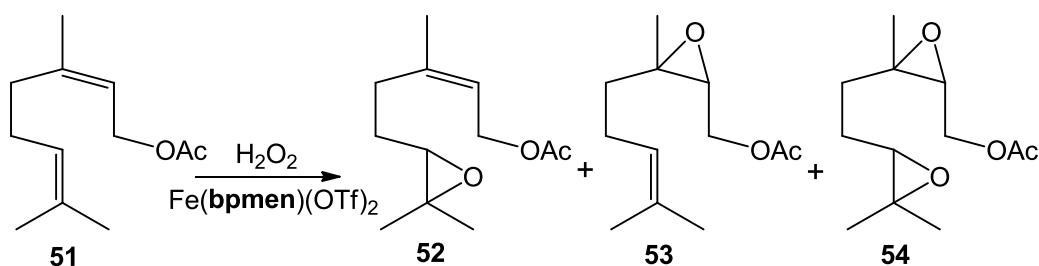
ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₂₀H₂₄NaO₅: 367.1521, experimental: 367.1509.

Compuesto 49:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.93 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 6.04 (d, J=1.8 Hz, 1H) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₂₀H₂₄NaO₅: 367.1521, experimental: 367.1519.

Oxidación catalítica de 51:



Sobre 98 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **51** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de Fe(bpmen)(OTf)₂ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 55 mg (0.26 mmol, 51%) de **52**, 10 mg (0.045 mmol, 9%) de **53** y 11 mg (0.05 mmol, 10%) de **54** cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 52:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.23 (t, J₁=7.8 Hz, J₂=8.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J₁=J₂=6.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J=7.4 Hz, 2H), 5.38 (t, J₁=7.2 Hz, J₂=7.4 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 18.9 (q), 21.2 (q), 23.6 (q), 25.0 (q), 27.7 (t), 29.0 (t), 58.6 (s), 61.0 (t), 63.9 (d), 119.9 (d), 141.9 (s), 171.2 (s) ppm.

ESI-HRMS ($M^+ + Na$): Calculada para $C_{12}H_{20}O_3Na$: 235.1304, experimental: 235.1289.

Compuesto 53:

RMN 1H ($CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.98 (dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=4.3$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J_1=12.1$ Hz, $J_2=7.4$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J_1=12.1$ Hz, $J_2=4.3$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 1H) ppm.

ESI-HRMS ($M^+ + Na$): Calculada para $C_{12}H_{20}O_3Na$: 235.1304, experimental: 235.1300.

Compuesto 54:

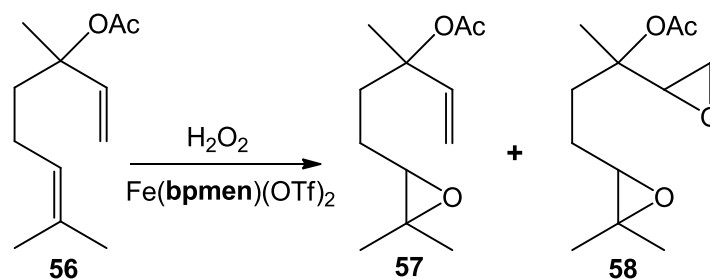
RMN 1H ($CDCl_3$): δ = 1.25 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.32 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ = 18.8 (q), 21.0 (q), 22.1 (q), 25.0 (q), 25.3 (t), 30.0 (t), 60.6 (s), 61.0 (d), 63.0 (t), 63.1 (d), 63.7 (s), 171.0 (s) ppm.

ESI-HRMS ($M^+ + Na$): Calculada para $C_{12}H_{20}O_4Na$: 251.1253, experimental: 251.1236.

Sobre 98 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **51** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $Fe(bpmen)(OTf)_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ $AcOEt$ 9:1, permitió el aislamiento de 48 mg (0.21 mmol, 41%) de **54**.

Oxidación catalítica de 56:



Sobre 98 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **56** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $Fe(bpmen)(OTf)_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ $AcOEt$ 9:1, permitió el

aislamiento de 72 mg (0.34 mmol, 68%) de **57** cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 57:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.23 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.67 (t, $J_1=J_2=6.4$ Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 5.93 (m, 1H) ppm.

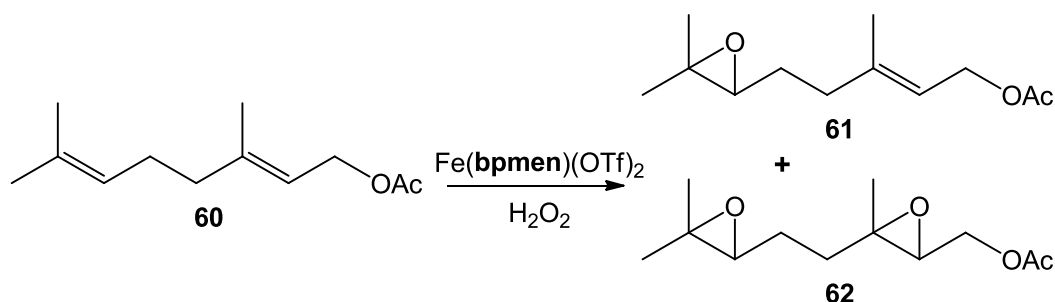
RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 18.7 (q), 22.3 (q), 23.6 (t), 23.8 (q), 25.0 (q), 36.5 (t), 58.5 (s), 64.2 (d), 82.5 (s), 113.7 (t), 141.7 (d), 170.0 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 235.1304, experimental: 235.1303.

Sobre 98 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **56** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 13 mg (0.06 mmol, 12%) de **57** y 26 mg (0.11 mmol, 23%) de **58** (determinado por GC-MS).

Compuesto 58: Tiempo de retención NIST 2011: 26,992.

Oxidación catalítica de 60:



Sobre 98 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **60** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 42 mg (0.2 mmol, 40%) de **61** y 23 mg (0.1 mmol, 20%) de **62**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 61:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 1.24 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.68 (t, J=6 Hz, 1H), 4.57 (d, J=7 Hz, 2H), 5.36 (t, J=7 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 15.75 (q), 18.03 (q), 20.31 (q), 24.11 (q), 26.35 (d), 35.47 (d), 57.66 (s), 60.52 (d), 63.19 (t), 118.20 (t), 140.53 (s), 170.33 (s) ppm.

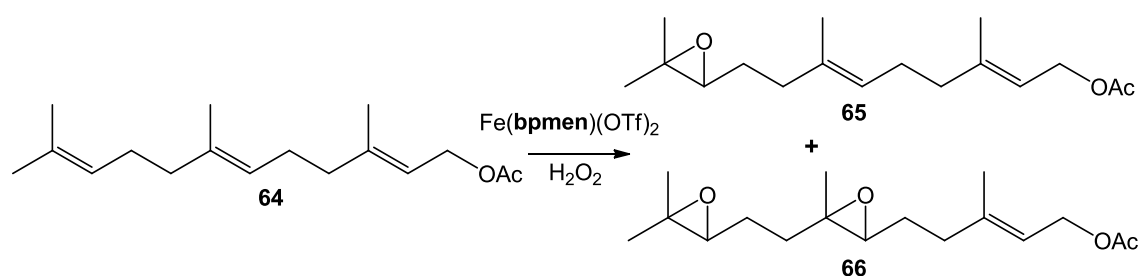
ESI MS: *m/z* 235.0 [M+Na].

Compuesto 62:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 1.31 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 4.21 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 17.2 (q), 18.9 (q), 21.0 (q), 24.8 (q), 24.6 (d), 24.8 (d), 58.5 (s), 59.5 (s), 60.4 (t), 63.5 (d), 64.0 (t), 171.1 (s) ppm.

ESI MS: *m/z* 251.1 [M+Na].

Oxidación catalítica de 64:

Sobre 132 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **64** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de Fe(bpmen)(OTf)₂ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 56 mg (0.2 mmol, 40%) de **65** y 29 mg (0.1 mmol, 20%) de **66**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 65:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 1.18 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.68 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.35 (m, 1H) ppm.

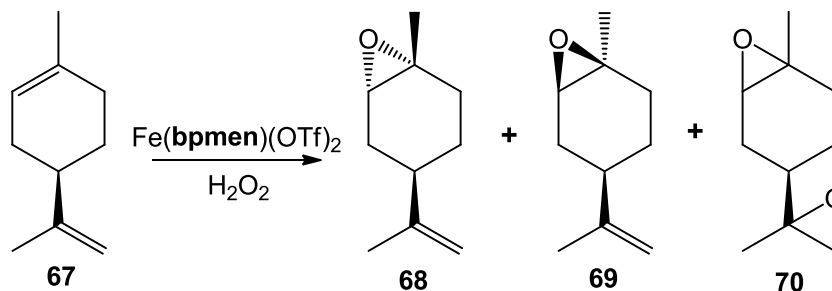
RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 15.3 (q), 15.8 (q), 20.3 (q), 24.2 (q), 25.0 (q), 26.7 (t), 27.8 (t), 35.6 (t), 39.0 (t), 60.4 (s), 60.5 (t), 62.4 (d), 117.7 (d), 123.0 (d), 133.9 (s), 140.5 (s), 170.4 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₇H₂₈O₃Na: 303.1930, experimental: 303.1926.

Compuesto 66:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.27 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 4.58 (d, J = 7 Hz, 2H), 5.36 (m, 1H) ppm.

ESI-HRMS (M^+ + Na): Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$: 319.1879, experimental: 319.1874.

Oxidación catalítica de 67:

Sobre 67 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **67** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 59 mg (0.39 mmol, 77%) de la mezcla de isómeros **68** y **69**, y 7.5 mg (0.045 mmol, 9%) de **70**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuestos 68 y 69:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.31 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.99 (d, J =5.6 Hz, 1H *CIS*), 3.04 (t, $J_1=J_2=2.2$ Hz, 1H *TRANS*), 4.66 (s, 2H) ppm.

ESI-HRMS (M^+ + Na): Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ONa}$: 175.1093, experimental: 175.1101.

Compuesto 70:

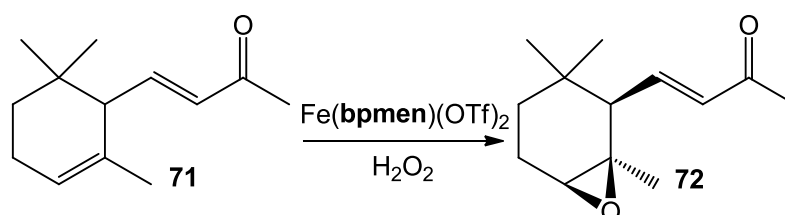
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.24 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 4.74 (s, 2H) ppm.

ESI-HRMS (M^+ + Na): Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$: 191.1042, experimental: 191.1036.

Sobre 67 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **67** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones

(12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 75.6 mg (0.45 mmol, 90%) de **70**.

Oxidación catalítica de 71:



Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **71** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 104 mg (0.5 mmol, 100%) de **72**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

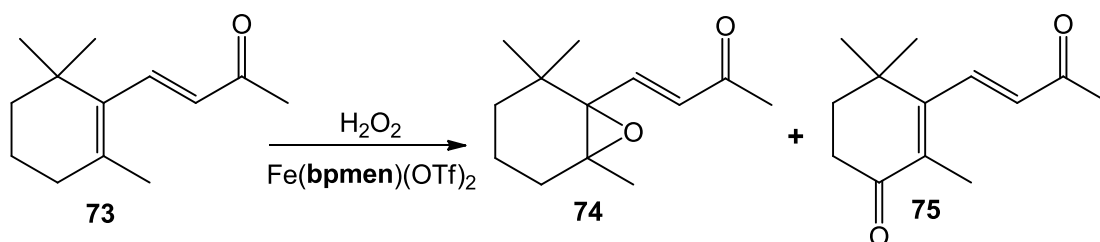
Compuesto 72:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 1.18 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.09 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.68 (dd, J₁ = 16 Hz, J₂ = 10 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 21.6 (t), 23.9 (q), 26.3 (q), 27.4 (q), 27.8 (q), 28.4 (t), 31.1 (s), 52.4 (d), 59.4 (d), 82.2 (s), 133.9 (d), 146.2 (d), 198.6 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₃H₂₀O₂Na: 231.1355, experimental: 231.1356.

Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **71** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 104 mg (0.5 mmol, 100%) de **72**.

Oxidación catalítica de 73:

Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **73** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 52 mg (0.25 mmol, 50%) de **74** y 51.5 mg (0.25 mmol, 50%) de **75**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 74:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.92 (s, 3H), 1.11 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 6.24 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 15.8 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 17.8 (t), 21.0 (q), 26.0 (q), 26.1 (q), 28.4 (q), 29.9 (t), 33.7 (s), 35.6 (t), 66.0 (s), 70.8 (s), 132.6 (d), 142.8 (d), 197.7 (s) ppm.

ESI MS: m/z 209.0 [$\text{M}+\text{H}$], 231.0 [$\text{M}+\text{Na}$].

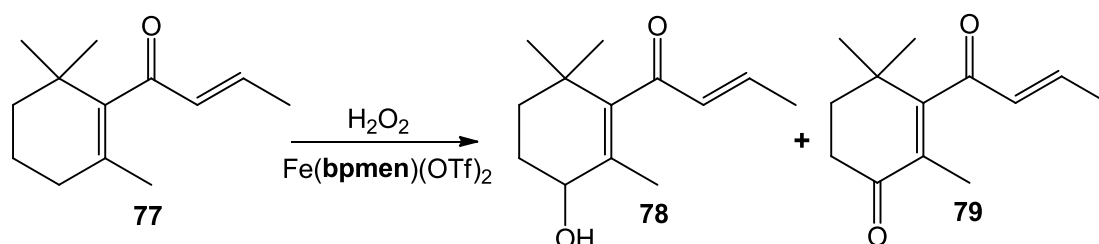
Compuesto 75:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.18 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.14 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 16.5 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 13.6 (q), 27.5 (q), 28.1 (q), 34.4 (t), 35.7 (s), 37.5 (s), 77.4 (s), 131.6 (s), 133.7 (d), 140.5 (d), 157.9 (s), 197.6 (s), 198.8 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$: 229.1199, experimental: 229.1202.

Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **73** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 52 mg (0.25 mmol, 50%) de **74** y 51.5 mg (0.25 mmol, 50%) de **75**.

Oxidación catalítica de 77:

Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **77** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 24.9 mg (0.12 mmol, 24%) de **78** y 16.4 mg (0.08 mmol, 16%) de **79**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 78:

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 6H), 1.63 (s, 3H), 1.90 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 3H), 3.98 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 6.73 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 18.1$ (q), 18.6 (q), 27.8 (q), 28.8 (t), 29.0 (q), 34.1 (s), 34.8 (t), 69.1 (d), 131.2 (s), 134.1 (d), 143.7 (s), 146.8 (d), 201.2 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$: 231.1355, experimental: 231.1355.

Compuesto 79:

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1.18$ (s, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.95 (m, 8H), 2.55 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2H), 6.17 (dd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 6.73 (m, 1H) ppm.

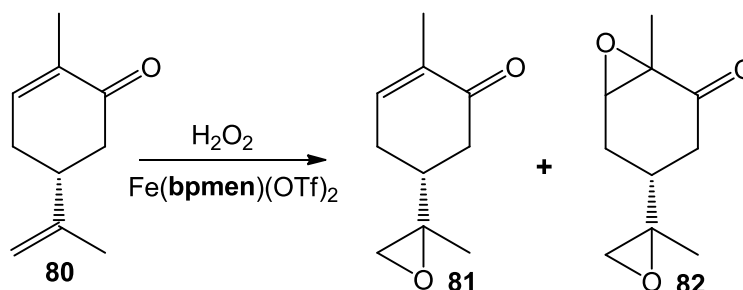
RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 13.3$ (q), 18.9 (q), 27.4 (2q), 34.4 (t), 34.9 (s), 38.2 (t), 129.6 (s), 133.0 (d), 148.2 (d), 161.0 (s), 198.0 (s), 199.1 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$: 229.1199, experimental: 229.1190.

Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **77** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando

como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 15.6 mg (0.075 mmol, 15%) de **78** y 61.8 mg (0.3 mmol, 60%) de **79**.

Oxidación catalítica de **80**:



Sobre 75 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **80** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 61.4 mg (0.37 mmol, 74%) de **81**, como mezcla de los diferentes diastereoisómeros, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 81:

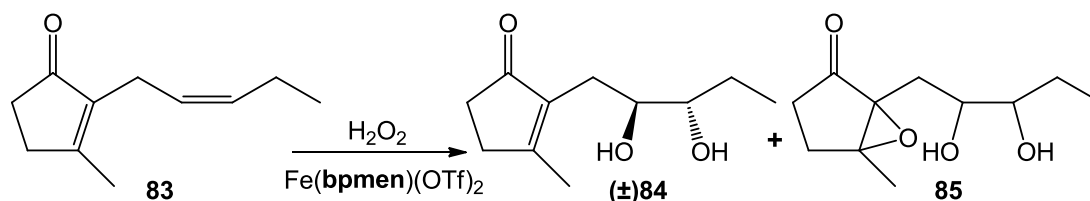
RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 6.69 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 15.8$ (q), 18.5 (q), 27.9 (t), 40.1 (t), 40.9 (d), 52.6 (t), 58.0 (s), 135.8 (s), 144.1 (d), 198.9 (s) ppm.

Sobre 75 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **80** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 63.7 mg (0.35 mmol, 70%) de **82**, como mezcla de los diferentes diastereoisómeros, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

Compuesto 82:

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.62 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 3$ Hz, 1H) ppm.

Oxidación catalítica de 83:

Sobre 82 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **83** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 7:3, permitió el aislamiento de 79.2 mg (0.4 mmol, 80%) de $(\pm)\text{-84}$, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto $(\pm)\text{-84}$:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.53 (m, 4H), 3.19 (m, 3H), 3.45 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 10.4 (q), 17.6 (q), 26.4 (t), 28.4 (t), 32.3 (t), 34.4 (t), 72.7 (d), 74.8 (d), 137.5 (s), 174.9 (s), 212.4 (s) ppm.

ESI MS: m/z 199.0 [M+H], 221.0 [M+Na].

IR: ν = 3404, 2960, 2922, 2875, 1681, 1636 cm^{-1} .

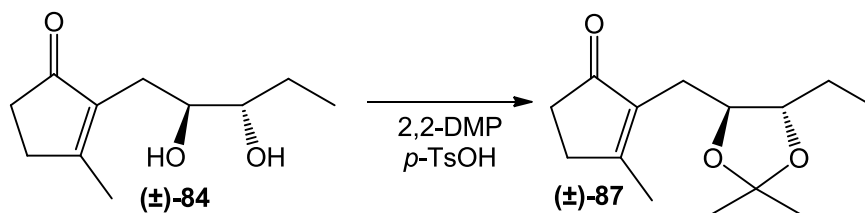
Sobre 82 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **83** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 7:3, permitió el aislamiento de 9.9 mg (0.05 mmol, 10%) de $(\pm)\text{-84}$ y 16 mg (0.075 mmol, 15%) de **85**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

Compuesto 85:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.92 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 10.4 (q), 15.8 (q), 24.2 (t), 33.6 (t), 33.6 (t), 34.9 (t), 66.9 (d), 73.6 (d), 74.1 (s), 81.0 (s), 219.5 (s) ppm.

ESI MS: m/z 237.0 [M+Na].

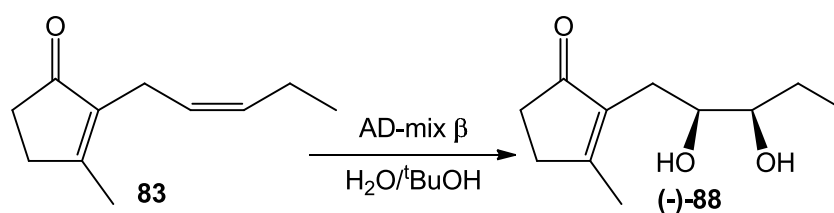
Obtención del acetónido (±)-87:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 56.7 mg (0.286 mmol) de (±)-**84** en 3 mL de CH_2Cl_2 y se añadió una cantidad catalítica de *p*-TsOH seguida de 62.5 mg (0.6 mmol) de 2,2-dimetoxipropano (2,2-dmp). La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se añadió un volumen equivalente de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se agitó durante 15 minutos y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y la evaporación del disolvente a presión reducida permitió el aislamiento de 61.3 mg (0.26 mmol, 90%) de (±)-**87**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto (±)-87:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.89 (t, J = 9 Hz, 3H), 1.31 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 3.54 (dt, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 1H), 3.73 (dt, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 10.4 (q), 18.02 (q), 25.9 (t), 27.0 (t), 27.3 (d), 27.5 (d), 32.0 (t), 34.4 (t), 79.2 (d), 82.1 (d), 108.0 (s), 136.8 (s), 173.4 (s), 209.4 (s).

Dihidroxilación de Sharpless de 83:

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 2.89 g de AD-mix β , 195.9 mg (2 mmol) de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ y 335 mg (2 mmol) de **83** en 20 mL de una mezcla $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ 1:1, manteniendo una temperatura de 0 °C en todo el proceso. La mezcla de reacción se deja ir a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 14 horas. Transcurrido este tiempo se añadió 2 mL de una disolución acuosa de Na_2SO_3 0.5 M y se agitó la disolución durante 1 hora. La mezcla se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y la

evaporación a presión reducida del disolvente permitió el aislamiento de 301 mg (1.52 mmol, 76%) de (-)-**88**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

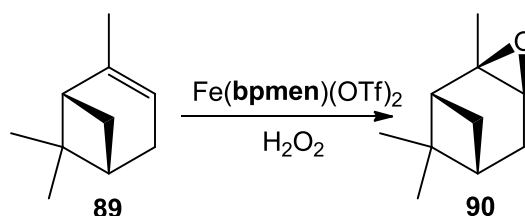
Compuesto (-)-88:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.53 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.58 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 10.4 (q), 17.8 (q), 25.6 (t), 26.3 (t), 32.5 (t), 34.3 (t), 74.0 (d), 75.0 (d), 138.0 (s), 174.9 (s), 212.8 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₁H₁₈O₃Na: 221.1148, experimental: 221.1147.

Oxidación catalítica de 89:



Sobre 136 mg (1 mmol, 1 equivalente) de **89** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 31.2 mg (5% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y añadiendo gota a gota una disolución 0.26 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 76 mg (0.5 mmol, 50%) de **90**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 90:

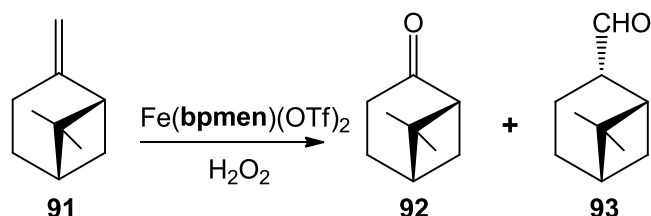
RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.90 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 3.02 (d, J = 4 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 20.3 (q), 22.6 (q), 26.0 (t), 26.9 (q), 27.8 (t), 39.9 (d), 40.7 (s), 45.2 (d), 57.0 (d), 60.5 (s) ppm.

Sobre 136 mg (1 mmol, 1 equivalente) de **89** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 93.6 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.26 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando

como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 76 mg (0.5 mmol, 50%) de **90**.

Oxidación catalítica de **91**:



Sobre 68 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **91** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 44.1 mg (0.32 mmol, 64%) de **92** y 7.6 mg (0.05 mmol, 10%) de **93** (detectado por GC-MS), cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 92:

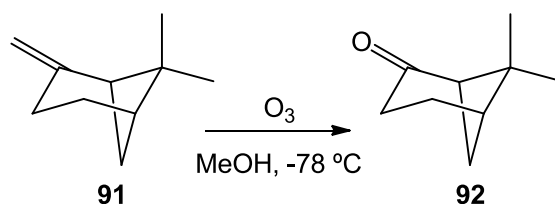
RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.84 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.55 (d, J=10.2 Hz, 1H), 1.8-2.7 (m, 7H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 21..36 (t), 22.06 (q), 25.23 (t), 25.85 (q), 32.74 (t), 40.37 (d), 41.16 (s), 57.95 (d), 215.00 (s) ppm.

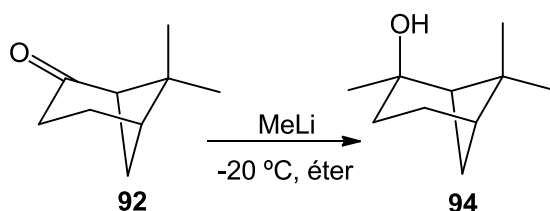
ESI MS: *m/z* 138.9 [M+H].

Compuesto 93: Tiempo de retención NIST 2011: 13,432.

Sobre 68 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **91** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 51.8 mg (0.38 mmol, 75%) de **92** y 9.1 mg (0.06 mmol, 12%) de **93**.

Ozonolisis de β -pineno **91:**

En un matraz de tres bocas de 250 mL se disolvieron 5.08 g (37.29 mmol) de β -pineno **91** en 65 mL de MeOH. A continuación se enfrió la disolución hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se borboteó ozono durante 2 horas y 30 minutos hasta saturación. Cuando la mezcla de reacción viró de incolora a púrpura, se vertió sobre una disolución de 25 g (166.8 mmol) de NaI y 10 mL de AcOH glacial en 55 mL de MeOH, manteniéndose la agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añadió una disolución acuosa de NaHSO_3 hasta la desaparición del color rojo de la disolución y se lavó a continuación con Na_2CO_3 hasta pH básico. Seguidamente se extrajo la disolución con Et_2O , las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de NaHSO_3 al 10% y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida condujo al aislamiento de 5.02 g (36.9 mmol, 99%) de **92**, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

Obtención de **95:**

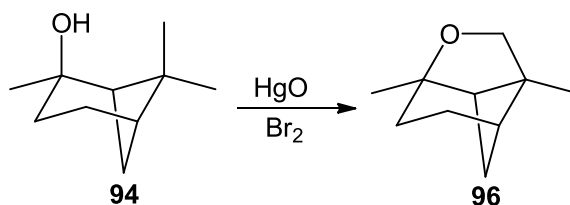
En un matraz de fondo redondo de dos bocas se disolvieron 1.0 g (7.23 mmol) de **92** en 5 mL de éter seco, en atmósfera de argón y se enfrió la disolución hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación se añadieron gota a gota 14 mL (21.69 mmol) de una disolución de MeLi 1.6 M en éter. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación, a temperatura ambiente, durante 15 horas. Transcurrido este tiempo, se añadieron 10 mL de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo con éter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl , se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y, finalmente, la evaporación del disolvente a presión reducida permitió el aislamiento de 1.06 g (6.87 mmol, 95%) de **94**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 94:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.10 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.7-2.4 (m, 8H), 2.55 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 23.5 (q), 24.3 (t), 27.6 (q), 28.4 (t), 31.5 (q), 32.1 (t), 38.4 (s), 40.8 (2C, d), 53.8 (s) ppm.

ESI MS: m/z 136 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}$].

Obtención de 96:

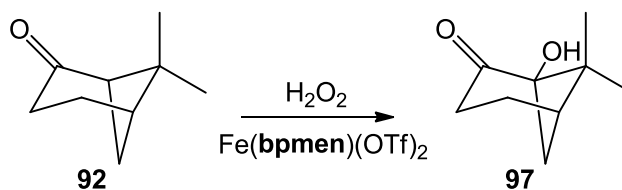
En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 mL se disolvieron 2.37 g (15.33 mmol) de **94** en 30 mL de pentano y se añadieron seguidamente 6.64 g (30.66 mmol) de HgO . La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo y se adicionaron gota a gota 1.25 mL de Br_2 a lo largo de un periodo de 2 horas. El reflujo se mantiene 24 horas adicionales. Transcurrido este tiempo, la reacción se enfrió, se diluyó con éter y se filtraron las sales presentes. El filtrado se lavó consecutivamente con una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% y con una disolución acuosa saturada de NaCl , secándose las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación a presión reducida condujo a la obtención de un crudo de reacción que, tras cromatografía flash utilizando una mezcla Hexano/ AcOEt 8:2 como eluyente, permitió el aislamiento de 1.86 g (12.26 mmol, 80%) de **96**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto 96:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.26 (s, 6H), 1.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.58-2.03 (m, 7H), 3.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 19.6 (q), 22.7 (t), 22.8 (t), 25.3 (q), 32.5 (t), 41.3 (d), 51.8 (s), 52.2 (d), 72.5 (t), 86.9 (s) ppm.

ESI MS: m/z 152 [M^+].

Oxidación catalítica de 92:

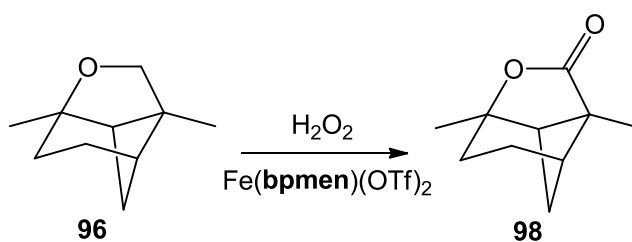
Sobre 138 mg (1 mmol, 1 equivalente) de **92** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 93.6 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.26 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 15.4 mg (0.1 mmol, 10%) de **97**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

Compuesto 97:

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 0.93$ (s,3H), 1.31 (s,3H), 1.55 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 1.8-3 (m, 6H), 4.4 (m,1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 17.34$ (t), 24.07 (t), 28.12 (2C,s), 32.25 (d), 33.74 (t), 43.06 (s), 70.29 (s), 214.68 (s) ppm.

ESI MS: m/z 136.9 [M-H $_2\text{O}$], 154.9 [M+H], 176.9 [M+Na].

Oxidación catalítica de 96:

Sobre 76 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **96** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 6:4, permitió el aislamiento de 43.1 mg (0.26 mmol, 51%) de **98**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

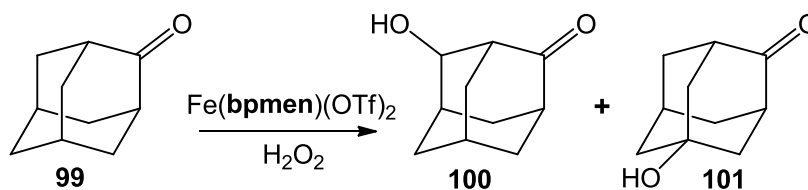
Compuesto 98:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.29 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.63 (d, $J=10$ Hz, 1H), 1.82 (s, 4H), 2.0-2.5 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 16.47 (q), 23.27 (t), 23.34 (t), 25.11 (q), 29.86 (t), 42.47 (d), 49.77 (d), 52.18 (s), 88.48 (s), 179.57 (s) ppm.

ESI MS: m/z 166.9 [M+H].

Sobre 152 mg (1 mmol, 1 equivalente) de **96** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 93.6 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.26 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 6:4, permitió el aislamiento de 146 mg (0.88 mmol, 88%) de **98**.

Oxidación catalítica de 99:

Sobre 150 mg (1 mmol, 1 equivalente) de **99** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 30.2 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.26 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:1, permitió el aislamiento de 33.2 mg (0.20 mmol, 20%) de **100** y 10 mg (0.06 mmol, 6%) de **101**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 100:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3.40 (t, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H), 3.91 (br s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 27.3 (d), 30.1 (d), 30.3 (t), 38.6 (t), 38.6 (t), 44.4 (t), 45.4 (d), 45.4 (d), 68.7 (d), 208.8 (s) ppm.

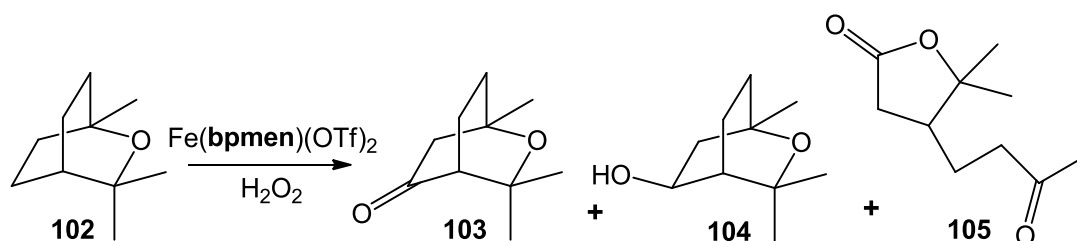
ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$: 189.0886, experimental: 189.0895.

Compuesto 101:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 2.91 (br s, 1H) ppm. **¹³C NMR** (CDCl₃): δ= 30.0 (d), 38.3 (t), 38.3 (t), 44.3 (t), 45.2 (t), 45.2 (t), 47.1 (d), 47.1 (d), 67.5 (s), 217.0 (s) ppm.

ESI MS: *m/z* 189.0 [M+Na], 167.0 [M+H].

Sobre 150 mg (1 mmol, 1 equivalente) de **99** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 93.6 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.26 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:1, permitió el aislamiento de 66.4 mg (0.40 mmol, 40%) de **100** y 44.8 mg (0.27 mmol, 27%) de **101**.

Oxidación catalítica de 102:

Sobre 154 mg (1 mmol, 1 equivalente) de **102** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 30.2 mg (5% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (8 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 33.6 mg (0.20 mmol, 20%) de **103**, 13.6 mg (0.08 mmol, 8%) de **104** y 4.0 mg (0.02 mmol, 2%) de **105**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 103:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 1.14 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.18 (t, J₁=6.6 Hz, J₂=2.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.34 (d, J=2.6 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 18.4 (t), 26.4 (q), 27.1 (q), 30.5 (t), 30.8 (q), 49.3 (t), 52.0 (d), 73.8 (s), 73.8 (s), 213.5 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₀H₁₆O₂Na: 191.1043, experimental: 191.1042.

Compuesto 104:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.06 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.17 (s, 2H), 4.45 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 14.1 (t), 27.3 (q), 28.5 (q), 29.2 (q), 31.2 (t), 40.5 (d), 43.0 (t), 65.4 (d), 71.1 (s), 73.5 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$: 193.1199, experimental: 193.1208.

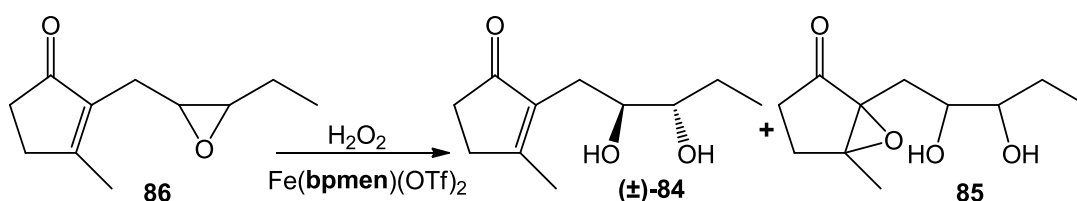
Compuesto 105:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.06 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.16 (d, $J=3$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=3$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=3$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 19.7 (q), 22.0 (t), 28.1 (q), 28.8 (q), 28.9 (t), 36.7 (d), 41.1 (t), 74.5 (s), 181.9 (s), 210.4 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: 207.0991, experimental: 207.1008.

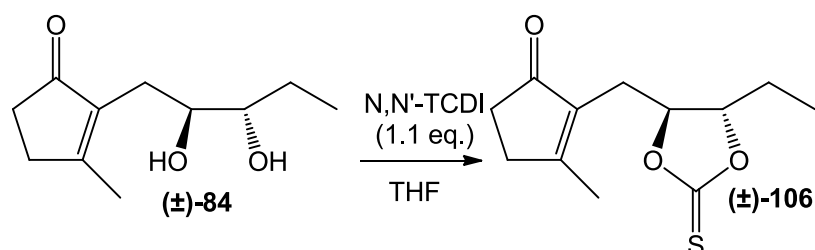
Sobre 154 mg (1 mmol, 1 equivalente) de **102** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 93.6 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (24 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 68.8 mg (0.41 mmol, 41%) de **103**, 13.6 mg (0.08 mmol, 8%) de **104** y 9.2 mg (0.05 mmol, 5%) de **105**.

Oxidación catalítica de 86:

Sobre 90 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **86** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 7:3, permitió el

aislamiento de 11.9 mg (0.06 mmol, 12%) de (\pm)-**84** y 53.5 mg (0.25 mmol, 50%) de **85**. Ambos compuestos ya han sido descritos.

Obtención del tiocarbonato (\pm)-106:



En un matraz de fondo redondo se disolvieron 112 mg (0.57 mmol) de (\pm)-**84** y 129.5 mg (0.74 mmol) de *N,N*-tiocarbonildiimidazol en 2 mL de THF. La mezcla de reflujo se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas y pasado este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó en columna flash de sílica gel, utilizando una mezcla Hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, obteniéndose 131.1 mg (0.57 mmol, 100%) de (\pm)-**106**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

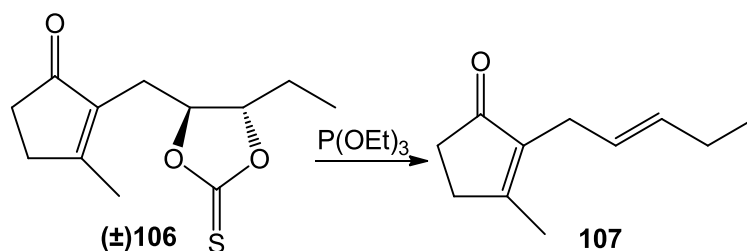
Compuesto (\pm)-106:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.63 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.50 (dt, J_1 = 6.2 Hz, J_2 = 11 Hz, 1H), 4.67 (dt, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 11 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 8.7 (q), 18.1 (q), 26.6 (t), 27.1 (t), 32.4 (t), 34.3 (t), 84.6 (d), 87.4 (d), 133.4 (s), 176.8 (s), 191.5 (s), 209.4 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NaS}$: 263.0712, experimental: 263.0710.

Síntesis de *trans*-jasmona 107:



En un matraz de fondo redondo se disolvieron 131 mg (0.57 mmol) de (\pm)-**106** en 3.4 mL de $\text{P}(\text{OEt})_3$ y la disolución se calentó a reflujo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con éter, se lavó con

H₂O y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida condujo a la obtención de 65.4 mg (0.40 mmol, 70%) de **107**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

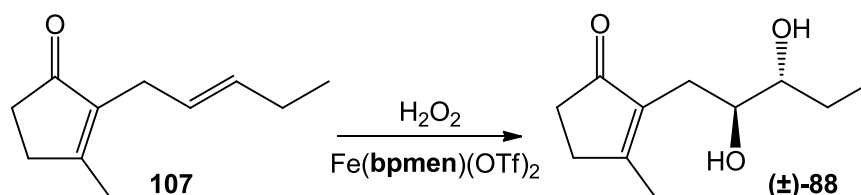
Compuesto 107:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.92 (t, J₁ = 7 Hz, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.35 (dd, J₁= 5 Hz, J₂= 4 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.86 (d, J= 6 Hz, 2H), 5.36 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 13.9 (q), 17.4 (q), 25.6 (t), 26.2 (t), 31.8 (t), 34.5 (t), 125.1 (d), 133.1 (d), 139.1 (s), 171.1 (s), 209.3 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₁H₁₆ONa: 187.1093, experimental: 187.1094.

Oxidación catalítica de 107:



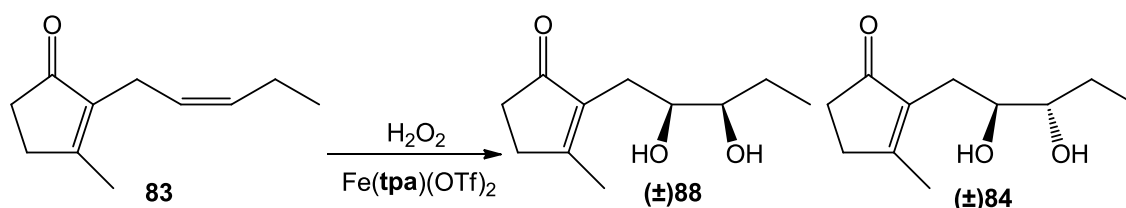
Sobre 82 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **107** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 7:3, permitió el aislamiento de 69.3 mg (0.35 mmol, 70%) de (±)-**88** cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto (±)-88:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.53 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.58 (m, 2H) ppm.

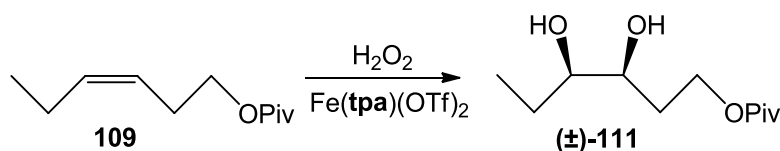
RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 10.4 (q), 17.8 (q), 25.6 (t), 26.3 (t), 32.5 (t), 34.3 (t), 74.0 (d), 75.0 (d), 138.0 (s), 174.9 (s), 212.8 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₁H₁₈O₃Na: 221.1148, experimental: 221.1147.



Sobre 82 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **107** se aplicó el protocolo B, utilizando como catalizador 18.1 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 7:3, permitió el aislamiento de 46.5 mg (0.24 mmol, 47%) de (\pm) -**88** y 22.7 mg (0.11 mmol, 23%) de (\pm) -**84** cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

Oxidación catalítica de 109:



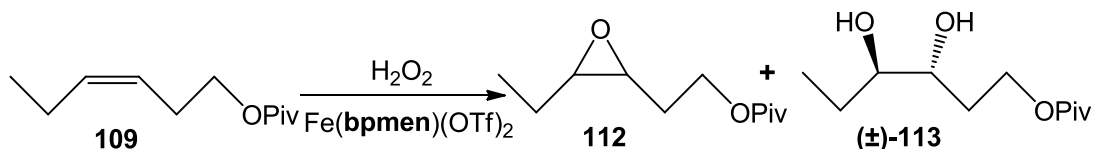
Sobre 92 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **109** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 18.1 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 7:3, permitió el aislamiento de 88.3 mg (0.40 mmol, 81%) de (\pm) -**111** cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto (\pm) -111:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.96 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.31 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 10.5 (q), 25.0 (t), 27.4 (q, 3C), 30.3 (t), 39.0 (s), 61.9 (t), 71.1 (d), 76.1 (d), 179.3 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$: 241.1410, experimental: 241.1405.



Sobre 92 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **109** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 7:3, permitió el aislamiento de 24 mg (0.12 mmol, 24%) de **112** y 57.7 mg (0.26 mmol, 53%) de (\pm)-**113** cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto 112:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.58 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 4.22 (t, J = 7 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 10.8 (q), 21.3 (t), 27.2 (q, 3C), 27.6 (t), 38.9 (s), 54.4 (d), 58.2 (d), 62.1 (t), 178.7 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_3$: 201.1485, experimental: 201.1480.

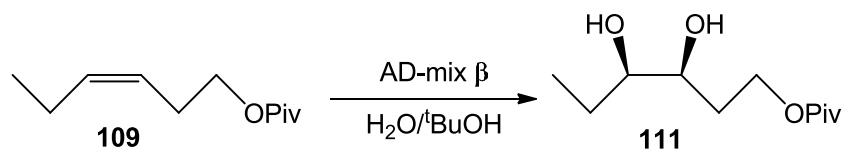
Compuesto (\pm)-113:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.99 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 10.0 (q), 26.5 (t), 27.4 (q, 3C), 33.2 (t), 39.0 (s), 61.6 (t), 70.9 (d), 75.9 (d), 179.3 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$: 241.1410, experimental: 241.1403.

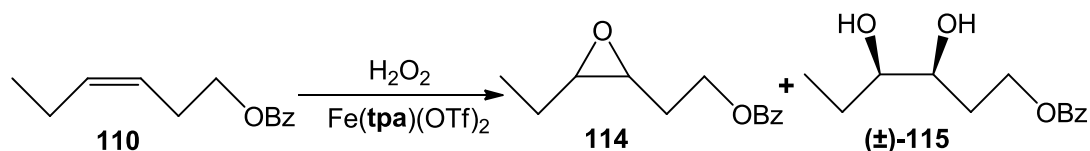
Dihidroxilación de Sharpless de 109:



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 2.89 g de AD-mix β , 195.9 mg (2 mmol) de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ y 368 mg (2 mmol) de **109** en 20 mL de una mezcla $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ 1:1, manteniendo una temperatura de 0 °C en todo el proceso. La mezcla de reacción se deja ir a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 14 horas. Transcurrido este tiempo se añadió 2 mL de una disolución acuosa de Na_2SO_3 0.5 M y se agitó la disolución durante 1 hora. La mezcla se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y la

evaporación a presión reducida del disolvente permitió el aislamiento de 392 mg (1.80 mmol, 90%) de (-)-**111**, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

Oxidación catalítica de **110**:



Sobre 102 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **110** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 18.1 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 7:3, permitió el aislamiento de 7.7 mg (0.04 mmol, 7%) de **114** y 59.5 mg (0.25 mmol, 50%) de (\pm)-**115** cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto **114:**

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.05 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.92 (dt, J_1 = 7 Hz, J_2 = 4 Hz, 1H), 3.12 (dt, J_1 = 6 Hz, J_2 = 5 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 10.8 (q), 21.3 (t), 27.8 (t), 54.6 (d), 58.3 (d), 62.6 (t), 128.6 (d, 2C), 129.8 (d, 2C), 130.3 (s), 133.2 (d), 166.7 (s) ppm.

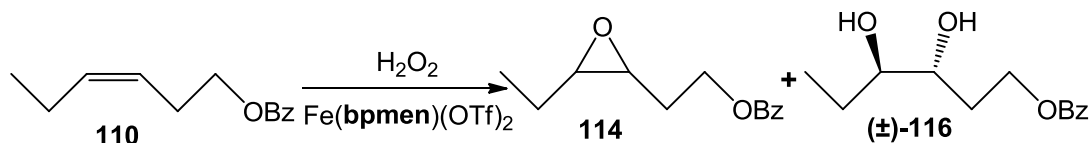
ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: 243.0991, experimental: 243.0987.

Compuesto (\pm)-115**:**

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 7.39 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 10.6 (q), 24.9 (t), 30.5 (t), 62.6 (t), 71.2 (d), 76.3 (d), 128.6 (d, 2C), 129.8 (d, 2C), 130.3 (s), 133.3 (d), 167.2 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 261.1097, experimental: 261.1088.



Sobre 102 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **110** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 7:3, permitió el aislamiento de 55 mg (0.25 mmol, 50%) de **114** y 17.8 mg (0.075 mmol, 15%) de (\pm) -**116** cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

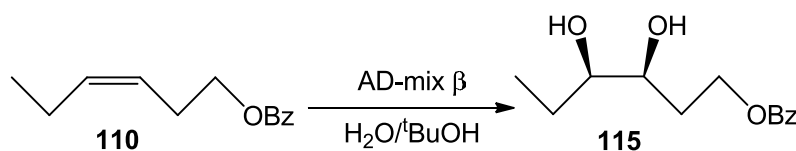
Compuesto (\pm) -116:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 7.39 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7 Hz, 2H) ppm.

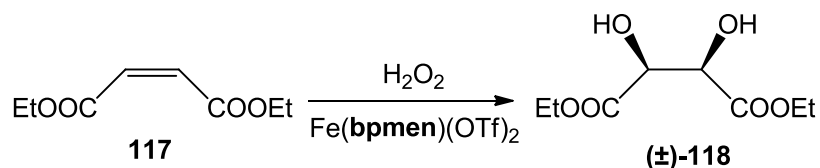
RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 10.1 (q), 26.6 (t), 29.9 (t), 62.2 (t), 71.0 (d), 76.0 (d), 128.6 (d, 2C), 129.8 (d, 2C), 130.2 (s), 133.3 (d), 167.3 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 261.1097, experimental: 261.1084.

Dihidroxilación de Sharpless de 110:



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 1.45 g de AD-mix β , 98 mg (1 mmol) de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ y 204 mg (1 mmol) de **110** en 10 mL de una mezcla $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ 1:1, manteniendo una temperatura de 0 °C en todo el proceso. La mezcla de reacción se deja ir a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 14 horas. Transcurrido este tiempo se añadió 2 mL de una disolución acuosa de Na_2SO_3 0.5 M y se agitó la disolución durante 1 hora. La mezcla se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y la evaporación a presión reducida del disolvente permitió el aislamiento de 202.3 mg (0.85 mmol, 85%) de **115**.

Oxidación catalítica de 117:

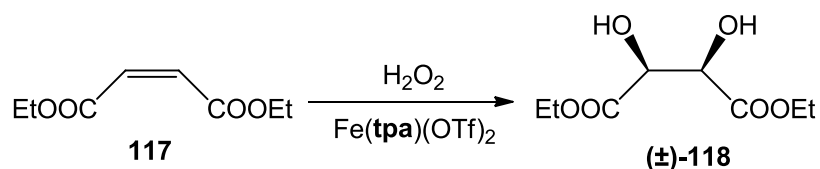
Sobre 86 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **117** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 1:1, permitió el aislamiento de 25.7 mg (0.13 mmol, 25%) de **(±)-118** cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Compuesto (±)-118:

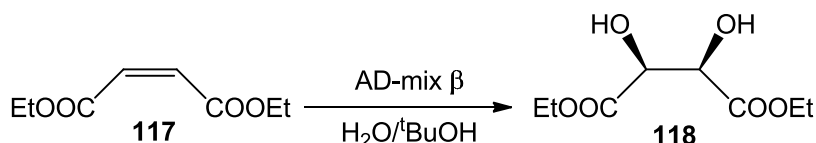
RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1.30$ (t, $J_1 = 7$ Hz, 3H), 3.20 (br s, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.55 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 14.3$ (q), 62.5 (t), 73.1 (d), 171.3 (s) ppm.

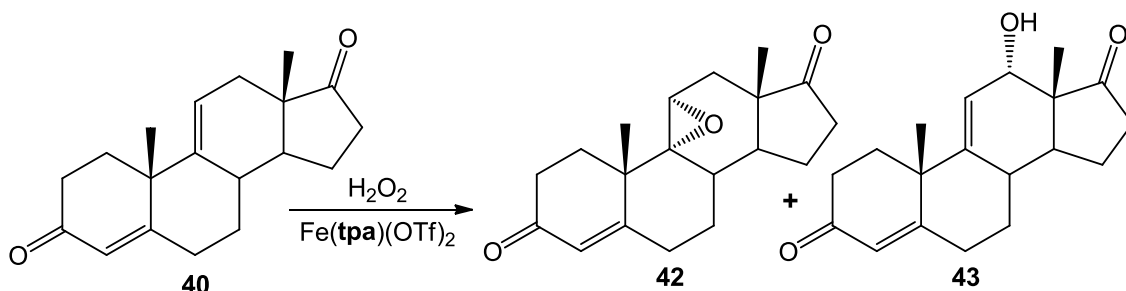
ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_6\text{Na}$: 229.0682, experimental: 229.0681.



Sobre 86 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **117** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 18.1 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 1:1, permitió el aislamiento de 30.9 mg (0.15 mmol, 30%) de **(±)-118**.

Dihidroxilación de Sharpless de 117:

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 1.45 g de AD-mix β , 98 mg (1 mmol) de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ y 172 mg (1 mmol) de **117** en 10 mL de una mezcla $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ 1:1, manteniendo una temperatura de 0 °C en todo el proceso. La mezcla de reacción se deja ir a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 14 horas. Transcurrido este tiempo se añadió 2 mL de una disolución acuosa de Na_2SO_3 0.5 M y se agitó la disolución durante 1 hora. La mezcla se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y la evaporación a presión reducida del disolvente permitió el aislamiento de 30 mg (0.15 mmol, 15%) de **118**.

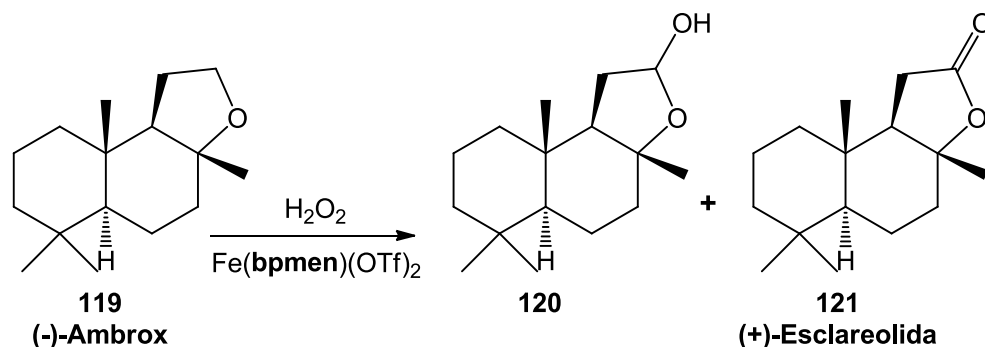
Oxidación catalítica de 40 utilizando $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$:

Sobre 142 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **40** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 18.1 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 15 mg (0.05 mmol, 10%) de **42** y 27 mg (0.09 mmol, 18%) de **43**, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

Sobre 142 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **40** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 54.3 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{tpa})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando

como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 44.2 mg (0.14 mmol, 28%) de **42** y 31.6 mg (0.1 mmol, 20%) de **43**.

Oxidación catalítica de (-)-Ambrox:



Sobre 118 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **119** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 6:4, permitió el aislamiento de 71.8 mg (0.28 mmol, 57%) de **120** y 42.5 mg (0.17 mmol, 34%) de **121**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 120:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.80 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.86 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 15.5 (q), 18.5 (t), 20.7 (t), 21.2 (q), 23.7 (q), 31.0 (t), 33.3 (q), 33.6 (s), 36.2 (s), 40.0 (t), 40.1 (t), 42.6 (t), 57.2 (d), 60.4 (d), 81.4 (s), 102.0 (d) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₆H₂₈O₂Na: 275.1981, experimental: 275.1971.

IR: ν = 3398, 2920, 2866, 1722, 1459, 1381 cm⁻¹.

Compuesto 121:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.81 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 2.40 (m, 2H) ppm.

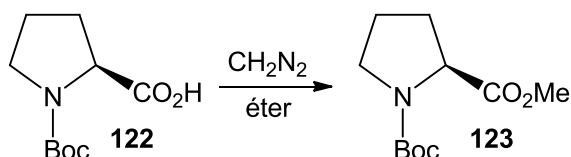
RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 15.2 (q), 18.3 (t), 20.7 (t), 21.1 (q), 21.7 (q), 28.9 (t), 33.3 (q), 33.3 (s), 36.2 (s), 38.9 (t), 39.7 (t), 42.3 (t), 56.8 (d), 59.3 (d), 86.6 (s), 177.1 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₆H₂₆O₂Na: 273.1825, experimental: 273.1830.

Sobre 118 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **119** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres

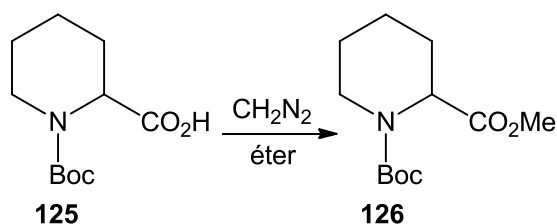
adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 6:4, permitió el aislamiento de 103.7 mg (0.41 mmol, 83%) de **121**.

Obtención de N-Boc-prolinato de metilo 123:



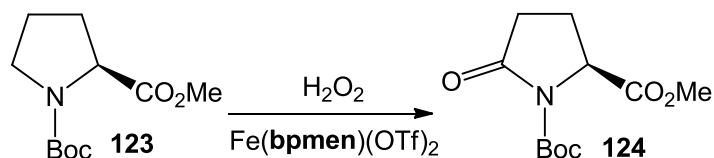
En un matraz de fondo redondo se añadió una disolución de CH_2N_2 en éter sobre 500 mg (2.33 mmol) de **122**, N-Boc-prolina comercial. La mezcla de reacción se mantuvo durante 30 minutos en completa oscuridad hasta la desaparición de las burbujas de N_2 . La evaporación a presión reducida permitió aislar 534 mg (2.33 mmol, 100%) de **123**.

Obtención de 126:



En un matraz de fondo redondo se añadió una disolución de CH_2N_2 en éter sobre 1 g (4.37 mmol) de **125**. La mezcla de reacción se mantuvo durante 30 minutos en completa oscuridad hasta la desaparición de las burbujas de N_2 . La evaporación a presión reducida permitió aislar 1.06 g (4.37 mmol, 100%) de **126**.

Oxidación catalítica de 123:



Sobre 115 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **123** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10

minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:1, permitió el aislamiento de 55.9 mg (0.23 mmol, 45%) de **124**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 124:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.47 (s, 9H), 2.20-2.80 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 9 Hz, 1H) ppm.

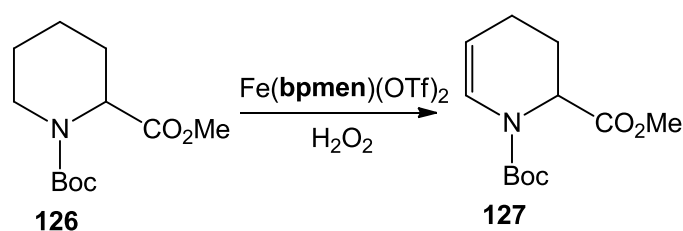
RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 21.7 (t), 28.1 (3C, q), 31.3 (t), 52.8 (q), 59.0 (d), 83.8 (s), 149.4 (s), 172.0 (s), 173.5 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$: 266.0998, experimental: 266.0996.

$\alpha_D = -21.0^\circ$ ($C=1.07$, CHCl_3)

Sobre 115 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **123** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 6:4, permitió el aislamiento de 60.7 mg (0.25 mmol, 50%) de **124**.

Oxidación catalítica de 126:

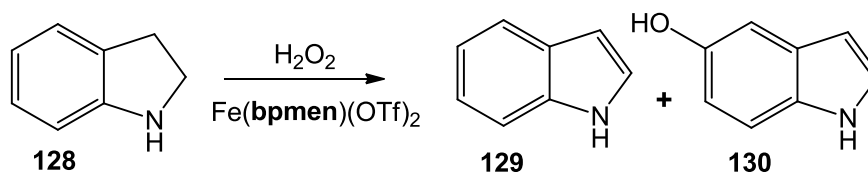


Sobre 122 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **126** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 12 mg (0.05 mmol, 10%) de **127**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 127:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.24 (s, 9H), 2.20-2.80 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.96 (m, 1H) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Na}$: 242.1386, experimental: 242.1388.

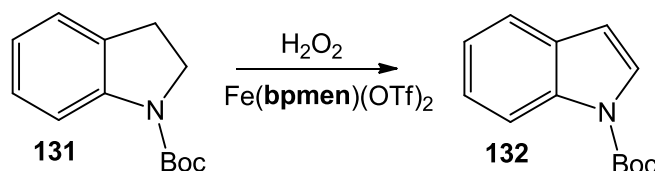
Oxidación catalítica de 128:

Sobre 119 mg (1 mmol, 1 equivalente) de **128** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 31.2 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (8 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 95:5, permitió el aislamiento de 35.1 mg (0.3 mmol, 30%) de **129** y 6.7 mg (0.05 mmol, 5%) de **130** (detectado por GC-MS), cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 129:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 6.58 (m, 1H), 7.10-7.43 (m, 3H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H) ppm.

ESI MS: m/z 117 [M^+].

Oxidación catalítica de 131:

Sobre 110 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **131** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 99:1,

permitió el aislamiento de 32.5 mg (0.15 mmol, 30%) de **132**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 124:

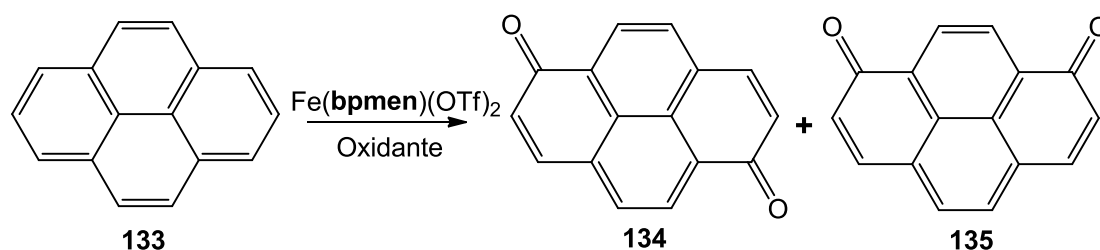
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1.67 (s, 9H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 28.4 (q), 83.8 (s), 107.5 (d), 115.3 (d), 121.1 (d), 122.8 (d), 124.4 (d), 126.1 (d), 130.7 (s) ppm.

ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$: 240.0995, experimental: 240.0993.

Sobre 110 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **131** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 99:1, permitió el aislamiento de 43.4 mg (0.2 mmol, 40%) de **132**.

Oxidación catalítica de 133:



Sobre 101 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **133** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (12 mL, 3 equivalentes). Tras 15 minutos de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 6:4, permitió el aislamiento de 17.4 mg (0.075 mmol, 15%) de **134** y 9.2 mg (0.04 mmol, 8%) de **135**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 134:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 9.8 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 185.5 (s), 141.1 (s), 133.9 (s), 130.8 (d), 130.7 (d), 130.3 (d), 130.1 (d), 127.6 (s).

MALDI HRMS ($\text{M}^+ + 2\text{H}$): 234.1

Compuesto 135:

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8.64 (s, 2H), 7.67 (d, 2H, $J=9.8$ Hz), 7.67 (s, 2H), 6.68 (d, 2H, $J=9.8$ Hz).

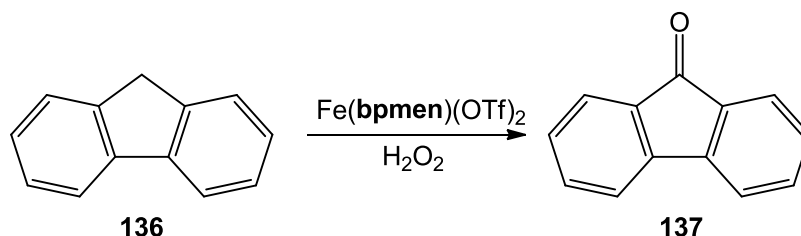
RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 185.2 (s), 141.5 (s), 132.2 (s), 131.2 (d), 131.0 (d), 129.6 (d), 129.4 (d), 127.6 (s).

MALDI HRMS ($\text{M}^+ + 2\text{H}$): 234.1

Sobre 101 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **133** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 6:4, permitió el aislamiento de 25.5 mg (0.11 mmol, 22%) de **134** y 13.9 mg (0.06 mmol, 11%) de **135**.

Sobre 101 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **133** se aplicó el **protocolo F**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y añadiendo 924 mg de Oxone (1.5 mmol, 3 equivalentes) en tres adiciones. Tras 9 horas de tiempo total de reacción a una temperatura de 80 °C, y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 6:4, permitió el aislamiento de 23.2 mg (0.1 mmol, 20%) de **134** y 11.6 mg (0.05 mmol, 10%) de **135**.

Oxidación catalítica de 136:



Sobre 83 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **136** se aplicó el **protocolo B**, utilizando como catalizador 15.6 mg (5% mol) de $\text{Fe}(\text{bpmen})(\text{OTf})_2$ y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H_2O_2 en CH_3CN (4 mL, 1 equivalente). Tras 10 minutos de

reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 36 mg (0.20 mmol, 40%) de **137**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

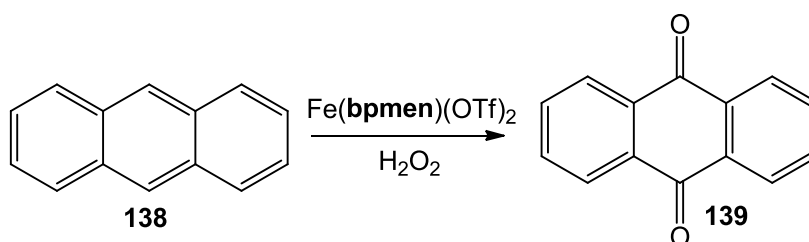
Compuesto 137:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 7.30 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.66 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H) ppm.

ESI MS: *m/z* 181.0 [M+H].

Sobre 83 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **136** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 58.5 mg (0.32 mmol, 65%) de **137**.

Oxidación catalítica de 138:



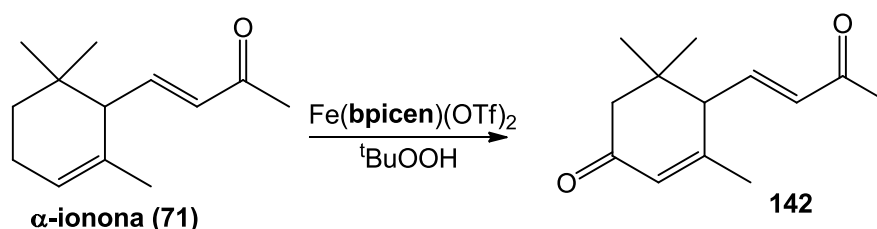
Sobre 89 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **138** se aplicó el **protocolo C**, utilizando como catalizador 46.8 mg (15% mol) de Fe(**bpmen**)(OTf)₂, en tres porciones, y añadiendo gota a gota una disolución 0.13 M de H₂O₂ en CH₃CN en tres adiciones (12 mL, 3 equivalentes). Tras 30 minutos de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 103 mg (0.5 mmol, 100%) de **139**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

Compuesto 139:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 7.81 (m, 2H), 8.32 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 127.4 (d, 2C), 133.7 (s), 134.3 (d, 2C) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₄H₉O₂: 209.0597, experimental: 209.0605.

Oxidación catalítica de 71, utilizando catalizadores de hierro α -iminopiridina:

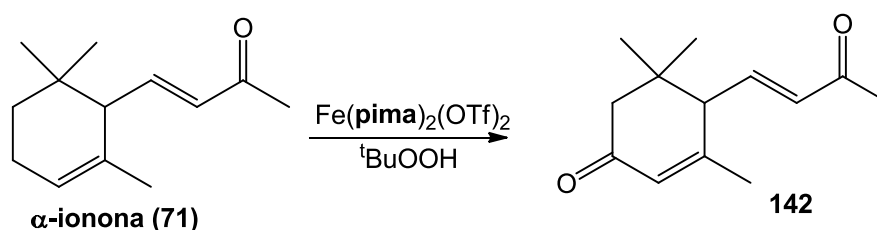
Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **71** se aplicó el **protocolo E**, utilizando como catalizador 45 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpicen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y realizando la adición en tres partes, gota a gota, de una disolución de 300 μL de $t\text{BuOOH}$ (5 M en decano, 1.5 mmol, 3 equivalentes) en 12 mL de CH_3CN . Tras 4 horas de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 49.4 mg (0.24 mmol, 48%) de **142**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

Compuesto 142:

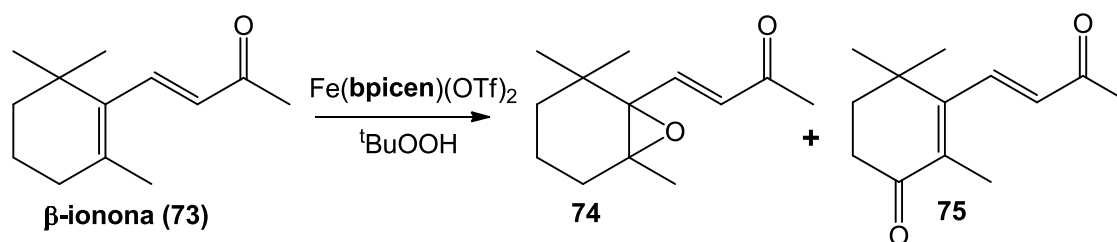
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0.99 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.12 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.35 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.17 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 15.6, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 23.7 (q), 27.5 (q), 27.8 (q), 28.1 (q), 36.9 (s), 47.5 (t), 55.6 (t), 127.1 (d), 133.9 (d), 143.8 (d), 159.4 (s), 197.8 (s), 198.6 (s) ppm.

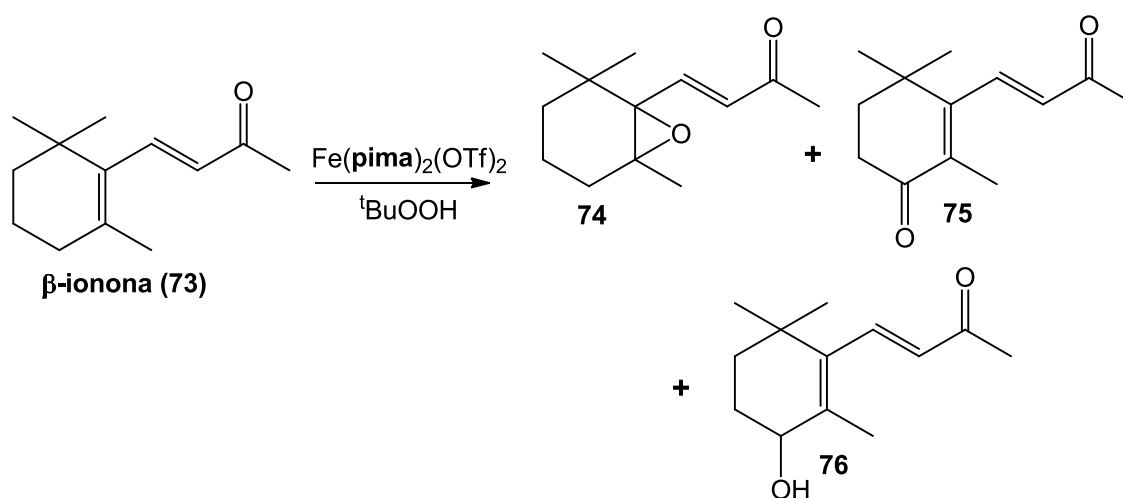
ESI-HRMS ($\text{M}^+ + \text{Na}$): Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$: 229.1199, experimental: 229.1201.



Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **71** se aplicó el **protocolo E**, utilizando como catalizador 54 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y realizando la adición en tres partes, gota a gota, de una disolución de 300 μL de $t\text{BuOOH}$ (5 M en decano, 1.5 mmol, 3 equivalentes) en 12 mL de CH_3CN . Tras 4 horas de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 31.9 mg (0.15 mmol, 31%) de **142**.

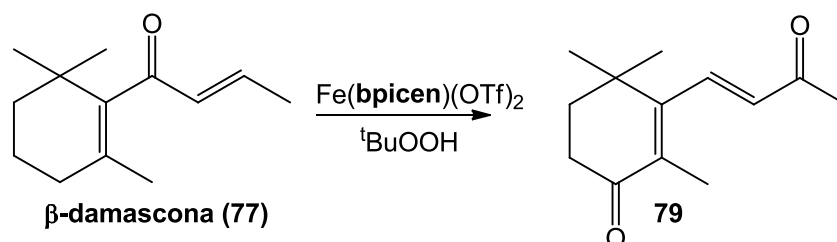
Oxidación catalítica de 73, utilizando catalizadores de hierro α -iminopiridina:

Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **73** se aplicó el **protocolo E**, utilizando como catalizador 45 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpicaen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y realizando la adición en tres partes, gota a gota, de una disolución de 300 μL de $t\text{BuOOH}$ (5 M en decano, 1.5 mmol, 3 equivalentes) en 12 mL de CH_3CN . Tras 4 horas de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 10.4 mg (0.05 mmol, 10%) de **74** y 30.9 mg (0.15 mmol, 31%) de **75**, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

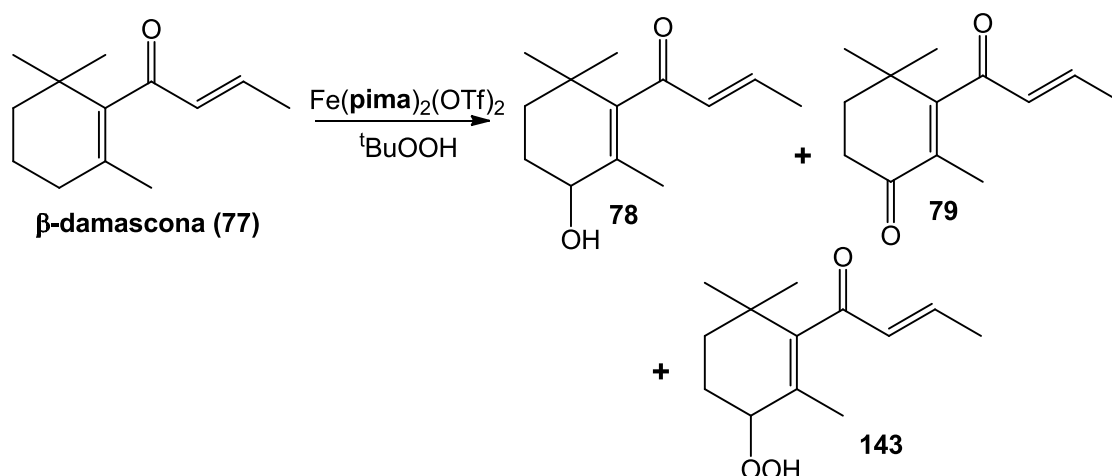


Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **73** se aplicó el **protocolo E**, utilizando como catalizador 54 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y realizando la adición en tres partes, gota a gota, de una disolución de 300 μL de $t\text{BuOOH}$ (5 M en decano, 1.5 mmol, 3 equivalentes) en 12 mL de CH_3CN . Tras 4 horas de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 9.3 mg (0.045 mmol, 9%) de **74**, 16.4 mg (0.08 mmol, 16%) de **75** y 10.4 mg (0.05 mmol, 10%) de **76**.

Oxidación catalítica de 77, utilizando catalizadores de hierro α -iminopiridina:



Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **77** se aplicó el **protocolo E**, utilizando como catalizador 45 mg (15% mol) de Fe(**bpicen**)(OTf)₂, en tres porciones, y realizando la adición en tres partes, gota a gota, de una disolución de 300 μ L de ^tBuOOH (5 M en decano, 1.5 mmol, 3 equivalentes) en 12 mL de CH₃CN. Tras 4 horas de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 43.2 mg (0.21 mmol, 42%) de **79**, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.



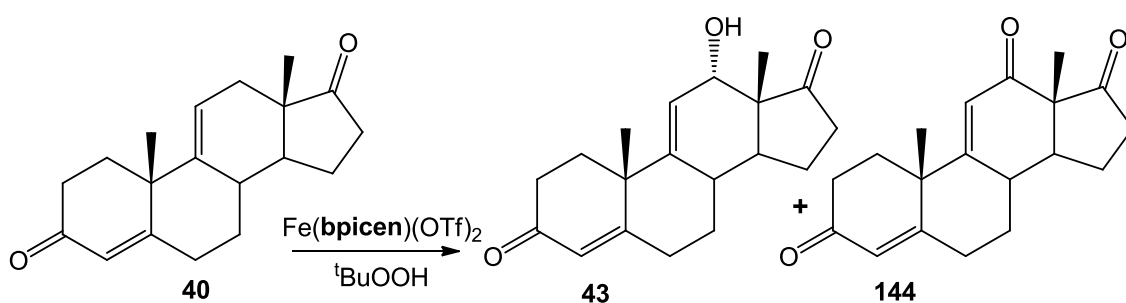
Sobre 96 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **77** se aplicó el **protocolo E**, utilizando como catalizador 54 mg (15% mol) de Fe(**pima**)₂(OTf)₂, en tres porciones, y realizando la adición en tres partes, gota a gota, de una disolución de 300 μ L de ^tBuOOH (5 M en decano, 1.5 mmol, 3 equivalentes) en 12 mL de CH₃CN. Tras 4 horas de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 8:2, permitió el aislamiento de 13.5 mg (0.065 mmol, 13%) de **78**, 28.8 mg (0.14 mmol, 28%) de **79** y 1.4 mg (0.005 mmol, 1%) de **143**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

Compuesto 143:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.96 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.91 (dd, *J*₁= 1.4 Hz, *J*₂= 5 Hz, 3H), 4.27 (t, *J*= 4.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J*₁= 1.4 Hz, *J*₂= 15.8 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 18.7 (q), 19.0 (q), 23.1 (t), 27.2 (q), 27.3 (s), 29.0 (t), 34.2 (t), 82.4 (d), 126.5 (s), 133.9 (d), 147.5 (s), 147.6 (d), 201.2 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₃H₂₀O₃Na: 247.1304, experimental: 247.1318.

Oxidación catalítica de 40, utilizando catalizadores de hierro α-iminopiridina:

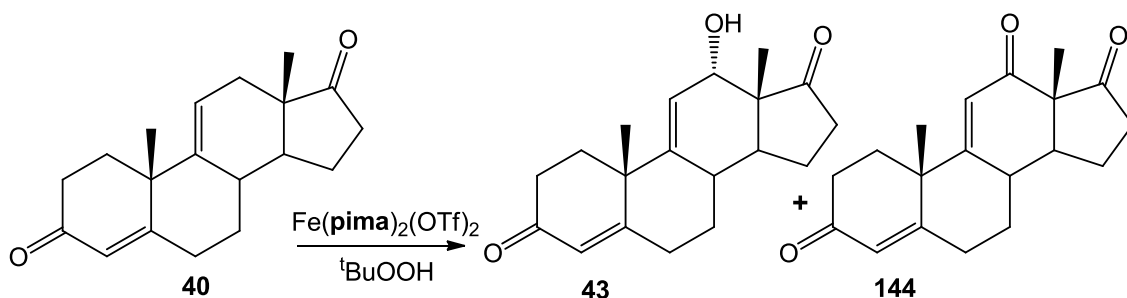
Sobre 142 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **40** se aplicó el **protocolo E**, utilizando como catalizador 45 mg (15% mol) de Fe(bpicen)(OTf)₂, en tres porciones, y realizando la adición en tres partes, gota a gota, de una disolución de 300 μL de ^tBuOOH (5 M en decano, 1.5 mmol, 3 equivalentes) en 12 mL de CH₃CN. Tras 4 horas de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 27 mg (0.09 mmol, 18%) de **43** y 10.4 mg (0.035 mmol, 7%) de **144**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 144:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 1.17 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.92 (s, 1H) ppm.

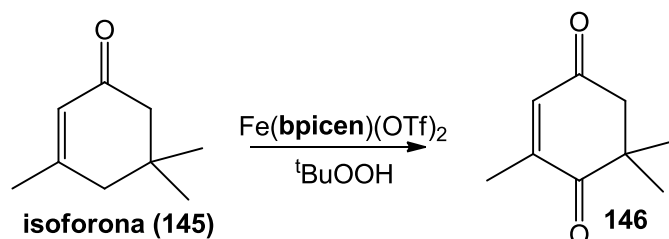
RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 14.4 (q), 21.2 (t), 27.1 (q), 30.1 (t), 32.0 (t), 33.4 (t), 34.1 (t), 37.0 (t), 37.8 (d), 42.1 (s), 47.9 (d), 53.6 (s), 122.8 (d), 125.7 (d), 165.6 (s), 168.7 (s), 196.4 (s), 198.0 (s), 211.2 (s) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + Na): Calculada para C₁₉H₂₃O₃Na: 321.1461, experimental: 321.1462.



Sobre 142 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **40** se aplicó el **protocolo E**, utilizando como catalizador 54 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{pima})_2(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y realizando la adición en tres partes, gota a gota, de una disolución de 300 μL de ${}^t\text{BuOOH}$ (5 M en decano, 1.5 mmol, 3 equivalentes) en 12 mL de CH_3CN . Tras 4 horas de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 1:2, permitió el aislamiento de 31.5 mg (0.105 mmol, 21%) de **43** y 10.4 mg (0.035 mmol, 7%) de **144**.

Oxidación catalítica de 145:

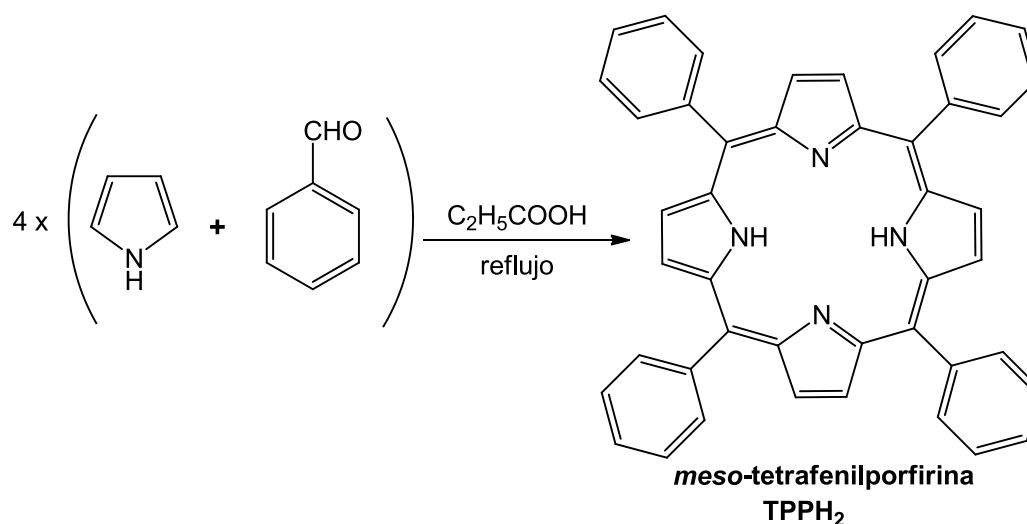


Sobre 69 mg (0.5 mmol, 1 equivalente) de **145** se aplicó el **protocolo E**, utilizando como catalizador 45 mg (15% mol) de $\text{Fe}(\text{bpícen})(\text{OTf})_2$, en tres porciones, y realizando la adición en tres partes, gota a gota, de una disolución de 300 μL de ${}^t\text{BuOOH}$ (5 M en decano, 1.5 mmol, 3 equivalentes) en 12 mL de CH_3CN . Tras 4 horas de tiempo total de reacción y el trabajo descrito para dicho protocolo, la cromatografía flash del bruto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ AcOEt 9:1, permitió el aislamiento de 33.4 mg (0.22 mmol, 44%) de **146**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

Compuesto 146:

RMN ${}^1\text{H}$ (CDCl_3): δ = 1.23 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 6.55 (s, 1H) ppm.

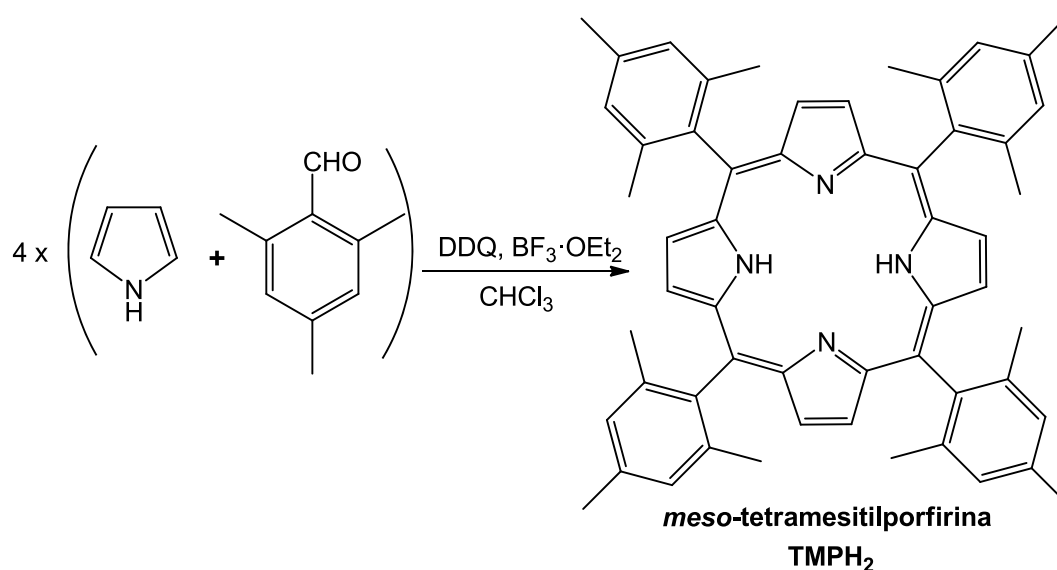
RMN ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3): δ = 17.0 (q), 26.3 (q, 2C), 45.3 (s), 52.0 (t), 137.2 (d), 149.1 (s), 197.9 (s), 203.6 (s) ppm.

Síntesis de *meso*-tetrafenilporfirina, TPPH₂:

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 1.0 g (14.9 mmol) de pirrol y 1.58 g (14.9 mmol) de benzaldehido en 50 mL de ácido propiónico. La mezcla de reacción se reflujo durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar la disolución, se filtró y el sólido obtenido se lavó con MeOH, aislándose 571.7 mg (0.93 mmol, 25%) de **TPPH₂**, sólido violeta oscuro, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

TPPH₂:

UV (360nm): Máximo de absorción: 416 nm.

Síntesis de *meso*-tetramesitilporfirina, TMPH₂:

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 1.0 g (14.9 mmol) de pirrol y 2.20 g (14.9 mmol) de mesitaldehído en 100 mL de CHCl_3 , añadiéndose una cantidad catalítica de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Tras un periodo de agitación de una hora a temperatura ambiente, se añadieron 0.75 equivalentes de DDQ, se agitó durante 2 minutos la disolución y se evaporó a presión reducida el disolvente. El residuo obtenido se lavó con MeOH, aislándose 582.6 mg (0.75 mmol, 20%) de **TMPH₂**, sólido violeta oscuro, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

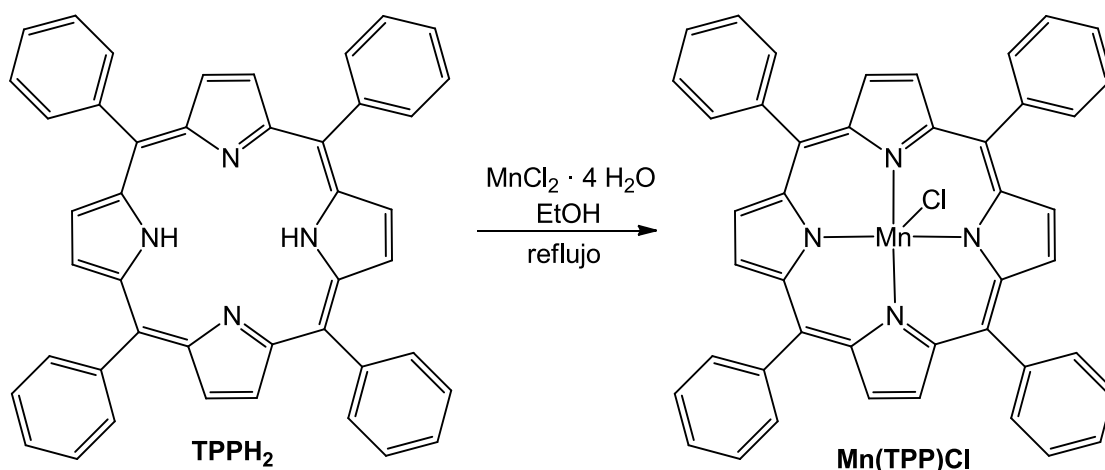
TMPH₂:

UV (360nm): Máximo de absorción: 417 nm.

RMN ¹H (CDCl₃): $\delta = 1.85$ (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 7.27 (s, 2H), 8.61 (s, 1H) ppm.

ESI MS: m/z 783.5 [M+H].

Síntesis de Mn(TPP)Cl:

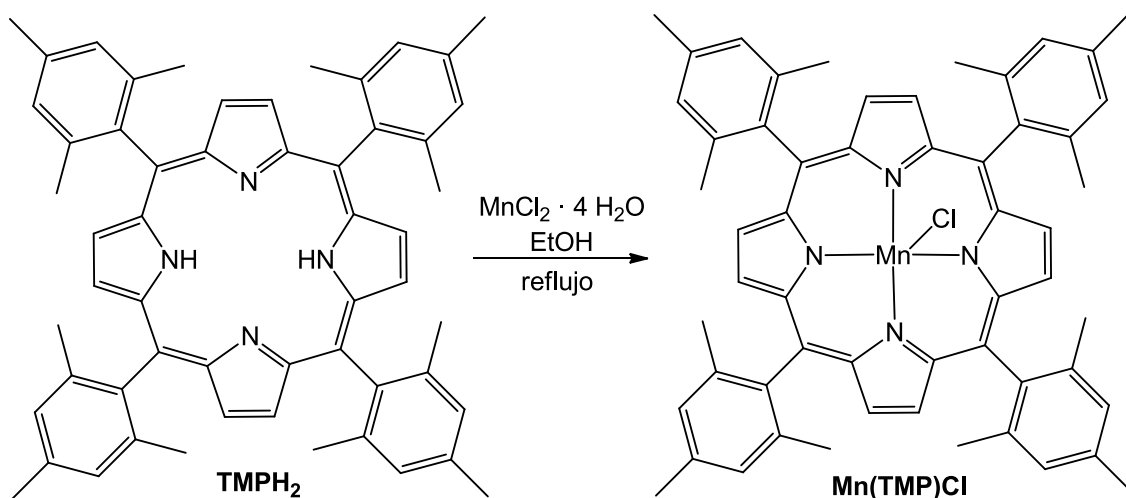


En un matraz de fondo redondo se disolvieron 307 mg (0.5 mmol) de **TPPH₂** y 99 mg (0.5 mmol) de $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ en 50 mL de EtOH. La mezcla de reacción se reflujo durante 6 horas y transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 . Se obtuvo un crudo de reacción negro, que fue purificado por cromatografía flash utilizando primeramente una mezcla eluyente Hexano/ CH_2Cl_2 2:1 para recuperar la **TPPH₂** sin metalar y seguidamente por elución con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:2 se aislaron 133.4 mg (0.19 mmol, 38%) del complejo **Mn(TPP)Cl**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Mn(TPP)Cl:

UV (360nm): Máximo de absorción: 475 nm.

ESI MS: m/z 667.2 [Mn(TPP)+H].

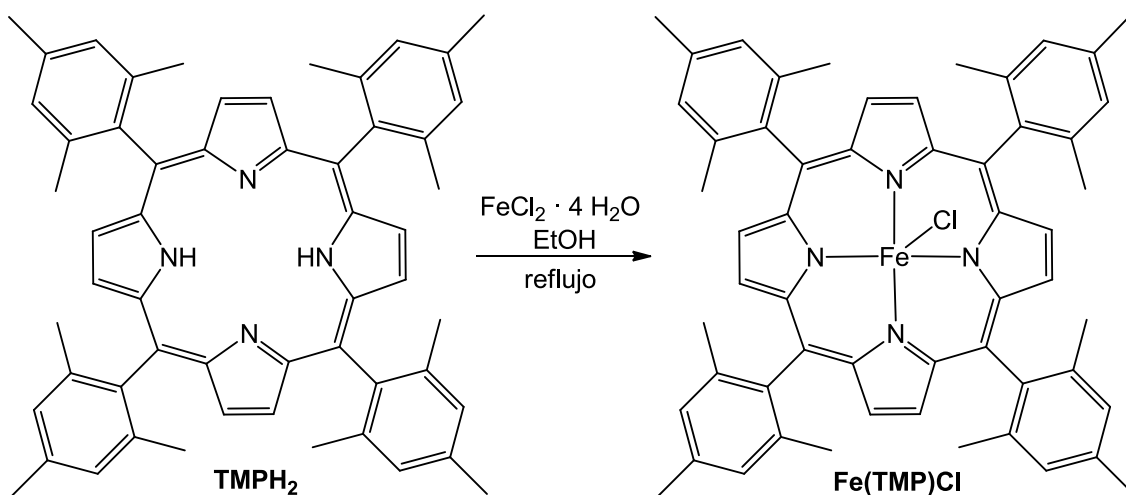
Síntesis de Mn(TMP)Cl:

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 391 mg (0.5 mmol) de **TMPH₂** y 99 mg (0.5 mmol) de MnCl₂·4H₂O en 50 mL de EtOH. La mezcla de reacción se refluxó durante 6 horas y transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃. Se obtuvo un crudo de reacción negro, que fue purificado por cromatografía flash utilizando primeramente una mezcla eluyente Hexano/CH₂Cl₂ 2:1 para recuperar la **TMPH₂** sin metalar y seguidamente por elución con CHCl₃/MeOH 8:2 se aislaron 378.4 mg (0.44 mmol, 87%) del complejo **Mn(TMP)Cl**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

Mn(TMP)Cl:

UV (360nm): Máximo de absorción: 476 nm.

