

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica

**EL AGUA COMO FUENTE DE ÁTOMO DE
HIDRÓGENO EN SÍNTESIS ORGÁNICA.
NUEVOS MÉTODOS DE SÍNTESIS BASADOS EN
SISTEMAS MULTIMETÁLICOS.**

TESIS DOCTORAL

M^a ARACELI GONZÁLEZ CAMPAÑA

Granada

Diciembre 2008

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Araceli González Campaña
D.L.: GR. 2746-2008
ISBN: 978-84-691-8248-2

UNIVERSIDAD DE GRANADA



MEMORIA presentada por
M^a ARACELI GONZÁLEZ CAMPAÑA
para optar al grado de **DOCTORA EN QUÍMICA ORGÁNICA**

DIRECTORES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Dr. D. Juan M. Cuerva Carvajal

Dr. D. J. Enrique Oltra Ferrero

Dr. D. Rafael Robles Díaz

PRÓLOGO

Esta memoria del trabajo de la Tesis Doctoral se ha dividido en tres partes.

En un primer apartado se recoge una revisión general de la reactividad química y las aplicaciones del complejo de cloruro de bisciclopentadieniltitanio(III), un reactivo fundamental en el desarrollo de los dos capítulos siguientes. Este primer apartado se ha subdividido a su vez en tres apartados que describen la interacción de dicho complejo con diferentes sustratos de partida: epóxidos, haluros activados y grupos carbonilo.

El primer capítulo se ha titulado “El Agua como Fuente de Átomo de Hidrógeno en Síntesis Orgánica”, en el que se han llevado a cabo estudios sobre reacciones de reducción utilizando H₂O como fuente de hidrógeno atómico. La subdivisión de los resultados en tres apartados viene dada por el sustrato de partida utilizado en el estudio: epóxidos, grupos carbonilo y olefinas. Cada apartado incluye además aplicaciones sintéticas útiles derivadas del estudio del agua como fuente de hidrógeno atómico mediante su interacción con titanoceno(III).

El segundo capítulo se ha titulado “Nuevos Métodos de Síntesis basados en Sistemas Multimetálicos”. La introducción de este capítulo contiene una revisión general de la reactividad de los complejos de alilpaladio y de alilníquel más relacionada con el trabajo de investigación desarrollado. En concreto, esta revisión se ha centrado en reacciones de alilación de compuestos electrófilos y en reacciones de carbociclación. En el apartado de “resultados y discusión” de este segundo capítulo se han desarrollado nuevas reacciones de formación de enlaces C-C mediante el uso carboxilatos alílicos y de distintos sistemas multimetálicos, fundamentalmente titanio/paladio y titanio/níquel. La subdivisión de los estudios realizados en tres apartados viene dada por el tipo de reacción desarrollada: dimerización tipo Wurtz, alilación de grupos carbonilo y carbociclaciones de tipo Oppolzer. Cada apartado incluye además hipótesis mecanísticas fundamentadas de los nuevos procesos.

Por último, se han incluido otros resultados obtenidos durante la elaboración de esta Tesis Doctoral, que se presentan de forma resumida en forma de anexos.

ÍNDICE

	Página
ANTECEDENTES SOBRE LAS APLICACIONES DEL COMPLEJO DE TITANOCENO(III) EN SÍNTESIS ORGÁNICA	1
1. INTRODUCCIÓN	3
2. REACCIONES DE APERTURA HOMOLÍTICA DE EPÓXIDOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)	7
2.1.- Reacciones de desoxigenación de epóxidos	8
2.2.- Síntesis de alcoholes vía reducción de epóxidos	9
2.3.- Reacciones de adición intermolecular a olefinas activadas	10
2.4.- Reacciones de ciclación. Ciclaciones radicalarias en cascada	10
3. REACCIONES DE HALUROS ACTIVADOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)	14
3.1.- Reacciones de acoplamiento tipo Wurtz	14
3.2.- Reacciones de alilación tipo Barbier	15
3.3.- Reacciones de adición tipo Reformatsky	17
4. REACCIONES DE GRUPOS CARBONILO CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)	19
4.1.- Reacciones de acoplamiento pinacolínico	19
4.2.- Reacciones de reducción	21
4.3.- Reacciones de adición tipo Michael	23

Capítulo I

EL AGUA COMO FUENTE DE ÁTOMO DE HIDRÓGENO EN SÍNTESIS ORGÁNICA 25

INTRODUCCIÓN 27

RESULTADOS Y DISCUSIÓN 33

1. ESTUDIOS SOBRE LA REDUCCIÓN DE RADICALES CARBONADOS ALIFÁTICOS UTILIZANDO H₂O COMO FUENTE DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO 35

1.1.- Reducción de radicales terciarios 35

1.2.- Reducción de radicales secundarios 39

1.3.- Reducción de radicales primarios 41

1.4.- Medidas del efecto isotópico 44

1.5.- Estudios teóricos 45

1.6.- Estudios sobre otras posibles fuentes de átomo de hidrógeno 48

1.7.- Aplicación sintética. Síntesis enantioselectiva de alcoholes anti-Markovnikov 51

2. ESTUDIOS SOBRE LA REDUCCIÓN DE GRUPOS CARBONILO CATALIZADA POR Ti(III) 52

2.1.- Estudio de la reacción de grupos carbonilo con Cp₂TiCl en medio anhidro. Reacciones de pinacolización 54

2.2.- Estudio de la reacción de grupos carbonilo con Cp₂TiCl en presencia de agua. Reacciones de reducción 61

2.3.- Estudio de la reacción de grupos carbonilo con Cp₂TiCl en presencia de otras posibles fuentes de átomo de hidrógeno 66

2.4.- Aplicación sintética. Reducción de grupos carbonilo aromáticos en agua como disolvente 67

3. ESTUDIOS SOBRE LA REDUCCIÓN DE OLEFINAS MEDIADA POR Ti(III) EN PROCESOS DE OBTENCIÓN DE HIDRÓGENO 70

PARTE EXPERIMENTAL 83

Capítulo II

NUEVOS MÉTODOS DE SÍNTESIS BASADOS EN SISTEMAS MULTIMETÁLICOS 117

INTRODUCCIÓN 119

1. COMPLEJOS DE η^3 -ALILPALADIO EN SÍNTESIS ORGÁNICA 121

1.1.- Características de los complejos de paladio(II) 121

1.2.- Características de los complejos de paladio(0) 122

1.3.- Características de los ligandos η^3 -alilo 122

1.4.- Características de los complejos η^3 -alilpaladio 123

1.5.- Alilación de compuestos electrófilos catalizada por Pd 125

1.5.a.-Transmetalación del ligando alilo a otros compuestos organometálicos 125

1.5.b.-Complejos bis- π -alilpaladio como reactivos alilantes 131

1.5.c.-Complejos de η^1 -alilpaladio como reactivos alilantes 137

1.5.d.-Complejos de η^3 -alilpaladio como reactivos alilantes 139

2. COMPLEJOS DE NÍQUEL EN SÍNTESIS ORGÁNICA 140

2.1.- Complejos de η^3 -alilníquel 140

3. REACCIONES DE CARBOCICLACIÓN DE OPPOLZER 144

3.1.- Reacciones de Oppolzer catalizada por paladio 144

3.2.- Reacción de Oppolzer catalizada por otros metales 147

OBJETIVOS 149

RESULTADOS Y DISCUSIÓN 155

1. REACCIONES DE DIMERIZACIÓN TIPO WURTZ DE CARBOXILATOS ALÍLICOS 157

1.1.- Estudios sobre el sistema multimetálico Ti/Pd y su aplicación en reacciones tipo Wurtz 158

1.2.- Estudios sobre el sistema multimetálico Ti/Ni y su aplicación en reacciones tipo Wurtz 166

1.3.- Estudios sobre otros sistemas multimetálicos (Ti/Ru y Ti/Rh) y su aplicación en reacciones tipo Wurtz 167

Conclusiones 168

2. REACCIONES DE ALILACIÓN DE GRUPOS CARBONILO	169
2.1.- Estudios sobre la reacción de alilación de grupos carbonilo mediante el sistema multimetálico Ti/Pd	169
2.2.- Estudios sobre la reacción de alilación de grupos carbonilo mediante el sistema multimetálico Ti/Ni	183
2.3.- Estudios sobre la reacción de alilación de grupos carbonilo mediante el uso de otros sistemas multimetálicos: Ti/Pt, Ti/Ru y Ti/Rh	199
Conclusiones	201
3. MODULACIÓN POR PALADIO O NÍQUEL DE PROCESOS RADICALARIOS MEDIADOS POR TITANIO(III)	202
Conclusiones	218
PARTE EXPERIMENTAL	219
ANEXOS	249
A. Estudios sobre ciclaciones radicalarias 8-endo catalizadas por titanoceno(III)	251
B. Síntesis enantioselectiva de α-Ambrinol catalizada por Ti(III)	271
C. Reacciones de Michael catalizadas por NaB(OMe)₄	279
CONCLUSIONES	285

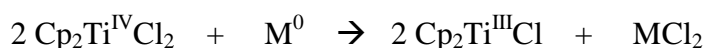
**ANTECEDENTES SOBRE LAS APLICACIONES DEL
COMPLEJO DE TITANOCENO(III)
EN SÍNTESIS ORGÁNICA**

1. INTRODUCCIÓN

La química de radicales libres juega en la actualidad un papel muy importante en síntesis orgánica debido a su fácil generación bajo condiciones de reacción suaves y a la selectividad que presentan ante distintas transformaciones. Una característica muy interesante de estas reacciones es su alta tolerancia a una gran variedad de grupos funcionales, siendo además estables los intermedios de naturaleza radicalaria en condiciones prácticas, por lo que alcoholes o incluso agua se pueden usar como disolventes en química de radicales.

El titanio es el séptimo metal en abundancia en la Tierra, uno de los metales de transición más baratos y uno de los más respetuosos con el medio ambiente. El gran número de reacciones en las que puede participar, unido a su baja toxicidad, ha permitido el uso de distintos derivados de titanio para fines muy diversos.¹

De entre ellos cabe destacar el empleo de complejos de titanio en bajos estados de oxidación como agentes de transferencia monolectrónica en reacciones radicalarias. Así por ejemplo, el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III)² ha encontrado multitud de aplicaciones gracias a sus características particulares. Este complejo se genera *in situ* por agitación de Cp₂TiCl₂ comercial con metales reductores como Mn,³ Zn⁴ o Mg,⁵ (Esquema 1) cristalizando como especies trinucleares (Cp₂TiCl)₂MCl₂ (M = Mn, Zn, Mg)⁶ (Figura 1). Los resultados experimentales sugieren que dichas especies son características exclusivamente del estado sólido y no influyen en las propiedades en disolución.



Esquema 1

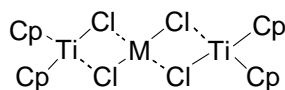


Figura 1

¹ Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126-2208.

² Green, M. L. H.; Lucas, C. R. *J. Chem. Soc.* **1972**, 1000-1003.

³ Sekutowski, D. J.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192-2199.

⁴ Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 375-382.

⁵ Stephan, D. W. *Organometallics.* **1992**, *11*, 996-999.

⁶ Sekutowski D.; Jung R.; Stucky G. D. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 1848-1855.

Así, se ha demostrado que cuando se utiliza como disolvente THF se encuentra como una mezcla en equilibrio entre la especie mononuclear Cp_2TiCl (**I**) y su correspondiente dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ (**II**).⁷

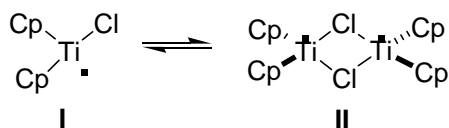


Figura 2

Tanto **I** como **II** poseen electrones desapareados lo que les confiere un carácter de reductor monoeléctrico suave ($E^0 = -0.8 \text{ V vs Fe}^+/\text{Fe}$).⁸ Además **I** posee una vacante de coordinación que le permite coordinarse a heteroátomos y llevar a cabo procesos de transferencia monoeléctrica de esfera interna. Ambas características hacen del titanoceno(III) un agente capaz de promover diversos procesos radicalarios utilizando distintos sustratos, como son epóxidos, grupos carbonilos o haluros activados.

Una potencial limitación de este reactivo es su utilización en cantidades estequiométricas y a menudo un exceso. Una posible solución sería reutilizar en la reacción las especies de Ti(IV) derivadas de la oxidación del Ti(III). En ese caso la utilización de un regenerador de Cp_2TiCl_2 y un metal correductor cerrarían el ciclo catalítico. Esto ha impulsado el desarrollo de diversos agentes regeneradores de titanoceno(IV). El uso de clorosilanos o de clorhidrato de 2,4,6-colidina (**III**, Figura 3) permite la regeneración del complejo inicial de Ti(IV) a partir de especies alcoxi-Ti(IV).^{9,10} La regeneración de Cp_2TiCl_2 a partir de otros derivados de Ti(IV) como $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{H}$ o $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{OAc}$ es posible gracias al derivado aprótico cloruro de 2,4,6-trimetil-1-trimetilsililpiridinio (**IV**, Figura 3), generado a partir de la mezcla 2,4,6-colidina/TMSCl, desarrollado en nuestro laboratorio.¹⁰ Este derivado también permite la regeneración de titanoceno(IV) a partir de alcóxidos de Ti(IV).

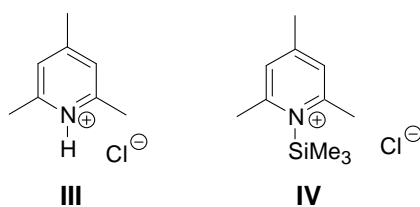


Figura 3

⁷ Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

⁸ Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 1866-1874.

⁹ Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103.

¹⁰ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

El uso de agentes regeneradores permite utilizar cantidades subestequiométricas de titanoceno, lo que es especialmente interesante para el desarrollo de versiones enantioselectivas ya que en este caso los complejos suelen ser caros o de difícil preparación. En la siguiente figura se muestran algunos complejos de Ti(IV) quirales utilizados en síntesis enantioselectiva.¹¹

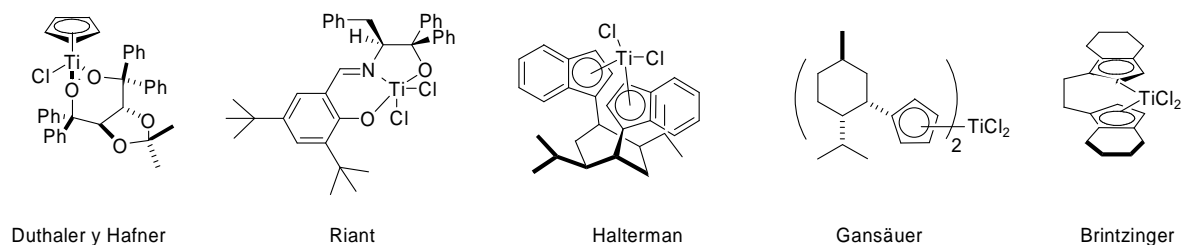


Figura 4

¹¹ (a) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336. (b) Bensari, A.; Renaud, J-L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863-3865. (c) Chen, Z.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2276-2277. (d) Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Comm.* **2004**, *22*, 2628-2629. (e) Wild, F. R. W. P.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233-247.

2. REACCIONES DE APERTURA HOMOLÍTICA DE EPÓXIDOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)

Los epóxidos son intermedios muy versátiles en síntesis orgánica que se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida muy accesibles como alquenos o compuestos carbonílicos.¹² Además, la existencia de distintos métodos de epoxidación asimétrica, como los desarrollados por Sharpless, Jacobsen, Shi y otros autores permite utilizarlos como sustratos en síntesis enantioselectivas.¹³

En presencia de agentes ácidos o nucleófilos, se produce la apertura heterolítica del anillo de oxirano. Entre 1988 y 1994 Rajanbabu y Nugent describieron el proceso de apertura homolítica de epóxidos mediado por titanoceno(III).¹⁴ En presencia de un exceso de titanoceno(III) 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 un radical ciclopropilmetilo (Figura 5).

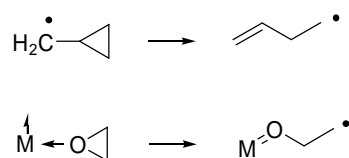


Figura 5

La regioselectividad de la apertura del anillo de oxirano vendrá determinada tanto por las diferentes estabilidades de los radicales que se forman¹⁵ como por las interacciones estéricas entre los ligandos del catalizador y el sustrato.¹⁶

Los ligandos ciclopentadienilo del titanio determinan la quimioselectividad de la reacción debido a la modulación que ejercen en las propiedades redox del complejo y a su volumen. Se ha sugerido que en el proceso de complejación del epóxido por el complejo titanoceno(III) se forma el aducto que evita las interacciones estéricas desfavorables entre el complejo metálico y los sustituyentes voluminosos del epóxido, lo que generalmente da lugar a la generación del radical más sustituido¹⁷ (Esquema 2).

¹² Larock, R. C. *Comprehensive organic transformations*, **1999**, 2 ed. Wiley, New York.

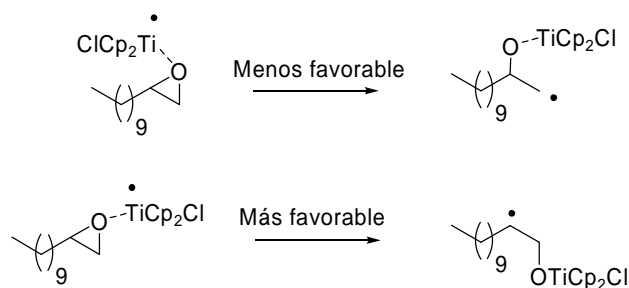
¹³ Smith, M. B. *Organic synthesis*, **2002**, 2 ed. McGraw-Hill, New York.

¹⁴ (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.

¹⁵ Zipse, H. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 163-189.

¹⁶ Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Keller, F.; Schmitt, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daasbjerg, K.; Svith, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359-1371.

¹⁷ Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.

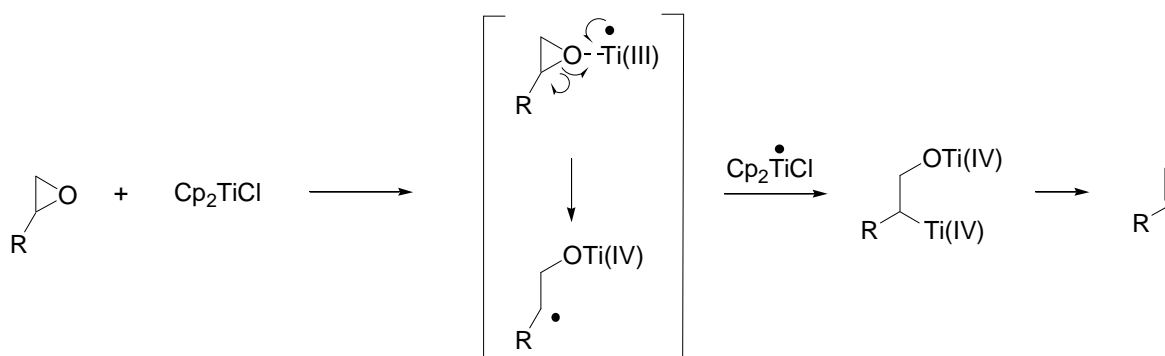


Esquema 2

El β-titanoxi radical así generado puede dar lugar no sólo a los correspondientes procesos de desoxigenación o reducción, sino también a reacciones de formación de enlaces C-C mediante adición intermolecular a olefinas activadas o mediante adición intramolecular a olefinas terminales o a grupos carbonilo.

2.1.-Reacción de desoxigenación de epóxidos

El Cp_2TiCl permite la desoxigenación de epóxidos de manera suave y selectiva.^{14c,d} El proceso consiste en dos transferencias monoeléctricas consecutivas, a través de un intermedio estable β-titanoxiradical (Esquema 3).



Esquema 3

Tras la formación del complejo σ entre el epóxido y el titanoceno(III), se produce la ruptura homolítica del enlace C-O. Cuando este radical intermedio es atrapado por otra especie de Ti(III) tiene lugar un proceso de desoxigenación que impide cualquier otra posible transformación.

Una aplicación muy interesante de este método de desoxigenación es la síntesis de alcoholes alílicos ópticamente activos a partir de epoxialcoholes de Sharpless.^{14c,d} También

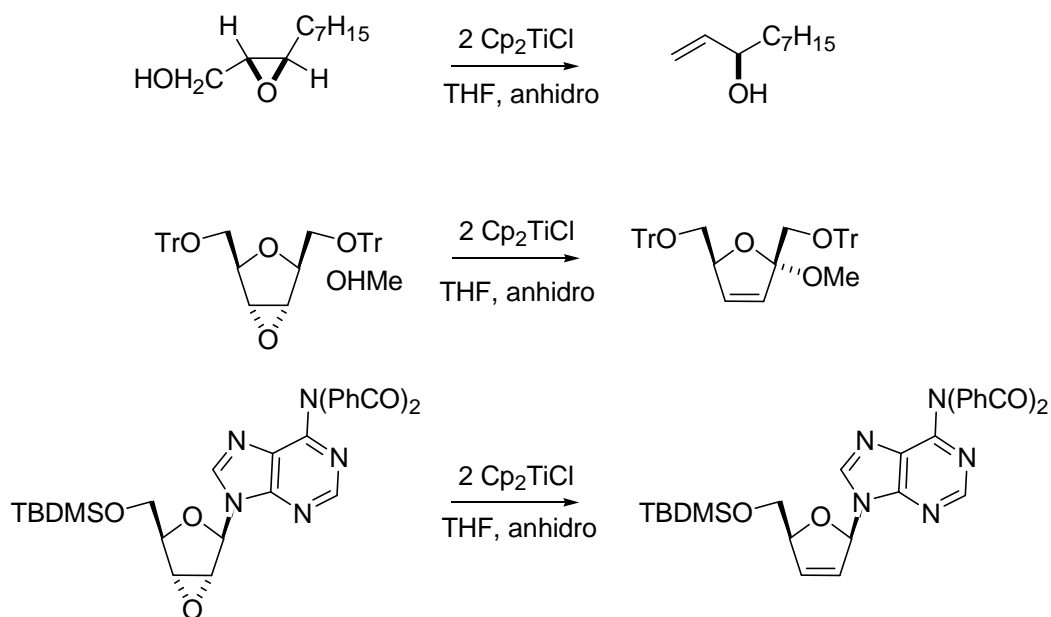
^{14c, d} (c) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A.; Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409. (d)

Rajanbabu, T. V. Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

^{14c, d} (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.

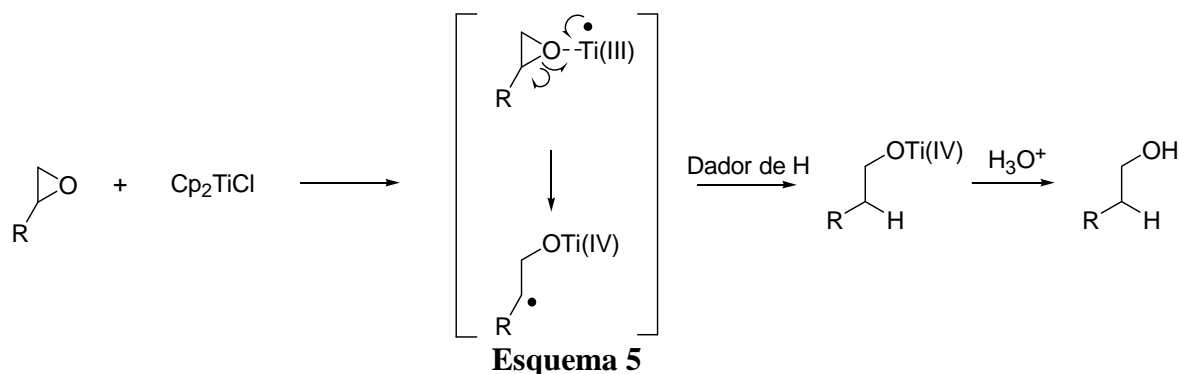
es de gran utilidad en la síntesis de distintos productos sensibles a ácidos, especialmente en la síntesis de desoxiazúcares y desoxinucleósidos.^{14c,d}



Esquema 4

2.2.- Síntesis de alcoholes vía reducción de epóxidos

Una extensión muy interesante del proceso de desoxigenación es la reducción del radical β -titanoxi intermedio con dadores de hidrógeno atómico como ciclohexadienos o tioles.^{14c,d} De esta manera, antes de que se produzca la captura del radical intermedio por parte de otra molécula de titanoceno, se obtienen los correspondientes alcoholes (Esquema 5).



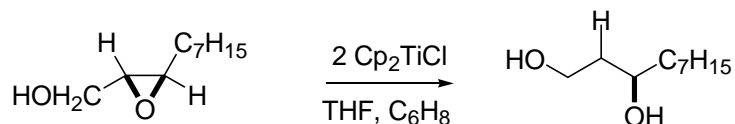
Esquema 5

Es de destacar que en este proceso la apertura del epóxido en la mayoría de los casos tiene lugar con la regioselectividad opuesta a la que se obtiene en las aperturas convencionales de epóxidos, tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, con hidruros metálicos. Sobre estas últimas presenta

^{14 c, d} (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.

además la ventaja de su gran quimioselectividad, siendo compatible con numerosos grupos funcionales, lo que hace que este método de reducción sea muy interesante en la síntesis de moléculas complejas.

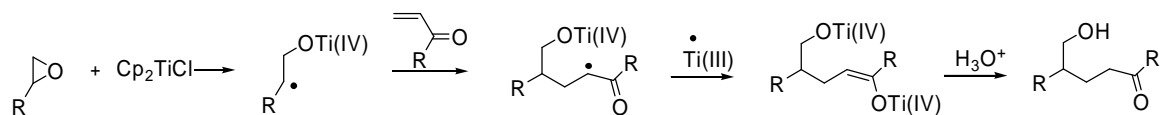
Otro proceso destacable es la apertura reductora de epoxialcoholes quirales obtenidos por el método de Sharpless ya que en este caso se obtienen 1,3-dioles ópticamente activos de una manera muy sencilla.^{14c,d}



Esquema 6

2.3.-Reacción de adición intermolecular a olefinas activadas.

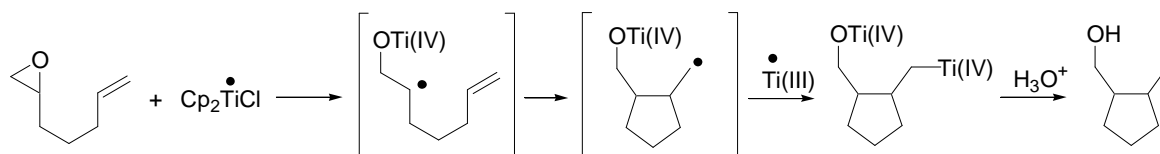
Desde el punto de vista sintético, las reacciones de formación de enlaces C-C son de gran interés. Modificaciones de este proceso de apertura homolítica de epóxidos han permitido desarrollar una multitud de reacciones de formación de enlaces C-C. Así, tras la ruptura homolítica del enlace C-O del oxirano, el radical intermedio puede, por ejemplo, reaccionar con olefinas deficientes de electrones dando lugar a compuestos δ -hidroxicarbonílicos.^{14b}



Esquema 7

2.4.-Reacciones de ciclación. Ciclación radicalaria en cascada.

La adición del radical a una olefina de manera intramolecular nos permite obtener productos cíclicos de una manera sencilla. De esta manera epóxidos insaturados como 6,7-epoxialquenos o 6,7-epoxialquinos son buenos sustratos para la reacción de ciclación iniciada por titanoceno(III). Este método permite la construcción de carbociclos muy diversos a partir de distintas epoxiolefinas (Esquema 8).^{14a}

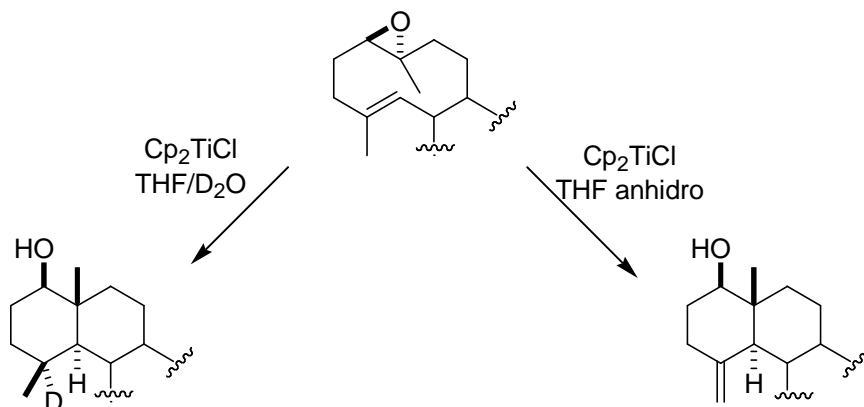


Esquema 8

^{14b} Rajanbabu, T. V. Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527.

^{14a} Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.

Además, en este contexto se han llevado a cabo estudios del efecto del agua y otros disolventes en la ciclación de epoxigermacolidas promovida por titanoceno(III). Se ha encontrado que en disolventes anhidros y no halogenados como THF, benceno o tolueno la reacción da lugar a decalinas con doble enlace exocíclico. En presencia de H₂O el producto mayoritario es la decalina reducida. El papel del agua es crucial en estas transformaciones puesto que es la fuente de átomos de hidrógeno, como pusieron de manifiesto experiencias de deuteración.¹⁸



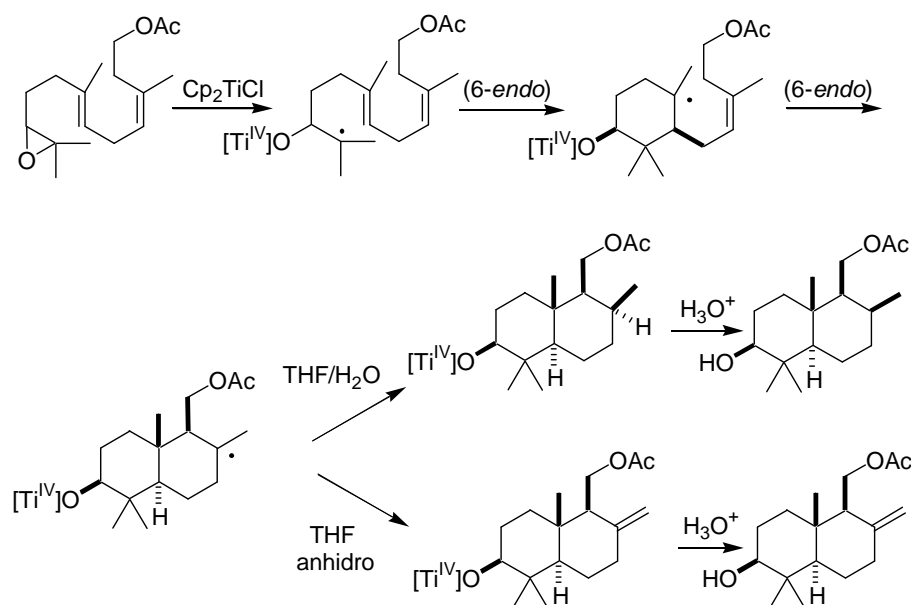
Esquema 9

Un avance interesante de este proceso, es la ciclación radicalaria en cascada promovida por titanoceno(III) de epoxipoliprenos lo que ha permitido obtener de una forma sencilla y directa compuestos que presentan varios anillos fusionados.

De nuevo es de destacar la influencia del agua en estas ciclaciones radicalarias. Se ha observado que la simple exclusión o adición de agua al medio de reacción permite controlar la etapa final del proceso, generando alquenos exocíclicos o los correspondientes productos de reducción (Esquema 10).¹⁹

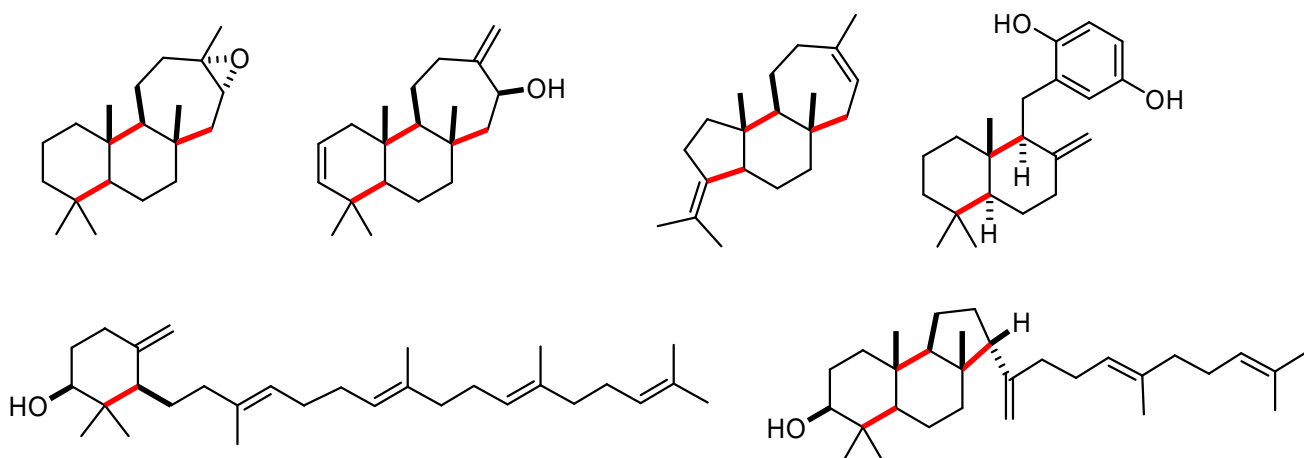
¹⁸ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.

¹⁹ (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.



Esquema 10

A continuación se muestran algunos de los productos naturales que se han preparado por este método indicando en color los enlaces C-C formados en las correspondientes ciclaciones radicalarias^{19b,20,21,22,23,24,25} (Figura 6).



²⁰ 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.

²¹ Gansäuer, A.; Justicia, J.; Rosales, A.; Worgull, D.; Rinker, B.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115-4127.

²² Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chanboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796.

²³ Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272.

²⁴ Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293-4296.

²⁵ Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadaño, A.; González-Coloma, A.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712-718.

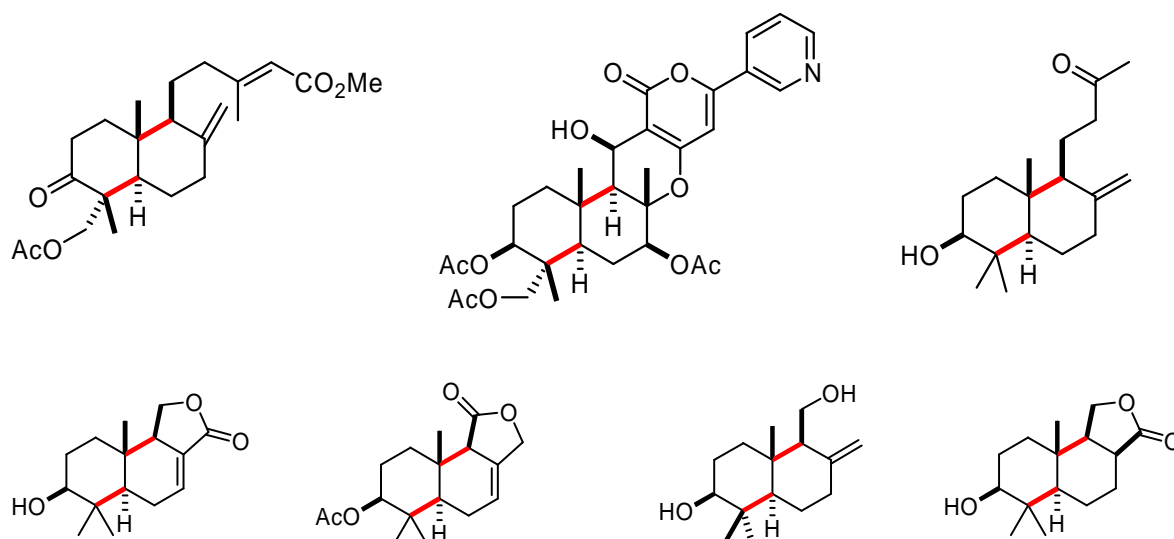
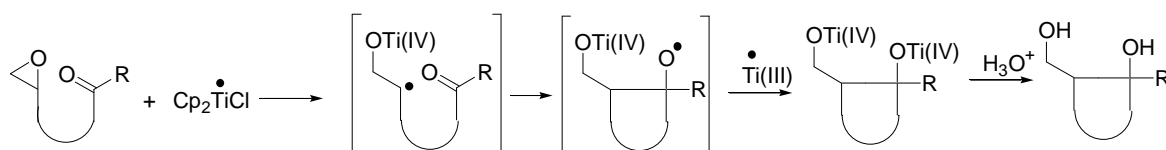


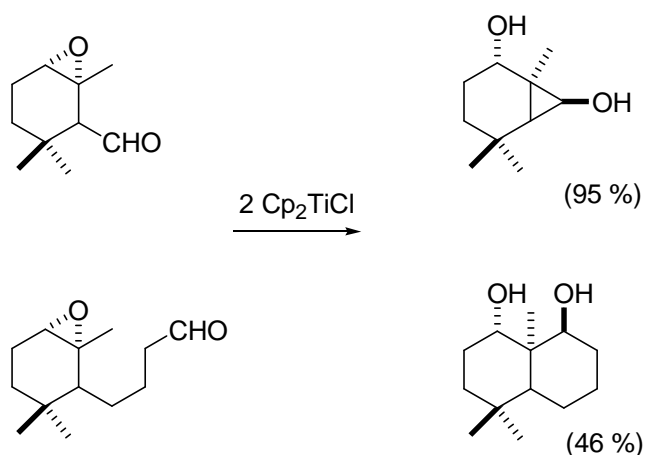
Figura 6

Un avance en estas reacciones de ciclación fue el desarrollo de la adición intramolecular de epóxidos a grupos carbonilo promovida por titanio(III).²⁶



Esquema 11

Mediante este proceso se pueden obtener compuestos cíclicos que van desde ciclopropanoles hasta ciclohexanoles.



