

RESEÑA ANALÍTICA

Avances en la cicloisomerización de eninas catalizada por metales de transición

Ariadna Fuente-Hernández, Odile Dechy-Cabaret,* Martine Urrutigoity,* Philippe Kalck,* José Alberto Ruiz-García y Ulises Jáuregui-Haza.**

Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Avenida Salvador Allende y Luaces, Ciudad de La Habana, Cuba.

*Laboratoire de Chimie de Coordination, eq. Catalyse et Chimie Fine, ENSIACET 4, allée Emile MONSO, 31432 Toulouse CEDEX 4, France. **Centro de Química Biomolecular, Calle 200 y 21, Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: ariadnafuente@infomed.sld.cu; ariad22p@yahoo.com

Recibido: 28 de septiembre de 2009.

Aceptado: 16 de diciembre de 2009.

Palabras clave: cicloisomerización, catálisis, eninas, metales de transición.

Key words: cycloisomerization, catalysis, enynes, transition metals.

RESUMEN. Las eninas son moléculas cuya estructura implica al menos un doble y un triple enlace espaciados o sustituidos o ambos. Estas insaturaciones pueden estar separadas por un heteroátomo. La reactividad de las eninas permite prever el desarrollo de nuevas moléculas con interés para la química fina y farmacéutica. Las reacciones de cicloisomerización de 1,n-eninas catalizadas por metales de transición surgen conceptual y químicamente como procesos muy atractivos debido a que contribuyen a la búsqueda de economía atómica y permiten el descubrimiento de nuevas reacciones y productos. A mediados de los años ochentas, a partir de los estudios pioneros del grupo de Barry Trost con el empleo de paladio, se identifican otros metales como catalizadores para los reordenamientos de los esqueletos de las 1,n-eninas, cuyo comportamiento puede estar influenciado por la presencia de otros grupos funcionales como alcoholes, aldehídos, éteres, alquenos o alquinos. Por otro lado, la creciente demanda de compuestos ópticamente activos ha activado los estudios de reacciones asimétricas catalizadas por metales, en las cuales el ligando quiral desempeña un papel fundamental. Un abundante grupo de moléculas ópticamente activas encontradas en la Naturaleza contienen una funcionalización elevada de carbonos y heterociclos. Estos importantes aspectos estructurales son con frecuencia absolutamente esenciales para la actividad biológica y la función. Existe un gran número de ligandos que ayudan a inducir asimetría en diversas reacciones químicas. Esta revisión analiza las principales contribuciones en este campo de la catálisis y los mecanismos de reacción de la cicloisomerización de eninas catalizada por rodio, platino y oro.

ABSTRACT. Enynes are molecules containing, at least, one double and one triple bond, which can be expatiated or substituted or both. These insaturations can be separated by a heteroatom. Enynes reactivity allows anticipating the development of new interesting molecules for fine and pharmaceutical chemistry. Metal-catalyzed cycloisomerization reactions of 1,n-enynes have appeared as conceptually and chemically highly attractive processes as they contribute to the atom economy and allow the discovery of new reactions and products. Since the pioneering studies with palladium by the research group of Barry Trost in the mid-1980s, other metals have been identified as excellent catalysts for the rearrangement of 1,n-ene-yne skeletons. Moreover, the behavior of 1,n-enynes may be influenced by other functional groups such as alcohols, aldehydes, ethers, alkenes, or alkynes. On the other hand, the increasing demand of optically active compounds has activated the studies of metal-catalyzed asymmetric reactions, in which chiral ligand plays a fundamental role. An abundant optically active molecule group found in the nature contains a high carbon and heterocycles functionalization. These important structural aspects are frequently absolutely essential for the biological activity and the function. There is a great number of ligands that help to induce asymmetry in diverse chemical reactions. This review is focused to highlight the main contributions in this field of catalysis and the enynes cycloisomerization reaction mechanisms catalyzed by rhodium, platinum and gold.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos sistemas catalíticos es uno de los campos de investigación más importantes en la química orgánica moderna por su contribución a los conceptos de economía atómica y química verde.¹⁻³ El empleo de los metales de transición y compuestos organometálicos del grupo principal amplía la variedad de herramientas disponibles para enfrentar el desafío.

Las eninas representan moléculas de elección para todas las reacciones en las que pueden intervenir sus dos insaturaciones, que ofrecen una reserva de electrones y le confieren gran reactividad. En especial, los reordenamientos de 1,n-eninas crecen en importancia como vía para obtener productos de interés para la química fina y farmacéutica. Estos procesos catalíticos son operacionalmente simples, seguros y convenientes, incluso a gran escala.

Los métodos de coordinación de la enina con el catalizador son variados y la gran reactividad en la esfera de coordinación del metal abre distintas vías de posibles mecanismos. Los avances recientes en la química de las eninas hace posible la preparación de una variedad de carbociclos, dependiendo de la naturaleza de la enina y del catalizador metálico.⁴⁻⁶

Algunas revisiones publicadas en los últimos años se centran en reacciones de reordenamiento generales y específicas de las eninas.⁷⁻⁹ El objetivo principal de este trabajo fue destacar las posibilidades que ofrecen las reacciones de cicloisomerización de eninas catalizadas por sales o complejos de rodio, platino y oro, a partir de los estudios realizados en los últimos 10 años. Se describen, igualmente, las propiedades específicas de dichos metales y las interioridades de los mecanismos de reacción en casos específicos. Las aproximaciones asimétricas serán destacadas en cada momento.

CICLOISOMERIZACIÓN DE ENINAS Y SUS MECANISMOS

Las reacciones de cicloisomerización de 1,n-eninas catalizadas por metales de transición han sido estudiadas con complejos carbénicos.^{10,11} Se han descubierto también otras vías que emplean complejos no carbénicos y que permiten obtener los mismos productos cicloisomerizados.¹²⁻¹⁷ En este tipo de reacción, una cadena hidrocarbonada, con o sin heteroátomo, e insaturada en dos posiciones, isomeriza con ruptura de una o más insaturaciones, sin pérdida o ganancia de átomos y con la generación de uno o más ciclos.⁵

Es interesante la gran diversidad de moléculas que pueden ser obtenidas mediante la catálisis con complejos de metales de transición en condiciones simples. Sin embargo, esta misma falta de selectividad es considerada como un inconveniente, ya que resulta difícil predecir el resultado de las reacciones. Para aminorar esta dificultad, es indispensable el conocimiento de los mecanismos de reacción.

Se conocen tres formas de coordinación entre el metal y la enina:¹³ la π -coordinación de tipo η^2 -complejo metálico (A), la coordinación simultánea del alquino y el alqueno (B) y la coordinación de tipo η^1 -alquinil (C) (Fig. 1). Los dos primeros mecanismos pueden estar en equilibrio.

Numerosas reacciones pericíclicas permiten obtener sistemas policíclicos complejos a través de la formación de un intermediario metal-vinilideno.¹⁸ El estudio de una 1,6-enina deuterada catalizada por $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ (cod:

ciclooctadieno), dando lugar a un 1,3-dieno, soporta esta propuesta de mecanismo¹⁸ (Fig. 2).

En el caso de la obtención conjunta de un dieno y un ciclopropano, Fürstner es el primero en suponer un mecanismo catiónico¹⁹ (Fig. 3). Sus investigaciones conducen a considerar las sales de Pt como ácidos de Lewis y el reordenamiento de la enina es interpretado haciendo intervenir distintos intermediarios catiónicos. La polarización del alquino por la coordinación monodentada del Pt(II) sobre la enina y la solvatación interna del alqueno conduce a una translocación de carga. El intermediario propuesto es un carbocatión que presenta tres posibles estructuras resonantes, correspondientes a tres tipos de ciclos (Fig. 3).

Debido a que el complejo es monocoordinado, el alquino activado favorece un ataque intramolecular del alqueno. Este tipo de ataque genera carbocationes según dos caminos diferentes.^{11,12,19} Fürstner sugiere una coordinación η^2 del alquino al centro metálico, seguido de un ataque nucleofílico del alqueno. De esta manera, se obtienen dos productos: el dieno y el ciclopropano.¹⁹

Otros mecanismos, que pasan por intermediarios carbénicos, aparecen como alternativa a la vía catiónica. Se reportan dos vías que permiten explicar la formación de las estructuras de los derivados obtenidos: la 5-*exo*-dig (Fig. 4) y la 6-*endo*-dig (Fig. 5).^{20,21}

Según esta hipótesis, solamente el camino 6-*endo*-dig conduce al compuesto que contiene el anillo de ciclopropano. Además, esta vía se favorece en el caso de una enina con heteroátomo debido a su intervención en el fenómeno de resonancia, que estabiliza los intermediarios carbénicos.^{20,21}

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

En los trabajos sobre cicloisomerización de eninas con o sin reordenamientos, se utiliza una amplia variedad de catalizadores. El paladio,²² el platino,¹⁸ el rodio,²³ el oro,²⁴ o más raramente el rutenio,²⁵ el iridio²⁶ y el galio²⁷ son los metales de transición que se emplean en los distintos complejos utilizados y que presentan buenas reactividades. Los productos obtenidos varían en función de la naturaleza del catalizador y del sustrato, así como en las condiciones de reacción.

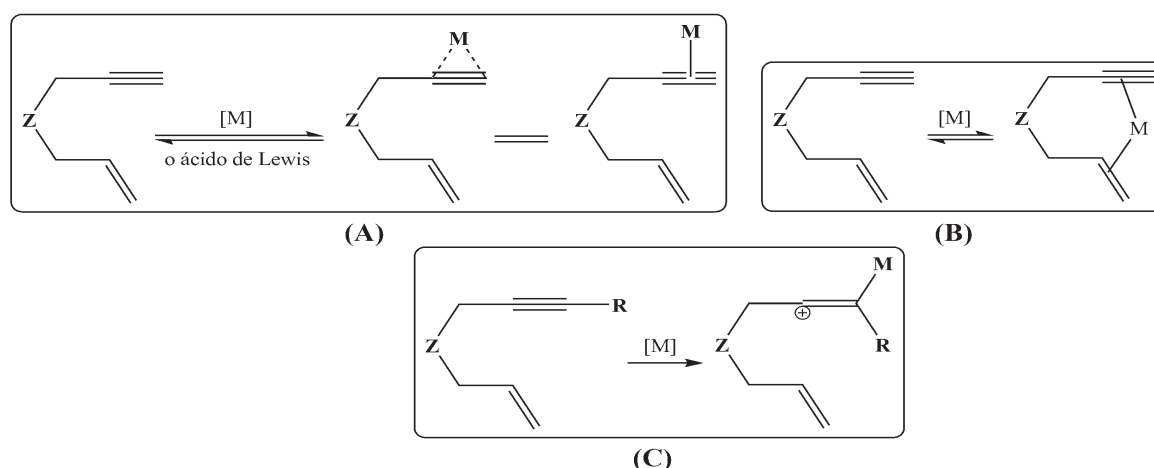


Fig. 1. Formas de coordinación entre el metal y la enina.

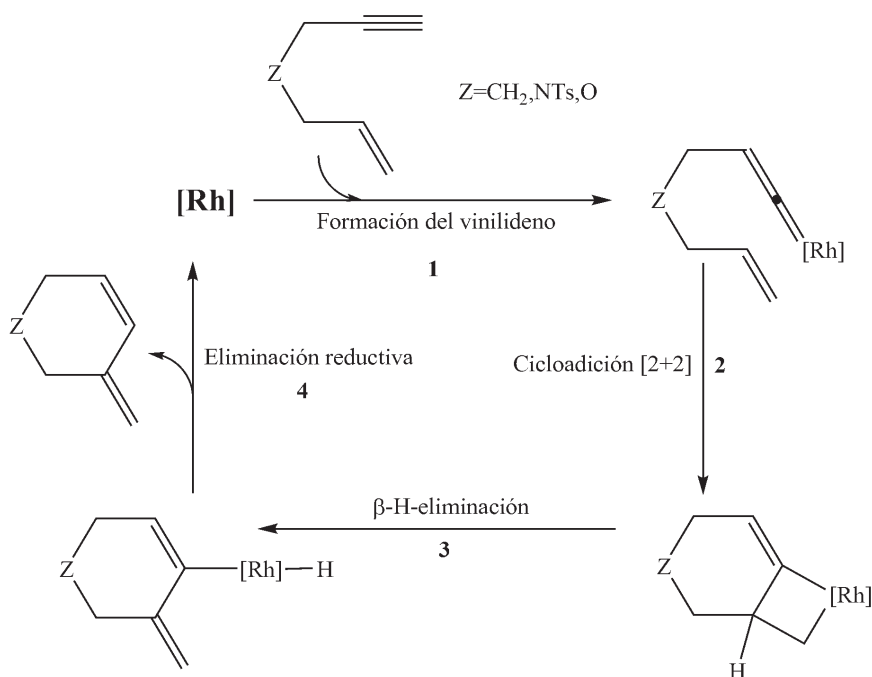


Fig. 2. Ciclo catalítico de una enina por un complejo de Rh, pasando por un vinilideno.

