

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica

***CARACTERIZACIÓN, SÍNTESIS Y APLICACIONES
DE METABOLITOS DE ESPECIES
FORESTALES DEL RIF.***

TESIS DOCTORAL

Btissam Bazdi

Granada, 2007

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Memoria presentada por

Da. BTISSAM BAZDI

para optar al grado de DOCTORA EN QUÍMICA ORGÁNICA.

DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. D. Juan Enrique
Oltra Ferrero

Dr. D. Juan Manuel
Cuerva Carvajal

Dr. D. Ahmed
Ibn Mansour

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

A la Junta de Andalucía por la concesión de una beca enmarcada en los proyectos “Contribución a la revalorización de los recursos forestales del Rif como alternativa al cultivo de Cannabis” (Ref. AM43/04) con el que se ha financiado una parte de esta Tesis Doctoral.

A la Universidad de Granada, por la concesión de una beca del plan propio.

A la agencia Española de Cooperación Internacional (AECI), por la concesión de una beca predoctoral.

Al Ministerio de Educación y Ciencias por el proyecto “Desarrollo y aplicaciones de nuevas reacciones radicalarias catalizadas por complejos de metales del grupo IV integradas en sistemas multimetálicos” (Ref. CTQ2005-08402) con el que se ha financiado una parte de esta Tesis Doctoral.

A todos mis compañeros de laboratorio por su compañerismo y colaboración y por los buenos momentos vividos dentro y fuera del laboratorio

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	5
1. Descripción y metabolitos de interés en las especies forestales del Rif objeto de este estudio (<i>Taxus baccata</i> y <i>Abies marocana</i>).	7
1.1. <i>Taxus baccata</i> , Taxol [®] y 10-deacetilbaccatina III.	7
1.2. <i>Abies marocana</i> .	9
2. Los complejos de titanoceno(III) como herramientas en síntesis orgánica.	12
2.1. Estructura y preparación de Cp ₂ TiCl.	12
2.2. Aplicación de titanoceno(III) a la apertura homolítica de epóxidos.	13
3. Reacciones de alilación tipo Barbier (o tipo Grignard).	17
3.1. Reacciones de alilación mediante complejos de aliltitanio.	17
3.2. Reacciones de alilación promovidas por Sm.	20
3.3. Reacciones de alilación promovidas por Cr.	22
3.4. Antecedentes sobre la regio y estereoselectividad en las reacciones de alilación.	24
3.4.1. Adición γ .	25
3.4.2. Adición α .	31
3.5. Conclusiones a la luz de los antecedentes bibliográficos acerca de las reacciones de alilación de compuestos carbonílicos.	33
4. Complejos η^3-alilo de Pd, Rh y Ni.	35
4.1. Introducción.	35
4.2. Complejos de paladio.	36
4.2.1. Complejos η^3 - alilpaladio.	36
4.2.2. Transmetalación del ligando alílico de los complejos de Pd a otro metal.	39
4.2.3. Complejos <i>bis</i> - η^3 - alilpaladio.	46

4.2.4. Complejos η^1 - alilpaladio.	50
4.3. Complejos η^3 - alilrodio.	51
4.4. Complejos η^3 - alilníquel.	52
4.5. Reacción de carbociclación de Oppolzer.	53
5. α-ambrinol: presencia en la naturaleza, propiedades y síntesis química.	55
<i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</i>	59
<u>A- Caracterización de metabolitos de <i>Taxus baccata</i> y <i>Abies marocana</i>.</u>	61
1. Estudio de metabolitos de interés en las hojas de <i>Taxus baccata</i>.	63
1.1. Aislamiento de triacetato de o-cinamoilo taxicina I.	65
1.2. Saponificación de triacetato de o-cinamoilo taxicina I.	65
2. Estudio del aceite esencial de las semillas de <i>Abies marocana</i>.	67
2.1. Análisis del aceite esencial por CG-EM.	67
2.2. Separación por cromatografía convencional e identificación de los metabolitos.	70
2.2.1. Caracterización de (-)-limoneno.	70
2.2.2. Caracterización de α -humuleno.	70
2.2.3. Caracterización de 1,2-epóxi- α -humuleno.	71
2.2.4. Caracterización de (-)-T-cadinol.	73
2.2.5. Caracterización de (-)- α -cadinol.	74
3. Estudio de la composición química del extracto de <i>Abies marocana</i>.	78
3.1. Caracterización de <i>cis</i> -abienol.	78
3.2. Caracterización de 13- <i>epi</i> -sclareol.	79
3.3. Caracterización del ácido dihidroabietico.	79

3.4. Caracterización de β -sitosterol.	80
3.5. Caracterización de abieta-7,13-dien-3-ol.	80
3.6. Caracterización de palmitato de gammaceranilo.	81
<u>B- Desarrollo de nuevos métodos de formación de enlace C-C basados en sistemas multimetálicos.</u>	85
1. Reacciones tipo Barbier promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).	90
1.1. Reacciones de alilación de ciclopropil cetonas.	96
1.2. Estudio del ámbito de la reacción.	97
2. Nuevas reacciones de alquilación de compuestos carbonílicos con carboxilatos alílicos promovidas y/o catalizadas por sistemas multimetálicos Ti/Pd.	107
2.1. Reacciones de alilación.	108
2.1.1. Estudio de la alilación de decanal empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl .	109
A. Con diferentes carboxilatos alílicos.	109
B. Con diferentes complejos de Pd y Ni.	110
2.1.2. Reacciones de alilación de otros aldehídos empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de $PdCl_2$.	111
2.1.3. Reacciones de alilación de cetonas empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de $PdCl_2$.	113
2.1.4. Propuesta mecanística inicial.	117
2.1.5. Reacciones de alilación de cetonas catalizada por Ti/Pd.	118
2.1.6. Reacciones de alilación de aldehídos catalizada por Ti/Pd.	120
2.1.7. Propuesta mecanística para el ciclo catalítico.	123
2.1.8. Ensayos de alilación enantioselectiva de aldehídos.	124
2.2. Reacciones de crotilación.	126
2.2.1. Reacciones de crotilación de decanal y 2-decanona empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de Pd.	126

2.2.2. Reacciones de crotilación de otros aldehídos y cetonas empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de Pd.	129
2.2.3. Reacciones de crotilación de decanal y 2-decanona empleando proporciones subestequiométricas de Ti y Pd.	131
2.2.4. Reacciones de crotilación de otros aldehídos y cetonas empleando proporciones subestequiométricas de Ti y Pd.	132
2.2.5. Justificación mecanística de la adición γ .	134
2.3. Reacciones de prenilación.	136
2.3.1. Reacciones de prenilación de decanal y 2-decanona empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de Pd.	136
2.3.2. Reacciones de prenilación de otros aldehídos y cetonas empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de Pd.	138
2.3.3. Reacciones de prenilación de decanal y 2-decanona empleando proporciones subestequiométricas de Ti y Pd.	140
2.3.4. Reacciones de prenilación de otros aldehídos y cetonas empleando proporciones subestequiométricas de Ti y Pd.	141
2.4. Estudios mecanísticos.	143
2.4.1. Síntesis de complejos η^3 -alilpaladio.	143
2.4.2. Reacciones de los complejos η^3 -alilpaladio con decanal.	145
3. Reacciones de acoplamiento de acetatos promovidas por sistemas multimetálicos.	146
4. Reacciones de ciclación.	150
4.1. Síntesis de los sustratos de partida 195 y 196 .	151
4.2. Reacción de ciclación de los sustratos 195 y 196 empleando Ti/Pd.	153

<u>C. Aplicaciones de los métodos desarrollados a la síntesis de metabolitos de especies forestales del Rif.</u>	157
1. Aproximación a la síntesis del palmitato de gammaceranilo.	159
1.1. Aproximación a la síntesis del palmitato de gammaceranilo a partir de acetato de 10,11-epoxifarnesilo (206).	159
1.2. Estudio sobre compuestos modelo más sencillos.	162
2. Síntesis de α-ambrinol y derivados.	167
3. Síntesis de carveol y derivados.	172
 <i>PARTE EXPERIMENTAL</i>	 177
 <u>TÉCNICAS GENERALES</u>	 177
 <u>Instrumentación</u>	 177
1. Rotación óptica.	177
2. Espectros de infrarrojo IR.	177
3. Espectros de RMN.	177
3.1. Espectros de ^1H RMN.	177
3.2. Espectros de ^{13}C RMN.	178
3.3. Experiencias NOE.	178
3.4. Experiencias 2 D RMN homonucleares (COSY).	178
3.5. Experiencias 2 D RMN heteronucleares (HMQC, HMBC).	178
4. Espectros de masas.	179

<u>Cromatografía</u>	179
1. Disolventes.	179
2. Cromatografía en capa fina (CCF).	179
3. Cromatografía en columna.	180
3.1. Cromatografía flash.	180
3.2. Cromatografía en gradiente de polaridad.	180
4. Cromatografía de gases.	181
<u>Reactivos y disolventes</u>	181
<u>Reacciones en atmósfera inerte</u>	182
<u>Reacciones generales</u>	182
1. Acetilación.	182
2. Saponificación.	182
3. Metilación de ácidos con diazometano.	183
<u>A- Caracterización de metabolitos de <i>Taxus baccata</i> y <i>Abies marocana</i>.</u>	185
1. Estudio de metabolitos de interés en las hojas de <i>Taxus baccata</i>.	187
1.1. Aislamiento de triacetato de o-cinamoilo taxicina I.	187
1.2. Ensayo con el triacetato de o-cinamoilo taxicina I.	188
2. Estudio del aceite esencial de las semillas de <i>Abies marocana</i>.	189
2.1. Análisis CG-EM del aceite esencial.	189
2.2. Separación por cromatografía convencional e identificación de los metabolitos.	198

2.2.1. Caracterización de limoneno.	198
2.2.2. Caracterización de α -humuleno.	199
2.2.3. Caracterización de 1,2 epoxido de α -humuleno.	199
2.2.4. Caracterización de T-cadinol.	201
2.2.5. Caracterización de α -cadinol.	202
3. Estudio de la composición química del extracto de <i>Abies marocana</i>.	203
3.1. Separación por cromatografía convencional e identificación de los metabolitos.	203
3.1.1. Caracterización de cis-abienol.	204
3.1.2. Caracterización de 13- <i>epi</i> -sclareol.	205
3.1.3. Caracterización del ácido dihidroabietico.	205
3.1.4. Caracterización de β -sitosterol.	206
3.1.5. Caracterización de abieta-,13-dien-3-ol.	207
3.1.6. Caracterización de palmitato de gammaceranilo.	207
<u>B- Desarrollo de nuevos métodos de formación de enlace C-C basados en sistemas multimetálicos.</u>	211
1. Reacciones tipo Barbier promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).	213
1.1. Procedimiento general empleando proporciones estequiométricas de Ti(III).	213
1.2. Procedimiento general empleando proporciones subestequiométricas de Ti(III).	213
1.3. Tabla de resultados.	214
1.4. Datos para los productos de alilación aislados.	217
1.4.1. Datos para el alcohol 97 .	218
1.4.2. Datos para el alcohol 99 .	218
1.4.3. Datos para el alcohol 100 .	219
1.4.4. Datos para el alcohol 102 .	219
1.4.5. Datos para el alcohol 106 .	220
1.4.6. Datos para el alcohol 108 .	220

1.4.7. Datos para el alcohol 110 .	221
1.4.8. Datos para el alcohol 116 .	221
1.4.9. Datos para el alcohol 122 .	222
1.4.10. Datos para el alcohol 128 .	222
1.4.11. Datos para el alcohol 132 .	223
2. Reacciones de alilación.	224
2.1. Síntesis de complejos de Pd.	224
2.1.1. Síntesis de 171 y 172 .	224
2.1.2. Síntesis de 175 .	225
2.2. Procedimiento general para la preparación de carboxilatos alílicos.	225
2.3. Procedimiento general empleando proporciones estequiométricas de Ti y subestequiométricas de Pd o Ni.	226
2.4. Procedimiento general empleando proporciones subestequiométricas de Ti y de Pd o Ni .	226
2.5. Tabla de resultados.	227
2.6. Datos para los productos de alilación aislados.	230
3. Reacciones de crotilación.	231
3.1. Procedimiento general empleando proporciones estequiométricas de Ti y subestequiométricas de Pd .	231
3.2. Procedimiento general empleando proporciones subestequiométricas de Ti y de Pd.	231
3.3. Tabla de resultados.	232
3.4. Datos para los productos de crotilación aislados.	233
3.4.1. Datos para el alcohol 151 .	234
3.4.2. Datos para el alcohol 157 .	234

4. Reacciones de prenilación.	235
4.1. Procedimiento general empleando proporciones estequiométricas de Ti y subestequiométricas de Pd.	235
4.2. Procedimiento general empleando proporciones subestequiométricas de Ti y de Pd.	235
4.3. Tabla de resultados.	236
4.4. Datos para los productos de prenilación aislados.	237
4.4.1. Datos para el alcohol 162 .	237
4.4.2. Datos para el alcohol 164 .	238
4.4.3. Datos para el alcohol 167 .	238
4.4.4. Datos para el alcohol 168 .	239
5. Estudios mecanísticos.	240
5.1. Procedimiento general de las reacciones de los complejos η^3 -alilpaladio con decanal.	240
5.2. Reacción entre decanal (79) y el complejo 175 .	240
6. Reacciones de acoplamiento de acetatos promovidos por sistemas multimetálicos.	241
6.1. Procedimiento general.	241
6.2. Datos espectroscópicos.	241
7. Reacciones de ciclación.	242
7.1. Preparación de los sustratos de partida 195 y 196 .	242
7.1.1. Síntesis del sustrato 240 .	242
7.1.2. Síntesis del sustrato 193 .	243
7.1.3. Síntesis del sustrato 194 .	243
7.1.4. Síntesis del sustrato 195 .	244
7.1.5. Síntesis del sustrato 196 .	245
7.2. Reacción de ciclación de los sustratos 195 y 196 empleando Ti/ Pd.	247
7.2.1. Reacción del sustrato 195 con decanal (79).	247
7.2.2. Reacción de ciclación del sustrato 196 .	248

<u>C. Aplicaciones de los métodos desarrollados a la síntesis de metabolitos de especies forestales del Rif.</u>	249
1. Aproximación a la síntesis del palmitato de gammaceranilo.	251
1.1. Aproximación a la síntesis del palmitato de gammaceranilo a partir de acetato de 10,11-epoxifarnesilo (206).	251
1.2. Estudio sobre compuestos modelo más sencillos.	254
1.2.1. Preparación del pinacol 212 .	254
1.2.2. Ensayos con el pinacol 212 .	255
1.2.3. Ensayos con el bromuro 221 .	259
A. Preparación del alcohol 241 .	259
B. Preparación del bromuro 221 .	259
C. Reacción entre el bromuro 221 y β -ciclocitral (131).	260
D. Reacción de dímerización del bromuro 221 .	261
2. Síntesis de α-ambrinol y derivados.	263
2.1. Obtención del cetal 228 .	263
2.2. Obtención del epóxido 227 .	264
2.3. Ciclación del epóxido 227 catalizada por titanoceno(III).	265
2.4. Preparación de la cetona 226 .	266
2.5. Síntesis de 3β -hidroxi- α -ambrinol 225 .	267
2.6. Preparación de α -ambrinol (37).	268
2.7. Obtención de la cetona 231 .	268
3. Síntesis de carveol y derivados.	270
CONCLUSIONES	273

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

INTRODUCCIÓN

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

La presente Tesis Doctoral se inscribe en el marco del convenio de colaboración suscrito entre las universidades de Granada y Tetuán. Concretamente, se inicio al amparo del proyecto de investigación conjunto hispano-marroquí titulado “Contribución a la revalorización de los recursos forestales del Rif como alternativa al cultivo de *Cannabís*. Semi-síntesis de productos de alto valor añadido a partir de fuentes renovables”. En este sentido la primera parte de esta memoria se ha dedicado al estudio fitoquímico de especies endémicas del Rif, por ejemplo el abeto de Marruecos (*Abies marocana*) y la especie de tejo que crece en los bosques del norte de Marruecos (*Taxus baccata*), con especial atención a la búsqueda de metabolitos útiles para la semi-síntesis de productos de alto valor añadido.

Posteriormente, se consideró la conveniencia de completar la formación de la doctoranda en el campo de la Síntesis Orgánica. Para ello, se abordó el desarrollo de nuevos métodos de síntesis basados en metales de transferencia monoelectrónica, con especial atención a los complejos de titanoceno(III). En este sentido, la parte más extensa de la tesis se ha dedicado al desarrollo de nuevos métodos de formación de enlaces C-C en sistemas que combinan complejos de titanio con otros metales.

Finalmente, se realizó un esfuerzo considerable para aplicar los nuevos métodos desarrollados a la síntesis y confirmación estructural de algunos metabolitos escasos en las especies forestales del Rif. De esta manera se ha pretendido alcanzar un punto de encuentro entre las dos partes anteriores.

En consecuencia, la presente memoria de doctorado consta de tres capítulos:

- A. Caracterización de metabolitos de *Taxus baccata* y *Abies marocana*.
- B. Desarrollo de nuevos métodos de formación de enlace C-C basados en sistemas multimetálicos.
- C. Aplicaciones de los métodos desarrollados a la síntesis de metabolitos de especies forestales del Rif.

Esta subdivisión de la tesis se ha venido siguiendo exhaustivamente durante la redacción de la presente memoria y esperamos que contribuya a facilitar la lectura y comprensión de la misma.

Algunos de los resultados obtenidos durante el desarrollo de la presente Tesis Doctoral se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones y comunicaciones a congresos.

- **Bazdi, B.;** Oller-López, J. L.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Dahdouh, A.; Ibn Mansour, A. Terpenoïdes complexes des arbres du Rif (Maroc) (*Abies marocana*, et *Taxus baccata*). *I Congreso Maroco-Español sobre la Química Orgánica y el IV Encuentro Andalu-Marroquí sobre la Química de los Productos Naturales*. Universidad Cadi Ayyad, Facultad de Ciencias Semlalia-Marrakech, 16-18 de Septiembre **2004**, Marrakech, Marruecos.

- **Bazdi, B.**; Dahdouh, A.; Lamarti, A.; Ibn Mansour, A.; Oller-López, J. L.; Rodríguez, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Essent. Oil Res.* **2005**, *17*, 553-555.
- Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; **Bazdi, B.**; Oltra, J. E. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23-55.
- **Bazdi, B.**; Oller-López, J. L.; Ibn Mansour, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Essent. Oil Res.* **2006**, *18*, 160-161.
- Campaña, A.; **Bazdi, B.**; Estévez, R.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. Nuevas reacciones de homoacoplamiento y adición de carboxilatos alílicos a compuestos carbonílicos inducidas por sistemas multimetálicos Ti/Pd. *XXI Reunión bienal de Química Orgánica*. Universidad de Valladolid, 18-20 de Septiembre **2006**, Valladolid, España.
- Estévez, R.; Schrögel, P.; Campaña, A.; **Bazdi, B.**; Delgado, E.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. Alilaciones tipo Barbier y reacciones relacionadas catalizadas por Ti^{III}. *XXI Reunión bienal de Química Orgánica*. Universidad de Valladolid, 18-20 de Septiembre **2006**, Valladolid, España.

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Los antecedentes bibliográficos se han dividido en cinco grandes capítulos, correspondientes a los diferentes objetivos de la Tesis Doctoral. Cada uno de estos capítulos a su vez posee varios apartados que resumen diferentes aspectos de la composición química de algunos de las especies forestales del Rif y de la química de algunos complejos de Ti y Pd, así como de la reacción de Barbier.

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

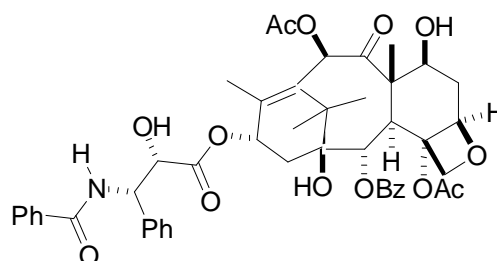
Antecedentes bibliográficos

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

1. DESCRIPCIÓN Y METABOLITOS DE INTERÉS EN LAS ESPECIES FORESTALES DEL RIF OBJETO DE ESTE ESTUDIO (*Taxus baccata* y *Abies marocana*)

1.1. TAXUS BACCATA, TAXOL® Y 10-DEACETILBACCATINA III

Taxus baccata es un árbol que pertenece a la familia *Taxaceae*. Esta especie es originaria de casi toda Europa, área Mediterránea y Asia Menor. Uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral fue aislar aquellos metabolitos con esqueleto de taxano útiles como precursores para la síntesis de Taxol® o sus análogos.



Paclitaxel
(1)

El paclitaxel (Taxol® 1) fue descubierto en la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) en 1971 por Wani y colaboradores.¹ Este taxano es uno de los más potentes fármacos anticancerígenos conocidos,² pero su extracción se ve limitada por varios factores

¹ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327. Para revisión sobre Taxol: a) Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 726-734. b) Kingston, D. G. I. *Chem. Commun.* **2001**, 867-880.

² a) Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B.; *Nature.* **1979**, *277*, 665-667. b) McGuire, W. P.; Rowinsky, E. K.; Rosenshein, N. B.; Grumbine, F. C.; Ettinger, D. S.; Armstrong, D. K.; Donehower, R. C. *Ann. Intern. Med.* **1989**, *111*, 273-279. c) Rowinsky, E. K.; Cazenave, L. A.; Donehower, R. C. *Natl. Cancer. Inst.* **1990**, *82*, 1247-1259. d) Kongston, D. G. I. *Pharmac. Ther.* **1991**, *52*, 1-34. e) Suffness, M. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1993**, *28*, 305-314. f) Kongston, D. G. I. *Trends Biotechnol.* **1994**, *12*, 222-227. g) Nicolau, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K.

(bajo rendimiento, dificultad de cultivar el árbol, etc.).³ Distintos equipos científicos han logrado la síntesis total de paclitaxel (**1**).⁴ Sin embargo, estas síntesis transcurren en numerosas etapas y con rendimientos globales bajos. Por ello, se ha recurrido a la semi-síntesis del Taxol[®] o análogos que también presentan actividad biológica.⁵ El más interesante entre los análogos semi-sintéticos de paclitaxel es docetaxol (Taxotere[®] **2**), que se ha obtenido como intermedio en la semi-síntesis de paclitaxel (**1**)⁶ a partir de 10-deacetilbaccatina III (**3**), un metabolito relativamente abundante en diferentes especies de *Taxus*. Bissery y colaboradores estudiaron su actividad biológica sobre once líneas tumorales, observando que Taxotere[®] (**2**) respondió frente a nueve de ellas y dio mejores resultados que Taxol[®] (**1**) en algunos casos.⁷

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1994**, *33*, 15-44. h) Abruck, S. G.; Blaylock, B. A. En *Taxol: Science and applications*. Suffness, M. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **1995**, 379-415. i) Holmes, F. A.; Kudelka, A. P.; Kavanagh, J. J.; Huber, M. H.; Ajani, J. A.; Valero, V. En *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status, ACS Symposium Series*. Georg, G. I.; Chen, T. T.; Ojima, I.; Vyas, D.M. American Chemical Society, Washington, DC, **1995**, 583, 31-57. j) Rowinsky, E. K.; Donehower, R. C. *Eng. J. Med.* **1995**, *332*, 1004-1008. k) George, G. I.; Boge, T. C.; Cheruvallath, Z. S.; Clowers, J. S.; Harriman, G. C. B.; Hepperle, M.; Park, H. En *Taxol: Science and applications*. Suffness, M. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **1995**, 317-375.

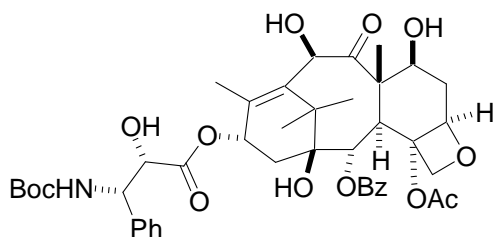
³ Denis, J. N.; Greene, A. E.; Guenard, D.; Voegelien, F.; Mangatal, L.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917-5919.

⁴ a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannin, K.; Sorensen, E. J. *Nature*. **1994**, *367*, 630-634. b) Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. G.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624-633. c) Nicolaou, K. C.; Liu, J. J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Claiborne, C. F.; Guy, R. K.; Kwang, C. K.; Nantermet, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634-644. d) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Nantermet, P. G.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Guy, R. K.; Shibayama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645-652. e) Nicolaou, K. C.; Ueno, H.; Liu, J. J.; Nantermet, P. G.; Yang, Z.; Renaud, J.; Paulvannin, K.; Chadha, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653-659. f) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizahed, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598. g) Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizahed, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600. h) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723-1726. i) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Issacs, R. C. K.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859. j) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Gränicher, C.; Houze, J. B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P.L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755-2756. k) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P.L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757-2758. l) Morihara, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980-12981. m) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K.; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.

⁵ a) Cheng, Q.; Oritani, T. and Horiguchi, T. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 1667-1679. b) Cheng, Q.; Kiyota, H.; Yamaguchi, M.; Horiguchi, T.; Oritani, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1075-1077.

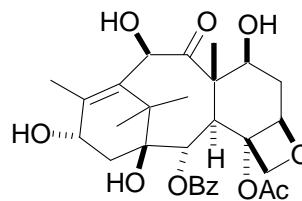
⁶ Guénard, D.; Gueritte-Voegelien, F.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160-167.

⁷ Bissery, M. C.; Guénard, D.; Gueritte-Voegelien, F.; Lavelle, F. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4845-4852.



2

Docetaxol



3

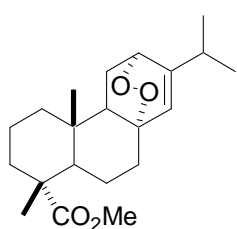
10-deacetyl baccatina III

1.2. ABIES MAROCANA

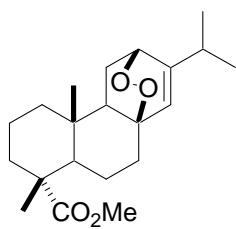
Abies marocana es una especie mediterránea endémica de Marruecos que pertenece a la familia Pinaceae. Esta especie se sitúa en el Rif Occidental, al norte de Marruecos, entre el Océano Atlántico y el Mar Mediterráneo.

Algunos trabajos sobre *Abies marocana* publicados entre los años 1991 y 1996, se han realizado sobre diferentes extractos de diferentes partes de la planta.⁸ Pero no hemos encontrado publicaciones previas sobre el aceite esencial de esta planta.

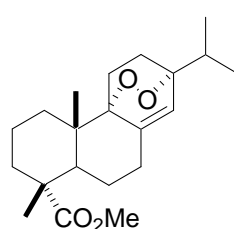
En 1991 se aislaron tres endoperóxidos diterpénicos **4**, **5** y **6**, el abietano **7** y el triterpenoide **8** de la fracción ácida del extracto hexánico de las hojas de *Abies marocana*.^{8a}



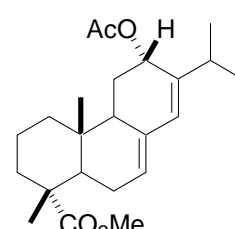
4



5

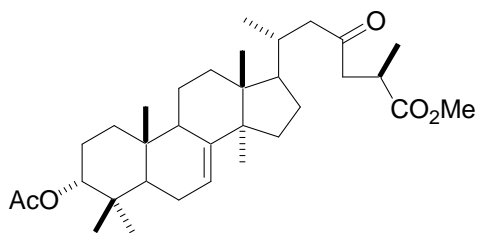


6



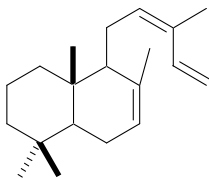
7

⁸ a) Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Muñoz Dorado, M. *Phytochemistry*. **1991**, *30*, 593-597. b) Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Muñoz Dorado, M.; Haïdor, A. *Phytochemistry*. **1992**, *31*, 615-620. c) Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Muñoz Dorado, M.; Haïdor, A. *Phytochemistry*. **1994**, *35*, 1271-1274. d) Barrero, A. F.; Haïdor, A.; Muñoz Dorado, M.; Cuerva, J. M. *Phytochemistry*. **1996**, *41*, 605-609.

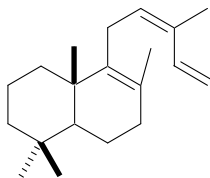


8

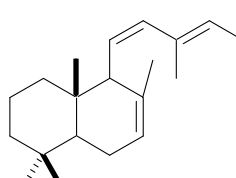
En 1992 se aislaron cuatro labdanos **9**, **10**, **11** y **12**, el abietano **13** y los triterpenoides **14** y **15** de la fracción neutra del extracto hexánico de las hojas de *Abies marocana*.^{8b}



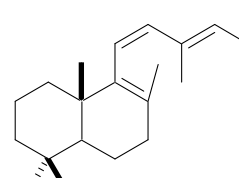
9



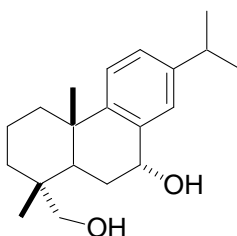
10



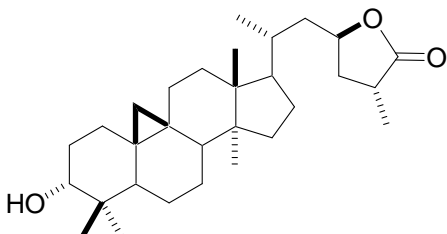
11



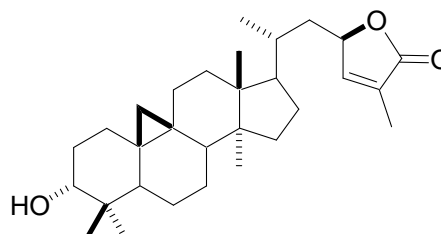
12



13

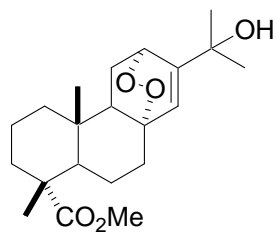


14

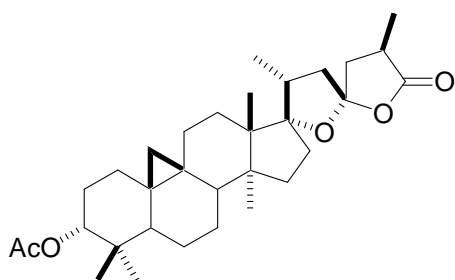


15

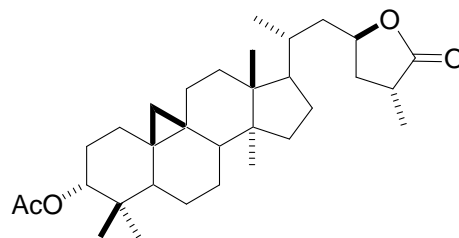
En 1994 se aislaron tres compuestos **16**, **17** y **18** del extracto hexánico de la madera de *Abies marocana*.^{8c}



16

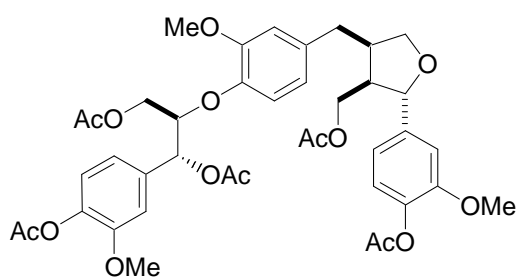


17

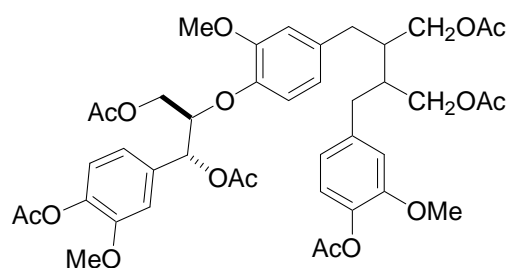


18

En 1996 se aislaron dos sesquilignanos **19** y **20** del extracto clorofórmico de la madera de *Abies marocana*.^{8d}



19



20

2. LOS COMPLEJOS DE TITANOCENO(III) COMO HERRAMIENTAS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

2.1. ESTRUCTURA Y PREPARACIÓN DE Cp_2TiCl

Durante las últimas tres décadas la química de radicales libres se ha revelado como una de las herramientas más útiles en el campo de la síntesis orgánica. De hecho se han desarrollado numerosos métodos nuevos de formación de enlaces C-C que aprovechan su fácil generación, su tolerancia a diversos grupos funcionales y su comportamiento predecible en muchas transformaciones. Dentro de este contexto,⁹ cloruro de *bis*(ciclopentadiene)titanio(III) ha emergido como uno de los reactivos más poderosos en la formación de enlaces C-C vía radicalaria, sobre todo en aperturas homolíticas de epóxidos y acoplamiento pinacolínico de compuestos carbonílicos.¹⁰ Este complejo puede aislarse¹¹ o prepararse mediante reducción electroquímica,¹² pero normalmente se genera *in situ* mediante agitación de Cp_2TiCl_2 comercial con metales reductores como Mn, Zn, Mg, o Al.¹³ Aunque es sabido que este complejo de titanoceno(III) cristaliza como especies trinucleares^{13c,d} $(Cp_2TiCl)_2MCl_2$ (esquema 1), en disolución de THF se encuentra como una mezcla en equilibrio entre la especie mononuclear Cp_2TiCl y su correspondiente dímero $(Cp_2TiCl)_2$ (esquema 1). Este estado es independiente del metal utilizado para su generación.¹⁴ Por razones de mayor claridad, en la presente memoria generalmente representaremos el complejo como Cp_2TiCl sencillamente.

⁹ Reetz, M. T. En *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Schlossers, M. John Wiley & Sons, Chichester, England. **2002**, 817-923.

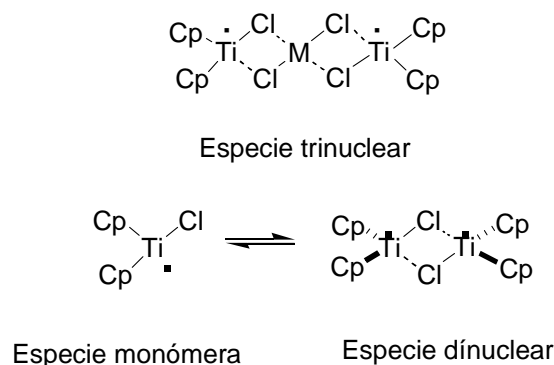
¹⁰ Ver reviews: a) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573. b) Gansäuer, A.; Narayan, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 564-565. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788. d) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Oltra, J. E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63-91.

¹¹ Manzer, L. E. *Inorg. Synth.* **1982**, *8*, 84-86.

¹² Samuel, E.; Vedel, J. *Organometallics*, **1989**, *8*, 237-241.

¹³ a) Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382. b) Sekutowski, D. J.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192-2199. c) Sekutowski, D.; Jungst, R.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 1848-1855. d) Stepahn, D. W. *Organometallics*, **1992**, *11*, 996-999.

¹⁴ a) Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Soc. Chem.* **2004**, *126*, 7853-7864. b) Daasbjerg, K.; Svith, H.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Keller, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041-2044.



Esquema 1. Diferentes especies de Cp_2TiCl .

2.2. APLICACIÓN DE TITANOCENO(III) A LA APERTURA HOMOLÍTICA DE EPÓXIDOS

La apertura homolítica de epóxidos inducida por titanoceno(III) fue introducida como un nuevo concepto en la química de radicales libres por Nugent y Rajanbabu entre 1988 y 1994.¹⁵ En presencia de un exceso de Cp_2TiCl el enlace C-O de los oxiranos se rompe homolíticamente, dejando un carbono radical de manera análoga a lo que ocurre en la formación de radicales homoalílicos a partir de radicales ciclopropilmetilo, como se muestra en el esquema 2.¹⁶



Esquema 2. Apertura homolítica de ciclopropilmetilos y oxiranos.

¹⁵ a) Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561--8562. b) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527. c) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A., Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409. d) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

¹⁶ Para revisión ver: Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Bazdi, B.; Oltra, J. E. *Mini-Reviews in Org. Chem.* **2006**, *3*, 23-35.

El radical así generado se puede reducir al correspondiente alcohol o proporcionar un doble enlace en una reacción de desoxigenación. Generalmente se forma el radical más sustituido (el de menor energía) dando lugar a regioquímicas contrarias a las que se observan cuando se llevan a cabo aperturas nucleofílicas de epóxidos.¹⁷

Basados en los trabajos originales de Nugent y Rajanbabu se han desarrollado varios procesos relacionados, como la reducción y desoxigenación de diferentes epoxialcoholes, epoxicetonas y derivados de epoxicarvona,¹⁸ así como la adición intramolecular de epóxidos a grupos carbonilos o nitrilos para dar lugar a cicloalcanoles o β -hidroxicicloalcanonas.¹⁹ Recientemente se ha llevado a cabo la adición intramolecular de epóxidos a olefinas activadas mediada por titanoceno(III), permitiendo la construcción de carbociclos de diferentes tamaños.²⁰

En nuestro laboratorio se han llevado a cabo estudios del efecto de agua y otros disolventes en los procesos promovidos por titanoceno(III), utilizando como reacciones modelo ciclaciones transanulares de epoxigermacrolidas y de óxido de cariofileno.²¹

También se han llevado a cabo en nuestro laboratorio estudios de ciclaciones radicalarias en cascada promovidas por titanoceno(III).²² Se ha demostrado que estas reacciones ocurren

¹⁷ Murai, S.; Murai, T.; Kato, S. En *Comprehensive Organic Synthesis, Reduction*. Trost, B. M.; Fleming, I. Pergamon Press, Oxford, **1991**, 8, 871-893.

¹⁸ a) Schobert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 855-856. b) Yadav, J. S.; Shekaram, T.; Gadgil, V. R. *Chem. Commun.* **1990**, 843-844. c) Rao, A. V. R.; Bhanu, M. N.; Sherma, G. V. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 707-710. d) Yadav, S.; Srinivas, D.; Shekaram, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3625-3628. e) Chakraborty, T. K.; Dutta, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1257-1259. f) Weigand, S.; Brückner, R. *Synlett*, **1997**, 225-228. g) Chakraborty, T. K.; Dutta, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 101-104. h) Jørgensen, K. B.; Suenaga, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8855-8858. i) Hardouin, C.; Chevallier, F.; Rousseau, B.; Doris, E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1046-1048. j) Chakraborty, T. K.; Das, S.; Raju, T. V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4091-4093. k) Chakraborty, T. K.; Tapadar, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1375-1377. l) Chakraborty, T. K.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2313-2315. m) Chakraborty, T. K.; Tapadar, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2541-2543. n) Bermejo, F.; Sandoval, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5275-5280.

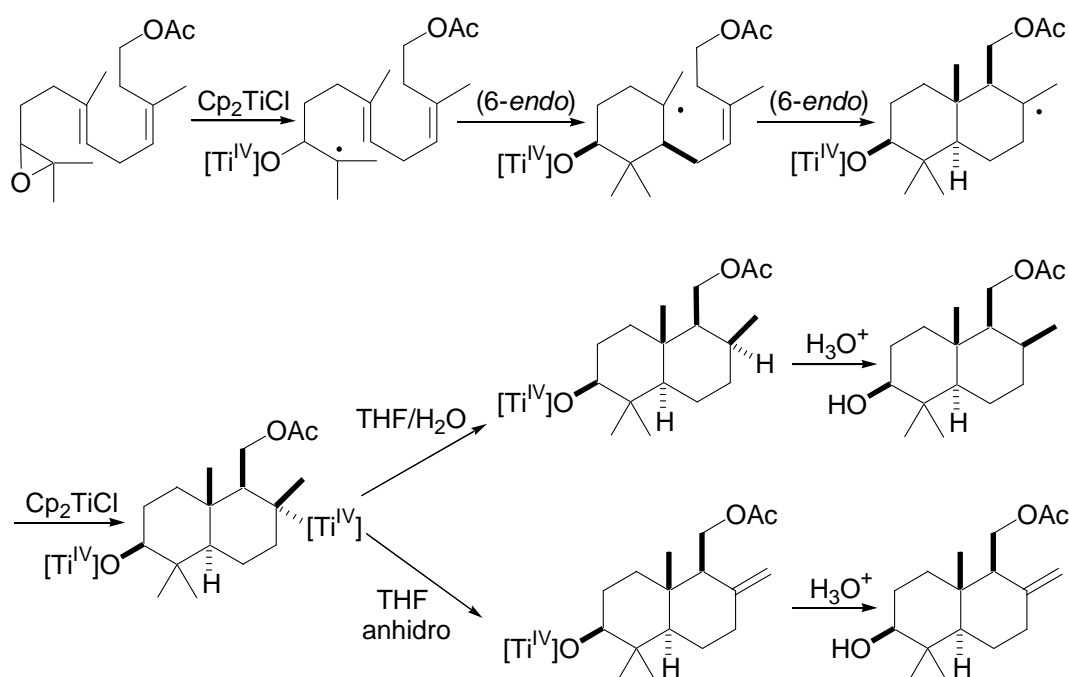
¹⁹ a) Fernández-Mateos, A.; Martín de la Nava, E.; Pascual-Coca, G.; Ramos-Silvo, A.; Rubio-González, R. *Org. Lett.* **1999**, 1, 607-610. b) Fernández-Mateos, A.; Mateos-Burón, I.; Rabanedo-Clemente, R.; Ramos-Silvo, A. I.; Rubio-González, R. *Synlett*, **2004**, 1011-1014.

²⁰ a) Fernández-Mateos, A.; Mateos-Burón, L.; Martín de la Nava, E. M.; Rabanedo-Clemente, R.; Rubio-González, R.; Sanz-González, F. *Synlett*, **2004**, 2553-2557. b) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Geich-Gimbel, D. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4983-4990.

²¹ a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2566-2571. b) Rosales, A.; Estévez, E. R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 44, 319-322. c) Cuerva, J. M.; Campaña, A.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Rafael, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5522-5526.

²² a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074-4078. b) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1778-1788. c) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14911-14921.

en etapas discretas vía radicales centrados en átomos de carbono y no mediante un proceso concertado. También se observó que el proceso descrito para germacrolidas es de tipo general, lo que permite controlar la etapa final de la reacción hacia alquenos exocíclicos o los correspondientes productos de reducción por simple exclusión o adición de agua al medio (esquema 3).

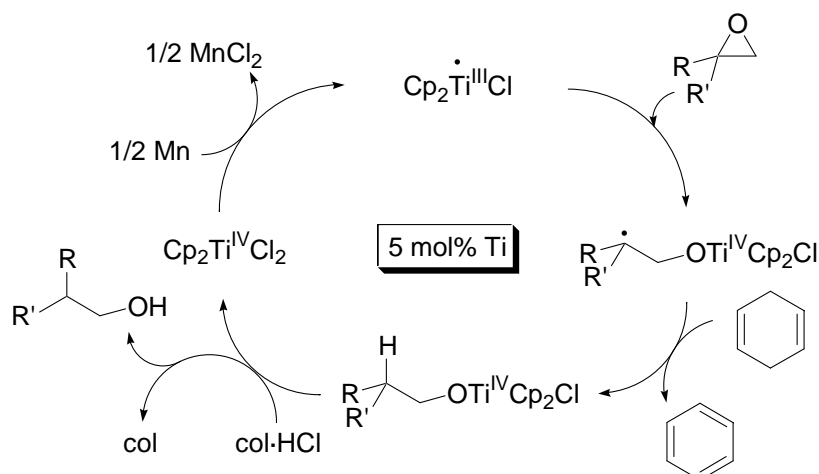


Esquema 3. Ciclaciones radicalarias en cascada promovidas por titanoceno(III).

En 1998 el grupo del profesor Gansäuer desarrolló un procedimiento subestequiométrico para la apertura homolítica de epóxidos.²³ Generalmente, después de la apertura del epóxido, el complejo de titanio queda unido al átomo de oxígeno. La adición de un ácido prótico (en este caso clorhidrato de 2,4,6-colidina) permite reintroducir Cp_2TiCl_2 en la reacción, que es reducido posteriormente por el exceso de metal (Mn o Zn) presente en el medio a Cp_2TiCl , cerrando así el ciclo catalítico (esquema 4).

²³ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143-2144. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.

Posteriormente este método catalítico ha sido utilizado tanto en aperturas reductoras de epóxidos,^{23,24} como en adiciones intermoleculares a compuestos carbonílicos α,β -insaturados,^{23,25} y en diversas ciclaciones.^{20b,23,26}



Esquema 4. Ciclo catalítico para la apertura de epóxidos iniciada por titanoceno.

En nuestro laboratorio se llevó a cabo el desarrollo de un nuevo agente no prótico capaz de regenerar Cp_2TiCl_2 tanto a partir de alcóxidos de titanio como de Cp_2TiClH . Este nuevo agente regenerador se consiguió combinando *in situ* Me_3SiCl con 2,4,6-colidina. Este nuevo regenerador se ha utilizado posteriormente en ciclaciones en cascada de epoxipoliprenos, obteniendo en algunos casos rendimientos superiores a los conseguidos con cantidades estequiométricas de titanoceno(III).^{22b,c} Por otro lado el grupo del profesor Takahashi ha propuesto recientemente el uso de Et_3B junto con clorohidrato de 2,4,6-colidina o 2,6-lutidina como sistema catalítico en la ciclación de acetato de 6,7-epoxigeranilo.²⁷

²⁴ Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Fielenbach, D. *Synthesis*, **2004**, 2567-2573.

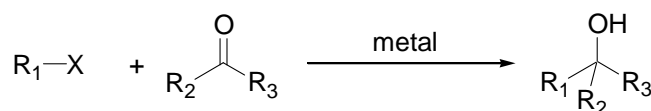
²⁵ Gansäuer, A.; Rinker, B.; Barchuk, A.; Nieger, M. *Organometallics*, **2004**, 23, 1168-1171.

²⁶ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett*. **2000**, 1357-1359. b) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis*, **2001**, 2500-2520.

²⁷ Fuse, S.; Hanochi, M.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1961-1963.

3. REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER (O TIPO GRIGNARD)

La reacción de Barbier consiste en la adición de haluros orgánicos a grupos carbonilos promovida por Mg. Sin embargo se han descrito reacciones de Barbier mediadas por otros metales de la tabla periódica (esquema 5), especialmente metales de transición.²⁸



Esquema 5. Reacción de Barbier.

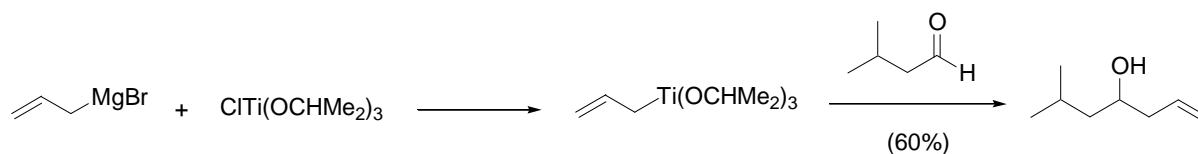
En estos antecedentes nos vamos a centrar en los procesos que implican adición de haluros de alilo a compuestos carbonílicos promovidas por Ti ya que este metal se va a utilizar exhaustivamente en la presente tesis. También vamos a hacer revisión especial a las reacciones mediadas por Cr(II) y Sm(II) ya que su comportamiento en algunos casos es análogo al del Ti(III).

3.1. REACCIONES DE ALILACIÓN MEDIANTE COMPLEJOS DE ALILTITANIO

Los primeros trabajos de reactividad de complejos de aliltitanio(IV) con compuestos carbonílicos se desarrollaron en el grupo del profesor Reetz.²⁹ Estos complejos se prepararon a partir de alilmagnesianos y los correspondientes derivados de titanio(IV) (esquema 6), observándose los productos de adición en presencia de diferentes compuestos carbonílicos.

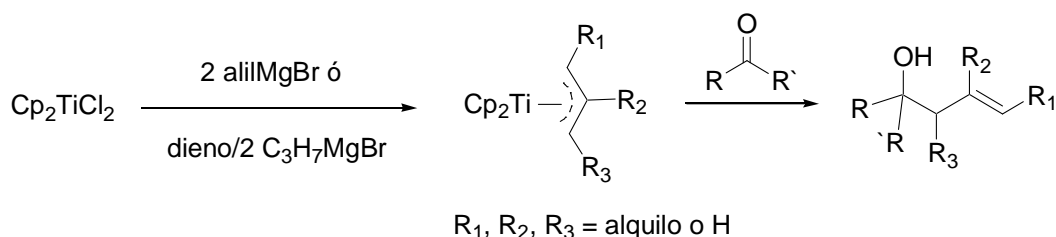
²⁸ March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*; John Wiley & Sons, Inc. New York, **1992**, 921.

²⁹ a) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R. *Angew. Chem. Ed. Eng.* **1980**, *19*, 1011-1012. b) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441-1454. c) Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R.; Wenderoth, B.; Peter, R.; Ostarek, R.; Maus, S. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421-1440.



Esquema 6. Reacciones de alilación mediante complejos de aliltitanio.

Por otra parte, Sato y colaboradores prepararon complejos de aliltitanio(III) mediante reacciones de adición de complejos de titanoceno(II) a dienos, así como a alcoholes y derivados alílicos.³⁰ Estos compuestos se han utilizado en reacciones de adición a grupos carbonilo (esquema 7), así como a otros grupos funcionales como iminas.³¹



Esquema 7. Adición de alilos a grupos carbonilo mediante complejos de aliltitanio.

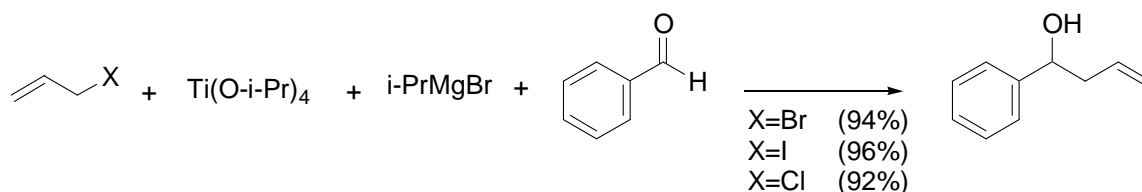
El grupo de Sato también ha desarrollado un método para preparar complejos de aliltitanio a partir de complejos de Ti(II), obteniendo por ejemplo rendimientos superiores al 90% en la alilación de benzaldehído (esquema 8).³² Una metodología muy similar se había empleado previamente en adiciones de aliltitanio a epóxidos con adición del grupo alilo sobre el carbono más sustituido.³³

³⁰ a) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 243-246. b) Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140-1141. c) Sato, F.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921-922.

³¹ Okamoto, S.; Teng, X.; Fujii, S.; Takayama, Y.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3462-3471.

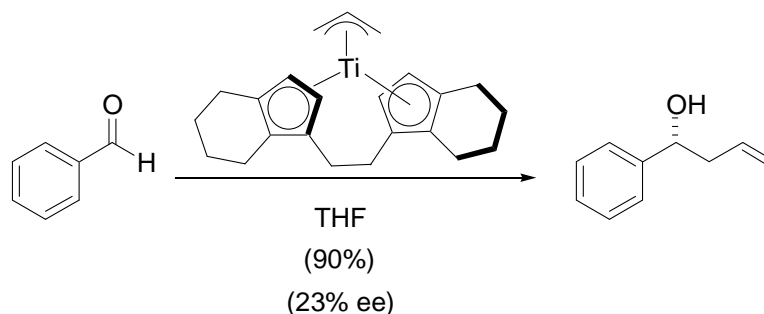
³² a) Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3881-3882. b) Nakagawa, T.; Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 18, 3207-3210.

³³ Tanaka, T.; Inoue, T.; Kamei, K.; Murakami, K.; Iwata, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 906-908.



Esquema 8. Alilación de benzaldehído mediante complejos de aliltitanio.

Por otro lado el grupo de Collins realizó ensayos de alilación utilizando complejos de η^3 -aliltitanoceno(III) con sustituyentes quirales, obteniendo buenos rendimientos (esquema 9), aunque no una buena enantioselectión.³⁴

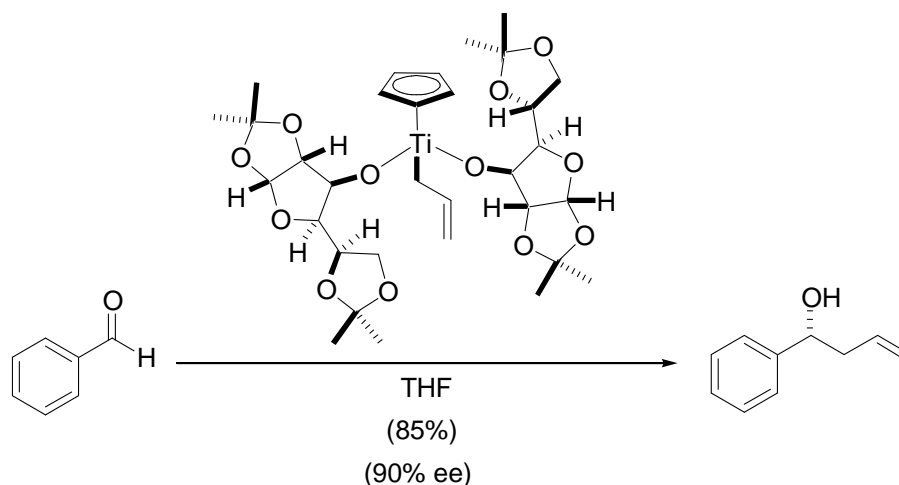


Esquema 9. Ensayos de alilación con complejos quirales de η^3 -aliltitanoceno.

En 1992 el grupo de Duthaler consiguió la adición enantioselectiva de haluros de alilo a compuestos carbonílicos mediante complejos de ciclopentadienildialcoxítanio obteniendo tanto buenos rendimientos como excesos enantioméricos considerables (esquema 10).³⁵

³⁴ Collins, S.; Kuntz, B. A.; Hong, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4154-4158.

³⁵ a) Riediker, M.; Duthaler, R. *O. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494-495. b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.



Esquema 10. Ensayos de alilación enantioselectiva con los complejos de Duthaler.

3.2. REACCIONES DE ALILACIÓN PROMOVIDAS POR Sm³⁶

Los derivados de Sm(II) han demostrado una notable capacidad para promover procesos radicalarios de formación de enlaces C-C, lo que les ha convertido en reactivos muy utilizados en síntesis orgánica.³⁷ En 1980 y 1982 Kagan y colaboradores publicaron los primeros acoplamientos tipo Barbier de haluros de alilo con aldehídos³⁸ y cetonas³⁹ promovidos por SmI₂ en THF.

Más adelante Curran y colaboradores clarificaron varios aspectos del mecanismo de reacción y sus observaciones indican que pueden existir dos procesos diferentes.⁴⁰ Por un lado la reacción se puede desarrollar en un solo paso (lo que los autores llaman “Barbier de samario”) o bien en dos etapas (lo que los autores denominan “Grignard de samario”) (esquema 11). Éste segundo mecanismo presentaría algunas ventajas cuando el aldehído o cetona sea muy reactivo frente a SmI₂ y pueda dar lugar a productos colaterales como los pinacoles.

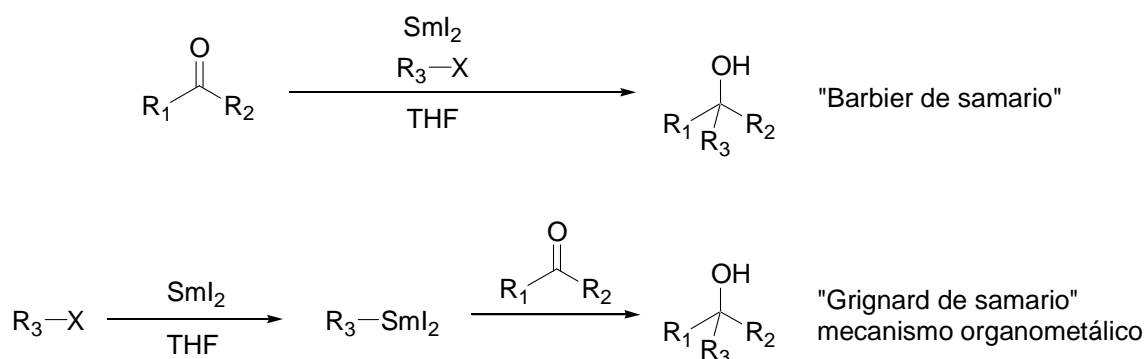
³⁶ Para una visión general, ver review: Kagan, H. B. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10351-10372.

³⁷ Krief, A.; Laval, A. M. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 745-778.

³⁸ Souppe, J.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3497-3500.

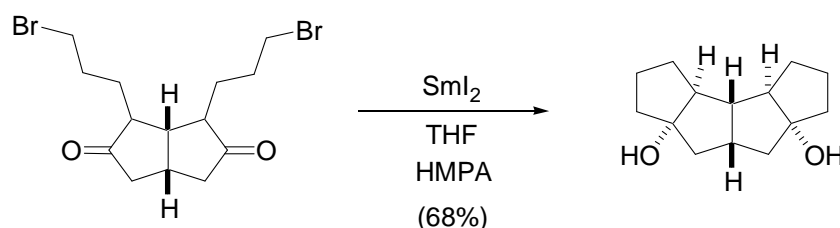
³⁹ Girard, P.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.

⁴⁰ Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Totleben, M. J. *Synlett*, **1992**, *12*, 943-961.



Esquema 11. “Barbier de samario” y “Grignard de samario”.

El SmI_2 se ha mostrado como una herramienta muy útil también en ciclaciones intramoleculares dando lugar a policiclos interesantes. Un ejemplo de este tipo es la síntesis de poliquinanos mediante doble reacción de Barbier (esquema 12).⁴¹



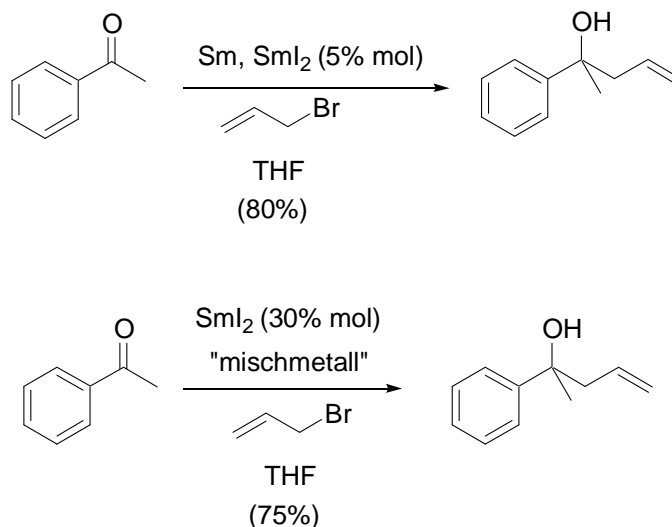
Esquema 12. Síntesis de poliquinanos promovida por SmI_2 .

Aunque normalmente las reacciones con SmI_2 necesitan de 2 a 4 equivalentes de este costoso reactivo, recientemente se han descrito en bibliografía trabajos en los que se utilizan cantidades catalíticas de Sm(II) en presencia de Sm metal⁴² o de lo que algunos autores llaman “mischmetall”,⁴³ una mezcla de metales lantánidos ligeros. En el siguiente esquema se muestran algunos de estos ejemplos (esquema 13).

⁴¹ Lannoye, G.; Sambasivarao, K.; Wehrli, S.; Cook, J. M.; Weiss, U. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2327-2340.

⁴² Basu, M. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 187-189.

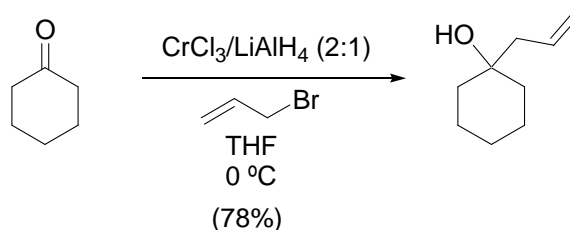
⁴³ Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hilion, F.; Lannon, M. I.; Namy, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989-2995.



Esquema 13. Reacciones de adición de bromuro de alilo a acetofenona catalizada por SmI_2 .

3.3. REACCIONES DE ALILACIÓN PROMOVIDAS POR Cr

Los procesos tipo Barbier promovidos por Cr, se conocen como la reacción de Nozaki-Hiyama o más recientemente como Nozaki-Hiyama-Kishi.⁴⁴ Los primeros trabajos los desarrolló el grupo del profesor Nozaki, utilizando cantidades estequiométricas de CrCl_2 (esquema 14).⁴⁵

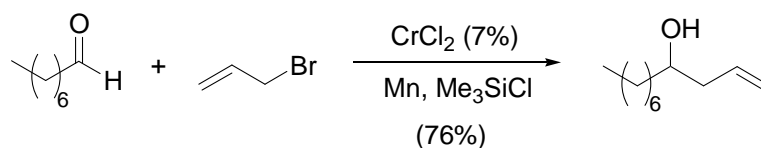


Esquema 14. Reacción de adición de bromuro de alilo a ciclohexanona promovida por Cr(II).

⁴⁴ Kamijo, S.; Yamamoto, Y. En *Multimetallic Catalysts in Organic Síntesis*. Shibasaki, M.; Yamamoto, Y.; Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**, 20-21.

⁴⁵ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.

Posteriormente, tanto el grupo de Nozaki como el grupo de Kishi descubrieron que la reacción se aceleraba con la adición de cantidades catalíticas de NiCl_2 o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.⁴⁶ El grupo de Fürstner desarrolló un tiempo después una versión de la reacción que se puede llevar a cabo empleando cantidades catalíticas de CrCl_2 en presencia de cantidades estequiométricas de Mn y Me_3SiCl (esquema 15).⁴⁷



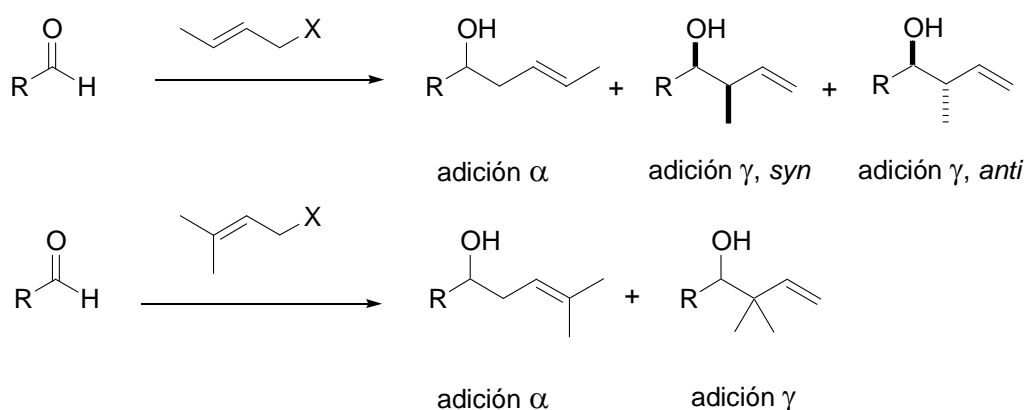
Esquema 15. Adición de bromuro de alilo a octanal catalizada por Cr(II).

⁴⁶ a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050. b) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646. c) Kishi, Y. *Pure. Appl. Chem.* **1992**, *64*, 343-350.

⁴⁷ a) Fürstner, A.; Shi, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357. b) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1046.

3.4. ANTECEDENTES SOBRE LA REGIO Y ESTEREOSELECTIVIDAD EN LAS REACCIONES DE ALILACIÓN

Un aspecto importante en este tipo de reacciones lo constituyen la regio y estereoselectividad del proceso. Dependiendo de las condiciones experimentales se pueden obtener diferentes isómeros utilizando los mismos productos de partida. Por ello estos aspectos requieren atención especial y se van a comentar fundamentalmente las adiciones de haluros de crotilo o prenilo a compuestos carbonílicos. En el esquema 16 se muestran los diferentes productos de adición en cada caso.⁴⁸



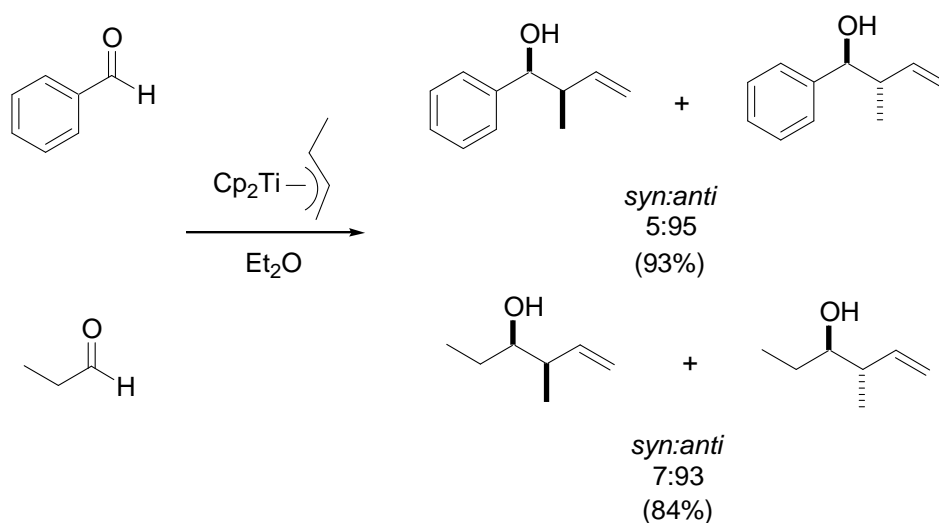
Esquema 16. Diferentes posibilidades de adición de haluros de crotilo y prenilo.

Aunque en el apartado anterior la revisión de la reacción de Barbier mediada por metales de transición se limita a Ti, Cr y Sm, a continuación se van a revisar las reacciones de Barbier empleando haluros de crotilo y prenilo mediadas por diferentes metales de transición. Debido a que la regio y estereoselección dependen de la naturaleza del metal, se va a dividir este apartado en dos partes: una primera donde se van a revisar metales que dan única o mayoritariamente adición γ y una segunda parte donde se van a revisar metales que dan única o mayoritariamente adición α .

⁴⁸ La nomenclatura *syn* y *anti* se toma por recomendación de E. L. Eliel frente a la nomenclatura *threo* (*syn*) y *erythro* (*anti*). En: Eliel, E. L. *Basic Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc. New York, 2001, 83.

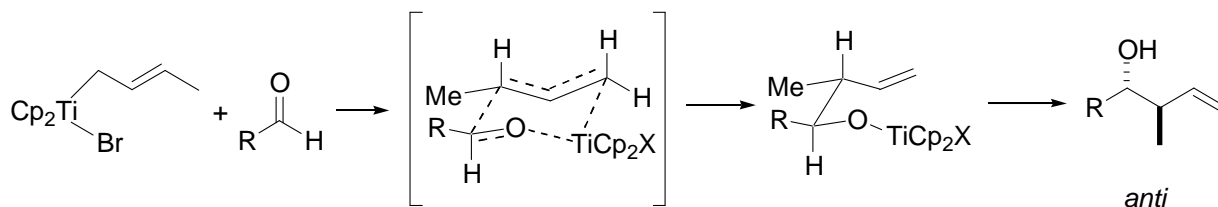
3.4.1. Adición γ

Entre 1981 y 1983 el grupo de Sato describió la crotilación de aldehídos y cetonas por medio de complejos de tipo η^3 -aliltitanoceno(III) obteniendo exclusivamente productos de adición γ (esquema 17).³⁰



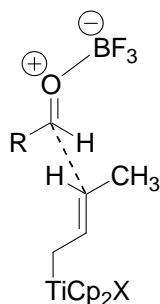
Esquema 17. Adición de crotilo a aldehídos mediante complejos de Ti.

Los autores explican la alta diastereoselección hacia isómeros *anti* proponiendo un estado de transición intermedio en conformación silla en la adición del complejo de crotiltitanio al aldehído correspondiente, como se observa en el siguiente esquema 18.



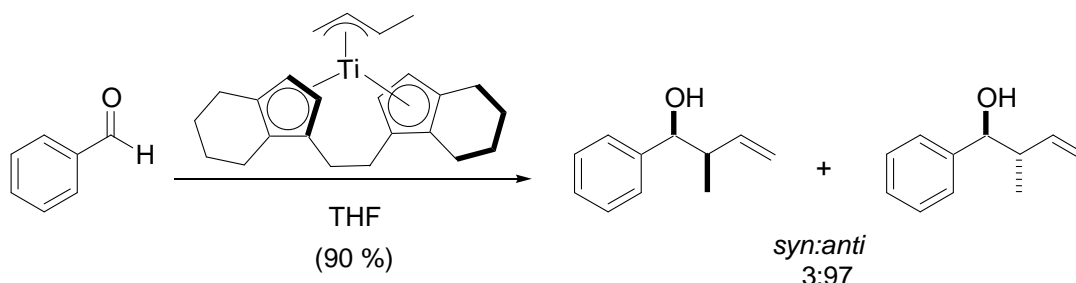
Esquema 18. Estado de transición en la reacción de crotiltitanio con aldehídos.

En 1984, Reetz y colaboradores invierten esa diastereoselección obteniendo proporciones *syn:anti* de 85:15 aproximadamente, mediante la adición de BF_3 a la mezcla de reacción. Los autores proponen que el BF_3 se coordina con el átomo de oxígeno provocando que el estado de transición sea abierto en este caso, como se muestra en el esquema 19.⁴⁹



Esquema 19. Estado de transición en la reacción de crotiltitanio con aldehídos mediante la adición de BF_3 .