Esquema 12

²⁶ (a) Fernández-Mateos, A.; Martín de la Nava, E.; Pascual Coca, G.; Ramos Silvo, A.; Rubio González, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-609. (b) Fernández-Mateos, A.; Herrero Teijón, P.; Mateos Burón, L.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973-9982.

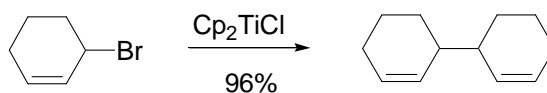
3. REACCIONES DE HALUROS ACTIVADOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)

El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) es capaz de reaccionar no sólo con epóxidos, sino también con haluros activados, como son haluros alílicos, propargílicos o bencílicos, y con α -haloacetonas o α -haloésteres. La reacción de Cp_2TiCl con haluros alílicos permite obtener las correspondientes especies dímeras a través del acoplamiento tipo Wurtz. En presencia de grupos carbonilos, se pueden llevar a cabo las correspondientes reacciones de alilación tipo Barbier. Por su parte, la reacción con α -haloacetonas o α -haloésteres ha permitido el desarrollo de nuevas reacciones de tipo Reformatsky.

3.1.-Reacciones de acoplamiento tipo Wurtz

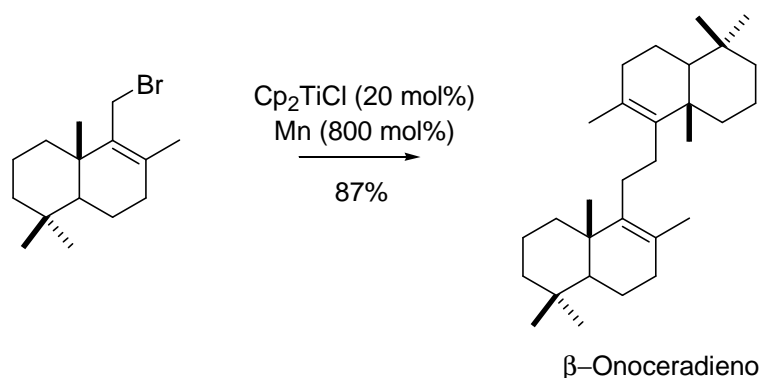
Las reacciones de dimerización de haluros de alilo tipo Wurtz, mediadas por numerosos metales, son bien conocidas.²⁷

Desde 1990 también es conocido que el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) es capaz de promover el homoacoplamiento de haluros bencílicos y alílicos, como mostraron los trabajos de Yanlong.²⁸ Desafortunadamente la reacción está limitada a la preparación de productos simétricos.



Esquema 13

Recientemente se ha llevado a cabo el homoacoplamiento de haluros alílicos terpénicos catalizado por titanoceno(III), utilizándose como etapa clave para la síntesis de distintos terpenoides simétricos.²⁹



Esquema 14

²⁷ Baker, R. *Chem Rev.* **1973**, 73, 487-530.

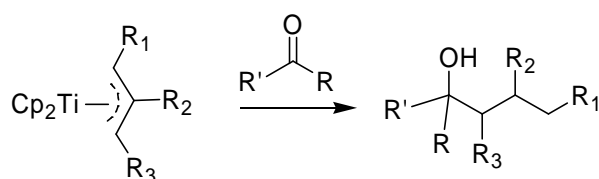
²⁸ Yanlong, Q.; Guisheng, L.; Huang, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 381, 29-34.

²⁹ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2301-2304.

3.2.-Reacciones de alilación tipo Barbier

Como ya mostraron los trabajos pioneros del Prof. Reetz,³⁰ los complejos aliltitanio son de gran interés como especies alilantes, dando lugar a una alta quimio, regio, diastereo y enantioselectividad.

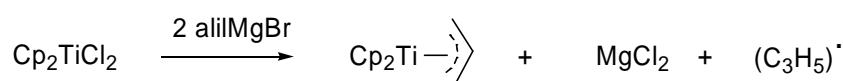
En el campo de los complejos de titanoceno, los grupos de Sato y de Teuben mostraron que las especies η^3 -aliltitanoceno se comportan como agentes nucleófilos,³¹ lo que los hace intermedios muy interesantes en síntesis orgánica. Así, en presencia de electrófilos en el medio de reacción, como aldehídos o cetonas, tiene lugar la formación de un nuevo enlace C-C, obteniéndose el correspondiente alcohol homoalílico (Esquema 15).



R₁, R₂, R₃ = alquilo o H

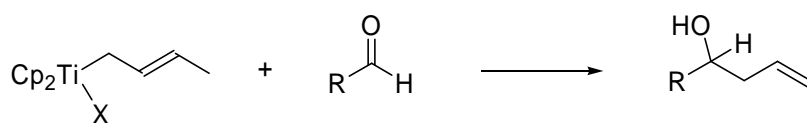
Esquema 15

Estos complejos η^3 -aliltitanoceno(III), Cp₂Ti(η^3 -alil), se obtienen fácilmente por reacción de Cp₂TiCl₂ con alilmagnesianos.³²



Esquema 16

Los complejos η^1 -aliltitanio(IV) se comportan de manera similar a los complejos π -aliltitanio(III) frente a aldehídos o cetonas dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos.



Esquema 17

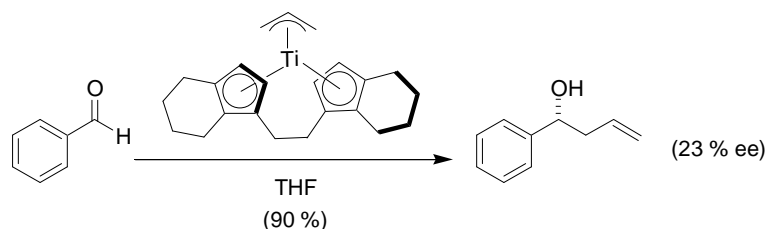
Los complejos η^1 -aliltitanoceno(IV) se pueden preparar de forma muy sencilla por transmetalación del grupo alilo desde una especie alil-organometálica como organolitios, magnesios o derivados de cinc a especies de titanoceno(IV).³³

³⁰ (a) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R. *Angew. Chem. Ed. Eng.* **1980**, *19*, 1011-1012. (b) Reetz, M. T. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 3.

³¹ (a) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Letters*, **1981**, *22*, 243-246. (b) Klei, E.; Teuben, J. H.; De Liefde Meijer, H. J. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *327-339*.

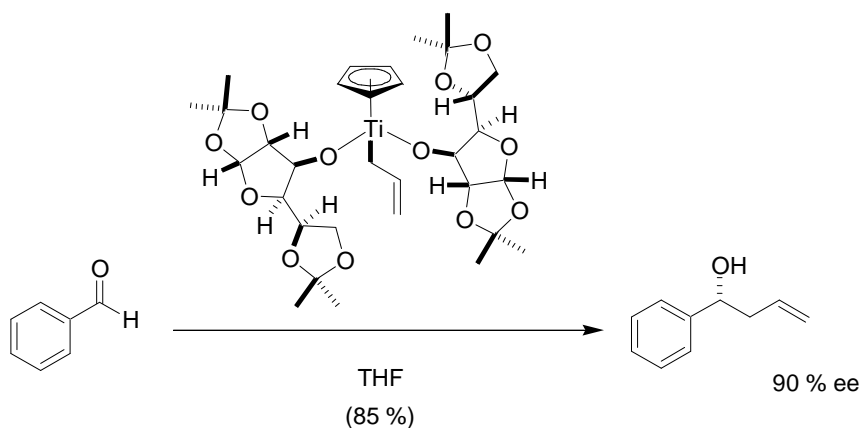
³² (a) Martin, H. A.; Jellinek, F. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *8*, 115-128. (b) Martin, H. A.; Jellinek, F. *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *12*, 149-161.

El grupo de Collins fue pionero en el uso de complejos de π -alil-titanoceno(III) con sustituyentes quirales para llevar a cabo alilaciones enantioselectivas³⁴ (Esquema 18).



Esquema 18

A partir de estos trabajos, el grupo de Hafner y Duthaler^{11a} llevó a cabo la adición de haluros de alilo a compuestos carbonílicos mediante complejos σ -alilititanio(IV) de tipo ciclopentadienildialcoxititanio mejorando la enantioselectividad de la reacción (Esquema 19).



Esquema 19

Una limitación común a todos estos procesos es la necesidad de usar cantidades estequiométricas, o incluso notables excesos del complejo de titanio. Esta limitación supone un grave inconveniente para su aplicación en síntesis enantioselectivas, haciéndose necesario la preparación de grandes cantidades de estos complejos quirales.

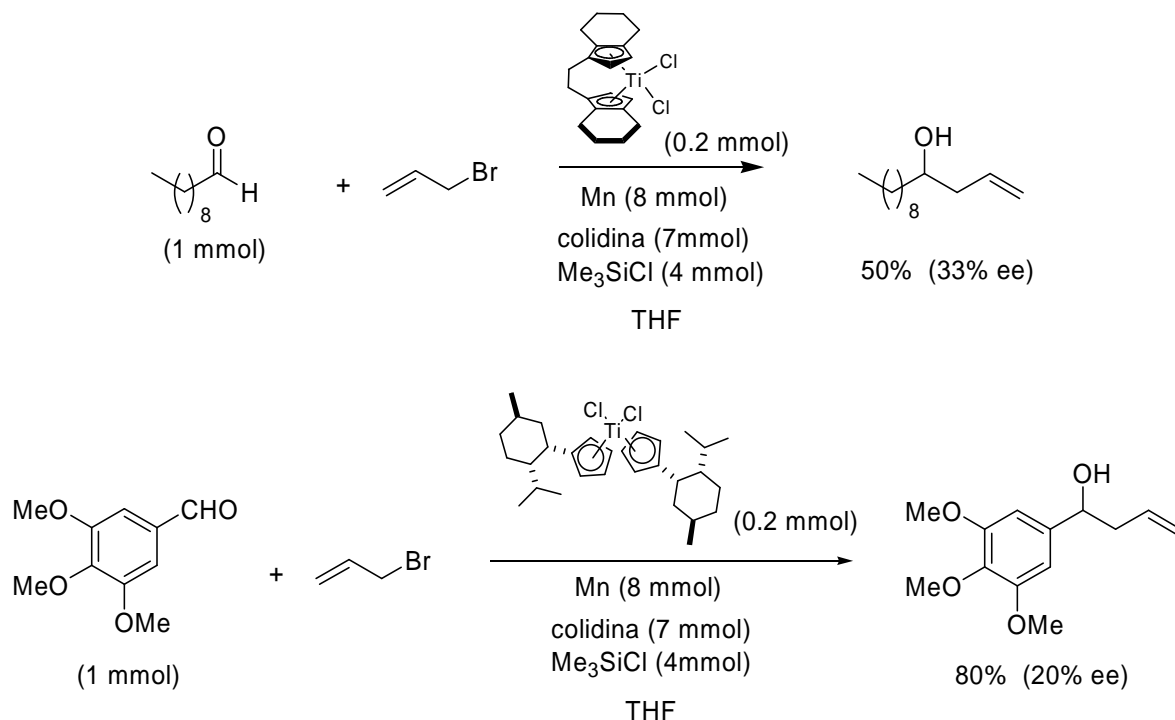
En este contexto, en trabajos previos de nuestro grupo de investigación se desarrollaron nuevos procesos tipo Barbier de alilación de compuestos carbonílicos catalizados por complejos de titanoceno(III). También se llevaron a cabo estudios preliminares sobre la

³³ Para otras síntesis de η^1 -alilititanoceno ver: (a) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2835-2886. (b) Takeda, T.; Miura, I.; Horikawa, Y.; Fujiwara, T. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1495-1498.

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

^{11a} Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.

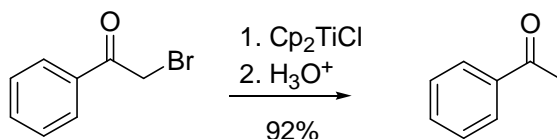
versión enantioselectiva de dicha reacción mediante el uso de distintos catalizadores quirales de Ti (Esquema 20).^{11d}



Esquema 20

3.3-Reacción de adición tipo Reformatsky

Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio es capaz de promover la reducción, no sólo de haluros alílicos, sino también de especies de tipo α -halo-carbonilo.³⁵



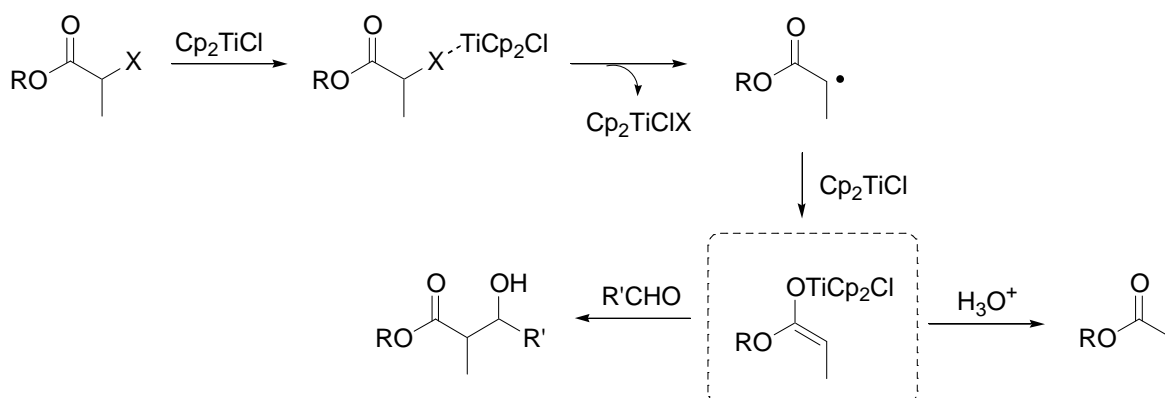
Esquema 21

En base a esos trabajos, el grupo de Little consideró que el enolato intermedio podía ser atrapado por agentes electrófilos como aldehídos, desarrollando así la adición de Reformatsky de α -haloésteres no ramificados a aldehídos alifáticos promovida por titanoceno(III) (Esquema 22).³⁶

^{11d} Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Comm.* **2004**, 22, 2628-2629.

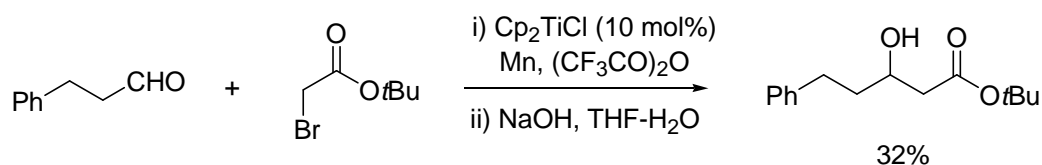
³⁵ Yanlong, Q.; Guisheng, L.; Huang, Y-Z. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 381, 29-34.

³⁶ Parrish, J. D.; Shelton, D. R.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3615-3617.



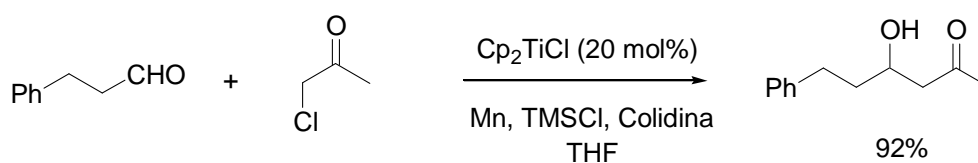
Esquema 22

Como ya se ha comentado anteriormente, es de especial interés el uso de cantidades subestequiométricas del complejo metálico. Con esta idea, el grupo de Cozzi describió la reacción de Reformatsky catalizada por titanoceno(III),³⁷ aunque quedaba limitada al acoplamiento de α -haloésteres con aldehídos alifáticos o aromáticos y con rendimientos bajos o moderados.



Esquema 23

Trabajos recientes de nuestro grupo de investigación han extendido este método al acoplamiento de tipo Reformatsky catalizado por titanio entre α -halocetonas y aldehídos, generando de manera suave, en medio neutro y de forma regioselectiva los correspondientes aldoles en buenos rendimientos³⁸ (Esquema 24).



Esquema 24

³⁷ Sgreccia, L.; Bandini, M.; Morganti, S.; Quintavalla, A. Umani-Ronchi, A.; Cozzi, P. G. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3191-3197.

³⁸ Estévez, R. E.; Paradas, M.; Millán, A.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616-1619.

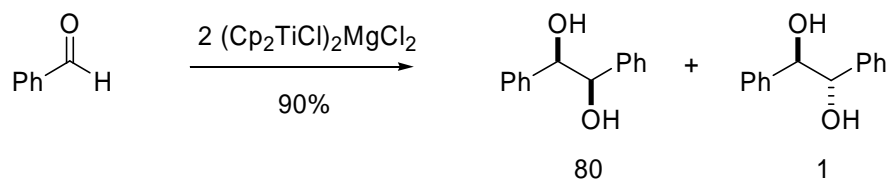
4. REACCIONES DE GRUPOS CARBONILO CATALIZADAS POR Ti(III)

Además de con epóxidos y haluros activados, el complejo cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) también es capaz de reaccionar con grupos carbonilo activados, aldehídos y cetonas aromáticas o α,β -insaturadas, dando lugar a los correspondientes productos de acoplamiento pinacolínico, a los alcoholes derivados de procesos de reducción o a acoplamientos tipo Michael en presencia del aceptor adecuado.

4.1.-Reacciones de acoplamiento pinacolínico

El acoplamiento reductor de dos compuestos carbonílicos, o acoplamiento pinacolínico, es probablemente la forma más directa para formar el enlace C-C de 1,2-dioles.

Fue en 1987 cuando Inanaga y Handa presentaron sus trabajos de acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos y α,β -insaturados promovidos por titanoceno(III),³⁹ encontrando que el complejo verde resultante de la reducción de titanoceno(IV) con reactivos de Grignard, postulado como $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{MgCl}_2$, era capaz de acoplar aldehídos con altos rendimientos y altas diastereoselectividades. Bajo estas condiciones, aldehídos y cetonas alifáticas no reaccionan.



Esquema 25

Para explicar esta alta diastereoselectividad, se propuso un complejo intermedio en el que cada oxiradical se enlaza a un átomo de titanio y al átomo de magnesio, de manera que los sustituyentes más voluminosos se encuentran lo más alejados posibles entre sí, minimizando las interacciones estéricas (Figura 7).

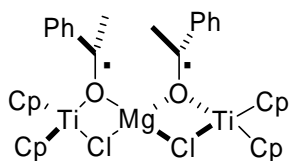


Figura 7

Barden y Schwartz retomaron el estudio de los acoplamientos pinacolínicos promovidos por titanoceno(III), y propusieron que por reducción de Cp_2TiCl_2 con Al en THF se podía obtener una especie dímera de titanio(III), $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ (**II**, Figura 2), que era también

³⁹ Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717-5718.

responsable de las altas diastereoselectividades en el acoplamiento pinacolínico de aldehídos.⁴⁰

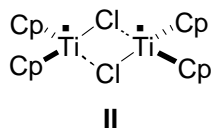
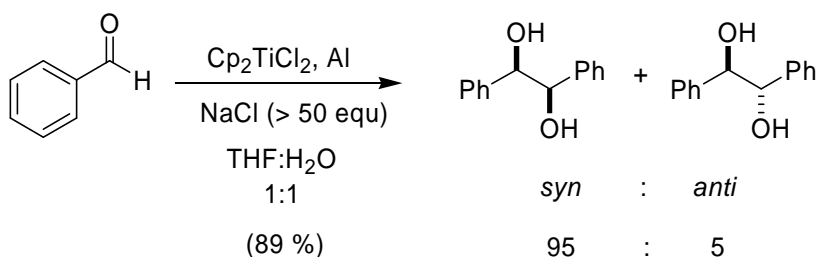


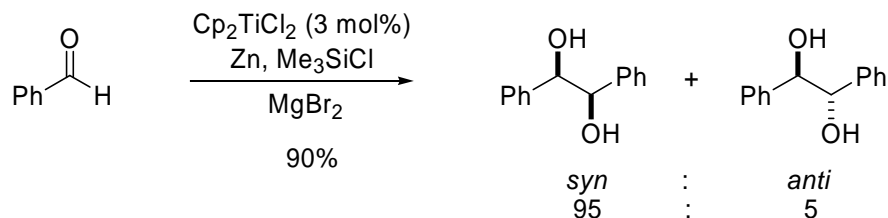
Figura 2

Es de destacar que el acoplamiento se puede llevar a cabo en presencia de agua sin pérdida de diastereoselectividad, aunque para ello es necesario añadir más de 50 equivalentes de NaCl a la mezcla de reacción.



Esquema 26

La primera versión catalítica de la reacción fue presentada por el Prof. Gansäuer, al desarrollar un proceso de acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos catalizado por titanoceno(III), utilizando Me₃SiCl y Zn como regenerador en presencia de MgBr₂.⁴¹



Esquema 27

En este caso el complejo trinuclear propuesto por Inanaga y Handa parece ser el responsable de la alta diastereoselectividad de los 1,2-dioles obtenidos.

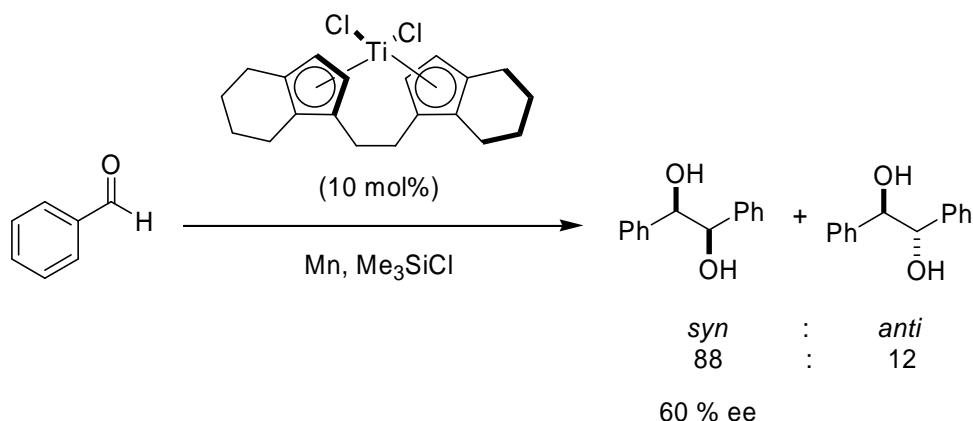
Por otra parte fueron Dunlap y Nicholas quienes consiguieron el primer acoplamiento pinacolínico enantioselectivo usando el complejo quiral de Brintzinger^{11e} como catalizador (Esquema 28).⁴²

⁴⁰ (a) Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485. (b) El titanoceno(III) en disolución en THF se encuentra como una mezcla en equilibrio entre la especie mononuclear y el dímero. Ver ref. 7: Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

⁴¹ Gansäuer, A. *Chem. Comm.* **1997**, 457-458.

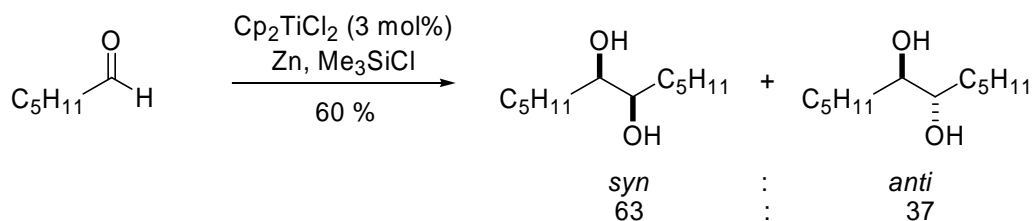
^{11e} Wild, F. R. W. P.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233-247.

⁴² (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.



Esquema 28

El acoplamiento pinacolínico de aldehídos alifáticos fue descrito por el grupo de Hirao, utilizando el sistema catalítico Cp_2TiCl_2 , Zn y Me_3SiCl , aunque se obtuvieron diastereoselectividades considerablemente más bajas que en el caso del acoplamiento de aldehídos aromáticos⁴³ (Esquema 29).



Esquema 29

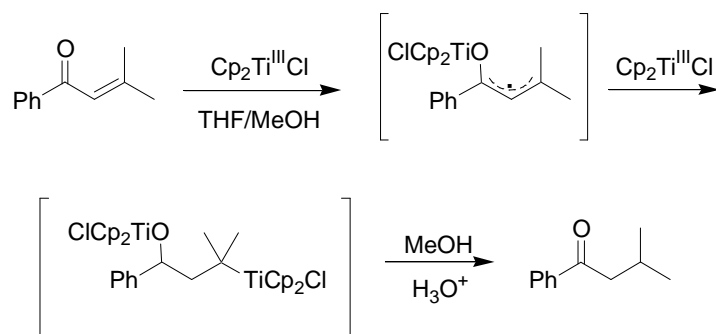
Esta baja estereoselectividad es probablemente debida a que los aldehídos son activados gracias al Me_3SiCl presente en el medio que actúa como ácido de Lewis, de manera que los sililoxiradicales son los que se acoplan con baja diastereoselectividad.

4.2.-Reacciones de reducción

La aplicación de titanoceno(III) a la reducción de cetonas es muy limitada. En 2002 el grupo de Doris describió la reducción selectiva de cetonas α,β -insaturadas, proponiendo el mecanismo de reacción mostrado en el siguiente esquema:⁴⁴

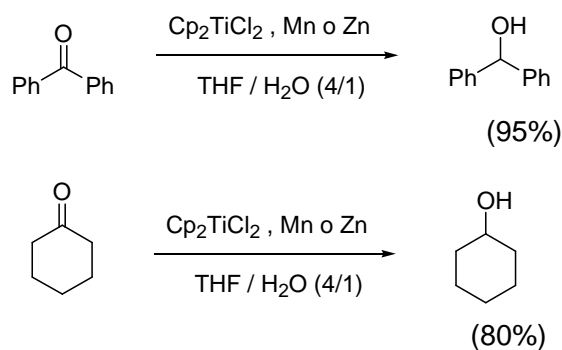
⁴³ Hirao, T.; Hatano, B.; Ashara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Letters*. **1998**, 39, 5247-5248.

⁴⁴ Moisan, L.; Hardouin, C.; Rousseau, B.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2013-2015.



Esquema 30

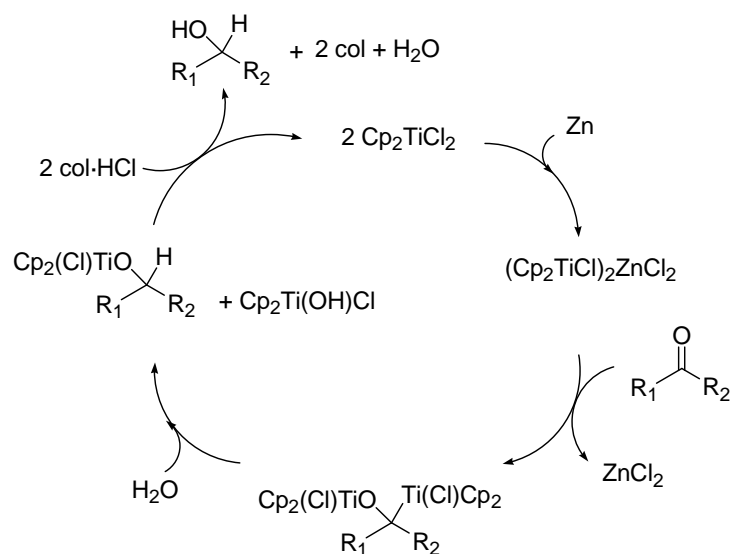
Posteriormente, en nuestro laboratorio se han realizado estudios sobre la reducción de cetonas aromáticas y alifáticas cíclicas con titanoceno(III) en mezclas THF/H₂O, obteniéndose los correspondientes alcoholes secundarios.⁴⁵



Esquema 31

En este estudio se desarrolló un proceso de reducción selectiva de cetonas en medio acuoso utilizando cantidades subestequiométricas de titanoceno(III). En el ciclo catalítico propuesto se asumió la formación de un alquil-Ti^{IV} y su posterior protonólisis (Esquema 32).

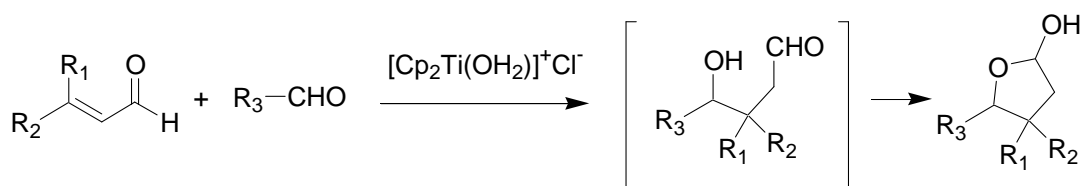
⁴⁵ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079-1082.



Esquema 32

4.3.-Reacciones de adición tipo Michael

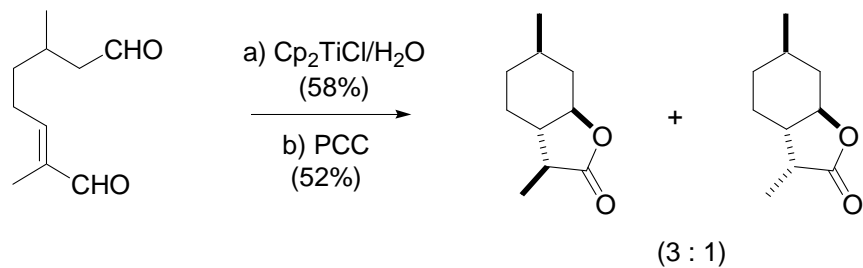
La adición de Michael de agentes nucleofílicos a sistemas carbonílicos α,β -insaturados es uno de las reacciones más generales de formación de enlaces C-C. Sin embargo, los aldehídos son reactivos electrófilos y, por tanto, su adición a aceptores de Michael parece antiintuitiva. Trabajos de nuestro grupo de investigación han demostrado que el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) es además capaz de promover la adición tipo Michael de aldehídos a enales conjugados en presencia de agua.⁴⁶



Esquema 33

⁴⁶ Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5433-5436.

El método es útil para reacciones inter e intramoleculares y se ha aplicado a la síntesis de productos de interés en perfumería como la *wine* lactona (Esquema 34). Además el proceso se puede llevar a cabo de manera enantioselectiva mediante el uso de complejos quirales de titanio.



Esquema 34

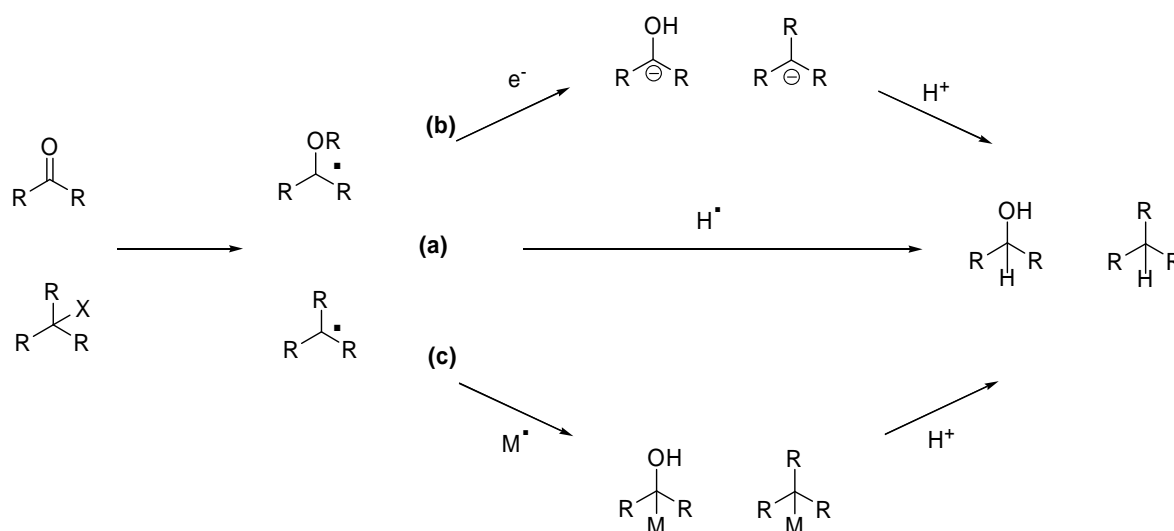
Capítulo I.

EL AGUA COMO FUENTE DE ÁTOMO DE HIDRÓGENO EN SÍNTESIS ORGÁNICA

INTRODUCCIÓN

La reducción de radicales carbonados es un proceso muy útil en síntesis orgánica,⁴⁷ ya que está involucrado por ejemplo en procesos de terminación en ciclaciones radicalarias o en la reducción de cetonas en presencia de metales reductores. Esta reducción puede ocurrir mediante tres mecanismos: (Esquema 35).

- Por transferencia directa de un átomo de hidrógeno desde un dador de átomos de hidrógeno (Mecanismo-a).⁴⁸
- Por reducción mediante procesos de esfera externa al correspondiente carbanión y posterior protonación (Mecanismo-b).⁴⁹
- Mediante captura por especies metálicas de los radicales intermedios generando los correspondientes enlaces C-M y posterior protonólisis de la especie organometálica (Mecanismo-c).



Esquema 35

A pesar de la probada reactividad del agua frente a intermedios carbaniónicos o carbocatiónicos, generalmente se ha creído que el agua es inerte frente a radicales libres⁵⁰ y que sólo interviene en procesos tipo b) y c) (Esquema 35), en la etapa de protonólisis. Esta inercia química frente a radicales libres se ha asociado con la alta energía de disociación

⁴⁷ Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 1 y 2*; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.

⁴⁸ Estos reactivos (1,4-ciclohexadieno, estannanos o tioles) son usualmente tóxicos, caros y/o de mal olor.

⁴⁹ Este proceso es característico de reacciones electroquímicas o medios fuertemente reductores como Li/NH₃.

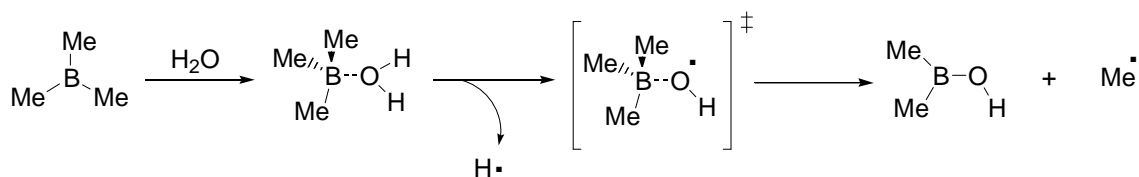
⁵⁰ Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radicals Reactions*; VCH: Weinheim, 1996.

del enlace H-OH ($EDE = 117.59 \pm 0.07 \text{ kcal mol}^{-1}$)⁵¹ lo que dificultaría considerablemente una transferencia directa de un átomo de hidrógeno del agua. Por ello, existen muy pocos estudios que consideren el potencial del agua como un posible donador de hidrógeno atómico en procesos radicalarios.

Sin embargo, el agua presenta numerosas ventajas frente a los reactivos y los disolventes usados habitualmente en el laboratorio. A su bajo precio y accesibilidad, se une el hecho de que no es tóxica y es respetuosa con el medio ambiente,⁵² por lo que el desarrollo de métodos que permitieran que el agua actuara como donador de átomos de hidrógeno en condiciones de reacción suaves permitiría sustituir a otros reactivos utilizados habitualmente en la reducción de radicales.