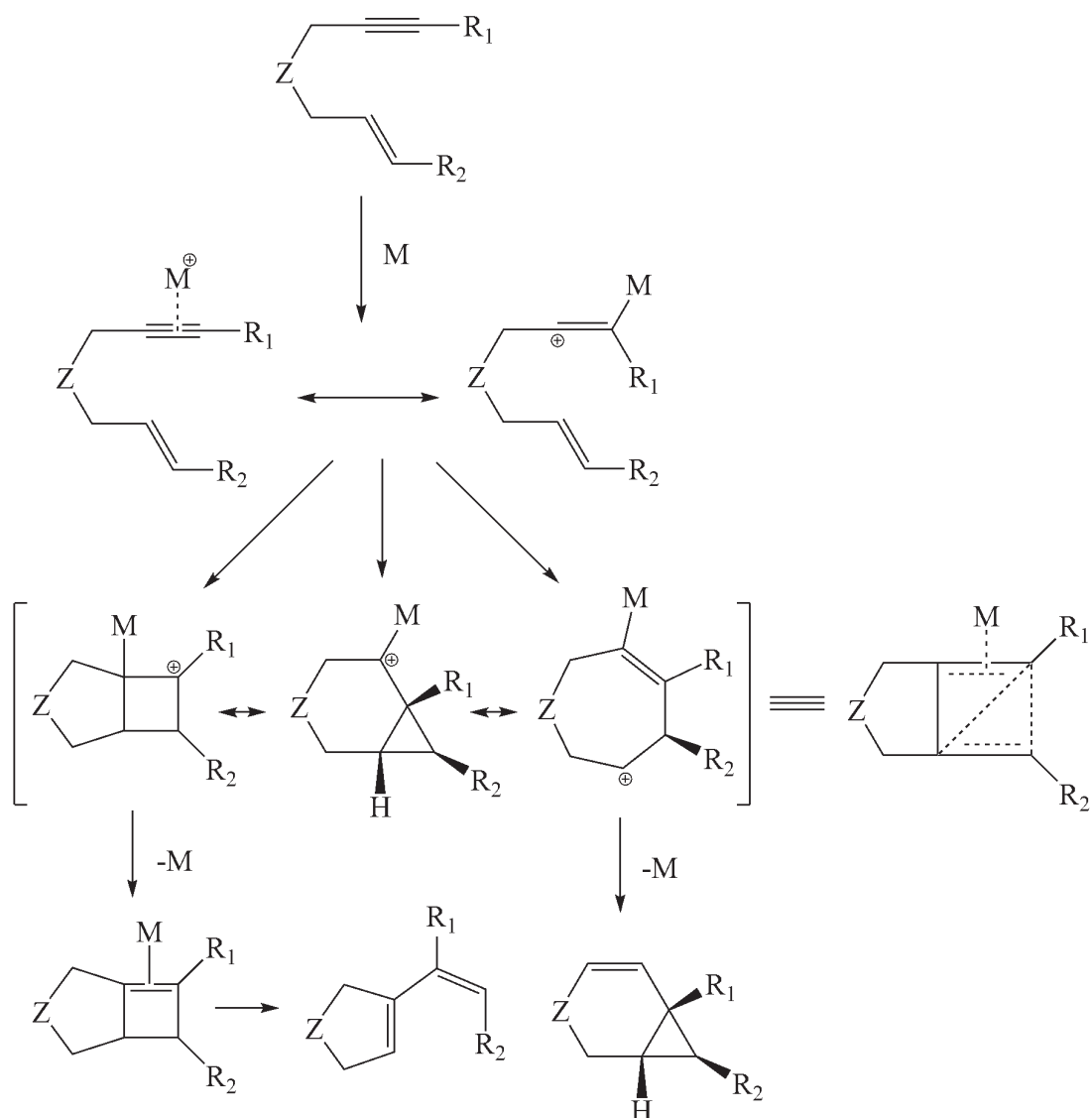


Fig 3. Vía catiónica propuesta por Fürstner con las tres formas canónicas y sus derivados.

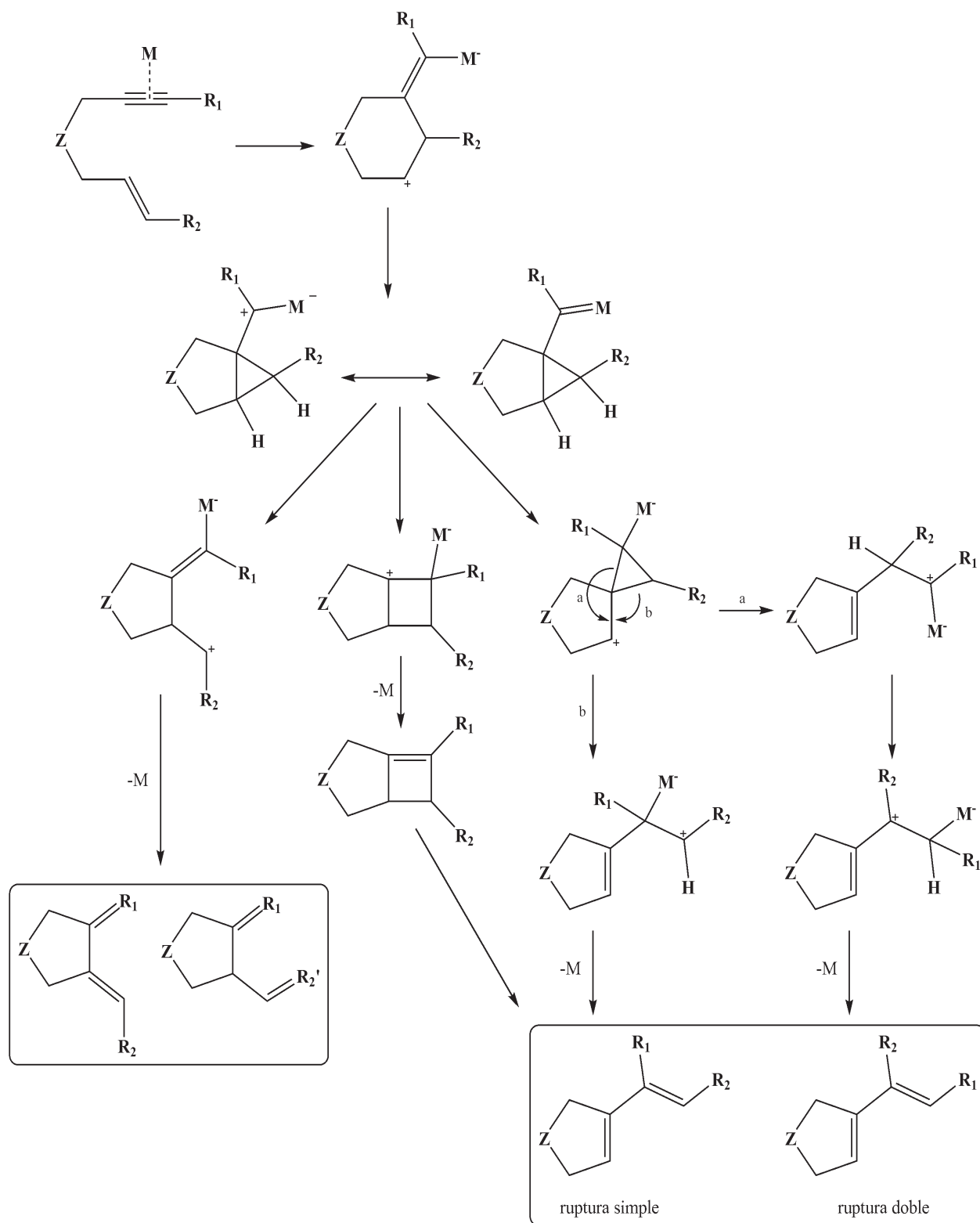


Fig. 4. Camino 5-*exo-dig* en la cicloisomerización de eninas.

CICLOISOMERIZACIONES CATALIZADAS POR RODIO

Uno de los primeros reportes relacionados con ciclizaciones de eninas catalizadas por Rh se refiere a ciclizaciones inusuales que conducen a ciclohex-*endo*-1,3-dienos con empleo del catalizador de Wilkinson en procesos 6-*exo*-*trig* (Fig. 6).²⁸

La ciclización de la enina **1** da lugar a la formación del 2-metilenociclohexeno (**2**) con buenos rendimientos. Los sustituyentes en los dobles o triples enlaces inhiben

la reacción, lo que conduce a Grigg²⁸ a sugerir que la inserción del rodio en el enlace C-H terminal del alquino para formar una especie Rh(III)-H al inicio de la reacción es la clave del mecanismo implicado.

Por su parte, Cao²³ describe una reacción de tipo Alder-*eno* catalizada por Rh (Fig. 7).

El uso de $[RhCl(dppb)]_2$ (dppb: 1,4-*bis*-(difenilfosfino)-butano), conjuntamente con una sal de plata en dicloroetano, favorece la cicloisomerización de varias éter-1,6-eninas como **3** (Fig. 7).²³ Este sistema está limitado por la

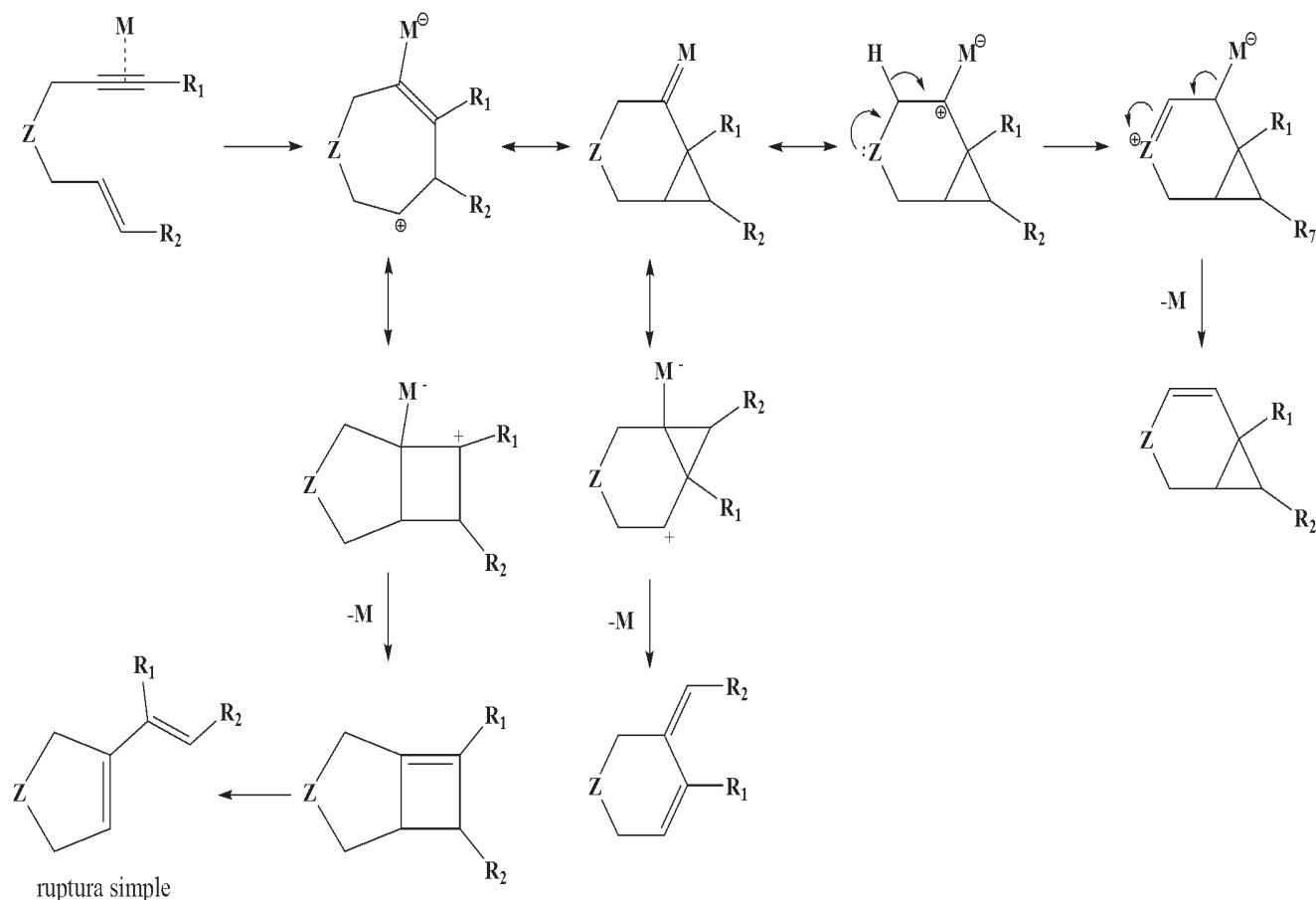


Fig. 5. Camino 6-endo-dig en la cicloisomerización de eninas.