Unos años más tarde el grupo de Collins estudió la influencia de la naturaleza de los sustituyentes sobre los ciclopentadienilos, encontrando correspondencia entre la diastereoselectividad y el aumento de tamaño del sustituyente.⁵⁰ Este mismo grupo intentó llevar a cabo la reacción utilizando el complejo de Brintzinger (esquema 20) como precursor del crotiltitanio en busca de enantioselectividad, obteniendo sin embargo una excelente diastereoselección hacia isómeros *anti*.³³

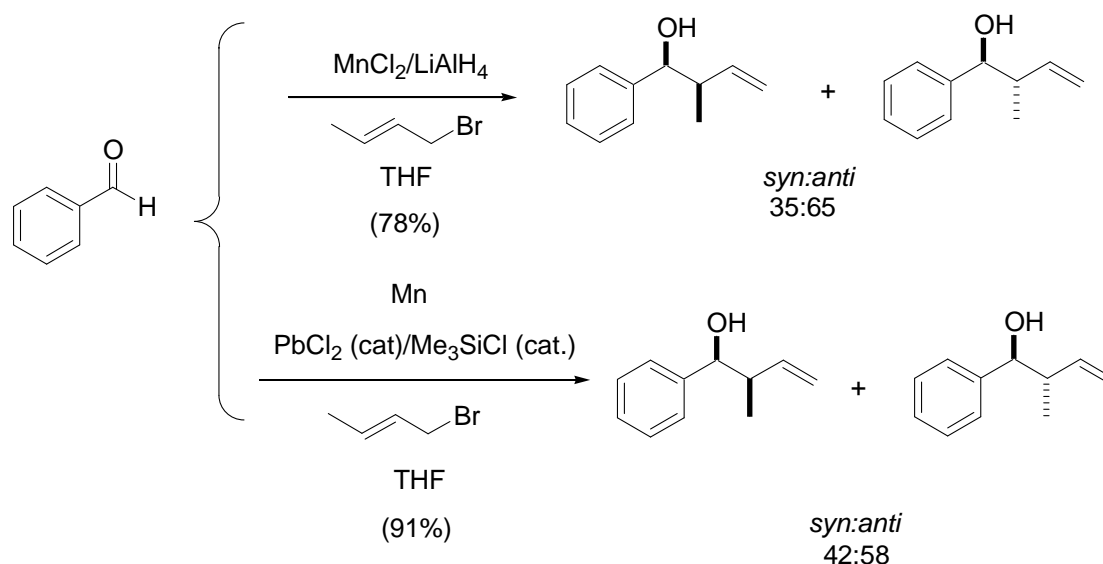


Esquema 20. Adición y de crotilo a benzaldehído mediante complejos de Brintzinger crotilados.

⁴⁹ Reetz, M. T.; Sauerwald, M. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 2293-2295.

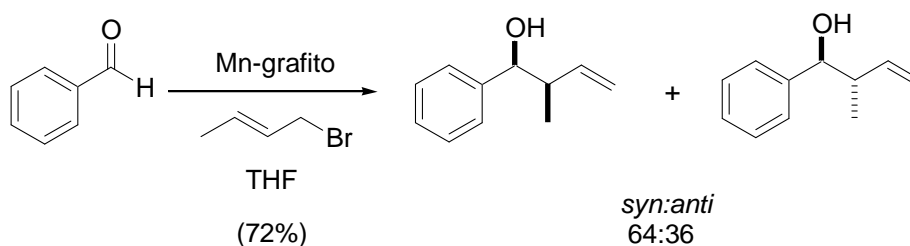
⁵⁰ Collins, S.; Dean, W. P.; Ward, D. G. *Organometallics*, **1988**, *7*, 2289-2293.

Cuando se llevó a cabo la reacción de Barbier utilizando bromuros de crotilo y prenilo con Mn (esquema 21), sólo se obtuvieron los productos de adición γ con moderada diastereoselección.⁵¹



Esquema 21. Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Mn.

Cuando se utilizó Mn-grafito, se observó una ligera inversión de la diastereoselectividad (esquema 22).⁵²

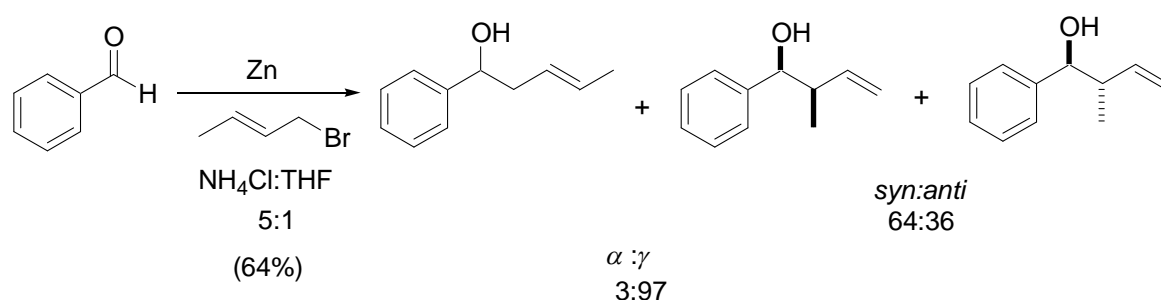


Esquema 22. Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Mn-grafito.

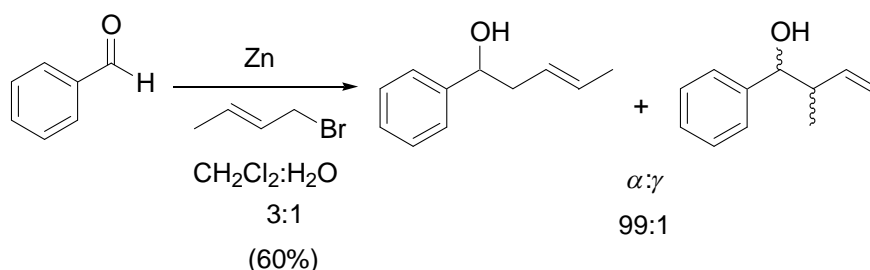
⁵¹ Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1249-1251.

⁵² Fürstner, A.; Brunner, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *39*, 7009-7012.

Cuando se han llevado a cabo reacciones de adición de haluros de crotilo y/o prenilo a aldehídos y cetonas utilizando Zn, se ha obtenido una pequeña cantidad de producto de adición α y una proporción de diastereoisómeros del producto de adición γ cercana a 1:1 (esquema 23).⁵³ Sin embargo se puede invertir la regioselectividad llevando a cabo la reacción en medio acuoso (esquema 24).⁵⁴



Esquema 23. Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Zn en medio anhidro.



Esquema 24. Adición α de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Zn en medio acuoso.

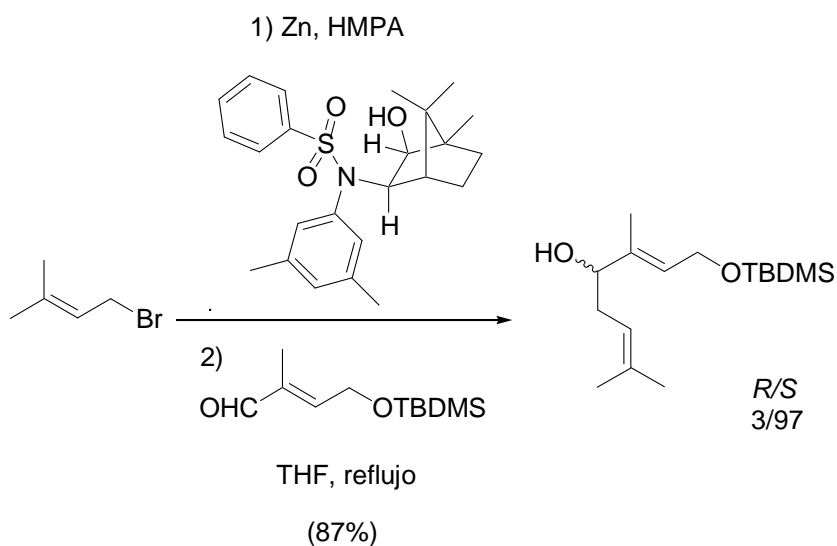
Aunque en la adición de prenilos utilizando Zn el ataque preferencial es γ ,⁵⁵ se puede invertir la regioselectividad añadiendo un aditivo voluminoso y HMPA (esquema 25).⁵⁶

⁵³ Marton, D.; Stivanello, D.; Tagliavini, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2731-2737.

⁵⁴ Tan, K. T.; Chug, S. S.; Cheng, H. S.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2958-2963.

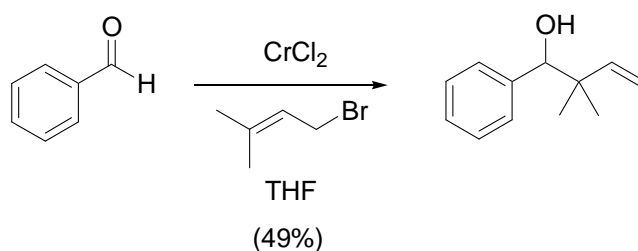
⁵⁵ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5198-5200.

⁵⁶ Hong, B.-C.; Hong, J.-H.; Tsai, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 468-470.



Esquema 25. Adición α de bromuro de prenilo a aldehídos promovida por Zn.

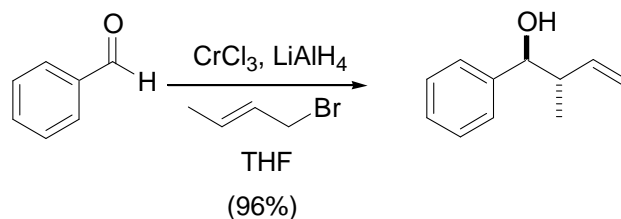
Cuando se llevó a cabo la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi con alilos sustituidos,⁴⁶ se observaron los regioisómeros γ como únicos productos de adición (esquema 26).⁵⁷ Es de destacar que cuando se empleó bromuro de crotilo se observó exclusivamente el diastereoisómero *anti* (esquema 27).⁵⁸



Esquema 26. Adición γ de bromuro de prenilo a benzaldehído promovida por Cr(II).

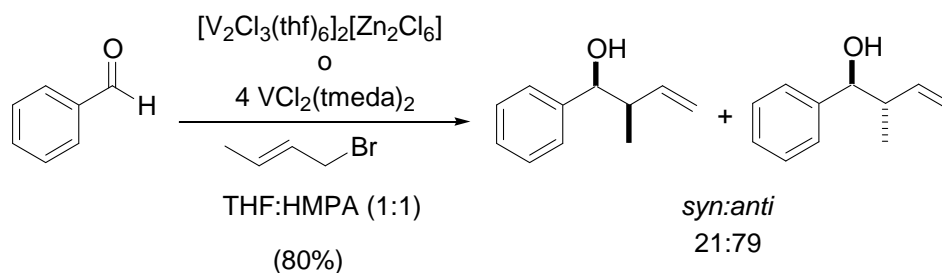
⁵⁷ Schrekker, H. S.; De Bolster, M. W. G.; Orru, R. V. A.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1975-981.

⁵⁸ Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1037-1040.

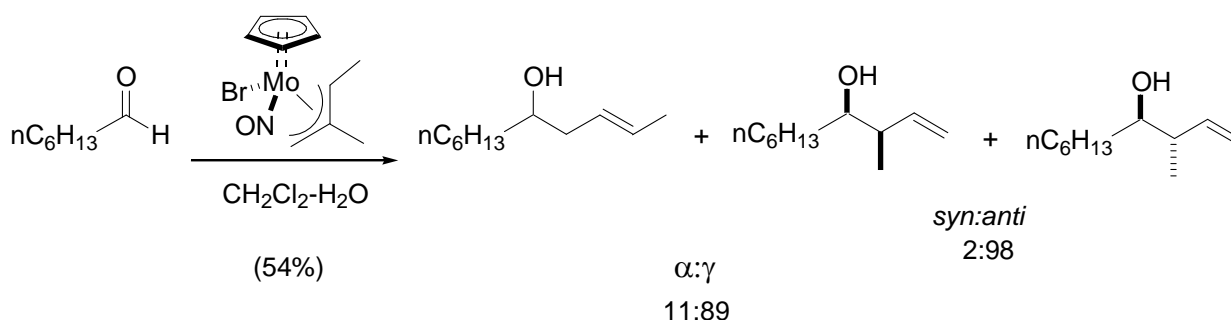


Esquema 27. Adición γ de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Cr(II).

Otros metales de transición con comportamiento parecido al cromo son el vanadio y el molibdeno, solo que el caso de V la diastereoselectividad no es tan alta (esquema 28)⁵⁹ y en el caso del Mo se sufre pérdida de regioselectividad (esquema 29).⁶⁰



Esquema 28. Adición γ de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por V(II).



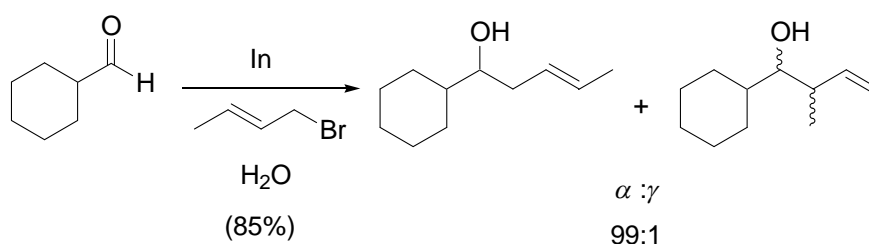
Esquema 29. Adición de crotilo a hexanal promovida por complejos de η^3 -alilmolibdeno.

⁵⁹ Kataoka, Y.; Makihira, I.; Yamagata, T.; Tani, K. *Organometallics*. **1997**, *16*, 4788-4795.

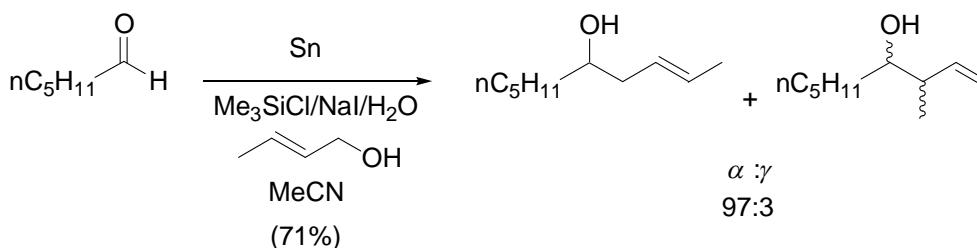
⁶⁰ Gable, K. P.; Shanmugham, M. S.; White, J. D. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 704-707.

3.4.2. Adición α

Cuando se ha llevado a cabo reacciones de adición de haluros de crotilo y/o prenilo a aldehídos y cetonas utilizando In y Sn en medio acuoso se han obtenido mayoritariamente productos de adición α (esquema 30 y esquema 31).⁶¹



Esquema 30. Adición α mayoritaria de bromuro de crotilo a aldehídos promovida por In.

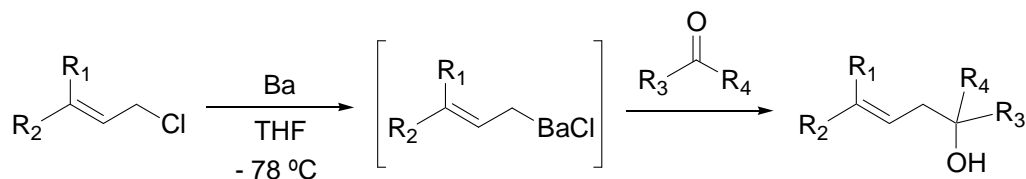


Esquema 31. Adición α mayoritaria de bromuro de crotilo a pentanal promovida por Sn.

Es de destacar que entre los alilmetales sólo los derivados de alilbario reaccionan con compuestos carbonílicos dando exclusivamente regioisómeros α (esquema 32).⁶² Estos alilbario se preparan *in situ* a partir de Ba activado y cloruros de alilo en THF.

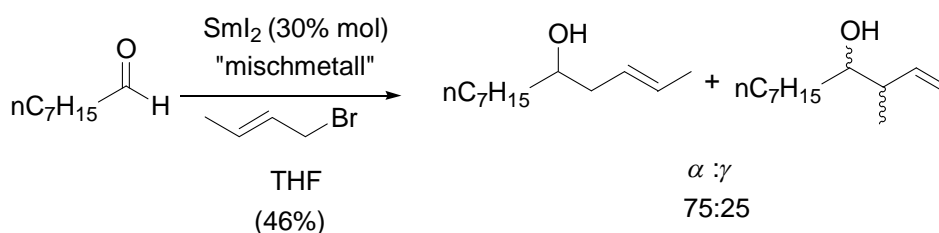
⁶¹ Kamagama, Y.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6988-6991.

⁶² a) No se especifica la proporción de diastereoisómeros del producto γ . b) Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130-6141.



Esquema 32. Alilación de compuestos carbonílicos mediante reactivos de alilbario.

Cuando Di Scala y colaboradores llevaron a cabo la reacción de Barbier empleando Sm con haluros de crotilo y observaron que también presenta cierta regioselectividad hacia productos de adición α (esquema 33).⁴³



Esquema 33. Adición de bromuro de crotilo a heptanal promovida por SmI_2 .

⁴³ Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hilion, F.; Lannon, M. I.; Namy, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989-2995.

3.5. CONCLUSIONES A LA LUZ DE LOS ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS ACERCA DE LAS REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS

De los datos recogidos en bibliografía sobre reacciones de alilación de compuestos carbonílicos se pueden destacar los siguientes aspectos:

- Los complejos de alilitanio dan buenos resultados en este tipo de reacciones. Cuando el proceso (tipo Grignard) se ensaya con alilos sustituidos se obtienen exclusivamente productos de adición γ . A su vez, dichos productos se forman preferentemente con una estereoquímica relativa *anti*, excepto cuando se añade BF_3 a la reacción. Por otro lado si los complejos de alilitanio poseen ligandos quirales pueden dar lugar a productos ópticamente activos.
- El SmI_2 (reactivo de Kagan) da buenos resultados en alilaciones tipo Barbier. Recientemente se han desarrollado procesos empleando cantidades subestequiométricas de SmI_2 sin pérdidas considerables de rendimiento. En el caso de adiciones de haluros de crotilo, se obtienen mezclas de regioisómeros α y γ en proporciones de 7:3 aproximadamente, aunque a veces en bibliografía no se especifica la proporción de los diastereoisómeros *syn:anti*.
- Las sales de Cr(II) pueden llevar a cabo la alilación tipo Barbier (reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi) con cantidades subestequiométricas de catalizador de cromo. El Cr además admite ligandos quirales que favorecen procesos enantioselectivos.⁶³ En todos los casos se obtienen exclusivamente los regioisómeros γ con una diastereoselección hacia isómeros *anti* muy pronunciada en el caso de adiciones de haluros de crotilo.

⁶³ a) Kurosi, M.; Liu, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248-12249. b) Inove, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140-1141. c) Choi, H.-W.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kang, F.-A.; Jun, H.-S.; Wang, Z.-K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4435-4438. d) Wan, Z.-K.; Choi, H.-W.; Kang, F.-A.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 443-445.

- El Mn y Zn dan lugar preferentemente a productos de adición γ cuando se ensaya la reacción con haluros de crotilo o prenilo, obteniéndose mezclas de diastereoisómeros *syn:anti*. En el caso del Zn se puede invertir la regioselectividad añadiendo un aditivo voluminoso al medio de reacción o utilizando un medio acuoso como disolvente.
- Los metales como vanadio, estaño, indio o bario presentan en general una regio y diastereoselectividad similar a la del Zn.
- Los reactivos de alilbario generados *in situ* (proceso tipo Barbier) son excepcionalmente regioselectivos ya que dan lugar únicamente a productos de adición α cuando se utilizan de haluros de prenilo.

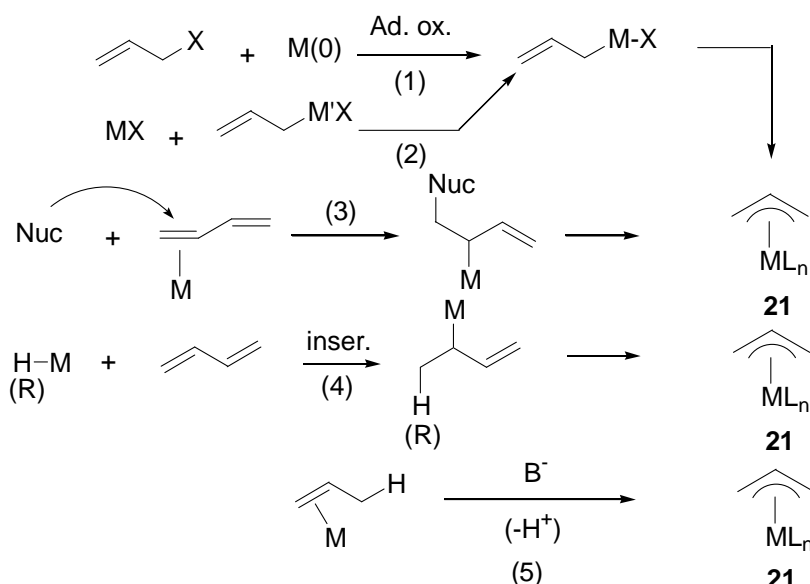
4. COMPLEJOS η^3 - ALILO DE Pd, Rh Y Ni

4.1. INTRODUCCIÓN

Los complejos η^3 - alilmetal (**21**) en teoría se pueden obtener a partir de muchos metales de transición, pero son relativamente pocos los que se utilizan en síntesis orgánica. Se pueden preparar a partir de una gran variedad de substratos orgánicos empleando diferentes metodologías (esquema 34):

1. Por adición oxidante del substrato alílico al metal en bajo estado de oxidación.
2. Por reacción de complejos alilmetal con metales de transición.
3. Por ataque nucleofílico a complejos 1,3 dienmetal.
4. Por inserción de 1,3-dienos en un hidruro metálico o un alquilmetal.
5. Por eliminación del protón alílico de un complejo π -olefinico.

En el aspecto formal, el ligando alilo de estos complejos se comporta como un ligando bidentado dador de 4 electrones y carga -1 .⁶⁴



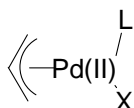
Esquema 34. Preparación de complejos η^3 - alilmetal.

⁶⁴ Cotton, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*. University Science Books, Mill Valey, **1987**.

4.2. COMPLEJOS DE PALADIO

4.2.1. Complejos η^3 - alilpaladio

Los complejos η^3 - alilpaladio **22** constituyen uno de los intermedios organometálicos más utilizados en síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C y C- heteroátomo gracias a su versatilidad, a su amplio margen de aplicaciones y a la facilidad de su preparación.⁶⁵



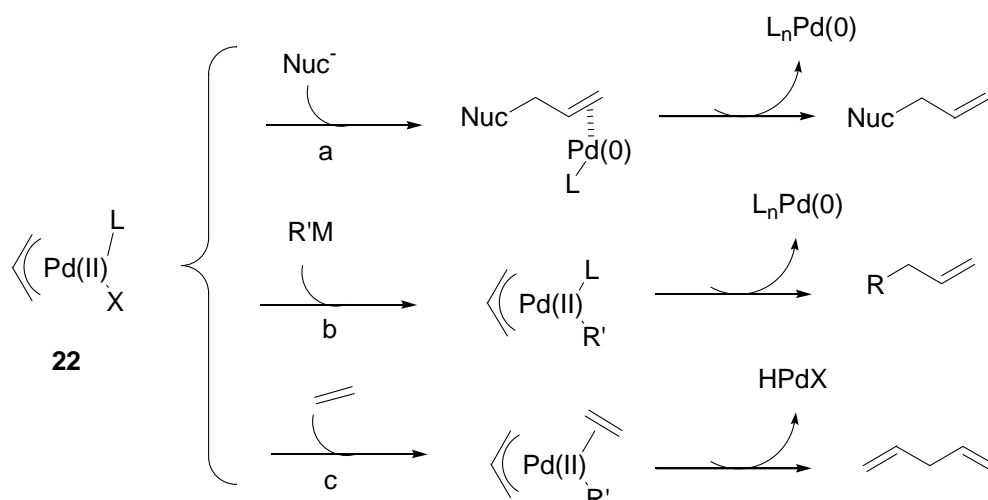
22

Estos complejos se pueden preparar de formas muy variadas a partir de alquenos, dienos, ciclopropanos, acetilenos, etc. Uno de los métodos más generales es por adición oxidante de complejos de Pd(0) a derivados alílicos (carboxilatos, acetatos, alcoholes, haluros, epóxidos, aminas, etc).⁶⁶ Las fuentes de paladio pueden ser muy diversas, como por ejemplo complejos estables como Pd(PPh₃)₄ o Pd(dba)₂. La verdadera especie catalítica es la especie PdL₂ donde el Pd(0) está complejado con ligandos estabilizantes que pueden ser dos fosfinas monodentadas (PPh₃) o una fosfina bidentada: 1,2-*bis*(difenilfosfina) etano (dppe) y 1,1'-*bis*(difenilfosfina)ferroceno (dppf). Esta especie se genera *in situ* a partir de la solución de la especie precatalítica en el medio de reacción. También se puede utilizar como fuente de Pd una sal de Pd(II) (acetato, cloruro o acetilacetato) en presencia de fosfinas. En este caso el Pd(II) se reduce *in situ* a Pd(0).

⁶⁵ Para revisión ver: a) Trost, B. M.; Verhoeven, T.R. Organopalladium Compounds in Organica Síntesis and in Catálisis. *En Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W. Eds.; Pergamon Press: New York, **1982**, 8, Chapter 57. c) Cuerva Carvajal, J. M. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, **1997**. d) Méndez-Pérez, M. *Tesis Doctoral*. Universidad Autónoma de Madrid. **2001**.

⁶⁶ a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalyst*. Wiley, New Cork, **1995**, Cap 4.2. b) Para revisión de las aplicaciones: Takacs, J. M.; Harrington, P.; Oppolzer, W. *En Comprehensive Organometallic Chemistry II*. Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Pergamon Press, Oxford, **1995**, Vol 12, Cap. 8.1-8.4.

Las reacciones más conocidas de estos ligandos alílicos son ataques nucleofílicos que transcurren por la cara contraria al metal (esquema 35, a), obteniéndose el nucleófilo alilado y generando paladio(0) que vuelve a entrar en el ciclo catalítico. La reacción suele ser regioselectiva, obteniéndose el producto que deriva del ataque en la posición menos impedida del alilo, pero depende también del tipo de nucleófilo, del metal, del catión,⁶⁷ así como de los ligandos.⁶⁸



Esquema 35. Reacciones de los complejos η^3 -alilpaladio.

Los nucleófilos que se utilizan en este tipo de química tienen una naturaleza muy diversa, pueden ser:

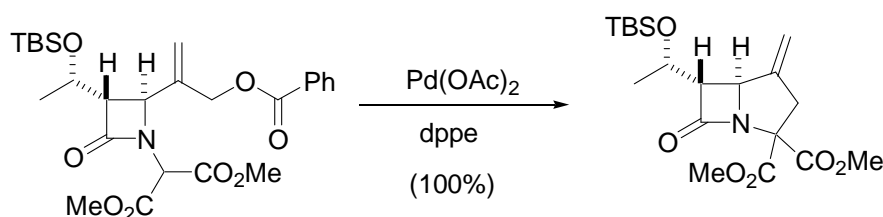
- Basados en el átomo de C: enolatos, aniones, enaminas, hidrocarburos de alta acidez (ciclopentadieno), enolatos de cetonas y ésteres, cianuros, etc.
- Basados en Si: Me₃Si- SiMe₃.
- Basados en N: aminas primarias y secundarias, amidas, azidas, amiduros, etc.
- Basados en P: trifenilfosfina, fosfitos de trialquilo, etc.
- Basados en S: ArSO₂Na, RS- SiMe₃, RSH, ArSH, tioamidas, etc.
- Basados en hidruros: NaBH₄, LiAlH₄, etc.

⁶⁷ Trost, B. M.; Bant, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 70-79.

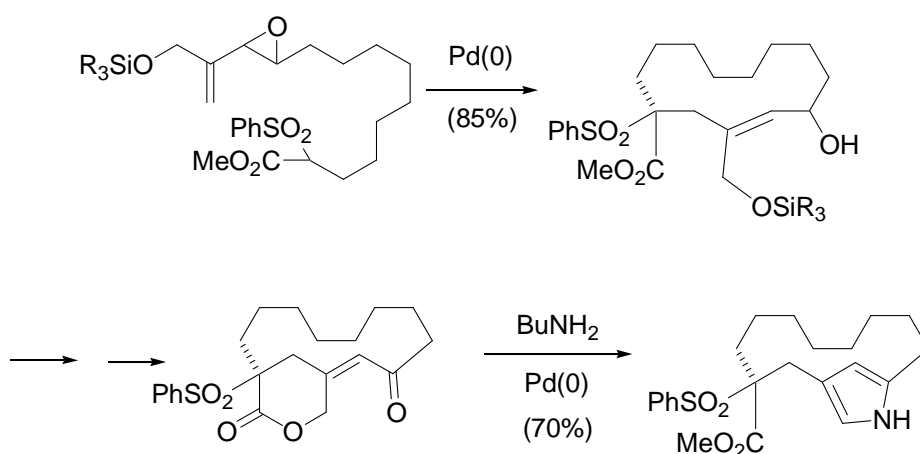
⁶⁸ Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681-1687.

Los complejos η^3 -alilpaladio también pueden dar lugar a reacciones de transmetalación (esquema 35, b) con organometálicos normalmente de boro (acoplamiento de Suzuki) o de estaño (acoplamiento de Stille) generando complejos de η^3 -alil- η^1 -alquilpaladio(II) cuya eliminación reductora da lugar al producto de acoplamiento. Los complejos η^3 -alilpaladio pueden dar lugar igualmente a reacciones de inserción (esquema 35, c) produciendo 1,4 ó 1,5 dienos (reacción de Oppolzer).

La versión intramolecular de todos estos procesos es eficiente, y se ha empleado para la síntesis de ciclos de tres a once miembros así como macrociclos. En el esquema 36⁶⁹ se muestra la formación de un ciclo de cinco miembros mientras que en el esquema 37⁷⁰ se puede ver la formación de un macrociclo.



Esquema 36. Ciclación mediada por Pd.

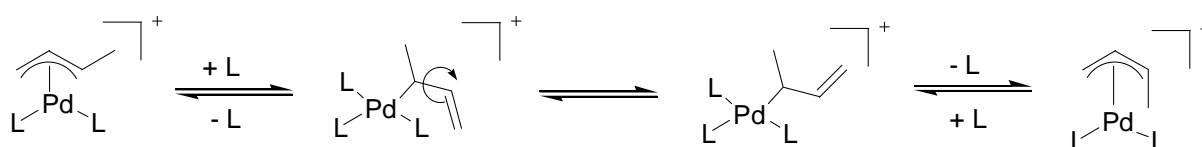


Esquema 37. Ciclación mediada por Pd.

⁶⁹ Roland, S.; Durand, J. O.; Savignac, M.; Genêt-Frédéric Jung, J. P. *Tetrahedron. Lett.* **1995**, 36, 3007- 3010.

⁷⁰ Furstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2817-2825.

Otra característica importante de estos complejos es que se hallan en equilibrio con sus isómeros η^1 -alilpaladio, lo que permite la interconversión del ligando alilo en sus isómeros *syn:anti* (esquema 38). La concentración de estas especies en disolución depende de la temperatura y por general esta interconversión es rápida incluso a temperatura ambiente. Aunque no es frecuente en algunos casos se puede aislar el complejo η^1 -alilo.⁷¹



Esquema 38. Los diferentes isómeros de los complejos η^3 -alilpaladio.

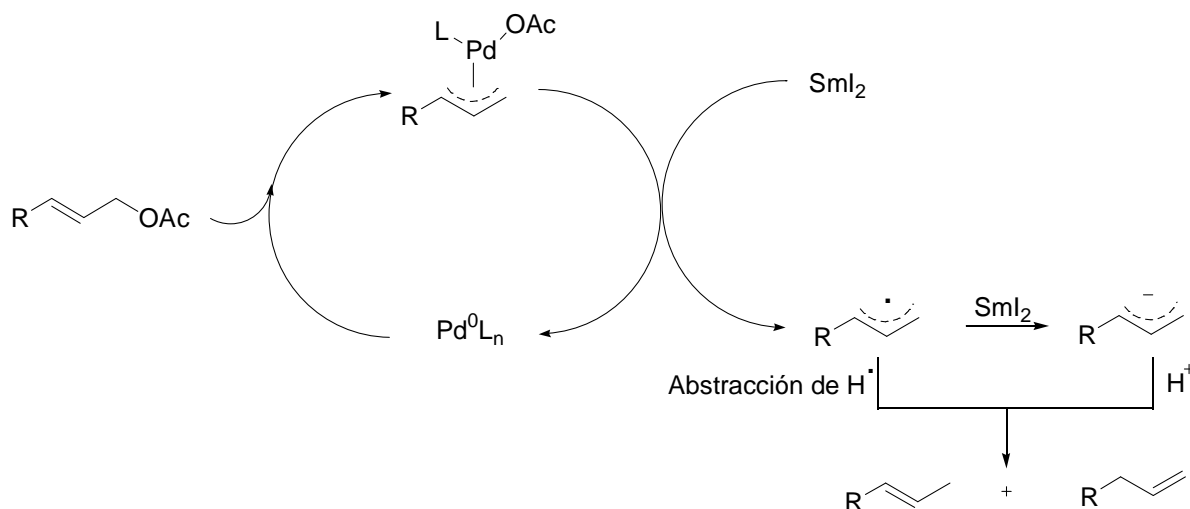
4.2.2. Transmetalación del ligando alílico de los complejos de Pd a otro metal

Aunque los complejos η^3 -alilpaladio se caracterizan por su carácter electrófilo la transmetalación del ligando a otros metales como Sm, Sn, Zn, B e In permite generar *in situ* especies nucleofílicas que pueden llevar a cabo adiciones a compuestos carbonílicos produciendo alcoholes homoalílicos.

En 1986 Inanaga y colaboradores consiguieron reducir acetatos alílicos empleando por primera vez complejos de Pd(0) y SmI₂ en condiciones suaves, el mecanismo propuesto es el que se muestra en el esquema 39.⁷² Debido a la alta proporción de Sm(II), la reacción esta limitada a productos que no sean fácilmente pinacolizables.

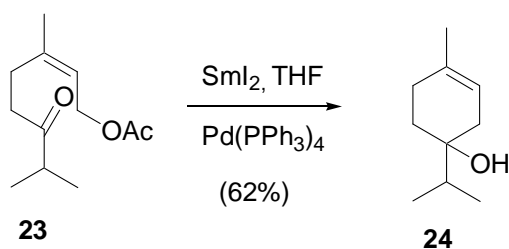
⁷¹ Braunstein, P.; Naud, F.; Dedieu, A.; Rohmer, M.; Decian, A.; Rettig, S. I. *Organometallics*. **2001**, *20*, 2966-2981.

⁷² Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron. Lett.* **1986**, *27*, 601-602.



Esquema 39. Mecanismo de reducción de acetatos alílicos.

Debido a que en esas condiciones se generan especies de alilsamario, los mismos autores llevaron a cabo reacción de alilación de grupos carbonilos. Una aplicación intramolecular de este proceso es la obtención del terpinen-4-ol (**24**) a partir del acetato alílico (**23**) (esquema 40).⁷³

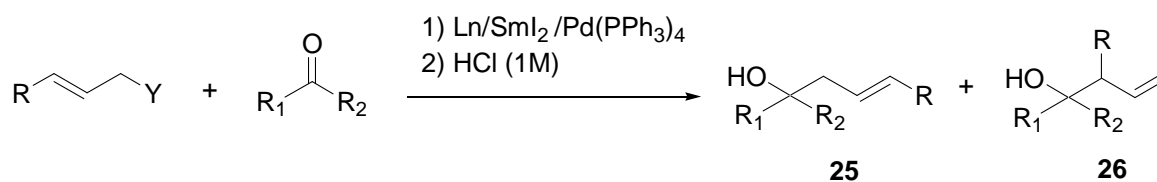


Esquema 40. Obtención del terpinen-4-ol (**24**) a partir de **23**.

Utilizando como base esta reacción, recientemente, Médégan y colaboradores alilaron compuestos carbonílicos con una variedad de ésteres (acetatos, carbonatos y fosfatos) empleando un sistema multimetalico: $\text{mischmetal}/[\text{SmI}_2/\text{Pd}^0]_{\text{cat}}$. (esquema 41).⁷⁴

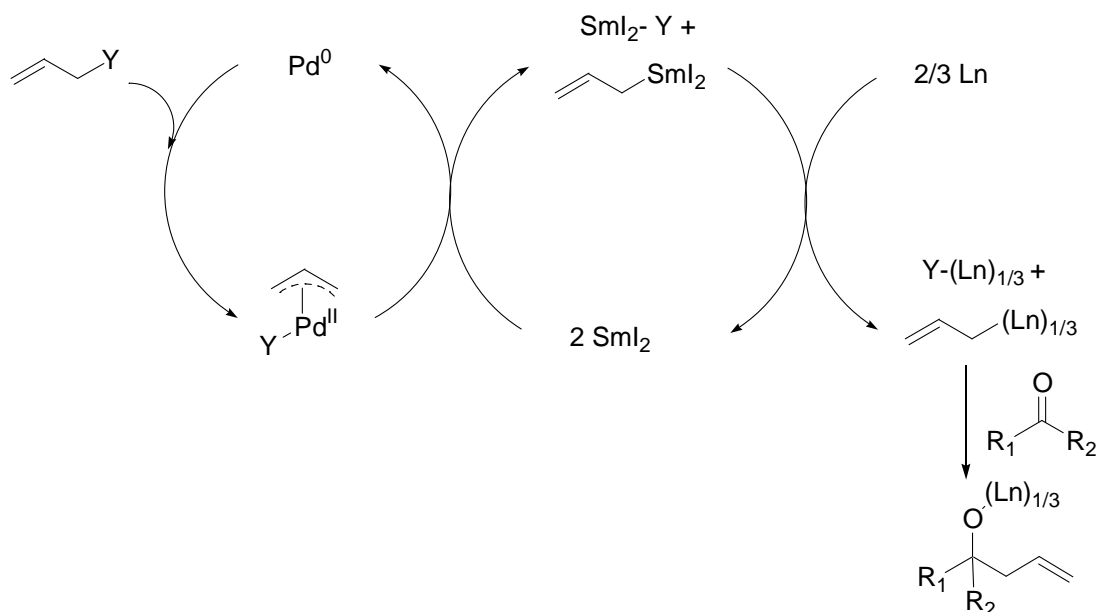
⁷³ Para revisión ver : Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185.

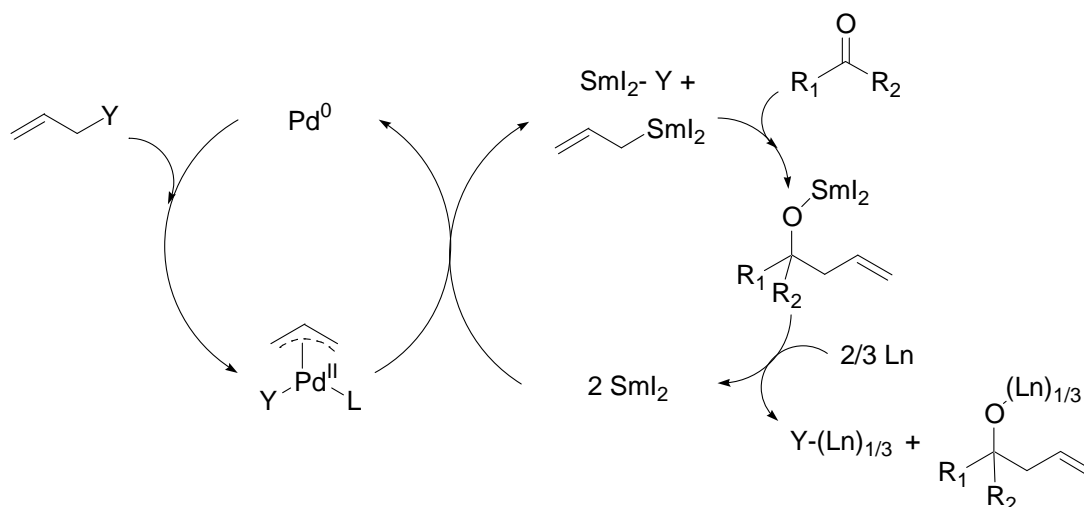
⁷⁴ Médégan, S.; Hélicon, F.; Namy, J-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4715-4722.



Esquema 41. Reacción de alilación de compuestos carbonílicos empleando mischmetal/[SmI₂/Pd⁰]_{cat.}.

Este grupo propuso dos mecanismos para este proceso: el primero implica la formación de un alilantánido (Ln ≠ Sm) que se adiciona al compuesto carbonílico, mientras que en el segundo proponen la formación de alilsamario que también daría lugar a la adición al compuesto carbonílico (esquema 42). Sin embargo, este segundo mecanismo es improbable puesto que la proporción **25/26** obtenida en condiciones estequiométricas (SmI₂/Pd⁰_{cat.}) es significativamente diferente del obtenido en condiciones catalíticas (mischmetal/[SmI₂/Pd⁰]_{cat.}), lo que indica probablemente que no es el organosamario que se adiciona a los compuestos carbonílicos en condiciones catalíticas. Esta reacción está muy limitada habiéndose conseguido únicamente la alilación con buenos rendimientos de la ciclohexanona.

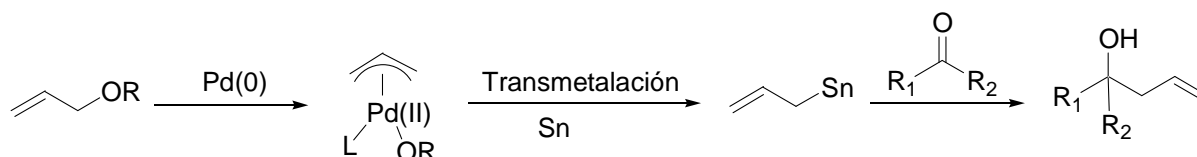




Ln= mischmetal, Y= grupo saliente.

Esquema 42. Posibles mecanismos para la reacción de alilación de compuestos carbonílicos empleando mischmetal/[SmI₂/Pd⁰]_{cat}.

Los estannanos alílicos son especies nucleófilas que pueden adicionarse a grupos carbonilos. Su preparación a partir de complejos η^3 -alilpaladio permite una adición formal de carboxilatos alílicos a grupos carbonilos (esquema 43).⁷⁵

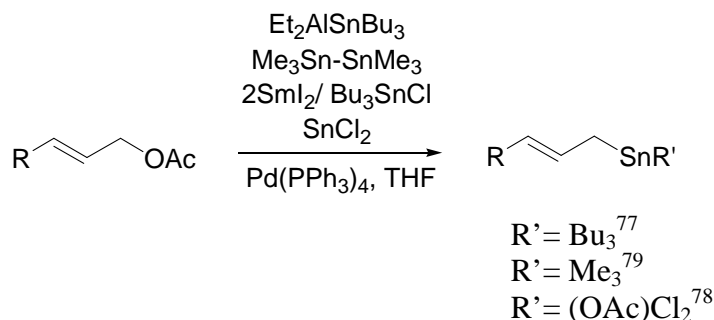


Esquema 43. Transmetalación del ligando alilo de Pd a Sn.

En este sentido el grupo de Trost, mediante una aproximación similar a la utilizada por Inanaga, ha llevado a cabo la conversión de acetatos alílicos en estannanos alílicos empleando complejos de η^3 -alilpaladio (esquema 44).⁷⁶

⁷⁵ Yao, Q.; Sheets, M. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 5384-5387.

⁷⁶ Trost, B. M.; Herndon, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *106*, 6835-6837.



Esquema 44. Obtención de estannanos alílicos.

Para el mismo propósito, Oshima y colaboradores utilizaron fosfatos alílicos como precursores de estannanos alílicos; que en presencia de aldehídos dan alcoholes homoalílicos con buen rendimiento.⁷⁹

Entre 1988 y 1992, Masuyama y colaboradores encontraron que los carbonatos alílicos son mejores precursores que los acetatos para la obtención de estannanos alílicos,⁸⁰ y también encontraron que se pueden utilizar como precursores alcoholes alílicos para la adición *in situ* al benzaldehído.⁸¹ Años más tarde el grupo de Masuyama consiguió por primera vez alilar compuestos carbonílicos con alcoholes alílicos empleando el mismo proceso.⁸²

El grupo de Masuyama desarrolló la transmetalación oxidativa de los complejos η^3 -alilpaladio en presencia de aldehídos empleando zinc metálico.⁸³ Qui y Wang desarrollaron un proceso similar generando el zinc metálico *in situ* por reducción electroquímica de ZnCl_2 .⁸⁴

En 1993,⁸⁵ el grupo de Tamaru describió la alilación de compuestos carbonílicos empleando complejos η^3 -alilpaladio en presencia de dietilzinc.⁸⁶ En el esquema 45 se muestra como esta metodología es compatible con varios grupos salientes.

⁷⁷ Bumagin, N. A.; Kasatakin, A. N.; Beletkaya, I. P.; *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1984**, 636. Bumagin, I. G.; Bumagin, N. A.; Bakunin, V. N.; Beletkaya, I. P. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1980**, 2185.

⁷⁸ Masuyama, Y.; Hayashi, R.; Otake, K.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4473-4474.

⁷⁹ Matsubara, S.; Wakamatsu, K.; Morizawa, Y.; Tsuboniwa, N.; Oshima, K.; Noyaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1196-1199.

⁸⁰ Masuyama, Y.; Otake, K.; Kurusu, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1988**, *29*, 3563-3566.

⁸¹ Masuyama, Y.; Takahara, Y.; Kurusu, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1988**, *29*, 3437-3470.

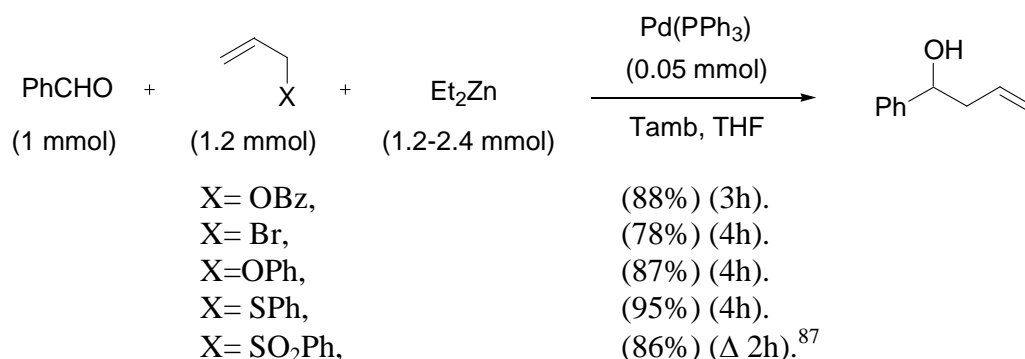
⁸² Takahara, J. P.; Masuyama, Y.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577-2586.

⁸³ Masuyama, Y.; Kinugawa, N.; Kurusu, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3702-3704.

⁸⁴ Qui, W.; Wang, Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 356-357.

⁸⁵ a) Para más revisión ver: Tamaru, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *576*, 215-231. b) Yasai, K.; Goto, Y.; Yajima, T.; Taniseki, Y.; Fugami, K.; Tanaka, A.; Tamaru, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1993**, *34*, 7619-7622.

⁸⁶ Tamaru, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2647-2656.



Esquema 45. Reacción de alilación de benzaldehído empleando complejos η^3 -alilpaladio en presencia de dietilzinc.

La alilación se puede hacer también empleando complejos η^3 -alilpaladio y Et₃B utilizando como productos de partida benzoatos alílicos, feniléteres alílicos y alcoholes alílicos,⁸⁸ mientras que los haluros alílicos son inactivos.⁸⁹

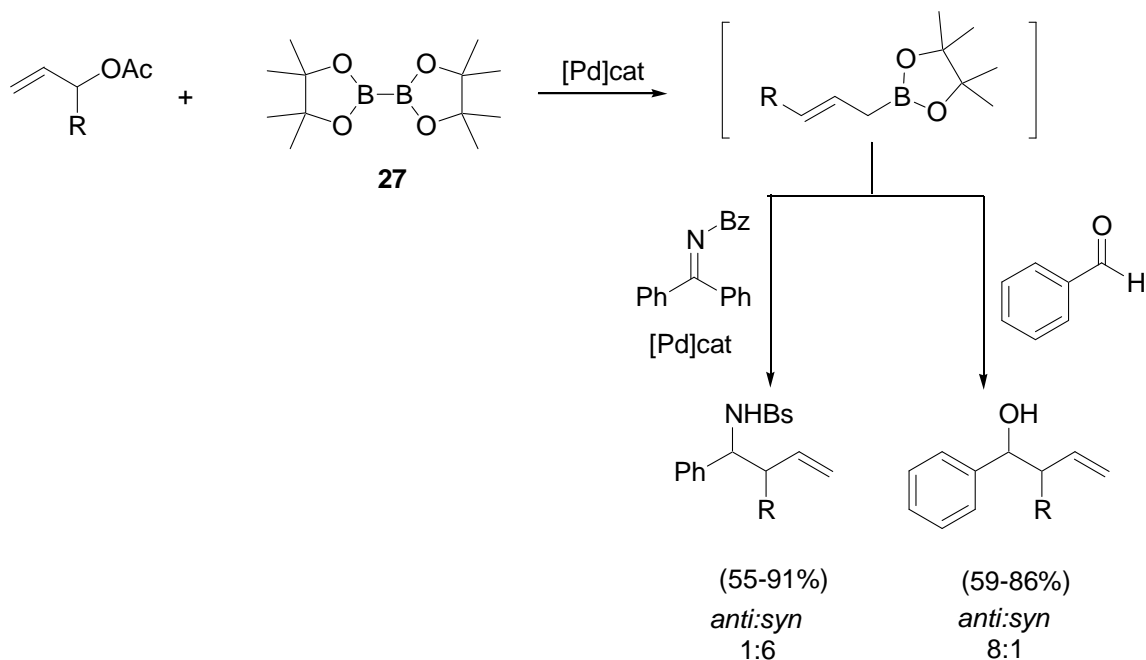
En 2003 Sebelius y colaboradores desarrollaron una mejora importante del proceso de alilación de aldehídos e iminas con acetatos alílicos empleando *bis*-(pinacolato)diboro (**27**) y Pd₂(dba)₃, dando lugar a alcoholes homoalílicos y aminas con una alta regio- y estereoselectividad (esquema 46).⁹⁰

⁸⁷ Clayden, J.; Julia, M. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1905-1906.

⁸⁸ kimura, M.; Tomizawa, T.; Horino, Y.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, 41, 3627-3629.

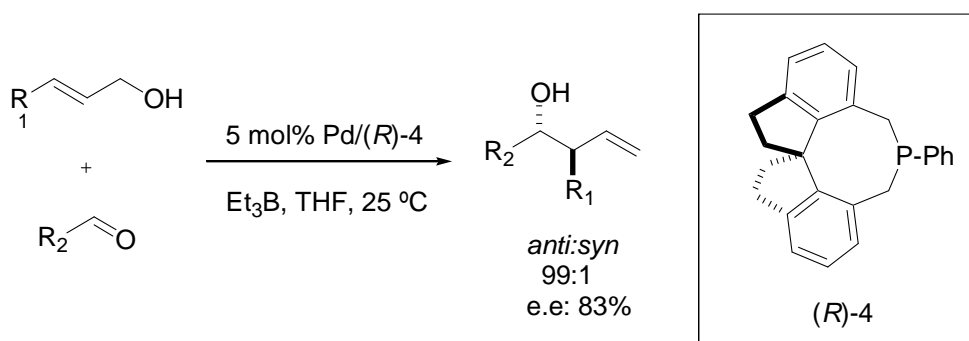
⁸⁹ a) Kimura, M.; Kiyama, I.; Tomizawa, T.; Horina, Y.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 6795-6798. b) Tamaru, Y.; Goto, S.; Tanaka, A.; Shimizu, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 878-880.

⁹⁰ Sebelius, S.; Wallner, O. A.; Szabó, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3065-3068.



Esquema 46. Reacción de alilación de aldehídos e iminas empleando *bis*-(pinacolato)diboro (**27**) y $Pd_2(dba)_3$.

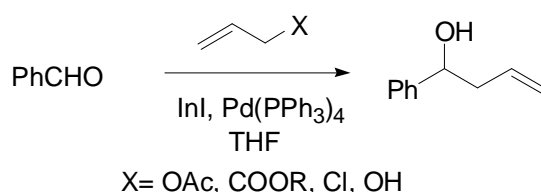
Recientemente,⁹¹ Zhu y colaboradores sintetizaron ligandos quirales para aplicarlos en la alilación enantioselectiva, utilizando paladio como catalizador, de aldehídos aromáticos, heteroaromáticos y alifáticos con alcoholes alílicos en presencia de trietilboro.^{88,89} Se obtuvieron alcoholes homoalílicos con una alta enantioselectividad y una excelente diastereoselectividad (esquema 47).



Esquema 47. Alilación enantioselectiva de aldehídos empleando un complejo chiral de paladio.

⁹¹ Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Wang, L.-X.; Liu, B.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2333-2335.

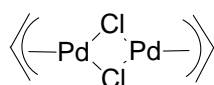
Se ha podido obtener también la alilación del benzaldehído con diferentes alilos en presencia de sales de indio y complejos η^3 -alilpaladio con rendimientos satisfactorios (esquema 48).⁹²



Esquema 48. Reacción de alilación del benzaldehído empleando InI y Pd(PPh₃)₄.

4.2.3. Complejos bis- η^3 - alilpaladio

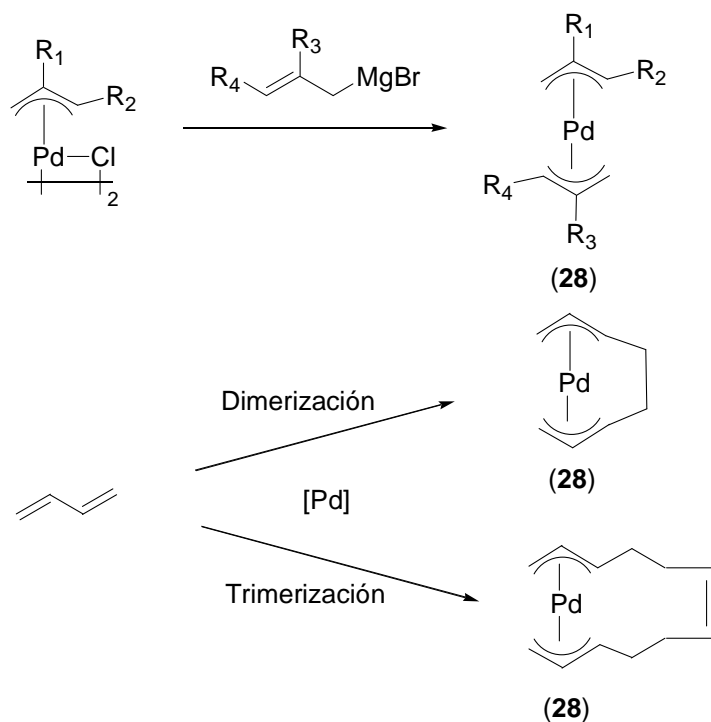
En los complejos bis- η^3 - alildicloropaladio (esquema 49) se ha encontrado que el ligando alilo se encuentra simétricamente unido al átomo de Pd con los tres carbonos equidistantes al metal, con distancias C-C aproximadamente iguales e intermedias entre enlace C-C y C=C.⁹³ la reacción de estos complejos dímeros con reactivos de Grignard conduce a la formación de bis- η^3 -alilpaladio (**28**) (esquema 49) o también se pueden obtener por di o trimerización de dienos en presencia de complejos de Pd(0) (esquema 50).



Esquema 49. Complejo bis- η^3 - alildicloropaladio.

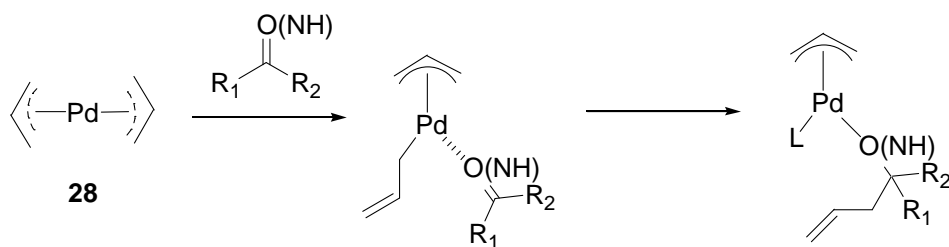
⁹² Araki, S.; Kamei, T.; Hirashita, H.; Yamamura, H.; Kawai, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 847-849.

⁹³ Revisión de estructuras de complejos de (η^3 - alil) paladio: (a) Maitlis, P. M.; Espinet, P.; Russell, M. J. H. E. *En Comprehensive Organometallic Chemistry*. Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W. Pergamon Press, Oxford, **1982**, Vol 6, Cap. 38.7, pp 385-446.(b) Davies, J. A. *En Comprehensive Organometallic Chemistry II*. Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Pergamon Press, Oxford, **1995**, Vol 9, Cap. 6, pp 291-391.



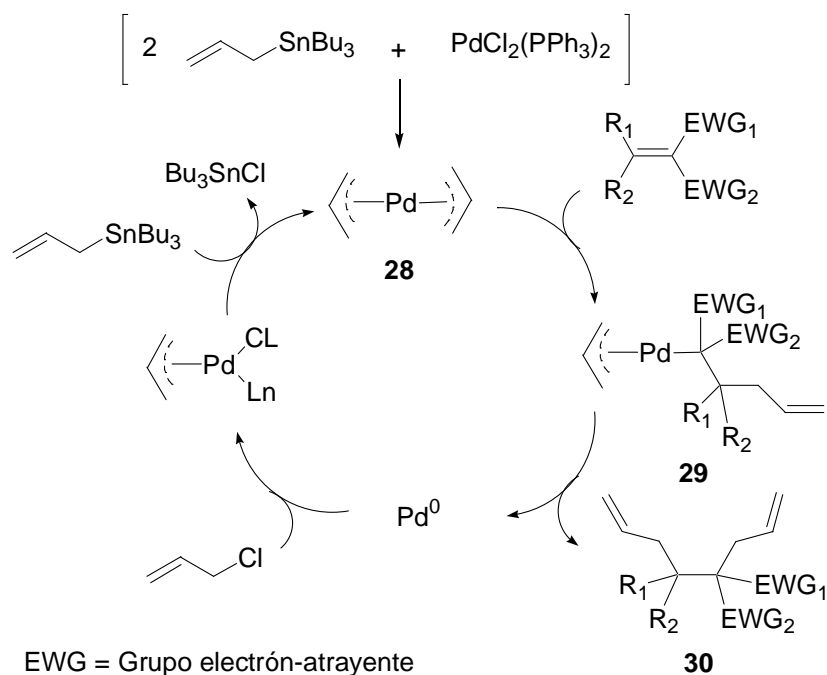
Esquema 50. Reacciones de preparación de complejos *bis*- η^3 - alilpaladio (28).

A pesar del carácter electrófilo de los complejos η^3 - alilpaladio (22) las especies *bis*- η^3 - alilpaladio (28) tienen carácter nucleófilo y forman enlaces C-C en procesos de adición a aldehídos e iminas (esquema 51).



Esquema 51. Reacción de alilación de aldehídos e iminas empleando complejos *bis*- η^3 - alilpaladio.

Aprovechando el comportamiento asimétrico de los dos ligandos alilos, en 1997 el grupo de Yamamoto llevó a cabo reacción de doble alilación como se demuestra en el esquema 52.⁹⁴

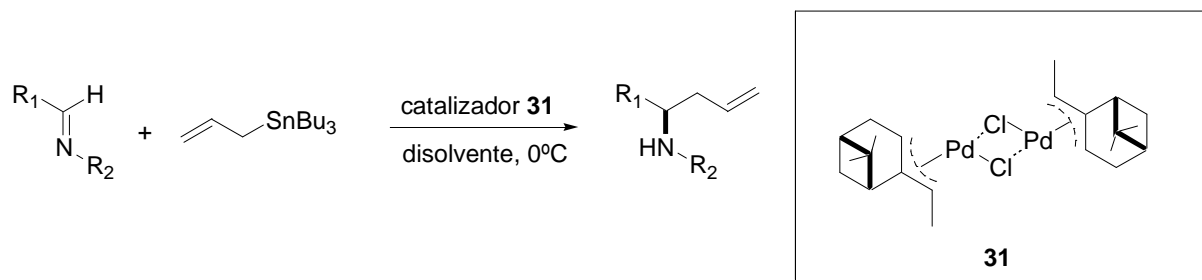


Esquema 52. Reacción de doble alilación.

El complejo *bis*- η^3 -alilpaladio (**28**) se obtiene por transmetalación del aliltributilestannano al paladio, que debido a su carácter nucleófilo en presencia de olefinas activadas mediante un ataque tipo Michael produce el intermedio η^3 -alilpaladio (**29**), que tras una eliminación reductora da el producto **30** y Pd^0 . La adición oxidante del $\text{Pd}(0)$ al cloruro de alilo produce el complejo η^3 -alilpaladio, que en presencia de aliltributilestannano genera la especie activa **28** cerrando el ciclo catalítico.

Un año más tarde el mismo grupo hizo un trabajo sobre la alilación asimétrica de iminas con aliltributilestannano en presencia del complejo quiral η^3 -alilpaladio (**31**) (esquema 53).

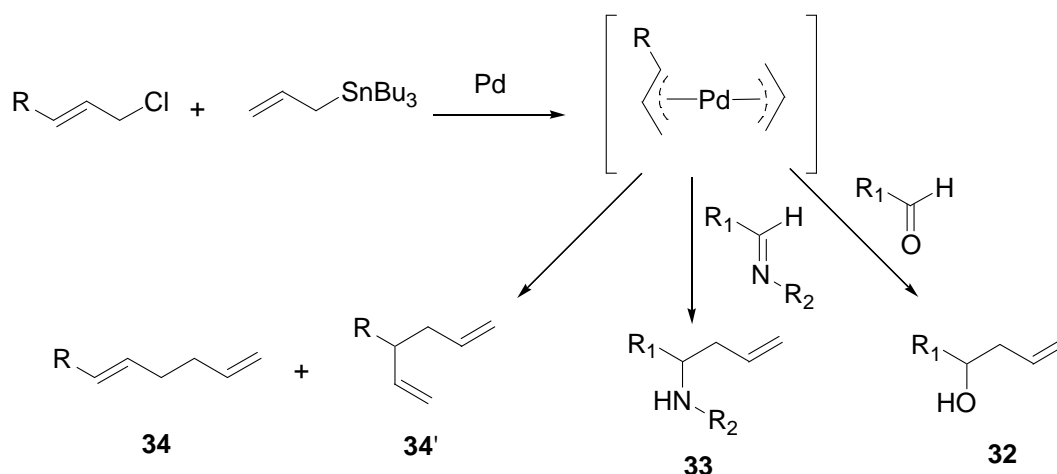
⁹⁴ Nakamura, H.; Shim, J-G.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8113-8114.



Esquema 53. Reacción de alilación asimétrica de iminas.

En 2001 la versión intermolecular de *bis*-alilación se extendió a la versión intramolecular aplicando las mismas metodologías empleadas en trabajos anteriores para la formación de ciclos.⁹⁵

En el mismo año, el grupo de Yamamoto estudió la influencia de trifenilfosfina en el proceso de alilación de aldehídos e iminas con complejos *bis*- η^3 -alilpaladio (esquema 54).⁹⁶ En ausencia de trifenilfosfina, la reacción dio productos de alilación **32** o **33** sin embargo en presencia de trifenilfosfina da productos de acoplamiento **34** y **34'**. La proporción **34/34'** depende de los equivalentes de trifenilfosfina utilizados.



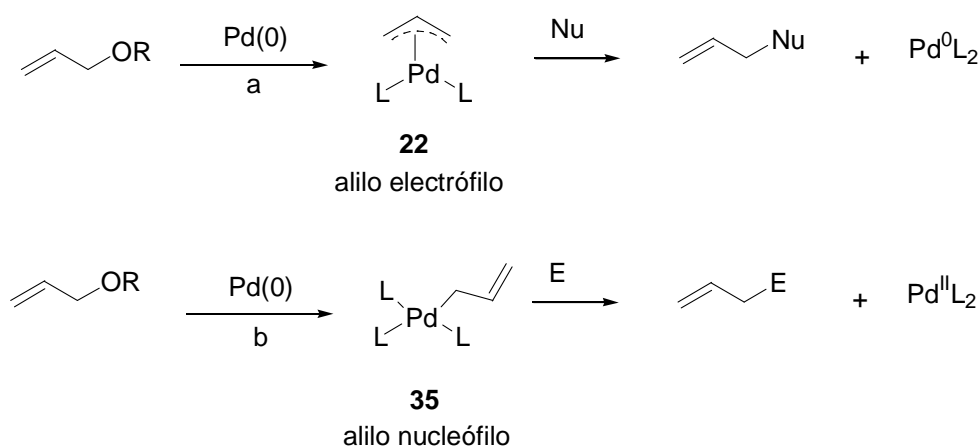
Esquema 54. Influencia de la trifenilfosfina en la alilación de aldehídos e iminas con complejos *bis*- η^3 -alilpaladio.

⁹⁵ Nakamura, H.; Kouichi, A.; Shim, J-G.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 372-377.

⁹⁶ Nakamura, H.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3208-3210.

4.2.4. Complejos η^1 -alilpaladio

Otro tipo de complejos de alilpaladio nucleófilos son los complejos η^1 -alilpaladio (**35**). En 2004 Szabó publicó un trabajo sobre la diferencia de reactividad entre los complejos mono- y bis-alilpaladio.⁹⁷ La interacción entre el metal y el ligando alilo en el complejo η^3 -alilpaladio es diferente a la del complejo η^1 -alilpaladio. En los complejos η^3 -alilpaladio el ligando alilo no solo cede electrones al fragmento PdL_2 sino que los ligandos (L) π -aceptores favorecen el ataque nucleófilico al ligando alilo (esquema 55, a). Sin embargo, en los ligandos η^1 -alilo el paladio cede electrones al alilo favoreciendo así el ataque nucleófilico del alilo a reactivos electrófilos (esquema 55, b). Recientemente cálculos computacionales llevados a cabo por el grupo del Dr. Cárdenas sobre la reactividad de estos complejos η^1 -alilpaladio han confirmado esta hipótesis.⁹⁸



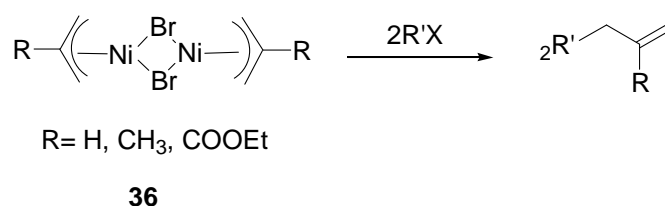
Esquema 55. La diferencia entre los complejos η^3 -alilpaladio y los complejos η^1 -alilpaladio.

⁹⁷ Szabó, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5268-5275.

⁹⁸ García-Iglesias, M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Organometallics*. **2006**, *25*, 3620-2627.

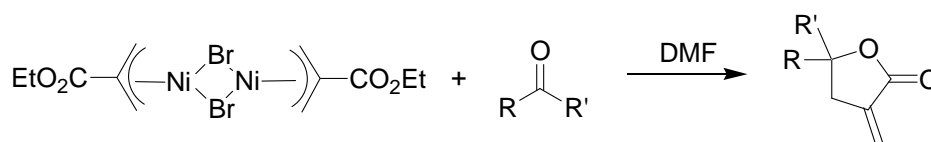
4.4. COMPLEJOS η^3 -ALILNÍQUEL

Los complejos de η^3 -alilníquel (**36**) tienen un carácter nucleófilo.⁹⁹ Se sintetizaron por primera vez en 1961 por Fischer y colaboradores.¹⁰⁰ Años más tarde, estos complejos fueron empleados por Corey para obtener productos de acoplamiento a partir de una gran variedad de haluros orgánicos (esquema 56).¹⁰¹



Esquema 56. Reacción de acoplamiento empleando complejos η^3 -alilníquel.

Estos complejos también dan lugar también a reacciones de oligomerización de dienos,¹⁰² así como a reacciones de adición a compuestos carbonílicos.¹⁰³ Así por ejemplo el grupo de Hegedus aplicó este proceso para la síntesis de α -metilen- γ -butirolactonas (esquema 57).^{103a}



Esquema 57. Síntesis de α -metilen- γ -butirolactonas.

⁹⁹ Para revisión ver: a) Semmelhack, M. F.; Helquist, P. M.; Jones, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5908-5910. b) Semmelhack, M. F. *Org. React.* **1972**, *19*, 115-198. c) Krysan, D. J. "Transition Metal Allyl Complexes π -Allylnickel halides and Other π -Allyl Complexes Excluding Palladium" En *Comprehensive Organometallic Chemistry* II. Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Eds., Elsevier Science Ltd., Oxford, UK, **1995**, *12*, 959-978.

¹⁰⁰ Fischer, E. O.; Bürger, G. *Z. Naturforsch.* **1961**, *16b*, 77.

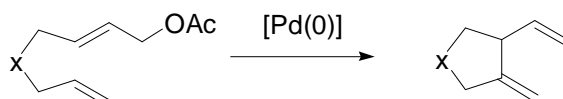
¹⁰¹ Corey, E. J.; Semmelhack, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2755-2757.