En un trabajo preliminar de nuestro grupo, publicado en el año 2002,¹⁸ se describieron las primeras evidencias de que el agua, bajo determinadas condiciones, sí podía actuar como fuente de hidrógeno atómico para la reducción de radicales libres.

Posteriormente, en el año 2005 el grupo del profesor Wood⁵³ describió el uso del agua como fuente de hidrógeno en la desoxigenación de xantatos mediada por trialquilboranos. Mediante cálculos teóricos este grupo confirmó que la energía requerida para la homólisis del enlace O-H en el complejo $\text{Me}_3\text{B}\cdot\text{OH}_2$ es de 73 kcal/mol, considerablemente inferior a la calculada para el agua libre (~116 kcal/mol) e incluso algo menor que la correspondiente a la homólisis Sn-H en HSnBu_3 (78 kcal/mol) (Esquema 36).⁵⁴ Cálculos análogos para el complejo $\text{Me}_3\text{Al}\cdot\text{OH}_2$ no mostraron esta disminución en la energía de disociación del enlace O-H, obteniéndose un valor de 116 kcal/mol, con lo que se propuso que esta tendencia sería única para sistemas trialquilborano-agua.



Esquema 36

⁵¹ (EDE = Energía de disociación de enlace). Ruscic, B.; Wagner, A. F.; Harding, L. B.; Asher, R. L.; Feller, D.; Dixon, D. A.; Peterson, K. A.; Song, Y.; Qian, X.; Ng, C. Y.; Liu, J.; Chen, W.; Schwenke, D. W. *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 2727-2747.

⁵² (a) Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2771. (b) DonoughMc, W.; Braungart, M.; Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. *Env. Sci. Tech.* **2003**, 435A-441A.

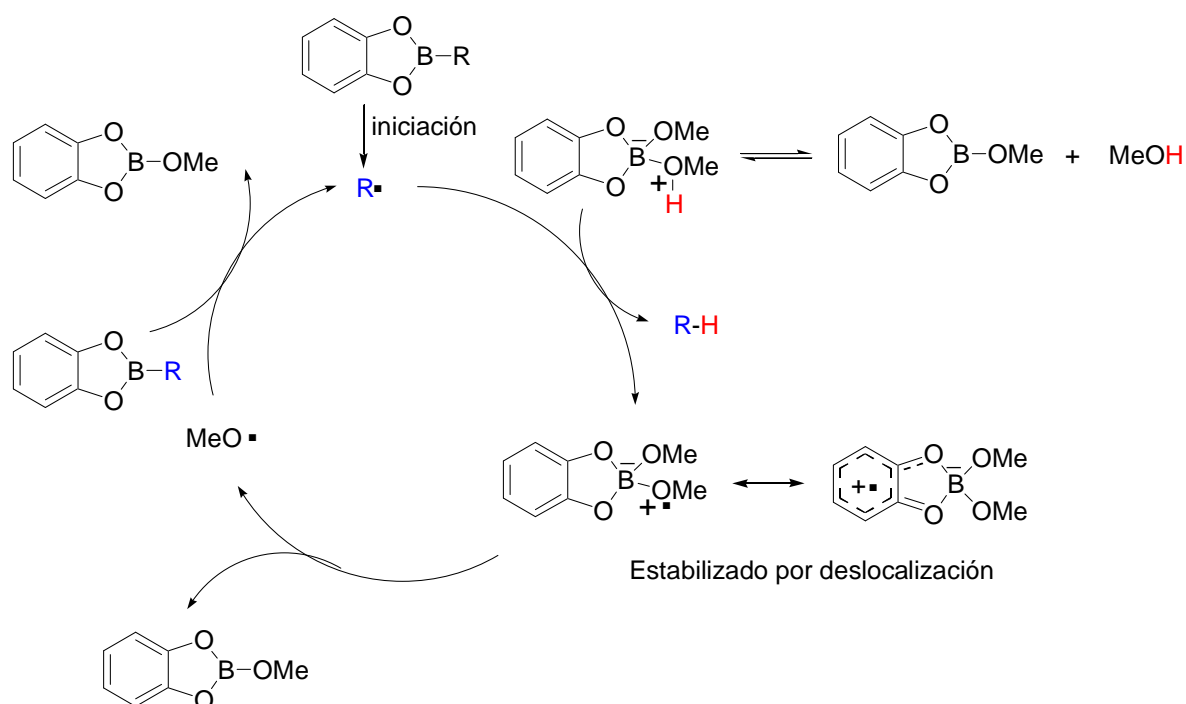
¹⁸ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.

⁵³ Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, M. R.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515.

⁵⁴ Laarhoven, L. J. J.; Mulder, P.; Wayner, D. D. M. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 342-349.

Además, recientemente Wood ha ampliado el uso del sistema trialquilborano/agua a la deshalogenación de yoduros de alquilo y a la desoxigenación quimioselectiva de alcoholes secundarios en presencia de bromuros y cloruros de alquilo o arilo.⁵⁵

Por otra parte, el grupo de Renaud et al.⁵⁶ ha desarrollado un método para la reducción de organoboranos en un proceso radicalario utilizando un alcohol como agente reductor, mostrando que la acidez del alcohol utilizado no influye en el proceso de reducción y revelando como paso clave del proceso la transferencia de un átomo de hidrógeno desde el alcohol complejado por un ácido de Lewis al radical alquílico (Esquema 37).



Esquema 37

Así, se sugiere que la interacción ácido-base de Lewis entre trialquilboranos y los compuestos hidroxílicos reduce sustancialmente la energía de disociación homolítica del enlace O-H en dichos complejos.⁵⁷

También se ha sugerido que complejos ZnI_2-OH_2 podrían reducir radicales en posición α a grupos nitrilo por transferencia de un átomo de hidrógeno de manera análoga al sistema trialquilborano-agua descrito por Wood.⁵⁸

Estudios cinéticos de la transferencia de hidrógeno desde complejos de trialquilborano con agua y con metanol realizados por el grupo del prof. M. Newcomb,⁵⁹ han permitido

⁵⁵ Medeiros, M. R.; Schacherer, L. N.; Spiegel, D. A.; Wood, J. L. *Org. Letters*, **2007**, 9, 4427-4429.

⁵⁶ Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4204-14205.

⁵⁷ Tantawy, W.; Zipse, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5817-5820.

⁵⁸ Fleming, F. F.; Gudipati, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1557-1559.

medir las constantes de velocidad de estas transferencias, comprobando así, que la velocidad de la transferencia de hidrógeno desde complejos trietilborano-agua a radicales carbonados secundarios es 5 veces más rápida que la reacción de estos con el borano libre, determinándose además un efecto isotópico para esta reacción de $K_H/K_D = 4$.

Aunque, aparte de los encontrados por nuestro grupo, no existen más ejemplos de la transferencia de átomos de hidrógeno a radicales carbonados utilizando agua como donador, esta transformación es una etapa clave en el proceso de la fotosíntesis. Algas verdes y plantas producen la mayor parte del oxígeno molecular de la atmósfera mediante oxidación del agua a oxígeno usando energía solar. Este proceso se da en un centro metaloradical del llamado fotosistema II que consta de un radical tirosilo y un “cluster” tetranuclear de manganeso que enlaza agua como sustrato. En el modelo propuesto por Babcock el radical tirosilo abstrae un átomo de hidrógeno del agua coordinada y actúa como ligando de 2 de los 4 átomos de Mn. El O_2 se produce en el paso final en el que la transferencia del átomo de H y la formación del enlace O-O ocurren simultáneamente en un proceso concertado.⁶⁰ Se han realizado estudios teóricos sobre acuacomplejos de Mn y se ha observado que la energía de disociación del enlace O-H en ellos disminuye considerablemente. (Ej.: para el $Mn_2L_2OH_2$, $EDE(O-H) = 82-89$ kcal/mol).⁶¹ Estos resultados sugieren que el papel del cluster de Mn en el fotosistema II puede ser clave para coordinar el H_2O y permitir la abstracción de H atómico.

Además, como ya se ha comentado anteriormente, trabajos previos de nuestro grupo de investigación mostraron que el agua tenía un papel crucial en reducciones de radicales carbonados mediadas por Cp_2TiCl , controlando la etapa final en la ciclación de epoxigermacrolidas¹⁸ y en ciclaciones radicalarias en cascada,¹⁹ así como en la reducción de cetonas aromáticas en medio acuoso.⁴⁵

En este contexto, nos decidimos a llevar a cabo un estudio riguroso para confirmar (o descartar) nuestra hipótesis inicial sobre que el agua podía actuar como fuente de

⁵⁹ Jin, J.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5098-5103.

⁶⁰ Hoganson, C. W.; Babcock, G. T. *Science.* **1997**, *277*, 1953-1956.

⁶¹ L: 2-hidroxi-1,3-bis(3,5-di-X-salicilamino)propano; X: H, Cl o *t*-butilo.

¹⁸ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.

¹⁹ (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.

⁴⁵ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079-1082.

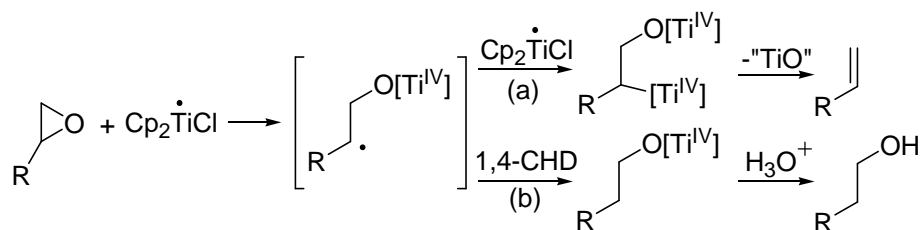
hidrógeno atómico para la reducción de radicales libres en presencia de Ti^{III} y establecer el mecanismo de este proceso.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Estudio sobre la reducción de radicales carbonados alifáticos utilizando H₂O como dador de átomos de hidrógeno

Para llevar a cabo nuestro estudio utilizamos como proceso modelo la apertura homolítica de epóxidos promovida por titanoceno(III) introducido por Rajanbabu y Nugent.¹⁴

Como ya se ha comentado, el proceso de apertura homolítica del anillo de oxirano inducido por Cp₂TiCl genera un β-titanoxi radical que puede dar lugar a un proceso de desoxigenación hasta el alqueno correspondiente (Esquema 38, *proceso a*) o bien, en presencia de un reactivo dador de hidrógeno atómico como 1,4-ciclohexadieno, a un proceso de reducción hasta el correspondiente alcohol (Esquema 38, *proceso b*).

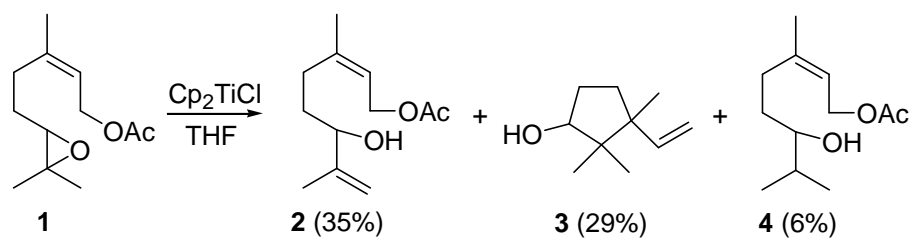


Esquema 38

1.1.-Reducción de radicales terciarios

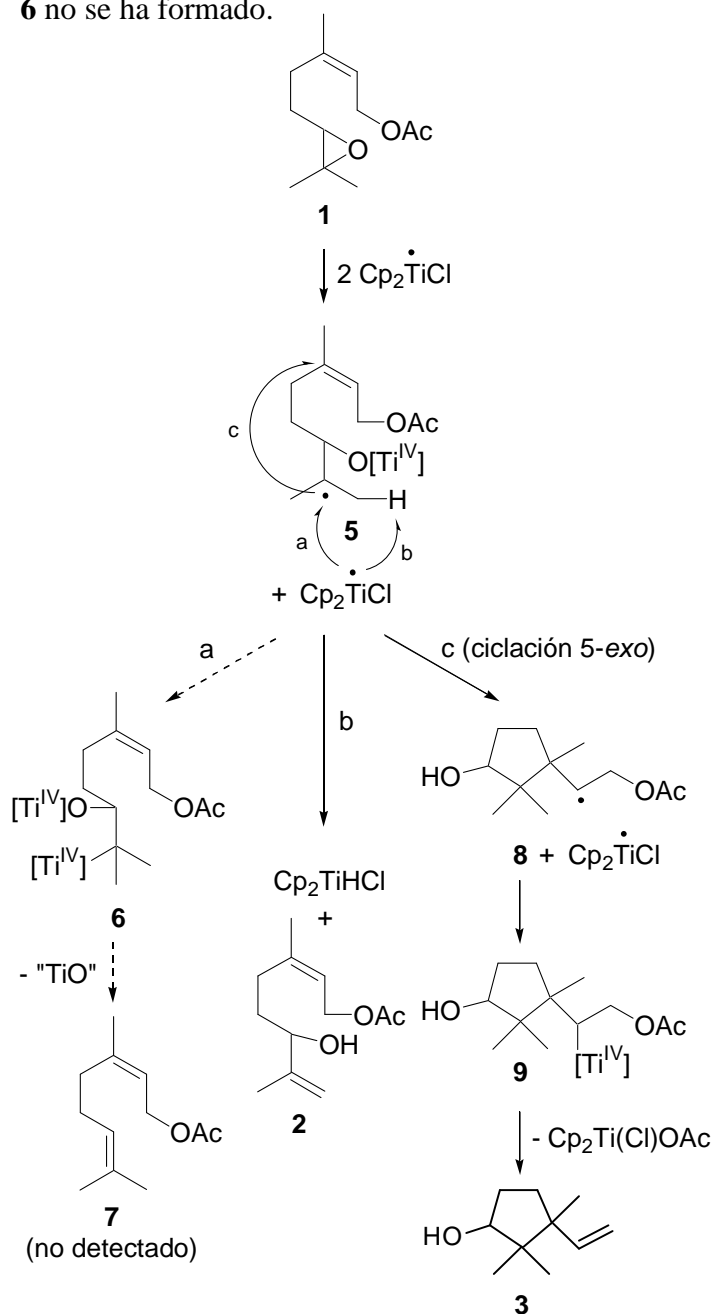
En primer lugar examinamos la reacción entre el 6,7-epoxiacetato de nerilo (1 mmol) bajo las condiciones de Rajanbabu y Nugent (exceso de Cp₂TiCl (2 mmol) en THF estrictamente seco), en las que se debería obtener el producto de desoxigenación del epóxido. Sin embargo, en estas condiciones no detectamos acetato de nerilo, el producto de desoxigenación esperado, sino que se aislaron el alcohol alílico **2** (35%) junto con el producto de ciclación 5-exo **3** (29%) y cantidades minoritarias del producto de reducción **4** (6%) (Esquema 39).

¹⁴ (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.



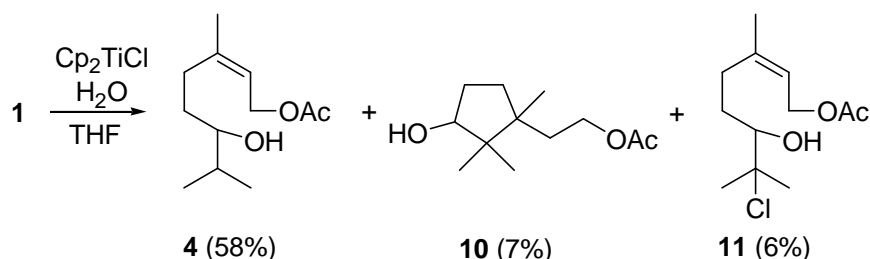
Esquema 39

Este resultado sugiere la existencia de un proceso de desproporción mixta que conduce al alcohol alílico (Esquema 40, proceso b) y que es ligeramente más rápido que el proceso de ciclación 5-*exo* (Esquema 40, proceso c) y mucho más rápido que el acoplamiento del radical terciario **5** con una segunda especie de Cp_2TiCl (Esquema 40, proceso a). De hecho, que no se obtenga el producto de desoxigenación **7** sugiere fuertemente que la especie alquil- Ti^{IV} **6** no se ha formado.



Bajo estas condiciones anhidras, la pequeña proporción del producto reducido **4** podría deberse a un proceso de desproporción del radical terciario **5** hacia **4** y **2**.

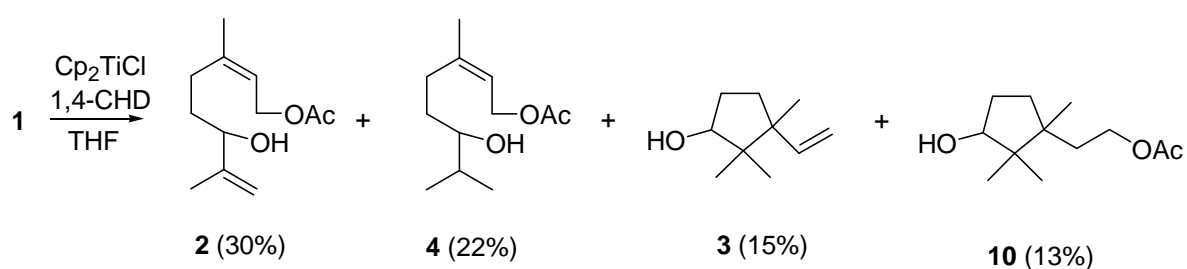
Cuando la reacción del 6,7-epoxiacetato de nerilo con Cp_2TiCl se lleva a cabo en presencia de H_2O (10 mmol) (Esquema 41), se obtiene como producto mayoritario el producto reducido **4** con un 58 % de rendimiento, no detectándose el alcohol alílico **2**.



Esquema 41

Así, en presencia de agua, el proceso de reducción hasta el alcohol **4** es más rápido que el proceso de desproporción mixta que conduce al alcohol alílico **2** (Esquema 40, *proceso b*). Como se ha comentado anteriormente la formación de una especie de alquititanio(IV) es poco probable por lo que el producto **4** no parece provenir de la protonólisis de dicho intermedio organometálico y por tanto la presencia de agua parece activar una vía alternativa de reducción del radical **5**.

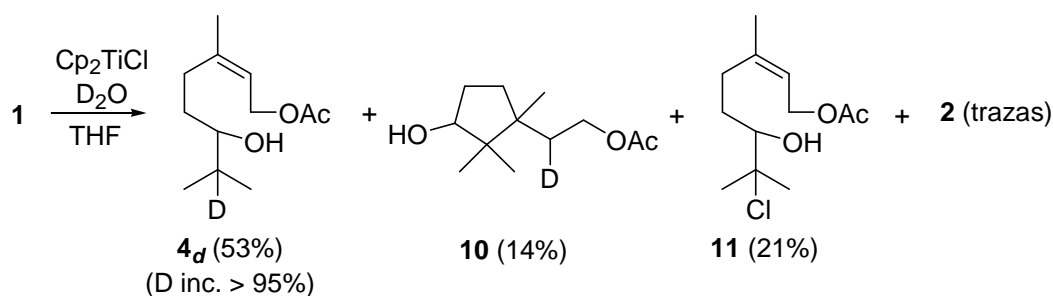
Cuando en lugar de agua se utilizó un donador de hidrógeno usado habitualmente en reacciones radicalarias como es el 1,4-ciclohexadieno (1,4-CHD), se obtuvo un porcentaje similar del alcohol alílico **2** y del producto reducido **4** (Esquema 42).



Esquema 42

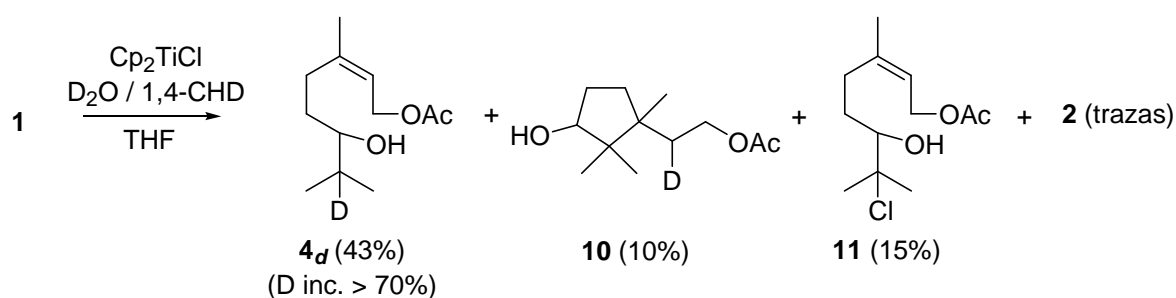
Este resultado demuestra que la presencia de un donador de hidrógeno aumenta la proporción de producto de reducción en detrimento del alcohol alílico. Los porcentajes similares de ambos productos sugieren que la velocidad de transferencia de hidrógeno desde el 1,4-CHD al radical carbonado **5** y la velocidad del proceso de desproporción mixta que conduce a **2** son similares.

Una comparación directa entre la capacidad donadora de hidrógeno de agua y 1,4-ciclohexadieno exigiría un marcaje de alguna de las dos especies. Por ello decidimos llevar a cabo experiencias con agua pesada. Así, cuando la reacción del 6,7-epoxiacetato de nerilo con Cp_2TiCl se lleva a cabo en presencia de D_2O , se obtiene como producto mayoritario el derivado reducido 4_d con una alta incorporación de deuterio (95%) en detrimento del alcohol alílico **2** (esquema 43).



Esquema 43

En un experimento competitivo se trató 6,7-epoxiacetato de nerilo (1 mmol) con Cp_2TiCl (2 mmol) en presencia de una mezcla equimolecular de D_2O (5 mmol) y 1,4-ciclohexadieno (5 mmol) (esquema 44), obteniéndose como producto mayoritario el alcohol 4_d con un 70% de incorporación de deuterio, lo que indica que la transferencia de deuterio desde el D_2O fue más rápida que la transferencia de hidrógeno por parte del 1,4-CHD.



Esquema 44

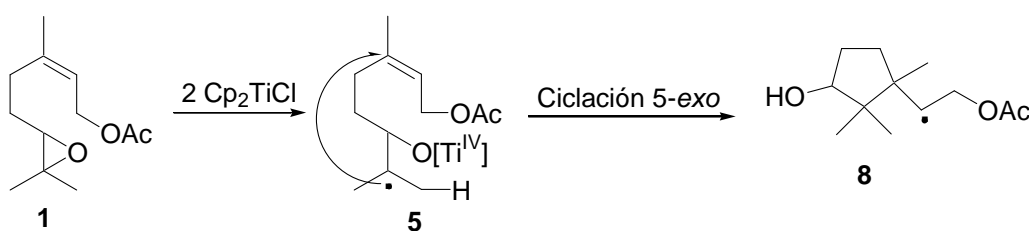
Estas observaciones cinéticas permiten descartar la formación del producto reducido **4** a través de la hidrólisis del correspondiente alquil-Ti^{IV} **6**. Si este se hubiese formado, el 1,4-ciclohexadieno hubiera sido incapaz de reducirlo. Como se demostró en el esquema 42, el 1,4-ciclohexadieno es capaz de reducir radicales carbonados antes de la formación de la especie de alquiltitanio(IV). Esto descarta que la incorporación de deuterio pueda asignarse a una simple protonación de un alquiltitanio intermedio y sugiere una transferencia directa de un átomo de hidrógeno (o deuterio) desde el agua. Esto nos hizo considerar que la

coordinación del agua con Ti^{III} pudiera disminuir la energía de disociación del enlace H-OH (D-OD) del agua hasta permitir la transferencia de un átomo de hidrógeno (o deuterio) hasta un radical terciario de manera aún más eficaz que el 1,4-ciclohexadieno.

1.2.-Reducción de radicales secundarios

De la misma manera que se produce la transferencia de un átomo de hidrógeno desde el agua a un radical terciario, esta transferencia podría darse también a radicales secundarios.

En los ensayos anteriormente descritos, la apertura homolítica del 6,7-epoxiacetato de nerilo generó un radical terciario **5** que, tras la ciclación 5-*exo*, generó un radical secundario **8**.

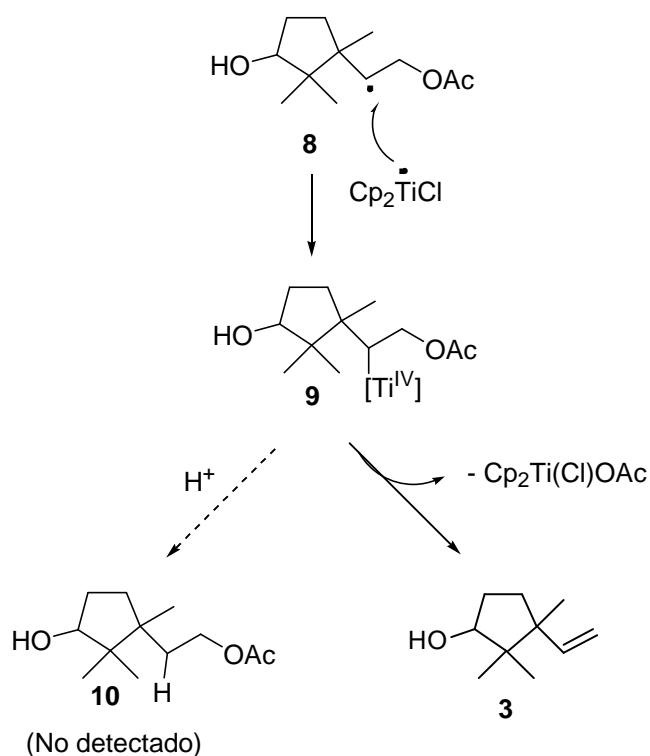


Esquema 45

En trabajos anteriores²⁰ habíamos comprobado que, en medio anhidro, este tipo de radicales secundarios reaccionan con una molécula de Cp_2TiCl formando el complejo alquil- Ti^{IV} (**9**), que evoluciona rápidamente hacia alquenos (**3**) por eliminación de $Cp_2Ti(Cl)OAc$ (Esquema 46).

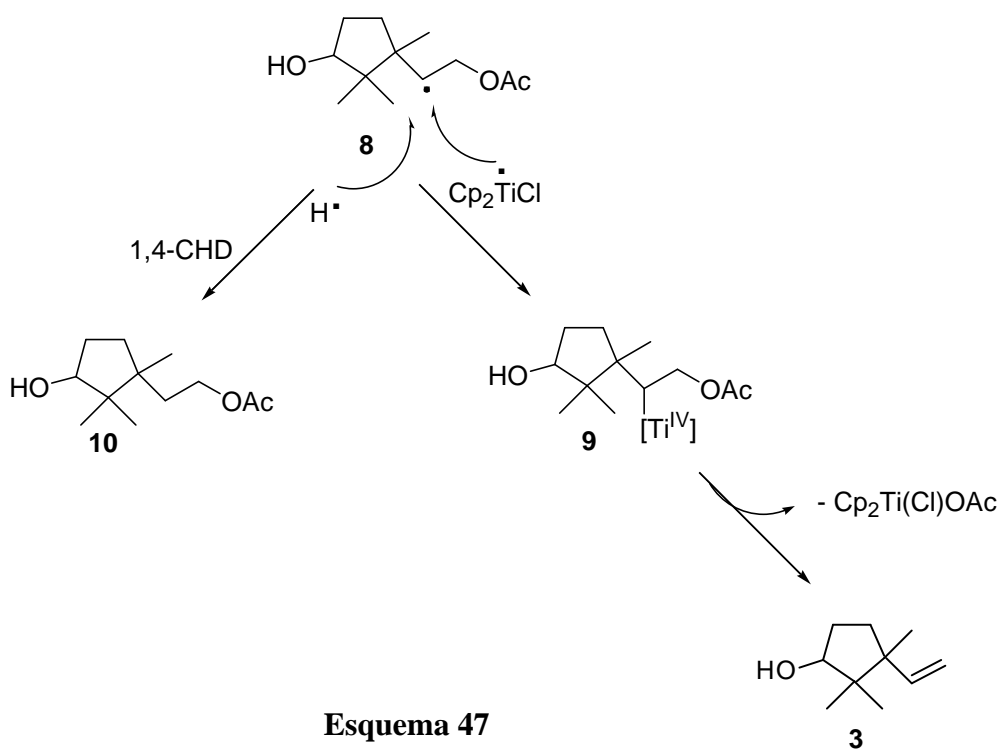
Así, cuando tratamos **1** con titanoceno(III) en medio anhidro, obtuvimos el alqueno **3** con un 29 % de rendimiento (esquema 39), no detectándose el derivado reducido **10**. La captura del radical secundario **8** por una segunda especie de titanoceno(III) se da más fácilmente que en radicales terciarios debido, probablemente, a su menor impedimento estérico. Tras la formación del alquiltitanio(IV) **9**, la eliminación del acetoxititanio(IV) hasta el alqueno **3** es más rápida que la hidrólisis final de este alquiltitanio hasta el acetato **10** (Esquema 46).

²⁰ 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 46

Sin embargo en presencia de un donador de hidrógeno como 1,4-CHD (esquema 42) se obtuvo el acetato **10** (13 %) en una proporción similar al alqueno **3** (15 %), indicando así, que en este caso la transferencia de hidrógeno desde el 1,4-CHD al radical secundario **8** fue similar a la velocidad de acoplamiento de **8** con Cp_2TiCl (Esquema 47).



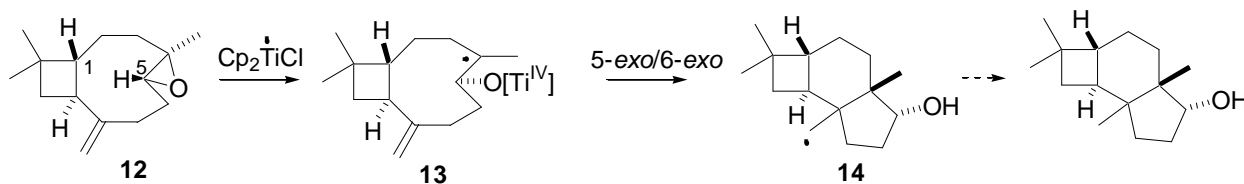
Esquema 47

Debido a que tanto en presencia de H₂O como de D₂O no detectamos el alqueno **3** sino que obtuvimos el derivado reducido **10** (esquemas 41 y 43) parece evidente que ese acetato **10** proviene de la transferencia de un hidrógeno por parte del agua directamente hasta el radical secundario **8**.

1.3.-Reducción de radicales primarios

Generalmente los radicales primarios presentan menos impedimento estérico que los radicales terciarios y secundarios, por lo que se acoplarían más fácilmente con otra especie de Cp₂TiCl dando lugar a un alquil-Ti(IV).^{14d} En este caso la hidrólisis de este intermedio organometálico podría enmascarar una auténtica transferencia de átomo de hidrógeno por parte del agua.

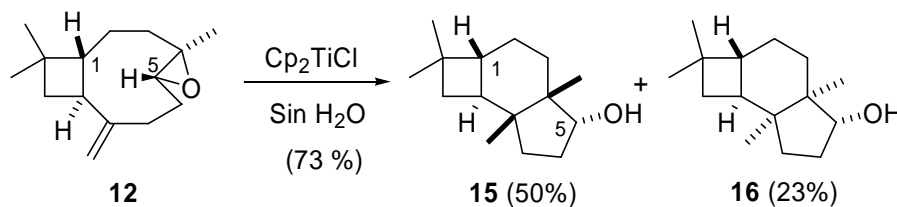
Para estudiar la posible transferencia de un átomo de hidrógeno desde el agua no sólo a radicales terciarios o secundarios sino también a radicales primarios usamos como proceso modelo la ciclación transanular promovida por Cp₂TiCl del óxido de cariofileno **12** (Esquema 48).



Esquema 48

Tras la ciclación 5-*exo*/6-*exo* se obtendría un radical primario de tipo neopentílico **14**, trisustituido en posición β y con el suficiente impedimento estérico como para dificultar su acoplamiento con una segunda especie Cp₂TiCl.

Inicialmente llevamos a cabo la reacción de ciclación del epóxido **12** en condiciones anhidras obteniéndose tal y como esperábamos una mezcla 2:1 de los carbociclos **15** y **16**.



Esquema 49

^{14d} Rajanbabu, T. V. Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

La estructura de los compuestos **15** y **16** se determinó por análisis de los datos espectroscópicos obtenidos, confirmándose además la estructura de **15** mediante difracción de rayos-X (Figura 8). Ambos carbociclos presentan una unión interanular *cis* entre los anillos de cinco y seis miembros.

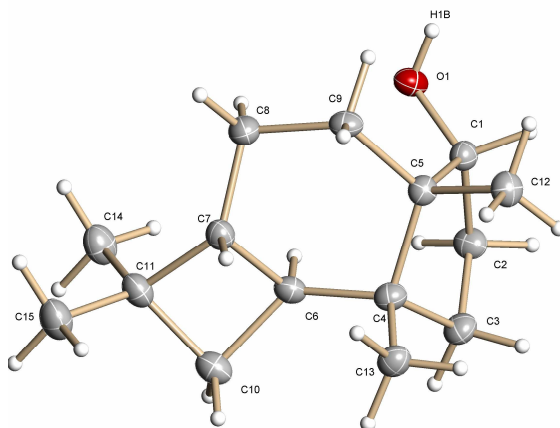
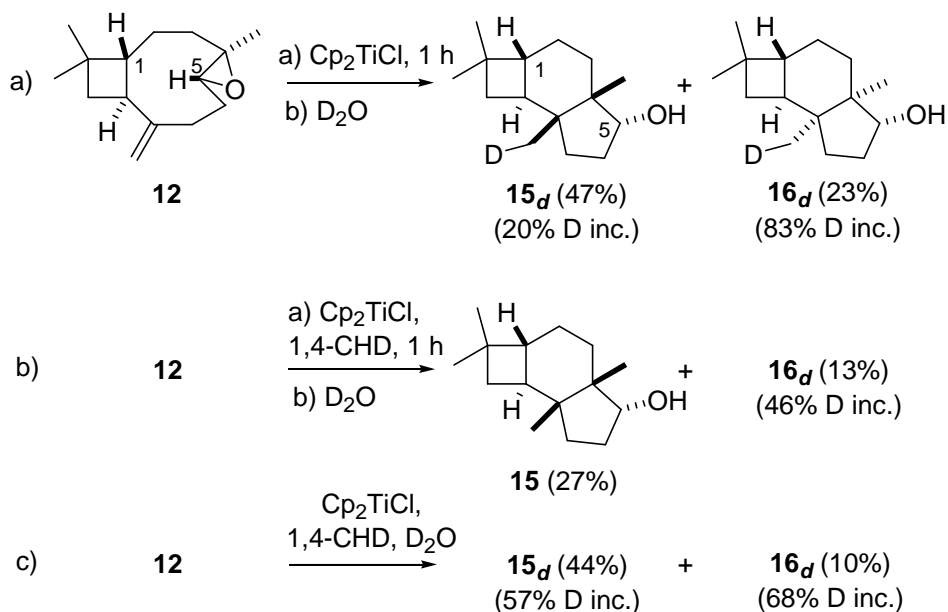


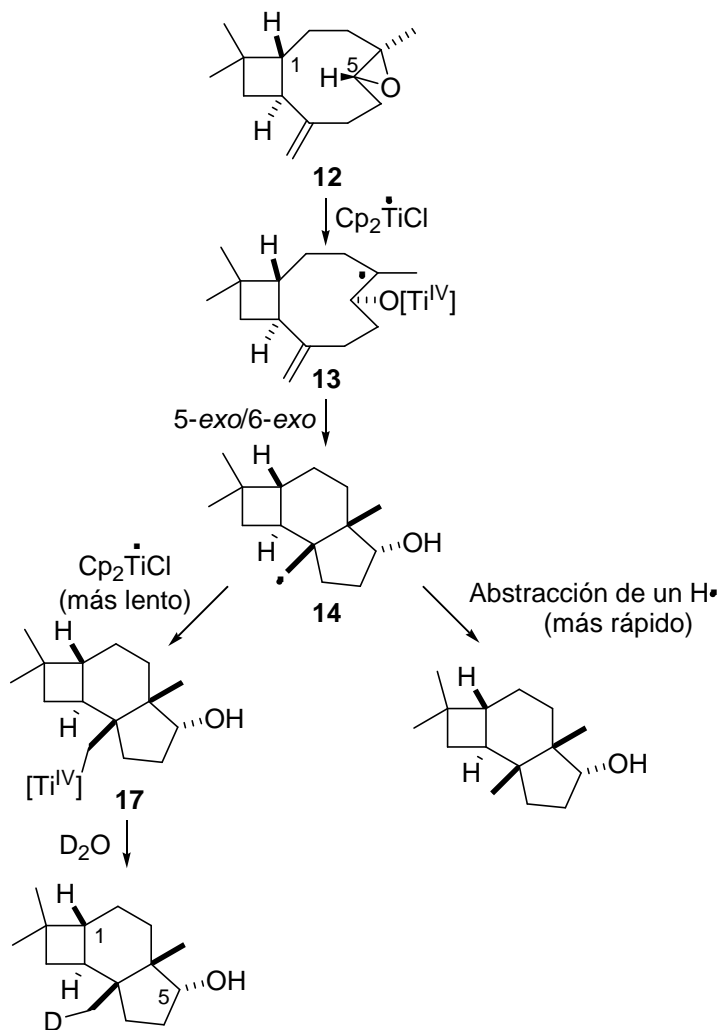
Figura 8

Para determinar cual es la fuente de átomos de hidrógeno en estas condiciones tratamos el óxido de cariofileno (1 mmol) con Cp_2TiCl (2 mmol) en THF estrictamente seco y, tras comprobar (análisis por TLC) que el producto de partida se había consumido (1h), añadimos D_2O (10 mmol). De esta manera obtuvimos los dos epímeros del alcohol tricíclico esperado con diferentes grados de deuteración (Esquema 50-a).