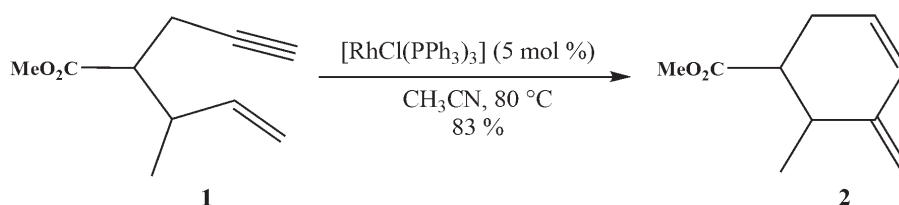


Fig. 6. Obtención de un endo-alqueno con ayuda del catalizador de Wilkinson.

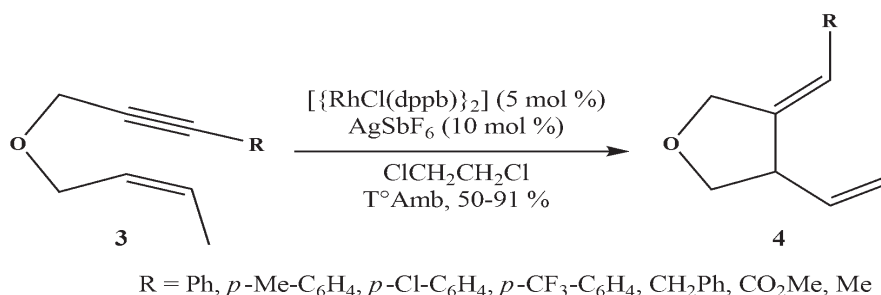


Fig. 7. Cicloisomerización de una enina oxigenada mediante un catalizador de Rh, dando lugar al derivado 1,4-dieno.

variedad de sustratos que puede utilizarse. Los autores prueban otros ligandos fosforados y encuentran que el bicpo, un ligando fosfinito [2*S*,2'*S*-bis(difenilfosfinoxi)-1-*R*,1'*R*-d ciclopentano] es eficiente para eninas enlazadas a nitrógeno (Fig. 8). Una limitación del método es que solamente las eninas como **3**, que contienen una cade-

na lateral (Z)-alílica, ciclizan limpiamente para dar un único dieno **4**. Cuando la cadena lateral alílica tiene una configuración *E* (como en **5**), se obtiene una mezcla de 1,3- y 1,4-dienos **6** y **7**, respectivamente. El [Rh(CO)₂Cl]₂ puede promover las reacciones “dominó” que implican una sustitución alílica y una carbociclización.²⁹

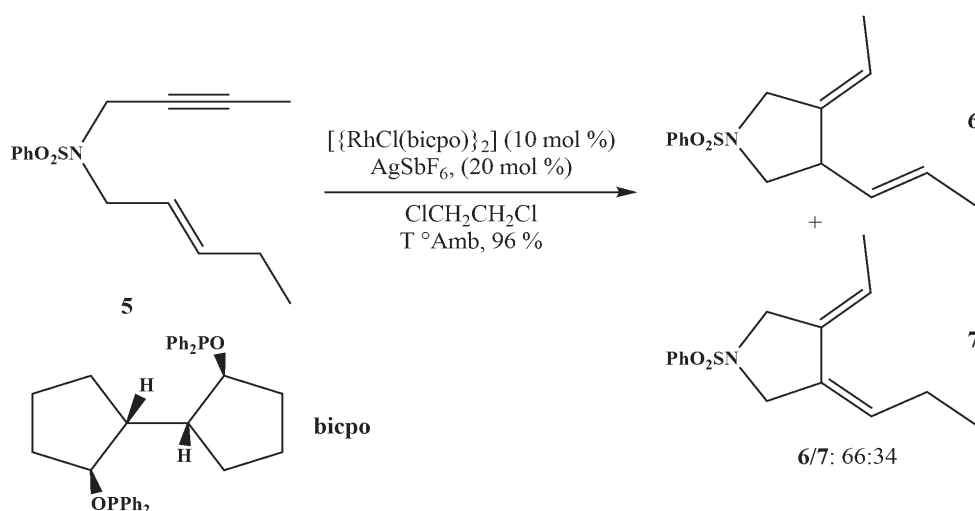


Fig. 8. Cicloisomerización de una enina con cadena lateral en configuración *E*, que da lugar a una mezcla de dienos.

La versión asimétrica de la reacción de cicloisomerización de 1,6-eninas se divulga por Lei poco después de la versión racémica.^{30,31} El ligando binap [(*R*)-(+)-2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil], que no era un buen candidato en el primer reporte de Cao,²³ aquí resulta ser el mejor. El sistema catalítico [Rh(cod)Cl]₂ con binap y AgSbF₆, es muy eficiente en la síntesis de los tetrahidrofuranos quirales o lactamas funcionalizadas (Fig. 9).

Es significativo que el acetato alílico **10** reacciona de manera selectiva y no se observa ninguna adición oxidativa. Algunos sistemas alternativos se han descrito recientemente, pero no ofrecen una enantioselectividad más alta, ni han podido solucionar el problema de la reactividad de sustratos con cadenas laterales (*E*)-alíficas.³² Una aplicación de la cicloisomerización asimétrica catalizada por Rh, desarrollada por Lei,³³ es la síntesis formal de (+)-pilocarpina, uno de los alcaloides más importantes del imidazol, que se utiliza en el tratamiento del glaucoma estrecho o gran angular (Fig. 10). El grupo de investigación de Nicolaou también utiliza esta reacción en la síntesis total de (-)-platensimicina.³⁴

Algunos reportes demuestran que la intercepción de los intermediarios metalaciclopenteno puede ocurrir de forma intermolecular por adición de un dieno o un alquino a la enina.³⁵ La reacción de la enina **14** (Fig. 11) y el 1,3-butadieno (**15**) en presencia del catalizador de Wilkinson y de una sal de plata, dan lugar al producto **16**, con anillos de cinco y ocho miembros fusionados, así como también a **17**.

Otras reacciones se basan en la adición de un intermediario Rh-Si o Rh-C al triple enlace, para que luego el doble enlace atrape al complejo vinilrodio resultante. Estas reacciones abren rutas originales para los vinilsilanos cíclicos o para los dienos funcionalizados. Ojima³⁶ describe la sililcarbociclización de las 1,6-eninas enlazadas a nitrógeno y oxígeno en presencia de [Rh(acac)(CO)₂] (acac: acetilacetato) y un silano sustituido.

De acuerdo con la adición original de ácidos borónicos a alquinos catalizada por Rh,³⁷ se investiga la adición de ácidos arilborónicos a las eninas. La enina **18** produce el dieno **20** funcionalizado con buenos rendimientos (Fig. 12).^{38,39} La clave del éxito es la elevada eficiencia

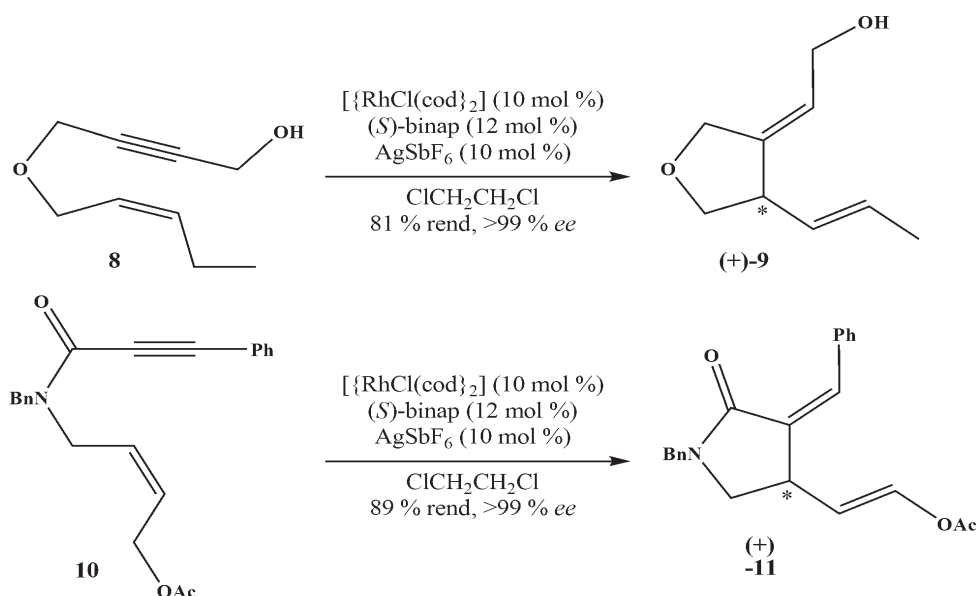


Fig. 9. Síntesis de tetrahidrofuranos quirales o lactamas funcionalizadas.

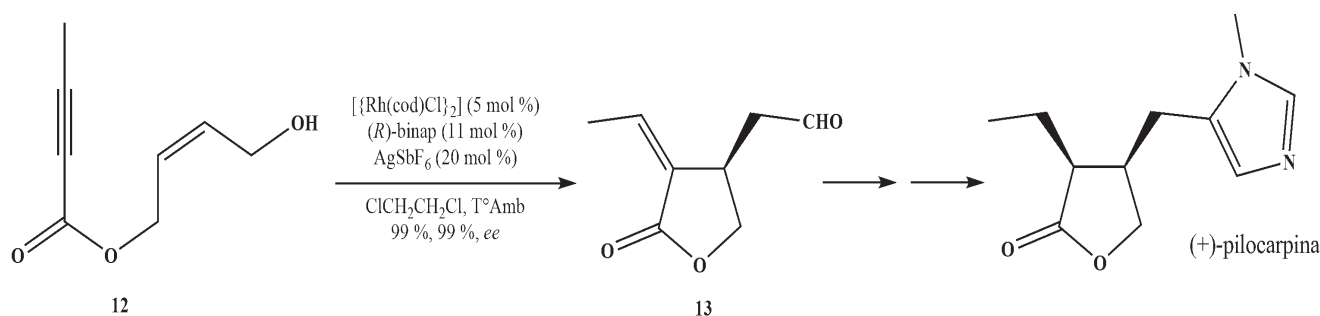


Fig. 10. Cicilización de un alcohol alílico para obtención de un intermediario de la (+)-pilocarpina.

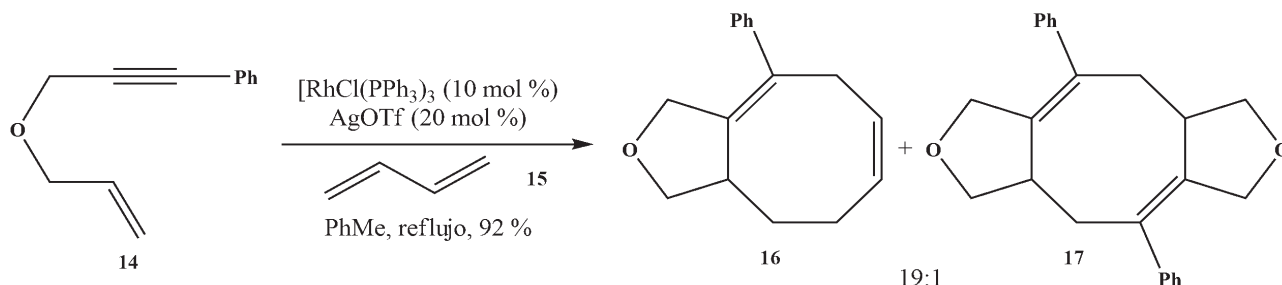


Fig. 11. Reacción de una enina con el catalizador de Wilkinson, dando una fusión de anillos de 5 y 8 miembros.

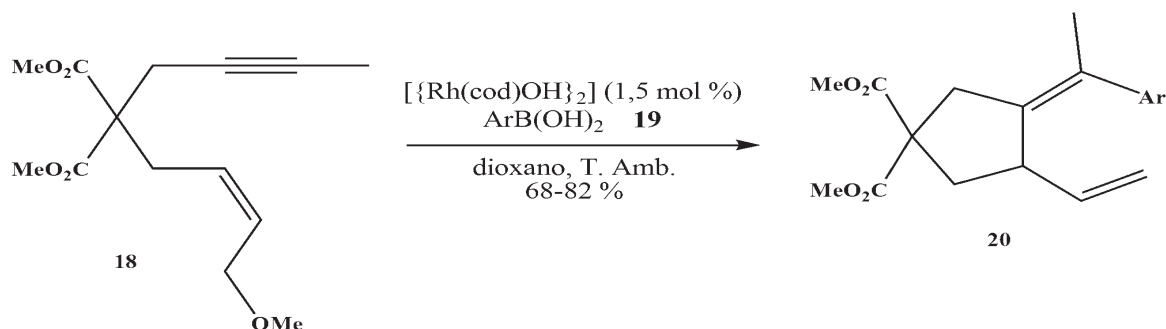


Fig. 12. Adición de ácidos arilborónicos a una 1,6-enina.

del catalizador $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ y las especies $\text{Rh}-\text{OMe}$ en el paso de transmetalación.

La presencia del grupo metoxi es crucial y los autores proponen una eliminación de especies $\text{Rh}-\text{OMe}$ activas.^{38,39} La característica principal es que el rodio tiene un estado de oxidación (I) en todas las reacciones. Los autores también examinan la versión asimétrica de esta novedosa reacción con el uso de (R) -binap y obtienen un exceso enantiomérico excelente (97 %) en la síntesis de **20** ($\text{Ar}=\text{Ph}$).