ESI-HRMS [Mn(TMP)⁺]: Calculada para C₅₆H₅₂N₄Mn: 835.3566, experimental: 835.3557.

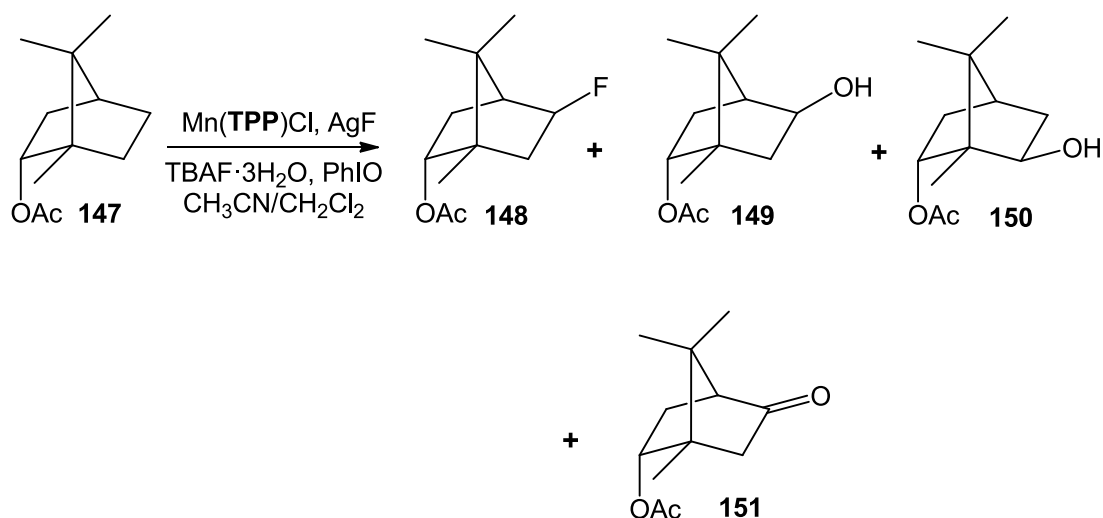
Síntesis de Fe(TMP)Cl:

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 391 mg (0.5 mmol) de **TMPH₂** y 99.4 mg (0.5 mmol) de **FeCl₂·4H₂O** en 50 mL de EtOH. La mezcla de reacción se reflujo durante 6 horas y transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃. Se obtuvo un crudo de reacción negro, que fue purificado por cromatografía flash utilizando primeramente una mezcla eluyente Hexano/CH₂Cl₂ 2:1 para recuperar la **TMPH₂** sin metalar y seguidamente por elución con CHCl₃/MeOH 8:2 se aislaron 344 mg (0.395 mmol, 79%) del complejo **Fe(TMP)Cl**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

Fe(TMP)Cl:

UV (360nm): Máximo de absorción: 419 nm.

ESI-HRMS [Fe(TMP)⁺]: Calculada para C₅₆H₅₂N₄Fe: 836.3535, experimental: 836.3535.

Ensayo de fluoración catalítica de 148, catalizado por tetraril porfirinas de Mn:

En un matraz de fondo redondo de dos bocas y 50 mL de capacidad, se pesaron 196 mg (1 mmol) de **147**, 377.7 mg (3 mmol, 3 equivalentes) de AgF, 94.6 mg de TBAF·3H₂O y 7 mg (0.01 mmol, 1% mol) de Mn(TPP)Cl. El matraz fue desoxigenado durante 5 minutos por corriente de argón. A continuación en otro matraz de fondo redondo se prepararon 8 mL de una mezcla de CH₃CN/CH₂Cl₂ 3:1 y fueron desoxigenados durante 5 minutos. En completa atmosfera de argón se añadió la mezcla disolvente sobre el primer matraz desoxigenado y esta disolución se calentó hasta 50 °C. En este punto se añadieron 229.9 mg (1 mmol, 1 equivalente) de PhIO, y la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C y atmósfera de argón durante 6 horas, añadiéndose cada hora 7 mg (0.01 mmol, 1% mol) de Mn(TPP)Cl y 229.9 mg (1 mmol, 1 equivalente) de PhIO, para una carga total de catalizador de 0.06 mmol (6% mol) y de 6 mmol (6 equivalentes) de oxidante. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar, se filtró por celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash, utilizando una mezcla Hexano/AcOEt 8:2 como eluyente, aislándose de esta manera 38.5 mg (0.18 mmol, 18%) de **148**, 10.6 mg (0.05 mmol, 5%) de **149**, 10.6 mg (0.05 mmol, 5%) de **150** y 8.4 mg (0.04 mmol, 4%) de **151**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

Compuesto 148:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 0.89 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.03 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 4.63 (dddd, *J*₁= 2.0 Hz, *J*₂= 3.4 Hz, *J*₃= 7.8 Hz, *J*₄= 60 Hz) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 12.7 (q), 19.5 (q), 20.4 (dq, *J*= 5.7 Hz), 21.4 (q), 32.4 (dt, *J*= 11.1 Hz), 37.7 (dt, *J*= 18.3 Hz), 47.5 (s), 49.6 (s), 50.6 (dd, *J*= 18.5 Hz), 77.8 (d), 96.0 (dd, *J*= 185 Hz), 171.4 (s) ppm.

ESI-HRMS ($M^+ + Na$): Calculada para $C_{12}H_{19}O_2FNa$: 237.1261, experimental: 237.1263.

Compuesto 149:

RMN 1H ($CDCl_3$): δ = 0.87 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.38 (m, 3H), 3.88 (dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2 = 8.2 Hz, 1H), 4.78 (ddd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 3.4 Hz, J_3 = 10.7 Hz, 1H) ppm.

ESI-HRMS ($M^+ + Na$): Calculada para $C_{12}H_{20}O_3Na$: 235.1304, experimental: 235.1299.

Compuesto 150:

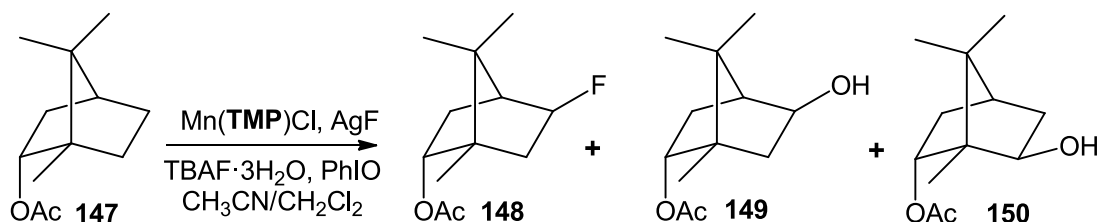
RMN 1H ($CDCl_3$) (Señales características de 6-*exo*-hidroxibornil acetato): δ = 2.01 (s, 3H), 4.26 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 7.0 Hz, 1H), 4.92 (dd, J_1 = 3.4 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1H) ppm.

ESI-HRMS ($M^+ + Na$): Calculada para $C_{20}H_{20}O_3Na$: 235.1304, experimental: 235.1302.

Compuesto 151:

RMN 1H ($CDCl_3$): δ = 0.85 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.81 (d, J =4.6 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 2.8 Hz, 1H) ppm.

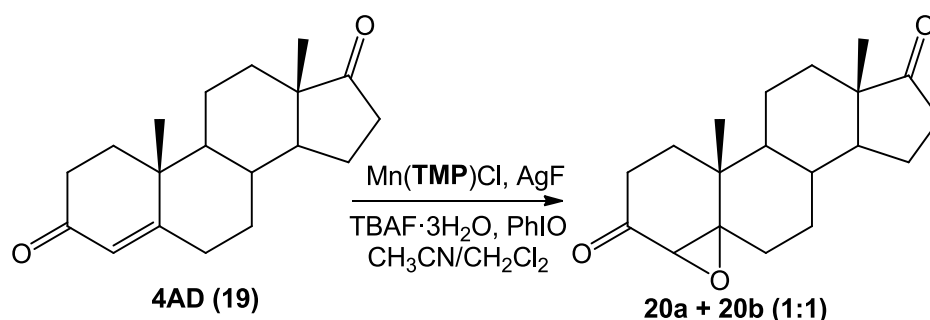
ESI-HRMS ($M^+ + H$): Calculada para $C_{12}H_{19}O_3$: 211.1328, experimental: 211.1330.



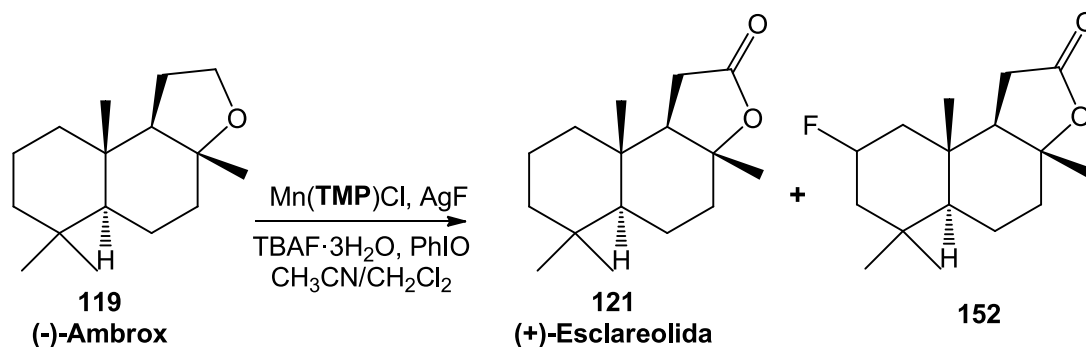
En un matraz de fondo redondo de dos bocas y 50 mL de capacidad, se pesaron 196 mg (1 mmol) de **147**, 377.7 mg (3 mmol, 3 equivalentes) de AgF , 94.6 mg de $TBAF \cdot 3H_2O$ y 8.7 mg (0.01 mmol, 1% mol) de $Mn(TMP)Cl$. El matraz fue desoxigenado durante 5 minutos por corriente de argón. A continuación en otro matraz de fondo redondo se prepararon 8 mL de una mezcla de CH_3CN/CH_2Cl_2 3:1 y fueron desoxigenados durante 5 minutos. En completa atmosfera de argón se añadió la mezcla disolvente sobre el primer matraz desoxigenado y esta disolución se calentó hasta 50 °C. En este punto se añadieron 229.9 mg (1 mmol, 1 equivalente) de $PhIO$, y la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C y atmósfera de argón durante 6 horas, añadiéndose cada hora 8.7 mg (0.01 mmol, 1% mol) de $Mn(TMP)Cl$ y 229.9 mg (1 mmol, 1 equivalente) de $PhIO$, para una carga total de catalizador de 0.06 mmol (6% mol) y de 6 mmol (6 equivalentes) de oxidante. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar, se filtró por celita y el disolvente se evaporó a

presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash, utilizando una mezcla Hexano/AcOEt 8:2 como eluyente, aislándose de esta manera 42.8 mg (0.2 mmol, 20%) de **148**, 14.8 mg (0.07 mmol, 7%) de **149** y 12.7 mg (0.06 mmol, 6%) de **150**, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

Ensayo de fluoración catalítica de 4AD (19), catalizado por Mn(TMP)Cl:



En un matraz de fondo redondo de dos bocas y 50 mL de capacidad, se pesaron 286 mg (1 mmol) de **19**, 377.7 mg (3 mmol, 3 equivalentes) de AgF, 94.6 mg de TBAF·3H₂O y 8.7 mg (0.01 mmol, 1% mol) de Mn(TMP)Cl. El matraz fue desoxigenado durante 5 minutos por corriente de argón. A continuación en otro matraz de fondo redondo se prepararon 8 mL de una mezcla de CH₃CN/CH₂Cl₂ 3:1 y fueron desoxigenados durante 5 minutos. En completa atmosfera de argón se añadió la mezcla disolvente sobre el primer matraz desoxigenado y esta disolución se calentó hasta 50 °C. En este punto se añadieron 229.9 mg (1 mmol, 1 equivalente) de PhIO, y la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C y atmósfera de argón durante 6 horas, añadiéndose cada hora 8.7 mg (0.01 mmol, 1% mol) de Mn(TMP)Cl y 229.9 mg (1 mmol, 1 equivalente) de PhIO, para una carga total de catalizador de 0.06 mmol (6% mol) y de 6 mmol (6 equivalentes) de oxidante. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar, se filtró por celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash, utilizando una mezcla Hexano/AcOEt 7:3 como eluyente, aislándose de esta manera 39.2 mg (0.13 mmol, 13%) de la mezcla de 4,5-epoxi derivados **20a** y **20b**, en proporción 1:1, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

Ensayo de fluoración catalítica de (-)-Ambrox (119), catalizado por Mn(TMP)Cl:

En un matraz de fondo redondo de dos bocas y 50 mL de capacidad, se pesaron 236 mg (1 mmol) de **119**, 377.7 mg (3 mmol, 3 equivalentes) de AgF, 94.6 mg de TBAF·3H₂O y 8.7 mg (0.01 mmol, 1% mol) de Mn(TMP)Cl. El matraz fue desoxigenado durante 5 minutos por corriente de argón. A continuación en otro matraz de fondo redondo se prepararon 8 mL de una mezcla de CH₃CN/CH₂Cl₂ 3:1 y fueron desoxigenados durante 5 minutos. En completa atmosfera de argón se añadió la mezcla disolvente sobre el primer matraz desoxigenado y esta disolución se calentó hasta 50 °C. En este punto se añadieron 229.9 mg (1 mmol, 1 equivalente) de PhIO, y la mezcla de reacción se mantuvo a 50 °C y atmósfera de argón durante 6 horas, añadiéndose cada hora 8.7 mg (0.01 mmol, 1% mol) de Mn(TMP)Cl y 229.9 mg (1 mmol, 1 equivalente) de PhIO, para una carga total de catalizador de 0.06 mmol (6% mol) y de 6 mmol (6 equivalentes) de oxidante. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar, se filtró por celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash, utilizando una mezcla Hexano/AcOEt 8:2 como eluyente, aislándose de esta manera 75 mg (0.3 mmol, 30%) de **121** y 8 mg (0.03 mmol, 3%) de **152**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación, coincidiendo con las descritas en bibliografía:¹⁴⁷

Compuesto 152:

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 2.35 (m, 2H), 4.24 (dm, *J*= 46 Hz, 1H) ppm.

ESI-HRMS (M⁺ + H): Calculada para C₁₆H₂₆O₂F: 269.1911, experimental: 269.1906.

ESPECTROSCOPIA

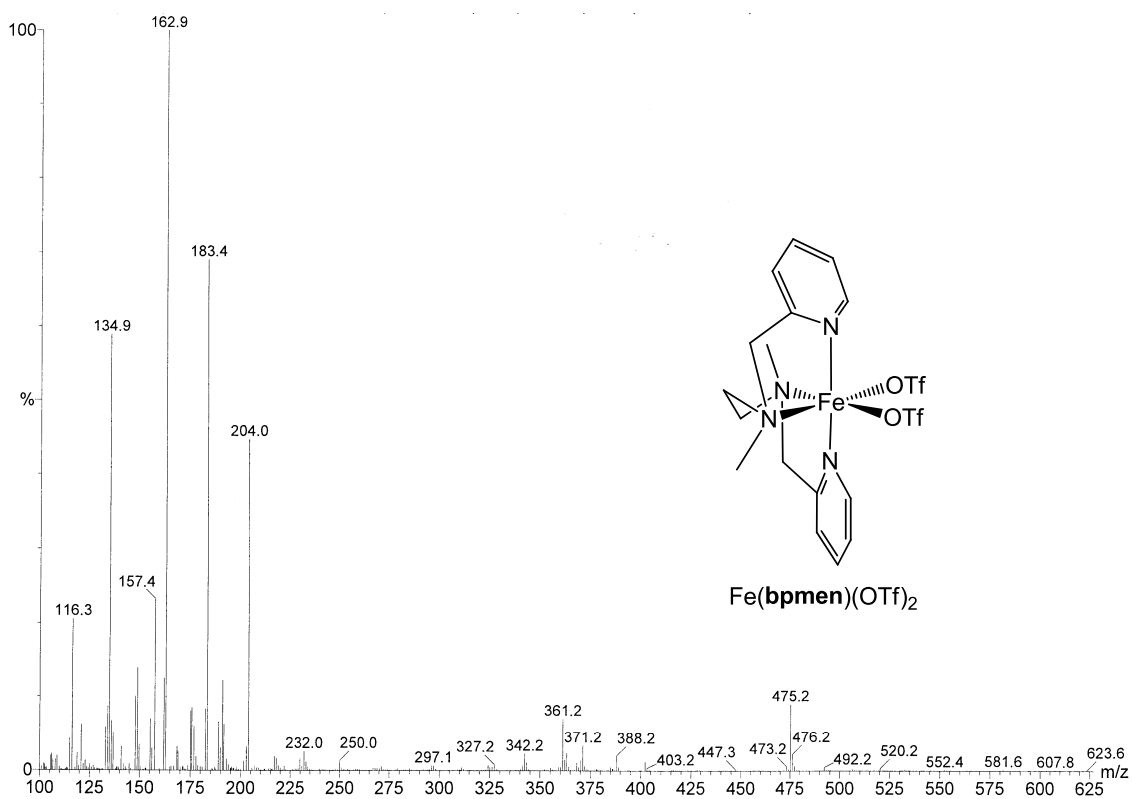


Figura E-1

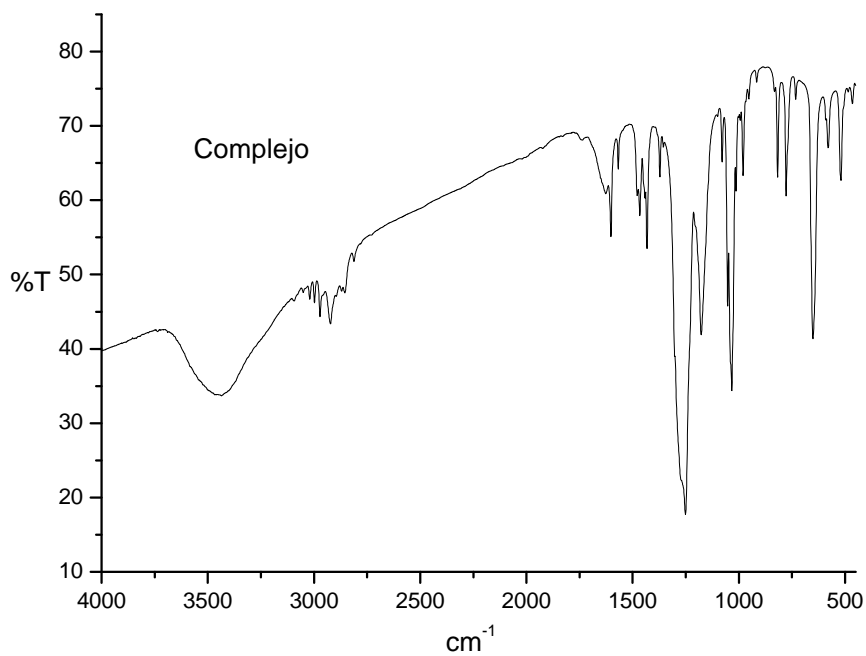


Figura E-2

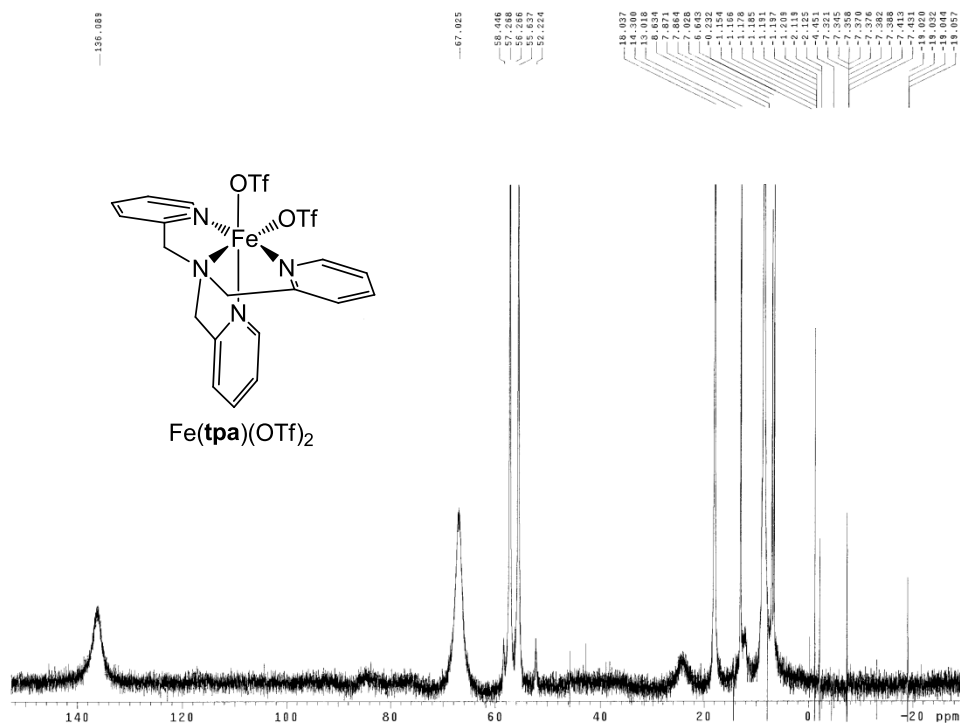


Figura E-3

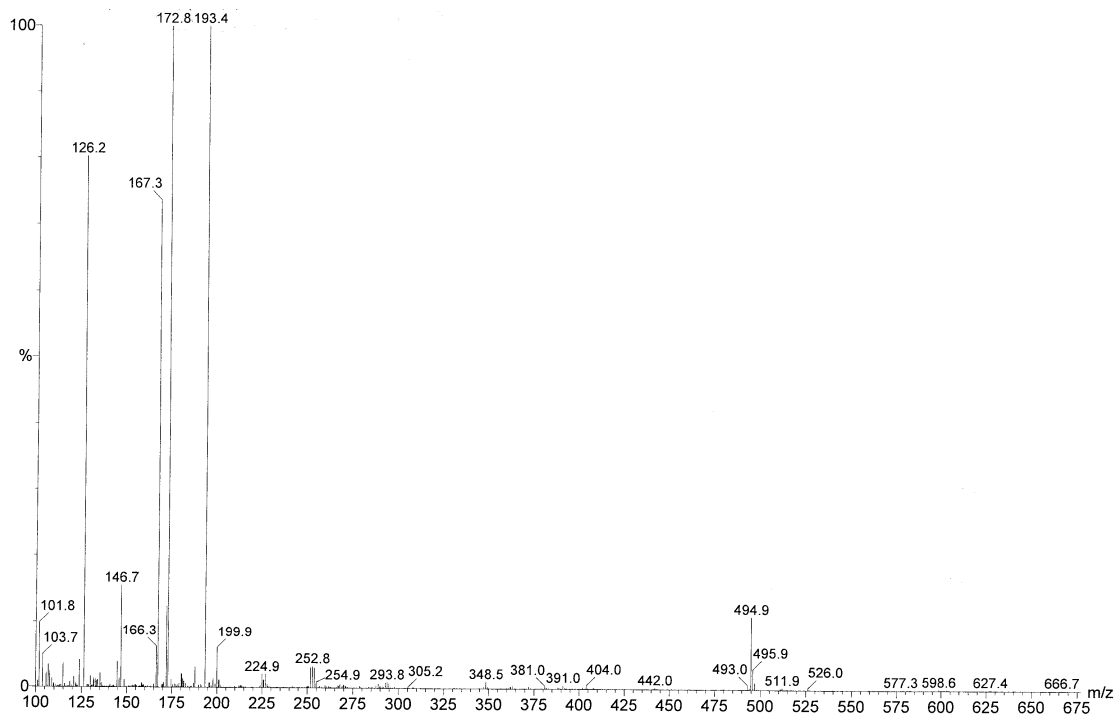


Figura E-4

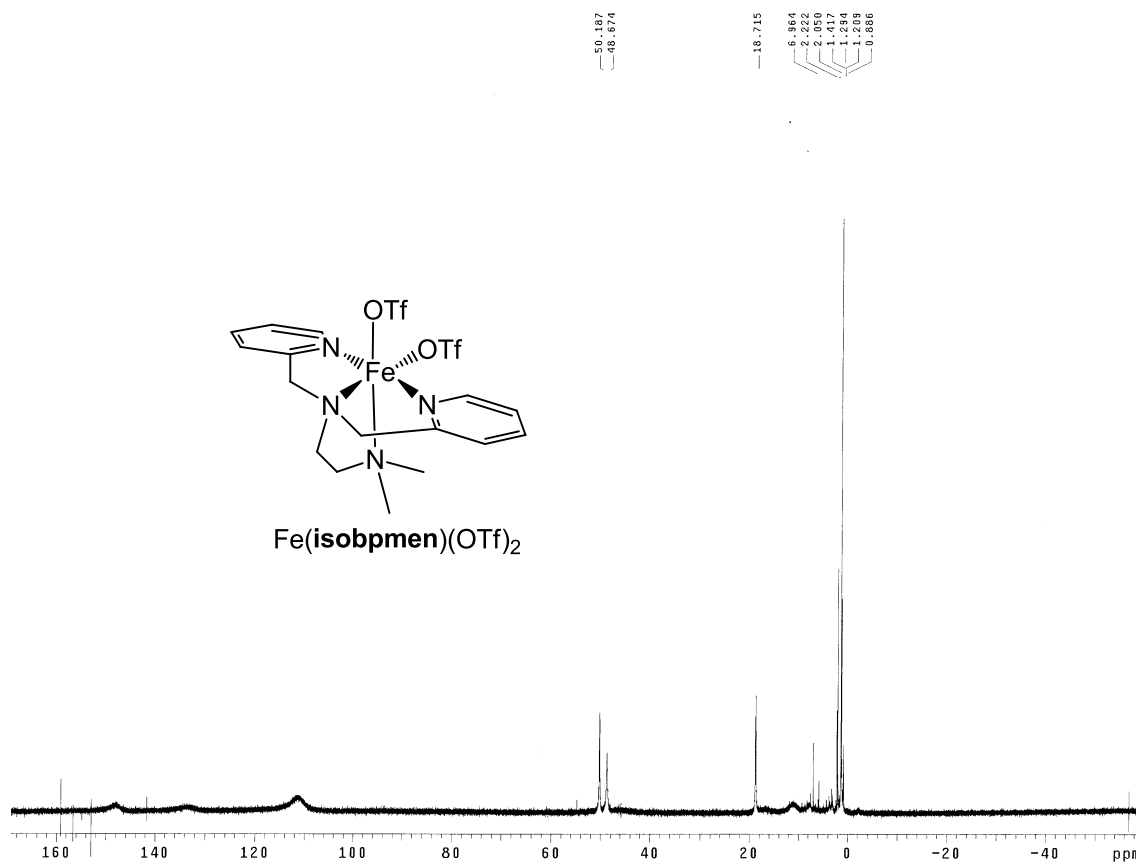


Figura E-5

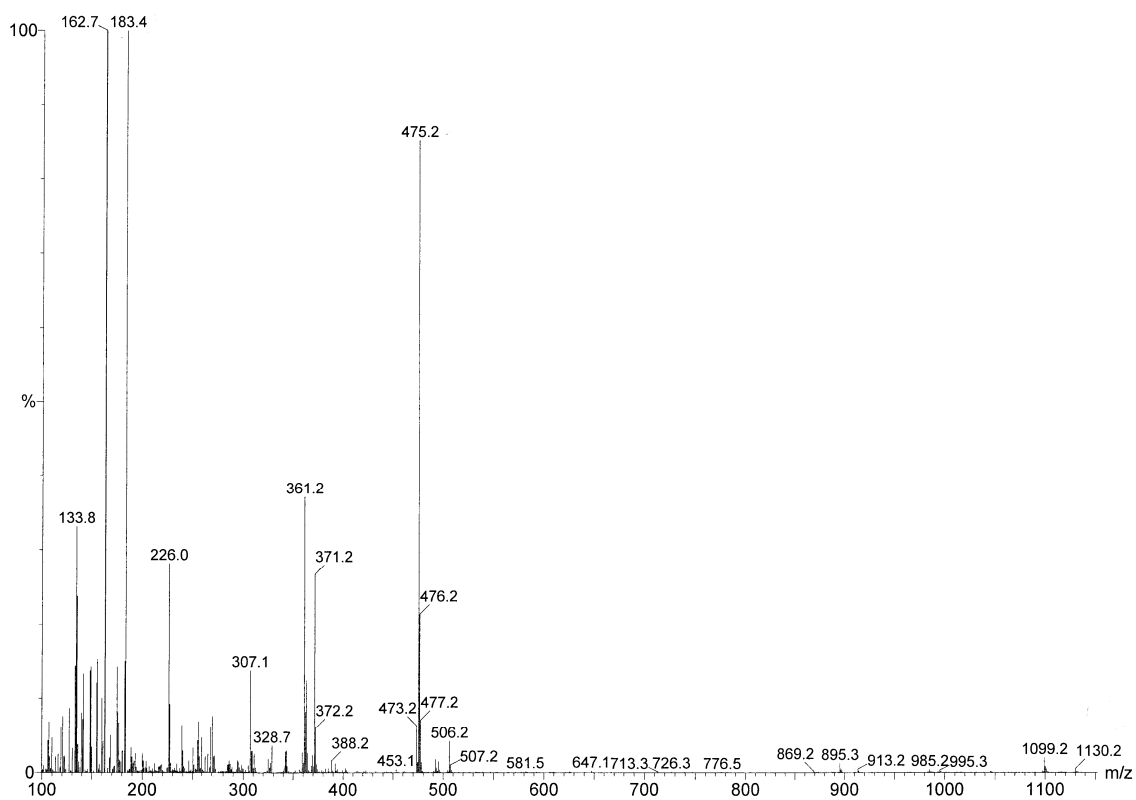


Figura E-6

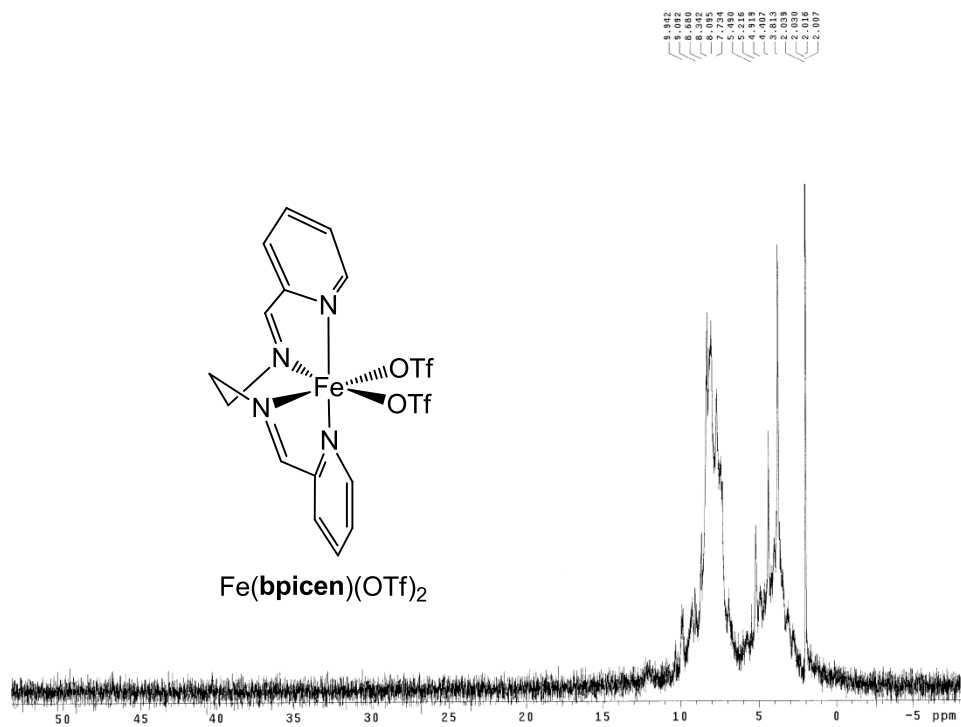


Figura E-7

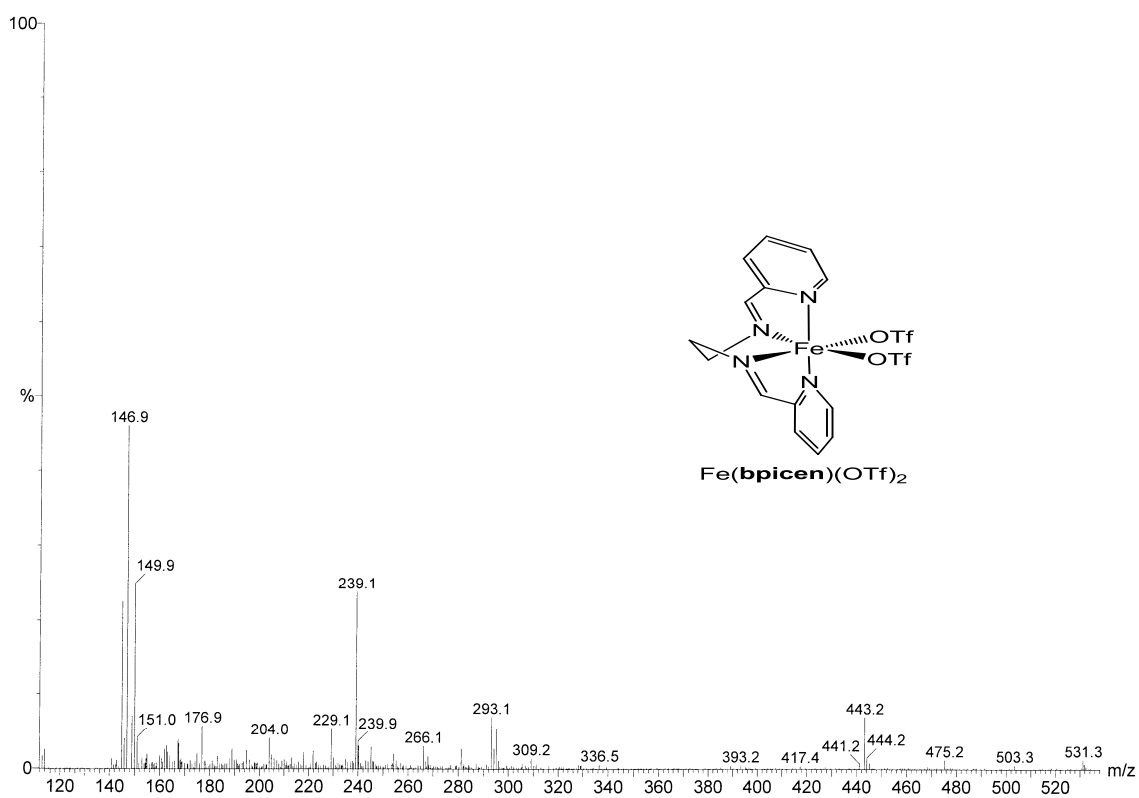


Figura E-8

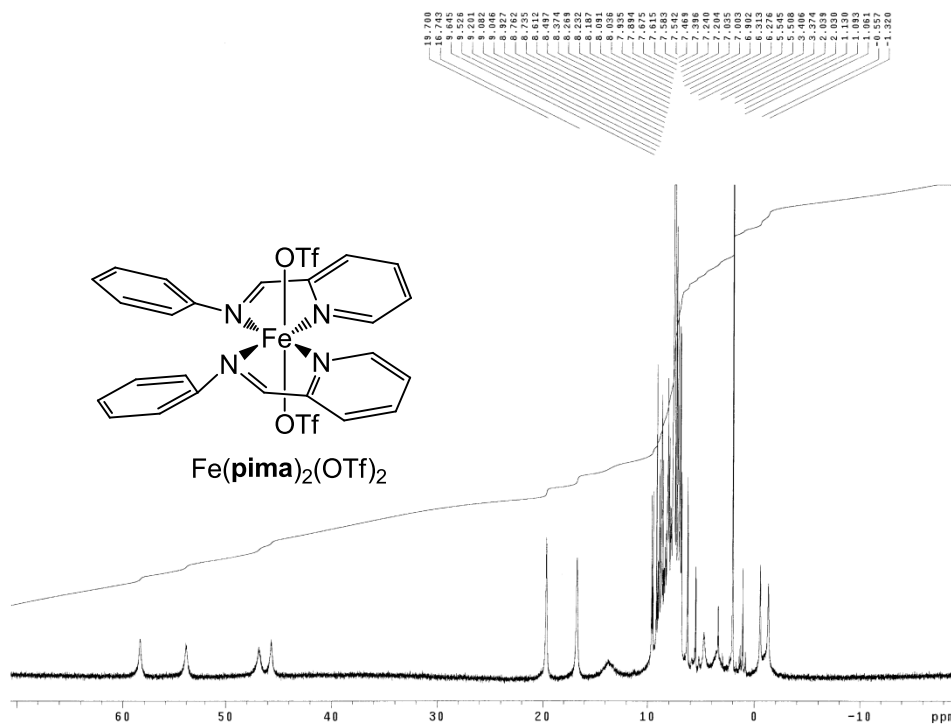


Figura E-9

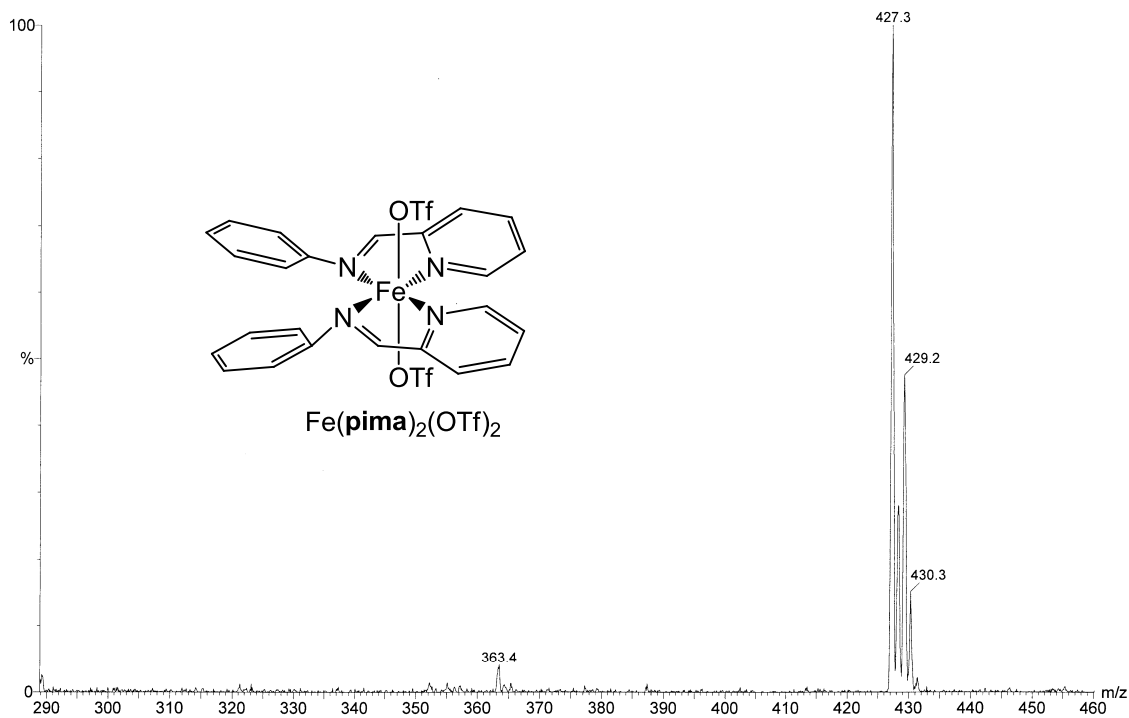


Figura E-10

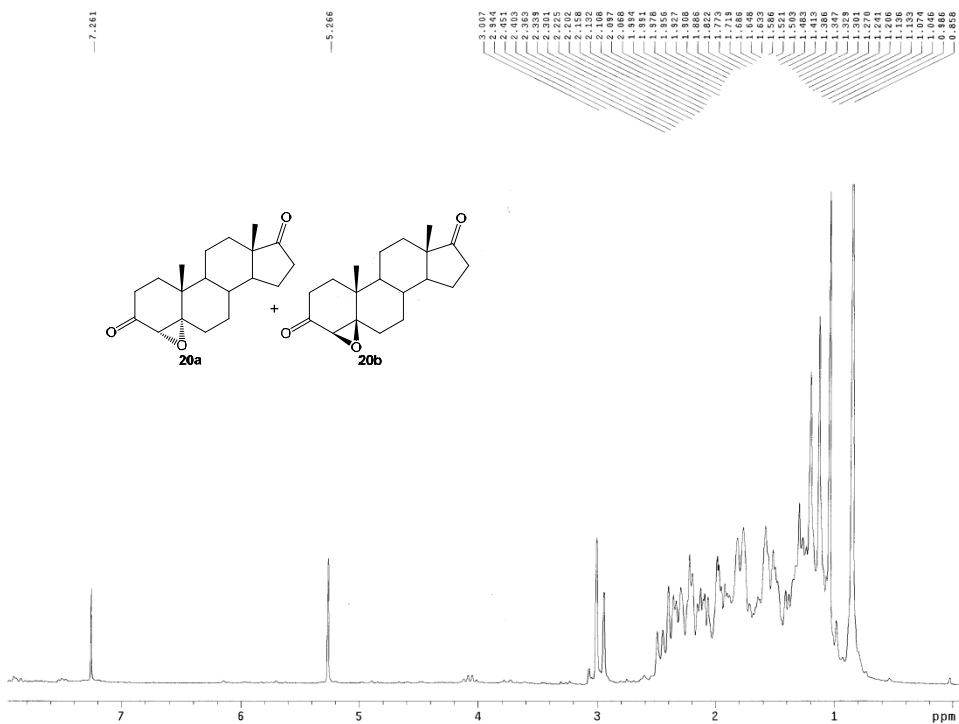


Figura E-11

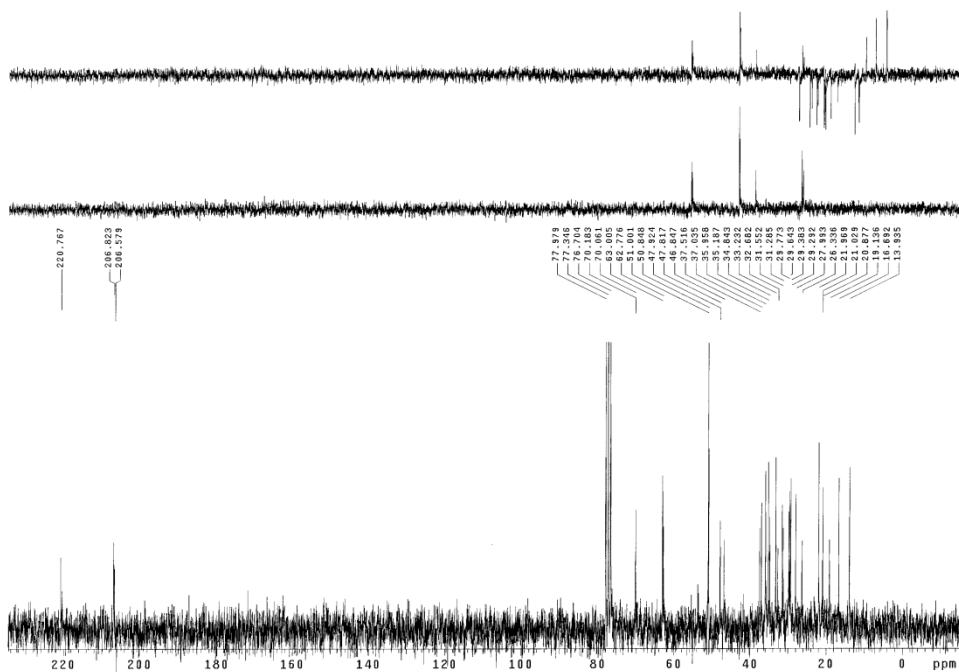


Figura E-12

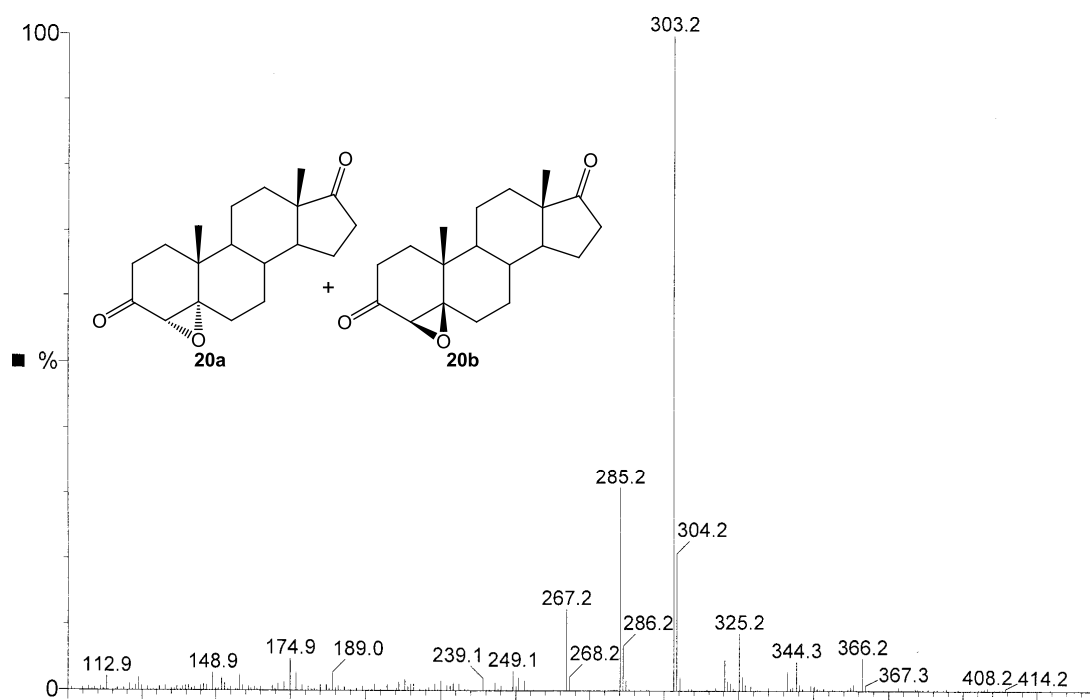


Figura E-13

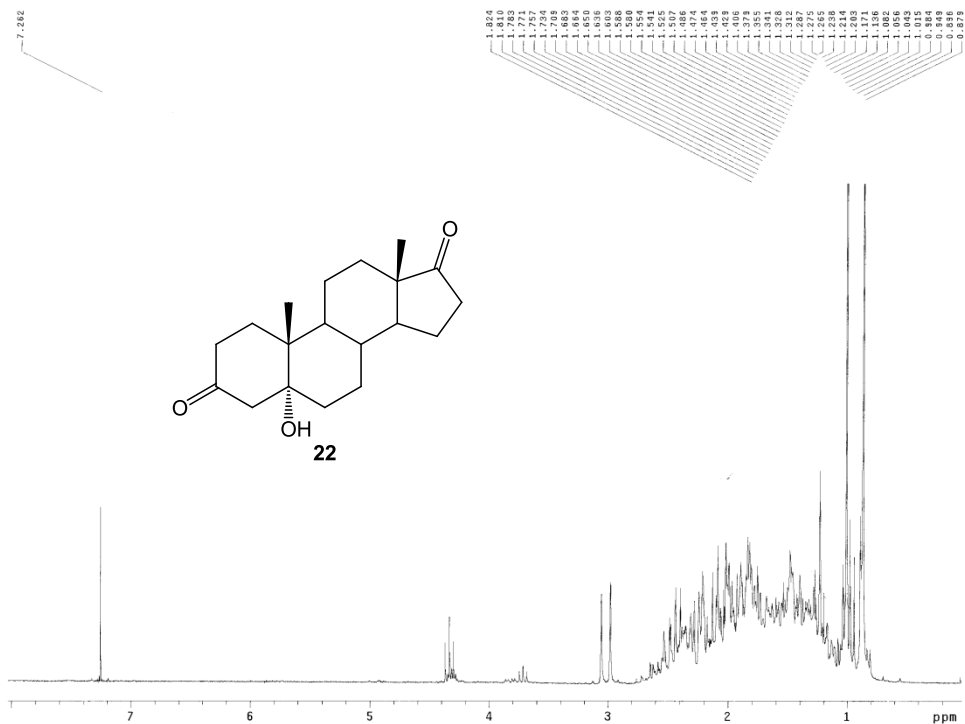


Figura E-14

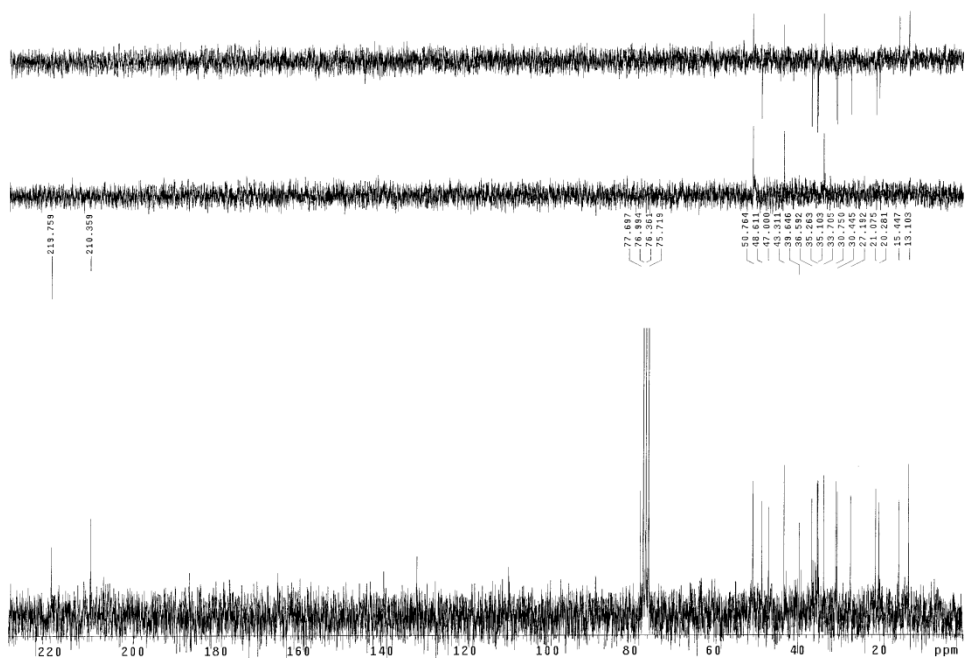


Figura E-15

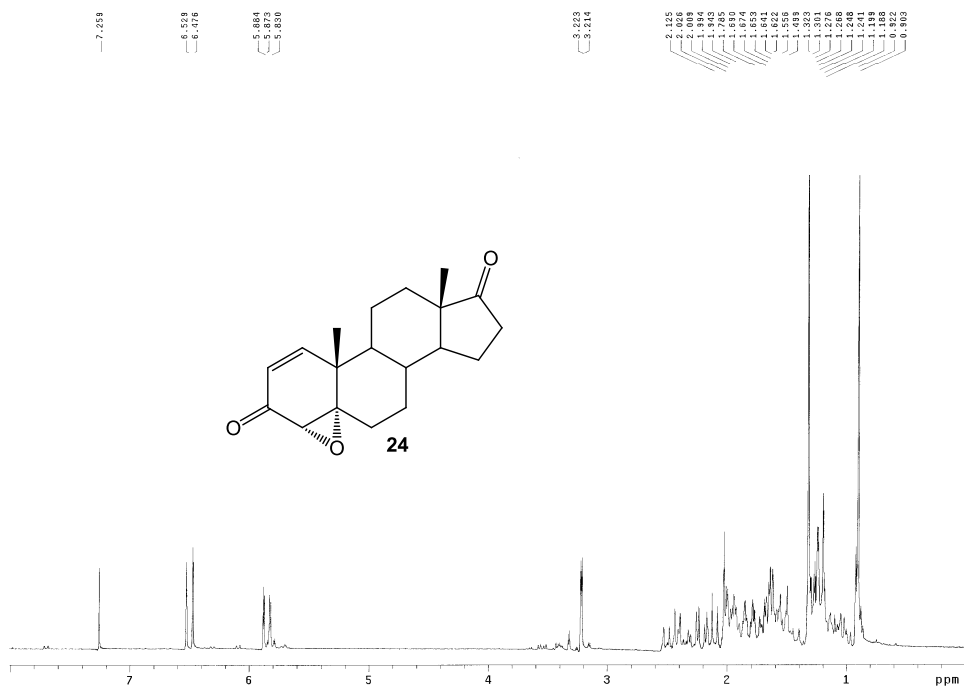


Figura E-16

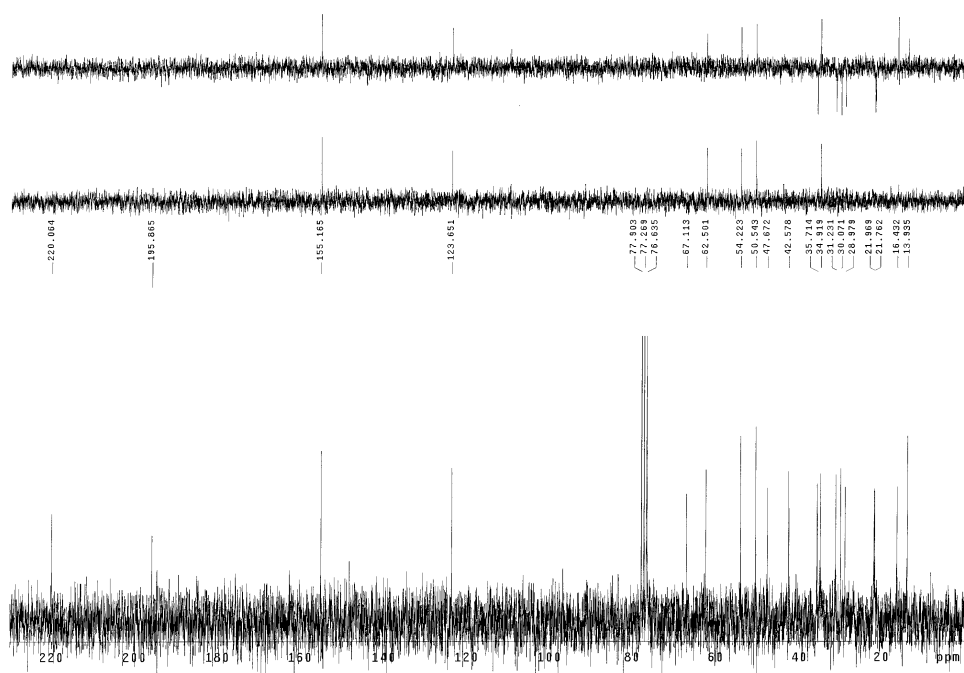
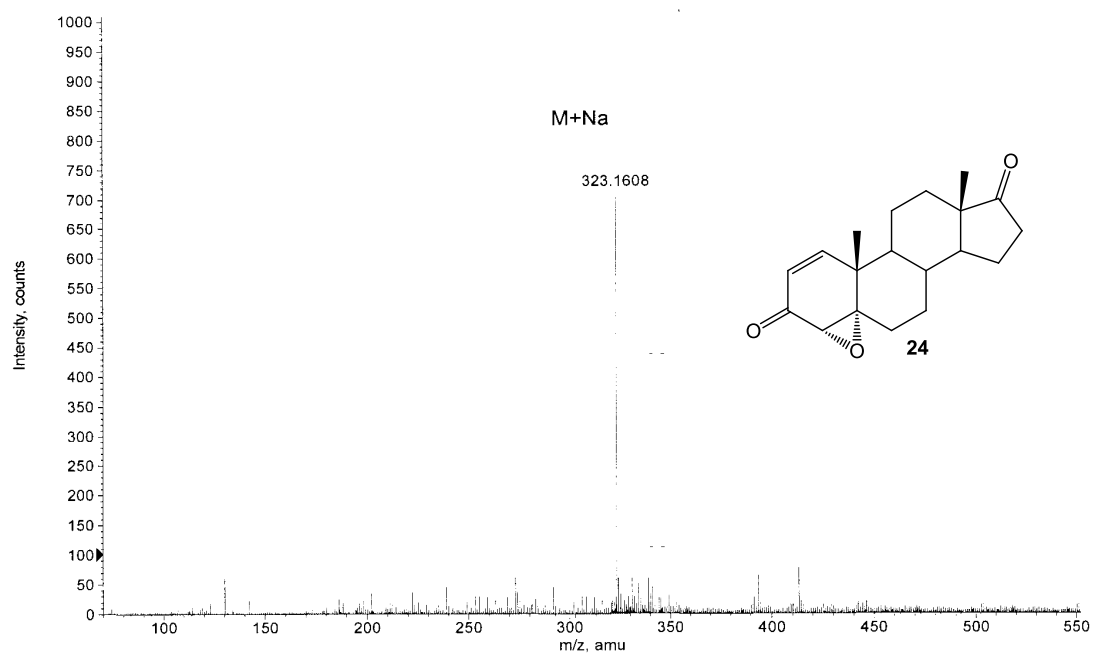


Figura E-17

**Figura E-18**

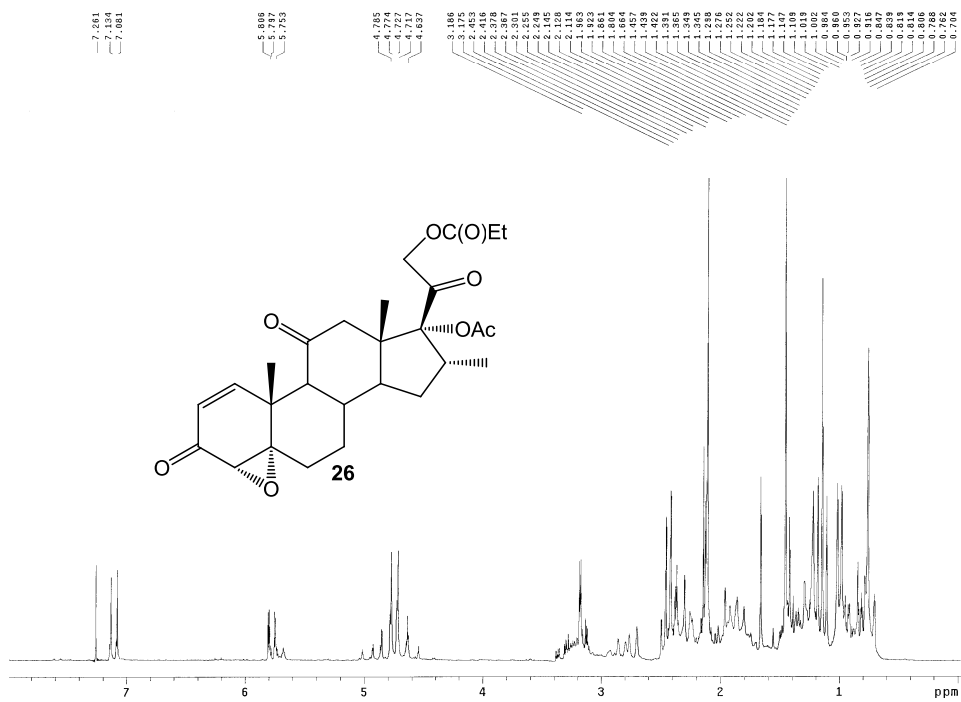


Figura E-19

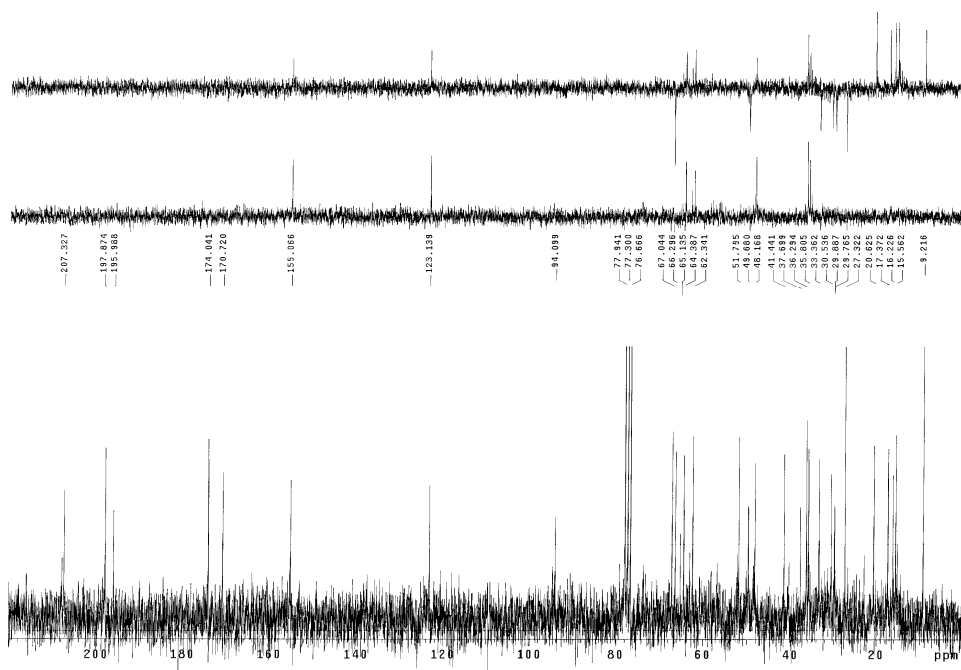


Figura E-20

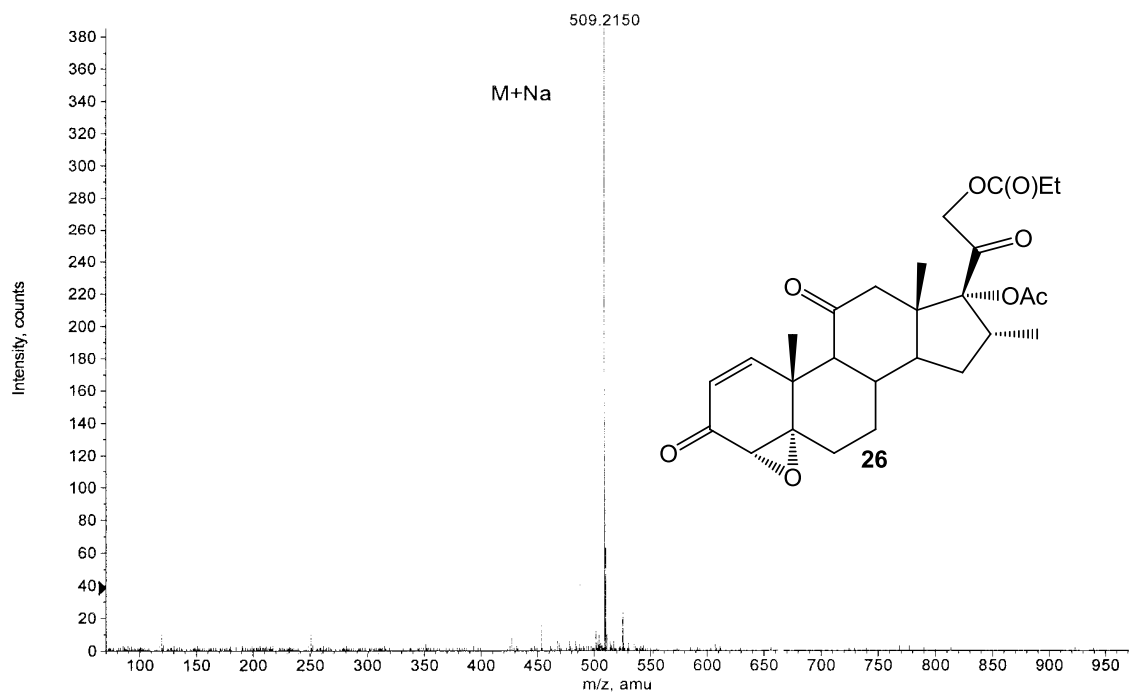


Figura E-21

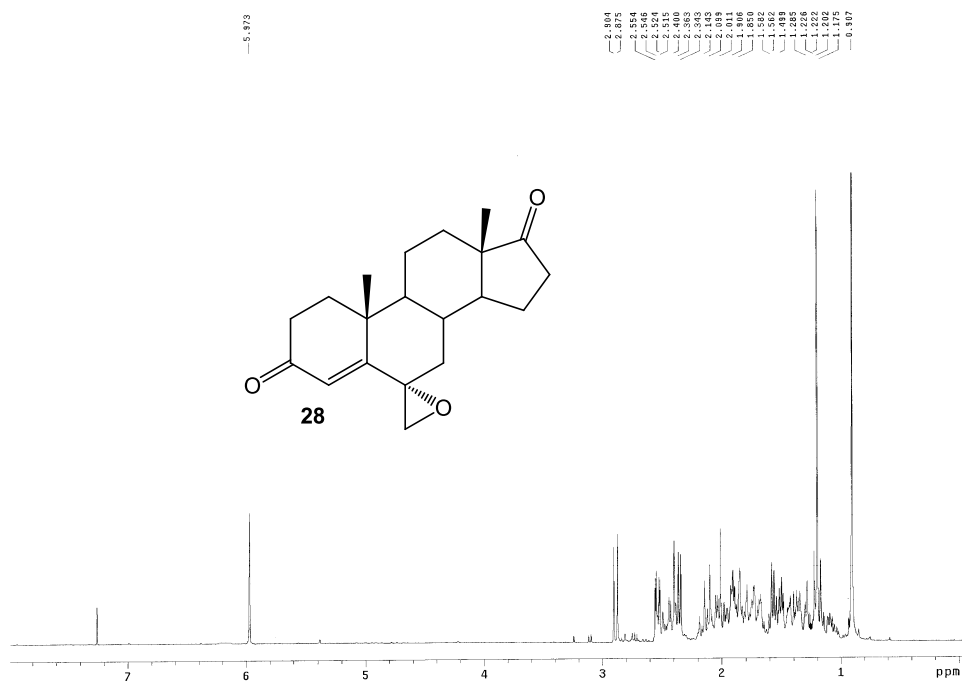


Figura E-22

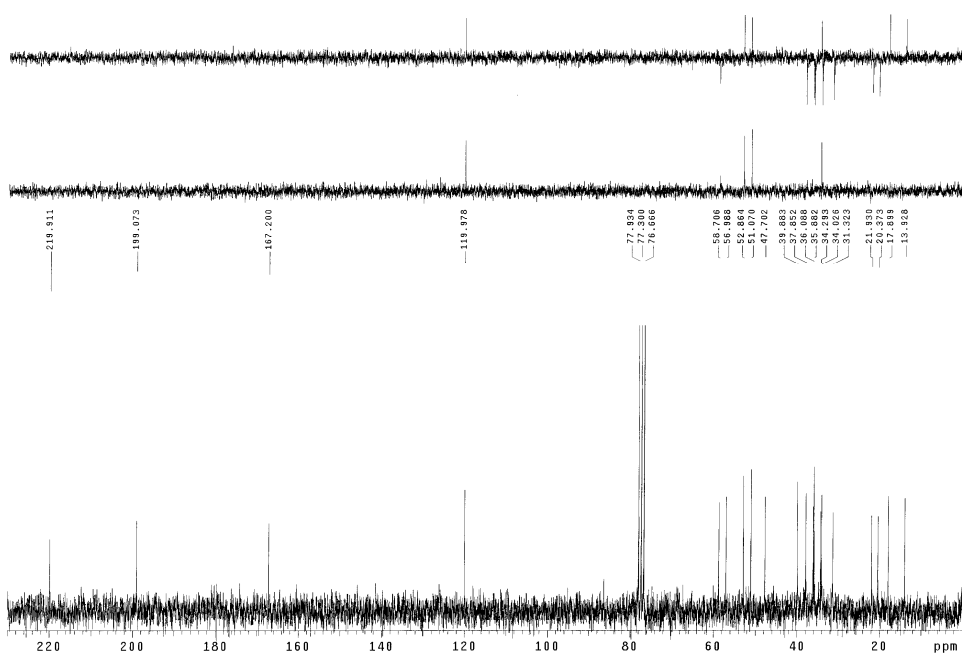


Figura E-23

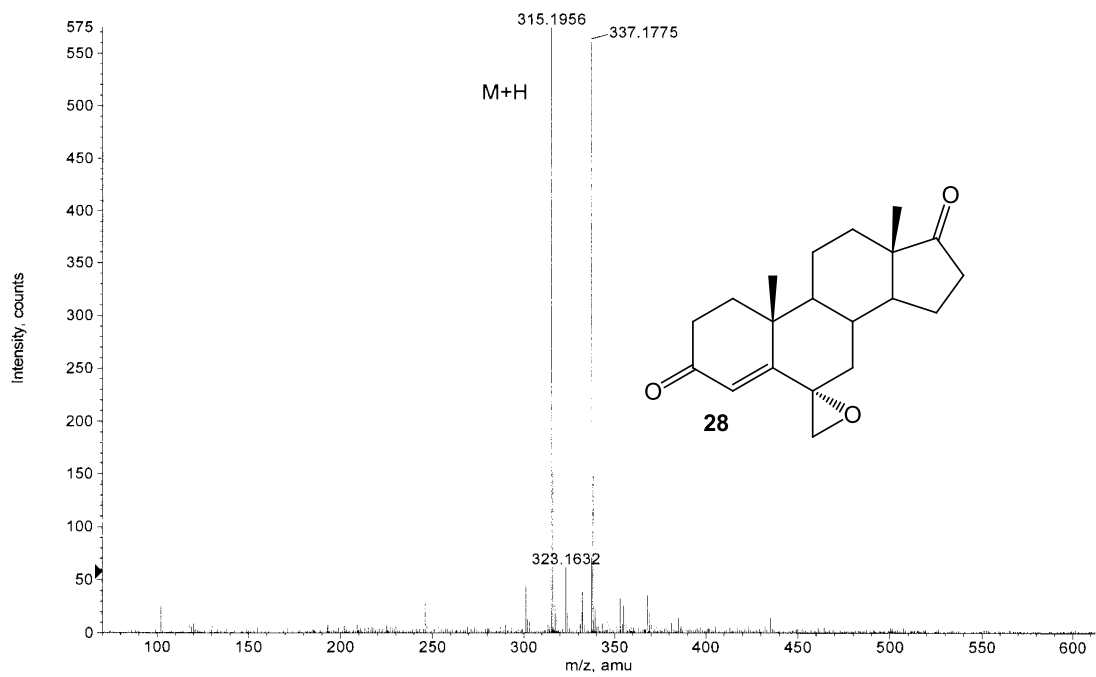


Figura E-24

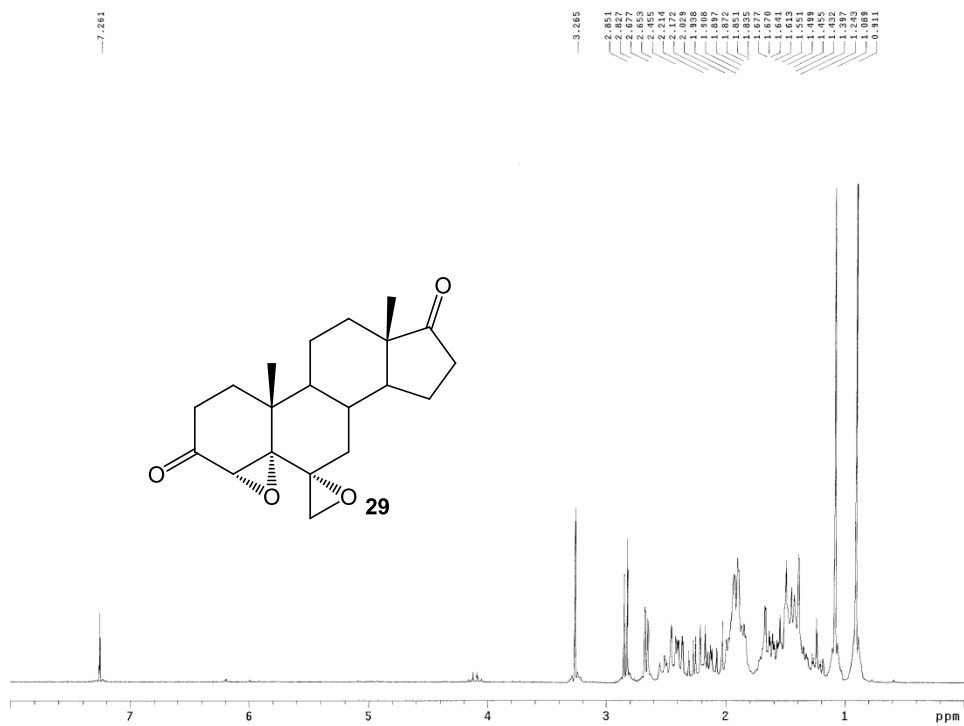


Figura E-25

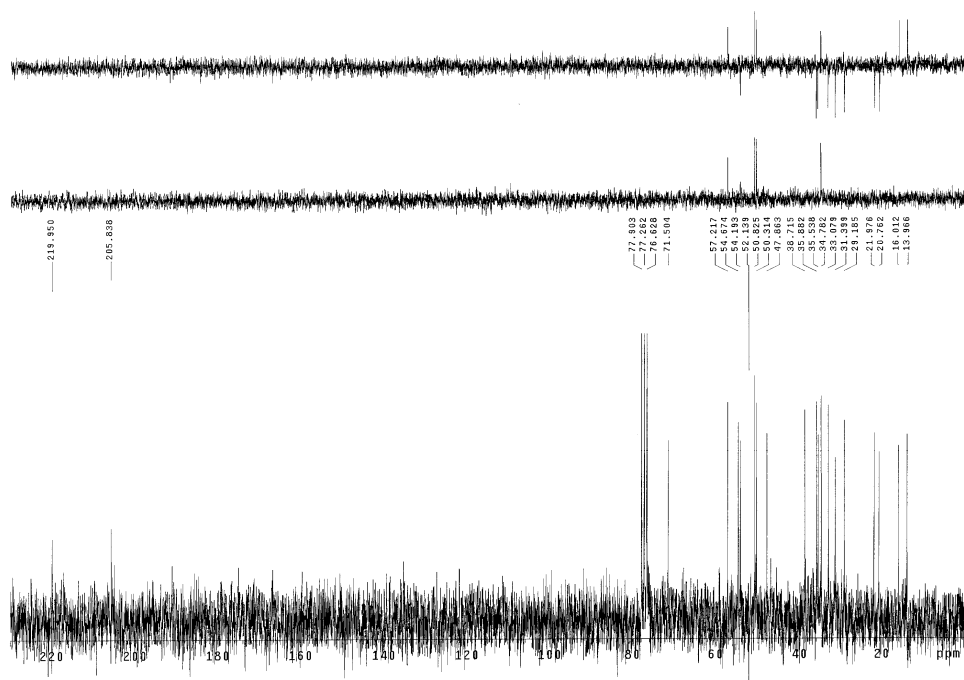


Figura E-26

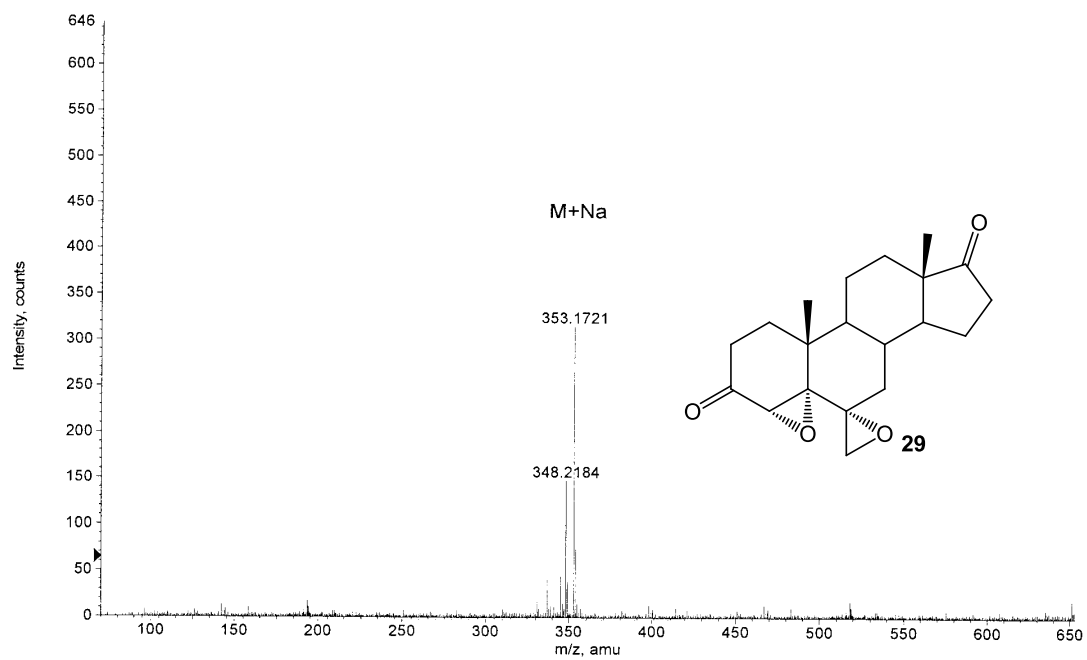


Figura E-27

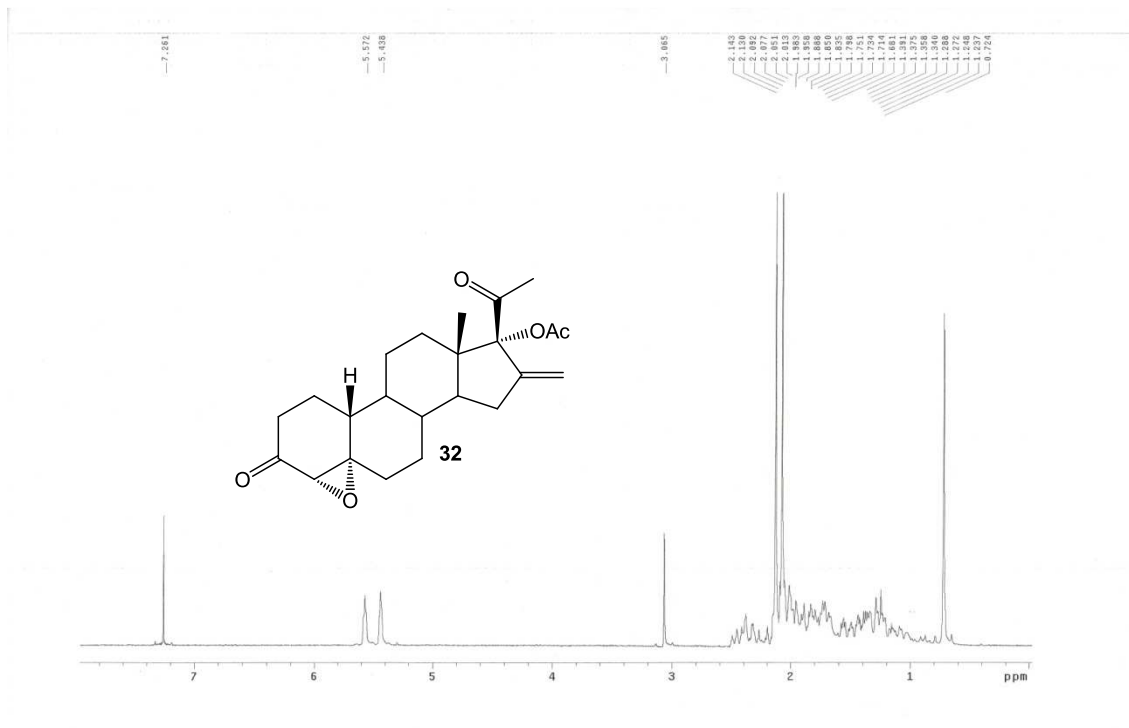


Figura E-28

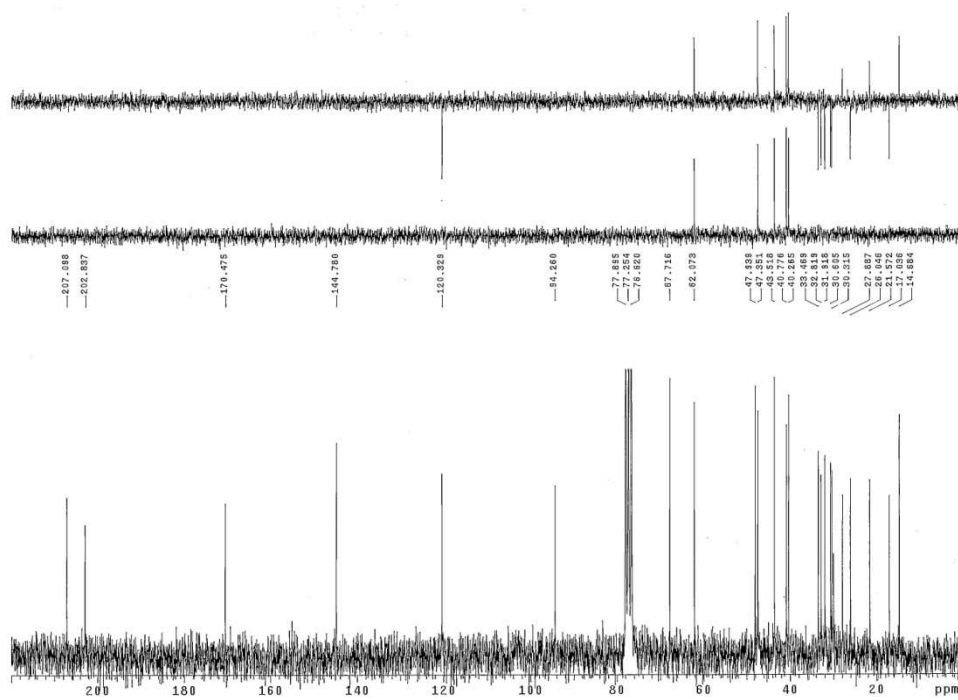


Figura E-29

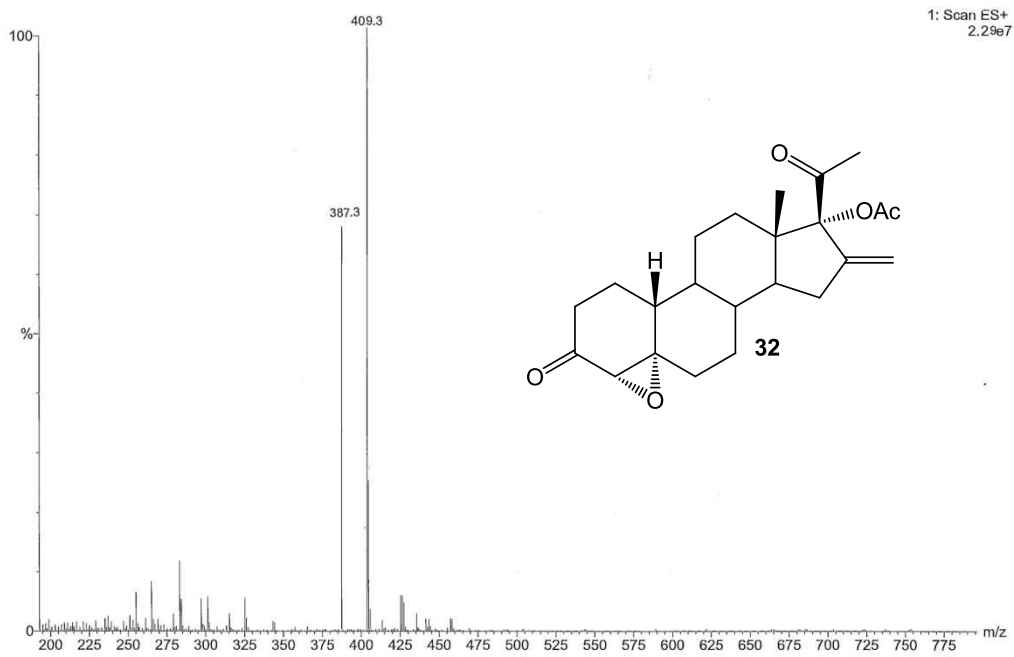


Figura E-30

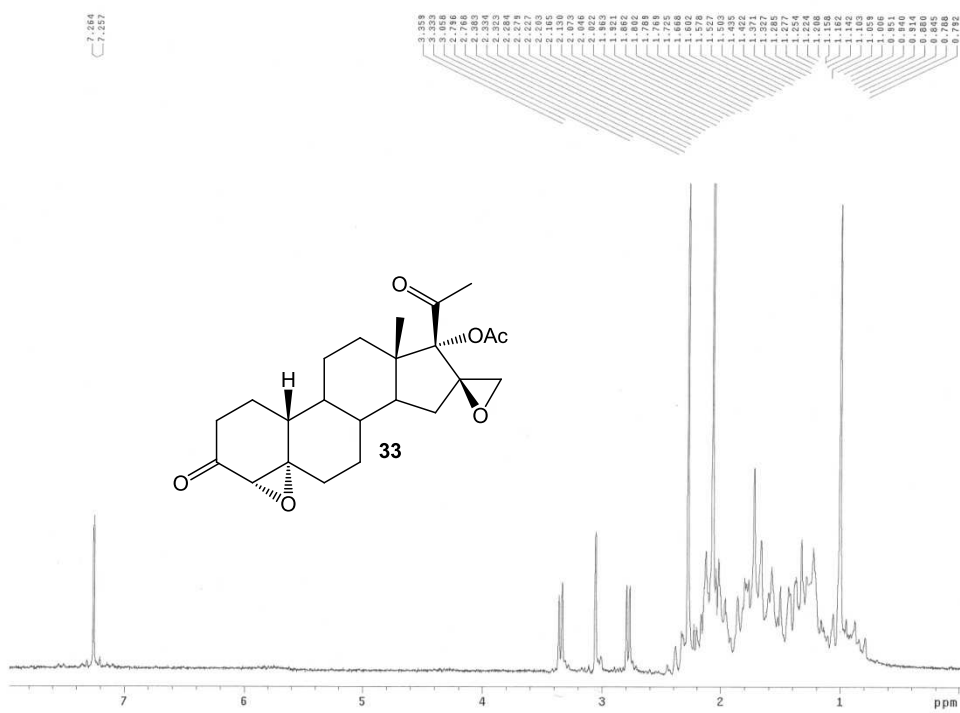


Figura E-31

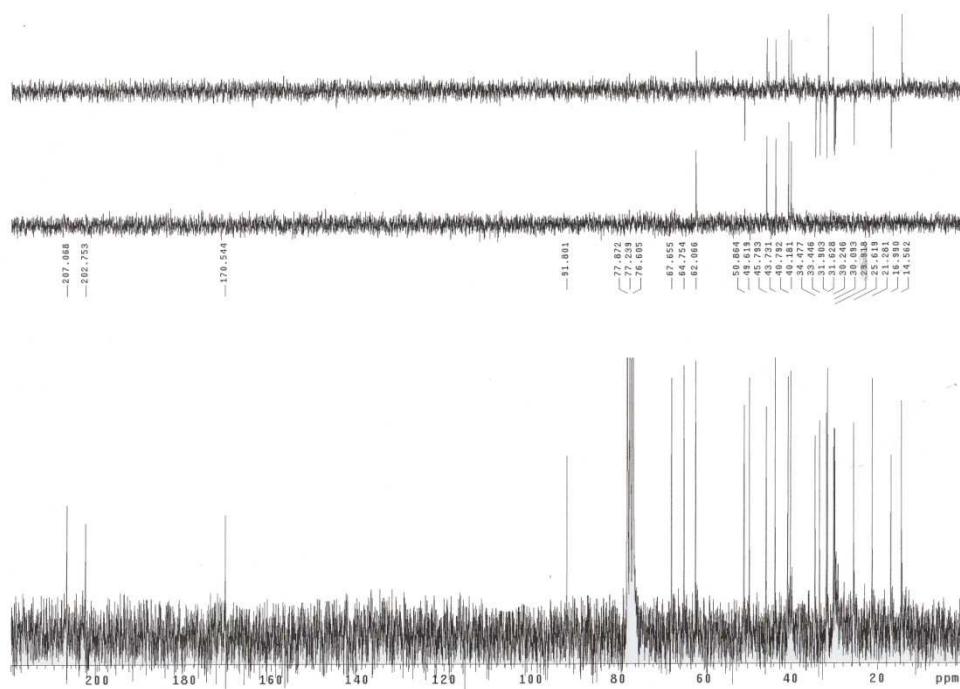
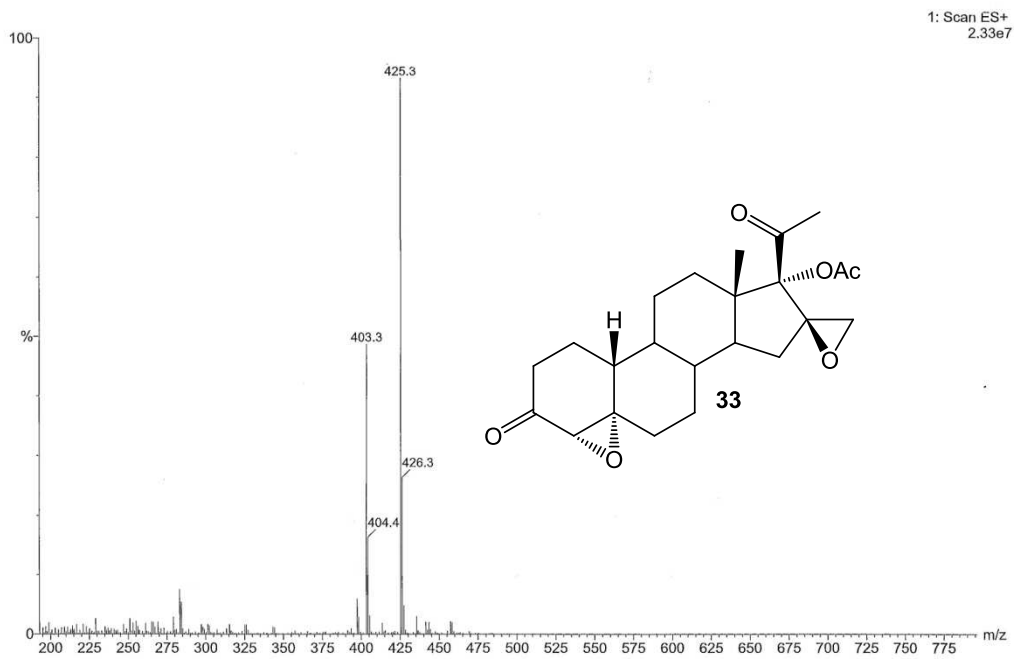