Esquema 50

El epímero mayoritario **15_d** presentó sólo un 20% de incorporación de deuterio, lo que sugiere que el acoplamiento del radical primario neopentílico **14** con una especie Cp_2TiCl fue más lenta que el proceso de abstracción de un átomo de hidrógeno del disolvente (THF). (Esquema 51).



Esquema 51

La alta incorporación de deuterio que presenta el epímero minoritario **16_d** (83%) indica que en este caso la disposición *cis* entre el metilo en C-14 y el grupo hidroxilo permite que el acoplamiento del radical primario con una especie Cp_2TiCl sea más rápido que la abstracción de un hidrógeno del disolvente (THF). Finalmente, con el tratamiento con D_2O se produce la deuterolisis del alquil- Ti^{IV} formado, generando **16_d**.

Cuando se repitió la experiencia en presencia de una fuente de átomo de hidrógeno más eficaz que el THF, como es el 1,4-CHD (Esquema 50-b) se obtuvo el alcohol **15** como

producto mayoritario, no detectándose incorporación de deuterio alguna. Esto indica que la transferencia de átomo de hidrógeno por parte del 1,4-CHD fue mucho más rápida que el acoplamiento del radical primario **14** con una segunda especie de Ti^{III} pudiéndose excluir la formación del intermedio alquil- Ti^{IV} **17**.

Cuando se trató el óxido de cariofileno (1 mmol) con Cp_2TiCl (2 mmol) y una mezcla equimolecular de D_2O (5 mmol) y de 1,4-CHD (5 mmol) (Esquema 50-c) obtuvimos los derivados deuterados de **15_d** y **16_d**. El epímero mayoritario **15_d** presentó un índice de incorporación de deuterio de 57% indicando que la velocidad de la reacción de deuteración fue incluso algo superior a la de abstracción por parte del radical neopentílico **14** de un átomo de hidrógeno del 1,4-CHD y por tanto mayor que el acoplamiento de dicho radical con una segunda especie de Cp_2TiCl .

1.4.-Medidas del efecto isotópico

Es comúnmente aceptado que valores diferentes de efecto isotópico son evidencia de la existencia de mecanismos de reacción diferentes.⁶² Por ello, hemos realizado una serie de experiencias para calcular y comparar efectos isotópicos entre el proceso de hidrólisis de un alquil-titanio(IV) y el proceso de transferencia directa de átomo de hidrógeno desde el agua. Para ello se realizaron dos ensayos: (Esquema 52).

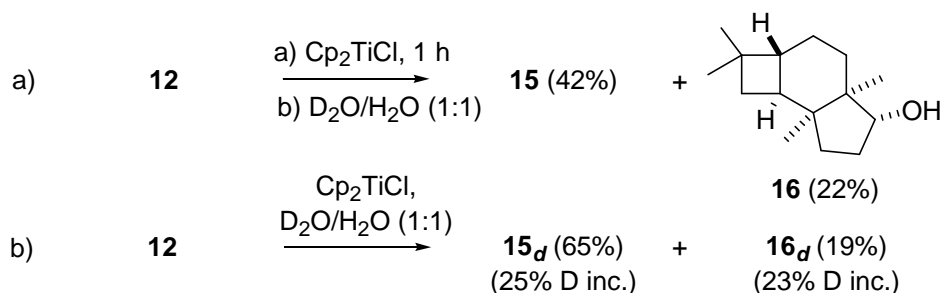
En el primero se trató el óxido de cariofileno **12** con Cp_2TiCl en THF estrictamente seco y tras una hora de reacción, se añadió una mezcla equimolecular de D_2O y H_2O , obteniéndose los correspondientes alcoholes tricíclicos **15** y **16** sin incorporación de deuterio. En anteriores ensayos habíamos comprobado que el producto minoritario **16** proviene del acoplamiento entre el radical neopentílico primario generado y el Cp_2TiCl del medio formando una especie alquil- Ti^{IV} . Su hidrólisis por una mezcla equimolecular D_2O/H_2O no dio lugar al producto de deuteración, lo que indica un efecto isotópico muy elevado⁶³ para este proceso.

En el segundo ensayo se trató el óxido de cariofileno con Cp_2TiCl y una mezcla equimolecular de D_2O y H_2O y se obtuvieron los productos correspondientes con cierto

⁶² March, J. *Advanced Organic Chemistry*. 4ª ed.; John Wiley & Sons. 1992; pp 226-230.

⁶³ Generalmente se acepta que valores de k_H/k_D entre 7-8 representan el máximo efecto isotópico, aunque experimentalmente se han descrito valores de efecto isotópico superiores; ver: ref.62.

grado de deuteración. Así, en el producto minoritario **16_d** se obtuvo un 23% de incorporación de deuterio, lo que sugiere una relación k_H/k_D de 3.35.⁶⁴



Esquema 52

La diferencia de efectos isotópicos entre los procesos a) y b) demuestra que el mecanismo de ambos es distinto. Además el valor obtenido de k_H/k_D de 3.35 coincide con el descrito en bibliografía para la transferencia de un átomo de hidrógeno desde el *t*-BuSH al radical primario 1-nonilo.⁶⁵

Con todas estas consideraciones podemos concluir que la transferencia de un átomo de deuterio por parte del D₂O hasta el radical carbonado es el proceso que mejor explica nuestros resultados experimentales.

1.5.-Estudios teóricos

Junto a estas experiencias que apoyan que el proceso de transferencia de un átomo de hidrógeno del agua mediado por titanoceno(III) es posible, se han llevado a cabo estudios teóricos de la reacción que soportan dicha hipótesis.

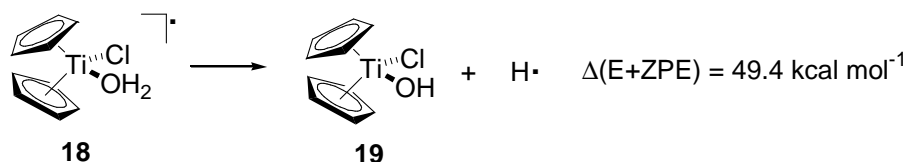
Diversos cálculos, realizados en la Universidad Autónoma de Madrid,⁶⁶ demostraron que la energía de disociación del enlace O-H (EDE) del agua se ve afectada por la coordinación de H₂O a Cp₂Ti^{III}Cl.

Así, la energía de reacción calculada para la ruptura homolítica del enlace O-H pasa de 108.1 kcal mol⁻¹ para H₂O libre a 49.4 kcal mol⁻¹ para el acuacomplejo **18** formado por coordinación entre titanoceno(III) y agua. Además, se ha calculado el valor de la distancia de enlace Ti-O, y se ha determinado un valor de 2.28 Å para el complejo **18**, que tras la disociación O-H, disminuye hasta 1.86 Å para el complejo **19**, lo que indica que adquiere un cierto carácter de doble enlace.

⁶⁴ Este valor de efecto isotópico no tendría en cuenta la posible transferencia de hidrógeno desde el THF utilizado como disolvente.

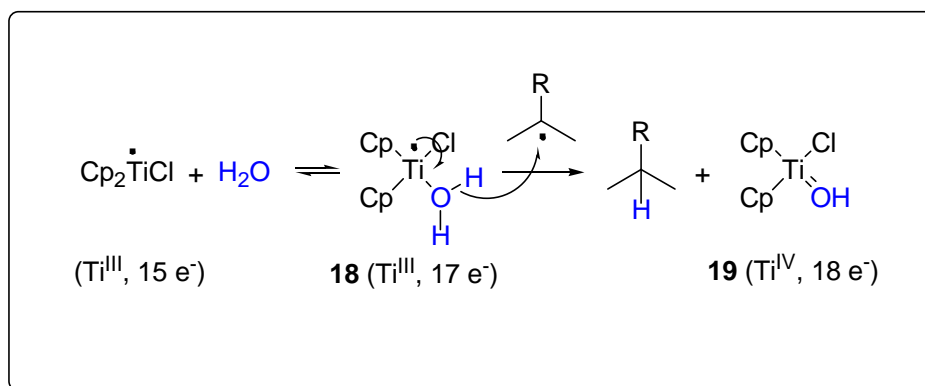
⁶⁵ Pryor, W. A.; Kneipp, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5584-5586.

⁶⁶ Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; UAM. Ver Supp. Inf.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526.



Esquema 53

Con todas estas evidencias, tanto experimentales como teóricas, podemos asumir que la coordinación del agua con titanoceno(III) forma un acuacomplejo (**18**) que actúa como donador de átomo de hidrógeno mediante una transferencia monoelectrónica de esfera interna hacia el átomo de oxígeno vecino, con la correspondiente oxidación a un complejo de Ti^{IV} **19** (Esquema 54).⁶⁷ Éste evolucionaría posteriormente hacia el óxido de Ti estable ($\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{O}$) y HCl. De esta manera, el HCl generado sería el responsable de la clorhidrina **11** observada en presencia de agua (Esquema 41).



Esquema 54

El análisis del mecanismo descrito en el esquema anterior sugiere que este fenómeno podría ser más general, de manera que la transferencia de un átomo de hidrógeno por parte del H_2O podría estar favorecida por diferentes metales de transferencia monoelectrónica que tengan una vacante donde coordinar H_2O . De hecho, los cálculos teóricos realizados en este sentido apoyan esta idea, ya que las energías de disociación del enlace O-H en otros acuacomplejos como $\text{Cp}_2\text{Zr}^{\text{III}}(\text{Cl})(\text{OH}_2)$ y $\text{Cp}_2\text{Hf}^{\text{III}}(\text{Cl})(\text{OH}_2)$ son de tan sólo 25.5 y 13.7 kcal mol^{-1} .

⁶⁷ Las reacciones de transferencia de átomos de hidrógeno (HAT) son casos particulares de procesos de transferencia de protones acoplada a la transferencia de electrones (PCET). Ver: Hodgkiss, J. M.; Rosenthal, J.; Nocera, D. G. en *Hydrogen-Transfer Reactions*. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 503-560. Para discriminar entre ambos procesos es necesario llevar a cabo más estudios tanto teóricos como prácticos, aunque estos precedentes no pueden confirmar que el proceso descrito en esta Tesis Doctoral es una simple HAT.

Tras estos resultados, recientemente el grupo de investigación del Prof. Newcomb⁶⁸ ha realizado nuevos estudios cinéticos, que confirman nuestras observaciones experimentales. Mediante métodos cinéticos basados en *clock radicals* se han llevado a cabo medidas de la velocidad de reducción de radicales alquílicos secundarios con complejos de titanoceno(III) y agua o metanol.

Coincidiendo con nuestros resultados experimentales, se observa que la transferencia de deuterio al radical carbanión desde el D₂O es menos eficaz que la correspondiente transferencia desde el H₂O, obteniéndose una constante de velocidad más pequeña y un efecto isotópico $k_H/k_D = 4.4$.

Tanto nuestros estudios experimentales y teóricos como estos recientes estudios cinéticos demuestran que el complejo entre cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) y agua en THF se comporta como un excelente dador de hidrógeno atómico hasta radicales carbonados.

Las constantes de velocidad encontradas son sólo 1 orden de magnitud más pequeñas que las correspondientes a la reacción de reducción de radicales carbonados utilizando hidruros de estaño y similares a las de la reacciones que utilizan (Me₃Si)₃SiH. Esto hace que el proceso de reducción descrito en la presente Tesis Doctoral sea lo suficientemente rápido para usarse en muchas secuencias de reacciones radicalarias en cadena.

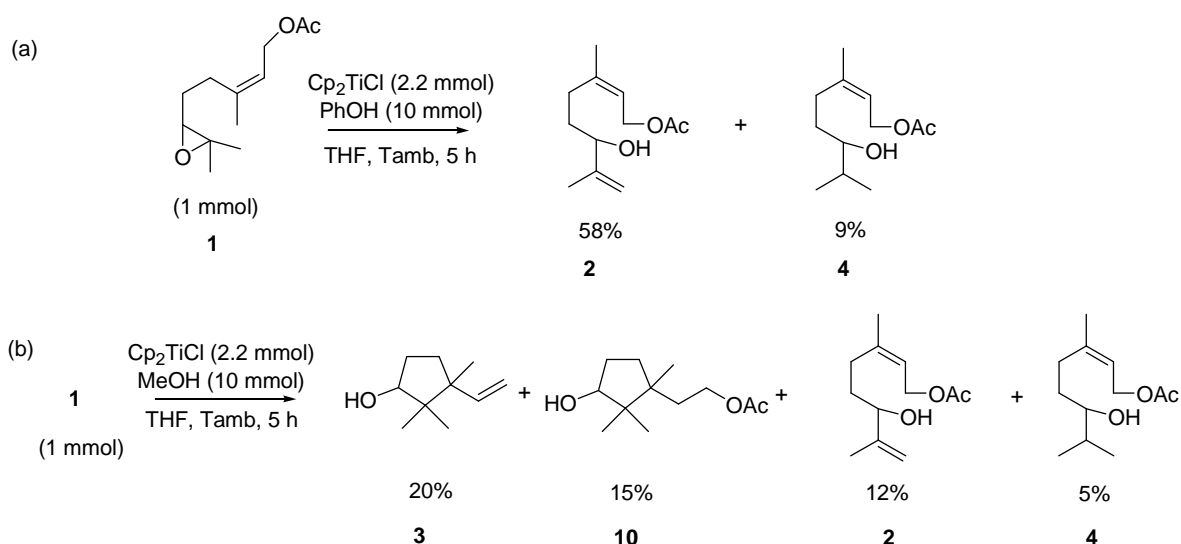
Además en estos estudios cinéticos se comprobó como el THF, aunque de manera menos eficaz, también es capaz de actuar como dador de átomos de hidrógeno frente al radical, obteniéndose una constante de velocidad de transferencia coincidente con los valores descritos por los autores previamente⁶⁹ lo que justificaría la pequeña proporción de producto reducido que obtuvimos en medio anhidro (Esquema 39).

⁶⁸ Jin, J.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7901-7905.

⁶⁹ Newcomb, M.; Park, S.-U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4132-4134.

1.6.-Estudios sobre otras posibles fuentes de átomo de hidrógeno

También hemos llevado a cabo una evaluación preliminar sobre el comportamiento de otros potenciales dadores de átomo de hidrógeno como alcoholes o aminas, que podrían ser interesantes en procesos de reducción enantioselectiva ya que existen numerosos alcoholes y aminas quirales comerciales. Los primeros resultados con metanol y fenol se muestran a continuación:



Esquema 55

Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando un aditivo más ácido que el agua como es el fenol ($\text{pK}_a = 9.99$)⁷⁰ se obtuvo mayoritariamente el alcohol alílico **2**. Este resultado confirma de nuevo que el proceso no es una simple protonólisis de un intermedio organometálico y, que tal y como se ha postulado anteriormente, es necesaria una coordinación eficaz al metal para disminuir la energía del enlace H-OR. La menor basicidad de los pares de electrones no compartidos del oxígeno de fenol lo convierten en peor ligando que el agua por lo que tal y como cabía esperar su carácter reductor es menor.⁷¹ El pequeño porcentaje obtenido del producto **4** provendría probablemente de un proceso de desproporción entre dos radicales terciarios.

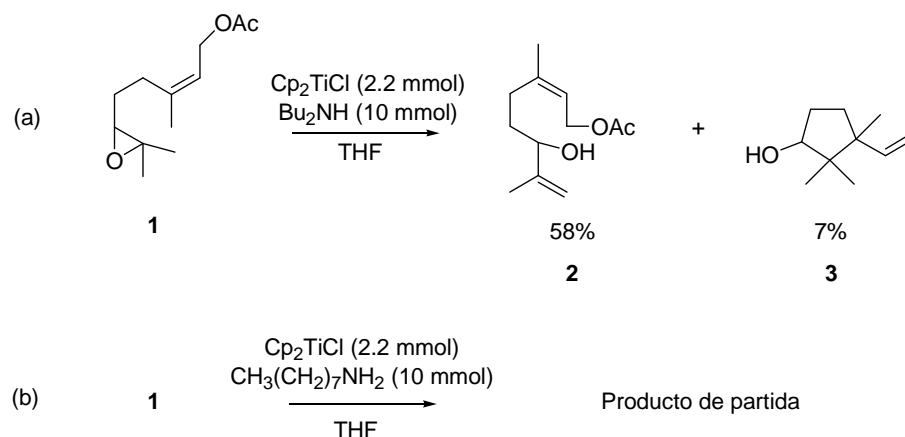
Por el contrario el metanol da mayoritariamente productos de ciclación. Este resultado sugiere que aunque la coordinación al titanio es eficaz, es peor transferente de átomos de

⁷⁰ *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Lide, D. R. Ed.; CRC Press; Boca Raton, FL, 2004; p 8-47 a 8-57.

⁷¹ De la misma manera cuando se utilizó una especie incapaz de coordinarse al complejo de titanoceno(III) pero más ácida incluso que el fenol, como 2,4,6-col·HCl ($\text{pK}_a = 7.46$) se obtuvo el alcohol alílico **2** como producto mayoritario.

hidrógeno que el agua y que tanto la reacción de ciclación como la fragmentación del β -acetoxiradical compiten con la reducción. De acuerdo con este resultado, los recientes estudios realizados por Newcomb muestran que la constante de velocidad de la transferencia de hidrógeno desde el complejo Ti^{III} -MeOH a radicales carbonados, $k = (7.5 \pm 0.1) \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$, es menor que cuando se utiliza agua, $k = (1.0 \pm 0.1) \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$.⁶⁸

En cuanto al uso de aminas como aditivos, los primeros ensayos se muestran a continuación:



Esquema 56

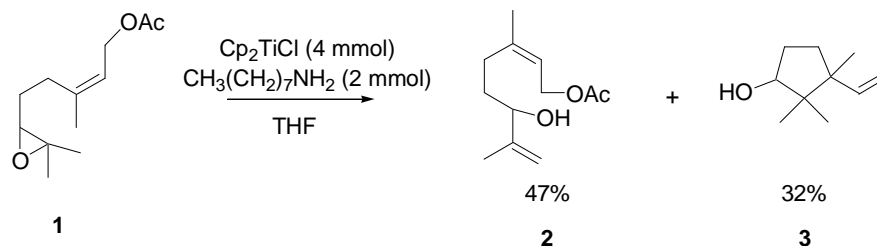
Cuando tratamos el epóxido modelo **1** (1 mmol) en las mismas condiciones anteriores, Cp_2TiCl (2 mmol), THF, T amb. 6 h, pero en presencia de una amina secundaria como la dibutilamina (10 mmol), aislamos como producto mayoritario el alcohol alílico **2** en un 58 % de rendimiento, no detectándose el producto reducido. Este resultado sugiere que esta amina, o no se coordina bien al titanoceno(III) por el impedimento estérico que ejercen los grupos *n*-butilo o bien la energía de disociación del enlace N-H no se debilita lo suficiente como para actuar como dador de átomos de hidrógeno.

Al utilizar una amina primaria (*n*-octilamina), que ofrecería menos impedimento, tras 6 horas de reacción tan sólo se recuperó intacto el producto de partida (Esquema 56). Este hecho sugiere que la coordinación entre la amina y el titanoceno(III) es muy eficaz, no quedando titanoceno(III) libre disponible para dar lugar a productos derivados de la apertura del epóxido.

Realizamos un ensayo utilizando de nuevo *n*-octilamina, pero variando las proporciones de la misma, de manera que en todo momento pueda existir titanoceno(III) libre en el

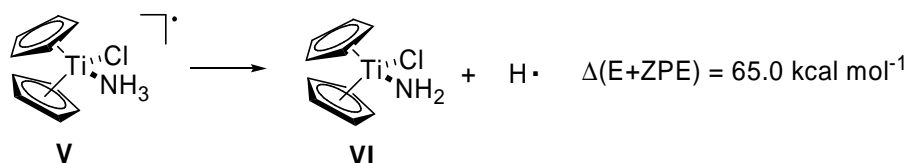
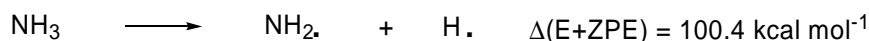
⁶⁸ Jin, J.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7901-7905.

medio. En este caso se obtuvo una mezcla de los derivados **2** y **3**, no detectándose el alcohol reducido **4** (Esquema 57).



Esquema 57

Estos resultados sugieren que la coordinación de estas aminas (*n*-octilamina y dibutilamina) al titanoceno(III) es muy eficaz, pero que sin embargo el complejo resultante no es capaz de donar átomos de hidrógeno al radical carbonado, probablemente debido a que la debilitación del enlace N-H no es suficiente. Cálculos teóricos realizados en este sentido⁷² indican que aunque la energía de disociación del enlace N-H (EDE) del amoniaco se ve afectada por su coordinación a titanoceno(III) esta disminución no es tan acentuada como en el caso del agua.



Esquema 58

Así, la coordinación a titanoceno(III) disminuiría la energía de reacción calculada para la ruptura de homolítica del enlace N-H del NH_3 en $35.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Esquema 58), mientras que en el caso del agua la reduce en $58.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Esquema 53).

Todas estas evidencias experimentales y teóricas sugieren que la coordinación de titanoceno(III) a la amina o al alcohol es condición necesaria para que se de la transferencia de hidrógeno, aunque no es suficiente.

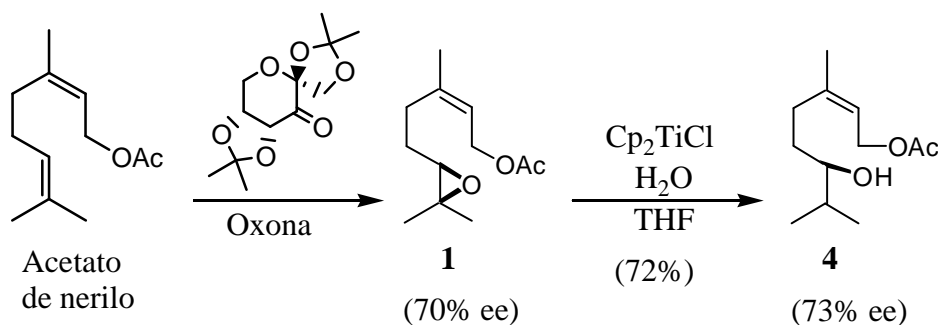
⁷² Cárdenas, D. J. UAM

1.7.-Aplicaciones sintéticas. Síntesis de enantioselectiva de alcoholes anti-Markovnikov

La capacidad del agua para actuar como fuente de hidrógeno atómico en reducciones radicalarias mediadas por complejos de Ti^{III} puede aprovecharse para obtener alcoholes anti-Markovnikov a partir de alquenos mediante un proceso de apertura reductora de epóxidos.⁷³ Éste sería un método alternativo y complementario a la hidrobioración-oxidación de alquenos ya que en otros trabajos de nuestro grupo de investigación se encontró que la entrada del átomo de hidrógeno transcurre por la cara contraria al alcóxido de titanio.²⁰

Dado que la apertura del epóxido es completamente regioselectiva e irreversible, la combinación del proceso de apertura homolítica de epóxidos mediante Cp_2TiCl / H_2O con métodos de epoxidación asimétrica ya conocidos, permitiría la síntesis enantioselectiva de alcoholes anti-Markovnikov a partir de alquenos proquirales.

Con este objetivo se preparó el epóxido ópticamente activo (+)-6,7-epoxiacetato de nerilo **1** obtenido mediante epoxidación asimétrica de nerol catalizada con la cetona de Shi⁷⁴ y se sometió a las condiciones de apertura reductora de epóxidos (Cp_2TiCl / H_2O) obteniéndose el alcohol ópticamente activo **4** con un 72% de rendimiento y un 73% de exceso enantiomérico (ee) (Esquema 59).



Esquema 59

⁷³ (a) Justicia, J. *Tesis Doctoral*, UGR, **2004**; (b) Rosales, A. *Tesis Doctoral*, UGR, **2004**. (c) Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526.

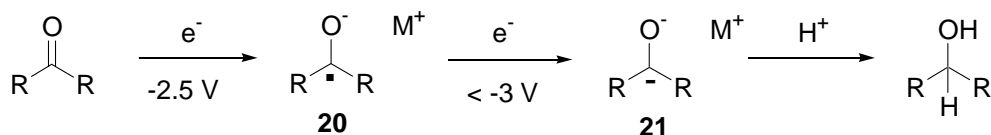
²⁰ Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921.

⁷⁴ Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3099-3104.

2. Estudios sobre la reducción de grupos carbonilo catalizada por Ti(III)

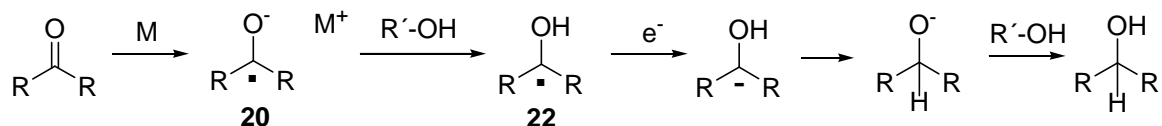
Con los precedentes anteriores decidimos estudiar el comportamiento del agua frente a otros radicales carbonados en presencia de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.

Se ha descrito la reducción de grupos carbonilo a alcoholes empleando metales reductores (Li, Na, Zn) en medios próticos (HOR).⁷⁵ Para dicha reducción se han propuesto varios mecanismos.⁷⁶ En todos ellos el primer paso es la reducción monoelectrónica del grupo carbonilo para generar un oxiradical **20**. Esta primera reducción en procesos de reducción de esfera externa de cetonas alifáticas requiere un potencial de aprox. -2.5 V. La reducción de dicho radical al correspondiente dianión requeriría más de -3 V, por lo que este proceso es inviable incluso para metales como K o Na,⁷⁷ con lo que estas especies dianiónicas **21** han quedado descartadas como intermedios en estos procesos (Esquema 60).⁷⁸



Esquema 60

El mecanismo generalmente aceptado para esta reducción es una modificación del mecanismo anterior, propuesta por House en 1972 (Esquema 61).⁷⁹ En este nuevo mecanismo el oxiradical **20** debe protonarse generando un hidroxiradical **22** neutro, que experimenta una segunda reducción y finalmente es protonado por el medio prótico hasta el alcohol correspondiente.



Esquema 61

⁷⁵ March, J. *Advanced Organic Chemistry*. 4ª ed.; John Wiley & Sons. **1992**; pp 913.

⁷⁶ Huffman, J. W. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 399-405.

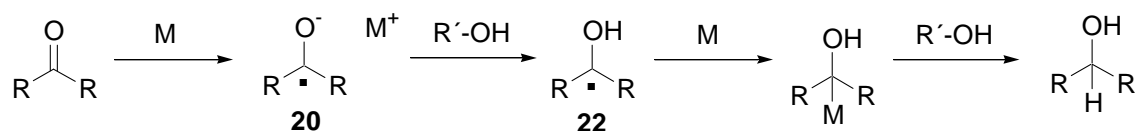
⁷⁷ *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Lide, D. R. Ed.; CRC Press; Boca Raton, FL, 2004; p 8-25, 8-26.

⁷⁸ Bowers, K. W.; Giese, R. W.; Grimshaw, J.; House, H. O.; Kolodny, N. H.; Kronberger, K.; Roe, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2783-2793.

⁷⁹ House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*. 2ª ed.; Benjamin, B. A. Menlo Park, CA, **1972**; pp 152-158.

Sin embargo, algunos pasos de este mecanismo no están claros y no explican algunos resultados experimentales. Por ejemplo, se ha descrito que los hidroxiradicales **22** son más ácidos que el agua por lo que la protonación del oxiradical **20** estaría desfavorecida.⁸⁰ Esta aparente contradicción se ha resuelto suponiendo que la segunda reducción sería rápida e irreversible de manera que, a medida que se forme el hidroxiradical, éste se reduciría rápida e irreversiblemente, favoreciendo el proceso de reducción.⁸¹ Además se han descrito efectos del catión M^+ en la estereoquímica de estas reducciones que no podrían explicarse según este mecanismo.

Por otra parte metales de transferencia monoelectrónica en condiciones homogéneas podrían acoplarse con los hidroxiradicales tipo **22** generando especies organometálicas intermedias que posteriormente serían protonadas (Esquema 62).



Esquema 62

Como ya se ha comentado anteriormente, en nuestro laboratorio se ha llevado a cabo recientemente la reducción de cetonas aromáticas y alifáticas cíclicas catalizada por titanoceno(III) en mezclas THF/H₂O.⁴⁵ En este caso se asumió la formación de un alquil-Ti^{IV} y su posterior protonólisis.

Sin embargo, si el agua puede actuar como un eficaz transferente de hidrógeno atómico en la reducción de radicales carbonados alifáticos a través de su coordinación con complejos de Ti(III), ahora nos planteamos comprobar si un mecanismo alternativo basado en la transferencia directa de hidrógeno desde acuacomplejos de titanoceno(III) hasta titanoxi o hidroxiradicales podría ser una alternativa mecanística para el proceso de reducción de compuestos carbonílicos.

Decidimos por tanto estudiar con mayor detalle esta reacción, para lo cual elegimos como sustrato modelo una cetona aromática, la acetofenona, cuyo oxiradical estaría muy estabilizado.

⁸⁰ Laroff, G. P.; Fessenden, R. W. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 1283-1288.

⁸¹ Fuman, J. W.; Desai, R. C.; LaPrade, J. E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1474-1479.

⁴⁵ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079-1082.

2.1.-Estudio de la reacción de grupos carbonilo con Cp₂TiCl en medio anhidro. Reacciones de pinacolización

Tanto en las reacciones de reducción como de pinacolización de grupos carbonilo mediadas por Cp₂TiCl, la etapa clave sería la formación del oxiradical intermedio. En principio sería razonable que un reductor monoelectrónico como Cp₂TiCl sea capaz de coordinar el grupo carbonilo para generar el correspondiente titanoxiradical en un proceso de reducción de esfera interna. Así, se ha descrito que diversos complejos de Ti^{III} son capaces de catalizar el acoplamiento pinacolínico de aldehídos con altas diastereoselectividades, e incluso de manera enantioselectiva cuando se emplean catalizadores quirales^{11b,41} y este hecho se ha justificado mediante la existencia de los correspondientes titanoxiradicales intermedios. Sin embargo, las cetonas no se han empleado en reacciones de pinacolización mediadas por titanoceno(III) a pesar de que darían lugar a centros cuaternarios de manera estereoselectiva.

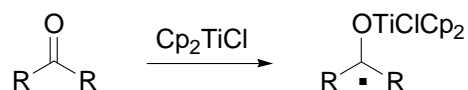


Figura 9

Esto es debido a que en 1996 Barden y Schwartz pusieron de manifiesto la baja reactividad de Cp₂TiCl hacia el acoplamiento pinacolínico de cetonas aromáticas (así como de aldehídos o cetonas alifáticas).^{40a} Este hecho sugiere que en principio el complejo Cp₂TiCl no sería capaz de generar los alcoxiradicales correspondientes.

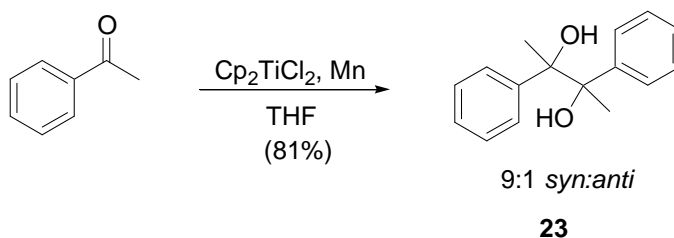
Para comprobar los resultados descritos por Barden y Schwartz en primer lugar ensayamos la reacción de pinacolización de la acetofenona (1.0 mmol) con Cp₂TiCl (1.1 mmol) generado in situ por agitación de Cp₂TiCl₂ (1.1 mmol) y Mn (8.0 mmol). Al contrario de lo observado por los autores anteriormente citados obtuvimos el producto de acoplamiento pinacolínico **23** con un 81 % de rendimiento como una mezcla 9:1 *syn:anti* de diastereoisómeros.⁸²

^{11b}Bensari, A.; Renaud, J-L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863-3865

⁴¹Gansäuer, A. *Chem. Comm.* **1997**, 457-458.

^{40a}Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485.

⁸² La nomenclatura *syn-anti* es la recomendada para estos compuestos: Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of organic compounds*; John Wiley & Sons, Inc. New York, **1994**, p. 122.



Esquema 63

La alta diastereoselección sugiere que el complejo de titanoceno(III) voluminoso está directamente involucrado en el proceso de acoplamiento. También es de destacar que apenas se han descrito procesos de pinacolización de cetonas que conduzcan a los correspondientes pinacoles con alta diastereoselección.⁸³

Este resultado también implica que el Mn presente en el medio tiene un papel crucial en la reacción. De hecho cuando tratamos acetofenona con Cp_2TiCl en ausencia de Mn ⁸⁴ recuperamos casi cuantitativamente la cetona de partida intacta, lo que está de acuerdo con las observaciones previas de Barden y Schwartz.

Titanoceno(III), en ausencia de $\text{Mn}(0)$, es capaz de promover la pinacolización de distintos aldehídos aromáticos como benzaldehído, generando los titanoxiradicales gracias a un proceso de transferencia monoelectrónica de esfera interna.⁸⁵ Sin embargo, en el caso de la acetofenona los resultados anteriormente descritos descartan un mecanismo basado en una transferencia monoelectrónica desde un agente reductor suave como el Cp_2TiCl ($E^\circ = -0.8 \text{ V vs Fe}^+/\text{Fe}$) a la cetona para generar el correspondiente titanoxi radical.⁸

Por otra parte, el Mn presente en el medio es un agente reductor más fuerte ($E^\circ_{\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}} = -1.18 \text{ V}$).⁷⁷ Sin embargo ensayos realizados únicamente con Mn no condujeron a los productos de pinacolización.

Dado que la presencia de ácidos de Lewis metálicos pueden disminuir el valor de E° requerido para la reducción electroquímica de compuestos carbonílicos,⁸⁶ proponemos para

⁸³ (a) Nishiyama, Y.; Shinomiya, E.; Kimura, S.; Itoh, K.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3705-3798. (b) Ogawa, A.; Takeuchi, H.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7113-7114. (c) Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 287-288. (d) Aspinall, H. C.; Greeve, N.; Valla, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1919-1922.

⁸⁴ Tras la generación de Cp_2TiCl por agitación del precatalizador comercial Cp_2TiCl_2 y Mn, dejamos reposar, filtramos la disolución de THF sobrenadante libre de $\text{Mn}(0)$ y la transferimos sobre acetofenona.

⁸⁵ Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Hjøllund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 1252-1262.

⁸ Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 1866-1874.