Como otra novedad, Jang⁴⁰ describe que el empleo de una atmósfera del hidrógeno da lugar a la hidrogenólisis del enlace $\text{Rh}-\text{C}$ y permite la síntesis del alqueno funcionalizado (Fig. 13).

La versión enantioselectiva también es acertada en presencia de (R) -binap, (R) -Cl-MeObiphep (biphep: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenil) y (R) -phanephos (phanephos: 4,12-bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano).⁴⁰

Los ligandos atropoisoméricos ofrecen el mismo resultado para 1,6-eninas que contienen enlaces con nitrógeno, oxígeno o carbono, con valores de ee superiores al 90 %.⁴⁰ En cambio, el ligando (R) -phanephos produce mezclas complejas de productos hidrogenados convencionales. En el caso de ésteres y amidas propargílicos, se obtienen bajos rendimientos o valores de ee o ambos con (R) -binap y (R) -Cl-MeObiphep, mientras que el uso de (R) -phanephos produce los derivados cíclicos previstos con rendimientos y enantioselectividad elevados.⁴⁰

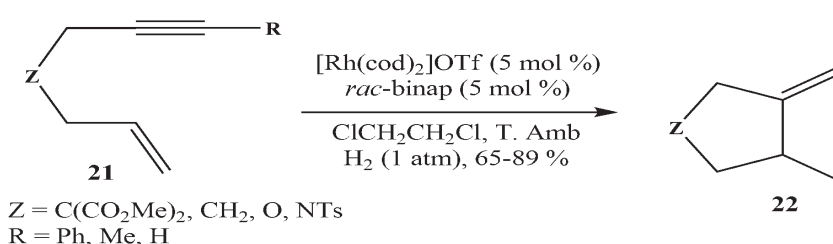


Fig. 13. Síntesis de un alqueno funcionalizado por hidrogenólisis del enlace $\text{Rh}-\text{C}$.

CICLOISOMERIZACIONES CATALIZADAS POR PLATINO

El campo de las cicloisomerizaciones catalizadas por Pt y Au se ha publicado recientemente.^{16,41} Al contrario de las numerosas metodologías Alder-eno catalizadas por Pd, solo existen algunas publicaciones de sistemas basados en el platino. Méndez²⁰ analiza la cicloisomerización de eninas como **23**, para dar la mezcla de 1,4-dienos **24a** y **24b**, usando PtCl_2 como catalizador (Fig. 14).

En completa analogía con los resultados reportados para la reacción catalizada por Pd,²² una buena regioselectividad en la eliminación del β -hidruro en ausencia del ligando favorece la formación de **24a**. Debe decirse que la reacción está limitada a los alquenos trisustituídos.

Sin embargo, los sistemas basados en el Pt son extremadamente versátiles para los reordenamientos esqueléticos. En el curso de los estudios de las cicloisomerizaciones de 1,n-eninas catalizadas por Pd, Trost⁴² publica el primer reordenamiento de una enina catalizada por Pt, obteniendo el 1,3-dieno, en presencia de un sistema catalítico consistente en $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2](\text{OAc})_2$, dmad (dimetilacetilenodicarboxilato) y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Más adelante, Oi¹² introduce complejos dicatiónicos de Pt como catalizadores muy eficientes, que permiten que la reacción de cicloisomerización proceda a temperatura ambiente en CHCl_3 (Fig. 15). Los autores postulan dos mecanismos competentes, puesto que la cicloisomerización de la enina **25** da lugar a una mezcla de los isómeros **30a** y **30b**. El resultado regioquímico de esta transformación se confirma por experimentos de marcaje con ^2H y ^{13}C . El aislamiento de un grupo de

subproductos de menor importancia, así como cálculos teóricos (teoría funcional de densidad, DFT, del inglés Density Functional Theory), llevan a los grupos de investigación de Fürstner¹⁹ y de Nieto-Oberhuber¹⁴ a presentar un mecanismo comprensible, que explica la regioselectividad observada (Fig. 15).

La coordinación inicial del Pt ocurre en el triple enlace C-C para dar el complejo η^2 **26**.⁴³ El ataque nucleofílico del doble enlace da lugar a la formación del ciclopropilcarbeno **27**. Esta especie se reordena por desplazamiento del 1,2-alquilo para convertirse en el ciclobutano zwitteriónico **28**. Este intermediario, muy reactivo, reacciona por fragmentación para producir el alqueno **29**, seguido de una eliminación que da lugar al producto **30a**. También **28** puede transformarse, mediante un segundo desplazamiento del 1,2-alquilo, para formar el ciclopropano **31**. La posterior fragmentación hacia la formación del intermediario **32**, conjuntamente con el desplazamiento del 1,2-hidruro y una posterior eliminación permiten la obtención el producto **30b** (Fig. 15).

El reordenamiento estructural encuentra aplicaciones notables en la síntesis macrocíclica. Fürstner¹⁹ optimiza las condiciones de reacción, que permiten la síntesis del anillo de 12 miembros **34** con un 80 % de rendimiento, usando PtCl_2 como catalizador (Fig. 16). Esta reacción es versátil, así como la ciclización de sustratos con enlaces de carbono, oxígeno y nitrógeno, ya que da lugar a los compuestos bicíclicos correspondientes con grandes rendimientos. Esta estrategia se aplica en la obtención de unidades bicíclicas de antibióticos de prodiginina, tales como estreptorubina B,⁴⁴ metacicloprodiginina¹⁹ y roseofilina.⁴⁵

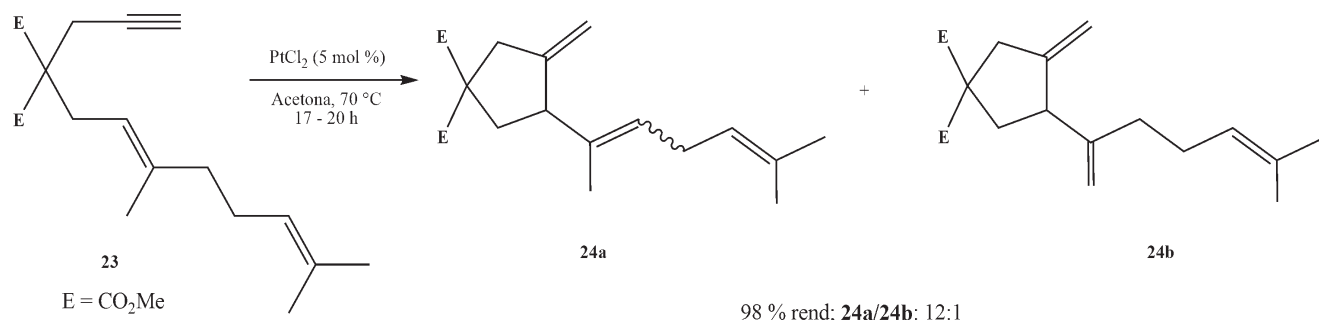


Fig. 14. Cicloisomerización empleando un catalizador de Pt para obtención de una mezcla de 1,4-dienos.

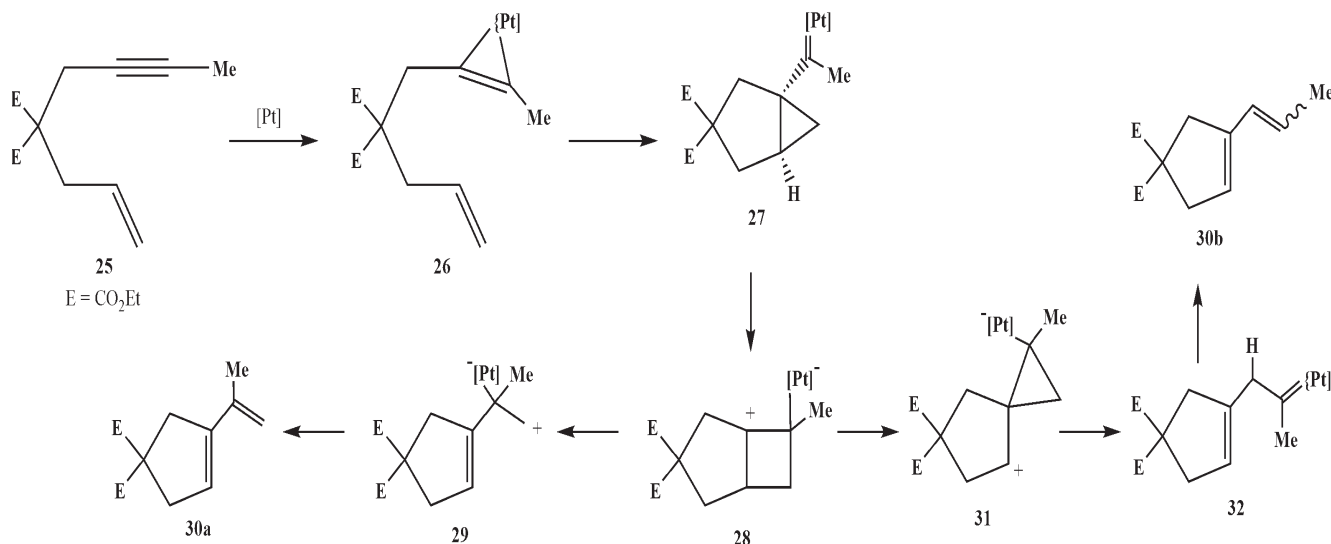


Fig. 15. Mecanismo propuesto para el reordenamiento de 1,6-eninas catalizado por Pt.

El grupo de investigación de Echavarren también investiga la posibilidad de usar alilsilanos y alilestananos en la cicloisomerización de 1,6- y 1,7-eninas.⁴⁶ En acetona a reflujo, la enina sililada **35** se transforma en presencia de PtCl_2 en el 1,4-dieno **37** con 94 % de rendimiento (Fig. 17).

La reacción procede con selectividad *anti*, favoreciendo así un mecanismo basado en el ataque nucleofílico del fragmento alilsilil sobre el triple enlace η^2 -coordinado (intermediario **36**). La eficacia del PtCl_2 es tal, que su utilización se adopta rápidamente por otros numerosos equipos de investigación. El equipo de Fürstner estudia en gran medida la reactividad sobre eninas de estructuras muy variadas, para probar así la influencia de numerosos grupos funcionales.¹⁹ La parte alílica de la enina puede ser más o menos funcionalizada. En definitiva, todas las variaciones posibles ofrecen una amplia gama de estructuras de eninas reactivas con este tipo de catalizador. Se han probado complejos catiónicos de platino tales como $[\text{Pt}(\text{L})(\text{PhCN})_2]^{2+}(\text{BF}_4)_2$ y neutros de la forma $\text{PtCl}_2(\text{L})$, donde L es un ligando {L = dppe [1,2-bis(difenilfosfino)etano], dppp [1,3-bis(difenilfosfino)propano], dppb [1,4-bis(difenilfosfanil)-butano] o $(\text{PPh}_3)_2$ }. Oi¹² obtiene derivados *endo*-1,3-dieno a temperatura ambiente. Los complejos catiónicos en presencia de ligandos difosfina permiten obtener rendimientos del orden de 72 a 75 %. El

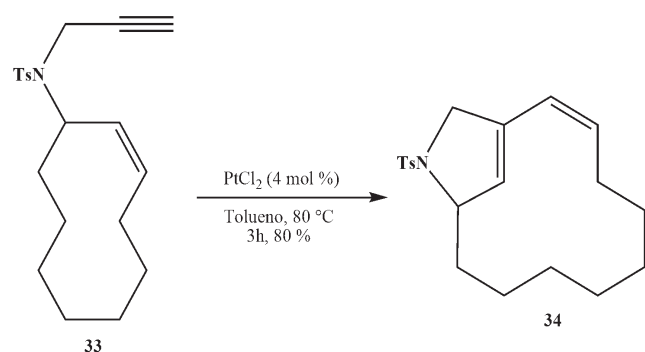


Fig. 16. Obtención de un anillo de 12 miembros.

dppp y el dppb ofrecen las mejores estereoselectividades a favor del isómero (Z) (28/72 y 29/71, respectivamente). Los mejores disolventes son cloroformo, y diclorometano. Los autores no revelan alguna actividad en THF, acetona, acetonitrilo o nitrometano.¹²

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

En 1995, Blum⁴⁷ divulga la síntesis de dihidropiranos ciclopropano-anulados que resultan de la reacción de alilpropargiléteres en presencia de PtCl_4 . Otras eninas también son cicloisomerizadas con este mismo complejo y conducen a una molécula oxabicyclo[4.1.0]hepteno con un ciclo de tres miembros. La naturaleza de la enina, conjuntamente con la presencia del heteroátomo, induce una reactividad específica. Este es el primer ejemplo de la obtención de un ciclopropano a partir del empleo de la cicloisomerización de eninas.