¹⁰² a) Baker, R. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 487-530. b) Semmelhack, M. F.; Helquist, P. M.; Gorzynski, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9234-9236.

¹⁰³ a) Hegedus, L. S.; Wagner, S. D.; Waterman, E. L.; Siirala-Hansen, K. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 593-598. b) Kobayashi, Y.; Takahisa, E.; Usmani, S. B. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 601-604. c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293.

4.5. REACCIÓN DE CARBOCICLACIÓN DE OPPOLZER

La reacción de carbociclación de Oppolzer consiste en la alilación intramolecular de alquenos o alquinos catalizada por complejos de Pd(0) u otros metales.¹⁰⁴ La reacción transcurre por adición oxidante del Pd(0) a un acetato alílico y formación del complejo η^3 -alilpaladio, produciéndose posteriormente la inserción intramolecular del doble enlace (esquema 58).



Esquema 58. Reacción de carbociclación de Oppolzer.

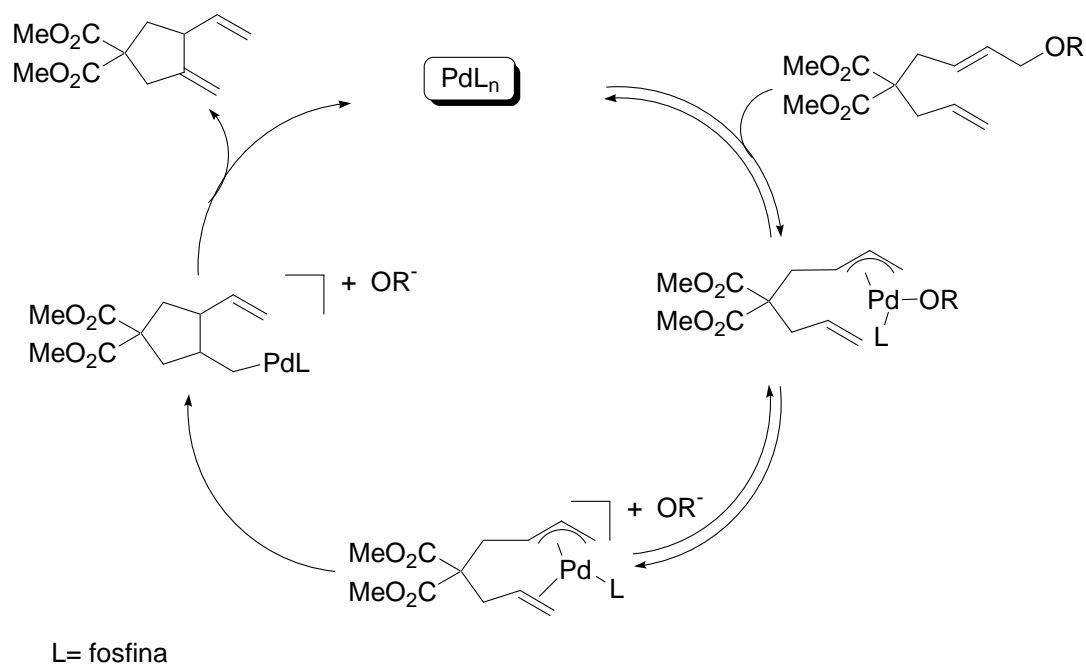
La reacción es general en cuanto al substrato, pudiendo ser un éter ($X = O$), un compuesto nitrogeno ($X = NR$), un alcano ($X = CH_2$), un derivado de malonato ($X = C(CO_2Me)_2$) o de *bis*-fenilsulfonilmetano ($X = C(SO_2Ph)_2$). Sorprendentemente, los mejores resultados se obtienen cuando se utiliza como disolvente HOAc, no teniendo lugar la ciclación en tolueno, DMF o diclorometano. La reacción en THF y MeOH sí tiene lugar, pero en estos casos transcurre con peores rendimientos y se halla probablemente catalizada por el HOAc que se libera durante la carbociclación.¹⁰⁵

El mecanismo propuesto para esta transformación por el grupo de Echavarren se detalla en el esquema 59 y sugiere que la especie activa es de naturaleza catiónica y posee fosfina coordinada.¹⁰⁶

¹⁰⁴ a) Oppolzer, W. En *Comprehensive Organometallic Chemistry* II. Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Eds.; Pergamon: Oxford, Uk, **1995**, 12, Chap. 1.2, p.p. 29-61. b) Oppolzer, W. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, 5, Chap. 8.3, p.p.905-921.c) Shvo, Y.; Haj, A.; Arisha, H. I. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4921-4922. d) Méndez Pérez, M. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, **2001**.

¹⁰⁵ a) Oppolzer, W.; Gaundin, J. M. *Helv. Chim. Acta.* **1987**, 70, 1477-1481. b) Oppolzer, W.; Gaundin, J. M.; Bedoya-Zurita, M.; Hueso-Rodriguez, J.; Raynham, T.; Robar, C. *Tetrahedron. Lett.* **1988**, 29, 4709-4712.

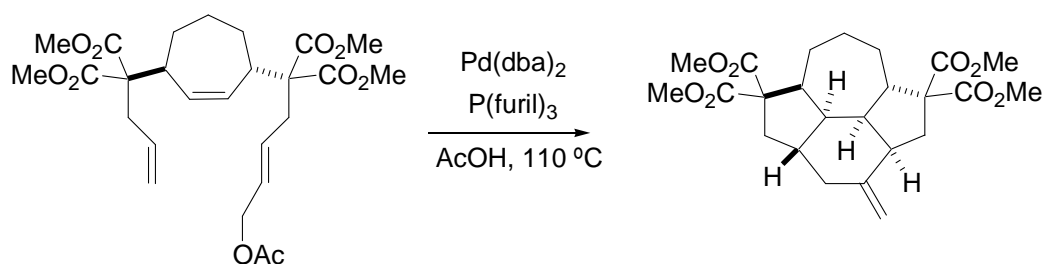
¹⁰⁶ Gómez-Bengoa, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren, A. M.; Martorell, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 767-769.



Esquema 59. Mecanismo propuesto por el grupo de Echavarren para la reacción de carbocilación de Oppolzer.¹⁰⁶

La reacción de Oppolzer se ha utilizado en la síntesis de algunos productos naturales.¹⁰⁷

Un ejemplo excepcional consiste en la policiclación que se indica en el esquema 60.¹⁰⁸



Esquema 60. Policiclación empleando complejo de Pd(0).

¹⁰⁷ a) Oppolzer, W. Flachsmann, F. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 416-430. b) Doi, T.; Yanakisawa, A.; Yamamoto, K.; Takahashi, T. *Chem. Lett.* **1996**, 1085-1086 c) Oppolzer, W.; Xu, J.-Z.; Stone, C. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 465-468. d) Yoo, S.-E.; Lee, S.-H.; Yi, K.-Y.; Jeong, N. *Tetrahedron. Lett.* **1990**, *31*, 6877-6880.

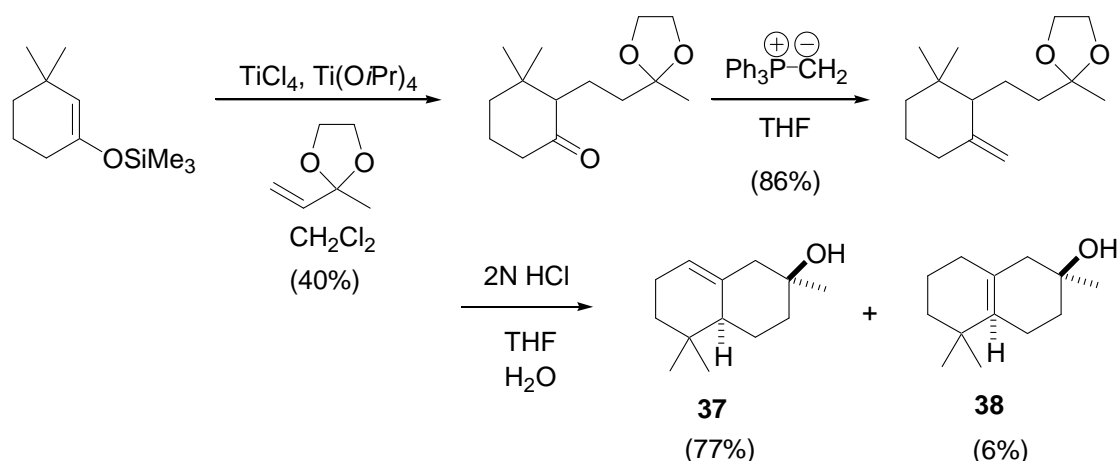
¹⁰⁸ Oppolzer, W.; J. DeVita, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6256-6257.

5. α -AMBRINOL: PRESENCIA EN LA NATURALEZA, PROPIEDADES Y SÍNTESIS QUÍMICA

El ámbar gris es una sustancia compleja que se obtiene del cachalote, siendo el biciclo α -ambrinol (**37**) uno de sus principales componentes olorosos, presentando un aroma muy apreciado. Este compuesto se utiliza como fijador en alta perfumería.¹⁰⁹

α -Ambrinol (**37**) también se encuentra presente en plantas, habiéndose descrito como componente del aceite esencial de *labdanum*¹¹⁰ y de *Cistus salvifolius*.¹¹¹

La primera síntesis total descrita para α -ambrinol (**37**) data del año 1980 y parte de 3,3-dimetil-1-(trimetilsiloxi) ciclohexeno (esquema 61).¹¹²



Esquema 61. Síntesis de α -ambrinol (**37**) y β -ambrinol (**38**) de Takazawa y colaboradores.

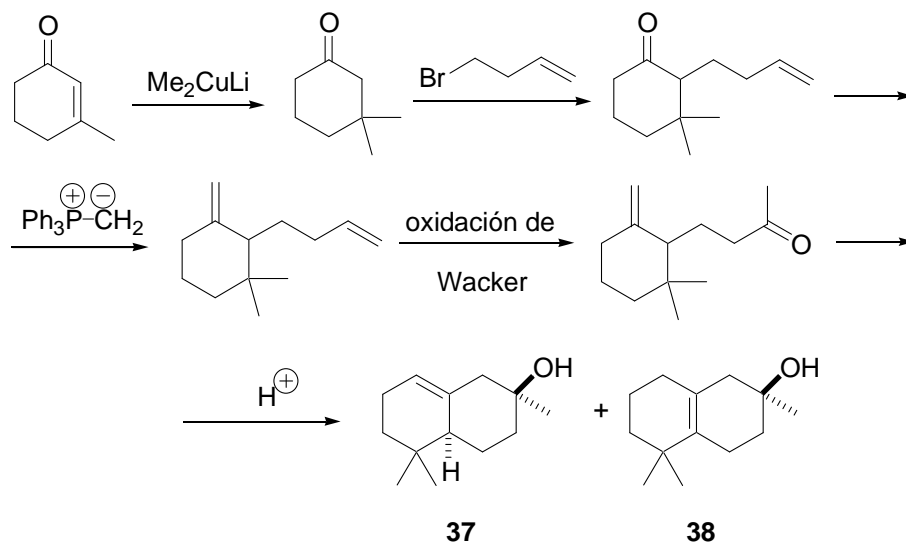
¹⁰⁹ a) Stoll, M.; Seidel, C. F.; Wilhalm, B.; Hinder, M. *Helv. Chim. Acta*, **1956**, 39, 183-199. b) Armour, A. G.; Buchi, G.; Eschenmoser, A.; Storni, A. *Helv. Chim. Acta*, **1959**, 42, 2233-2244.

¹¹⁰ a) Weyestahl, P.; Marschall, H.; Weirauch, M.; Thefeld, K.; Surburg, H. *Flavour Fragrance J.* **1998**, 13, 295-318. b) Nakajima, M.; Hasegawa, Y. *Aromatopia*, **1999**, 32, 34.

¹¹¹ Demetzos, C.; Angelopoulou, D.; Perdetzoglou, D. *Biochem. System. Ecol.* **2002**, 30, 651-665.

¹¹² Takazawa, O.; Tamura, H.; Kogami, K.; Hayashi, K. *Chem. Lett.* **1980**, 10, 1257-1258.

En 1989 Yamashita y colaboradores sintetizaron α -ambrinol utilizando 3-metil-2-ciclohexen-1-ona como producto de partida (esquema 62).¹¹³



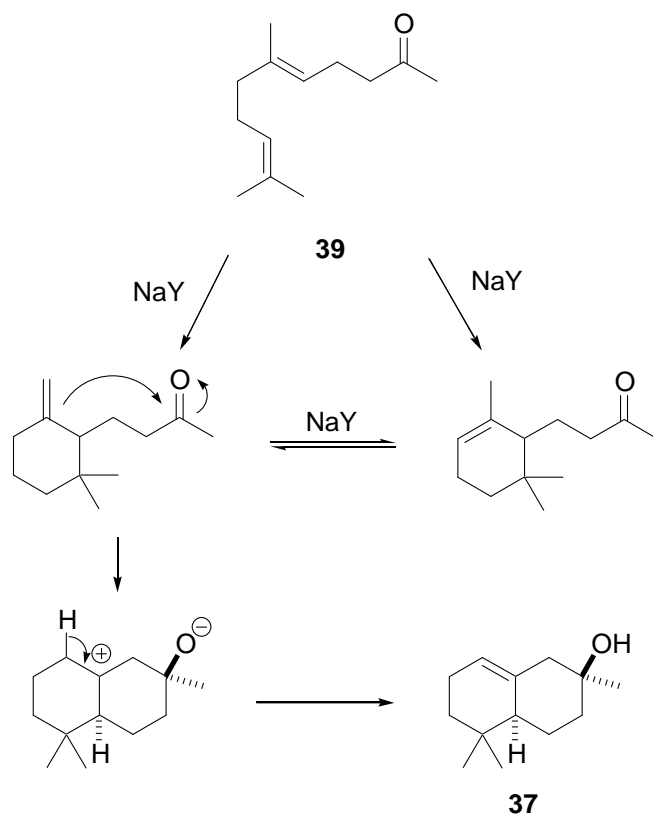
Esquema 62. Síntesis de α -ambrinol (37) y β -ambrinol (38) de Yamashita y colaboradores.

En ambas síntesis se obtuvo β -ambrinol (38) como subproducto de reacción en el último paso.

Recientemente, Tsangarakis y Stratakis sintetizaron el α -ambrinol (37) a partir de geranilacetona (39) empleando una zeolita como catalizador de la ciclación (esquema 63).¹¹⁴

¹¹³ Yamashita, M.; Nishii, K.; Matsumiya, K.; Suemitsu, R. *Chem. Express*, **1989**, 4, 33. *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 56311a.

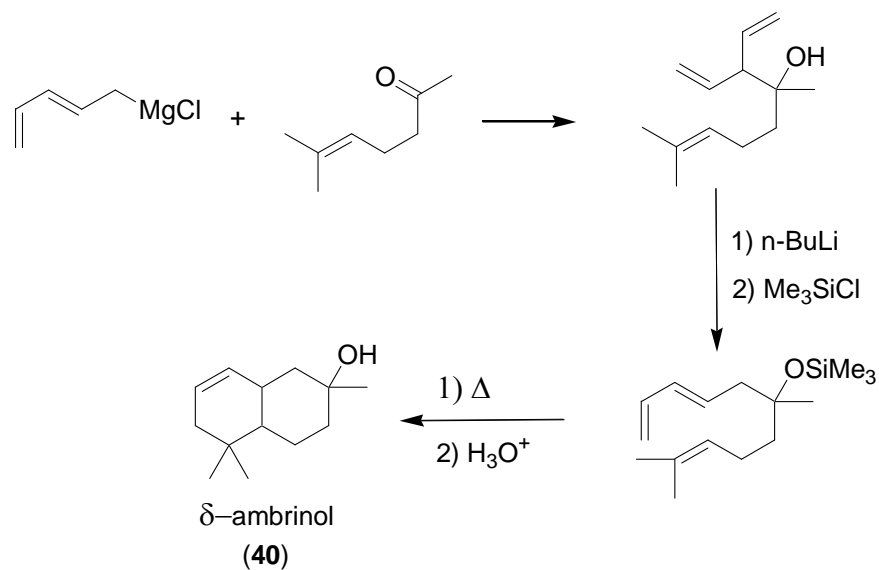
¹¹⁴ Tsangarakis, C.; Stratakis, M. *Adv. Synt. Catal.* **2005**, 347, 1280-1284.



Esquema 63. Síntesis de α -ambrinol (**37**) de Tsangarakis y colaboradores.

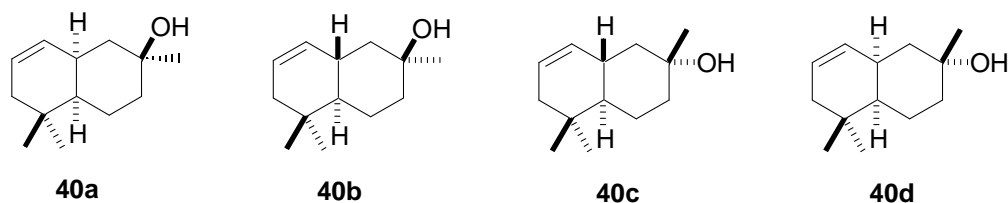
Debido al potencial interés de derivados de α -ambrinol en perfumería, Christenson y colaboradores sintetizaron δ -ambrinol (**40**) empleando como etapa clave una reacción de Diels-Alder intermolecular (esquema 64).¹¹⁵

¹¹⁵ Christenson, P. A.; Willis, B. J.; Wehrli, F. W.; Wehrli, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4786-4789.



Esquema 64. Síntesis de δ -ambrinol (40) de Christenson y colaboradores.

Se obtuvieron cuatro estereoisómeros del compuesto **40** separables por cromatografía en columna. De ellos sólo **40a** y **40b** presentaron cualidades olfatorias de interés (esquema 65).



Esquema 65. Los estereoisómeros de δ -ambrinol (40).

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

La presente Tesis Doctoral se inició en el marco de un proyecto de colaboración entre las Universidades de Granada y Tetuán para el estudio de algunas especies forestales del Rif de los géneros *Taxus* y *Abies*. Por tanto, la primera parte de esta memoria se dedica al estudio fitoquímico de metabolitos de *Taxus baccata* y *Abies marocana* procedentes del Rif.

Durante este estudio se encontraron algunos metabolitos interesantes, destacando el palmitato de gammaceranilo, un nuevo producto natural con estructura química compleja. Con el fin de llevar a cabo su síntesis química para confirmar su estructura decidimos abordar el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que facilitarían su preparación química. Por ello la segunda parte de esta memoria trata sobre el desarrollo de nuevos métodos de formación C-C.

En la comunidad científica existe la costumbre de validar un nuevo método de síntesis mediante su aplicación a la preparación de productos naturales. En consecuencia, la tercera parte de esta memoria se ha dedicado a la aplicación de los métodos desarrollados a la síntesis química de metabolitos de especies forestales del Rif.

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Resultados y Discusión

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

**A. CARACTERIZACIÓN DE METABOLITOS
DE
*TAXUS BACCATA Y ABIES MAROCANA***

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Resultados y Discusión

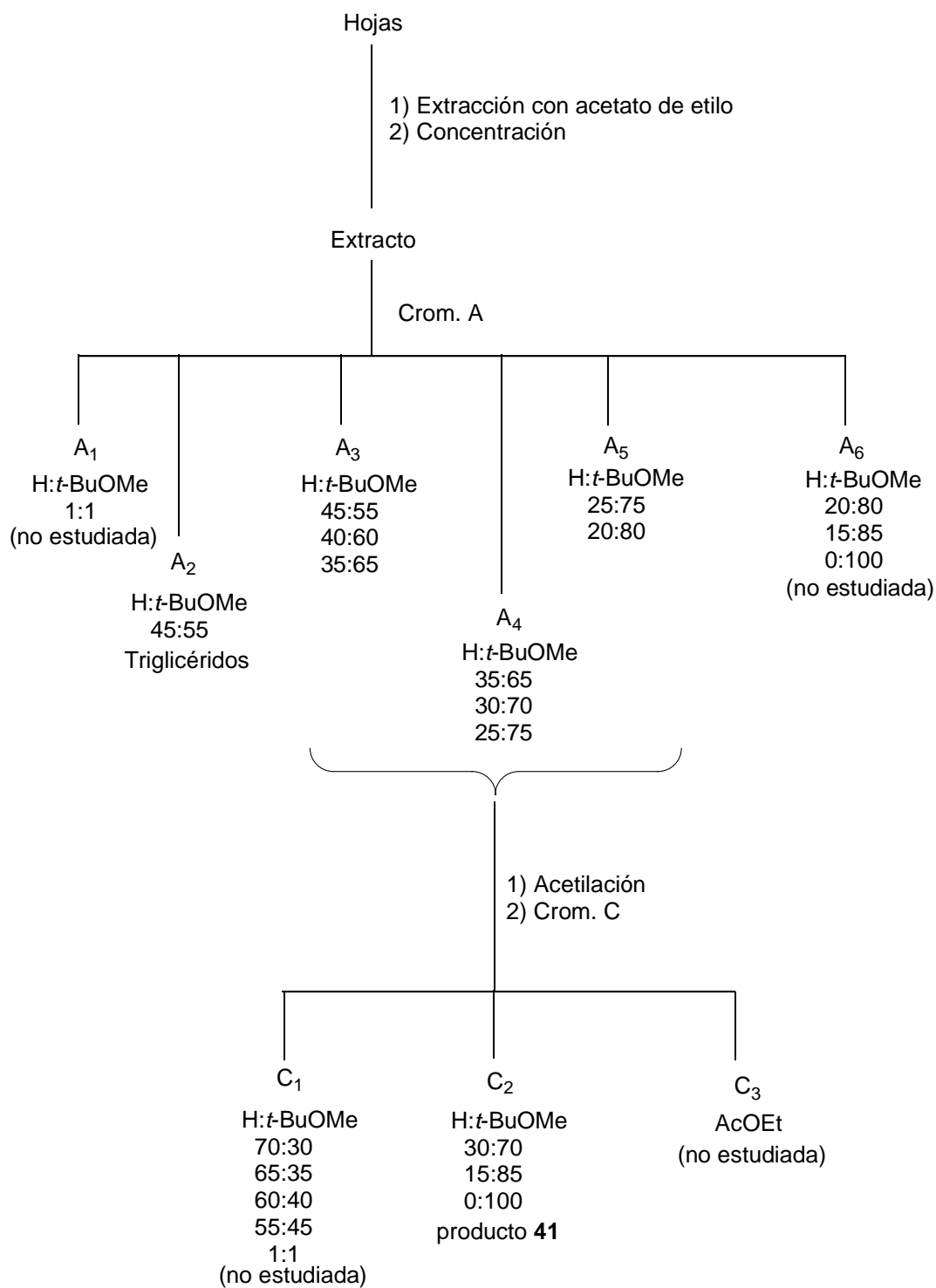
Created by eDocPrinter PDF Pro!!

1. ESTUDIO DE METABOLITOS DE INTERÉS EN LAS HOJAS DE TAXUS BACCATA

Se han realizado muchos trabajos sobre los numerosos taxoides aislados de *Taxus baccata*. Entre ellos destaca paclitaxel (1), un compuesto que ha mostrado eficacia clínica en el tratamiento de algunos tipos de cáncer.² Sin embargo, el mayor inconveniente para su utilización es su aislamiento de las cortezas del tejo del Pacífico, donde se encuentra en cantidades escasas, así como la complejidad de su síntesis total. En este primer apartado se ha llevado a cabo un estudio sobre la composición del extracto de acetato de etilo de las hojas de *Taxus baccata* con el fin de aislar metabolitos con esqueleto de taxano útiles como precursores para la semisíntesis de paclitaxel (Taxol[®]) o análogos.

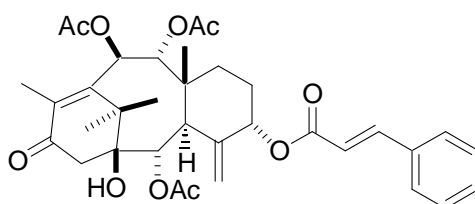
Las hojas del tejo del Rif, se recogieron en julio de 2001 en Talasemtán (Marruecos), se trituraron y se extrajeron a reflujo de acetato de etilo en sistema Soxhlet, obteniéndose un crudo que representó un 12% respecto al peso total de hojas. El extracto obtenido se sometió a cromatografía en columna dando lugar a una serie de fracciones de composición compleja. Para facilitar la separación se llevó a cabo la acetilación de estas fracciones y sucesivas cromatografías en columna para la separación de los productos. En la página siguiente se presenta un esquema- resumen del proceso de separación.

² a) Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B.; *Nature*. **1979**, 277, 665-667. b) McGuire, W. P.; Rowinsky, E. K.; Rosenshein, N. B.; Grumbine, F. C.; Ettinger, D. S.; Armstrong, D. K.; Donehower, R. C. *Ann. Intern. Med.* **1989**, 111, 273-279. c) Rowinsky, E. K.; Cazenave, L. A.; Donehower, R. C. *Natl. Cancer. Inst.* **1990**, 82, 1247-1259. d) Kongston, D. G. I. *Pharmac. Ther.* **1991**, 52, 1-34. e) Suffness, M. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1993**, 28, 305-314. f) Kongston, D. G. I. *Trends Biotechnol.* **1994**, 12, 222-227. g) Nicolau, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15-44. h) Abruck, S. G.; Blaylock, B. A. En *Taxol: Science and applications*. Suffness, M. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **1995**, 379-415. i) Holmes, F. A.; Kudelka, A. P.; Kavanagh, J. J.; Huber, M. H.; Ajani, J. A.; Valero, V. En *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*, ACS Symposium Series. Georg, G. I.; Chen, T. T.; Ojima, I.; Vyas, D.M. American Chemical Society, Washington, DC, **1995**, 583, 31-57. j) Rowinsky, E. K.; Donehower, R. C. *Eng. J. Med.* **1995**, 332, 1004-1008. k) George, G. I.; Boge, T. C.; Cheruvallath, Z. S.; Clowers, J. S.; Harriman, G. C. B.; Hepperle, M.; Park, H. En *Taxol: Science and applications*. Suffness, M. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **1995**, 317-375.



1.1. AISLAMIENTO DE TRIACETATO DE O-CINAMOILO TAXICINA I (41)

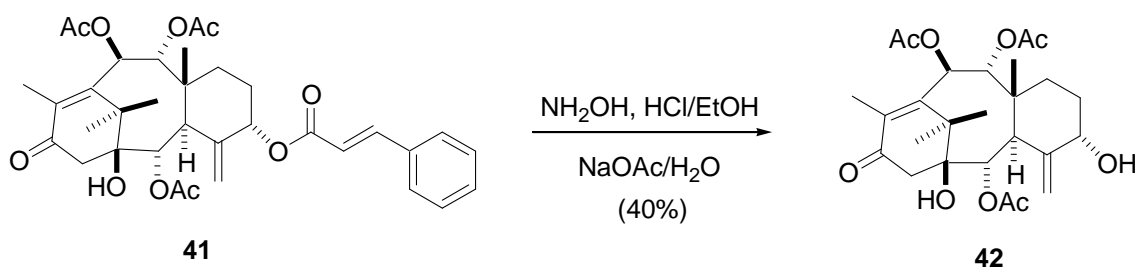
El triacetato de o-cinamoilo taxicina I (**41**) se aisló mediante cromatografía en columna después de acetilar las fracciones A₃, A₄, A₅, obteniéndose 15 mg del compuesto **41** que se identifica por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía.²³¹



41

El triacetato de o-cinamoilo taxicina I (**41**), taxoide aislado de diferentes especies de *Taxus*, fue utilizado por primera vez por el grupo de Cheng como producto de partida para una aproximación a la síntesis total de Taxol®.²³² Este grupo no llegó a la síntesis total de paclitaxel sin embargo consiguió sintetizar algunos de sus análogos. Por ello, en esta Tesis Doctoral se intentó utilizar el triacetato de o-cinamoilo taxicina I (**41**) que se aisló del extracto de acetato de etilo de las hojas de *Taxus baccata* para sintetizar paclitaxel en menos etapas y con mejores rendimientos que los descritos por el grupo de Cheng. Como primer paso decidimos saponificar el triacetato de o-cinamoilo taxicina I (**41**).

1.2. SAPONIFICACIÓN DE TRIACETATO DE O-CINAMOILO TAXICINA I (41)



41

42

²³¹ Aprendido, G.; Gariboldi, P.; Pisetta, A.; Bombardelli, E. and Gabetta, B. *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 4253-4257

²³² Cheng, Q.; Oritani, T.; Horiguchi, T. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 1667-1679.

Para la saponificación de **41** se siguió la metodología descrita en bibliografía,²³³ obteniendo triacetato de hidroxitaxicina I (**42**)¹¹⁸ con un 40% de rendimiento.

Para completar la semisíntesis de paclitaxel (**1**) restan todavía un buen número de etapas sintéticas.¹²⁰ Estas etapas están siendo ensayadas en otra Tesis Doctoral que actualmente se desarrolla en nuestro grupo de investigación.²³⁴ Sin embargo, consideramos que la presente Tesis Doctoral demuestra que las hojas del tejo de Rif (que pueden recolectarse sin perjuicio para la vida del árbol) puede aislarse materia prima potencialmente útil para la semisíntesis de Taxol[®].

²³³ Bathini, Y.; Micetich, R. G. ; Daneshtalab, M. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1513-1517.

²³⁴ Campaña, A. G. *Tesis Doctoral*. En curso.

2. ESTUDIO DEL ACEITE ESENCIAL DE LAS SEMILLAS DE ABIES MAROCANA

El aceite de las semillas²³⁵ de *Abies marocana* se analizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) y posteriormente se sometió a cromatografía en columna dando lugar a una serie de fracciones. Para facilitar la separación y aislamiento de los metabolitos se necesitaron sucesivas cromatografías.

2.1. ANÁLISIS DEL ACEITE ESENCIAL POR CG-EM

El análisis por CG-EM mostró que el aceite esencial de las semillas de *Abies marocana* contiene más de sesenta compuestos. En la tabla 1 se indican los compuestos identificados. Es de destacar que (-)-limoneno (**43**), componente principal, representa más del 75% del aceite. Sin embargo en otros aceites esenciales del género *Abies* se encuentra en menor porcentaje. Por ejemplo en el aceite esencial de las hojas de *Abies sibirica* (-)-limoneno solo representa el 40% del aceite.²³⁶ El alto contenido en (-)-limoneno (**43**) del aceite esencial de las semillas de *Abies marocana* es muy interesante ya que este compuesto se utiliza en perfumería.²³⁷ Además, en estudios recientes se ha demostrado que posee actividad contra la degradación enzimática de los huesos de los mamíferos.²³⁸

Además de **43**, el análisis CG-ES muestra que el aceite también contiene otros monoterpenos (**43-47** y **53**), sesquiterpenos (**48-52** y **54-66**) y el triterpeno **67**, como se indica en la tabla 1.

²³⁵ Las semillas de *Abies marocana* fueron proporcionadas por el profesor Ahmed Emarti Jefe del Departamento de Biología, Universidad Abdel Malek Essaidi, Facultad de Ciencias de Tetuán.

²³⁶ Formacek, V.; Kubezka, K. H. *Essential Oils Analysis by Capillary Gas Chromatography and Carbon-13 NMR Spectroscopy*. John Wiley & Sons, Chichester, UK, **1985**.

²³⁷ Calkin, R. R.; Jellinek, J. S. *Perfumery, Practice and Principles*. John Wiley & Sons, New Yorker, **1994**.

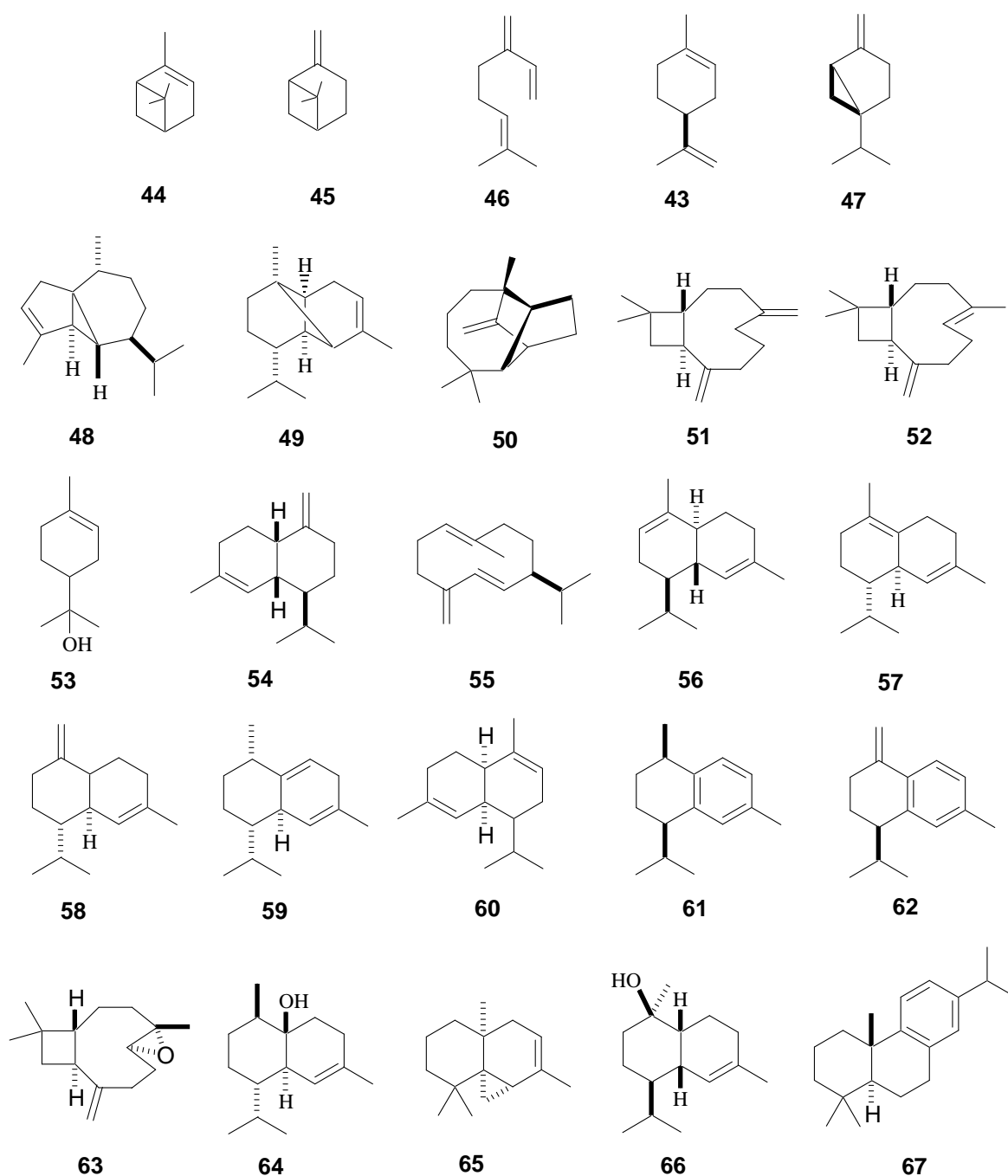
²³⁸ Koller, J.; Baumer, U.; Kaup, Y.; Schmid, M.; Weswe, U. *Nature*. **2003**, 425, 784-784.

Tabla 1. Compuestos identificados en el aceite esencial de las semillas de *Abies marocana*.

T.R(min)	Nombre común	Compuestos	Abundancia %	Identificación
14.193	α -pineno	44	7.772	NBS75K ^a
19.126	β -pineno	45	1.899	NBS75K ^a
22.170	β -mirceno	46	2.789	NBS75K ^a
25.200	limoneno	43	75.828	NBS75K ^a
25.963	sabineno	47	0.673	NBS75K ^a
42.743	α -cubeneno	48	0.301	NBS75K ^a
45.389	copaeno	49	<0.261	NBS75K ^a
51.110	longifoleno	50	<0.261	NBS75K ^a
52.719	β -cariofileno	51	3.107	NBS75K ^a
57.338	α -cariofileno	52	1.031	NBS75K ^a
57.970	α -terpineol	53	<0.261	NBS75K ^a
58.165	γ -muroleno	54	0.269	NBS75K ^a
59.670	germacreno	55	<0.261	NBS75K ^a
60.253	α -cadineno	56	0.324	NBS75K ^a
62.310	δ -cadineno	57	2.878	NBS75K ^a
62.566	γ -cadineno	58	1.829	NBS75K ^a
63.830	cadinadieno	59	<0.261	NBS75K ^a
64.001	α -muroleno	60	<0.261	NBS75K ^a
66.923	calameneno	61	<0.261	NBS75K ^a
71.863	γ -calacoreno	62	<0.261	NBS75K ^a
75.938	oxido de cariofileno	63	<0.261	NBS75K ^a
79.476	cubenol	64	<0.261	JUNIPER ^a

84.998	tujospeno	65	0.542	JUNIPER ^a
85.871	T-murolol	66	<0.261	JUNIPER ^a
113.844	abietatri-8,11,13-eno	67	<0.261	JUNIPER ^a

T.R: tiempo de retención. ^aNBS75K y JUNIPER: bases de datos electrónicos incorporadas al espectrómetro de masas.

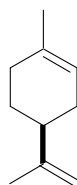


2.2. SEPARACIÓN POR CROMATOGRAFÍA CONVENCIONAL E IDENTIFICACIÓN DE LOS METABOLITOS

El aceite esencial se sometió a sucesivas cromatografías en columna eluyendo con mezclas de hexano y *tert*-butil metil éter de polaridad creciente, obteniendo los metabolitos siguientes: (-)-limoneno (**43**), α -humuleno (**68**), 1,2-epoxi- α -humuleno (**69**), T-cadinol (**70**) y α -cadinol (**71**).

2.2.1. Caracterización de (-)-limoneno (43)

(-)-Limoneno (**43**), producto mayoritario del aceite esencial, se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H RMN) incluyendo rotación óptica, con los detallados en bibliografía.²³⁹



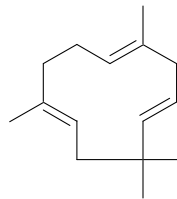
43

2.2.2. Caracterización de α -humuleno (68)

La estructura de α -humuleno (**68**) se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H y ^{13}C RMN) con los descritos en bibliografía.²⁴⁰

²³⁹ Bağcı, E.; Baser, K. H. C.; Kürkçüoğlu, M.; Babaç, T. Çelik, S. *Flavour Fragr. J.* **1999**, *14*, 47-49.

²⁴⁰ J. de Pascual, T.; Bellido, I. S.; San Feliciano, A.; Barrero, A. F. *Anales de Química.* **1976**, *72*, 657-660.



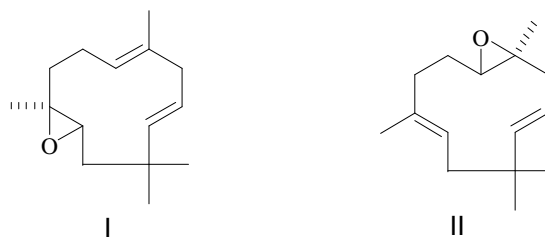
68

2.2.3. Caracterización de 1,2-epoxi- α -humuleno (69):

De una de las fracciones obtenidas se aisló el compuesto **69**. Su espectro de masas presenta el ion molecular a m/z 220 que concuerda con la fórmula molecular $C_{15}H_{24}O$, que corresponde a un producto con cuatro equivalentes de doble enlace.

En su espectro de 1H RMN destacan las siguientes señales: Dos singletes a 1.06 y 1.09 ppm correspondientes a dos metilos gemínales. Un singlete a 1.28 ppm atribuible a un metilo sobre carbono oxigenado. Un doblete a 1.55 ppm atribuible a un metilo alílico. Un doblete a 2.55 ppm atribuible a un protón sobre carbono oxigenado. Un doblete a 4.98 ppm atribuible a un protón de un doble enlace trisustituido. Un doblete a 5.14 ppm con una constante de acoplamiento $J = 15.8$ Hz atribuible a un protón olefinico de un doble enlace disustituido. Un doble cuadruplete entre 5.21 y 5.32 ppm atribuible a un protón olefinico de un doble enlace disustituido.

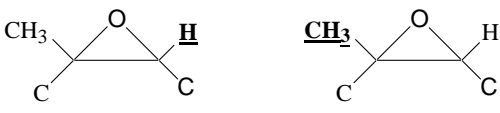
Estos datos son compatibles con dos estructuras I y II según la posición del epóxido en el ciclo.



En la tabla 2 se recogen los datos espectroscópicos encontrados en bibliografía para el epóxido de humuleno I y II.²⁴¹

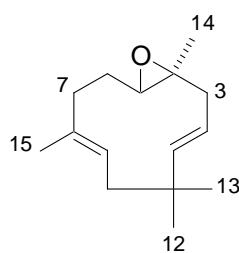
²⁴¹ Damodaran, N. P.; Dev, S. *Tetrahedron*. **1968**, *24*, 4123-4132.

Tabla 2. Los desplazamientos químicos del protón y del metilo del epóxido en bibliografía.

			
	δ (ppm)	multiplicidad	δ (ppm)
Epóxido de α -humuleno I	2.25	t	1.2
Epóxido de α -humuleno II	2.48	dd	1.22

La comparación de los correspondientes datos espectroscópicos de **69** (dd a 2.55 ppm y s a 1.28 ppm) con los datos reflejados en bibliografía, sugiere que nuestro producto **69** corresponde al epóxido de α -humuleno II.

En la tabla 3 se indican los desplazamientos químicos del epóxido de α -humuleno II bibliográficos²⁴² y de nuestro compuesto, confirmando la identidad de los mismos.



69

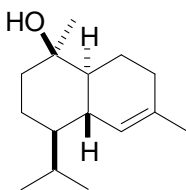
²⁴² Schneider, H. J. *Magn. Res. Chem.* **1986**, 24, 718-722.

Tabla 3. Datos de ^{13}C RMN (ppm) del epóxido de α -humuleno II bibliográficos y del compuesto **69**.

C	^{13}C RMN (ppm) ¹²⁷	^{13}C RMN (ppm) 69	DEPT
1	143.20	143.18	CH
2	125.28	125.810	CH
3	40.38	40.34	CH ₂
4	60.03	59.89	C
5	62.07	62.03	CH
6	24.84	24.83	CH ₂
7	36.74	36.72	CH ₂
8	133.00	132.00	C
9	122.21	122.19	CH
10	42.67	42.67	CH ₂
11	27.07	27.23	C
12	29.08	29.10	CH ₃
13	29.15	29.78	CH ₃
14	15.17	15.16	CH ₃
15	17.31	17.29	CH ₃

2.2.4. Caracterización de (-)-T-cadinol (70)

(-)-T-cadinol (**70**) se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H RMN) incluyendo rotación óptica, con los detallados en bibliografía.²⁴³

**70**

²⁴³ Claeson, P.; Andersson, R.; Samuelsson, G. *Planta Med.* **1991**, *57*, 352-356.

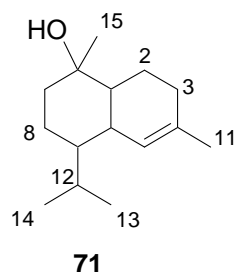
2.2.5. Caracterización de (-)- α -cadinol (71)

En el espectro de ^{13}C RMN del compuesto **71** aparecen señales de quince carbonos y en el espectro de masas aparece el ion molecular a m/z 222 que concuerda con la fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$, que corresponde a un producto con tres equivalentes de doble enlace.

Su espectro de ^{13}C RMN nos proporciona los datos siguientes: Cinco metinos (a 122.40, 26.26, 39.94, 46.78 y 50.09 ppm). Cuatro metilenos (a 22.03, 22.75, 31.01 y 42.27 ppm). Cuatro metilos (a 23.94, 20.85, 15.20 y 21.61 ppm). Dos carbonos cuaternarios (a 72.53 y 135.07 ppm).

En su espectro de ^1H RMN se destaca las siguientes señales: Dos dobletes ($J = 6.9$ Hz) a 0.76 y 0.91 ppm respectivamente acoplados con un doble septuplete ($J = 6.9, 3.0$ Hz) centrado a 2.15 ppm, lo que caracteriza la presencia de un grupo isopropilo. Un singlete a 1.66 ppm atribuible a un metilo alílico. Un singlete a 1.12 ppm atribuible a un metilo sobre un carbono oxigenado. Un singlete ancho a 5.48 ppm atribuible a un protón sobre un doble enlace.

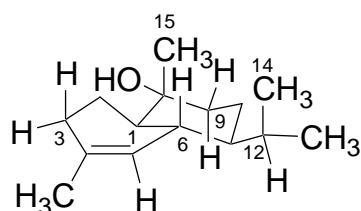
Con estos datos propusimos tentativamente la estructura del compuesto **71**.



El espectro COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ de **71** nos permitió la asignación tentativa de las señales. Se observa la conectividad entre las señales de dos metilos respectivamente a 0.76 y 0.91 ppm con la señal centrada en 2.15 ppm atribuible al protón H-12, que a su vez conectada simultáneamente con las señales centradas en 1.7 y 1.23 ppm atribuibles respectivamente al protón H-6 y a uno de los dos protones del grupo metileno en posición 8 (H-8). Este último a su vez está conectado simultáneamente con la señal de otro protón del mismo grupo metileno H-8' centrado en 1.59 ppm y con la señal centrada en 1.41 ppm atribuible a un protón del grupo metileno adyacente H-9. Este último está conectado con la señal centrada en 1.78 ppm atribuible a otro protón del mismo grupo metileno H-9'.

La multiplicidad de las señales de los protones del grupo metileno en posición 9, en forma de doble triplete muestra que estos protones se encuentran entre un grupo metileno (los H-8) y un carbono cuaternario. De otra parte, la señal centrada en 1.70 ppm posee también una conectividad con la señal centrada en 1.28 ppm atribuible al protón H-1, que a su vez esta conectado con las dos señales centradas en 1.08 y 1.96 ppm atribuible a dos protones del grupo metileno en posición 2. Además, la señal del protón centrada en 1.08 ppm esta conectada también con la señal centrada en 1.59 ppm atribuible a un protón del grupo metileno adyacente en posición 3. La señal a 1,96 ppm esta conectada también con la señal centrada en 2.06 ppm atribuible a un protón del grupo metileno en posición 3. Estas conectividades confirman la estructura propuesta.

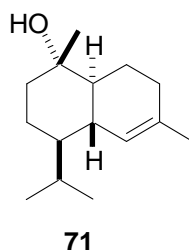
Las experiencias NOE nos permitieron asignar la estereoquímica del compuesto **71**. Así, la irradiación sobre el metilo en C-15 generó NOE en los protones H-14, H-3, H-6 y H-9 lo que sugiere que la unión interanular presenta configuración *trans*, y que el grupo hidroxilo se encuentra en disposición α -ecuatorial y el grupo isopropilo también en disposición α -ecuatorial (esquema 66).



Esquema 66.

La búsqueda bibliográfica del compuesto **71** nos llevó hasta un metabolito previamente descrito en *Hedychium spicatum*,²⁴⁴ cuyos datos espectroscópicos incluyendo rotación óptica y estructura propuesta coinciden plenamente con los nuestros.

²⁴⁴ Bottini, A.; Garfagnoli, D. J. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 732-734



La identificación mediante técnicas espectroscópicas de los compuestos **43**, **68**, **69**, **70** y **71** nos ha permitido completar el estudio del aceite esencial de las semillas de *Abies marocana* que se resume en la tabla 4.

Tabla 4. Compuestos identificados en el aceite esencial de las semillas de *Abies marocana*.

T.R(min)	Nombre común	Compuestos	Abundancia %	Identificación
14.193	α -pineno	44	7.772	NBS75K ^a
19.126	β -pineno	45	1.899	NBS75K ^a
22.170	β -mirceno	46	2.789	NBS75K ^a
25.200	limoneno	43	75.828	NBS75K ^a
25.963	sabineno	47	0.673	NBS75K ^a
42.743	α -cubeneno	48	0.301	NBS75K ^a
45.389	copaeno	49	<0.261	NBS75K ^a
51.110	longifoleno	50	<0.261	NBS75K ^a
51.700	α -humuleno	68	<0.261	RMN
52.719	β -cariofileno	51	3.107	NBS75K ^a
57.338	α -cariofileno	52	1.031	NBS75K ^a
57.970	α -terpineol	53	<0.261	NBS75K ^a
58.165	γ -muroleno	54	0.269	NBS75K ^a

59.670	germacreno	55	<0.261	NBS75K ^a
60.253	α -cadineno	56	0.324	NBS75K ^a
62.310	δ -cadineno	57	2.878	NBS75K ^a
62.566	γ -cadineno	58	1.829	NBS75K ^a
63.830	cadinadieno	59	<0.261	NBS75K ^a
64.001	α -muroleno	60	<0.261	NBS75K ^a
66.923	calameneno	61	<0.261	NBS75K ^a
71.863	γ -calacoreno	62	<0.261	NBS75K ^a
75.938	oxido de cariofileno	63	<0.261	NBS75K ^a
78.385	1,2-epoxi- α -humuleno	69	<0.261	RMN
79.476	cubenol	64	<0.261	JUNIPER ^a
84.998	tujospeno	65	0.542	JUNIPER ^a
85.325	T-cadinol	70	<0.261	RMN
85.871	T-murolol	66	<0.261	JUNIPER ^a
88.750	α -cadinol	71	0.261	RMN
113.844	abietatri-8,11,13-eno	67	<0.261	JUNIPER ^a

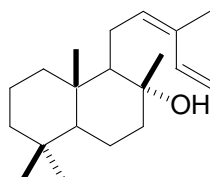
T.R: tiempo de retención. ^a NBS75K y JUNIPER: bases de datos electrónicas incorporadas al espectrómetro de masas.

En conclusión, en el aceite esencial de las semillas de *Abies marocana* hemos identificado 67 metabolitos que constituyen un 100% de la composición total del mismo. Cabe destacar que (-)-limoneno como el componente mayoritario, constituye más de un 75% del aceite. Este dato es relevante pues, como se ha comentado anteriormente éste es un producto de interés en perfumería.

3. ESTUDIO DE LA COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL EXTRACTO DE *Abies marocana*

El extracto de acetato de etilo de las hojas de *Abies marocana*, que se recogieron en junio de 2002 en Talasemtán (Marruecos), se sometió a sucesivas cromatografías en columna, obteniendo los metabolitos siguientes: *cis*-abienol (**72**), 13-*epi*-sclareol (**73**), ácido dihidroabiético (**74**), β -sitosterol (**75**), abieta-7,13-dien-3-ol (**76**) y palmitato de gammaceranilo (**77**).

3.1. CARACTERIZACIÓN DE CIS-ABIENOL (72)

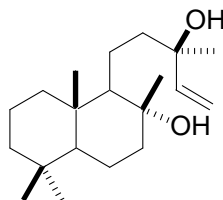


72

La estructura de *cis*-abienol (**72**) se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H RMN) con los detallados en bibliografía.²⁴⁵

²⁴⁵ Bohlmann, F.; Rosenberg, E.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry*. **1980**, *19*, 977-979.

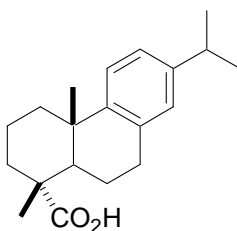
3.2. CARACTERIZACIÓN DE 13-EPI-SCLAREOL (73)



73

La estructura de 13-*epi*-sclareol (**73**) se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H y ^{13}C RMN) con los detallados en bibliografía.²⁴⁶

3.3. CARACTERIZACIÓN DEL ÁCIDO DIHIDROABIÉTICO (74)



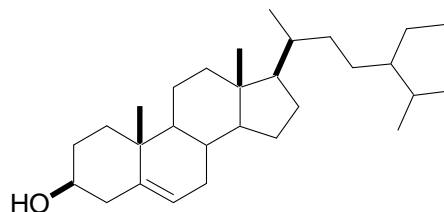
74

La estructura de ácido dihidroabiético (**74**) se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H y ^{13}C RMN) con los detallados en bibliografía.²⁴⁷

²⁴⁶ Forster, P. G.; Ghisalberti, L.; Jefferies, P. R. *Phytochemistry*. **1985**, 24, 2991-2993.

²⁴⁷ Del Corral, J. M. M.; Gordaliza, M.; Salinero, M. A.; San Feliciano, A. *Mag. Res. Chem.* **1994**, 32, 774-781.

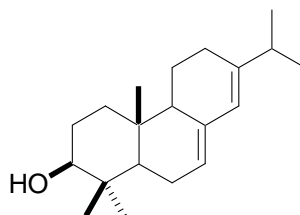
3.4. CARACTERIZACIÓN DE β -SITOSTEROL (75)



75

La estructura β -sitosterol (75) se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H RMN) con los detallados en bibliografía²⁴⁸

3.5. CARACTERIZACIÓN DE ABIETA-7,13-DIEN-3-OL (76)



76

La estructura de abieta-7,13-dien-3-ol (76) se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H y ^{13}C RMN) con los detallados en bibliografía.²⁴⁹

²⁴⁸ a) Brooks, C. J. W.; Horning, E. C.; Young, J. S. *Lipids*. **1968**, *3*, 391-402. b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Poyatos, J. A.; Jiménez, D.; Oliver, E. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1491-1496.

²⁴⁹ San Feliciano, A.; Del Corral, J. M. M.; Gordaliza, M.; Salinero, M. A. *Mag. Res. Chem.* **1993**, *31*, 841-844.

3.6. CARACTERIZACIÓN DE PALMITATO DE GAMMACERANILO (77)

Como la cromatografía en columna del extracto de las hojas de *Abies marocana* eluyendo con H:AcOEt 99:1, permitió aislar el compuesto **77** como un sólido blanco. Los espectros iniciales de ^1H y ^{13}C RMN de **77** indicaron que se trataba de un producto de estructura simétrica y notablemente compleja, posiblemente un triterpenoide esterificado con dos unidades de ácido graso. Por ello, para facilitar su análisis estructural se recurrió a la saponificación de los ácidos grasos.

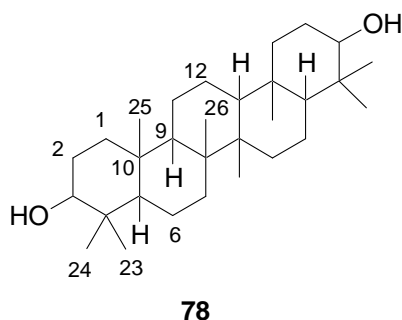


La saponificación permitió aislar el resto insaponificable **78**. Además la neutralización de la mezcla de reacción, extracción, metilación y análisis CG-SM, permitió identificar el ester graso como palmitato de metilo.²⁵⁰ De esta manera se pudo deducir que el producto natural **77** se trataba del palmitato del diol **78**.

A continuación se aborda el análisis estructural del **78**. El espectro de masas del compuesto **78** presenta el ion molecular a m/z 444 que concuerda con la fórmula molecular $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_2$ y que corresponde a cinco equivalentes de doble enlace.

En su espectro de ^{13}C RMN no se observan señales de carbonos olefinicos sugiriendo que el compuesto posee cinco anillos en su molécula. Además presenta las señales de cuatro metilos (a 15.4, 15.9, 16.45 y 28.0 ppm), cinco metilenos (a 18.4, 21.1, 27.4, 33.1 y 38.7 ppm), tres metinos (50.2, 55.1 y 79.0 ppm) y tres carbonos cuaternarios (a 37.0, 38.8 y 41.7 ppm), sugiriendo que se trata de un compuesto simétrico. En su espectro de ^1H RMN destacan las siguientes señales: un doblete ancho a 0.70 ppm, que integra por un hidrogeno. Cuatro singletes a 0.79, 0.84, 0.98 y 1.00 ppm respectivamente atribuibles a cuatro metilos. Un doblete a 3.23 ppm con dos constantes de acoplamiento $J = 10.9$ y 5.2 Hz, que integra por un hidrogeno y que presenta un desplazamiento químico característico de un protón geminal a un hidroxilo. Su espectro de IR presenta una señal a 3433 cm^{-1} característica de un OH corroborando lo que se ha comentado anteriormente. Con estos datos propusimos tentativamente la estructura siguiente.

²⁵⁰ Palmitato de metilo se identificó por la base de datos electrónicos NBS7K



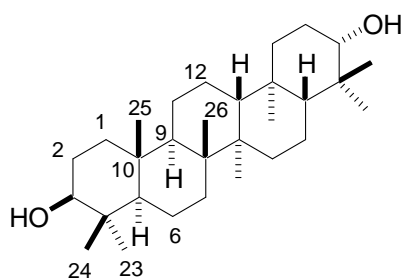
El espectro de COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ nos permitió atribuir a los protones las señales correspondientes. Se observa la conectividad entre la señal a 3.23 ppm del protón geminal al hidroxilo con la señal a 1.62 ppm asignable a uno de los protones del grupo metileno en posición 2, este protón está conectado simultáneamente a la señal a 1.73 ppm asignable a uno de los protones del grupo metileno en posición 1 y a la señal a 0.94 ppm asignable al otro protón del grupo metileno en posición 2, este protón a su vez, está conectado a la señal a 0.90 ppm asignable al otro protón del grupo metileno en posición 1.

Se observó la conectividad entre la señal a 0.70 ppm asignable al protón H-5 con la señal a 1.42 ppm asignable a uno de los protones del grupo metileno en posición 6. Este protón está conectado con la señal a 1.55 ppm asignable al otro protón del grupo metileno en posición 6 que está conectado a su vez con la señal a 1.48 ppm asignable a uno de los protones del grupo metileno en posición 7, este protón está conectado con la señal a 1.28 ppm asignable al otro protón del grupo metileno en posición 7.

Se observó la conectividad también entre la señal a 1.25 ppm con la señal a 1.30 ppm asignable a uno de los protones del grupo metileno en posición 11, este protón está conectado con la señal a 1.53 ppm asignable al otro protón del grupo metileno en posición 11.

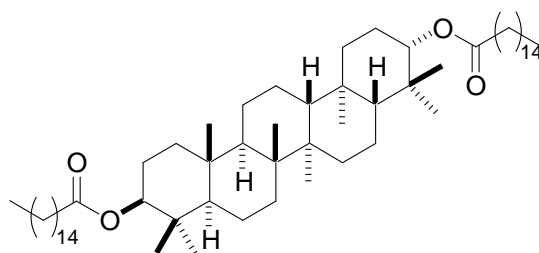
Las correlaciones a larga distancia entre las señales de los protones de los metilos a 1.00 y 0.79 ppm y la señal del carbono oxigenado sugirió que los dos metilos son geminales. Las correlaciones a larga distancia entre las señales de los protones de los metilos a 1.00, 0.84 y 0.79 ppm y la señal del metino a 55.2 ppm nos permitió asignar la señal a 0.84 ppm a los protones del metilo en posición 25 y la señal a 55.2 ppm al carbono en posición 5. Además, las correlaciones a larga distancia entre las señales de los protones de los metilos a 0.98 y 0.84 ppm y la señal a 50.3 ppm nos permitió asignar la señal a 0.98 ppm a los protones del metilo en posición 26 y el metino a 50.3 ppm al carbono en posición 9.

Las experiencias NOE nos permitieron asignar la estereoquímica del compuesto **78**. Así, la irradiación sobre el metilo en C-23 generó NOE en los protones H-24, H-3 y H-5 y la irradiación sobre el metilo en C-25 generó NOE en los protones H-24 y H-26 lo que sugiere que la unión interanular entre los anillos A y B; B y C presenta configuración *trans*, y que el grupo hidroxilo se encuentra en disposición β -ecuatorial.

**78**

Todos estos datos espectroscópicos confirmaron la estructura propuesta para **78**. Además concuerdan con los detallados en bibliografía.²⁵¹

Todo ello nos lleva a establecer la estructura del compuesto **77** como palmitato de gammaceranilo, producto natural no descrito anteriormente en bibliografía.

**77**

²⁵¹ Tanaka, R.; Matsunaga, S. *Phytochemistry*. **1992**, *31*, 3535-3539.

En resumen, en el extracto de las hojas de *Abies marocana* recolectados en el Rif, se identificó los compuestos siguientes: *cis*-abienol, 13-*epi*-sclareol, ácido dihidroabiético, β -sitosterol y abieta-7,13-dien-3-ol y el derivado triterpenoide palmitato de gammaceranilo, un nuevo producto natural que asignamos la estructura química **77** en base a sus características espectroscópicas. Dada la complejidad estructural de este metabolito, su estructura química debería ser confirmada mediante síntesis inequívoca. Sin embargo, los métodos de síntesis actualmente disponibles no facilitan la preparación rápida y eficaz de este tipo de compuestos. Por ello, decidimos dedicar una buena parte de este Tesis al desarrollo de nuevos métodos de formación de enlaces C-C que pudieran facilitar la síntesis de compuestos policíclicos complejos como **77** y otros procesos relacionados.

**B- DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE
FORMACIÓN DE ENLACES C-C BASADOS
EN SISTEMAS MULTIMETÁLICOS**

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Resultados y Discusión

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

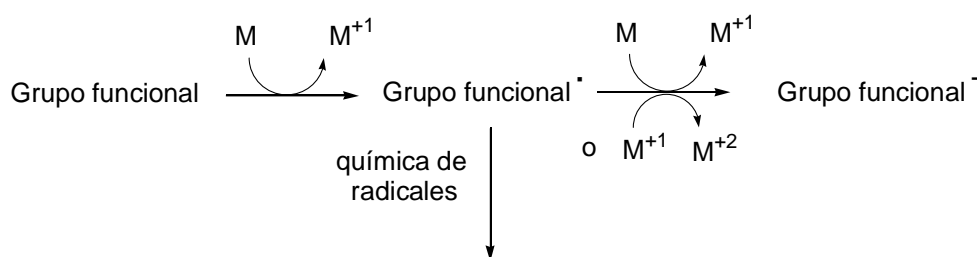
La formación de enlaces C-C constituye uno de los objetivos fundamentales en síntesis orgánica. La mayoría de métodos conocidos para alcanzar este objetivo están basados en la química de carbaniones y carbocationes.²⁵² Sin embargo, durante las últimas décadas, la química de los radicales libres ha despertado un interés renovado y numerosos autores han centrado sus esfuerzos en el estudio de su formación, su reactividad, su selectividad y estereoquímica, obteniendo resultados que los han convertido en una herramienta imprescindible en la síntesis orgánica actual.²⁵³ Los radicales libres también se encuentran relacionados con procesos biológicos como por ejemplo los radicales implicados en los procesos de oxidación y el consiguiente envejecimiento de las células en los seres vivos.²⁵⁴

²⁵² Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Vol. A and B.*; Plenum Press, New York, **1990**.

²⁵³ a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon Press, Oxford, **1986**. b) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*; Wiley, New York, **1995**.

²⁵⁴ Metzler, D. E. *Biochemistry, The Chemical Reactions of Living Cells*; Academic Press, London, **2001**; Cap. 15 y 16.

Se conocen diversos reactivos capaces de llevar a cabo procesos radicalarios. Algunos metales de transición, por ejemplo, pueden llevar a cabo reducciones monoeléctricas generando especies radicalarias que evolucionan de diferente manera dependiendo de las condiciones experimentales (esquema 67).



Esquema 67. Generación de radicales libres mediante reducción monoeléctrica.

Dentro de este contexto, los complejos de titanoceno(III) se han convertido en los últimos años en reactivos muy útiles para la formación de enlaces C-C mediante química de radicales. Como se ha descrito en la introducción de la presente Tesis Doctoral, Nugent y Rajanbabu¹⁵ fueron pioneros en la utilización de los complejos de titanoceno(III) en síntesis orgánica, destacando sus trabajos sobre apertura homolítica de epóxidos. Tras la apertura, el radical formado puede dar lugar a diferentes productos como, por ejemplo, el correspondiente alcohol o la olefina. Este radical formado también se puede adicionar intermolecularmente a compuestos carbonílicos α,β -insaturados o bien intramolecularmente a olefinas o alquinos generando los correspondientes compuestos cíclicos. Posteriormente el grupo del profesor Gansäuer^{20b,23,24,25,26} ha estudiado en profundidad la química de los complejos de

¹⁵ a) Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561--8562. b) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527. c) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A., Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409. d) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

^{20b} Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Geich-Gimbel, D. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983-4990.

²³ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143-2144. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.

²⁴ Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Fielenbach, D. *Synthesis*, **2004**, 2567-2573.

²⁵ Gansäuer, A.; Rinker, B.; Barchuk, A.; Nieger, M. *Organometallics*, **2004**, *23*, 1168-1171.

titanoceno(III), destacando el desarrollo de procesos catalíticos tanto para la apertura de epóxidos como para acoplamiento pinacolínico de compuestos carbonílicos. La posibilidad de trabajar con cantidades subestequiométricas de titanoceno(III) presenta ventajas frente a otros complejos metálicos radicalarios que hasta el momento se necesitan en cantidades estequiométricas o en exceso. Otra ventaja que presentan los complejos radicalarios de titanoceno(III) frente a otros metales como Sm(II) es la posibilidad de introducir sustituyentes quirales en la esfera de coordinación del metal de manera que se pueden desarrollar procesos de catálisis enantioselectiva.

En nuestro laboratorio, hemos venido siguiendo la línea abierta por Rajanbabu y Nugent y el grupo del prof. Gansäuer. En trabajos previos a esta Tesis se ha llevado a cabo el estudio del efecto de agua y otros disolventes en los procesos promovidos por titanoceno(III), comprobando que el agua es un excelente donador de protones en este tipo de reacciones.²¹ También se han desarrollado procesos de ciclación radicalaria en cascada promovidos y/o catalizados por titanoceno(III), y esta estrategia se ha aplicado a la síntesis de diferentes productos naturales.²²

En este sentido unos de los objetivos de la presente Tesis Doctoral se orientan a continuar y ampliar el estudio de las aplicaciones sintéticas de los complejos de titanoceno(III), especialmente en reacciones de formación de enlaces C-C, como son las reacciones de alilación tipo Barbier.

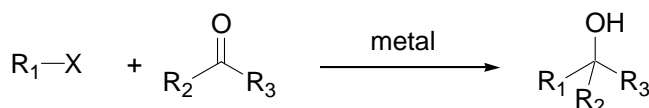
²⁶ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett*. **2000**, 1357-1359. b) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis*, **2001**, 2500-2520.

²¹ a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571. b) Rosales, A.; Estévez, E. R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *44*, 319-322.

²² a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078. b) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788. c) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921.

1. REACCIONES TIPO BARBIER PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)

La reacción de Barbier conocida desde el siglo XIX,²⁵⁵ consiste en la adición de haluros de alquilo a compuestos carbonílicos promovida por Mg, aunque desde esa fecha se ha encontrado que otros elementos, especialmente metales de transición, también son capaces de promover la reacción.²⁸



Esquema 68. Reacción de Barbier.

Desde un punto de vista práctico las reacciones en fase heterogénea no son siempre deseables a causa de algunas desventajas como la dependencia de la reacción del grado de activación del metal, de su solubilidad y de la eficacia de la agitación. Por otro lado, las versiones enantioselectivas de este tipo de procesos se presumen complicadas. En cambio, en los procesos en fase homogénea las condiciones experimentales son más sencillas de controlar y admiten ligandos quirales en el catalizador organometálico, que facilitan la síntesis asimétrica.

Por otro lado, los complejos de aliltitanio se han mostrado reactivos frente a compuestos carbonílicos como se ha visto en la introducción de la presente T. Doctoral, permitiendo incluso síntesis enantioselectivas utilizando por ejemplo los complejos quirales de Duthaler.³⁵ Sin embargo, en todos los casos se necesitan cantidades estequiométricas o notables excesos de reactivo quiral con los inconvenientes derivados de la preparación de grandes cantidades de estos complejos.

²⁵⁵ Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, 128, 110.

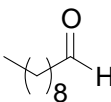
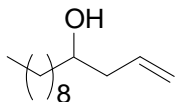
²⁸ March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*; John Wiley & Sons, Inc. New York, **1992**, 921.

³⁵ a) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 494-495. b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321-2336.

En este contexto nos planteamos el desarrollo de nuevos procesos tipo Barbier de alilación de compuestos carbonílicos catalizados por complejos de titanoceno(III). Estos procesos serían ventajosos frente a las reacciones promovidas por samario³⁶ o cromo,^{44,45,46,47} no sólo desde el punto de vista económico, sino también por su inocuidad para la salud y el medio ambiente. Además, la posibilidad de utilizar complejos de titanio con ligandos homoquirales abriría una entrada hacia versiones enantioselectivas.

En un trabajo preliminar de nuestro grupo de investigación se observó que se pueden llevar a cabo reacciones tipo Barbier empleando proporciones estequiométricas y subestoequiométricas de titanoceno(III).²⁵⁶ En la tabla 5 se resumen algunos de los resultados obtenidos.

Tabla 5. Productos de alilación de compuestos carbonílicos con bromuro de alilo, catalizada por titanoceno(III).

Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo utilizado (Rendimiento)
 <p>79</p>	 <p>80 (90%)</p>

³⁶ Para una visión general, ver review: Kagan, H. B. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10351-10372.

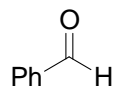
⁴⁴ Kamijo, S.; Yamamoto, Y. En *Multimetallic Catalysts in Organic Síntesis*. Shibasaki, M.; Yamamoto, Y.; Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**, 20-21.

⁴⁵ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.

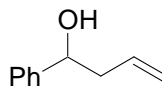
⁴⁶ a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050. b) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646. c) Kishi, Y. *Pure. Appl. Chem.* **1992**, *64*, 343-350.

⁴⁷ a) Fürstner, A.; Shi, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357. b) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1046.