Figura E-32

**Figura E-33**

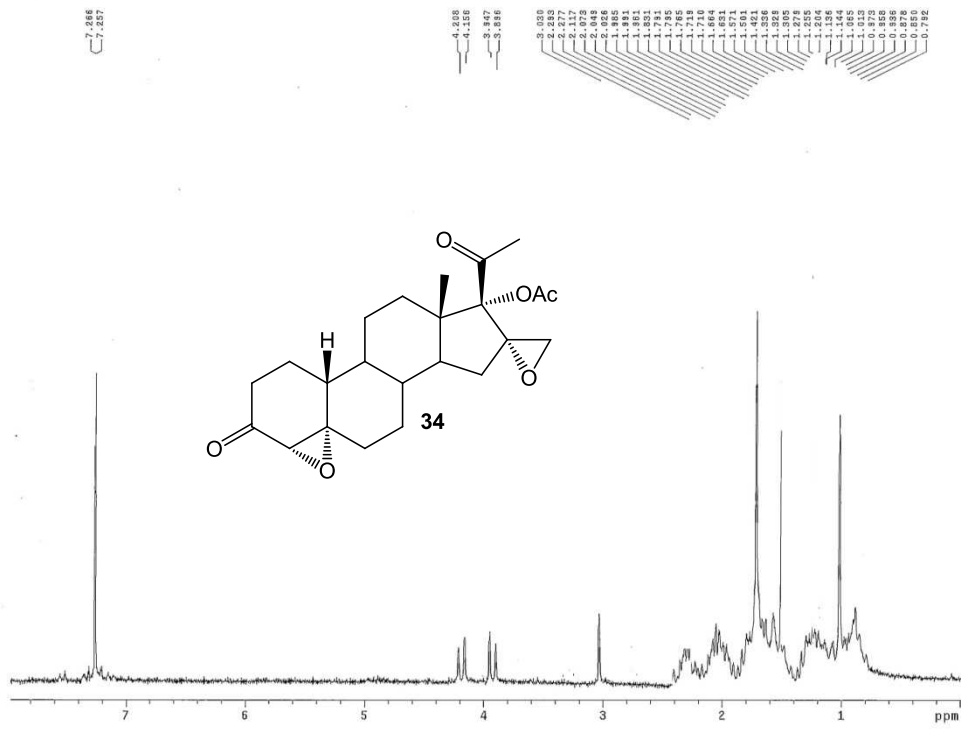


Figura E-34

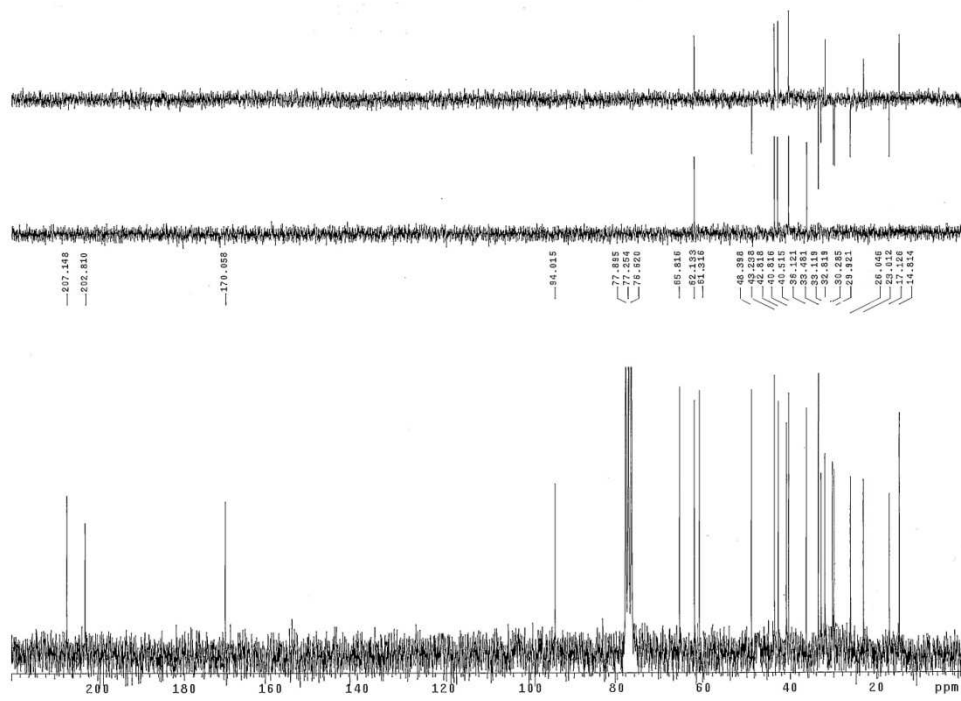


Figura E-35

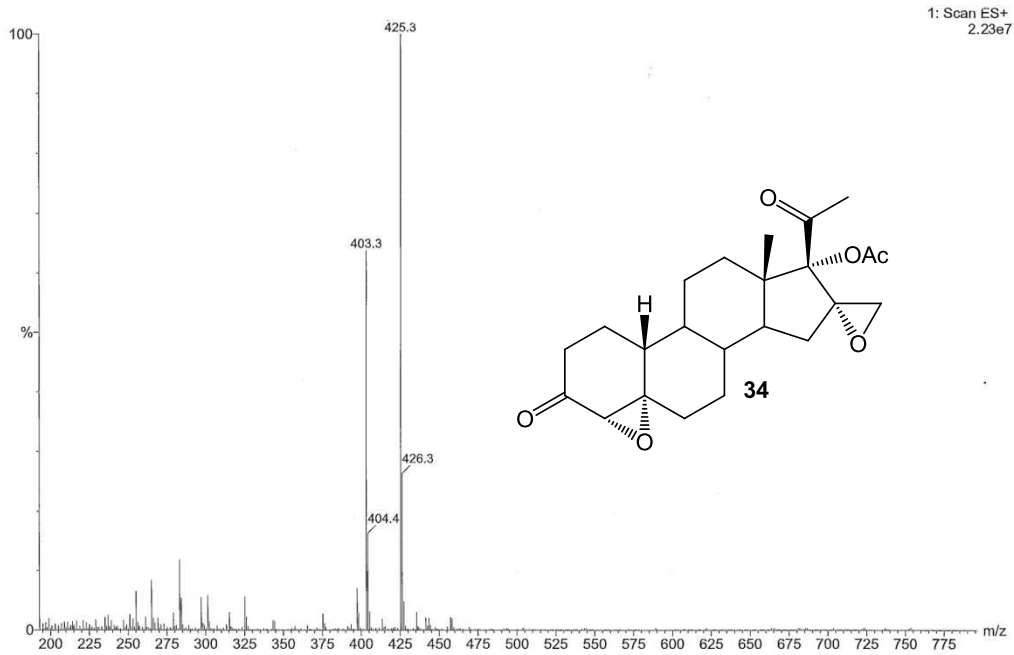


Figura E-36

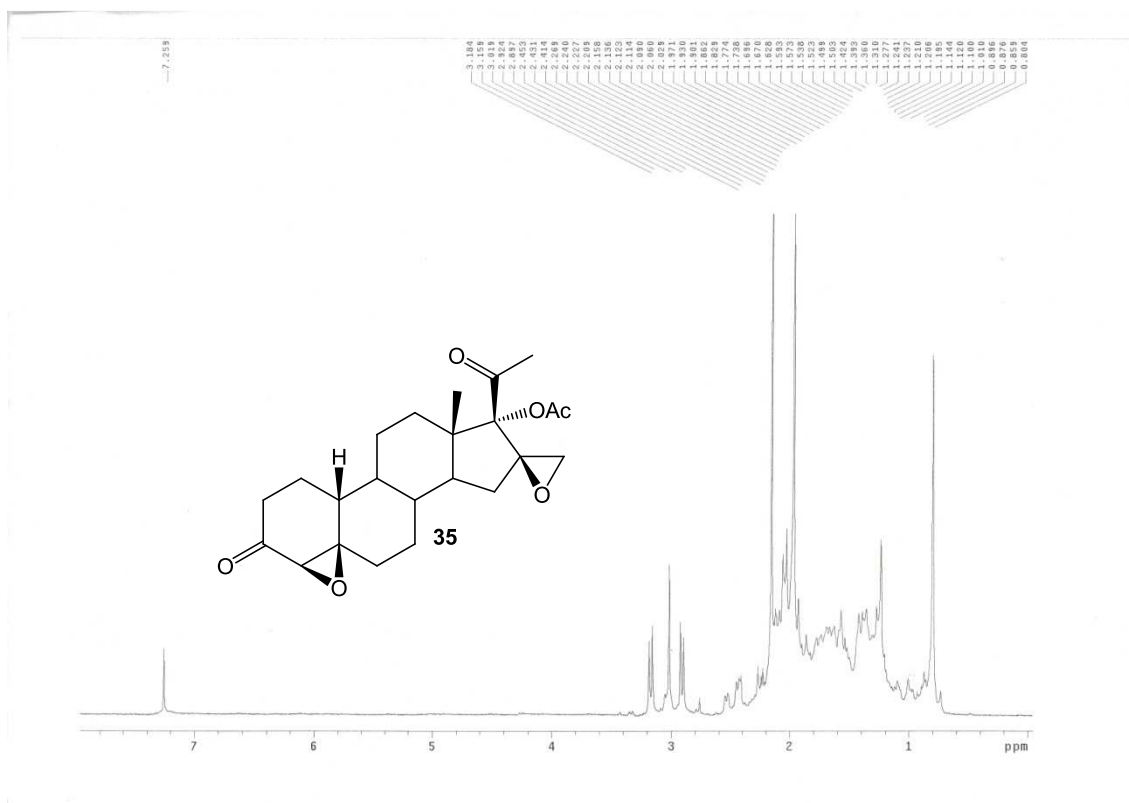


Figura E-37

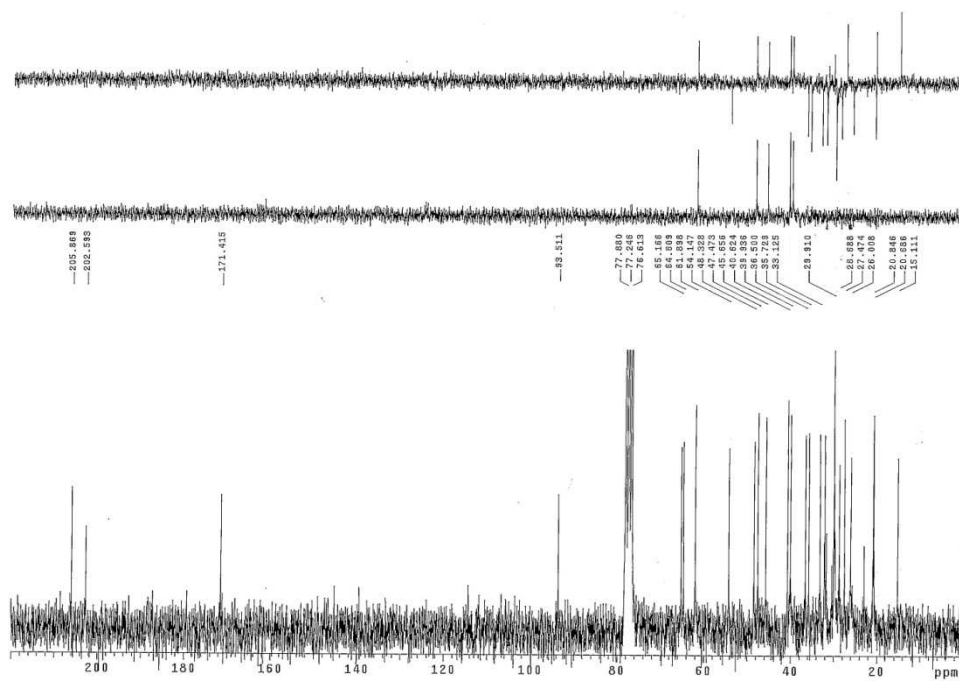
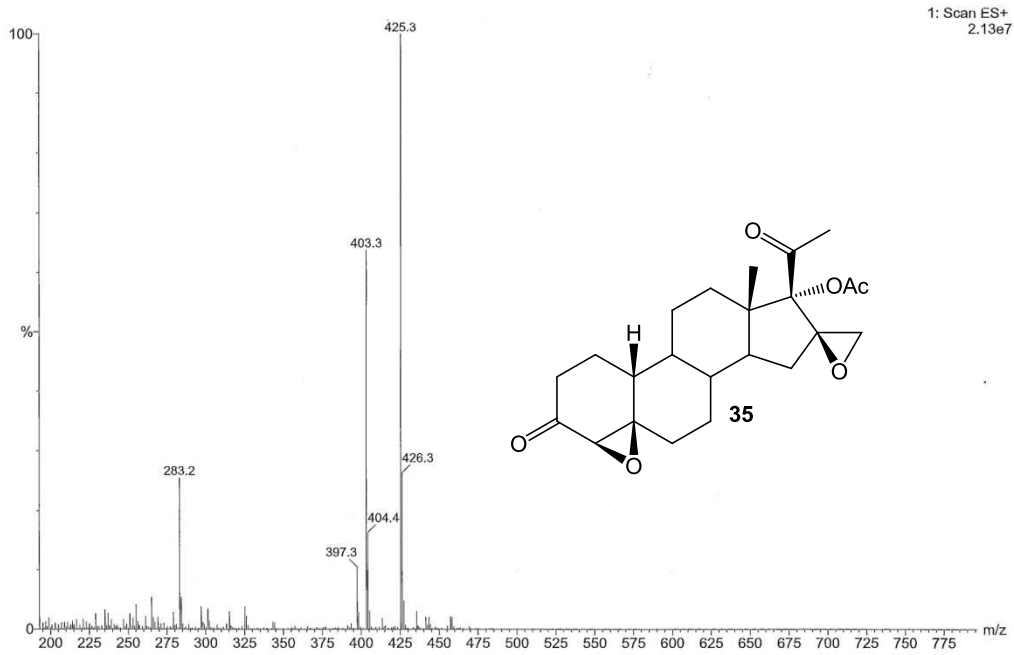