A partir de estos resultados, Blum⁴⁷ propone el mecanismo siguiente (Fig. 18): primeramente, una tautomerización de la 1,6-enina **38** en el 1,2,6-trieno **39**, seguida de la formación del complejo de platino (**40**) que da lugar al platinociclobutano **41** y la captura intramolecular por el grupo alílico. Una eliminación reductiva conduce al ciclopropano **42**.

Sin embargo, sus ensayos con eninas sin heteroátomos no producen el anillo de ciclopropano. Luego, el mecanismo propuesto por Blum⁴⁷ no tiene en cuenta la influencia que puede ejercer dicho elemento.

Posteriormente a este trabajo, el grupo de Fürstner estudia más la reacción catalizada por PtCl_2 , que resulta más simple que emplear PtCl_4 y mejora sensiblemente la reactividad.^{13,19,48} En ella se pone en evidencia que la naturaleza de la enina también desempeña un papel importante en la orientación de la reacción. Por ejemplo, la comparación del comportamiento de la enina que contiene grupos sulfonas o un heteroátomo de tipo tosilamida (NTs) u oxígeno, ofrece en el primer caso, solo un producto de tipo 1,3-dieno con 97 % de ren-

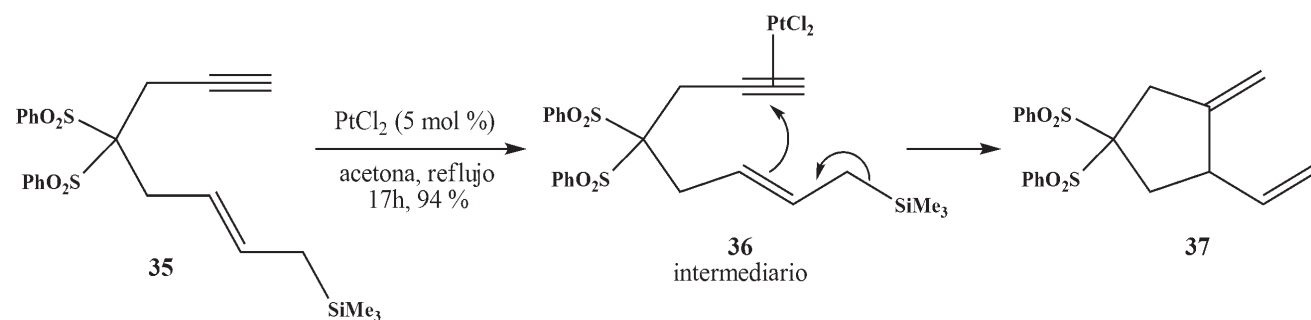


Fig. 17. Obtención de 1,4-dieno a partir de una enina sililada.

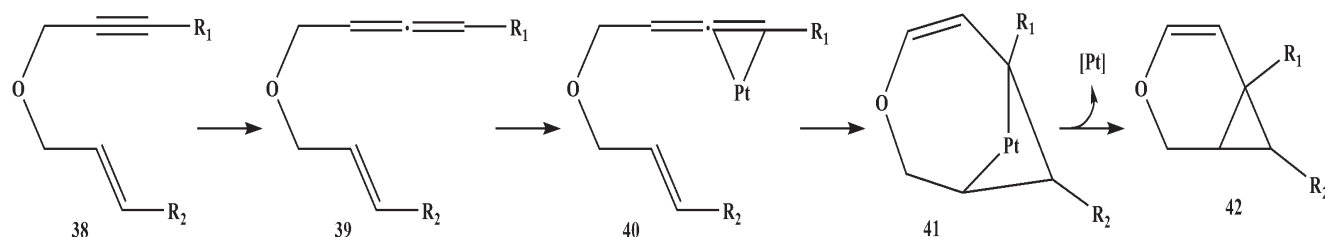


Fig. 18. Mecanismo propuesto por Blum para la cicloisomerización de enina catalizada por PtCl_4 .

dimiento y, en el segundo caso, una mezcla de productos: el derivado ciclopropano como producto mayoritario y pocas cantidades de 1,3-dieno.

Como parte de un estudio dirigido a expandir el alcance de este proceso, Fürstner¹⁹ publica una modificación del sistema catalítico original, de modo que los compuestos con enlaces de nitrógeno puedan transformarse en presencia de PtCl_2 .

Paralelamente, el grupo de Echavarren⁴⁹ investiga el caso específico de enoléteres en esta reacción de cicloisomerización. Los grupos de investigación de Fürstner⁴⁸ y Harrak⁵⁰ amplían esta metodología a 1,5-eninas-3-hidroxiladas. Por ejemplo, Fürstner⁴⁸ aplica el procedimiento a la síntesis total de la sabinona (**44**) a partir de la dienina **43** (Fig. 19). La cicloisomerización transcurre en benceno a 60 °C, con rendimientos del 78 %.

Por otro lado, Nelsen⁵¹ también emplea eninas hidroxiladas con un catalizador de $(\text{PPP})\text{Pt}^{2+}$ (PPP: trifos), generado *in situ*, conjuntamente con AgBF_4 en CH_3NO_2 , para crear un éter cíclico.

Se ha investigado detalladamente la síntesis de ciclobutenos mediante una cicloadición formal [2+2] en presencia de catalizadores de Pt. El grupo de Malacria⁵² describe la cicloisomerización de eninas con un enlace de tosilnamida para formar enaminas bicíclicas en presencia de PtCl_2 . Los rendimientos son entre moderados y excelentes.

Fürstner,⁵³ más adelante, estudia sobre la influencia de los sustituyentes en la selectividad de la reacción. Los autores asumen que la presencia de grupos arilos en posición terminal del triple enlace en eninas como **45** (Fig. 20) estabilizan el intermediario ciclobutano catiónico **46**, lo que favorece el mecanismo. Además, los autores identifican un fuerte efecto de aceleración cuando la reacción se realiza bajo atmósfera de CO - de forma análoga a lo que había sido observado anteriormente en el caso de los catalizadores de Ir.⁵⁴ Bajo condiciones óptimas, la enina **45** se transforma en el producto tricíclico **47** con 91 % de rendimiento.

La captura de intermediarios ciclopropilcarbenos, altamente reactivos, se puede lograr a través de la adición de nucleófilos externos. Méndez²¹ divulga la hidroxi-, alcoxi- y aciloxi-ciclización de 1,6-eninas catalizadas por Pt. Una gran variedad de eninas con enlaces de carbono y oxígeno, que presentan dobles enlaces di- o trisustituídos, han sido cicladas eficientemente para dar los correspondientes alcoholes, éteres y ésteres. En un experimento típico, la enina **48** es tratada con PtCl_2 en metanol a reflujo para dar el éter carbocíclico **49** con un 77 % de rendimiento (Fig. 21).

Alquenos geminales disustituídos como **50** exhiben una reactividad diversa. En este caso, se obtiene el carbociclo de 6 miembros **51** a partir de una adición 6-endo del alqueno al triple enlace, con un rendimiento del 80 %

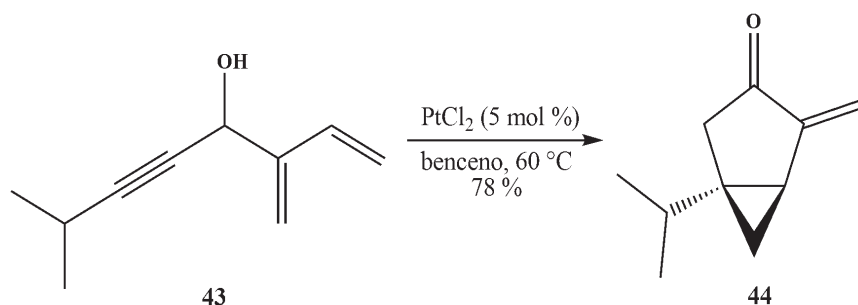


Fig. 19. Síntesis de sabinona a partir de una dienina.

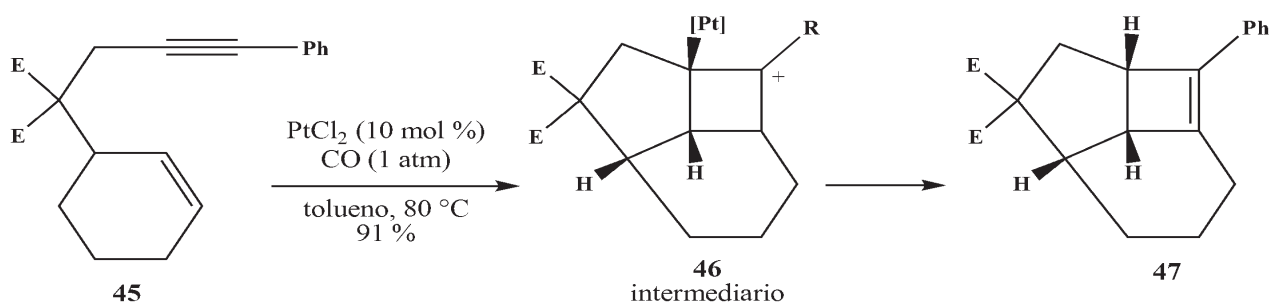


Fig. 20. Influencia de los sustituyentes en la obtención de ciclobutenos con un catalizador de Pt.

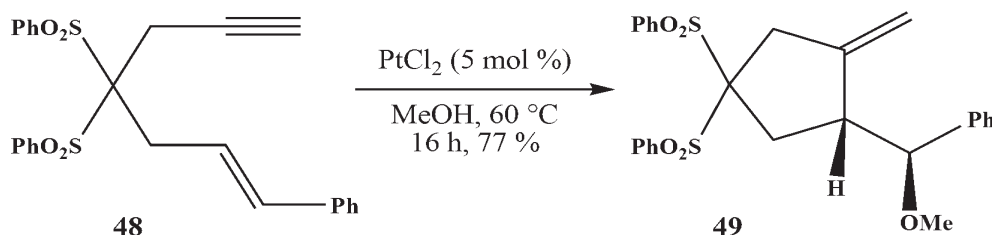


Fig. 21. Obtención de un éter carbocíclico con PtCl_2 .

(Fig. 22). La transformación es totalmente estereoespecífica. El equipo de Echavarren⁵⁵ amplía la reacción a eninas que poseen una función enoléter, que permite la síntesis de acetales.

En una versión enantioselectiva de esta transformación,⁵⁶ se prepara un complejo dicatiónico de Pt a partir de PtCl_2 , (*R*)-binepina (4,5-dihidro-4-fenil-3H-nafto[7,6,1,2-*cde*]fosfepina, (*R*)-**53**) y AgSbF_6 . Con este complejo se cataliza la reacción de la enina **52** al alcohol **54** en dioxano/ H_2O . El producto se obtiene con 94 % de rendimiento y 85 % de *ee* (Fig. 23).

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

Los complejos de Pt como el PtCl_2 también muestran capacidad para catalizar la aromatización ciclizativa de enodiinas.⁵⁷

CICLOISOMERIZACIONES CATALIZADAS POR ORO

Los reordenamientos de eninas catalizados por Au son parte de un amplio programa dirigido hacia el descubrimiento de reacciones nuevas y originales.^{16,58-61} El uso de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{NTf}_2)]$ es particularmente interesante, pues el catalizador es estable y eficiente para otros reordenamientos de eninas.⁶² El cambio de PPh_3 por un fosfano más voluminoso y rico en electrones aumenta la actividad del catalizador de Au. Un complejo de di-oro (I) también ha sido preparado recientemente y ha mostrado una buena actividad para la cicloisomerización de eninas.⁶³

El $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{AgSbF}_6$ presenta una actividad interesante frente a eninas que contienen un heteroátomo y el alqueno puede ser disustituido.^{24,64} Se observa la formación de una mezcla de derivados de ciclopropano y dieno, con el primero de ellos como producto mayoritario (Fig. 24). Los dienos pueden formarse según una ciclización de tipo *endo*-cíclica (**56**) o *exo*-cíclica (**58**).

Recientemente, se ha reportado la inducción asimétrica en presencia del ligando (*R*)-binap. El producto **60** se aísla con un 95 % de rendimiento y un *ee* del 22 % (Fig. 25).⁶⁵

Las 1,5-eninas son sustratos especiales, las cuales, con adición de un metal de transición, son suficientemente reactivas para promover el acceso fácil a biciclo[3.1.0]hexanos.⁶⁶ Los reordenamientos se realizan en presencia de hexafluoroantimoniato de trifenilfosfano de oro (I). La enina **61** también reacciona y produce el ciclopropano funcionalizado **62** con un 96 % de rendimiento (Fig. 26).