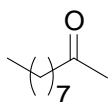
²⁵⁶ Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Comm.* **2004**, *22*, 2628-2629.



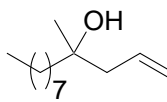
81



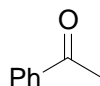
82
(80%)



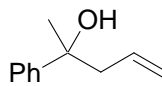
83



84
(100%)

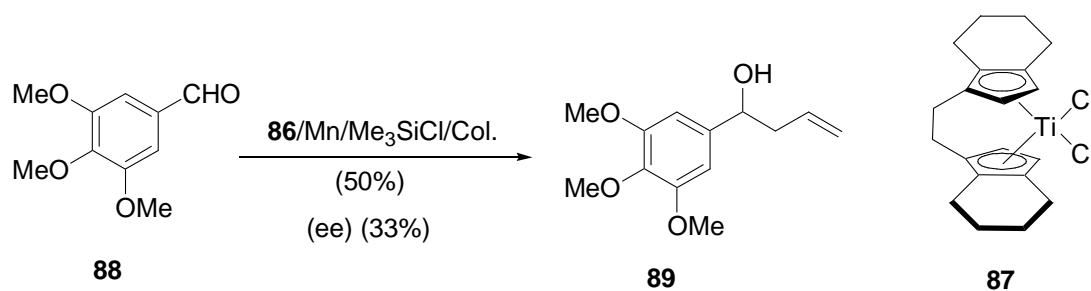


85



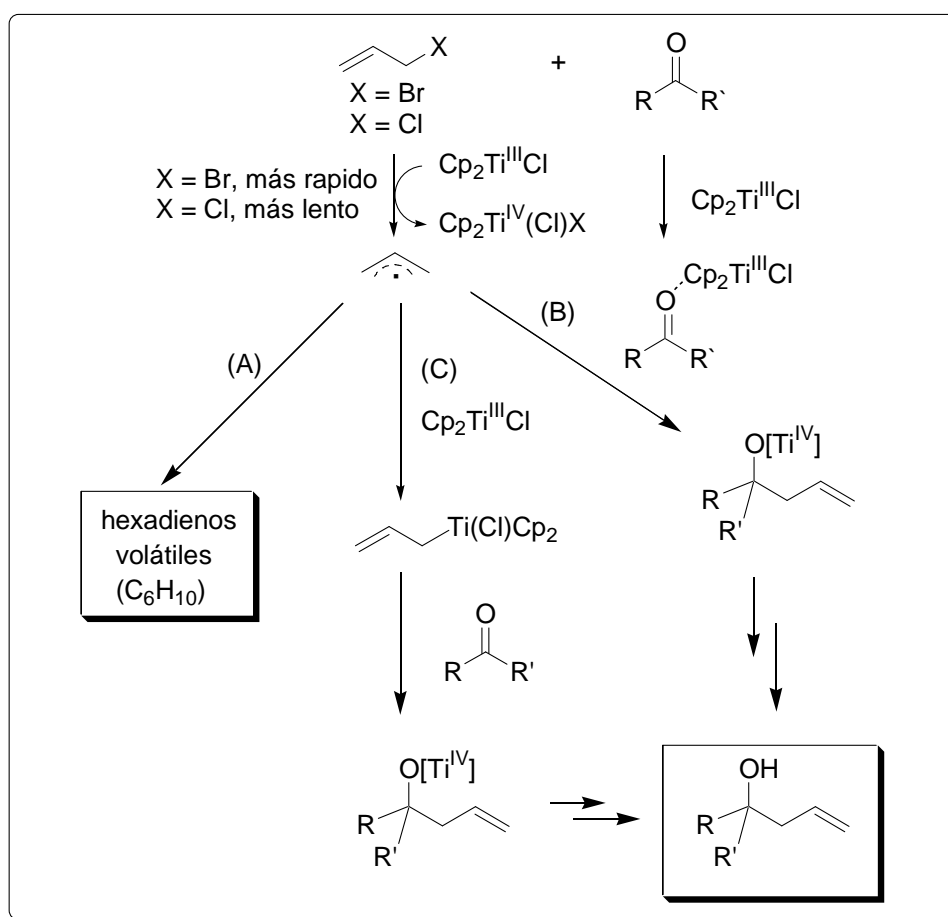
86
(86%)

Cuando se utilizó un complejo de titanoceno quirral comercial como por ejemplo el complejo de Brintzinger (**87**) se obtuvieron rendimientos aceptables de productos óptimamente activos (Esquema 69).



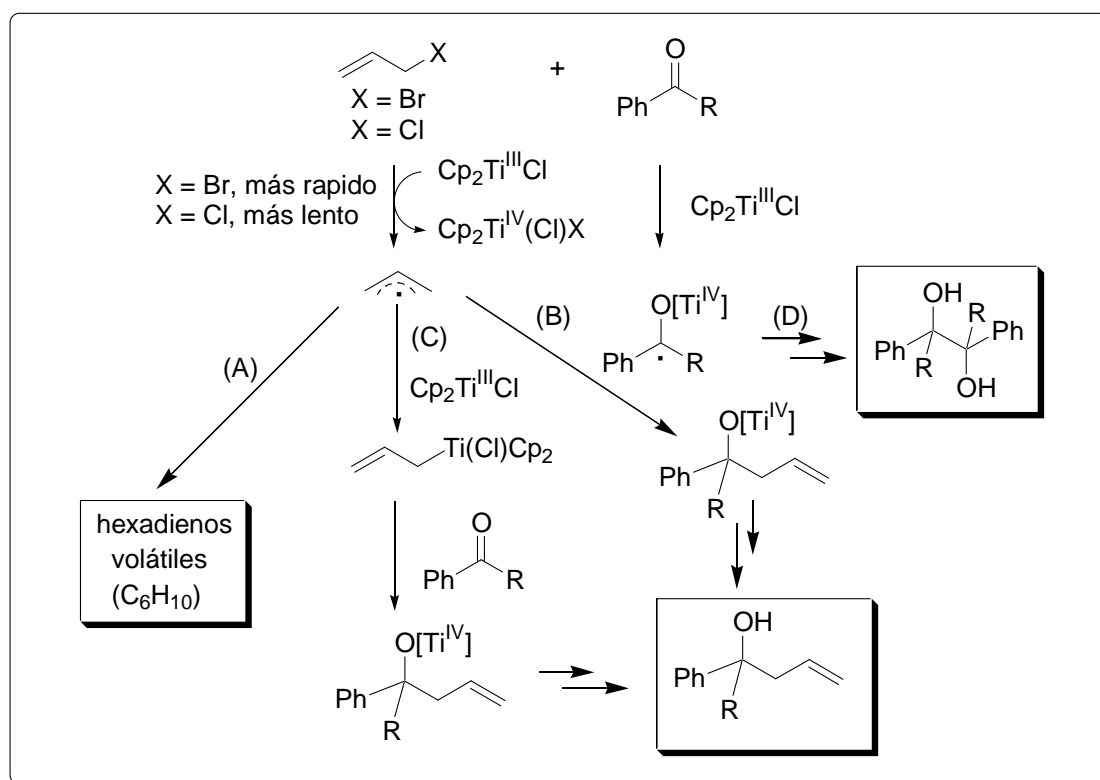
Esquema 69.

Para justificar estos resultados preliminares se propusieron varias alternativas mecánicas (esquema 70). En todos los casos el primer paso consiste en la formación de un radical alilo a partir del haluro correspondiente por reacción con una molécula de titanoceno(III). Ese radical alilo puede dar lugar a tres procesos diferentes: reacciones de dimerización con otro radical alilo (proceso A), adiciones directas sobre el compuesto carbonílico (proceso B), o reacción con otra molécula de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ para formar un complejo de aliltitano, que se comportaría como un organometálico común adicionándose sobre el aldehído o cetona de partida (proceso C). En los dos últimos casos se obtendría el mismo producto de adición tipo Barbier. La proporción de productos obtenidos por una u otra vía dependería de la velocidad relativa de cada uno de los procesos.



Esquema 70. Diferentes alternativas mecánicas para la adición de haluros de alilo a compuestos carbonílicos alifáticos mediada por titanoceno(III).

Cuando la reacción de adición de haluros de alilo mediada por titanoceno(III) se lleva a cabo sobre compuestos carbonílicos aromáticos se puede formar un radical cetilo en presencia de titanoceno(III) con cierta facilidad (esquema 71). El radical cetilo se puede unir al radical alilo también formado o bien dar lugar a productos de acoplamiento pinacolínico (proceso D). Este comportamiento dificultaría el uso de cloruros de alilo en reacciones de adición a carbonilos aromáticos ya que como la formación del radical alílico a partir de cloruro es más lenta debido a la mayor energía de disociación de enlace C-Cl (71 ± 1 Kcal/mol,²⁵⁷ frente a 47 ± 2 Kcal/mol del enlace C-Br en el bromuro de alilo²⁵⁸), que la formación del radical cetilo, éste dimerizaría evolucionando hacia el pinacol correspondiente.

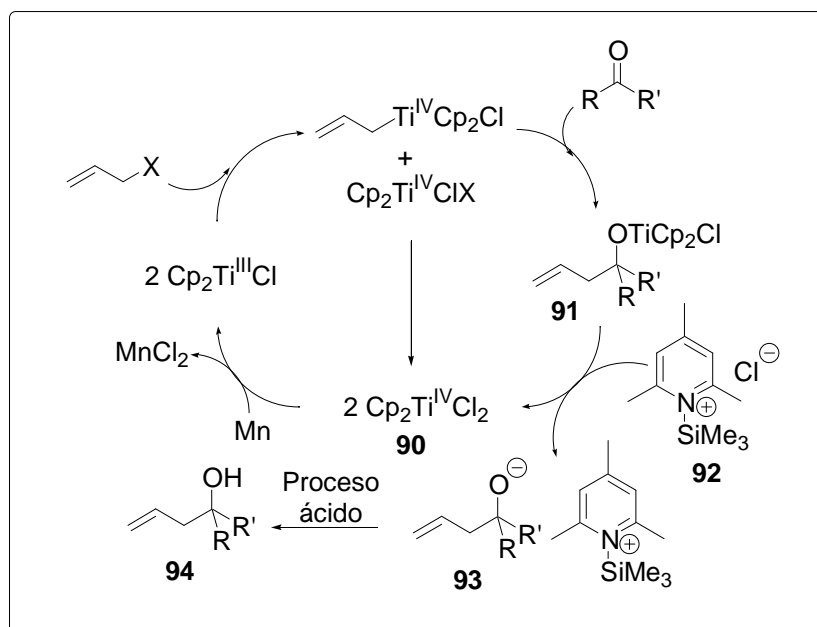


Esquema 71. Diferentes alternativas mecanísticas para la adición de haluros de alilo a compuestos carbonílicos aromáticos mediada por titanoceno(III).

²⁵⁷ Zavitsas, A. A. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 5573-5577.

²⁵⁸ Szwarc, M.; Ghosh, B. N.; Sehon, A. H. *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 1142-1149.

Para la reacción de adición de haluros de alilo sobre compuestos carbonílicos catalizada por titanoceno(III), se propuso el siguiente ciclo catalítico (esquema 72).



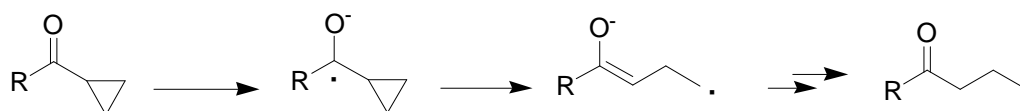
Esquema 72. Reacción de Barbier catalizada por titanoceno(III).

A partir del compuesto carbonílico original, haluro de alilo y dos equivalentes de Cp₂TiCl, se formaría el alcoxititanio **91** que posteriormente se hidrolizaría en presencia del agente regenerador **92** (formado a partir de la mezcla de Me₃SiCl y 2,4,6-colidina) para generar Cp₂TiCl₂, que se reintegra al ciclo catalítico y el alcóxido **93**, que tras el procesado final de la reacción rinde el alcohol producto de la reacción **94**.

Con estos antecedentes decidimos llevar a cabo nuevas experiencias para clarificar tanto el mecanismo de la reacción como su rango de aplicación.

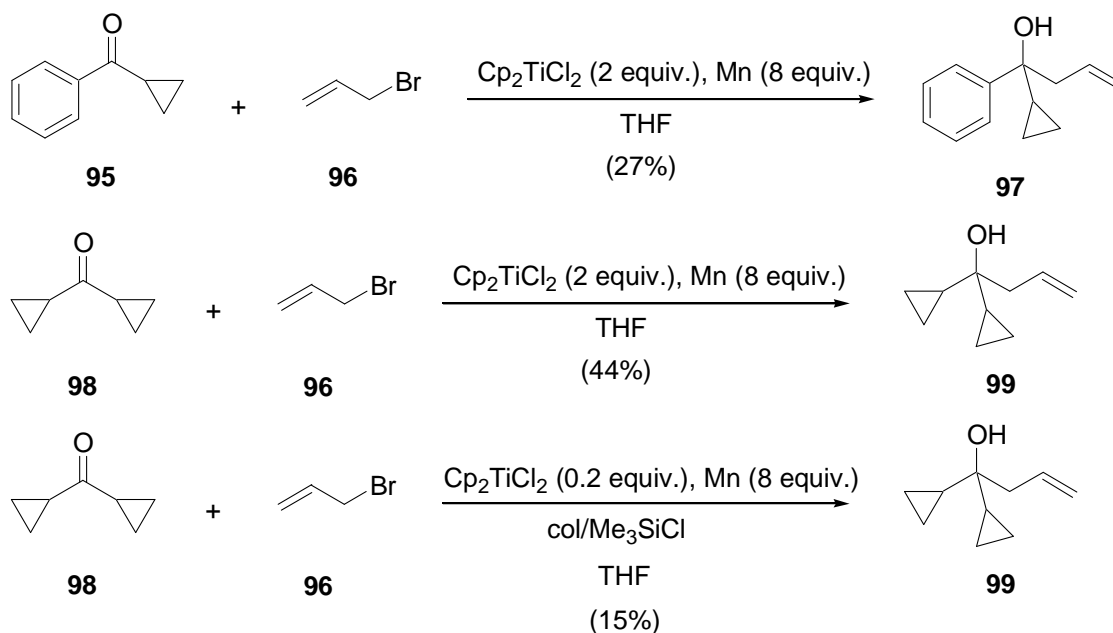
1.1. REACCIONES DE ALILACIÓN DE CICLOPROPIL CETONAS

Uno de los procesos propuestos anteriormente (esquema 70, proceso B) sugería que la reacción de adición del radical al grupo carbonilo estaba facilitada por la coordinación del complejo de Cp_2TiCl al compuesto carbonílico. Para confirmar esta propuesta se llevó a cabo la reacción de adición de haluro de alilo a ciclopropil cetonas, puesto que en este caso si se forma un cetil radical debería reordenarse rápidamente hacia el producto de apertura del anillo de ciclopropano (esquema 73).²⁵⁹



Esquema 73. Reordenamiento de ciclopropano.

En concreto la reacción de adición de haluro de alilo se llevó cabo sobre ciclopropilfenilcetona y dicitlopropil cetona empleando cantidades estequiométricas o subestequiométricas de Cp_2TiCl .



²⁵⁹ Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals In Organic Síntesis*; Wiley. VCH. Weinheim, 2001, Vol.1. 362-365.

En ningún caso se observaron productos de reordenamiento del anillo de ciclopropano, lo que sugiere que en el mecanismo del proceso de adición tipo Barbier no participa un radical cetilo, puesto que éste hubiera sufrido apertura del anillo ciclopropánico, como se ha indicado anteriormente (esquema 73).

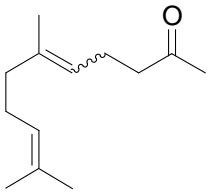
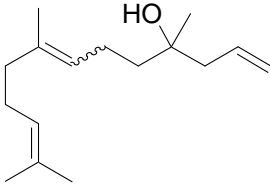
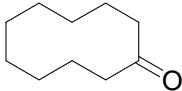
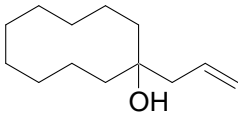
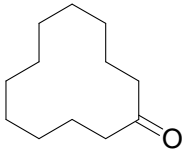
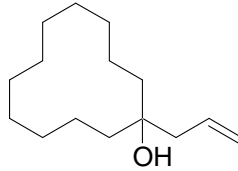
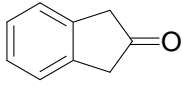
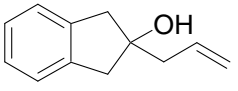
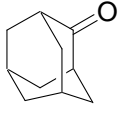
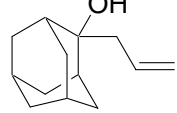
1.2. ESTUDIO DEL ÁMBITO DE LA REACCIÓN

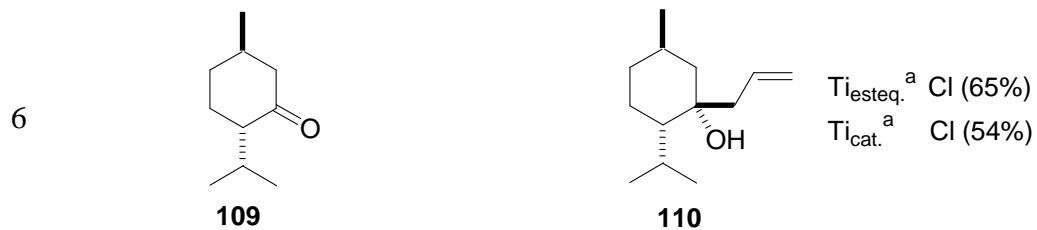
Otro de los objetivos de la presente Tesis Doctoral es comprobar la generalidad y limitaciones de este proceso, para lo cual se han llevado a cabo reacciones con aldehídos y cetonas de diferente naturaleza (alifáticos, aromáticos, α,β -insaturados, cíclicos, etc). En primer lugar, las reacciones se llevaron a cabo empleando cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl (1 equiv. de substrato de partida, 2 equiv. de Cp_2TiCl_2 , 8 equiv. de Mn y 2 equiv. de haluro de alilo). Posteriormente, se repitieron estas reacciones empleando cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl (1 equiv. de substrato de partida, 0.2 equiv. de Cp_2TiCl_2 , 8 equiv. de Mn, 7 equiv. de colidina y 4 equiv. de Me_3SiCl). La mezcla colidina/ Me_3SiCl se utilizó como agente regenerador de titanoceno.^{260,22b} Como haluro de alilo se utilizó tanto bromuro de alilo como cloruro de alilo, que presentaron perfiles de reactividad diferentes frente a compuestos carbonílicos aromáticos y alifáticos, como se ha comentado anteriormente. También se varió la concentración de los haluros alílicos en la reacción por adición lenta del haluro al medio de reacción. Los resultados obtenidos se resumen en las tablas 6 y 7.

²⁶⁰ Esta mezcla se desarrolló en nuestro grupo de investigación: Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

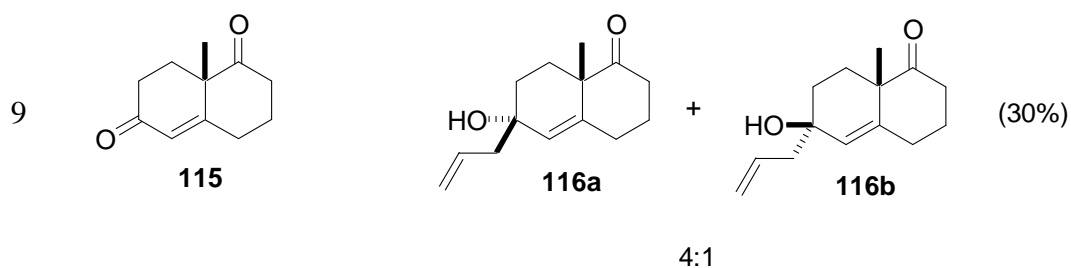
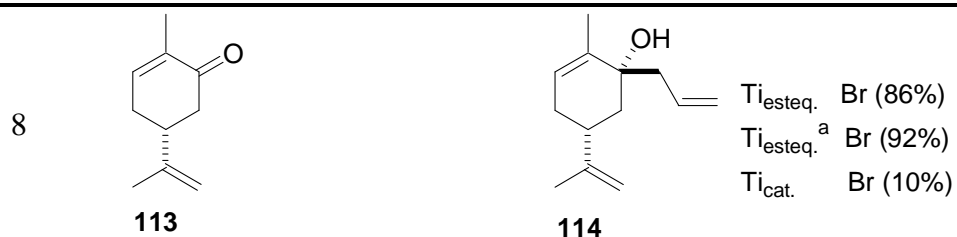
^{22b} Justicia, J. J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Valvidia, M. V.; Haïdor, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

Tabla 6. Reacciones de alilación de cetonas promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).

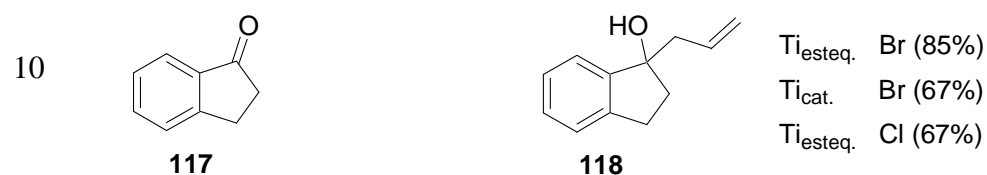
Entrada	Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo utilizado (Rendimiento)
<u>CETONAS ALIFATICAS</u>		
1		 Ti _{esteq.} Br (65%) Ti _{cat.} Br (83%) Ti _{esteq.} Cl (85%)
2		 Ti _{esteq.} ^a Br (46%) Ti _{esteq.} ^a Cl (53%) Ti _{cat.a} Cl (85%)
3		 Ti _{esteq.} ^a Br (97%) Ti _{esteq.} ^a Cl (90%) Ti _{cat.} ^a Br (88%)
4		 Ti _{esteq.} Cl (53%) Ti _{cat.} Cl (15%)
5		 Ti _{esteq.} ^a Br (32%) Ti _{esteq.} ^a Cl (68%) Ti _{cat.} ^a Cl (47%)

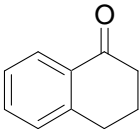
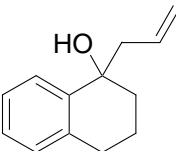
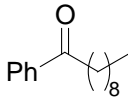
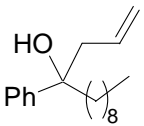
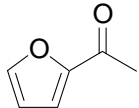
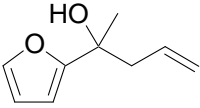
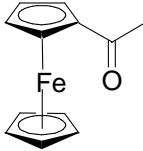
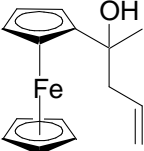


CETONAS α,β -INSATURADAS



ARILCETONAS



11			$Ti_{esteq.}$ Br (52%) $Ti_{esteq.}$ Cl (72%) $Ti_{cat.}$ Br (52%)
12			$Ti_{esteq.}$ Br (100%) $Ti_{cat.}$ Br (53%)
13			$Ti_{esteq.}$ Br (12%) $Ti_{esteq.}$ Cl (50%) $Ti_{cat.}$ Cl (31%)
14			$Ti_{esteq.}$ Br (62%) $Ti_{cat.}$ Br (67%) $Ti_{esteq.}$ Cl (44%)

^a Adición lenta de haluro de alilo

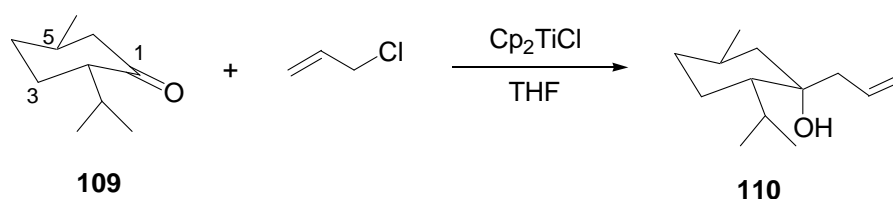
Los resultados expuestos en la tabla 6 indican que la alilación tipo Barbier de cetonas, promovidas o catalizadas por Cp_2TiCl , generó alcoholes terciarios con rendimientos que varían entre un moderado 10% para la reacción entre la cetona α,β -insaturada **113** y bromuro de alilo catalizada por Cp_2TiCl y un excelente rendimiento prácticamente cuantitativo para la reacción entre arilcetona **121** y bromuro de alilo promovida por Cp_2TiCl .

Entre las cetonas alifáticas, los substratos relativamente poco impedidos como **39**, **101**, **103** y **105** (entradas 1-4, tabla 6) se alilaron con rendimientos de aceptables a excelentes (46 a 97%) en reacciones con bromuro o cloruro de alilo promovidas por proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl . Cuando se emplearon proporciones subesteq. de Cp_2TiCl , los rendimientos se mantuvieron o incluso, se incrementaron sensiblemente, como

en el caso del alcohol cíclico **102**, que pasó de un 53 a un 85%. Parece pues evidente que con este tipo de substratos se puede utilizar tanto bromuro como cloruro de alilo y la versión catalítica permite reducir la cantidad de complejo de titanoceno en un orden de magnitud sin perjuicio para los rendimientos.

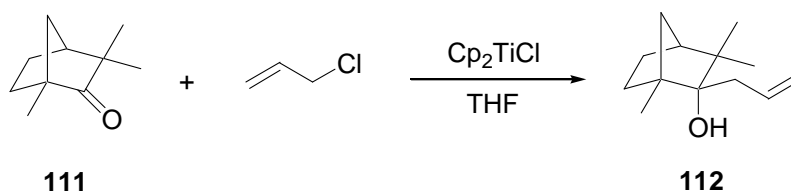
Las entradas 5-7 de la tabla 6 presentan reacciones con cetonas con cierto impedimento estérico. En estos casos el empleo de cloruro de alilo proporcionó mejores rendimientos que el bromuro de alilo. De hecho, en los ensayos de reacción entre **109** y **111** con bromuro de alilo, no se detectó producto de alilación (resultados no recogidos en tabla 6). Además, en la reacción entre **107** y cloruro de alilo catalizada por Cp_2TiCl , se observó cierta disminución en el rendimiento del alcohol **108** (de 68 a 47%). Estos resultados podrían derivar de una reacción de alilación relativamente lenta a causa del impedimento estérico de las cetonas **107**, **108** y **111**. Así, los radicales alilo formados incrementarían fácilmente su concentración, especialmente a partir de bromuro de alilo, consumiéndose rápidamente en reacciones de dimerización en detrimento de los productos de alilación deseados.

Por otra parte, las reacciones de alilación de **109** y **111** nos permitieron comenzar a estudiar la estereoquímica del proceso. La reacción entre **109** y cloruro de alilo promovida por Cp_2TiCl transcurrió con un grado de estereoselección excelente, proporcionando tan solo uno de los dos estereoisómeros posibles, el alcohol **110** con el grupo alilo en disposición β ecuatorial. La estereoquímica de **110** se asignó en base al NOE observado entre los hidrógenos del metileno alílico y el grupo metilo sobre C-5 (esquema 74).



Esquema 74.

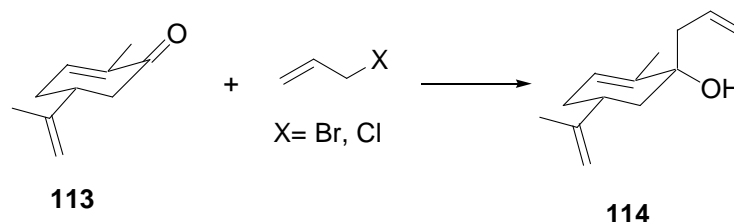
La reacción entre **111** y cloruro de alilo promovida por Cp_2TiCl transcurrió con un grado de estereoselección excelente, proporcionando tan solo uno de los dos estereoisómeros posibles, el alcohol **112** resultante de un ataque exo al grupo carbonilo (esquema 75). La estereoquímica de **112** se asignó por comparación de sus datos espectroscópicos (^{13}C RMN) con los descritos en bibliografía.²⁶¹



Esquema 75.

Las entradas 8 y 9 de la tabla 6 corresponden a cetonas α,β -insaturadas (**113** y **115**), que proporcionaron los correspondientes alcoholes alílicos (**114** y **116** respectivamente) con rendimientos entre 53 y el 86% cuando se trataron con bromuro de alilo en presencia de proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl . Al contrario de lo observado para las cetonas alifáticas impedidas (**107**, **109** y **111**), el tratamiento de **115** con cloruro de alilo proporciona un rendimiento inferior al obtenido con bromuro de alilo.

Al igual que en el caso de la cetona saturada **109** la alilación de la cetona α,β -insaturada **113** promovida y catalizada por Cp_2TiCl transcurrió con elevada estereoselectividad, generándose tan solo el estereoisómero **114** con el grupo alilo entrante en disposición *trans* con respecto al grupo isopropilo (esquema 76).

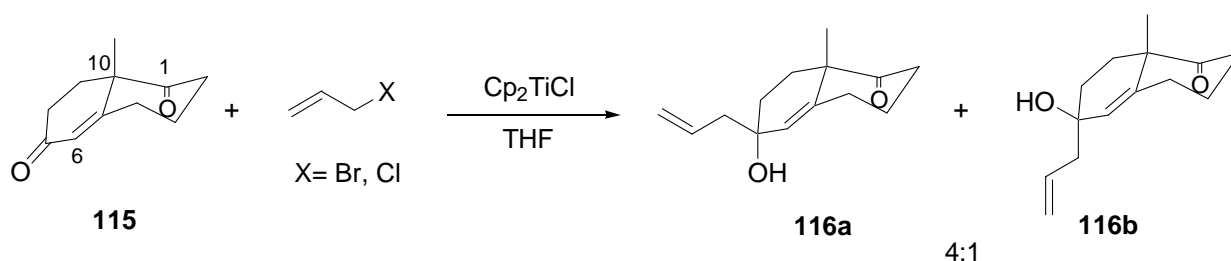


Esquema 76.

²⁶¹ Dimitrov, V.; Simova, S.; Kostova, K. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 1699-1706.

Esta estereoquímica es idéntica a la observada por Zhao y Burnell para la reacción entre **113** y bromuro de alil magnesio.²⁶² Estos autores justificaron la estereoselectividad del proceso invocando que la adición del radical alilo sobre el carbonilo por la posición ecuatorial está impedida estéricamente por el grupo metilo.

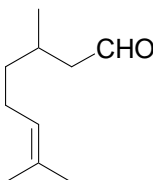
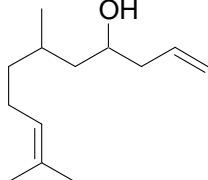
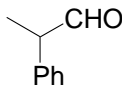
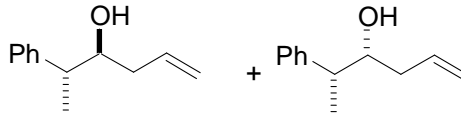
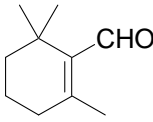
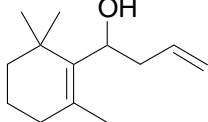
En la alilación de **115** promovida por Cp_2TiCl el grado de estereoselectividad es algo inferior al caso anterior, obteniéndose una mezcla de epímeros en proporciones relativas de 4 a 1. La estereoquímica del epímero mayoritario **116a** se asignó con la ayuda de experiencias NOE, puesto que la irradiación de los protones del metileno alílico generó NOEs en el metilo sobre el C-10 (esquema 77). Es de destacar que solo se ha obtenido el alcohol terciario **116** producto de adición sobre el carbonilo en C-7, lo que sugiere la inactividad del carbonilo C-1 probablemente derivada del impedimento estérico ejercido por el metilo angular.



Esquema 77.

²⁶² Zhao, L.; Burnell, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291-3294.

Tabla 7. Productos de alilación de aldehídos promovidos y/o catalizados por titanoceno(III).

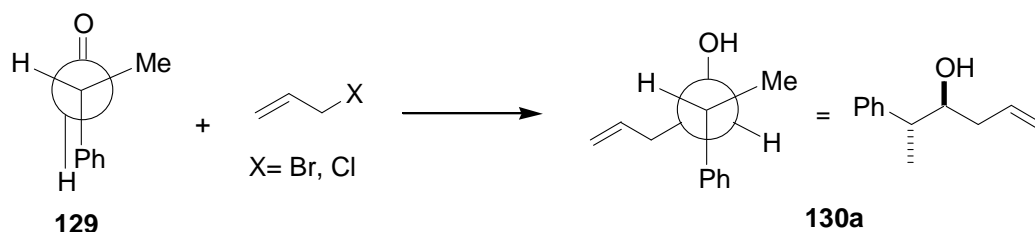
Entrada	Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo utilizado (Rendimiento)
1	 <p>127</p>	 <p>128</p> <p>Ti_{esteq.} Br (43%) Ti_{esteq.} Cl (48%) Ti_{esteq.}^a Cl (72%) Ti_{cat.}^a Cl (81%)</p>
Mezcla de diaestereoisómeros 1:1		
2	 <p>129</p>	 <p>130a + 130b</p> <p>85:15</p> <p>Ti_{esteq.} Br (78%) Ti_{cat.}^a Br (65%) Ti_{esteq.}^a Cl (63%)</p>
3	 <p>131</p>	 <p>132</p> <p>Ti_{esteq.} Br (45%) Ti_{esteq.} Cl (16%)</p>

^a Adición lenta de haluro de alilo.

Los resultados expuestos en la tabla 7 indican que la alilación tipo Barbier de aldehídos, promovidas o catalizadas por Cp₂TiCl, generó alcoholes secundarios con rendimientos que variaron entre un moderado 16% para la reacción entre β-ciclocitral (**131**) y cloruro de alilo promovida por Cp₂TiCl y un buen rendimiento 81% para la reacción entre citronelal (**127**) y cloruro de alilo catalizada por Cp₂TiCl.

En el caso de β -ciclocitral (**131**) (entrada 3), el rendimiento disminuyó notablemente cuando se empleó el cloruro de alilo. Parece que en este resultado se puede explicar si al formarse más lentamente el radical alilo se produce preferentemente la reacción de pinacolización, lo que se traduce en una disminución del rendimiento. Sin embargo, en el caso del aldehído **127** no pinacolizable (entrada 1) el empleo de cloruro de alilo incrementa el rendimiento.

Las reacciones de alilación de **127** y **129** nos permitieron también estudiar la estereoquímica del proceso. La reacción entre **129** y haluros de alilo promovida o catalizada por Cp_2TiCl transcurrió con un grado de diaestereoselección aceptable. El proceso proporcionó una mezcla de diaestereoisómeros en proporciones relativas de 85 a 15. Al diaestereoisómero mayoritario **130a**, se le asignó la configuración *anti*, por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía.²⁶³ El curso estereoquímico de la reacción es el que cabe esperar atendiendo a la regla de Cram.²⁶⁴ (esquema 78).



Esquema 78.

La reacción entre **127** y los haluros de alilo promovida o catalizada por Cp_2TiCl proporcionó una mezcla de diastereoisómeros en proporciones relativas 1:1. Al contrario que en el caso anterior en esta ocasión no se observa diastereoselección indicando que un metilo en posición β de un carbonilo no afecta al curso estereoquímico del proceso.

²⁶³ Pilcher, A. S.; DeShong., P. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901-6905.

²⁶⁴ Ward, R. S. En *Selectivity in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Chichester, England. **1999**, 12-27.

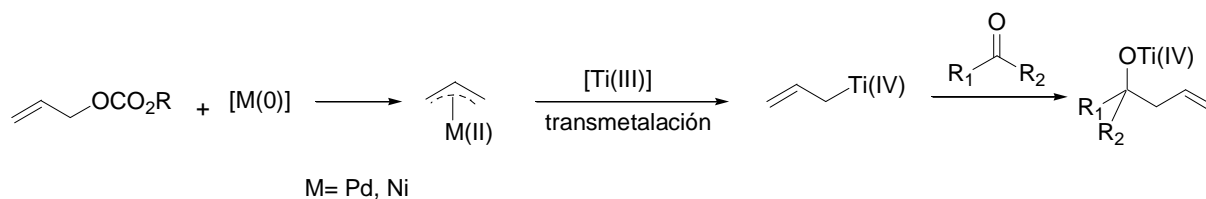
En resumen, la reacción de alilación tipo Barbier a compuestos carbonílicos promovida y/o catalizada por titanoceno(III) es un proceso de tipo general. Además se desarrollan bajo condiciones experimentales fácilmente adaptables al sustrato de partida de manera que permite obtener rendimientos de aceptables a excelentes. En general, el bromuro de alilo funciona bien para compuestos carbonílicos aromáticos, mientras que para sustratos alifáticos es preferible utilizar cloruro de alilo. En general la adición lenta del haluro de alilo correspondiente a sustratos no pinacolizables mejora el rendimiento de reacción. Esta adición lenta garantiza que la proporción relativa compuesto carbonílico frente a las especies alílicas reactivas sea favorable a los procesos de adición, en detrimento de los procesos de dimerización, con el consiguiente aumento en el rendimiento (tabla 6, entrada 8, tabla 7, entrada 1).

2. NUEVAS REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS CON CARBOXILATOS ALÍLICOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR SISTEMAS MULTIMETÁLICOS Ti/Pd

Una de las limitaciones más importantes de la reacción de Barbier es la inestabilidad que muestran a menudo los haluros alílicos y las consiguientes dificultades para su manipulación. Por el contrario los carboxilatos alílicos son substratos estables y fáciles de preparar. Sin embargo, los complejos de titanoceno(III) son incapaces de promover la ruptura homolítica del enlace C-O necesaria para formar la especie nucleófila de aliltitanio. Esto nos llevó a plantearnos la utilización de metales de transición como paladio o níquel como aditivos de la reacción ya que es bien conocida su capacidad para de formar complejos η^3 -alilpaladio⁶⁶ o η^3 -alilníquel⁹⁹ a partir de carboxilatos alílicos. Estos alilmetales tienen carácter electrófilo y por tanto no son capaces por si solos de llevar a cabo ataques nucleófilos a compuestos carbonílicos. Sin embargo un proceso de transmetalación podría facilitar la sustitución del Pd o el Ni por Ti, confiriendo carácter nucleófilo al alilmetal así generado. En este sentido, uno de los principales objetivos de la presente Tesis Doctoral se orientó al desarrollo de procesos de alilación de compuestos carbonílicos y reacciones relacionadas mediante especies de aliltitanio generados a partir de complejos de η^3 -alilpaladio o η^3 -alilníquel mediante procesos de transmetalación (esquema 79).

⁶⁶ a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalyst*. Wiley, New Cork, **1995**, Cap 4.2. b) Para revisión de las aplicaciones: Takacs, J. M.; Harrington, P.; Oppolzer, W. *En Comprehensive Organometallic Chemistry II*. Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Pergamon Press, Oxford, **1995**, Vol 12, Cap. 8.1-8.4.

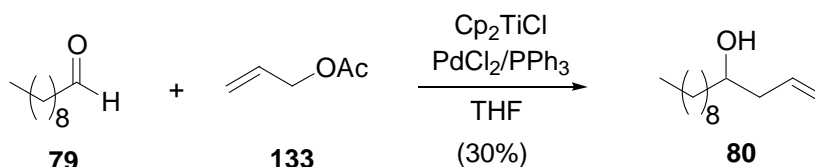
⁹⁹ Para revisión ver: a) Semmelhack, M. F.; Helquist, P. M.; Jones, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5908-5910. b) Semmelhack, M. F. *Org. React.* **1972**, *19*, 115-198. c) Krysan, D. J. "Transition Metal Allyl Complexes π -Allylnickel halides and Other π -Allyl Complexes Excluding Palladium" *En Comprehensive Organometallic Chemistry II*. Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Eds., Elsevier Science Ltd., Oxford, Uk, **1995**, *12*, 959-978.



Esquema 79. Reacción de alilación empleando un sistema multimetálico.

2.1. REACCIONES DE ALILACIÓN

En primer lugar se llevó a cabo un ensayo inicial utilizando cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl_2 (2.0 equiv.) y subestequiométricas de PdCl_2 (0.2 equiv.) y PPh_3 (0.4 equiv.) como ligando de Pd. En este ensayo se utilizó acetato de alilo (**133**) como nucleófilo y decanal (**79**) como compuesto carbonílico modelo (esquema 80).



Esquema 80. Ensayo de alilación del decanal empleando Ti(III)/Pd.

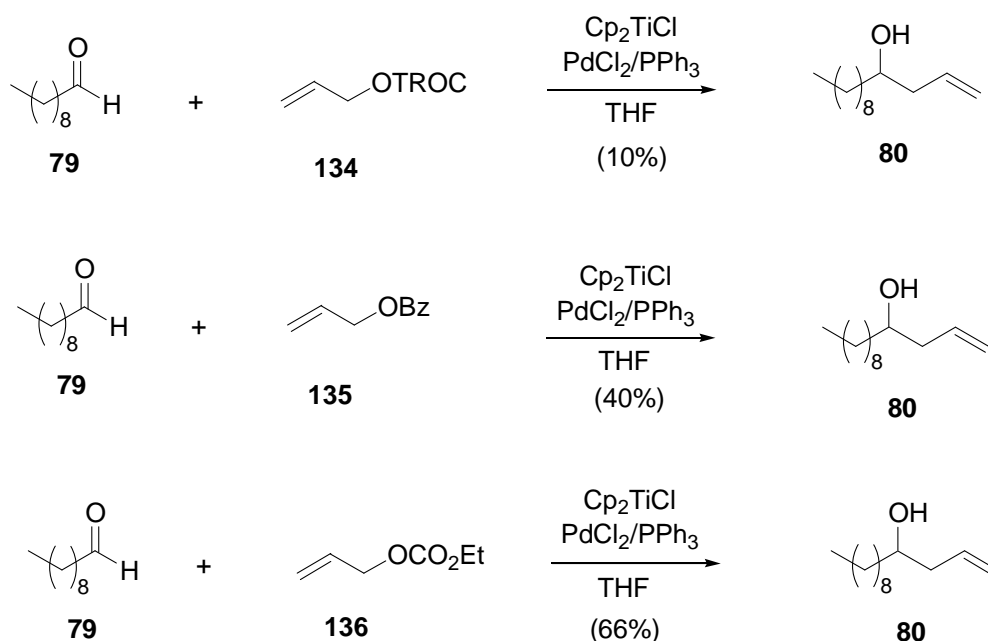
De esta forma, obtuvimos el producto de alilación **80** con rendimiento moderado apoyando la hipótesis inicial. Por ello, decidimos estudiar más detenidamente la influencia del nucleófilo y del catalizador metálico, manteniendo constantes las proporciones de complejo de Ti(III) y compuesto carbonílico.

2.1.1. Estudio de la alilación de decanal empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl

A. Con diferentes carboxilatos alílicos

Además del acetato comercial **133** se utilizaron los carboxilatos **134**, **135** y **136** que se prepararon fácilmente por esterificación de alcohol alílico. Todos ellos son buenos sustratos en reacciones mediadas por metales de transición, presentando normalmente diferencias en su capacidad como grupo saliente.^{82,92,265}

Las reacciones se llevaron a cabo utilizando 1 equiv. de decanal, 2 equiv. de Cp_2TiCl_2 , 8 equiv. de Mn, 0.2 equiv. de PdCl_2 , 0.4 equiv. de PPh_3 y 4 equiv. de carboxilato alílico. Los resultados obtenidos se resumen en el esquema 81.



Esquema 81. Reacción de alilación de decanal con diferentes carboxilatos alílicos.
TROC = tricloroetilcloroformiato.

⁸² Takahara, J. P.; Masuyama, Y.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577-2586.

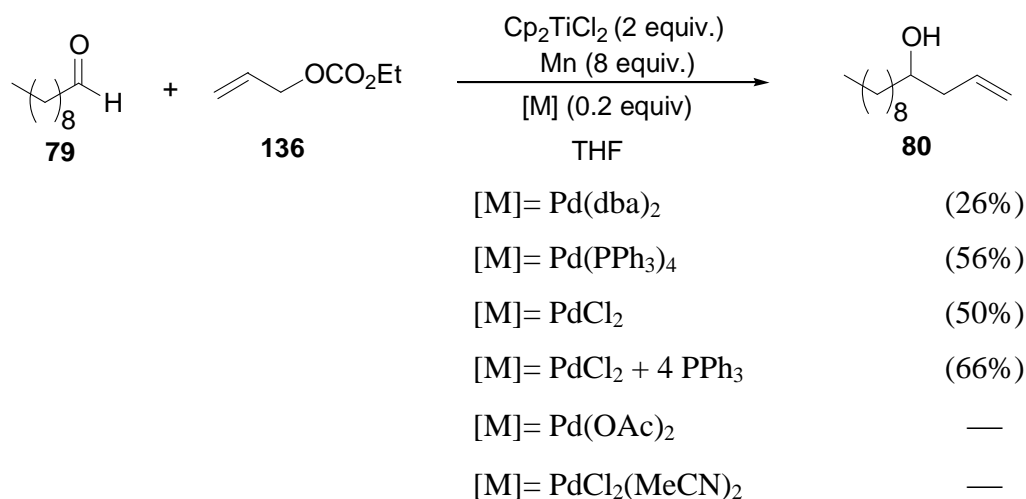
⁹² Araki, S.; Kamei, T.; Hirashita, H.; Yamamura, H.; Kawai, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 847-849.

²⁶⁵ Nakamura, H.; Ohtaka, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7631-7633.

Como se puede observar en el esquema 79, el mejor rendimiento se obtuvo empleando el carbonato alílico **136** (66%). De hecho, los carbonatos alílicos han mostrado previamente que son buenos sustratos para la química de los alilos de paladio.⁹² En este sentido pensábamos que el grupo TROC también podía ser un buen sustrato, pero presentó cierta inestabilidad frente a reacciones colaterales de hidrólisis, que pudieron haber influido en el bajo rendimiento. Por estas razones el carbonato alílico **136** se eligió como agente alilante para todos los ensayos de alilación posteriores.

B. Con diferentes complejos de Pd y Ni

Para estudiar la influencia del complejo de Pd o Ni se realizaron diferentes reacciones de alilación de decanal (**79**) con el carbonato alílico **136** en presencia de cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl_2 . Se utilizaron los complejos de paladio siguientes: $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (**137**),²⁶⁶ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (**138**),²⁶⁷ $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (**139**),²⁶⁸ PdCl_2 (**140**), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (**141**), Na_2PdCl_4 (**142**), y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**143**). También se utilizaron los complejos de Ni siguientes: $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**144**) y $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (**145**). Los resultados obtenidos se resumen en el esquema 82.

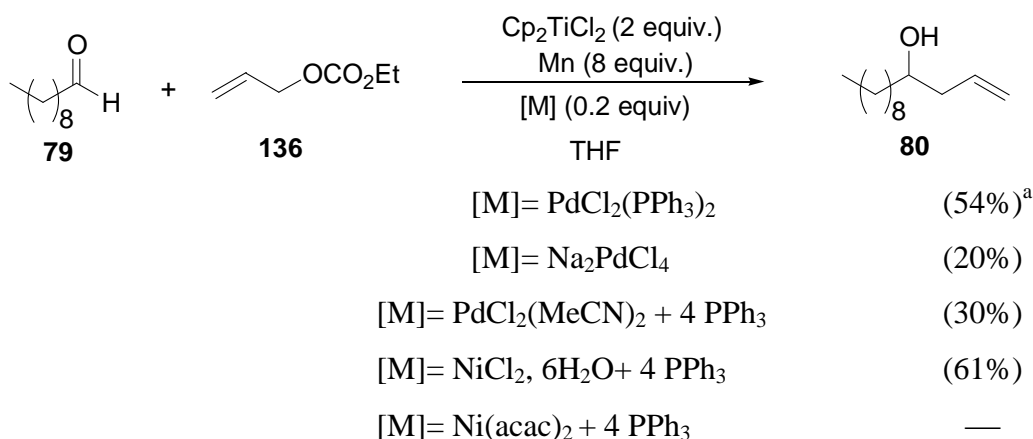


Esquema 82. Alilación de decanal con diferentes complejos de Pd y Ni.

²⁶⁶ Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Commun.* **1970**, 1065-1066.

²⁶⁷ Cotton, F.A. *Inorg. Syn.* **1972**, 13, 121.

²⁶⁸ Rockow, E.G. *Inorg. Syn.* **1960**, 6, 218.



^a10% de producto de partida recuperado. dba = dibencilidenacetona. acac = acetilacetona.

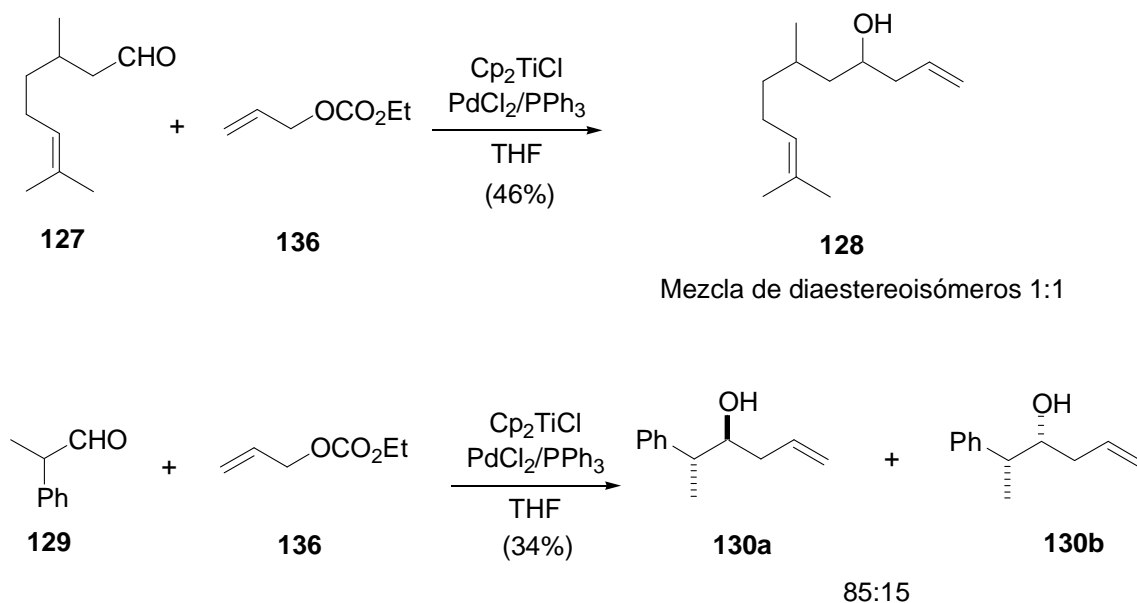
Esquema 82. Continuación.

Excepto para los casos de Pd(OAc)₂, PdCl₂(MeCN)₂ en ausencia de PPh₃ y Ni(acac)₂ la reacción transcurrió con rendimientos de moderados a aceptables.

Además, la comparación de los resultados obtenidos con PdCl₂(MeCN)₂ (no se detectó producto de condensación) y con PdCl₂(MeCN)₂ + PPh₃ (se obtuvo 30% de producto de condensación); con Pd(dba)₂ (rendimiento del 26%) y con Pd(PPh₃)₄ (rendimiento del 56%); e incluso con PdCl₂ (50%) y con PdCl₂ + PPh₃ (66%), indicó que la trifenilfosfina ejercía un papel de ligando substancial, como se confirmará posteriormente.

2.1.2. Reacciones de alilación de otros aldehídos empleando proporciones estequiométricas de Cp₂TiCl y subestequiométricas de PdCl₂

En el esquema 83 se presentan los resultados obtenidos de las reacciones de alilación de citronelal (**127**) y 2-fenilpropanal (**129**) mediante tratamiento con el carbonato **136** en presencia de Cp₂TiCl (2 equiv.), PdCl₂ (0.2 equiv.) y PPh₃ (0.4 equiv.).



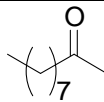
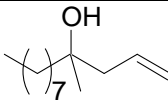
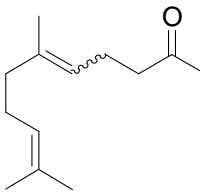
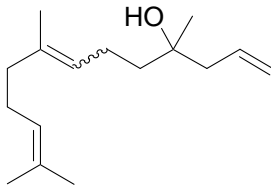
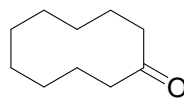
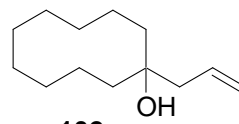
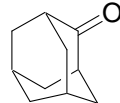
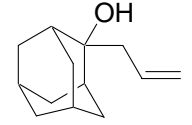
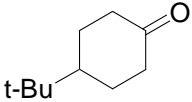
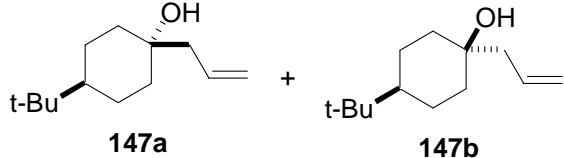
Esquema 83. Productos de alilación de aldehídos con Ti/Pd.

La reacción entre **129** y el carbonato de alilo **136** transcurrió con un grado de diaestereoselección aceptable. El proceso proporcionó una mezcla de diaestereoisómeros en proporciones relativas de 85 a 15. Al diaestereoisómero mayoritario **130a**, se le asignó la configuración *anti*, por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía.¹⁴⁸ Como en el caso de la alilación tipo Barbier de **129** (tabla 7, entrada 2), la estereoquímica de la reacción sigue la regla de Cram.¹⁴⁹

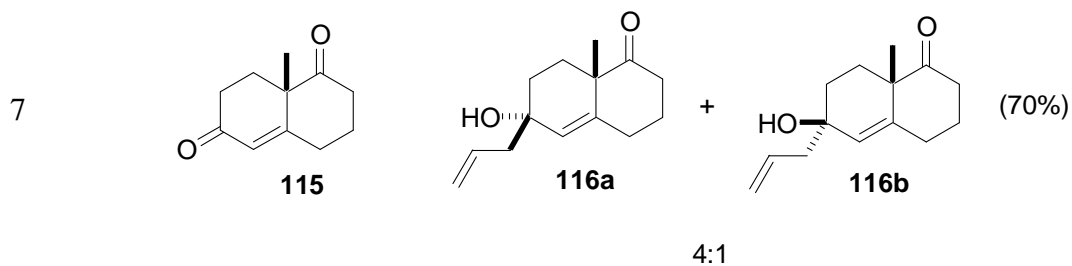
2.1.3. Reacciones de alilación de cetonas empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de PdCl_2

A continuación se llevaron a cabo reacciones de alilación de diferentes cetonas alifáticas, α,β -insaturadas y arilcetonas por tratamiento con carbonato alílico **136** empleando Cp_2TiCl_2 (2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.) y PPh_3 (0.4 equiv.). Los productos y rendimientos obtenidos se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Productos de alilación de cetonas promovidos por cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de PdCl_2 .

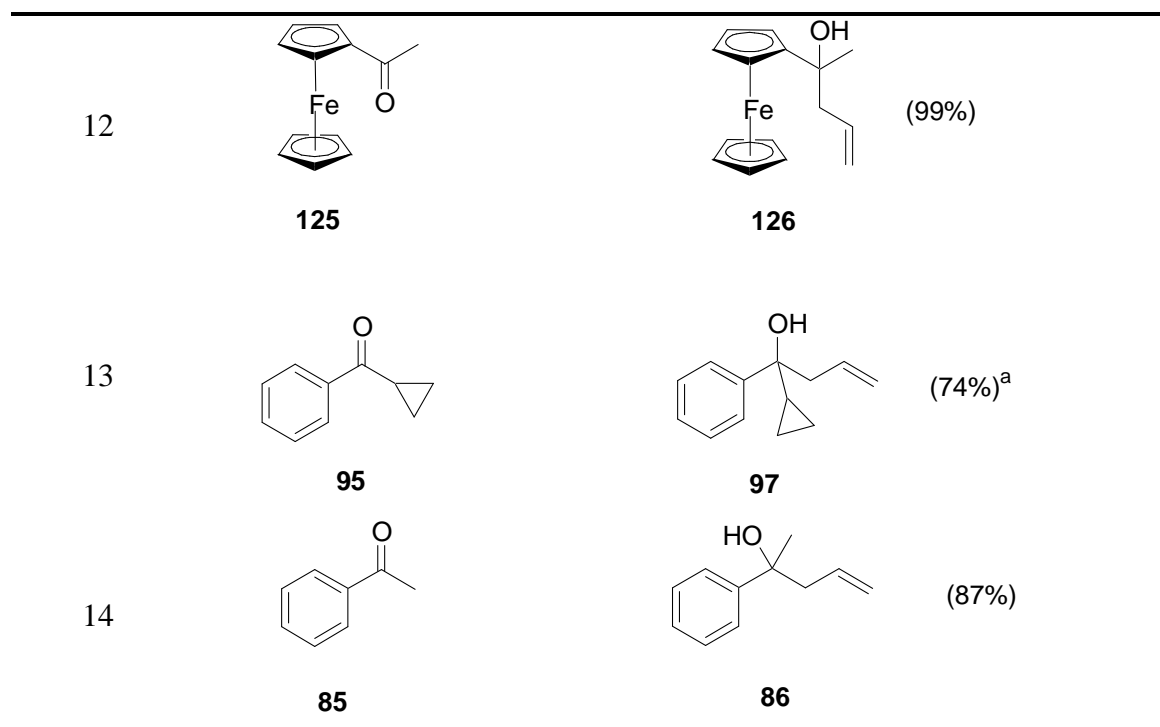
Entrada	Compuestos carbonílico	Producto de alilación (rendimiento)
CETONAS ALIFATICAS		
1	 83	 (43%) 84
2	 39	 (96%) 100
3	 101	 (65%) 102
4	 107	 (72%) 108
5	 146	 (61%) 147a + 147b
		2:1

CETONAS α,β -INSATURADAS



ARILCETONAS



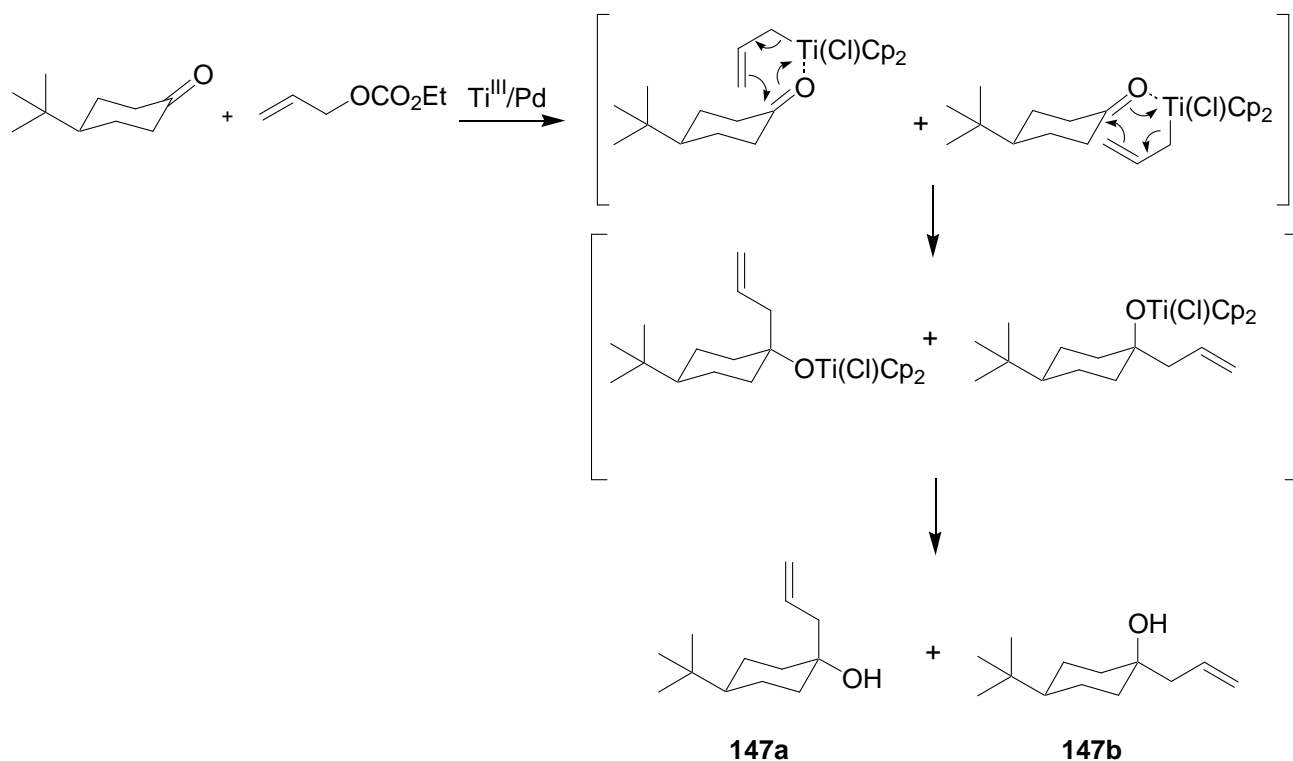


^a Recuperación de 24% de producto de partida.

Según se observa en la tabla 8, la alilación de cetonas promovida por Ti(III) y catalizada por Pd, generó alcoholes terciarios con rendimientos que varían entre un moderado 32% para la alilación de la arilcetona **123** y un excelente rendimiento del 99% para la alilación del acetilferroceno (**125**).

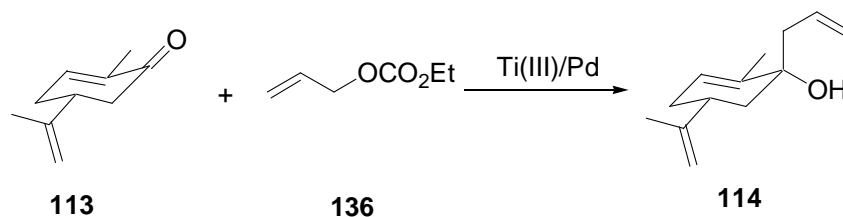
La adición del carbonato de alilo **136** a cetonas alifáticas poco impedidas como **39**, **83** y **101** empleando el sistema multimetálico Ti/Pd generó productos de alilación con rendimientos aceptables a excelentes (43-96%). Las cetonas alifáticas con cierto impedimento estérico (entradas 4 y 5) se alilaron con rendimientos aceptables (72 y 61%), lo que sugiere que nuestro sistema multimetálico Ti/Pd es capaz de promover este tipo de reacciones incluso con cetonas impedidas.

La reacción de adición sobre la *tert*-butilciclohexanona (**146**) (entrada 5) nos dio información sobre la estereoquímica de la adición. El alilo se adiciona preferentemente en disposición *syn* respecto al grupo *tert*-butilo en una proporción 2:1. Esta preferencia sugiere que el ataque axial está favorecido como se indica en el esquema 84.



Esquema 84. Formación de los estereoisómeros **147a** y **147b** en proporciones 2:1 en la reacción de alilación de **146**.

La alilación de la cetona α,β -insaturada (-)-carvona (**113**) promovida por $\text{Ti}(\text{III})$ y catalizada por Pd transcurrió con un excelente rendimiento 95% y con una elevada estereoselectividad, generándose tan sólo el estereoisómero **114** con el grupo alilo entrante en disposición *trans* con respecto al grupo isopropilo (esquema 85). Estos resultados concuerdan con los obtenidos cuando se llevó a cabo la alilación de la carvona con haluros de alilo (tabla 6, entrada 8).



Esquema 85.

La reacción entre la dicetona **115** y el carbonato de alilo **136** promovida por Ti(III) y catalizada por Pd transcurrió con un grado de estereoselectividad inferior al caso anterior, obteniéndose una mezcla de epímeros en proporciones relativas de 4 a 1. Estas proporciones son similares a las obtenidas en el caso de la alilación de esta dicetona empleando haluros de alilo (tabla 6, entrada 9). Es de destacar que al igual que ocurrió con la alilación tipo Barbier, también con este proceso sólo se ha obtenido el alcohol terciario **116** producto de adición sobre el carbonilo en C-7. Esto confirma la baja reactividad del carbonilo C-1 probablemente derivada del impedimento estérico ejercido por el metilo angular.

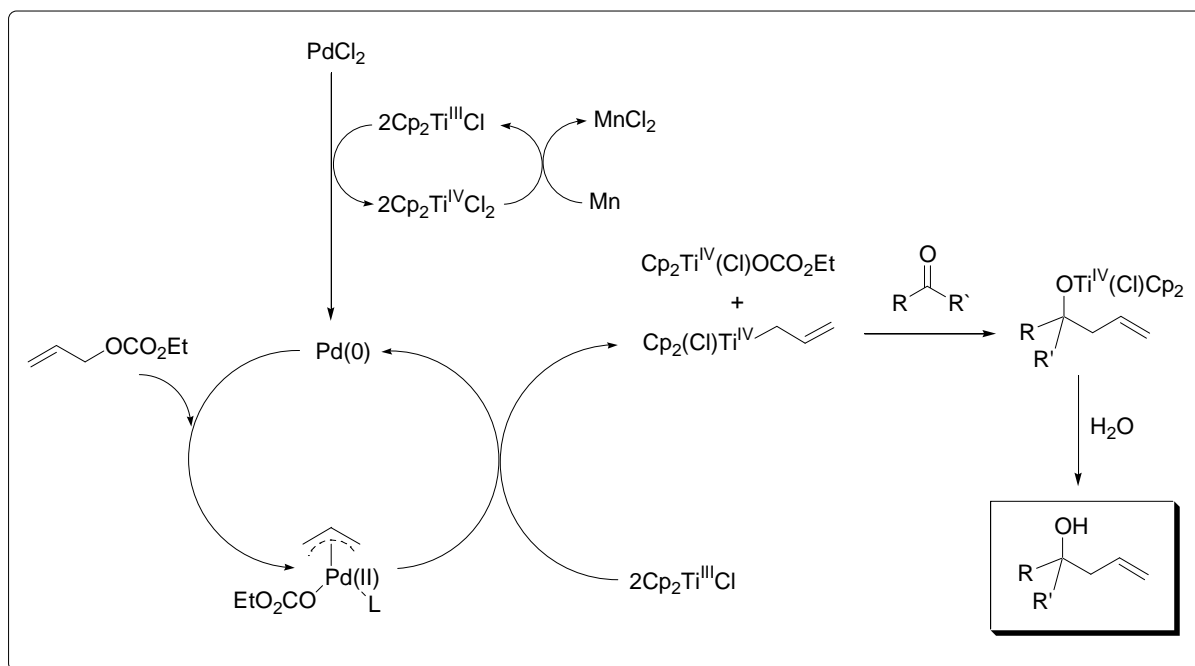
Las entradas 8-14 de la tabla 8 presentan reacciones de alilación de arilcetonas. Los rendimientos obtenidos varían entre un moderado 32% en el caso de **123** y un excelente 99% en el caso de **125**.

La reacción de alilación de ciclopropilfenilcetona (**95**) (entrada 13) nos proporcionó información sobre el mecanismo de este proceso. La reacción entre **95** y carbonato de alilo **136** empleando este sistema multimetalico dio lugar únicamente al compuesto de alilación y no se observaron productos de reordenamiento del anillo de ciclopropano, lo que sugiere que en este proceso no está operando un mecanismo basado en cetil radicales.

2.1.4. Propuesta mecanística inicial

A la vista de los resultados obtenidos se pudo proponer un mecanismo inicial (esquema 86). Inicialmente el procatalizador de Pd(II) se reduce a Pd(0) por reacción con dos moléculas de Cp₂TiCl. Este complejo de Pd(0) daría lugar mediante una reacción oxidante al carbonato alílico a un complejo η^3 -alilpaladio(II). A continuación, este complejo transferiría el ligando alilo a una molécula de Cp₂TiCl en un proceso de transmetalación monoelectrónica similar al propuesto en la reacción de Nozaki-Hiyama-kishi,⁴⁶ generando así el compuesto nucleofílico de aliltitanio(IV). La subsiguiente adición al compuesto carbonílico daría lugar a un alcoxititanio que posteriormente se hidrolizaría dando lugar al alcohol producto de reacción.

⁴⁶ a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050. b) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646. c) Kishi, Y. *Pure. Appl. Chem.* **1992**, *64*, 343-350.



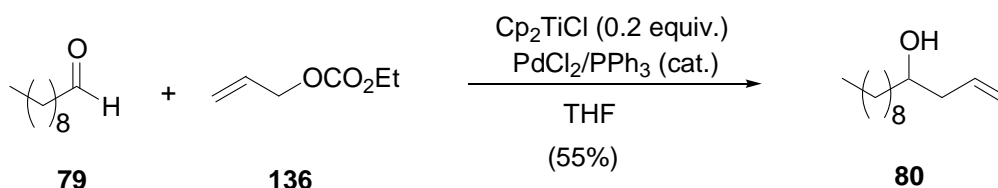
Esquema 86. Propuesta mecanística inicial para la adición de carbonato de alilo a compuestos carbonílicos promovida por Ti(III) y catalizada por Pd.