Figura E-38

**Figura E-39**

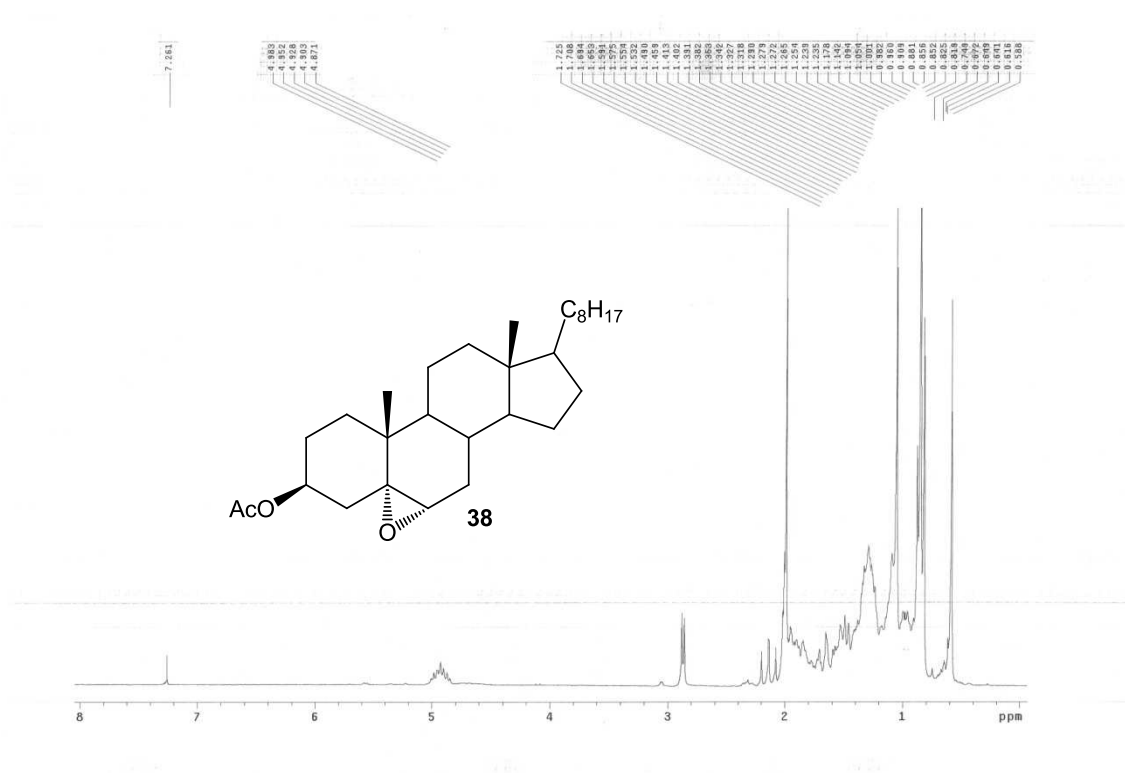


Figura E-40

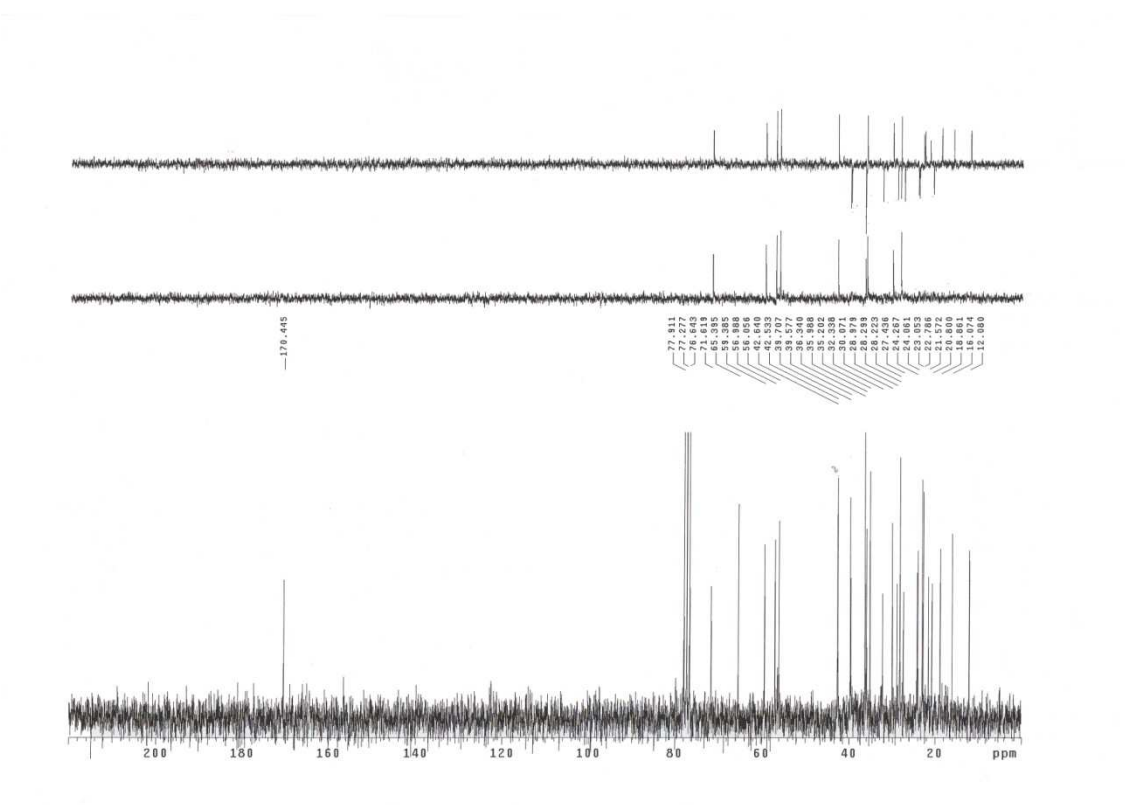


Figura E-41

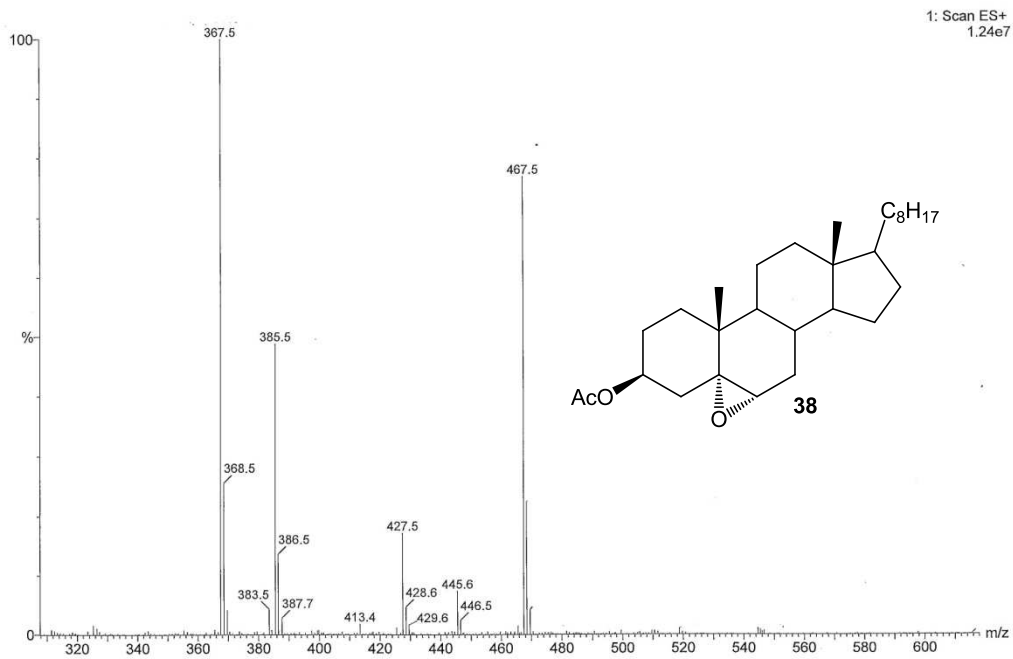


Figura E-42

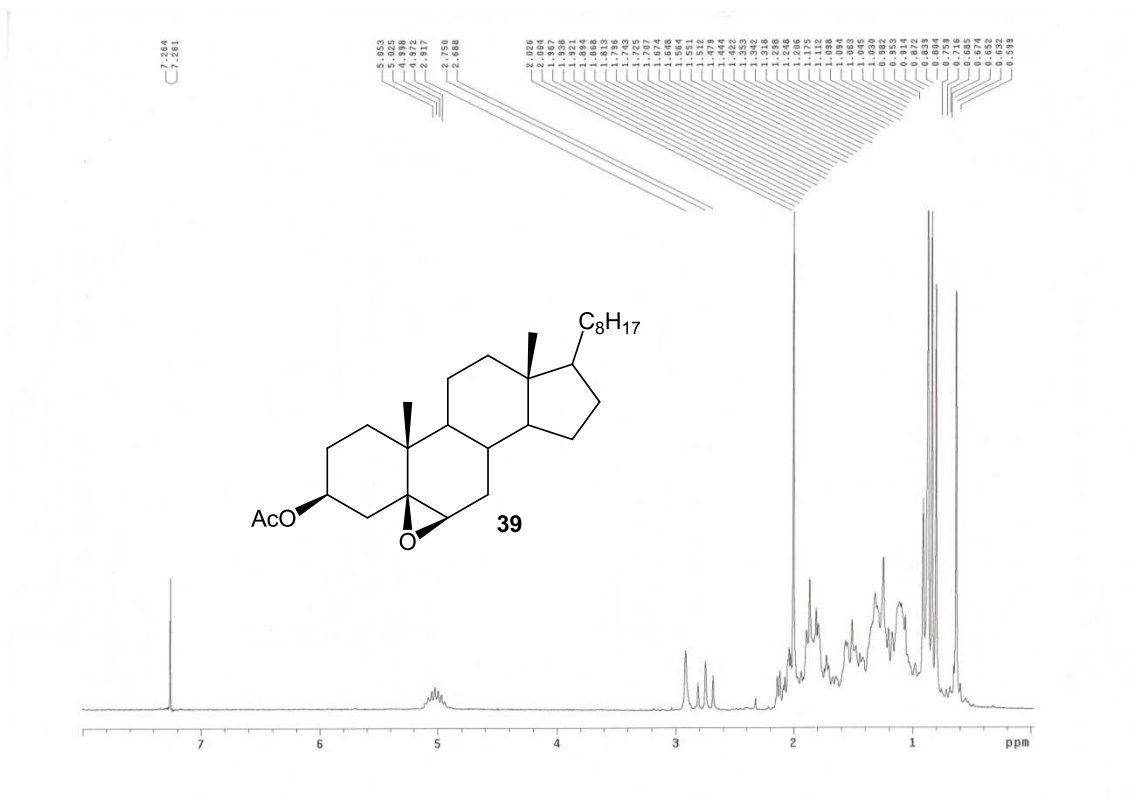


Figura E-43

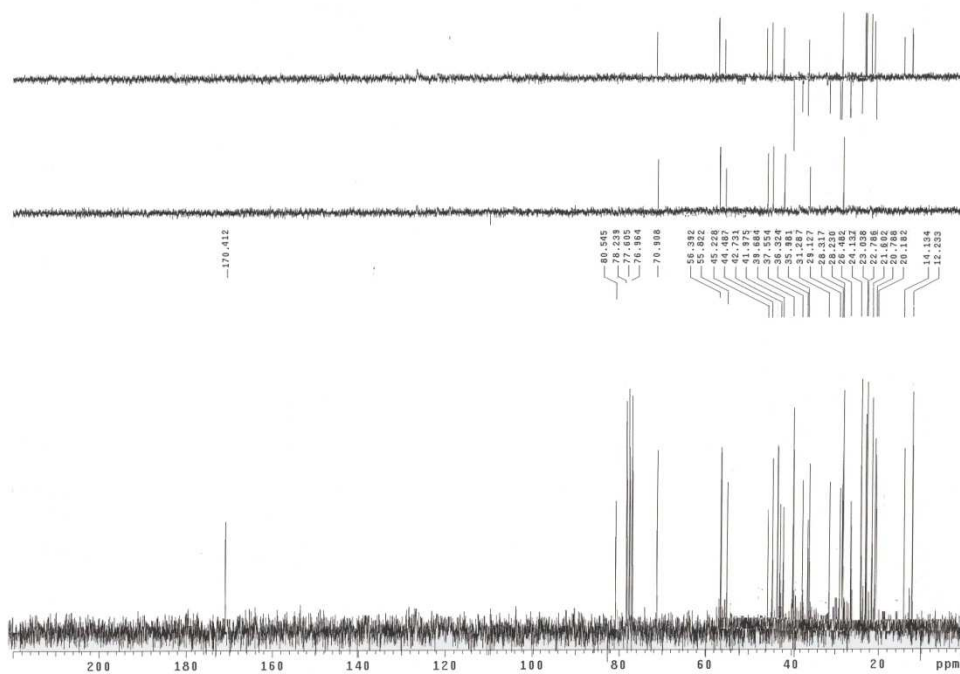


Figura E-44

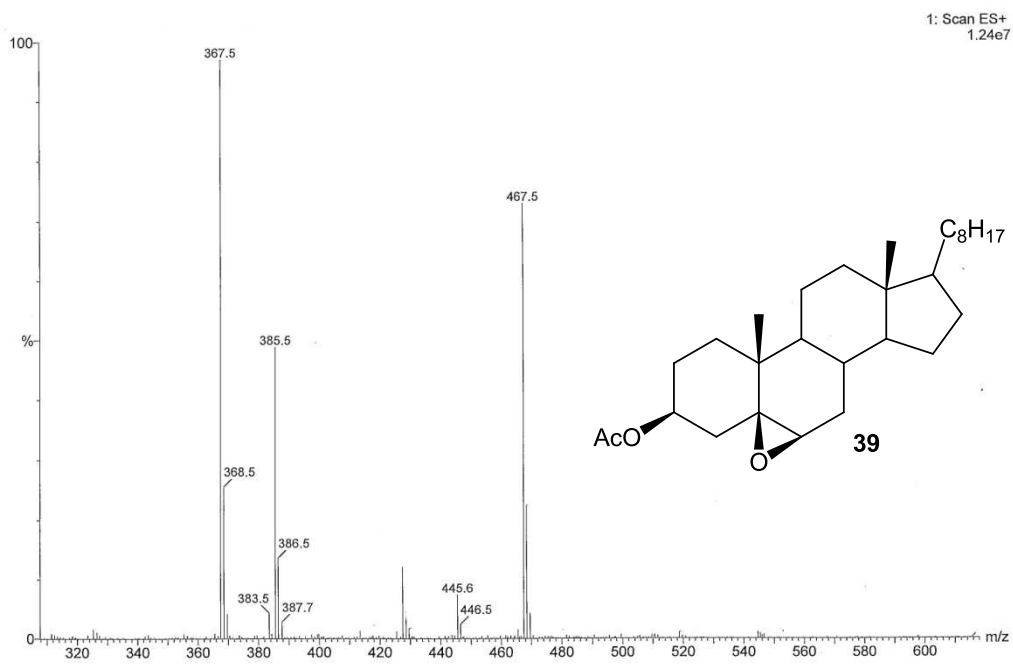


Figura E-45

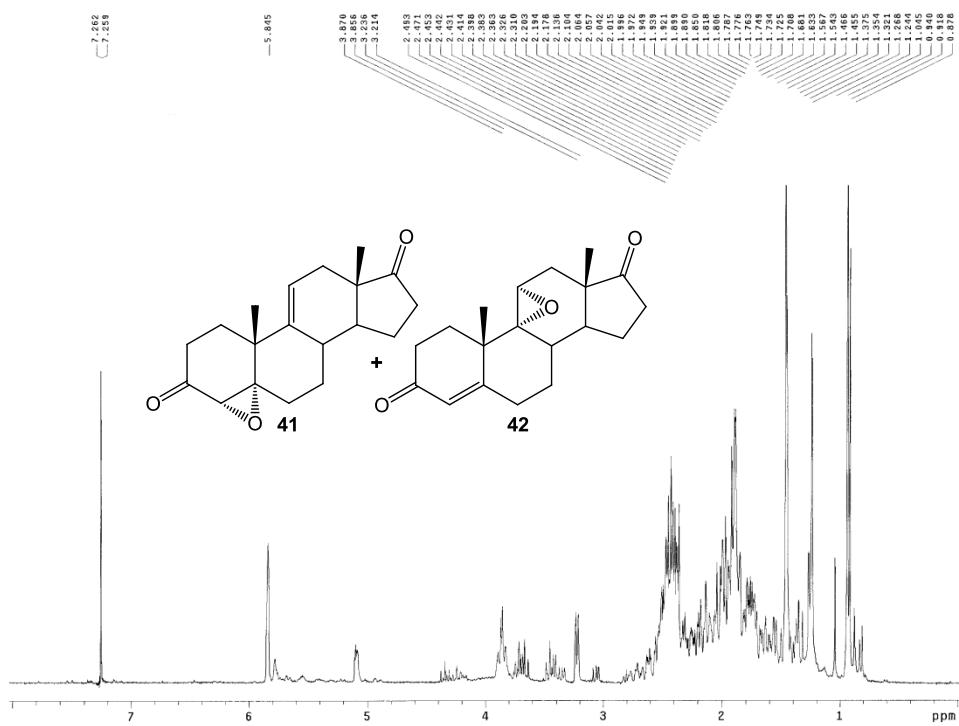


Figura E-46

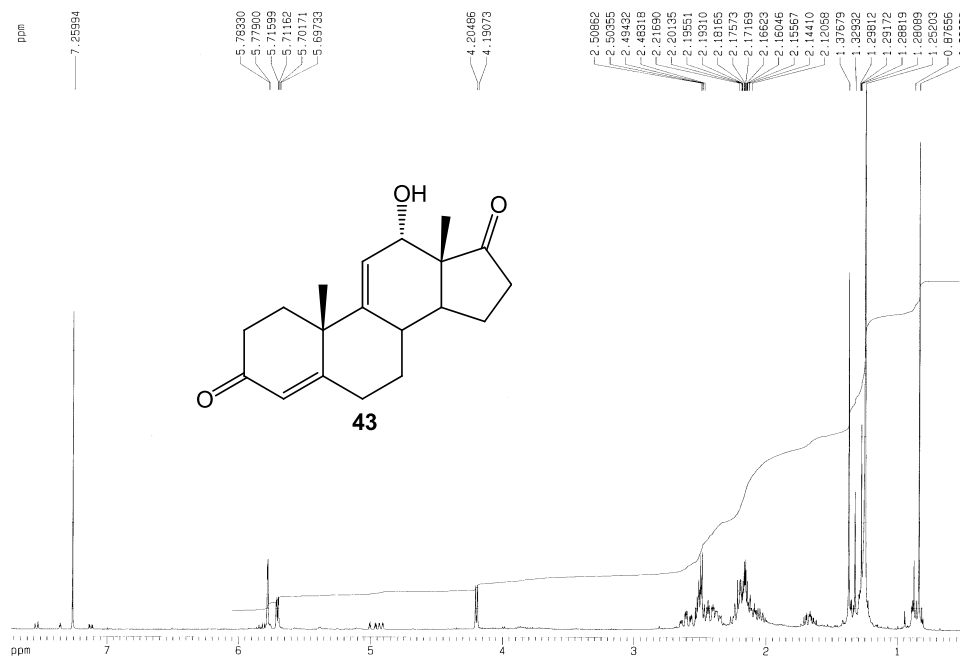


Figura E-47

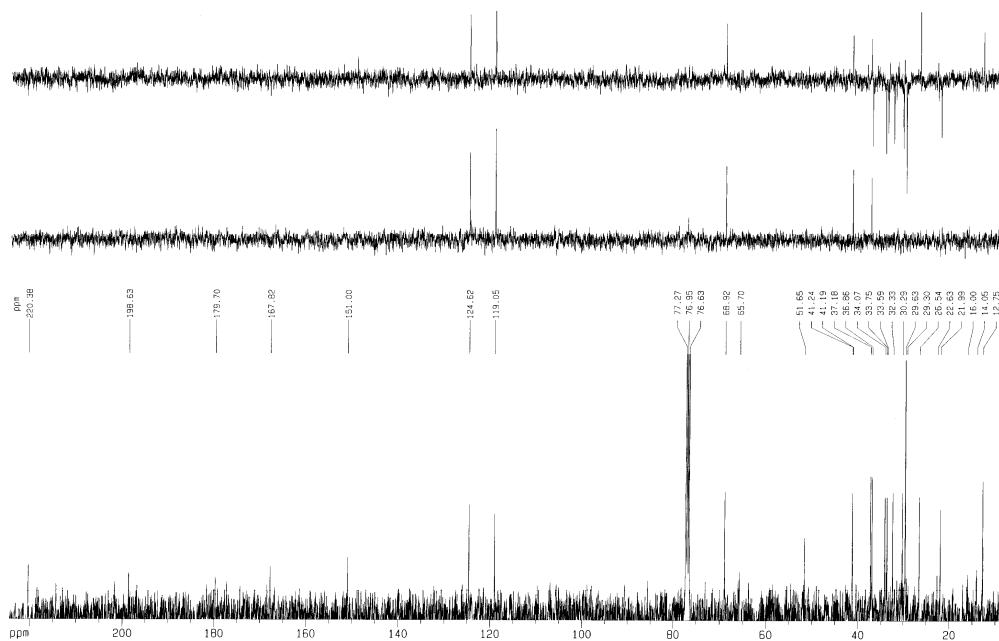


Figura E-48

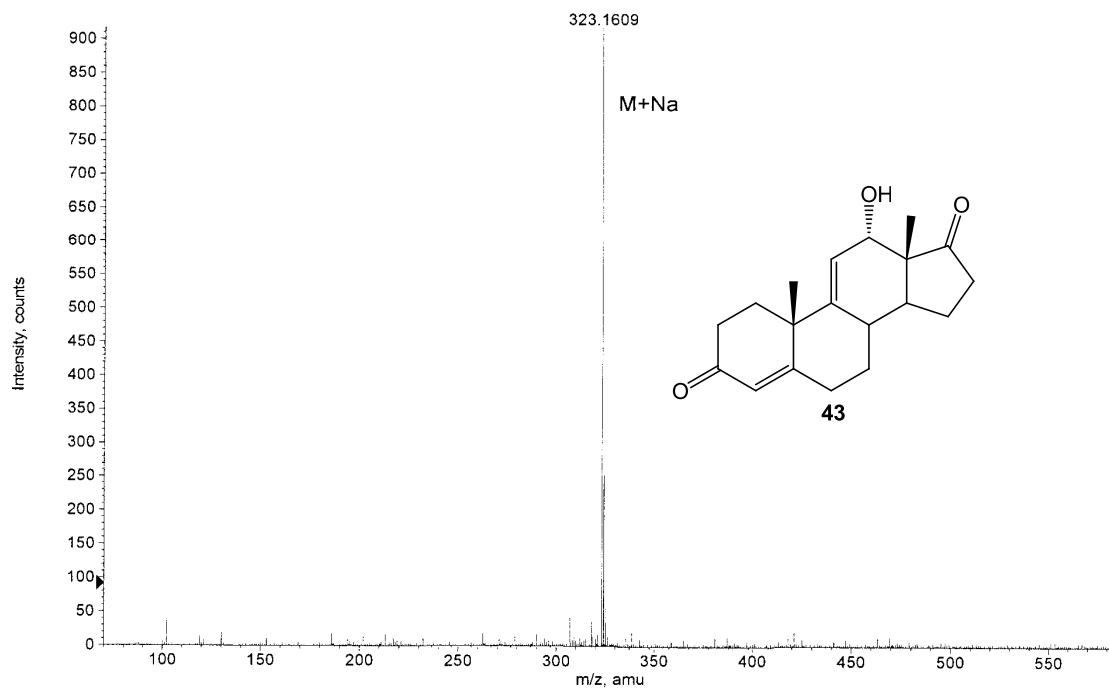


Figura E-49

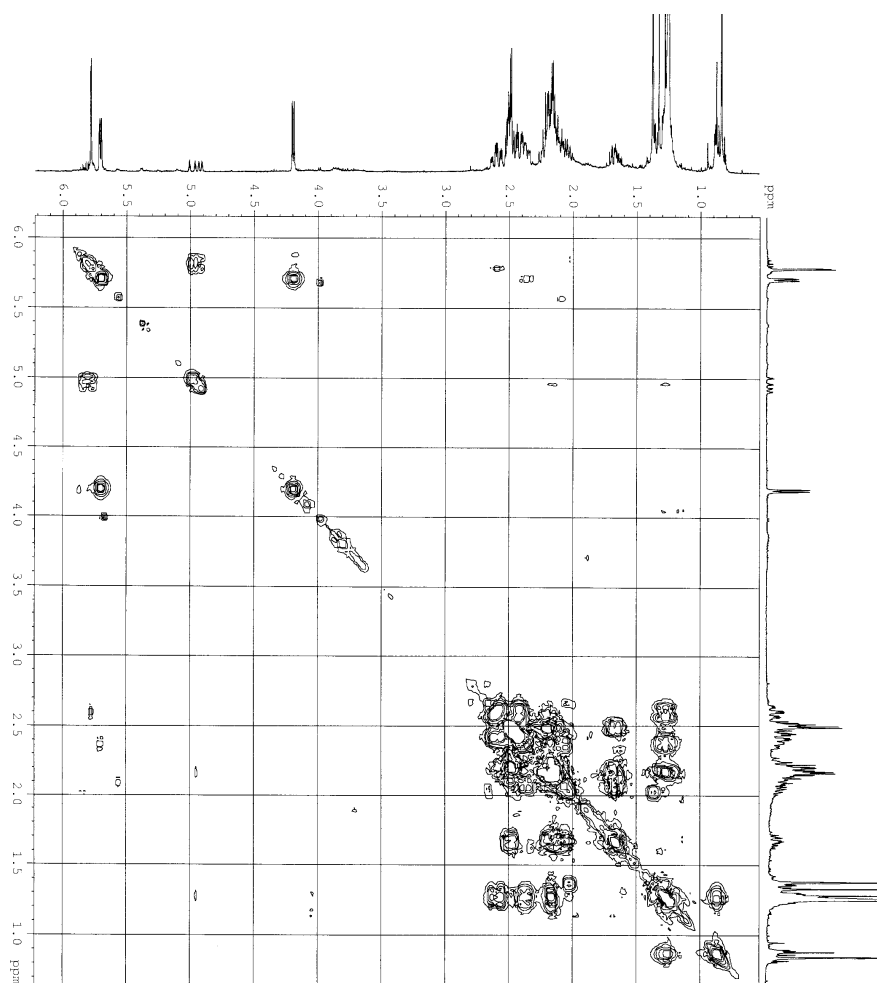


Figura E-50

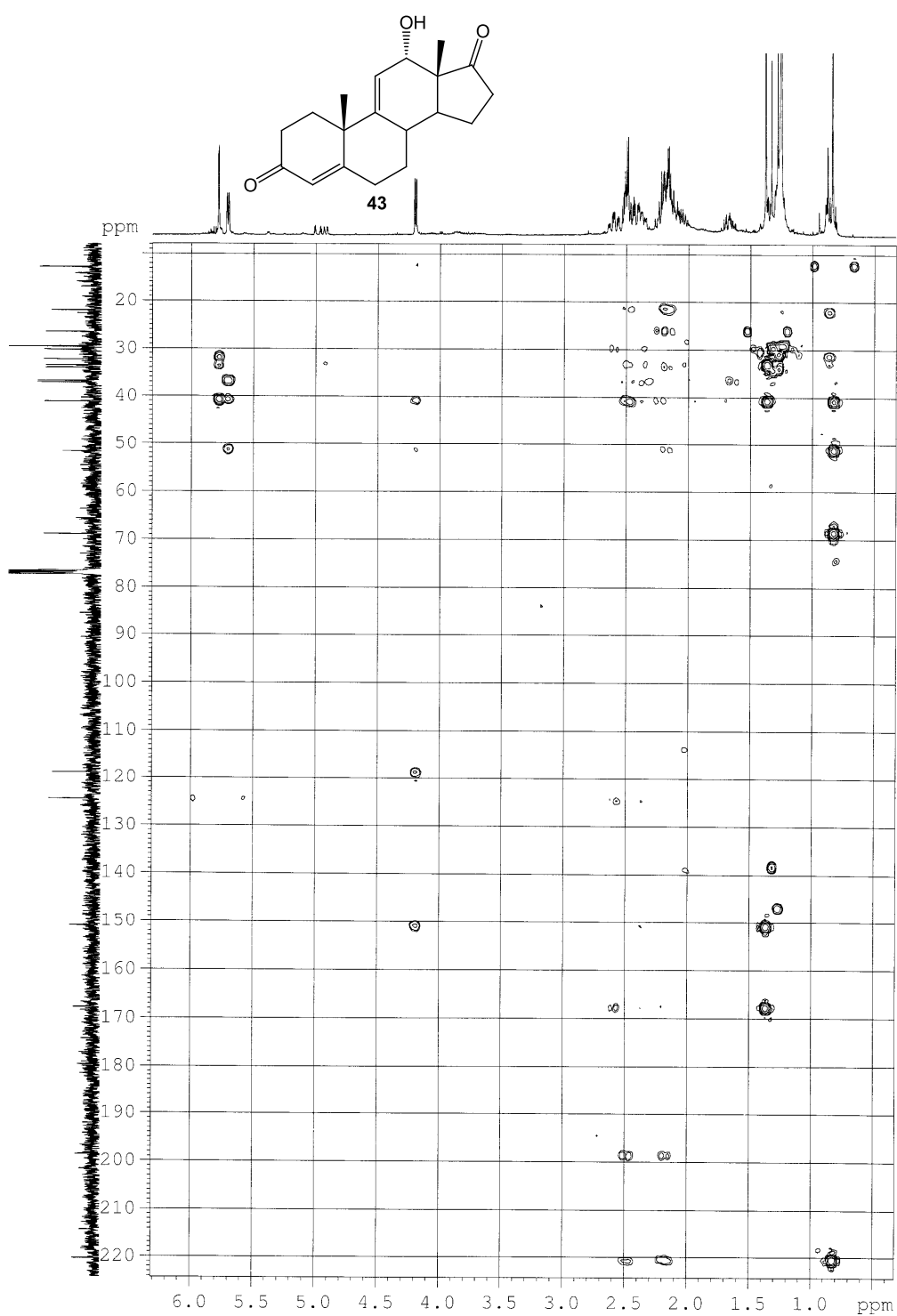


Figura E-51

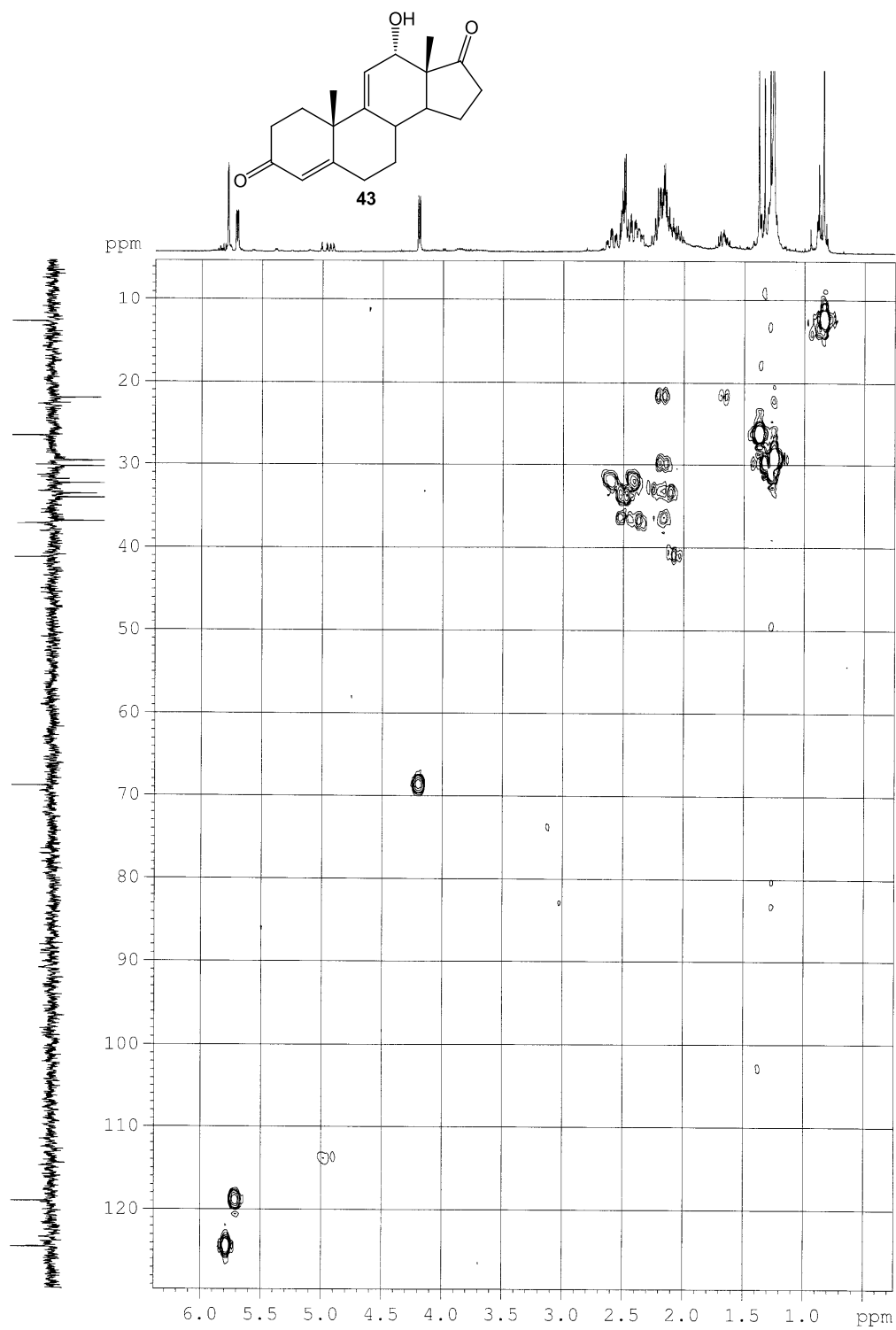


Figura E-52

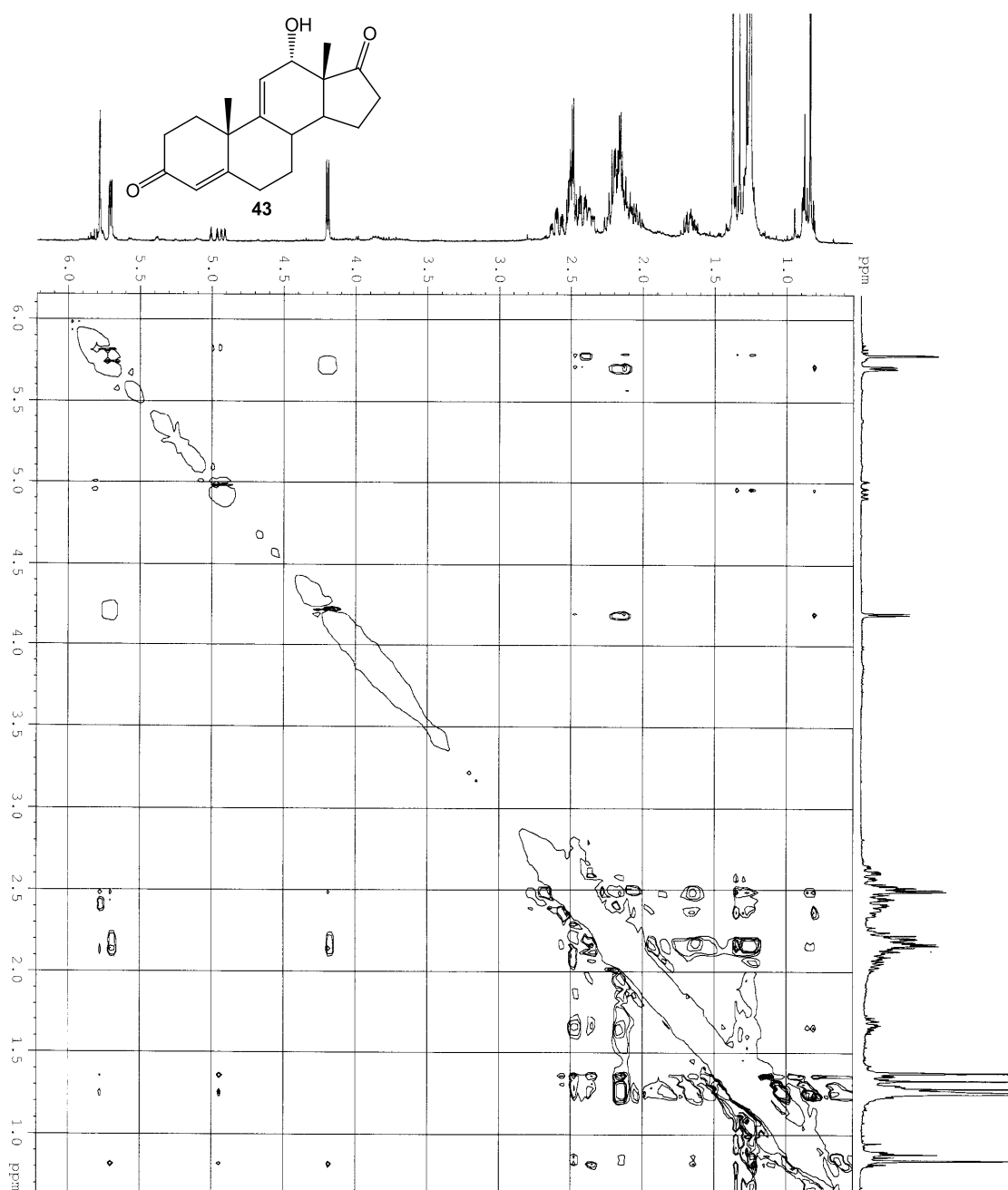


Figura E-53

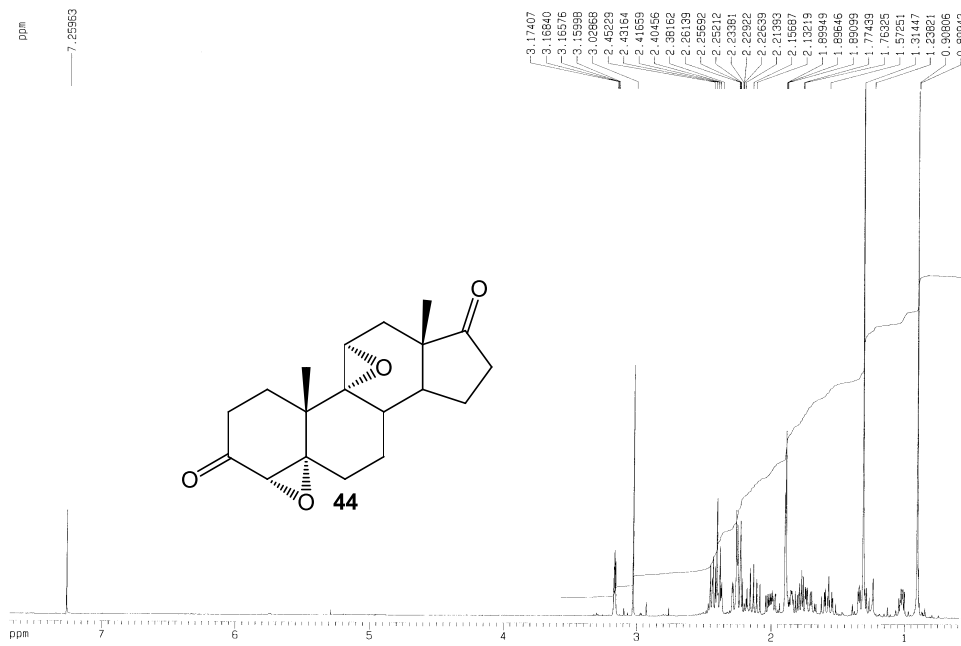


Figura E-54

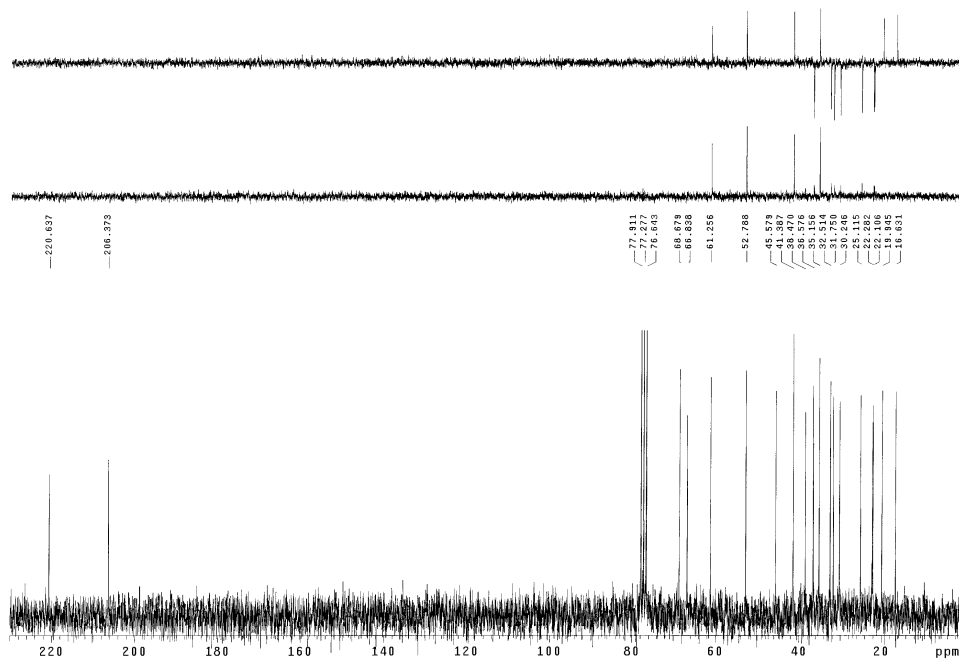


Figura E-55

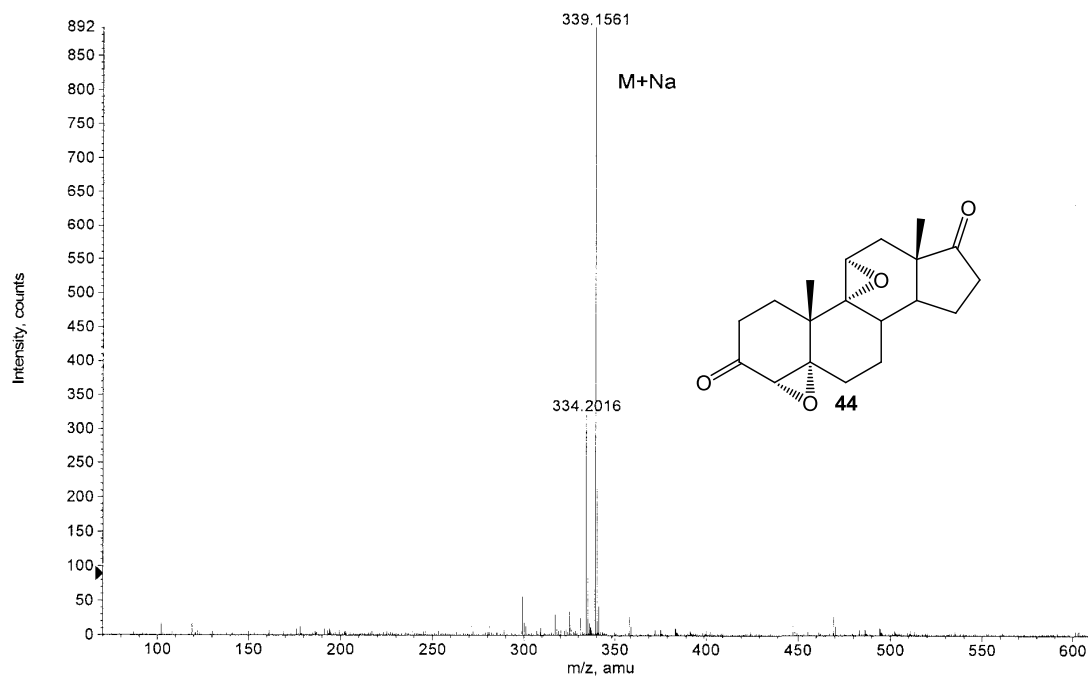


Figura E-56

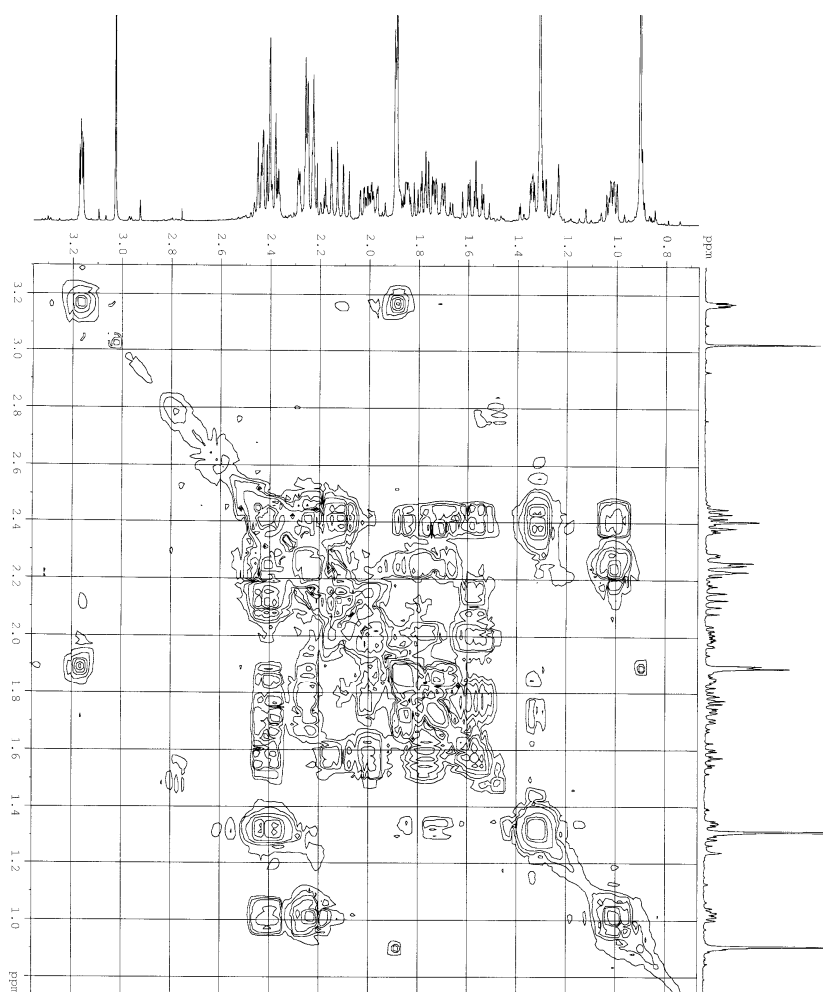


Figura E-57

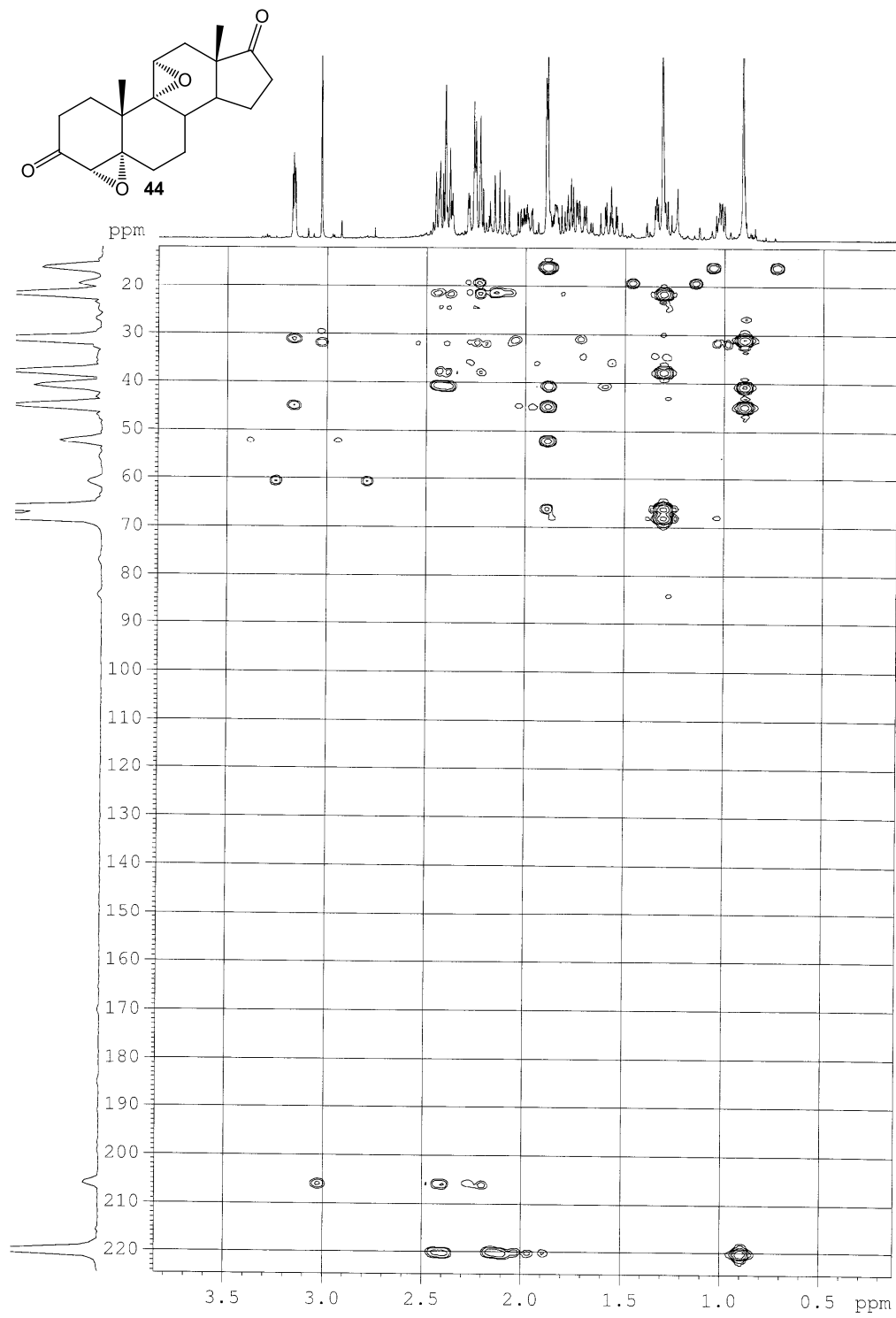


Figura E-58

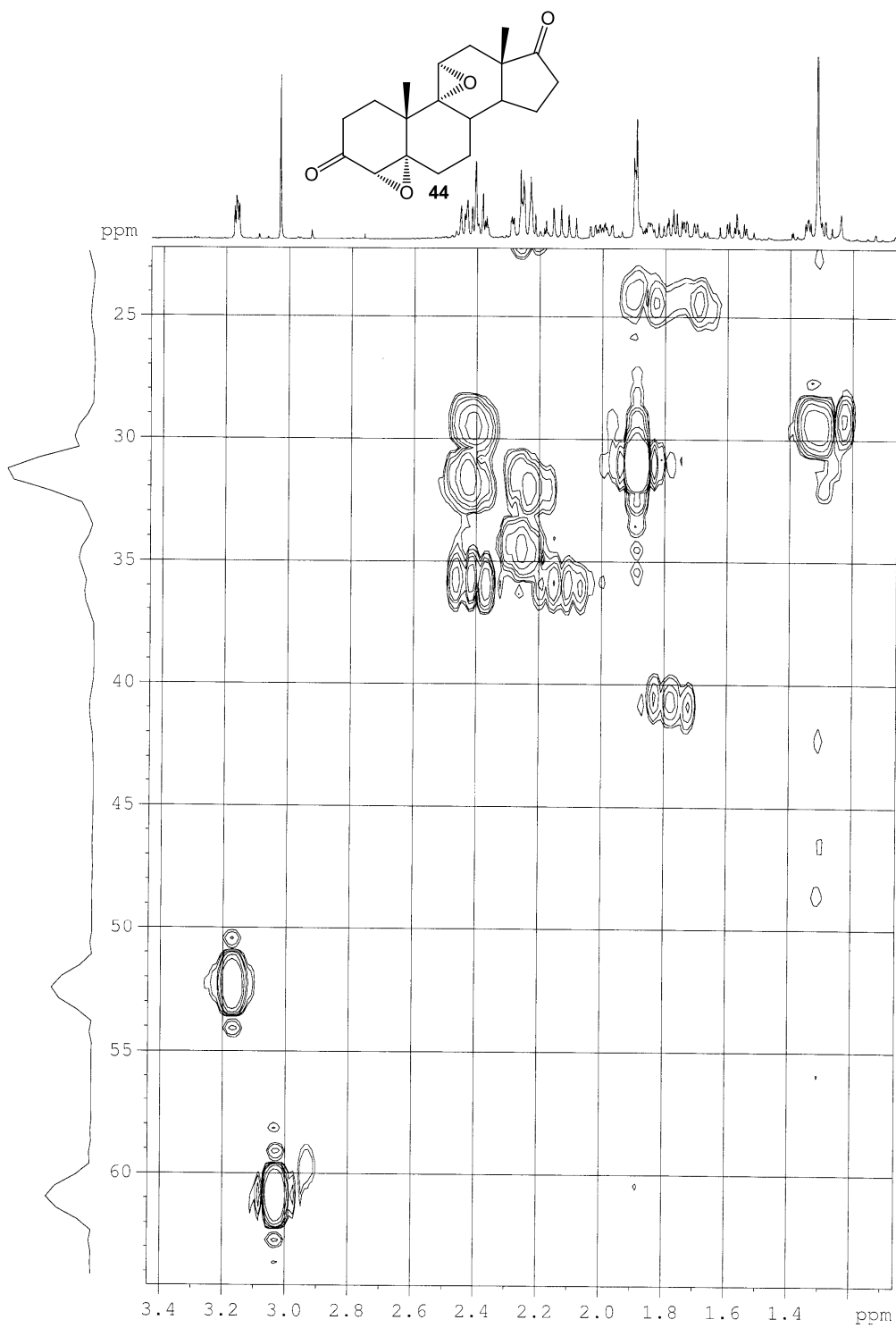


Figura E-59

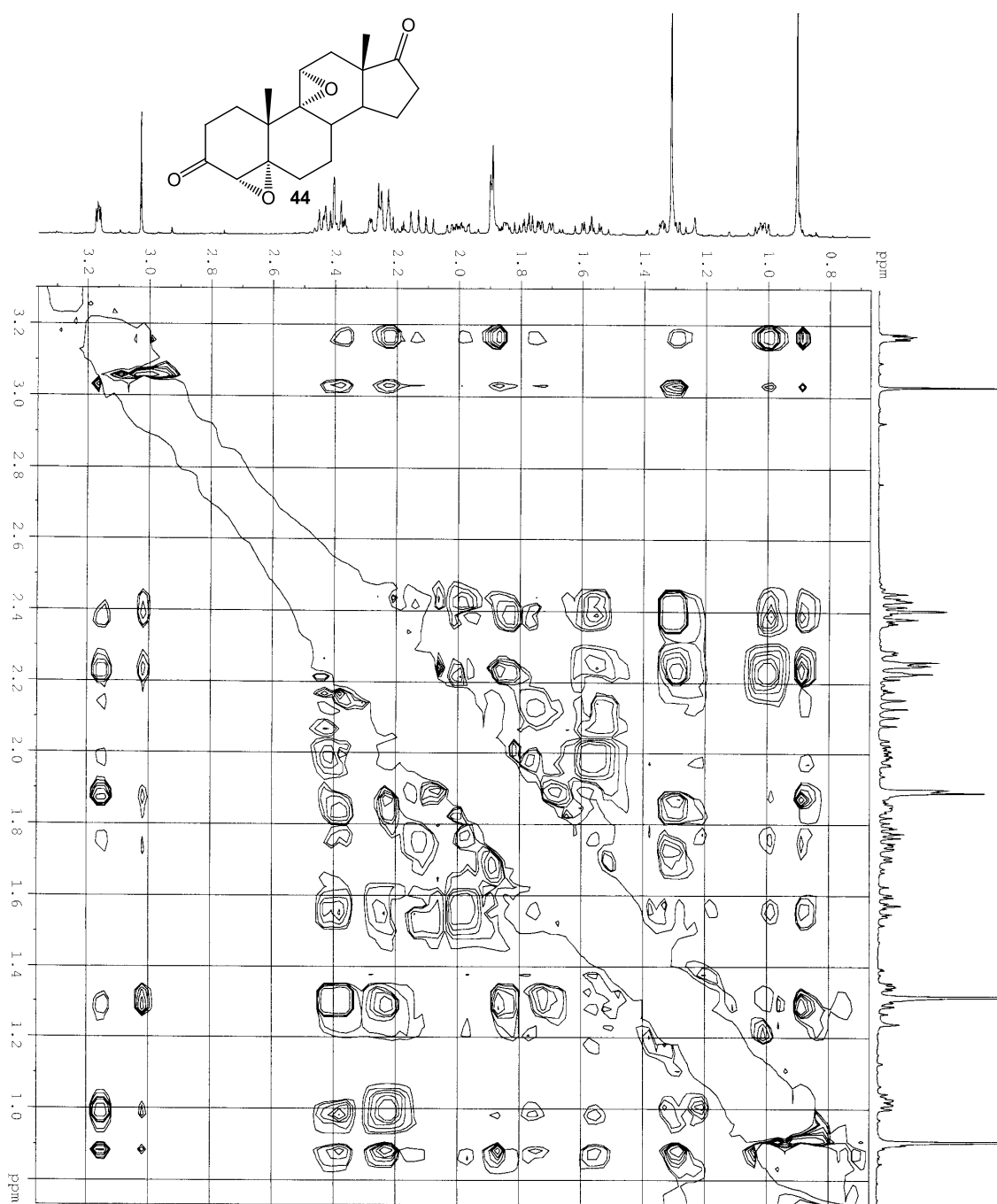


Figura E-60

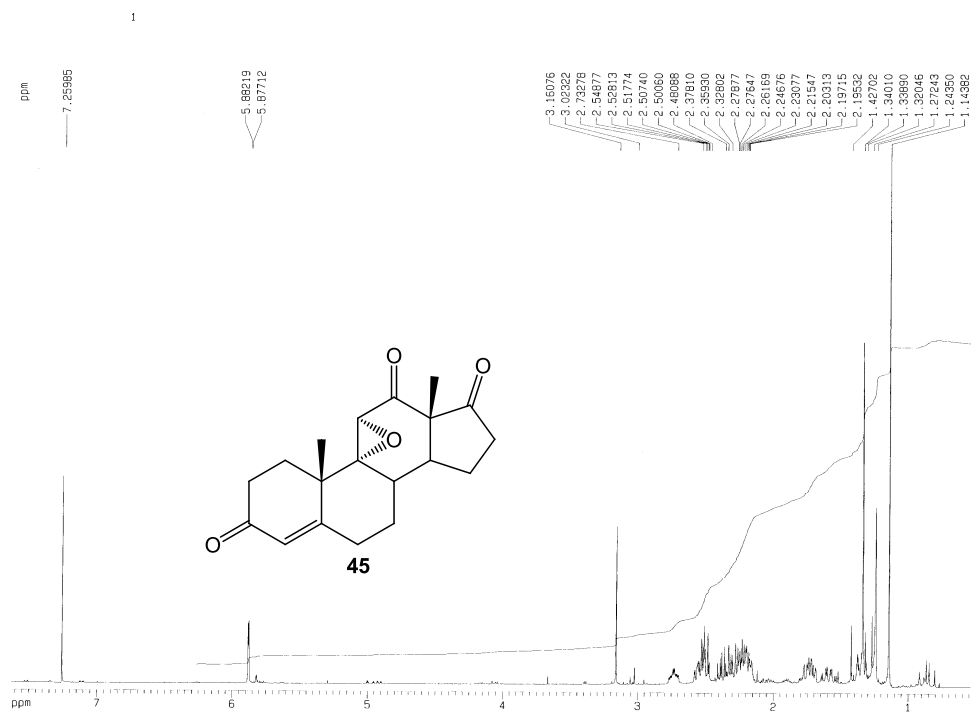


Figura E-61

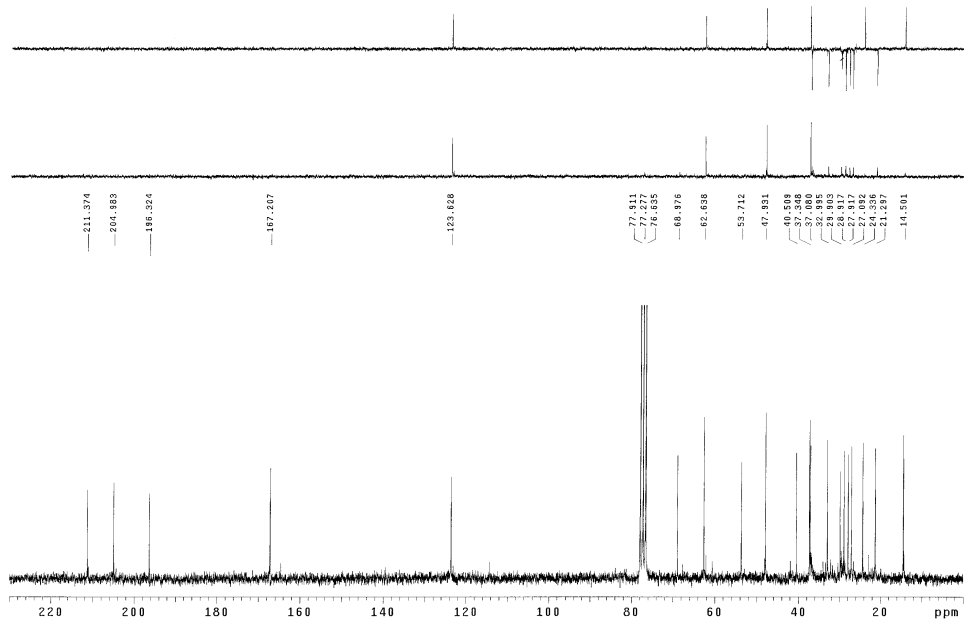


Figura E-62

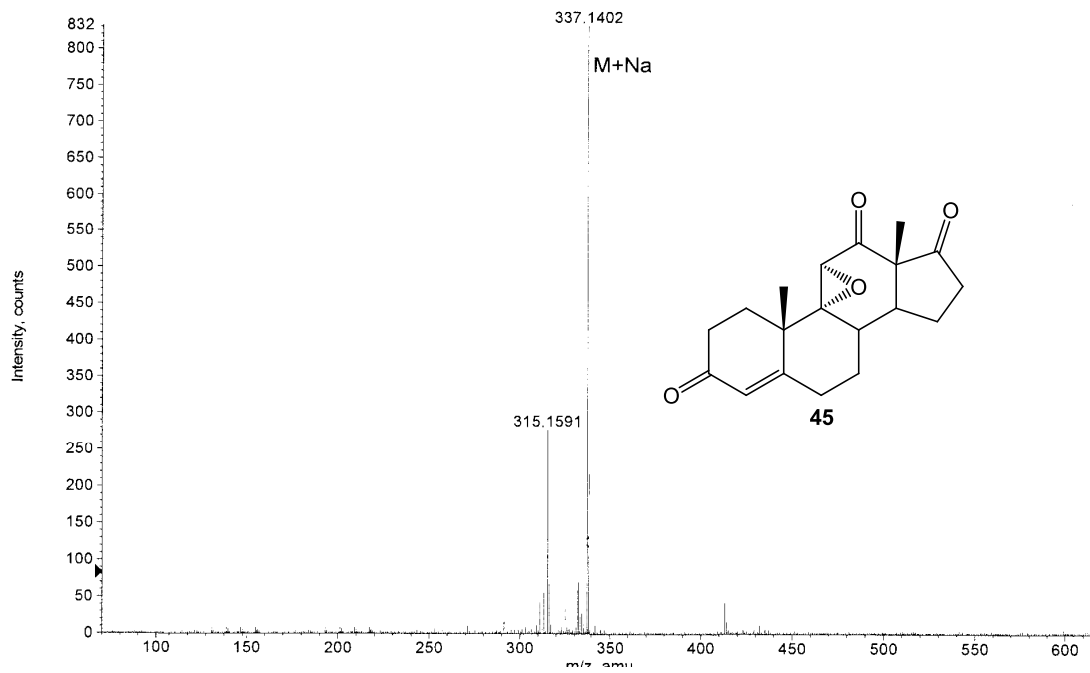


Figura E-63

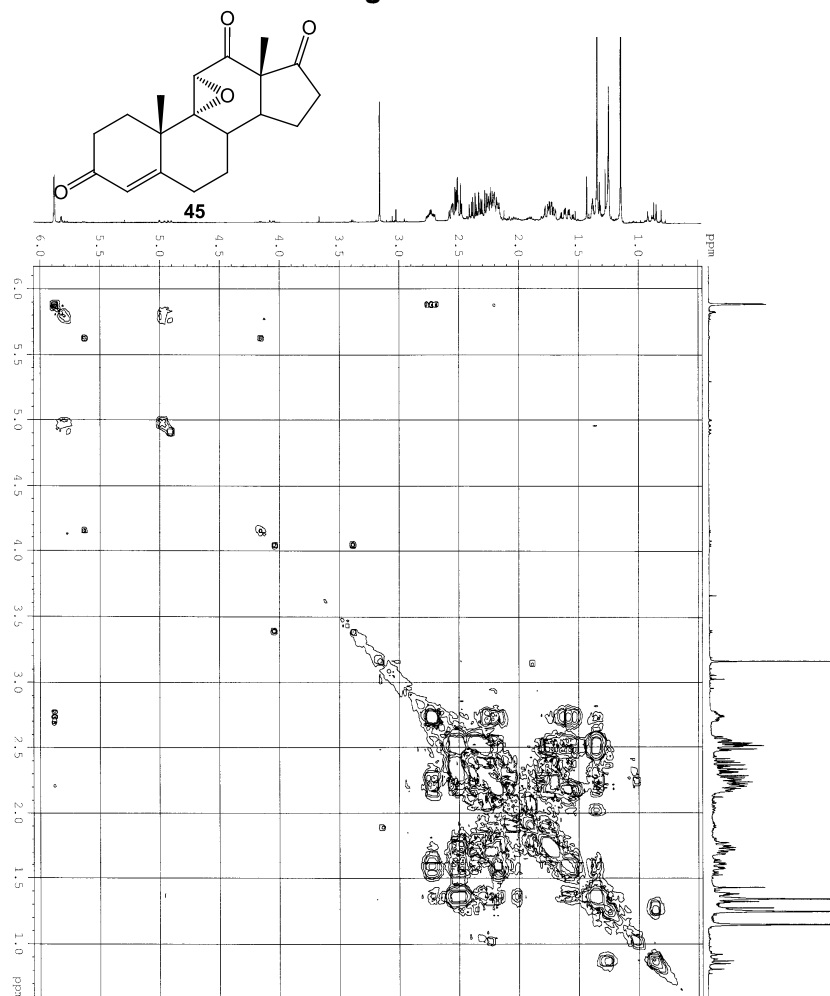


Figura E-64

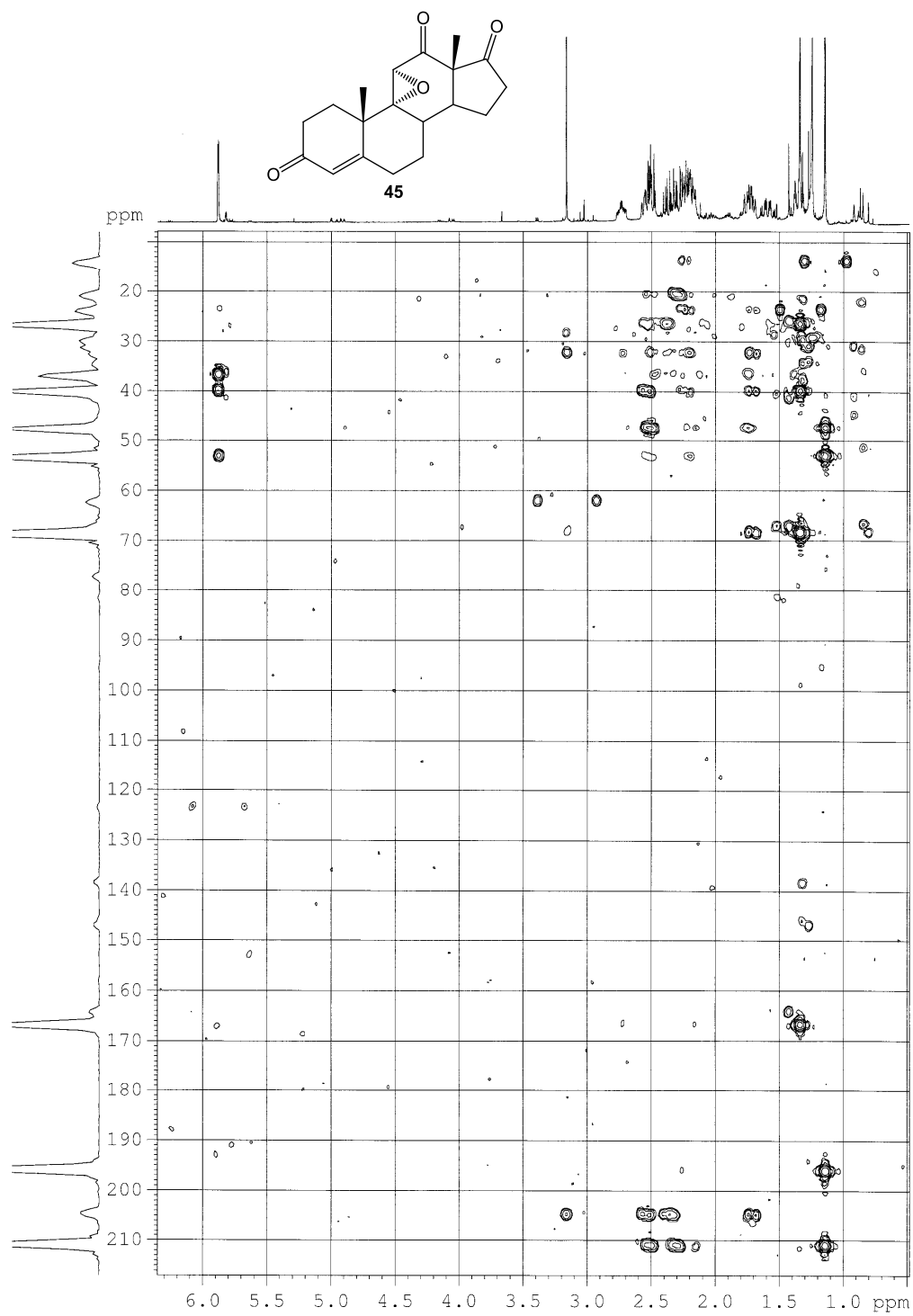


Figura E-65

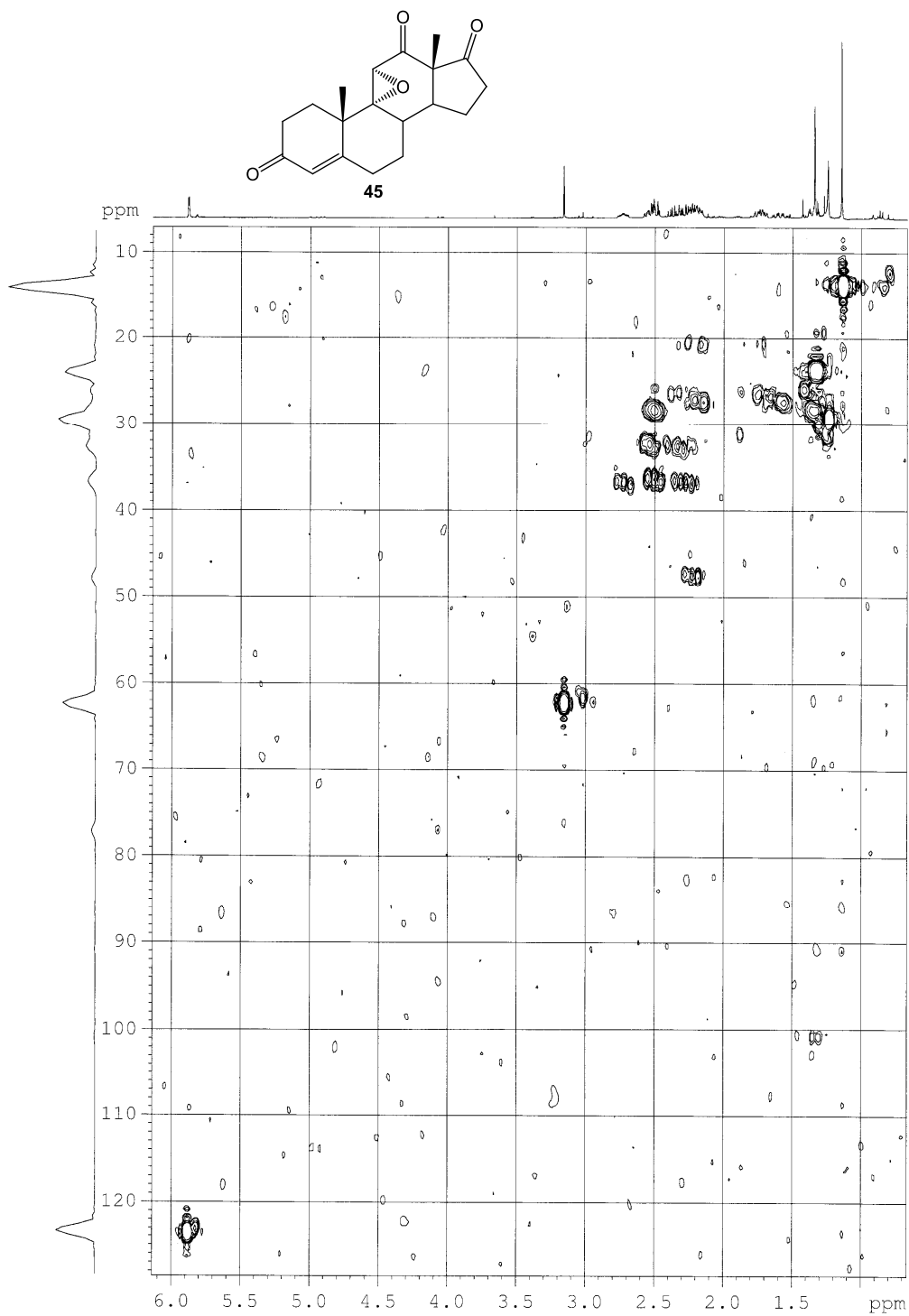


Figura E-66

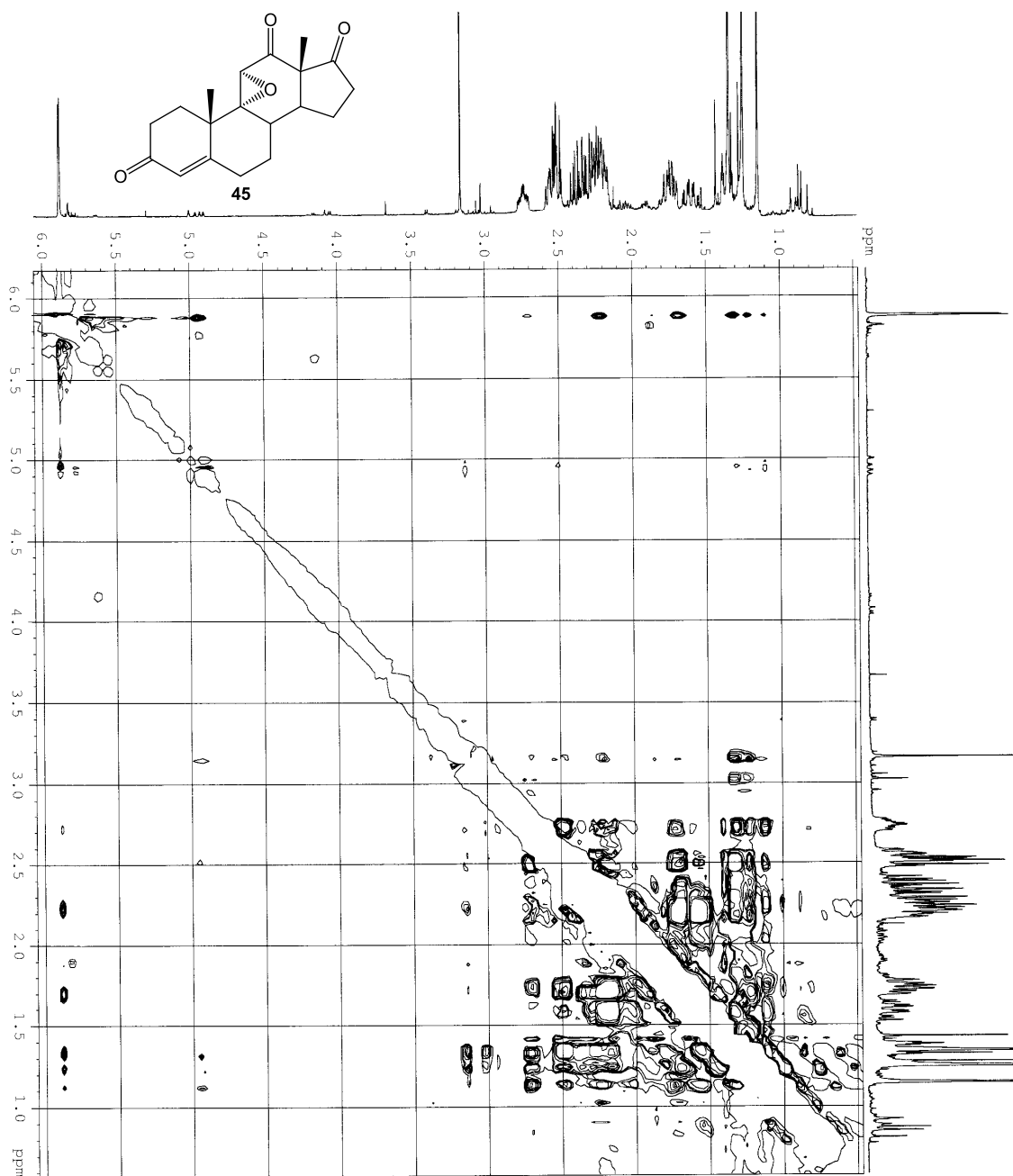


Figura E-67

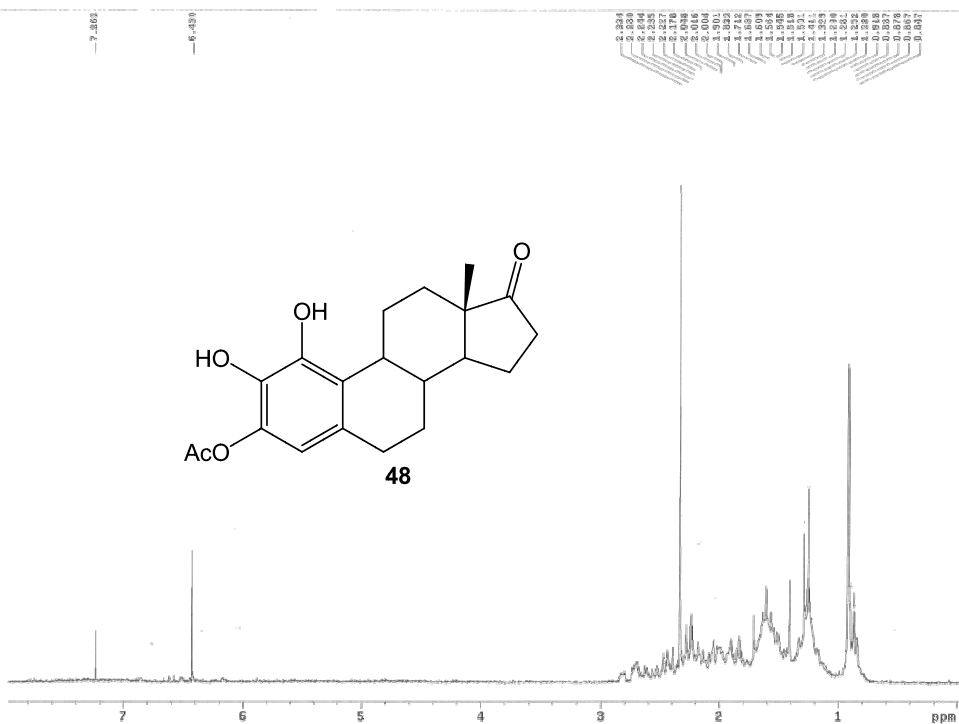


Figura E-68

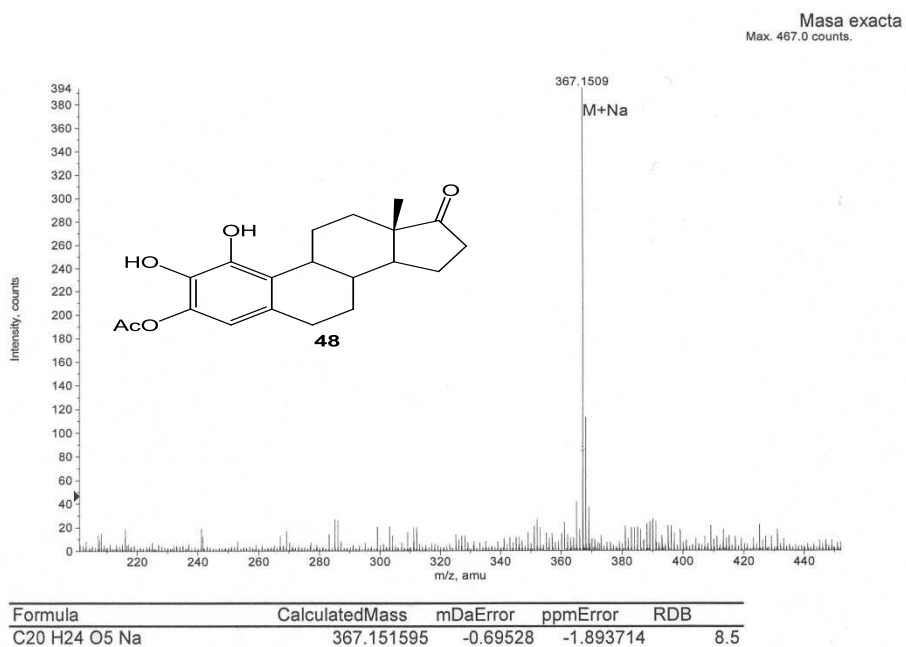


Figura E-69

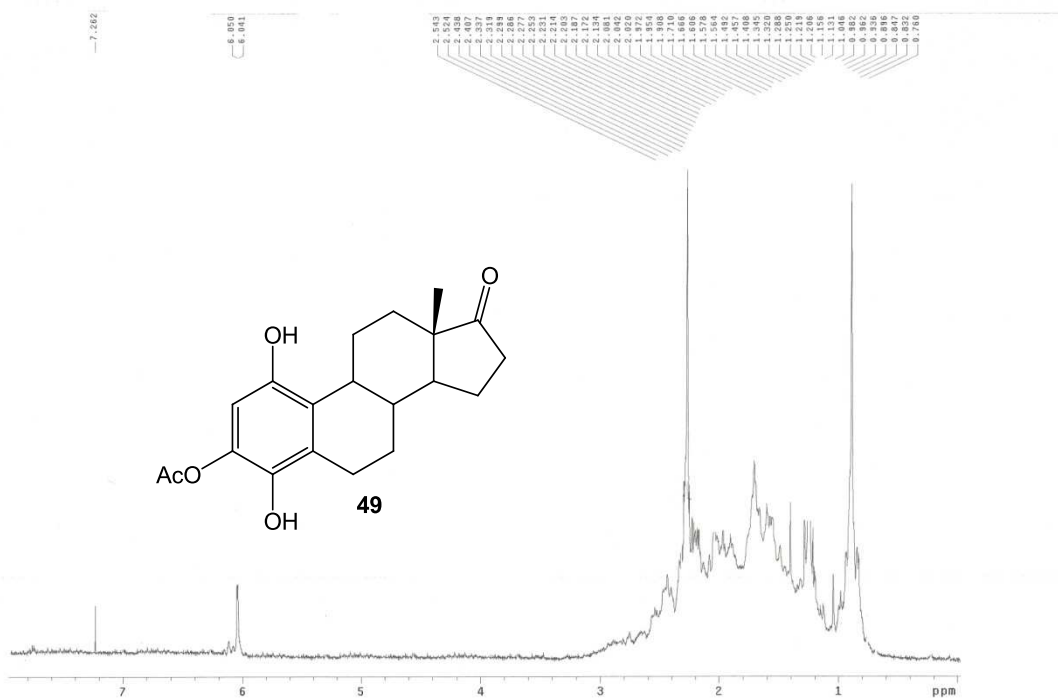


Figura E-70

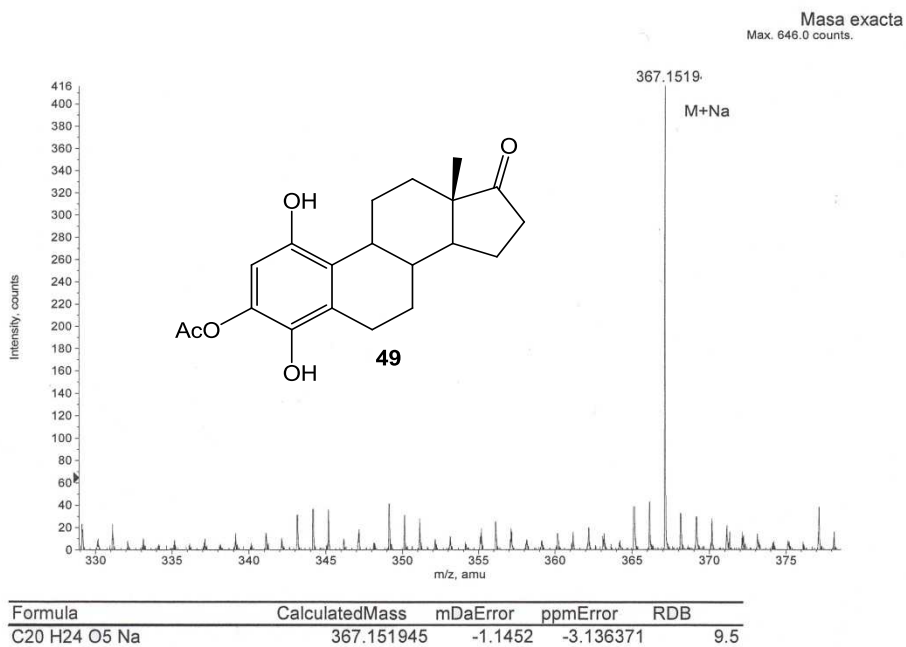


Figura E-71

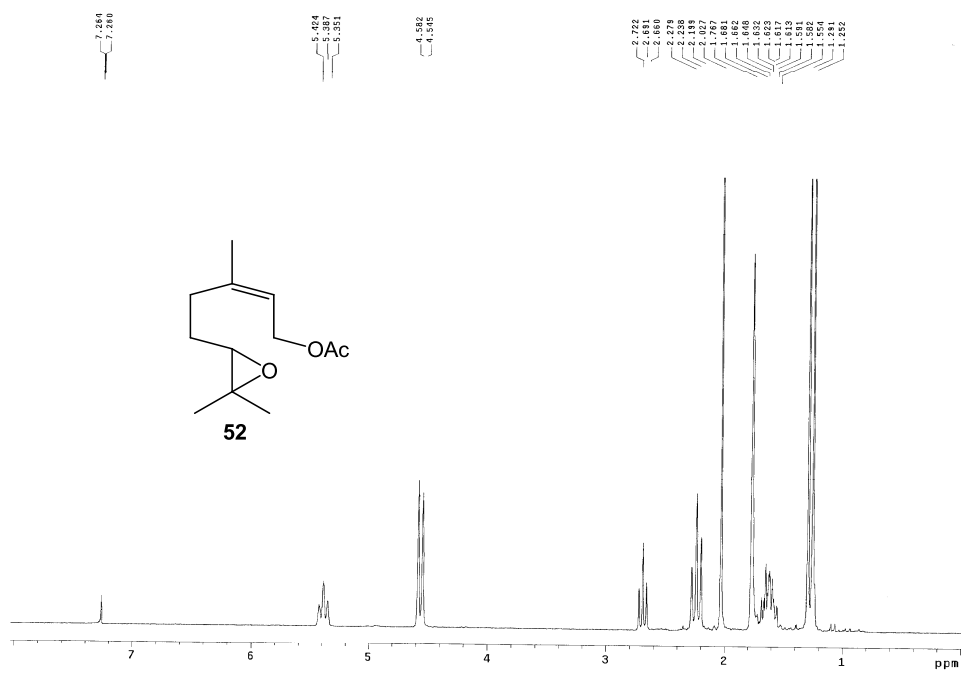


Figura E-72

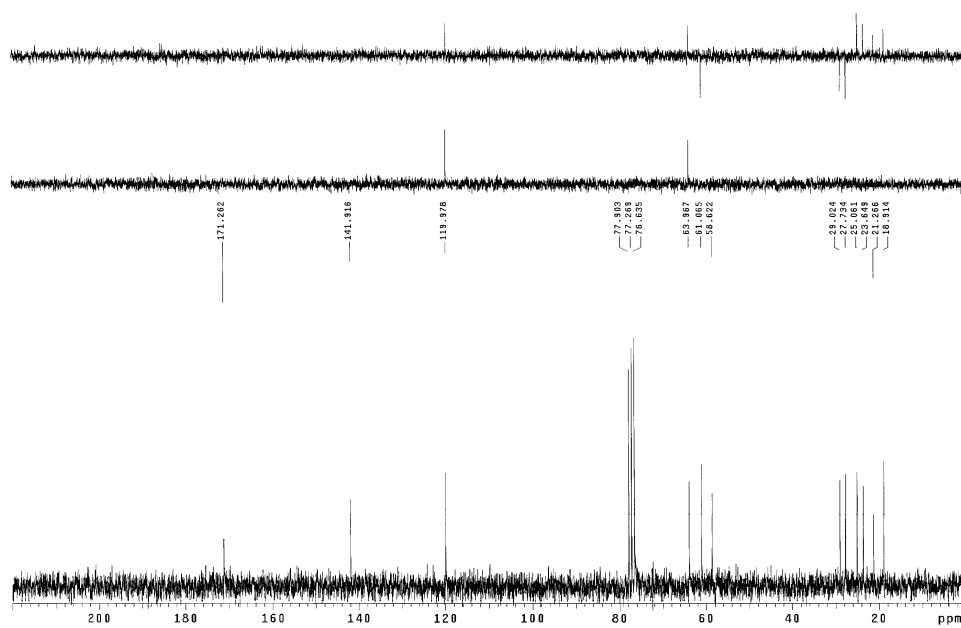


Figura E-73

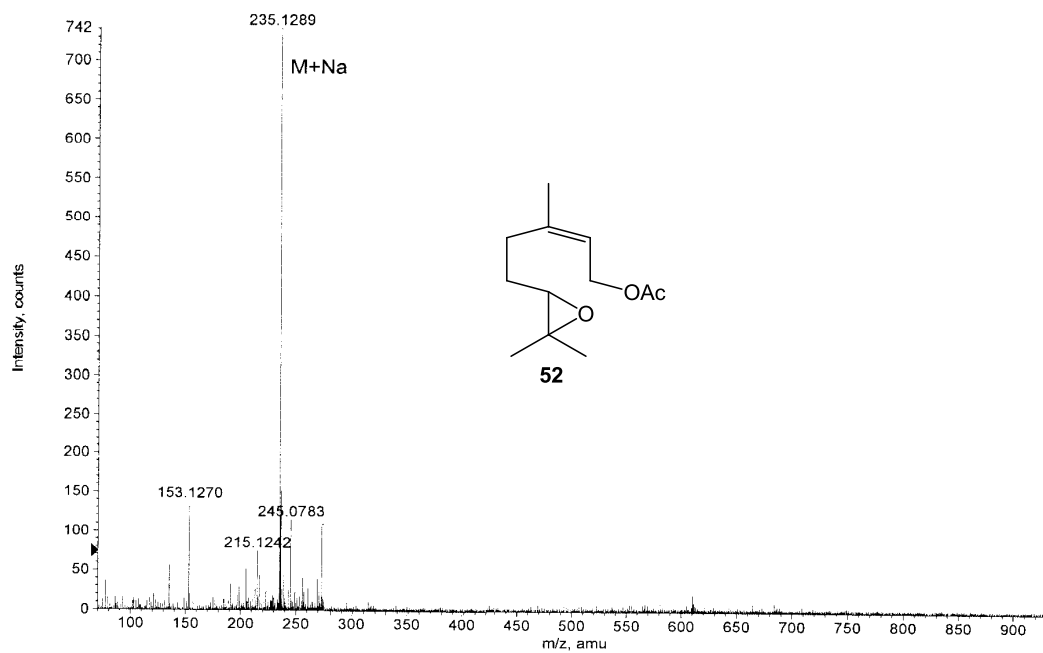


Figura E-74

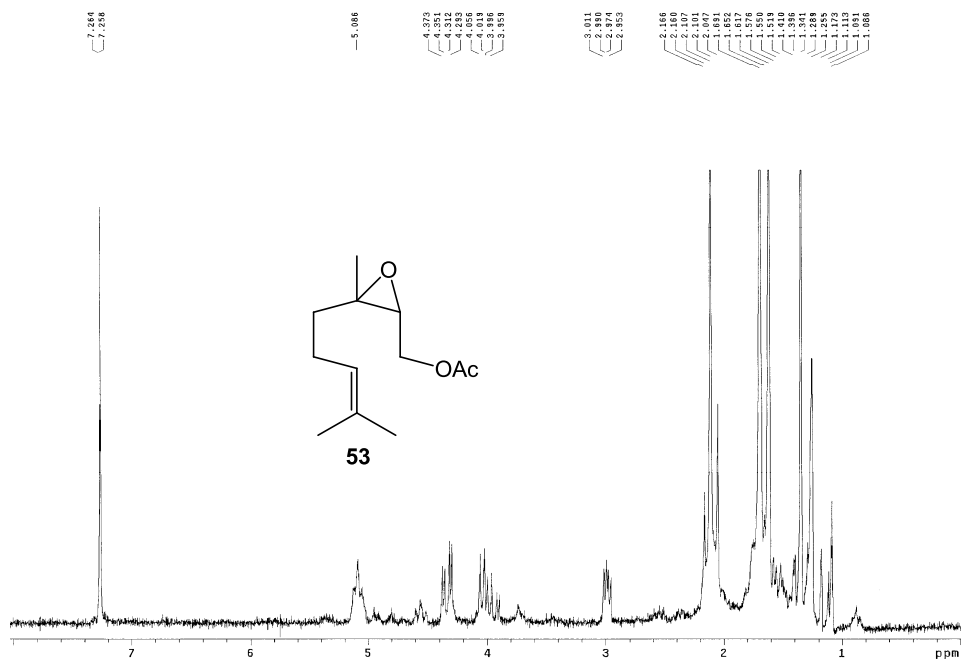