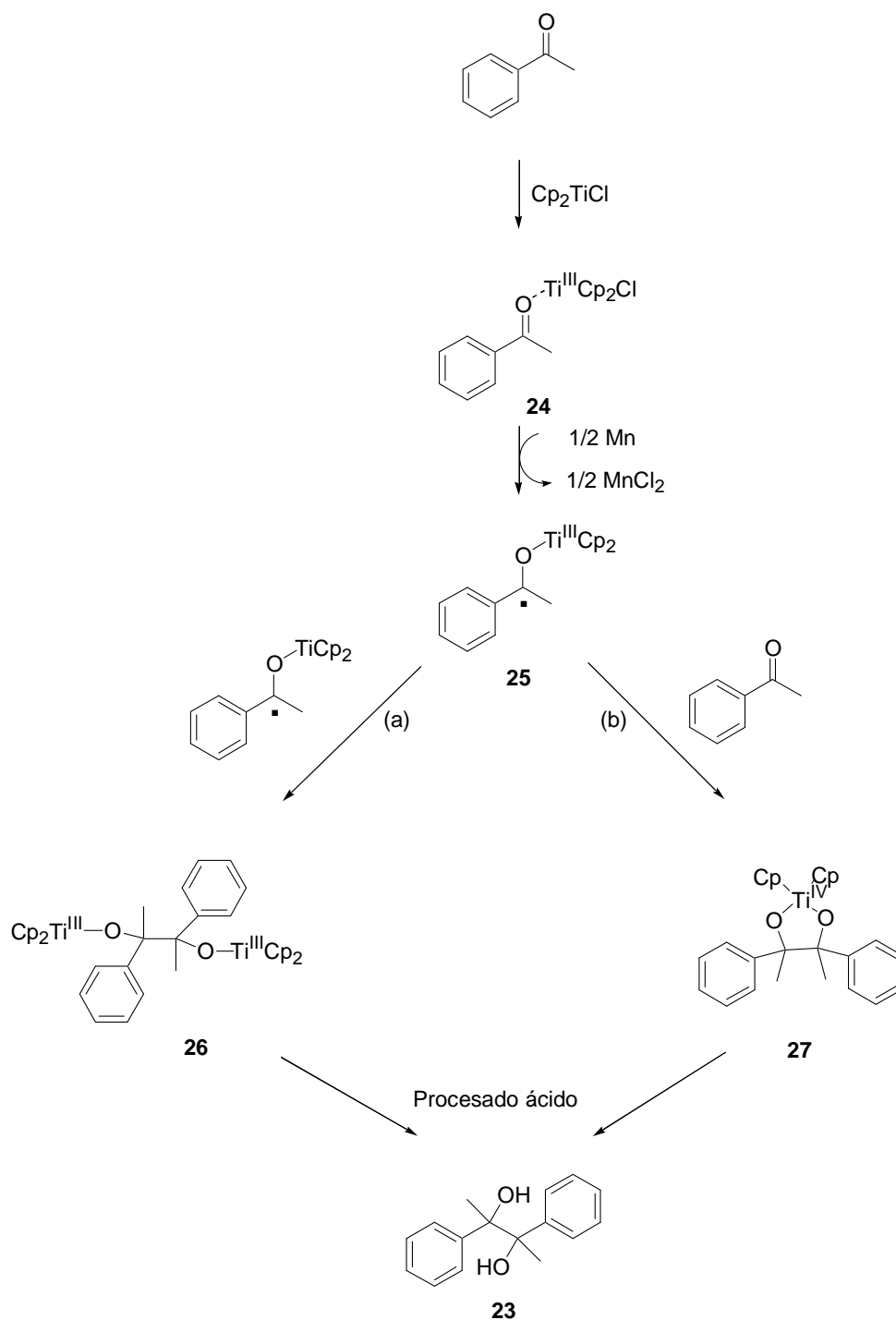
⁷⁷ *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Lide, D. R. Ed.; CRC Press; Boca Raton, FL, 2004; p 8-25, 8-26.

la reacción de acoplamiento pinacolínico de acetofenona mediada por Cp_2TiCl que el complejo de titanoceno(III), no estaría actuando como reductor monoelectrónico sino como ácido de Lewis, activando el compuesto carbonílico y haciendo posible su reducción por parte del Mn presente. Otro ácido de Lewis como MnCl_2 generado en la reducción de Cp_2TiCl_2 a Cp_2TiCl no parece desempeñar ningún papel en la reacción, ya que cuando tratamos acetofenona con la mezcla Mn/ MnCl_2 en las mismas condiciones de reacción recuperamos la cetona de partida inalterada.⁸⁷

Así, el mecanismo propuesto para la reacción de pinacolización de acetofenona promovida por Ti(III) y Mn(0) sería el que se muestra en el siguiente esquema:

⁸⁶ (a) Douch, J.; Mousset, G. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 549-556. (b) Fournier, F.; Fournier, M. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 881-890.

⁸⁷ Mezclas Zn/ ZnCl_2 promueven la pinacolización de la acetofenona. Ver ref.: Tanaka, K.; Kishigami, S.; Toda, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2981-2983.



Esquema 64

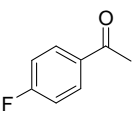
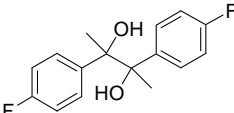
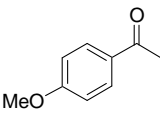
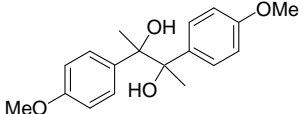

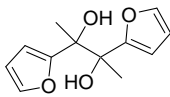
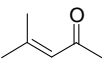
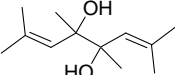

El titanoceno(III) actuaría inicialmente como ácido de Lewis dando lugar a la especie activada **24**, que se reduce por el Mn(0) presente, generando el titanoxiradical **25**. Esta especie podría evolucionar, bien por dimerización (Esquema 64-a) o bien por adición a otra molécula de acetofenona (Esquema 64-b). En cualquier caso tras el procesado ácido final de la reacción se obtendría el pinacol **23** correspondiente.

Para discernir entre ambos procesos llevamos a cabo nuevas experiencias. En concreto en el proceso b el titanoceno(III) no sólo actuaría como ácido de Lewis, sino también como reductor monoelectrónico, siendo en este caso necesario tan sólo 1 mol de Cp₂TiCl por 2 moles de acetofenona de partida; mientras que en el proceso a, la estequiometría de la reacción hace necesario 1 mol de Cp₂TiCl por 1 mol de acetofenona.

Así, llevamos a cabo un ensayo en el que tratamos la acetofenona (1mmol) con sólo 0.5 mmol de Cp₂TiCl (en presencia de Mn) aislándose el correspondiente diol **23** con un 90 % de rendimiento, lo que sugiere que el proceso b (Esquema 64) es el principal mecanismo de reacción bajo estas condiciones. Además, la alta diastereoselección *syn*, se ha asignado tradicionalmente a intermedios de tipo **27**.

Tras este estudio decidimos ensayar esta reacción estereoselectiva de homoacoplamiento pinacolínico mediada por Ti(III)/Mn(0) con otras cetonas conjugadas. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 1

	Cetona	Producto de acoplamiento	Rendimiento % (<i>syn:anti</i>)
1	 28	 29	75 % (4:1)
2	 30	 31	71 % (9:1)
3	 32	 33	91 % (7:3)
4	 34	 35	55 % (7:3)
5	 36	-----	---

Aunque las cetonas alifáticas, como 2-decanona **36**, no reaccionan bajo estas condiciones, la reacción parece ser general para el homoacoplamiento pinacolínico de cetonas aromáticas (entradas 1-3) y α,β -insaturadas, como el óxido de mesitilo **34**, obteniéndose los dioles correspondientes con buenos rendimientos y manteniéndose la diastereoselectividad *syn* en todos los casos.

Además, la utilización de un agente regenerador de Ti^{III} puede permitirnos llevar a cabo la reacción de acoplamiento utilizando cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl .

En los últimos años se han descrito procedimientos para llevar a cabo las reacciones mediadas por $Ti(III)$ utilizando sólo cantidades subestequiométricas de este metal. El reactivo clave es un agente regenerador de Cp_2TiCl_2 que junto a la presencia simultánea de Mn metálico permite la obtención de titanoceno(III) cerrando así el ciclo catalítico.

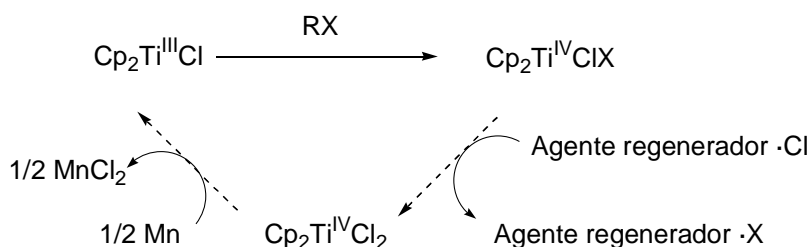
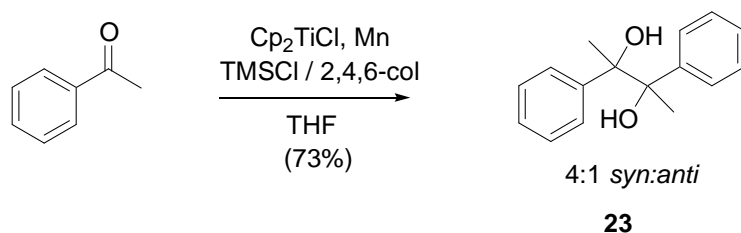


Figura 10

Decidimos utilizar la mezcla $Mn/TMSCl/2,4,6$ -colidina desarrollada previamente en nuestros laboratorios como agente regenerador de Cp_2TiCl .¹⁰ En primer lugar comprobamos que en ausencia de titanio esta mezcla es incapaz de promover el acoplamiento pinacolínico de la acetofenona. A continuación llevamos a cabo la reacción de pinacolización de la acetofenona (1 mmol) con una cantidad subestequiométrica de Cp_2TiCl (0.2 mmol) junto al sistema Mn (8 mmol) / $TMSCl$ (4 mmol) / $2,4,6$ -colidina (7 mmol) obteniendo el diol correspondiente con un 73 % de rendimiento. Sin embargo, bajo estas condiciones la diastereoselección disminuyó hasta una proporción 4:1 de una mezcla de estereoisómeros *syn:anti*.

¹⁰ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1935-1938.

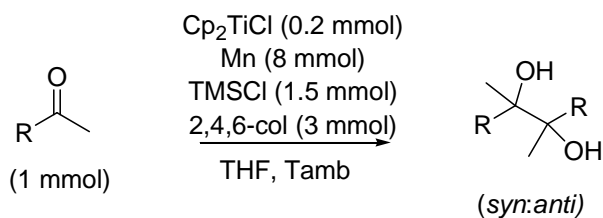


Esquema 65

Aunque el rendimiento es satisfactorio, esta disminución en la diastereoselección estaría indicando que el acoplamiento pinacolínico no se ha dado entre titanoxiradicales, sino que debido a la presencia del agente regenerador se produce la ruptura de los enlaces O-Ti de las especies intermedias antes de que la reacción de acoplamiento tenga lugar. En este caso estaríamos observando la estereoselección de un acoplamiento vía sililoxiradicales.

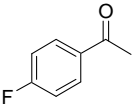
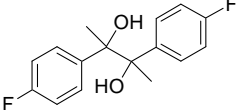
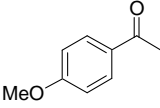
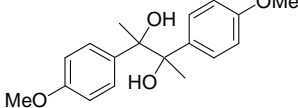

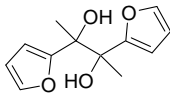
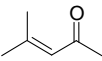
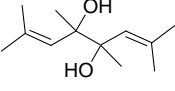
Teniendo en cuenta que es la alta estereoselección la que da mayor valor sintético al proceso, intentamos mejorarla disminuyendo la cantidad de agente regenerador. Cuando se utilizó sólo 1.5 mmol de TMSCl y 3 mmol de 2,4,6-colidina se obtuvo el producto de acoplamiento pinacolínico con un 83 % de rendimiento, recuperándose completamente la estereoselectividad (9:1 *syn:anti*).

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para el acoplamiento pinacolínico de cetonas utilizando cantidades subestequiométricas del catalizador metálico, sometimos otras cetonas aromáticas a estas mismas condiciones (Esquema 66), obteniendo los productos de acoplamiento con buenos rendimientos y con las mismas estereoselección que en el proceso utilizando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl_2 (Tabla 2).



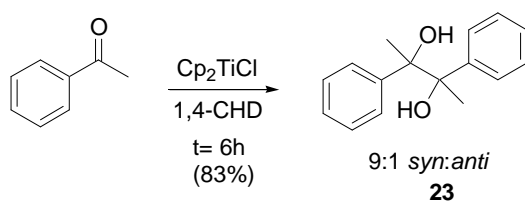
Esquema 66

Tabla 2

	Cetona	Producto de acoplamiento	Rendimiento % (<i>syn:anti</i>)
1			75 % (4:1)
2			68 % (7:3)
3			60 % (7:3)
4			75 % (7:3)

2.2.-Estudio de la reacción de grupos carbonilo con Cp₂TiCl en presencia de agua. Reacción de reducción

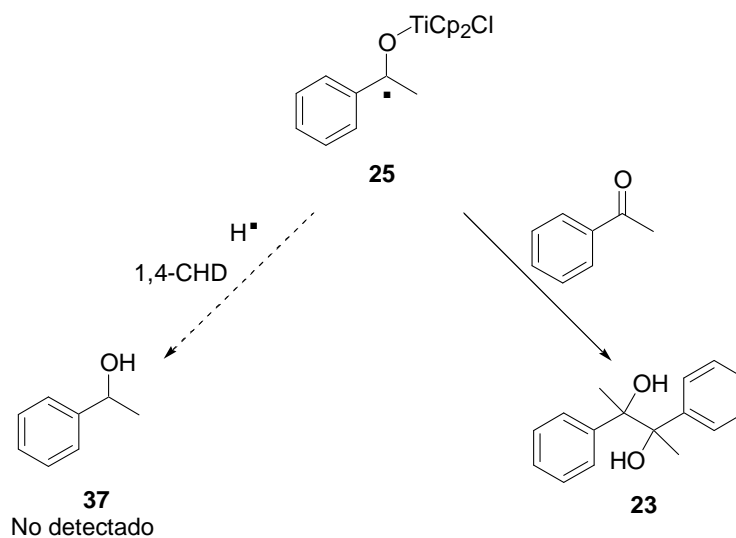
Como hemos descrito anteriormente cuando se trató acetofenona (1 mmol) con titanoceno(III) (1.1 mmol) en condiciones estrictamente anhidras (Esquema 63), se obtuvo únicamente el producto de acoplamiento pinacolínico, no detectándose el alcohol derivado de un proceso de reducción. Este hecho descarta cualquier transferencia de hidrógeno atómico desde el disolvente (THF) hacia alcoxi o titanoxi radicales en estas condiciones. De hecho, incluso cuando se hizo la reacción en presencia de un reactivo donador de átomo de hidrógeno como el 1,4-ciclohexadieno (10 mmol), sólo se obtuvo el pinacol **23** con un 83% de rendimiento y tampoco se detectó el alcohol bencílico producto de la reducción de la acetofenona (Esquema 67).



Esquema 67

Es conocido que en reacciones de transferencia de átomos de hidrógeno (HAT), la energía de activación (E_a) depende linealmente de la entalpía de la reacción (ΔH) (ecuación de Evans-Polanyi),⁸⁸ definida en este caso como la diferencia entre las energías de disociación de enlace (EDE) del dador y del aceptor.⁸⁹ La velocidad de esta transferencia dependerá por tanto de la fortaleza del enlace (EDE) que se rompe y la del que se forma. Habría que considerar tanto la estabilización por resonancia del radical que se forma como la liberación estérica que se da en la formación del nuevo radical.

En este caso, la presencia de un sistema π y un heteroátomo garantizan la estabilidad del radical y por tanto disminuyen la fuerza motriz del proceso provocando que la transferencia de átomos de hidrógeno a este tipo de radicales sea menos eficaz que la transferencia a radicales carbonados alifáticos ($\text{EDE}(1\text{-feniletanol}) = 80.3 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\text{EDE}(\text{isobutano}) = 95.7 \text{ kcal mol}^{-1}$)⁹⁰ (Esquema 68).



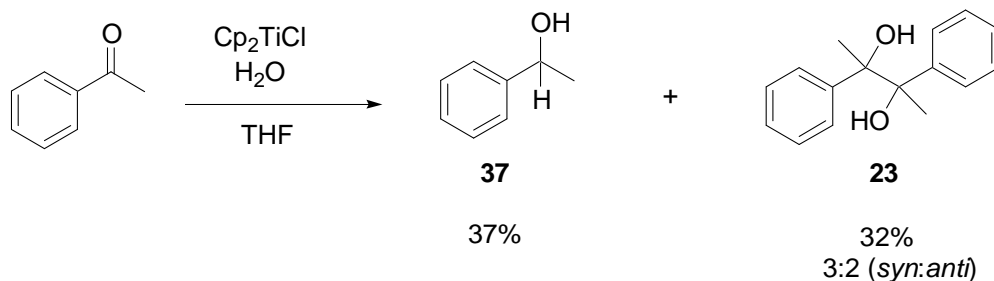
Esquema 68

⁸⁸ Tedder, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 401-410.

⁸⁹ Mader, E. A.; Davidson, E. R.; Mayer, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5153-5166.

⁹⁰ Luo, Y-R. *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*. CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, **2003**.

Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de acetofenona (1 mmol) con titanoceno(III) (1.1 mmol) en presencia de agua (10 mmol) se obtuvo una mezcla del producto de reducción **37** y del producto de acoplamiento pinacolínico **23** en aproximadamente la misma proporción (Esquema 69).⁹¹



Esquema 69

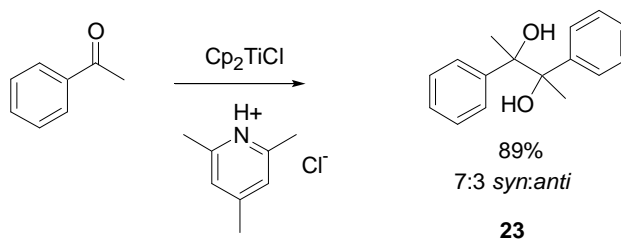
La estereoselección en la formación de los pinacoles disminuyó, obteniéndose una mezcla 3:2 de estereoisómeros *syn:anti*, lo que sugiere que la pinacolización no se produce entre los titanoxiradicales intermedios (figura 9), sino que en estas condiciones se ha producido la hidrólisis de los enlaces O-Ti antes de que se produzca la reacción de pinacolización. El acoplamiento de los hidroxiradicales resultantes (especie **22**) parece ser menos estereoselectivo debido a que los grupos hidroxilo son menos voluminosos que los correspondientes grupos titanoxi. Además hemos de destacar que estos hidroxiradicales de tipo **22** no parecen haber dado lugar de manera completa una segunda reducción y su posterior protonación para generar el correspondiente alcohol **37** como sucedería según el mecanismo propuesto por House.

Según dicho mecanismo el pKa de la fuente de protones tiene una gran influencia, ya que la protonólisis del titanoxiradical hacia el hidroxiradical sería la etapa clave del proceso. Para comprobar este hecho en nuestras condiciones de reacción llevamos a cabo la reacción de la acetofenona (1 mmol) con titanoceno(III) (1.1 mmol) en presencia de clorhidrato de 2,4,6-colidina (col·HCl) (pKa= 7.43) (10 mmol) que nos aseguraría la protonólisis del enlace O-Ti. De hecho su uso como regenerador en química de titanoceno(III) se basa en dicha protonólisis.⁹ De manera intuitiva se podría afirmar que en estas condiciones ácidas se garantizaría también la protonólisis de los enlaces C-Ti que se pudieran formar en el medio de reacción.

⁹¹ En el caso de los radicales carbonados alifáticos, en estas condiciones sólo se obtienen productos de reducción (Esquema 41).

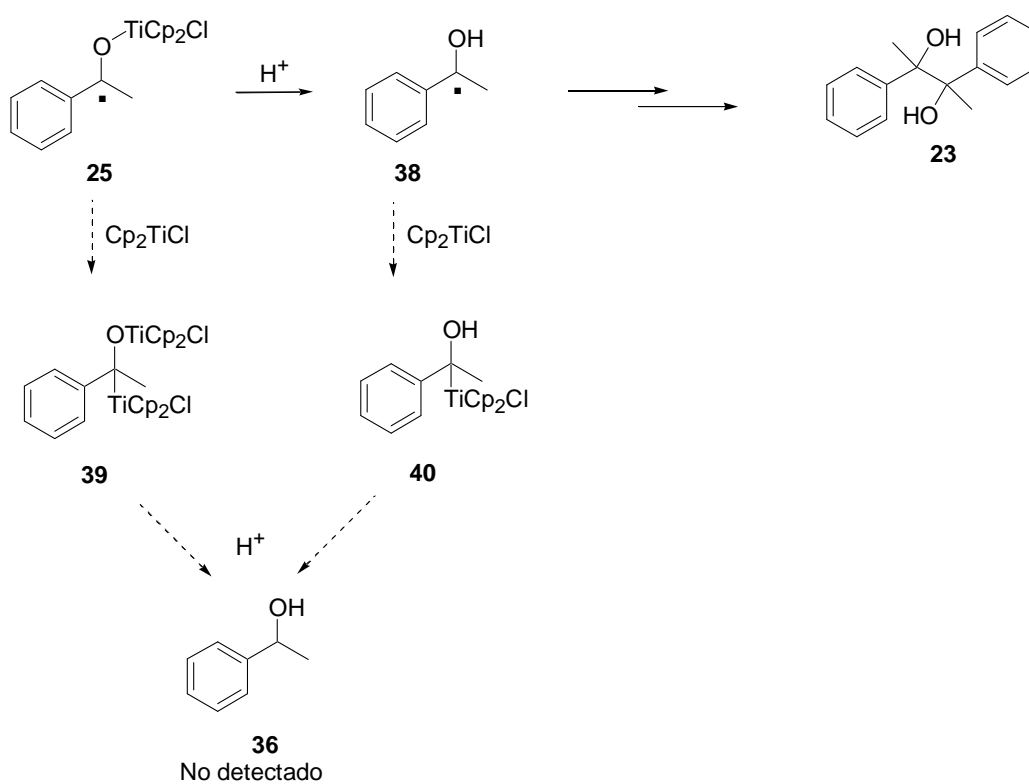
⁹ Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 101-103.

Cuando se llevó a cabo dicho ensayo, se obtuvieron los productos de acoplamiento pinacolínico en un 89 % de rendimiento como mezcla 7:3 *syn:anti* de estereoisómeros observándose únicamente trazas del producto de reducción (Esquema 70).



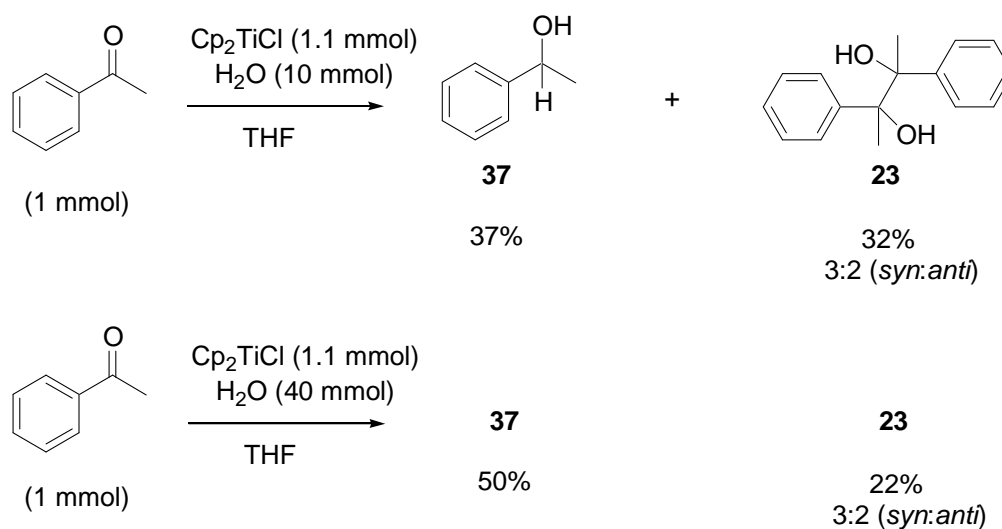
Esquema 70

Esta experiencia sugiere que en la reacción no se forman especies organometálicas como **39** ni carbaniones cuya protonólisis conduciría al alcohol **36** (Esquema 71). De hecho la pérdida en estereoselección sugiere que debido a la presencia del clorhidrato de 2,4,6-colidinio el acoplamiento pinacolínico tiene lugar a través de hidroxiradicales. Así, podría descartarse la formación de estas especies organometálicas **39** y **40**, ya que no parece probable que tenga lugar la protonólisis selectiva de los enlaces O-Ti en presencia de los enlaces C-Ti.



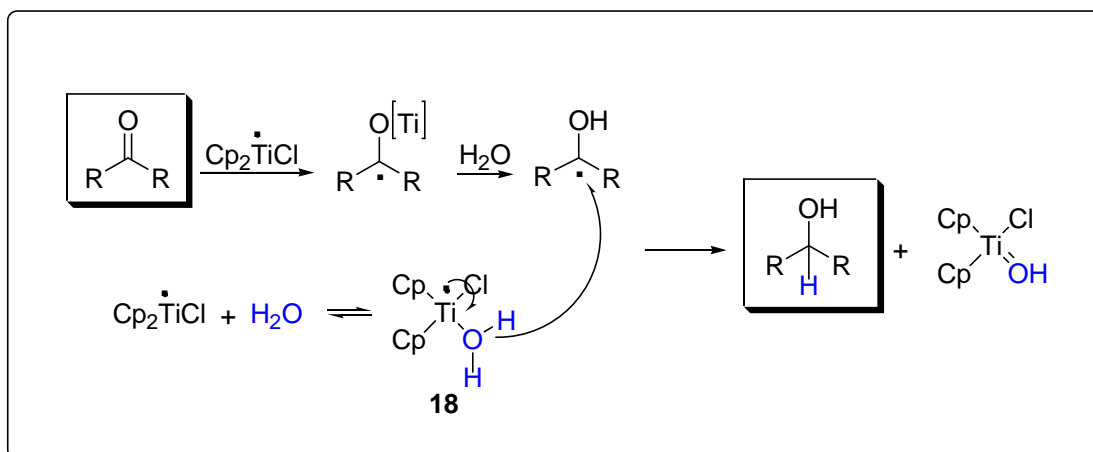
Esquema 71

Según se desprende de los resultados experimentales, si el producto de reducción proviniese de una segunda reducción de titanoxiradicales **25** o de hidroxiradicales **38**, la proporción de producto de reducción frente a producto de pinacolización dependería de la concentración de reductor (Cp_2TiCl) puesto que la protonólisis de la especie titanoxiradical es rápida. Sin embargo, al aumentar la concentración de agua aumenta la proporción de producto de reducción. De hecho cuando aumentamos la cantidad de agua (hasta 40 mmol agua/mmol acetofenona), observamos un aumento del producto de reducción en detrimento del producto de acoplamiento pinacolínico (Esquema 72).



Esquema 72

Todos estos resultados experimentales parecen descartar que los productos de reducción deriven de la protonólisis de un derivado organometálico de Ti. Esto nos permite sugerir un mecanismo alternativo similar al descrito en el caso de los radicales carbonados alifáticos, cuyo paso clave es la reducción vía transferencia directa de átomo de hidrógeno desde el acuacomplejo **18** formado entre agua y titanoceno(III) hasta el titanoxi o el hidroxiradical (Esquema 73).



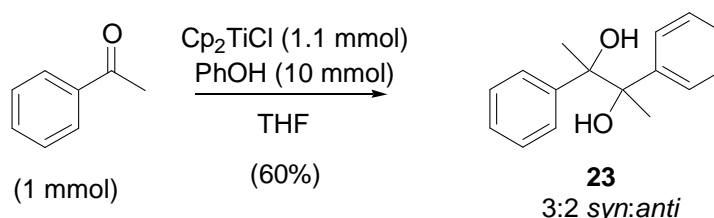
Esquema 73

Este mecanismo justifica todos los resultados experimentales. Así por ejemplo al aumentar la concentración de agua aumenta la proporción de la especie reductora ($\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{OH})_2$) y por consiguiente la proporción de producto de reducción. De este mecanismo propuesto se desprende también que sólo aquellos donadores de hidrógeno que se coordinen al metal serán eficaces como reductores en estas condiciones de reacción.

2.3.-Estudio de la reacción de grupos carbonilo con Cp_2TiCl en presencia de otras posibles fuentes de hidrógeno atómico

En este sentido se han ensayado otros posibles transferentes de átomos de hidrógeno en la reducción de la acetofenona.

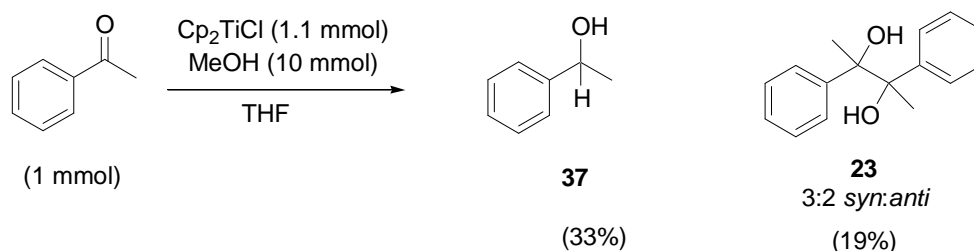
Cuando se utilizó fenol como fuente de hidrógeno, con un pK_a menor que el agua pero peor ligando, se obtuvo como cabía esperar una mezcla de los pinacoles estereoisómeros sin una gran estereoselección, 3:2 *syn:anti* (Esquema 74).



Esquema 74

El metanol es más parecido al agua en cuanto a su capacidad de coordinación y por tanto podría actuar de forma eficaz como donador de hidrógeno. Así, cuando se llevó a cabo la reacción de pinacolización de acetofenona en presencia de metanol, se obtuvo

mayoritariamente el producto de reducción, 1-feniletanol, junto con el producto de pinacolización sin apenas estereoselección (Esquema 75).



Esquema 75

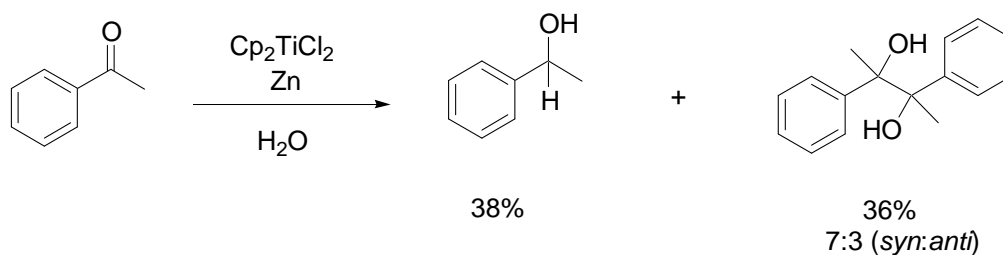
Este resultado sugiere que al igual que en los procesos de reducción de radicales carbonados alifáticos por parte de acuacomplejos de Ti(III), la coordinación eficaz del dador de átomos de hidrógeno no es condición suficiente sino que también son relevantes consideraciones energéticas. Esta es la primera vez que se propone un mecanismo alternativo al propuesto por House para la reducción de compuestos carbonílicos en presencia de un metal reductor y medio prótico. Creemos además que este mecanismo podría ser el que está operando realmente en procesos de reducción relacionados como puede ser reducciones con Sm(II) y H_2O . Son necesarias más experiencias y cálculos teóricos que apoyen o descarten esta hipótesis.

2.4.-Aplicaciones sintéticas. Reducción de grupos carbonilo aromáticos en agua como disolvente

Una de las conclusiones de nuestro estudio de la utilización de agua como fuente de hidrógeno en la reducción de grupos carbonilo es que nuestro sistema de reducción es compatible con el agua, lo que llevado al extremo permitiría llevar a cabo la reacción en agua, con las ventajas medioambientales que ello conllevaría.

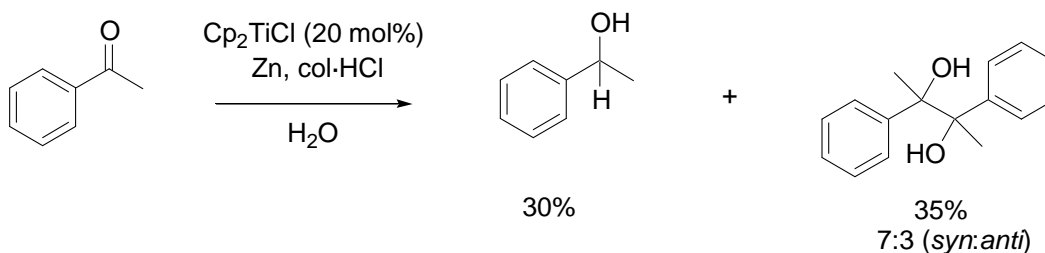
Así, el titanoceno(III) se puede generar directamente en agua, por agitación de Cp_2TiCl_2 con Zn en ausencia de oxígeno. Bajo estas condiciones se ha descrito un método para la reducción y acoplamiento pinacolínico de aldehídos y cetonas aromáticas con titanoceno(III) y Zn en agua.⁹²

⁹² Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Synthesis*, **2005**, 2619-2622.



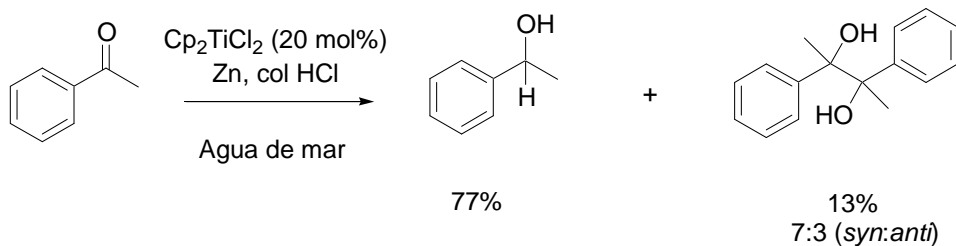
Esquema 76

Desde un punto de vista medioambiental y económico, sería además interesante utilizar la menor cantidad posible de catalizador metálico. En este sentido, hemos comprobado que se puede utilizar cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 incorporando al medio clorhidrato de 2,4,6-colidina como agente regenerador de Cp_2TiCl_2 pudiendo llevar a cabo la reacción con resultados similares a la llevada a cabo con cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl_2 .



Esquema 77

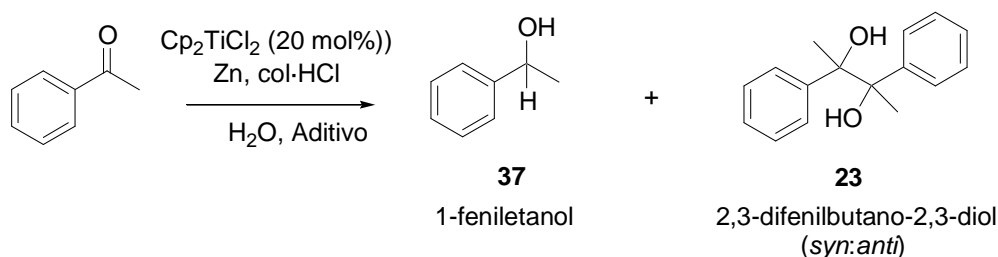
Dado que la fuente de agua más abundante y accesible es el mar, decidimos llevar a cabo la reacción directamente en agua de mar, lo que podría encontrar aplicaciones industriales. En estas condiciones conseguimos aislar con buen rendimiento (77%) el correspondiente producto de reducción, aumentando considerablemente su proporción respecto del producto de acoplamiento pinacolínico.



Esquema 78

Este aumento en la proporción del producto de reducción respecto al producto de acoplamiento pinacolínico (6:1) al utilizar agua de mar nos llevó a estudiar la influencia de

la adición de sales en el medio de reacción con objeto de aumentar aún más la proporción de producto de reducción.



Esquema 79

Los resultados obtenidos utilizando diferentes tipos de cationes y aniones, así como diferentes proporciones se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3

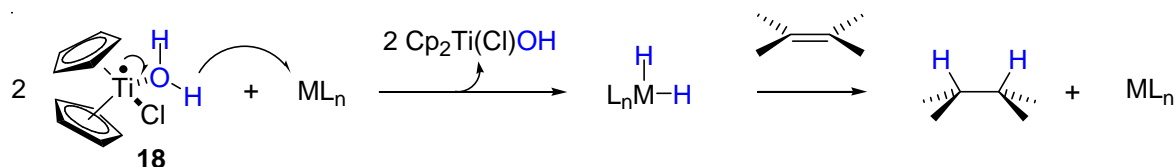
Entrada	Aditivo (%)	Reducido : Pinacol 37 : 23	Rendimiento (%)
1	-----	3:2	58 %
2	KCl (5 %)	3:2	40 %
3	KCl (10 %)	4:1	50 %
4	KCl (20 %)	9:1	58 %
5	NaCl (5 %)	4:1	62 %
6	NaCl (10 %)	4:1	63 %
7	KBr (5 %)	4:1	43 %
8	NaBr (5 %)	4:1	46 %
9	AcNa (5 %)	7:3	63 %
19	NaBF ₄ (5 %)	3:2	45 %

Aunque como se puede observar el sistema es poco sensible a la naturaleza de las sales ensayadas, obteniéndose rendimientos similares, los resultados sugieren que un aumento en la concentración de sal (entradas 2 a 4) aumenta la proporción de producto reducido en detrimento del producto de acoplamiento pinacolínico hasta proporciones interesante sintéticamente. Este efecto puede deberse a la competencia por la coordinación al grupo carbonilo de los cationes y el complejo de Cp_2TiCl , lo que mantiene baja la concentración de oxi o titanoxiradical mientras que la concentración de la especie reductora $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{H}_2\text{O})$ se mantiene constante.