Esta propuesta mecanística se ve apoyada por un mecanismo similar propuesto por el grupo de Namy para el acoplamiento entre esteres alílicos y compuestos carbonílicos mediado por el sistema multimetalico SmI₂/Pd⁰.⁷⁴

2.1.5. Reacciones de alilación de aldehídos catalizada por Ti/Pd

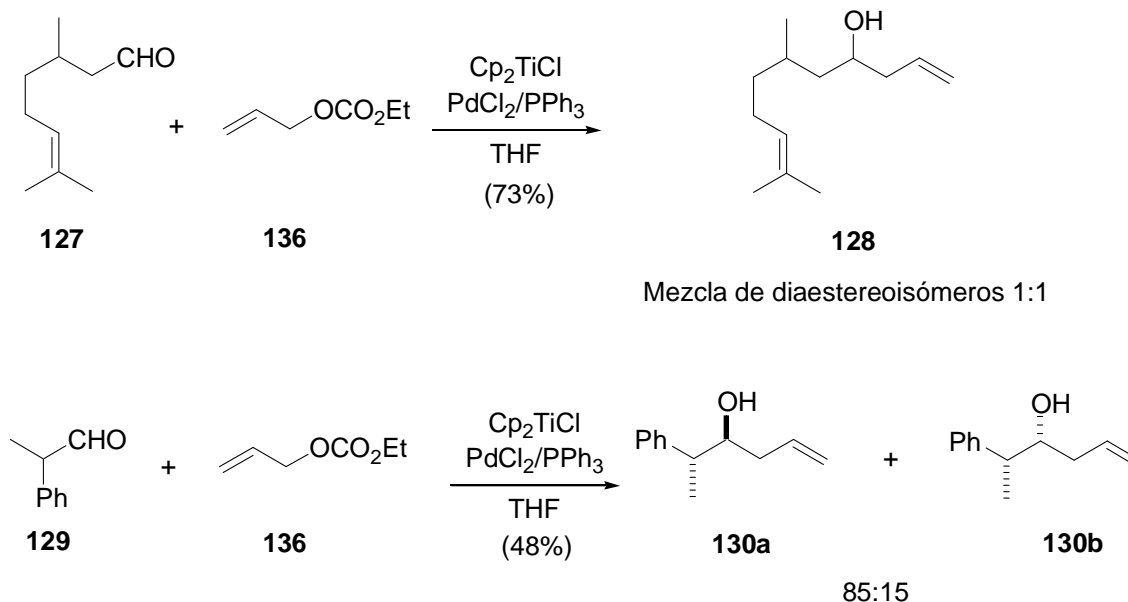
La efectividad del proceso de alilación de decanal empleando proporciones estequiométricas de Ti(III) y subestequiométricas de Pd nos animó a estudiar el proceso empleando proporciones subestequiométricas de ambos metales. En este caso fue necesario el uso de un agente regenerador de Ti(III). En este sentido, nuestro grupo de investigación ha encontrado que la mezcla Me₃SiCl y colidina resultó un agente muy adecuado. Así, se llevó a cabo la reacción de alilación de decanal (**79**), empleando Cp₂TiCl₂ (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl₂ (0.2 equiv.), PPh₃ (0.4 equiv.) y la mezcla 2,4,6-colidina (7 equiv.)/Me₃SiCl (4 equiv.), como agente regenerador de titanoceno (esquema 87).

⁷⁴ Médégan, S.; Hélicon, F.; Namy, J-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4715-4722.



Esquema 87. Reacción de alilación de decanal en condiciones subestequiométricas.

La reacción también se ensayó con otros aldehídos alifáticos generando los resultados que se resumen en el esquema 88.



Esquema 88. Productos de alilación de aldehídos con Ti/Pd.

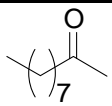
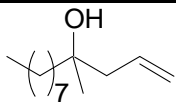
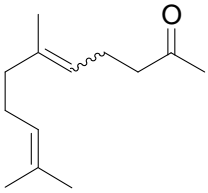
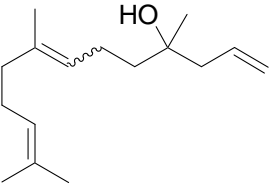
La estereoquímica de la reacción entre **129** y **136** catalizada por Ti y Pd resultó coincidir con la que habíamos obtenido cuando se usó una proporción estequiométrica de Cp_2TiCl , confirmando que el proceso sigue la regla de Cram también cuando se utilizaron condiciones subestequiométricas de Ti. Esta observación apoyó solidamente un mecanismo similar para la reacción subestequiométrica y para la versión catalítica.

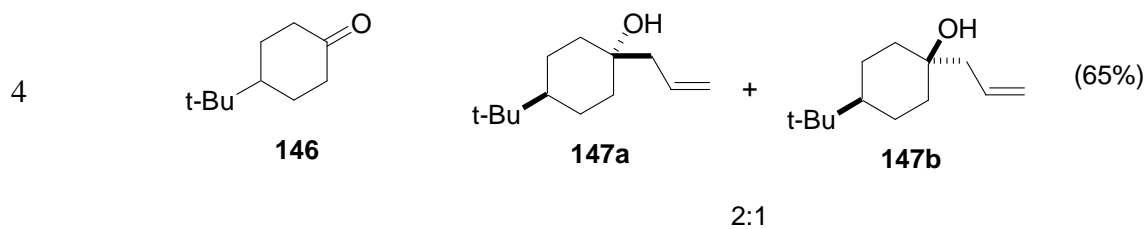
Los resultados anteriores demostraron que es posible realizar el proceso empleando sólo cantidades subestequiométricas de titanoceno(III) y Pd, lo que puede resultar especialmente interesante a la hora de abordar versiones enantioselectivas utilizando costosos catalizadores con ligandos quirales.

2.1.6. Reacciones de alilación de cetonas catalizada por Ti/Pd

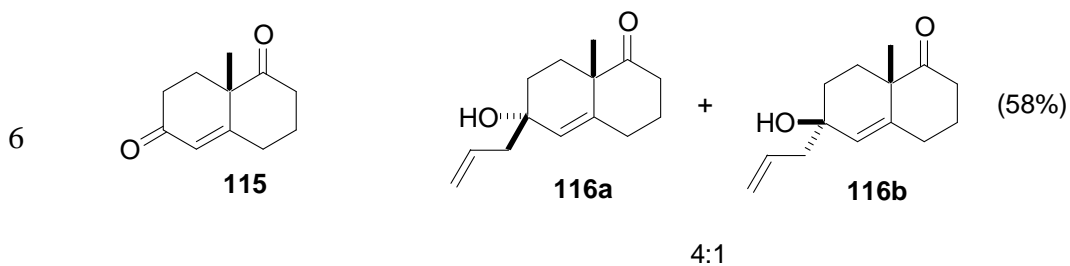
Posteriormente se ensayó la alilación de diversas cetonas alifáticas, α,β -insaturadas y arilcetonas con el carbonato alílico **136**, en presencia Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.), PPh_3 (0.4 equiv.) y la mezcla 2,4,6-colidina (7 equiv)/ Me_3SiCl (4 equiv.) como agente regenerador de titanoceno. Los resultados obtenidos para estas cetonas se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Productos de alilación de cetonas catalizados por Ti/Pd.

Entradas	Compuesto carbonílico	Producto de alilación (rendimiento)
<u>CETONAS ALIFATICAS</u>		
1	 <p>83</p>	 <p>84 (56%)</p>
2	 <p>39</p>	 <p>100 (52%)</p>

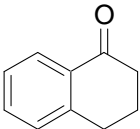
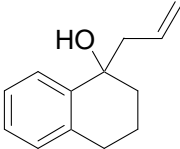
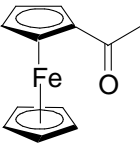
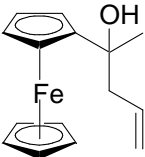
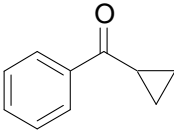
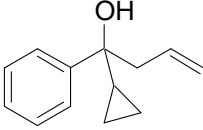
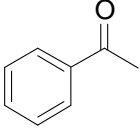
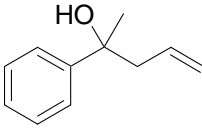


CETONAS α,β -INSATURADAS



ARILCETONAS



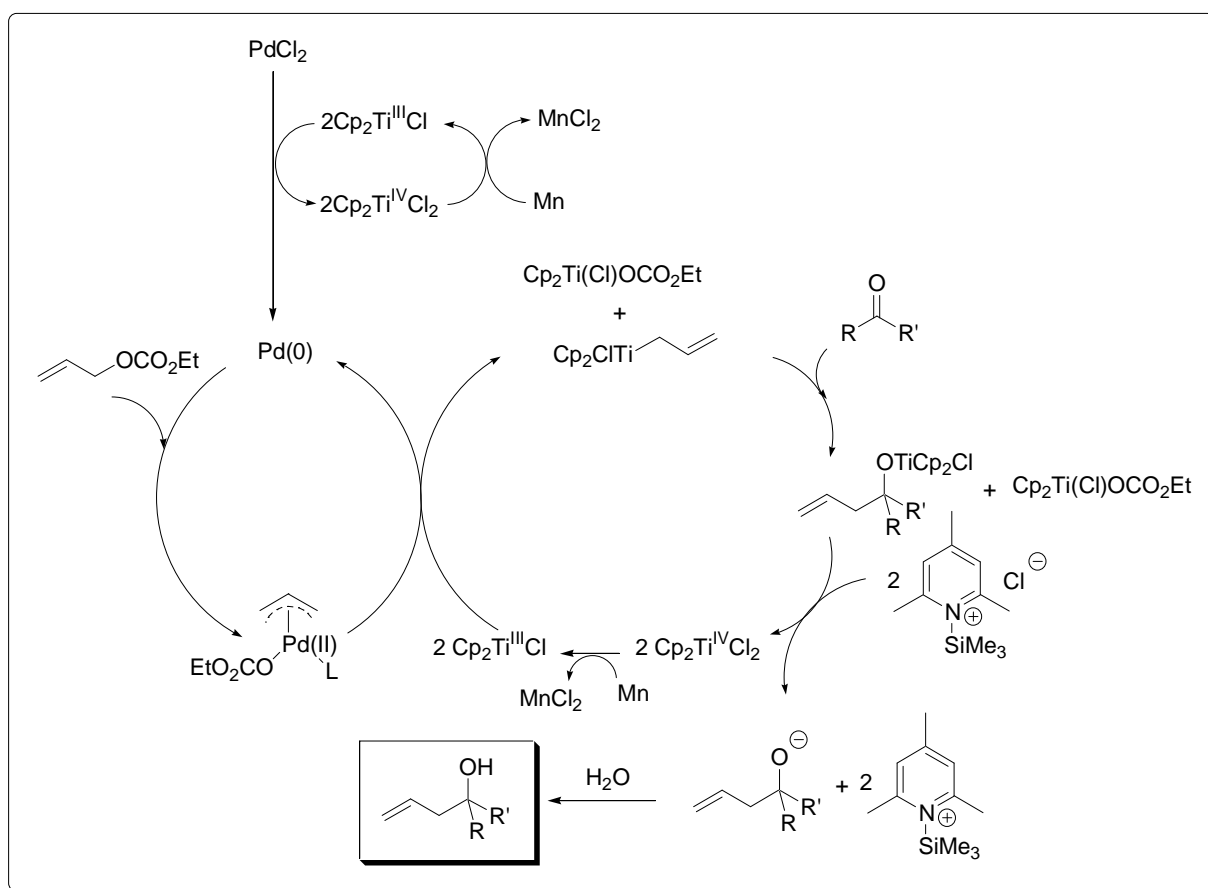
8	 <p>119</p>	 <p>120 (58%)</p>
9	 <p>125</p>	 <p>126 (48%)</p>
10	 <p>95</p>	 <p>97 (63%)</p>
11	 <p>85</p>	 <p>86 (74%)</p>

Empleando las condiciones catalíticas indicadas obtuvimos los alcoholes homoalíficos **84**, **100**, **108** y **147** con rendimientos del 56, 52, 79 y 65% respectivamente. Exceptuando el caso del alcohol **100** en el resto se mantuvieron o incluso se mejoraron ligeramente los rendimientos obtenidos en la versión estequiométrica (vease tabla 8). Sin embargo en el caso de la alilación catalítica de las cetonas α,β -insaturadas y las arilcetonas, los rendimientos disminuyeron sensiblemente (entre un 10 y 50%) con respecto a la versión estequiométrica. Sin embargo es de notar que la estereoquímica del proceso se mantuvo, obteniéndose mezclas de los alcoholes **147a** y **147b**, así como de los productos **116a** y **116b**, en las mismas proporciones que en el caso de la versión estequiométrica. La elevada estereoselección observada para la alilación de cetona α,β -insaturada **113**, empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl también se mantuvo en la versión catalítica. Por último, es de notar que, la alilación de la ciclopropilcetona **95** empleando el protocolo catalítico, tampoco

generó productos de reordenamiento del anillo de ciclopropano, apoyando nuestra suposición original de que en el proceso no están implicados radicales intermedios de tipo cetilo.

2.1.7. Propuesta mecanística para el ciclo catalítico

Sobre la base de la propuesta mecanística inicial reflejada en el esquema 84, así como de la experiencia previa desarrollada en nuestro laboratorio sobre ciclos catalíticos de titanoceno(III) (vease por ejemplo esquema 72), el proceso de alilación de compuestos carbonílicos con esteres alílicos, catalizada por Ti y Pd, podría racionalizarse mediante el ciclo catalítico propuesto en el esquema 89.



Esquema 89. Propuesta mecanística para la reacción de alilación de compuestos carbonílicos con carbonato de alilo.

En primer lugar se formaría un complejo η^3 -alilpaladio por adición oxidante de Pd(0) al carbonato de alilo. Este complejo intermedio η^3 -alilpaladio transferiría el ligando alilo por transmetalación al Ti(III) formando un alilitanio que se adicionaría al compuesto carbonílico generando un alcoxitanio. Este alcoxitanio se transformaría en Cp_2TiCl_2 en presencia del agente regenerador, fruto de mezclar 2,4,6-colidina y Me_3SiCl , y en un alcóxido que tras el procesado final de la reacción daría lugar el alcohol producto de reacción y las especies de Cp_2TiCl_2 así generadas se reintroducirán en el ciclo por reducción con Mn metálico presente en el medio.

2.1.8. Ensayos de alilación enantioselectiva de aldehídos

Como se comentó en los antecedentes bibliográficos, los complejos de titanio son capaces de incorporar en su esfera de coordinación ligandos quirales, lo que les capacita para promover procesos enantioselectivos,^{34,35} como acoplamientos pinacolónicos²⁷⁰ o desimetrizaciones de epóxidos *meso*.²⁷¹ En esta línea, consideramos la posibilidad de llevar a cabo procesos de alilación enantioselectivas utilizando catalizadores quirales de titanoceno(III).

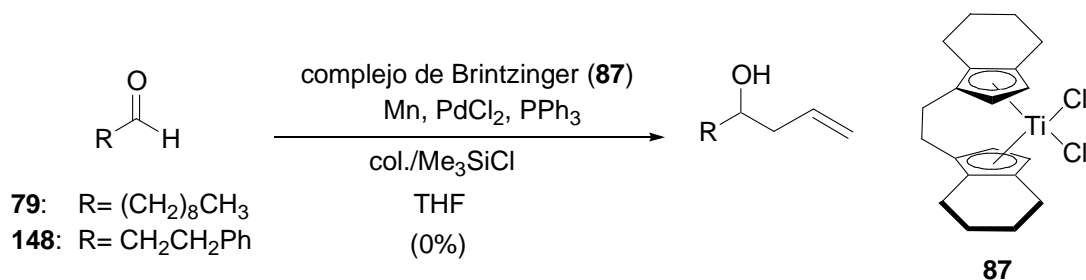
Para contrastar nuestra hipótesis, se llevaron a cabo ensayos de alilación de decanal (**79**) y 3-fenilpropanal (**148**) con el carbonato alílico **136** (esquema 90) empleando cantidades subestequiométricas del complejo de Brintzinger (**87**) (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.), PPh_3 (0.4 equiv.) y la mezcla 2,4,6-colidina (7 equiv)/ Me_3SiCl (4 equiv.). Desafortunadamente, en ningún caso se obtuvieron productos de alilación.

³⁴ Collins, S.; Kuntz, B. A.; Hong, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4154-4158.

³⁵ a) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494-495. b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.

²⁷⁰ a) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1097-1106. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125-131.

²⁷¹ Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Bluhm, H.; Noltemeyer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910.



Esquema 90. Ensayos de alilación de aldehídos empleando el complejo de Brintzinger.

Estos resultados sugieren que los complejos quirales de titanoceno actualmente disponibles en el mercado no son útiles para el desarrollo de nuestro proceso. Desgraciadamente, esta observación supone una severa limitación que deberemos superar en el futuro, mediante la preparación de nuevos complejos quirales de Ti más efectivos.

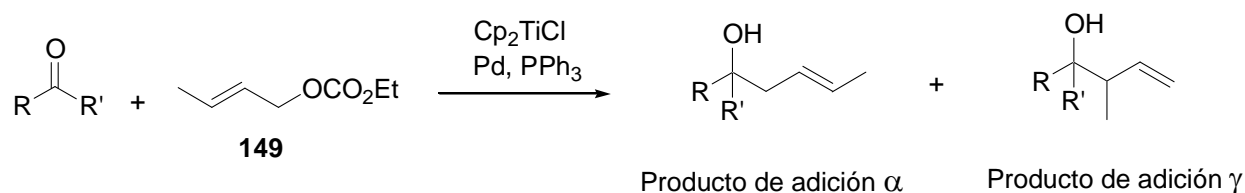
En resumen, podemos decir que la reacción de alilación con carbonato alílico promovida y/o catalizada por el sistema multimetálico Ti/Pd es un proceso general para cetonas alifáticas, aldehídos alifáticos, cetonas alifáticas, cetonas insaturadas y incluso arilcetonas, generando rendimientos de aceptables a excelentes y un buen grado de estereoselección en su caso. Sin embargo, no hemos conseguido todavía desarrollar una versión enantioselectiva de la reacción. Probablemente cambios en la naturaleza de los complejos de Ti(III) partirían mejorar todavía más los rendimientos y la estereoselección del proceso y alcanzar la enantioselectividad deseada.

2.2. REACCIONES DE CROFILACIÓN

2.2.1. Reacciones de crofilación de decanal y 2-decanona empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de Pd

Apoyados por los resultados obtenidos en las reacciones de alilación, nuestro objetivo posterior fue estudiar la posibilidad de utilizar carbonatos de crotilo en reacciones promovidas y/o catalizadas por el sistema multimetálico Ti/Pd.

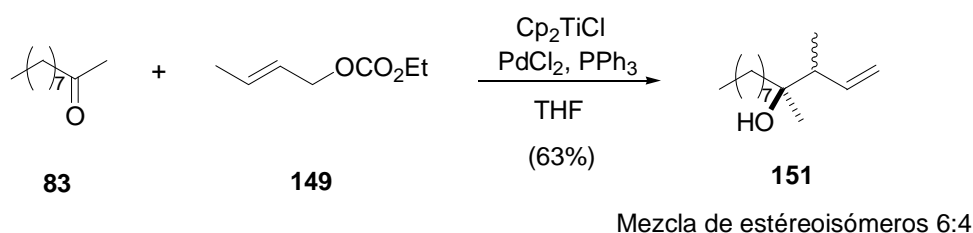
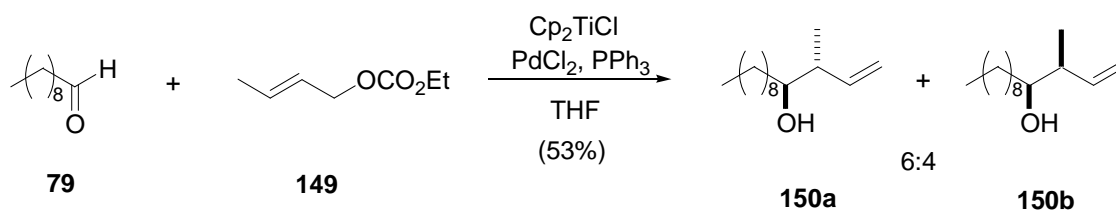
En principio la adición del carbonato de crotilo **149** a compuestos carbonílicos puede generar diferentes compuestos: los productos de adición α (isómeros *E* o *Z*) y los productos de adición γ (estereoisómeros *syn* o *anti*),⁴⁸ como se muestra en el esquema 91.



Esquema 91. Posibles productos de reacción en la adición de carbonato de crotilo a compuestos carbonílicos.

Para comprobar la regio y estereoselectividad de los procesos de crofilación de compuestos carbonílicos promovidos por Ti^{III} y catalizados por Pd, se llevaron a cabo ensayos de adición sobre los substratos modelo decanal (**79**) y 2-decanona (**83**) empleando carbonato de crotilo **149** (4 equiv.), Cp_2TiCl_2 (2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.) y PPh_3 (0.4 equiv.). Los productos y rendimientos obtenidos se resumen en el esquema 92.

⁴⁸ La nomenclatura *syn* y *anti* se toma por recomendación de E. L. Eliel frente a la nomenclatura *threo* (*syn*) y *erythro* (*anti*). En: Eliel, E. L. *Basic Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc. New York. **2001**, p. 83.

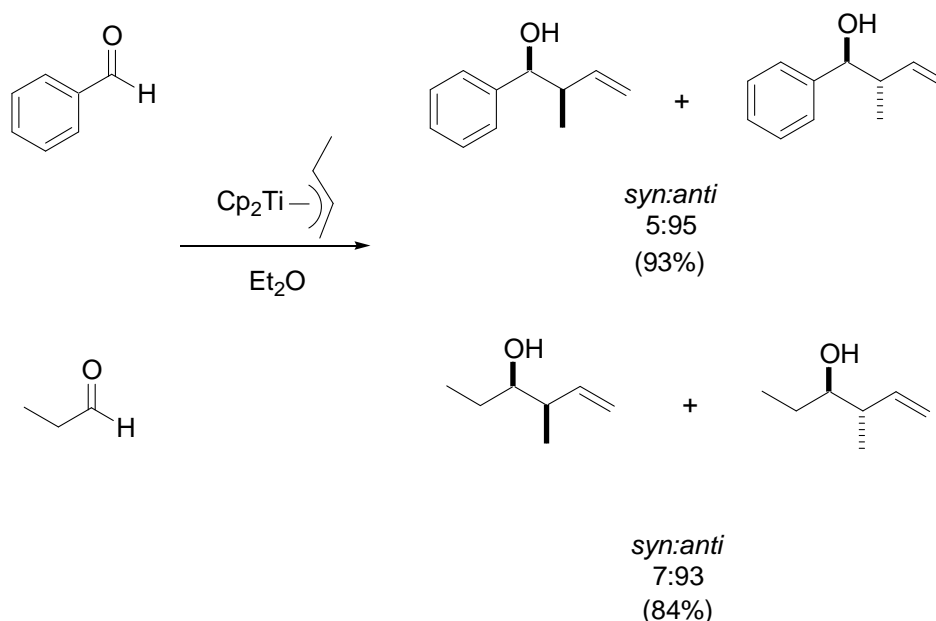


Esquema 92. Productos de adición de carbonato de crotilo a decanal (**79**) y 2-decanona (**83**).

La reacción entre el decanal (**79**) y el carbonato de crotilo **149** empleando cantidades estequiométricas de titanoceno(III) y subestequiométricas de PdCl₂ dio lugar sólo a regioisómeros γ **150a** y **150**^{b272} como una mezcla 6:4 de estereoisómeros *anti:syn*. Por otro lado, la reacción entre 2-decanona (**83**) y el carbonato de crotilo **149** empleando las mismas condiciones dio lugar también sólo a regioisómeros γ **151** como una mezcla 6:4 de estereoisómeros. Los rendimientos moderados de los productos **150** y **151** probablemente derivan de la formación colateral de octadienos isómeros (mezclas de productos relativamente volátiles) mediante procesos de dimerización. Nuestros resultados preliminares concuerdan con los obtenidos por Sato y colaboradores que prepararon complejos de 2-buteniltitanio(IV) y los hicieron reaccionar con diferentes aldehídos, obteniendo exclusivamente productos de adición γ (esquema 93).³⁰

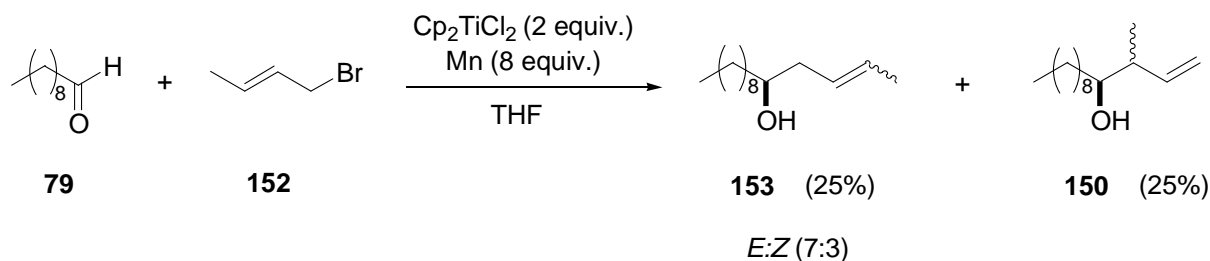
²⁷² Fujita, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 917-919.

³⁰ a) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 243-246. b) Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140-1141. c) Sato, F.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921-922.



Esquema 93. Adición de crotilo a aldehídos mediante complejos de Ti.

Es de destacar los resultados obtenidos con 2-decanona puesto que en un trabajo previo en nuestro grupo de investigación,²⁷³ los haluros de crotilo no se adicionaron sobre cetonas, lo que implica que nuestro proceso tiene un margen de aplicación más amplio. Por otro lado, los resultados obtenidos empleando decanal (**79**) mejoran los rendimientos y la regioselectividad de los resultados obtenidos previamente en nuestro grupo cuando se llevó a cabo la crotilación tipo Barbier de decanal (esquema 94).



Esquema 94. Crotilación de decanal empleando bromuro de crotilo **152**.

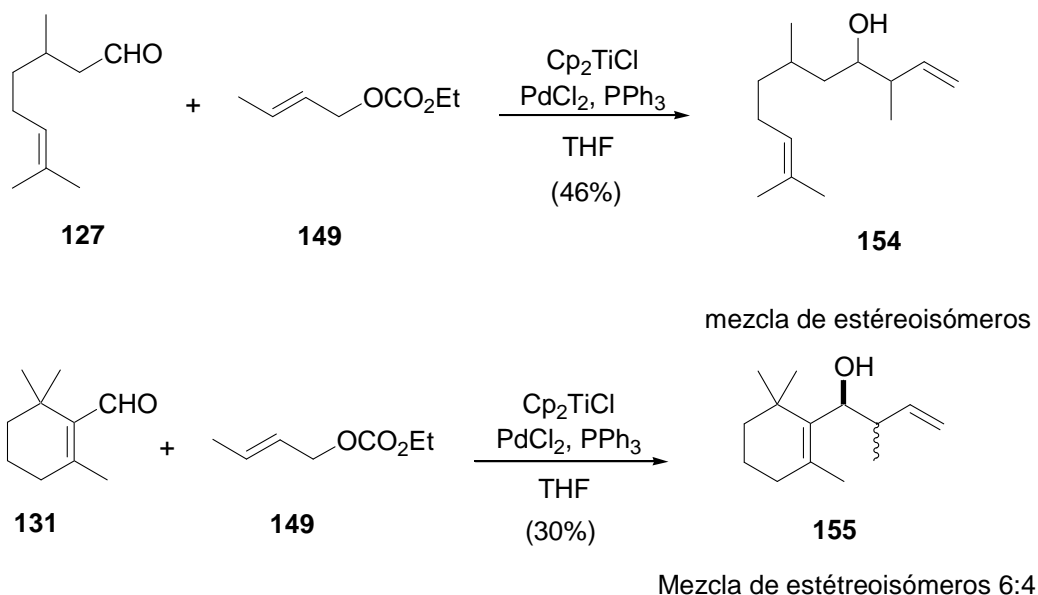
²⁷³ Oller-López, J. L. *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada **2005**.

Los resultados de las crotilaciones de decanal y 2-decanona sugerían que en nuestro proceso participó preferentemente un mecanismo vía complejos de alquiltitanio(IV) que generó exclusivamente productos de adición γ .

2.2.2. Reacciones de crotilación de otros aldehídos y cetonas empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de Pd

Con la intención de comprobar la generalidad en la formación de los productos de adición γ en las reacciones de crotilación, se llevaron a cabo ensayos utilizando como substratos otros compuestos carbonílicos incluyendo aldehídos y cetonas.

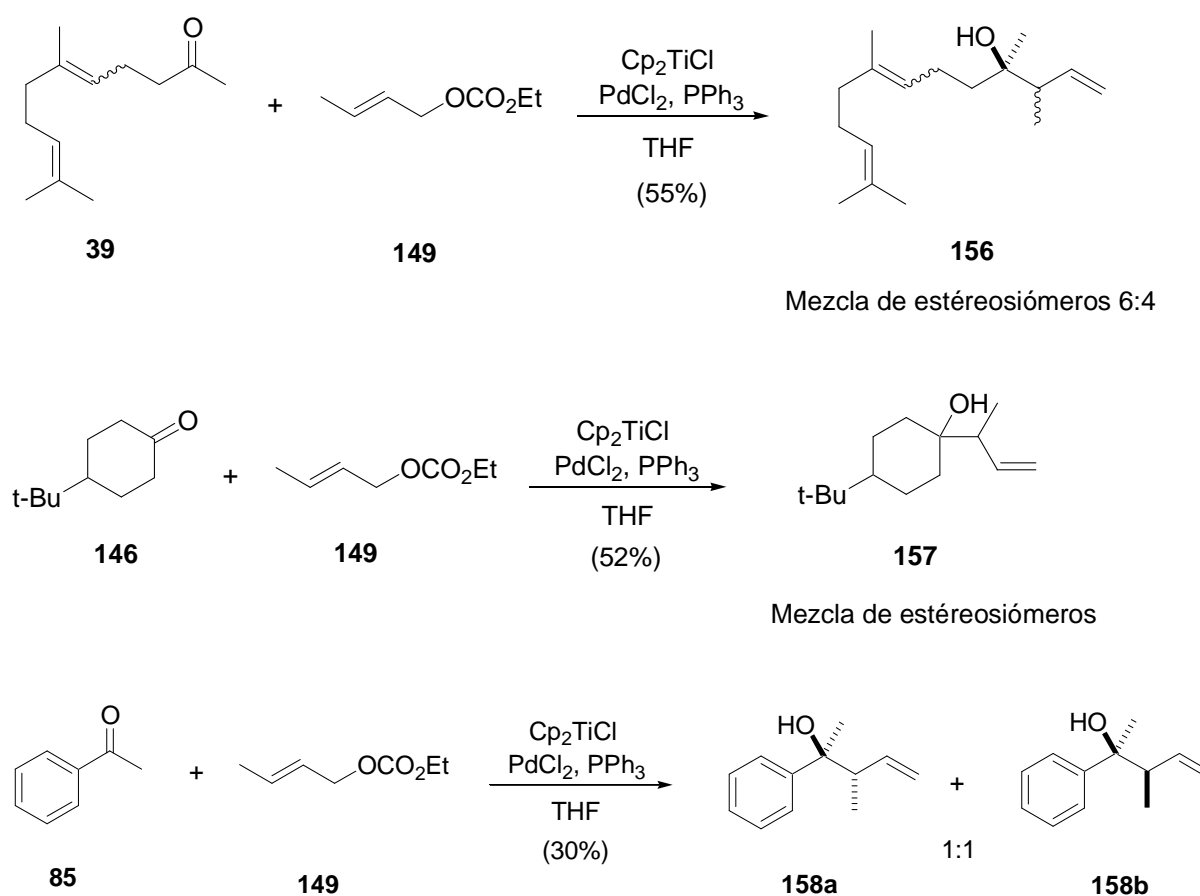
Los resultados obtenidos con los aldehídos **127** y **131** se presentan en el esquema 95.



Esquema 95. Productos de crotilación de los aldehídos **127** y **131** utilizando cantidades estequiométricas de Ti(III) y subestequiométricas de Pd.

Las reacciones de crotilación de los aldehídos ensayados generaron los productos de adición **154** y **155** con rendimientos moderados, no detectados productos de adición α . Es de destacar por tanto la notable regioselectividad del proceso, si bien la estereoselectividad es baja obteniéndose una mezcla 6:4 de dos estereoisómeros para el alcohol **155** y una mezcla compleja de diferentes estereoisómeros para el alcohol **154**.

Los resultados obtenidos con las cetonas **39**, **146** y **85** se presentan en el esquema 96.

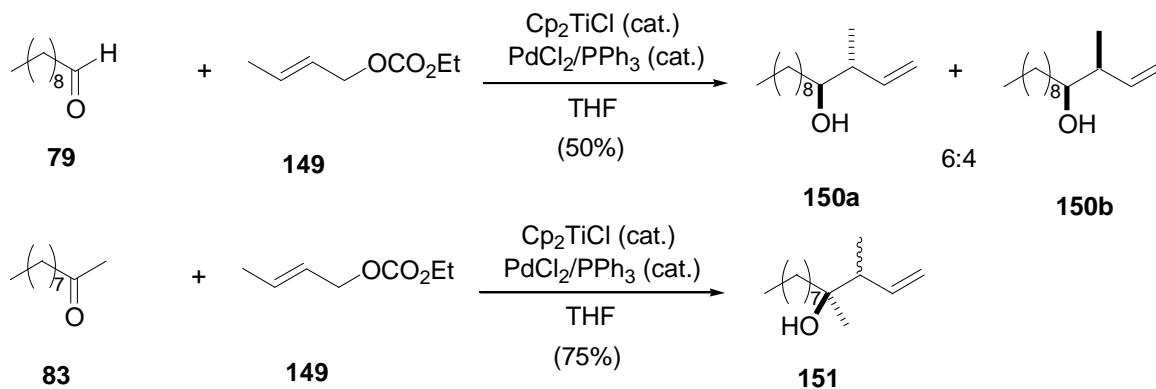


Esquema 96. Productos de crotilación de las cetonas **39**, **146** y **85** utilizando cantidades estequiométricas de Ti(III) y subestequiométricas de Pd.

Los rendimientos obtenidos para los alcoholes homoalílicos **156**, **157** y **158** de nuevo son moderados. Como ocurría en el caso de crotilación de aldehídos, de nuevo se obtuvieron exclusivamente regioisómeros de adición γ , con una baja estereoselección.

2.2.3. Reacciones de crotilación de decanal y 2-decanona empleando proporciones subestequiométricas de Ti y Pd

La efectividad del proceso con decanal (**79**) y 2-decanona (**83**) en condiciones estequiométricas de Ti(III) y subestequiométricas de Pd nos llevó a estudiar el proceso en condiciones subestequiométricas de estos metales. Para ello, se llevaron a cabo la reacción de crotilación de estos substratos, empleando Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.), PPh_3 (0.4 equiv.) y la mezcla 2,4,6-colidina (7 equiv.)/ Me_3SiCl (4 equiv.) (esquema 97).



Mezcla de estereoisómeros 6:4

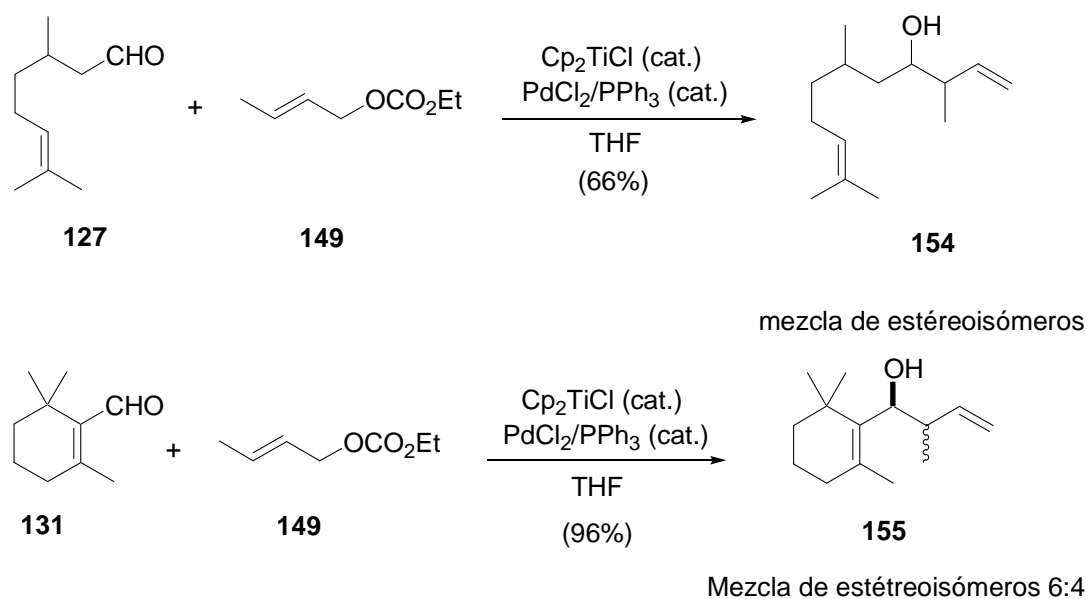
Esquema 97. Productos de adición de carbonato crotilo a decanal (**79**) y 2-decanona (**83**) catalizada por Ti/Pd.

Tanto los rendimientos como la estereoselección observados con el protocolo catalítico fueron similares a los obtenidos con la versión estequiométrica en Ti, confirmando una vez más que los mecanismos de reacción están estrechamente relacionados.

2.2.4. Reacciones de crotilación de otros aldehídos y cetonas empleando proporciones subestequiométricas de Ti y Pd

Una vez comprobada la generalidad de la preferencia en la formación de los regioisómeros γ en el caso de reacciones de crotilación sobre compuestos carbonílicos empleando cantidades estequiométricas de Ti y subestequiométricas de Pd, se pretendió estudiar si esta preferencia se mantenía en reacciones de crotilación de otros aldehídos y cetonas empleando cantidades subestequiométricas de Ti y de Pd. Para ello, se llevaron a cabo ensayos de crotilación de los aldehídos **127** y **131** y de las cetonas **39**, **146** y **85** empleando las condiciones propias del procedimiento subestequiométrico en Ti y Pd.

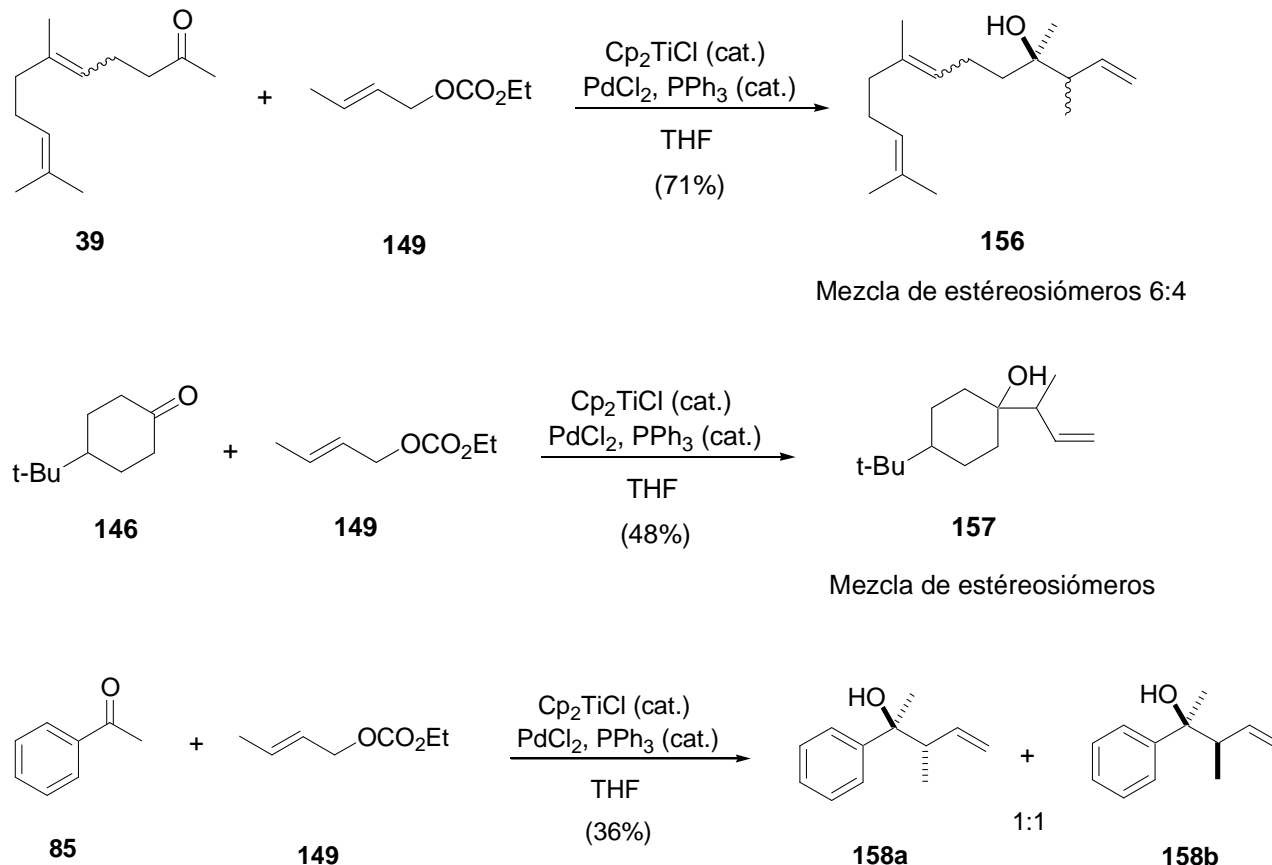
Los resultados obtenidos con los aldehídos **127** y **131** se presentan en el esquema 98.



Esquema 98. Productos de crotilación de los aldehídos **127** y **131** utilizando cantidades subestequiométricas de Ti y Pd.

Para nuestra satisfacción los rendimientos de los alcoholes **154** (66%) y **155** (96%) aumentaron considerablemente con respecto a los obtenidos empleando la versión estequiométrica del proceso (46 y 30% respectivamente). Sin embargo, la baja estereoselección se mantuvo en el mismo nivel que en el procedimiento estequiométrico.

Los resultados obtenidos con las cetonas **39**,²⁷⁴ **146** y **85** se presentan en el esquema 99.



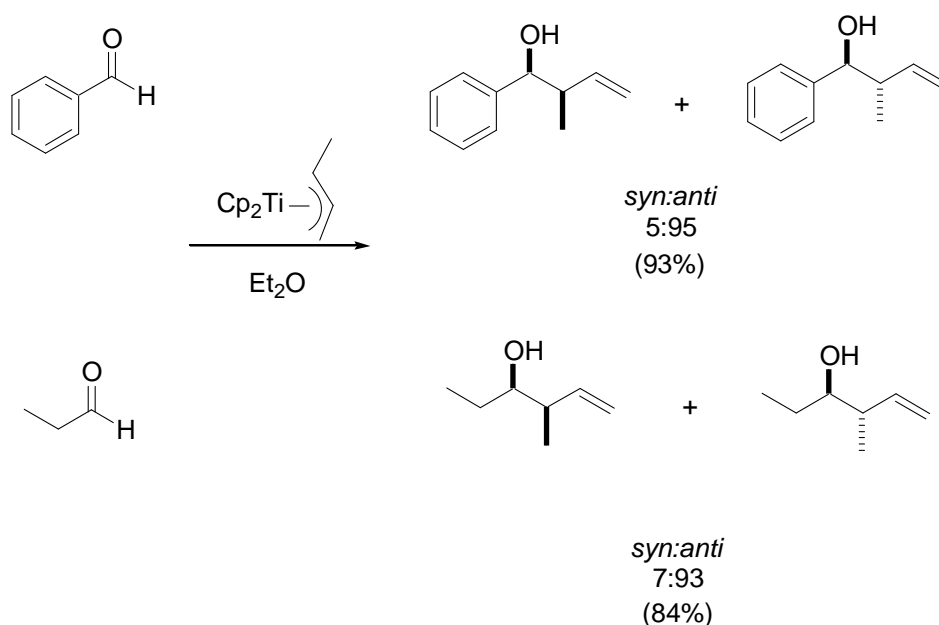
Esquema 99. Productos de crotilación de las cetonas **39**, **146** y **85** utilizando cantidades subestequiométricas de Ti(III) y Pd.

Los rendimientos en los alcoholes **156**, **157** y **158** son similares o incluso ligeramente superiores a los obtenidos en el proceso estequiométrico, mientras que, ya viene siendo habitual la estereoquímica del proceso es similar. En cualquier caso cabe destacar que como en todas las reacciones de crotilación anteriores solo se obtuvieron regioisómeros de adición γ .

²⁷⁴ Este ensayo fue llevado a cabo por la estudiante Tine Schödel.

2.2.5. Justificación mecánica de la adición γ

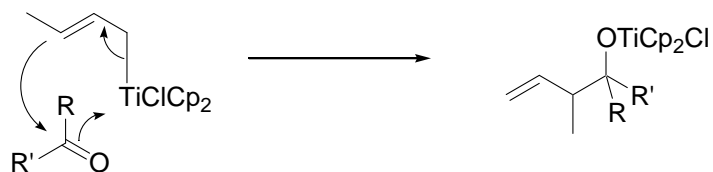
Sobre la base de la propuesta mecánica reflejada en el esquema 89 para la alilación de compuestos carbonílicos con carbonato de alilo, podemos proponer que la etapa de transmetalación del ligando de crotilo del complejo η^3 -alilpaladio al Ti en el proceso de crotilación, puede generar un complejo η^3 -aliltitanio o un complejo η^1 -aliltitanio. En el caso de que se hubiera formado un complejo η^3 -aliltitanio, la preferencia en la formación de los regioisómeros γ concuerda con los resultados del grupo de Sato ya que demostraron que los complejos η^3 -aliltitanoceno generan mayoritariamente productos de adición γ (esquema 100).³⁰



Esquema 100. Adición de crotilo a aldehídos mediante complejos de Ti.

³⁰ a) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 243-246. b) Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140-1141. c) Sato, F.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921-922.

En el caso de que se hubiera formado un complejo η^1 -aliltitanio, la preferencia en la formación de los regioisómeros γ se puede explicar basándonos sobre los resultados del grupo de Namy ya que demostraron que los complejos η^1 -alilmetal generan productos de adición γ (esquema 101).⁷⁷



Esquema 101. Formación de regioisómeros γ .

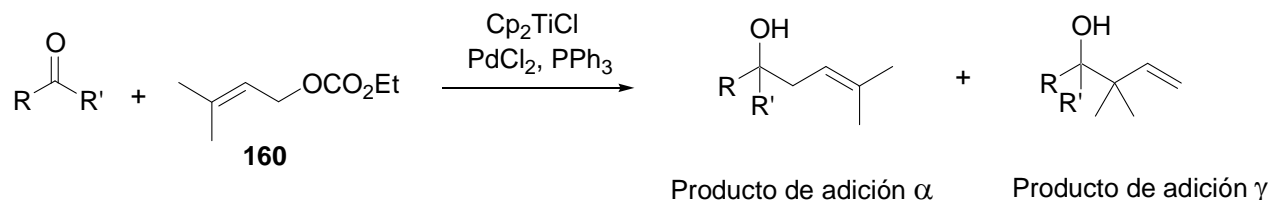
2.3. REACCIONES DE PRENILACIÓN

2.3.1. Reacciones de prenilación de decanal y 2-decanona empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de Pd

Los prenilos son la unidad básica de los terpenos naturales, y por tanto uno de los métodos más sencillos para la introducción de estas unidades en la síntesis de un producto natural podría ser la adición del correspondiente prenil-metal a un grupo carbonilo.

Así, se llevó a cabo un estudio de la adición de etil prenil carbonato (**160**) sobre decanal y 2-decanona utilizando el sistema multimetálico Ti/Pd.

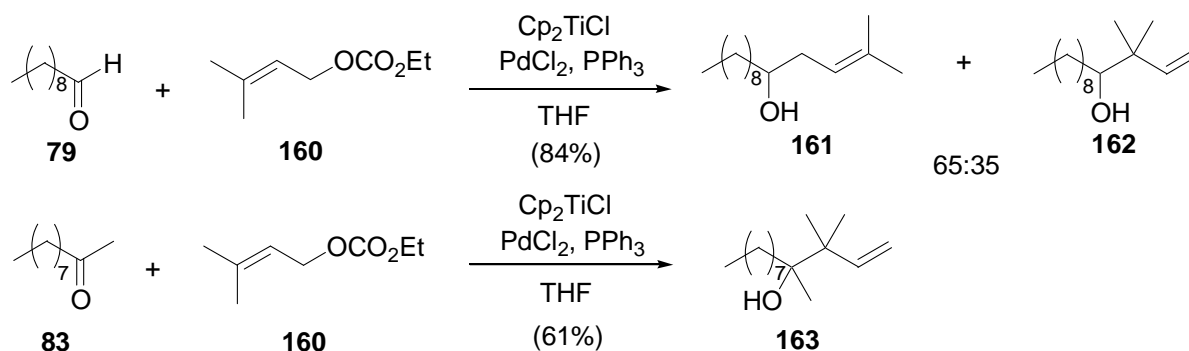
En principio la adición de etil prenil carbonato (**160**) a compuestos carbonílicos puede generar diferentes compuestos: los productos de adición α y los productos de adición γ como se muestra en el esquema 102.



Esquema 102. Posibles productos de reacción en la adición de etil prenil carbonato (**160**) a compuestos carbonílicos.

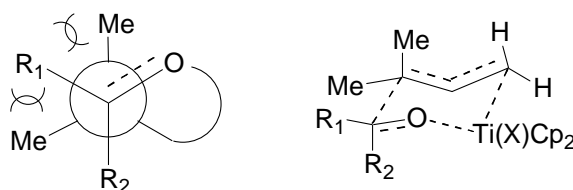
Para comprobar la regio y estereoselectividad de los procesos de prenilación de compuestos carbonílicos promovidos por Ti^{III} y catalizados Pd, se llevaron a cabo ensayos de adición sobre los sustratos modelo decanal (**79**)¹⁶¹ y 2-decanona (**83**) empleando etil prenil carbonato (4 equiv.), Cp_2TiCl_2 (2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.) y PPh_3 (0.4 equiv.). Los productos y rendimientos obtenidos se resumen en el esquema 103.

¹⁶¹ Este ensayo fue llevado a cabo por la estudiante Tine Schödel.

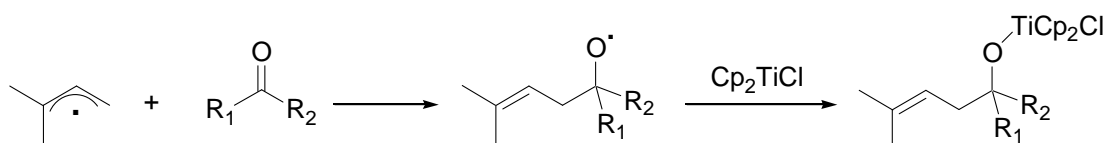


Esquema 103. Productos de adición de etil prenil carbonato sobre decanal (**79**) y 2-decanona (**83**).

La reacción de prenilación de decanal (**79**) con etil prenil carbonato (**160**) empleando cantidades estequiométricas de Ti(III) y subestequiométricas de Pd transcurrió con buen rendimiento (84%) obteniendo una mezcla de 65:35 de los productos de adición α y de adición γ . Al contrario de los procesos de alilación y crotilación comentados anteriormente, este proceso generó mayoritariamente el producto de adición α **161**. Esta preferencia puede derivar del impedimento estérico introducido por el grupo gem-dimetilo en el estado de transición cíclico (esquema 104) o la dificultad en la formación del propio preniltitanio. En este último caso el producto de adición α provendría de una adición directa del radical prenilo al grupo carbonilo (esquema 105).



Esquema 104. Estado de transición cíclico.



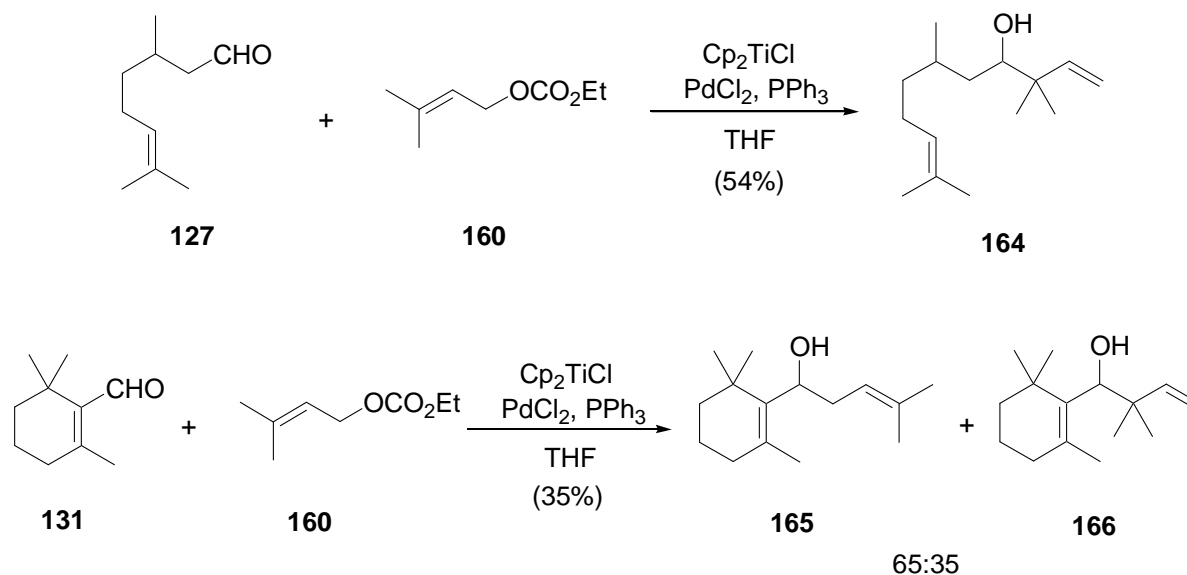
Esquema 105. Adición directa del radical prenilo al grupo carbonilo.

La prenilación de 2-decanona (**83**) dio lugar exclusivamente al producto de adición y con un rendimiento aceptable (61%). Es de destacar los resultados obtenidos con 2-decanona puesto que en un trabajo previo en nuestro grupo de investigación,¹⁵⁸ los haluros de prenilo no se adicionaron sobre cetonas, lo que implica que nuestro proceso tiene un margen de aplicación más amplio. Además el proceso con 2-decanona fue completamente regioselectivo.

2.3.2. Reacciones de prenilación de otros aldehídos y cetonas empleando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl y subestequiométricas de Pd

Para comprobar la generalidad de este proceso se llevaron a cabo ensayos utilizando como sustratos otros compuestos carbonílicos incluyendo aldehídos y cetonas.

Los resultados obtenidos con los aldehídos **127** y **131** se presentan en el esquema 106.



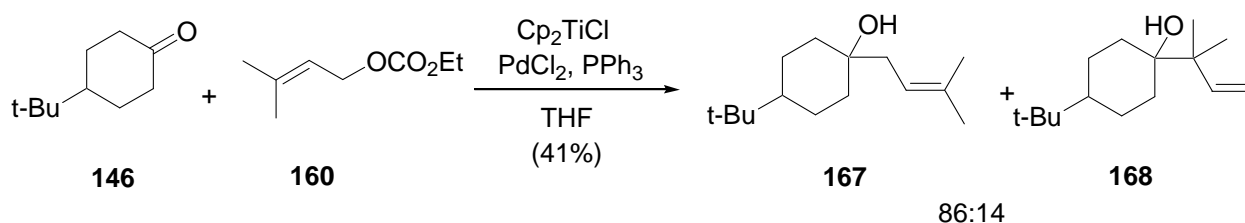
Esquema 106. Productos de prenilación de los aldehídos **127** y **131** utilizando cantidades estequiométricas de Ti y subestequiométricas de Pd.

¹⁵⁸ Oller-López, J. L. *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada **2005**.

La reacción de prenilación de citronelal (**127**) generó exclusivamente el producto de adición γ **164** con rendimiento moderado (54%). Sin embargo, en el caso de decanal (**79**) se generó mayoritariamente el producto de adición α . Aunque no está claro esta preferencia en el caso de prenilación de citronelal (**127**) hacia regioisómeros γ probablemente se debe al impedimento estérico del metilo en posición β .

La reacción de prenilación de β -ciclocitral (**131**) generó una mezcla 65:35 de regioisómeros α y γ (**165** y **166**) con un rendimiento total bajo (35%). Este bajo rendimiento probablemente deriva de la ralentización del proceso de adición del alquil titanio(IV) debido al impedimento estérico causado por el grupo gem-metilo, lo que deja tiempo a la formación colateral de pinacoles.

Los resultados obtenidos con la cetona **146** se presentan en el esquema 107.

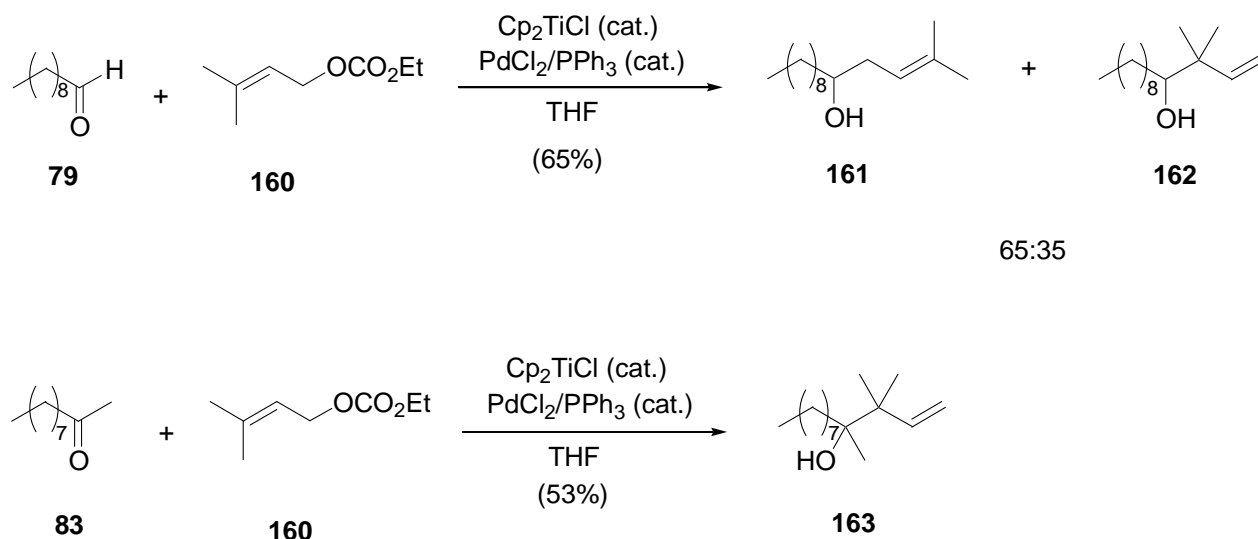


Esquema 107. Productos de prenilación de la cetona **146** utilizando cantidades estequiométricas de Ti y subestequiométricas de Pd.

La reacción de prenilación de *tert*-butilciclohexanona (**146**) dio lugar también a una mezcla de productos de adición α y de adición γ con una preferencia a los productos de adición α (86:14).

2.3.3. Reacciones de prenilación de decanal y 2-decanona empleando proporciones subestequiométricas de Ti y Pd

La efectividad del proceso con decanal (**79**) y 2-decanona (**83**) en condiciones estequiométricas de Ti(III) y subestequiométricas de Pd nos llevó a estudiar el proceso en condiciones subestequiométricas de estos metales. Para ello, se llevaron a cabo las reacciones de prenilación de estos substratos, empleando Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.), PPh_3 (0.4 equiv.) y la mezcla 2,4,6-colidina (7 equiv)/ Me_3SiCl (4 equiv.) (esquema 108).



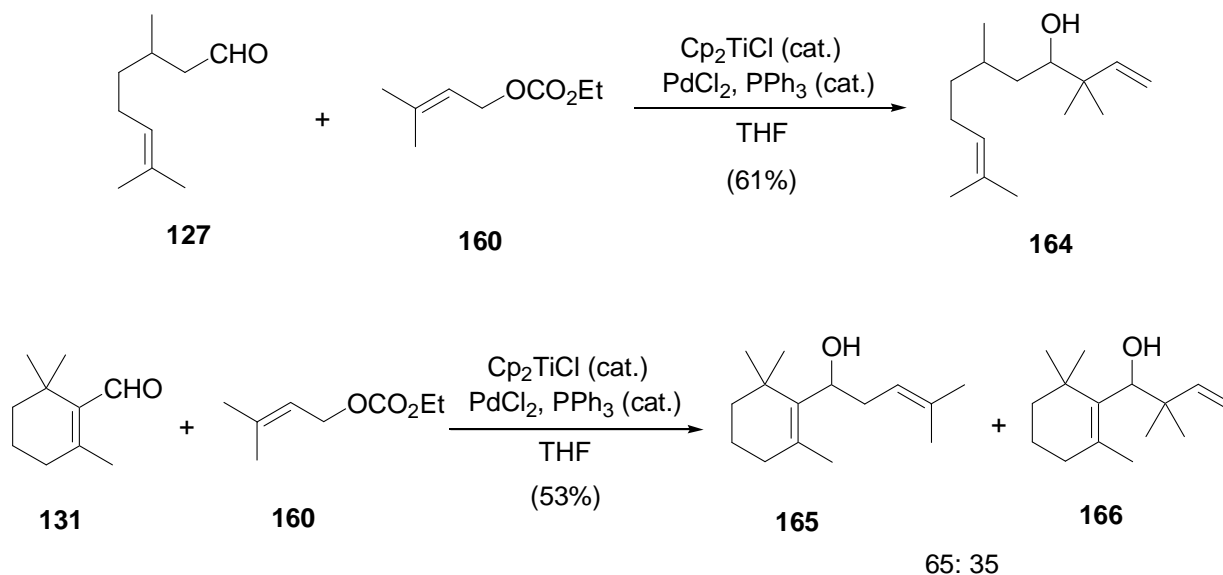
Esquema 108. Productos de adición de etil prenil carbonato a decanal (**79**) y 2-decanona (**83**) catalizada por Ti/Pd.

Tanto los rendimientos como la regioselectividad observados con el protocolo catalítico fueron similares a los obtenidos con la versión estequiométrica en Ti, aunque en el caso de la prenilación de decanal el rendimiento ha aumentado ligeramente, confirmando una vez más que los mecanismos de reacción están estrechamente relacionados.

2.3.4. Reacciones de prenilación de otros aldehídos y cetonas empleando proporciones subestequiométricas de Ti y Pd

Una vez comprobada que se puede llevar a cabo la prenilación de decanal y 2-decanona empleando proporciones subestequiométricas de Ti y Pd, se pretendió estudiar la prenilación de otros compuestos carbonílicos empleando cantidades subestequiométricas de estos metales. Para ello, se llevaron a cabo ensayos de crotilación de los aldehídos **127** y **131** y de la cetona **146** empleando las condiciones propias del procedimiento subestequiométrico en Ti y Pd.

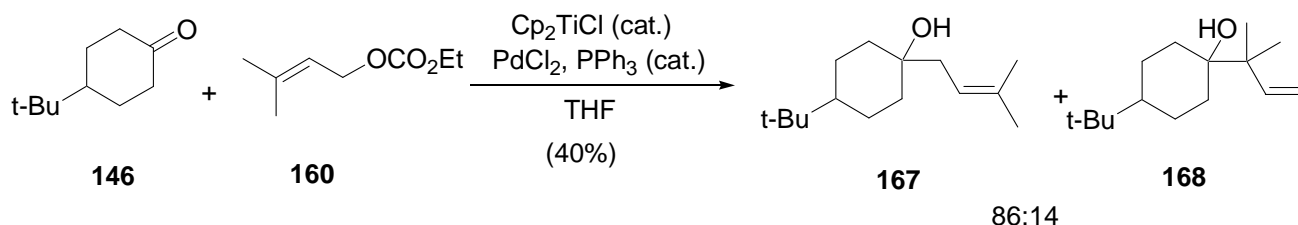
Los resultados obtenidos con los aldehídos **127** y **131** se presentan en el esquema 109.



Esquema 109. Productos de prenilación de los aldehídos **127** y **131** utilizando cantidades subestequiométricas de Ti y Pd.

Tanto la regioselectividad y el rendimiento se mantuvieron en el caso de la prenilación de citronelal (**127**). Sin embargo, en el caso de β-ciclocitral (**131**) el rendimiento aumentó ligeramente, manteniendo la regioselectividad.

Los resultados obtenidos con la cetona **146** se presentan en el esquema 110.



Esquema 110. Productos de prenilación de la cetona **146** utilizando cantidades subestequiométricas de Ti y Pd.

A la vista de los resultados, se observó que tanto la regioselectividad y el rendimiento se mantuvieron en el caso de la prenilación de *tert*-butilciclohexanona.

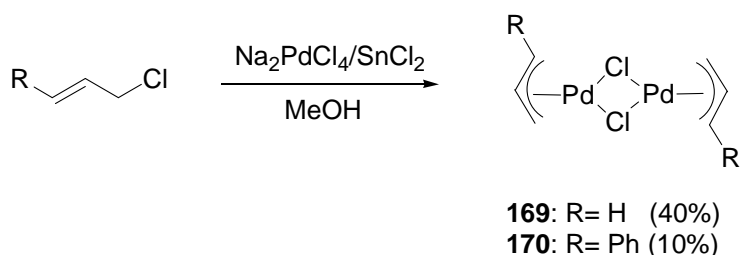
Los resultados obtenidos con los aldehídos **127** y **131** y la cetona **146** indican que el proceso se puede llevarse a cabo bajo condiciones doblemente catalíticas.

2.4. ESTUDIOS MECANÍSTICOS

2.4.1. Síntesis de complejos η^3 -alilpaladio

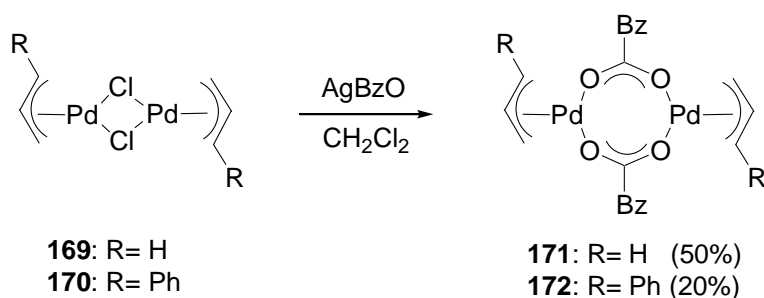
Para estudiar con más detalles el paso clave de la transmetalación del radical alilo del complejo de Pd a Ti, se prepararon diferentes complejos de η^3 -alilpaladio como **169/171**,²⁷⁵ **170/172**,²⁷⁶ **173/174/175**.²⁷⁷

La síntesis de los complejos dímeros **169** y **170** se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Sakakibara y colaboradores (esquema 111) que consistió en la reacción en metanol de Na_2PdCl_4 y cloruros alílicos en presencia de cloruro estannoso.²⁷⁸



Esquema 111. Síntesis de los complejos dímeros **169** y **170**.

Los complejos **171** y **172** se prepararon por tratamiento de los complejos **169** y **170** separadamente con benzoato de plata en diclorometano (esquema 112).



Esquema 112. Síntesis de los complejos **171** y **172**.

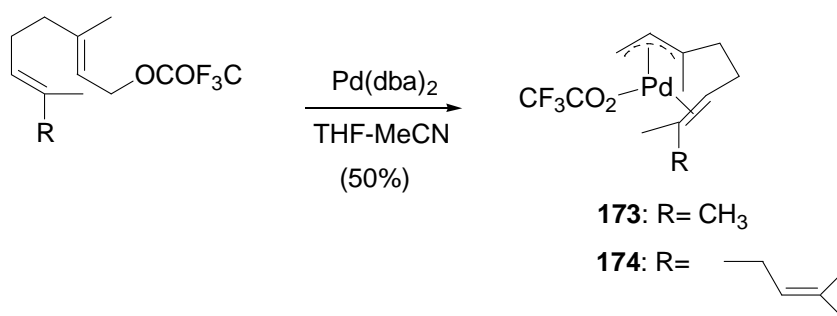
²⁷⁵ Ramey, K. C.; Statton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4387-4390.

²⁷⁶ Tamura, R.; Hegedus, L.S. *Organometallics*. **1982**, *1*, 1188-1194.

²⁷⁷ Vitagliano, A. *Organometallics*. **1991**, *10*, 2592-2599.

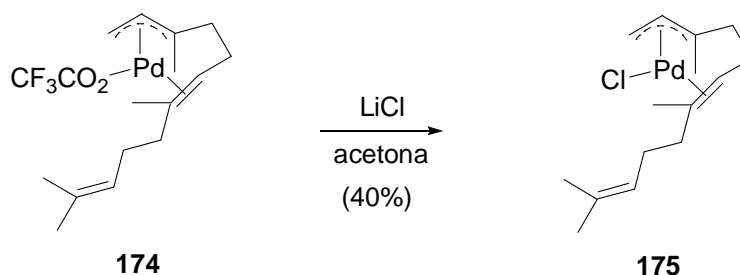
²⁷⁸ Sakakibara, M.; Tasutaka, Y.; Sakai, S.; Ishii, Y. *Chem. Comm.* **1969**, 396-397.

Los complejos **173** y **174** se eligieron debido a su naturaleza monómera, lo cual probablemente modifique su comportamiento frente a titanoceno con respecto a los complejos anteriores. Además poseen ya un grupo carboxilato en su estructura. Su síntesis se realizó a partir de los trifluoroacetatos correspondientes siguiendo un procedimiento descrito, que consiste en la reacción de trifluoroacetatos alílicos con Pd(dba)₂ en una mezcla 4:1 THF-MeCN a temperatura ambiente (esquema 113).¹⁶³



Esquema 113. Síntesis de los complejos **173** y **174**.