Figura E-75

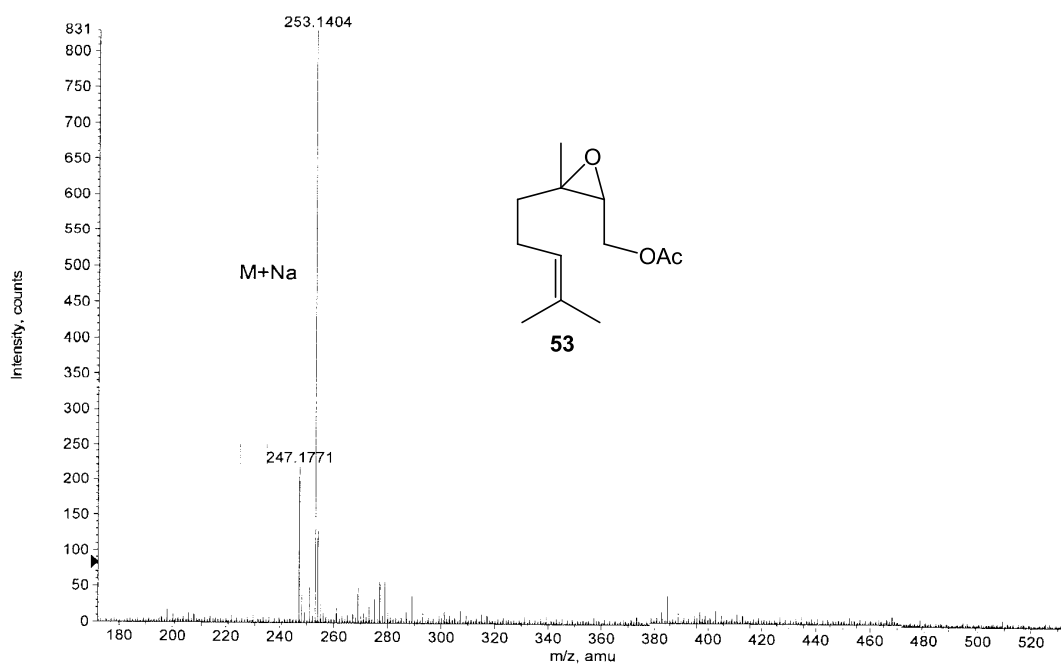


Figura E-76

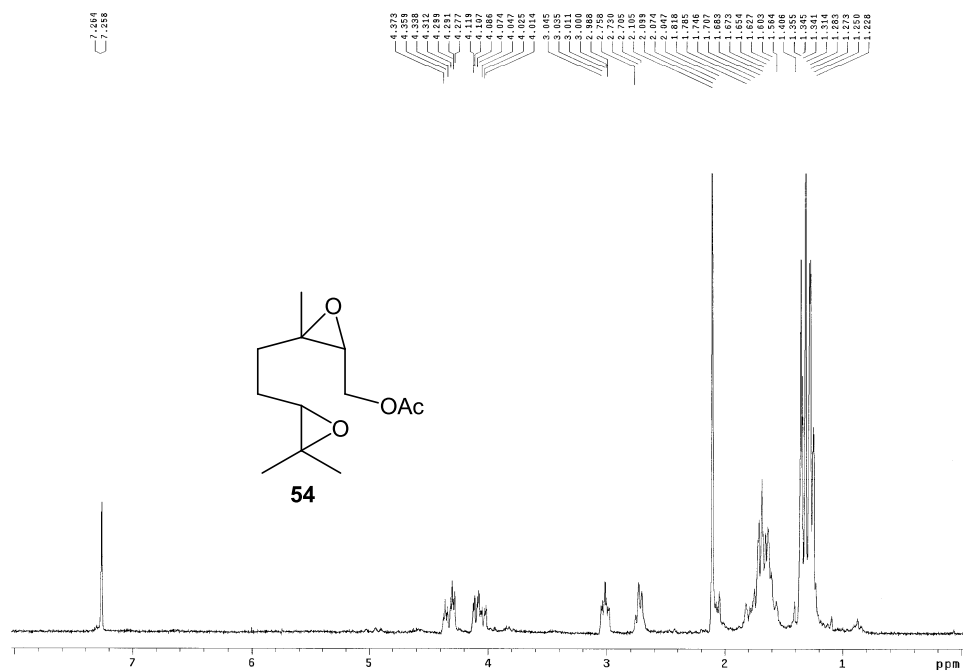


Figura E-77

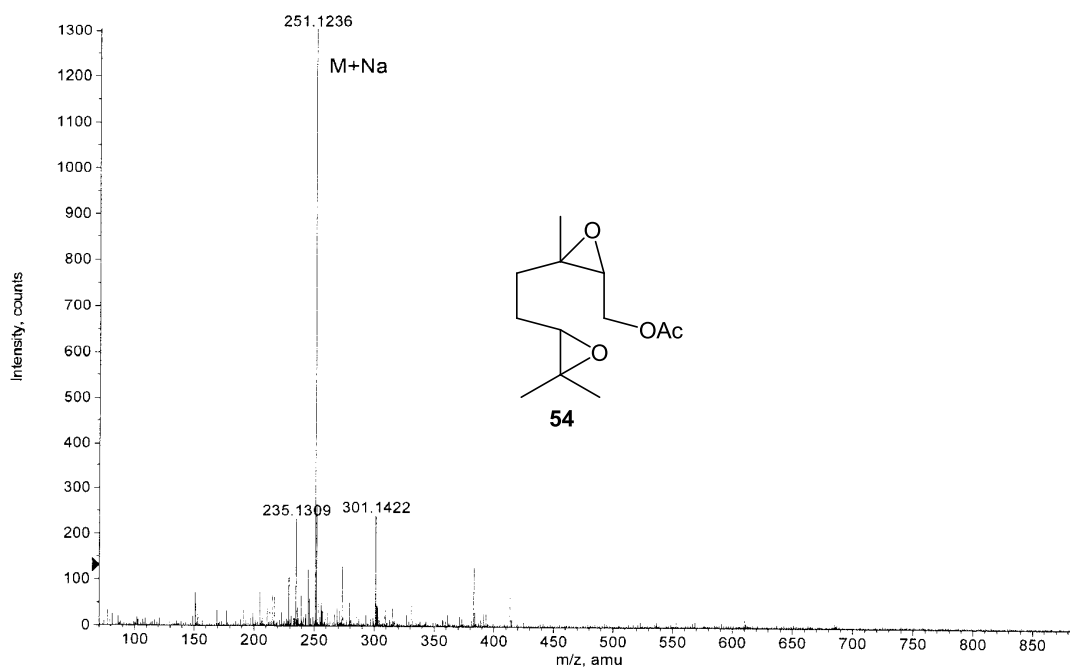


Figura E-78

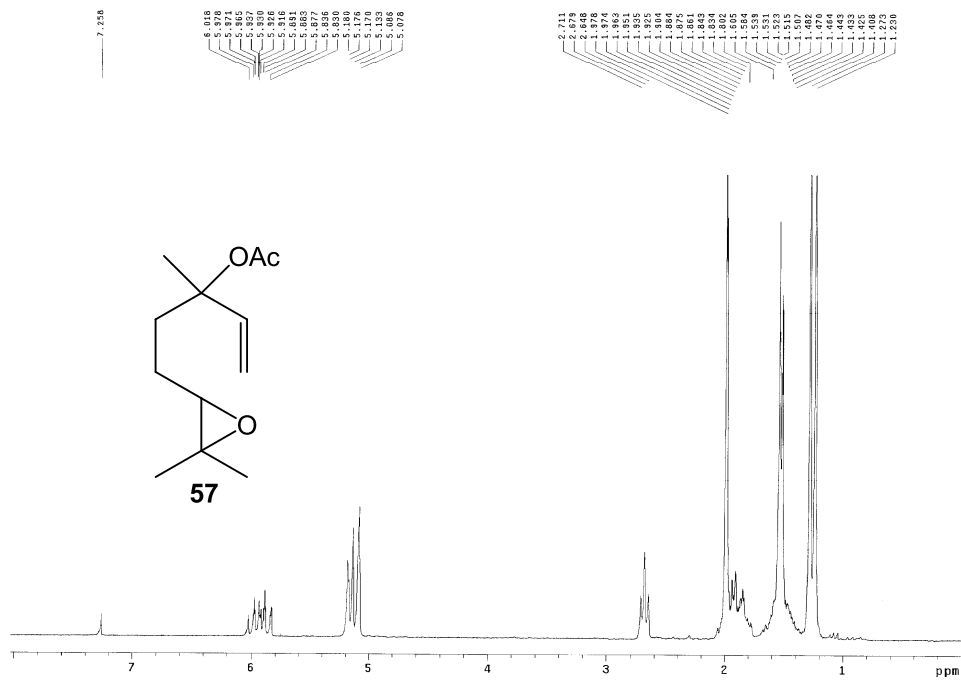


Figura E-79

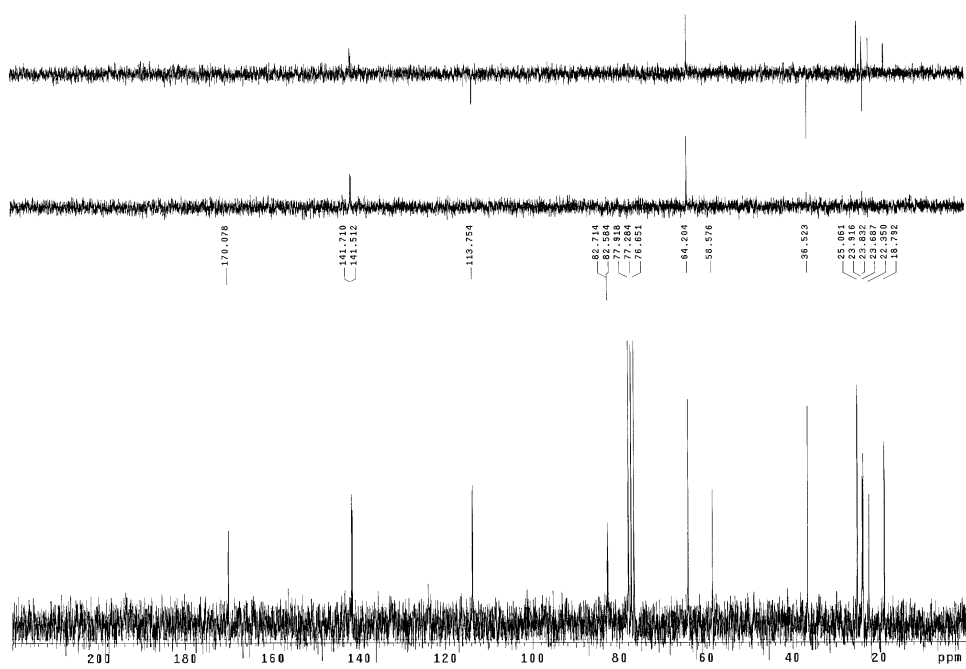


Figura E-80

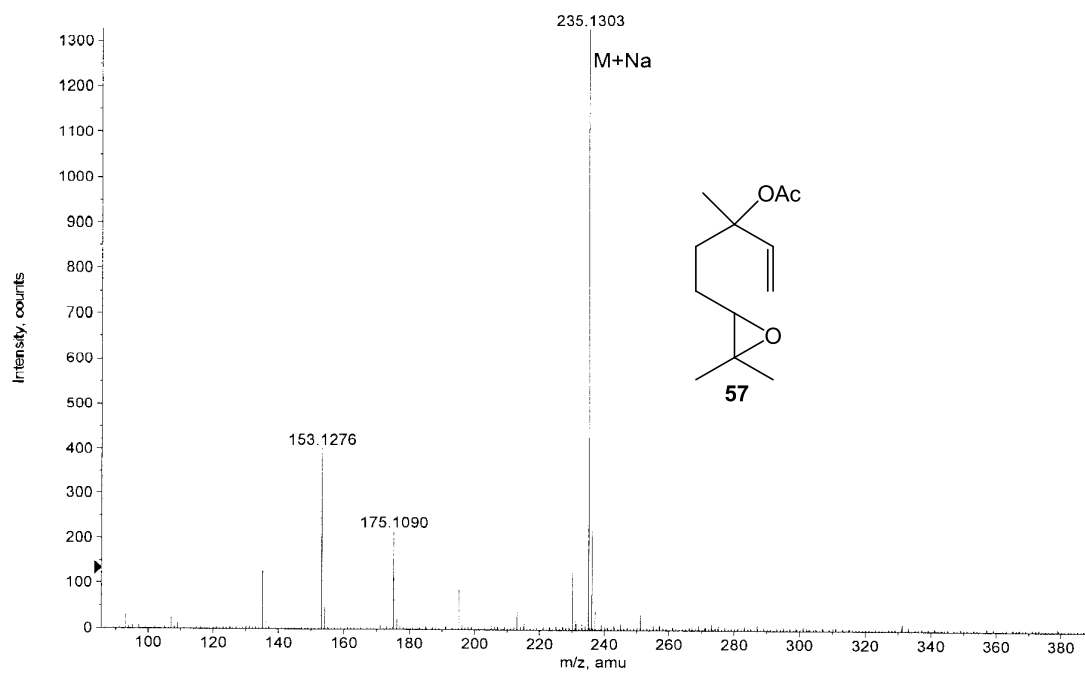


Figura E-81

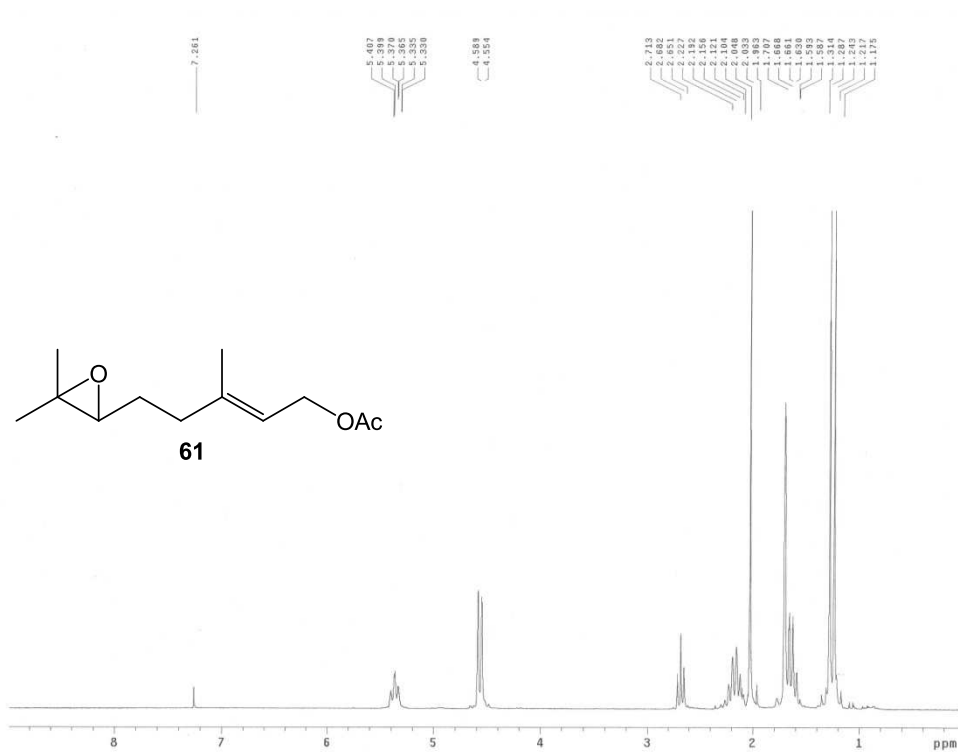


Figura E-82

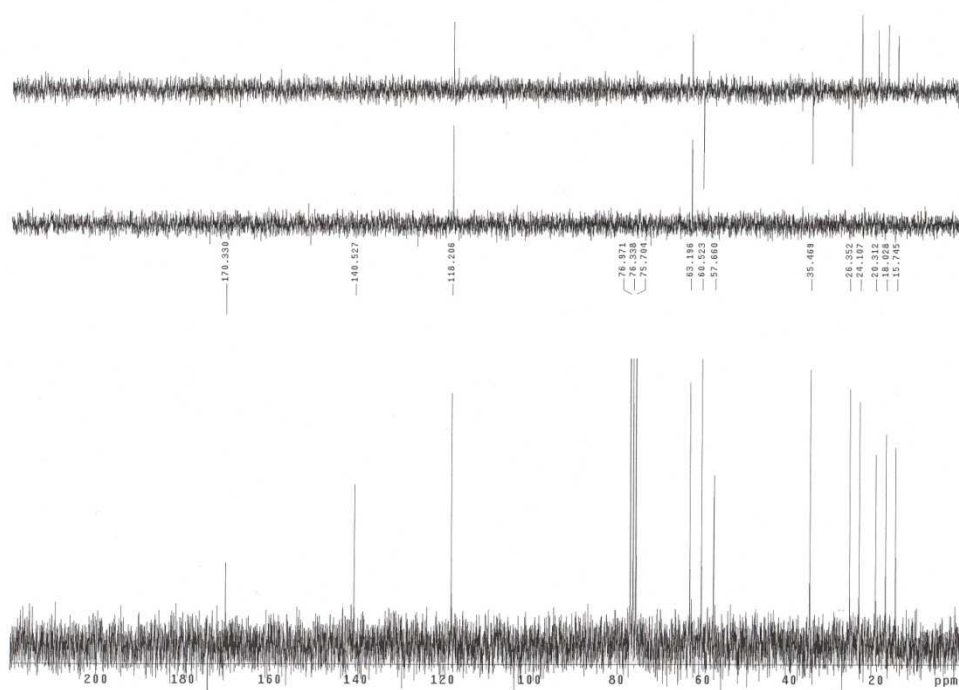


Figura E-83

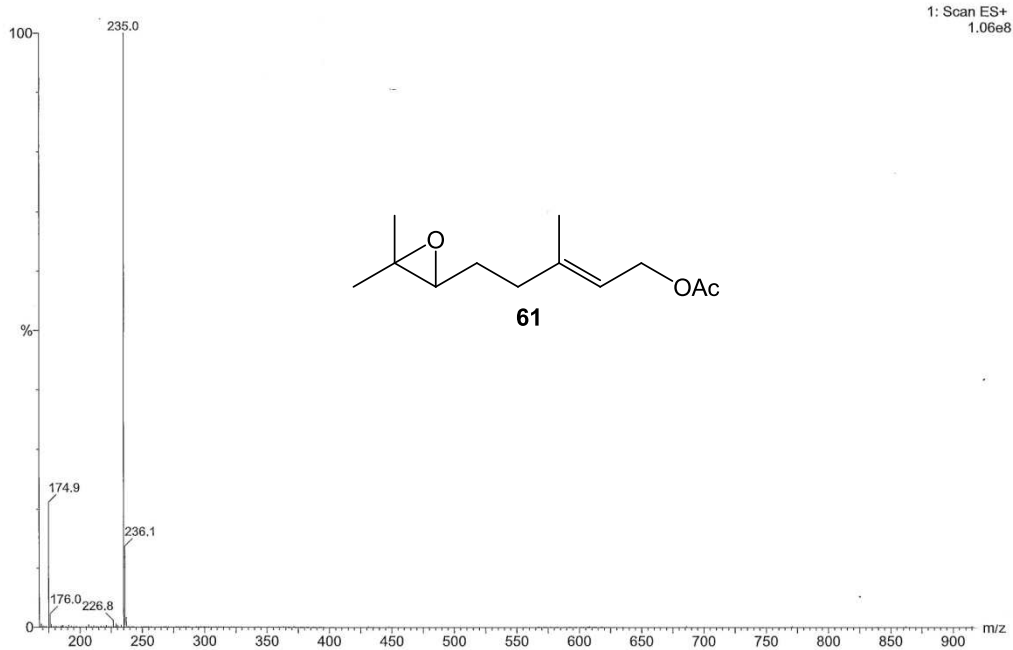


Figura E-84

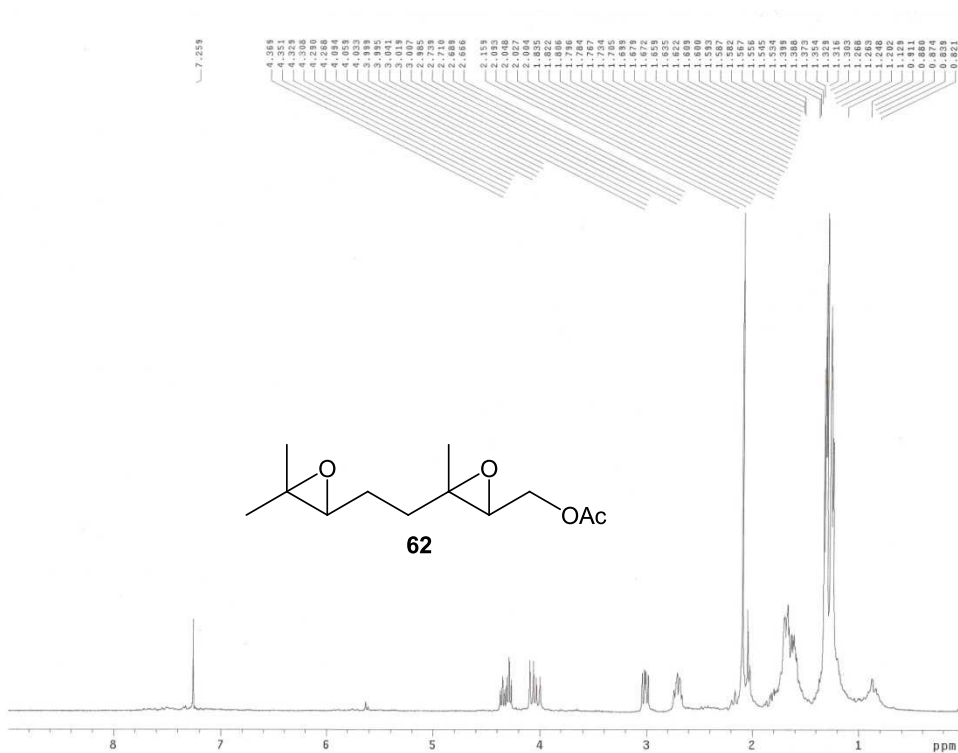


Figura E-85

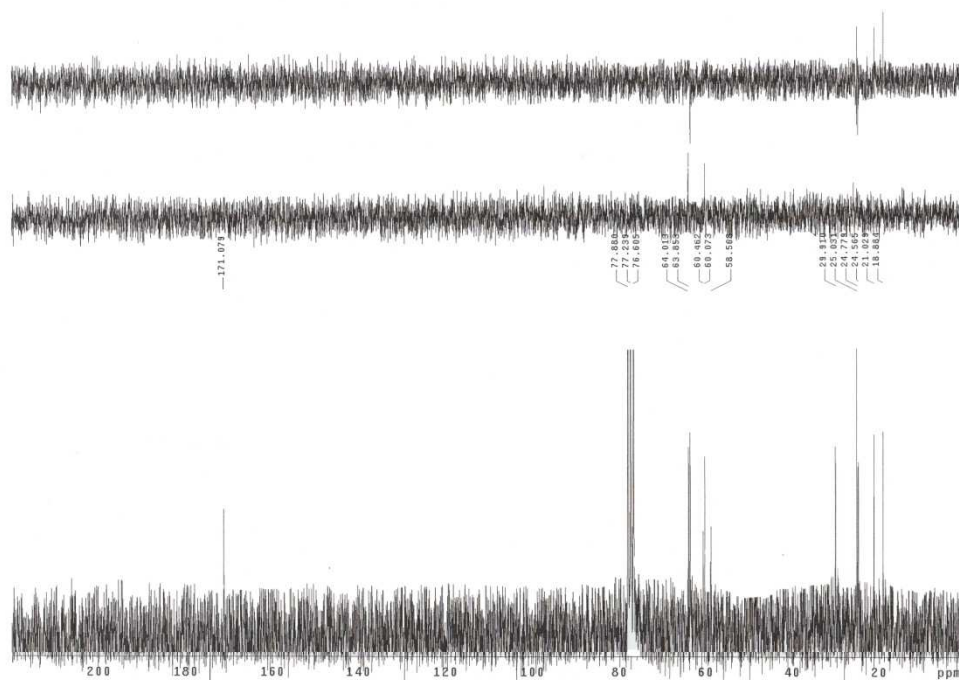


Figura E-86

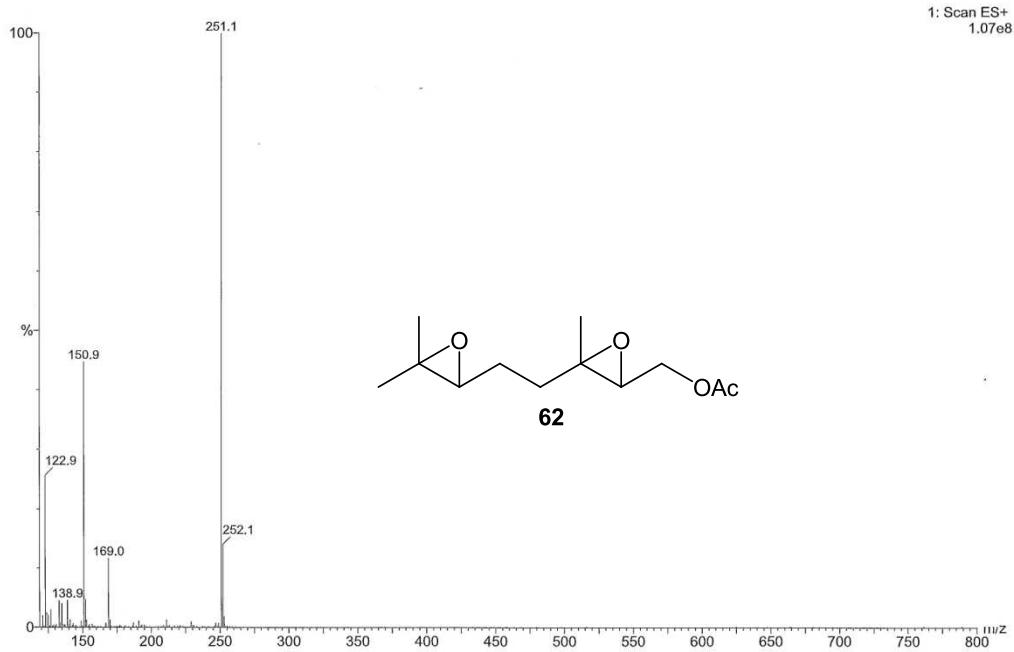


Figura E-87

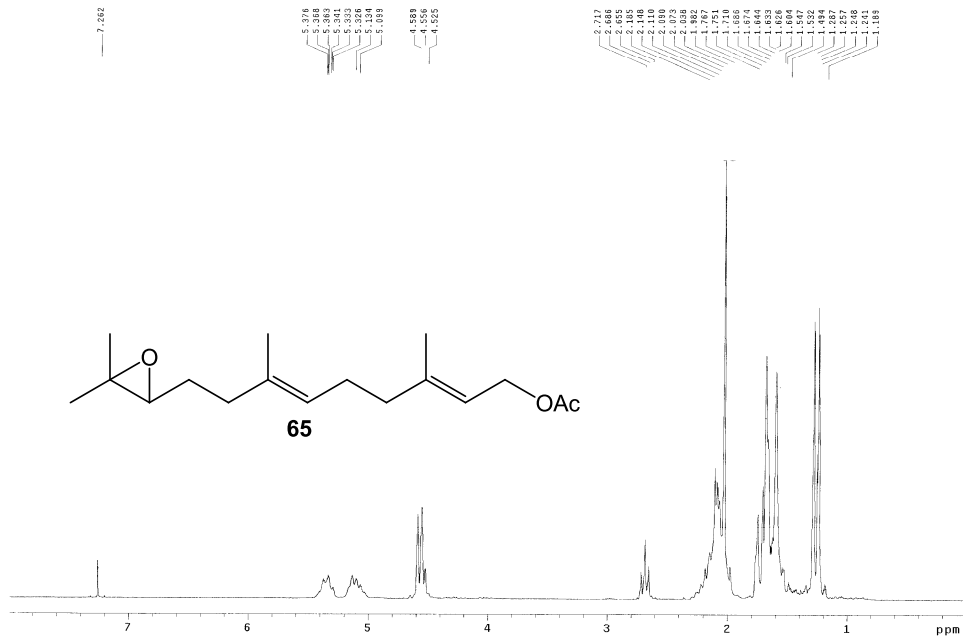


Figura E-88

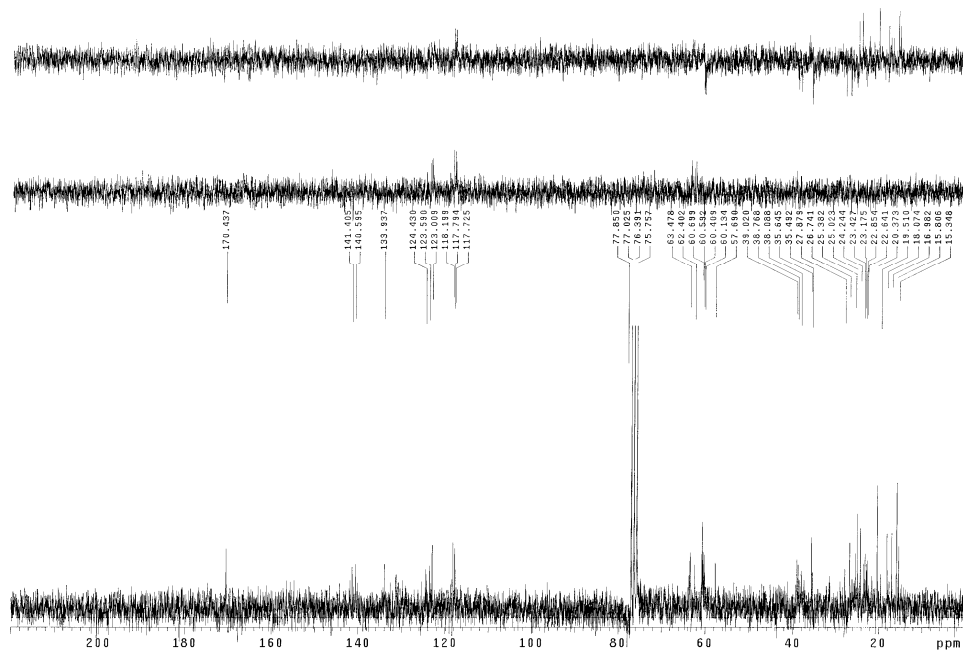
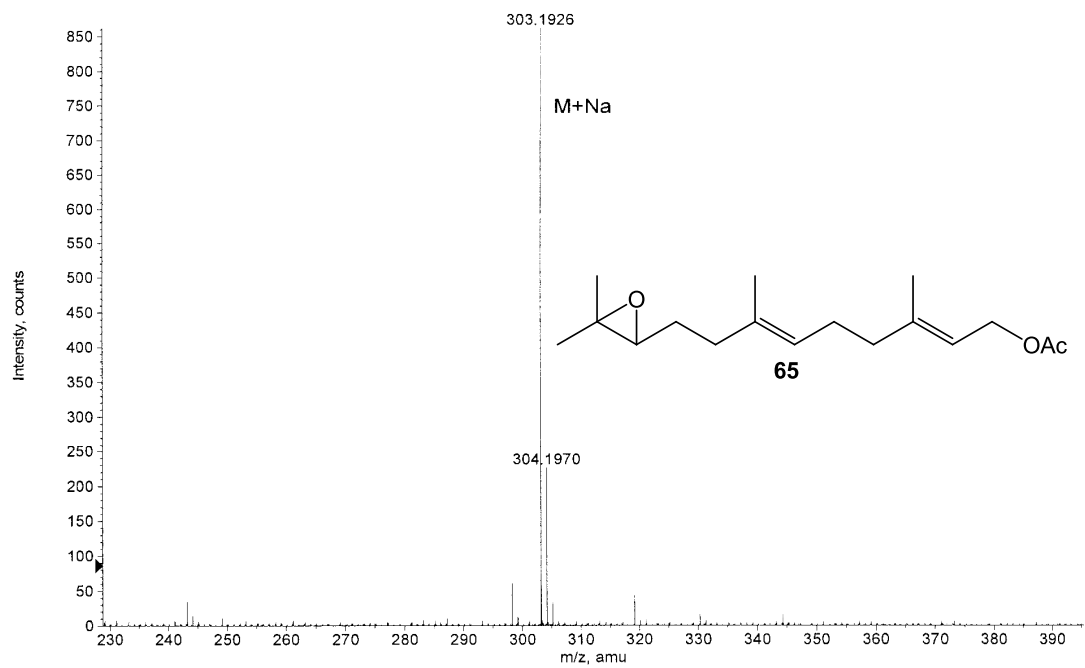


Figura E-89

**Figura E-90**

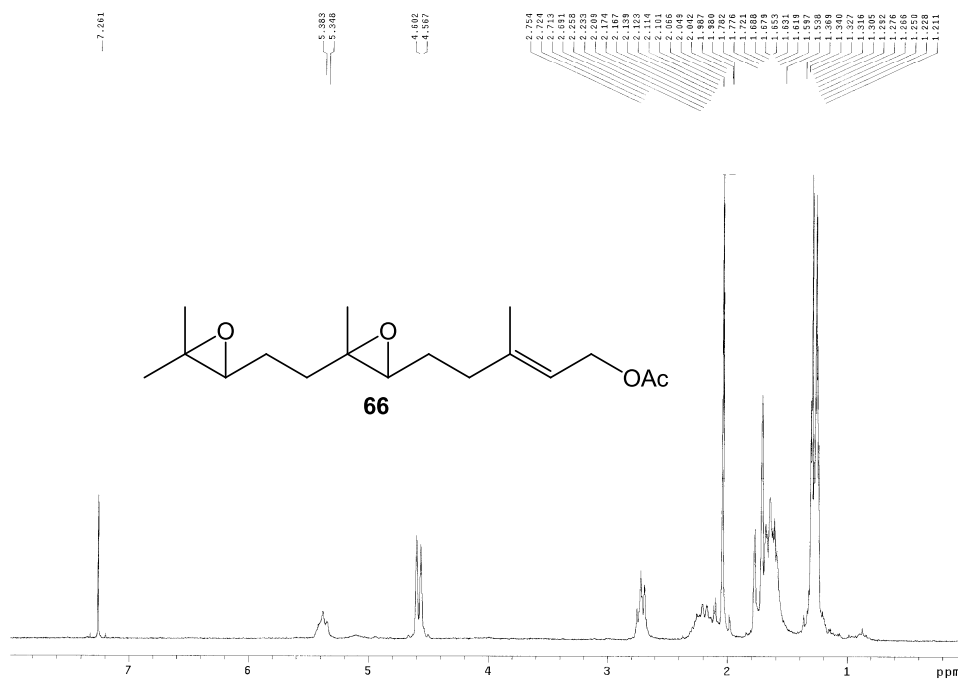


Figura E-91

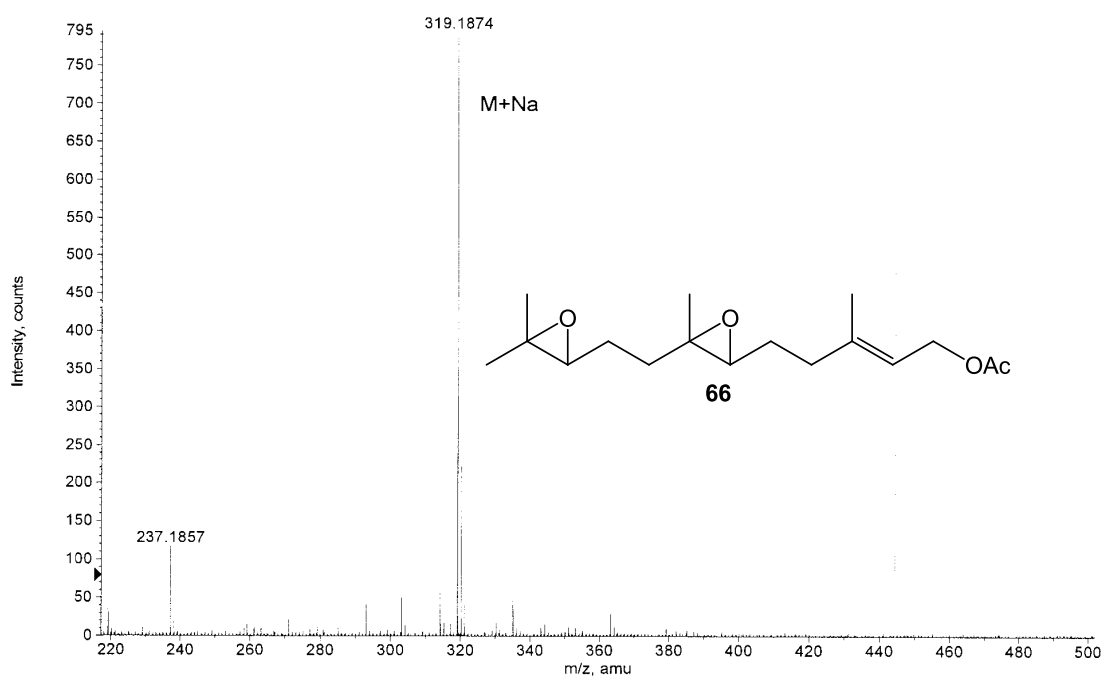


Figura E-92

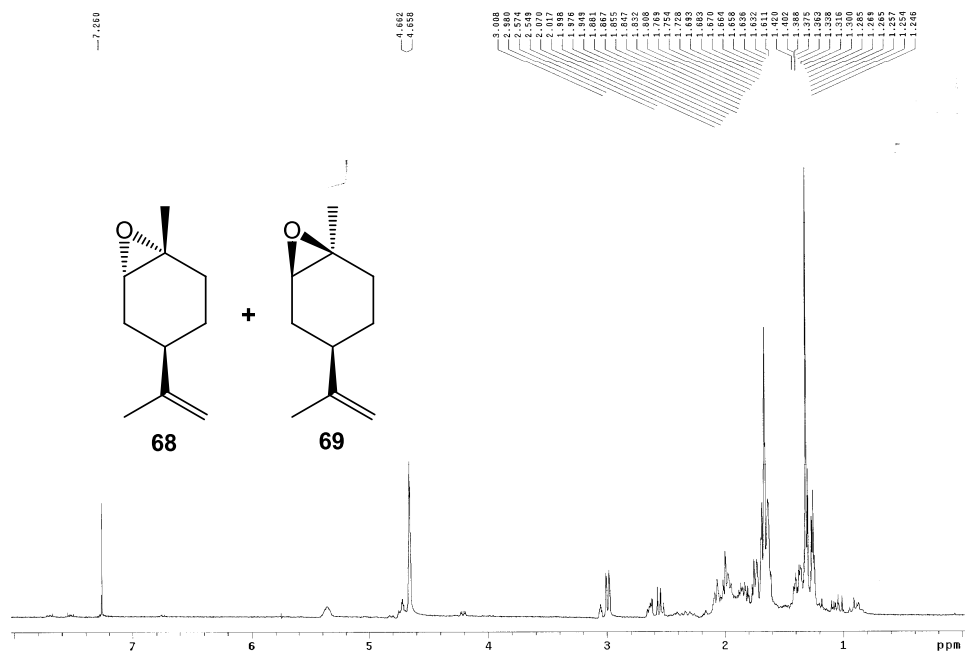


Figura E-93

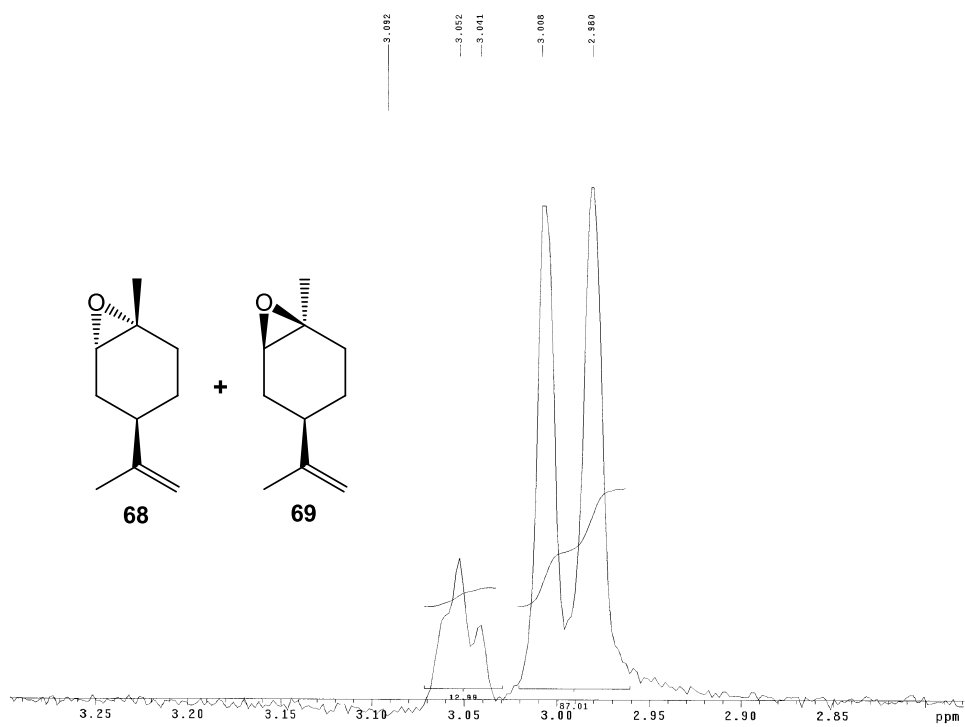


Figura E-94

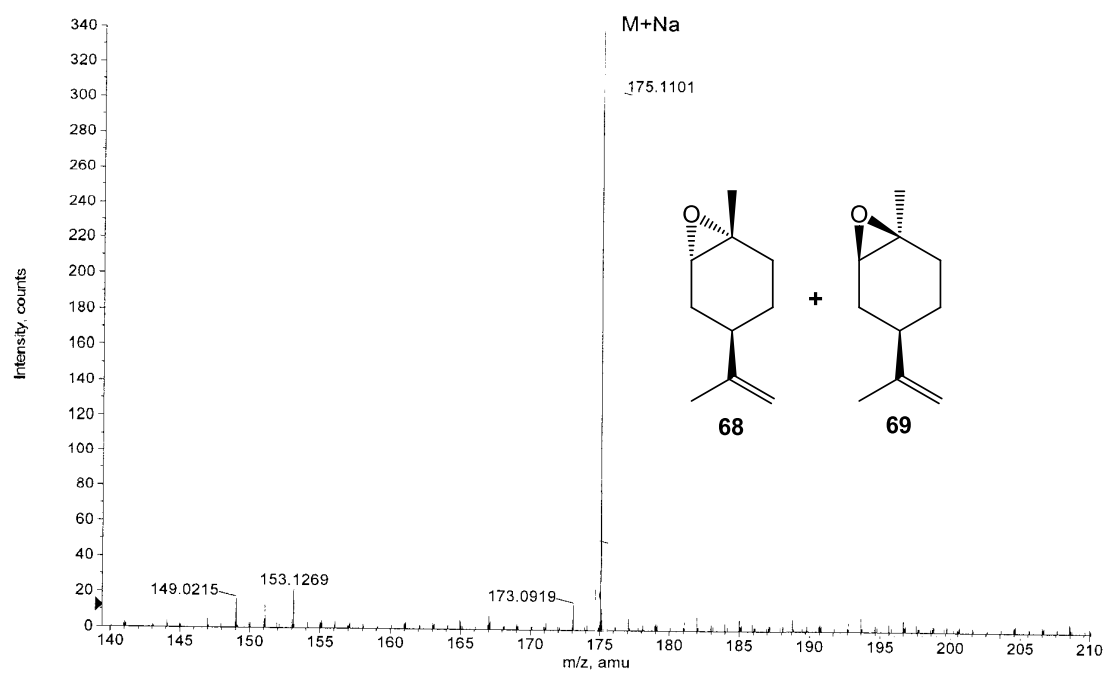


Figura E-95

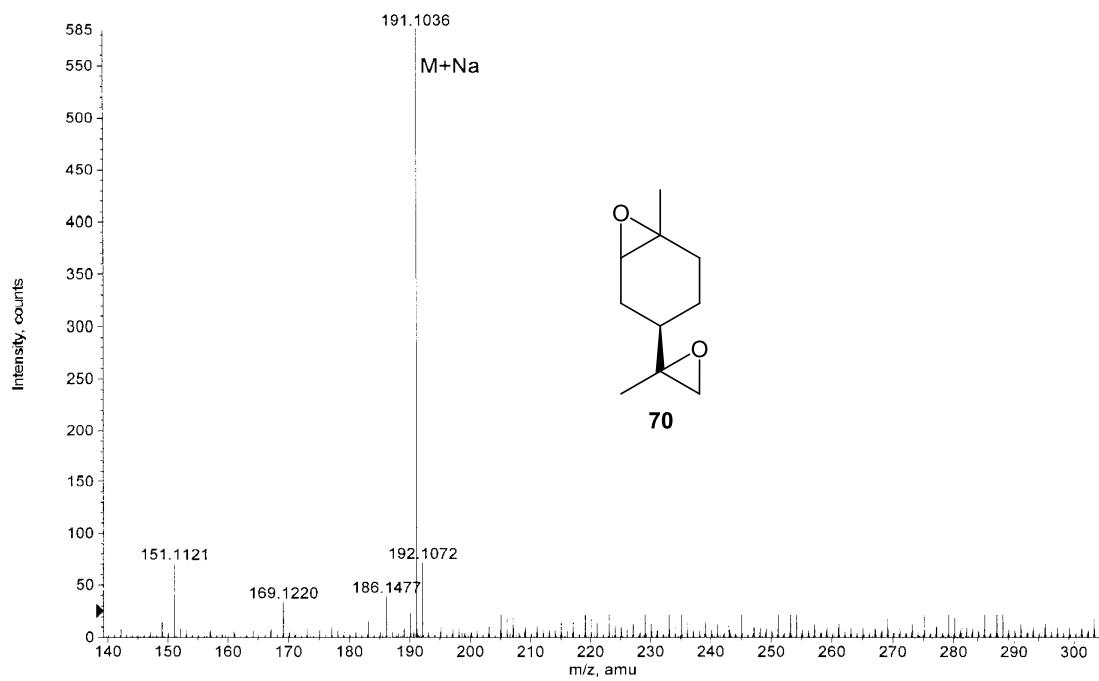


Figura E-96

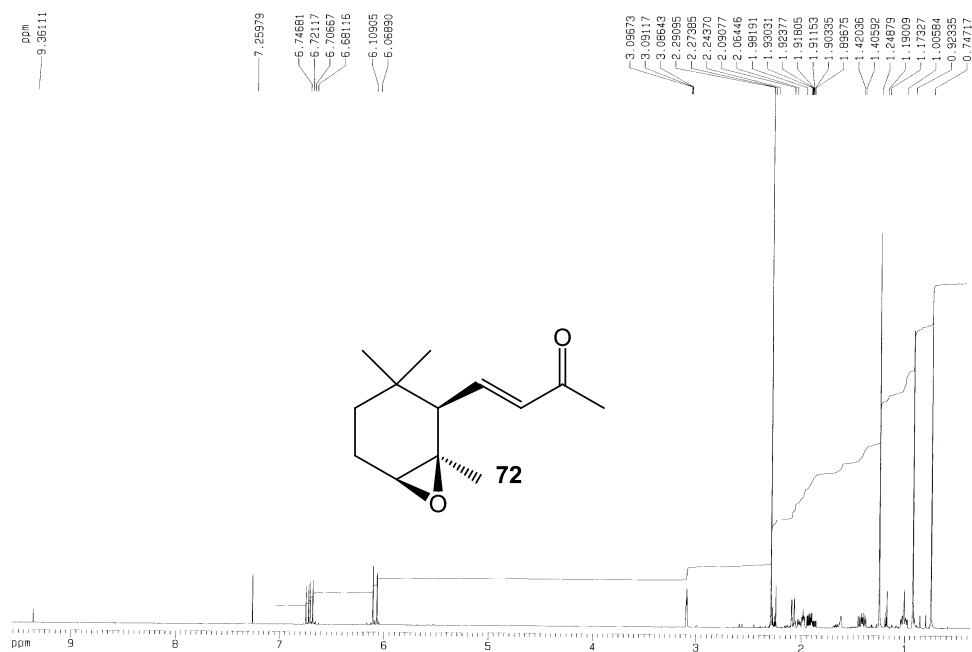


Figura E-97

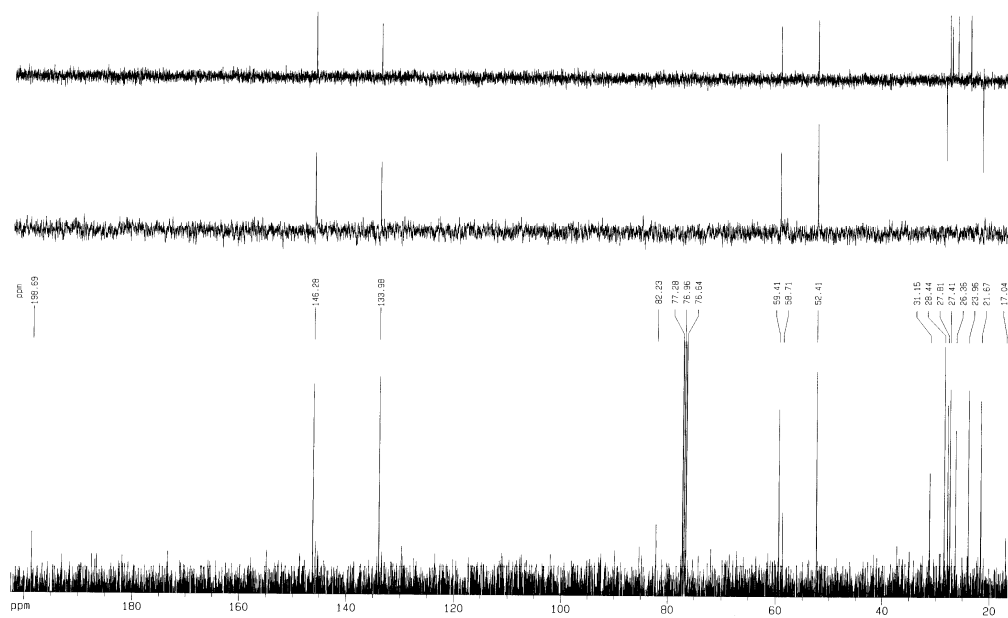


Figura E-98

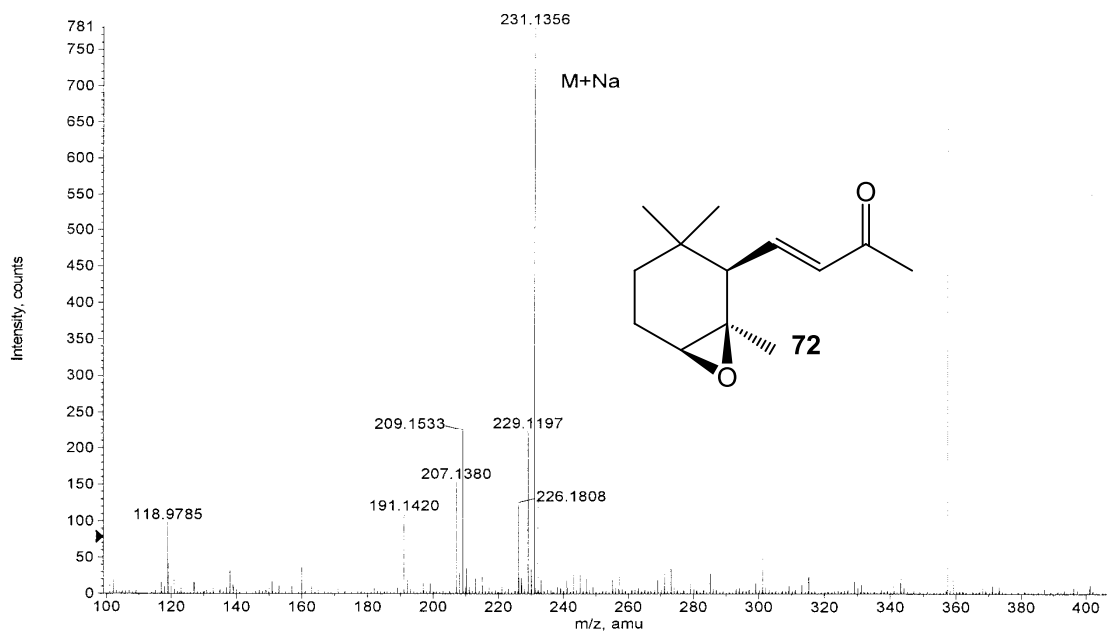


Figura E-99

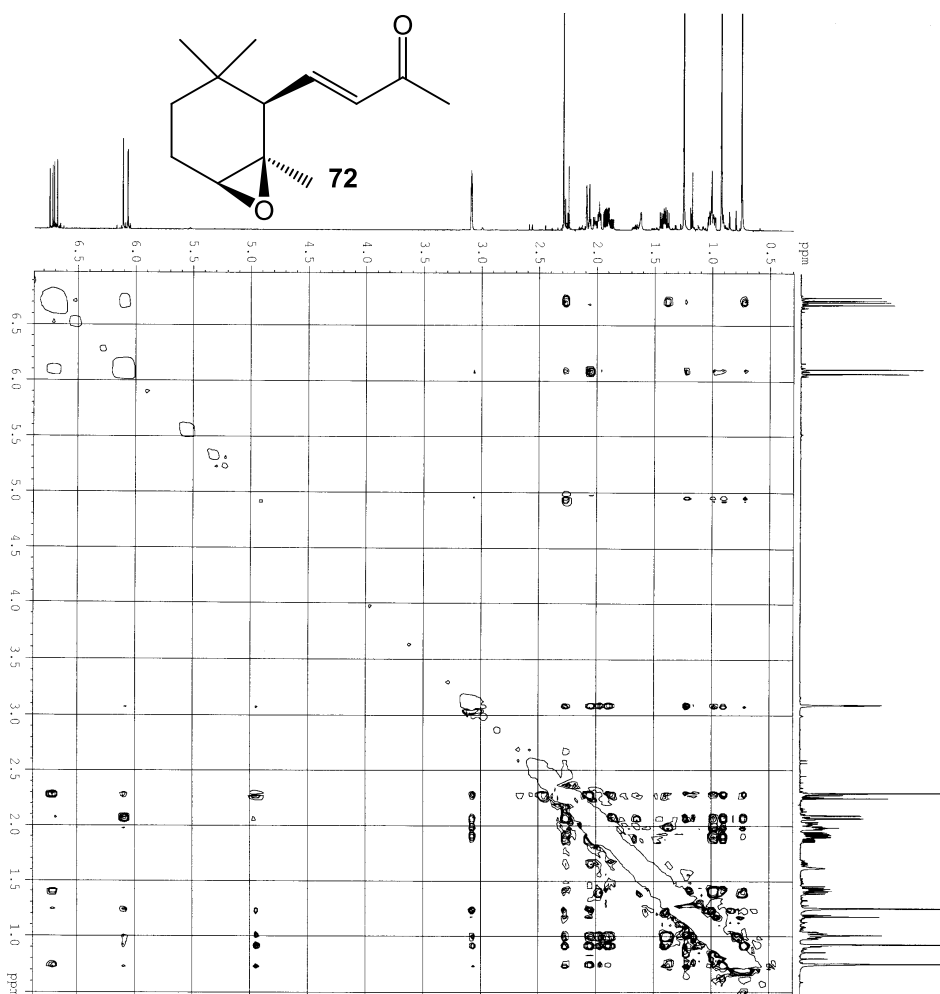


Figura E-100

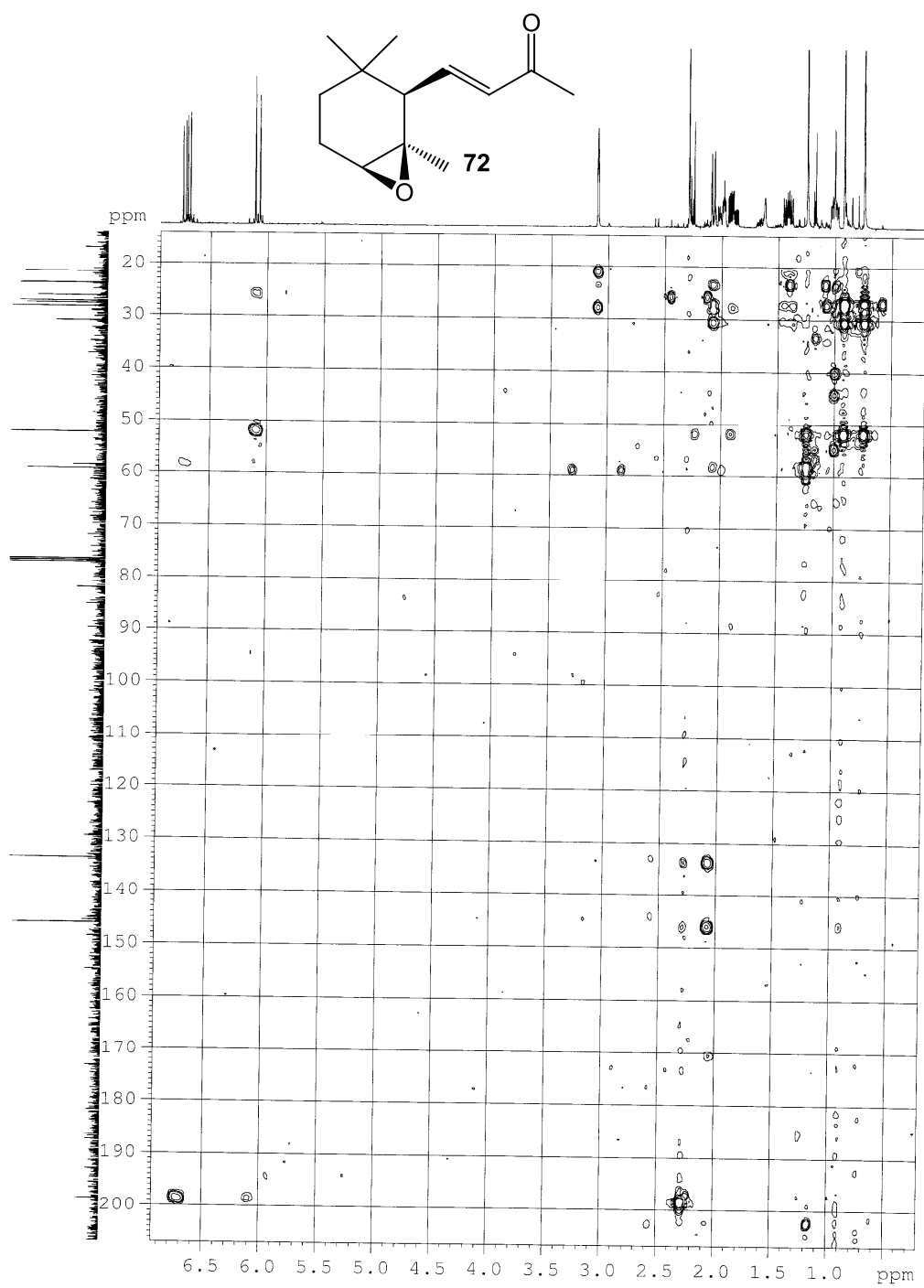


Figura E-101

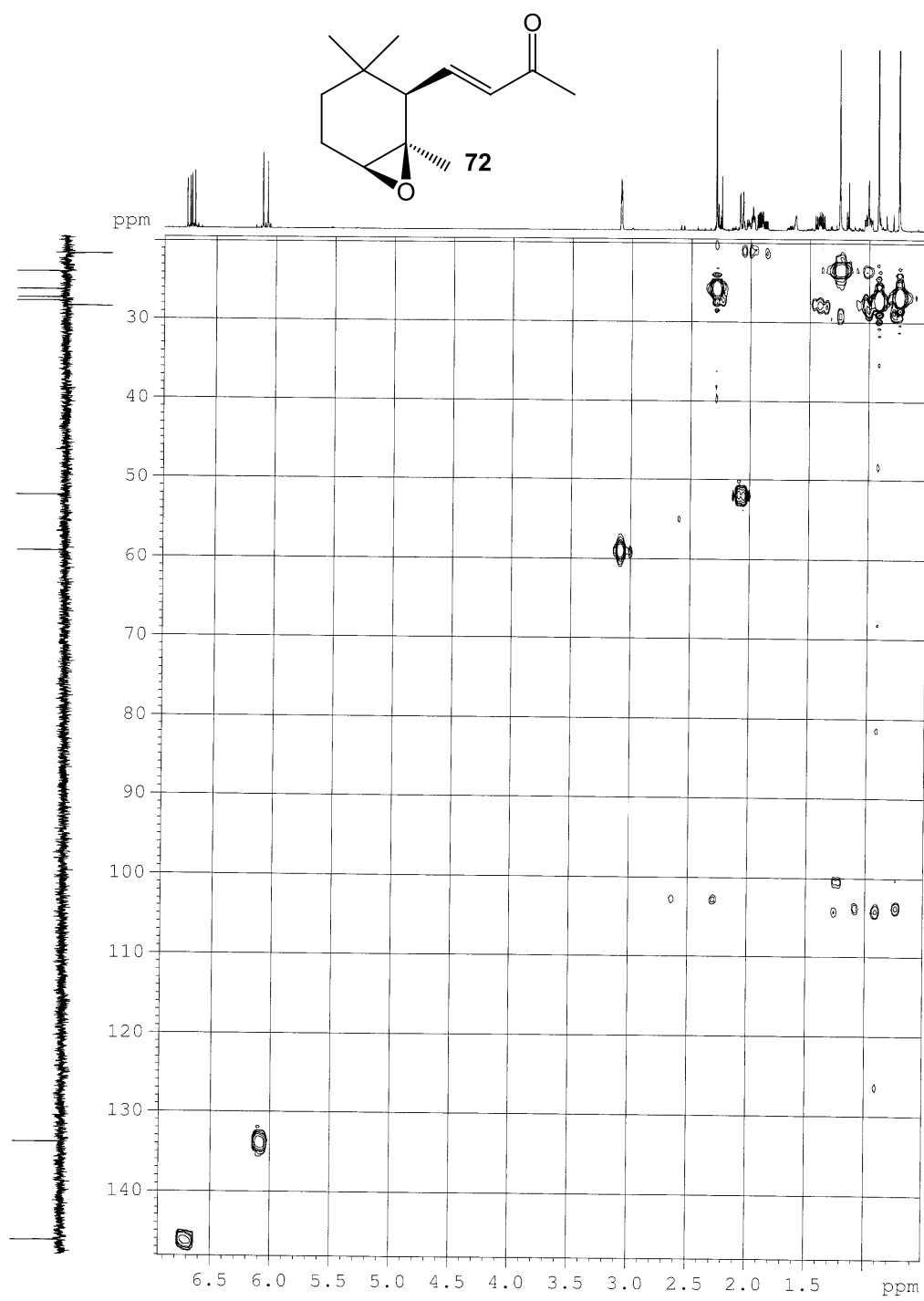


Figura E-102

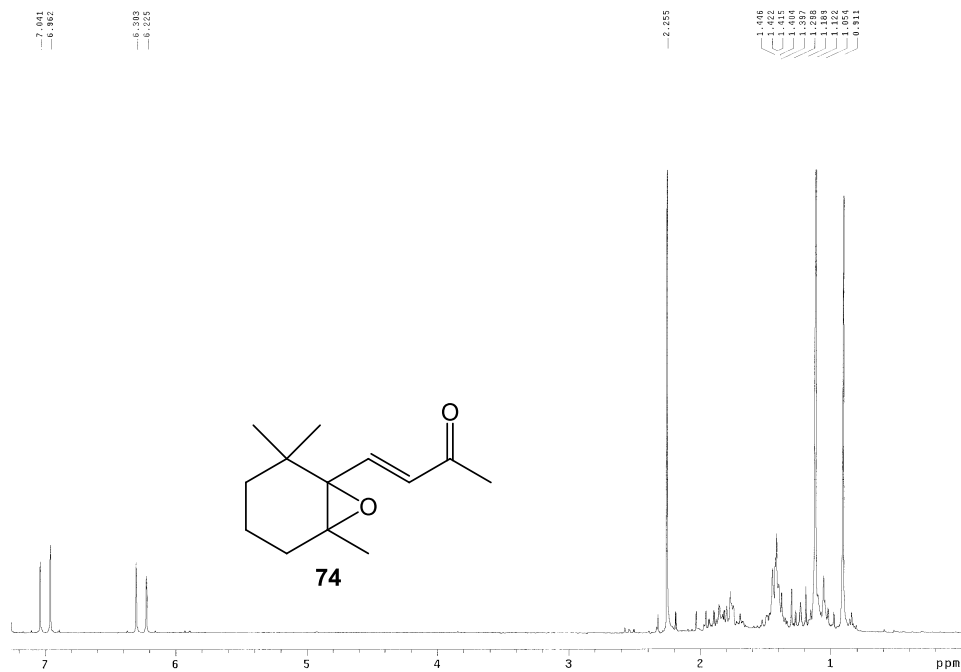


Figura E-103

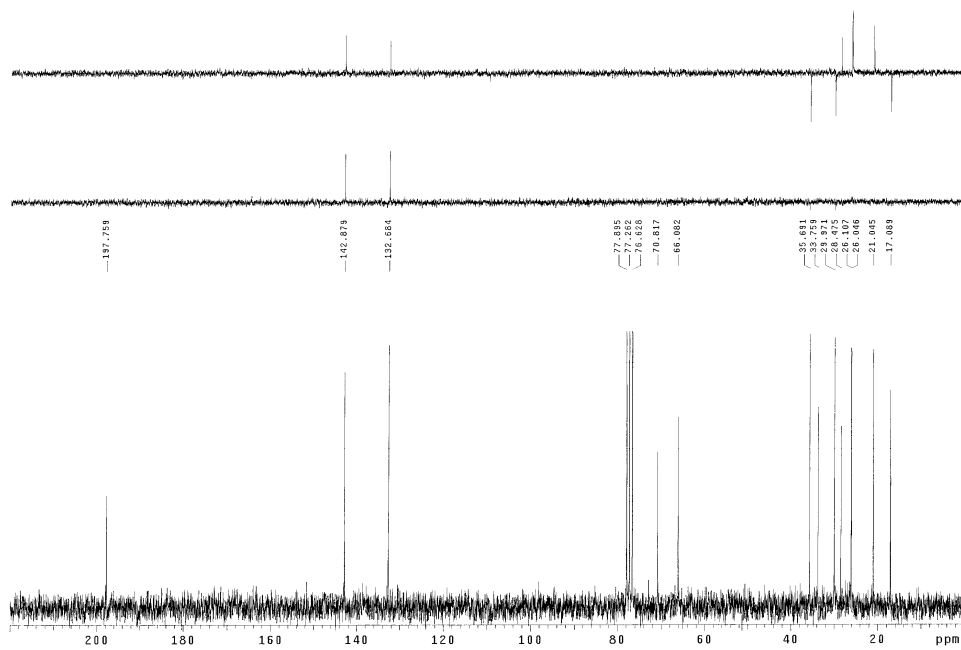


Figura E-104

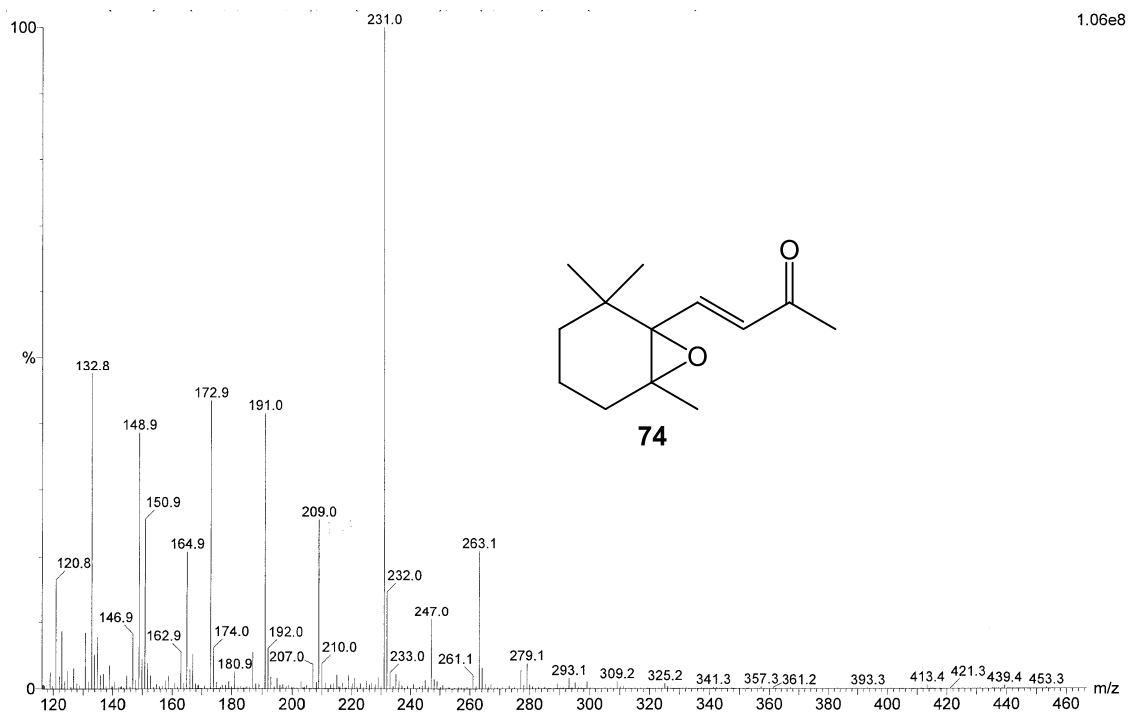


Figura E-105

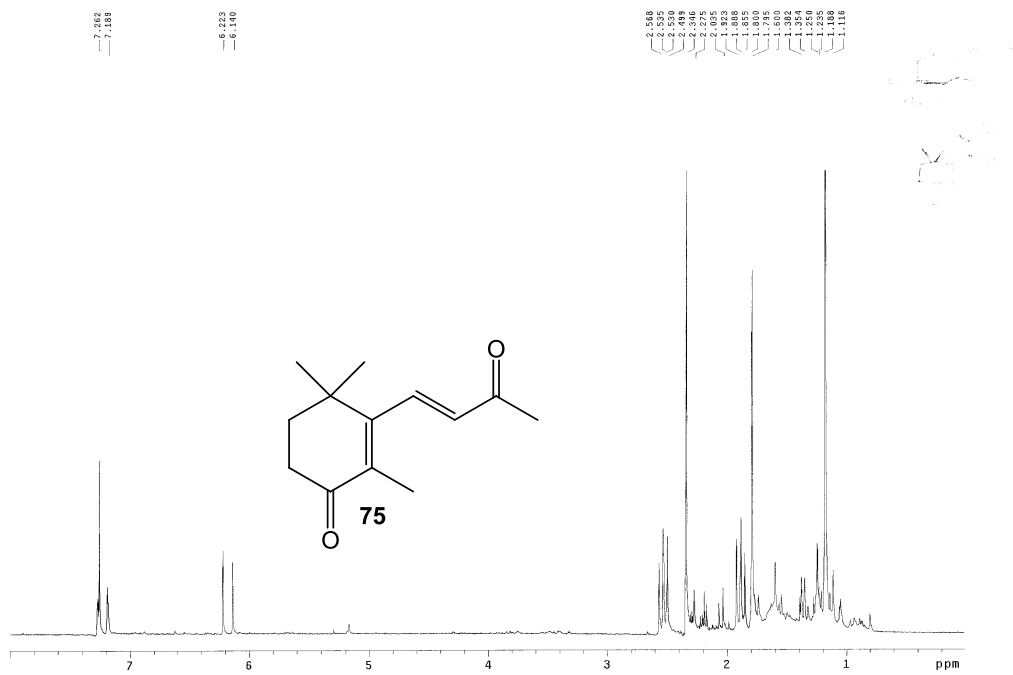


Figura E-106

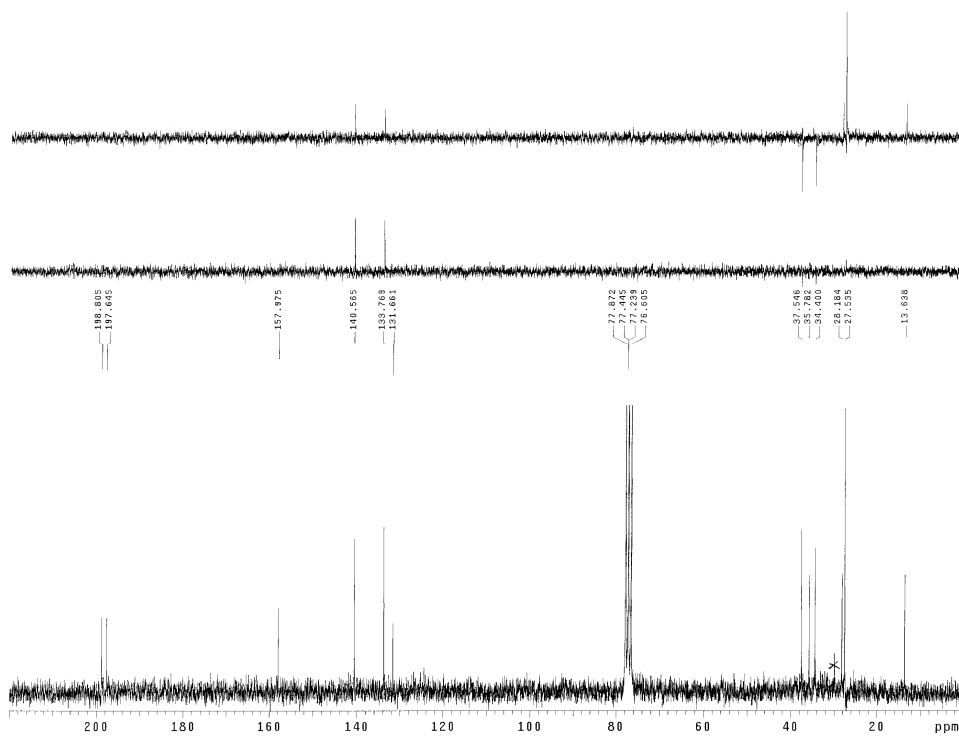


Figura E-107

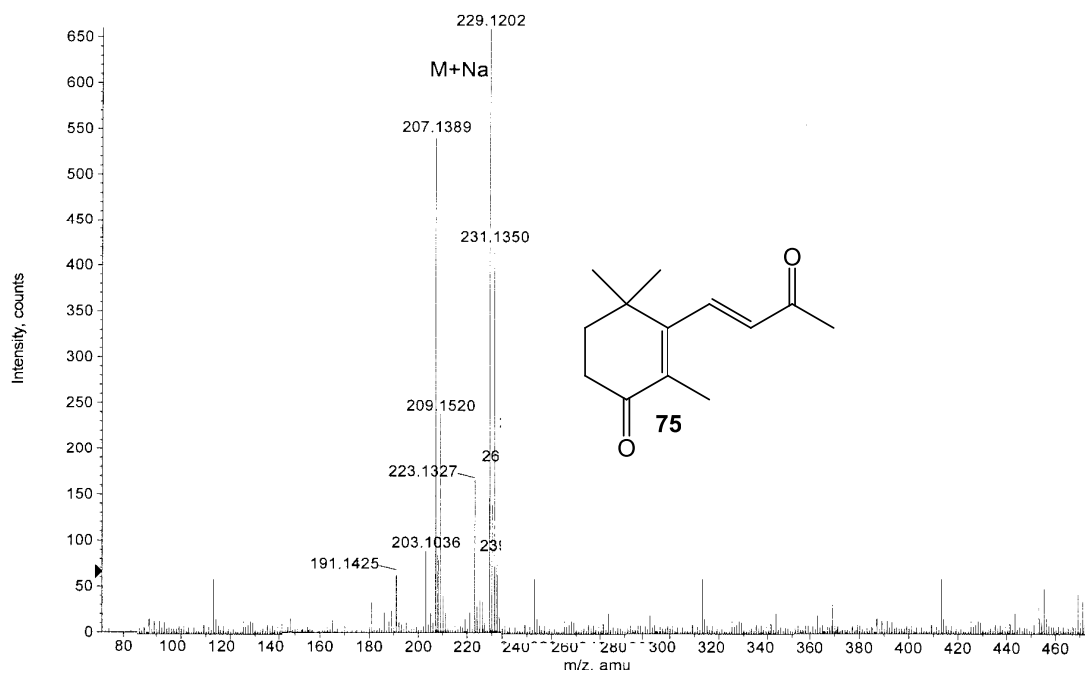


Figura E-108

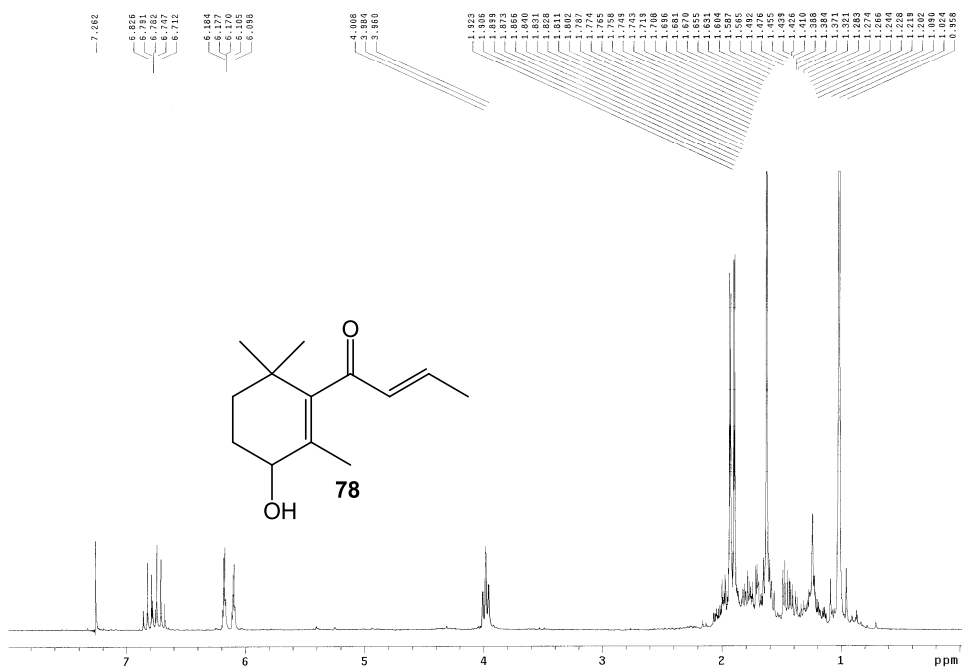


Figura E-109

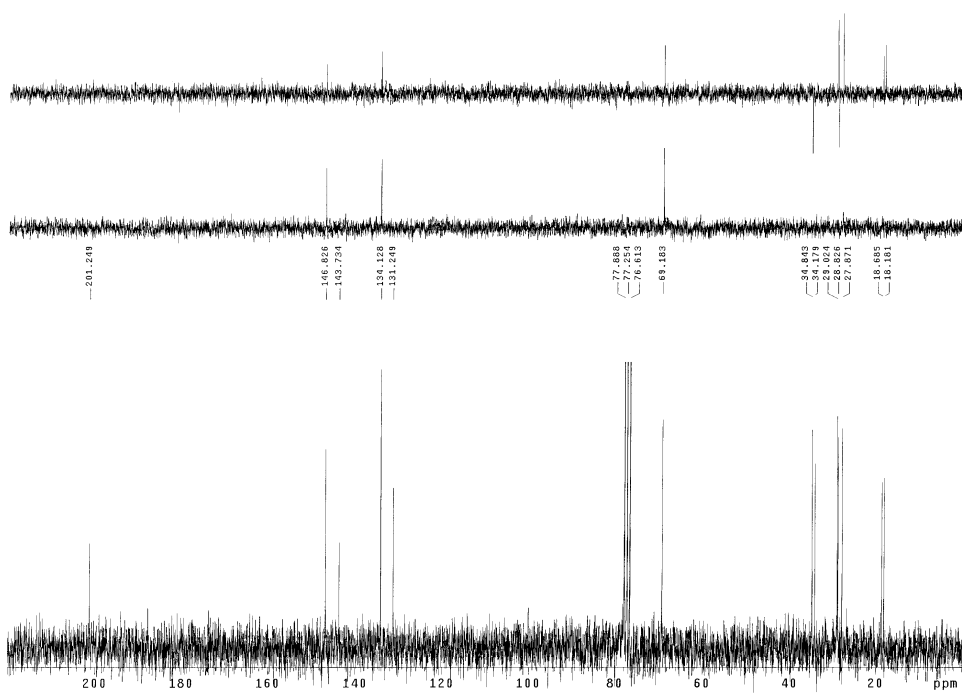
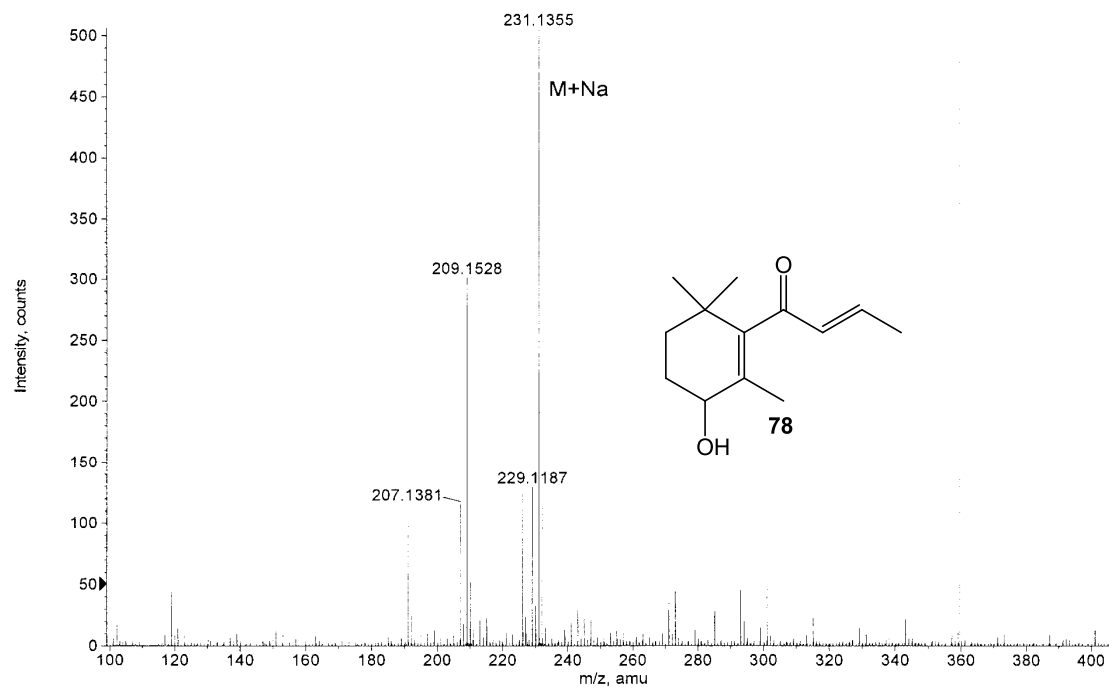