Es significativo que las reacciones de cicloisomerización son, en general, altamente sustrato-dependientes. Así, otras 1,5-eninas pueden experimentar diversos reordenamientos y dar mezclas de ciclopropanos y de alquilidenociclopentenos.^{62,67}

Otro nuevo reordenamiento de una 1,5-enina es estudiado por Sun⁶⁸ respecto a su trabajo con Pt. Las siloxi eninas pueden convertirse en ciclohexadieno en presencia de un catalizador de oro (I) (Fig. 27).^{68,69} Los autores proponen el uso de AuCl como un catalizador eficiente, pues la adición de fosfano inhibe la actividad. La eficiencia puede ser recuperada usando un sistema $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{AgBF}_4$. La formación de los tres posibles

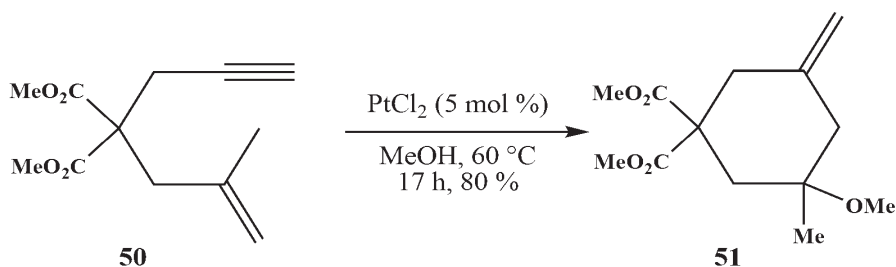


Fig. 22. Adición 6-endo del alqueno al alquino.

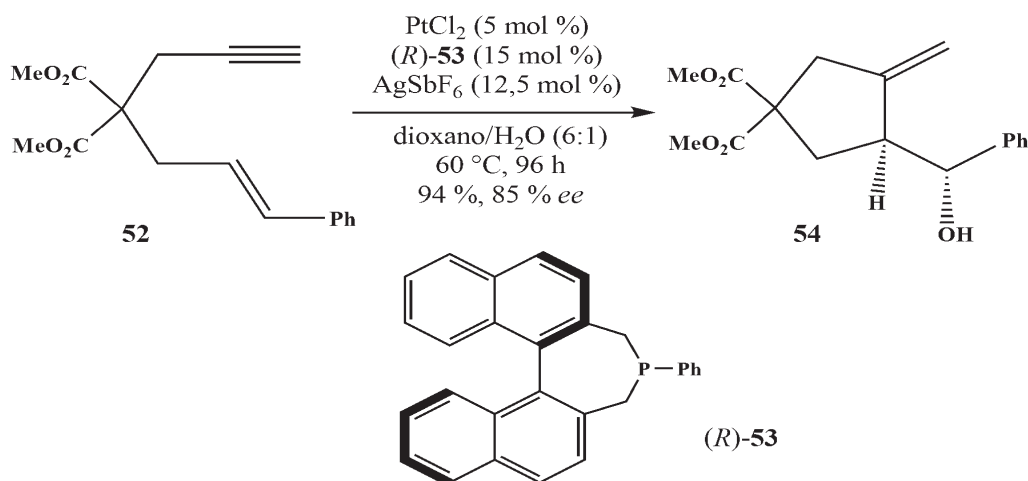


Fig. 23. Empleo de un complejo dicatiónico de Pt y (*R*)-binepina como ligando para la obtención de un alcohol.

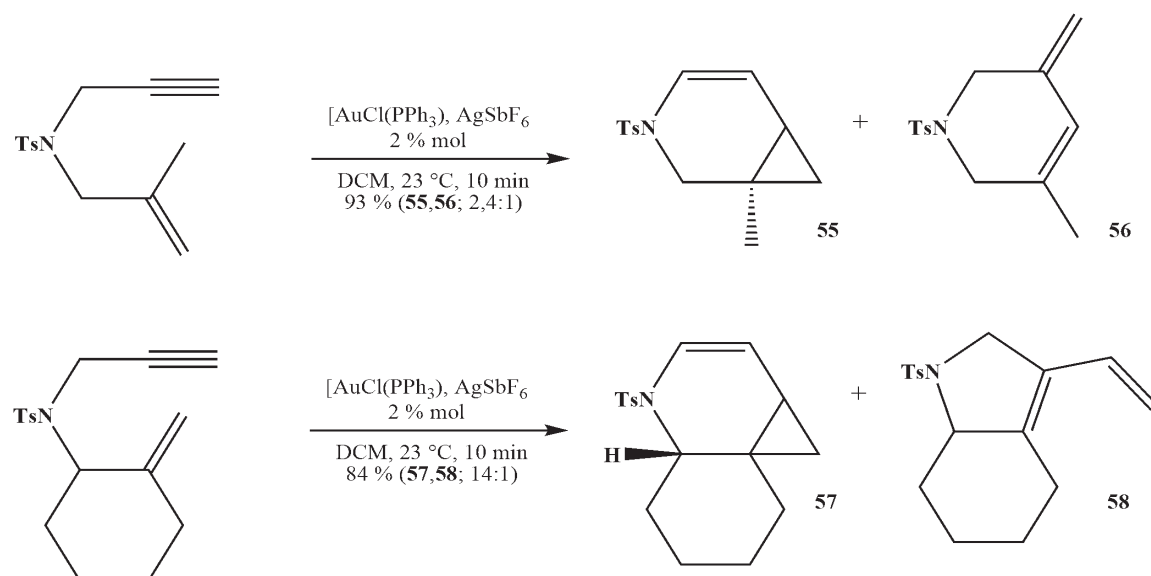


Fig. 24. Reordenamiento del esqueleto de eninas catalizado por un complejo de Au(I).

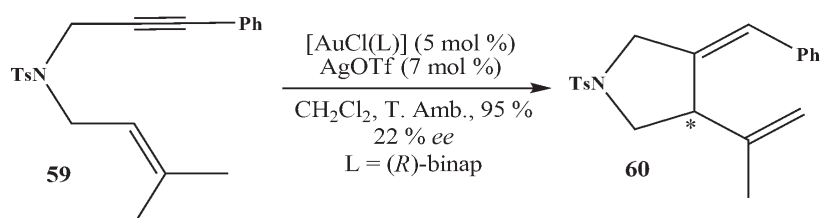


Fig. 25. Obtención de 1,3-dieno a partir de una 1,6-enina con puente de nitrógeno.

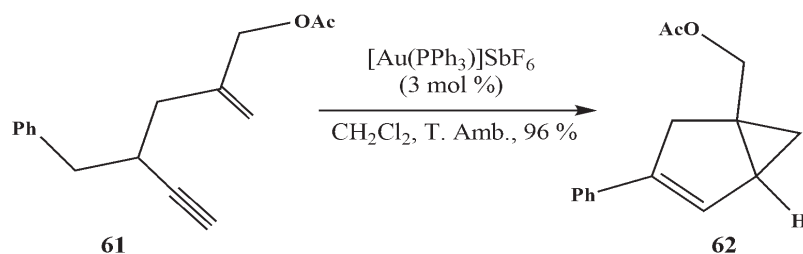


Fig. 26. Obtención de ciclopropano a partir de una 1,5-enina y un catalizador de Au(I).

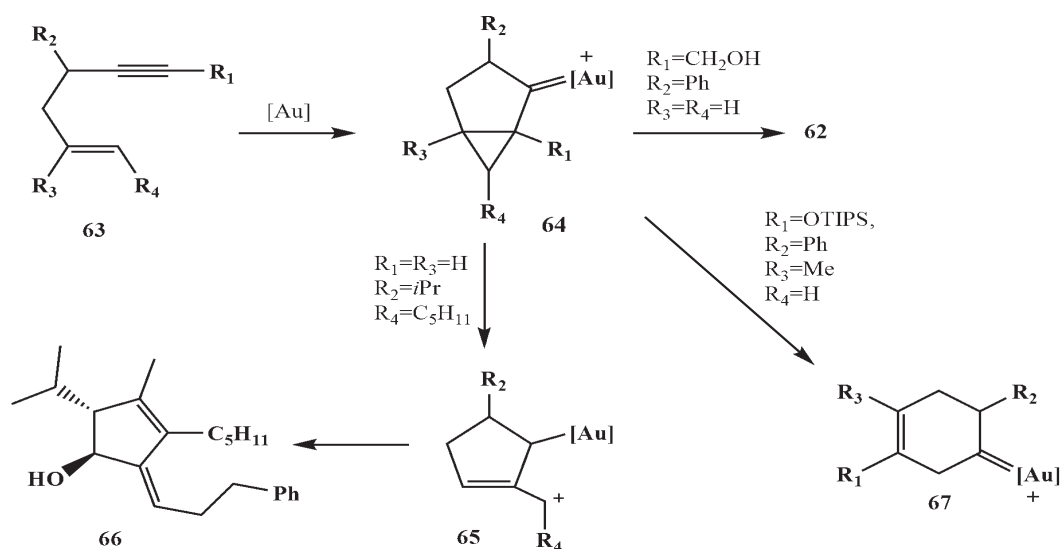


Fig. 27. Intermediarios propuestos para la cicloisomerización de 1,5-eninas catalizada por Au.

productos reordenados **62**, **66** y **68** se puede explicar a través de la formación del carbeno **64** (Fig. 27), generado por un proceso *endo*.

La eliminación de un α -hidruro, seguida de una protodesmetalación, racionaliza la formación de **62**. De forma alternativa, el carbeno puede convertirse en la especie catiónica **65** o en el carbeno **67** (camino de expansión de anillo). El intermediario catiónico **65** da lugar al derivado ciclopenteno **66**, mientras que el reordenamiento del carbeno **67** produce el ciclohexadieno **68** (Fig. 27).

El patrón de sustitución de la enina también es vital. El grupo de Kozmin^{68,69} observa la formación de ciclohexadienos conjugados y no conjugados **70** (Fig. 28).

Couty⁷⁰ analiza la cicloisomerización de enoinamidas catalizada por Au para dar ciclobutanonas. La reactividad de enoinamidas había sido estudiada previamente por el grupo de Malacria⁵² y demostraron una reactividad similar en presencia de Pt, incluso a una temperatura más elevada. Aunque Couty realiza la reacción bajo condiciones anhidras, la exposición posterior a la humedad atmosférica durante el trabajo parece ser suficiente para promover la hidrólisis del supuesto intermediario ciclobuteno para dar la ciclobutanona con un 90 % de rendimiento.

El reordenamiento del tipo Ohloff-Rautenstrauch se observa en presencia de Pt o de Au y da lugar a la formación de hexenos ciclopropil-sustituídos, como por ejemplo el (-)- α -cubebeno y el (-)-cubebol.⁷¹ La síntesis de un sesquicareno es realizada en presencia de tricloruro de oro en dicloroetano.⁷² Empleando la misma metodología, el 2-careno y el episesquicareno son preparados fácilmente a partir de los acetatos propargílicos necesarios.

Las ciclopropanaciones intermoleculares son descritas en presencia de un complejo formado entre el cloruro de Au y un carbeno *N*-heterocíclico (Fig. 29).⁷³

La reacción de la 1,6-enina **71** con el norborneno (**72**) produce **73** como único isómero con un 73 % de rendimiento. El alcance de la reacción es amplio respecto a la enina y el alqueno. La adición del estireno **74** a **52** da lugar al bis-ciclopropano **75** con buenos rendimientos. Por su parte, Witham realiza una contribución importante en este campo,⁷⁴ específicamente, la intercepción de un intermediario carbenoico por difenilsulfóxido para dar aldehídos (**76**).

Los catalizadores de oro también son convenientes y eficientes para ciertas reacciones de policiclación catalizadas por Pt, descritas por el grupo de investigación de Malacria.⁷⁵ La reacción de cicloisomerización de la dienina **77** en presencia de $[\text{AuNCMe}(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$ produce el derivado policíclico **78** con elevados rendimientos (Fig. 30).⁷⁶

Un desafío importante es la posibilidad de acceder a una gran variedad de alcoholes y de éteres bajo condiciones extremadamente suaves. Varios sistemas catalíticos funcionan a temperatura ambiente y estos se basan en los precursores de Au(I)^{24,67,77} u Au(III).^{20,78}

El grupo de Echavarren propone la adición de una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético (TFA) al $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Me}]$ para generar el complejo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{MeOH})]^+$.^{24,77} Por su parte, la actividad catalítica del $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2]$ es alta, pues solamente son necesarios 0,1 % mol para dar un rendimiento entre 77-94 %.⁶² El tricloruro de oro se ha descrito como un buen promotor, aunque se necesita de elevadas temperaturas.²⁰ La combinación de AuCl_3 , trifenilfosfano y la sal de plata AgSbF_6 permite obtener una gran variedad de alcoholes y éteres, bajo condiciones más suaves.⁷⁸

Se obtiene un *ee* prometedor en presencia del complejo cloruro de (*R*)-Tol-binap-Au, pero el alcance está limitado al derivado **79** con enlace de carbono, el cual contiene dos sulfonas y un triple enlace sustituido (Fig. 31).⁷⁹ El producto de la metoxiciclización (-)-**80** es aislado con un 52 % de rendimiento y un 94 % de *ee*.

La eficiencia de otros complejos de Au(III) con diferentes ligandos son estudiados por el grupo de Michelet⁸⁰ mediante el empleo de fosfanos mono- y bidentados. Estos ensayos son realizados por adición de un nucleófilo oxigenado al alqueno, seguido de un proceso ciclizativo. Chao demuestra que los valores de *ee* son muy dependientes de la combinación sustrato-nucleófilo utilizada.