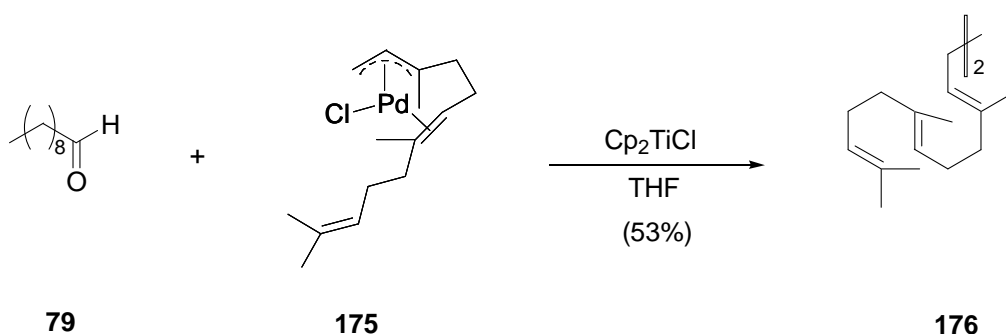
El complejo **175** se obtuvo por tratamiento del complejo **174** con cloruro de litio en acetona a temperatura ambiente (esquema 114).



Esquema 114. Síntesis del complejo **175**.

2.4.2. Reacciones de los complejos η^3 -alilpaladio con decanal

Se llevaron a cabo ensayos de adición con los diferentes complejos η^3 -alilpaladio sintetizados a decanal (**79**), empleando titanoceno estequiométrico. En ningún ensayo se obtuvo el esperado producto de adición. Estos resultados sugerían que en estas condiciones de reacción no se formó la especie activa alilitanio. Probablemente el complejo de titanio reaccionó rápidamente con los complejos de paladio generando altas concentraciones de radicales alílicos con la consiguiente disminución de complejos de Ti(III). Estos radicales se dimerizaron dando los correspondientes productos de dimerización. Este comportamiento no fue exclusivo de los complejos dímeros sino que también ocurrió con los complejos monómeros. Así cuando se llevó a cabo la reacción del complejo **175** con titanoceno estequiométrico en presencia de decanal (**79**) el producto formado fue únicamente el dímero **176**²⁷⁹ con un rendimiento de 53% (esquema 115).



Esquema 115. Reacción entre decanal y **175**.

Aunque estos ensayos no nos permitieron estudiar el paso de transmetalación del radical alilo de Pd al Ti, si sugerían que el sistema multimetalico Ti/Pd era capaz de promover otro tipo de reacciones como las reacciones de acoplamiento tipo Wurtz.

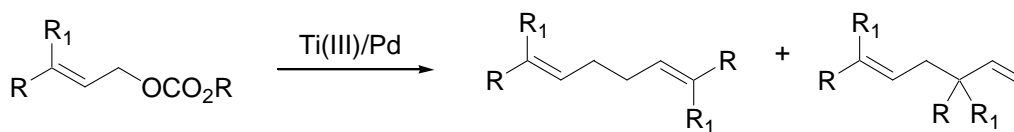
²⁷⁹ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. *M. Org. Lett.* **2005**, 7, 2301 - 2304

3. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE ACETATOS ALÍLICOS PROMOVIDAS POR SISTEMAS MULTIMETÁLICOS

Las reacciones de dimerización de haluros de alilo tipo Wurtz, mediadas por numerosos metales, son bien conocidas.²⁸⁰ De hecho su versión intramolecular se ha utilizado en la síntesis de algunos productos naturales, como por ejemplo el elemol, un sesquiterpeno natural.²⁸¹

Su principal inconveniente es precisamente que en la mayoría de los casos los haluros alílicos de partida son inestables. Hasta la fecha no hay un buen procedimiento para llevar a cabo de manera directa estos interesantes procesos de formación de enlaces C-C. La alternativa más utilizada es modificar la naturaleza electrofílica de uno de los substratos de reacción y transformarlo en un compuesto nucleófilo, como por ejemplo un borano, un cuprato o un estannano alílico.

Los carboxilatos alílicos, substratos fácilmente accesibles y estables, no son substratos de las reacciones de acoplamiento tipo Wurtz. Sin embargo, nuestra experiencia previa sugiere que en ausencia de un compuesto carbonílico nuestro sistema multimetálico Ti/Pd sería capaz de promover acoplamientos carbono-carbono tipo Wurtz a partir de estos carboxilatos alílicos (esquema 116).



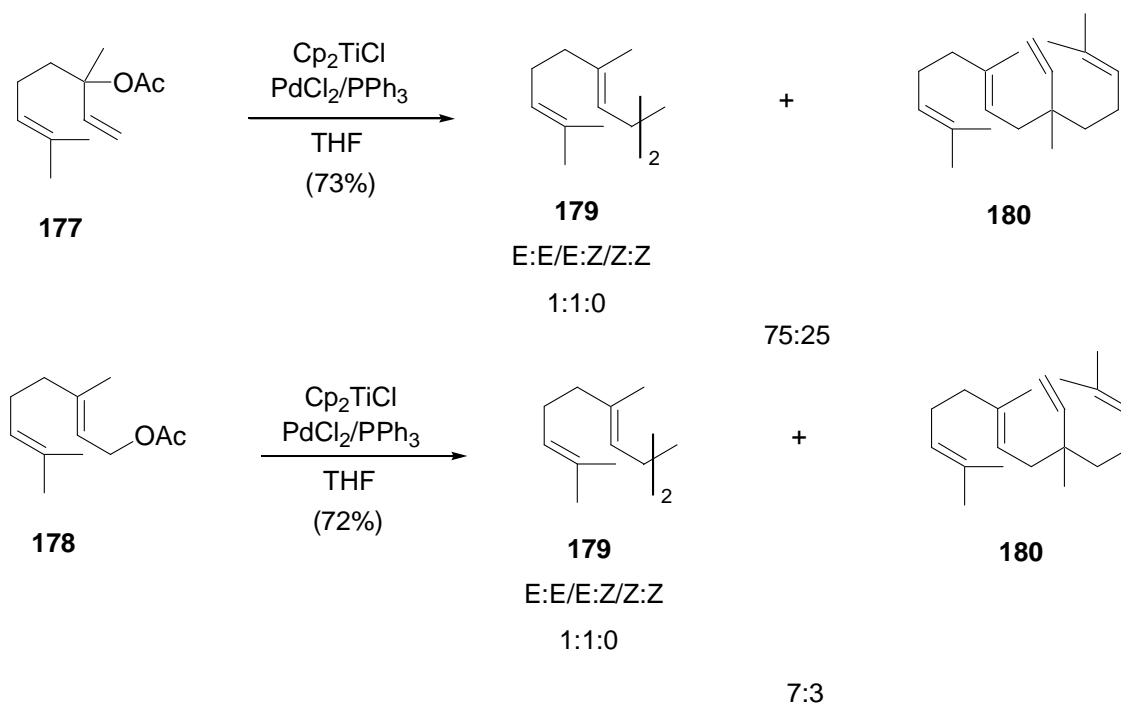
Esquema 116. Acoplamientos tipo Wurtz.

²⁸⁰ Ejemplos de aplicación de la reacción de Wurtz en síntesis de productos naturales mediadas por otros metales ver: a) Corey, E. J.; Hamanaka, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1641-1642. b) Baker, R. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 487-530. c) Okude, Y.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *43*, 3829-3830. d) Tokuda, M.; Satoh, K.; Suginome, H. *Chem. Lett.* **1984**, *6*, 1035-1038. e) Nishino, T.; Watanabe, T.; Okada, M.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 966-969.

²⁸¹ The logic of Chemical Sintesis. Corey, E. J.; Cheng, X.-M.

Con la intención de preparar este tipo de estructuras, se llevaron a cabo reacciones de homoacoplamiento de acetato de linalilo (**177**) y de acetato de geranilo (**178**) empleando Cp_2TiCl_2 (2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.) y PPh_3 (0.4 equiv.). Los resultados y rendimientos obtenidos se resumen en el esquema 117.

También se llevaron a cabo ensayos de dimerización del acetato de geranilo con otros complejos de Pd, en ausencia de fosfina y no se observó en ningún caso los correspondientes dímeros. Los complejos de Ni tampoco dieron lugar a la reacción de dimerización ni siquiera en presencia de fosfina. Estos resultados no fueron útiles para llevar a cabo la reacción deseada pero dieron mucha información mecanística. El Ni fue capaz de formar complejos η^3 -alilníquel con acetatos alílicos, como se comentó anteriormente, sin embargo en estas condiciones de reacción el Cp_2TiCl no fue capaz de generar el radical alilo. Esto sugiere que en las reacciones de alilación de compuestos carbonílicos con carbonato de alilo empleando complejos de Ni no se formaban intermedios radicalarios. Los complejos de paladio en ausencia de fosfina no fueron capaces de dar lugar a reacciones de homoacoplamiento, lo que también sugiere que la fosfina participa de manera esencial en el mecanismo de reducción que conduce a los radicales alilo.

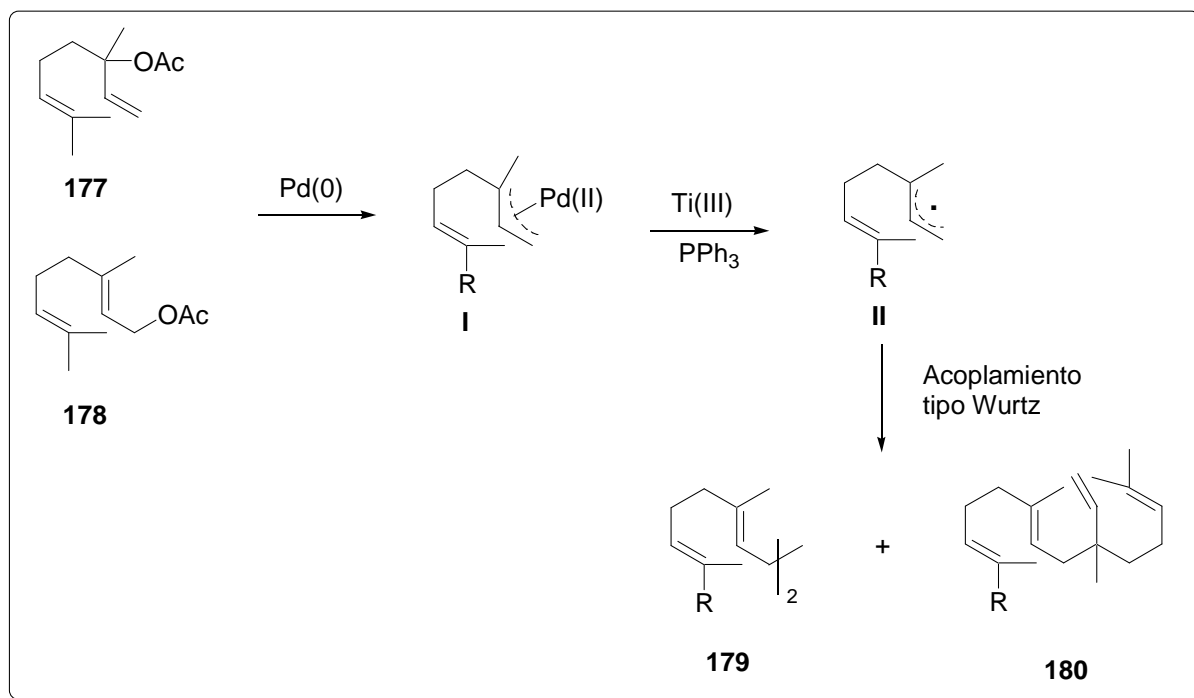


Esquema 117. Productos de dimerización de **179** y **180**.

En el caso de acetato de linalilo (**177**) se obtuvieron mezclas de 75:25 de producto de acoplamiento α,α **179**¹⁶⁴ y de producto de acoplamiento α,γ **180**¹⁶⁴ con un buen rendimiento global.

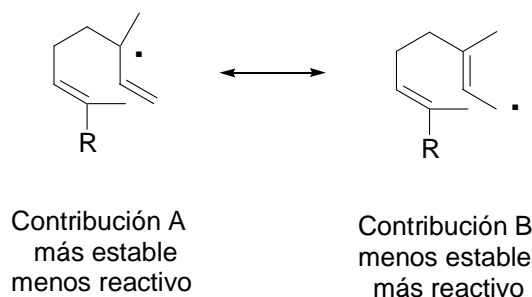
En el caso de acetato de geranilo (**178**) se obtuvieron mezclas en proporciones similares al caso anterior 7:3 de producto de acoplamiento α,α **179** y de producto de acoplamiento α,γ **180** también con un buen rendimiento global. Los productos así como la regioselectividad obtenidos concuerdan con los resultados descritos en el caso de la dimerización del bromuro de geranilo y otros tipos de dimerización.¹⁶⁴

Estos resultados nos llevaron a proponer el mecanismo detallado en el esquema 118, en el que en primer lugar se produciría una adición oxidante de un complejo de Pd(0) al acetato de alilo dando lugar al complejo η^3 -alilpaladio **I**. En presencia de Ti(III) y PPh₃ se formaría el radical alílico **II** que se homoacoplaría con otro radical alílico para dar productos tipo Wurtz.



Esquema 118. Mecanismo de formación de **179** y **180**.

La preferencia de la reacción de acoplamiento hacia productos de acoplamiento α,α' se debe probablemente a que en el radical generado del complejo η^3 -alilpaladio el acoplamiento a través de la posición α presenta menos impedimento estérico a la vez que esta posición es más reactiva (esquema 119).



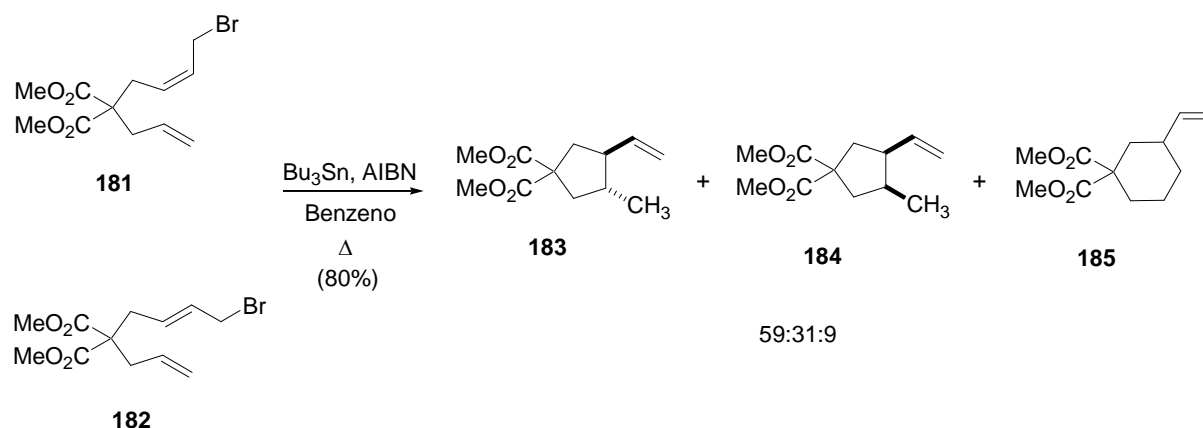
Esquema 119. Contribuciones del radical alilo.

En resumen, se llevaron a cabo estudios iniciales sobre un proceso para llevar a cabo reacciones de formación de enlaces carbono-carbono utilizando carboxilatos alílicos en presencia de un sistema multimetálico Ti/Pd/PPh₃, que puede tener utilidad en la síntesis de terpenoïdes. Estos resultados preliminares nos han animado a estudiar este tipo de acoplamientos intra e intermolecularmente utilizando diferentes substratos y catalizadores.¹¹⁹

¹¹⁹ Campaña, A. G. *Tesis Doctoral*. En curso.

4. REACCIONES DE CICLACIÓN

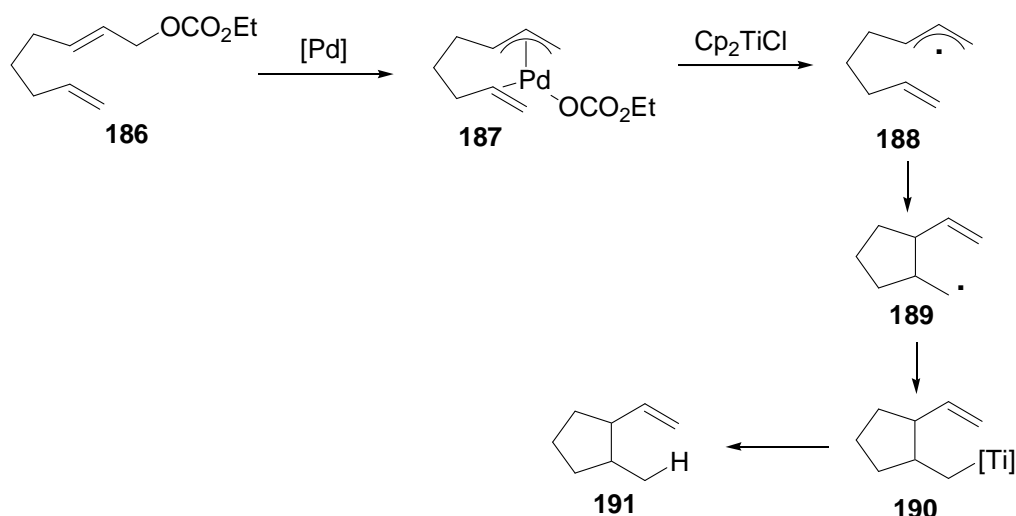
Los resultados obtenidos anteriormente con las reacciones de acoplamiento intermolecular de los acetatos empleando el sistema multimetalico Ti/Pd nos llevaron a pensar que este sistema puede llevar a cabo también reacciones de ciclación puesto que se ha descrito reacciones intramoleculares entre radicales alilo y dobles enlaces (esquema 120).²⁸² En este caso el radical se generó por reacción de un bromuro alílico con $\text{HSnBu}_3/\text{AIBN}$ (2,2'-Azo-bis-isobutironitrilo).



Esquema 120. Ciclación intramolecular de **181** y **182**.

Aunque los haluros alílicos se han utilizado ampliamente como producto de partida para generar radicales alílicos, son de manipulación delicada como se ha comentado anteriormente. En este sentido hemos pensado que los carboxilatos alílicos, más estables podrían ser substratos de estas ciclaciones utilizando el sistema multimetalico Ti/Pd. El mecanismo sería el que se muestra a continuación y está basado en los procesos de alilación y dimerización antes mencionados (Esquema 121).

²⁸² Stork, G.; Reynolds, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6911-6913.

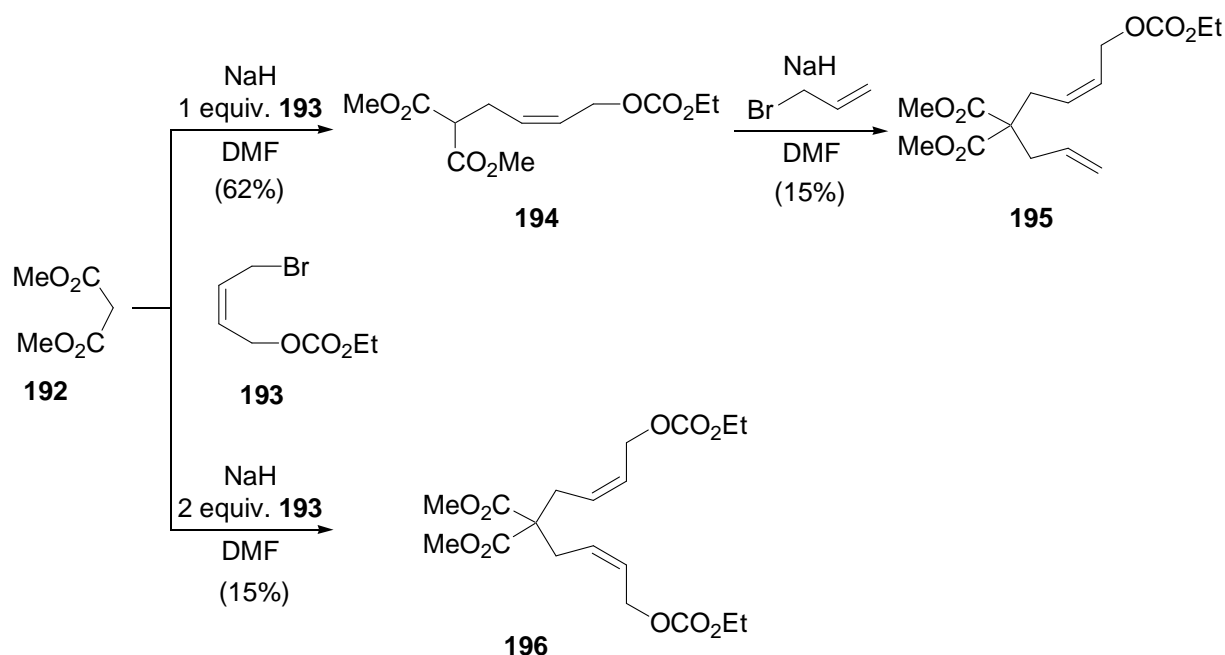


Esquema 121. Mecanismo previsto para la ciclación de carbonatos.

El carbonato alílico **186**, mediante adición oxidante al complejo de paladio, formaría el complejo η^3 -alilpaladio **187**, que en presencia de Cp_2TiCl generaría el radical **188**, que podría ciclarse dando lugar al radical **189**. Este radical, tras captura por otra molécula de Cp_2TiCl y posterior protonólisis, daría el carbociclo **191**.

4.1. Síntesis de los substratos de partida 195 y 196

Para estudiar esta ciclación, se llevó a cabo la preparación de los substratos necesarios vía doble alquilación del malonato de dimetilo (**192**) (esquema 122). En primer lugar se ha obtenido el carbonato alílico **194** por reacción del malonato de dimetilo (**192**) con un equivalente del carbonato **193** en presencia de NaH. Una segunda alquilación de **194** con bromuro de alilo generó el carbonato **195**. Por otra parte, el substrato **196** se ha obtenido por incorporación directa de dos fragmentos del carbonato alílico al malonato de dimetilo (**192**) utilizando dos equivalentes del carbonato **193**.

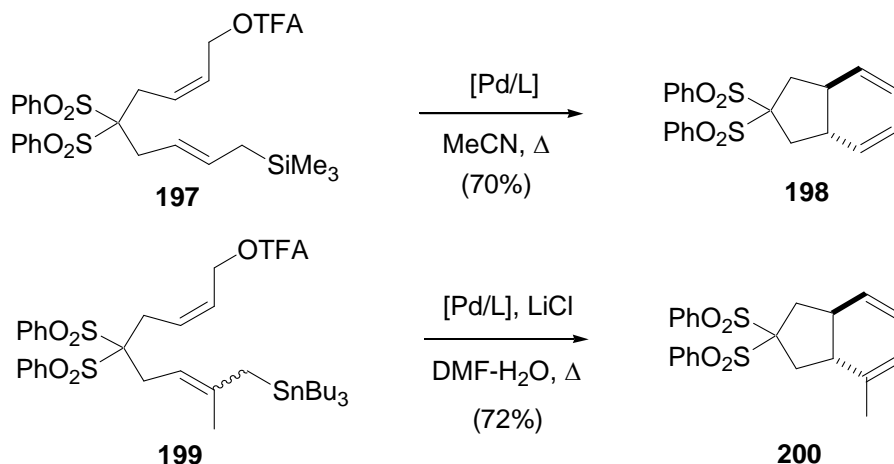


Esquema 122. Preparación de los substratos **195** y **196**.

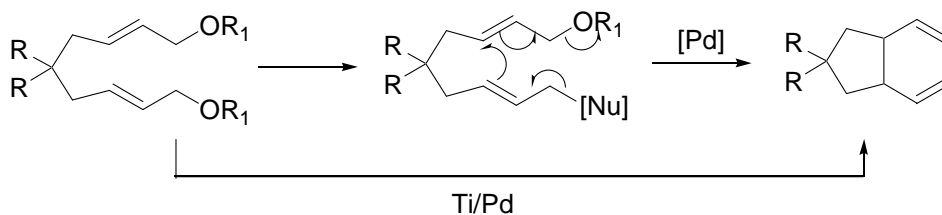
Aunque los rendimientos en la preparación de **195** y **196** son considerablemente moderados, el proceso descrito en el esquema 122 nos permitió disponer de cantidades suficientes de estos substratos para ensayar las reacciones de ciclación que se comentarán posteriormente.

En bibliografía se encuentran descritos ciclaciones entre trifluoroacetatos y trimetilsilil o tributilestannil derivados alílicos, como los que se indican en el esquema 123a.²⁸³ En nuestro caso pretendíamos llevar a cabo directamente este tipo de ciclaciones utilizando substratos más sencillos como los carboxilatos alílicos (esquema 123b).

²⁸³ Méndez-Pérez, M. *Tesis Doctoral*. Universidad Autónoma de Madrid. 2001.



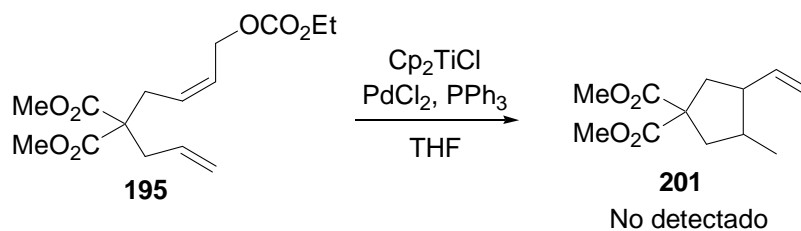
Esquema 123a.
TFA: Trifloroacetato.



Esquema 123b.

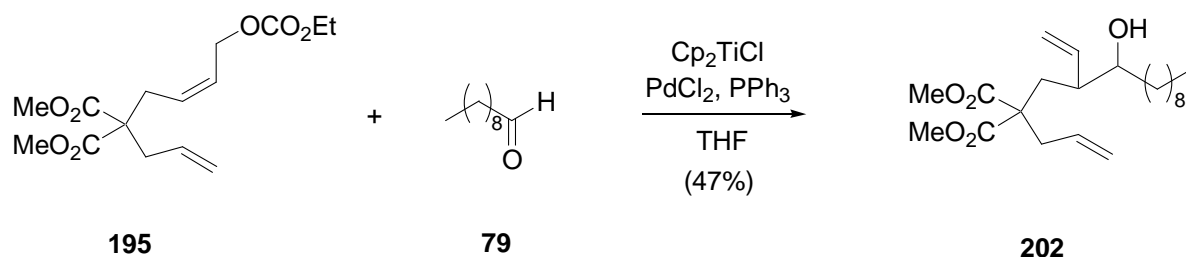
4.2. Reacción de ciclación de los substratos 195 y 196 empleando Ti/Pd

Para confirmar la hipótesis anterior, se llevaron a cabo ensayos de ciclación con el substrato **195** empleando Cp_2TiCl_2 (2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.) y PPh_3 (0.4 equiv.). En ningún caso se observó el producto de ciclación (esquema 124).

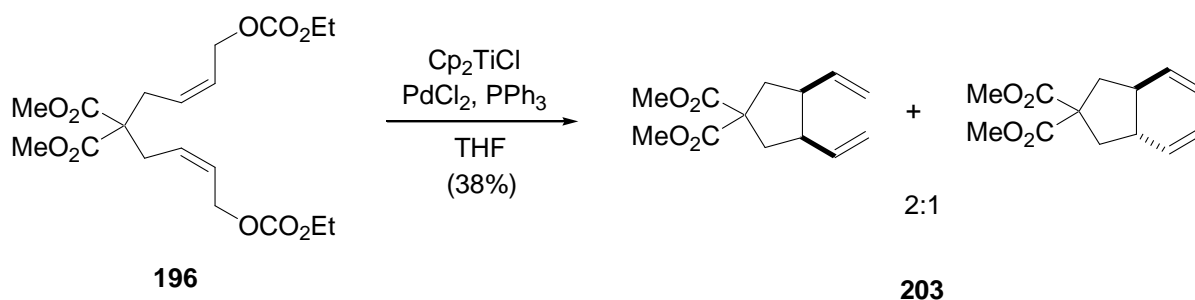


Esquema 124.

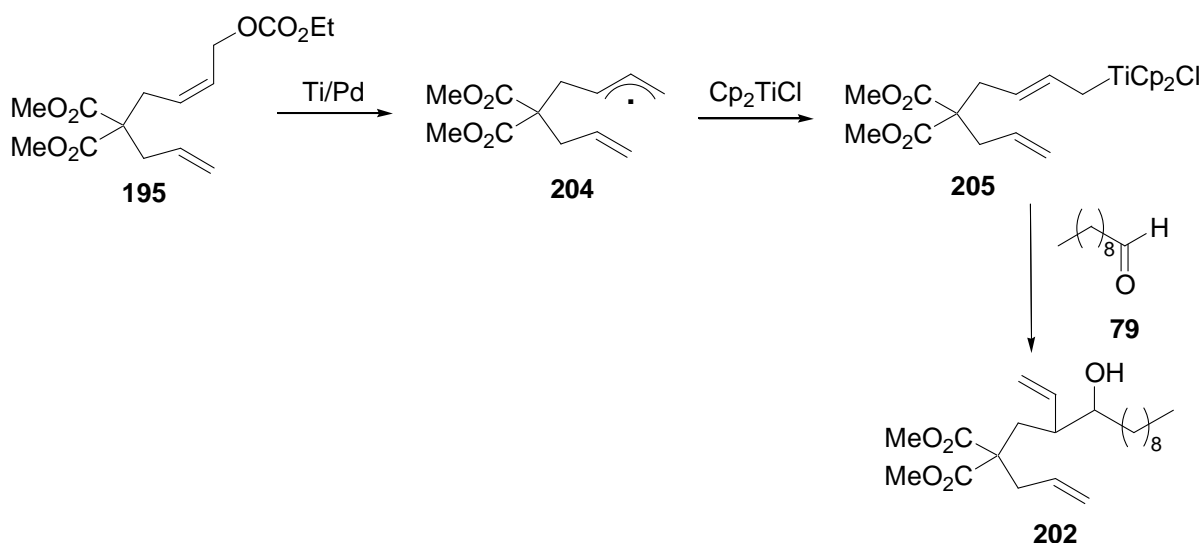
Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de decanal (**79**) se obtuvo el producto de condensación **202** con un 47% de rendimiento.



En el caso del sustrato **196**, la reacción de ciclación si condujo al producto esperado **203** (38%), cuando se llevó a cabo el ensayo empleando Cp_2TiCl_2 (2 equiv.), Mn (8 equiv.), PdCl_2 (0.2 equiv.) y PPh_3 (0.4 equiv.). El carbociclo **203** se obtuvo como mezcla 2:1 de estéreoisómeros *cis:trans*.

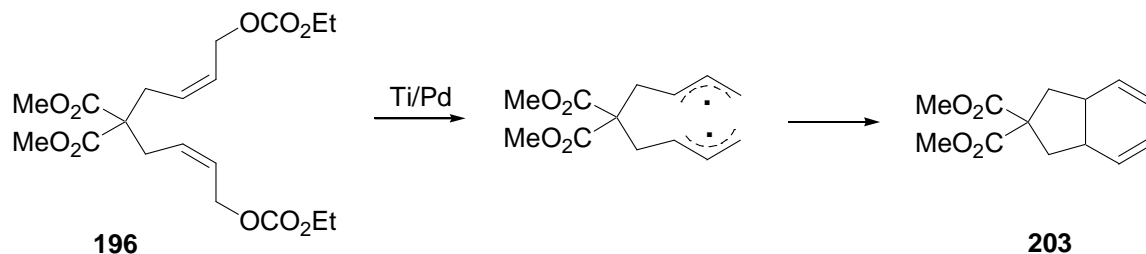


En el caso de **195**, es posible que el mecanismo transcurra mediante la formación del radical alílico **204**, que sería atrapado por una segunda especie de titanoceno para generar el complejo de aliltitanio(IV) **205**. Este complejo no sería capaz de ciclar hacia el derivado **201** (no detectado), pero si podría reaccionar con un reactivo electrófilo como el decanal, para formar el producto de condensación **202** (esquema 125).



Esquema 125.

En el caso de **196** es probable que la reacción transcurriera por dimerización de radicales alílicos más que por ciclación directa (esquema 126).



Esquema 126.

En resumen, nuestro sistema multimetalico Ti/Pd no fue capaz de promover ciclaciones en substratos tipo **195**, sin embargo si que fue capaz de promover ciclaciones de substratos tipo **196**. En este caso, nuestro sistema dio lugar al producto de ciclación **203** directamente a partir de los correspondientes *bis*-alilcarbonatos, simplificando los procesos descritos previamente en un paso. Estos resultados preliminares son el inicio de un estudio más completo de este tipo de ciclaciones que se desarrollan en nuestro grupo de investigación.¹¹⁹

¹¹⁹ Campaña, A. G. *Tesis Doctoral*. En curso.

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Resultados y Discusión

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

**C. APLICACIONES DE LOS MÉTODOS
DESARROLLADOS A LA SÍNTESIS DE
METABOLITOS DE ESPECIES FORESTALES
DEL RIF**

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Resultados y Discusión

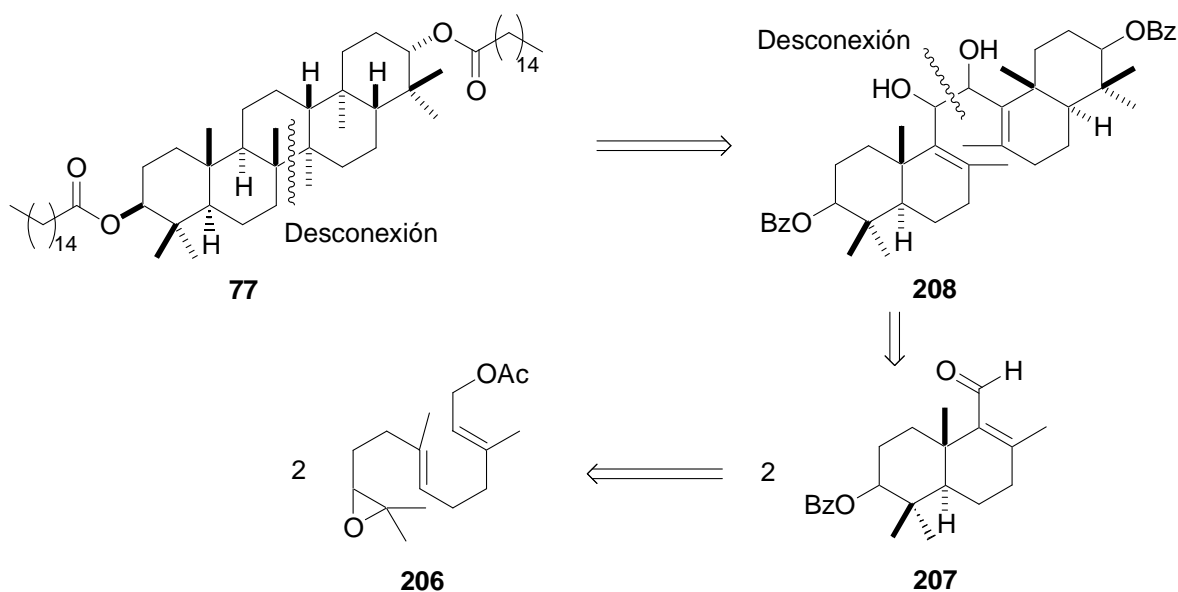
Created by eDocPrinter PDF Pro!!

1. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DEL PALMITATO DE GAMMACERANILO

1.1. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DEL PALMITATO DE GAMMACERANILO A PARTIR DE ACETATO DE 10,11-EPOXIFARNESILO (206)

Palmitato de gammaceranilo (**77**), aislado del extracto de las hojas de *Abies marocana*, es un triterpeno pentacíclico con dos unidades de palmitato que constituye un producto natural no descrito anteriormente en bibliografía. Para confirmar su estructura, propuesta tentativamente en base a sus datos espectroscópicos, se planteo llevar a cabo su síntesis química.

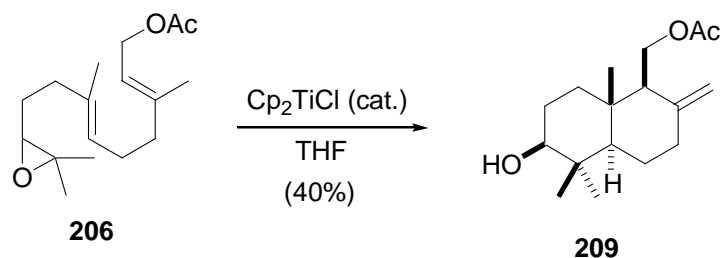
El análisis retrosintético propuesto para la obtención del palmitato de gammaceranilo (**77**) se representa en el esquema 127 y está basado en la alta simetría de la molécula.



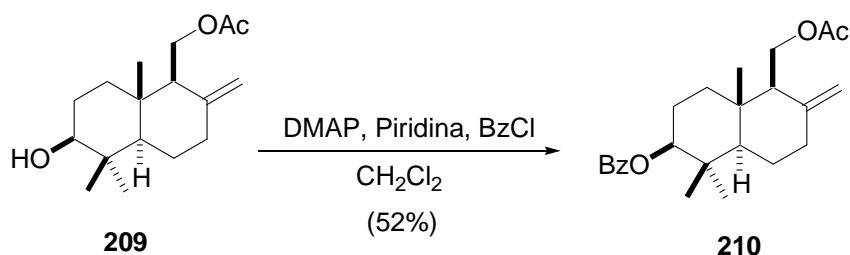
Esquema 127. Retrosíntesis de palmitato de gammaceranilo (**77**).

El palmitato de gammaceranilo (**77**) se podría obtener a partir del diol intermedio clave **208**, accesible por acoplamiento pinacolínico del aldehído **207**. El producto **207** se ha preparado previamente en nuestro grupo de investigación²⁸⁴ en estudios sobre la síntesis formal del sesqui-meroterpeno pyripyropeno A²⁸⁵ a partir de acetato de 10,11-epoxifarnesilo (**206**).

El substrato **209** se preparó con 40% de rendimiento, según, el procedimiento descrito a partir de acetato de 10,11-epoxifarnesilo (**206**) empleando proporciones subestequiométricas de titanoceno(III).^{22b}



La protección del alcohol secundario con el cloruro de benzoilo dio lugar al benzoato **210** con un 52% de rendimiento.

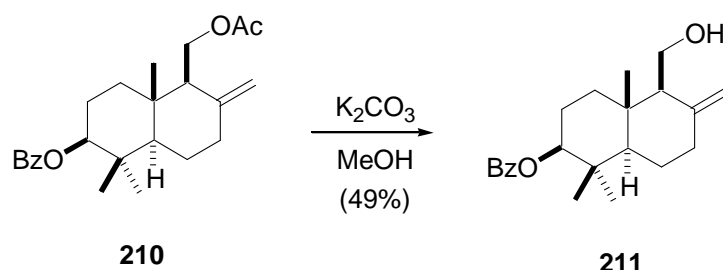


²⁸⁴ Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272.

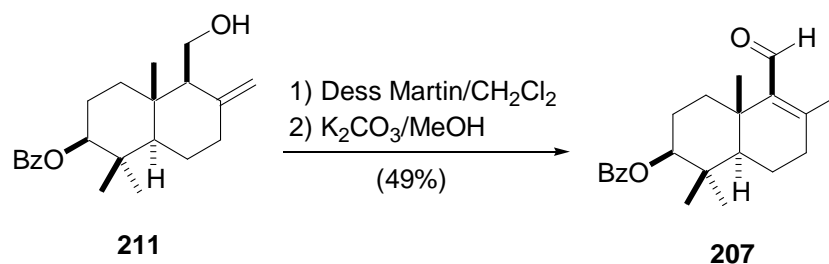
²⁸⁵ Tomoda, H.; Nishida, H.; Kim, Y. K.; Obata, R.; Sunazuka, T.; Omura, S.; Bordner, J.; Guadliana, M.; Dormer, P. G.; Smith III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12097-12098.

^{22b} Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem., Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

La saponificación selectiva del acetato **210** con carbonato potásico dio lugar al alcohol **211** con rendimiento moderado (49%).



El alcohol (**211**) se oxidó utilizando el reactivo de Dess Martín y se llevó a cabo posteriormente la isomerización del doble enlace exocíclico con carbonato potásico, para generar el intermedio clave **207** con un rendimiento global del 49%.

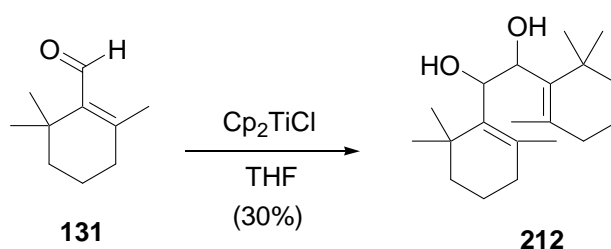


Sin embargo cuando se intentó el acoplamiento pinacolínico del aldehído **207** empleando titanoceno(III), no se logró obtener el pinacol deseado **208**.

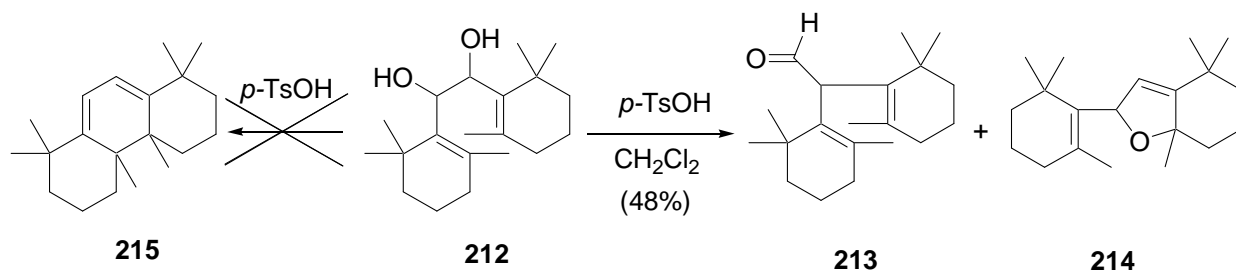
Estos inesperados resultados adversos, revelaron que la síntesis de palmitato de gammaceranilo podía ser más compleja de lo que habíamos previsto previamente. Especialmente dificultosa parecía la pinacolización de aldehídos con substancial impedimento estérico como **207**. Por ello, nos decidimos a ensayar esta reacción y la posterior ciclación del pinacol resultante sobre substratos más sencillos.

1.2. ESTUDIO SOBRE COMPUESTOS MODELO MÁS SENCILLOS

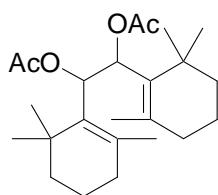
Como sustrato modelo, se utilizó β -ciclocitral comercial (**131**). En este caso la reacción de acoplamiento pinacolínico empleando cantidades estequiométricas de titanoceno dio lugar al pinacol esperado **212** con un rendimiento moderado del 30%.



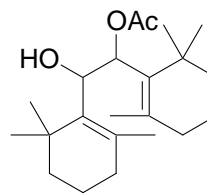
Posteriormente abordamos la ciclación en medio ácido del diol **212**. Sin embargo cuando se llevó a cabo la reacción con ácido paratoluensulfónico no se obtuvo el producto de ciclación esperado. En su lugar, se generaron los productos **213** y **214**, derivados de la transposición pinacolínica del sustrato y de la ciclación hacia el derivado dihidrofuranico correspondiente.



El tratamiento en medio ácido de otros sustratos relacionados, como **216** y **217**, preparados por acetilación del diol **212**, tampoco condujo a los productos de ciclación esperados.

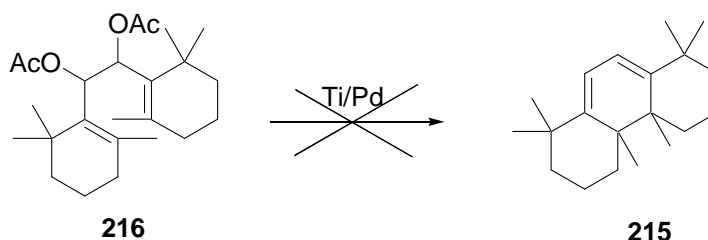


216



217

Por otra parte la ciclación del *bis*-acetato **216** utilizando el sistema multimetálico Ti/Pd, podría conducir a productos de ciclación válidos para la obtención de gammaceranos, vía radicales alílicos, que podrían adicionarse intramolecularmente sobre el doble enlace vecino. Sin embargo, tras algunos ensayos en las condiciones descritas previamente para estas ciclaciones, se recuperó el producto de partida inalterado.

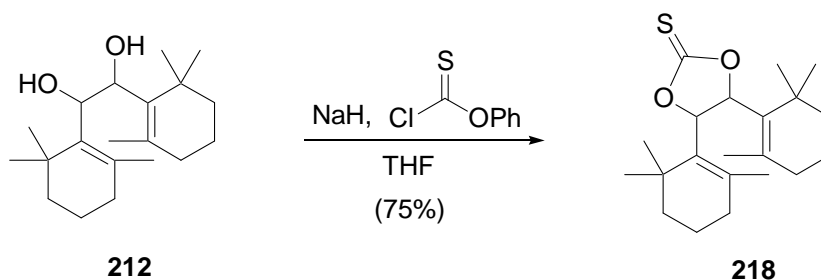


216

215

Otra posibilidad fue llevar a cabo una reacción de ciclación radicalaria utilizando las condiciones de Barton McCombie²⁸⁶ con xantatos derivados del pinacol **212**. El radical alílico generado podría adicionarse al doble enlace endocíclico dando lugar al producto de ciclación.

El tratamiento del pinacol **212** con fenilclorotioformiato dio lugar al tiocarbonato **218** con un buen rendimiento (75%) y que también fue interesante como producto de partida.

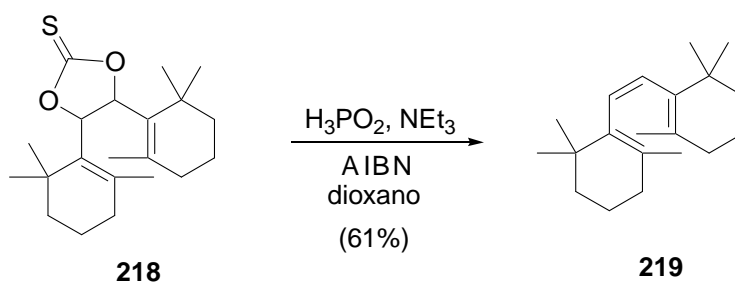


212

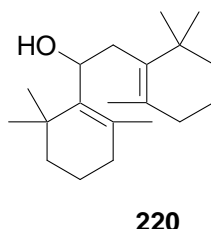
218

²⁸⁶ a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Tran.* **1975**, *1*, 1574-1585. b) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5709-5712.

Corey y colaboradores²⁸⁷ han descrito que el tratamiento de xantatos con ácido hipofosforoso genera radicales que, en nuestro caso podrían ciclarse al producto esperado. Sin embargo, el tratamiento de **218** en las condiciones descritas por los autores no dio lugar al producto de ciclación sino a la formación del trieno conjugado **219** con un rendimiento de 61%.

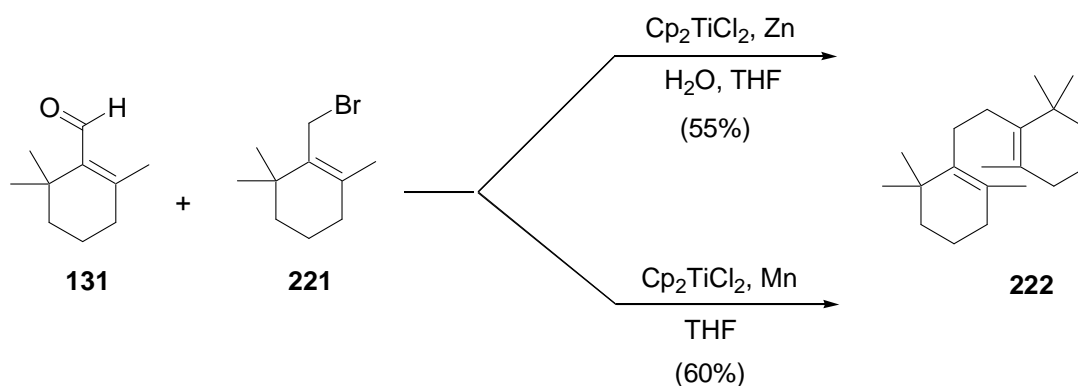


Dado que los derivados de la pinacolización no dieron resultados satisfactorios decidimos preparar compuestos con un solo hidroxilo que podría también ciclar en medio ácido. En este sentido, un alcohol como **220** se podría preparar mediante una reacción tipo Barbier de β -ciclocitral (**131**) con el bromuro alílico **221**.



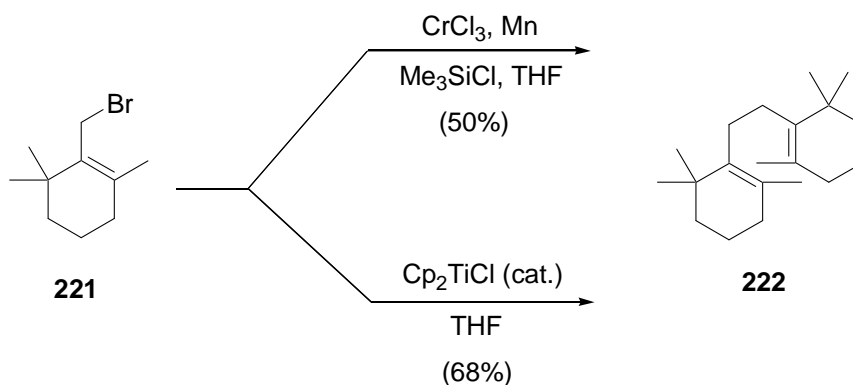
Sin embargo, cuando se ensayó la reacción entre el bromuro alílico **221** y β -ciclocitral (**131**) empleando diferentes procedimientos (esquema 128), en ningún caso se obtuvo el producto de adición esperado, sino **222** presumiblemente derivado de la dimerización del bromuro alílico **221**.

²⁸⁷ Corey, E. J.; Luo, G.; Shouzhong L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9927 – 9928.



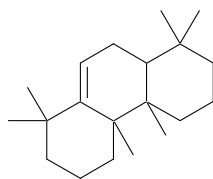
Esquema 128. Diferentes procedimientos de preparación de **222**.

Considerando la posibilidad de que la ciclación en medio ácido de **222** podría conducir a compuestos tricíclicos estructuralmente relacionados con **215**, también se ensayó la preparación del precursor **222** por dimerización del bromuro alílico **221** catalizada por Cr(II) o Ti(III). El mejor rendimiento (68%) se obtuvo en la reacción catalizada por Ti(III) como se indica en el esquema 129.



Esquema 129. Diferentes procedimientos de preparación de **222**.

Sin embargo, cuando se llevaron a cabo ensayos de ciclación del dímero **222** empleando diferentes ácidos como acético, perclórico, *p*-toluensulfónico o anhídrido acético no se logró detectar el producto de ciclación esperado **223**.

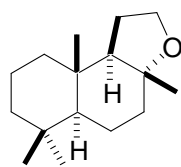


223

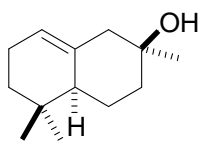
En resumen aunque en los ensayos realizados en este trabajo no se llegó a obtener el producto de ciclación a partir de productos de pinacolización ni de dimerización. En la actualidad en nuestro laboratorio se siguen realizando ensayos en este sentido que podrían facilitar la apuesta a punto de un método adecuado para la síntesis de palmitato de gammaceranilo.

2. SÍNTESIS DE α -AMBRINOL Y DERIVADOS

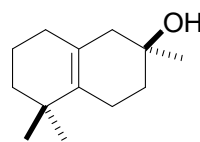
El ámbar gris es una sustancia compleja que se obtiene del cachalote, presenta un aroma muy apreciado y se utiliza como fijador en alta perfumería.¹⁰⁹ Las propiedades del ámbar gris residen básicamente en algunos de sus componentes, como el Ambrox® (**224**) o el α -ambrinol (**37**).^{288,109b} Aparte de estos dos importantes constituyentes del ámbar gris, también se encuentran entre sus constituyentes β -ambrinol (**38**)¹¹² y δ -ambrinol (**40**).¹¹⁵



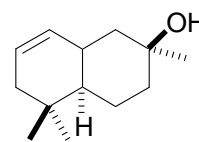
224



37



38



40

La escasez de α -ambrinol en la naturaleza ha estimulado la síntesis química de este compuesto por diversos grupos de investigación.^{112,113,114} En este sentido, el α -ambrinol (**37**) se podría obtener a partir de la geranilcetona (**39**) como se indica en el esquema retrosintético siguiente.

¹⁰⁹ a) Stoll, M.; Seidel, C. F.; Wilhalm, B.; Hinder, M. *Helv. Chim. Acta*, **1956**, 39, 183-199. b) Armour, A. G.; Buchi, G.; Eschenmoser, A.; Storni, A. *Helv. Chim. Acta*, **1959**, 42, 2233-2244. c) Jegou, E.; Polonsky, J.; Lederer, E.; Schulte-Elte, K. H.; Egger, B.; Ohloff, G. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 529-531.

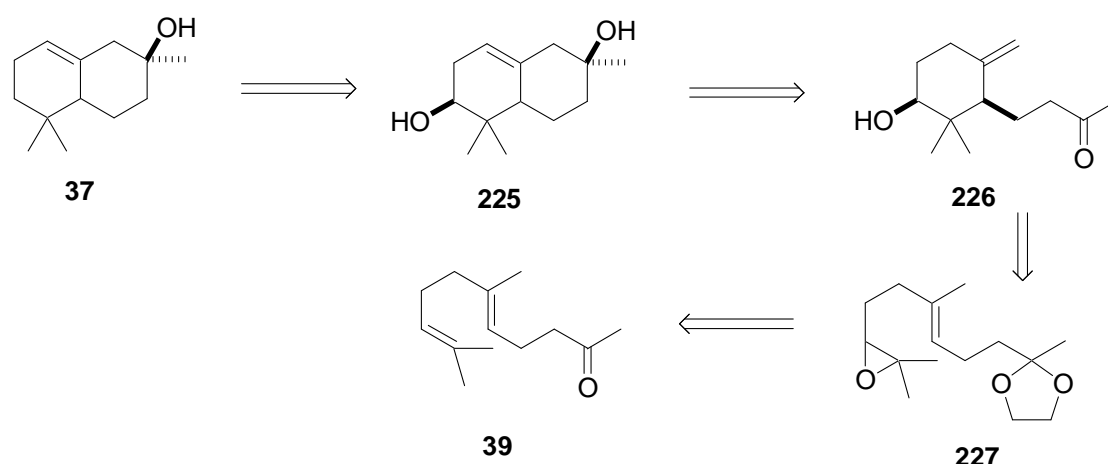
²⁸⁸ Mookherjee, B. D.; Patel, R.R. 7th International Congress Of Essential Oils, Kyoto, Japan, Oct. 10, **1997**, paper n° 136.

¹¹² Takazawa, O.; Tamura, H.; Kogami, K.; Hayashi, K. *Chem. Lett.* **1980**, 10, 1257-1258.

¹¹⁵ Christenson, P. A.; Willis, B. J.; Wehrli, F. W.; Wehrli, S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4786-4789.

¹¹³ Yamashita, M.; Nishii, K.; Matsumiya, K.; Suemitsu, R. *Chem. Express*, **1989**, 4, 33. *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 56311a.

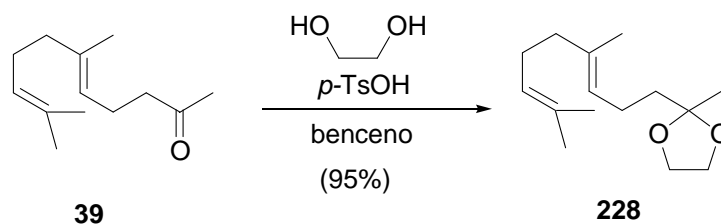
¹¹⁴ Tsangarakis, C.; Stratakis, M. *Adv. Synt. Catal.* **2005**, 347, 1280-1284.



La epoxidación y protección del grupo carbonilo de la geranilcetona (**39**) y posterior ciclación radicalaria nos permitirían obtener el intermedio clave **226**. Su ciclación catiónica seguida de desoxigenación del alcohol secundario daría lugar a α -ambrinol (**37**).

En un trabajo previo de nuestro grupo de investigación,¹⁵⁸ se había abordado la síntesis del α -ambrinol (**37**) aunque sólo se había llegado al compuesto monocíclico **226**. Por ello en esta Tesis Doctoral se pretendió mejorar los rendimientos obtenidos para la síntesis de este compuesto así como continuar hasta completar la síntesis total de α -ambrinol (**37**).

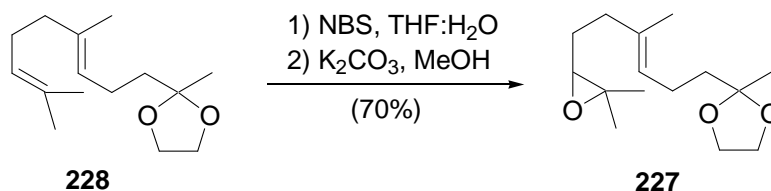
En primer lugar se llevó a cabo la protección del grupo carbonilo de la geranilacetona en forma de cetal con buen rendimiento (95%), siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.²⁸⁹



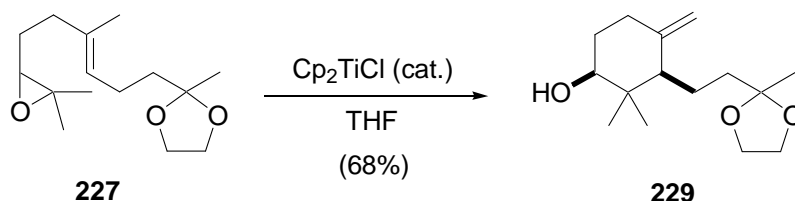
¹⁵⁸ Oller-López, J. L. *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada **2005**.

²⁸⁹ Edwards, J. D. Jr.; Ichikawa, N. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 503-504.

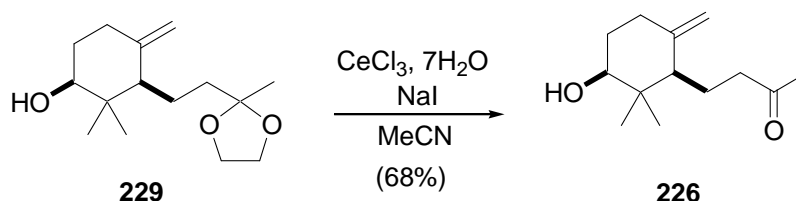
La posterior epoxidación del dieno **228** con NBS en medio básico dio lugar al epoxialqueno **227** con un rendimiento aceptable (70%).



El epóxido **227** se trató con cantidades subestequiométricas de Cp₂TiCl₂ en THF anhidro, empleando la mezcla colidina/Me₃SiCl como agente regenerador, obteniendo como producto mayoritario el isómero *cis* del alcohol monocíclico **229** con un rendimiento aceptable (68%).



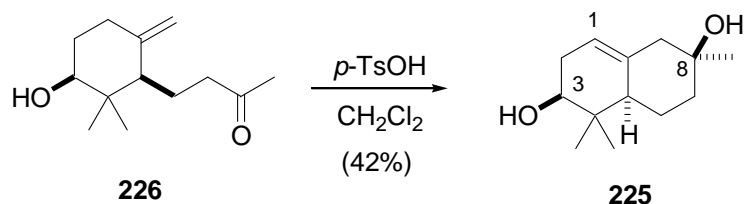
Tras la hidrólisis del cetal se obtuvo la cetona **226**²⁹⁰ con un rendimiento del 68%.



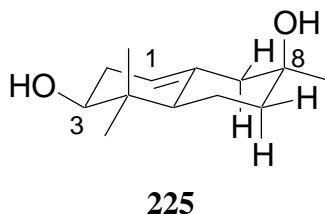
Posteriormente se procedió ensayar la ciclación de Prins²⁹¹ de la cetona **226**. De todos los reactivos ensayados, el ácido *p*-toluensulfónico, dio el mejor resultado obteniéndose 3β-hidroxi-α-ambrinol (**225**) con un rendimiento del 42%.

²⁹⁰ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E.; Álvarez-Manzaneda, R.; Arseniyadis, S.; Guittet, E. *Tetrahedron*. **1990**, *46*, 8161-8168.

²⁹¹ Prins, H. J. *Chem. Weekblad*. **1919**, *16*, 1072.

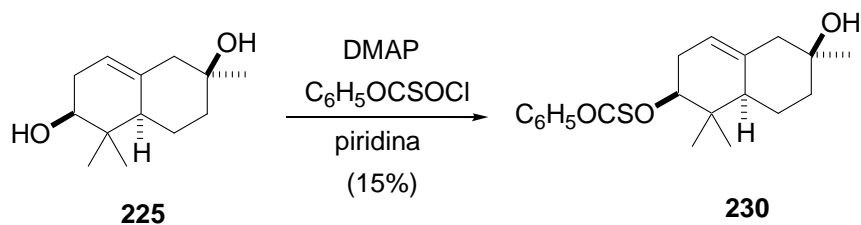


La asignación de la estereoquímica del grupo hidroxilo de 3β-hidroxi-α-ambrinol (**225**) en C-8 se realizó con ayuda de las experiencias NOE. Así, la irradiación sobre el metilo en C-8 generó NOEs en los protones H-7α, H-7β, H-9α y H-9β, lo que sugiere que el metilo en C-8 se dispone en posición ecuatorial.

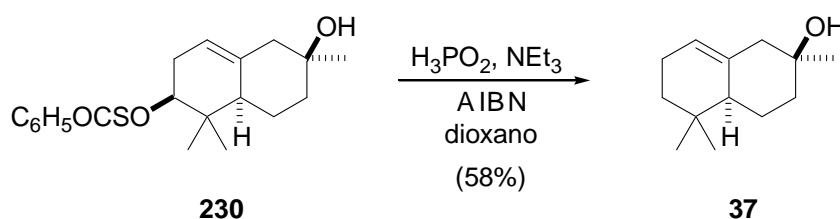


La desoxigenación selectiva del hidroxilo en C-3 de 3β-hidroxi-α-ambrinol (**225**) para la síntesis total de α-ambrinol (**37**) se pudo llevar a cabo empleando una reacción tipo Barton McCombie.

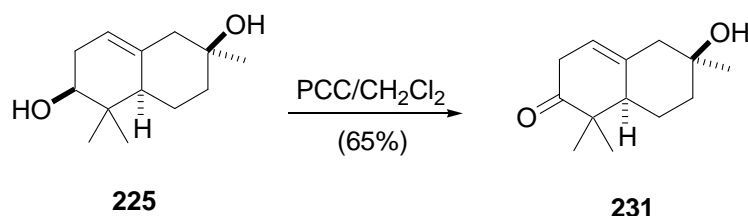
Así, se preparó el xantato **230** a partir de 3β-hidroxi-α-ambrinol (**225**), aunque con un rendimiento moderado (15%), probablemente debido al impedimento estérico del hidroxilo en C-3.



Finalmente se llevó a cabo la desoxigenación selectiva por tratamiento del xantato **230** con ácido hipofosforoso, trietilamina y AIBN (2,2'-Azo-bis-isobutironitrilo) en dioxano, obteniéndose α -ambrinol (**37**) con un rendimiento aceptable (58%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁷⁵



Posteriormente, con el fin de preparar productos relacionados con α -ambrinol (**37**), que también podrían tener cualidades olorosas, se llevó a cabo la oxidación de 3 β -hidroxi- α -ambrinol (**225**) con PCC en CH_2Cl_2 dando lugar a la cetona **231** con un rendimiento del 65%. Desafortunadamente este compuesto no presentó olor apreciable.



En resumen, mediante el procedimiento descrito se llevó a cabo la síntesis total de α -ambrinol (**37**) empleando como etapas claves la ciclación radicalaria catalizada por Ti(III) del epóxido **227** y una ciclación de Prins con un rendimiento global para el compuesto bicyclico **225** de 42%. En estos momentos se está trabajando en la optimización de la reacción de desoxigenación vía xantato y también en la preparación de otros derivados con buenas propiedades olorosas.¹¹⁹

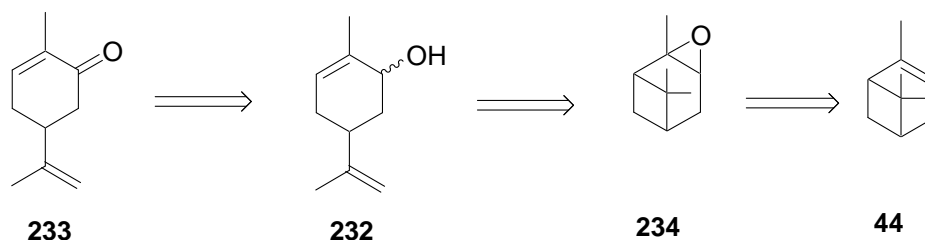
¹⁷⁵ Mookherjee, B. D.; Patel, R.R. 7th International Congress Of Essential Oils, Kyoto, Japan, Oct. 10, 1997, paper n° 136.

¹¹⁹ Campaña, A. G. *Tesis Doctoral*. En curso.

3. SÍNTESIS DE CARVEOL Y DERIVADOS

El último objetivo de esta Tesis Doctoral también está relacionado con la obtención de productos de alto valor añadido a partir de sustancias de partida fácilmente asequibles de fuentes naturales de Marruecos. En este sentido se planteó la revalorización del α -pineno (**44**) que es un compuesto natural accesible a partir del aceite esencial de *Abies marocana*. Este producto podría ser empleado como producto de partida para la síntesis de carveol (**232**)²⁹² y carvona (**233**).²⁹³ Estos dos productos naturales pertenecen a la familia de compuestos con olor a menta, ampliamente empleados en la industria cosmética y de alimentación.²⁹⁴

La carvona (**233**) se podría preparar siguiendo el análisis retrosintético mostrado en el esquema 130.



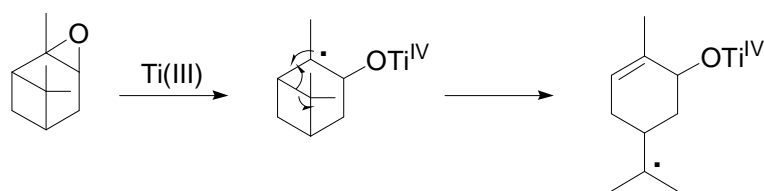
Esquema 130. Retrosíntesis de carvona a partir de α -pineno.

La apertura homolítica del epóxido de α -pineno (**234**), conduciría a estructuras con esqueleto de mentano (como la carvona o el carveol) vía fragmentación radicalaria del anillo de ciclobutano (esquema 131).

²⁹² Mastelic, J.; Milos, M.; Kustrak, D.; Radonic, A. *Croatica Chemica Acta*. **1998**, *71*, 147-154.

²⁹³ Pino, J. A.; Rosado, A.; Sánchez, E. *J. Essent. Oil Res.*, **1998**, *10*, 657-659.

²⁹⁴ Chastrette, M.; Rallet, E. *Flavour Fragr. J.* **1998**, *13*, 5-18.

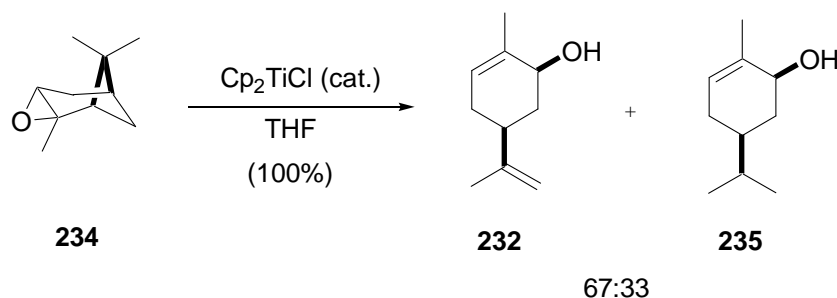


Esquema 131. Fragmentación radicalaria de ciclobutano.

Estos alcoholes con esqueleto de mentano podrían transformarse fácilmente por oxidación en carvona o sus derivados.

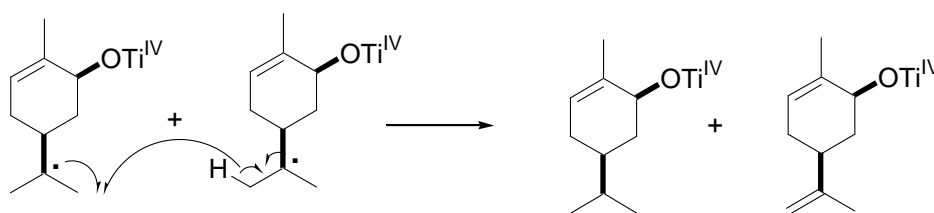
El tratamiento de α -pineno (**44**) con ácido *m*-cloroperbenzoico condujo al epóxido **234** esperado (hay que notar que el epóxido de α -pineno también puede obtenerse de forma comercial).

Posteriormente, el epóxido de α -pineno (**234**) se trató con cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.) en THF anhidro, empleando la mezcla colidina/ Me_3SiCl (7 equiv./4 equiv.) como agente regenerador de titanoceno. Así, se obtuvo cuantitativamente una mezcla de 67:33 en proporciones de carveol (**232**) y dihidrocarveol (**235**). Ambos compuestos mostraron un importante olor a menta.