Figura E-110

**Figura E-111**

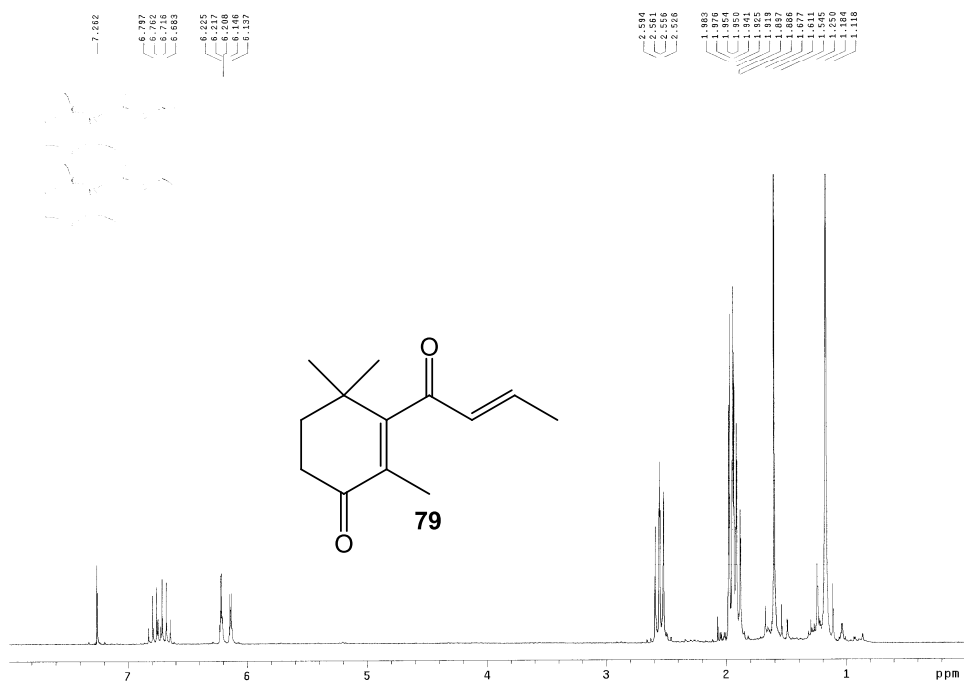


Figura E-112

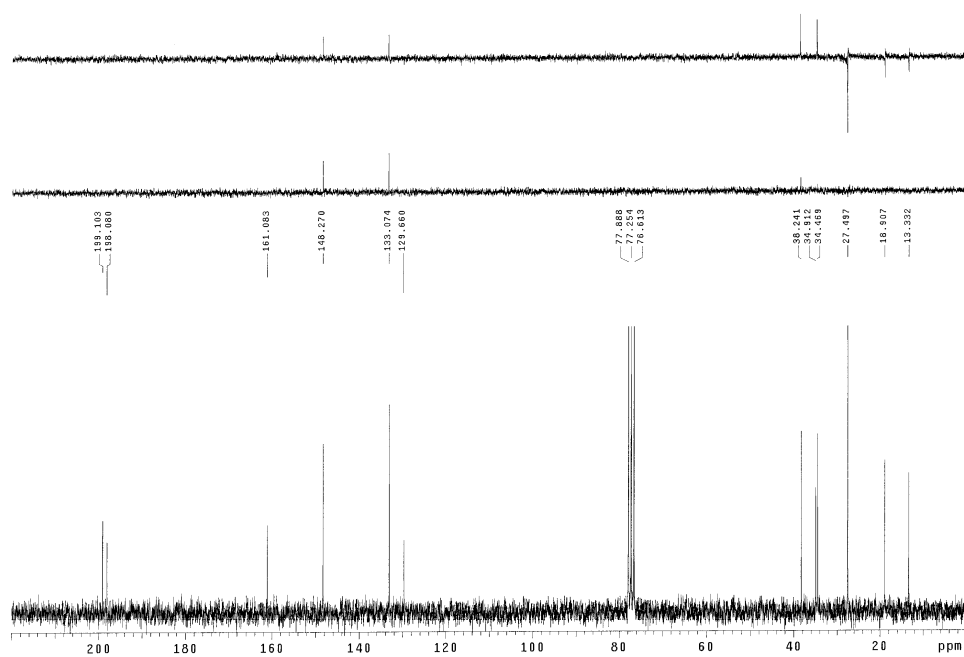


Figura E-113

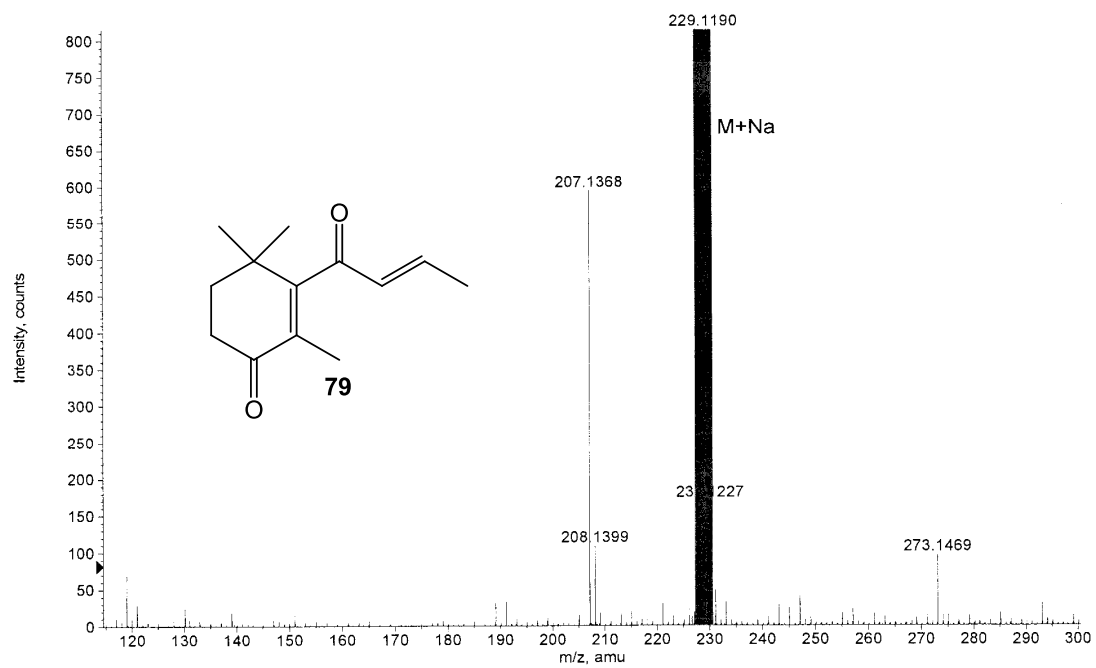


Figura E-114

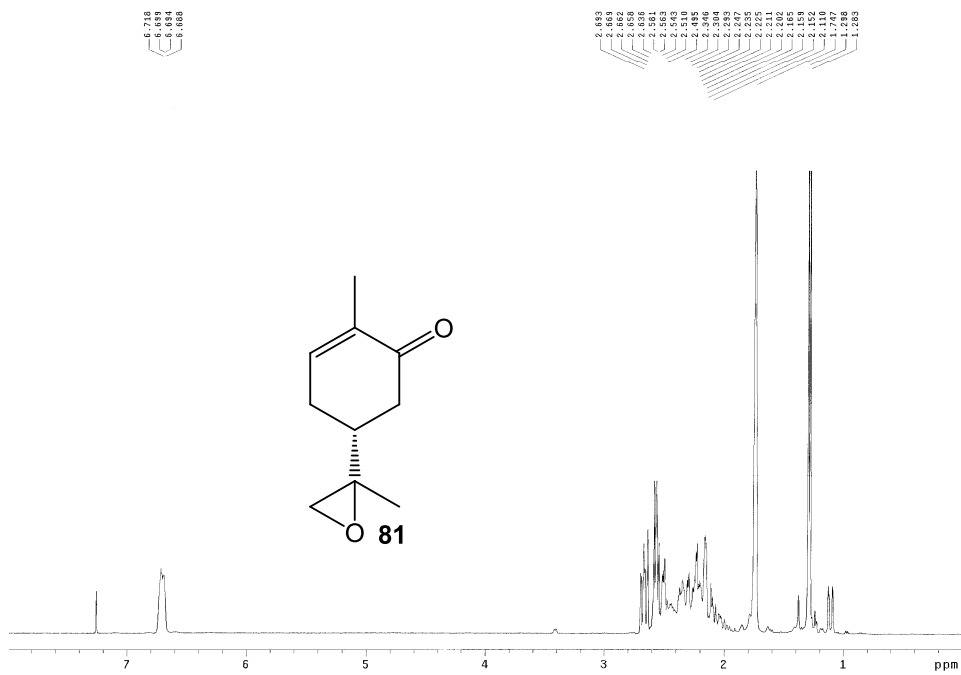


Figura E-115

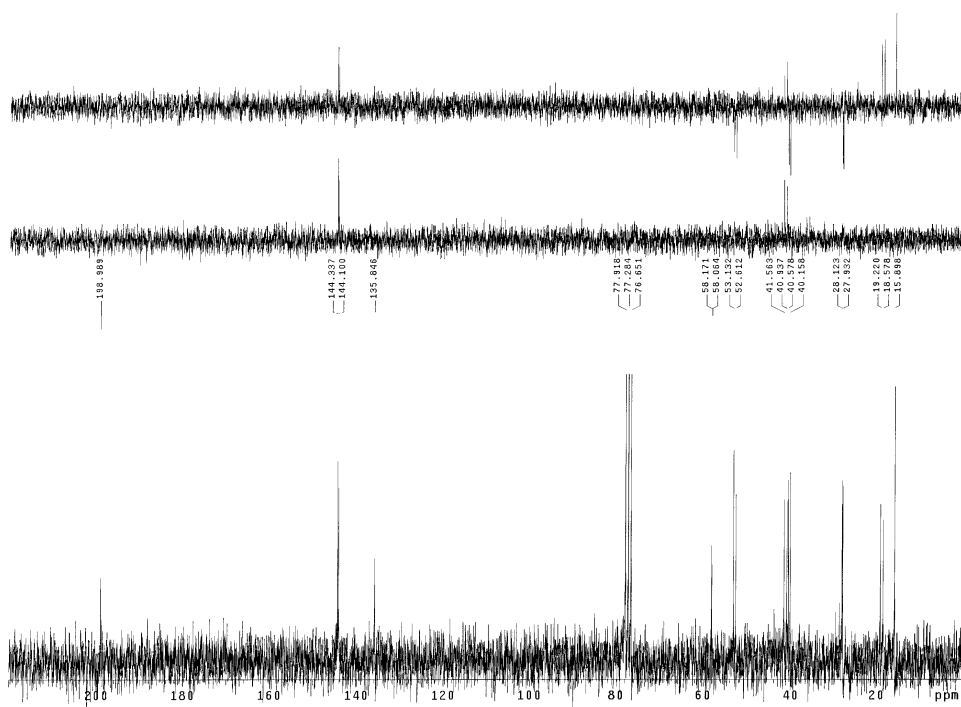


Figura E-116

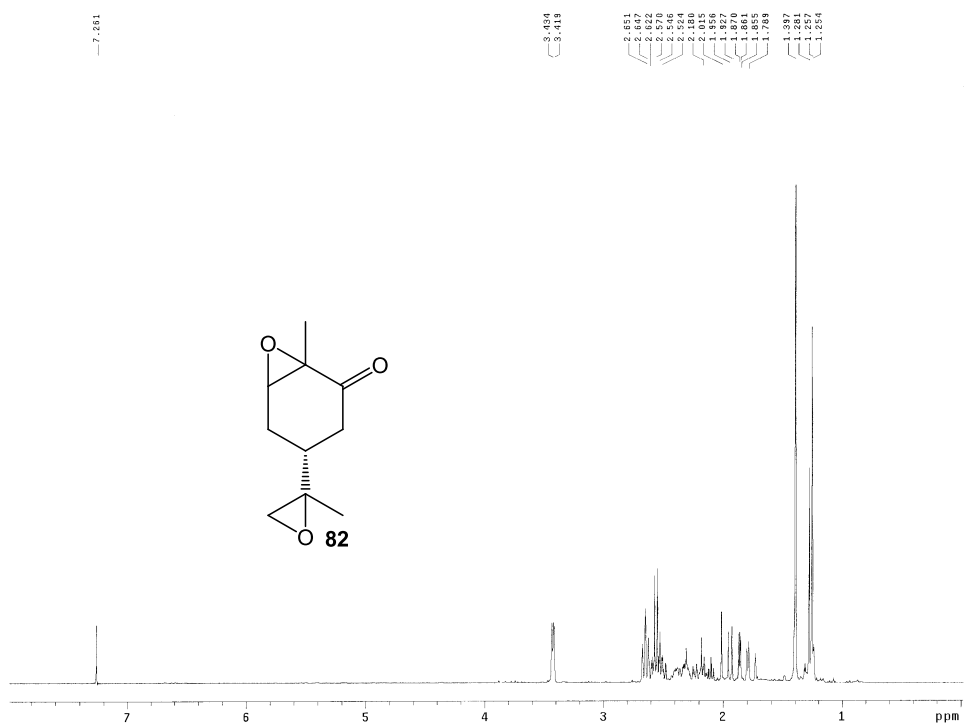


Figura E-117

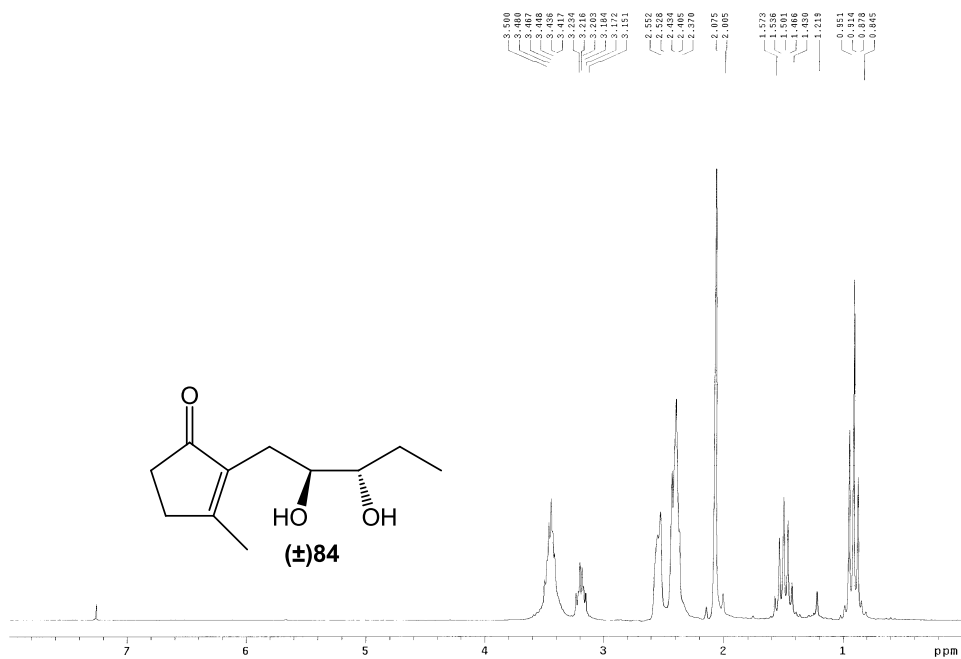


Figura E-118

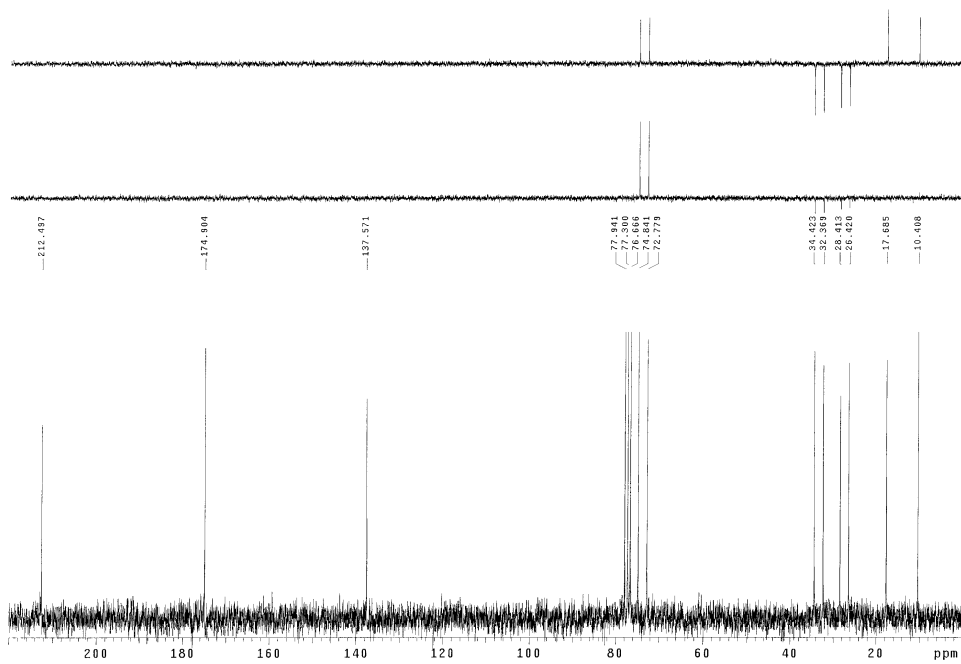


Figura E-119

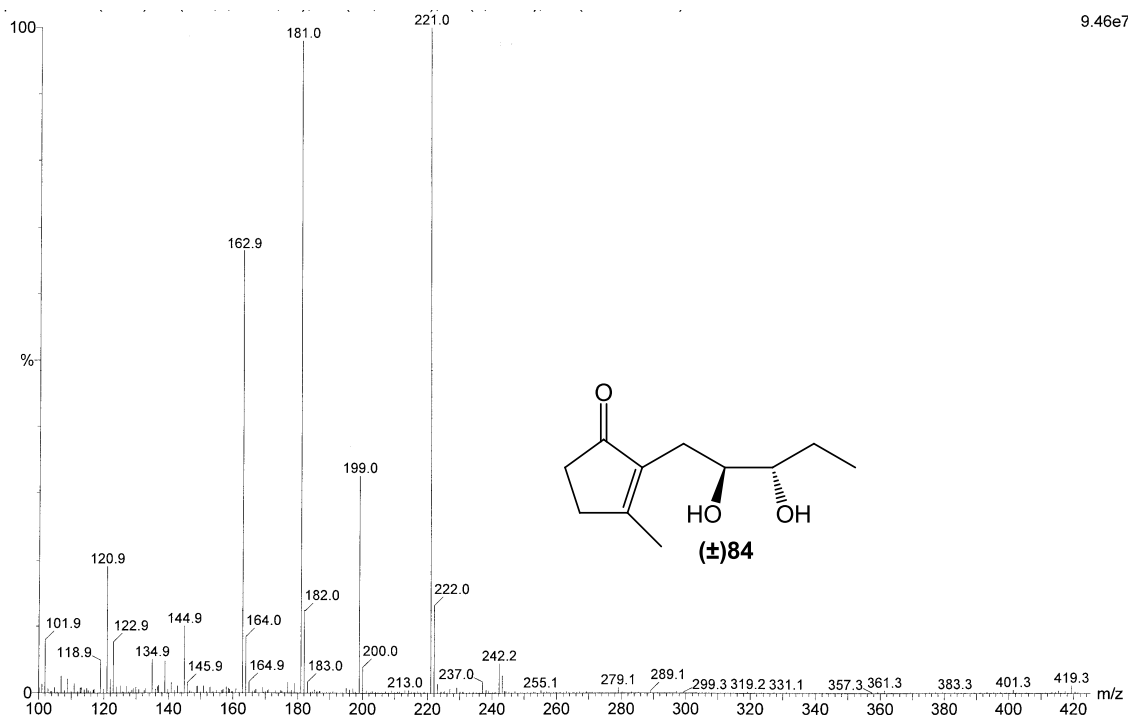


Figura E-120

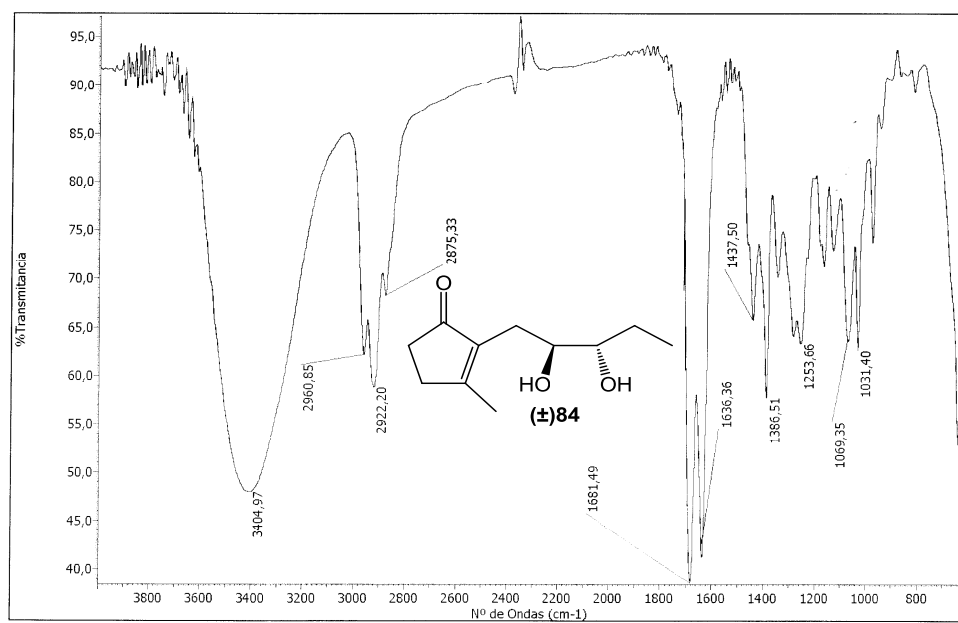


Figura E-121

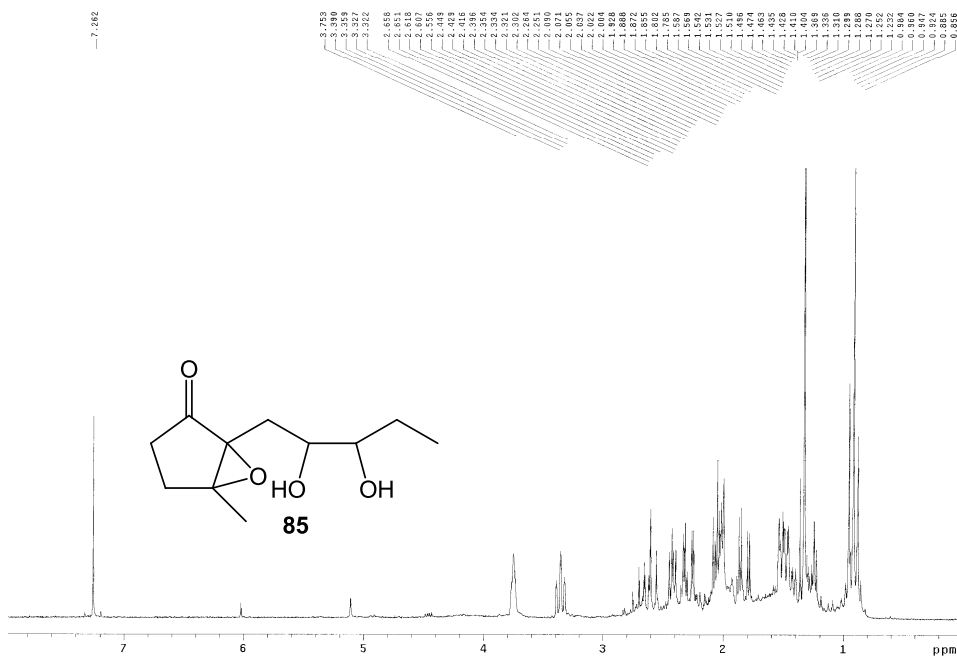


Figura E-122

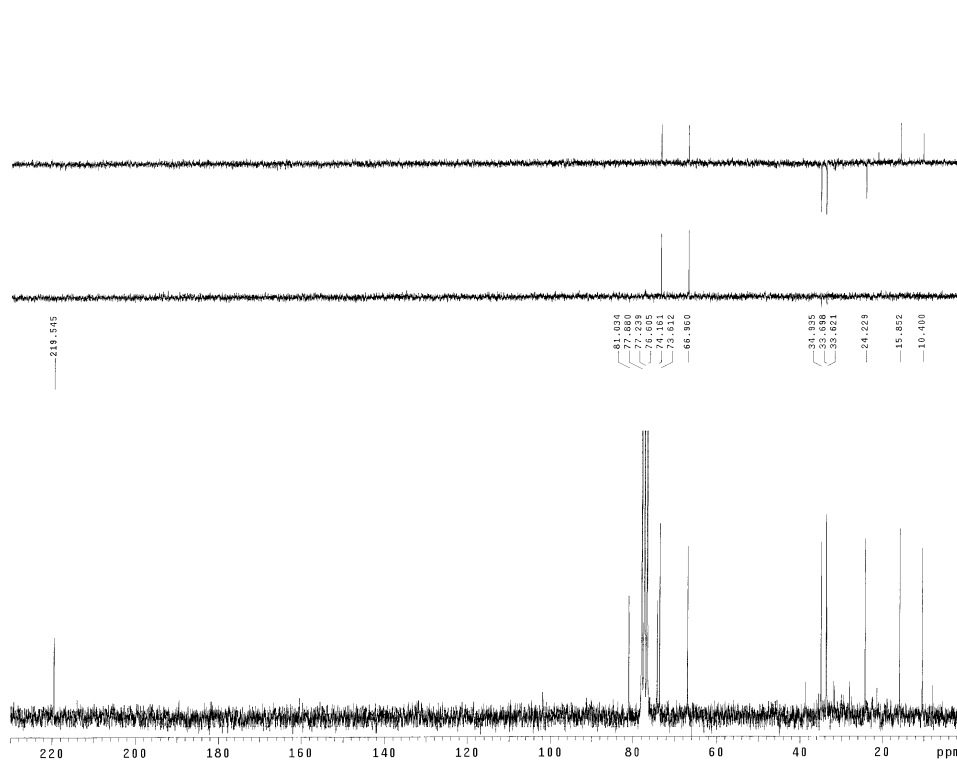


Figura E-123

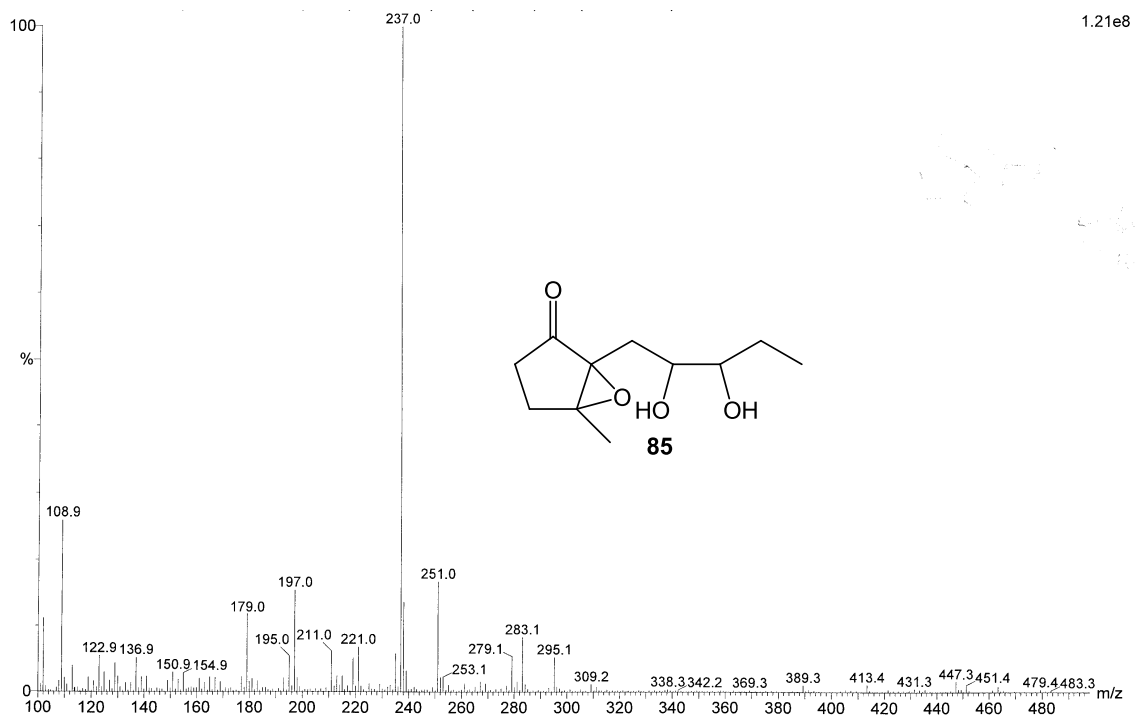


Figura E-124

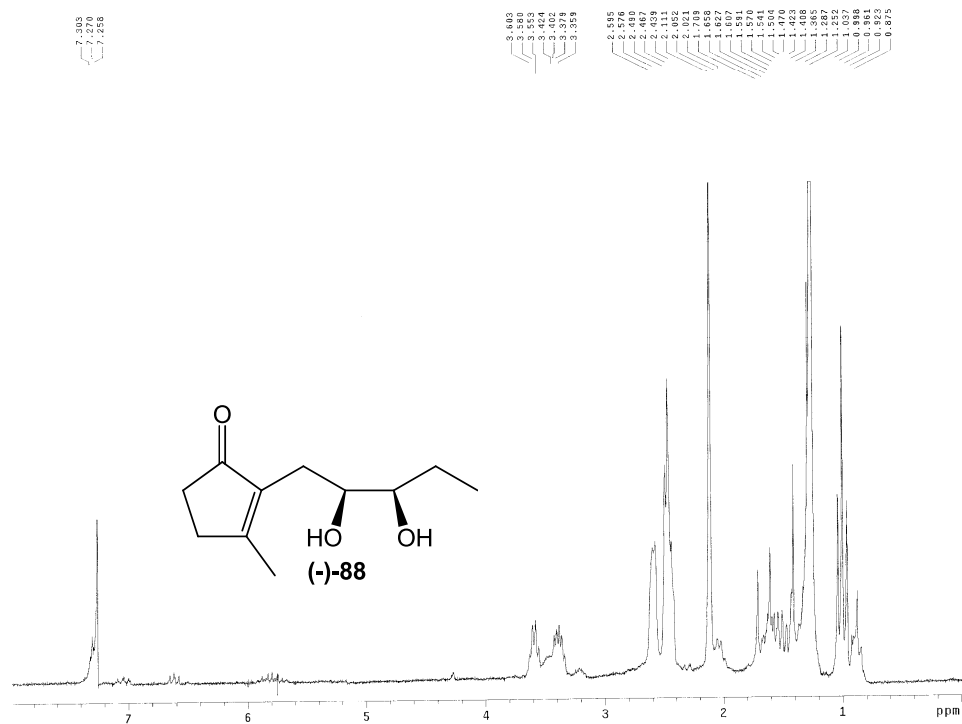


Figura E-125

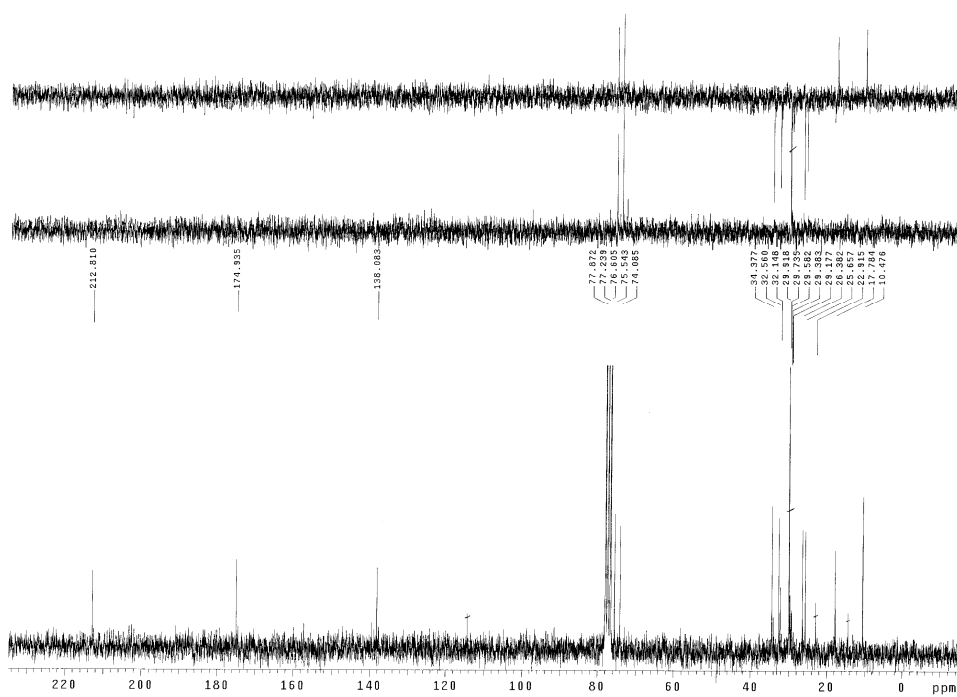


Figura E-126

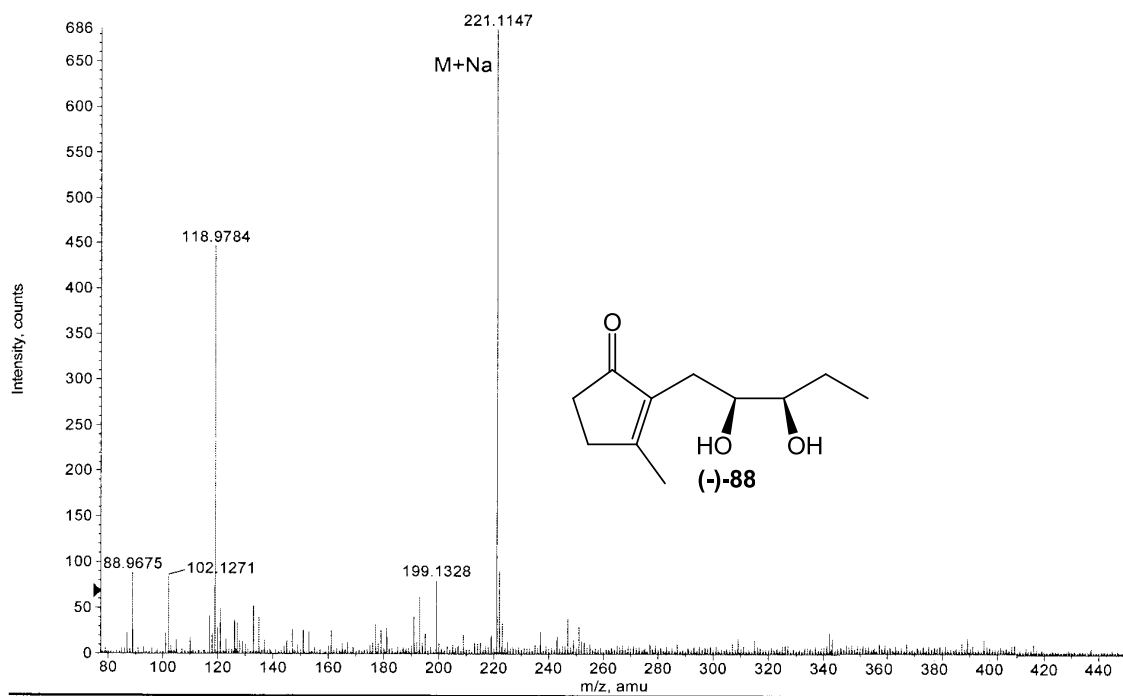


Figura E-127

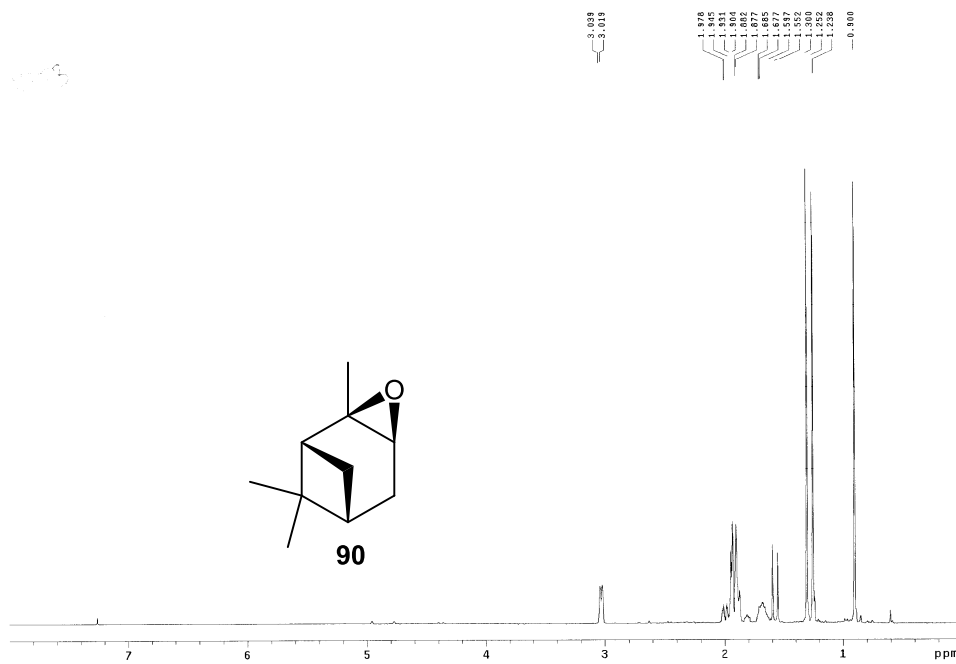


Figura E-128

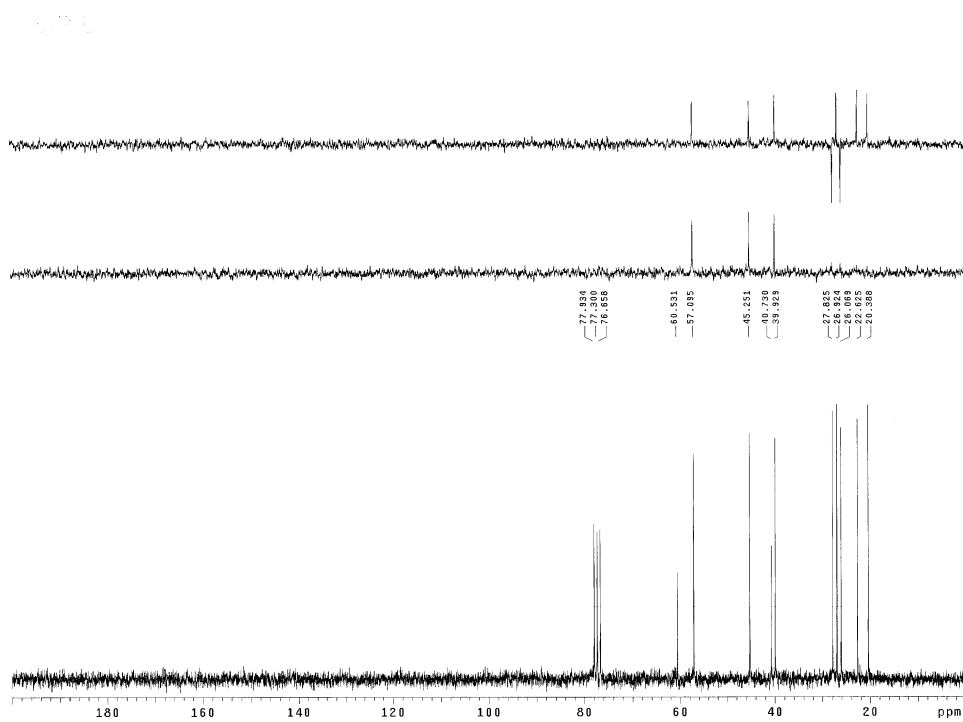


Figura E-129

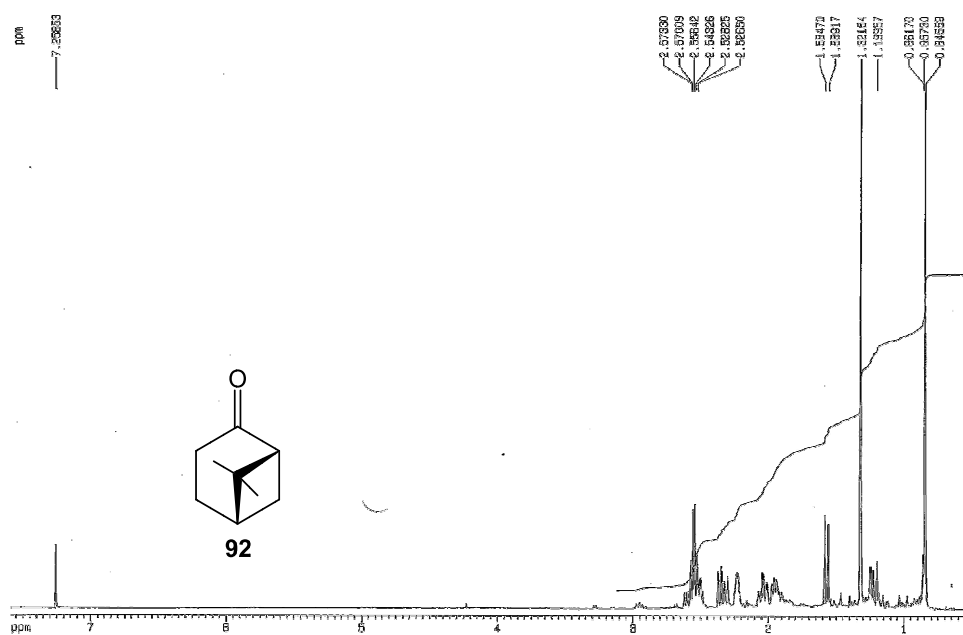


Figura E-130

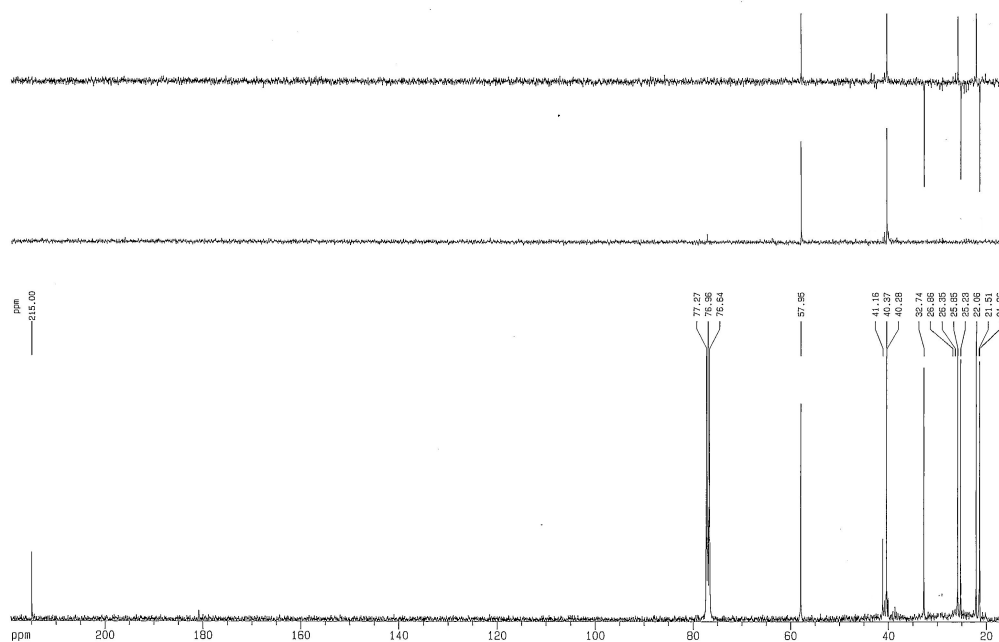


Figura E-131

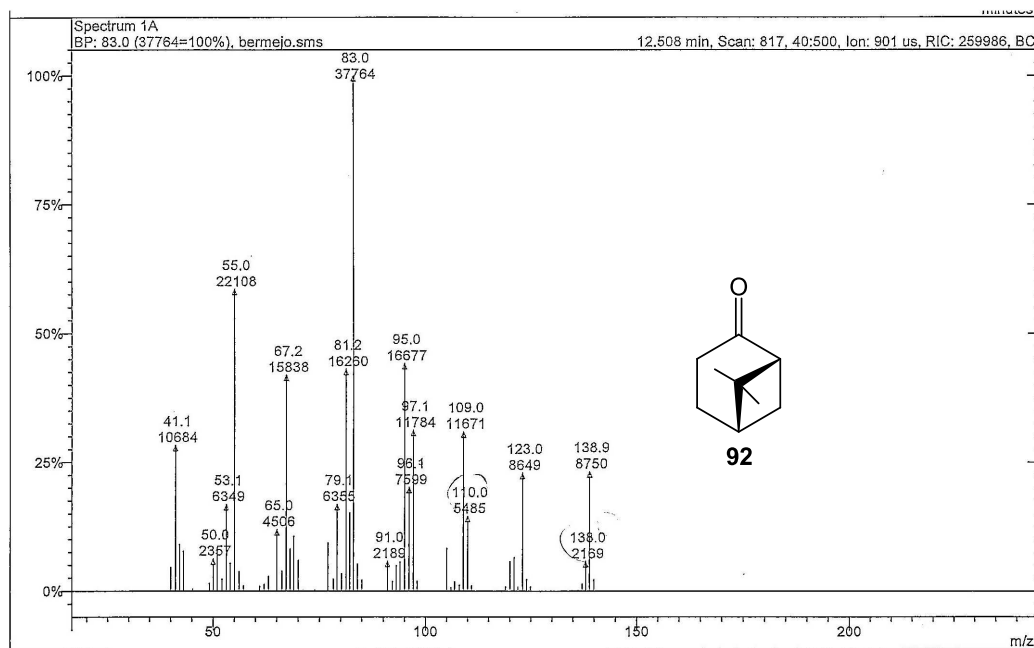


Figura E-132

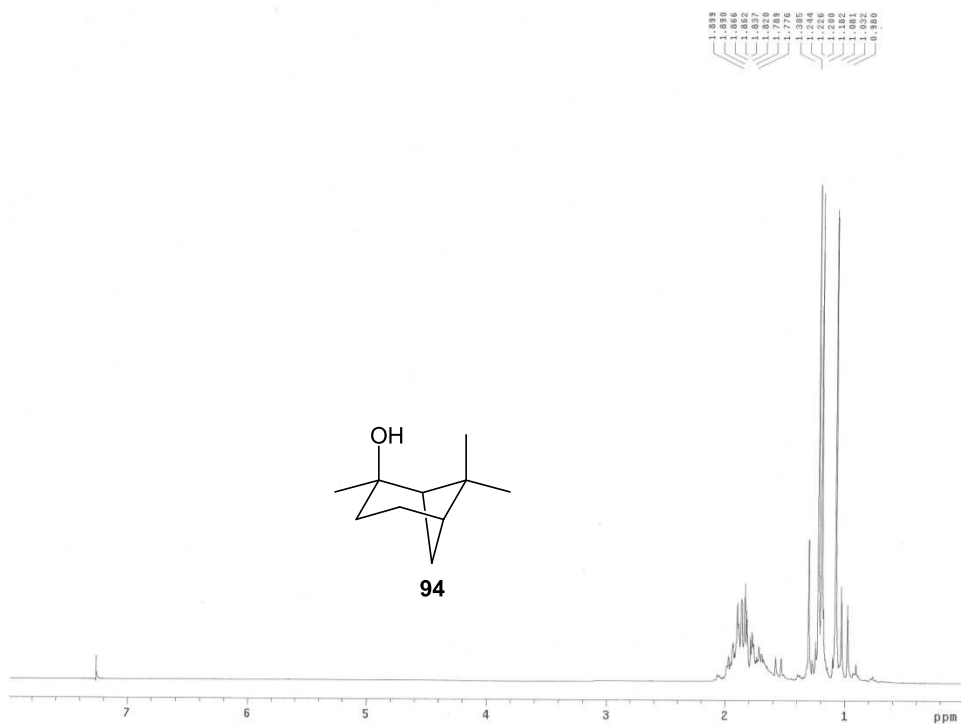


Figura E-133

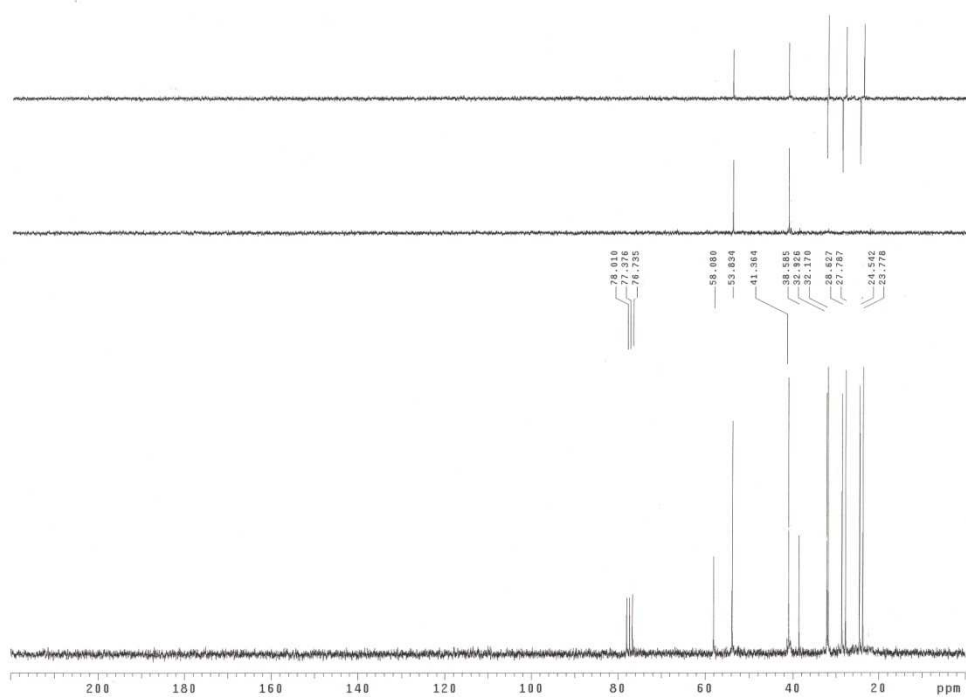


Figura E-134

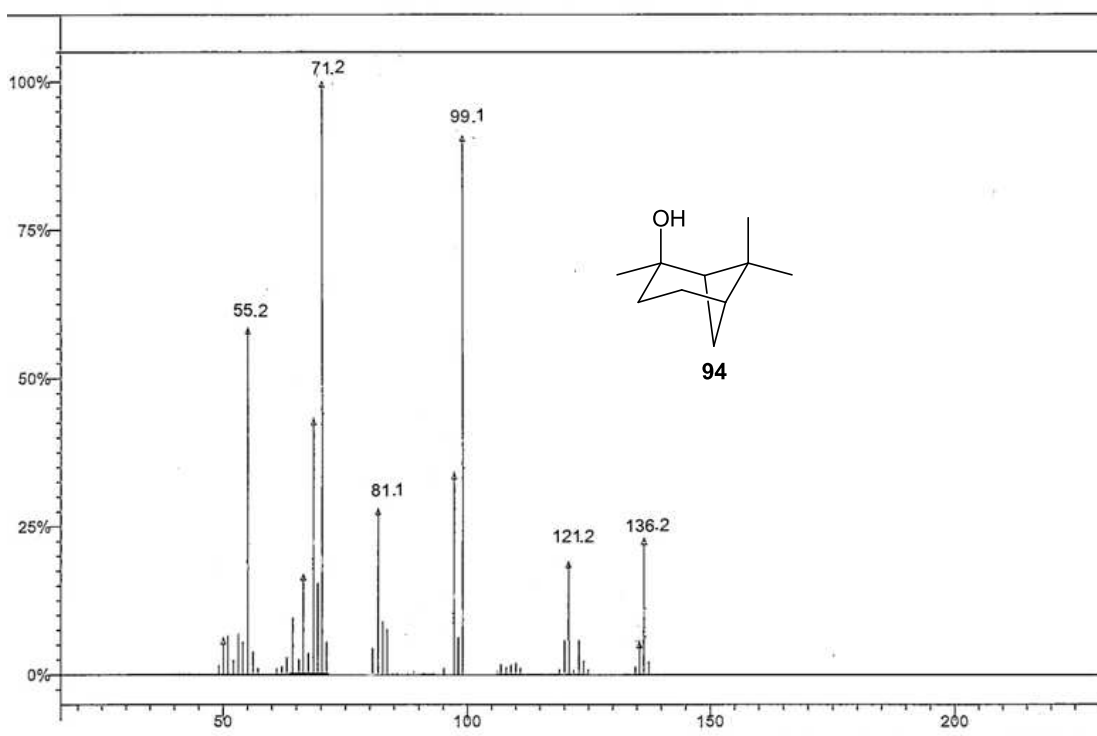


Figura E-135

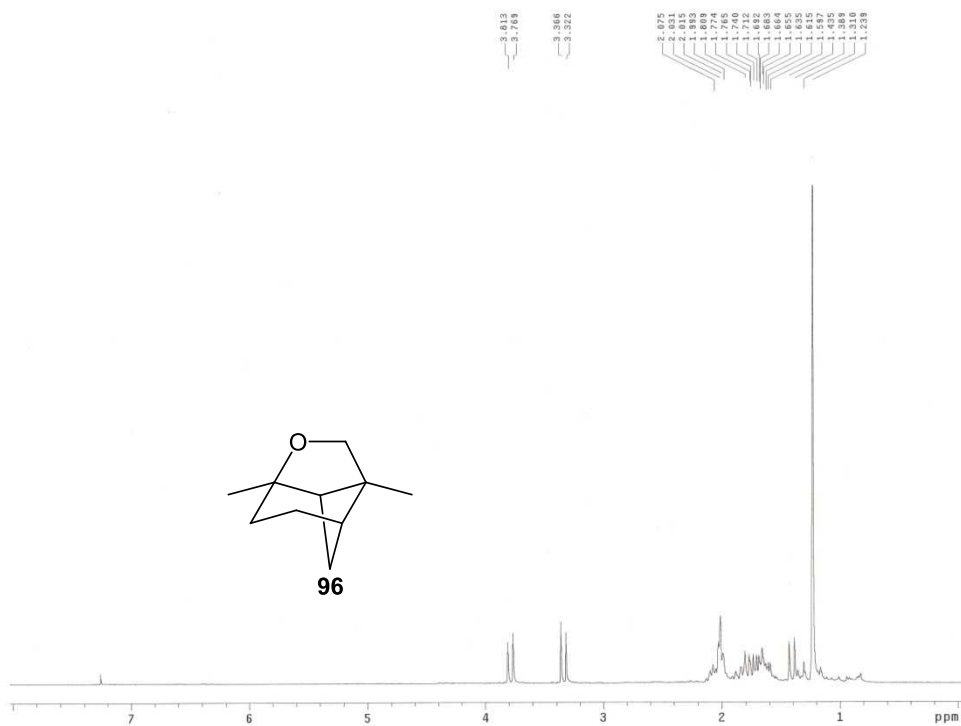


Figura E-136

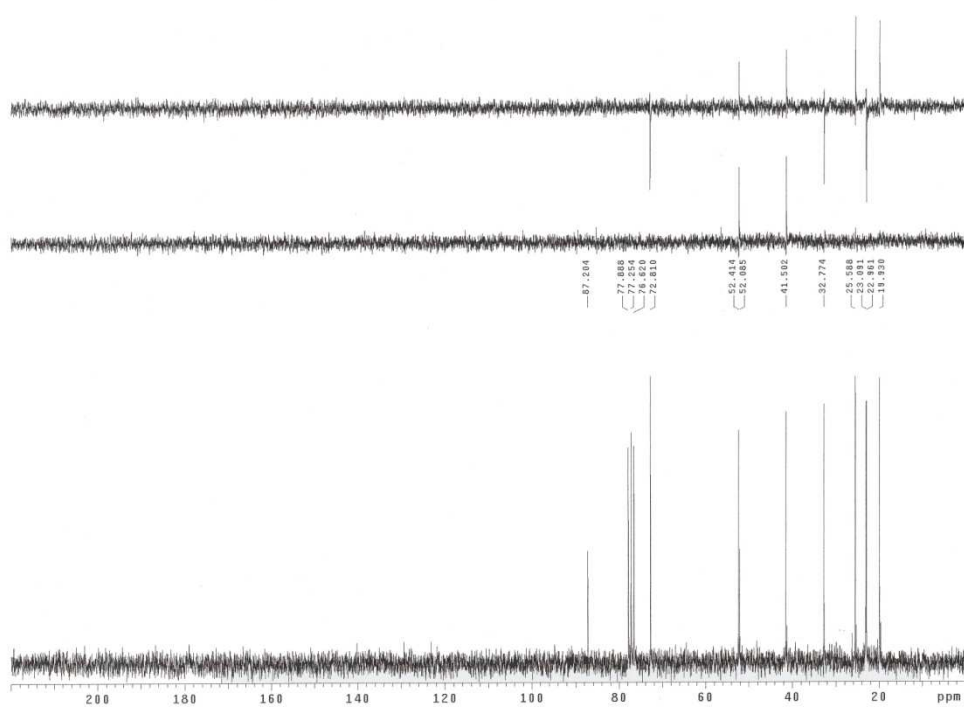


Figura E-137

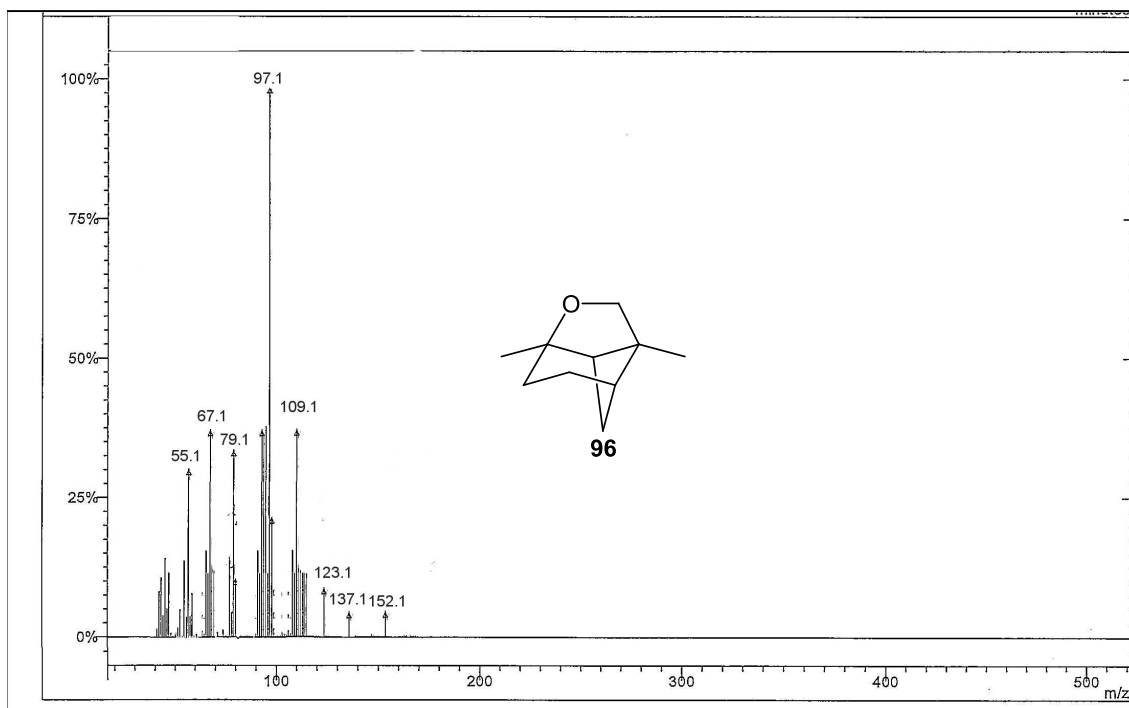


Figura E-138

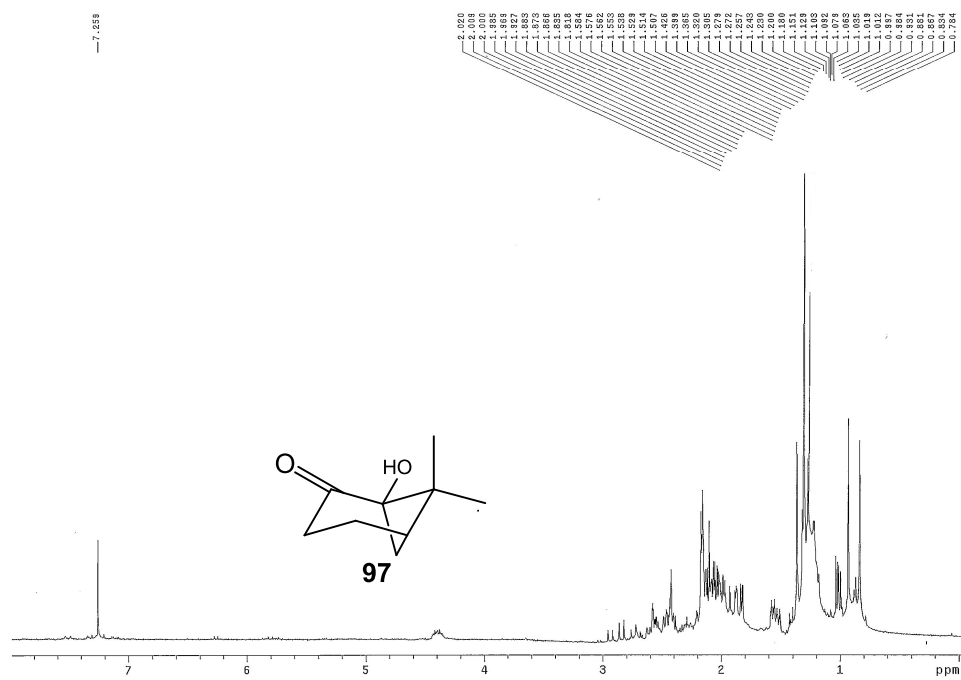


Figura E-139

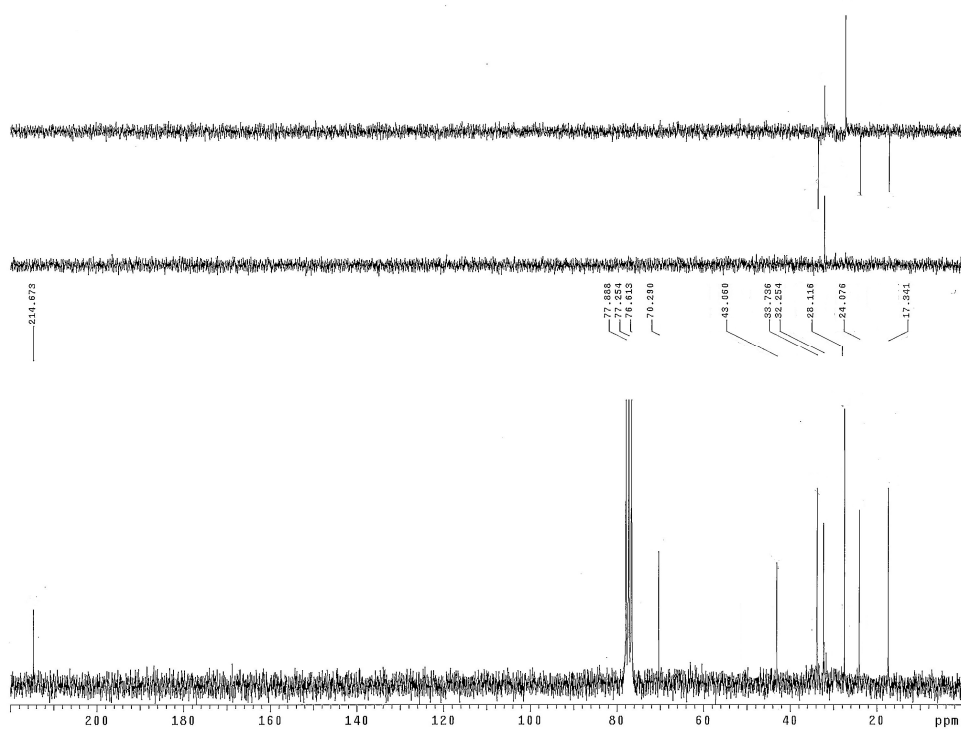


Figura E-140

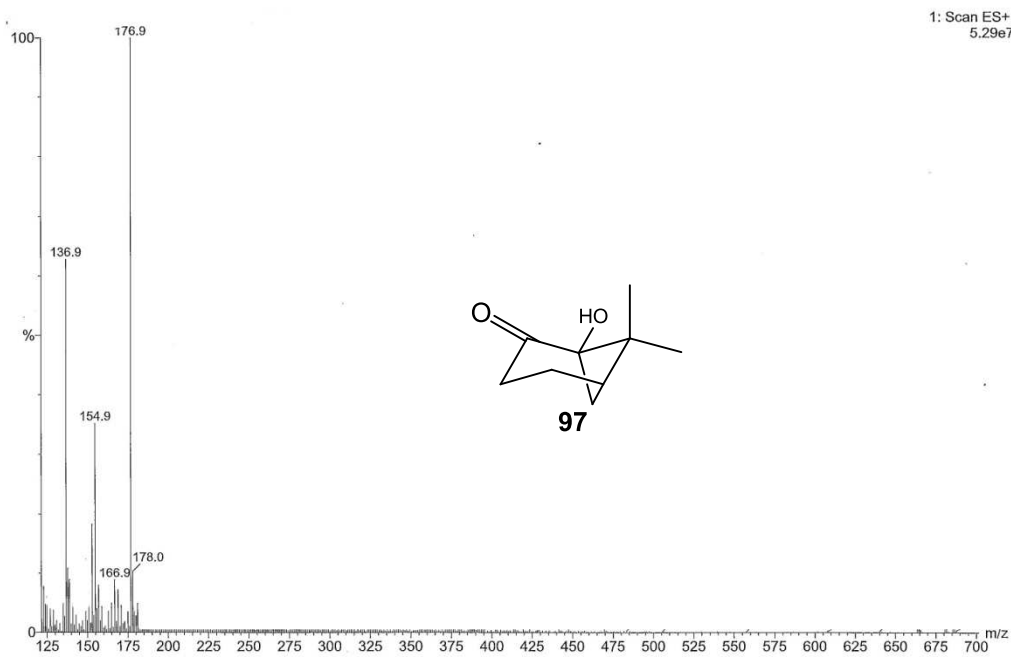


Figura E-141

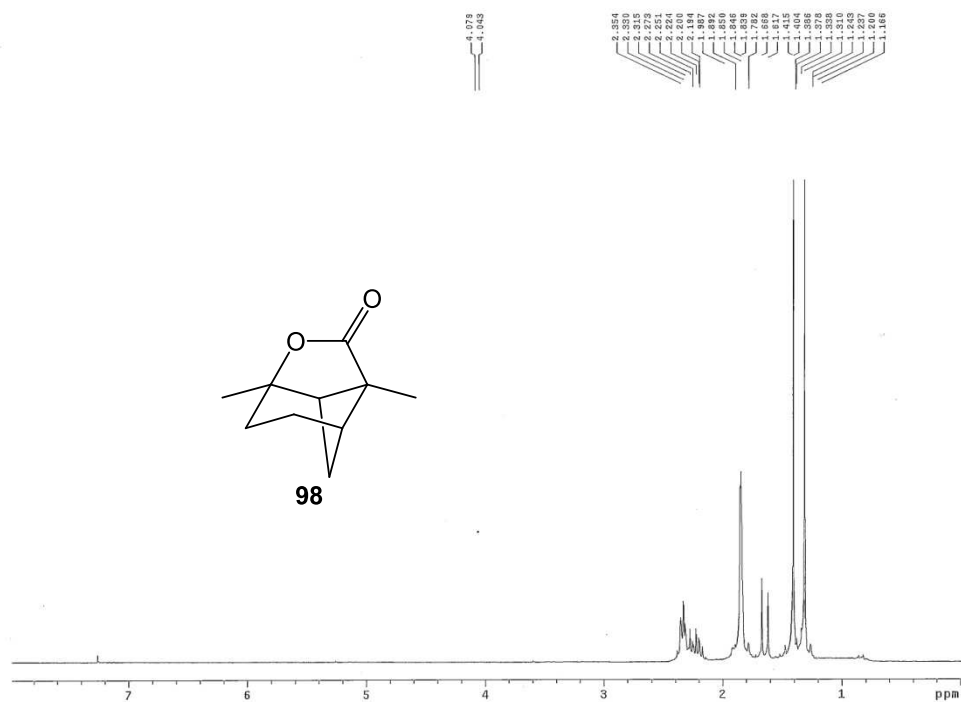


Figura E-142

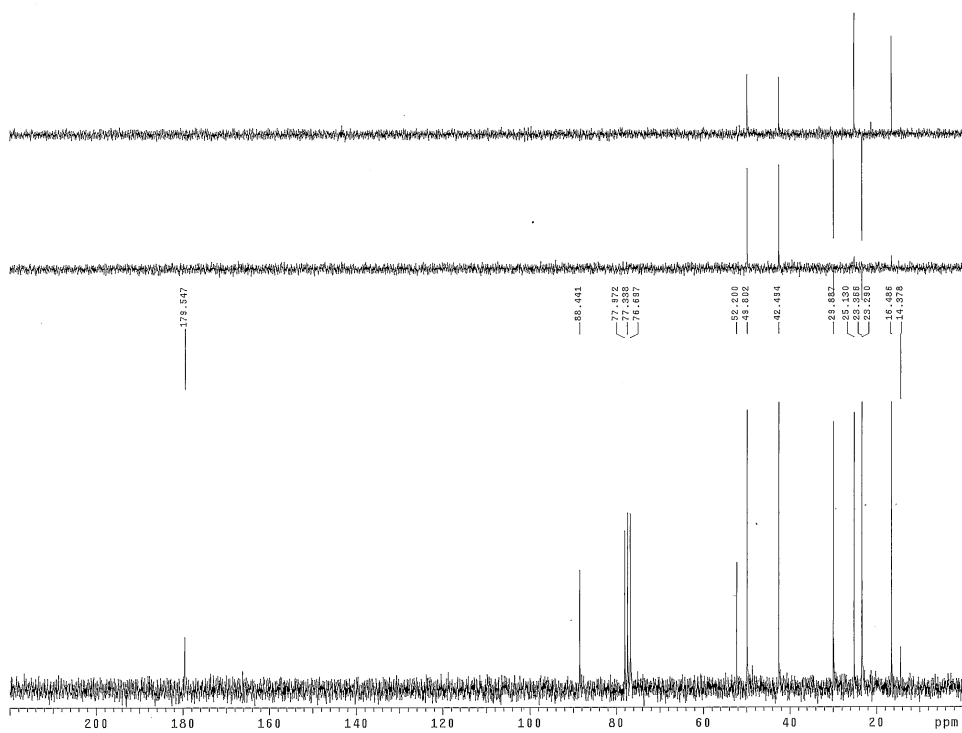


Figura E-143

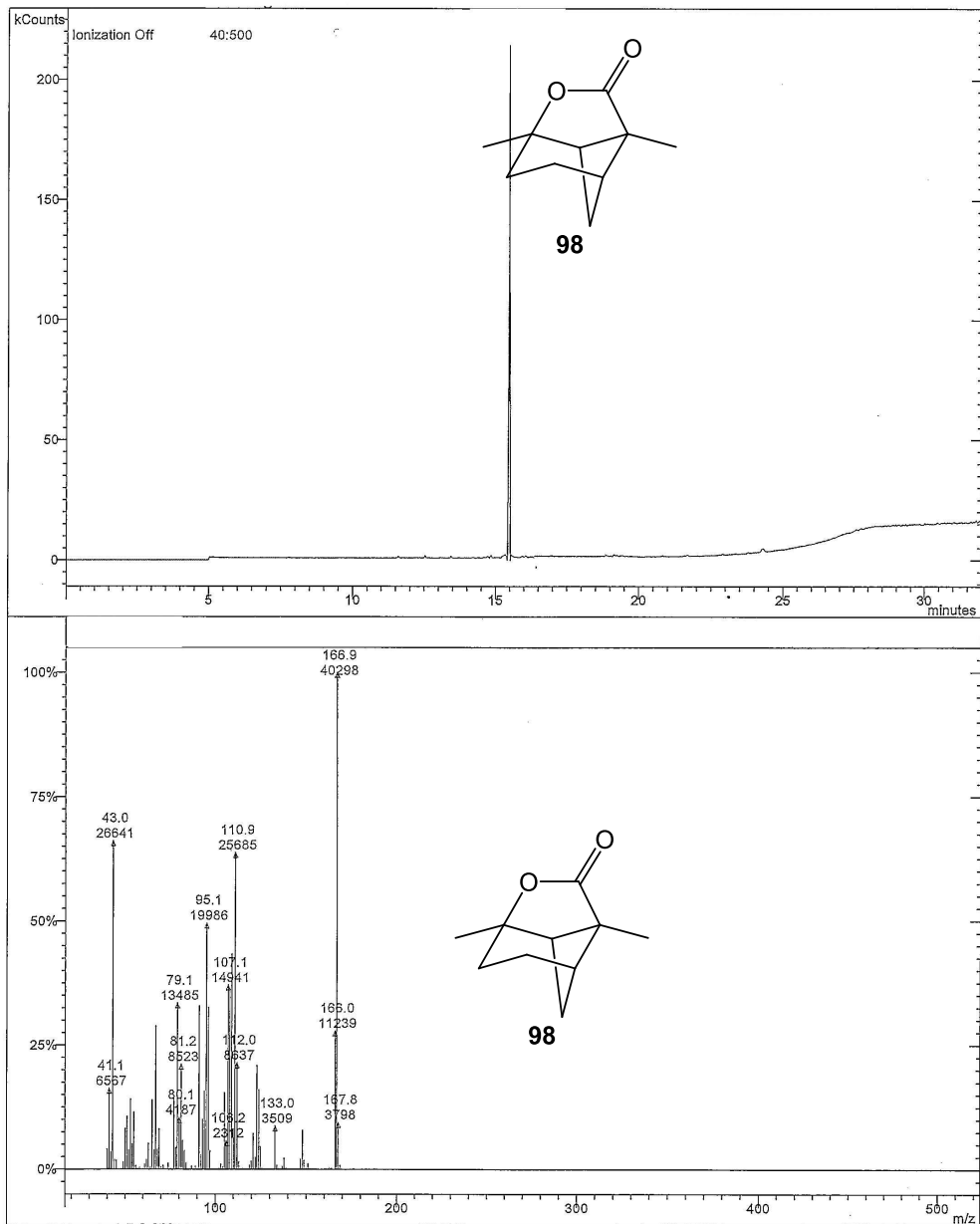


Figura E-144

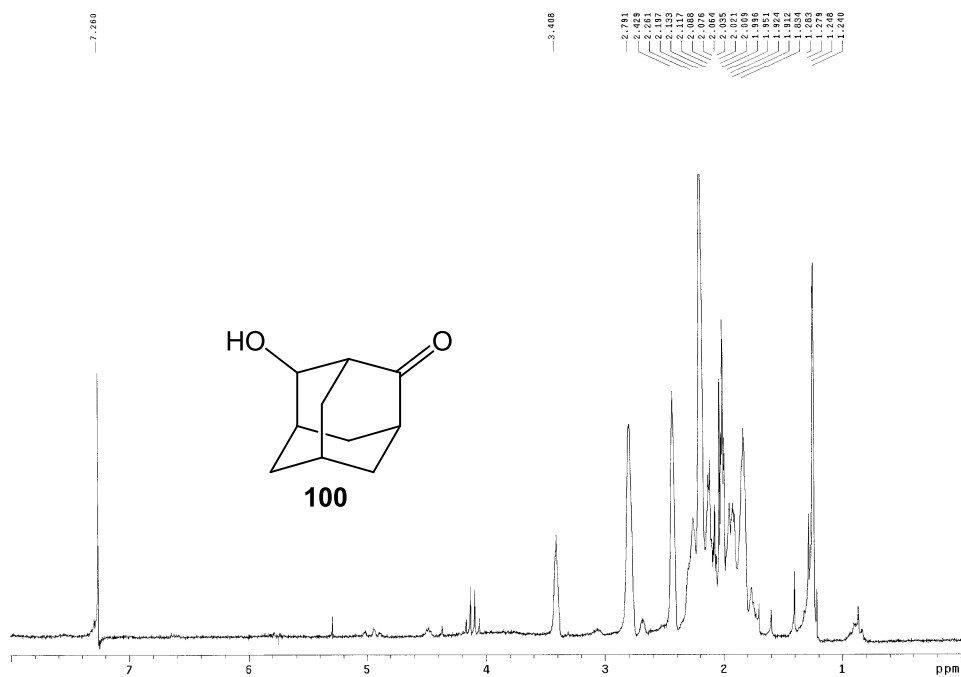


Figura E-145

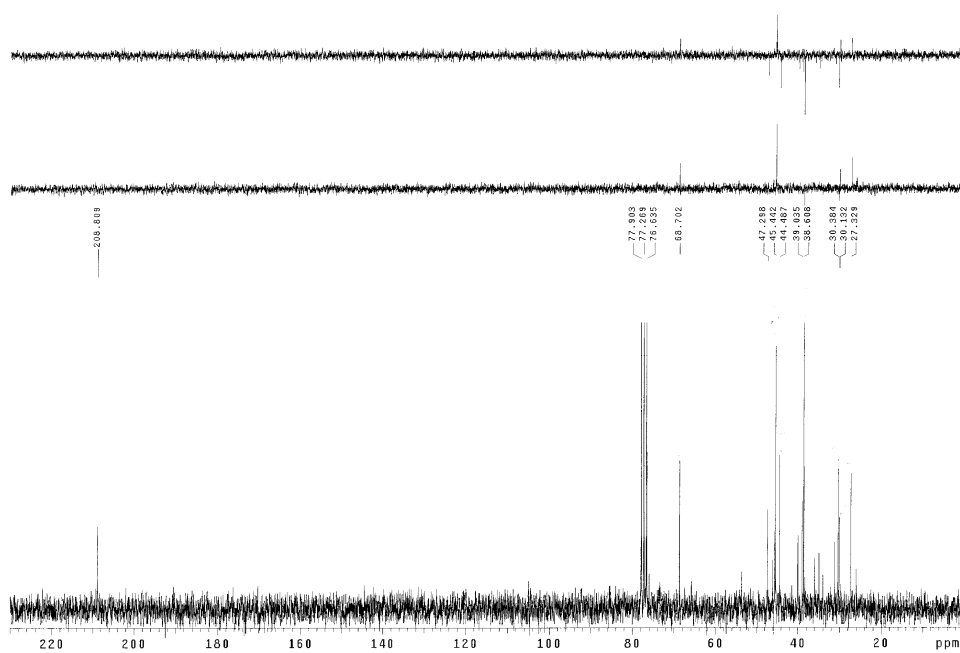


Figura E-146

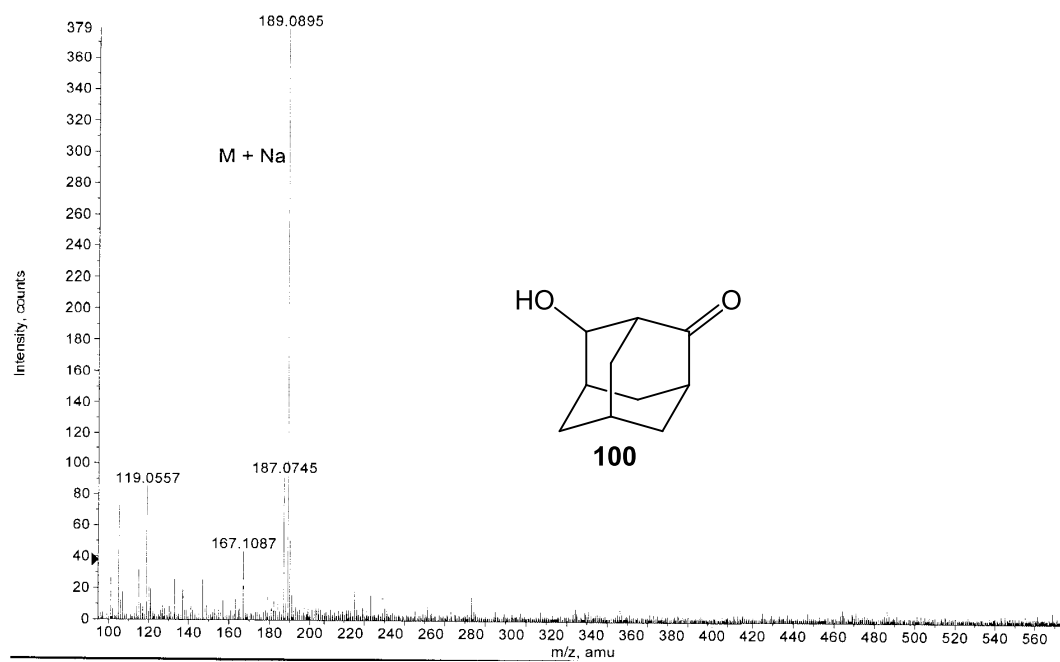


Figura E-147

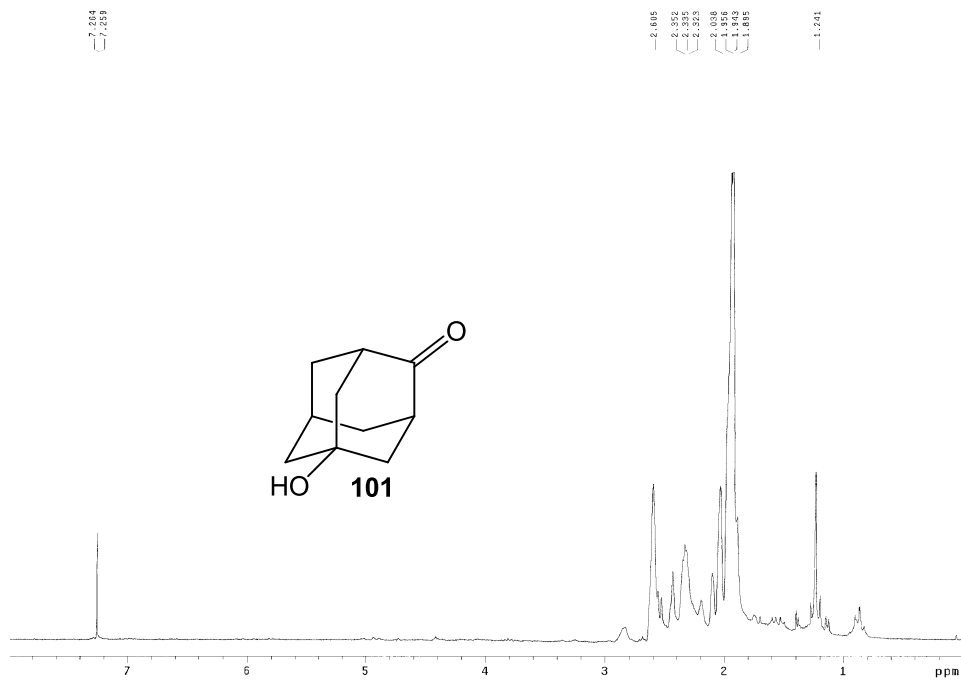


Figura E-150

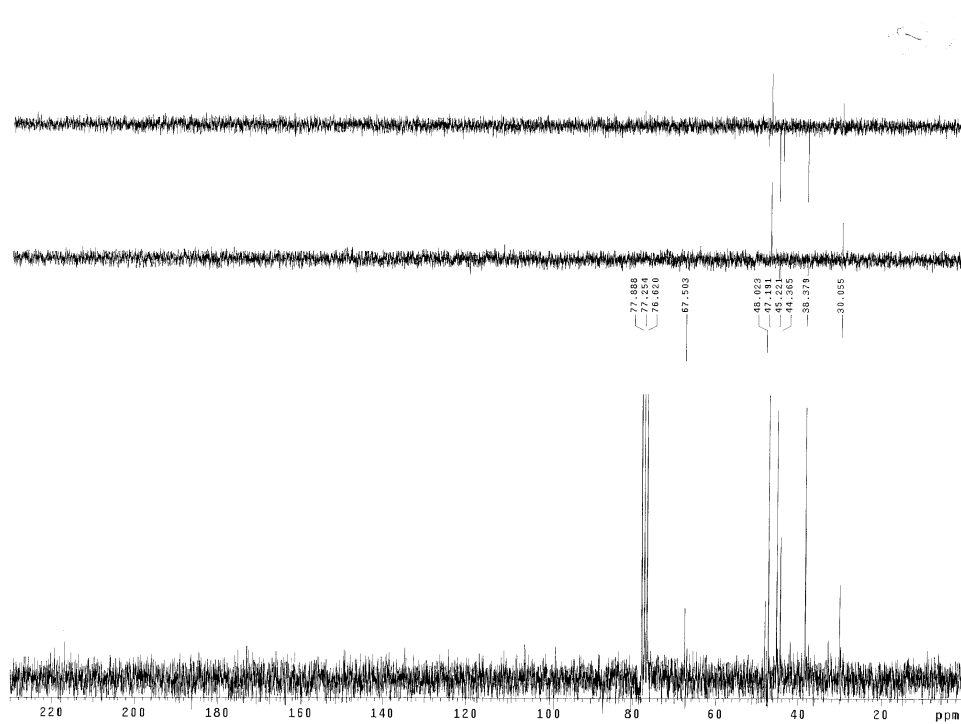


Figura E-151

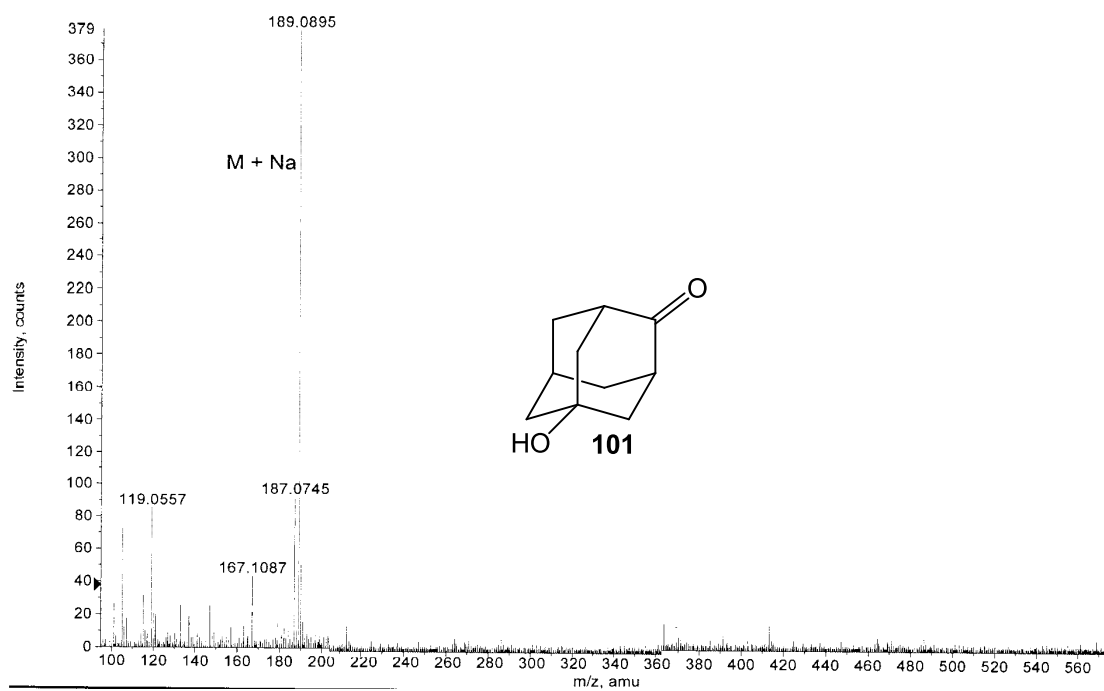


Figura E-152

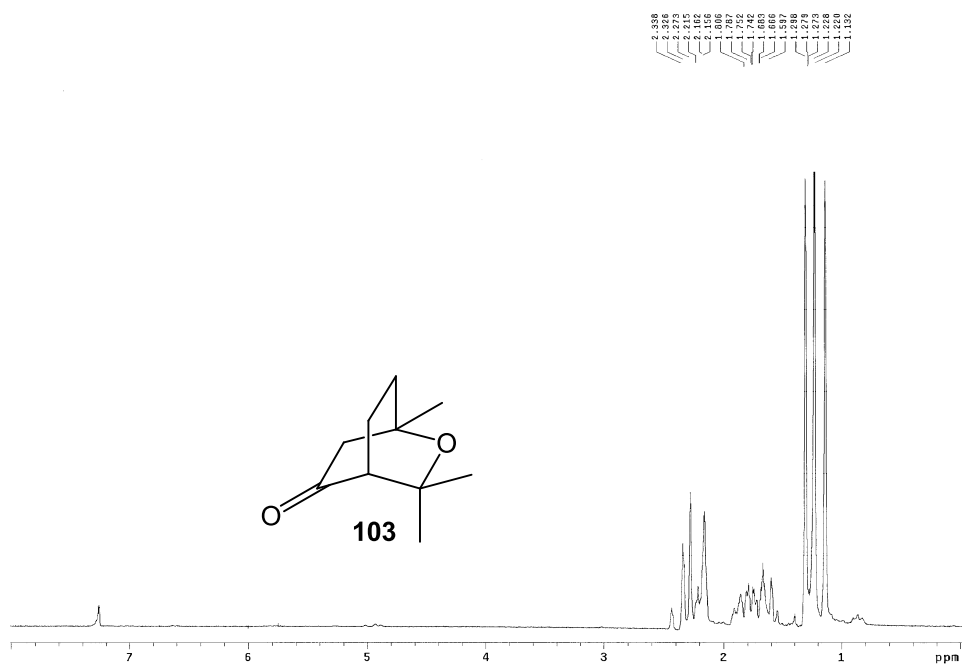


Figura E-153

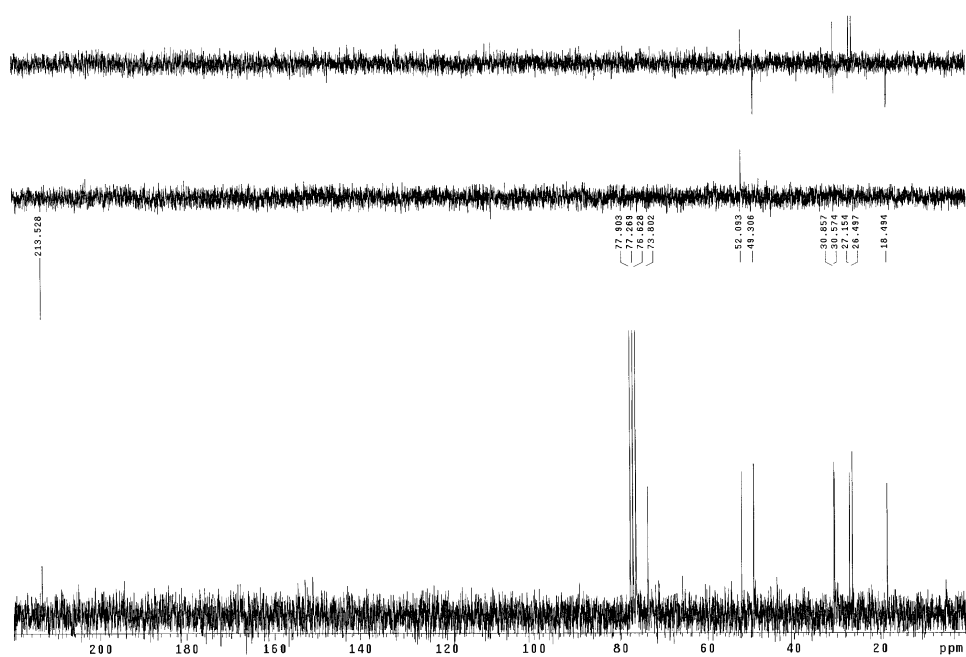


Figura E-154

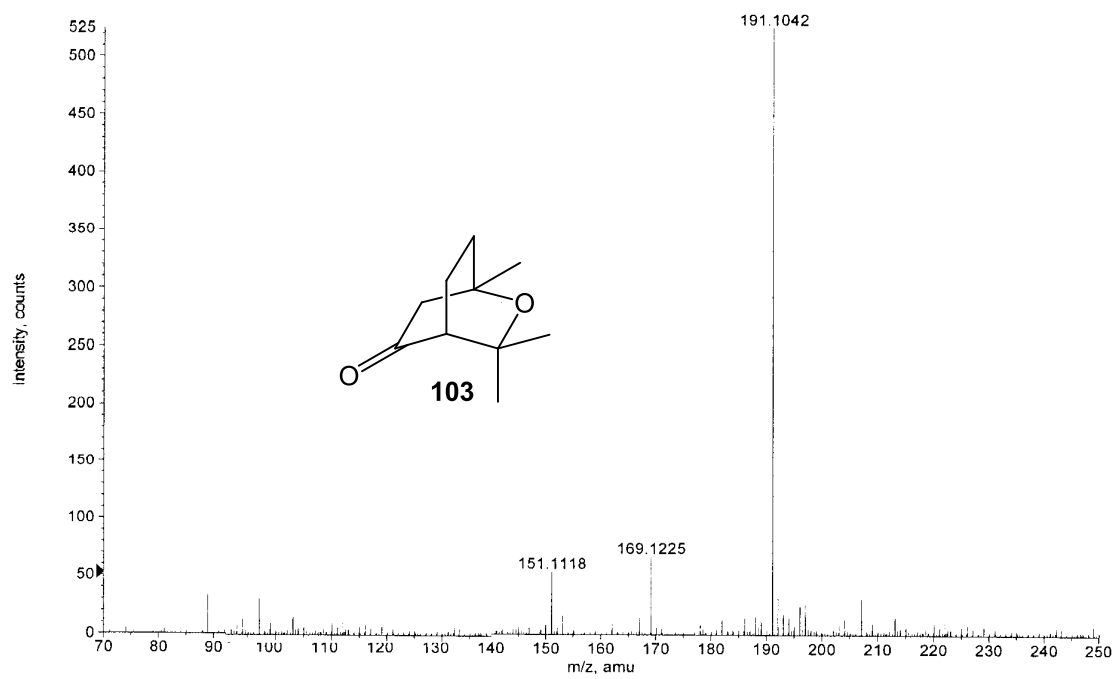


Figura E-155

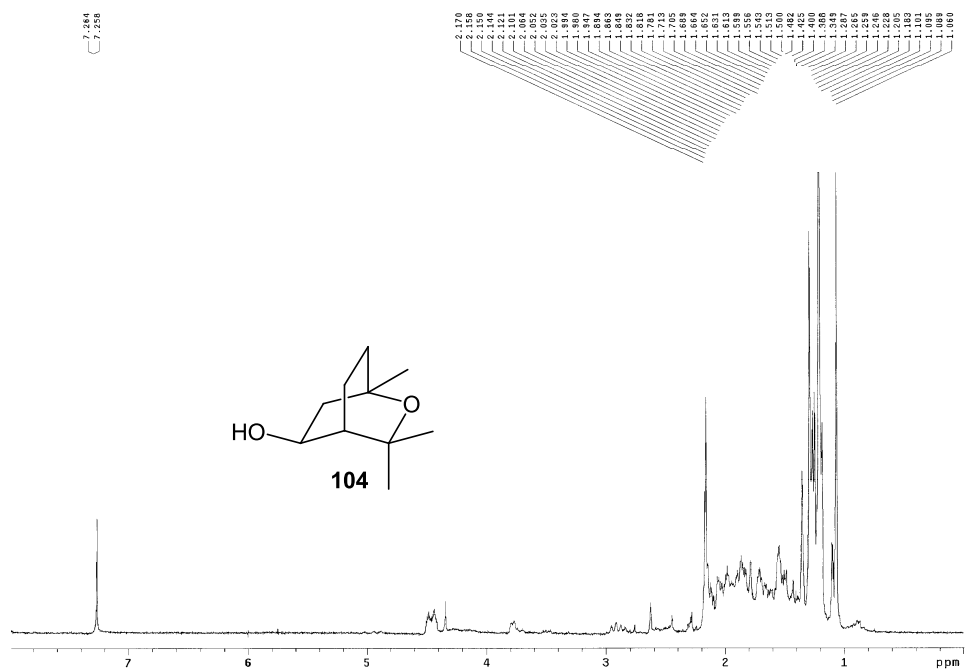


Figura E-156

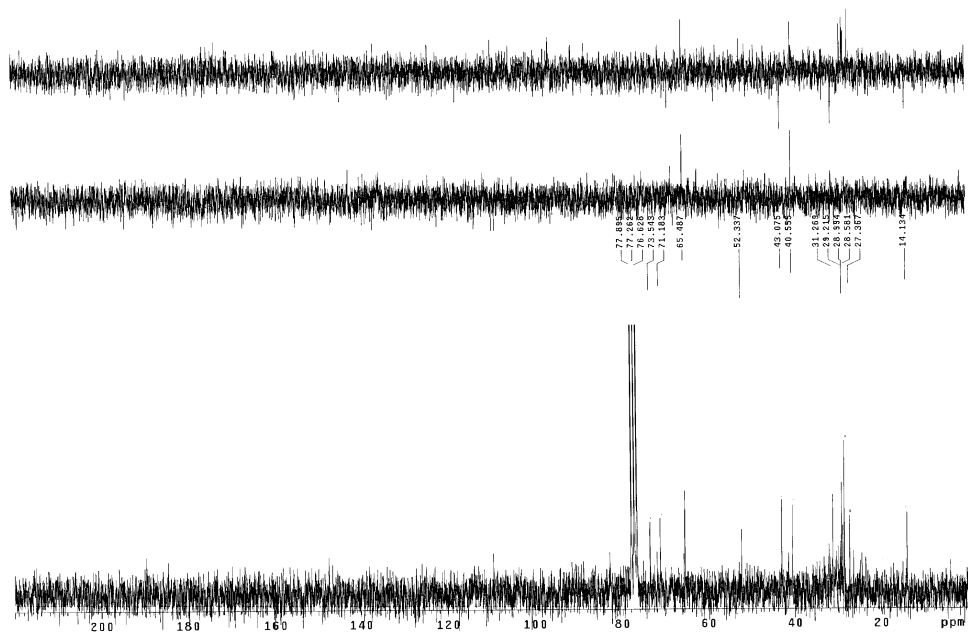


Figura E-157

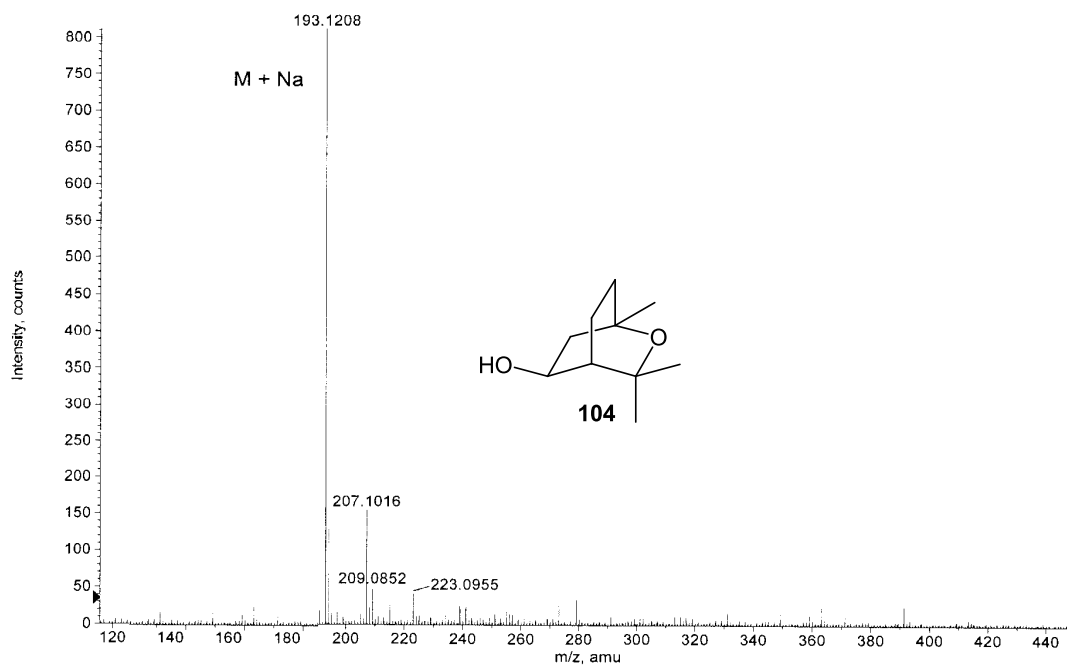


Figura E-158

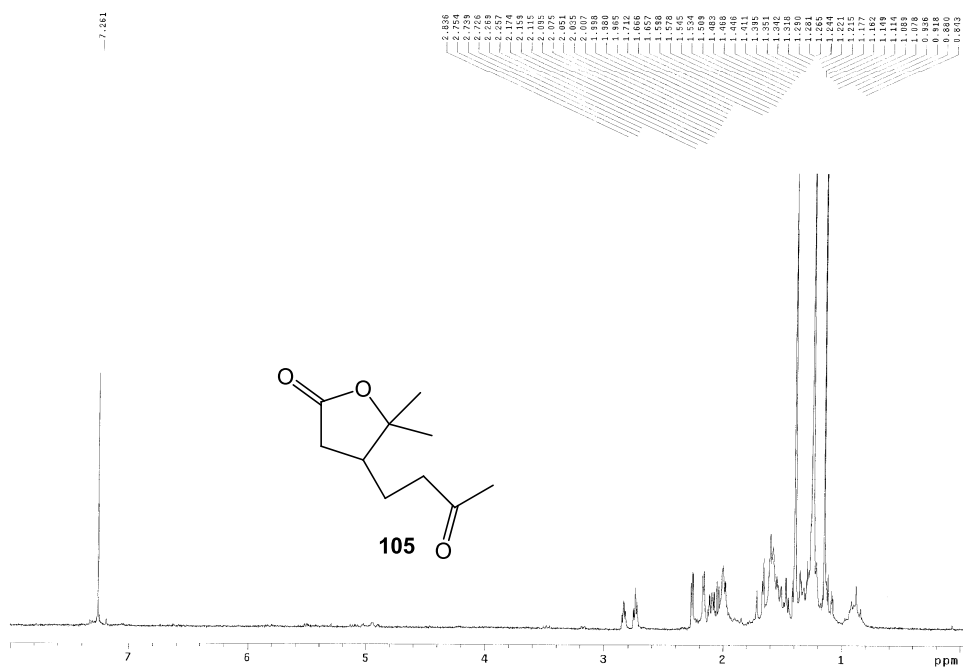


Figura E-159

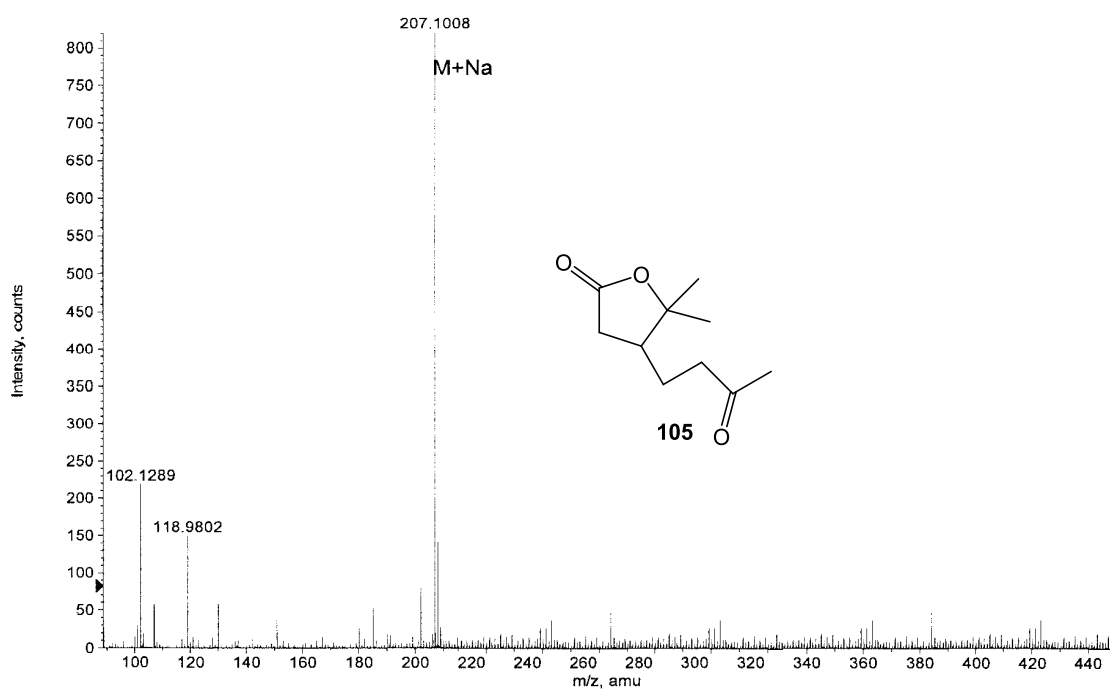


Figura E-160

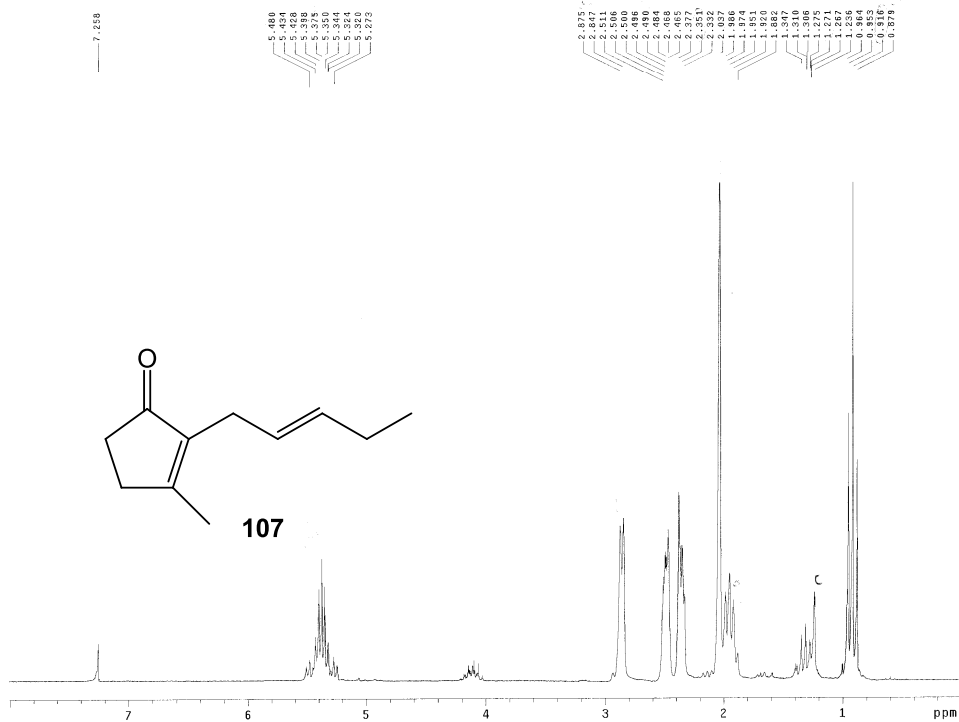


Figura E-161

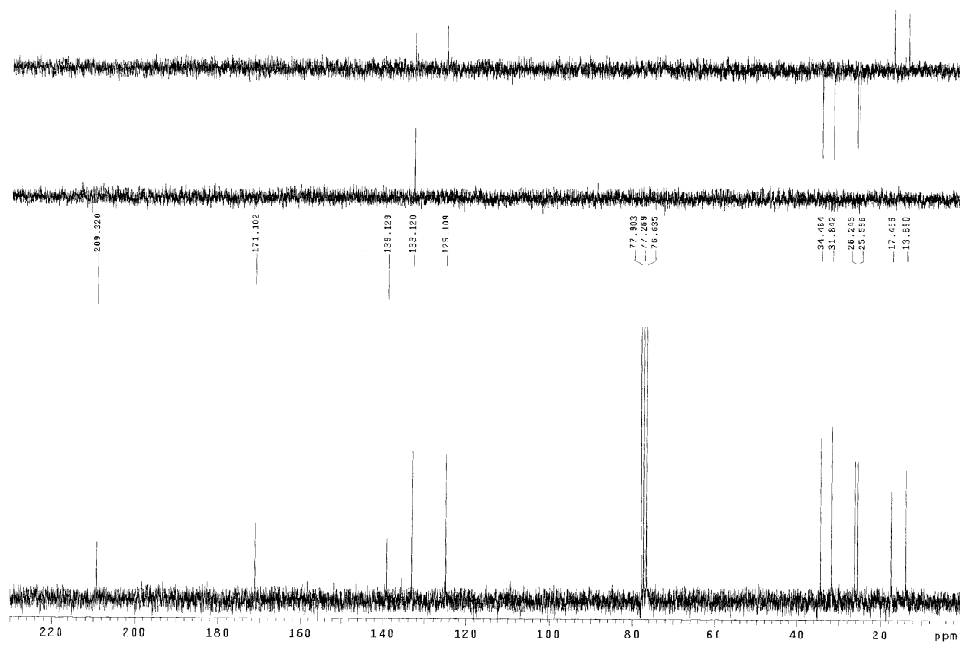


Figura E-162

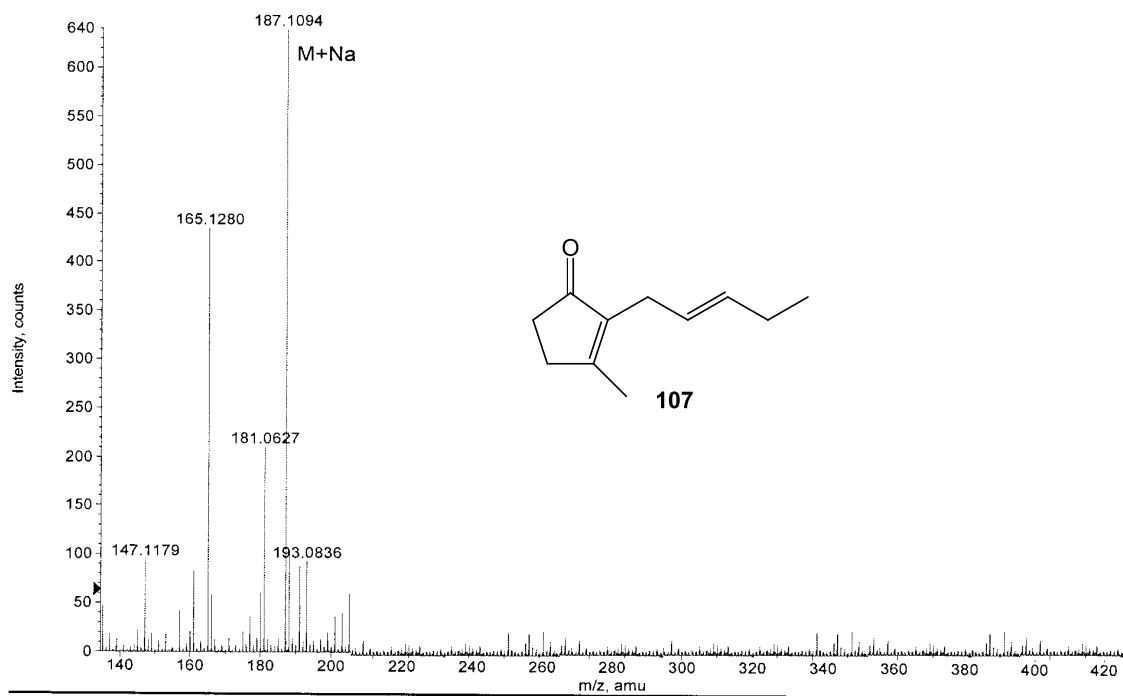


Figura E-163

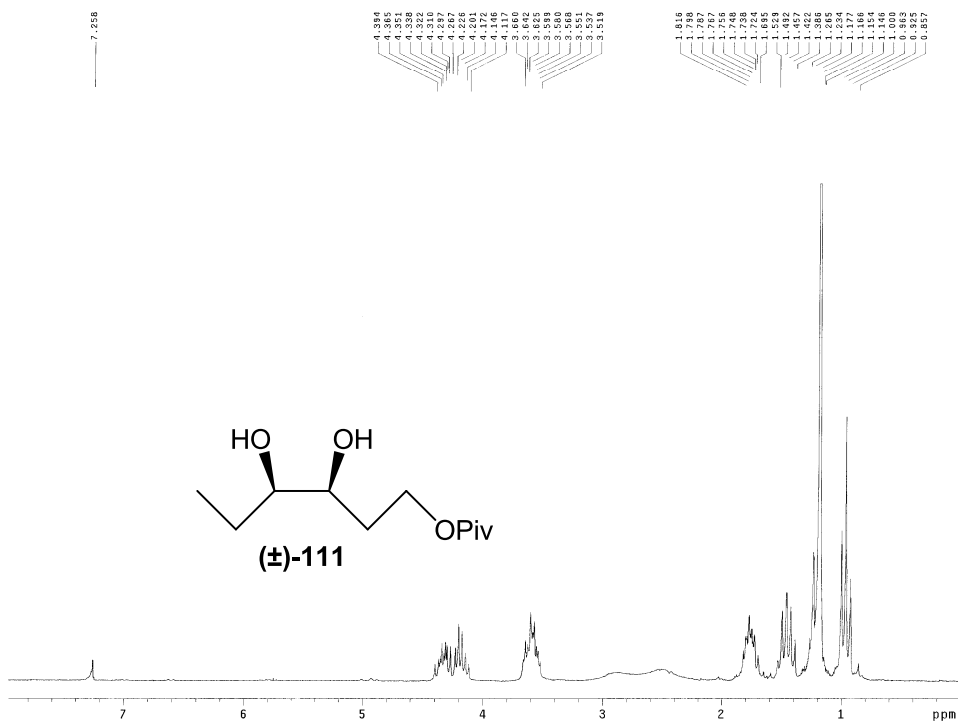


Figura E-164

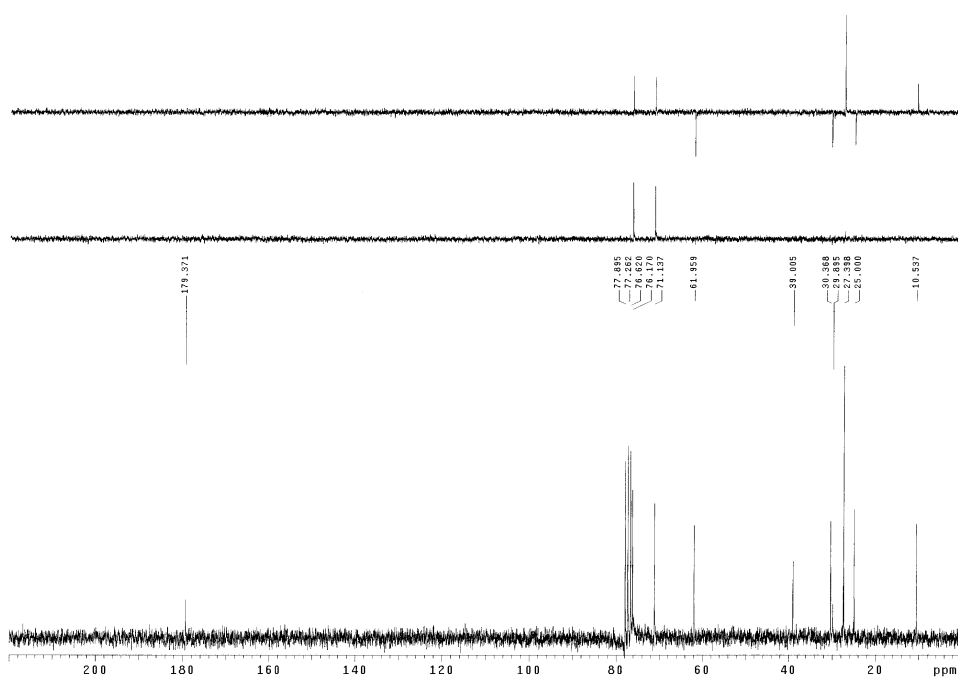


Figura E-165

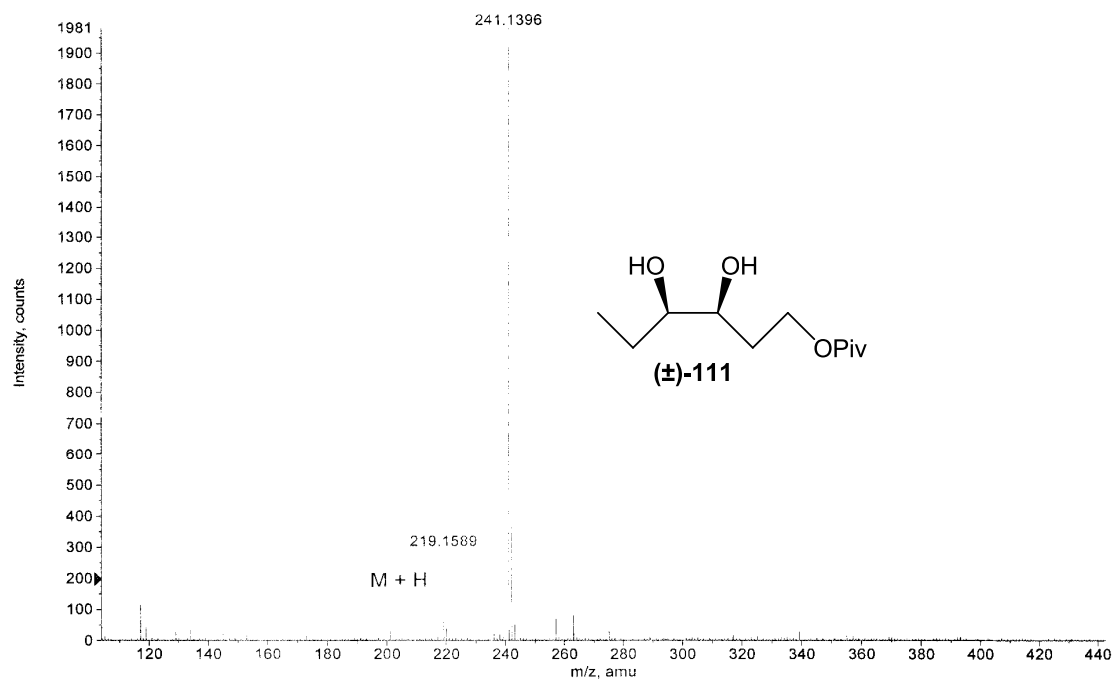


Figura E-166

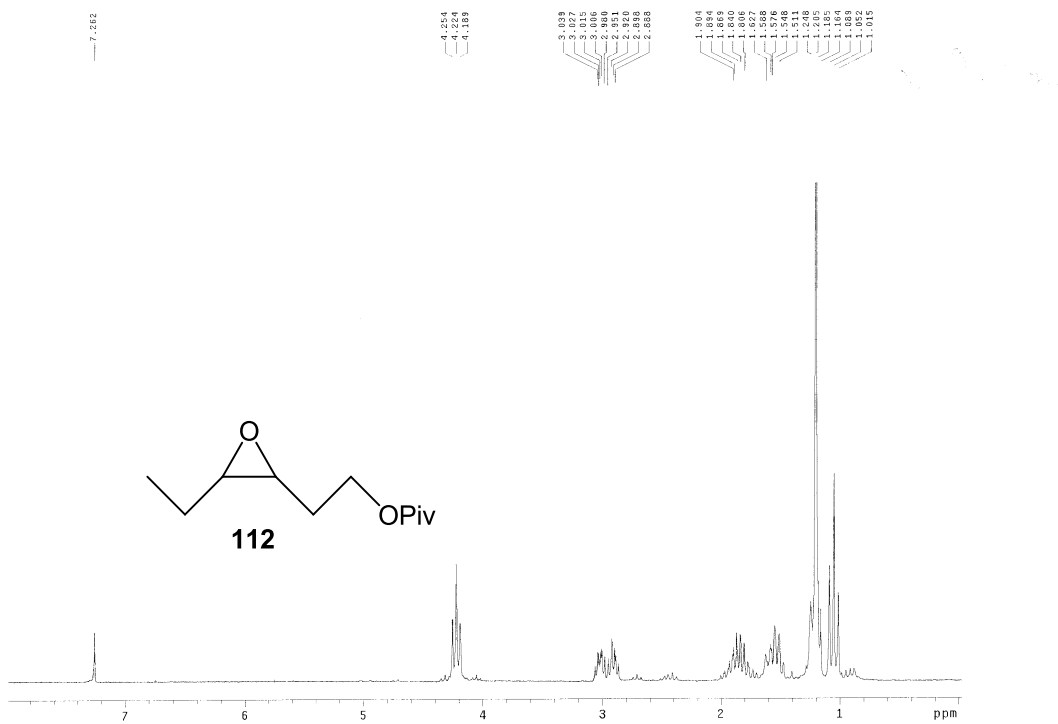


Figura E-167

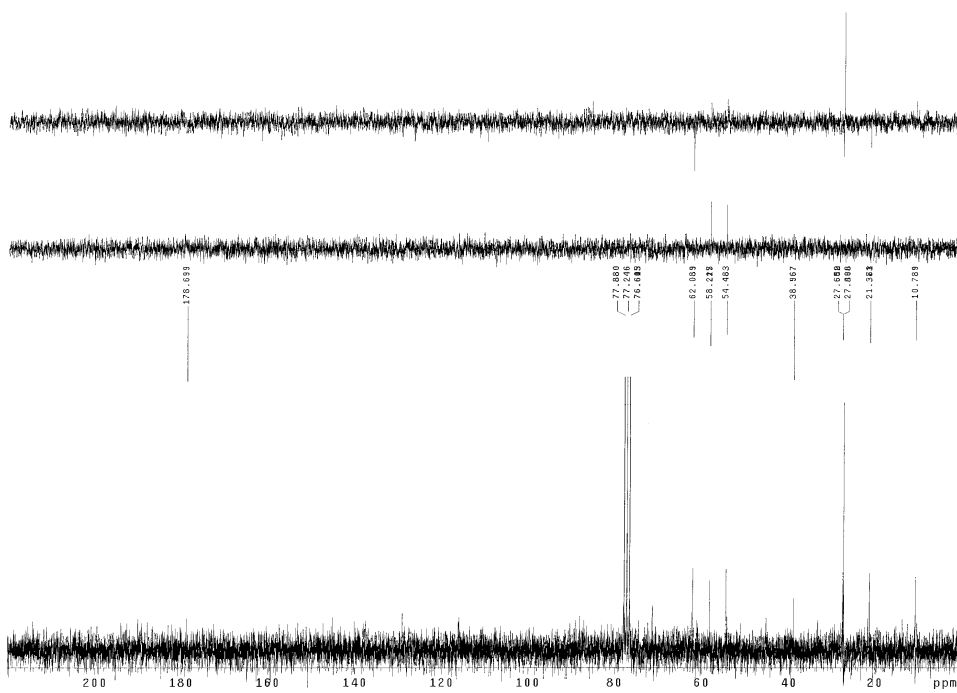


Figura E-168

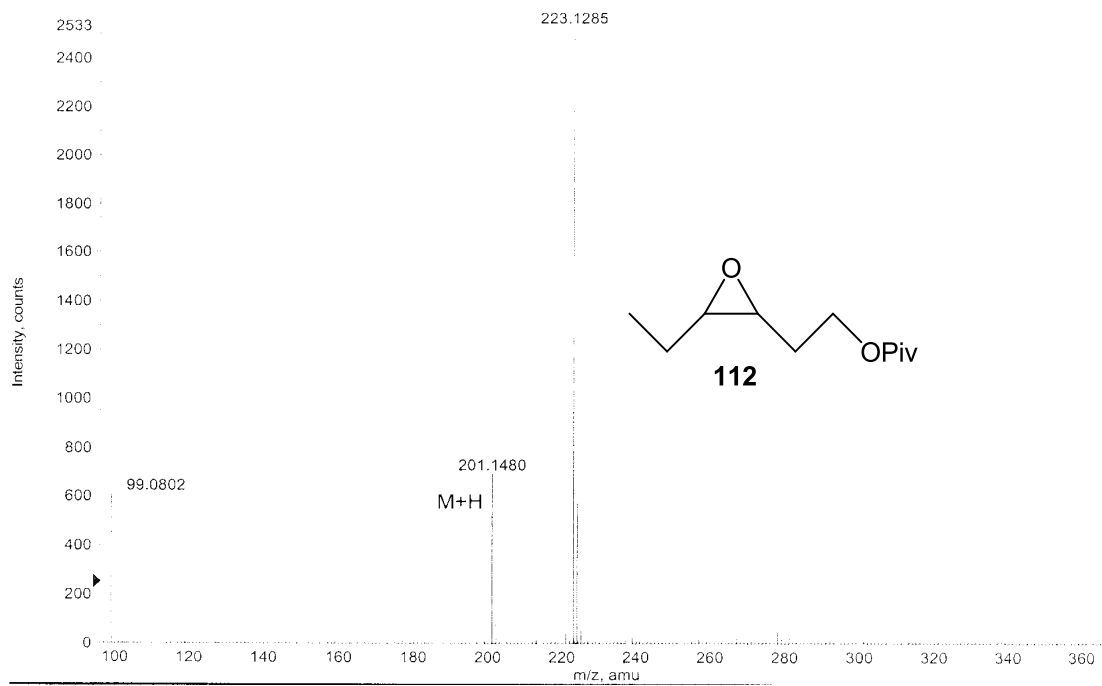


Figura E-169

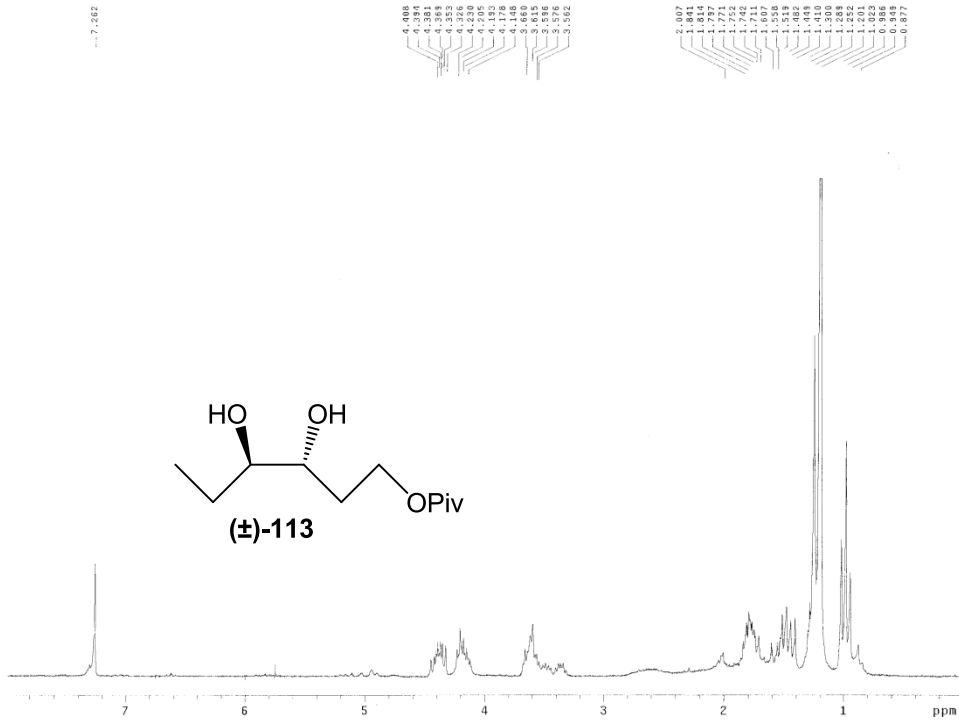


Figura E-170

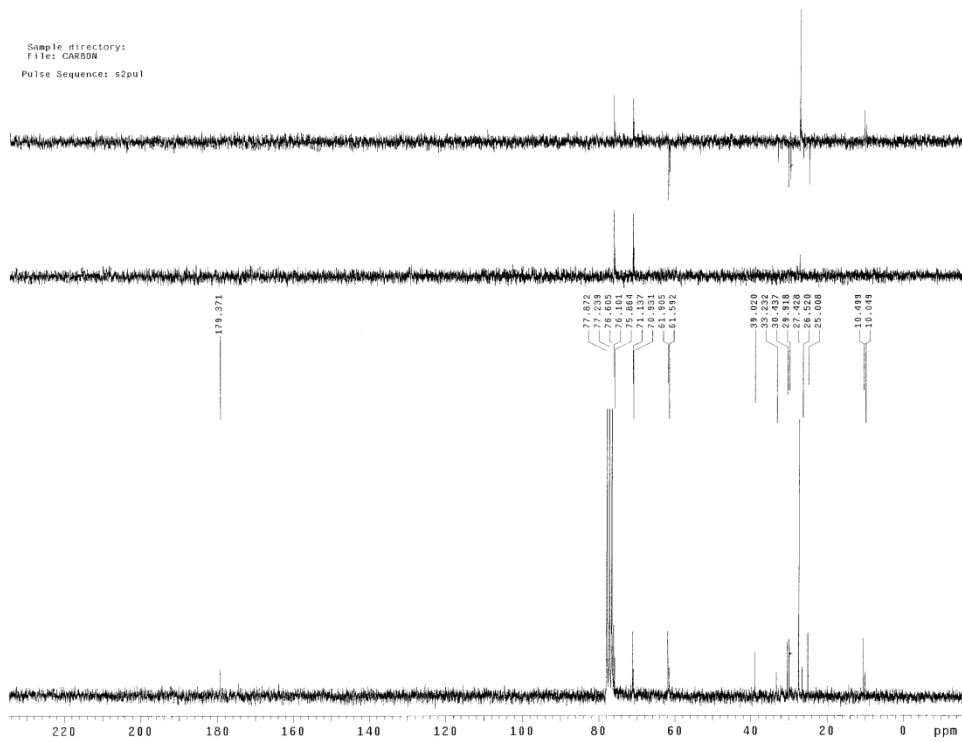


Figura E-171

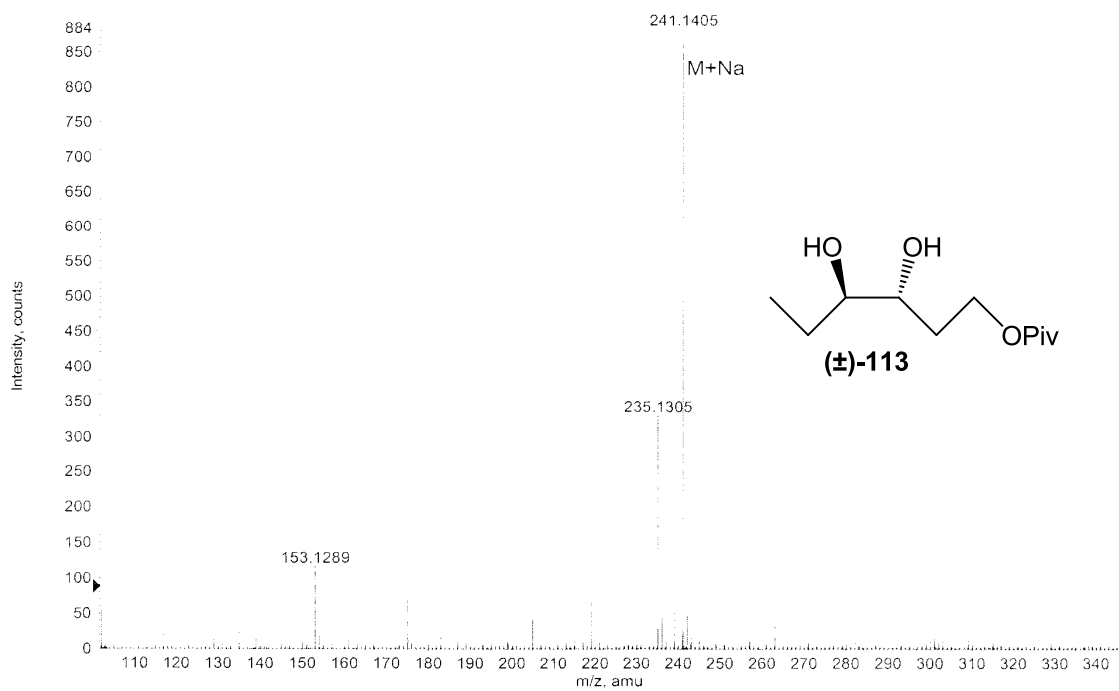


Figura E-172

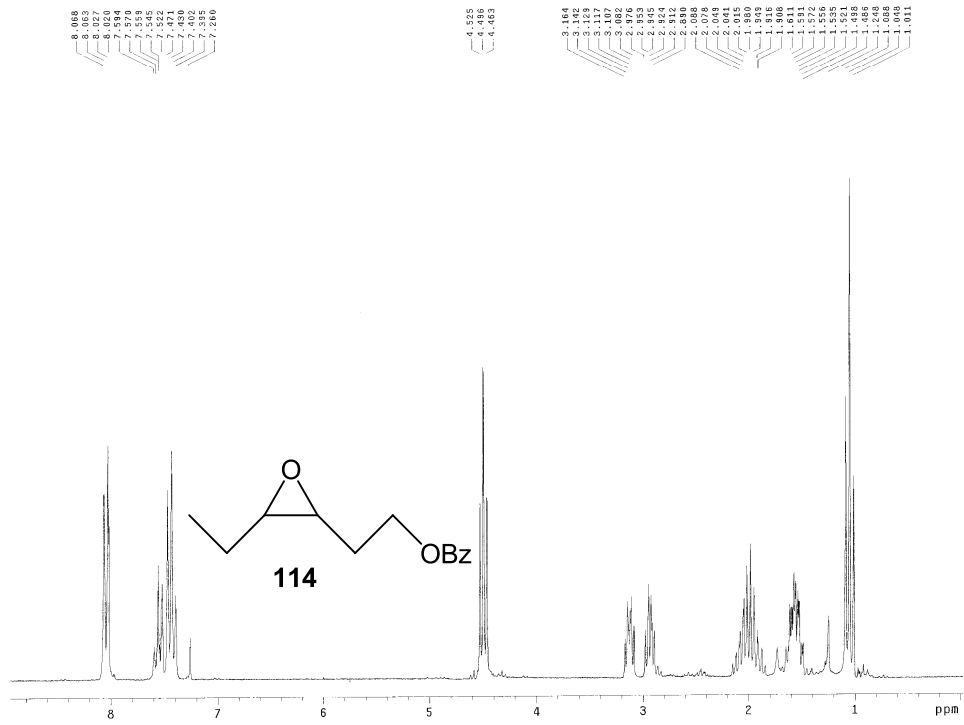


Figura E-173

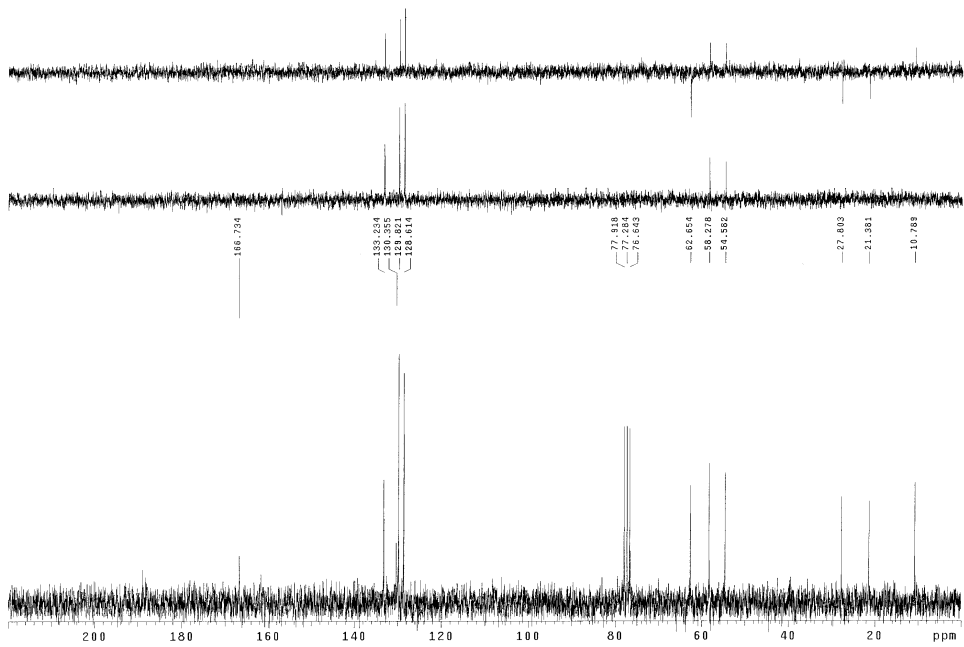


Figura E-174

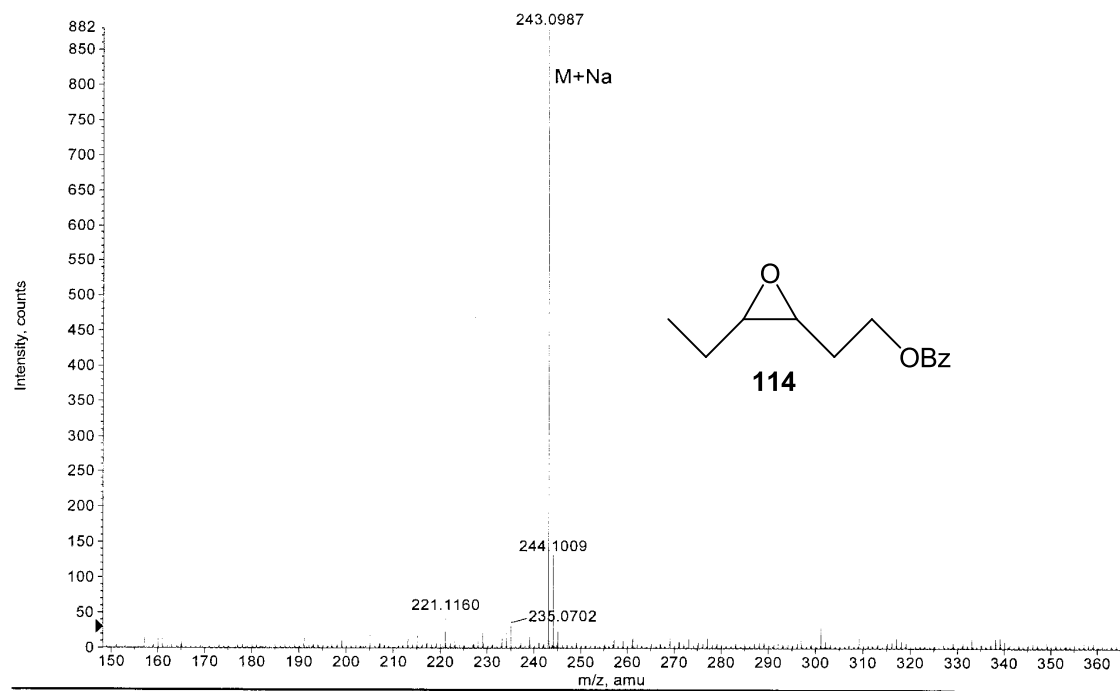


Figura E-175

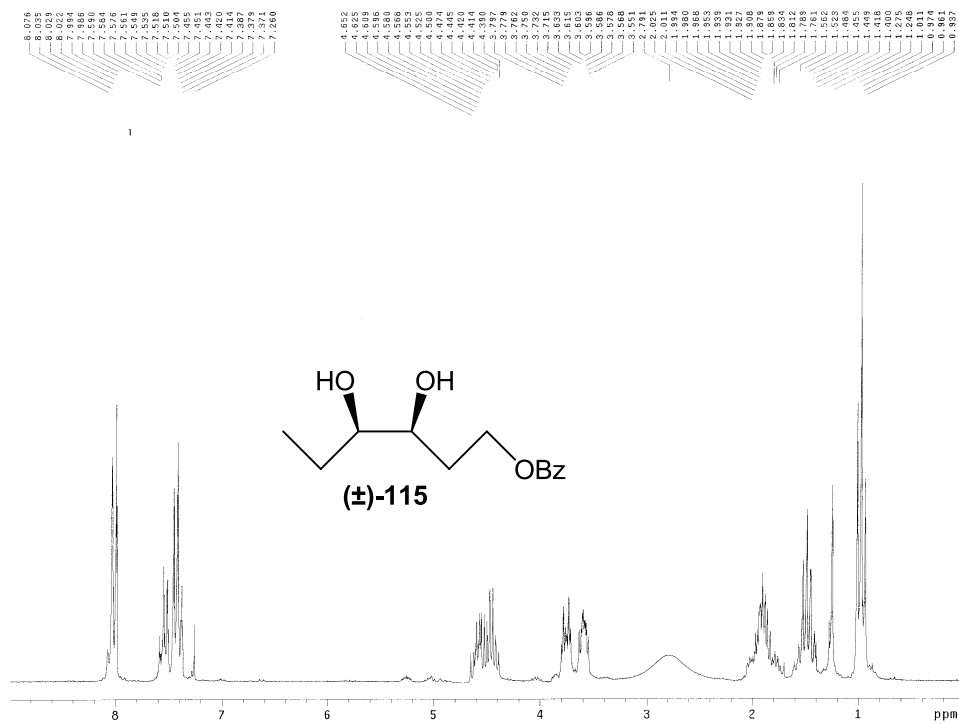


Figura E-176

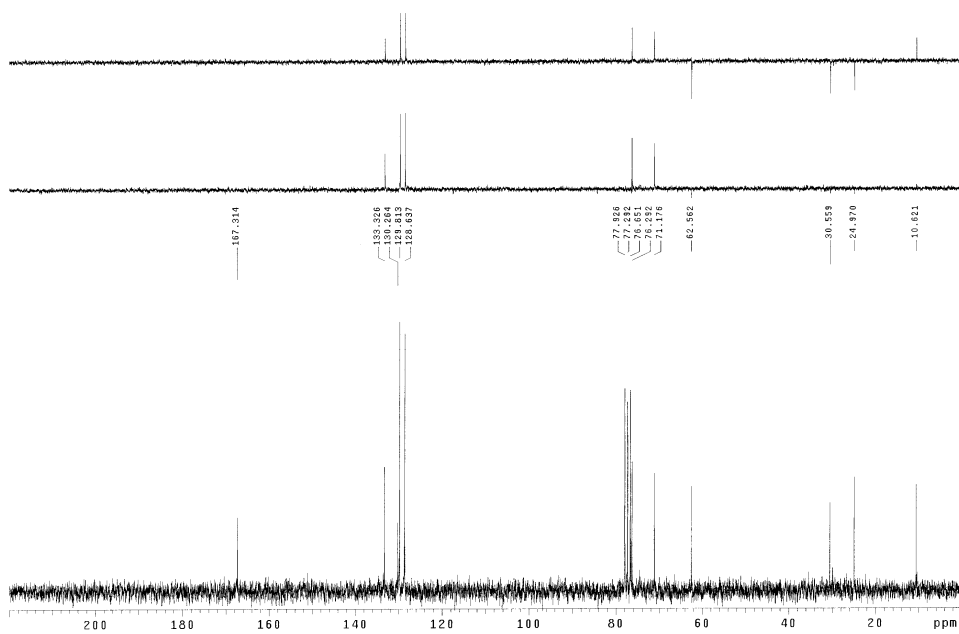


Figura E-177

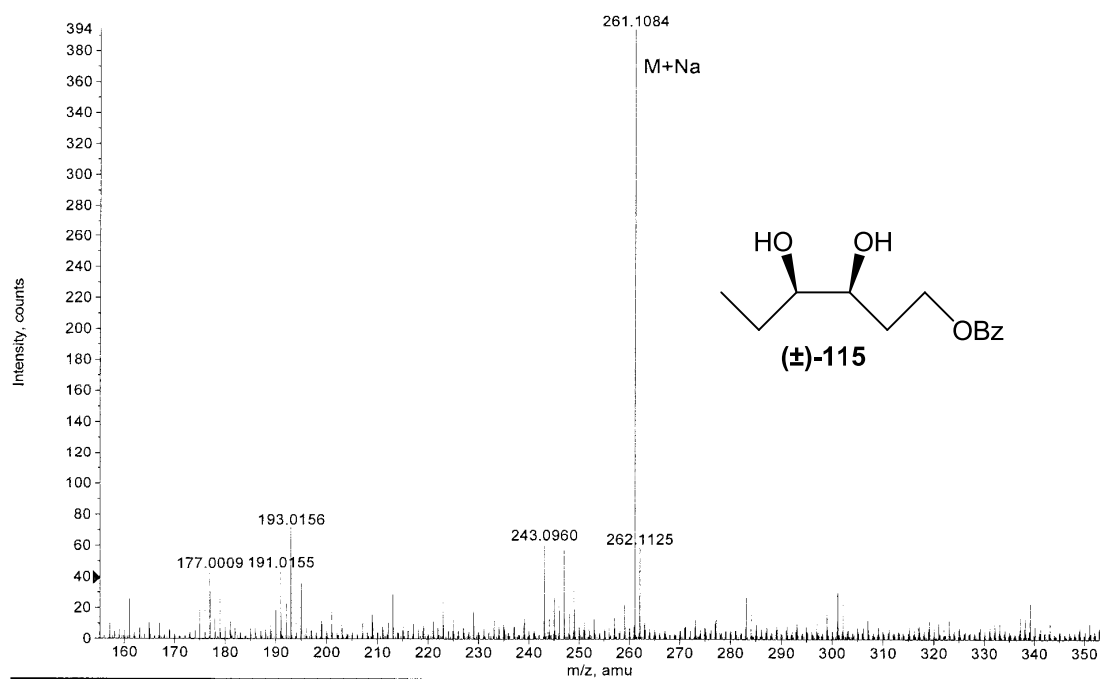


Figura E-178

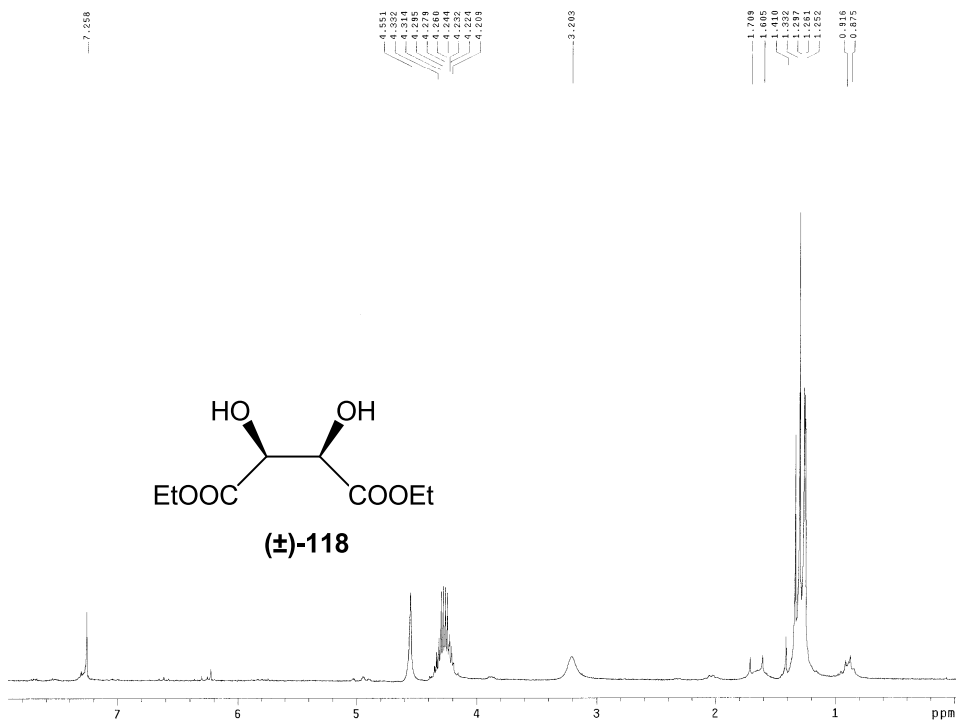


Figura E-179

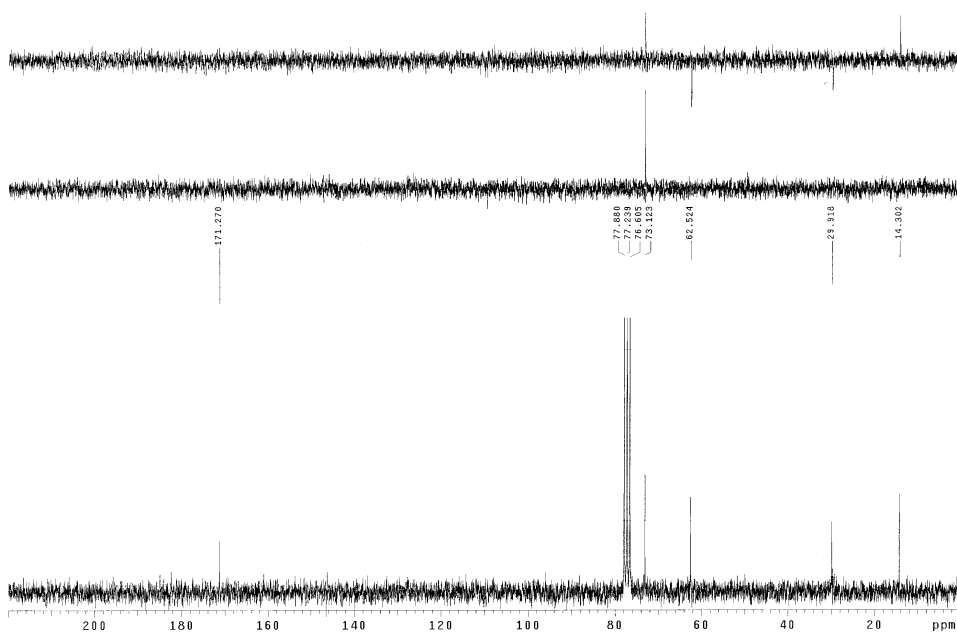


Figura E-180

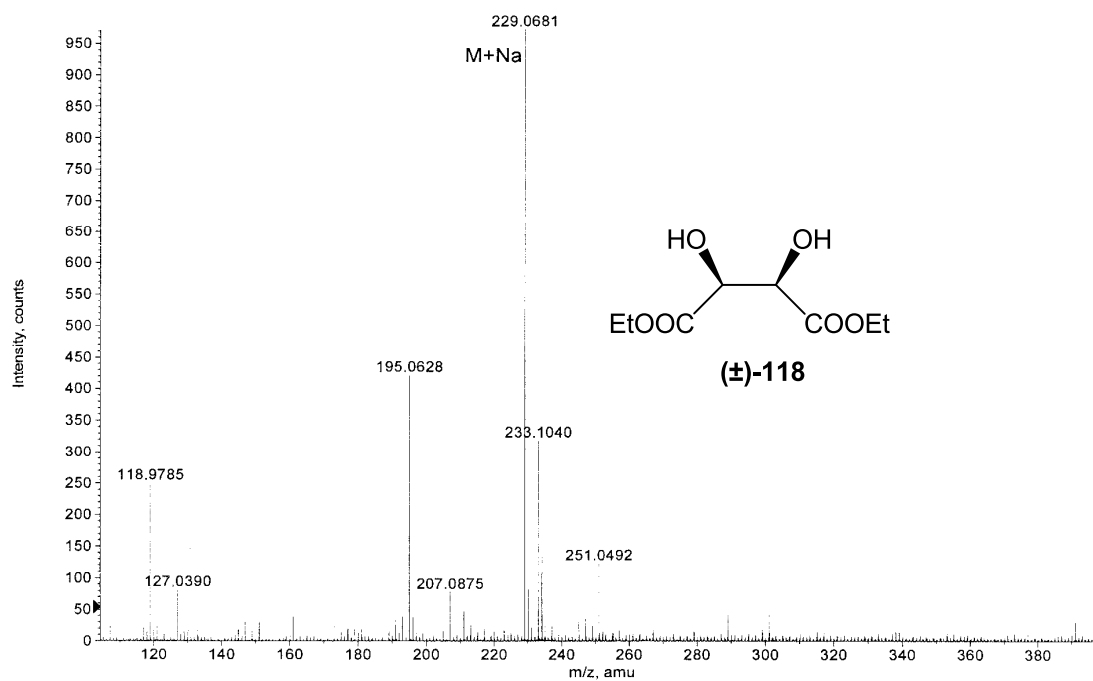


Figura E-181

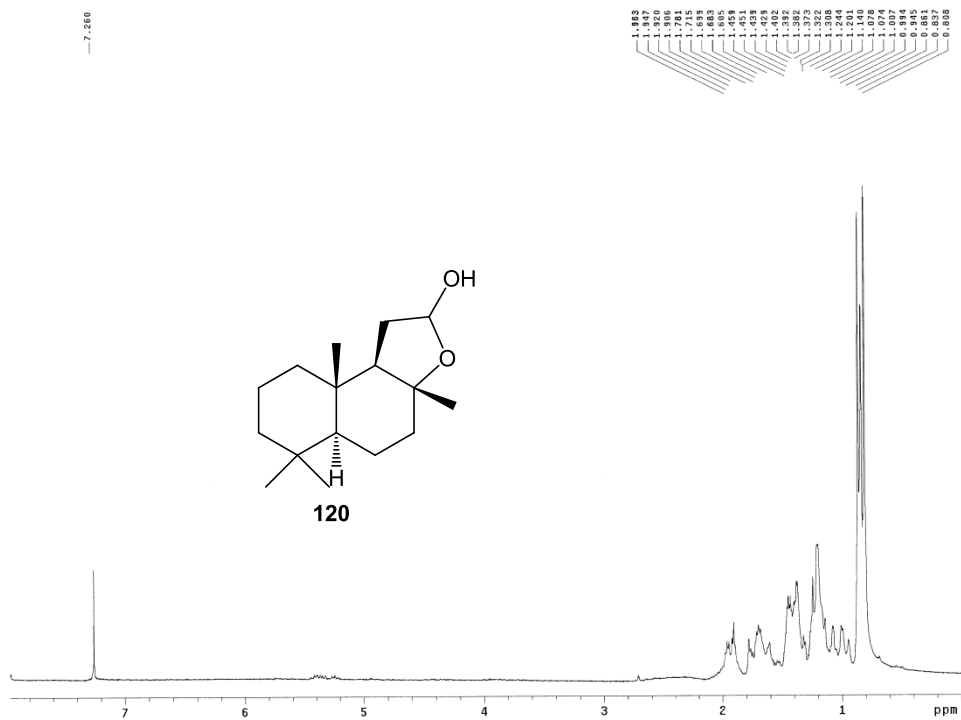


Figura E-182

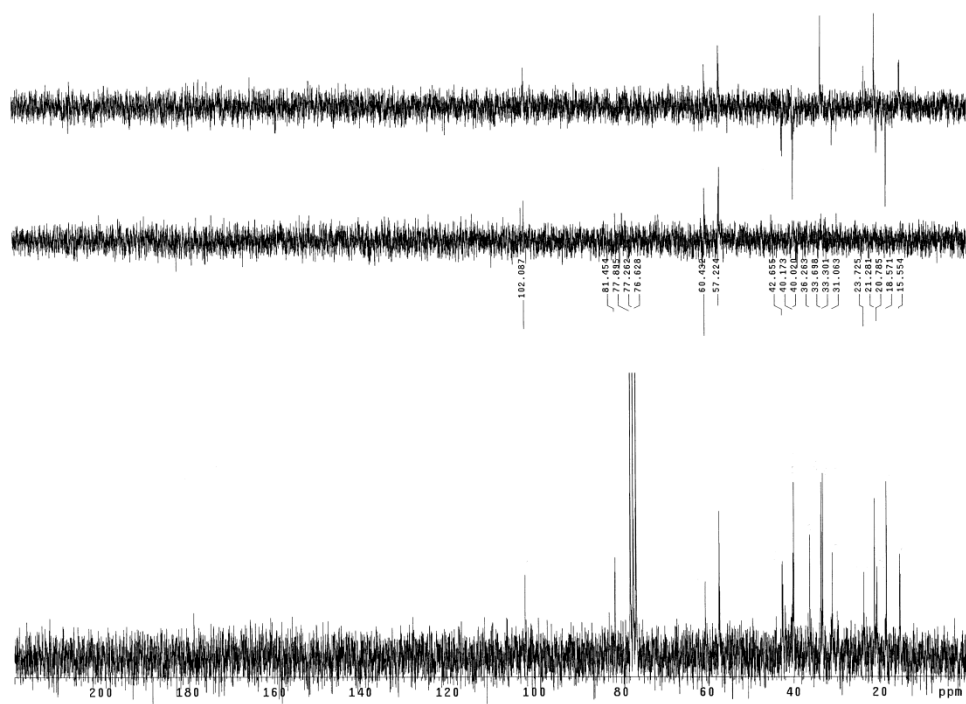


Figura E-183

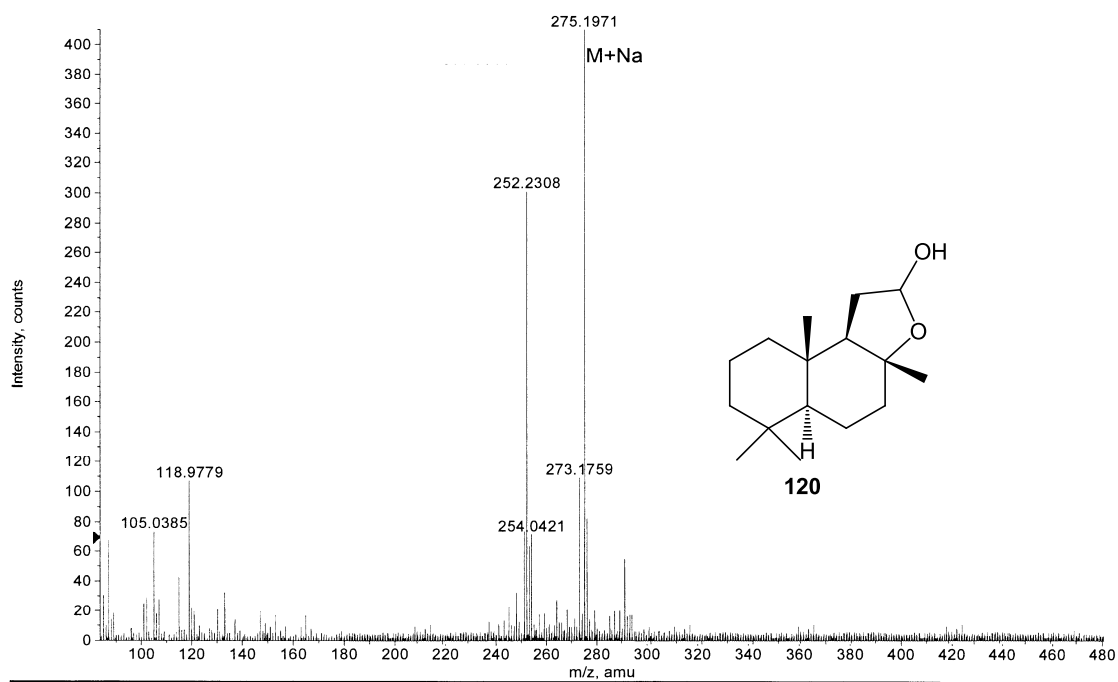


Figura E-184

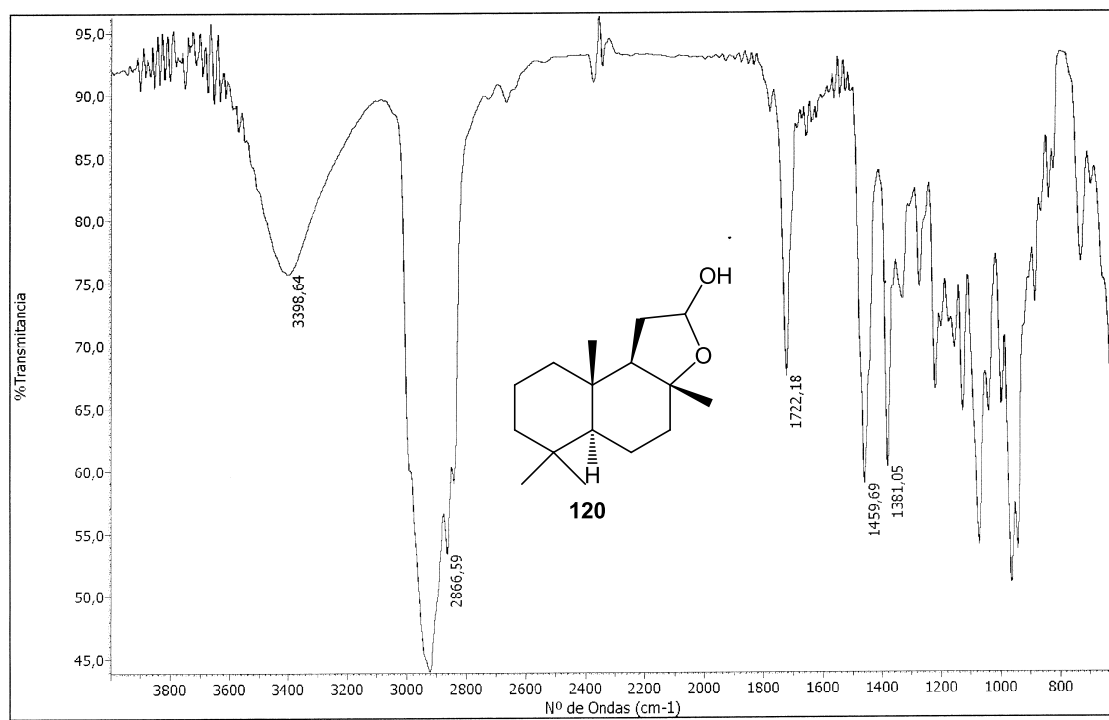


Figura E-185

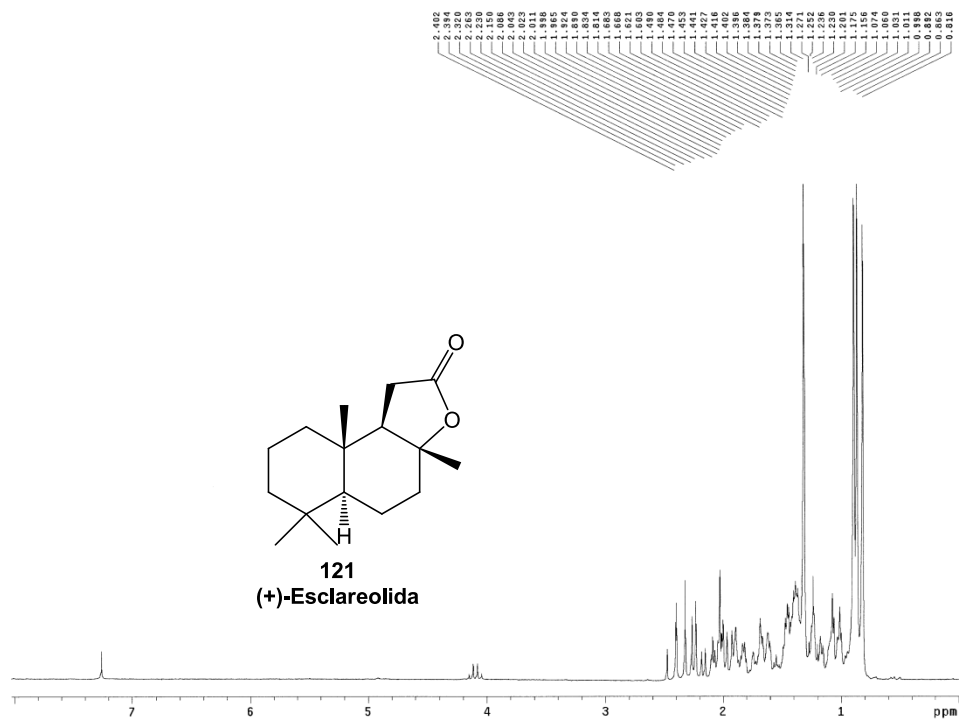


Figura E-186

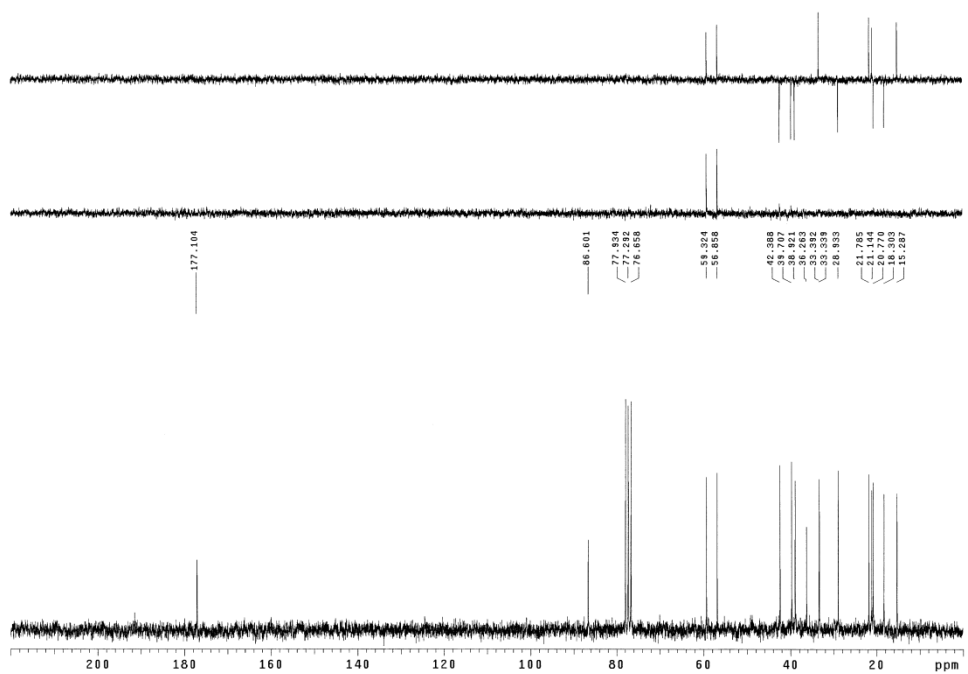


Figura E-187

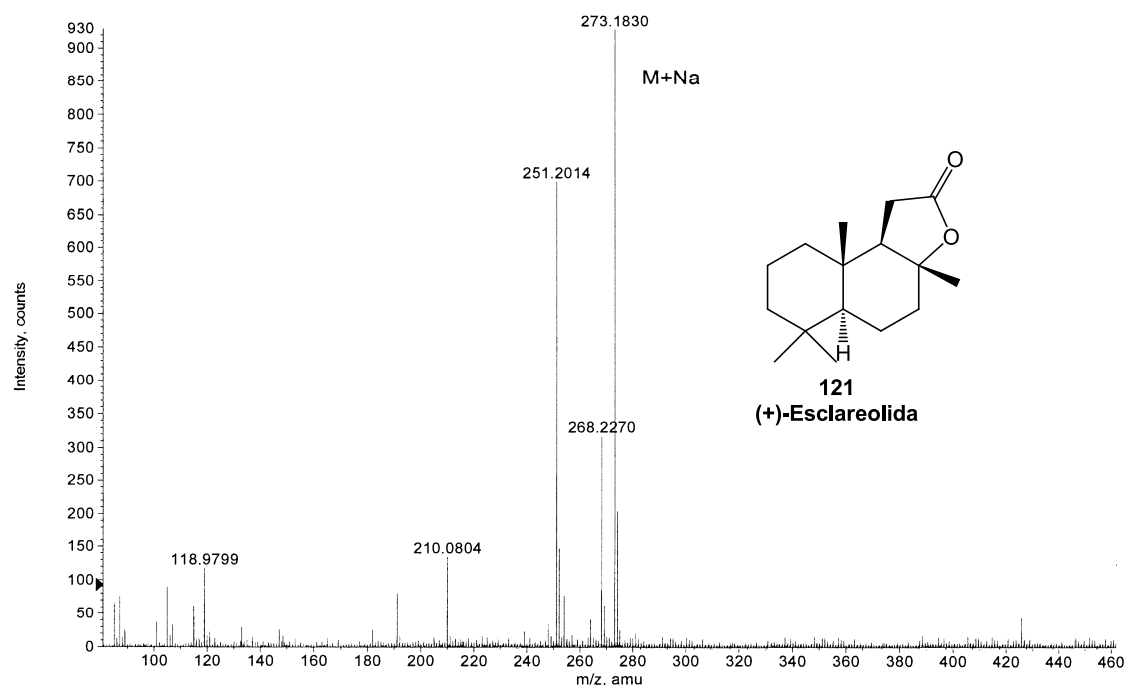


Figura E-188

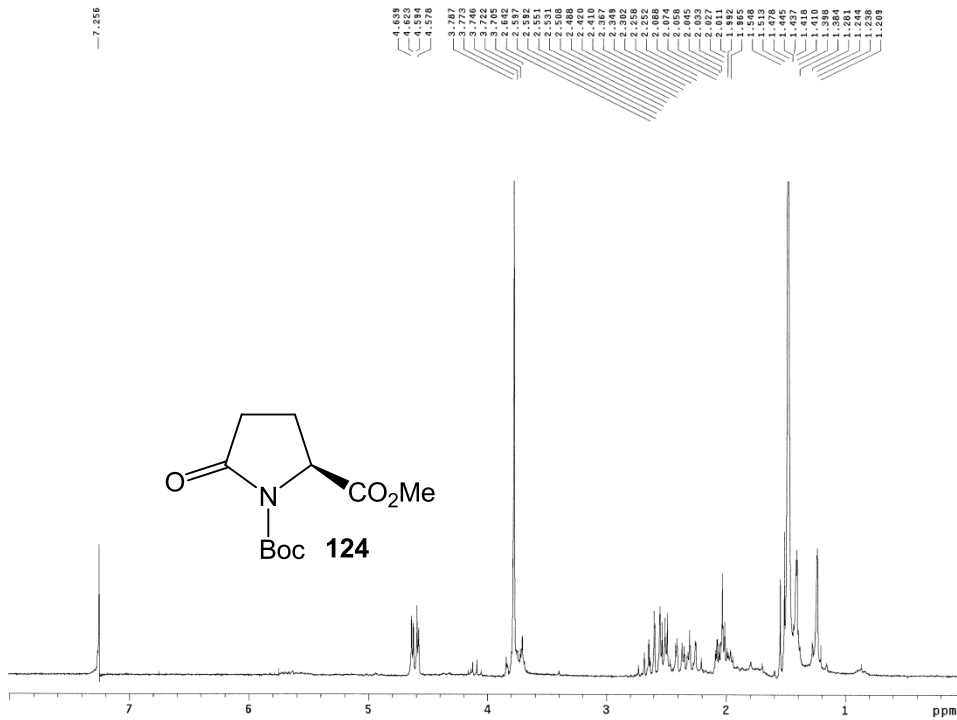


Figura E-189

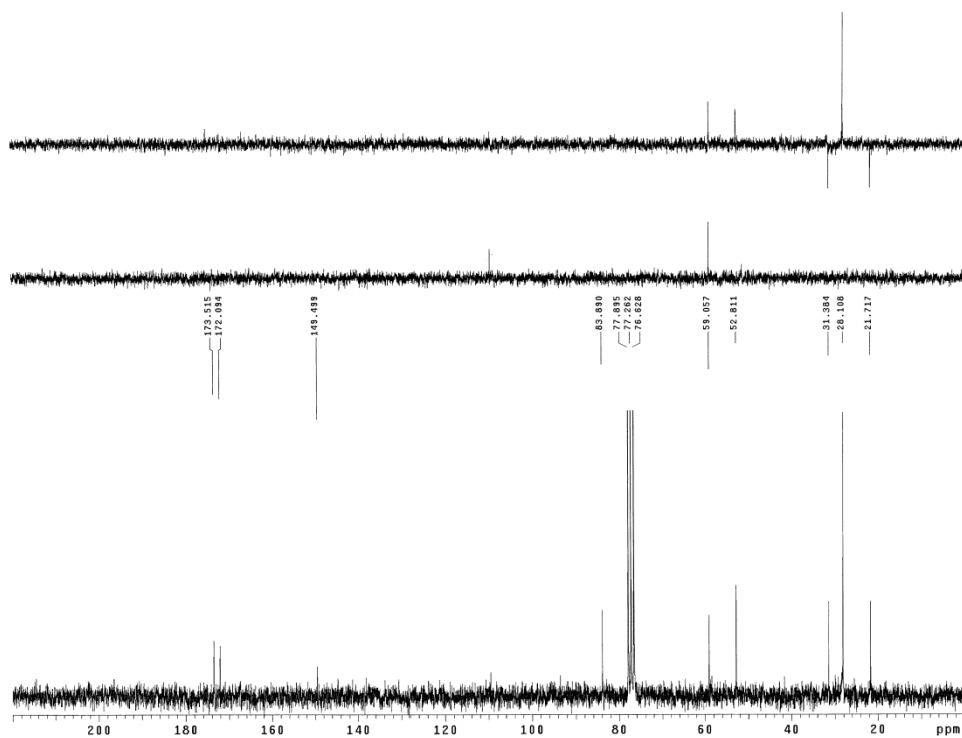


Figura E-190

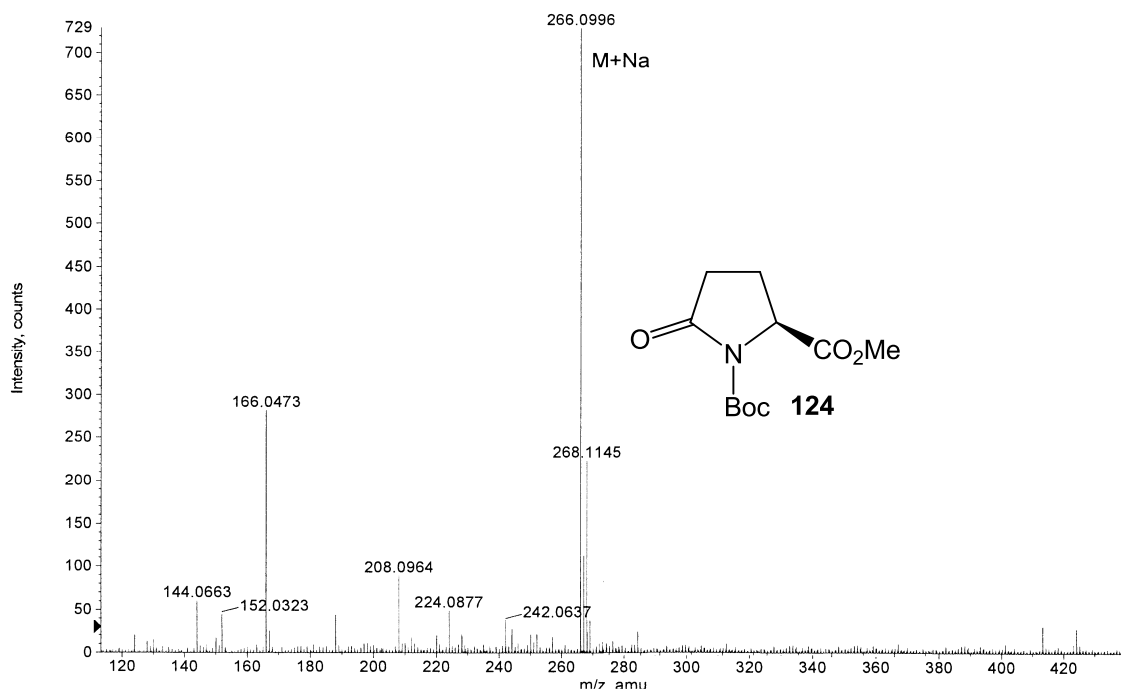


Figura E-191

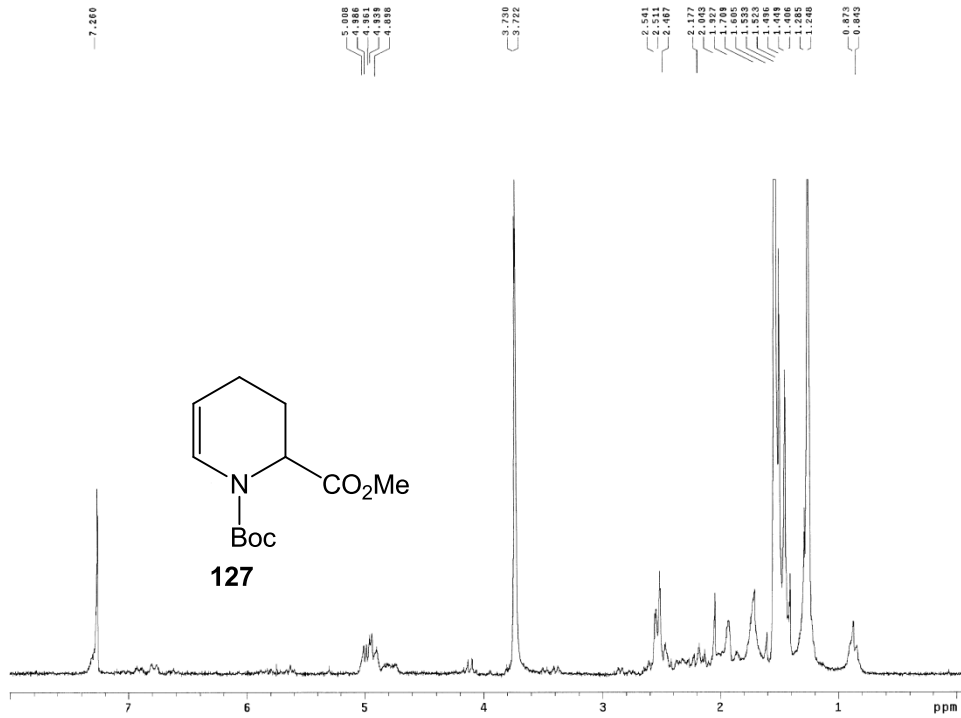


Figura E-192

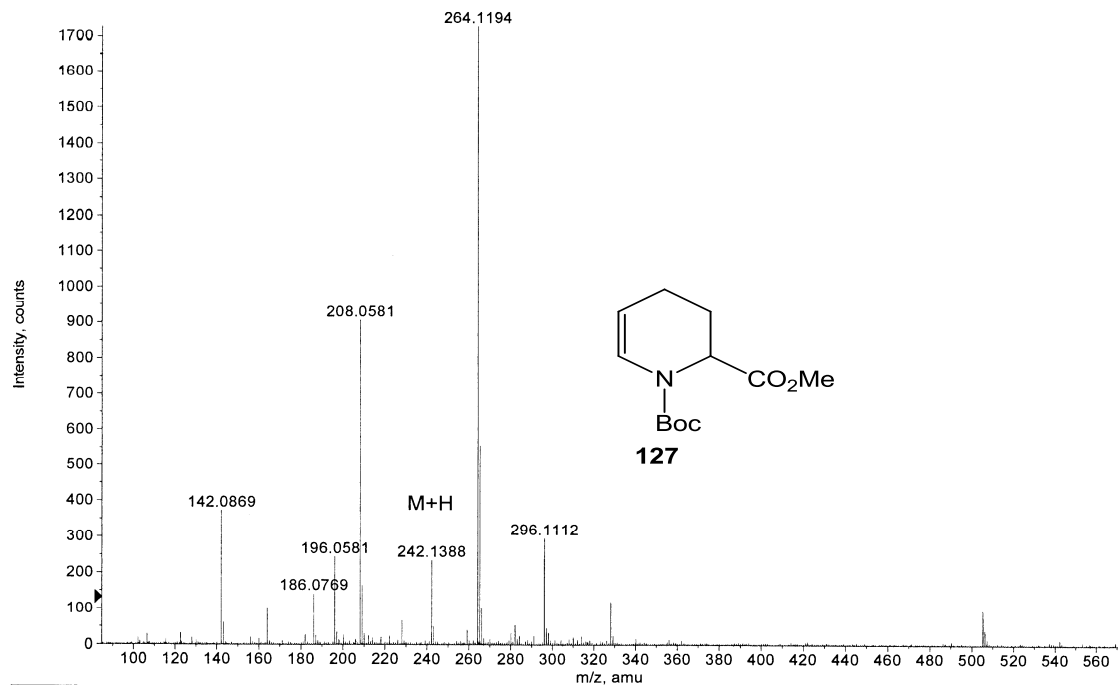


Figura E-193

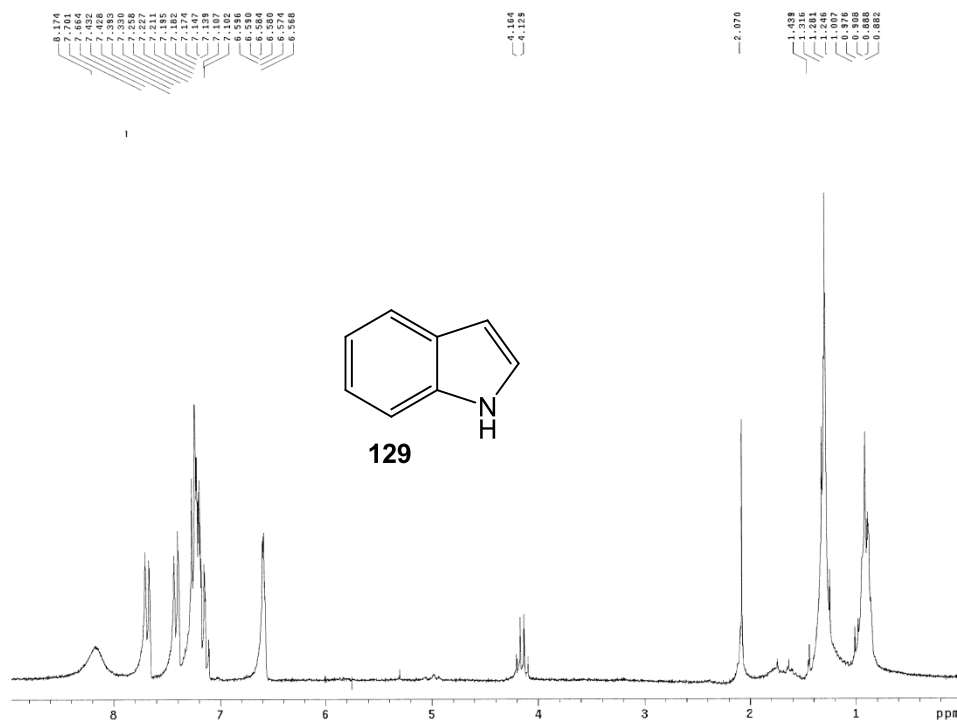


Figura E-194

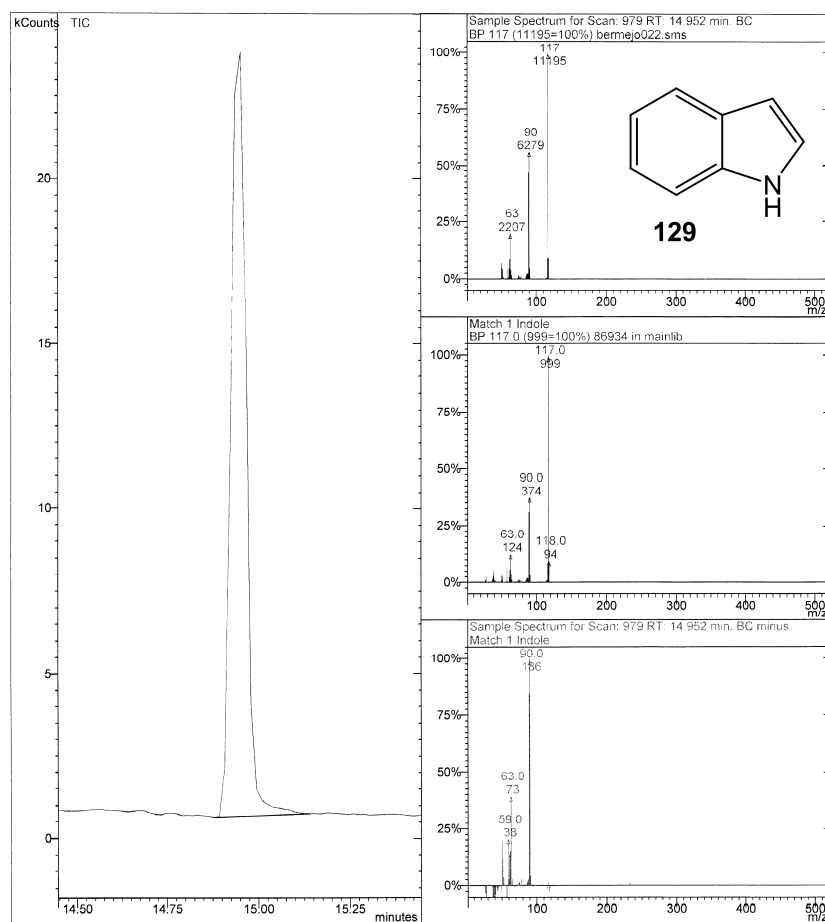


Figura E-195

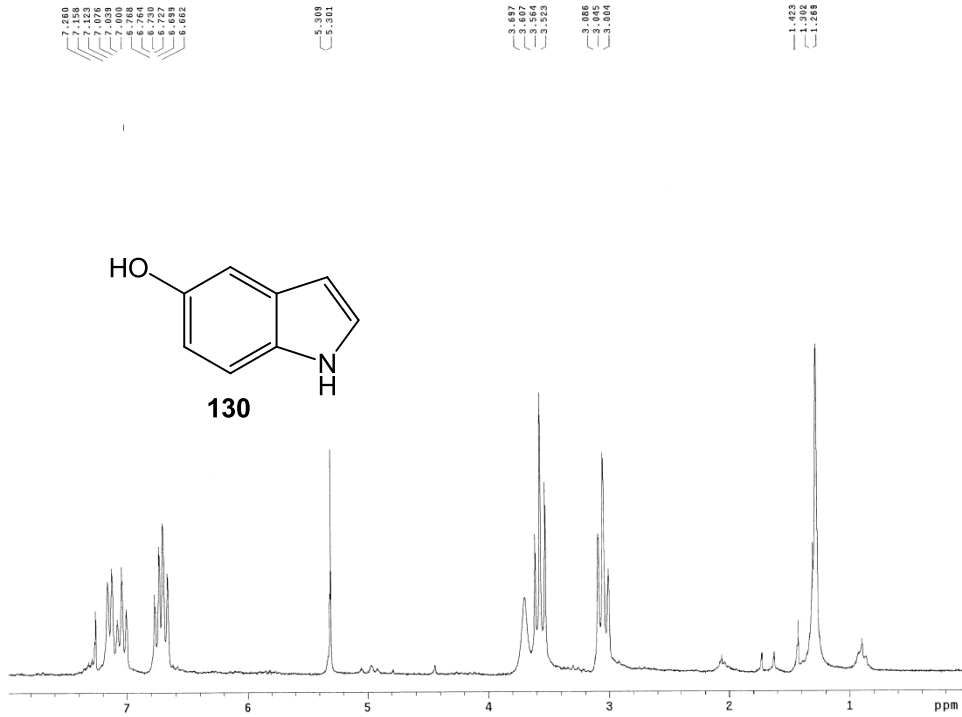


Figura E-196

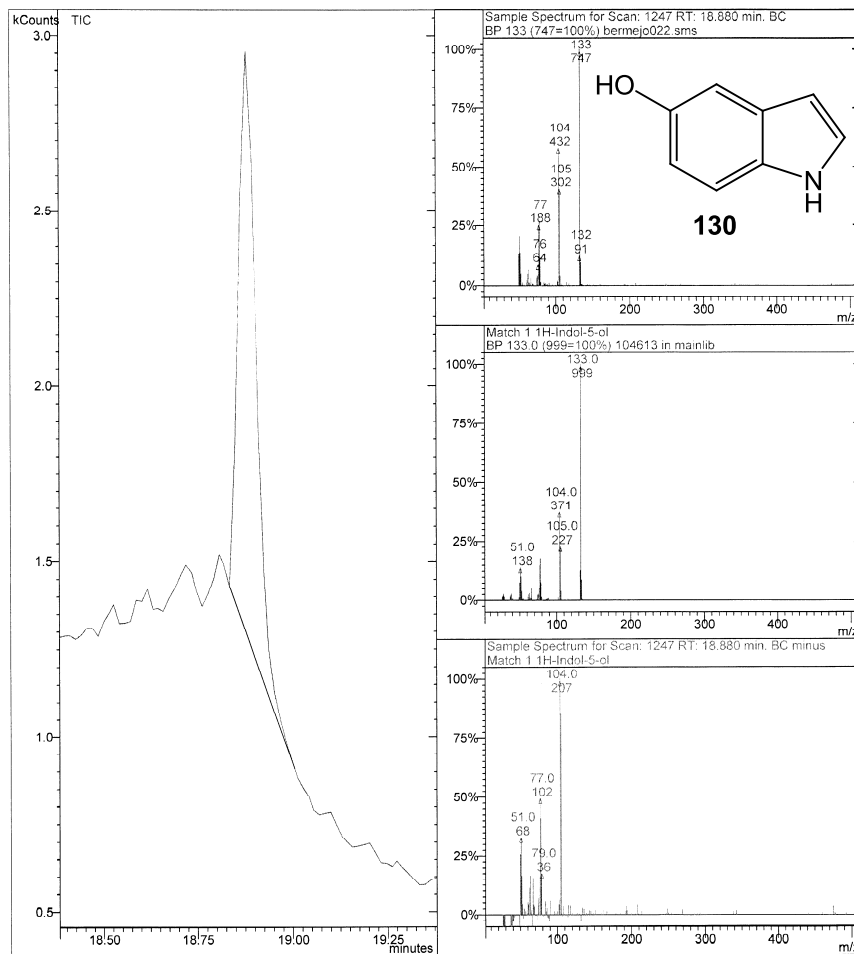


Figura E-197

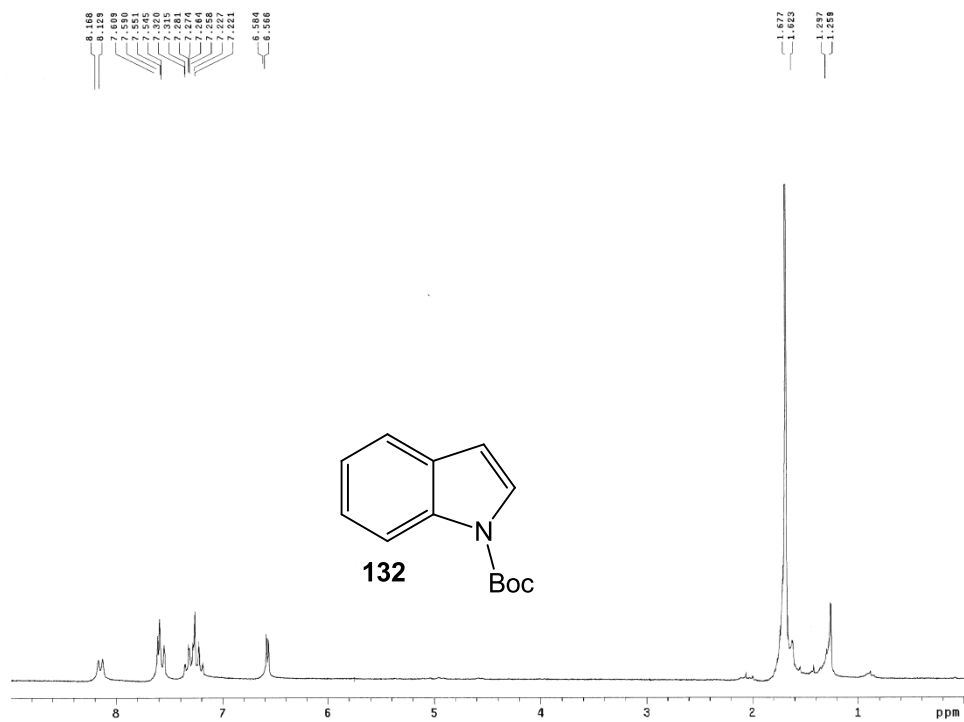


Figura E-198

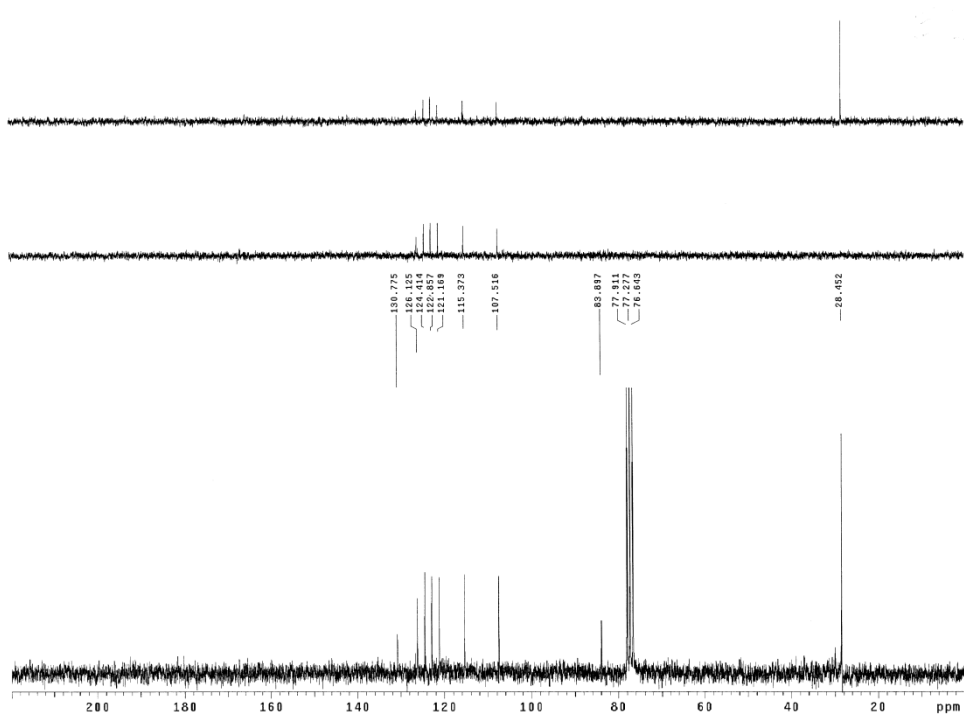


Figura E-199

1,6-pyrendione

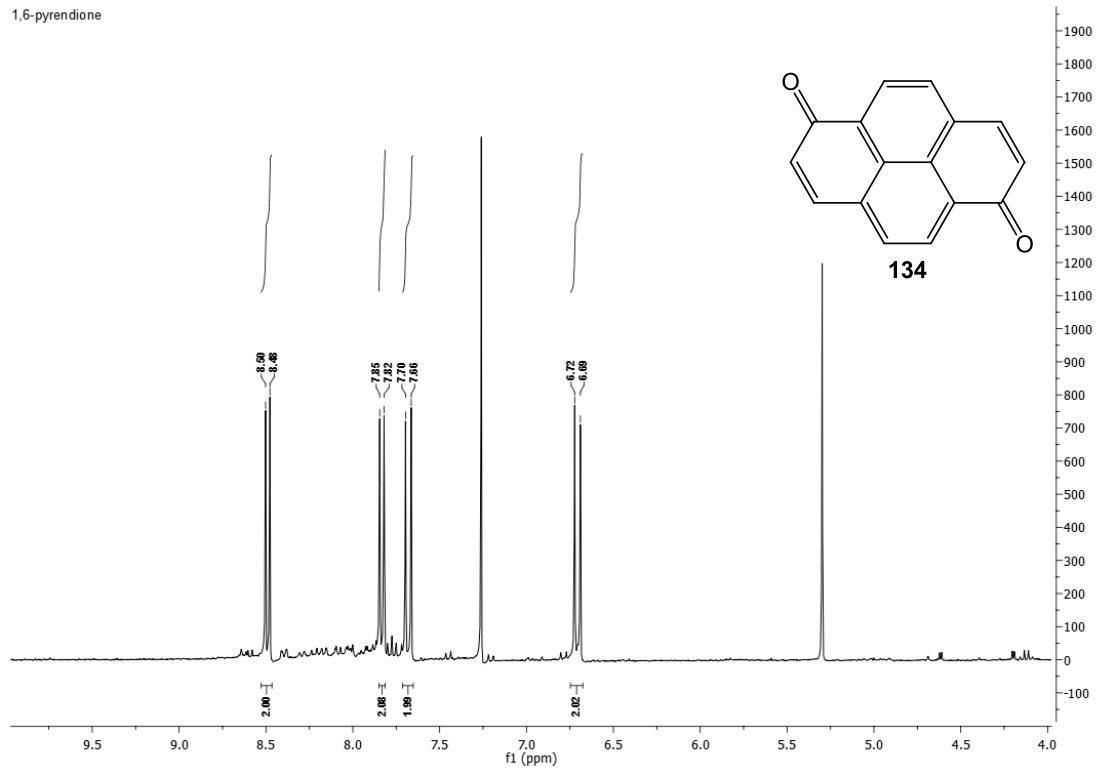


Figura E-200

1,6-pyrendione

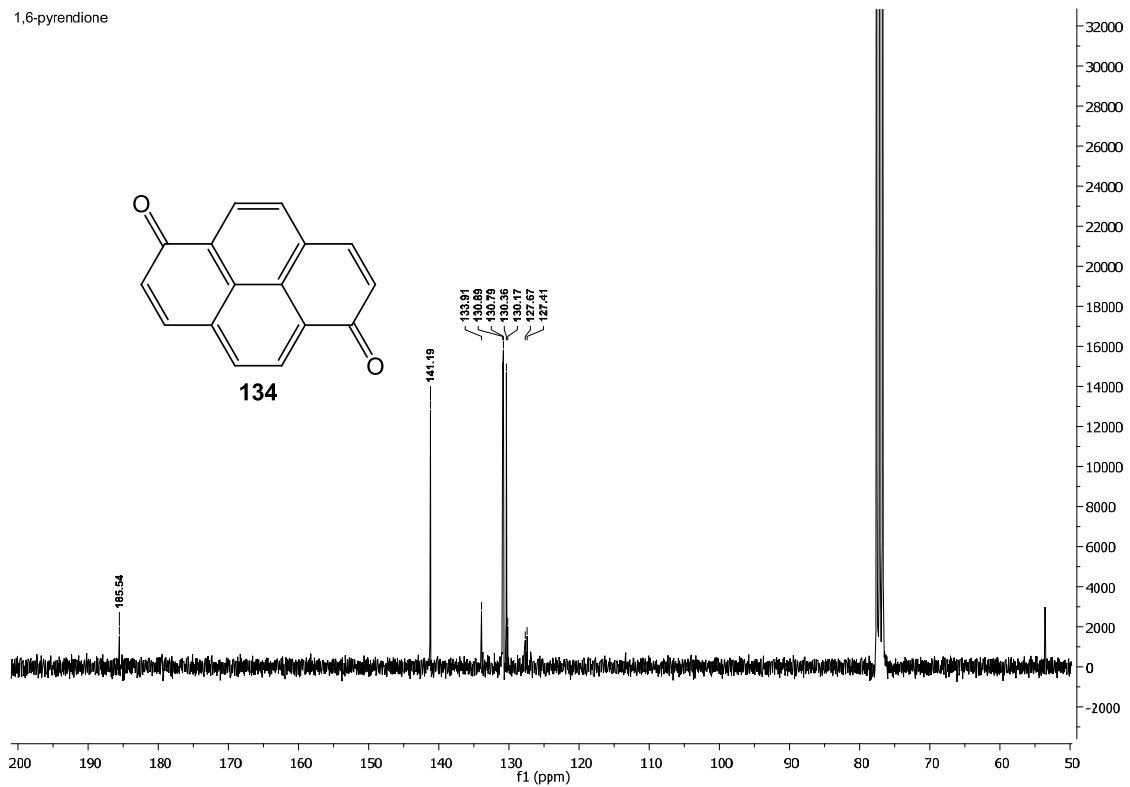


Figura E-201

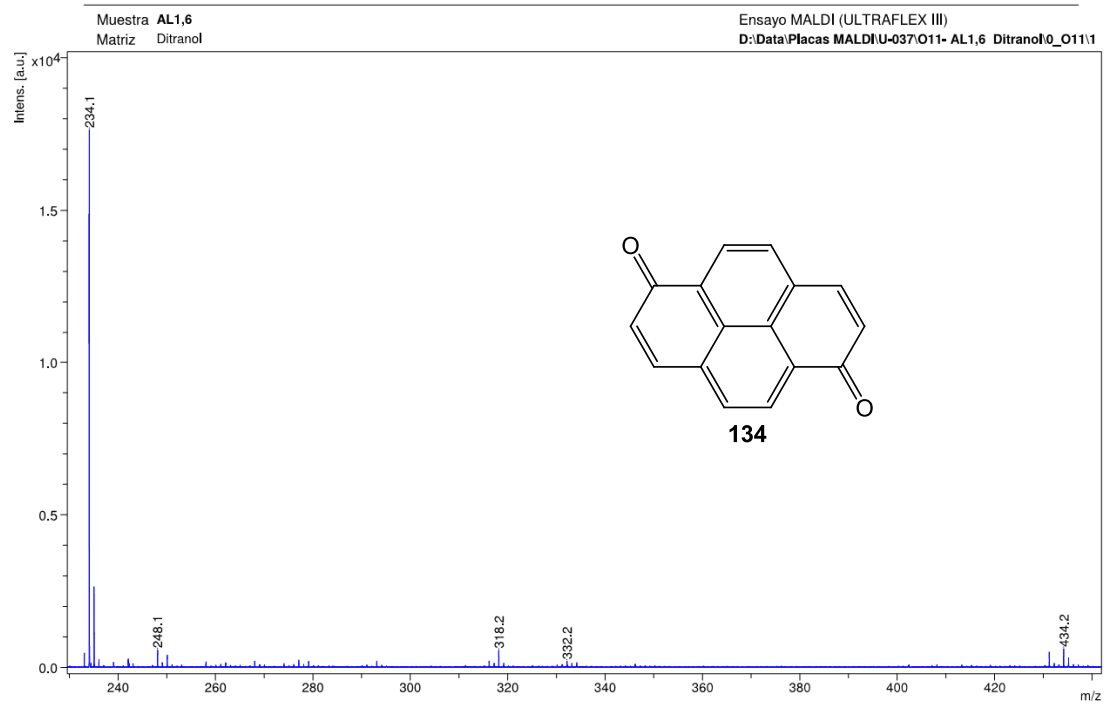


Figura E-202

1,8- pyrendione

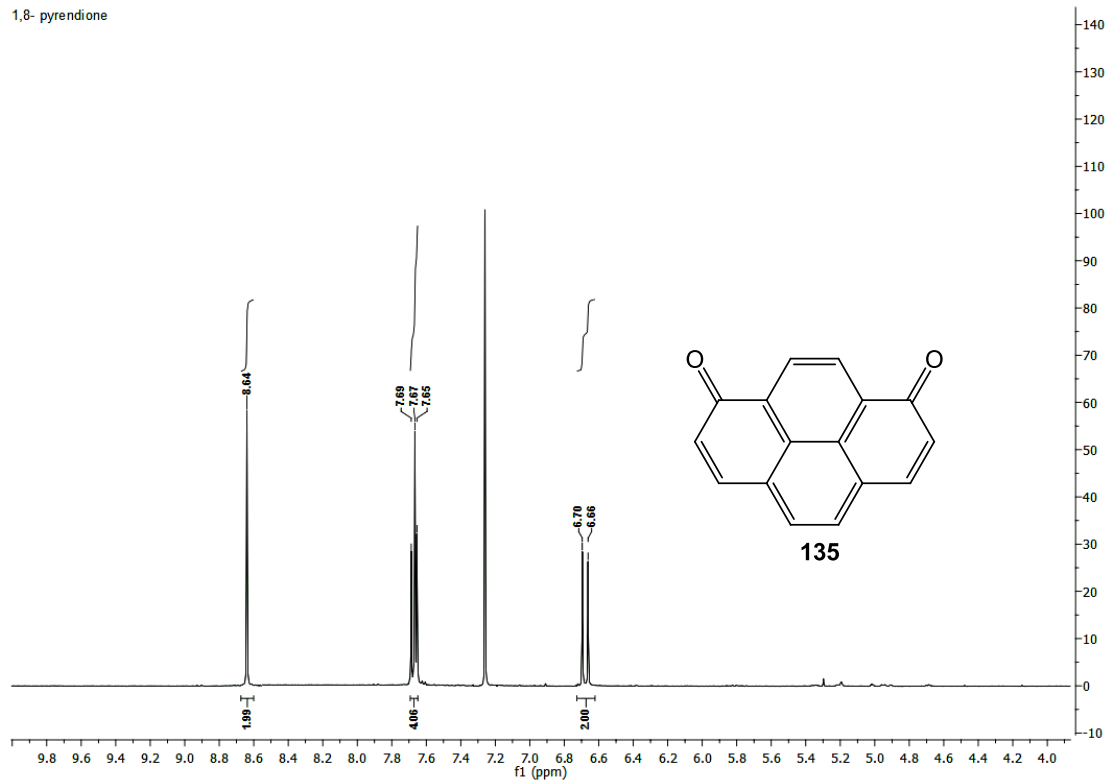


Figura E-203

1,8- pyrendione

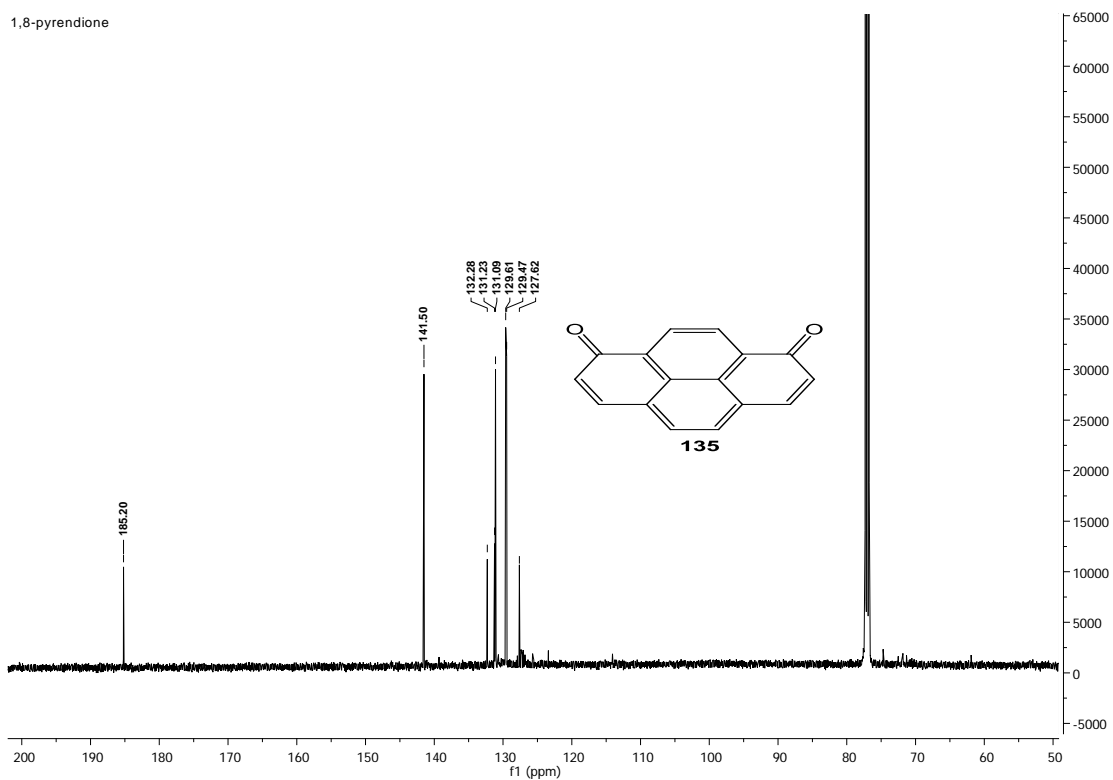


Figura E-204

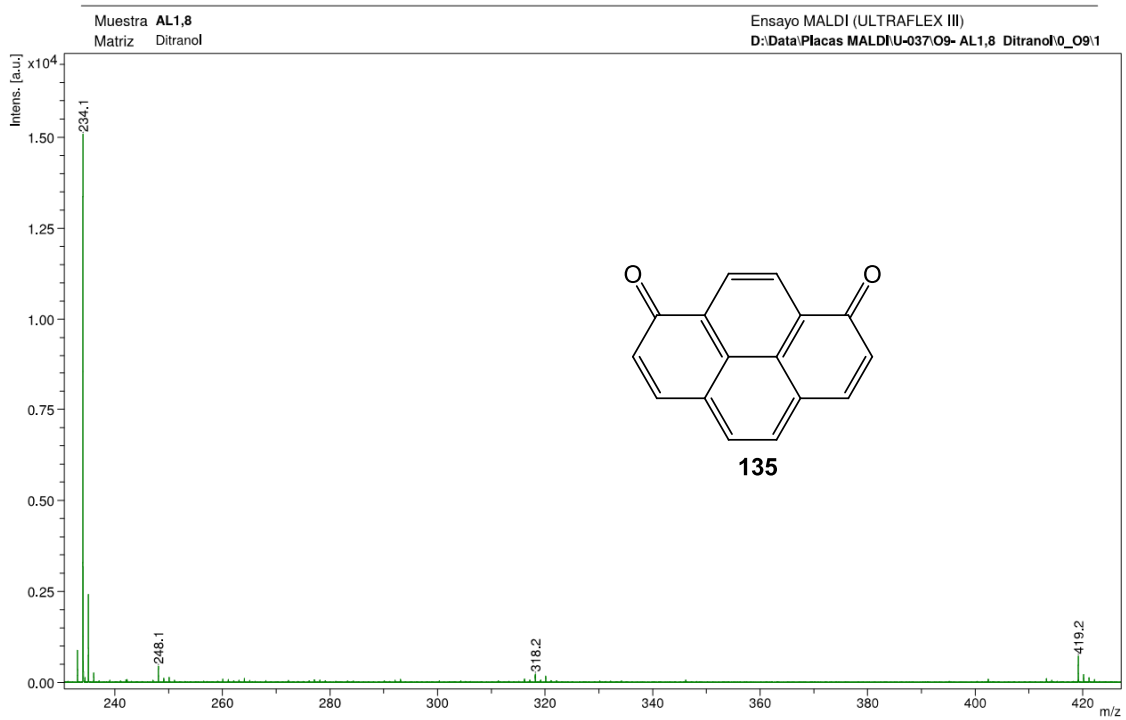


Figura E-205

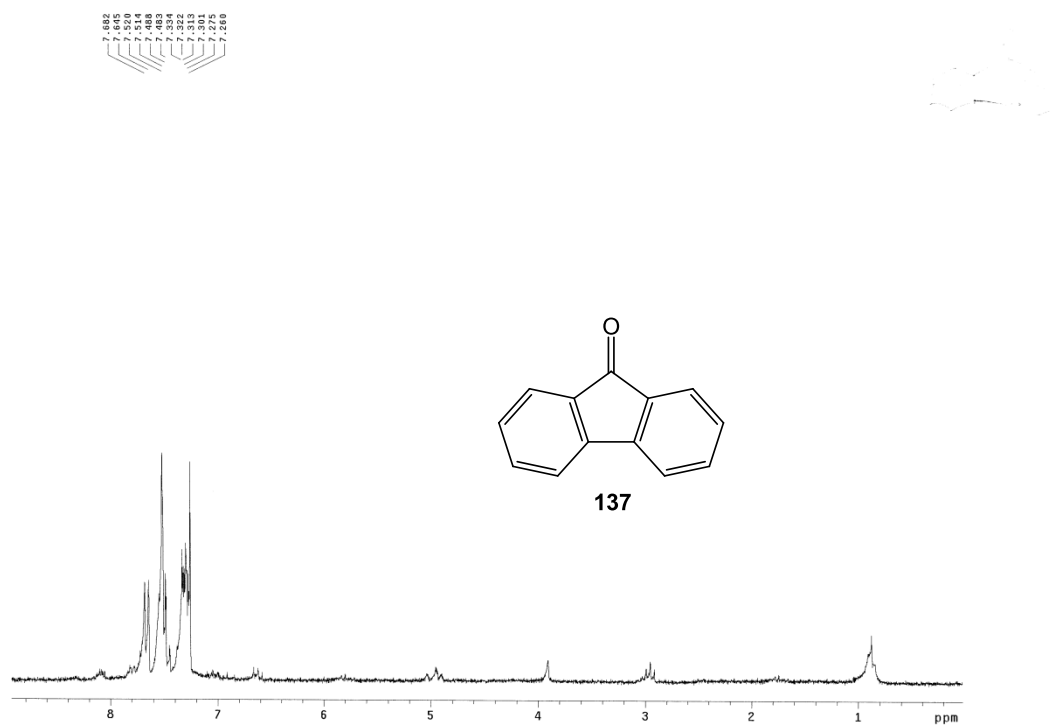


Figura E-206

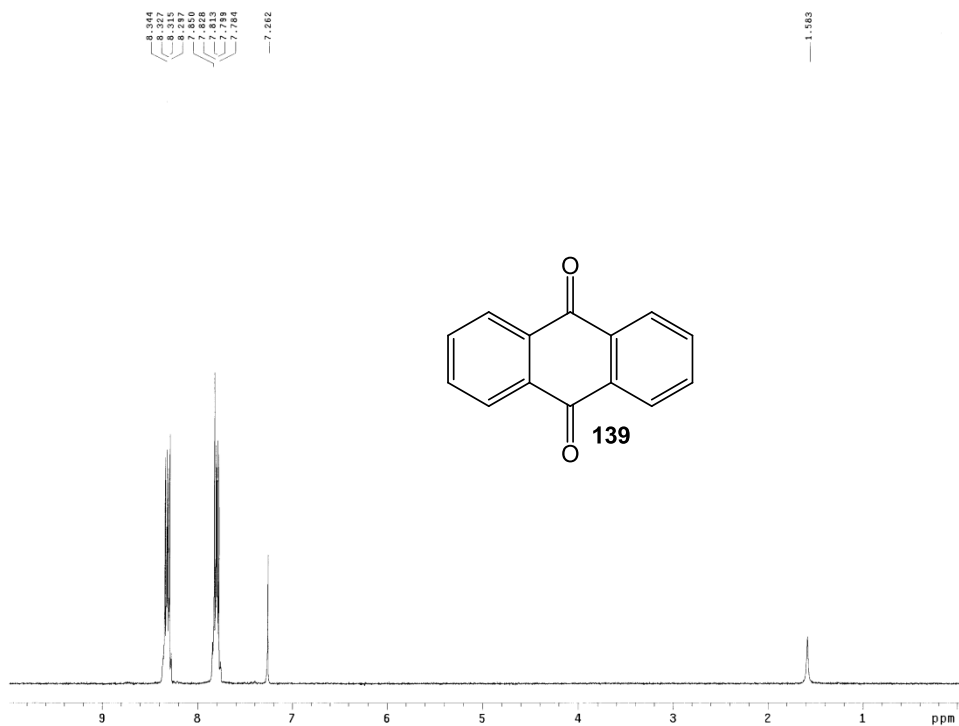


Figura E-207

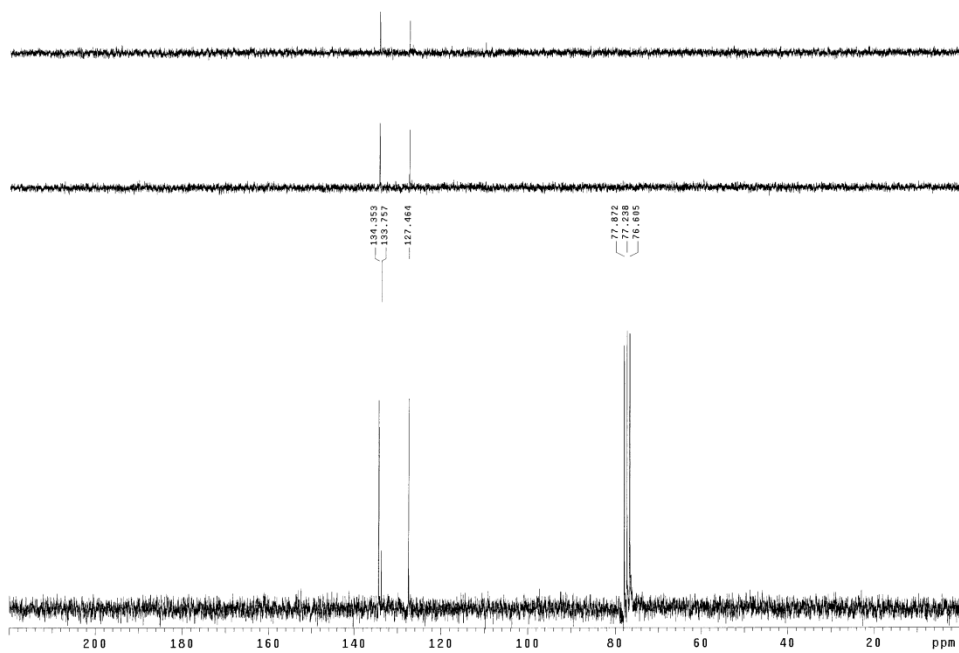


Figura E-208

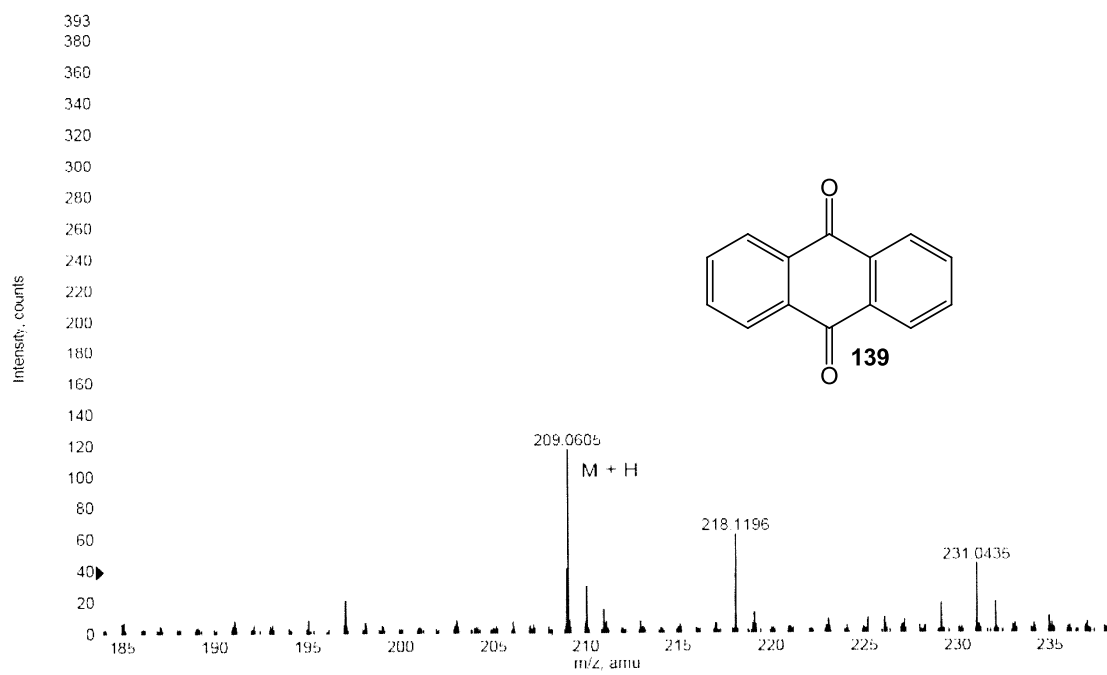


Figura E-209

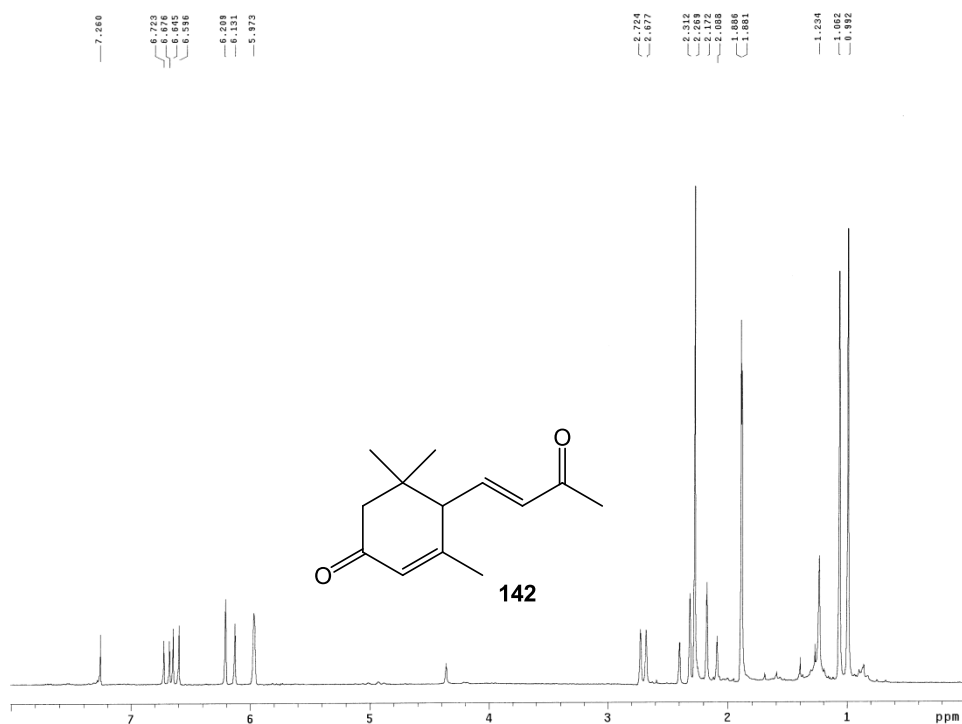


Figura E-210

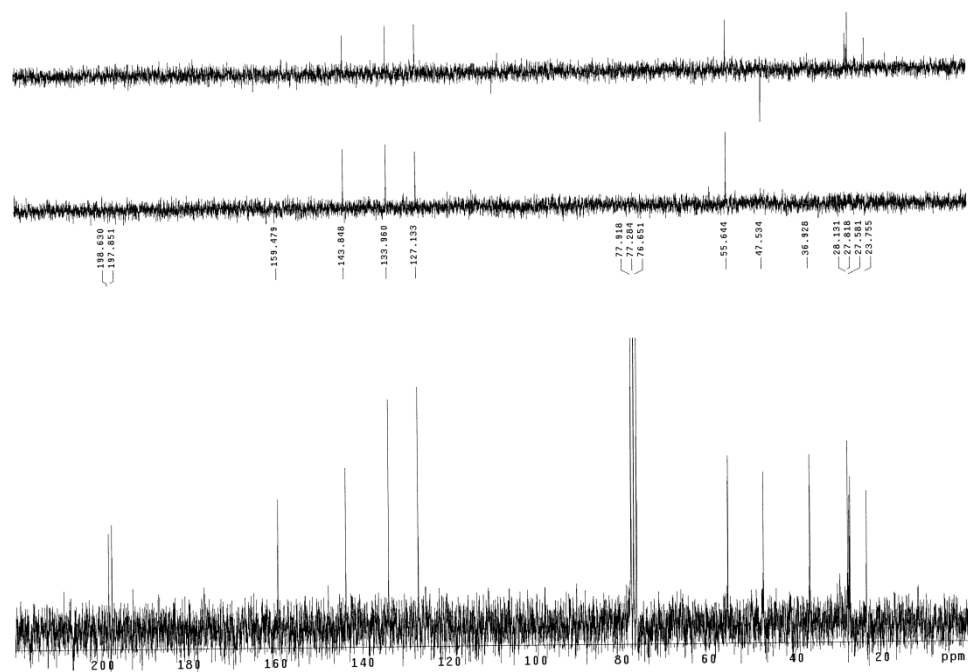


Figura E-211

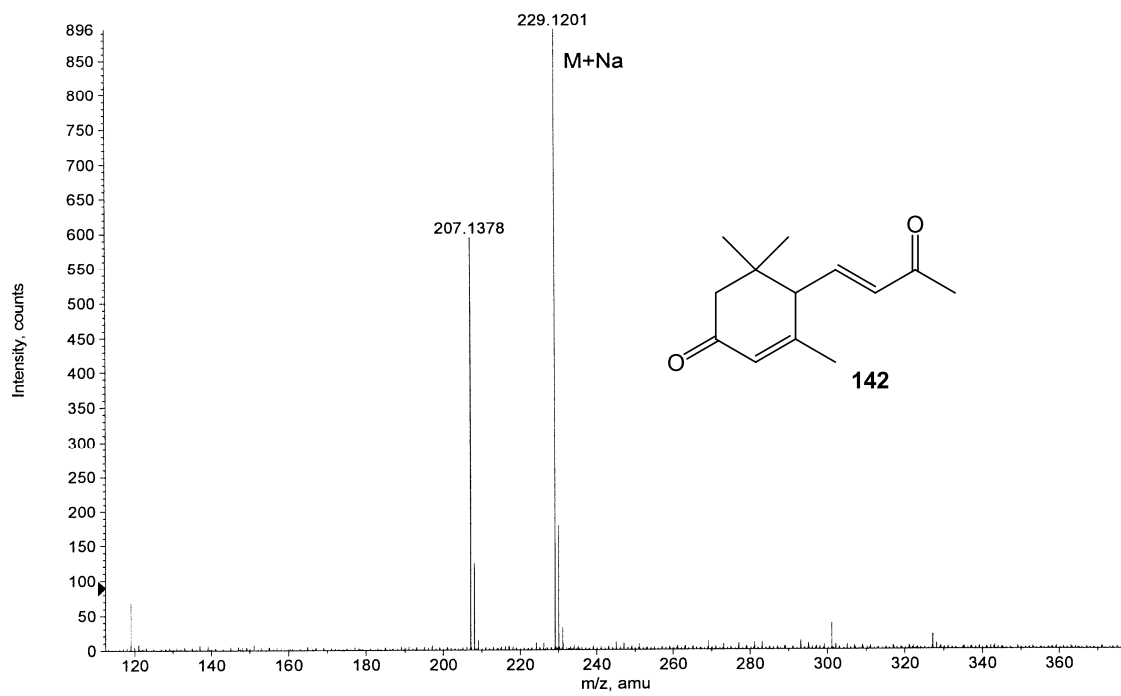


Figura E-212

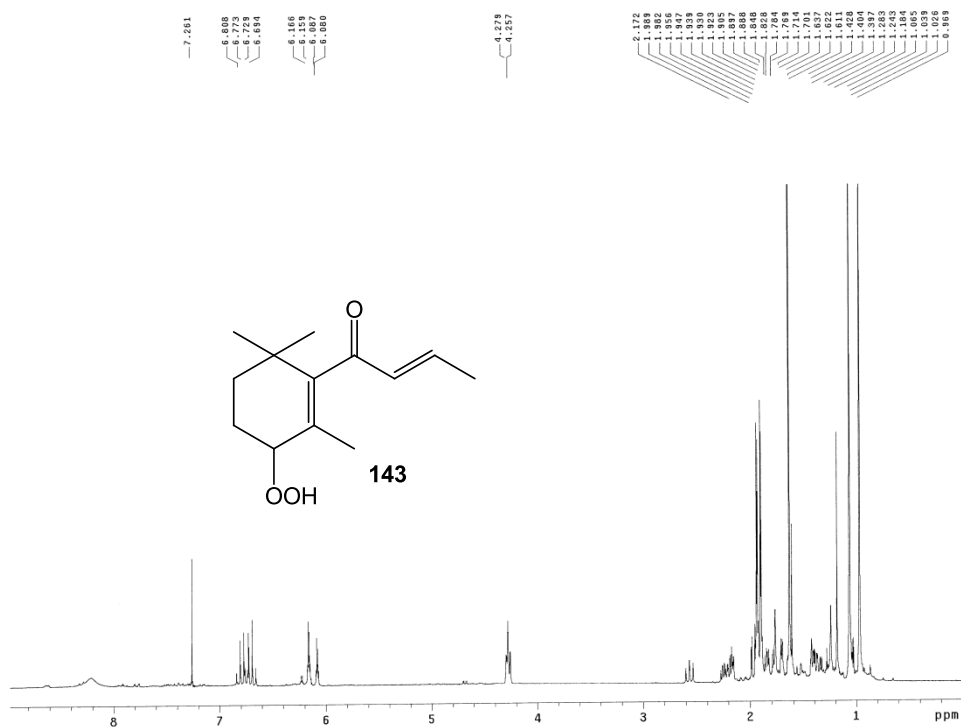


Figura E-213

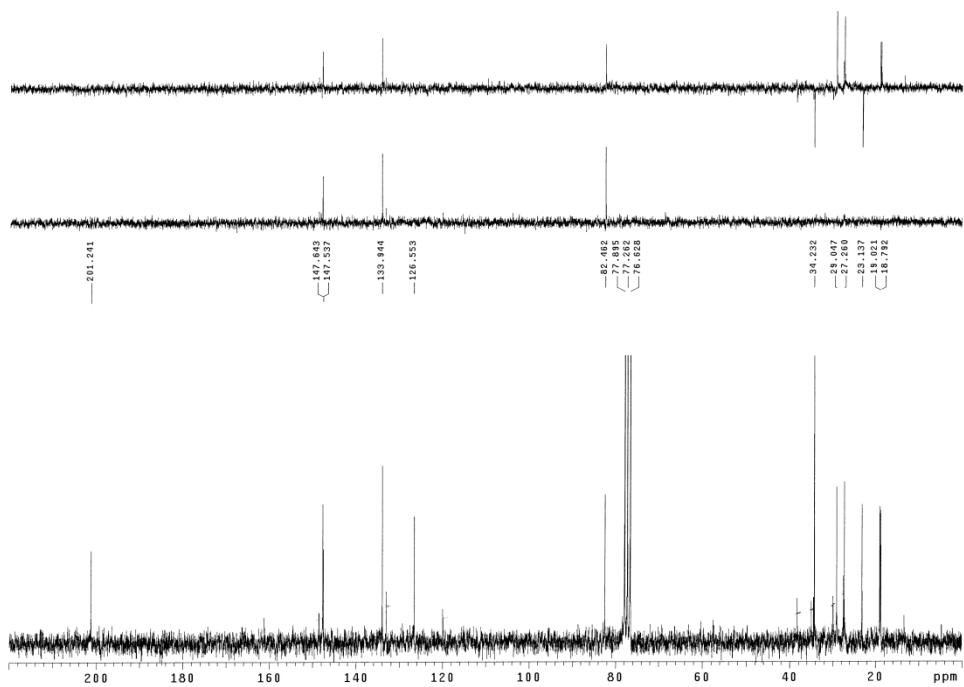


Figura E-214

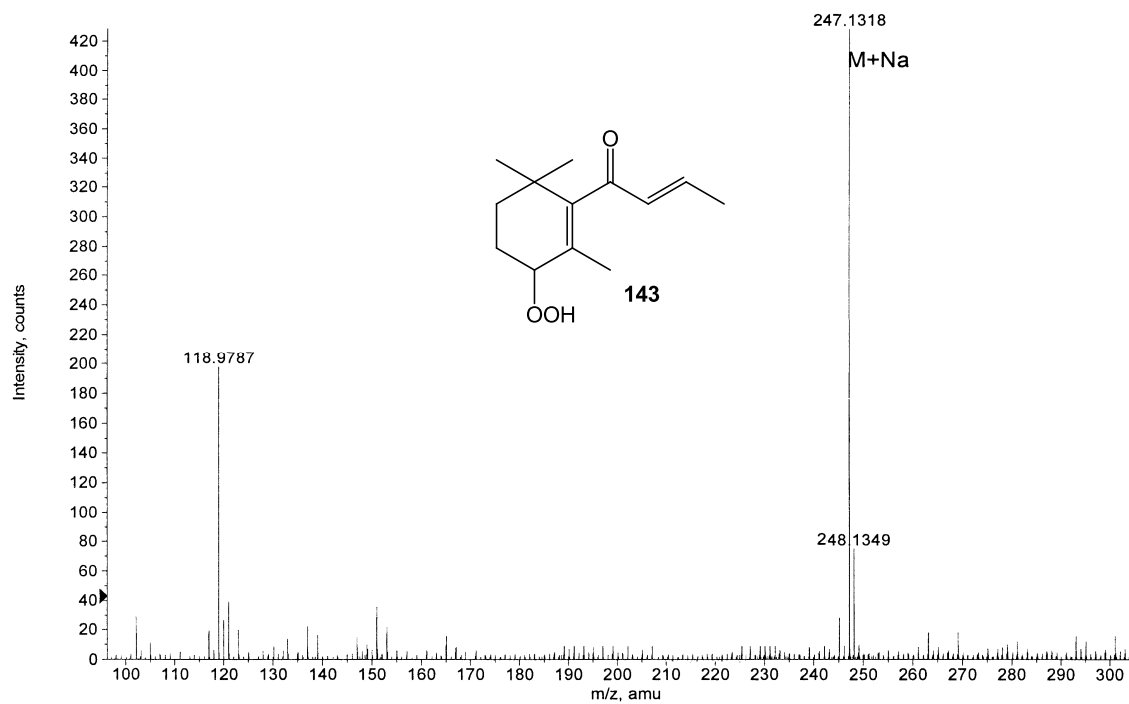


Figura E-215

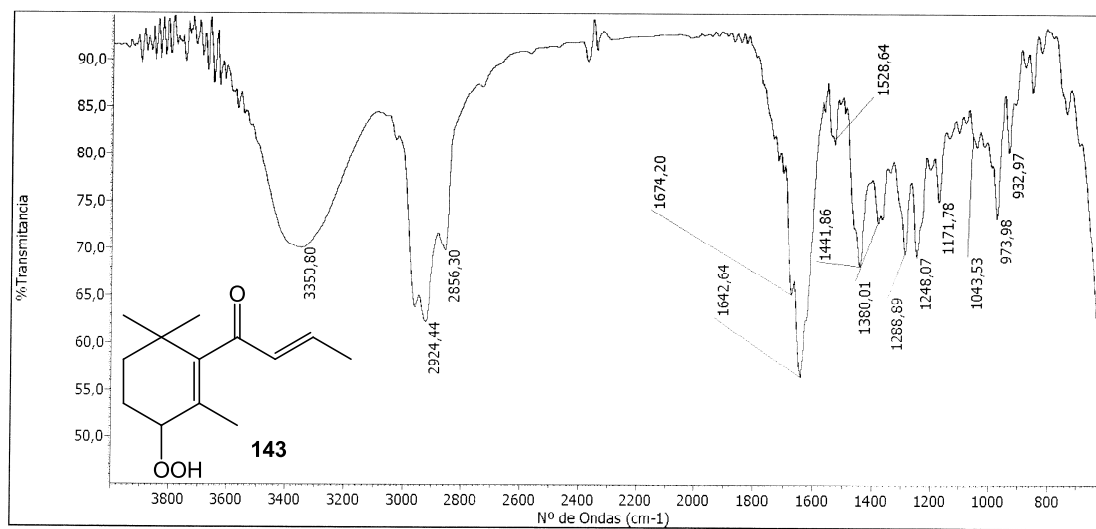


Figura E-216

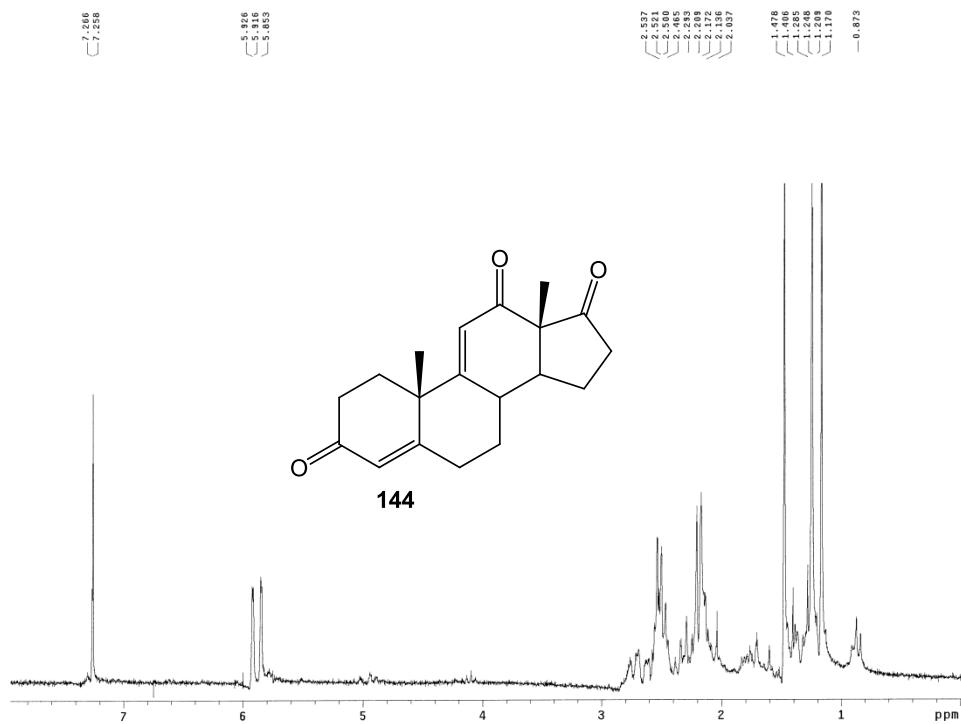


Figura E-217

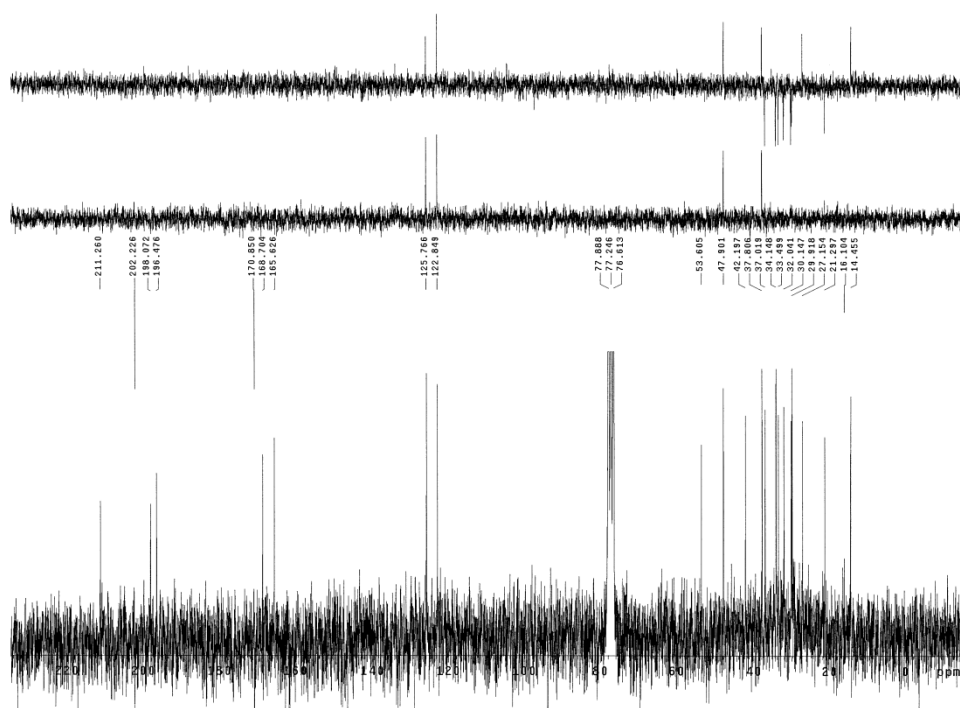


Figura E-218

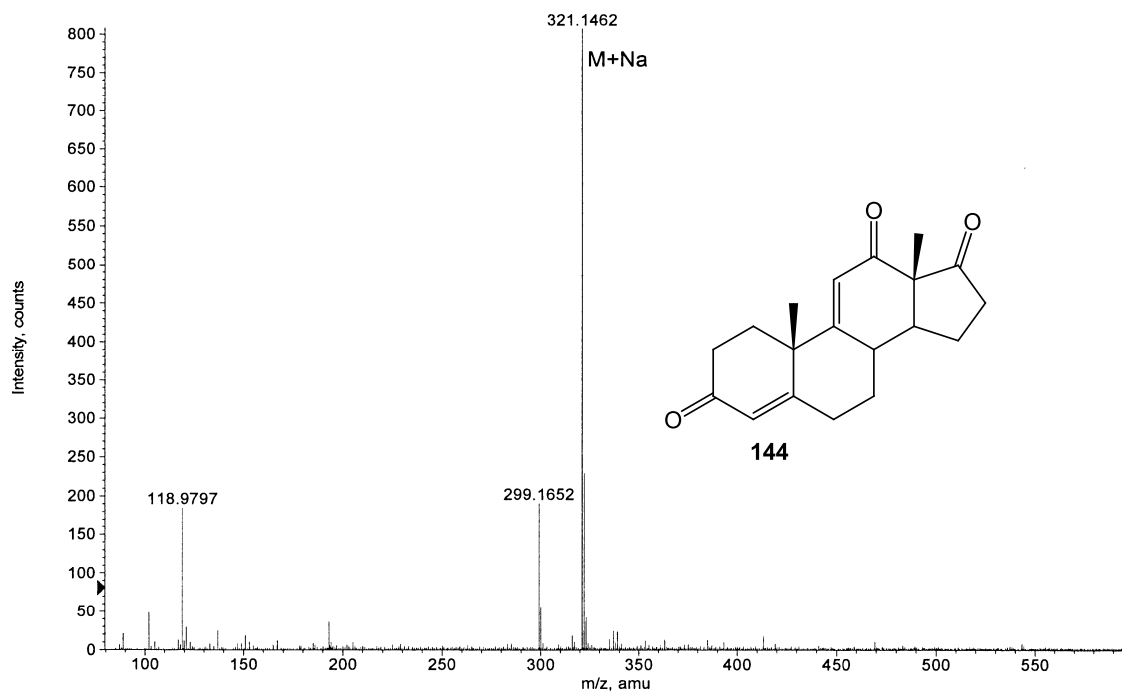


Figura E-219

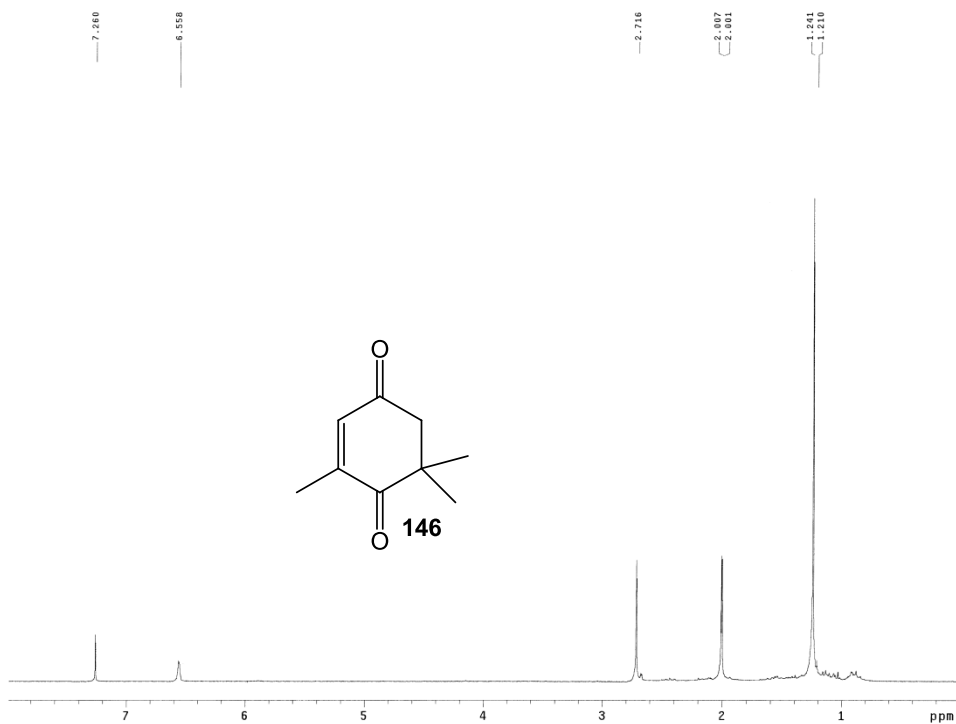


Figura E-220

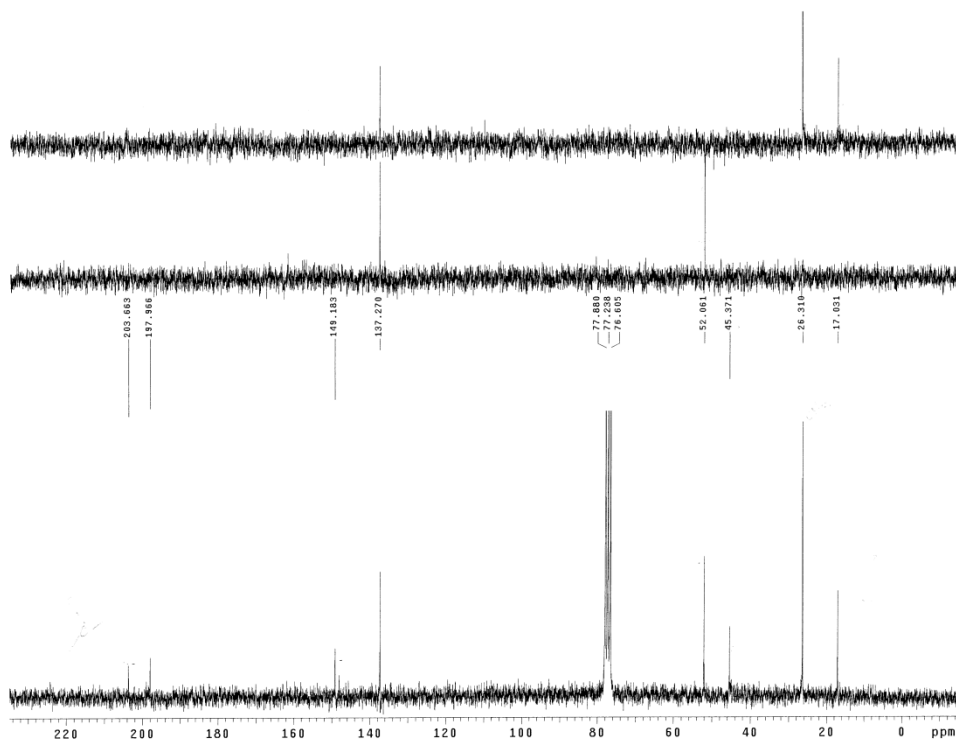


Figura E-221

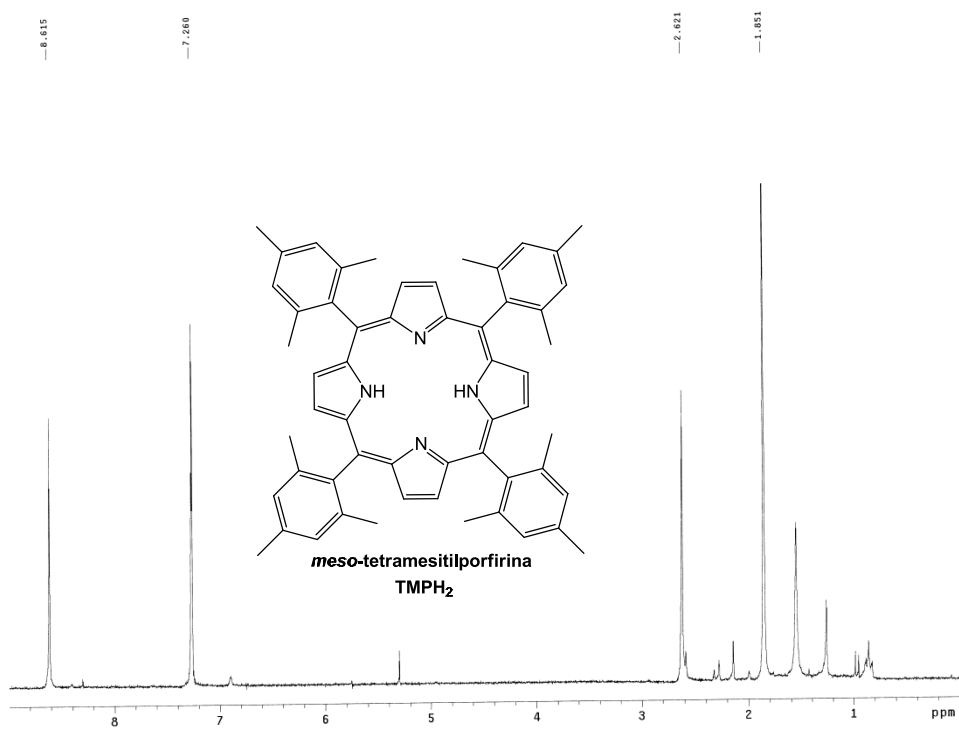


Figura E-222

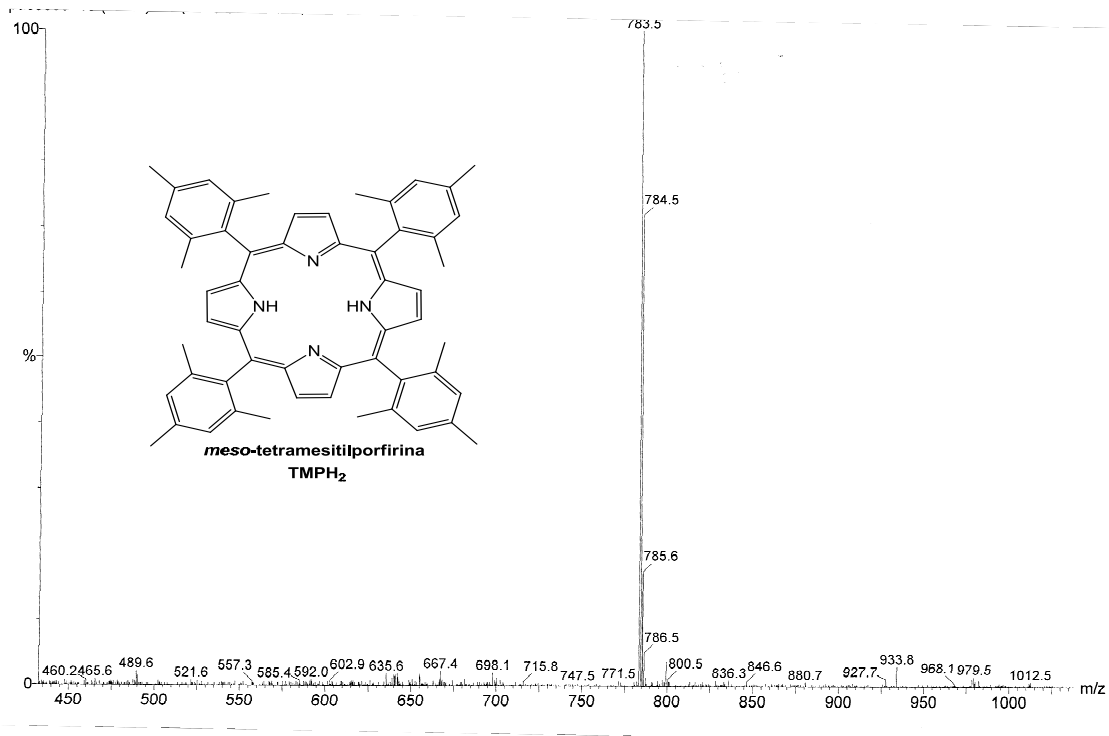


Figura E-223

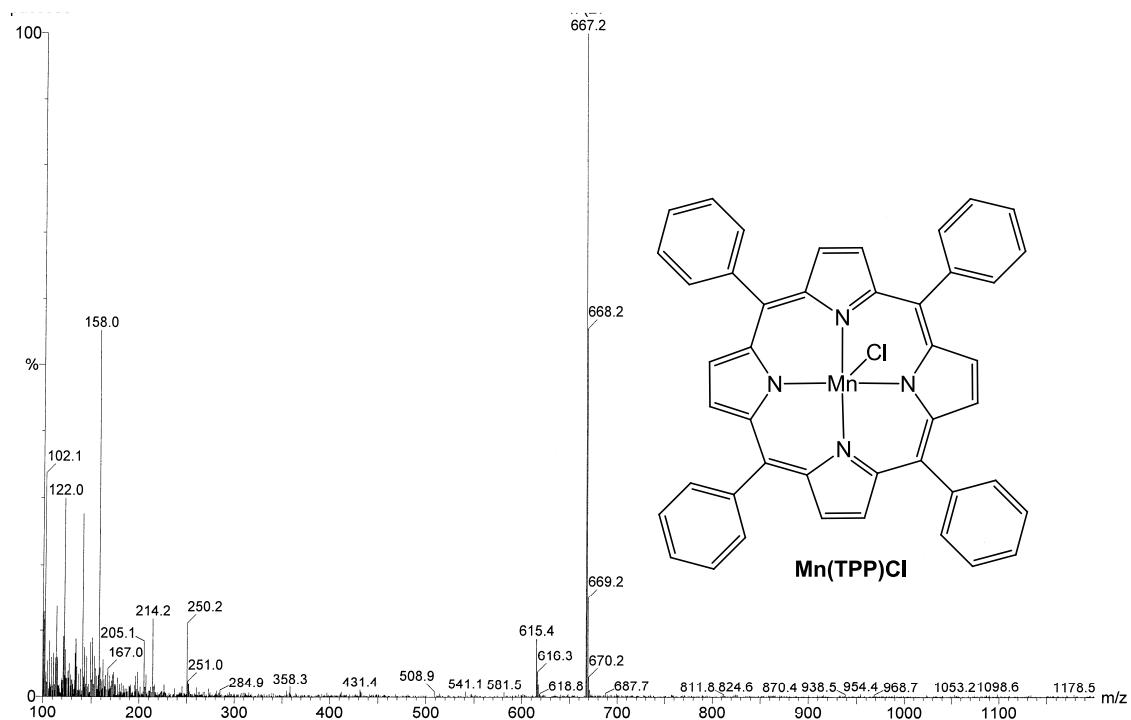


Figura E-224

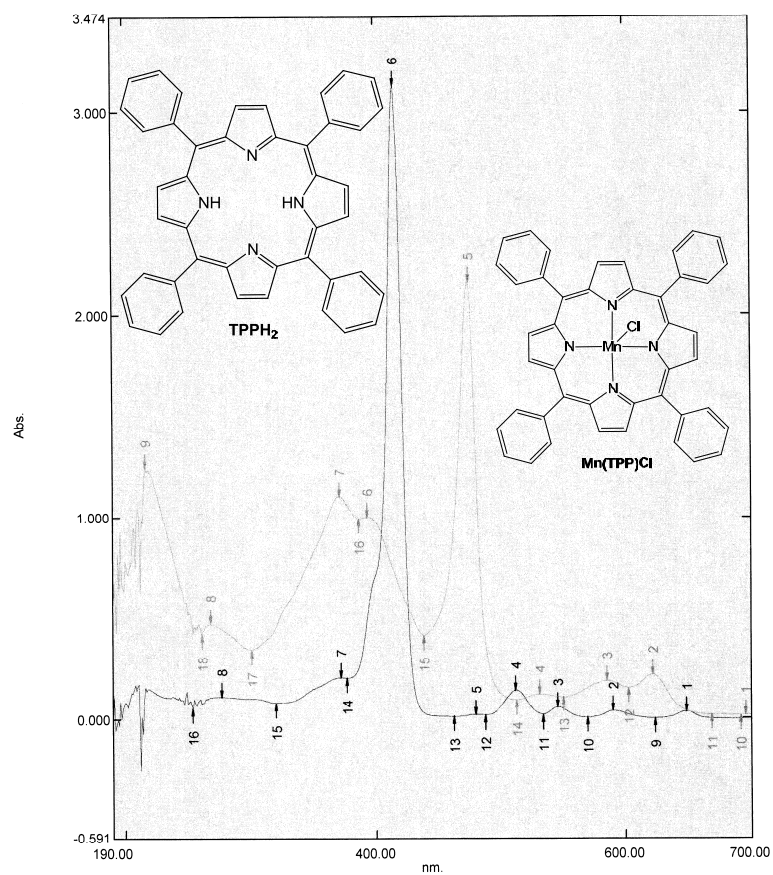


Figura E-225

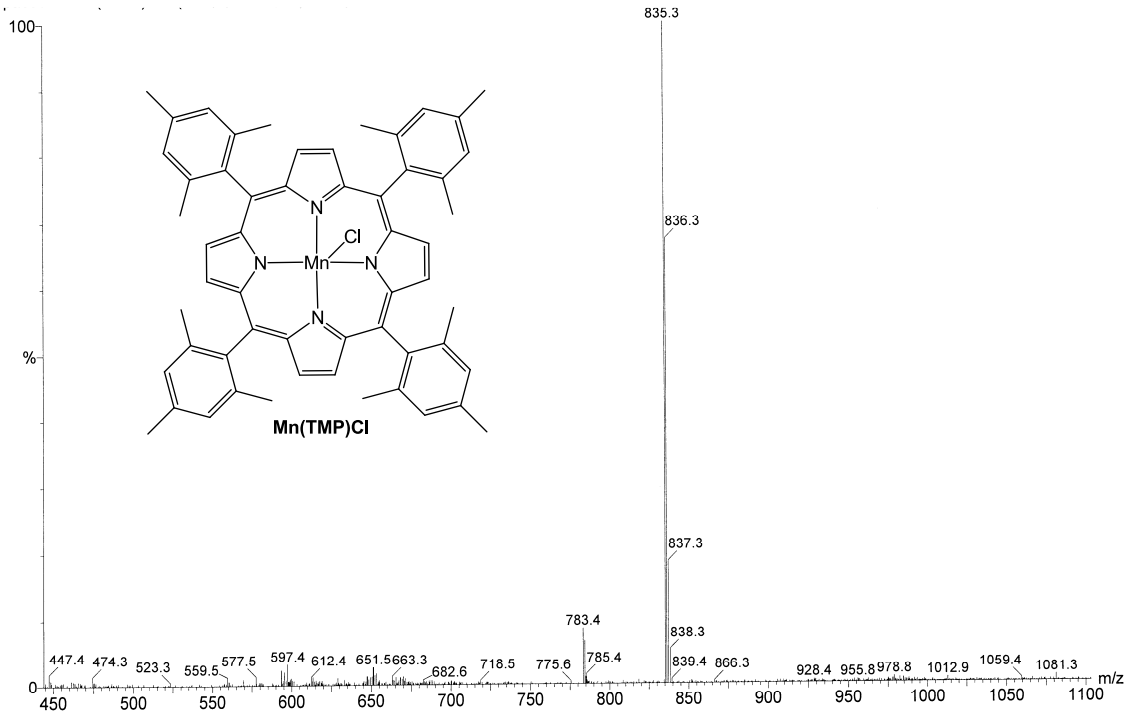


Figura E-226

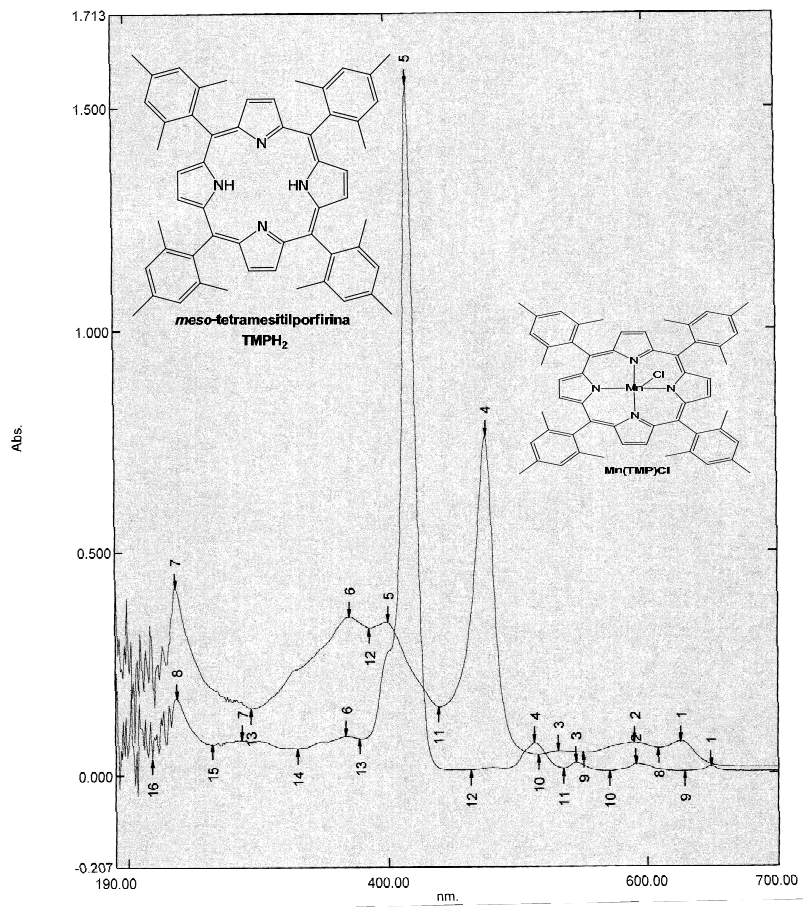


Figura E-227

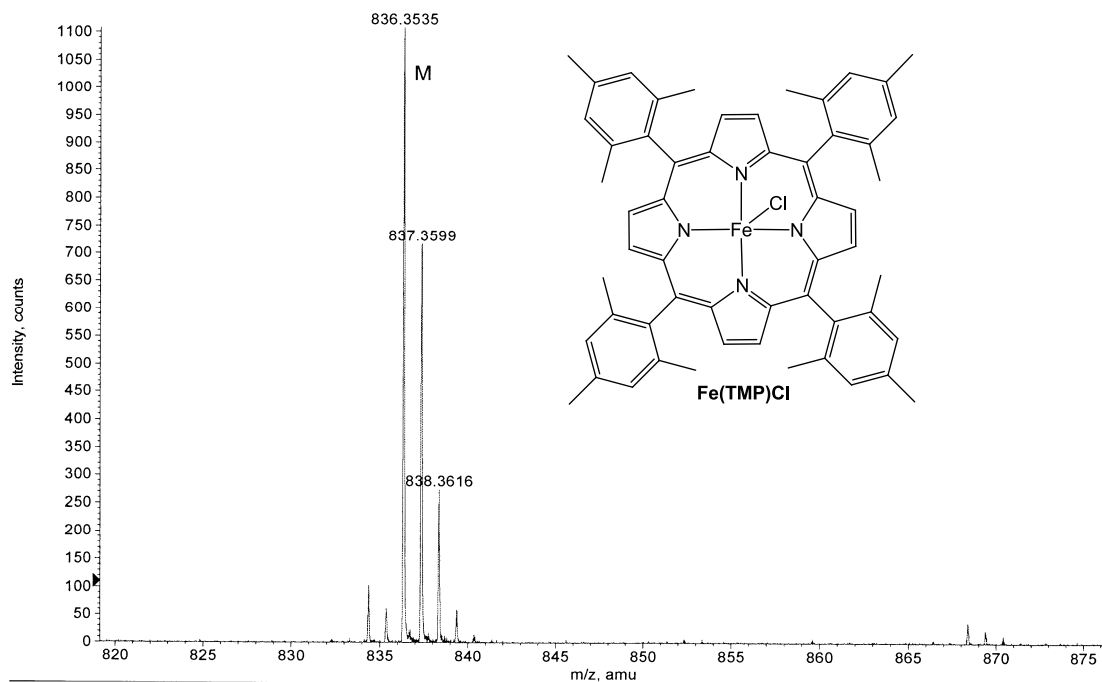


Figura E-228

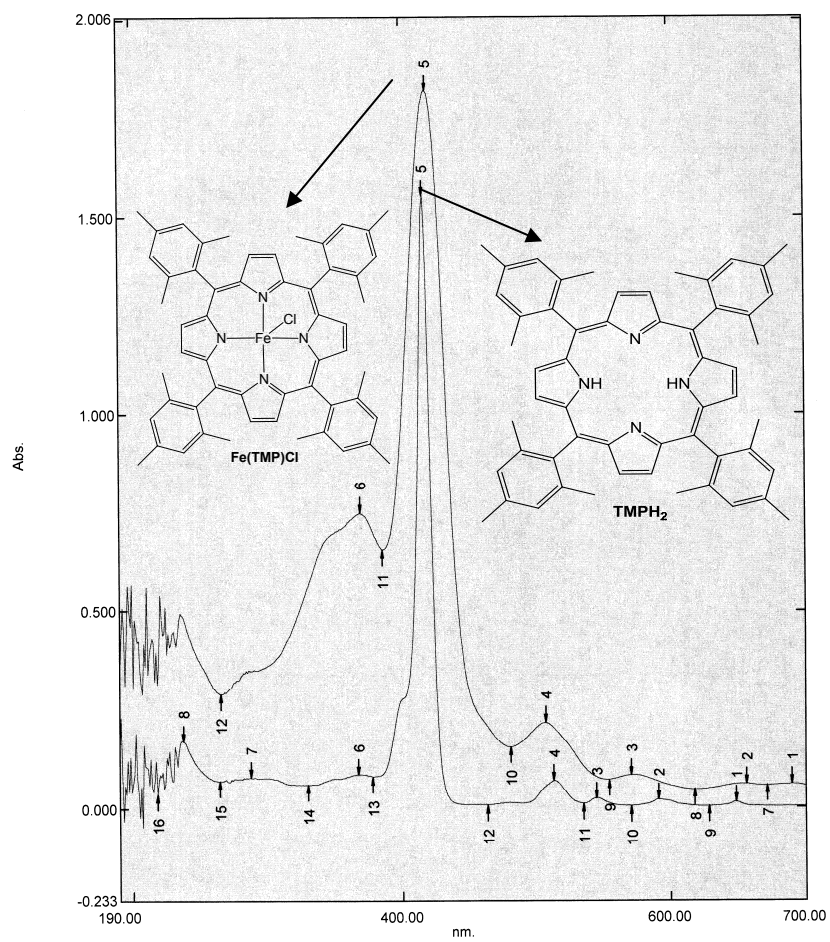


Figura E-229

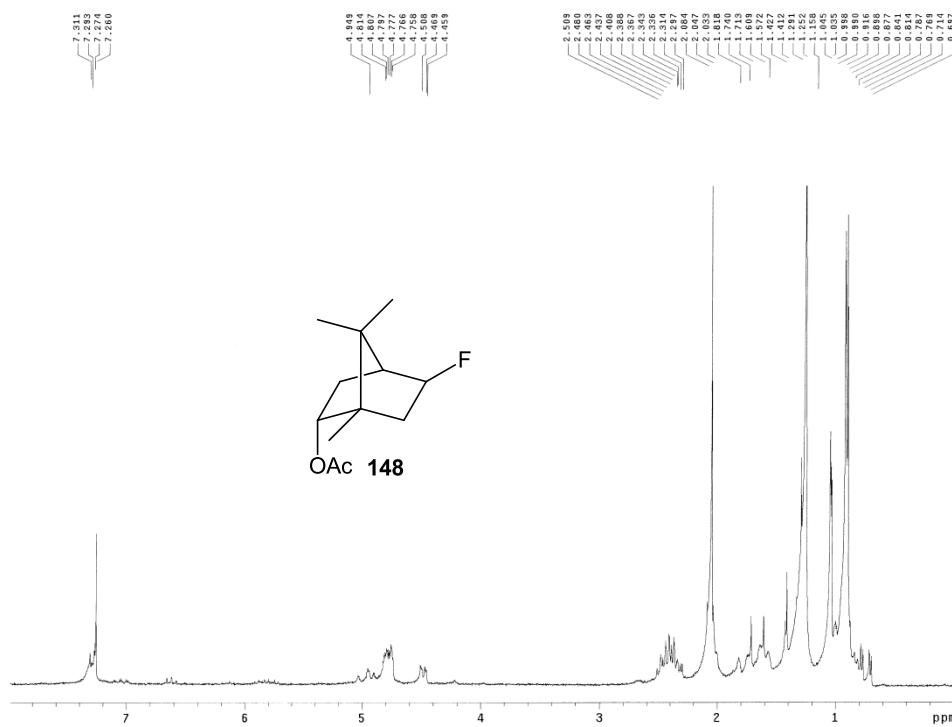


Figura E-230

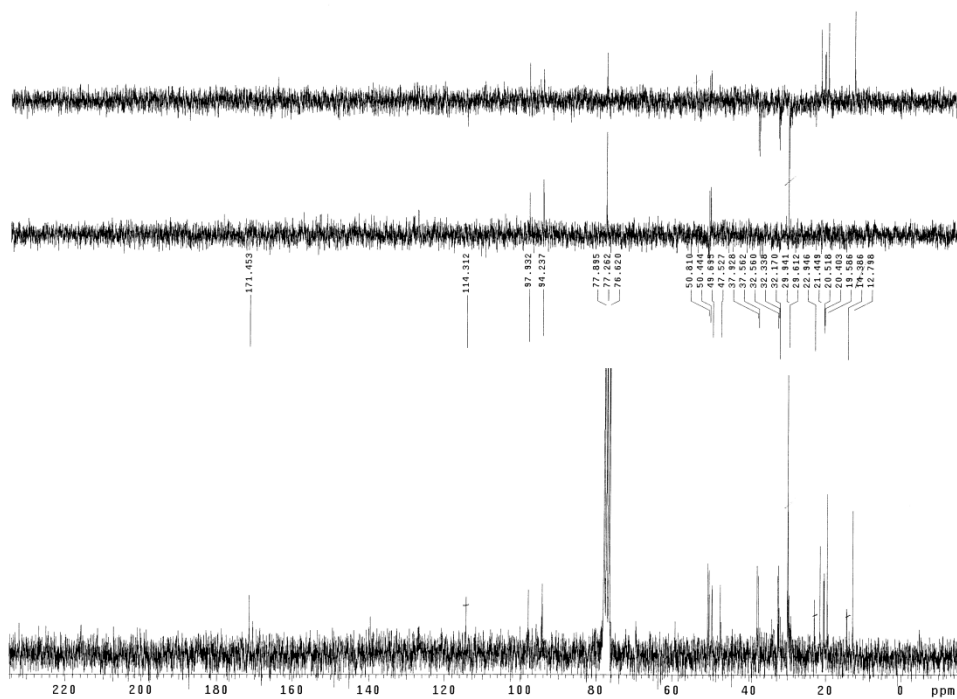


Figura E-231

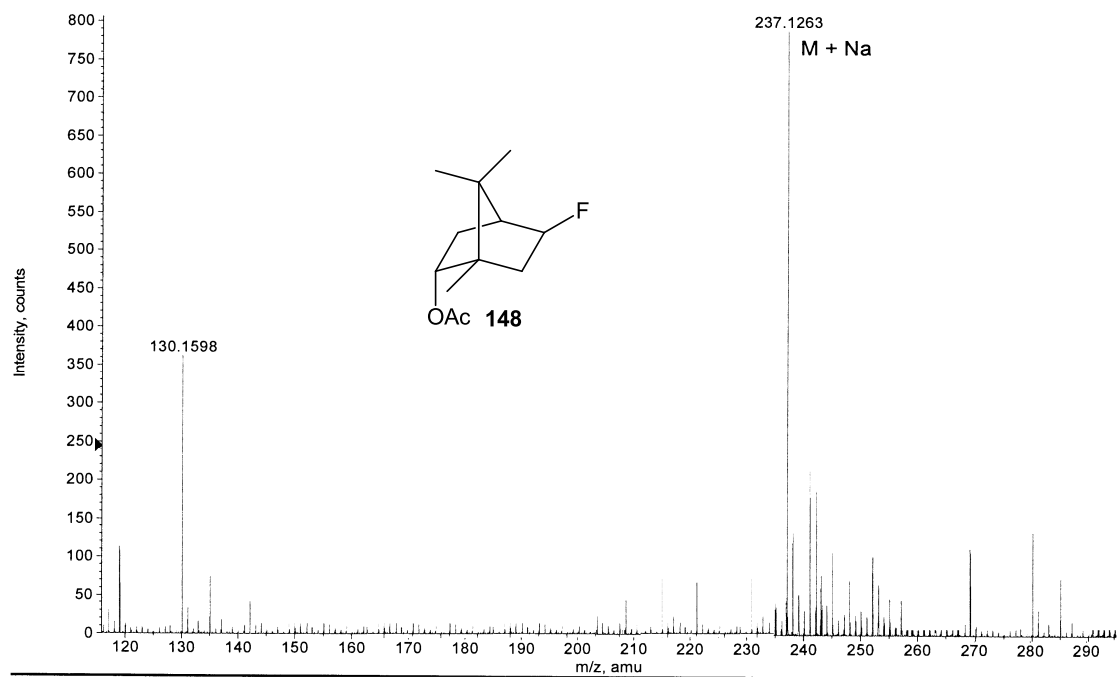


Figura E-232

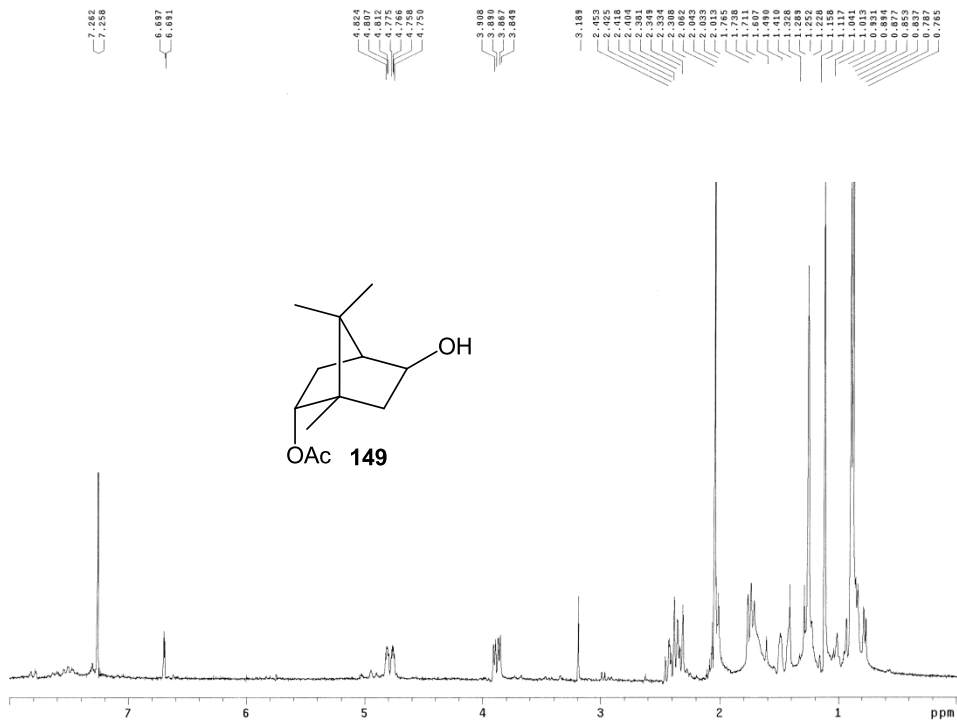


Figura E-233

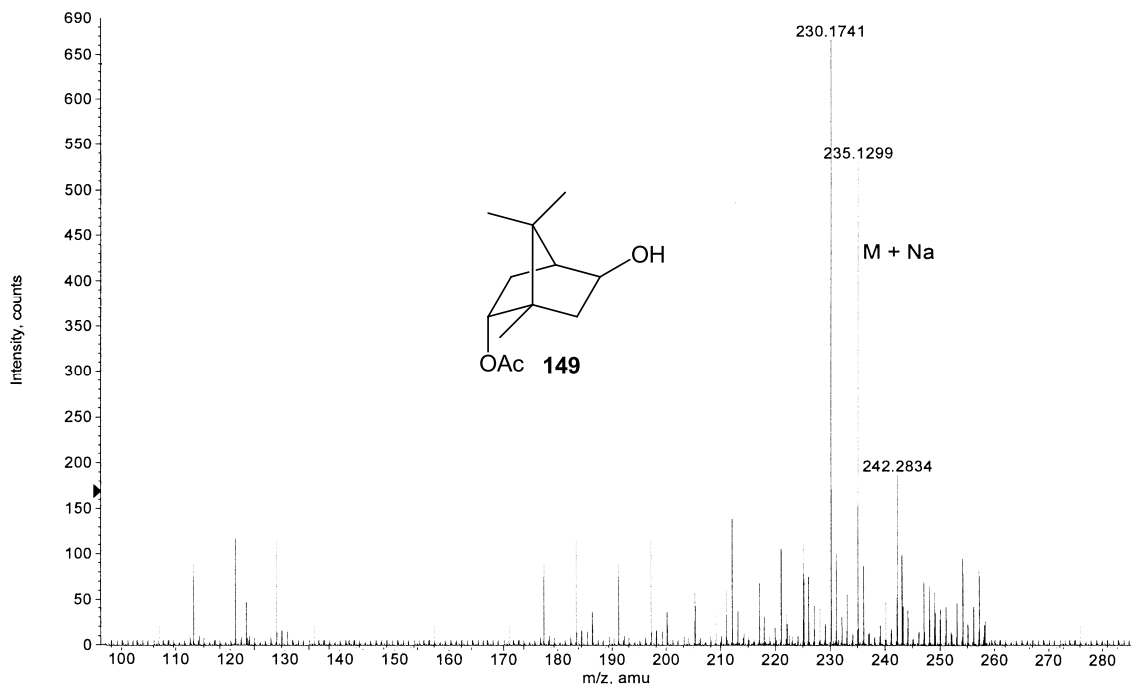
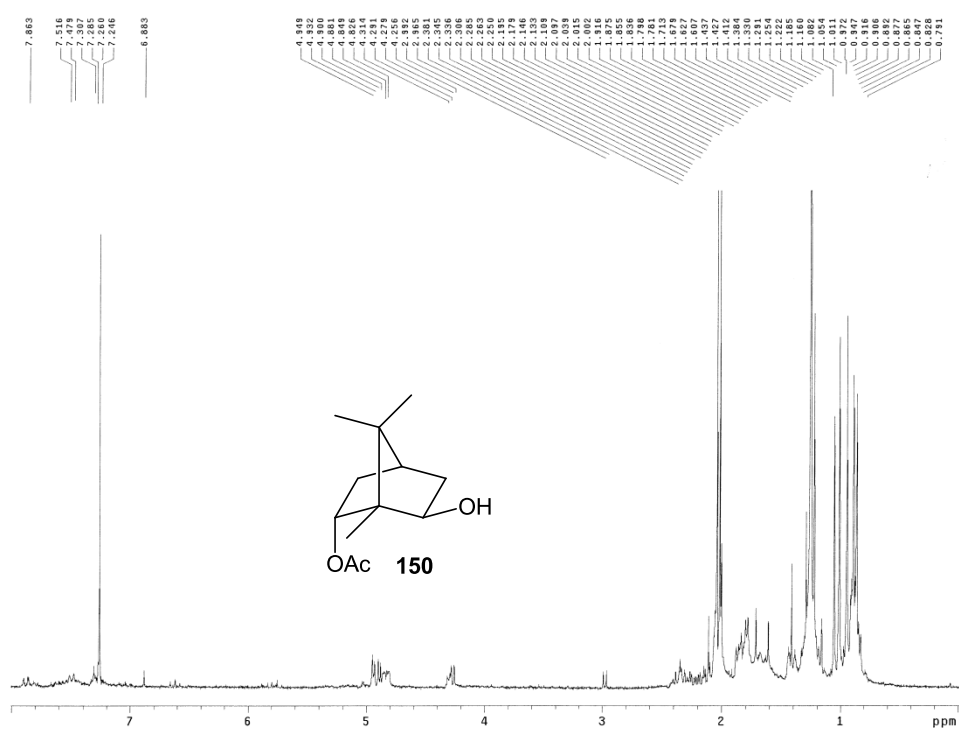


Figura E-234



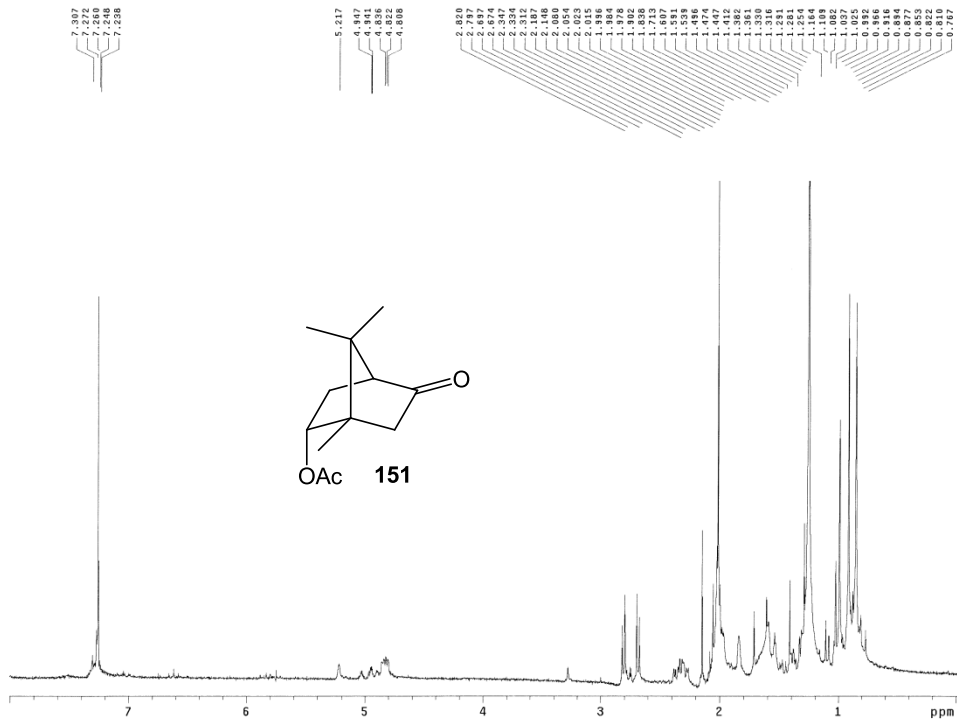


Figura E-237

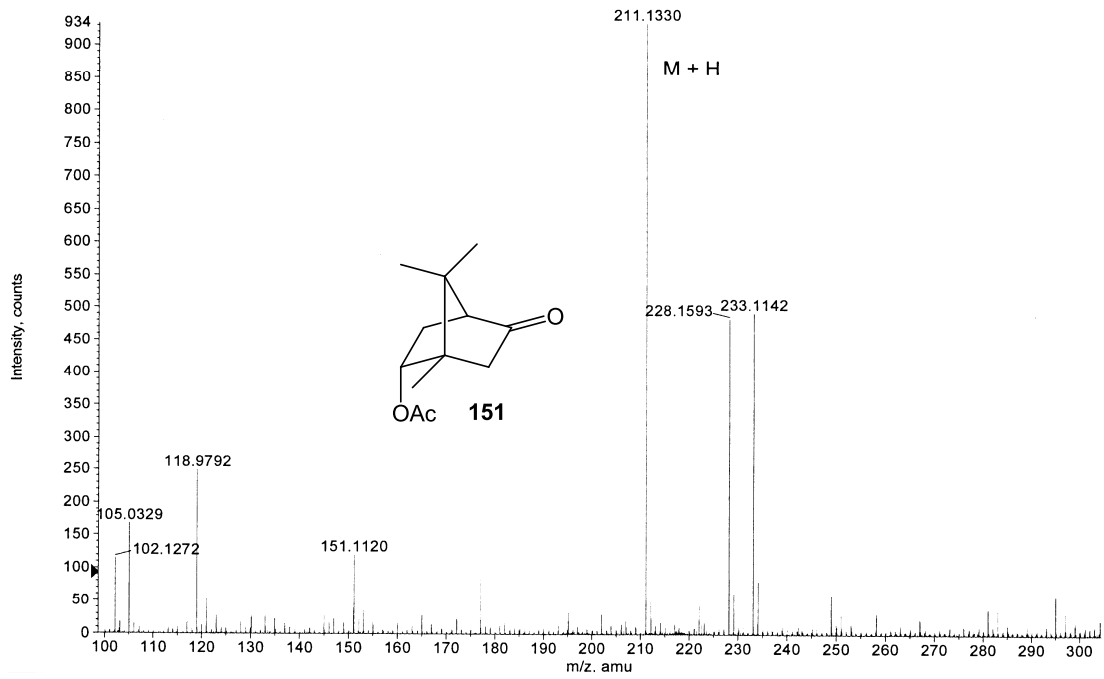


Figura E-238

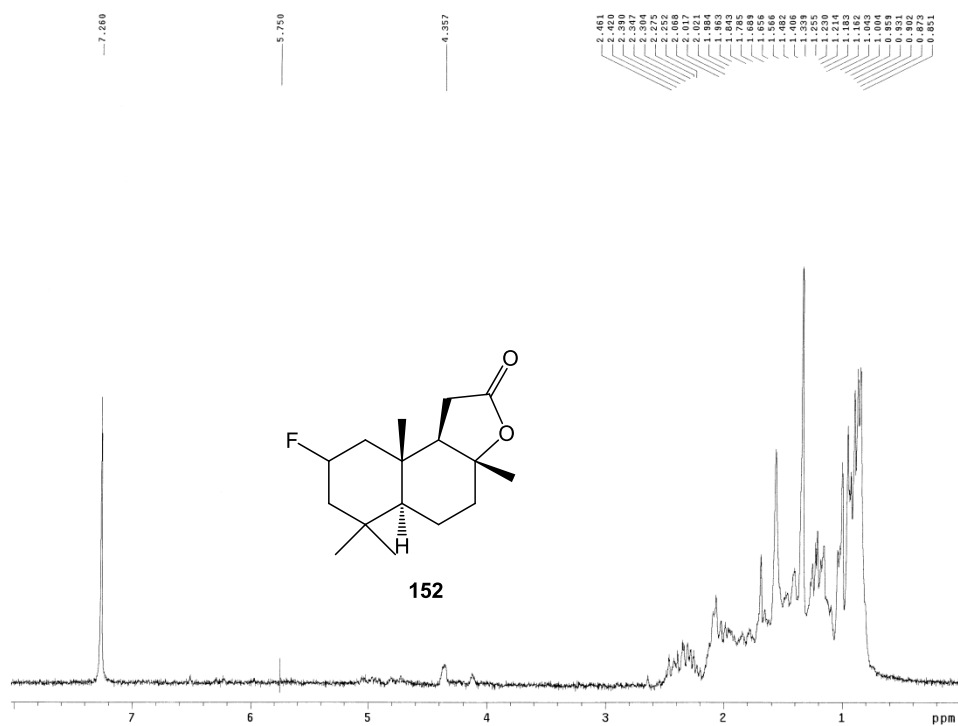


Figura E-239

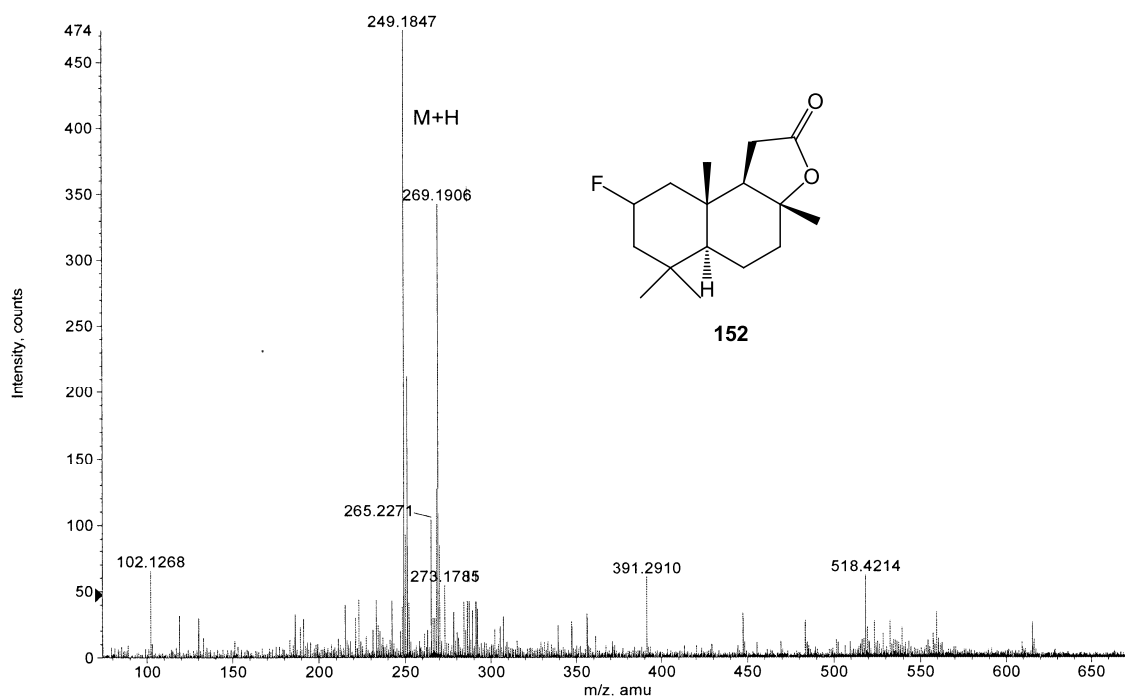


Figura E-240

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- 4-AD:** 4-androsten-3,17-diona.
- 2,2-DMP:** 2,2-dimetoxipropano.
- ADD:** 1,4- androstadien-3,17-diona.
- ADmix:** Abreviatura de *Assymetric Dihydroxilation mixture*.
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- Ac:** Acetilo
- Ac₂O:** Anhídrido acético.
- AcOEt:** Acetato de etilo.
- Bn:** Bencilo.
- Boc:** *tert*-butoxi carbonil.
- bpicen:** Bispíridilmetiletilendiimina.
- bpmen:** Bispíridilmetil-N,N'-metiletilendiamina.
- BzOCl:** Cloruro de benzoilo.
- CYP-450:** Abreviatura de citocromo P-450.
- DDQ:** 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.
- DMAP:** Dimetilaminopiridina.
- DFT:** Abreviatura de *Density Functional Theory*. Teoría del funcional de la densidad.
- DMF:** N,N-dimetilformamida.
- EtOH:** Etanol
- GC-MS:** Abreviatura de *Gas Chromatography - Mass Spectrometry*.
- HAP:** Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos.
- HMBC:** Abreviatura de *Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy*.
- HMQC:** Abreviatura de *Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*.
- HOMO:** Abreviatura de *Highest Occupied Molecular Orbital*.
- HPLC:** Abreviatura de *High Performance Liquid Chromatography*.
- HRMS-EI:** Abreviatura de *High Resolution Mass Spectrometry - Electron Ionization*.
- isobpmen:** *Iso*-bispíridilmetil-N,N'-metiletilendiamina.
- IR:** Infrarrojo.
- λ : Longitud de Onda.
- LUMO:** Abreviatura de *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*.
- mCPBA:** Ácido *meta*-cloroperbenzoico.
- MeLi:** Metil litio.
- MeOH:** Metanol.
- MM2:** Abreviatura de *Molecular Mechanics 2*.
- MMO:** Metano-monooxigenasa.
- mmol:** Milimol.
- NAD(P)H:** Nicotin adenin dinucleótido fosfato.

NIST: Abreviatura de *National Institute of Standards and Technology*.

N,N'-TCDI: N,N'-tiocarbonildiimidazol.

PhIO: Iodóxobenceno.

pima: Piridin-2-metilenanilina.

PivCl: Cloruro de pivaloilo.

ppm: Partes por millón.

p-TsOH: Ácido *para*-toluensulfónico.

RMN ¹H: Resonancia magnética nuclear de protón.

RMN ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13.

ROESY: Abreviatura de *Rotating-frame Nuclear Overhauser Effect Correlation Spectroscopy*.

Salen: N,N'-bis(salicilaldehido)etilendiimina.

TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio.

^tBuOH: *terc*-butanol.

^tBuOOH: *terc*-butil hidroperóxido.

TfO⁻: Trifluorometanosulfonato.

THF: Tetrahidrofurano.

TLC: Abreviatura de *Thin Layer Chromatography*.

TMPH₂: *Meso*-tetramesitil porfirina.

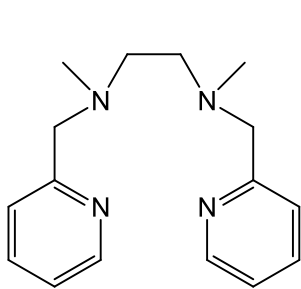
TON: Abreviatura de *Turn Over Number*.

TPPH₂: *Meso*-tetrafenil porfirina.

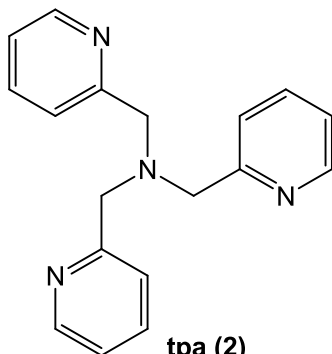
tpa: Trispiridilmetilamina.

UV: Ultravioleta.

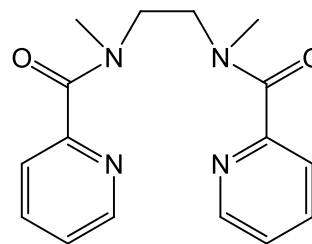
RELACIÓN DE COMPUESTOS



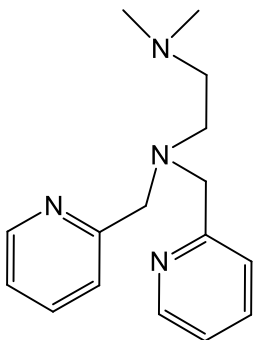
bpmen (1)



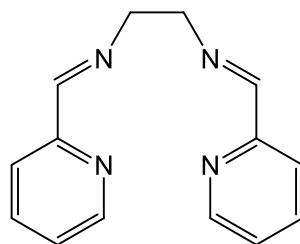
tpa (2)



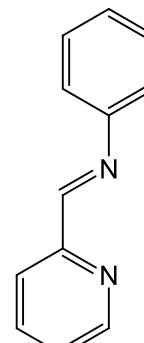
bpcmen (3)



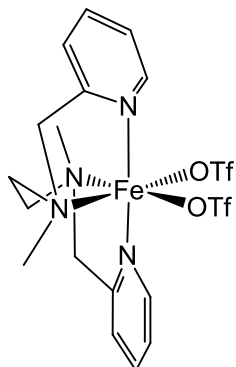
isobpmen (4)



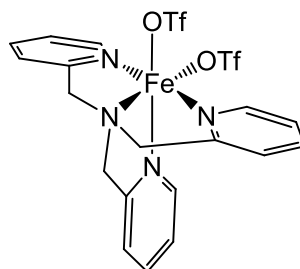
bpicen (5)



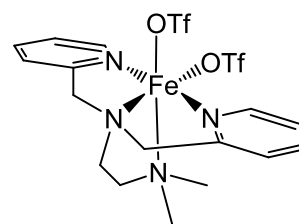
pima (6)



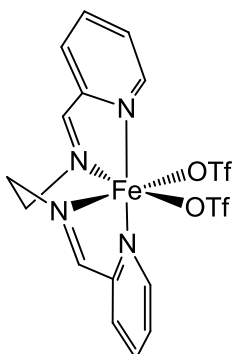
Fe(bpmen)(OTf)₂



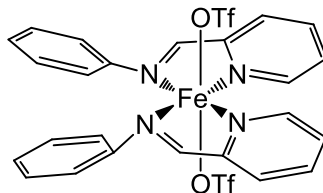
Fe(tpa)(OTf)₂



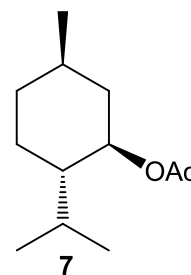
Fe(isobpmen)(OTf)₂



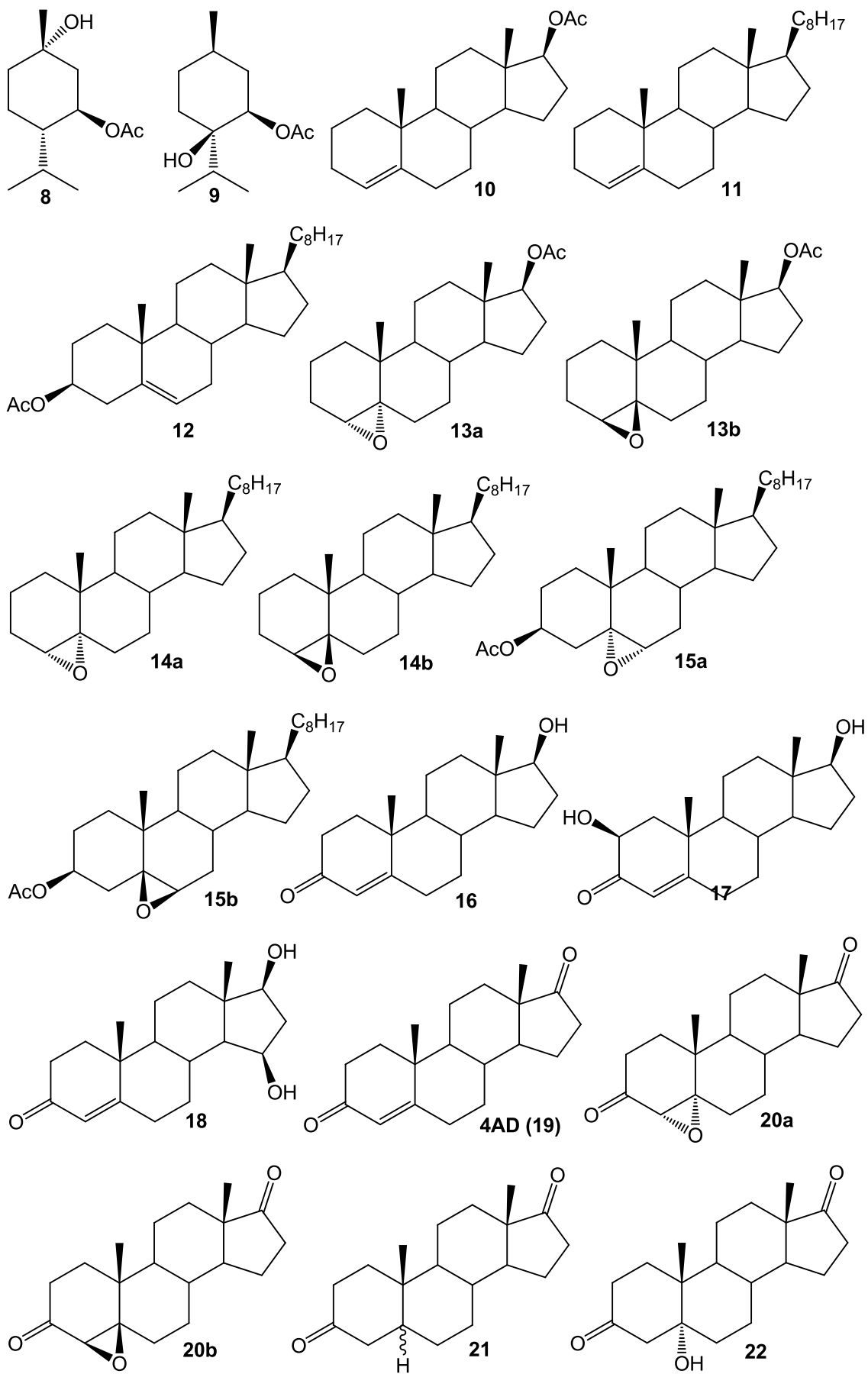
Fe(bpicen)(OTf)₂

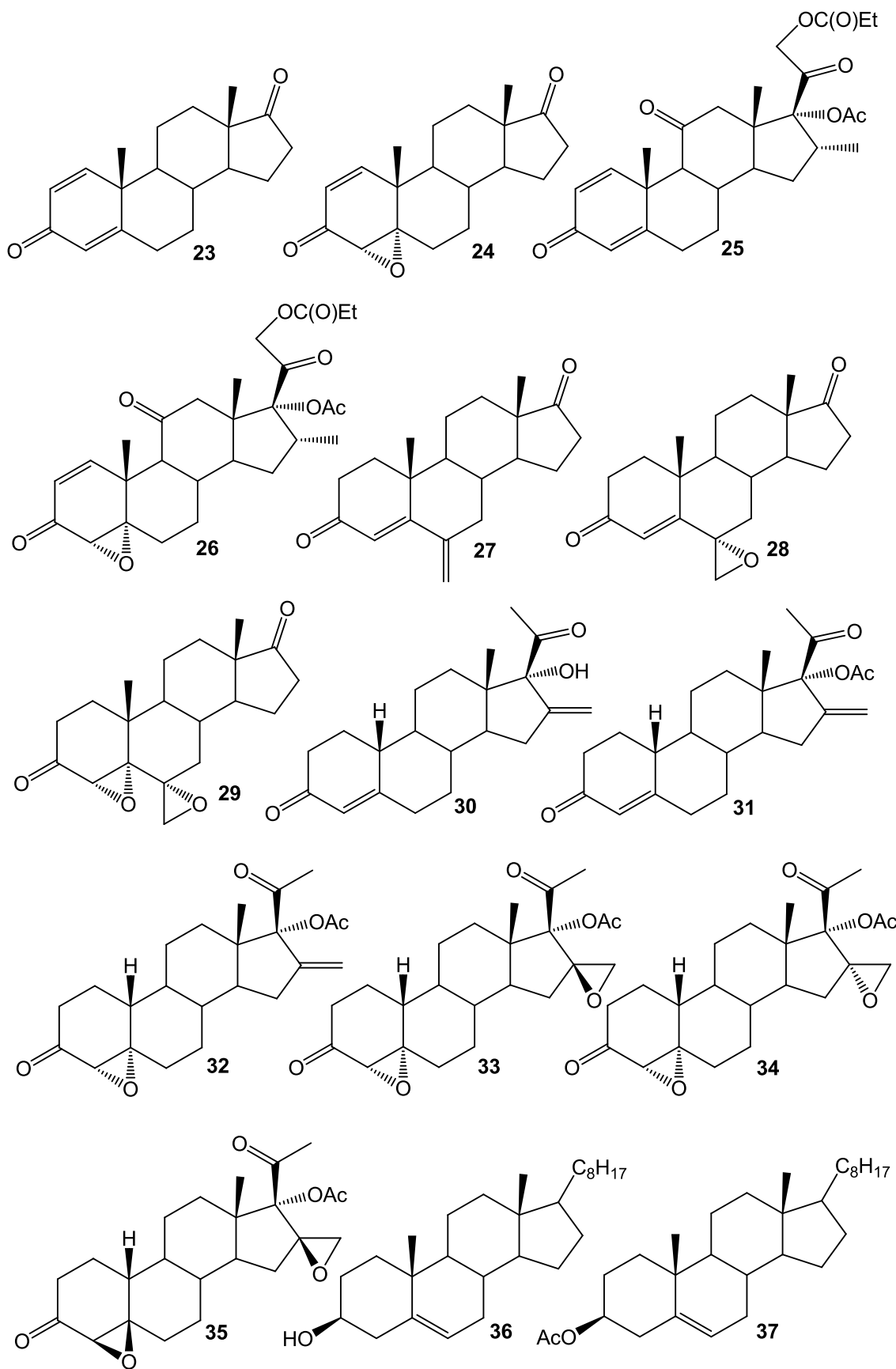


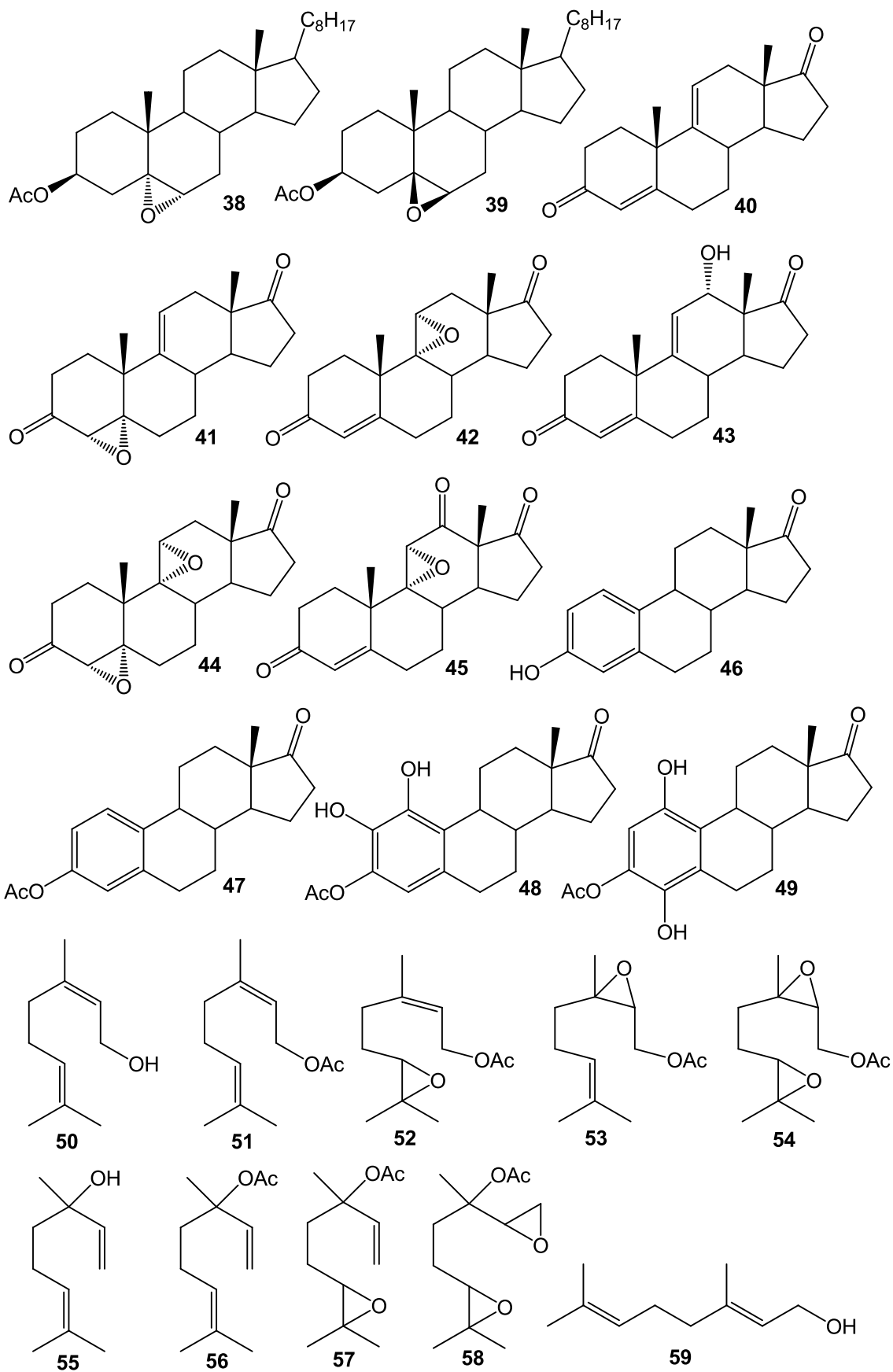
Fe(pima)₂(OTf)₂

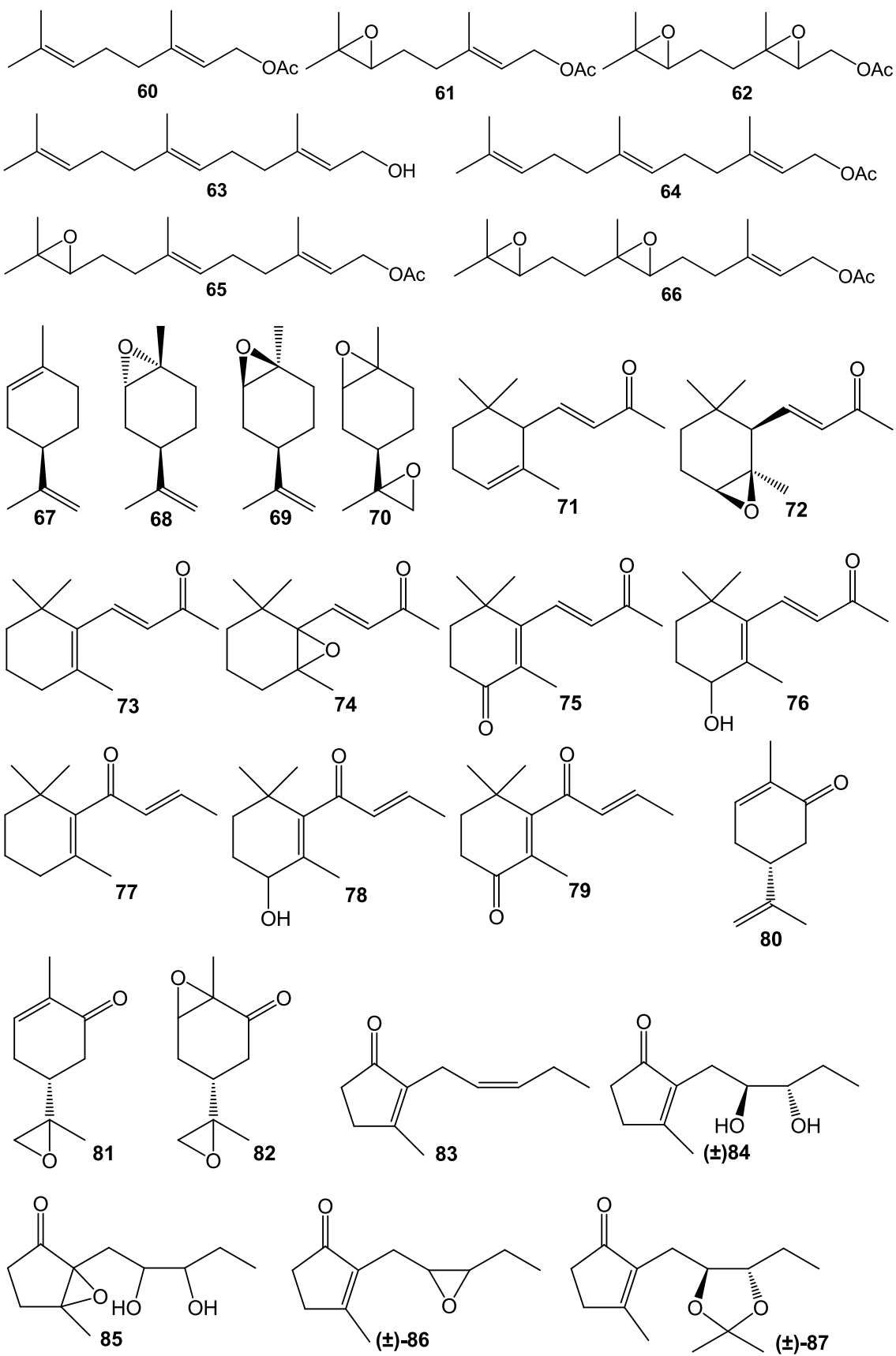


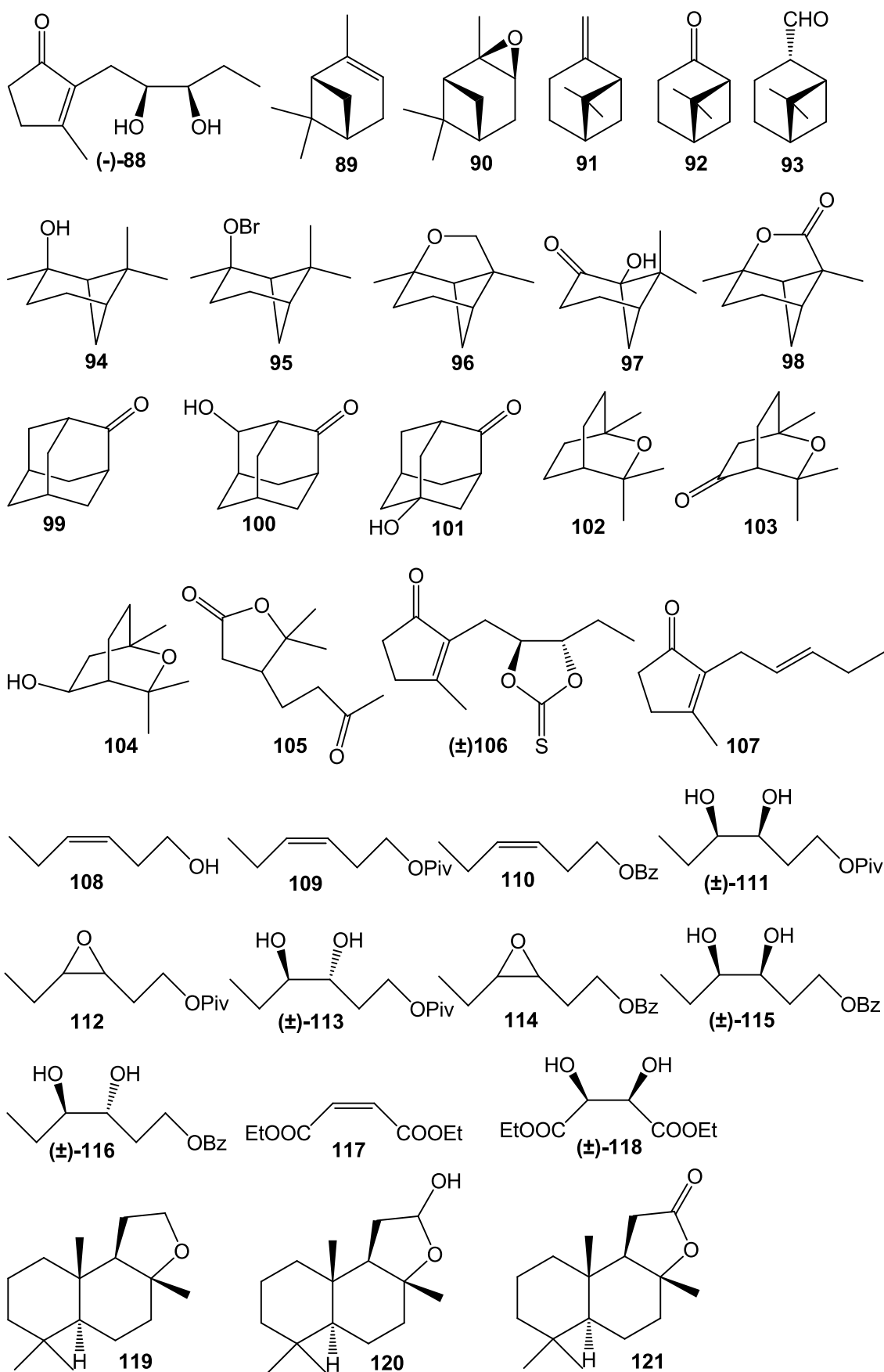
7

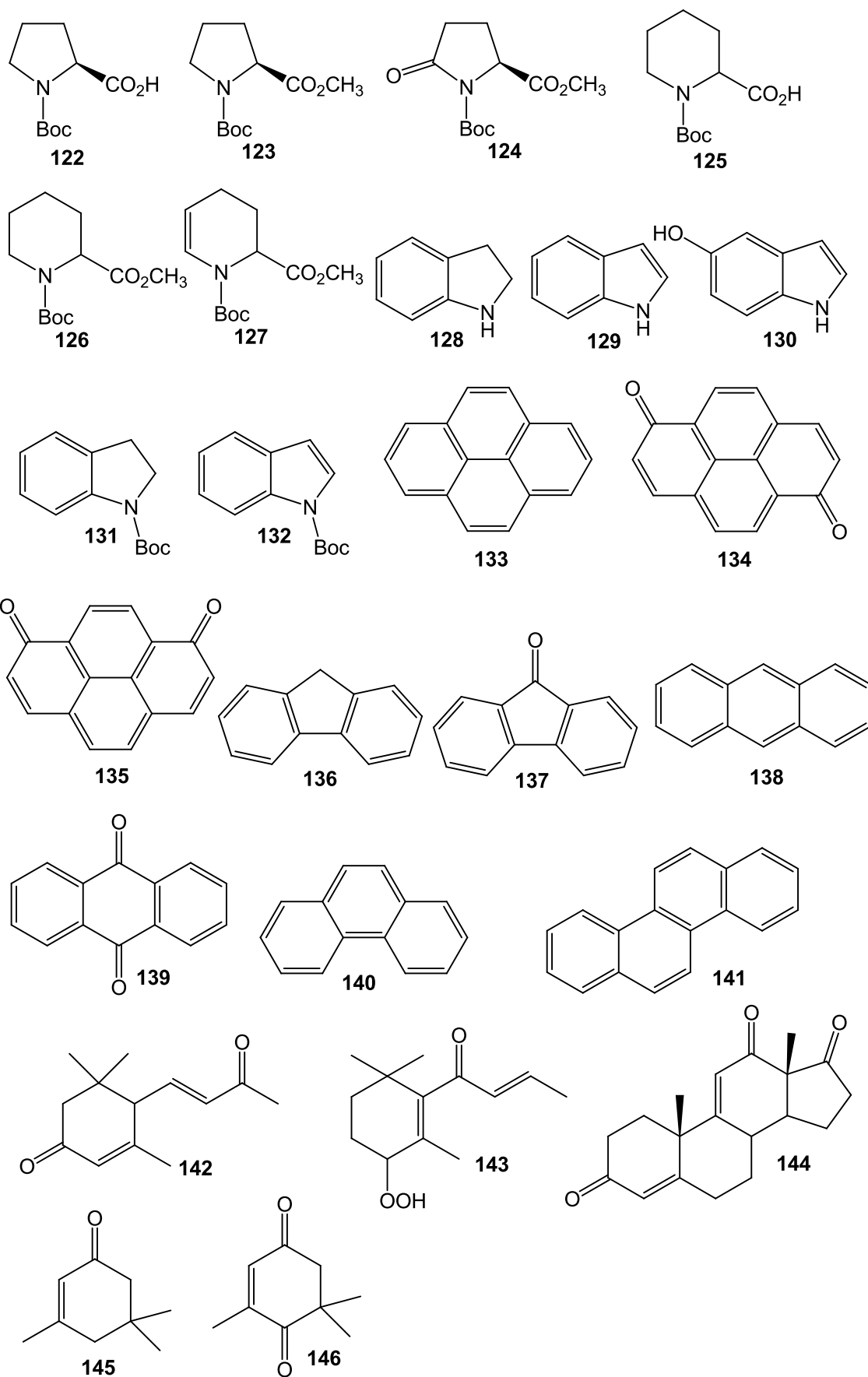


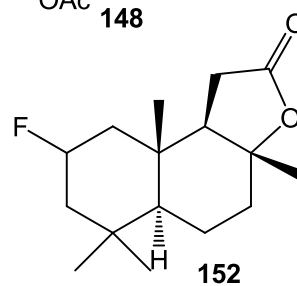
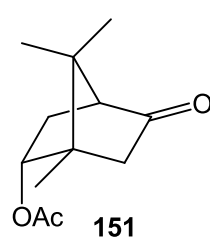
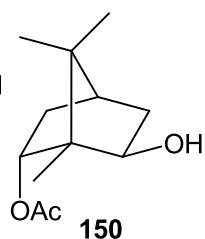
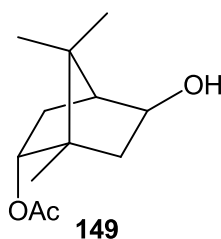
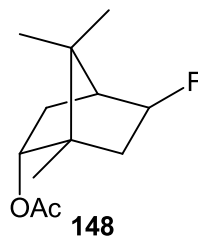
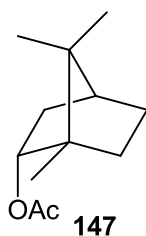
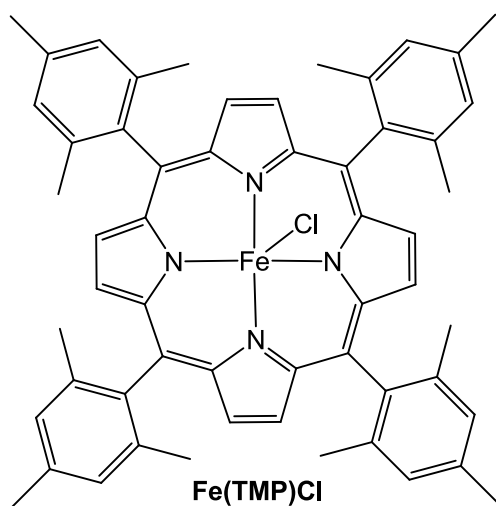
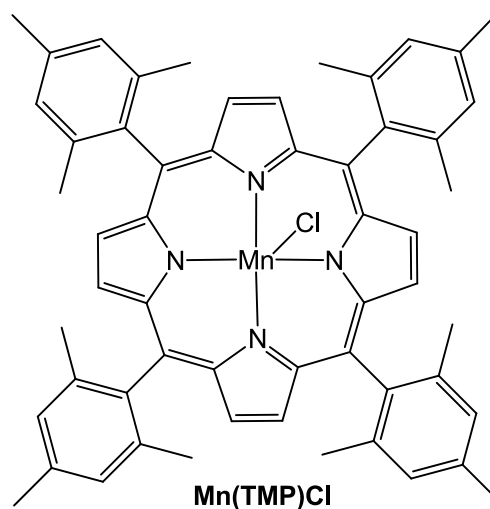
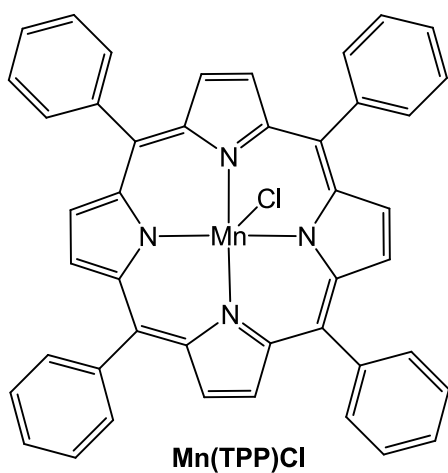
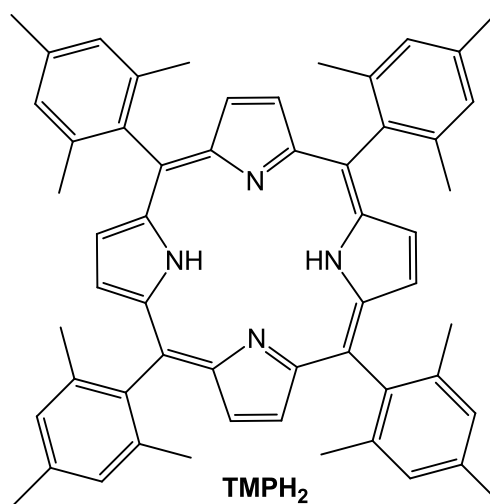
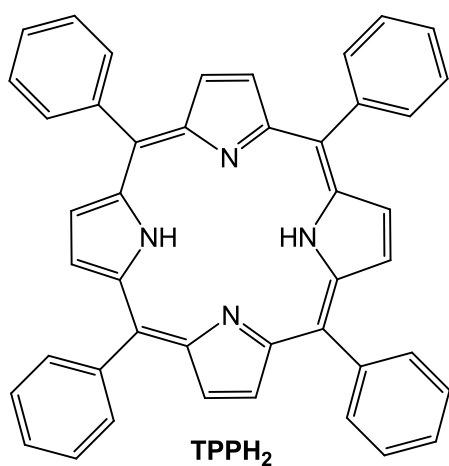












BIBLIOGRAFÍA

1. Kaim, W.; Schwederski, B. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*. John Wiley & Sons, **2004**.
2. Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem Rev*, **1996**, *96*, 2841-2887.
3. Bertini, I.; Gray, H. B.; Stiefel, E. I.; Valentine, S. J. *Biological Inorganic Chemistry, Structure & Reactivity*. University Science Books. Sausalito, California, **2007**.
4. Kraatz, H-B.; Metzler-Nolte, N.; *Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry*. Wiley-VCH. Weinheim, **2006**.
5. Que, L.; Tolman, B, *Nature*, **2008**, *455*, 333-340.
6. Roat-Malone, Rosette M. *Bioinorganic Chemistry: a short course*. Hoboken, New Jersey, **2007**.
7. Meunier, B.; de Visser, S.P.; Shaik, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947-3980.
8. a) Ortiz de Montellano, P. R. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3^a ed.; Plenum: New York, **2004**. b) Groves, J. T.; McCluskey, G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 859-861.
9. Kumar, D.; Visser, P. S., *Iron-Containing Enzymes: Versatile Catalyst of Hidroxilation Reactions in Nature*, RSC, **2011**.
10. Wolfe, M. D.; Lipscomb, J. D., *J. Biol. Chem.*, **2003**, *278*, 829-835.
11. Wolfe, M. D.; Altier, D. J.; Stubna, A.; Popescu, C. V.; Münck, E.; Lipscomb, J. D., *Biochemistry*, **2002**, *41*, 9611-9626.
12. Plietker, B., *Iron Catalysis in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
13. a) H. J. H. Fenton, *Chem. News*, **1876**, *33*, 190. b) H. J. H. Fenton, *Proc. Chem. Soc.*, **1894**, *10*, 157.
14. a) C. Knight, M. J. Perkins, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 925. b) M. J. Perkins, *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, *25*, 229.
15. Stavropoulos, P.; Çelenligil-Çetil, R.; Tapper, A. E., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 745-752.
16. Russel, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3871-3877.
17. Costas, M.; Chen, K.; Que, L., *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, *200-202*, 517-544.