CONCLUSIONES

Los estudios de la reacción de cicloisomerización de eninas catalizada por metales de transición han alcanzado reconocidos avances en las últimas décadas. Muchas 1,*n*-eninas han sido cicladas en presencia de metales de transición para la obtención de carbo- o heterociclos funcionalizados. Varios equipos de investigación han estudiado la influencia de grupos funcionales en las rutas de reacción. No hay dudas que el platino, el rodio y el oro son particularmente atractivos para el descubrimiento de nuevas vías de reacción y abren nuevas perspectivas en catálisis. El empleo de metales de transición, así como la presencia de partes electrófilas o nucleófilas en las 1,*n*-eninas, controlan el resultado de la cicloisomerización y proporcionan una gran diversidad de moléculas sintetizadas. Muchos de los derivados policíclicos pudieran ser intermediarios claves en la síntesis de productos biológicamente activos. No obstante, y a pesar de los esfuerzos realizados para el desarrollo de nuevas reacciones eficientes, es importante trabajar en la búsqueda de nuevos procedimientos asimétricos estratégicos que sean aplicables a nuevas familias de compuestos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trost, BM. On Inventing Reactions for Atom Economy. *Acc Chem Res.* 2002;35:695-705.
2. Anastas PT, Zimmerman JB. Design through the 12 principles of green engineering. *Environ Sci Technol.* 2003;37(5):94A-101A.
3. Poliakoff M, Fitzpatrick JM, Farren TR, Anastas PT. Green Chemistry: Science and Politics of Change. *Science.* 2002;297(5582):807-810.

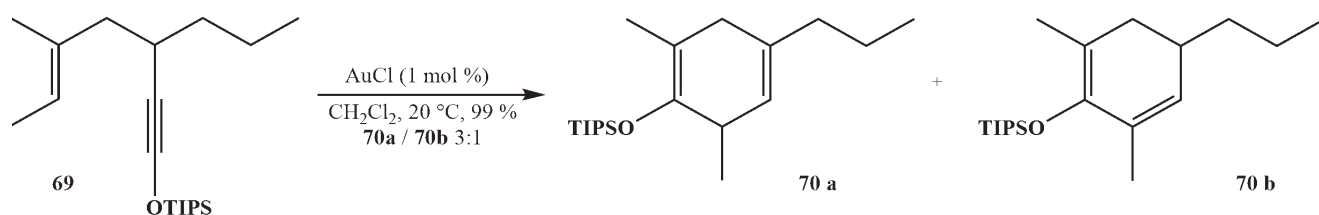


Fig. 28. Influencia del sustituyente en la reacción catalizada por Au.

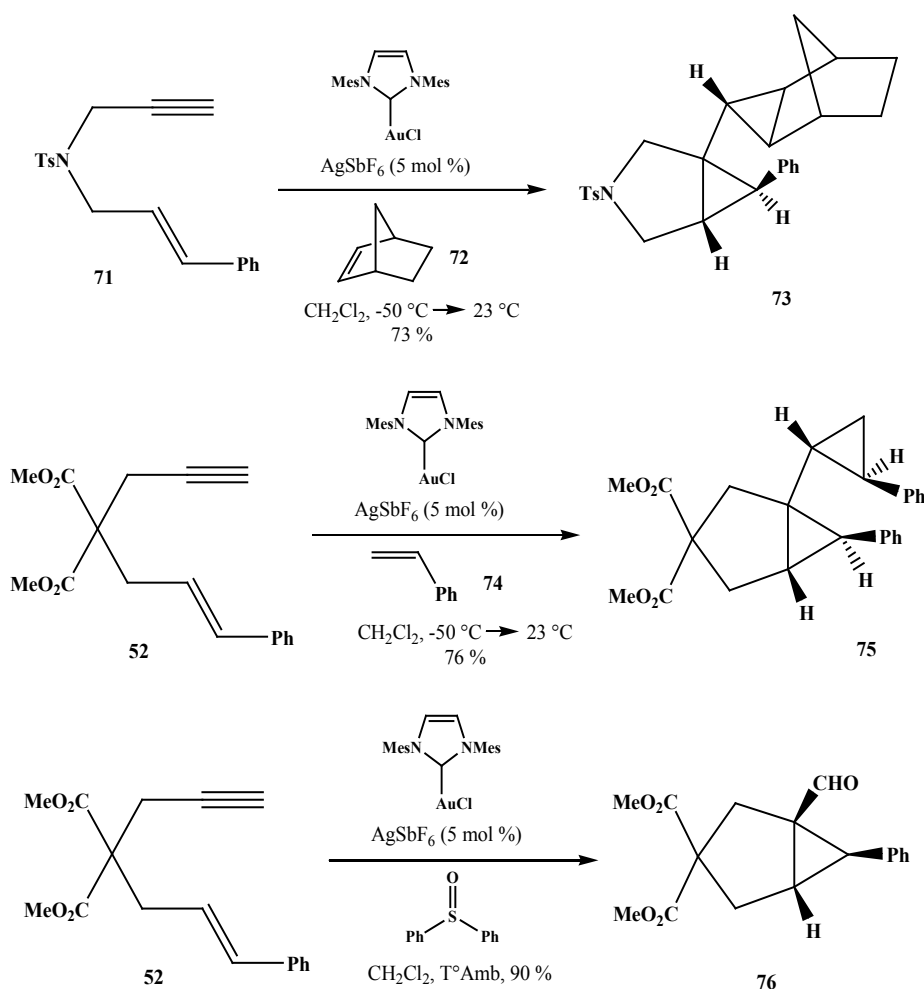


Fig. 29. Ciclopropanaciones en presencia de un complejo de AuCl y un carbeno N-heterocíclico.

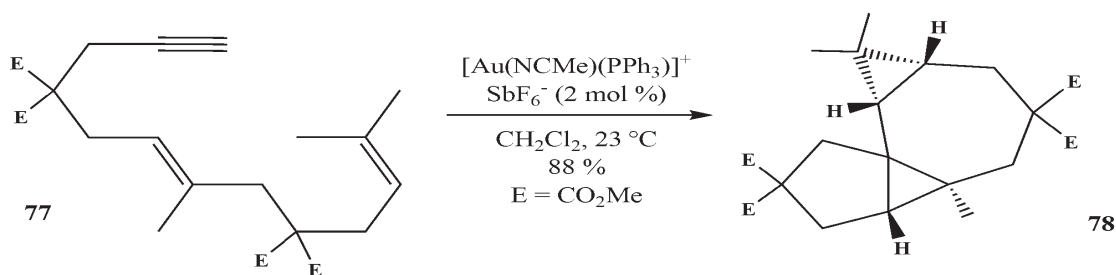


Fig. 30. Reacción de policiclación con empleo de un catalizador de Au.

4. Fairlamb IJS. Asymmetric Cycloisomerization of 1,6- and 1,7-enynes by transition metal catalysts. *Angew. Chem Int Ed.* 2004;43:1048-1052.
5. Lloyd-Jones GC. Mechanistic aspects of transition metal catalysed 1,6-diene and 1,6-enyne cycloisomerization reactions. *Org Biomol Chem.* 2003;1(2):215-236.
6. Aubert C, Buisine B, Malacria M. The Behavior of 1,n-Enynes in the Presence of Transition Metals. *Chem Rev.* 2002;102:813-834.
7. Aubert C, Fensterbank L, Gandon V, Malacria M. Complex Polycyclic Molecules from Acyclic Precursors via Transition Metal-Catalyzed Cascade Reactions. in *Topics in Organometallic Chemistry* (Ed.: T. J. J. MBIler). Springer. Heidelberg. 2006;19:259-294.
8. Zhang Z, Zhu G, Tong X, Wang F, Xie X, Wang J, *et al.* Transition Metal-Catalyzed Intramolecular Enyne Cyclization Reaction. *Curr Org Chem.* 2006;10(12):1457-1478.
9. Malacria M, Goddard JP, Fensterbank L. C-C Bond Formation (Part One) by Addition Reactions: through Carbometallation Catalyzed by Group, in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, 10 (Iwoa Ojima Ed.), Elsevier. 2007:299-368.
10. Diver ST, Giessert AJ. Enyne Metathesis (Enyne Bond Reorganization). *Chem Rev.* (Washington, DC, United States). 2004;104(3):1317-1382.
11. Echavarren AM, Nevado C. Non-stabilized transition metal carbenes as intermediates in intramolecular reactions of alkynes with alkenes. *Chem Soc Rev.* 2004;33:431-436.
12. Oi S, Tsukamoto I, Miyano S, Inoue Y. Cationic Platinum-Complex-Catalyzed Skeletal Reorganization of Enynes. *Organometallics.* 2001;20(17):3704-3709.
13. Méndez M, Mamane V, Fürstner A. Platinum-Catalyzed Skeletal Rearrangement Reactions: Generating Structural Diversity by a Uniform Mechanism. *Chemtracts: Org Chem.* 2003;16(7):397-425.
14. Nieto-Oberhuber C, López S, Jiménez-Núñez E, Echavarren AM. The Mechanistic Puzzle of Transition-Metal-

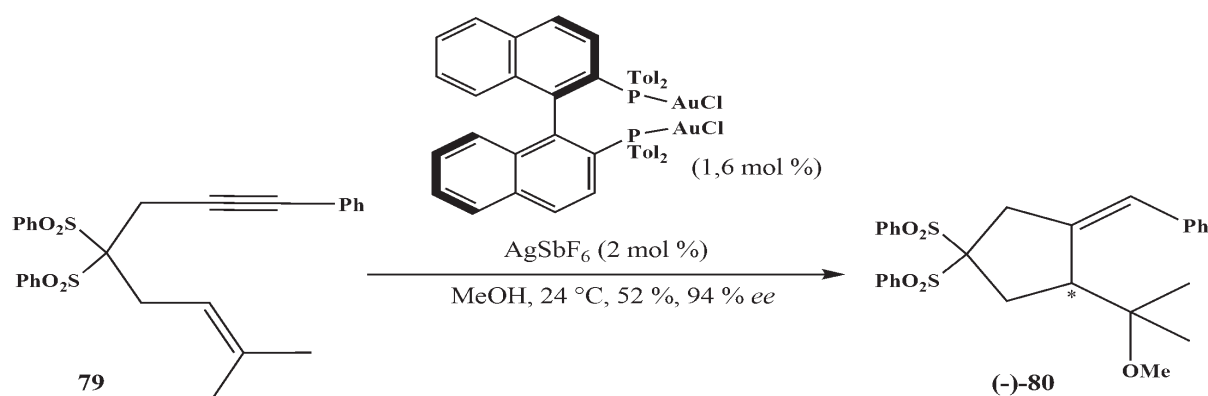


Fig 31. Metoxiciclización con (R)-Tol-binap-Au de una 1,6-enina con el triple enlace sustituido.