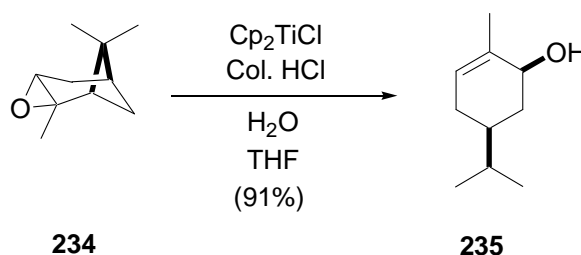
Sobre la base de nuestra experiencia sobre la apertura homolítica de epóxidos, en medio anhidro,²² se esperaba obtener exclusivamente el compuesto **232**. Sin embargo, también se obtuvo el compuesto **235**, que presumiblemente procedió del proceso de desproporción que se detallada en el esquema 132.

²² a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078. b) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788. c) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921.

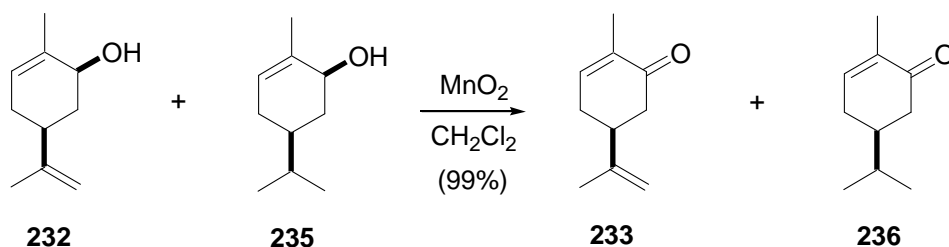


Esquema 132.

Nuestra experiencia anterior sobre el efecto del agua sobre reacciones radicalarias promovidas por titanoceno(III),^{21a,c} nos animaron a ensayar la adición de agua al medio de reacción en la apertura homolítica del epóxido de **234** con cantidades subestequiométricas de Cp₂TiCl. De esta manera se obtuvo exclusivamente dihidrocarveol (**235**) con un buen rendimiento (91%).

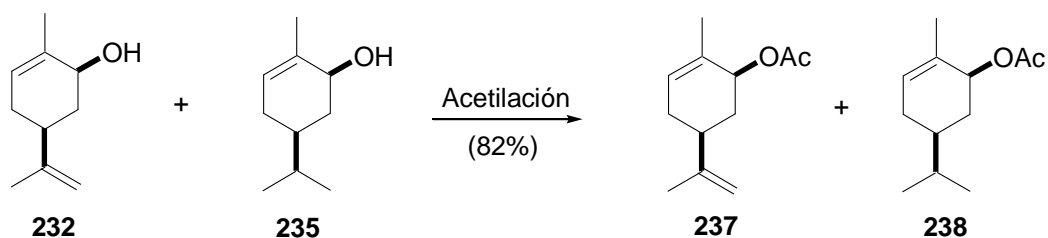


La posterior oxidación de la mezcla de carveol (**232**) y dihidrocarveol (**235**) con dióxido de manganeso dio lugar a una mezcla de carvona (**233**) y dihidrocarvona (**236**), en proporciones 6:4, que también presentó un intenso olor a menta.



^{21a,c} a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571. b) Cuerva, J. M.; Campaña, A.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Rafael, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526.

Finalmente, se consideró la posibilidad de que la introducción de un grupo acetato sobre el hidroxilo del carveol y dihidrocarveol podría tener algún efecto interesante sobre las cualidades olfatorias de estos compuestos. En este sentido, se llevó a cabo la acetilación de la mezcla de carveol (**232**) y dihidrocarveol (**235**), obteniendo una mezcla 1:1 de los acetatos **237** y **238** que en este caso presentaron un olor a menta suave y delicado.



En la actualidad se está trabajando en la valoración comercial de este proceso para la preparación de carveol y dihidrocarveol a escala semiindustrial. Así por ejemplo en algunos ensayos se mostró que con sólo 100 mg de Cp_2TiCl se pudo transformar 3 g de epóxido de α -pineno en carveol y dihidrocarveol con rendimientos aceptables.

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

PARTE

EXPERIMENTAL

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

TÉCNICAS GENERALES

INSTRUMENTACIÓN

1. Rotación óptica

Para la determinación de las rotaciones ópticas se utilizó un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 341, usando una cubeta de 10 cm de longitud. El disolvente empleado se indica en cada caso. La concentración de la disolución (c) se expresa en cg/ml.

2. Espectros de infrarrojo IR

La espectroscopia infrarroja se realizó con un espectrómetro Satellite FTIR. El soporte empleado se indica en cada caso y sólo se indican las bandas más significativas.

3. Espectros de RMN

3.1. Espectros de ^1H RMN

Los espectros se llevaron a cabo en espectrómetros BRUKER AM 300 (300 MHz), BRUKER AMX 300 (300 MHz) y BRUKER ARX 400 (400 MHz), utilizando trimetilsilano (TMS) como referencia interna, y CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresaron en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indicaron haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), dt

(doble triplete), tt (triple triplete), c (cuadruplete), dc (doble cuadruplete), quint (quintuplete), sext (sextuplete), sept (septuplete), dsept (doble septuplete) y m (multiplete). Cuando la señal es ancha se indicó con la letra "a". Las experiencias NOE de esta memoria son NOE-diferencia y se realizaron en el espectrómetro BRUKER ARX 400.

3.2. Espectros de ^{13}C RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros BRUKER AMX 300 (75 MHz) y BRUKER ARX 400 (100 MHz) usando TMS como referencia interna, y CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresaron en ppm. El grado de sustitución de los carbonos se estableció con la secuencia de pulsos DEPT.

3.3. Experiencias NOE

Las experiencias NOE diferencia (NOEDIF) se realizaron por un espectrómetro BRUKER ARX 400 (400 Hz).

3.4. Experiencias 2 D RMN homonucleares (COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$)

Realizados por el espectrómetro: BRUKER ARX 400 (400 MHz), utilizando el TMS como referencia interna, y CDCl_3 como disolvente.

3.5. Experiencias 2 D RMN heteronucleares (HMOC, HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$)

Realizados con uno de los espectrómetros: BRUKER ARX 300 (300/75 MHz) y ARX 400 (400/100 MHz), utilizando el TMS como referencia interna, y CDCl_3 como disolvente.

4. Espectros de masas

Los espectros de masas de baja resolución se realizaron en un espectrómetro de masas HEWLETT-PACHARD 5972. Las muestras se introdujeron a través de un cromatógrafo de Gases HEWLETT-PACKARD 5890A. La ionización se realizó mediante impacto electrónico, empleando una energía de 70 eV y una temperatura en la fuente de ionización de 178 °C (EMIE). Los espectros de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro AutoSpec-Q VG-Analytical (HRMS), utilizando la técnica de impacto electrónico (EI) o la espectrometría de masas por bombardeo atómico rápido (FAB), en la que se usaron matrices de tioglicerol o glicerol dopadas con un 1% de NaI.

CROMATOGRAFÍA

1. Disolventes

Como eluyentes se usaron hexano (H), *tert*-butil metil éter (*t*-BuOMe) y acetato de etilo (AcOEt) purificados mediante destilación.

2. Cromatografía en capa fina (CCF)

Para la cromatografía en capa fina, se utilizaron placas MERCK DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) visualizando las manchas por exposición a luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRON A/70) y/o por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7% en peso y posterior revelado por calentamiento.

3. Cromatografía en columna

3.1. Cromatografía flash

La separación y purificación de algunos productos obtenidos se llevó a cabo mediante cromatografía flash, el diámetro de la columna y la cantidad de eluyente empleado fueron los que vienen detallados en bibliografía.³⁵⁹

3.2. Cromatografía en gradiente de polaridad

La cromatografía en gradiente de polaridad es análoga a la cromatografía flash excepto que la elución se llevó a cabo en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina (CCF).

- Gel de sílice al 20 o 5% de AgNO₃: Se toma una proporción de AgNO₃ de un 20 o 5% respecto al total de fase estacionaria a utilizar, y se disuelve en la mínima cantidad de agua. En un mortero, se prepara una suspensión de gel de sílice acuosa utilizando la mínima cantidad de agua posible. Esta suspensión se mezcla con la disolución acuosa de AgNO₃ y se remueve hasta obtener una suspensión homogénea. A continuación esta mezcla se lleva a sequedad mediante evaporación del agua a vacío y posteriormente se mantiene a 120 °C un mínimo de 24 horas. Siempre se trabaja al abrigo de la luz en la medida de lo posible, tanto en la preparación de la fase estacionaria como en la propia cromatografía.

³⁵⁹ Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

4. Cromatografía de gases

Se utilizó un cromatógrafo de Gases HEWLETT-PACKARD modelo 5890A equipado con una columna capilar HP-1 (methylsiloxane) de 25m x 0.2 mm x 0.33 μm de espesor de película. Las condiciones empleadas fueron las siguientes:

Gas portador: He con un flujo de 0.6 ml/min.

Temperatura del inyector: 260 °C.

Temperatura del detector: 280 °C.

Programación de temperaturas: temperatura inicial: 120 °C, incrementada a 5 °C/min hasta 220 °C, incrementada posteriormente a 3 °C/min hasta 280 °C, donde se mantiene durante 10 minutos.

Volumen de inyección: 1 μl

Para la detección de los picos se utilizó el espectrómetro de masas descrito en una sección anterior. La identificación de cada pico se llevó a cabo mediante comparación de su espectro de masas con los descritos en bibliografía³⁶⁰ y la librería electrónica NBS75K o JUNIPER. La cuantificación de los picos se realizó mediante medida del área de cada pico correspondiente.

REACTIVOS Y DISOLVENTES

El periodinano de Dess-Martin se preparó según se describe en bibliografía.³⁶¹

Los disolventes anhidros utilizados en la presente Tesis Doctoral (THF, CH_2Cl_2 , piridina, DMF, MeCN, MeOH) se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía.³⁶²

³⁶⁰ Gaskin, P.; MacMillan, J. *GC-MS of the Gibberellins and Related Compounds: Methodology and a Library of Spectra*; Cantock's Enterprises, Bristol, **1991**.

³⁶¹ Dess, B. D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. b) Frigerio, M.; Santagostino, S and Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

³⁶² Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*; Chapman and Hall, New York, 1990

REACCIONES EN ATMÓSFERA INERTE

Tanto los matraces de reacción como los disolventes empleados en reacciones en ausencia de oxígeno, se desoxigenaron haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 15 minutos. Intercaladamente se aplicó vacío (1 minuto x 2 veces). Las reacciones se llevaron a cabo bajo presión de argón hasta su finalización.

REACCIONES GENERALES

1. Acetilación

La acetilación de alcoholes se lleva a cabo con un equivalente de DMAP y dos equivalentes de anhídrido acético y un equivalente de piridina en CH_2Cl_2 con agitación a temperatura ambiente. La reacción se sigue con CCF. Finalizada la acetilación, se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso, obteniendo el compuesto acetilado.

2. Saponificación

La muestra a saponificar se trata con una disolución 2N de KOH en MeOH, a temperatura ambiente, empleando 20 ml de solución alcalina por gramo de substrato, siguiendo la reacción por CCF. Finalizada la saponificación, se evapora el metanol, se le añade agua, se extrae varias veces con éter. La fase étera se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso, obteniendo el correspondiente ácido.

3. Metilación de ácidos con diazometano

La metilación de ácidos libres se lleva a cabo con CH_2N_2 disuelto en éter preparado por reacción de N-metil-N-nitro-4-toluensulfonamida con solución metanólica de KOH. Por cada gramo de ácido a esterificar se emplean 1.25 g de N-metil-N-nitroso-4-toluensulfonamida disuelta en 6 ml de éter que arrastra al diazometano. Éste se recoge sobre un volumen adecuado de éter. La cantidad correspondiente de la anterior disolución se adiciona a la muestra a esterificar, disuelta en acetona (1ml de acetona/mg de muestra), con agitación continua y a 0 °C, dejando subir a temperatura ambiente. Las metilaciones se siguen por CCF y por cambio de color del crudo de reacción.

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Pure experimental

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

**A. CARACTERIZACIÓN DE METABOLITOS
DE
*TAXUS BACCATA Y ABIES MAROCANA***

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Pure experimental

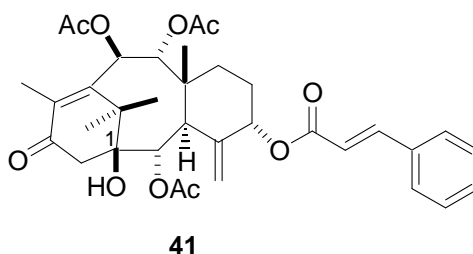
Created by eDocPrinter PDF Pro!!

1. ESTUDIO DE METABOLITOS DE INTERÉS EN LAS HOJAS DE TAXUS BACCATA

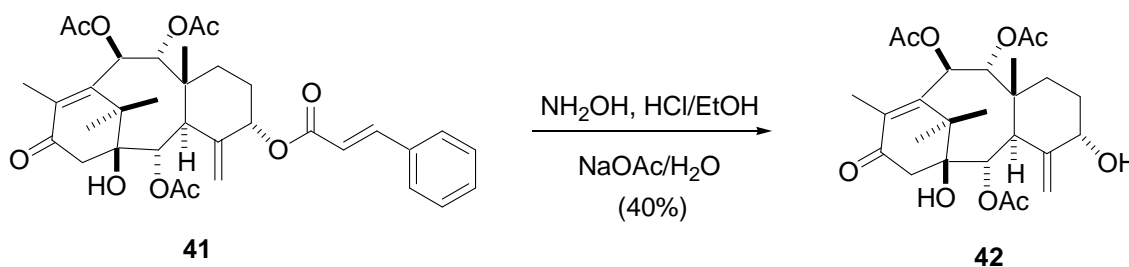
1.1. AISLAMIENTO DE TRIACETATO DE O-CINAMOILO TAXICINA I (41)

4 Kg de hojas frescas de *Taxus baccata* trituradas se extrajeron a reflujo de acetato de etilo en sistema Soxhlet durante 9 horas. 10 g del extracto obtenido se sometieron a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de *tert*-butil metil éter y acetato de etilo de polaridad creciente. Con *t*-BuOMe:AcOEt (8:2) eluyó una fracción de 2 g que contenía un compuesto cuyos datos espectroscópicos (^1H y ^{13}C RMN) coincidieron con los encontrados en bibliografía para triacetato de o-cinamoilo taxicina I (**41**).¹¹⁶

Esta fracción se acetiló, el crudo obtenido (6 g) se sometió a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (6:4) eluyó el compuesto (**41**) (250 mg).



1.2. SAPONIFICACIÓN DEL TRIACETATO DE O-CINAMOILO TAXICINA I (41)



¹¹⁶ Aprendido, G.; Gariboldi, P.; Pisetta, A.; Bombardelli, E. and Gabetta, B. *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 4253-4257.

Triacetato de hidroxitaxicina I (**42**) se ha obtenido por saponificación de triacetato de O-cinamoilo taxicina I (**41**) siguiendo la metodología descrita:¹¹⁷ Se disuelve el triacetato de O-cinamoilo taxicina I (**41**) y clorhidrato de hidroxiamina en etanol. Se añade acetato de sodio disuelto en agua al matraz de reacción y se agita a 80 °C durante 24h. Finalizada la reacción, se deja enfriar, se diluye con agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash. Con H:AcOEt (1:1) eluye triacetato de hidroxitaxicina I (**42**).

El triacetato de hidroxitaxicina I (**42**) se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H y ¹³C RMN) con los detallados previamente en bibliografía.¹¹⁸

2. ESTUDIO DEL ACEITE ESENCIAL DE LAS SEMILLAS DE ABIES MAROCANA

930 g de semillas de *Abies marocana* trituradas se extrajeron a reflujo de hexano en sistema Soxhlet durante 12 horas. El arrastre en corriente de vapor del extracto hexánico permitió la obtención de 49 g del aceite esencial. Este aceite se analizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) y posteriormente se sometió a cromatografía en columna para aislar sus componentes y confirmar su caracterización química mediante RMN.

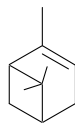
2.1. ANÁLISIS DEL ACEITE ESENCIAL POR CG-EM

El análisis del aceite esencial de las semillas de *Abies marocana* por cromatografía de gases- espectrometría de masas (CG-EM) permitió identificar los compuestos siguientes:

¹¹⁷ Cheng, Q.; Oritani, T.; Horiguchi, T. *Tetrahedron*. **1999**, 55, 12099-12108.

¹¹⁸ Bathini, Y.; Micetich, R. G.; Daneshalab, M. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1513-1517.

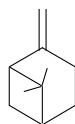
α -Pineno (44):



44

EIMS m/z (int. relat.) 136 (9), 121 (14), 105 (10), 93 (100), 77 (22), 67 (8), 53 (6), 41 (12).

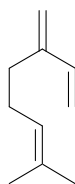
β -Pineno (45):



45

EIMS m/z (int. relat.) 36 (9), 121 (13), 107 (4), 93 (100), 79 (22), 69 (28), 53 (7), 41 (28).

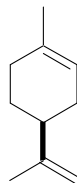
β -Mirceno (46):



46

EIMS m/z (int. relat.) 136 (4), 121 (4), 107 (3), 93 (100), 91 (21), 69 (69), 67 (11), 53 (11), 41 (67).

(-)-Limoneno (43)



43

EIMS m/z (int. relat.) 136 (22), 121 (22), 107 (21), 93 (71), 79 (37), 68 (100), 53 (25), 41 (23).

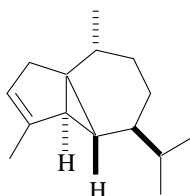
Sabineno (47):



47

EIMS m/z (int. relat.) 136 (21), 121 (6), 93 (100), 77 (31), 65 (6), 43 (4), 41 (9).

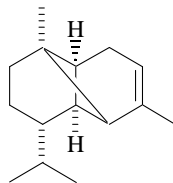
α -Cubebeno (48):



48

EIMS m/z (int. relat.) 204 (19), 189 (3), 176 (2), 161 (100), 148 (6), 134 (14), 133 (31), 119 (44), 105 (62), 91 (57), 79 (44), 55 (17), 41 (37).

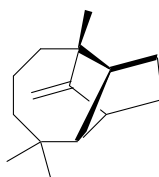
Copaeno (49):



49

EIMS m/z (int. relat.) 204 (15), 189 (6), 161 (71), 147 (8), 133 (11), 119 (76), 105 (61), 95 (46), 79 (51), 58 (51), 43 (100), 41 (33).

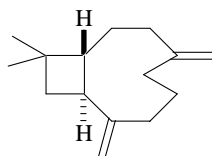
Longifoleno (50):



50

EIMS m/z (int. relat.) 204 (35), 190 (7), 189 (53), 161 (100), 147 (28), 133 (47), 119 (47), 105 (66), 91 (78), 79 (51), 67 (26), 55 (26), 41 (44).

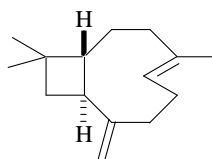
β -Cariofileno (51):



51

EIMS m/z (int. relat.) 204 (6), 189 (17), 161 (20), 147 (28), 133 (88), 120 (42), 105 (57), 93 (100), 79 (71), 69 (71), 55 (30), 41 (76).

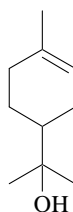
α -Cariofileno (52):



52

EIMS m/z (int. relat.) 204 (7), 189 (3), 161 (7), 147 (20), 122 (6), 121 (44), 107 (15), 93 (100), 80 (33), 67 (12), 53 (11), 41 (16).

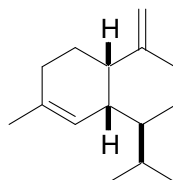
α -Terpineol (53):



53

EIMS m/z (int. relat.) 136 (48), 121 (46), 107 (12), 93 (73), 81 (40), 79 (28), 59 (100), 43 (40), 41 (23).

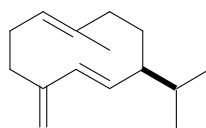
γ -Muroleno (54):



54

EIMS m/z (int. relat.) 204 (17), 189 (4), 161 (100), 148 (6), 133 (25), 119 (51), 105 (57), 91 (52), 79 (38), 69 (12), 55 (15), 41 (30).

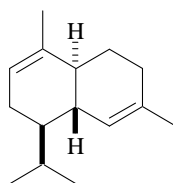
Germacreno D (55):



55

EIMS m/z (int. relat.) 204 (18), 189 (1), 161 (100), 147 (5), 133 (20), 119 (34), 105 (44), 91 (50), 81 (31), 67 (13), 55 (13), 41 (24).

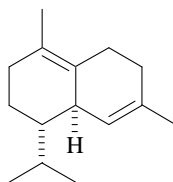
α -Cadineno (56):



56

EIMS m/z (int. relat.) 204 (31), 189 (10), 161 (51), 147 (8), 133 (12), 119 (23), 105 (100), 93 (31), 79 (17), 65 (4), 43 (8), 41 (17).

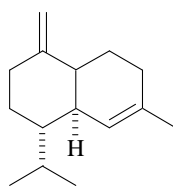
δ -Cadineno (57):



57

EIMS m/z (int. relat.) 204 (44), 189 (15), 161 (100), 145 (6), 133 (65), 119 (68), 117 (13), 105 (51), 91 (42), 77 (17), 55 (13), 43 (73), 41 (24).

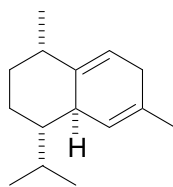
γ -Cadineno (58):



58

EIMS m/z (int. relat.) 204 (20), 189 (4.), 161 (100), 148 (5), 133 (22), 119 (35), 105 (45), 91 (44), 79 (23), 67 (10), 55 (11), 41 (23).

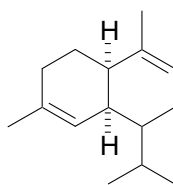
Cadinadieno (59):



59

EIMS m/z (int. relat.) 204 (27), 189 (3), 161 (55), 147 (4), 133 (7), 119 (100), 105 (71), 91 (30), 77 (13), 55 (11), 41 (17).

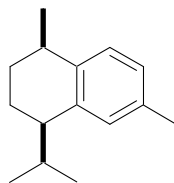
α -Muuroleno (60):



60

EIMS m/z (int. relat.) 204 (31), 161 (57), 159 (6), 133 (7), 119 (100), 105 (71), 91 (40), 79 (37), 69 (7), 55 (12), 44 (43), 41 (18).

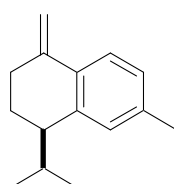
Calameneno (1*S*, *Cis*) (61):



61

EIMS m/z (int. relat.) 202 (11), 159 (100), 144 (6), 129 (10), 115 (6), 105 (5), 91 (3), 44 (6).

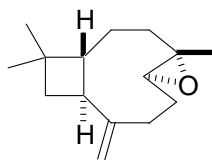
γ -Calacoreno (62):



62

EIMS m/z (int. relat.) 200 (21), 183 (1), 169 (1), 157 (100), 142 (46), 128 (5), 115 (8), 105 (1), 91 (1), 77 (1), 63 (1), 44 (10).

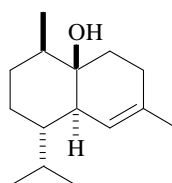
Oxido de cariofileno (63):



63

EIMS m/z (int. relat.) 222 (0), 207 (4), 189 (4), 177 (13), 161 (28), 149 (16), 135 (21), 121 (42), 109 (62), 93 (91), 91 (80), 79 (100), 69 (58), 55 (44), 43 (85), 41 (86).

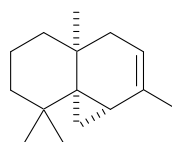
Cubenol (64):



64

EIMS m/z (int. relat.) 204 (32), 200 (26), 189 (42), 179 (18), 161 (67), 119 (100), 105 (46), 99 (29), 81 (29), 69 (16), 55 (26), 43 (26), 41 (32).

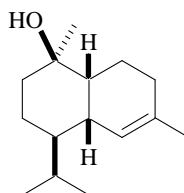
Tujospeno (65):



65

EIMS m/z (int. relat.) 204 (42), 189 (15), 161 (100), 147 (3), 134 (15), 119 (15), 105 (21), 89 (10), 81 (16), 55 (6), 43 (10).

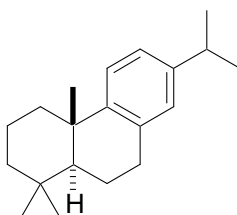
T-murolol (66):



66

EIMS m/z (int. relat.) 222 (4), 200 (38), 164 (30), 161 (43), 121 (75), 109 (34), 105 (31), 99 (100), 79 (41), 71 (31), 58 (26), 43 (73), 41 (30).

Abietatri-8,11,13-eno (67):



67

EIMS m/z (int. relat.) 270 (35), 255 (100), 227 (6), 213 (8), 199 (13), 185 (42), 173 (68), 159 (64), 143 (22), 129 (28), 117 (16), 105 (26), 91 (11), 83 (7), 69 (33), 55 (11), 41 (24).

2.2. SEPARACIÓN POR CROMATOGRAFÍA CONVENCIONAL E IDENTIFICACIÓN DE LOS METABOLITOS

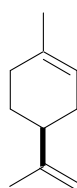
El aceite esencial (8 g) se sometió a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y *tert*-butil metil éter de polaridad creciente, recogiendo fracciones de 50 ml.

Cromatografía A

Agrupación	Fracciones	Eluyente (H: <i>t</i> -BuOMe)	Peso (mg)
A ₁	1-9	1:0	—
A ₂	10-15	1:0	4149
A ₃	16-20	1:0	520
A ₄	21-29	1:0	450
A ₅	30-41	1:0	69
A ₆	42-48	1:1	—
A ₇	49-52	1:1	128
A ₈	53-56	1:1	54
A ₉	57-62	1:1	59

2.2.1. Caracterización de (-)-limoneno (43)

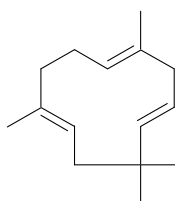
El análisis por cromatografía de gases masas de las agrupaciones A₂ y A₃ demostró que contenían fundamentalmente (-)-limoneno (**43**). Su estructura se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H RMN) con los descritos en bibliografía.¹²⁴



43

2.2.2. Caracterización de α -humuleno (68)

La agrupación B₉ estaba constituida por una mezcla de α -cariofileno (1%) (**52**), 1,2-epoxi- α -humuleno (14%) (**69**) y α -humuleno (65%) (**68**). El α -humuleno (**68**) se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H y ¹³C RMN) con los descritos en bibliografía.¹²⁵



68

¹²⁴ Bağcı, E.; Baser, K. H. C.; Kürkçüoğlu, M.; Babaç, T. Çelik, S. *Flavour Fragr. J.* **1999**, *14*, 47-49.

¹²⁵ J. de Pascual, T.; Bellido, I. S.; San Feliciano, A.; Barrero, A. F. *Anales de Química.* **1976**, *72*, 657-660.

2.2.3. Caracterización de 1,2-epoxi- α -humuleno (69):

La agrupación A₄ (450 mg) se sometió a cromatografía en columna sobre SiO₂ al 20% de AgNO₃ eluyendo con mezclas de hexano y *tert*-butil metil éter de polaridad creciente, recogiendo fracciones de 20 ml.

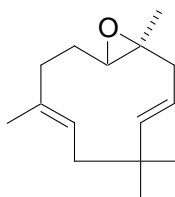
Cromatografía B

Agrupación	Fracciones	Eluyente (H: <i>t</i> -BuOMe)	Peso (mg)
		1:0	
B ₁	1-8	99:1 98:2 97:3	—
B ₂	9-11	96:4 95:5	169
B ₃	12-22	95:5	180
B ₄	23-32	95:5 94:6	6
B ₅	33-42	92:8 9:1	13
B ₆	43-46	88:12 86:14	—
B ₇	47-54	84:16 82:18 8:2 78:22	10
B ₈	55-62	75:25 7:3	15
B ₉	63-70	65:35	27

Las agrupaciones B₇ y B₈ contenían exclusivamente (-)-1,2 epóxido de α -humuleno (69).^{126,127}

¹²⁶ Damodaran, N. P.; Dev, S. *Tetrahedron*. **1968**, 24, 4123-4132.

¹²⁷ Schneider, H.-J. *Magn. Res. Chem.* **1986**, 24, 718-722.



69

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.26 (dc, 1H), 5.14 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.98 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 143.2 (CH), 132.0 (C), 125.8 (CH), 122.2 (CH), 62.0 (CH), 59.9 (C), 42.7 (CH_2), 40.3 (CH_2), 36.7 (CH_2), 29.8 (CH_3), 29.1 (CH_3), 27.2 (C), 24.8 (CH_2), 17.3 (CH_3), 15.2 (CH_3). EIMS m/z (int. relat.) 220 (1), 147 (2), 138 (53), 135 (4), 123 (25), 109 (80), 96 (81), 93 (36), 81 (36), 67 (100), 55 (47), 43 (90), 41 (69).

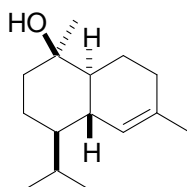
2.2.4. Caracterización de (-)-T-cadinol (70)

La agrupación A₇ (128 mg) se sometió a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y *tert*-butil metil éter de polaridad creciente, recogiendo fracciones de 20 ml.

Cromatografía C

Agrupación	fracciones	Eluyente (H: <i>t</i> -BuOMe)	Peso (mg)
C ₁	3	88:12	16
C ₂	4	88:12	26
C ₃	5	86:14	9
C ₄	6	86:14	22
C ₅	7-8	84:16	26
C ₆	9-10	82:18	13

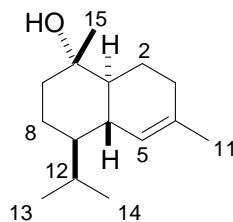
Las agrupaciones C₅ y C₆ estaban constituidas por una mezcla de tujospeno (5%) (**65**) y (-)-T-cadinol (95%) (**70**). El (-)-T-cadinol se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H RMN) con los descritos en bibliografía.¹²⁸



70

2.2.5. Caracterización de (-)- α -cadinol (**71**)

La agrupación A₉ (59 mg) contenía exclusivamente (-)- α -cadinol (**71**).^{129,363}



71

$[\alpha]_D = -17.40^\circ$ (CH₂Cl₂; c 1.77). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.48 (sa, 1H), 2.15 (dsept, $J = 6.9, 3.0$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados) H-15 (H-6, H-3, H-9, H-14), H-14 (H-6, H-12, H-15). EIMS m/z (int. relat.) 222 (7), 204 (69), 189 (10), 179 (5), 164 (41), 161 (54), 149(10), 137 (32), 121 (94), 109 (36), 105 (33), 95 (100), 81 (30), 79 (33), 71 (32), 58 (16), 43 (55), 41 (23).

¹²⁸ Claeson, P.; Andersson, R.; Samuelsson, G. *Planta Med.* **1991**, *57*, 352-356.

¹²⁹ Bottini, A.; Garfagnoli, D. J. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 732-734.

³⁶³ Borg-Karlson, A.-K.; Norin, T. *Tetrahedron.* **1981**, *37*, 425-430

3. ESTUDIO DE LA COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL EXTRACTO DE ABIES MAROCANA

El arrastre a corriente de vapor de las hojas de *Abies marocana* (4 Kg) permitió obtener 4 g del aceite esencial. La materia vegetal restante se extrajo a reflujo de etanol en sistema Soxhlet durante 12 horas.

3.1. SEPARACIÓN POR CROMATOGRAFÍA CONVENCIONAL E IDENTIFICACIÓN DE LOS METABOLITOS

Una muestra de 2 g del extracto etanólico obtenido se sometió a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente, recogiendo fracciones de 25 ml.

Cromatografía D

Agrupación	fracciones	Eluyente (H:AcOEt)	Peso (mg)
D ₁	1-15	1:0	8
		9:1	
		8:2	
		7:3	
D ₂	16-30	6:4	207
		1:1	
		4:6	
		3:7	
D ₃	31-35	2:8	113
D ₄	36-40	1:9	—
D ₅	41-44	0:1	117

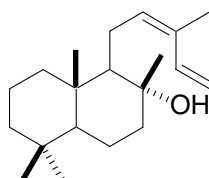
3.1.1. Caracterización de *cis*-abienol (72)

La agrupación D₂ (207 mg) se sometió a cromatografía flash eluyendo con hexano y acetato de etilo (95:5), recogiendo fracciones de 15 ml.

Cromatografía E

Agrupación	Fracciones	Eluyente (H:AcOEt)	Peso (mg)
E ₁	4-7	95:5	84
E ₂	8-10	95:5	11
E ₃	11-40	95:5	180
E ₄	41- 45	95:5	6
E ₅	46-50	95:5	14
E ₆	51-60	95:5	24

La agrupación E₂ estaba constituida exclusivamente de *cis*-abienol (**72**), su estructura se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H RMN) incluyendo rotación óptica, con los detallados en bibliografía.¹³⁰

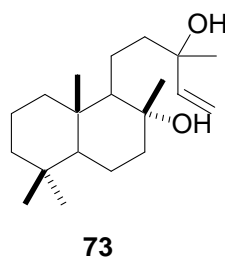


72

¹³⁰ Bohlmann, F.; Rosenberg, E.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry*. **1980**, *19*, 977-979.

3.1.2. Caracterización 13-*epi*-sclareol (73)

La agrupación E₅ estaba constituida exclusivamente de 13-*epi*-sclareol (**73**), su estructura se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H y ¹³C RMN) incluyendo rotación óptica, con los detallados en bibliografía.¹³¹



3.1.3. Caracterización del ácido dihidroabietico (74)

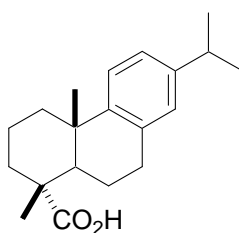
Una muestra de 4 g del extracto etanólico de *Abies marocana* obtenido se sometió a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y *tert*-butil metil éter de polaridad creciente, recogiendo fracciones de 40 ml.

Cromatografía F

Agrupación	Fracciones	Eluyente (H: <i>t</i> -BuOMe)	Peso (mg)
F ₁	6-19	8:2	660
		7:3	
		6:4	
		5:5	
		4:6	
F ₂	20-26	4:6	340
		3:7	
		2:8	
		1:9	
		0:1	

¹³¹ Forster, P. G.; Ghisalberti, L.; Jefferies, P. R. *Phytochemistry*. **1985**, 24, 2991-2993.

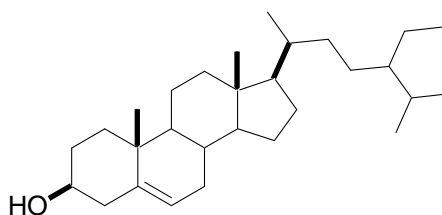
La agrupación F₁ se sometió a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y *tert*-butil metil éter de polaridad creciente, recogiendo fracciones de 40 ml. Con H:*t*-BuOMe (86:14) eluyó el ácido dihidroabietico (**74**) que se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H y ¹³C RMN) incluyendo rotación óptica, con los detallados en bibliografía.¹³²



74

3.1.4. Caracterización de β -sitosterol (**75**)

De la cromatografía en columna de F₁ con H:*t*-BuOMe (8:2) se aisló β -sitosterol (**75**) que se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H RMN) incluyendo rotación óptica, con los detallados en bibliografía y también por la base de datos NBS75K.¹³³



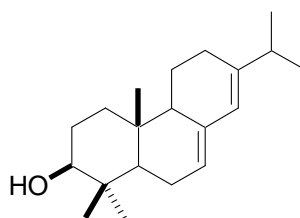
75

¹³² Del Corral, J. M. M.; Gordaliza, M.; Salinero, M. A.; San Feliciano, A. *Mag. Res. Chem.* **1994**, *32*, 774-781.

¹³³ a) Brooks, C. J. W.; Horning, E. C.; Young, J. S. *Lipids.* **1968**, *3*, 391-402. b) Barrero, A. F.; Oltra Ferrer, J. E.; Poyatos, J. A.; Jiménez, D.; Oliver, E. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1491-1496.

3.1.5. Caracterización de abieta-7,13-dien-3-ol (76)

La agrupación F₂ se saponificó y se sometió a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (86:14) eluyó abieta-7,13-dien-3-ol (**76**). Su estructura se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H y ¹³C RMN) incluyendo rotación óptica, con los detallados en bibliografía.¹³⁴



76

3.1.6. Caracterización de palmitato de gammaceranilo (77)

Una muestra de 6 g del extracto etanólico de *Abies marocana* se sometió a cromatografía flash eluyendo con H:AcOEt (7:3), recogiendo fracciones de 40 ml.

Cromatografía G

Agrupación	Fracciones	Eluyente (H:AcOEt)	Peso (mg)
G ₁	3-4	7:3	912
G ₂	5-17	7:3	702

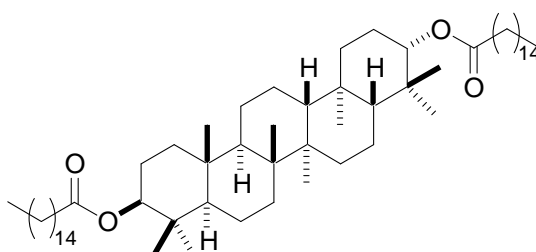
Posteriormente, la agrupación G₁ (250 mg) se sometió a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente, recogiendo fracciones de 20 ml.

¹³⁴ San Feliciano, A.; Del Corral, J. M. M.; Gordaliza, M.; Salinero, M. A. *Mag. Res. Chem.* **1993**, *31*, 841-844.

Cromatografía H

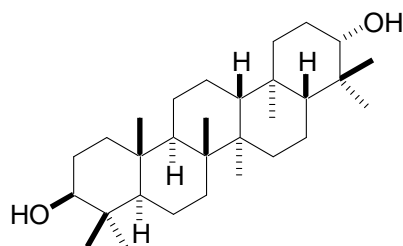
Agrupación	Fracciones	Eluyente (H:AcOEt)	Peso (mg)
H ₁	5-8	1:0	6
H ₂	9-35	1:0 99:1 98:2	—
H ₃	36-38	98:2 97:3	73

La agrupación H₃ (50 mg) se sometió a cromatografía en columna sobre SiO₂ con un 20% de AgNO₃, eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Se recogió fracciones de 40 ml. Con H:AcOEt (98:2) eluyó el palmitato de gammaceranilo (**77**), un producto natural no descrito anteriormente en bibliografía.

**77**

Sólido blanco, $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$ (CH₂Cl₂, c 2.33). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.50 (t, 1H: H-3), 2.28 (t, 2H: H-2), 1.60 (m, 2H: H-6), 1.13 (s, 3H: Me-26), 0.95 (s, 3H: Me-23), 0.88 (s, 3H: Me-25), 0.80 (s, 3H: Me-24). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 173.6 (OCOR), 80.5 (CH), 55.1 (CH), 50.0 (CH), 39.6 (C), 38.6 (CH₂), 37.7 (C), 37.1 (C), 32.9 (CH₂), 27.9 (CH₃), 23.6 (CH₃), 21.0 (CH₂), 18.1 (CH₂), 16.5 (CH₃), 16.3 (CH₃), 14.0 (CH₃).

La agrupación H₃ se saponificó, el crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (7:3) eluyó el gammaceran-3 β ,21 α -diol (**78**). Su estructura se confirmó por comparación de sus datos espectroscópicos (¹H y ¹³C RMN) con los detallados en bibliografía.¹³⁶



78

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.23 (d.d, $J=$ 10.9 y 5.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.70 (da, 1H). RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 79.0 (CH₂), 55.1 (CH₃), 50.2 (CH₃), 41.7 (C), 38.8 (CH₂), 37.0 (C), 33.1 (CH₂), 28.0 (CH₃), 27.0 (CH₂), 21.1 (CH₂), 18.4 (CH₂), 16.4 (CH₃), 15.9 (CH₃), 15.4 (CH₃). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados) H-23 (H-3, H-5 y H-24), H-25 (H-24 y H-26).

¹³⁶ Tanaka, R.; Matsunaga, S. *Phytochemistry*. **1992**, *31*, 3535-3539.

**B- DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE
FORMACIÓN DE ENLACES C-C BASADOS
EN SISTEMAS MULTIMETÁLICOS**

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Pure experimental

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

1. REACCIONES TIPO BARBIER PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)

1. 1. PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES ESTEQUIOMÉTRICAS DE Ti(III)

Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol) y Mn (8.0 mmol) en THF (50 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (1.0 mmol) y de haluro de alilo (2.0 mmol) en THF (2 ml) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso.

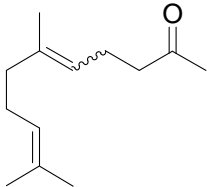
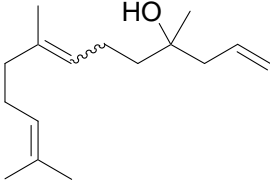
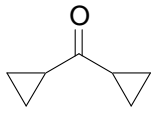
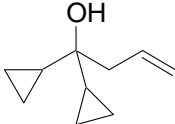
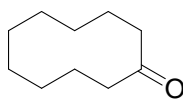
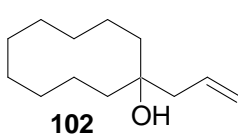
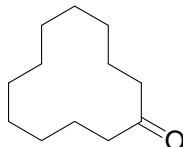
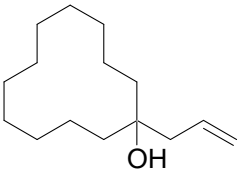
1.2. PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE Ti(III)

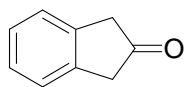
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) y Mn (8.0 mmol) en THF (50 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (1.0 mmol), colidina (7.0 mmol) y de haluro de alilo (2.0 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (4.0 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera y una solución saturada de KHSO_4 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso.

1.3. TABLA DE RESULTADOS

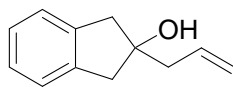
La reacción de alilación de grupos carbonilo tipo Barbier se ha ensayado con una serie de substratos obteniendo los resultados que se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Reacciones de alilación de grupos carbonilo promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).

Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo utilizado (Rendimiento)
CETONAS ALIFATICAS	
 <p>39</p>	 <p>100</p> <p>Ti_{esteq.} Br (65%) Ti_{cat.} Br (83%) Ti_{esteq.} Cl (85%)</p>
 <p>98</p>	 <p>99</p> <p>Ti_{estq.} Br (44%) Ti_{cat.} Br (15%)</p>
 <p>101</p>	 <p>102</p> <p>Ti_{esteq.}^a Br (46%) Ti_{esteq.}^a Cl (53%) Ti_{cat.}^a Cl (85%)</p>
 <p>103</p>	 <p>104</p> <p>Ti_{esteq.}^a Br (97%) Ti_{esteq.}^a Cl (90%) Ti_{cat.}^a Br (88%)</p>



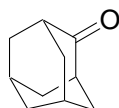
105



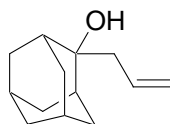
106

Ti_{esteq.} Cl (53%)

Ti_{cat.} Cl (15%)



107

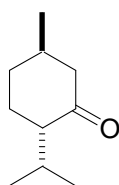


108

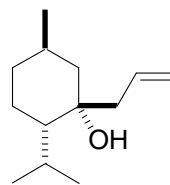
Ti_{esteq.}^a Br (32%)

Ti_{esteq.}^a Cl (68%)

Ti_{cat.}^a Cl (47%)



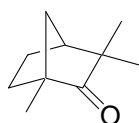
109



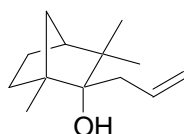
110

Ti_{esteq.}^a Cl (65%)

Ti_{cat.}^a Cl (54%)



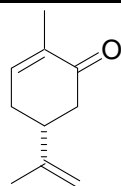
111



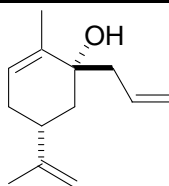
112

Ti_{esteq.}^a Cl (30%)

CETONAS α,β -INSATURADAS



113

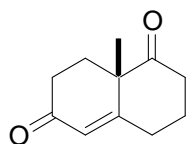


114

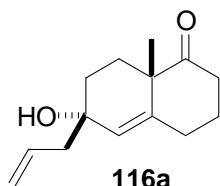
Ti_{esteq.} Br (86%)

Ti_{esteq.}^a Br (92%)

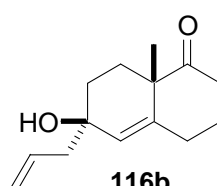
Ti_{cat.} Br (10%)



115



116a

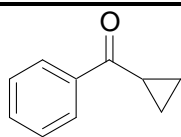


116b

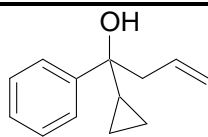
(30%)

4:1

ARILCETONAS

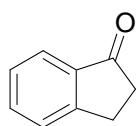


95

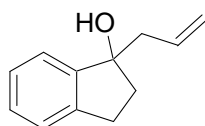


97

Ti_{esteq.} Br (27%)



117

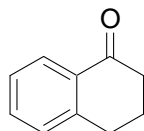


118

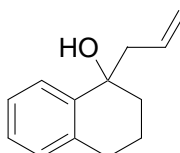
Ti_{esteq.} Br (85%)

Ti_{cat.} Br (67%)

Ti_{esteq.} Cl (67%)



119

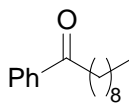


120

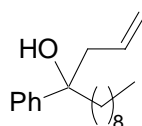
Ti_{esteq.} Br (52%)

Ti_{esteq.} Cl (72%)

Ti_{cat.} Br (52%)



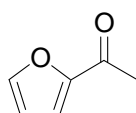
121



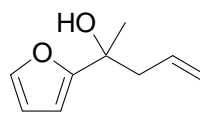
122

Ti_{esteq.} Br (100%)

Ti_{cat.} Br (53%)



123

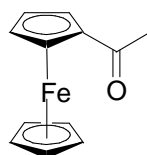


124

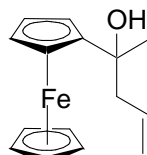
Ti_{esteq.} Br (12%)

Ti_{esteq.} Cl (50%)

Ti_{cat.} Cl (31%)



125



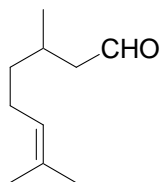
126

Ti_{esteq.} Br (62%)

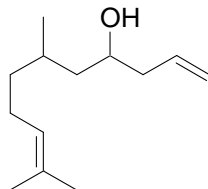
Ti_{cat.} Br (67%)

Ti_{esteq.} Cl (44%)

ALDEHIDOS



127



128

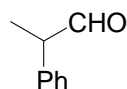
Ti_{esteq.} Br (43%)

Ti_{esteq.} Cl (48%)

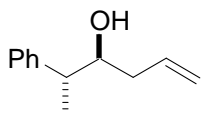
Ti_{esteq.}^a Cl (72%)

Ti_{cat.}^a Cl (81%)

Mezcla de diaestereoisómeros 1:1

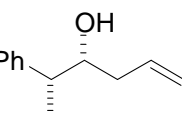


129



130a

+



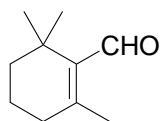
130b

85:15

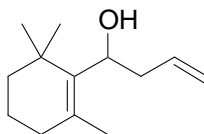
Ti_{esteq.} Br (78%)

Ti_{cat.}^a Br (65%)

Ti_{esteq.}^a Cl (63%)



131



132

Ti_{esteq.} Br (45%)

Ti_{esteq.} Cl (16%)

^a Adición lenta de haluro de alilo

1.4. DATOS PARA LOS PRODUCTOS DE ALILACIÓN AISLADOS

Los productos de alilación **104**,³⁶⁴ **112**,¹⁴⁶ **114**,¹⁴⁷ **118**,³⁶⁵ **120**,³⁶⁶ **124**,³⁶⁷ **126**,³⁶⁸ **130a/130b**,³⁶⁹ se identificaron por comparación de sus datos espectroscópicos con los detallados previamente en bibliografía.

³⁶⁴ Takahaka, J. P.; Masuyama, Y. and Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577-2586.

¹⁴⁶ Dimitrov, V.; Simova, S.; Kostova, K. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 1699-1706.

¹⁴⁷ Zhao, L.; Burnell, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291-3294.

³⁶⁵ kim, J. G.; Waltz, K. W.; Garcia, I. F.; Kwiatkowski, D. and Walsh, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580-12585.

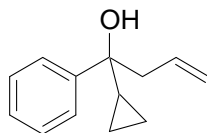
³⁶⁶ Jones, P. and Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 186-195.

³⁶⁷ Waltz, K.M.; Gavenonis, J. and Walch, P.J. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3697-3699.

³⁶⁸ Jong, S. P. and Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3533-3537.

³⁶⁹ Pilcher, A.S. and DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901-6905.

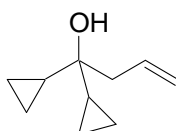
1.4.1. Datos para el alcohol 97



97

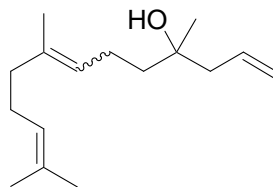
Aceite amarillento, IR (película) ν_{\max} 3472 (OH), 3007 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.71 (ddt, $J = 13.7, 8.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.7, 8.1$ Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.32 (quint, $J = 7.1$ Hz, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.37 (dt, $J = 10.9$ Hz, 7.3 Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 146.3 (C), 133.8 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 119.4 (CH_2), 47.3 (CH_2), 21.7 (CH), 1.6 (CH_2), 0.6 (CH_2). HREIMS m/z 187.1122 (calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O} - \text{H}^+$ m/z 187.1123). EIMS m/z (int. relat.) 170 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] (35), 155 [$M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$] (55), 141 (68), 128 (96), 77 (100).

1.4.2. Datos para el alcohol 99

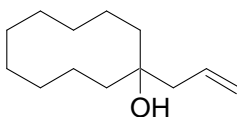


99

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.02 (ddt, $J = 17.6, 9.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.12 (da, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.09 (da, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.86-0.82 (m, 2H), 0.41-0.29 (m, 8H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 134.6 (CH), 118.2 (CH_2), 70.3 (C), 47.2 (CH_2), 18.8 (CH), 0.7 (CH_2), -0.4 (CH_2).

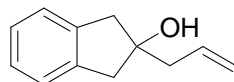
1.4.3. Datos para el alcohol 100**100**

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.85 (ddt, $J = 17.7, 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.20-5.00 (m, 4H), 2.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.16-2.04 (m, 4H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.53-1.39 (m, 2H), 1.17 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 135.4 (C), 134.1 (CH), 125.1 (CH), 118.5 (CH_2), 72.3 (C), 46.4 (CH_2), 41.6 (CH_2), 39.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 26.7 (CH_3), 25.7 (CH_3), 23.4 (CH_3), 22.4 (CH_2), 17.7 (CH_3), no se observa la señal de un carbono.

1.4.4. Datos para el alcohol 102**102**

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.88 (ddt, $J = 17.3, 10.3, 7.7$ Hz, 1H), 5.13 (da, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.10 (da, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.80-1.40 (m, 9H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 134.0 (CH), 118.7 (CH_2), 75.6 (C), 34.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.4 (CH_2), 23.7 (CH_2), 23.5 (CH_2), 21.2 (CH_2). EIMS m/z (int. relat.) 178 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] (4), 155 [$M^+ - \text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$] (14), 79 (100), 55 (96), 49 (90).

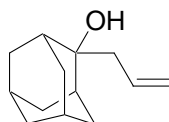
1.4.5. Datos para el alcohol 106



106

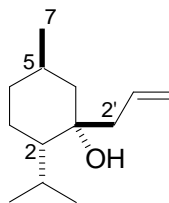
Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.25-7.10 (m, 4H), 6.00 (ddt, $J = 17.5$, 9.7, 7.2 Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 17.5$, 2.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 9.7$, 2.0 Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 7.2$, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 141.2 (C), 134.0 (CH), 126.7 (CH), 125.0 (CH), 119.1 (CH_2), 81.5 (C), 46.5 (CH_2), 45.1 (CH_2). EIMS m/z (int. relat.) 174 [M^+] (1), 151 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] (1), 131 [$M^+ - \text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$] (4), 84 (42), 51 (41), 49 (100).

1.4.6. Datos para el alcohol 108

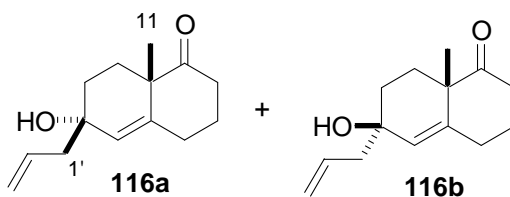


108

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.85 (ddt, $J = 17.1$, 10.2, 7.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.2$, 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 17.1$, 2.4 Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15 (da, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.70-1.64 (m, 6H), 1.49 (da, $J = 12.4$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 133.8 (CH), 118.9 (CH_2), 74.5 (C), 42.8 (CH_2), 38.4 (CH_2), 37.1 (CH), 37.1 (CH), 34.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 33.0 (CH_2), 33.0 (CH_2), 27.5 (CH), 27.4 (CH). EIMS m/z (int. relat.) 175 [$M^+ - \text{OH}$] (3), 174 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] (22), 151 [$M^+ - \text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$] (80), 91 (60), 84 (64), 51 (40), 49 (100).

1.4.7. Datos para el alcohol 110**110**

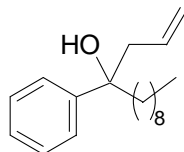
Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.85 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.5$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 2H), 2.50-2.22 (m, 2H), 2.20- 2.10 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.57-40 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 1.18- 0.98 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (d, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 134.5 (CH), 118.3 (CH_2), 75.1 (C), 48.3 (CH), 47.3 (CH_2), 45.8 (CH_2), 35.3 (CH_2), 28.2 (CH), 25.8 (CH), 23.7 (CH_3), 22.6 (CH_3), 20.8 (CH_2), 18.3 (CH_3). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados) H-7 (H-2').

1.4.8. Datos para el alcohol 116

4:1

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.57 (ddt, $J = 16.0, 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.20 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 16.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.73-1.47 (m, 4H), 1.32 (s, 3H) (**116a**), 1.23 (s, 3H) (**116b**). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 213.4 (C), 142.7 (C), 133.2 (CH), 129.2 (CH), 119.4 (CH_2), 70.3 (C), 50.8 (C), 45.6 (CH_2), 38.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.1 (CH_2), 28.2 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.1 (CH_3). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados) H-1' (H-11).

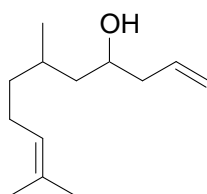
1.4.9. Datos para el alcohol 122



122

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.58 (ddt, $J = 16.4, 10.3, 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 16.38$ Hz, 1H), δ 5.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.82 (dq, $J = 11.8, 5.2$ Hz, 2H), 1.37-1.23 (m, 16H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 146.2 (C), 133.6 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 125.3 (CH), 119.5 (CH_2), 75.8 (C), 47.4 (CH_2), 42.8 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3), no se observan las señales de dos carbonos.

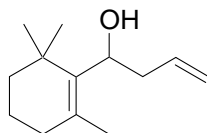
1.4.10. Datos para el alcohol 128



128

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.79 (ddt, $J = 16.5, 10.7, 7.4$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.06 (da, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.06 (da, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H), 0.87 (2d, $J = 6.27$ Hz, 3H). Mezcla de diastereoisómeros de proporción 1 a 1. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 134.9 (CH), 131.5 (C), 124.8 (CH), 118.1 (CH_2), 68.7 (CH), 44.3 (CH_2), 42.2 (CH_2), 37.9 (CH_2), 28.9 (CH), 25.7 (CH_3), 25.4 (CH_2), 20.2 (CH_3), 17.7 (CH_3). HRFABMS m/z 219.1718 (calcd. Para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{ONa}$ m/z 219.1724).

1.4.11. Datos para el alcohol 132



132

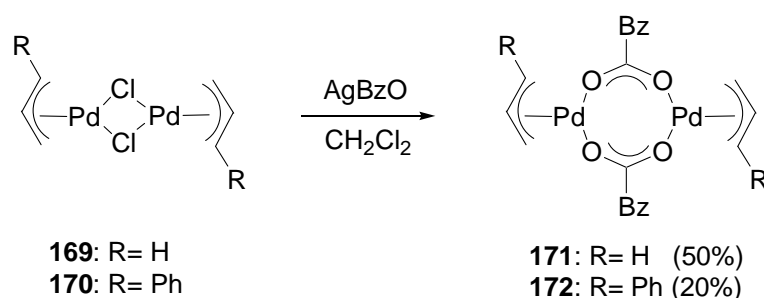
Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.58 (ddt, $J = 16.4, 10.6, 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 16.38$ Hz, 1H), δ 5.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.30 (d.d, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.96- 1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.47-1.39(m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.3 (C), 135.4 (CH), 130.6 (C), 116.2 (CH_2), 69.2 (CH), 40.4 (CH_2), 38.9 (CH_2), 33.6 (C), 33.0 (CH_2), 27.6 (CH_3), 27.0 (CH_3), 20.1 (CH_3), 18.3 (CH_2).

2. REACCIONES DE ALILACIÓN

2.1. SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE Pd

Los complejos **137**,¹⁵¹ **138**,¹⁵² **139**,¹⁵³ **169** y **170**,¹⁶¹ **173** y **174**¹⁶² se preparan siguiendo procedimientos descritos en bibliografía.

2.1.1. Síntesis de 171 y 172



A una disolución de **169/170** (92 mg, 0.251 mmol/14mg, 0.0260) en diclorometano (1 ml) se añade benzoato de plata BzOAg (115 mg, 0.502 mmol/13 mg, 0.052). Se finaliza la reacción en cuando se deposita AgCl, se filtra, se evapora el disolvente, obteniéndose los complejos de color amarillo **171/172**.¹⁶¹

¹⁵¹ Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Commun.* **1970**, 1065-1066.

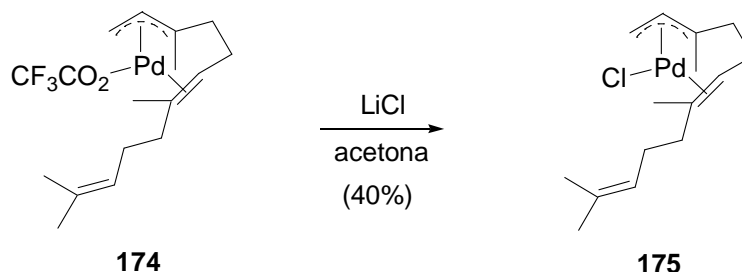
¹⁵² Cotton, F.A. *Inorg. Syn.* **1972**, *13*, 121.

¹⁵³ Rockow, E.G. *Inorg. Syn.* **1960**, *6*, 218.

¹⁶¹ Tamura, R.; Hegedus, L.S. *Organometallics.* **1982**, *1*, 1188-1194.

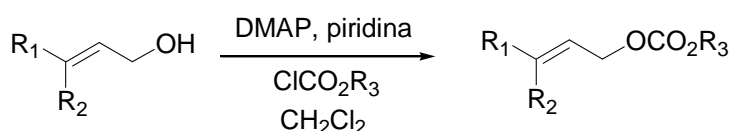
¹⁶² Vitagliano, A. *Organometallics.* **1991**, *10*, 2592-2599.

2.1.2. Síntesis de 175



Una disolución de **174** (100 mg, 0.247 mmol) y LiCl (35 mg, 0.819 mmol) en acetona (2 ml), se deja agitar 10 min a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se evapora el disolvente, el crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (9:1), obteniéndose el complejo amarillo **175** (32 mg, 40%).¹⁶²

2.2. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE CARBOXILATOS ALÍICOS



- 134:** R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₂CCl₃ (99%)
136: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃ (35%)
149: R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃ (65%)
160: R₁ = CH₃, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₃ (74%)

A una disolución de alcohol alílico (1.0 mmol), DMAP (1.5 mmol) y piridina (2 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se adiciona ClCO₂R (1.5 mmol) a 0 °C. Finalizada la adición, se deja agitar a temperatura ambiente hasta que desaparezca el alcohol (se sigue la reacción con CCF). Se diluye CH₂Cl₂, se lava con HCl 2N, con NaOH 2N y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (9:1), obteniendo el carboxilato alílico correspondiente.

2.3. PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES ESTEQUIOMÉTRICAS DE Ti(III) Y SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE Pd O Ni

Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol), Mn (8.0 mmol) y complejo de paladio o complejo de níquel (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (1.0 mmol) y de carboxilato alílico (4.0 mmol) en THF (2 ml) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso.

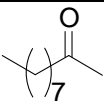
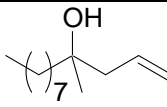
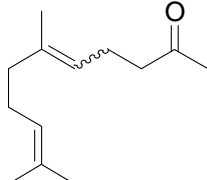
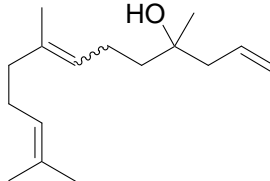
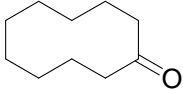
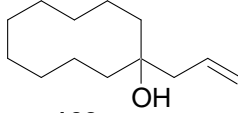
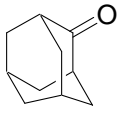
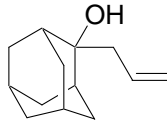
2.4. PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE Ti(III) Y DE Pd O Ni

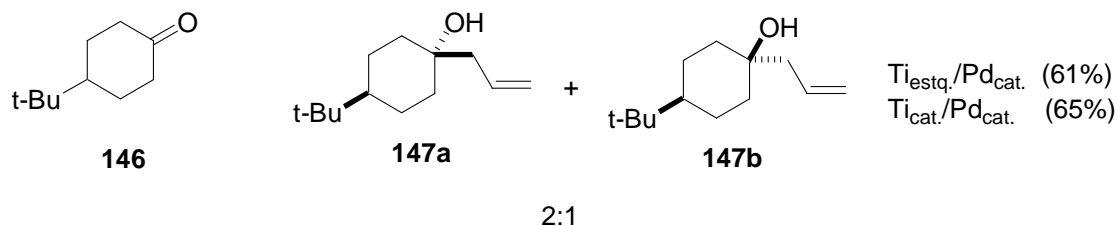
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol), Mn (8.0 mmol) y complejo de paladio o complejo de nickel (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (1.0 mmol), colidina (7.0 mmol) y de carboxilato alílico (4.0 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (4.0 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera y una solución saturada de KHSO_4 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso.

2.5. TABLA DE RESULTADOS

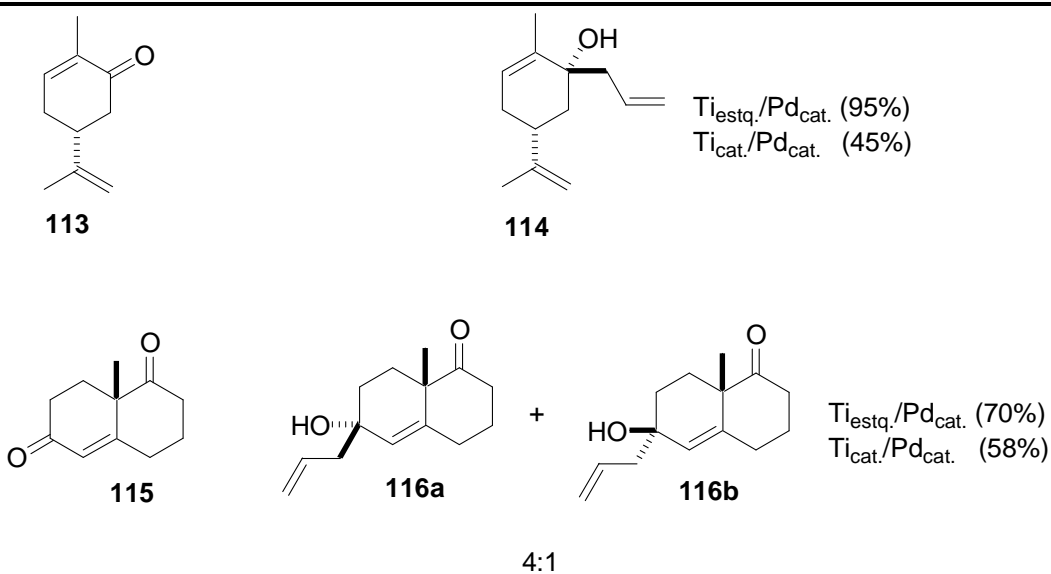
La reacción de alilación de grupos carbonilo tipo Barbier se ha ensayado con una serie de substratos obteniendo los resultados que se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11. Reacciones de alilación de grupos carbonilo empleando Ti(III)/Pd.

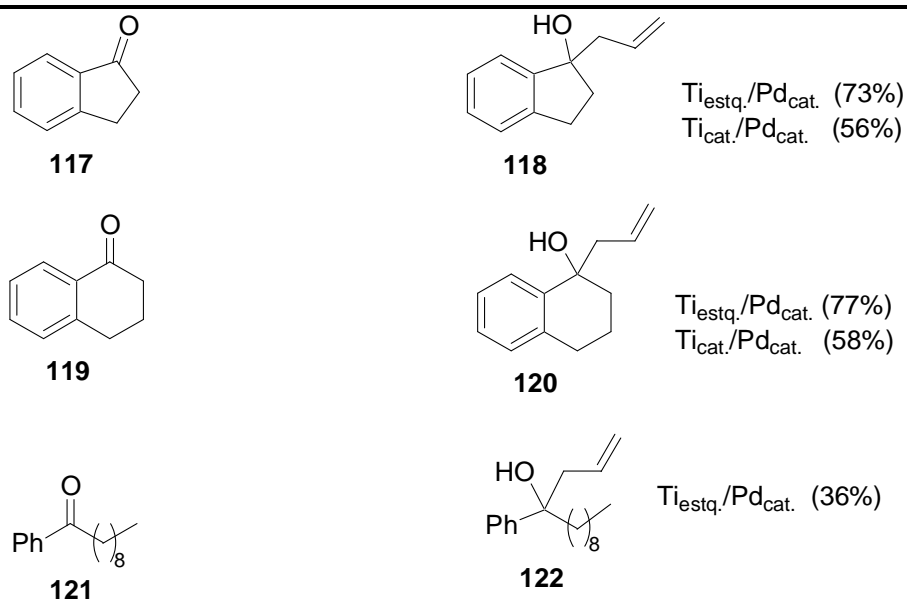
Compuestos carbonílicos	Producto de alilación (rendimiento)
CETONAS ALIFATICAS	
 83	 84 Ti _{estq.} /Pd _{cat.} (43%) Ti _{cat.} /Pd _{cat.} (56%)
 39	 100 Ti _{estq.} /Pd _{cat.} (96%) Ti _{cat.} /Pd _{cat.} (52%)
 101	 102 Ti _{estq.} /Pd _{cat.} (65%) Ti _{cat.} /Pd _{cat.} (24%)
 107	 108 Ti _{estq.} /Pd _{cat.} (72%) Ti _{cat.} /Pd _{cat.} (79%)

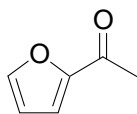


CETONAS α,β -INSATURADAS

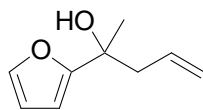


ARILCETONAS



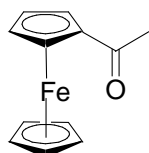


123

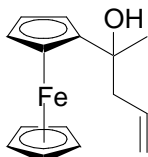


124

Ti_{estq.}/Pd_{cat.} (32%)



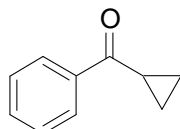
125



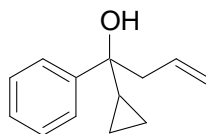
126

Ti_{estq.}/Pd_{cat.} (99%)

Ti_{cat.}/Pd_{cat.} (48%)



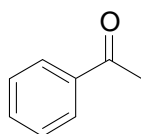
95



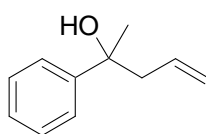
97

Ti_{estq.}/Pd_{cat.}^a (74%)

Ti_{cat.}/Pd_{cat.} (63%)



85

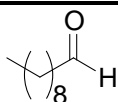


86

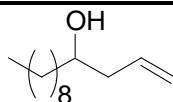
Ti_{estq.}/Pd_{cat.} (87%)

Ti_{cat.}/Pd_{cat.} (74%)

ALDEHIDOS



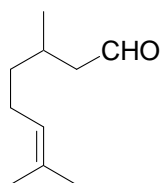
79



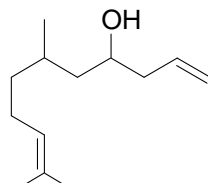
80

Ti_{estq.}/Pd_{cat.} (66%)

Ti_{cat.}/Pd_{cat.} (55%)



127

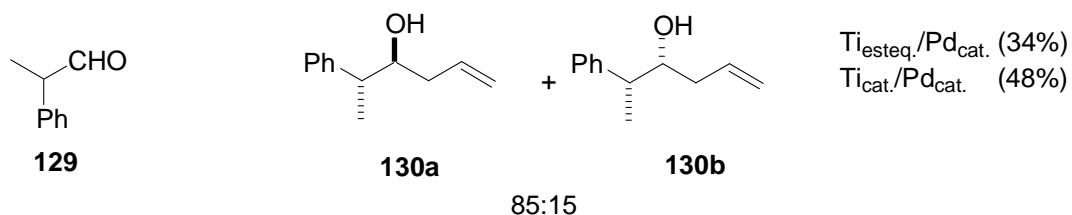


128

Ti_{estq.}/Pd_{cat.} (46%)

Ti_{cat.}/Pd_{cat.} (73%)

Mezcla de estereoisómeros 1:1



^a Recuperación de 24% de producto de partida.