3. Estudios sobre la reducción de olefinas por transferencia de hidrógeno del agua mediada por Ti(III)

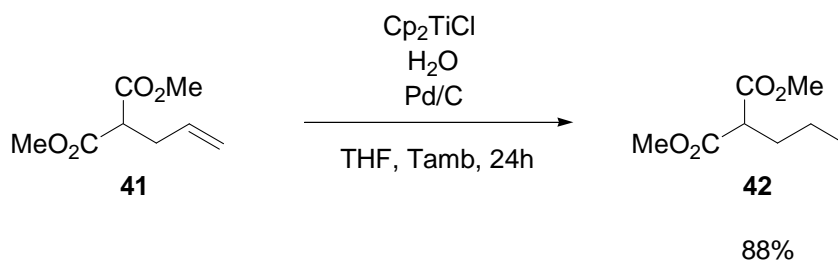
Tras los estudios anteriores, nos planteamos si la transferencia de hidrógeno desde el agua mediada por Ti^{III} podría darse no sólo hasta radicales carbonados sino también a otros metales de transición generando, de esta manera, hidruros metálicos que podrían aplicarse a reacciones de hidrogenación de alquenos.

En concreto, la hidrogenación catalítica de enlaces múltiples C-C se basa habitualmente en el uso de hidruros metálicos, tradicionalmente generados por adición oxidante de diferentes metales de transición a hidrógeno molecular. El sistema agua-titanoceno(III) podría facilitar la transferencia de hidrógeno atómico a estos metales de transición, generando los correspondientes dihidruros metálicos. Estas especies podrían subsiguientemente llevar a cabo la hidrogenación de alquenos o alquinos (Esquema 80).



Esquema 80

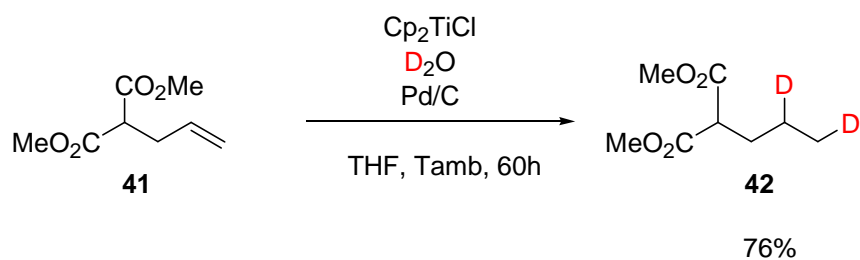
En un primer ensayo tratamos alilmalonato de dimetilo **41** (1 mmol) con un exceso de Cp_2TiCl (2.5 mmol), H_2O (10 mmol) y una cantidad subestequiométrica (0.1 mmol) de Pd/C como catalizador de hidrogenación, con lo que obtuvimos el producto de hidrogenación **42** esperado con un 88 % de rendimiento.



Esquema 81

Este primer resultado apoyaba nuestra hipótesis inicial, mostrando como complejos Ti^{III} -agua transfieren hidrógeno atómico a otros metales de transición, lo que sería un fenómeno sin precedentes hasta la fecha.

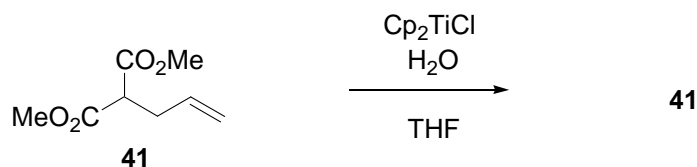
A fin de confirmar la procedencia de los hidrógenos en el producto reducido, llevamos a cabo un ensayo utilizando agua deuterada, obteniéndose el correspondiente derivado doblemente deuterado, revelando así el papel esencial del agua en la reducción.



Esquema 82

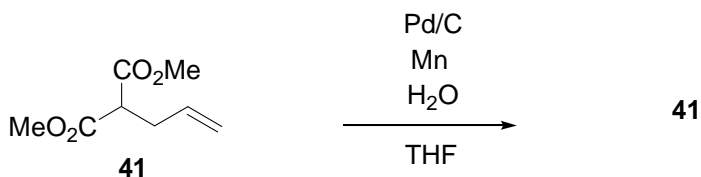
Para obtener mayor información sobre el mecanismo por el que transcurre este proceso, llevamos a cabo diversos ensayos a fin de conocer las especies imprescindibles en el proceso.

Así, cuando tratamos nuestro sustrato modelo **41** (1 mmol) con Cp_2TiCl (2.5 mmol) y agua (10 mmol), en ausencia de un catalizador de hidrogenación, recuperamos intacto el alqueno de partida, confirmando así, que el catalizador metálico es crucial como transportador de hidrógeno hasta el sustrato de la hidrogenación.



Esquema 83

El papel esencial del titanoceno(III) en la reacción se comprobó con el siguiente ensayo: cuando tratamos el alqueno **41** (1 mmol) con Pd/C (0.1 mmol), Mn (8 mmol) y agua (10 mmol), tan sólo recuperamos el producto de partida inalterado. Este ensayo control también descarta la posible, aunque poco probable, generación de hidrógeno vía reacción entre Pd/C y agua.



Esquema 84

Aunque este ensayo muestra que la presencia de Cp_2TiCl es necesaria, hemos de tener en cuenta que la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de Mn metálico que tiene un poder reductor considerable ($E^\circ = -1.185 \text{ V}$),⁷⁷ por lo que podríamos considerar un mecanismo alternativo basado en la generación de H_2 mediante una reacción

⁷⁷ *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Lide, D. R. Ed.; CRC Press; Boca Raton, FL, 2004; p 8-25.

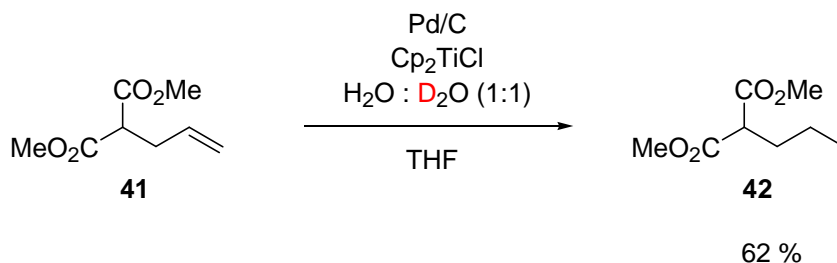
lenta entre Mn(0) y agua. Para descartar o confirmar esta vía, tratamos el alilmalonato de dimetilo (1 mmol) con Pd/C (0.1 mmol), H₂O (10 mmol) y Cp₂TiCl (2.5 mmol) pero en ausencia de Mn(0),⁹³ obteniendo bajo estas condiciones el producto de hidrogenación **42** esperado, mostrando así que la presencia de manganeso en el medio de reacción no es imprescindible para que se de la reducción.

Con todos estos ensayos, no parece probable que el proceso de hidrogenación en estas condiciones transcurra por generación de H₂.

Además Barden y Schwartz han descrito que mezclas titanoceno(III) y agua son estables en ausencia de oxígeno^{40a} y, teniendo en cuenta que nunca hemos observado la evolución de hidrógeno gaseoso u otra señal de descomposición en mezclas Ti^{III}-H₂O, podríamos descartar también la posible generación de H₂ por reacción entre ambas especies.

Con todos estos resultados el mecanismo más probable para racionalizar la reacción de hidrogenación en estas condiciones sería la transferencia de hidrógeno atómico desde el acuacomplejo **18** hasta el catalizador de hidrogenación. En bibliografía tan sólo se ha descrito un precedente de este tipo de transferencia entre un complejo metal-agua hasta otro metal de transición. En él se ha sugerido que puede ocurrir la transferencia de hidrógeno atómico desde el agua coordinada a Zn metálico hasta Pd/C.⁹⁴

Junto a todos estos resultados experimentales, obtuvimos otra evidencia sólida a favor de este mecanismo cuando calculamos el efecto isotópico de este proceso. Así, cuando tratamos el alilmalonato de dimetilo (1 mmol) con Cp₂TiCl (2.5 mmol), Pd/C (0.1 mmol) como catalizador de hidrogenación y en presencia de una mezcla equimolecular H₂O (5 mmol)/ D₂O (5 mmol) (Esquema 85), obtuvimos el correspondiente producto hidrogenado **42** sin incorporación de deuterio alguna, lo que indica un efecto isotópico muy elevado para nuestro proceso de reducción.



Esquema 85

⁹³ Tras la generación de Cp₂TiCl por agitación de Cp₂TiCl₂ y Mn metálico, transferimos la disolución de titanoceno(III) en THF, libre de Mn(0) sobre una mezcla de H₂O, Pd/C y el alqueno **41**.

^{40a} Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485.

⁹⁴ Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Wiener, H.; Sasson, Y. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 305-308.

Sin embargo el valor de efecto isotópico descrito para los procesos de hidrogenación con hidrógeno gaseoso es de $k_H/k_D = 1$.⁹⁵ Esta diferencia en los valores de efecto isotópico entre ambos procesos nos indica que los mecanismos por los que transcurren son diferentes.⁶²

Además, nuestras observaciones experimentales e hipótesis mecanísticas se han visto confirmadas a través de estudios teóricos.

Mediante los cálculos realizados en la Universidad Autónoma de Madrid⁹⁶ se ha estudiado la transferencia de átomo de hidrógeno desde el agua coordinada a titanoceno(III) hacia un complejo de paladio(0) bajo condiciones homogéneas, utilizando como modelo Pd(acroleína)₂ (similar a Pd(dba)₂) evitando así las dificultades propias de los estudios en sistemas que involucran metales en fase heterogénea. Así, se encontró un estado de transición con una energía de activación moderada (17.3 kcal mol⁻¹), lo que sugiere que esta transferencia sería el paso limitante en la velocidad del proceso (Figura 11). Para el análogo con D₂O, la barrera energética fue mayor (18.4 kcal mol⁻¹), lo que sugiere un efecto isotópico elevado, mayor de 7, que coincide con nuestras observaciones experimentales.

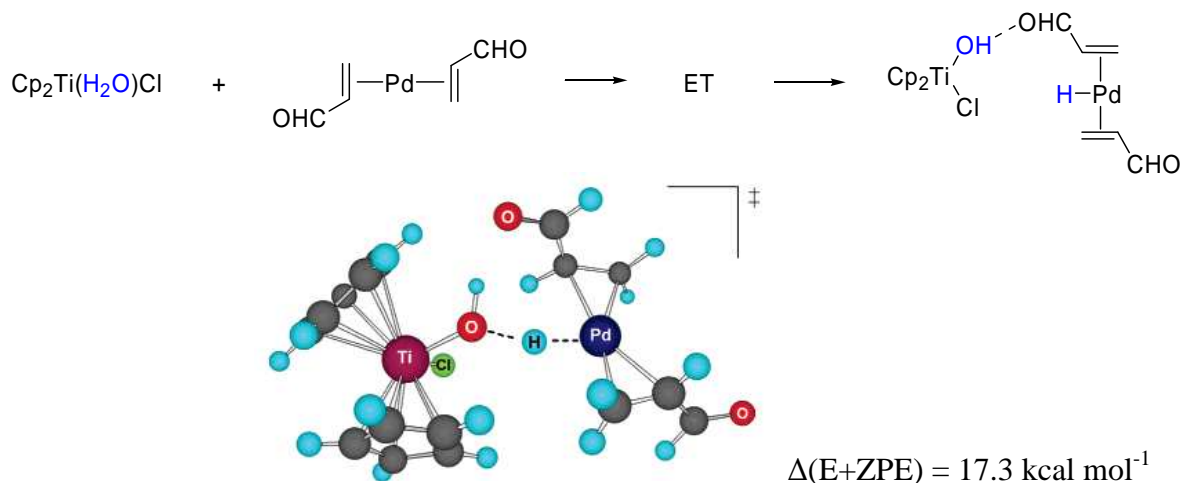


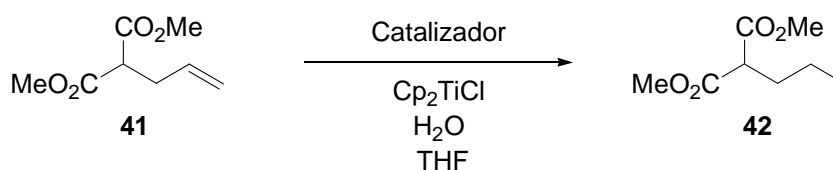
Figura 11

⁹⁵ Siegel, S.; Ohrt, D. W. *Chem. Comm.* **1971**, 1529-1530.

⁶² March, J. *Advanced Organic Chemistry*. 4^a ed.; John Wiley & Sons. **1992**; pp 226-230.

⁹⁶ Cárdenas D. J.; Buñuel, E. UAM. Ver Supp. Inf.: *Org. Lett.* **2007**, 9, 2195-2198.

En base a estos resultados se continuó el estudio utilizando alilmalonato de dimetilo como sustrato modelo y se ensayó la reacción de hidrogenación utilizando diversos complejos metálicos con distintos soportes, seleccionando los utilizados más habitualmente en la hidrogenación catalítica de olefinas. La reacción se llevó a cabo sobre el alqueno modelo **41** (1 mmol) con cantidades subestequiométricas de catalizador de hidrogenación (0.1 mmol) y en presencia de H₂O (10 mmol) y de una cantidad estequiométrica de titanoceno(III) (2.5 mmol), en THF y a temperatura ambiente. En la tabla 4 se muestran los resultados obtenidos:



Esquema 86

Tabla 4

Catalizador de hidrogenación	Producto de hidrogenación (%)
Pd/C	88 %
Pt/C	10 %
Pd/Alúmina	62 %
Rh/Alúmina	70 %
Pd ₂ (dba) ₃ ·dba	53 %
PdCl ₂	11 %
PtO ₂	8 %

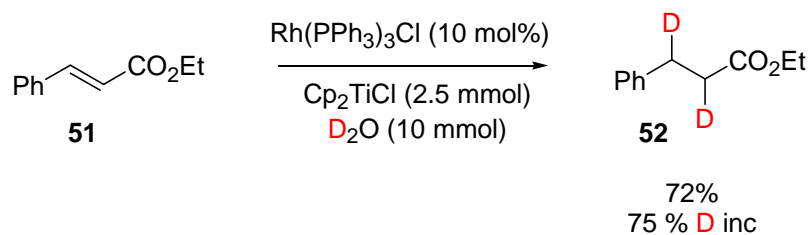
El mejor resultado se logró al utilizar Pd/C como catalizador, aislándose el alqueno **41** en un 88 % de rendimiento.

Así, decidimos ensayar estas condiciones de reacción sobre distintos sustratos, comprobando la generalidad de nuestro método. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 5

	Alqueno	Catalizador	Producto de hidrogenación	Rendimiento %
1		Pd/C		53 %
2		Pd/C		56 %
3		Pd(dba) ₂		42 %
4		Pd/C		37 %
5		Pd/Alúmina		38 %
6		Pd(dba) ₂		99 %
7		Pd/C		27 %
8		Rh(PPh ₃) ₃ Cl		52 %

En todos los casos obtuvimos los productos de hidrogenación esperados, tanto en condiciones heterogéneas (Pd/C, Pd/Alúmina) como en condiciones homogéneas (Pd(dba)₂, Rh(PPh₃)₃Cl). En este último caso (entrada 8) también se llevó a cabo la reacción en presencia de D₂O en lugar de H₂O, obteniéndose el derivado reducido **52** con un 72 % de rendimiento y con un 75 % de incorporación de deuterio (Esquema 87).

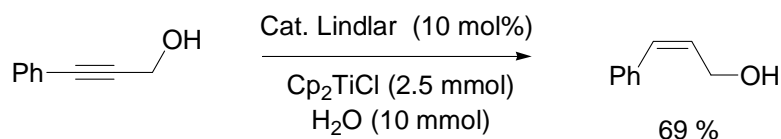


Esquema 87

La utilización del catalizador de Wilkinson abre la posibilidad al uso de catalizadores de rodio quirales⁹⁷ para llevar a cabo la hidrogenación enantioselectiva de alquenos con el sistema H₂O/Cp₂TiCl.

⁹⁷ Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.

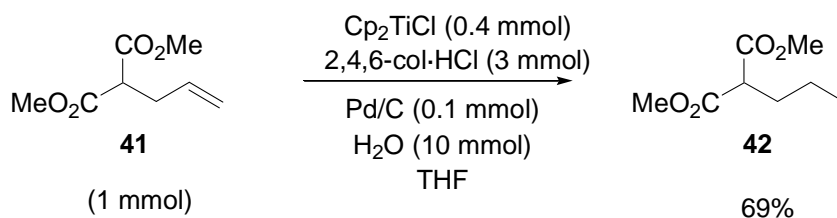
También se ha llevado a cabo con éxito la hidrogenación parcial de alquinos utilizando el sistema $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{H}_2\text{O}$ en presencia del catalizador de Lindlar obteniendo los alquenos correspondientes con buenos rendimientos (Esquema 88).⁹⁸



Esquema 88

La configuración *cis* de estos alquenos coincidió con la esperada para la hidrogenación convencional de alquinos utilizando hidrógeno gaseoso y catalizador de Lindlar, lo que de nuevo apoya un proceso que transcurre vía transferencia de hidrógeno hasta el metal de transición.⁹⁹ Un proceso alternativo de transferencia electrónica del Ti^{III} al alquino, seguido de una protonación daría lugar a los alquenos *trans*, como ocurre en las reducciones de alquinos con metales reductores.¹⁰⁰

Junto a las ventajas medioambientales y económicas que conlleva el uso de agua en lugar de hidrógeno gaseoso en la hidrogenación de olefinas y el uso de pequeñas cantidades de catalizador de hidrogenación, sería también de interés disminuir la cantidad del complejo de Ti^{III} . Para ello se hace necesaria la introducción de un sistema regenerador del mismo a partir del complejo de Ti^{IV} generado y que sea compatible con el agua. Basándonos en estas características, elegimos como regenerador el clorhidrato de 2,4,6-colidina⁹ y llevamos a cabo un primer ensayo sobre nuestro sustrato modelo **41**, disminuyendo la proporción de titanoceno de partida hasta un 40 mol%, con lo que aislamos el producto de hidrogenación correspondiente en buen rendimiento (Esquema 89).



Esquema 89

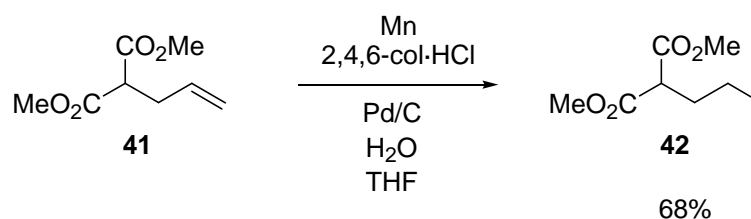
⁹⁸ Estévez, R. E.; *Tesis Doctoral*, UGR, en curso. Ver: *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195-2198.

⁹⁹ Siegel, S. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1991; Vol. 8, pp 417-422.

¹⁰⁰ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed.; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 2001; Part B, p 295.

⁹ Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103.

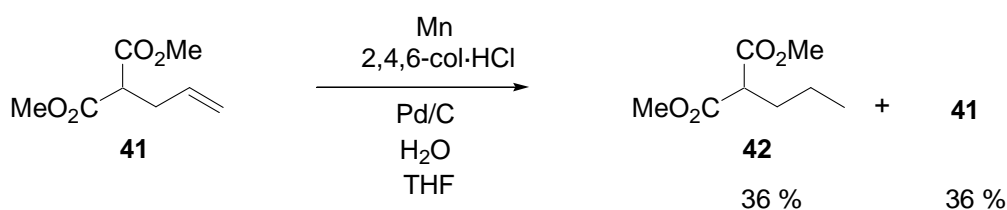
Tras este resultado, decidimos llevar a cabo un ensayo control en ausencia de titanoceno(III) para comprobar que el producto de hidrogenación obtenido se debe a la presencia en el medio del complejo de Ti^{III} . Sin embargo, en ausencia de Cp_2TiCl , cuando tratamos el alilmalonato de dimetilo (1 mmol) en presencia de Mn (8 mmol), Pd/C (0.1 mmol), H_2O (10 mmol) y 2,4,6-colidina-HCl (3 mmol) en THF (20 mL), logramos aislar el alcanano **42** con un 68 % de rendimiento (Esquema 90), lo que indicaba que bajo estas condiciones estaba actuando un mecanismo de reacción diferente.



Esquema 90

En este caso, la presencia de un metal reductor como manganeso ($E^\circ = -1.185 \text{ V}$)⁷⁷ en el medio ácido derivado del clorhidrato de 2,4,6-colidina ($pK_a = 7.43$)⁷⁰ podría generar hidrógeno gaseoso responsable de la hidrogenación del alqueno. Para comprobarlo llevamos a cabo una experiencia agitando Mn, H_2O y 2,4,6 colidina-HCl en THF, observándose el desprendimiento de gas. De hecho cuando este gas se transfiere sobre una mezcla de Pd/C y el alqueno modelo **41** en THF, se obtiene el correspondiente producto hidrogenado en un 66 % de rendimiento, confirmando así la generación de H_2 bajo estas condiciones de reacción.

Por tanto, bajo estas mismas condiciones, cuando llevamos a cabo la reacción abierta al aire, la presión de H_2 en el medio es menor y el rendimiento de la reacción de hidrogenación disminuye (Esquema 91).

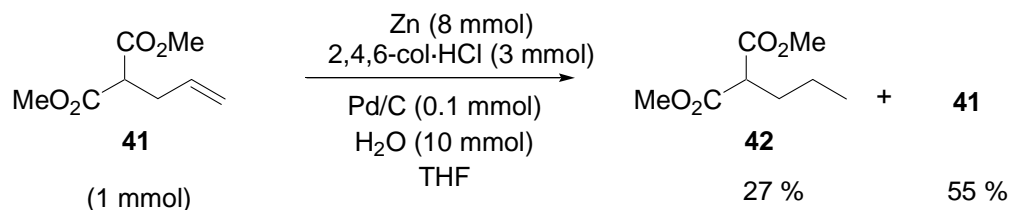


Esquema 91

⁷⁷ *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Lide, D. R. Ed.; CRC Press; Boca Raton, FL, 2004; p 8-25

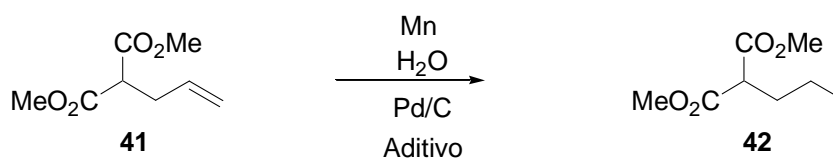
⁷⁰ *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Lide, D. R. Ed.; CRC Press; Boca Raton, FL, 2004; p 8-53.

Por otro lado, si en lugar de Mn utilizamos otro metal menos reductor como Zn ($E^\circ = -0.76 \text{ V}$)⁷⁷ el proceso de reducción no está tan favorecido, disminuyendo por tanto el rendimiento de la reacción (Esquema 92).



Esquema 92

A fin de encontrar las condiciones de reacción más suaves posibles, ensayamos la reacción sobre el alqueno modelo 41 (1 mmol) con otros aditivos menos ácidos (3 mmol) junto a la combinación Mn (8 mmol) /H₂O (10 mmol) y en presencia de Pd/C (0.1 mmol) como catalizador de hidrogenación (Esquema 93).



Esquema 93

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 6

Entrada	Aditivo	pK_a ⁷⁰	Producto de hidrogenación (%)
1	2,4,6-col·HCl	7.43	68 %
2	NH ₄ Cl	9.25	---
3	PhOH	9.99	---
4	Et ₃ N·HCl	10.75	70 %
5	Guanidina·HCl	13.6	---
6	Bu ₄ NCl	---	---
7	2,4,6-col·HBF ₄	7.43 ^c	71 %

⁷⁰ Handbook of Chemistry and Physics, 85th ed.; Lide, D. R. Ed.; CRC Press; Boca Raton, FL, 2004; p 8-53.

8	<i>p</i> -TsOH·Py	---	33 % ^a
9	2,6-Lutidina·HCl	6.65	73 %
10	AcOH	4.756	30 % ^b

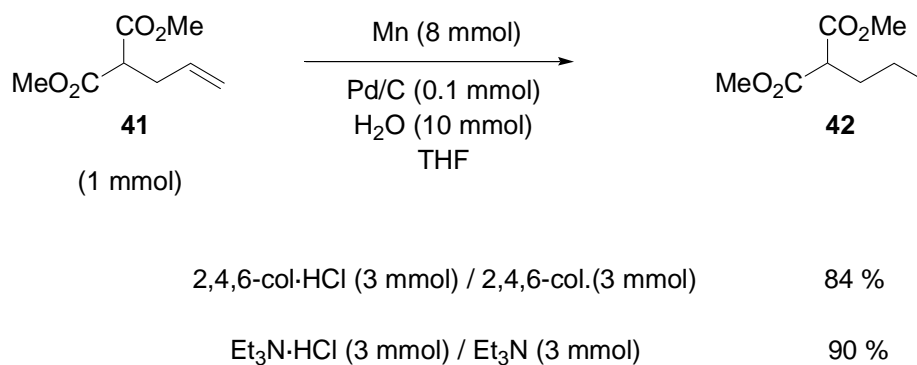
^a 39 % producto de partida recuperado.

^b 11 % alilmalonato de dimetilo + 39 % 2-metoxicarbonil-3-pentenoato de metilo.

^c Valor aproximado, por similitud con 2,4,6-col·HCl (Ref. 70).

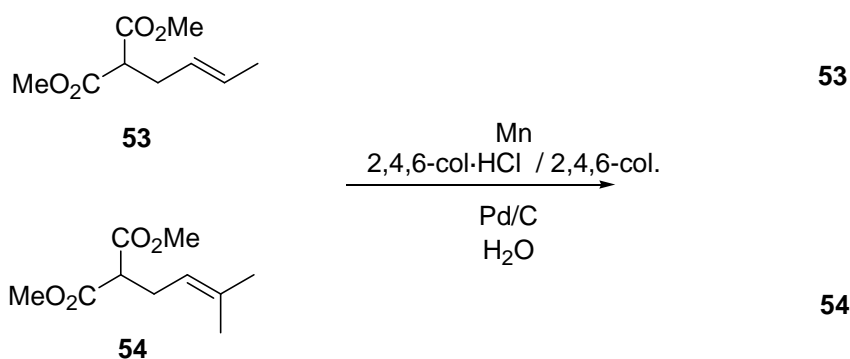
Así, encontramos que en estas condiciones el clorhidrato de trietilamina (entrada 4) promueve la reducción de **41**, mientras que aditivos con pK_a intermedio, como cloruro amónico o fenol (entradas 2 y 3), no dieron lugar a producto de hidrogenación, por lo que no parece haber una relación directa entre los valores de pK_a y el éxito de la reacción. Por otra parte, cuando se usó cloruro de tetrabutilamonio como aditivo se recuperó el producto de partida inalterado, lo que sugiere que es necesaria la presencia en el medio de un aditivo prótico (entrada 6). Sin embargo, el ión cloruro no parece imprescindible, ya que en presencia de tetrafluoroborato de 2,4,6-colidinio también se dio la reacción de hidrogenación en buen rendimiento (entrada 7). Asimismo con el uso de ácidos de Bronsted de pK_a más bajos, como el ácido acético, el rendimiento del producto de hidrogenación no mejoró, sino que por el contrario se obtuvo junto a una mezcla del producto de partida inalterado y productos de migración de doble enlace.

Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se utilizaron como aditivo los clorhidratos de 2,4,6-colidina y de trietilamina, cuya acidez no es muy alta. Sin embargo sería deseable que el proceso transcurriera bajo condiciones prácticamente neutras lo que lo haría compatible con numerosos grupos funcionales sensibles a los ácidos, como por ejemplo epóxidos. Para ello ensayamos la reacción sobre el alqueno modelo **41**, bajo estas mismas condiciones pero utilizando como aditivos las mezclas tamponadas 2,4,6-colidina·HCl / 2,4,6-colidina y Et₃N·HCl / Et₃N, con lo que se aisló el correspondiente producto reducido en muy buenos rendimientos (Esquema 94).



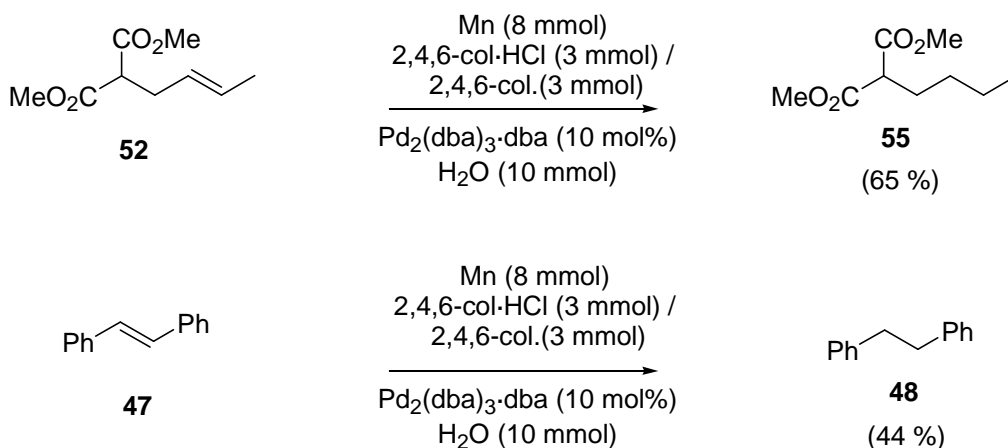
Esquema 94

Por otra parte cuando ensayamos estas mismas condiciones de reacción sobre sustratos con alquenos sustituidos como crotil y prenilmalonato de dimetilo **53** y **54** se recuperaron los productos de partida inalterados (Esquema 95) por lo que este método de hidrogenación parece selectivo para olefinas terminales.



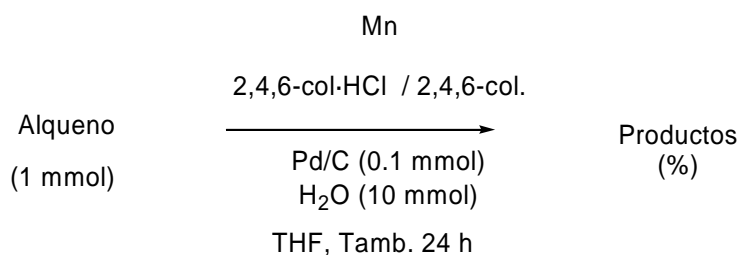
Esquema 95

Sin embargo, la utilización en condiciones homogéneas de Pd₂(dba)₃-dba como catalizador de hidrogenación en lugar de Pd/C nos permitió llevar a cabo la hidrogenación de alquenos disustituídos con moderados rendimientos.



Esquema 96



Por otra parte, la optimización de las condiciones de reacción (Esquema 97) nos llevó a intentar disminuir las cantidades de Mn y de aditivo utilizadas. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6:



Esquema 97

Tabla 7

	Alqueno (1 mmol)	Mn (mmol)	2,4,6- Col·HCl/ Col (mmol)	Producto de hidrogenación	Rendimiento %
<i>1</i>		8	3		84 %
2	41	2	3	42	77 %
3	41	1	3	42	58 %
4	41	2	2	42	75 %

5	41	2	1	42	50 %
6	 49	2	3	 50	88 %
7	49	2	2	50	63 %

Con estos ensayos comprobamos que la cantidad de manganeso se puede disminuir considerablemente, hasta llegar a utilizar sólo 200 mol% del mismo, manteniéndose el buen rendimiento de la reacción (entradas 2 y 6). De la misma manera, también se puede reducir la proporción de aditivo en el medio, en este caso utilizando 2 mmoles de la mezcla tamponada clorhidrato de colidinia / colidina (por mol de alqueno) se consiguieron buenos resultados (entradas 4 y 7).

Este proceso de hidrogenación parece estar basado en un mecanismo convencional, sin embargo tiene utilidad práctica frente a los procedimientos de hidrogenación utilizados habitualmente. Por un lado, permite llevar a cabo un control completo sobre la estequiometría de la reacción y además, la generación de hidrógeno se realiza en condiciones de reacción muy suaves compatibles con muchos grupos funcionales. Ambas ventajas hacen que este sea un método de hidrogenación muy interesante a nivel práctico.

PARTE EXPERIMENTAL

1. Reducción de radicales carbonados alifáticos: Reducción de epóxidos a alcoholes.

Procedimiento general para la reacción de apertura de epóxidos con Cp_2TiCl en condiciones anhidras

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol) y Mn (8.0 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenada (25 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 5 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución del epóxido (1.0 mmol) en THF desoxigenado (aprox. 3mL) y la mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt 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 cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano en proporciones variables, obteniendo los productos correspondientes.

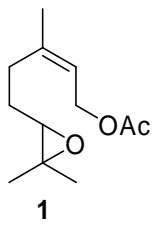
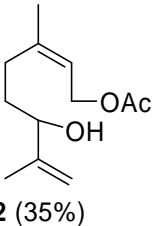
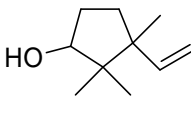
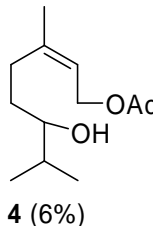

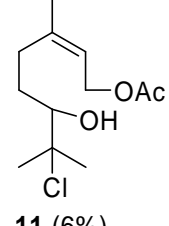
Procedimiento general para la reacción de apertura de epóxidos con Cp_2TiCl en presencia de distintas sustancias próticas

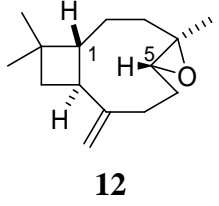
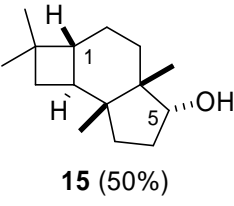
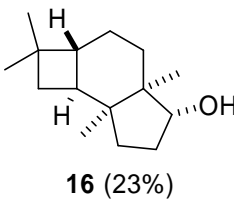
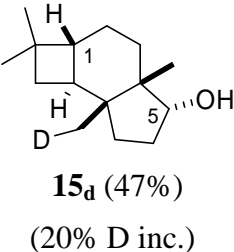
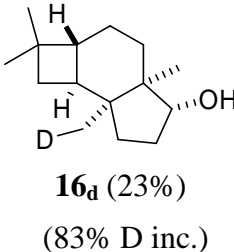
Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol) y Mn (8.0 mmol) en THF desoxigenado (25 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 5 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada del epóxido (1.0 mmol) y de la sustancia prótica correspondiente (10 mmol) en THF desoxigenado (3mL). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt 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 cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano en proporciones variables para obtener los productos correspondientes.

Como epóxidos de partida se han utilizado el 6,7-epoxiacetato de nerilo **1** como sustrato modelo para el estudio de los radicales carbonados terciarios y secundarios y el óxido de cariofileno **12** como sustrato modelo para el estudio de los radicales carbonados primarios.

Como sustancias próticas se han utilizado: H_2O , 1,4-CHD, D_2O , mezclas D_2O :1,4-CHD (1:1), mezclas H_2O : D_2O (1:1), PhOH, 2,4,6-col·HCl, MeOH, Bu_2NH y *n*-octil NH_2 .

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

Esquema (Página)	Sustrato	Aditivo- Condiciones	Productos (%)
39 (p. 27)	 1	----	 2 (35%)  3 (29%)  4 (6%)
41 (p. 28)	1	H ₂ O	4 (58%)  10 (7%)  11 (6%)
42 (p. 28)	1	1,4-CHD	2 (30%) 4 (22%) 3 (15%) 10 (13%)
43 (p. 29)	1	D ₂ O	4_d (53%) 11 (21%) 10 (14%) (95% D inc.)
44 (p. 29)	1	D ₂ O/1,4- CHD (1/1)	4_d (43%) 11 (15%) 10 (10%) (70% D inc.)
55-(a) (p. 39)	1	PhOH	2 (58%) 4 (9%)
Ref. 71 (p. 39)	1	2,4,6- col·HCl	2 (33%) 11 (23%) 4 (16%)
55-(b) (p. 39)	1	MeOH	3 (20%) 10 (15%) 2 (12%) 4 (5%)
56-(a) (p. 40)	1	Bu ₂ NH	2 (58%) 3 (7%)
56-(b) (p. 40)	1	<i>n</i> -octilNH ₂	1 (95%)
57 (p.40)	1	<i>n</i> -octilNH ₂ ^a	2 (47%) 3 (32%)

49 (p. 32)		----		
50-(a) (p. 33)	12	1° Anhidro, 1h 2° D ₂ O		
50-(b) (p. 33)	12	1° 1,4- CHD, 1h 2° D ₂ O	15 (27%)	16a (13%) (46% D inc.)
50-(c) (p. 33)	12	D ₂ O/1,4- CHD (1/1)	15a (44%) (57% D inc.)	16a (10%) (68% D inc.)
52-(a) (p. 36)	12	1° Anhidro, 1h 2° D ₂ O/H ₂ O (1/1)	15 (42%)	16 (22%)
52-(b) (p. 36)	12	D ₂ O/H ₂ O (1/1)	15a (65%) (25% D inc.)	16a (19%) (23% D inc.)