- Catalyzed Skeletal Rearrangements of Enynes. *Chem Eur J.* 2006;12(23):5916-5923.
15. Zhang L, Sun J, Kozmin SA. Gold and Platinum Catalysis of Enyne Cycloisomerization. *Adv Synth Catal.* 2006;348(16+17):2271-2296.
16. Fürstner A, Davies PW. Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold π Acids. *Angew. Chem Int. Ed.* 2007;46(19):3410-3449.
17. Costes P, Weckesser J, Dechy-Cabaret O, Urrutiguouy M, Kalck P. Rh- and Pt-catalyzed Cycloisomerization of Enynes Derived from Terpenes. *Appl Organometal Chem.* 2008; 22:211-214.
18. Varela JA, Saá C. Pericyclic Reactions Involving Catalytic Metal-Vinylidene Complexes. *Chem A Eur J.* 2006;12(25):6450-6456.
19. Fürstner A, Stelzer F, Szillat H. Platinum-Catalyzed Cycloisomerization Reactions of Enynes. *J Am Chem Soc.* 2001;123(48):11863-11869.
20. Méndez M, Muñoz MP, Nevado C, Cárdenas DJ, Echavarren AM. Cyclizations of Enynes Catalyzed by PtCl_2 or Other Transition Metal Chlorides: Divergent Reaction Pathways. *J Am Chem Soc.* 2001;123(43):10511-10520.
21. Méndez M, Muñoz MP, Echavarren AM. Platinum-Catalyzed Alkoxy- and Hydroxycyclization of Enynes. *J Am Chem Soc.* 2000;122(46):11549-11550.
22. Balraju V, Dev RV, Reddy DS, Iqbal J. Synthesis of cyclic peptides using a palladium-catalyzed enyne cycloisomerization. *Tetrahedron Lett.* 2006;47:3569-3571.
23. Cao P, Wang B, Zhang X. Rh-Catalyzed Enyne Cycloisomerization. *J Am Chem Soc.* 2000;122(27):6490-6491.
24. Jiménez Núñez E, Echavarren AM. Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of Enynes: A Mechanistic Perspective. *Chem Rev.* 2008;108:3326-3350.
25. Fukamizu K, Miyake Y, Nishibayashi Y. Catalytic Cycloisomerization of 1,5-Enynes to 1,3-Cyclohexadienes via Ruthenium Vinylidene Intermediates. *Angew Chem Int Ed.* 2009;48(14):2534-2537.
26. Chatani N, Inoue H, Morimoto T, Muto T, Murai S. Iridium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Enynes. *J Org Chem.* 2001;66(12):4433-4436.
27. Chatani N, Inoue H, Kotsuma T, Murai S. Skeletal Reorganization of Enynes to 1-Vinylcycloalkenes Catalyzed by GaCl_3 . *J Am Chem Soc.* 2002;124(35):10294-10295.
28. Grigg R, Stevenson P, Worakun T. Rhodium (I) Catalyzed Regiospecific Cyclization of 1,6-Enynes to Methylene-cyclohex-2-enes. *Tetrahedron.* 1988;44(15):4967-4972.
29. Ashfeld BL, Miller KA, Smith AJ, Tran K, Martin SF. $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ -Catalyzed Domino Reactions Involving Allylic Substitution and Subsequent Carbocyclization Reactions. *Org Lett.* 2005;7(8):1661-1663.
30. Lei A, He M, Wu S, Zhang X. Highly Enantioselective Rh-Catalyzed Intramolecular Alder-Ene Reactions for the Syntheses of Chiral Tetrahydrofurans. *Angew Chem Int Ed.* 2002;41(18):3457-3460.
31. Lei A, Waldkirch JP, He M, Zhang X. Highly Enantioselective Cycloisomerization of Enynes Catalyzed by Rhodium for the Preparation of Functionalized Lactams. *Angew Chem Int Ed.* 2002;41(23):4526-4529.
32. Mikami K, Kataoka S, Aikawa K. Tropos or Atropos Nature of Rhodium Complexes Bearing a Tetrakis(phosphanyl) terphenyl Ligand: Highly Enantioselective Catalysis of Ene-Type Cyclization. *Org Lett.* 2005;7(26):5777-5780.
33. Lei A, He M, Zhang X. Highly Enantioselective Syntheses of Functionalized α -Methylene- γ -butyrolactones via Rh(I)-catalyzed Intramolecular Alder Ene Reaction: Application to Formal Synthesis of (+)-Pilocarpine. *J Am Chem Soc.* 2002;124(28):8198-8199.
34. Nicolaou KC, Edmonds DJ, Li A, Tria GS. Asymmetric Total Syntheses of Platensimycin. *Angew Chem Int Ed.* 46(21), 2007:3942-3945.
35. Evans PA, Robinson JE, Baum EW, Fazal AN. Intermolecular Transition Metal-Catalyzed [4+2+2] Cycloaddition Reactions: A New Approach to the Construction of Eight-Membered Rings. *J Am Chem Soc.* 2002;124(30):8782-8783.
36. Ojima I, Donova RJ, Shay WR. Silylcarbocyclization reactions catalyzed by rhodium and rhodium-cobalt complexes. *J Am Chem Soc.* 1992;114(16):6580-6582.
37. Hayashi T, Inoue K, Taniguchi N, Ogasawara M. Rhodium-Catalyzed Hydroarylation of Alkynes with Arylboronic Acids: 1,4-Shift of Rhodium from 2-Aryl-1-alkenylrhodium to 2-Alkenylarylrhodium Intermediate. *J Am Chem Soc.* 2001;123(40):9918-9919.
38. Miura T, Shimada M, Murakami M. Rhodium-Catalyzed Cyclization of 1,6-Enynes Triggered by Addition of Arylboronic Acids. *J Am Chem Soc.* 2005;127(4):1094-1095.
39. Miura T, Murakami M. Formation of Carbocycles Through Sequential Carbocyclization Triggered by Addition of Organoborons. *Chem Commun.* 2007:217-224.
40. Jang HY, Hughes FW, Gong H, Zhang J, Brodbelt JS, Krische MJ. Enantioselective Reductive Cyclization of 1,6-Enynes via Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation: C-C Bond Formation Precedes Hydrogen Activation. *J Am Chem Soc.* 2005;127(17): 6174-6175.
41. Zhang L, Sun J, Kozmin SA. Gold and Platinum Catalysis of Enyne Cycloisomerization. *Adv Synth Catal.* 2006;348(16-17):2271-2296.
42. Trost BM, Chang VK. An Approach to botrydianes: on the steric demands of a metal catalyzed enyne metathesis. *Synthesis.* 1993;8:824-832.
43. Martín-Matute B, Cárdenas DJ, Echavarren AM. PtII-Catalyzed Intramolecular Reaction of Furans with Alkynes. *Angew Chem Int Ed.* 2001;40(24):4754-4757.
44. Aubert C, Fensterbank L, Gandon V, Malacria M. Complex Polycyclic Molecules from Acyclic Precursors via Transition Metal-Catalyzed Cascade Reactions. *Top Organomet Chem.* 2006;19:259-294.
45. Trost BM, Doherty GA. An Asymmetric Synthesis of the Tricyclic Core and a Formal Total Synthesis of Roseophilin via an Enyne Metathesis. *J Am Chem Soc.* 2000;122(16):3801-3810.
46. Fernández-Rivas C, Méndez M, Nieto-Oberhuber C, Echavarren AM. Reaction of Allylsilanes and Allylstannanes with Alkynes Catalyzed by Electrophilic Late Transition Metal Chlorides. *J Org Chem.* 2002;67(15):5197-5201.

47. Blum J, Beer-Krafts H, Badrieh Y. A Novel platinum tetrachloride-catalyzed cyclorearrangement of allyl propynyl ethers to 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanes. *J Org Chem.* 1995;60(17):5567-5569.
48. Mamane V, Gress T, Krause H, Fürstner A. Platinum- and Gold-Catalyzed Cycloisomerization Reactions of Hydroxylated Enynes. *J Am Chem Soc.* 2004;126(28):8654-8655.
49. Nevado C, Ferrer C, Echavarren AM. New Annulations via Platinum-Catalyzed Enyne Cyclization and Cyclopropane Cleavage. *Org Lett.* 2004;6(18):3191-3194.
50. Harrak Y, Blazykowski C, Bernard M, Cariou K, Mainetti E, Mouries V, *et al.* PtCl₂-Catalyzed Cycloisomerizations of 5-En-1-yn-3-ol Systems. *J Am Chem Soc.* 2004;126(28):8656-8657.
51. Nelsen DL, Gagné MR. Platinum(II) Enyne Cycloisomerization Catalysis: Intermediates and Resting States. *Organometallics.* 2009;28(4):950-952.
52. Marion F, Coulomb J, Courillon C, Fensterbank L, Malacria M. Platinum Dichloride-Catalyzed Cycloisomerization of Ene-ynamides. *Org Lett.* 2004;6(9):1509-1511.
53. Fürstner A, Davies PW, Gress T. Cyclobutenes by Platinum-Catalyzed Cycloisomerization Reactions of Enynes. *J Am Chem Soc.* 2005;127(23):8244-8245.
54. Shibata T, Kobayashi Y, Maekawa S, Toshida N, Takagi K. Iridium-catalyzed enantioselective cycloisomerization of nitrogen-bridged 1,6-enynes to 3-azabicyclo[4.1.0]heptanes. *Tetrahedron.* 2005;61(38):9018-9024.
55. Nevado C, Cárdenas DJ, Echavarren AM, Reaction of Enol Ethers with Alkynes Catalyzed by Transition Metals: 5-*exo-dig* versus 6-*endo-dig* Cyclizations via Cyclopropyl Platinum or Gold Carbene Complexes. *Chem Eur. J.* 2003;9(11):2627-2635.
56. Michelet V, Charruault L, Gladiali S, Genêt JP. Alkoxy- and hydroxycyclization of enynes catalyzed by Pd(II) and Pt(II) catalysts. *Pure Appl Chem.* 2006;78(2):397-407.
57. Taduri BP, Ran YF, Huang CW, Liu RS. Platinum-Catalyzed Aromatization of Ene-dynes via a C-H Bond Insertion of Tethered Alkanes. *Org Lett.* 2006;8(5):883-886.
58. Gorin DJ, Toste D. Relativistic effects in homogeneous gold catalysis. *Nature.* 2007;446:395-403.
59. Hashmi ASK, Hutchings GJ. Gold Catalysis. *Angew Chem Int Ed.* 2006;45(47):7896-7936.
60. Jiménez-Núñez E, Echavarren AM. Molecular diversity through gold catalysis with alkynes. *Chem Commun.* 2007:333-346.
61. Hashmi ASK. Gold-Catalyzed Organic Reactions. *Chem Rev.* 2007;107(7):3180-3211.
62. Mézailles N, Ricard L, Gagosz F. Phosphine Gold(I) Bis-(trifluoromethanesulfonyl)imidate Complexes as New Highly Efficient and Air-Stable Catalysts for the Cycloisomerization of Enynes. *Org Lett.* 2005;7(19):4133-4136.
63. Freytag M, Ito S, Yoshifuji M. Coordination Behavior of Sterically Protected Phosphaalkenes on the AuCl Moiety Leading to Catalytic 1,6-Enyne Cycloisomerization. *Chem Asian J.* 2006;1:693-700.
64. Ferrer C, Raducan M, Nevado C, Claverie CK, Echavarren AM. Missing cyclization pathways and new rearrangements unveiled in the gold(I) and platinum(II)-catalyzed cyclization of 1,6-enynes. *Tetrahedron.* 2007;63:6306-6316.
65. Lee SI, Kim SM, Kim SY, Chung YK. The Gold(I)-Catalyzed Cycloisomerization of 1,6-Enynes to 1,4-Dienes. *Synlett.* 2006;14:2256-2260.
66. Luzung MR, Markham JP, Toste FD. Catalytic Isomerization of 1,5-Enynes to Bicyclo[3.1.0]hexanes. *J Am Chem Soc.* 2004;126(35):10858-10859.
67. Gagosz F. Unusual Gold(I)-Catalyzed Isomerization of 3-Hydroxylated 1,5-Enynes: Highly Substrate-Dependent Reaction Manifolds. *Org Lett.* 2005;7(19):4129-4132.
68. Sun J, Conley MP, Zhang L, Kozmin SA. Au- and Pt-Catalyzed Cycloisomerizations of 1,5-Enynes to Cyclohexadienes with a Broad Alkyne Scope. *J Am Chem Soc.* 2006;128(30):9705-9710.
69. Zhang L, Kozmin SA. Gold-Catalyzed Cycloisomerization of Siloxy Enynes to Cyclohexadienes. *J Am Chem Soc.* 2004;126(38):11806-11807.
70. Couty S, Meyer C, Cossy J. Diastereoselective Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of Ene-Ynamides. *Angew Chem Int Ed.* 2006;45(40):6726-6730.
71. Fürstner A, Hannen P. Platinum- and Gold-Catalyzed Rearrangement Reactions of Propargyl Acetates: Total Syntheses of (-)- α -Cubebene, (-)-Cubebol, Sesquicarene and Related Terpenes. *Chem Eur J.* 2006;12(11):3006-3019.
72. Fürstner A, Hannen P. Carene terpenoids by gold-catalyzed cycloisomerization reactions. *Chem Commun.* 2004:2546-2547.
73. López S, Herrero-Gómez E, Pérez-Galán P, Nieto-Oberhuber C, Echavarren AM. Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Cyclopropanation of Enynes with Alkenes: Trapping of Two Different Gold Carbenes. *Angew Chem Int. Ed.* 2006;45(36):6029-6032.
74. Witham CA, Mauleon P, Shapiro ND, Sherry BD, Toste FD. Gold(I)-Catalyzed Oxidative Rearrangements. *J Am Chem Soc.* 2007;129(18):5838-5839.
75. Marco-Contelles J, Arroyo N, Anjum S, Mainetti E, Marion N, Cariou K, *et al.* PtCl₂- and PtCl₄-Catalyzed Cycloisomerization of Polyunsaturated Precursors. *Eur J Org Chem.* 2006;2006(20):4618-4633.
76. Nieto-Oberhuber C, López S, Muñoz MP, Jiménez-Núñez E, Buñuel E, Cárdenas DJ, Echavarren AM. Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclopropanation of Dienynes. *Chem Eur J.* 2006;12(6):1694-1702.
77. Nieto-Oberhuber C, Muñoz MP, López S, Jiménez-Núñez E, Nevado C, Herrero-Gómez E, *et al.* Gold(I)-Catalyzed Cyclizations of 1,6-Enynes: Alkoxy-cyclizations and *exo/endo* Skeletal Rearrangements. *Chem Eur J.* 2006;12(6):1677-1693.
78. Genin E, Leseurre L, Toullec PY, Genêt JP, Michelet V. Gold-Catalyzed Hydroxy- and Alkoxy-cyclization of Functionalized Enynes. *Synlett.* 2007;11:1780-1784.
79. Muñoz MP, Adrio J, Carretero JC, Echavarren AM. Ligand Effects in Gold- and Platinum-Catalyzed Cyclization of Enynes: Chiral Gold Complexes for Enantioselective Alkoxy-cyclization. *Organometallics.* 2005;24:1293-1300.
80. Chao CM, Genin E, Toullec PY, Genêt JP, Michelet V. Towards asymmetric Au-catalyzed hydroxy- and alkoxy-cyclization of 1,6-enynes. *J Organomet Chem.* 2009;694:538-545.