2. 6. DATOS PARA LOS PRODUCTOS DE ALILACIÓN AISLADOS

Los productos de alilación **80**,³⁷⁰ **84**,³⁷¹ **86**,³⁷² **114**,¹⁴⁷ **120**,¹⁸⁷ **124**,¹⁸⁸ **126**,¹⁸⁹ **130a/130b**,¹⁹⁰ **147a/147b**,³⁷³ se identificaron por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía. Los datos de los productos de alilación **97**, **100**, **102**, **108**, **116**, **122** se detallaron en el apartado 1.4.

³⁷⁰ Ishiyama, T. ; Ahiko, T. ; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414-12415.

³⁷¹ Hamasaki, R. ; Chounan, Y. ; Horino, H. ; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9883-9887.

³⁷² Kasatkin, A.; Nakagawa, T. ; Okamoto, S. ; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321-5334

¹⁴⁷ Zhao, L.; Burnell, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291-3294.

¹⁸⁷ kim, J. G; Waltz, K. W.; Garcia, I. F.; Kwiatkowski, D. and Walsh, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580-12585.

¹⁸⁸ Waltz, K.M.; Gavenonis, J. and Walch, P.J. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3697-3699.

¹⁸⁹ Jong, S. P. and Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3533-3537.

¹⁹⁰ Pilcher, A.S. and DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901-6905.

³⁷³ Trost, B. M. ; Bogdanowiz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881-3882.

3. REACCIONES DE CROFILACIÓN

3.1. PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES ESTEQUIOMÉTRICAS DE Ti Y SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE Pd

Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol), Mn (8.0 mmol) y PdCl_2 (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (1.0 mmol) y de carbonato de crotilo (**149**) (4.0 mmol) en THF (2 ml) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso.

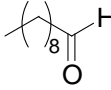
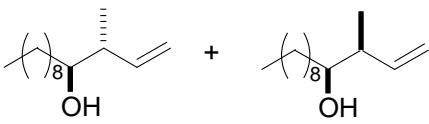
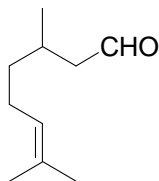
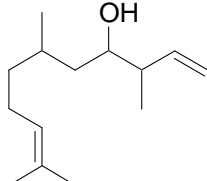
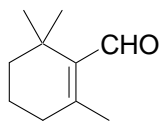
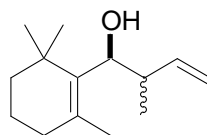
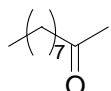
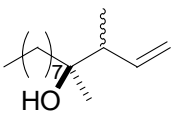
3.2. PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE Ti(III) Y DE Pd

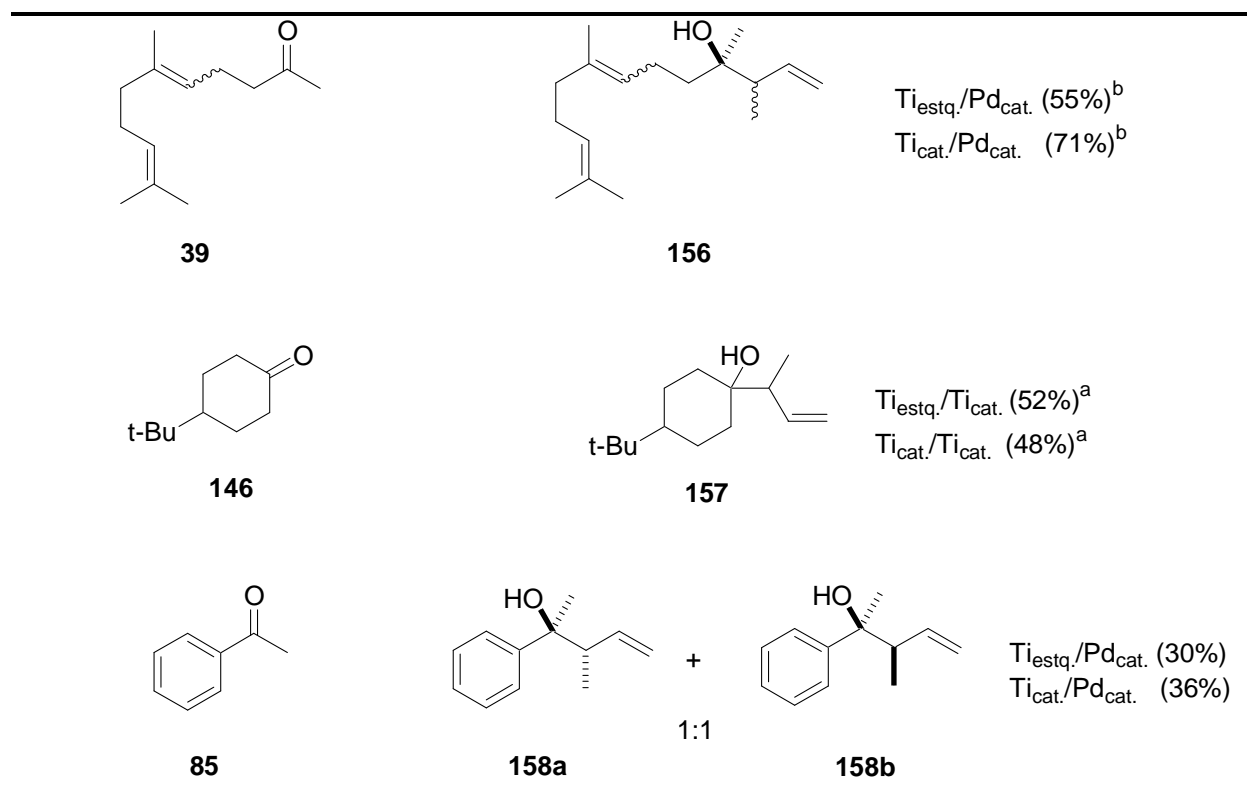
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol), Mn (8.0 mmol) y PdCl_2 (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (1.0 mmol), colidina (7.0 mmol) y de carbonato de crotilo (**149**) (4.0 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (4.0 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera y una solución saturada de KHSO_4 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso.

3.3. TABLA DE RESULTADOS

La reacción de crotilación de grupos carbonilo tipo Barbier se ha ensayado con una serie de substratos obteniendo los resultados que se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12. Reacciones de crotilación de grupos carbonilo empleando Ti(III)/Pd.

Compuesto carbonílico	Producto de crotilación, método utilizado (Rendimiento)
 79	 150a 6:4 150b
	Tiestq./Pd _{cat.} (53%) T _{cat.} /Pd _{cat.} (50%)
 127	 154
	Tiestq./Pd _{cat.} ^a (46%) T _{cat.} /Pd _{cat.} ^a (66%)
 131	 155
	Tiestq./Pd _{cat.} ^b (30%) T _{cat.} /Pd _{cat.} ^b (96%)
 83	 151
	Tiestq./Pd _{cat.} (63%) T _{cat.} /Pd _{cat.} (75%)



^a Mezcla de estereoisómeros. ^b Mezcla de estereoisómeros 6:4.

3.4. DATOS PARA LOS PRODUCTOS DE CROFILACIÓN AISLADOS

Los productos de crofilación **150a/150b**,³⁷⁴ **154**,³⁷⁵ **155**,³⁷⁶ **158a/158b**,³⁷⁷ se identificaron por comparación de sus datos espectroscópicos con los detallados previamente en bibliografía.

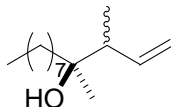
³⁷⁴ Fujita, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 917-919.

³⁷⁵ Furlani, D.; Marton, D.; Taglianni, G.; Zordan, M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 345-346.

³⁷⁶ Zair, T.; Santelli-Rouvier, C.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2686-2693.

³⁷⁷ Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910-8911.

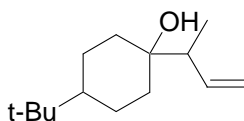
3.4.1. Datos para el alcohol 151



151

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.82 (ddt, $J = 16.9, 10.6, 6.9$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 16.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.24 (quint, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 6H), 1.34-1.27 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 140.7 (CH), 140.5 (CH), 116.4 (CH_2), 115.9 (CH_2), 73.8 (C), 47.9 (CH), 47.2 (CH), 40.1 (CH_2), 39.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 24.2 (CH_3), 23.7 (CH_3), 23.4 (CH_2), 23.3 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.6 (CH_3), 14.2 (CH_3). EIMS m/z (int. relat.) 195 [$M^+ - \text{OH}$], 194 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$], 95, 83, 71, 58 (100), 55. HRFABMS m/z 194.2032 (calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ m/z 194.2034). Las señales tanto en espectro de ^1H RMN como en ^{13}C RMN son de la mezcla de isómeros (6:4).

3.4.2. Datos para el alcohol 157



157

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.82 (ddt, $J = 16.0, 9.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 16.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.09 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.39-1.32 (m, 5H), 1.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 140.6 (CH), 115.9 (CH_2), 72.0 (C), 49.4 (CH), 47.9 (CH), 35.1 (CH_2), 34.7 (CH_2), 32.5 (C), 27.6 (CH_3), 22.6 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.4 (CH_3), no se observaron los señales de dos carbonos. EIMS m/z (int. relat.) 193 [$M^+ - \text{OH}$], 192 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$], 86, 84 (100), 57, 51. HRFABMS m/z 193.1961 (calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O} - \text{OH}$ m/z 193.1956).

4. REACCIONES DE PRENILACIÓN

4.1. PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES ESTEQUIOMÉTRICAS DE Ti Y SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE Pd

Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol), Mn (8.0 mmol) y PdCl_2 (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (1.0 mmol) y de etil prenil carbonato (**160**) (4.0 mmol) en THF (2 ml) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso.

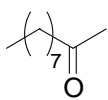
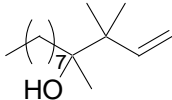
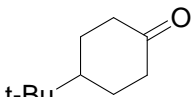
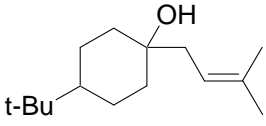
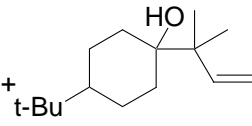
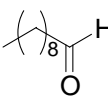
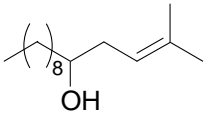
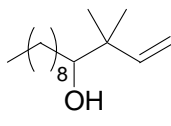
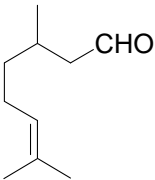
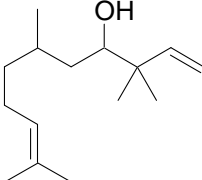
4.2. PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE Ti Y Pd

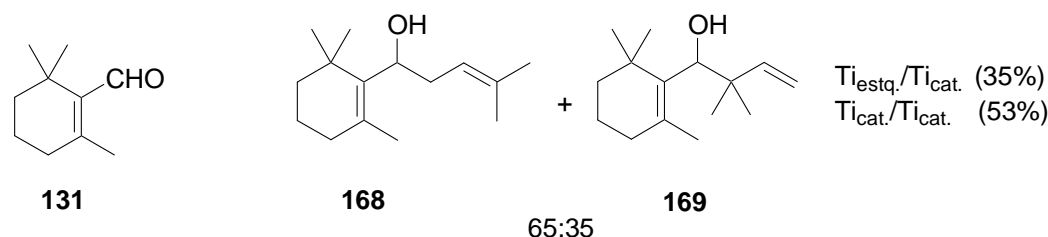
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol), Mn (8.0 mmol) y PdCl_2 (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (1.0 mmol), colidina (7.0 mmol) y de etil prenil carbonato (**160**) (4.0 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (4.0 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera y una solución saturada de KHSO_4 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y acetato de etilo, en proporciones dependientes de cada caso.

4.3. TABLA DE RESULTADOS

La reacción de prenilación de grupos carbonilo tipo Barbier se ha ensayado con una serie de substratos obteniendo los resultados que se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13. Reacciones de prenilación de grupos carbonilo empleando Ti(III)/Pd.

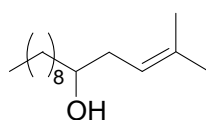
Compuesto carbonílico	Producto de prenilación método utilizado (Rendimiento) (α : γ)		
 83	 164	Ti _{estq.} /Pd _{cat.} (61%) Ti _{cat.} /Pd _{cat.} (53%)	
 146	 165	 166	Ti _{estq.} /Pd _{cat.} (41%) Ti _{cat.} /Pd _{cat.} (40%)
	86:14		
 79	 162	 163	Ti _{estq.} /Pd _{cat.} (84%) Ti _{cat.} /Pd _{cat.} (65%)
	65:35		
 127	 167	Ti _{estq.} /Pd _{cat.} (54%) Ti _{cat.} /Pd _{cat.} (61%)	



4.4. DATOS PARA LOS PRODUCTOS DE PRENILACIÓN AISLADOS

El producto de prenilación **163**,³⁷⁸ se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos con los detallados previamente en bibliografía.

4.4.1. Datos para el alcohol 162

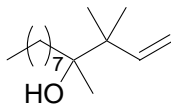


162

Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.56 (quit, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.25 (s, 14H), 0.87 (t, H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 135.2 (C), 120.3 (CH), 71.9 (CH), 36.9 (CH₂), 36.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.0 (CH₃), 25.9 (CH₂), 22.8 (CH₂), 18.0 (CH₃), 14.2 (CH₃). HRFABMS *m/z* 249.2192 (calcd. para C₁₅H₃₀ONa *m/z* 249.2194).

³⁷⁸ Tsuji, T.; Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2002**, 1, 2-3.

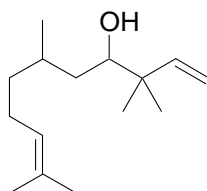
4.4.2. Datos para el alcohol 164



164

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.04 (dd, $J = 17.5, 10.9$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 12H), 1.11 (s, 6H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 145.6 (CH), 113.4 (CH_2), 75.7 (C), 44.6 (C), 36.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.8 (CH_2), 23.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.3 (CH_3), 22.2 (CH_3), 21.1 (CH_3), 14.2 (CH_3). HRFABMS m/z 249.2200 (calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{ONa}$ m/z 249.2194).

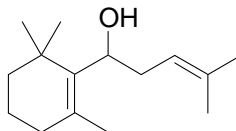
4.4.3. Datos para el alcohol 167



167

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.75 (dd, $J = 17.5, 10.9$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.10 (da, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.00 (s, 6H), 0.90 (d, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 145.6 (CH), 131.1 (C), 124.9 (CH), 113.3 (CH_2), 75.6 (CH), 41.6 (C), 38.4 (CH_2), 35.7 (CH_2), 29.8 (CH_3), 25.8 (CH_3), 25.7 (CH_2), 23.1 (CH_3), 20.9 (CH_3), 18.8 (CH_3), 17.7 (CH). HRFABMS m/z 247.2029 (calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{ONa}$ m/z 247.2037).

4.4.4. Datos para el alcohol 168



168

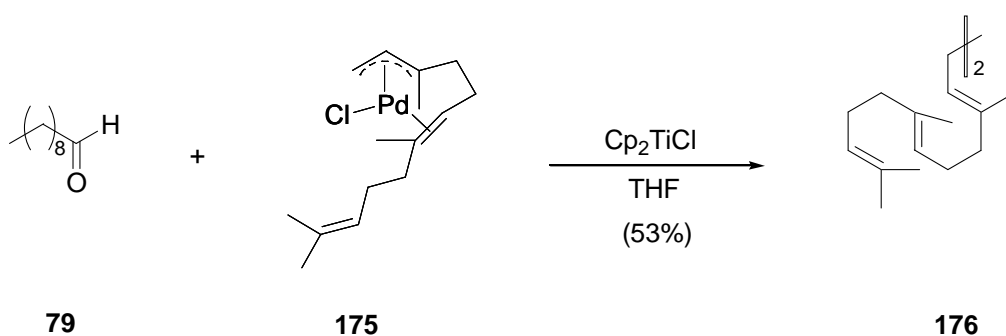
Aceite amarillento, IR (película) ν_{\max} 3447 (OH), 2927 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.24 (t, $J = 6.8$, 1H), 4.23 (dd, $J = 10.6$, 3.2 Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 14.7$, 9.4, 5.3 Hz, 1H), 2.14 (da, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 139.6 (C), 134.5 (C), 131.4 (C), 121.9 (CH), 71.1 (CH), 40.0 (CH_2), 35.8 (CH_2), 34.7 (C), 34.1 (CH_2), 28.7 (CH_3), 28.1 (CH_3), 26.0 (CH_3), 21.2 (CH_3), 19.4 (CH_2), 18.1 (CH_3). HREIMS m/z 205.1958 (calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O} - \text{OH}$ m/z 205.1956). EIMS m/z (int. relat.) 204 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] (23), 189 [$M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$] (33), 148 (100), 133 (80), 107 (78).

5. ESTUDIOS MECANÍSTICOS

5.1. PROCEDIMIENTO GENERAL DE LAS REACCIONES DE LOS COMPLEJOS η^3 -ALILPALADIO CON DECANAL

Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (4.0 mmol), Mn (16.0 mmol) en THF (2 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución desoxigenada de decanal (1.0 mmol) y del complejo sintetizado (1.0 mmol) en THF (0.5 ml) se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna con hexano y acetato de etilo en polaridad creciente.

5.2. REACCIÓN ENTRE DECANAL (79) Y EL COMPLEJOS 175



El dímero **176** se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H RMN) con los detallados previamente en bibliografía.¹⁶⁴

¹⁶⁴ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2301 – 2304.

6. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE ACETATOS ALÍLICOS PROMOVIDAS POR SISTEMAS MULTIMETÁLICOS

6.1. PROCEDIMIENTO GENERAL

Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol), Mn (8.0 mmol), PdCl_2 (0.1 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución desoxigenada de acetato de partida (2.0 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción y la mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna con hexano y acetato de etilo de polaridad creciente.

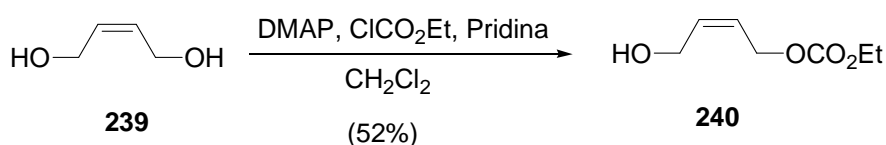
6.2. DATOS ESPECTROSCÓPICOS

Los dímeros **179** y **180** se identificaron por comparación de sus datos espectroscópicos (^1H RMN) con los detallados previamente en bibliografía.¹⁶⁴

7. REACCIONES DE CICLACIÓN

7.1. PREPARACIÓN DE LOS SUBSTRATOS DE PARTIDA 195 y 196

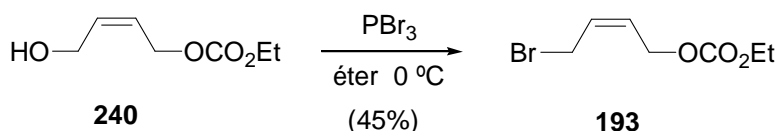
7.1.1. Síntesis del sustrato 240



A una disolución del diol **239** (2000 mg, 23 mmol), DMAP (140 mg, 1.150 mmol) y piridina (2 ml, 25 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le adiciona ClCO₂Et (2 ml, 23 mmol). Se deja agitar a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se añade CH₂Cl₂, se lava con HCl 2N, NaOH 2N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (8:2) eluye el sustrato **240**³⁷⁹ (1900 mg, 52%).

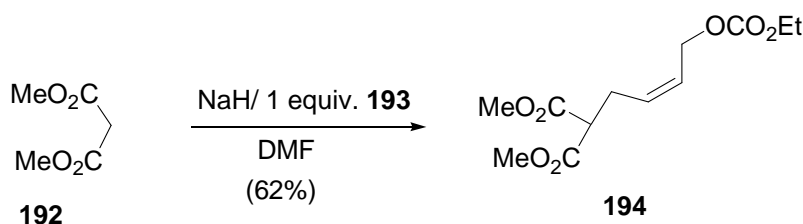
³⁷⁹ Fernández-Rivas, C.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5197-52010.

7.1.2. Síntesis del substrato 193



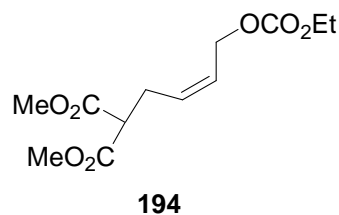
Una disolución del substrato **240** (1900 mg, 0.012 mmol) y PBr_3 (1.4 ml, 0.012 mmol) en *tert*-butil metil éter (100 ml) se deja agitar a 0 °C durante 5 horas. Finalizada la reacción, se echa gota a gota agua, se diluye con éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose el substrato **193**³⁸⁰ (1200 mg, 45%).

7.1.3. Síntesis del substrato 194



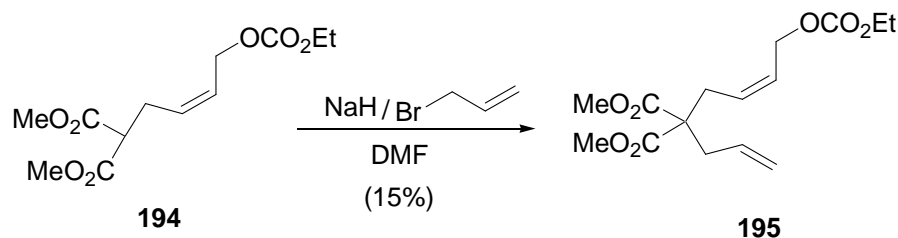
Una disolución del hidruro sódico NaH (118 mg, 4.928 mmol) en DMF (10 ml) se agita en atmósfera inerte con varias salidas en el matraz de reacción a temperatura ambiente. Se añade gota a gota el malonato de dimetilo **192** (593 mg, 4.480 mmol) observándose el desprendimiento de H_2 . Terminada la adición, se le añade el substrato **193** (500 mg, 2.240 mmol). Se deja en agitación en atmósfera inerte a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se echa gota a gota agua, se diluye con éter y se lava varias veces con HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (8:2) eluye el substrato **194** (380 mg, 62%).

³⁸⁰ Oppolzer, W.; Fürstner, A. *Helv. Chem. Acta.* **1993**, 76, 2329-2337.

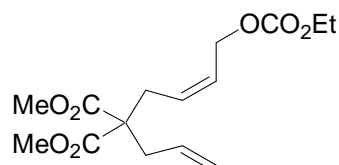


Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.68-5.58 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 6.45$ Hz, 2H), 4.19 (c, $J = 7.04$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.43 (t, $J = 7.63$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 7.43$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 169.3 (C), 155.3 (C), 130.3 (CH), 126.6 (CH), 64.3 (CH_2), 63.3 (CH_2), 52.9 (CH_3), 51.9 (CH), 27.2 (CH), 14.5 (CH_3). No se observan las señales de dos carbonos.

7.1.4. Síntesis del sustrato 195

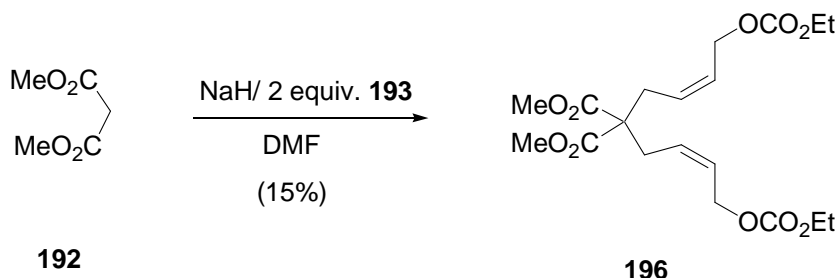


Una disolución del hidruro sódico NaH (172 mg, 3.030 mmol) en DMF (10 ml), se agita en atmósfera inerte con varias salidas en el matraz de reacción a temperatura ambiente. Se añade gota a gota el carbonato **194** (277 mg, 1.010 mmol). Terminada la adición, se le añade el bromuro de alilo (0.25 ml, 3.030 mmol). Se deja en agitación en atmósfera inerte a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se echa gota a gota agua, se diluye con éter y se lava varias veces con HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (8:2) eluye el sustrato **195** (60 mg, 15%).

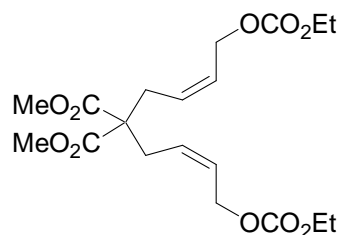
**195**

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.75-5.53 (m, 3H), 5.16-5.10 (m, 2H), 4.73 (da, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.21 (cuad., $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.70 (d.d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.33 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.2 (C), 155.3 (C), 132.3 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 119.7 (CH_2), 64.3 (CH_2), 63.4 (CH_2), 57.7 (C), 52.8 (CH_3), 37.4 (CH_2), 30.8 (CH_2), 14.5 (CH_3). No se observan las señales de dos carbonos.

7.1.5. Síntesis del sustrato 196

**192****196**

Una disolución del hidruro sódico NaH (203 mg, 8.400 mmol) en DMF (10 ml) se agita en atmósfera inerte con varias salidas en el matraz de reacción a temperatura ambiente. Se añade gota a gota el malonato de dimetilo **192** (265 mg, 1.939 mmol). Terminada la adición, se le añade el sustrato **193** (857 mg, 3.878 mmol). Se deja en agitación en atmósfera inerte a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se echa gota a gota agua, se diluye con éter y se lava varias veces con HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (8:2) eluye el sustrato **196** (110 mg, 15%).

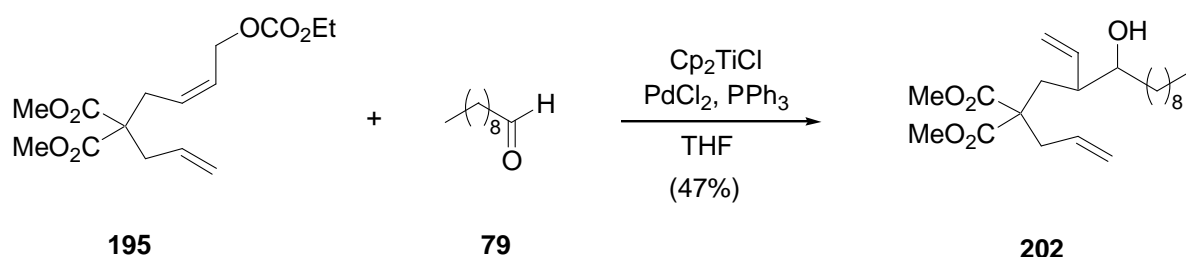


196

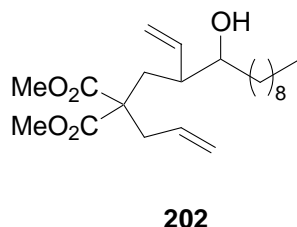
Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.78-5.69 (m, 2H), 5.59-5.50 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 6.89$ Hz, 4H), 4.20 (c, $J = 7.04$ Hz, 4H), 3.75 (s, 12H), 2.74 (da, $J = 7.62$ Hz, 4H), 1.32 (t, $J = 7.04$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.8 (C), 155.0 (C), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 64.0 (CH_2), 63.0 (CH_2), 57.2 (C), 52.7 (CH_3), 30.9 (CH_2), 14.3 (CH_3).

**7.2. REACCIÓN DE CICLACIÓN DE LOS SUBSTRATOS 195 Y 196
EMPLEANDO Ti/ Pd**

7.2.1. Reacción del sustrato 195 con decanal (79)

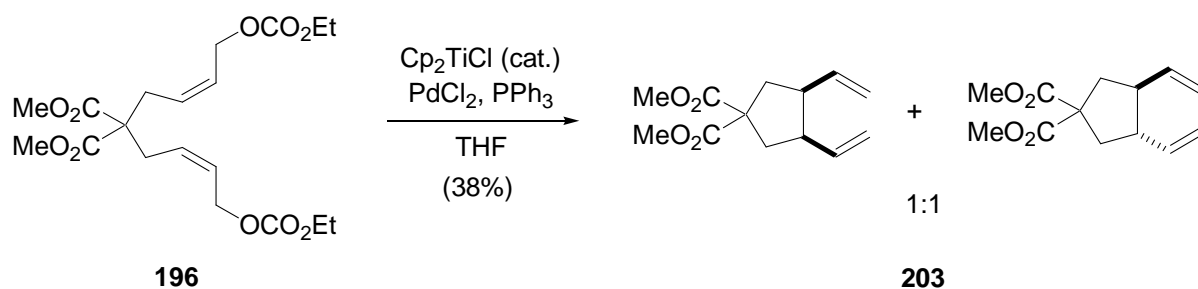


Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (210 mg, 0.846 mmol), Mn (186 mg, 3.384 mmol), PdCl_2 (15 mg, 0.085 mmol) y PPh_3 (44 mg, 0.169 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde oscuro. Entonces, una disolución del sustrato **195** (133 mg, 0.423 mmol) y del decanal (132 mg, 0.846 mmol) en THF (2ml) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 14-15 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (8:2) eluye el sustrato **202** (76 mg, 47%).



Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.65-5.50 (m, 2H), 5.11-5.08 (m, 2H), 4.99 (d.d, $J = 9.4, 15.5$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.72 (d.d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.62 (d.d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.00 (d.d, $J = 4.6, 14.6$ Hz, 2H), 1.24 (m, 16H), 0.86 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.8 (C), 171.7 (C), 138.0 (CH), 132.6 (CH), 119.4 (CH_2), 118.2 (CH_2), 74.7 (CH), 57.0 (C), 52.5 (CH_2), 52.4 (CH_2), 45.9 (CH_2), 14.3 (CH_3).

7.2.2. Reacción de ciclación del sustrato 196



Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (19 mg, 0.077 mmol), Mn (340 mg, 6.186 mmol), PdCl_2 (27 mg, 0.155 mmol) y PPh_3 (81 mg, 0.309 mmol) en THF (25 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución del sustrato **196** (300 mg, 0.773 mmol) en THF (2 ml) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (9:1) eluye el sustrato **203**³⁸¹ (70 mg, 38%).

³⁸¹ Friesen, R. W. *Science of Synthesis* **2002**, 1, 113-264.

**C. APLICACIONES DE LOS MÉTODOS
DESARROLLADOS A LA SÍNTESIS DE
METABOLITOS DE ESPECIES FORESTALES
DEL RIF**

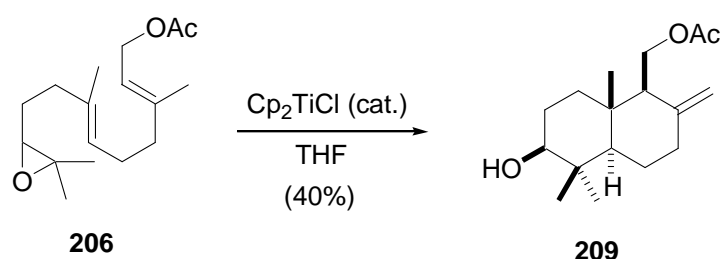
Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Pure experimental

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

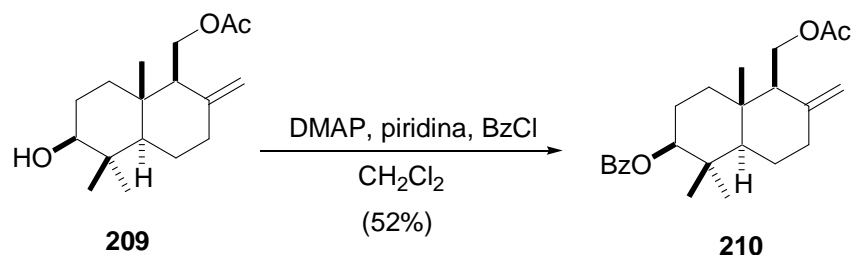
1. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DEL PALMITATO DE GAMMACERANILO

1.1. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DEL PALMITATO DE GAMMACERANILO A PARTIR ACETATO DE 10,11-EPOXIFARNESILO (206)

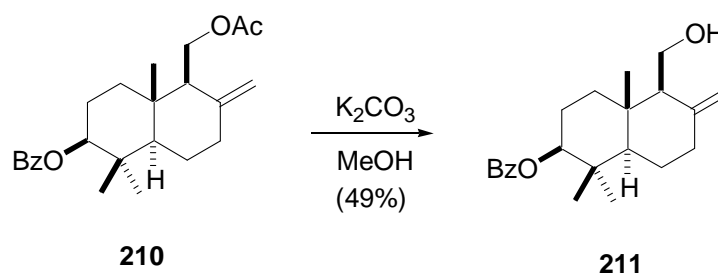


Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (49 mg, 0.2 mmol) y Mn (437 mg, 8 mmol) en THF (25 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución del epóxido **206** (280 mg, 1 mmol) y 2,4,6-colidina (0.93 ml, 7 mmol) en THF (2 ml) estrictamente desoxigenado se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (0.51 ml, 4 mmol). La mezcla resultante se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (8:2) para dar el producto de ciclación **209**^{25b} (112 mg, 40%).

^{25b} Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem., Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.



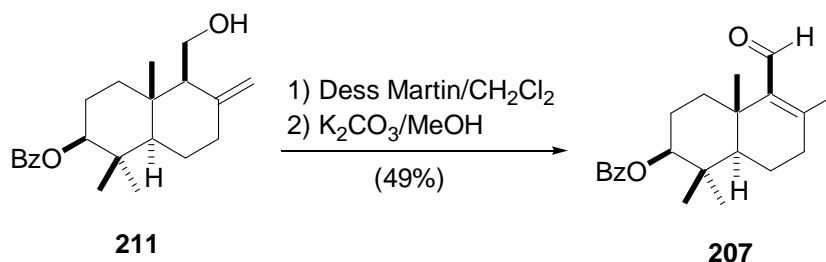
Se disuelve el substrato **209** (100 mg, 0.357 mmol), DMAP (131 mg, 1.070 mmol) y piridina (5 ml, 0.071 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), se adiciona a esta disolución cloruro de benzoilo (0.12 ml, 1.070 mmol), se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalizada la reacción, se añade *tert*-butil metil éter, se lava con HCl 2N, NaOH 2N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (85:15) eluyendo el substrato **210**³⁸² (140 mg, 52%).



Una disolución de **210** (100 mg, 0.250 mmol) y K_2CO_3 (38 mg, 0.270 mmol) en metanol (10 ml) se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Finalizada la reacción, se añade *tert*-butil metil éter, se lava con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (8:2) eluyendo el substrato **211**³⁸³ (42 mg, 49%).

³⁸² Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadaño, A.; González-Coloma, A.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4, 712-718.

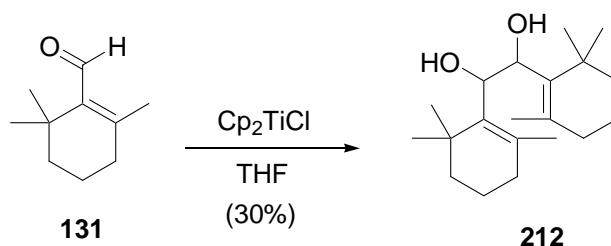
³⁸³ Justicia, J. *Tesis Doctoral*. **2004**. Universidad de Granada.



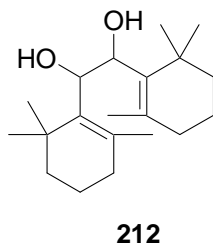
Una disolución del sustrato **211** (42 mg, 0.122 mmol) y el reactivo de Dess-Martin (140 mg, 0.330 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añade *tert*-butil metil éter, se lava con una disolución mezcla 1:1 de disolución 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Una disolución del crudo obtenido y K_2CO_3 (18 mg, 0.130 mmol) en metanol (5 ml) se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalizada la reacción, se añade *tert*-butil metil éter, se lava con HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío, el crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:Ac (8:2) eluyendo el sustrato **207**²¹³ (20 mg, 49%).

1.2. ESTUDIO SOBRE COMPUESTOS MODELO MÁS SENCILLOS

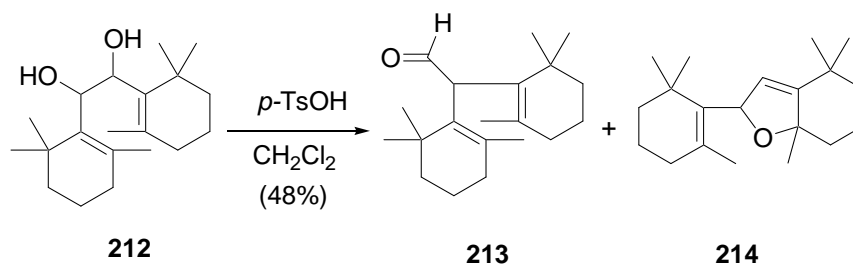
1.2.1. Preparación del pinacol 212



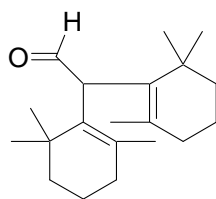
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (983 mg, 3.950 mmol) y Mn (1447 mg, 26.309 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de β -ciclocitral (**131**) (500 mg, 3.289 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte. La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (7:3) eluyendo el pinacol **212** (160 mg, 30%).



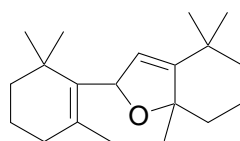
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.53 (sa, 2H), 1.93-1.87 (m, 4H), 1.85 (s, 6H), 1.55-1.44 (m, 4H), 1.42-1.23 (m, 4H), 1.08 (s, 6H), 0.82 (s, 12H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.2 (C), 134.4 (C), 70.7 (CH), 40.0 (CH_2), 34.9 (C), 34.3 (CH_2), 29.8 (CH_3), 27.6 (CH_3), 21.7 (CH_3), 19.3 (CH_2).

1.2.2. Ensayos con el pinacol 212

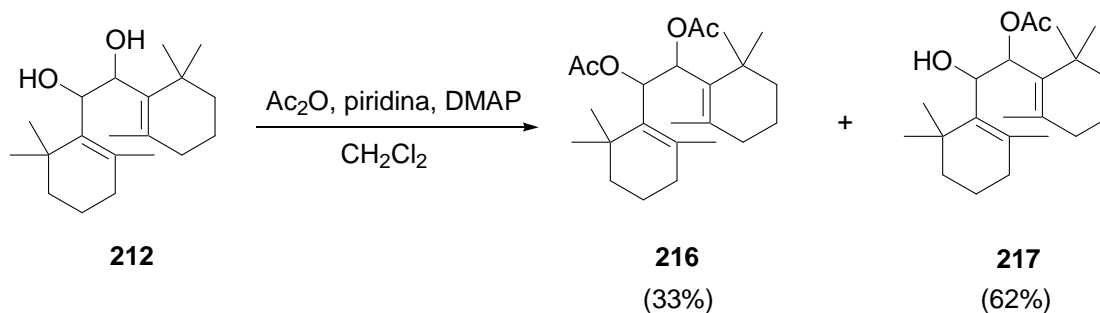
Una disolución del pinacol **212** (25 mg, 0.081 mmol) y *p*-TsOH (31 mg, 0.163 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), se deja agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Finalizada la reacción, se evapora el disolvente. El crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (9:1), obteniéndose la mezcla de los compuestos **213** y **214** (22 mg, 48%).

**213**

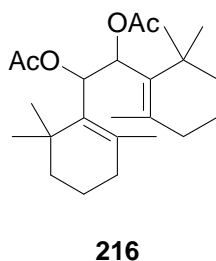
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.63 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

**214**

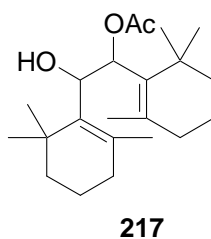
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.32 (sa, 1H), 5.25 (sa, 1H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.50- 1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.28- 1.16 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 152.5 (C), 135.9 (C), 134.1 (C), 122.5 (CH), 85.7 (C), 78.6 (CH), 40.6 (CH₂), 40.2 (CH₂), 38.7 (CH₂), 34.9 (C), 34.6 (CH₂), 34.3 (C), 30.6 (CH₃), 28.9 (CH₃), 27.8 (CH₃), 26.6 (CH₃), 24.1 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.2 (CH₂), 19.5 (CH₂).



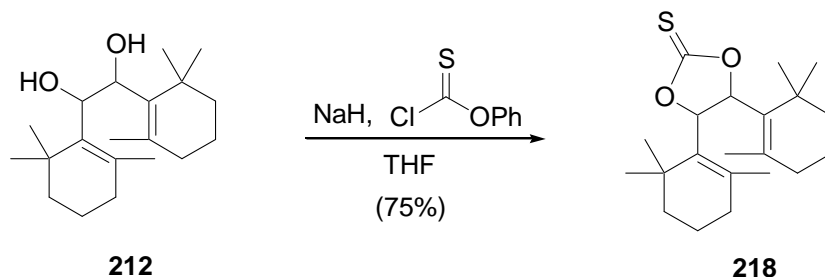
El pinacol **212** (100 mg, 0.330 mmol) se acetila. El crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (7:3), obteniéndose los compuestos **216** (42 mg, 33%) y **217** (71 mg, 62%).



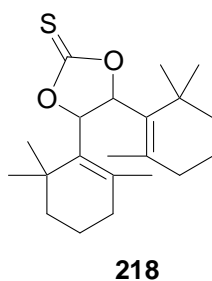
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.05 (sa, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.40-1.35 (m, 4H), 1.00 (s, 6H), 0.90 (s, 6H).



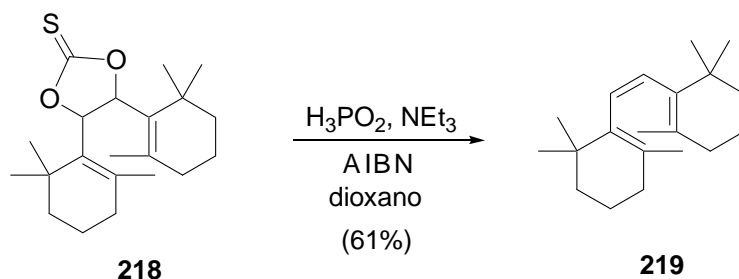
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.05 (d, 2H), 4.60-4.50 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.40-1.35 (m, 4H), 1.00 (s, 6H), 0.90 (s, 6H).



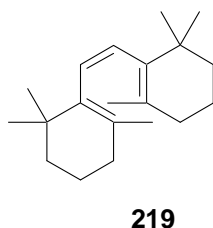
Una disolución de NaH (100 mg, 4.160 mmol) en THF (10 ml), se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente. Se añade gota a gota el diol **212** (50 mg, 0.160 mmol). Terminada la adición, se añade C₆H₅OCSCl (70 mg, 0.406 mmol). Se deja en agitación en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 12 horas. Finalizada la reacción, se añade agua gota a gota, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con H:AcOEt (9:1) eluye el xantato **218** (42 mg, 75%).



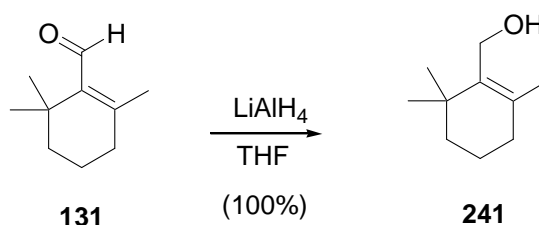
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 192.5 (C), 139.2 (C), 131.4 (C), 84.5 (CH), 39.5 (C), 34.5 (CH₂), 28.7 (CH₃), 28.4 (CH₃), 20.6 (CH₃), 19.0 (CH₂). No se observa la señal de un carbono.



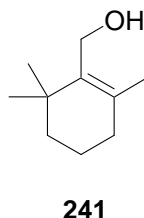
En un matraz de 2 bocas se disuelve el xantato **218** (42 mg, 0.090 mmol), H_3PO_2 (0.04 ml, 0.900 mmol) y NEt_3 (0.06 ml, 0.450 mmol) en dioxano (2 ml) en atmósfera inerte. La disolución se calienta mientras se añade poco a poco AIBN (8 mg, 0.045 mmol) disuelto en dioxano (1 ml) desoxigenado. Terminada la adición se deja agitar a reflujo durante 6 horas. Finalizada la reacción, se deja enfriar, se diluye con *tert*-butil metil éter y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía en columna eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente. Con hexano eluye el compuesto **219** (15 mg, 61%).



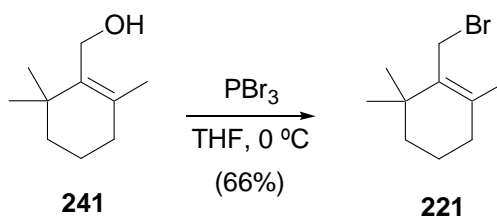
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.75 (s, 2H), 2.10-1.95 (m, 4H), 1.75 (s, 6H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 4H), 1.00 (s, 12H).

1.2.3. Ensayos con el bromuro 221**A. Preparación del alcohol 241**

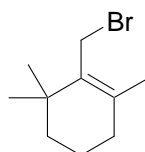
A una disolución del β -ciclocitral (**131**) (200 mg, 1.310 mmol) en THF seco (20 ml) se le añade LiAlH_4 (50 mg, 1.310 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Finalizada la reacción, se añade agua gota a gota, se diluye con *tert*-butil metil éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en flash con H:AcOEt (7:3) eluyendo el alcohol **241** (236 mg, 100%).



^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.15 (s, 2H), 2.00- 1.90 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.155 (m, 2H), 1.50-1.140 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

B. Preparación del bromuro 221

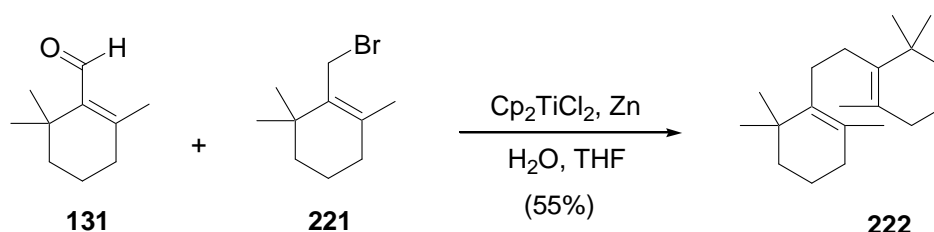
A una disolución del alcohol **241** (105 mg, 0.690 mmol) en *tert*-butil metil éter se le añade PBr_3 (0.06 ml, 0.690 mmol) y se deja agitar a 0 °C durante 12 horas. Finalizada la reacción, se añade agua gota a gota, se diluye con *tert*-butil metil éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío obteniéndose el bromuro **221** (97 mg, 66%).



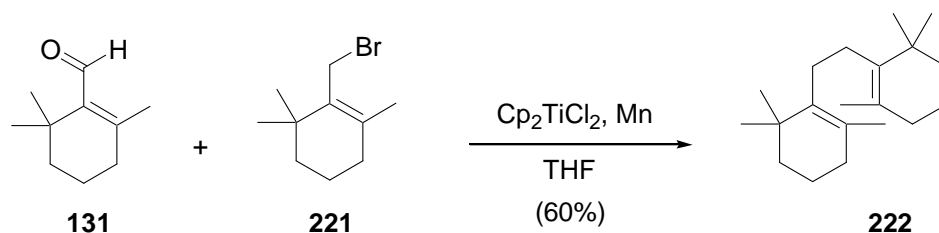
221

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.20 (s, 2H), 2.10- 2.00 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.65-1.155 (m, 2H), 1.50-1.140 (m, 2H), 1.10 (s, 6H).

C. Reacción entre el bromuro **221** y β -ciclocitral (**131**)

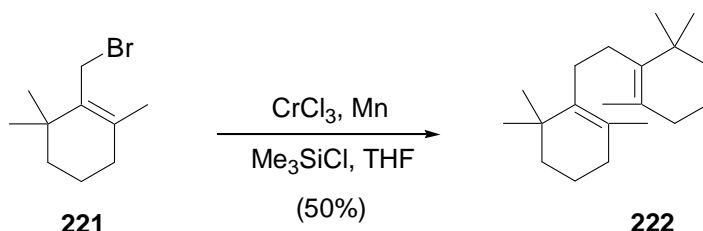


Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (496 mg, 2.000 mmol) y Zn (418 mg, 6.400 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de β -ciclocitral (**131**) (122 mg, 0.800 mmol), el bromuro **221** (344 mg, 1.600 mmol) y H_2O desoxigenada (0.15 ml, 8.000 ml) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte. La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se observa que el color verde inicial torna a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (9:1) eluyendo el dímero **222** (119 mg, 55%).



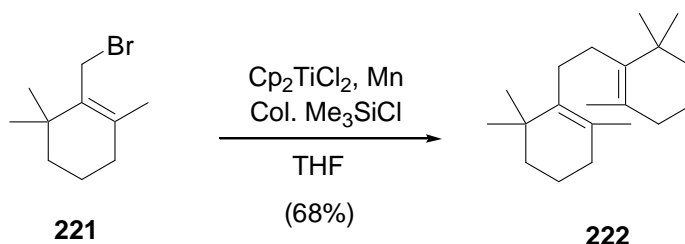
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (409 mg, 1.650 mmol) y Mn (290 mg, 5.280 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución de β -ciclocitral (**131**) (100 mg, 0.660 mmol) y el bromuro **221** (286 mg, 1.320 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte. La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (9:1) eluyendo el dímero **222** (106 mg, 60%).

D. Reacción de dimerización del bromuro **221**

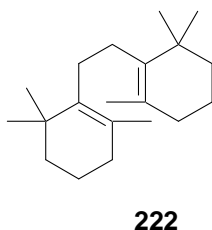


Se emplea la metodología detallada en bibliografía:³⁸⁴ una suspensión de CrCl_3 (10 mg, 0.060 mmol), Mn (96 mg, 1.740 mmol), Me_3SiCl (0.3 ml, 2.088 mmol) y el bromuro **221** (190 mg, 0.870 mmol) en THF (10 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 12 horas. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en flash con H:AcOEt (9:1) eluyendo el dímero **222** (58 mg, 50%).

³⁸⁴ Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.



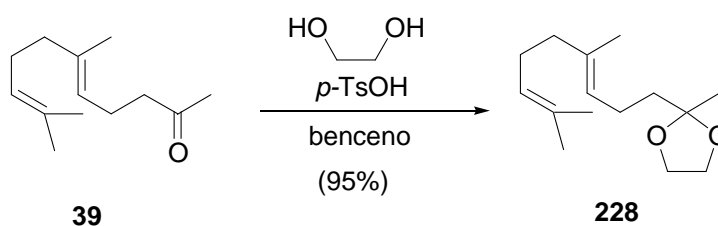
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (150 mg, 0.604 mmol) y Mn (1329 mg, 24.160 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución del bromuro **221** (657 mg, 3.020 mmol) y colidina (2.8 ml, 21.140 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (1.5 ml, 12.080 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera y una disolución saturada de KHSO_4 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (9:1) eluyendo el dímero **222** (282 mg, 68%).



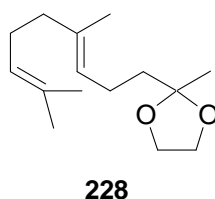
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.10 (s, 4H), 1.96 (t, $J = 6.35$ Hz, 4H), 1.72 (s, 6H), 1.59 (quit, $J = 6.35$ Hz, 4H), 1.45-1.41 (m, 4H), 1.06 (s, 12H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 138.1 (C), 127.4 (C), 40.8 (CH_2), 35.1 (C), 33.2 (CH_2), 29.5 (CH_3).

2. SÍNTESIS DE α -AMBRINOL Y DERIVADOS

2.1. OBTENCIÓN DEL CETAL 228

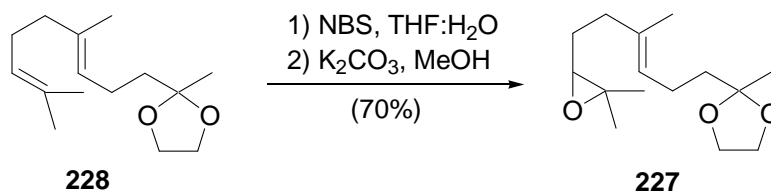


Una disolución de geranilacetona **39** (2000 mg, 10 mmol), etilenglicol (2.9 ml, 50 mmol) y *p*-TsOH.H₂O (98 mg, 0.500 mmol) en benceno (33 ml) se calienta a reflujo durante 2 h en un aparato Dean-Stark. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (9:1) eluyendo el cetal **228** (2200 mg, 92%).

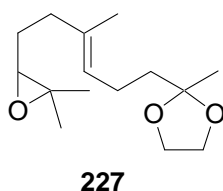


Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.10 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (sa, 4H), 2.15-1.90 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.67-1.58 (m, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 135.3 (C), 131.4 (C), 124.4 (CH), 124.0 (CH), 110.0 (C), 64.7 (CH₂), 39.7 (CH₂), 39.2 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.8 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 17.8 (CH₃), 16.0 (CH₃). No se observó la señal de un carbono.

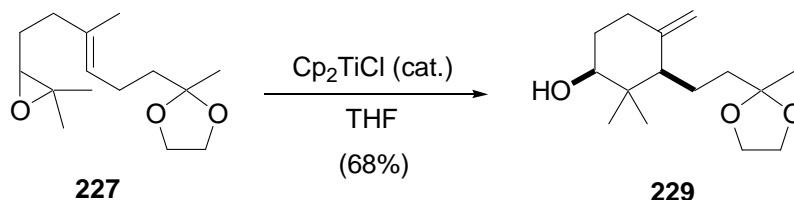
2.2. OBTENCIÓN DEL EPÓXIDO 227



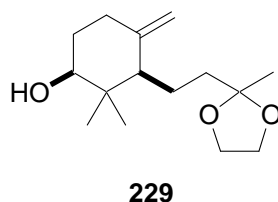
El cetal **228** (1500 mg, 6.302 mmol) se disuelve en una mezcla de THF:H₂O (3:2) (100 ml), se enfría a 0 °C, se añade NBS (1234 mg, 6.932 mmol) lentamente y la reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se diluye con agua y se extrae con *tert*-butil metil éter. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo resultante se disuelve en MeOH (5 ml), se añade K₂CO₃ (1448 mg, 10.503 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Finalizada la reacción, se diluye con *tert*-butil metil éter, se lava con agua y salmuera, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se evapora a vacío, el crudo obtenido se somete a cromatografía flash eluyendo con H:*t*-BuOMe (8:2) para dar el epóxido **227** (1136 mg, 70%).



Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.18 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.21-2.04 (m, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 134.4 (C), 124.7 (CH), 109.9 (C), 64.7 (CH₂), 64.2 (CH), 58.3 (C), 39.1 (CH₂), 36.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.9 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 18.8 (CH₃), 16.0 (CH₃). HRFABMS *m/z* 377.1779 (calcd. para C₁₅H₂₆O₂Na *m/z* 277.1773).

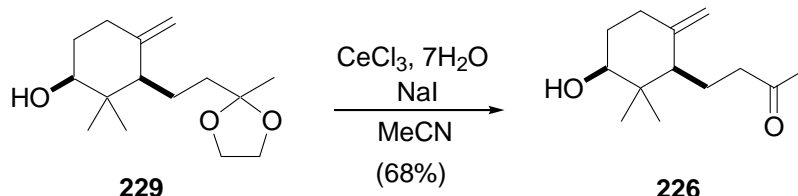
2.3. CICLACIÓN DEL EPÓXIDO 227 CATALIZADA POR TITANOCENO(III)

Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (141 mg, 0.570 mmol) y Mn (1260 mg, 22.960 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución del epóxido **227** (730 mg, 2.870 mmol) y colidina (2.65 ml, 20.100 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción bajo atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (1.45 ml, 11.480 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (8:2) eluyendo el compuesto monocíclico **229** (1088 mg, 68%).

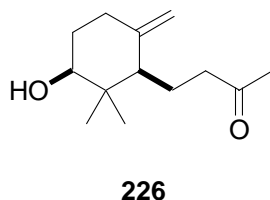


Aceite incoloro. IR (película) ν_{max} 3475 (OH), 2962, 2876. cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.85 (sa, 1H), 4.60 (sa, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.39 (dd, $J = 9.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 147.3 (C), 110.4 (C), 108.7 (CH_2), 77.3 (CH), 64.7 (CH_2), 51.8 (CH), 40.8 (C), 38.2 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.3 (CH_2), 25.9 (CH_3), 23.9 (CH_3), 19.8 (CH_2), 15.5 (CH_3). EIMS m/z (int. relat.) 254 (1) [M^+], 239 (1) [$M^+ - \text{Me}$], 221 (1) [$M^+ - \text{Me} - \text{H}_2\text{O}$], 159 (12), 87 (100).

2.4. PREPARACIÓN DE LA CETONA 226

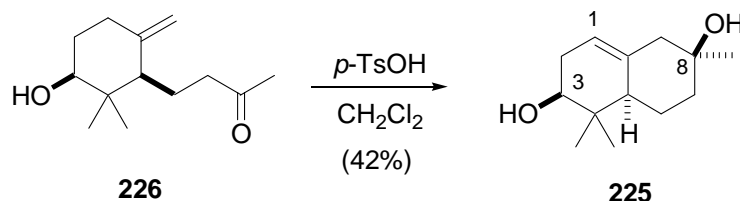


Una disolución del compuesto **229** (377 mg, 1.480 mmol), (CeCl₃, 7H₂O) (2200 mg, 5.920 mmol) y NaI (222 mg, 1.480 mmol) en MeCN (50 ml), se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío, y el crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (8:2) obteniendo la cetona **226** (171 mg, 68%).

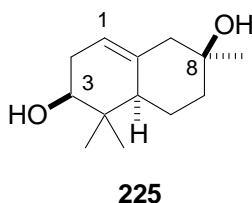


Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.84 (sa, 1H), 4.50 (sa, 1H), 3.38 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 14.3, 9.1, 5.0 Hz, 1H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 209.3 (C), 147.2 (C), 108.8 (CH₂), 76.9 (CH), 51.4 (CH), 42.9 (CH₂), 40.5 (C), 32.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.0 (CH₃), 26.1 (CH₃), 19.7 (CH₂), 16.2 (CH₃). HRFABMS *m/z* 233.1519 (calcd. para C₁₃H₂₂O₂Na *m/z* 233.2527). Estos datos concuerdan con los detallados en bibliografía.¹⁷⁵

¹⁷⁵ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E.; Álvarez-Manzaneda, R.; Arseniyadis, S.; Guittet, E. *Tetrahedron*. **1990**, *46*, 8161-8168.

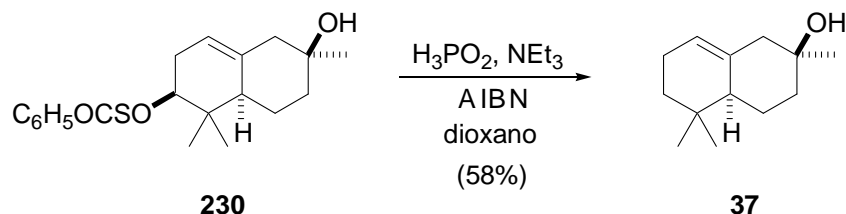
2.5. SÍNTESIS DE 3β-HIDROXI-α-AMBRINOL 225

A una disolución del compuesto monocíclico **226** (50 mg, 0.240 mmol) y $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (41 mg, 0.260 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalizada la reacción, se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se elimina a vacío, el crudo resultante se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (6:4) eluyendo el 3β-hidroxi-α-ambrinol **225** (21 mg, 42%).



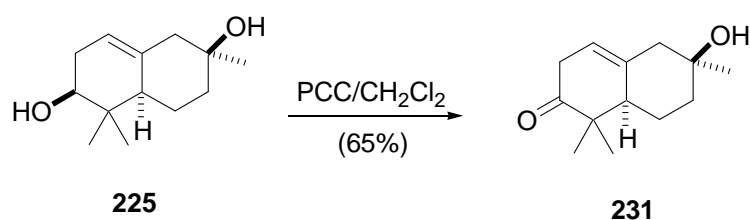
Sirupo blanquecino. IR (película) ν_{max} 3398 (OH), 2962, 2926 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.34 (sa, 1H), 3.47 (dd, $J = 7.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados) H-1 (H-2a, H-2b); CH_3 -8 (H-9a, H-9b, H-7a, H-7b). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 136.2 (C), 119.6 (CH), 75.2 (CH), 70.0 (C), 48.7 (CH_2), 46.7 (CH), 38.4 (CH_2), 36.6 (C), 31.4 (CH_2), 31.2 (CH_3), 27.1 (CH_3), 25.6 (CH_3), 22.8 (CH_2). HRFABMS m/z 233.1513 (calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 233.1517).

2.6. PREPARACIÓN DE α -AMBRINOL (37)



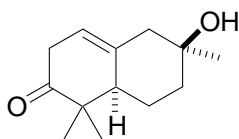
En un matraz de 2 bocas se disuelve el xantato **230** (10 mg, 0.023 mmol), H_3PO_2 (0.5 ml, 0.115 mmol) y NEt_3 (0.02 ml, 0.115 mmol) en dioxano (5 ml) bajo atmósfera inerte. La disolución se calienta mientras se añade poco a poco AIBN (2 mg, 0.115 mmol) disuelto en dioxano (3 ml) desoxigenado, terminada la adición se deja agitar a reflujo durante 6 horas. Finalizada la reacción, se deja enfriar, se diluye con *tert*-butil etil éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío, el crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (9:1) eluyendo α -ambrinol (**37**) (4 mg, 58%).¹⁷³

2.7. OBTENCIÓN DE LA CETONA 231



Una disolución de 3 β -hidroxi- α -ambrinol **225** (28 mg, 0.133 mmol) y PCC (58 mg, 0.266 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Finalizada la reacción, se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con H_2O , la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se elimina a vacío, el crudo resultante se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (1:1) eluyendo la cetona **231** (18mg, 65%).

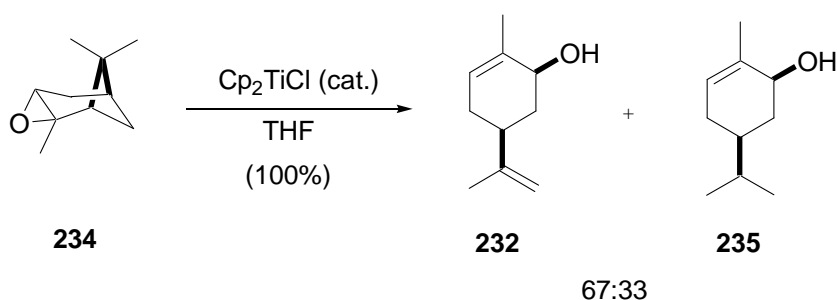
¹⁷³ Mookherjee, B. D.; Patel, R.R. 7th International Congresses Of Essential Oils, Kyoto, Japan, Oct. 10, 1997, paper n° 136.



231

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.47 (sa, 1H), 2.85 (d.d, $J = 5.4, 7.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.05 (d, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.00 (s, 3H).

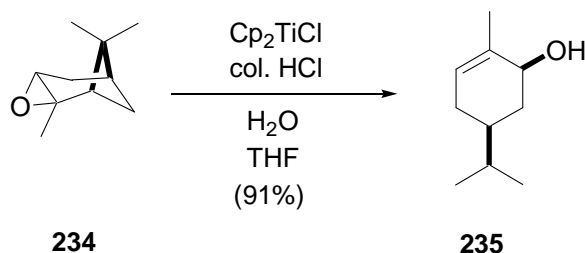
3. SÍNTESIS DE CARVEOL Y DERIVADOS



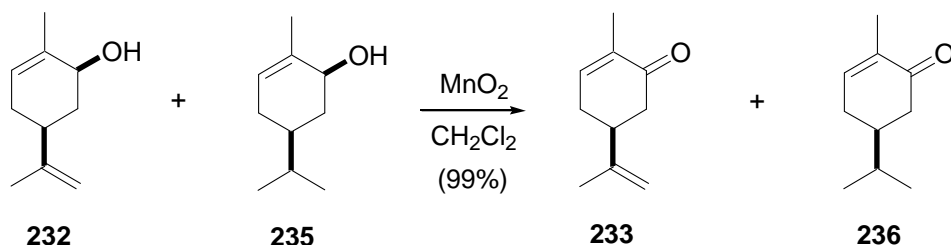
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (163 mg, 0.657 mmol) y Mn (1700 mg, 19.318 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución del epóxido de α -pineno (**234**) (500 mg, 3.289 mmol) y colidina (2.90 ml, 23.023 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción bajo atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (1.60 ml, 13.156 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (8:2) eluyendo una mezcla de 67: 33 del carveol (**232**)^{177,385} y del dihidrocarveol²⁰⁸ (**235**) (490 mg, 100%).

¹⁷⁷ Mastelic, J.; Milos, M.; Kustrak, D.; Radonic, A. *Croatia Chemica Acta*. **1998**, *71*, 147-154.

³⁸⁵ Base de datos de aldrich. www.sigmaaldrich.com

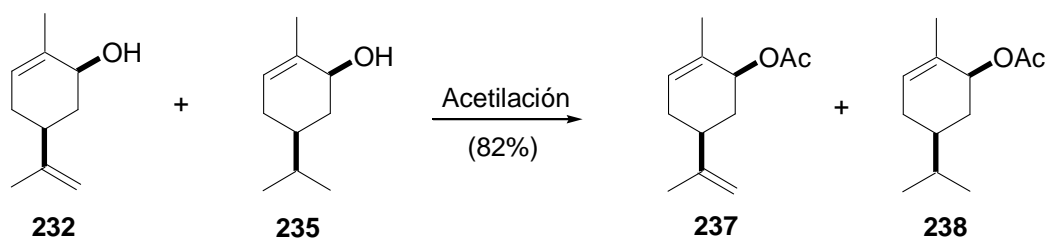


Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (326 mg, 1.315 mmol), Mn (286 mg, 5.263 mmol) y clorhidrato de colidina (126 mg, 3.945 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de naranja a verde. Entonces, una disolución del epóxido de α -pineno (**234**) (100 mg, 0.657 mmol) y H_2O (0.12 ml, 6.570 mmol) en THF (2 ml) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (8:2) eluyendo el dihidrocarveol (**235**)²⁰⁸ (91 mg, 91%).



A una disolución de la mezcla de carveol (**232**) y dihidrocarveol (**235**) (50 mg, 0.324 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añade MnO_2 (1400 mg, 16,200 mmol) y se deja agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Finalizada la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (8:2) eluyendo una mezcla de 6:4 de carvona (**233**)^{178,208} y la cetona **236**²⁰⁸ (48 mg, 99%).

¹⁷⁸ Pino, J. A.; Rosado, A.; Sánchez, E. *J. Essent. Oil Res.*, **1998**, *10*, 657-659.



Una disolución de DMAP (79 mg, 0.649 mmol), anhídrido acético (0.15 ml, 1.623 mmol) y la mezcla del carveol (**232**) y dihidrocarveol (**235**) (50 mg, 0.324 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agita a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía flash con H:AcOEt (95:5) eluyendo una mezcla de **237**²⁰⁸ y **238**²⁰⁸ en proporción 1:1 (50 mg, 82%).

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CONCLUSIONES

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

1. Se ha aislado del extracto de acetato de etilo de las hojas de *Taxus baccata*, **triacetato de cinamoilo taxicina**, un precursor muy importante para la síntesis del paclitaxel o análogos.
2. Se ha estudiado por primera vez la composición del aceite esencial de las semillas de *Abies marocana*. Entre los metabolitos aislados y caracterizados destaca el (-)-**limoneno** como producto mayoritario.
3. Se han aislado y caracterizado algunos de los metabolitos del extracto de acetato de etilo de las hojas de *Abies marocana*, entre los que destaca un producto natural no descrito previamente en bibliografía al que hemos denominado el **palmitato de gammaceranilo**.
4. Se ha llevado a cabo el estudio de la generalización de las reacciones de alilación de compuestos carbonílicos tipo Barbier promovida o catalizada por titanoceno(III). Además se han propuesto mecanismos para este proceso.
5. Se ha demostrado que sistemas multimetálicos Ti/Pd o Ti/Ni son capaces de promover reacciones de alilación de compuestos carbonílicos empleando carboxilatos alílicos como sustratos de partida.
6. Las reacciones de alilación de compuestos carbonílicos son procesos generales dando lugar al producto de adición incluso con cetonas impedidas.
7. Las reacciones de crotilación de compuestos carbonílicos utilizando el sistema multimetálico Ti/Pd es un proceso general, obteniéndose exclusivamente los correspondientes regioisómeros de adición γ , con una moderada estereoselectividad *anti*.
8. El sistema multimetálico Ti/Pd permite también la prenilación de algunos compuestos carbonílicos. Este tipo de reacciones abre una vía importante hacia la síntesis de terpenoïdes naturales.

9. Se ha demostrado que este sistema multimetálico Ti/Pd es capaz también de dar lugar a otro tipo de reacciones como las reacciones de acoplamiento tipo Wurtz utilizando carboxilatos alílicos, de manera inter e intramolecular.
10. Se ha determinado que los ligandos fosfina son esenciales en los procesos multimetálicos Ti/Pd.
11. Se han llevado a cabo estudios sobre la síntesis de palmitato de gammaceranilo, producto no descrito anteriormente.
12. Se ha sintetizado α -ambrinol, producto de alto valor en perfumería, así como de otros derivados potencialmente útiles en perfumería.
13. Se ha llevado a cabo la síntesis de carveol y dihidrocarveol en dos pasos a partir de α -pineno, empleando como etapa clave la apertura radicalaria del ciclobutano del epóxido de α -pineno.