18. a) Kitajima, N.; Fukui, H.; Moro-oka, Y., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 485-486. b) Wang, X.; Wang, S.; Li, L.; Sundberg, E. B.; Gacho, G. P., *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 7799-7808. c) Britovsek, G. J. P.; England, J.; Spitzmesser, S. K.; White, A. J. P.; Williams, D. J., *Dalton Trans.*, **2005**, 945-955.
19. Klopstra, M.; Hage, R.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4581-4584.

20. Burger, R. M., *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1153-1169.
21. a) Nguyen, C.; Guajardo, R. J.; Mascharak, P. K., *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 6273-6281. b) Rowland, J. M.; Olmstead, M.; Mascharak, P. K., *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, 2810-2817.
22. a) Roelfes, G.; Lubben, M.; Hage, R.; Que, L.; Feringa, B. L., *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 2156-2159. b) van den Berg, T. A.; de Boer, J. W.; Browne, W. R.; Roelfes, G.; Feringa, B. L., *Chem. Commun.*, **2004**, *22*, 2550-2551.
23. Comba, P.; Maurer, M.; Vadivelu, P., *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 10389-10396.
24. Mekmouche, Y.; Ménage, S.; Toia-Duboc, C.; Fontecave, M.; Galey, J. B.; Lebrun, C.; Pecaut, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 949-952.
25. Chen, K.; Que, L., *Chem. Comm.*, **1999**, 1375-1376.
26. Kim, C.; Chen, K.; Kim, J.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5964-5965.
27. a) Company, A.; Gómez, L.; Güell, M.; Ribas, X.; Luis, J. M.; Que, L.; Costas, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15766-15767. b) Company, A.; Gómez, L.; Fontrodona, X.; Ribas, X.; Costas, M., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5727-5731.
28. a) Chen, K.; Costas, M.; Kim, J.; Tipton, A. K.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3026-3035. b) Chen, K.; Costas, M.; Que, L., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, 672-679.
29. England, J.; Davies, C. R.; Banaru, M.; White, A. J. P.; Britovsek, G. J. P., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 883-897.
30. a) Chen, M. S.; White, M. C., *Science*, **2007**, *318*, 783-787. b) Chen, M. S.; White, M. C., *Science*, **2010**, *327*, 566-571. c) Vermeulen, N. A.; Chen, M. S.; White, M. C., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3078-3084.
31. Lane, B. S.; Burgess, K., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2457-2473.
32. Nam, W.; Ho, R. Y.N.; Valentine, J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7052-7054.
33. White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7194-7195.
34. a) Anilkumar, G.; Bitterlich, B.; Gelalcha, F. G.; Tse, M. K.; Beller, M., *Chem. Commun.*, **2007**, 289-291. b) Bitterlich, B.; Anilkumar, G.; Gelalcha, F. G.; Spilker, B.; Grotevendt, A.; Jackstell, R.; Tse, M. K.; Beller, M., *Chem. Asian. J.*, **2007**, *2*, 521-529. c) Bitterlich, B.; Schroeder, K.; Tse, M. K.; Beller, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4867-4870.
35. a) Gelalcha, F. G.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Brückner A.; Beller, M., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 7687-7698. b) Gelalcha, F. G.; Bitterlich, B.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Beller, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7293-7296.
36. a) Schröder, K.; Enthaler, S.; Join, B.; Junge, K.; Beller, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1771-1778. b) Schröder, K.; Enthaler, S.; Bitterlich, B.; Schulz, T.;

- Spannenberg, A.; Tse, M. K.; Junge, K.; Beller, M., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 5471-5481. c) Schröder, K.; Tong, X.; Bitterlich, B.; Tse, M. K.; Gelalcha, F. G.; Brückner, A.; Beller, M., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6339-6342.
37. Liu, P.; Wong, E. L. M.; Yuen, A. W. H.; Che, C. M., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3275-3278.
38. a) Chen, K.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6327-6337. b) Mas-Ballesté, R.; Costas, M.; van den Berg, T.; Que, L., *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7489-7500.
39. Chen, K.; Que, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2227-2229.
40. Ryu, J. Y.; Kim, J.; Costas, M.; Chen, K.; Nam, W.; Que, L., *Chem. Commun.*, **2002**, 1288-1289.
41. Fujita, M.; Costas, M.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9912-9913.
42. Costas, M.; Tipton, A. K.; Chen, K.; Jo, D. H.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6722-6723.
43. Costas, M.; Que, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2179-2181.
44. Oldenburg, P. D.; Shteinman, A. A.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15672-15673.
45. Klopstra, M.; Roelfes, G.; Hage, R.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 846-856.
46. Chow, T. W. S.; Wong, E. L. M.; Guo, Z.; Liu, Y.; Huang, J. S.; Che, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 13229-13239.
47. Zang, Y.; Kim, J.; Dong, Y.; Wilkinson, E. C.; Appelman, E. H.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4197-4205.
48. Bassan, A.; Blomerg, M. R. A.; Siegbahn, P. E. M.; Que, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2939-2941.
49. Bautz, J.; Comba, P.; López de Laorden, C.; Menzel, M.; Rajaraman, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8067-8070.
50. Suzuki, K.; Oldenburg, P. D.; Que, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1887-1889.
51. Liu, W.; Huang, X.; Cheng, M.-J.; Nielsen, R. J.; Goddard, W. A.; Groves, J. T., *Science*, **2012**, *337*, 1322-1325.
52. Ribas i Gispert, J., *Química de coordinación*, Ed. Omega, **2000**.
53. a) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849-3862. b) Baxter, E. W.; Reitz, A. B., *Organic Reactions*, Col. Vol. 59, 1-741. Wiley & Sons, **2002**. c) Britovsek, G. J. P.; England, J.; White, A. J. P., *Inorg Chem.*, **2005**, *44*, 8125-8134.

54. Shejwalkar, P.; Rath, N. P.; Bauer, E. B., *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 7617-7631.
55. a) Abd El-Aziz, D. M.; Etaiw, S. E. H.; Ali, E. A., *J. Mol. Structure*, **2013**, 1048, 487-499. b) Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B., *Métodos espectroscópicos en Química Orgánica*, Ed. Síntesis, **1995**.
56. Diebold, A.; Hagen, K. S., *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 215-223.
57. Liu, P.; Liu, Y.; Wong, E. L-M.; Xiang, S.; Che, C-M., *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 2187-2195.
58. Prat, I.; Company, A.; Postils, V.; Ribas, X.; Que, L.; Luis, J. M.; Costas, M., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 6724-6738.
59. Clemente-Tejeda, D.; López-Moreno, A.; Bermejo, F. A., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9249-9255.
60. Hall, P. F. *Steroids*, **1986**, 48, 131-196.
61. Akhtar, M.; Wright, J. N., *Nat. Prod. Rep.*, **1991**, 527-551.
62. Breslow, R., *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 170-177.
63. Pellissier, H.; Santelli, M., *Org. Prep. Proced. Int.*, **2001**, 33, 1-58.
64. a) Breslow, R.; Zhang, X.; Huang, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4535-4536. b) Breslow, R.; Gabriele, B.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2887-2890.
65. Yang, J.; Weinberg, R.; Breslow, R., *Chem. Commun.*, **2000**, 531-532.
66. Shingaki, T.; Miura, K.; Higuchi, T.; Hirobe, M.; Nagano, T., *Chem. Commun.*, **1997**, 861-862.
67. Vijayarahavan, B.; Chauhan, S. M. S., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6223-6226.
68. a) Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M.; Moreira, V. M., *Curr. Org. Chem.*, **2006**, 10, 2227-2257. b) Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M.; Moreira, V. M., *Curr. Org. Chem.*, **2008**, 12, 492-522.
69. Groves, J. T.; Neumann, R.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3891-3893.
70. a) Breslow, R.; Zhang, X.; Huang, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4535-4536. b) Breslow, R.; Gabriele, B.; Yang, J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2887-2890. c) Breslow, R.; Yang, J.; Yan, J., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 653-659. d) Yan, J.; Breslow, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2692-2694. e) Yang, J.; Gabriele, B.; Belvedere, S.; Huang, Y.; Breslow, R., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5057-5067. f) Breslow, R.; Yang, J.; Belvedere, S., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 363-365. g) Yang, Z.; Breslow, R., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6171-6172. h) Breslow, R.; Fang, Z., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5197-5200. i) Yang, J.; Weinberg, R.; Breslow, R. *Chem. Commun.*, **2000**, 531-532. j) Belvedere, S.; Breslow, R., *Bioorg. Chem.*, **2001**, 29, 321-331.
71. Iida, T.; Miyata, S.; Goto, T.; Mano, N.; Goto, J.; Nambara, T., *Lipids*, **2004**, 39, 873-880.

72. Rebelo, S. L. H.; Simoes, M. M. Q.; Neves, M. P. M. G. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Solva, M. R.; Paixao, J. A.; Beja, A. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4778-4787.
73. Rebelo, S. L. H.; Pereira, M. M.; Simoes, M. M. Q.; Neves, M. P. M. G. S.; Cavaleiro, J. A. S., *J. Catal.*, **2005**, 234, 76-87.
74. Kille, S.; Zilly, F. E.; Acevedo, J. P.; Reetz, M. T., *Nature Chem.*, **2011**, 738-743.
75. a) Fried, J.; Edwards, J. A., *Organic reactions in Steroids Chemistry*, van Nostrand Reinhold, New York, **1972**. b) Djerassi, C., *Steroid Reactions*, Holden Day, San Francisco, **1963**. c) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products, a Biosynthetic Approach*, John Wiley, Chichester, **1997**.
76. a) Marcos-Escribano, A.; Bermejo, F. A.; Llorente Bonde-Larsen, A.; Iglesias Retuerto, J.; Herráiz Sierra, I., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7587-7590. b) Buzzetti, F.; Di Salle, E.; Longo, A.; Briatio, G., *Steroids*, **1993**, 58, 527-532.
77. Kohler, M.; Parr, M. K.; Opfermann, G.; Thevis, M.; Schlöler, M.; Marner, F. J.; Schänzer, W., *Steroids*, **2007**, 72, 278-286.
78. a) Pérez Carrión, R.; Arberola, C. V.; Calabresi, F.; Michel, R. T.; Santos, R.; Delozier, T.; Goss, P.; Mauriac, L.; Feuilhade, F.; Freue, M., *Ann. Oncol.*, **1994**, 5, S19-S24. b) Brodie, A. M. H.; Njar, V. C. O., *Steroids*, **2000**, 65, 171-179.
79. Hussain, R.; El-Etr, M.; Gaci, O.; Rakotomamonjy, J.; Macklin, W. B.; Kumar, N.; Sitruk-Ware, R.; Scgumacher, M.; Ghomari, A. M., *Endocrinology*, **2011**, 152, 3820-3831.
80. José Andrés Marcos Escribano. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca, **2010**.
81. Zeelen, F. J., *Medicinal Chemistry of Steroids*, Elsevier, New York, **1990**.
82. a) Más-Ballesté, R.; Que, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 15964-15972. b) Más-Ballesté, R.; Fujita, M.; Hemmila, C.; Que, L., *J. Mol. Catal. A.*, **2006**, 251, 49-53. c) Oldenburg, P. D.; Que, L., *Catal. Today*, **2006**, 117, 15-21.
83. Tavares da Silva, E. J.; Roleira, F. M. F.; Sá e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S.; Paixao, J. A.; Almeida, M. J.; Silva, M. R.; Andrade, L. C. R., *Steroids*, **2002**, 311-319.
84. ApSimon, J. W.; King, R. R.; Rosenfeld, J. J., *Canad. J. Chem.*, **1969**, 47, 1989-1998.
85. Zbiral, E.; Hugl, H., *Tetrahedron*, **1973**, 29, 769-772.
86. Karplus, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2870-2871.
87. Clemente-Tejeda, D.; López-Moreno, A.; Bermejo, F. A., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 2977-2986.
88. Bauer, K.; Garbe, D.; Surburg, H., *Common Fragrance and Flavor Material*, Wiley-VCH, New York, **1997**.

89. a) Kaneda, M.; Iitaka, Y.; Shibata, S., *Tetrahedron*, **1972**, 28, 4309-4317. b) Shibata, S.; Nakahara, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, 11, 372-378. c) Hikino, H., *Economic and Medicinal Plant Research*, Academic Press, Inc., London, **1985**. d) Shimizu, M.; Hayashi, T.; Morita, N.; Kimura, I.; Kiuchi, F.; Noguchi, H.; Iitaka, Y.; Sanjawa, U., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3069-3070. e) Akao, T.; Kobashi, K.; Kagei, K.; Fukuyama, K.; Tsukihara, T.; Namba, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 3726-3733. f) Hayashi, T.; Shimbo, M.; Shimizu, M.; Arisawa, N.; Morita, N.; Kimura, M.; Matsuda, S.; Kikuchi, T., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3699-3702. g) Fujiwara, M., *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, **1990**, 12, 217-226. h) Yoshikawa, M.; Ohta, T.; Kawaguchi, A.; Matsuda, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48 (9), 1327-1331. i) Yoshikawa, M.; Harada, E.; Kawaguchi, A.; Yamahara, J., *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 630-632.
90. Steiner, D.; Ivison, L.; Goralski, C. T.; Appell, R. B.; Gojkovic, J. R.; Singaram, B., *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 2359-2363, y referencias incluidas.
91. Mori, K.; Aki, S.; Kido, M., *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 83-90.
92. Hick, A. J.; Pickett, J. A.; Wadhams, L. J.; Napier, J. A., Patent ES 2236021, **2002**.
93. Pinheiro, L.; Marsaioli, A. J., *J. Mol. Catal. B*, **2007**, 44, 78-86.
94. a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2768-2771. b) Wang, L.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7568-7570.