^a Se utilizaron 4 mmol de Cp₂TiCl y 2 mmol de *n*-octilNH₂ por mmol de **1**. (Esquema 55).

Los compuestos **1**,^{19a} **2**,^{19a} **3**,^{19a} **4**,^{19a} y **15**¹⁰¹ se han identificado por comparación de sus datos espectroscópicos con los detallados previamente en bibliografía.

Los productos **4_d**, **11**, **15_d**, **16**, **16_d** son productos nuevos que se caracterizan utilizando técnicas espectroscópicas convencionales.

^{19a} Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M. Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.

¹⁰¹ Hoffman, U.; Gao, Y.; Pandey, B.; Klinge, S.; Warzecha, K. D.; Krueger, C.; Roth, H. D.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358-10359.

Alcohol deuterado **4_d**: Aceite incoloro; Los espectros ¹H y ¹³C RMN de **4_d** coincidieron con los detallados en bibliografía para su isotópomo no deuterado **4**, salvo en las siguientes señales significativas: ¹H RMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.28 (d a, *J* = 9.0 Hz, 1H), 0.89 (s a, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 44.6 (t, ¹*J*_{C,D} = 18.7 Hz); MS (FAB): 238 [C₁₂H₂₁DO₃Na]⁺.

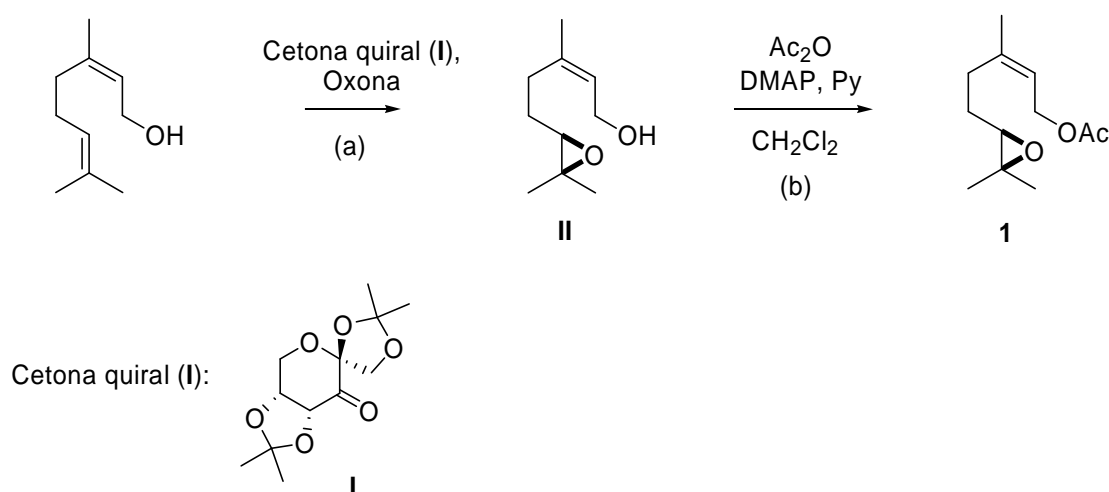
Clorhidrina **11**: Aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.36 (t a, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 8.5, 10.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 8.5, 10.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 5.5, 11.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (s a, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)

Alcohol deuterado **15_d**: Sólido blanco, mp 93-96 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (dd, *J* = 7.5, 4.5, Hz, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 10H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.85 (s a, 2H), 0.72 (s, 3H); Experiencias NOE-diferencia: protón irradiado (NOEs observados): H-15 (H-5, H-14), H-14 (H-5, H-15), H-5 (H-14); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 85.0 (CH), 48.3 (C), 44.4 (CH), 44.1 (C), 39.4 (CH), 36.2 (C), 35.8 (CH₂), 34.6 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.8 (CH₂), 30.4 (CH₃), 25.4 (CH₃), 24.39 (CH), 21.31 (CH), 17.2 (t, ¹*J*_{C,D} = 25.0 Hz, CH₂D); EIMS *m/z* 223 [C₁₅H₂₅DO]⁺.

Alcohol **16**: Cristalizado en hexano como agujas blancas, mp 65-67 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.62 (dd, *J* = 7.0, 2.7, Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 82.7 (CH), 49.6 (C), 46.1 (CH), 45.1 (C), 42.4 (CH), 37.5 (C), 37.5 (CH₂), 37.1 (CH₂), 32.4 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.4 (CH₃), 23.6 (CH₂), 23.6 (CH₃), 20.9 (CH₃), 16.1 (CH₃).

Alcohol deuterado **16_d**: Sólido blanco, mp 58-60 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (dd, *J* = 7.0, 2.7, Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s a, 2H). Experiencias NOE-diferencia: protón irradiado (NOE observado): H-14 (H-5); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 82.7 (CH), 49.6 (C), 46.1 (CH), 45.0 (C), 42.3 (CH), 37.5 (C), 37.4 (CH₂), 37.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.4 (CH₃), 23.6 (CH₂), 23.3 (t, ¹*J*_{C,D} = 19.0 Hz, CH₂D), 20.9 (CH₃), 16.1 (CH₃); EIMS *m/z* 223 [C₁₅H₂₅DO]⁺.

Síntesis de (+)-6,7-epoxiacetato de nerilo **1**



(a) **II** se preparó según procedimiento descrito:⁷⁴ A una mezcla de nerol (154 mg, 1.0 mmol) y [CH₃(CH₂)₃]₄N(HSO₄) (15 mg, 0.04 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le añade una mezcla K₂CO₃/HOAc (7 mL) (preparada añadiendo 0.5 mL de AcOH glacial a 100 mL de una disolución 0.1M de K₂CO₃). En este momento se añade la cetona quiral de Shi **I** (77 mg, 0.3 mmol) y se enfría la mezcla en un baño de hielo. Durante una hora, se añade lentamente una mezcla de oxona (615 mg, 1.0 mmol) en una disolución acuosa 4x10⁻⁴M (5mL). La mezcla resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente, se extrae con CH₂Cl₂ y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se cromatografía en columna eluyendo con una mezcla AcOEt/hexano en proporción 4/6 con lo que se obtiene el (+)-6,7-epoxinerilo **II** (97 mg, 60%, 70% *ee*¹⁰²) como un sirupo incoloro: [α]_D +14.7 (*c* 1.60, CHCl₃). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos para el 6,7-epoxinerol racémico.¹⁰³

(b) A una disolución de (+)-6,7-epoxiacetato de nerilo (172 mg, 1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se le añade Ac₂O (114 mg, 1.1 mmol) y DMAP (136 mg, 1.1 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1h. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/hexano en proporción 1/9, obteniendo (+)-6,7-epoxiacetato de nerilo **1** (162 mg, 76%, 60% *ee*³) como un sirupo incoloro: [α]_D +2.5 (*c* 0.36, CHCl₃) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en bibliografía.^{19a}

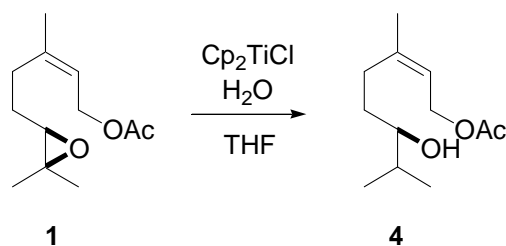
⁷⁴ Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3099-3104.

¹⁰² Determinado mediante técnicas de ¹H RMN utilizando reactivos de desplazamiento químico. Sweeting, L.; Crans, D. C.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2273-2276.

¹⁰³ Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Santinelli, F.; Savelli, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1198-1202.

^{19a} Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M. Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.

Apertura del (+)-6,7-epoxiacetato de nerilo (**1**) (Esquema 57)



La reacción de apertura de (+)-6,7-epoxiacetato de nerilo **1** con Cp_2TiCl en presencia de H_2O se realizó de acuerdo con el procedimiento previamente descrito, utilizando H_2O como aditivo. El producto se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexano, 2/8) aisándose el alcohol ópticamente activo **4** (73% *ee*³) en un 72% de rendimiento como un aceite incoloro cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía para el alcohol racémico **4**^{19a}

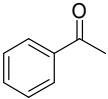
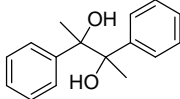
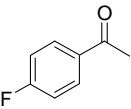
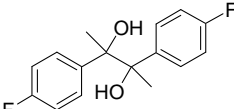
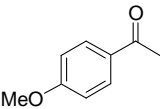
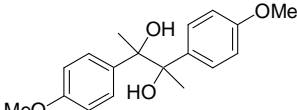
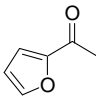
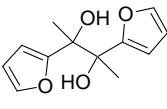

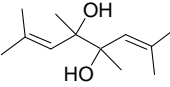

2. Reducción de grupos carbonilo

Medio anhidro: pinacolización de cetonas

Procedimiento general para la reacción de pinacolización de cetonas aromáticas catalizada por Cp_2TiCl

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (1.1 mmol) y Mn (8.0 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 5 min). En este momento, se inyecta la cetona (1.0 mmol) al matraz de reacción y la mezcla resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt 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 purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente proporciones variables de AcOEt/hexano, aislando los productos correspondientes en los rendimientos indicados en el esquema 62 (p. 43) y en la tabla 1 (p. 46):

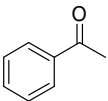
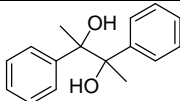
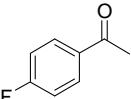
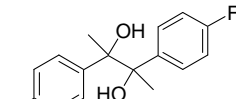
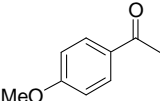
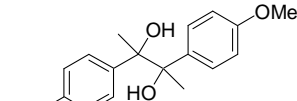
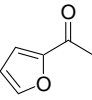
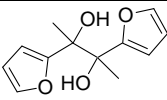

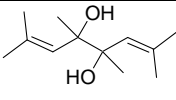
^{19a} Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M. Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.

Esquema / Tabla (Página)	Cetona	Producto (%) (<i>syn:anti</i>)
Esq. 63 (p. 45)		 23 (81%) (9:1)
Tabla 1. (p. 48)	 28	 29 (75%) (85:15)
Tabla 1. (p. 48)	 30	 31 (71%) (9:1)
Tabla 1. (p. 48)	 32	 33 (91%) (7:3)
Tabla 1. (p. 48)	 34	 35 (55%) (7:3)
Tabla 1. (p. 48)	 36	36

Procedimiento general para la reacción de pinacolización de cetonas aromáticas catalizada por Cp₂TiCl₂ utilizando cantidades subestequiométricas de catalizador

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (0.2 mmol) y Mn (8.0 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada de la cetona (1.0 mmol), 2,4,6-colidina (7.0 mmol) y TMSCl

(4.0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente y tras este tiempo, se diluye con AcOEt, lavando con HCl 10% y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash eluyendo los productos con proporciones variables de AcOEt/hexano, obteniéndose los rendimientos indicados en el esquema 64 y en la tabla 2. (p. 47 y 48).

Esquema / Tabla (Página)	Cetona	Producto (%) (<i>syn:anti</i>)
Esq. 65 (p. 49)		 23 (73%) (4:1)
Tabla 2. (p. 50)	 28	 29 (75%) (4:1)
Tabla 2. (p. 50)	 30	 31 (68%) (7:3)
Tabla 2. (p. 51)	 32	 33 (60%) (7:3)
Tabla 2. (p. 51)	 34	 35 (75%) (7:3)

Los diastereoisómeros *syn* y *anti* de los compuestos **23**,¹⁰⁴ **31**¹⁰⁵ y **35**¹⁰⁶ se asignan en base a los datos espectroscópicos referidos en bibliografía. La asignación de los isómeros

¹⁰⁴ (a) Fürstner, A.; Csuk, R.; Rohrer, C.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1729-1734.

(b) Seebach, D.; Oie, H. A.; Daum, H. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2316-2333.

¹⁰⁵ Balu, N.; Nayak, S. K.; Banerji, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5932-5937.

¹⁰⁶ Pons, J-M.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 877-884.

syn y *anti* en los productos **29** y **33** se hizo por similitud a los desplazamientos químicos de los grupos metilo descritos en los compuestos **23**, **31** y **35**.

Diol **29**: Aceite amarillento; (*syn*): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.14 (m, 4H), 6.85-6.95 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 1.48 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 163.2 (C), 139.3 (C), 129.3 (CH), 114.0 (CH), 78.8 (C), 25.1 (CH_3). (*anti*): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.21 (m, 4H), 1.56 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 161.2 (C), 139.3 (C), 128.9 (CH), 114.2 (CH), 78.6 (C), 25.3 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{F}_2\text{Na}$ m/z 301.1010, encontrado m/z 301.1020).

Diol **33**: Aceite incoloro; (*syn*): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s a, 2H), 6.36 (s a, 2H), 6.24 (s a, 2H), 1.48 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 156.8 (C), 141.8 (CH), 110.5(CH), 107.3(CH), 76.7(C), 22.6(CH_3). (*anti*): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s a, 2H), 6.24 (s a, 2H), 6.04 (s a, 2H), 1.60 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 156.9 (C), 141.6 (CH), 110.3 (CH), 106.5 (CH), 76.6 (C), 21.7 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ m/z 245.0784, encontrado m/z 245.0788.

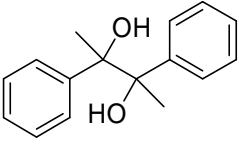
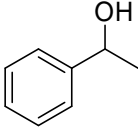
Medio acuoso: Reacciones sobre la acetofenona

Procedimiento general para la reacción de acetofenona con Cp_2TiCl en presencia de distintos posibles donadores de hidrógeno

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (1.1 mmol) y Mn (8.0 mmol) en THF desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 5 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución de acetofenona (1.0 mmol) y de la sustancia prótica correspondiente (10 mmol) en THF desoxigenado (3mL). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt 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 cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt/hexano (15/85). Las proporciones relativas de producto de reducción y de acoplamiento pinacolínico se determinan mediante integración de señales equivalentes sobre el correspondiente espectro de ^1H RMN de la mezcla.

Como posibles donadores de hidrógeno se han utilizado: 1,4-CHD, H₂O, 2,4,6-col·HCl, PhOH, MeOH

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

Esquema (Página)	Aditivo- Condiciones	Productos (%) (<i>syn:anti</i>)
67 (p. 51)	1,4-CHD	 23 (83 %) (9:1)
69 (p. 52)	H ₂ O	 23 (32 %) (7:3) 37 (37 %)
72-(b) (p. 55)	H ₂ O ^a	37 (50%) 23 (22%) (3:2)
70 (p. 53)	2,4,6-col·HCl	23 (89%) (7:3)
74 (p. 56)	PhOH	23 (60%) (3:2)
75 (p. 56)	MeOH	37 (33%) 23 (19%) (3:2)

^a Se utilizaron 40 mmol de H₂O por mmol de acetofenona de partida.

Los compuestos **23**¹⁰⁴ y **37**¹⁰⁷ se caracterizan en base a los datos espectroscópicos descritos en bibliografía.

¹⁰⁴ a) Fürstner, A.; Csuk, R.; Rohrer, C.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1729-1734.

(b) Seebach, D. ; Oie, H. A. ; Daum, H. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2316-2333.

¹⁰⁷ Base de datos de Sigma-Aldrich

Reacción de acetofenona con Cp₂TiCl/Mn en agua como disolvente (Esquema 75)

Una mezcla desoxigenada de Cp₂TiCl₂ (1.1 mmol) y Zn (8.0 mmol) en agua desoxigenada (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a azul (unos 5 min). En este momento, se inyecta la acetofenona en el matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se extrae con AcOEt, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt/hexano (15/85), obteniéndose una mezcla del alcohol **37** (38%) y del diol **23** (36%) (*syn:anti* 3:2) cuyas proporciones relativas se determinan mediante integración de señales equivalentes sobre el correspondiente espectro de ¹H RMN de la mezcla.

Procedimiento general para la reacción en agua de acetofenona con Cp₂TiCl/Mn utilizando cantidades subestequiométricas de catalizador y, en presencia de distintas sales

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (1.1 mmol), Zn (8.0 mmol), clorhidrato 2,4,6-colidina (3.0 mmol) y la sal correspondiente en agua desoxigenada (25 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a azul (unos 15 min). En este momento, se inyecta la acetofenona en el matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se extrae con AcOEt, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se fracciona por cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt/hexano (15/85), obteniéndose mezclas del alcohol **37** y del diol **23** en proporciones variables determinadas mediante integración de señales equivalentes sobre el correspondiente espectro de ¹H RMN de la mezcla.

Como sales se han utilizado: KCl (5, 10 ó 20 %), NaCl(5 ó 10 %), KBr (5 %), NaBr (5 %), AcNa (5 %), NaBF₄ (5 %).

Cuando se utilizó agua de mar como disolvente y sin ningún aditivo se aisló una mezcla del alcohol **37** (77 %) y del diol **23** (13 %) (*syn:anti* 7:3) (Esquema 77 p. 55)

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 3. p 56.

3. Reducción de olefinas

Procedimiento general para la reacción de hidrogenación de alquenos con Cp₂TiCl/H₂O

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (2.5 mmol), Mn (8.0 mmol) y catalizador de hidrogenación (10 mol%) en THF desoxigenado (25 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). A continuación, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada del alqueno (1.0 mmol) y de H₂O (10 mmol) en THF (unos 3mL). La mezcla resultante se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano en proporciones variables para obtener los productos correspondientes.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos:

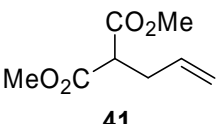
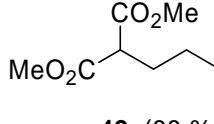
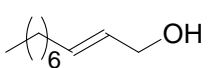
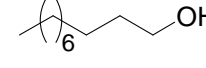
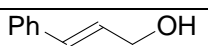
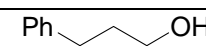
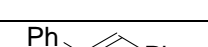
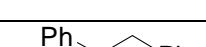
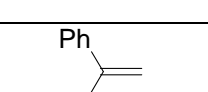
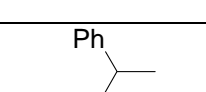
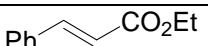
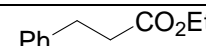
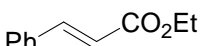
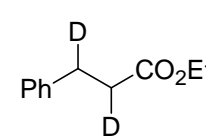
Esquema (Página)	Alqueno	Catalizador de hidrogenación	Productos (%)
81 (p. 60)	 41	Pd/C	 42 (88 %)
83 (p. 60)	41	----	41
85 ^a (p. 62)	41	Pd/C	42 (62 %)
Tabla 4 (p. 63)	41	Pt/C	42 (10 %)
Tabla (p. 63)	41	Pd/Alúmina	42 (62 %)
Tabla 4 (p. 63)	41	Rh/Alúmina	42 (70 %)
Tabla 4 (p. 63)	41	Pd ₂ (dba) ₃ ·dba	42 (53 %)

Tabla 4 (p. 63)	41	PdCl ₂	42 (11 %)
Tabla 4 (p. 63)	41	PtO ₂	42 (8 %)
Tabla 5 (p. 64)	 43	Pd/C	 44 (53 %)
Tabla 5 (p. 64)	 45	Pd/C	 46 (56 %)
Tabla 5 (p. 64)	45	Pd ₂ (dba) ₃ ·dba	46 (42 %)
Tabla 5 (p. 64)	 47	Pd/C	 48 (37 %)
Tabla 5 (p. 64)	47	Pd/Alúmina	48 (38 %)
Tabla 5 (p. 64)	47	Pd ₂ (dba) ₃ ·dba	48 (99 %)
Tabla 5 (p. 64)	 49	Pd/C	 50 (27 %)
Tabla 5 (p. 64)	 51	Rh(PPh ₃) ₃ Cl	 52 (52 %)
87 ^b (p. 65)	 51	Rh(PPh ₃) ₃ Cl	 52_d (72 %) (75 % Dinc)

^a En lugar de H₂O, se añadió una mezcla equimolecular de H₂O (5 mmol):D₂O (5 mmol).

^b En lugar de H₂O, se añadió D₂O (10 mmol).

Los compuestos **44**¹⁰⁷, **46**¹⁰⁷, **48**¹⁰⁷, **50**¹⁰⁸ y **52**¹⁰⁸ se caracterizan en base a los datos espectroscópicos referidos en bibliografía. El compuesto **42** es un nuevo producto que se caracteriza utilizando técnicas espectroscópicas convencionales.

Compuesto **42**: Aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (s, 6H), 3.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (hex, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ¹³C RMN75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 170.2 (C), 52.6 (CH₃), 51.7 (CH), 31.3 (CH₂), 20.8 (CH₂), 13.9 (CH₃).

Procedimiento general para la reacción de hidrogenación de alquenos con Mn/H₂O en presencia de distintos aditivos

A una mezcla de Mn (8.0 mmol), catalizador de hidrogenación (10 mol%) y un aditivo (3.0 mmol) en THF desoxigenado (20 mL) bajo atmósfera inerte se añade el alqueno **41** (1.0 mmol) y H₂O (10 mmol). La mezcla resultante se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt/hexano (1/9) para obtener el alcano **42** en los rendimientos correspondientes.

Como catalizador de hidrogenación se han utilizado Pd/C y Pd₂(dba)₃·dba.

Como aditivos se han utilizado: 2,4,6-col·HCl, NH₄Cl, PhOH, Et₃N·HCl, Guanidina·HCl, Bu₄NCl, 2,4,6-col·HBF₄, *p*-TsOH·Py, 2,6-Lutidina·HCl y AcOH,

Los rendimientos obtenidos con los distintos aditivos se encuentran resumidos en la tabla 6 p. 66.

La optimización de las condiciones de reacción se encuentra detallada en la tabla 7, p. 69.

¹⁰⁷ Base de datos de Sigma-Aldrich

¹⁰⁸ Profitt, J. A.; Ong, H. H.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3972-3974.

DATOS CRISTALOGRAFICOS PARA EL COMPUESTO 16

Table 1. Crystal data and structure refinement for mini.

Identification code	mini	
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₆ O	
Formula weight	222.36	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	tetragonal	
Space group	P4(1)2(1)2	
Unit cell dimensions	a = 18.964(3) Å	α = 90°.
	b = 18.964(3) Å	β = 90°.
	c = 17.157(3) Å	γ = 90°.
Volume	6170.2(17) Å ³	
Z	16	
Density (calculated)	0.957 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.057 mm ⁻¹	
F(000)	1984	
Crystal size	0.67 x 0.36 x 0.26 mm ³	
Theta range for data collection	1.52 to 28.34°.	
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 23, -24 ≤ k ≤ 17, -22 ≤ l ≤ 22	
Reflections collected	38970	
Independent reflections	7254 [R(int) = 0.0523]	
Completeness to theta = 28.34°	96.2 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	7254 / 0 / 299	
Goodness-of-fit on F ²	1.036	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0504, wR2 = 0.1092	
R indices (all data)	R1 = 0.0603, wR2 = 0.1131	
Absolute structure parameter	-0.6(11)	
Largest diff. peak and hole	0.262 and -0.214 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mini. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(2)	5429(1)	227(1)	10287(1)	22(1)
C(17)	6527(1)	587(1)	9564(1)	18(1)
C(16)	6098(1)	0(1)	9984(1)	21(1)
C(19)	7557(1)	621(1)	8524(1)	23(1)
C(18)	6933(1)	212(1)	8889(1)	21(1)
C(30)	9404(1)	889(1)	9295(1)	33(1)
C(20)	8036(1)	781(1)	9202(1)	20(1)
C(21)	8693(1)	1264(1)	9295(1)	22(1)
C(23)	7655(1)	1227(1)	9806(1)	20(1)
C(24)	7042(1)	870(1)	10216(1)	20(1)
C(28)	6679(1)	1389(1)	10772(1)	31(1)
C(22)	8387(1)	1455(1)	10122(1)	25(1)
C(29)	8704(1)	1891(1)	8743(1)	29(1)
C(25)	7231(1)	197(1)	10665(1)	27(1)
C(27)	6051(1)	1152(1)	9211(1)	21(1)
C(26)	6554(1)	-250(1)	10673(1)	33(1)
O(1)	143(1)	4479(1)	954(1)	22(1)
C(2)	570(1)	3399(1)	1659(1)	20(1)
C(8)	684(1)	2114(1)	1417(1)	21(1)
C(9)	604(1)	2816(1)	1003(1)	20(1)
C(5)	1305(1)	2054(1)	1977(1)	20(1)
C(3)	1162(1)	3292(1)	2277(1)	25(1)
C(1)	749(1)	4093(1)	1226(1)	20(1)
C(12)	-140(1)	3433(1)	2077(1)	31(1)
C(10)	1232(1)	3066(1)	514(1)	26(1)
C(11)	1186(1)	3876(1)	512(1)	26(1)
C(4)	1235(1)	2560(1)	2651(1)	28(1)
C(6)	1234(1)	1233(1)	1924(1)	24(1)
C(15)	1921(1)	827(1)	1907(1)	32(1)
C(7)	874(1)	1370(1)	1116(1)	28(1)
C(14)	739(1)	917(1)	2525(1)	37(1)
C(13)	-59(1)	2807(1)	491(1)	35(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for mini.

O(2)-C(16)	1.4356(18)
O(2)-H(2)	0.8200
C(17)-C(27)	1.527(2)
C(17)-C(16)	1.556(2)
C(17)-C(18)	1.562(2)
C(17)-C(24)	1.579(2)
C(16)-C(26)	1.539(2)
C(16)-H(16)	0.9800
C(19)-C(20)	1.507(2)
C(19)-C(18)	1.548(2)
C(19)-H(19A)	0.9700
C(19)-H(19B)	0.9700
C(18)-H(18A)	0.9700
C(18)-H(18B)	0.9700
C(30)-C(21)	1.525(2)
C(30)-H(30A)	0.9600
C(30)-H(30B)	0.9600
C(30)-H(30C)	0.9600
C(20)-C(23)	1.521(2)
C(20)-C(21)	1.554(2)
C(20)-H(20)	0.9800
C(21)-C(29)	1.520(2)
C(21)-C(22)	1.575(2)
C(23)-C(24)	1.517(2)
C(23)-C(22)	1.553(2)
C(23)-H(23)	0.9800
C(24)-C(25)	1.533(2)
C(24)-C(28)	1.534(2)
C(28)-H(28A)	0.9600
C(28)-H(28B)	0.9600
C(28)-H(28C)	0.9600
C(22)-H(22A)	0.9700
C(22)-H(22B)	0.9700
C(29)-H(29A)	0.9600
C(29)-H(29B)	0.9600
C(29)-H(29C)	0.9600

C(25)-C(26)	1.538(2)
C(25)-H(25A)	0.9700
C(25)-H(25B)	0.9700
C(27)-H(27A)	0.9600
C(27)-H(27B)	0.9600
C(27)-H(27C)	0.9600
C(26)-H(26A)	0.9700
C(26)-H(26B)	0.9700
O(1)-C(1)	1.4407(19)
O(1)-H(1)	0.8200
C(2)-C(12)	1.527(2)
C(2)-C(1)	1.549(2)
C(2)-C(3)	1.559(2)
C(2)-C(9)	1.578(2)
C(8)-C(9)	1.516(2)
C(8)-C(5)	1.524(2)
C(8)-C(7)	1.545(2)
C(8)-H(8)	0.9800
C(9)-C(10)	1.531(2)
C(9)-C(13)	1.534(2)
C(5)-C(4)	1.507(2)
C(5)-C(6)	1.566(2)
C(5)-H(5)	0.9800
C(3)-C(4)	1.537(2)
C(3)-H(3A)	0.9700
C(3)-H(3B)	0.9700
C(1)-C(11)	1.536(2)
C(1)-H(1A)	0.9800
C(12)-H(12A)	0.9600
C(12)-H(12B)	0.9600
C(12)-H(12C)	0.9600
C(10)-C(11)	1.539(2)
C(10)-H(10A)	0.9700
C(10)-H(10B)	0.9700
C(11)-H(11A)	0.9700
C(11)-H(11B)	0.9700
C(4)-H(4A)	0.9700
C(4)-H(4B)	0.9700

C(6)-C(15)	1.514(2)
C(6)-C(14)	1.517(2)
C(6)-C(7)	1.567(2)
C(15)-H(15A)	0.9600
C(15)-H(15B)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600
C(7)-H(7A)	0.9700
C(7)-H(7B)	0.9700
C(14)-H(14A)	0.9600
C(14)-H(14B)	0.9600
C(14)-H(14C)	0.9600
C(13)-H(13A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9600
C(13)-H(13C)	0.9600
C(16)-O(2)-H(2)	109.5
C(27)-C(17)-C(16)	112.07(12)
C(27)-C(17)-C(18)	108.42(12)
C(16)-C(17)-C(18)	105.97(12)
C(27)-C(17)-C(24)	114.15(12)
C(16)-C(17)-C(24)	103.84(12)
C(18)-C(17)-C(24)	112.08(12)
O(2)-C(16)-C(26)	108.12(13)
O(2)-C(16)-C(17)	114.50(12)
C(26)-C(16)-C(17)	106.32(12)
O(2)-C(16)-H(16)	109.3
C(26)-C(16)-H(16)	109.3
C(17)-C(16)-H(16)	109.3
C(20)-C(19)-C(18)	104.49(12)
C(20)-C(19)-H(19A)	110.9
C(18)-C(19)-H(19A)	110.9
C(20)-C(19)-H(19B)	110.9
C(18)-C(19)-H(19B)	110.9
H(19A)-C(19)-H(19B)	108.9
C(19)-C(18)-C(17)	116.65(13)
C(19)-C(18)-H(18A)	108.1
C(17)-C(18)-H(18A)	108.1
C(19)-C(18)-H(18B)	108.1

C(17)-C(18)-H(18B)	108.1
H(18A)-C(18)-H(18B)	107.3
C(21)-C(30)-H(30A)	109.5
C(21)-C(30)-H(30B)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5
C(21)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5
C(19)-C(20)-C(23)	110.57(13)
C(19)-C(20)-C(21)	132.91(13)
C(23)-C(20)-C(21)	89.06(11)
C(19)-C(20)-H(20)	107.1
C(23)-C(20)-H(20)	107.1
C(21)-C(20)-H(20)	107.1
C(29)-C(21)-C(30)	110.65(14)
C(29)-C(21)-C(20)	114.08(13)
C(30)-C(21)-C(20)	115.71(13)
C(29)-C(21)-C(22)	112.70(13)
C(30)-C(21)-C(22)	115.67(14)
C(20)-C(21)-C(22)	86.19(11)
C(24)-C(23)-C(20)	115.61(13)
C(24)-C(23)-C(22)	130.37(13)
C(20)-C(23)-C(22)	88.14(12)
C(24)-C(23)-H(23)	106.7
C(20)-C(23)-H(23)	106.7
C(22)-C(23)-H(23)	106.7
C(23)-C(24)-C(25)	115.16(13)
C(23)-C(24)-C(28)	110.24(13)
C(25)-C(24)-C(28)	109.14(13)
C(23)-C(24)-C(17)	107.26(12)
C(25)-C(24)-C(17)	102.57(12)
C(28)-C(24)-C(17)	112.31(12)
C(24)-C(28)-H(28A)	109.5
C(24)-C(28)-H(28B)	109.5
H(28A)-C(28)-H(28B)	109.5
C(24)-C(28)-H(28C)	109.5
H(28A)-C(28)-H(28C)	109.5
H(28B)-C(28)-H(28C)	109.5

C(23)-C(22)-C(21)	87.15(11)
C(23)-C(22)-H(22A)	114.1
C(21)-C(22)-H(22A)	114.1
C(23)-C(22)-H(22B)	114.1
C(21)-C(22)-H(22B)	114.1
H(22A)-C(22)-H(22B)	111.3
C(21)-C(29)-H(29A)	109.5
C(21)-C(29)-H(29B)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29B)	109.5
C(21)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29B)-C(29)-H(29C)	109.5
C(24)-C(25)-C(26)	105.54(13)
C(24)-C(25)-H(25A)	110.6
C(26)-C(25)-H(25A)	110.6
C(24)-C(25)-H(25B)	110.6
C(26)-C(25)-H(25B)	110.6
H(25A)-C(25)-H(25B)	108.8
C(17)-C(27)-H(27A)	109.5
C(17)-C(27)-H(27B)	109.5
H(27A)-C(27)-H(27B)	109.5
C(17)-C(27)-H(27C)	109.5
H(27A)-C(27)-H(27C)	109.5
H(27B)-C(27)-H(27C)	109.5
C(25)-C(26)-C(16)	107.04(13)
C(25)-C(26)-H(26A)	110.3
C(16)-C(26)-H(26A)	110.3
C(25)-C(26)-H(26B)	110.3
C(16)-C(26)-H(26B)	110.3
H(26A)-C(26)-H(26B)	108.6
C(1)-O(1)-H(1)	109.5
C(12)-C(2)-C(1)	112.44(13)
C(12)-C(2)-C(3)	108.70(13)
C(1)-C(2)-C(3)	106.13(12)
C(12)-C(2)-C(9)	113.73(13)
C(1)-C(2)-C(9)	104.16(12)
C(3)-C(2)-C(9)	111.40(12)
C(9)-C(8)-C(5)	115.98(13)

C(9)-C(8)-C(7)	131.89(14)
C(5)-C(8)-C(7)	87.86(11)
C(9)-C(8)-H(8)	106.1
C(5)-C(8)-H(8)	106.1
C(7)-C(8)-H(8)	106.1
C(8)-C(9)-C(10)	116.82(13)
C(8)-C(9)-C(13)	109.88(13)
C(10)-C(9)-C(13)	109.09(14)
C(8)-C(9)-C(2)	106.53(12)
C(10)-C(9)-C(2)	101.90(12)
C(13)-C(9)-C(2)	112.44(13)
C(4)-C(5)-C(8)	111.61(13)
C(4)-C(5)-C(6)	132.04(13)
C(8)-C(5)-C(6)	88.33(11)
C(4)-C(5)-H(5)	107.3
C(8)-C(5)-H(5)	107.3
C(6)-C(5)-H(5)	107.3
C(4)-C(3)-C(2)	117.76(14)
C(4)-C(3)-H(3A)	107.9
C(2)-C(3)-H(3A)	107.9
C(4)-C(3)-H(3B)	107.9
C(2)-C(3)-H(3B)	107.9
H(3A)-C(3)-H(3B)	107.2
O(1)-C(1)-C(11)	107.91(12)
O(1)-C(1)-C(2)	114.35(12)
C(11)-C(1)-C(2)	105.82(12)
O(1)-C(1)-H(1A)	109.5
C(11)-C(1)-H(1A)	109.5
C(2)-C(1)-H(1A)	109.5
C(2)-C(12)-H(12A)	109.5
C(2)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(2)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(9)-C(10)-C(11)	105.43(13)
C(9)-C(10)-H(10A)	110.7
C(11)-C(10)-H(10A)	110.7

C(9)-C(10)-H(10B)	110.7
C(11)-C(10)-H(10B)	110.7
H(10A)-C(10)-H(10B)	108.8
C(1)-C(11)-C(10)	107.25(12)
C(1)-C(11)-H(11A)	110.3
C(10)-C(11)-H(11A)	110.3
C(1)-C(11)-H(11B)	110.3
C(10)-C(11)-H(11B)	110.3
H(11A)-C(11)-H(11B)	108.5
C(5)-C(4)-C(3)	105.26(12)
C(5)-C(4)-H(4A)	110.7
C(3)-C(4)-H(4A)	110.7
C(5)-C(4)-H(4B)	110.7
C(3)-C(4)-H(4B)	110.7
H(4A)-C(4)-H(4B)	108.8
C(15)-C(6)-C(14)	110.11(14)
C(15)-C(6)-C(5)	115.65(14)
C(14)-C(6)-C(5)	114.02(14)
C(15)-C(6)-C(7)	116.24(14)
C(14)-C(6)-C(7)	113.45(15)
C(5)-C(6)-C(7)	85.63(11)
C(6)-C(15)-H(15A)	109.5
C(6)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(6)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(8)-C(7)-C(6)	87.54(12)
C(8)-C(7)-H(7A)	114.1
C(6)-C(7)-H(7A)	114.1
C(8)-C(7)-H(7B)	114.1
C(6)-C(7)-H(7B)	114.1
H(7A)-C(7)-H(7B)	111.2
C(6)-C(14)-H(14A)	109.5
C(6)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(6)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5

H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(9)-C(13)-H(13A)	109.5
C(9)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(9)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mini. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(2)	20(1)	30(1)	15(1)	1(1)	1(1)	-2(1)
C(17)	21(1)	20(1)	13(1)	-1(1)	0(1)	-1(1)
C(16)	22(1)	24(1)	16(1)	3(1)	1(1)	-1(1)
C(19)	28(1)	27(1)	15(1)	-5(1)	6(1)	-3(1)
C(18)	26(1)	22(1)	15(1)	-3(1)	0(1)	-3(1)
C(30)	23(1)	35(1)	39(1)	1(1)	4(1)	-1(1)
C(20)	23(1)	19(1)	17(1)	1(1)	6(1)	-1(1)
C(21)	23(1)	26(1)	18(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
C(23)	22(1)	22(1)	15(1)	-2(1)	-1(1)	0(1)
C(24)	19(1)	27(1)	14(1)	-1(1)	0(1)	-1(1)
C(28)	25(1)	47(1)	20(1)	-12(1)	-1(1)	0(1)
C(22)	24(1)	30(1)	19(1)	-4(1)	-2(1)	-4(1)
C(29)	26(1)	30(1)	31(1)	1(1)	2(1)	-6(1)
C(25)	21(1)	43(1)	17(1)	9(1)	-3(1)	-2(1)
C(27)	22(1)	25(1)	16(1)	3(1)	-2(1)	-4(1)
C(26)	27(1)	44(1)	27(1)	18(1)	-5(1)	-5(1)
O(1)	27(1)	23(1)	16(1)	1(1)	4(1)	3(1)
C(2)	25(1)	20(1)	14(1)	1(1)	3(1)	-1(1)
C(8)	22(1)	22(1)	21(1)	-1(1)	-1(1)	-2(1)
C(9)	23(1)	23(1)	16(1)	-3(1)	-3(1)	2(1)
C(5)	24(1)	20(1)	15(1)	3(1)	1(1)	0(1)
C(3)	39(1)	23(1)	13(1)	-2(1)	-2(1)	-3(1)
C(1)	23(1)	22(1)	14(1)	1(1)	0(1)	-1(1)
C(12)	36(1)	26(1)	32(1)	10(1)	16(1)	5(1)
C(10)	35(1)	31(1)	12(1)	-2(1)	5(1)	7(1)
C(11)	30(1)	29(1)	19(1)	6(1)	5(1)	2(1)
C(4)	44(1)	24(1)	15(1)	0(1)	-4(1)	0(1)
C(6)	28(1)	21(1)	22(1)	1(1)	-1(1)	0(1)
C(15)	37(1)	26(1)	34(1)	3(1)	-8(1)	3(1)
C(7)	36(1)	22(1)	28(1)	-3(1)	-11(1)	3(1)
C(14)	43(1)	27(1)	42(1)	10(1)	6(1)	0(1)
C(13)	40(1)	26(1)	38(1)	-1(1)	-20(1)	3(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for mini.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	5143	253	9930	32
H(16)	6023	-394	9624	25
H(19A)	7798	335	8138	28
H(19B)	7395	1053	8279	28
H(18A)	7110	-234	9084	25
H(18B)	6598	107	8478	25
H(30A)	9502	713	8781	49
H(30B)	9391	503	9656	49
H(30C)	9767	1214	9446	49
H(20)	8150	330	9451	24
H(23)	7460	1634	9529	24
H(28A)	7000	1522	11178	46
H(28B)	6271	1169	10997	46
H(28C)	6537	1802	10487	46
H(22A)	8565	1162	10542	29
H(22B)	8420	1952	10253	29
H(29A)	9061	2218	8906	44
H(29B)	8252	2120	8751	44
H(29C)	8805	1731	8224	44
H(25A)	7378	309	11192	33
H(25B)	7610	-54	10406	33
H(27A)	6335	1501	8955	32
H(27B)	5780	1372	9617	32
H(27C)	5738	939	8839	32
H(26A)	6303	-185	11160	39
H(26B)	6668	-746	10617	39
H(1)	-59	4661	1326	33
H(8)	259	2056	1735	26
H(5)	1730	2187	1688	24
H(3A)	1609	3409	2033	30
H(3B)	1086	3631	2692	30
H(1A)	1033	4396	1565	23

H(12A)	-129	3805	2458	47
H(12B)	-230	2992	2333	47
H(12C)	-506	3525	1705	47
H(10A)	1201	2882	-13	31
H(10B)	1673	2911	744	31
H(11A)	1654	4080	540	31
H(11B)	960	4039	37	31
H(4A)	1649	2539	2982	33
H(4B)	823	2448	2961	33
H(15A)	2142	853	2410	48
H(15B)	2228	1028	1522	48
H(15C)	1828	343	1780	48
H(7A)	1199	1370	679	34
H(7B)	469	1072	1014	34
H(14A)	640	435	2390	56
H(14B)	307	1180	2535	56
H(14C)	957	934	3030	56
H(13A)	-1	2468	81	52
H(13B)	-131	3266	270	52
H(13C)	-460	2680	803	52

Table 6. Torsion angles [°] for mini.