95. a) Rudakov, G. A.; Ivanova, L. S.; Pisareva, T. N.; Borovskaya, A. G., *Gidroliz, Lesokhim. Prom-st*, **1975**, 4, 7; *Chem. Abstr.*, **1975**, 83, 193517u. b) Kaminska, J.; Schwegler, M. A.; Hoefnagel, A. J.; Van Bekkum, H., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1992**, 111, 432-437. c) Carr, G.; Dosanjh, G.; Millar, A. P.; Whittaker, D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1994**, 1419-1422. d) Villa de P, A. L.; Sels, B. F.; de Vos, D. E.; Jacobs, P. A., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7267-7270. e) Kon, Y.; Hachiya, H.; Ono, Y.; Matsumoto, T.; Sato, K., *Synthesis*, **2011**, 1092-1098.
96. a) Hüchel, W.; Gelchscheimer, E., *Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, 625, 12-30. b) Hortmann, A. G.; Youngstrom, R. E., *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 3392-3395.
97. Romanenko, E. P.; Starokon, E. V.; Panov, G. I.; Tkachev, E. V., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2007**, 56, 1239-1243.
98. Yoshikawa, M.; Harada, E.; Kawaguchi, A.; Yamahara, J.; Murakami, N.; Kitagawa, I., *Chem Pharm Bull.*, **1993**, 41, 630-632.
99. Kaneda, M.; Iitaka, Y.; Shibata, S., *Tetrahedron*, **1972**, 28, 4309-4317.
100. Fujiwara, M., *Jpn J. Neuropsychopharmacol.*, **1990**, 12, 217-226.
101. a) Mori, K.; Matsushima, Y., *Synthesis*, **1994**, 417-421. b) Bermejo, F.; Rico-Ferreira, R., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8287-8292. c) Rodríguez-López, M.; Bermejo, F., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8095-8102. d) Bermejo, F.; Fernández-Mateos, A.; Marcos-Escribano, A.; Martín-Lago R.; Mateos-Burón, L.; Rodríguez-López, M.; Rubio-González, R., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8933-8942.

- 102.** a) Gibson, T. W.; Erman, W. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4771-4778. b) Hortmann, A. G.; Youngstrom, R. E., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3392-3395. c) Bosworth, N.; Magnus, P. D., *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1972**, 943-948. d) Hobbs, P. T.; Magnus, P. D., *J. Chem. Soc.*, **1973**, 2879-2880. e) Hobbs, P. T.; Magnus, P. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4594-4600.
- 103.** Bermejo, F.; Rico-Ferreira, R.; Zapico, J., *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 293-301.
- 104.** a) Prat, I.; Gómez, L.; Canta, M.; Ribas, X.; Costas, M., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 1908-1913. b) Gómez, L.; Canta, M.; Font, D.; Prat, I.; Ribas, X.; Costas, M., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 1421-1433.
- 105.** a) Likhovorik, I. R.; Yuan, K.; Brown, D. W.; Krasutsky, P. A.; Smyth, N.; Jones, M. Jr., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 911-914. b) Cohen, Z.; Keinan, E.; Mazur, Y.; Varkony, T. H., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2141-2142. c) Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1032-1033. d) Barton, D. H. R.; Gastiger, M. J.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 41-43. e) Muzart, J.; Aijou, A. N., *J. Mol. Catal.*, **1993**, *84*, L15-L19. f) Minisci, F.; Fontana, F.; Zhao, L., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8033-8036. g) Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J. Wearing, J. T., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6415-6418. h) Groves, J. T.; Bonchio, M.; Carofiglio, T.; Shalyaev, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8961-8962. i) Schreiner, P. R.; Lauenstain, O.; Butova, P. A.; Gunchenko, P. A.; Kolomitsin, I. V.; Wittkopp, A.; Feder, G.; Fokin, A. A., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 4996-5003. j) Wang, K. V.; Shalyaev, K. V.; Bonchio, M.; Carofiglio, T.; Groves, J. T., *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 4769-4782. k) Bianchini, G.; Crucianelli, M.; Crestini, C.; Saladino, R., *Top. Catal.*, **2006**, *40*, 221-227.
- 106.** a) Y. Ishii, S. Sakaguchi, *Modern Oxidation Methods*; Bäckvall, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp 119-163. b) Newhouse, T.; Baran, P. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3362-3374.
- 107.** a) Miyazawa, M.; Shindo, M.; Shimada, T., *Drug Metab. Dispos.*, **2001**, *29*(2), 200-205. b) Duisken, M.; Sandner, F.; Blömeke, B.; Hollender, J., *Biochim. Biophys. Acta*, **2005**, *1722*, 304-311. c) Madyastha, K. M.; Chaha, A., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **1986**, *37*, 759-766.
- 108.** Southwell, I. A.; Russell, M. F.; Maddox, C. D. A.; Wheeler, G. S., *J. Chem. Ecol.*, **2003**, *29*, 83-94.
- 109.** Boggiato, M. V.; de Heluani, C. S.; de Fenik, I. J. S.; Catalán, C. A. N., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1505-1511.
- 110.** Mello, R.; Fioentino, M.; Fusco, C.; Curci, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6749-6757.
- 111.** Miyazawa, M.; Kameoka, H.; Morinaga, K.; Negoro, K.; Mura, N., *J. Agric. Food Chem.*, **1989**, *37*, 222-226.
- 112.** Hawkes, D. B.; Adams, G. W.; Burlingame, A.L.; Ortiz de Montellano, P. R., *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277* (31), 27725-27732.
- 113.** Sugimoto, H.; Kitayama, K.; Mori, S.; Itoh, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 19270-19280.

114. Meunier, B., *Biomimetic oxidations catalyzed by transition metal complexes*, Imperial College Press, London, **2000**.
115. Dubs, P.; Stüssi, R., *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61(3), 990-997.
116. Matsuda, H.; Maruyama, K., Patent US 6903067 B2, **2005**.
117. Gaukroger, K.; Hadfield, J. A.; Hepworth, L. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T., *J. Org. Chem.*, **2001**, 24, 8135-8138.
118. Veysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K., *Synthesis*, **1980**, 10, 807-810.
119. Schlosser, M.; Christmann, K. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1966**, 1, 126-127.
120. Corey, E. J.; Carey, F. A.; Winter, R. A. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87 (4), 934-935.
121. a) Stoll, M.; Hinder, M., *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 33 (5), 1251-1260. b) Stoll, M.; Hinder, M., *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 33 (5), 1308-1312.
122. Barton, D.H.R.; Parekh, S.I.; Taylor, D.K.; Tse, C., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5801-5804.
123. a) Atta-ur-Rahman, Farooq A.; Anjum, S.; Choudhary M. I.; *Curr. Org. Chem.*, **1999**, 3, 309-326. b) Rodriguez, E.; Towers G. H. N.; Mitchell, J. C., *Phytochemistry*, **1976**, 15, 1573-1580.
124. a) Seto, H.; Yoshida, K.; Yoshida, S.; Shimizu, T.; Seki, H.; Hoshino, M., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4179-4182. b) Choudhary, M. I.; Musharraf, S. G.; Sami, A.; Atta-ur-Rahman, **2004**, 87, 2685-2694. c) Zhou, M.; Hintermair, U.; Hashiguchi, B. G.; Parent, A. R.; Hashmi, S. M.; Elimelech, M.; Periana, R. A.; Brudvig, G. W.; Crabtree, R. H., *Organometallics*, **2013**, 32, 957-965.
125. a) Chen, M. S.; White, M. C., *Science*, **2010**, 327, 566-571. b) Prat, I.; Gómez, L.; Canta, M.; Ribas, X.; Costas, M., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 1908-1913. c) Gómez, L.; Canta, M.; Font, D.; Prat, I.; Ribas, X.; Costas, M., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 1421-1433.
126. a) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Agarwal, R.; McMordie, R. A. S.; Bessems, J. G. M.; van Ommen, B.; van Bladeren, P. J., *Chem. Res. Toxicol.*, **1993**, 6, 808-812. b) Sun, H.; Ehlhardt, W. J.; Kulanthaivel, P.; Lanza, D. L.; Reilly, C. A.; Yost, G. S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2007**, 322, 843-851.
127. Rettie, A. E.; Boberg, M.; Rettenmeier, A. W.; Baillie, T. A., *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263, 13733-13738.
128. Gillam, E. M. J.; Notley, L. M.; Cai, H.; de Voss, J. J.; Guengerich, F. P., *Biochemistry*, **2000**, 39, 13817-13824.
129. López-Moreno, A.; Clemente-Tejeda, D.; Calbo, J.; Naeimi, A.; Bermejo, F.; Ortí, E.; Pérez, E. M., *Chem. Commun.*, **2014**, (bajo revisión del editor).
130. Xue, W.; Warshawsky, D., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2005**, 206, 73-93.

- 131.** a) Allen, M. J.; Tung, V. C.; Kaner, R. B., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 132-145. b) Zhu, Y.; Murali, W.; Cai, X. L.; Suk, J. W.; Potts, J. R.; Ruoff, R. S., *Adv. Mater.*, **2010**, *22*, 3906-3924. c) Novoselov, K. S.; Fal'ko, V. I.; Colombo, L.; Gellert, P. R.; Schwab, M. G.; Kim, K., *Nature*, **2012**, *490*, 192-200. d) Wassei, J. K.; Kaner, R. B., *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 2244-2253. e) Rodriguez-Pérez, L.; Herranz, M. A.; Martín, N., *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 3721-3735. f) Iski, E. V.; Yitamben, E. N.; Gao, L.; Guisinger, N. P., *Adv. Funct. Mater.*, **2013**, *23*, 2554-2564. Chua, C. K.; Pumera, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 3222-3233.
- 132.** Kawano, S. I.; Baumgarten, M.; Chercka, D.; Enkelmann, V.; Mullen, K., *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5058-5060.
- 133.** Fatiadi, A. J., *J. Chromatogr.*, **1965**, *20*, 319-324.
- 134.** a) Wunder, T.; Kremer, S.; Sterner, O.; Anke, H., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **1994**, *42*, 636-641. b) Launen, L. A.; Pinto, L. J.; Moore, M. M., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **1999**, *51*, 510-515.
- 135.** Cerniglia, A. E.; Kelly, D. W.; Freeman, J. P.; Miller, D. W., *Chem. Biol. Interactions*, **1986**, *57*, 203-216.
- 136.** Torres, E.; Hayen, H.; Niemeyer, C. M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2007**, *355*, 286-293.
- 137.** a) Smith, J. R. L.; Norman, R. O. C., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2897-2905. b) Barton, D. R.; Launay, F., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3379-3390.
- 138.** van Lipzig, M. M. H.; Vermeulen, N. P. E.; Gusinu, R.; Legler, J.; Frank, H.; Seidel, A.; Meerman, J. H. N., *Environ. Toxicol. Phar.*, **2005**, *19*, 41-55.
- 139.** a) Gosiewska, S.; Permentier, H. P.; Bruins, A. P.; van Koten, G.; Klenin Gebbink, R. J. M., *Dalton Trans.*, **2007**, 3365-3368. b) Jensen, M. P.; Payeras, A. M.; Fiedler, A. T.; Costas, M.; Kaizer, J.; Stubna, A.; Münck, E.; Que, L., *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 2398-2408. c) Seo, M. S.; Kamachi, T.; Kouno, T.; Murata, K.; Park, M. J.; Yoshizawa, K.; Nam, W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2291-2294. d) Namuswe, F.; Kasper, G. D.; Narducci Sarjeant, A. A.; Hayashi, T.; Krest, C. M.; Green, M. T.; Monne-Loccoz, P.; Goldberg, D. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14189-14200.
- 140.** Han, J. H.; Yoo, S-K.; Seo, J. S.; Hong, S. J.; Kim, S. K.; Kim, C., *Dalton Trans.*, **2005**, 402-406.
- 141.** Podgorsek, A.; Zupan, M.; Iskra, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8424-8450.
- 142.** a) Neumann, C. S.; Fujimori, D. G.; Walsh, C. T., *Chem. Biol.*, **2008**, *15*, 99-109. b) Butler, A.; Sandy, M., *Nature*, **2009**, *460*, 848-854. c) Matthews, M. L.; Neumann, C. S.; Miles, L. A.; Grove, T. L.; Brooke, S. J.; Krebs, C.; Walsh, C. T.; Bollinger, J. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2009**, *106*, 17723-17728.
- 143.** a) Eustáquio, A. S.; O'Hagan, D.; Moore, B. S., *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 378-382. b) O'Hagan, D.; Schaffrath, C.; Cobb, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D., *Nature*, **2002**, *416*, 279-280.

144. a) Harki, D. A.; Satyamurthy, N.; Stout, D. B.; Phelps, M. E.; Dervan, P. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2008**, *105*, 13039-13044. b) Ametamey, S. M.; Honer, M.; Schubiger, P. A., *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 1501-1516.
145. a) Groves, J. T.; Kruper, W. J.; Haushalter, R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6375-6377. b) Hill, C. L.; Schardt, B. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6374-6375.
146. Liu, W.; Groves, J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12847-12849.
147. Liu, W.; Huang, X.; Cheng, M-J.; Nielsen, R. J.; Goddard III, W. A.; Groves, J. T., *Science*, **2012**, *337*, 1322-1325.
148. a) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Golmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L., *J. Org. Chem.*, **1966**, *32*, 476. b) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Kampas, F.; Kim, J., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1970**, *32*, 2443-2445.
149. Hyun, M. Y.; Jo, Y. D.; Lee, J. H.; Lee, H. G.; Park, H. M.; Hwang, I. H.; Kim, K. B.; Lee, S. J.; Kim, C., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 1810-1818.
150. a) Jin, N.; Ibrahim, M.; Spiro, T. G.; Groves, J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12416-12417. b) Jin, N.; Lahaye, D. E.; Groves, J. T., *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 11516-11524.
151. a) Nano, G. M.; Binello, A.; Cravotto, G.; Bianco, M. A., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2005**, *80*, 657-661. b) Allen, M. S.; Darby, N.; Salisbury, P.; Sigurdson, E. R.; Money, T., *Can. J. Chem.*, **1979**, *57*, 733-741.
152. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923-2925.
153. Gómez, L.; García-Bosch, I.; Company, A.; Benet-Buchholz, J.; Polo, A.; Sala, X.; Ribas, X.; Costas, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 5720-5723.