C(27)-C(17)-C(16)-O(2)	-27.90(17)
C(18)-C(17)-C(16)-O(2)	-145.98(12)
C(24)-C(17)-C(16)-O(2)	95.78(14)
C(27)-C(17)-C(16)-C(26)	-147.21(14)
C(18)-C(17)-C(16)-C(26)	94.71(15)
C(24)-C(17)-C(16)-C(26)	-23.52(16)
C(20)-C(19)-C(18)-C(17)	56.31(17)
C(27)-C(17)-C(18)-C(19)	76.31(16)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-163.20(13)
C(24)-C(17)-C(18)-C(19)	-50.59(17)
C(18)-C(19)-C(20)-C(23)	-60.31(16)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-169.27(16)
C(19)-C(20)-C(21)-C(29)	27.5(2)
C(23)-C(20)-C(21)-C(29)	-90.18(14)
C(19)-C(20)-C(21)-C(30)	-102.6(2)
C(23)-C(20)-C(21)-C(30)	139.74(14)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	140.69(18)
C(23)-C(20)-C(21)-C(22)	23.01(11)
C(19)-C(20)-C(23)-C(24)	65.85(17)
C(21)-C(20)-C(23)-C(24)	-158.00(13)
C(19)-C(20)-C(23)-C(22)	-159.47(13)
C(21)-C(20)-C(23)-C(22)	-23.32(11)
C(20)-C(23)-C(24)-C(25)	59.39(18)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-51.7(2)
C(20)-C(23)-C(24)-C(28)	-176.60(13)
C(22)-C(23)-C(24)-C(28)	72.3(2)
C(20)-C(23)-C(24)-C(17)	-54.04(17)
C(22)-C(23)-C(24)-C(17)	-165.16(15)
C(27)-C(17)-C(24)-C(23)	-79.07(15)
C(16)-C(17)-C(24)-C(23)	158.61(12)
C(18)-C(17)-C(24)-C(23)	44.68(16)
C(27)-C(17)-C(24)-C(25)	159.23(12)
C(16)-C(17)-C(24)-C(25)	36.92(14)
C(18)-C(17)-C(24)-C(25)	-77.01(15)
C(27)-C(17)-C(24)-C(28)	42.19(18)
C(16)-C(17)-C(24)-C(28)	-80.12(15)

C(18)-C(17)-C(24)-C(28)	165.95(13)
C(24)-C(23)-C(22)-C(21)	145.70(17)
C(20)-C(23)-C(22)-C(21)	23.01(11)
C(29)-C(21)-C(22)-C(23)	92.01(14)
C(30)-C(21)-C(22)-C(23)	-139.30(14)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-22.53(11)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-152.71(14)
C(28)-C(24)-C(25)-C(26)	82.71(16)
C(17)-C(24)-C(25)-C(26)	-36.57(16)
C(24)-C(25)-C(26)-C(16)	22.45(19)
O(2)-C(16)-C(26)-C(25)	-122.18(15)
C(17)-C(16)-C(26)-C(25)	1.22(18)
C(5)-C(8)-C(9)-C(10)	57.65(19)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-54.8(2)
C(5)-C(8)-C(9)-C(13)	-177.42(13)
C(7)-C(8)-C(9)-C(13)	70.2(2)
C(5)-C(8)-C(9)-C(2)	-55.37(17)
C(7)-C(8)-C(9)-C(2)	-167.78(16)
C(12)-C(2)-C(9)-C(8)	-76.21(16)
C(1)-C(2)-C(9)-C(8)	161.04(12)
C(3)-C(2)-C(9)-C(8)	47.05(16)
C(12)-C(2)-C(9)-C(10)	160.87(13)
C(1)-C(2)-C(9)-C(10)	38.12(14)
C(3)-C(2)-C(9)-C(10)	-75.88(14)
C(12)-C(2)-C(9)-C(13)	44.21(18)
C(1)-C(2)-C(9)-C(13)	-78.54(16)
C(3)-C(2)-C(9)-C(13)	167.46(14)
C(9)-C(8)-C(5)-C(4)	63.81(18)
C(7)-C(8)-C(5)-C(4)	-159.72(14)
C(9)-C(8)-C(5)-C(6)	-161.03(14)
C(7)-C(8)-C(5)-C(6)	-24.56(12)
C(12)-C(2)-C(3)-C(4)	74.28(18)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-164.56(14)
C(9)-C(2)-C(3)-C(4)	-51.80(18)
C(12)-C(2)-C(1)-O(1)	-29.90(18)
C(3)-C(2)-C(1)-O(1)	-148.62(12)
C(9)-C(2)-C(1)-O(1)	93.69(14)
C(12)-C(2)-C(1)-C(11)	-148.53(14)

C(3)-C(2)-C(1)-C(11)	92.75(14)
C(9)-C(2)-C(1)-C(11)	-24.94(15)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-152.50(14)
C(13)-C(9)-C(10)-C(11)	82.18(16)
C(2)-C(9)-C(10)-C(11)	-36.88(15)
O(1)-C(1)-C(11)-C(10)	-120.59(14)
C(2)-C(1)-C(11)-C(10)	2.23(17)
C(9)-C(10)-C(11)-C(1)	22.19(17)
C(8)-C(5)-C(4)-C(3)	-56.36(18)
C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	-164.71(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	54.22(19)
C(4)-C(5)-C(6)-C(15)	-100.7(2)
C(8)-C(5)-C(6)-C(15)	141.33(15)
C(4)-C(5)-C(6)-C(14)	28.5(2)
C(8)-C(5)-C(6)-C(14)	-89.50(15)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	142.27(19)
C(8)-C(5)-C(6)-C(7)	24.25(12)
C(9)-C(8)-C(7)-C(6)	148.29(17)
C(5)-C(8)-C(7)-C(6)	24.55(12)
C(15)-C(6)-C(7)-C(8)	-140.42(14)
C(14)-C(6)-C(7)-C(8)	90.41(16)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-23.91(12)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for mini [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
---------	--------	----------	----------	----------------

Capítulo II.

NUEVOS MÉTODOS DE SÍNTESIS BASADOS EN SISTEMAS MULTIMETÁLICOS

INTRODUCCIÓN

1. COMPLEJOS DE η^3 -ALILPALADIO EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Numerosos complejos de metales de transición catalizan multitud de procesos, lo que ha permitido desarrollar nuevas reacciones en Química Orgánica. De entre ellos, los complejos de paladio son quizá los más utilizados por su fácil preparación y manejo, su versatilidad, su quimioselectividad y su aplicación a la síntesis enantioselectiva.

El paladio, Pd, presenta fundamentalmente dos estados de oxidación estables, Pd(II) y Pd(0), de fácil interconversión, presentando cada uno de ellos su propia reactividad química lo que confiere a sus complejos una gran versatilidad.

1.1.-Características de los complejos de paladio(II)¹⁰⁹

La mayoría de los complejos de paladio se obtienen a partir del cloruro de paladio(II). Este oligómero $[\text{PdCl}_2]_n$ es comercial, tiene color marrón rojizo y es insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos (Figura 12).

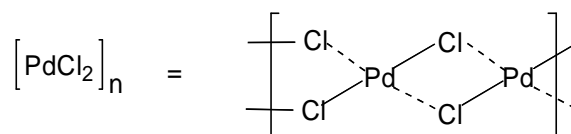


Figura 12

Esta estructura se rompe fácilmente en presencia de ligandos donadores de electrones, dando lugar a complejos monómeros $\text{Pd}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ que son estables al aire y solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos.

En este sentido son muy comunes los complejos de nitrilo orgánicos, $\text{PdCl}_2(\text{RCN})_2$, que se preparan fácilmente por agitación de una suspensión de $[\text{PdCl}_2]_n$ usando el nitrilo como disolvente, habitualmente benzonitrilo o acetonitrilo. Ambos nitrilos son lo suficientemente lábiles como para dejar fácilmente vacantes de coordinación durante la reacción, permitiendo la coordinación de otros sustratos y favoreciendo así su actividad como catalizador.

El tratamiento de $[\text{PdCl}_2]_n$ con trifenilfosfina da lugar al complejo amarillo diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, que es estable y fácil de manejar. Los ligandos fosfina no son muy lábiles, por lo que $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ no se suele usar en sistemas que requieren catalizadores de paladio(II), sino que normalmente se utiliza como precursor del catalizador en procesos catalizados por paladio(0).

¹⁰⁹ Hegedus, L.; Lipshutz, B.; Nozaki, H.; Reetz, M.; Rittmeyer, P.; Smith, K.; Totter, F.; Yamamoto, H. *Organometallics in Synthesis*; Ed.: Schlosser, M. John Wiley & Sons Ltd: England, 1994.

De la misma manera que el $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, otro complejo de Pd(II) que habitualmente se utiliza como precursor del catalizador de paladio(0) es el acetato de paladio(II), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, que es comercial y soluble en los disolventes orgánicos habituales.

La reactividad química de los complejos de Pd(II) está caracterizada fundamentalmente por su electrofilia, lo que hace que tenga tendencia a reaccionar con compuestos orgánicos ricos en electrones como olefinas o compuestos aromáticos.

1.2.-Características de los complejos de paladio(0)¹⁰⁹

Los complejos de Pd(0) son nucleófilos y básicos, y comúnmente catalizan reacciones que involucran haluros acetatos y triflatos orgánicos. El complejo de Pd(0) más utilizado es el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Este compuesto es ligeramente sensible al aire por lo que habitualmente se prepara a partir de algún complejo de Pd(II) en presencia de un exceso de fosfina.

Otro complejo de paladio(0) muy utilizado es el bis(dibencilidenacetona)paladio(0), $\text{Pd}(\text{dba})_2$, que habitualmente cristaliza como $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{dba}$.¹¹⁰

Existen muchos complejos de Pd(II) que actúan como precursores de catalizadores de Pd(0) y son fácilmente manejables y estables. Un ejemplo de este tipo de precursores es el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Este complejo de paladio(II) se reduce muy fácilmente in situ a paladio(0), por reacción por ejemplo con alcoholes, aminas terciarias, olefinas, especies organometálicas de los grupos principales o fosfinas, todos ingredientes comunes en reacciones catalizadas por Pd(0).

1.3.-Características de los ligandos η^3 -alilo¹¹¹

El grupo η^3 -alilo o π -alilo es un ligando muy común y de hecho existen una gran variedad de complejos η^3 -alilo que son esenciales en muchos procesos importantes en síntesis orgánica.

Las características estructurales de un ligando η^3 -alilo se pueden ilustrar con el complejo dímero cloruro de η^3 -alilpaladio (Figura 13).

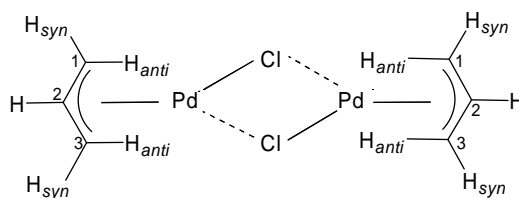


Figura 13

¹¹⁰ Takahashi, Y.; Ito, Ts.; Sakai, S.; Ishii, Y. *Chem. Comm.* **1970**, *17*, 1065-1066.

¹¹¹ Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*. University Science Books, Mill Valley, **1987**.

El ligando η^3 -alilo tiene distancias de enlace similares C-C (1.357 Å y 1.395 Å) y con un ángulo C-C-C de 119.8°. La estructura de Pd_2Cl_2 es cercana a plano cuadrada y las distancias Pd-C son muy parecidas (2.132 Å, 2.108 Å y 2.121 Å). El plano del grupo alilo no es perpendicular al plano que de Pd_2Cl_2 , sino que forma un ángulo de 111.5° con él. Los sustituyentes no son coplanares con los carbonos del alilo. Los grupos *anti* respecto al sustituyente en C-2 se denominan “*anti*” y se encuentran dirigidos hacia el átomo de paladio mientras que los grupos *syn* respecto al sustituyente en C-2 se denominan “*syn*” y se encuentran en la dirección contraria.

Sin embargo el grupo alilo no es estático, sino que se encuentra en equilibrio con la forma η^1 -alilo, lo que posibilita la isomerización de los sustituyentes *syn* y *anti* (Figura 14).¹¹² Este reordenamiento es responsable de la estereoquímica observada en ciertos procesos mediados por complejos de η^3 -alilpaladio.

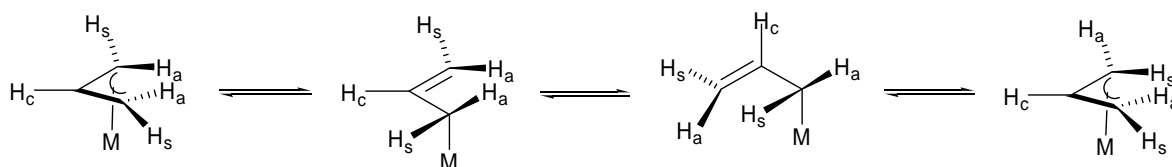


Figura 14

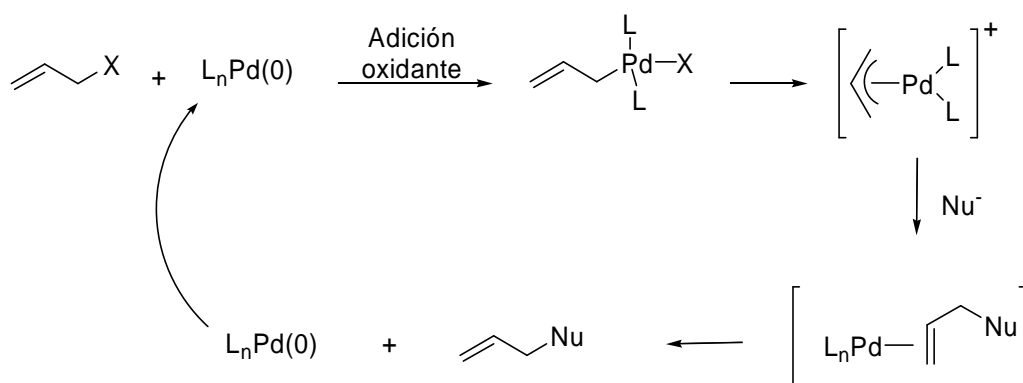
1.4.-Características de los complejos η^3 -alilpaladio³

Se han descrito muchos métodos para preparar complejos η^3 -alilmetal o π -alilmetal. De entre ellos cabe destacar, por su utilidad sintética, la adición oxidante de sustratos alílicos a complejos metálicos en bajo estado de oxidación, particularmente a complejos de níquel(0) y paladio(0). Muchos sustratos alílicos son reactivos hacia estos metales, incluyendo haluros, ésteres, éteres, epóxidos, carbonatos, aminas, alcoholes, e incluso nitroderivados, con lo que este proceso constituye uno de los métodos más generales de síntesis de complejos η^3 -alilpaladio.

Una de las primeras aplicaciones en síntesis orgánica de estos complejos fue descrita por Tsuji, quién observó que en presencia de ligandos fuertemente coordinantes como fosfinas o DMSO, estos complejos eran atacados fácilmente por nucleófilos.¹¹³

¹¹² Cotton, F. A.; Faller, J. W.; Musco, A. *Inorg. Chem.* **1967**, 6, 179-182.

¹¹³ Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 49, 4387-4388.

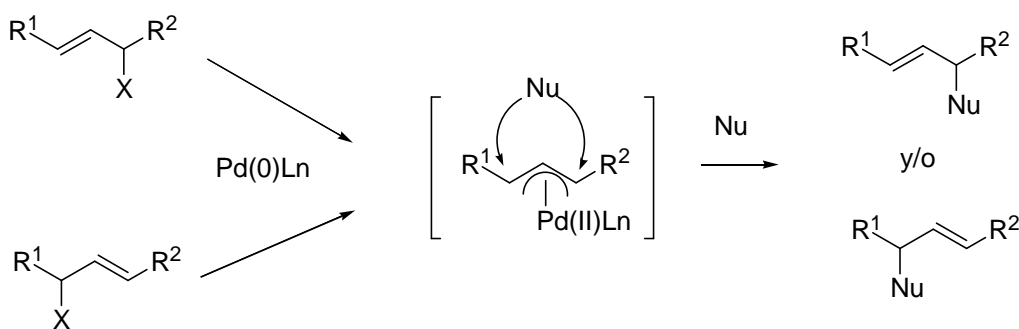


Esquema 98

Si el nucleófilo es un carbanión se produce la alquilación de un sustrato alílico. En esta reacción además se puede utilizar un amplio rango de sustratos alílicos. De entre ellos cabe destacar los acetatos alílicos ya que son sustratos de partida muy convenientes por su fácil preparación y manejo. En cuanto a los nucleófilos carbonados, estos pueden tener una naturaleza muy diversa, como carbaniones derivados de cetonas, ésteres, sulfonas, o enaminas.

La reacción es altamente estereoselectiva, observándose normalmente una retención total de la configuración, resultado de dos inversiones: inversión en la adición oxidante e inversión en la alquilación del π -alilpaladio.¹¹⁴

La reacción normalmente también es regioselectiva, observándose el ataque a la posición menos sustituida del intermedio η^3 -alilpaladio.



Esquema 99

¹¹⁴ Hayashi, T.; Hagihara, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7767-7768.

1.5.-ALILACIÓN DE COMPUESTOS ELECTRÓFILOS CATALIZADA POR Pd

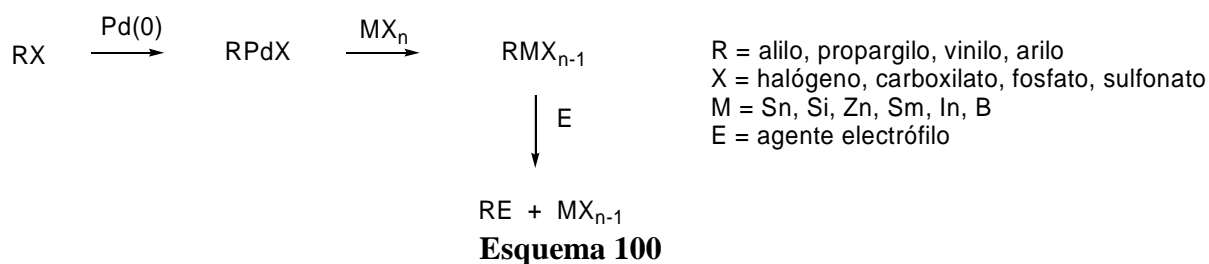
Como ya se ha comentado los compuestos η^3 -alilpaladio tienen carácter electrófilo, por lo que son buenos sustratos en reacciones con nucleófilos de distinta naturaleza. Por tanto, la reacción de alilación de compuestos electrófilos catalizada por Pd(II) puede parecer contraintuitiva.

Sin embargo, la gran utilidad de este proceso en síntesis orgánica ha hecho que sea un objeto de estudio interesante. Esto ha permitido el desarrollo de diversos métodos para llevar a cabo un umpolung en la reactividad de estos intermedios π -alilpaladio.

1.5.a.-Transmetalación del ligando alilo a otros compuestos organometálicos

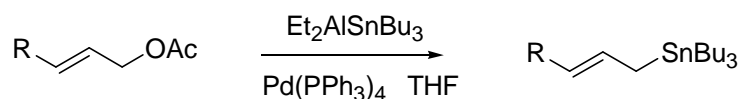
Los compuestos organopaladio pueden dar lugar a procesos de transmetalación con otros compuestos organometálicos. Esta reacción transforma intermedios electrófilos de paladio en compuestos organometálicos nucleófilos que pueden o bien aislarse o bien reaccionar con electrófilos presentes en el medio, dando lugar a la formación de nuevos enlaces C-C.¹¹⁵

En concreto la alilación de compuestos carbonílicos catalizada por Pd puede llevarse a cabo a partir de distintos sustratos alílicos a través de la generación de los intermedios π -alilpaladio, seguida de su transmetalación a compuestos organometálicos de Sn, Sm, Zn, B, o In.



Estaño

Trost y Herndon describieron la conversión de acetatos alílicos a estannanos alílicos a través del ataque nucleófilo de $\text{Et}_2\text{AlSnBu}_3$ al intermedio π -alilpaladio.¹¹⁶

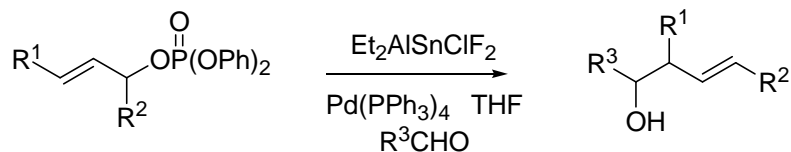


Esquema 101

¹¹⁵ Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185.

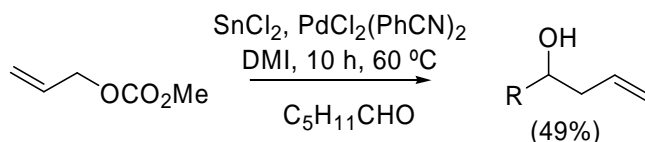
¹¹⁶ Trost, B. M.; Herndon, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6835-6837.

Posteriormente el grupo de Oshima mostró que los estannanos alílicos así generados reaccionaban con aldehídos dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalílicos, aunque con pobres diastereoselectividades.^{116, 117}



Esquema 102

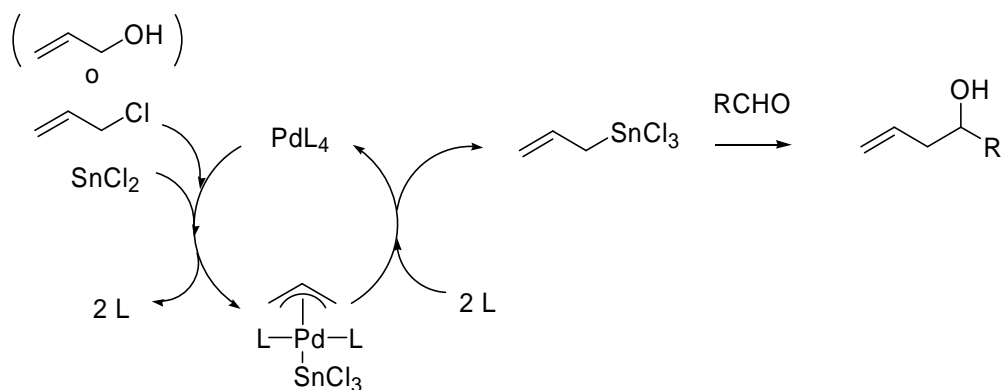
El uso de SnCl_2 para la transmetalación desde intermedios π -alilpaladio fue estudiada por Masuyama y colaboradores, observando que los carbonatos alílicos son más reactivos que los correspondientes acetatos y pueden adicionarse *in situ* a aldehídos presentes en el medio.¹¹⁸



Esquema 103

El grupo de Masuyama encontró también que en esas condiciones de reacción los alcoholes alílicos se pueden utilizar directamente como precursores de alilestannanos, llevando a cabo la correspondiente alilación de benzaldehído.¹¹⁹

El mecanismo propuesto para este proceso fue el siguiente (Esquema 104), en el que el paso clave es la generación *in situ* de un alilestannano.



Esquema 104

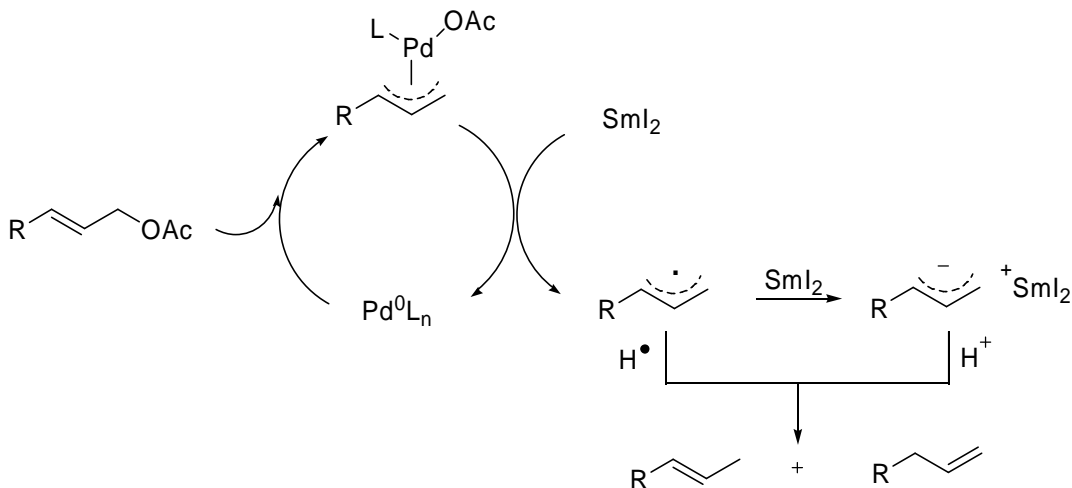
¹¹⁷ Matsubara, S.; Wakamatsu, K.; Morizawa, Y.; Tsuboniwa, N.; Oshima, K.; Noyaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1196-1199.

¹¹⁸ Masuyama, Y.; Hayashi, R.; Otake, K.; Kurusu, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 44-45.

¹¹⁹ (a) Masuyama, Y.; Takahara, Y.; Kurusu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3437-3470. (b) Takahara, J. P. Masuyama, Y.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577-2586.

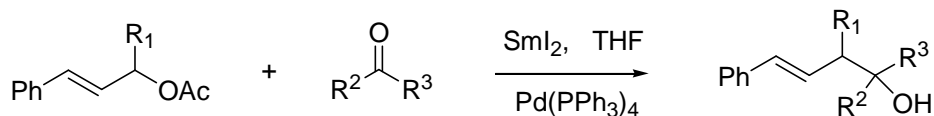
Samario

El uso de SmI_2 en la transmetalación oxidativa de compuestos π -alilpaladio fue introducido en 1986 por Inanaga y colaboradores al describir la reducción de acetatos alílicos con el sistema $\text{Pd}(0)\text{-SmI}_2$. El mecanismo propuesto se muestra en el siguiente esquema:¹²⁰



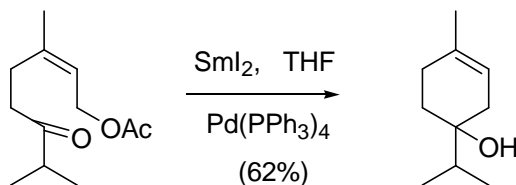
Esquema 105

La adición de las especies alilsamario así generadas sobre grupos carbonilo presentes en el medio genera los productos de alilación correspondientes.¹²¹



Esquema 106

La versión intramolecular de este proceso de alilación permite además obtener alcoholes cíclicos de manera sencilla. Así, se obtuvo el 4-terpinenol a partir de un derivado del acetato de nerilo (Esquema 107).



Esquema 107

En una modificación de este proceso se utilizó una mezcla de lantánidos como correductor, desarrollando el sistema mischmetal / $(\text{SmI}_2/\text{Pd}_{\text{cat}})_{\text{cat}}$ para conseguir la

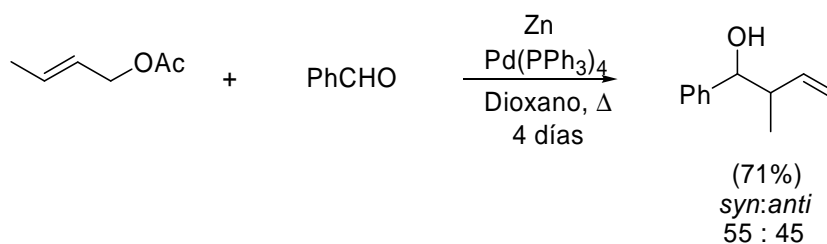
¹²⁰ Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron. Lett.* **1986**, 27, 601-602.

¹²¹ Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1195-1196.

alilación de cetonas con distintos ésteres alílicos (acetatos, carbonatos y fosfatos), aunque con bajos rendimientos y baja regioselectividad.¹²²

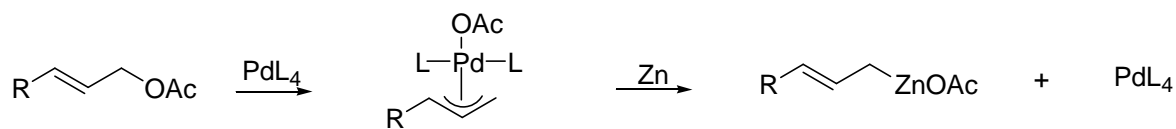
Cinc

Junto a los avances en la obtención de estannanos alílicos vistos anteriormente, Masuyama y colaboradores también desarrollaron la síntesis de alcoholes homoalílicos a través de la reducción de acetatos alílicos con cinc en presencia de aldehídos y de cantidades catalíticas de Pd(PPh₃)₄.¹²³ Las reacciones fueron lentas, requiriendo de 4 a 6 días para completarse y, en general, los productos se obtuvieron con rendimientos bajos a moderados y pobres diastereoselectividades.



Esquema 108

El proceso de transmetalación oxidativa ocurre a través de una adición oxidante del Zn metálico al intermedio π -alilpaladio, probablemente en la superficie del Zn, dando lugar al alilcinc que actúa como agente alilante nucleófilo en presencia de aldehídos.



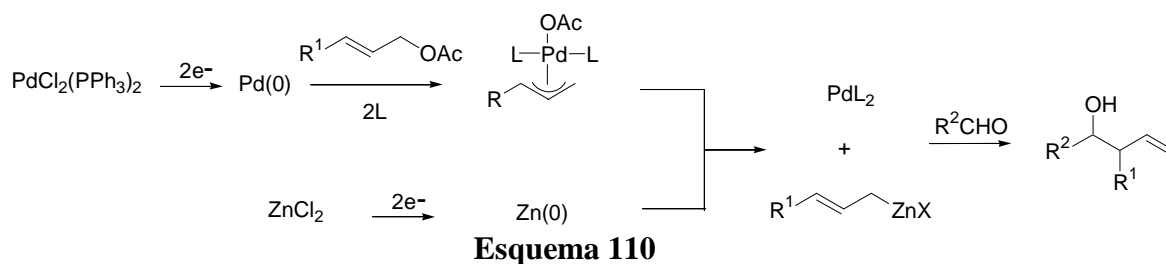
Esquema 109

Qui y Wang desarrollaron una reacción análoga en la que el Zn metálico se genera *in situ* por reducción electroquímica de ZnCl₂. Inicialmente se propuso que tras la reducción electroquímica del π -alilpaladio, el anión alílico obtenido reaccionaba con el ZnCl₂. Sin embargo, posteriormente se describió que al potencial aplicado tenía lugar la reducción tanto del ZnCl₂ y como del complejo de Pd(II) (precursor del catalizador) (Esquema 110).¹²⁴

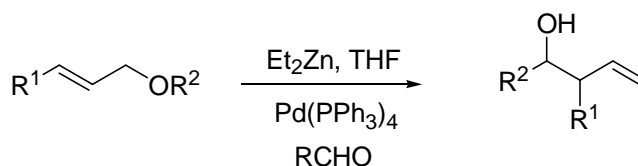
¹²² Médégan, S.; Héllion, F.; Namy, J-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4715-4722.

¹²³ Masuyama, Y.; Kinagawa, N.; Kurusu, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3702-3704.

¹²⁴ Qui, W.; Wang, Z. *Chem. Comm.* **1989**, 356-357.



Un avance interesante en este proceso fue el desarrollado por Tamaru y colaboradores, al introducir el uso de Et_2Zn como fuente de Zn, logrando la alilación in situ de aldehídos aromáticos con $\text{Pd}(0)$ como catalizador.¹²⁵



Esquema 111

La reacción tiene lugar con distintos grupos salientes, como benzoatos, fenoles, acetatos, carbonatos y bromuros alílicos, aunque está limitada a la alilación de aldehídos.¹²⁶

Boro

Aplicando este mismo concepto, el grupo de Tamaru estudió también la reacción entre intermedios de π -alilpaldado y Et_3B estequiométrico en presencia de benzaldehído.

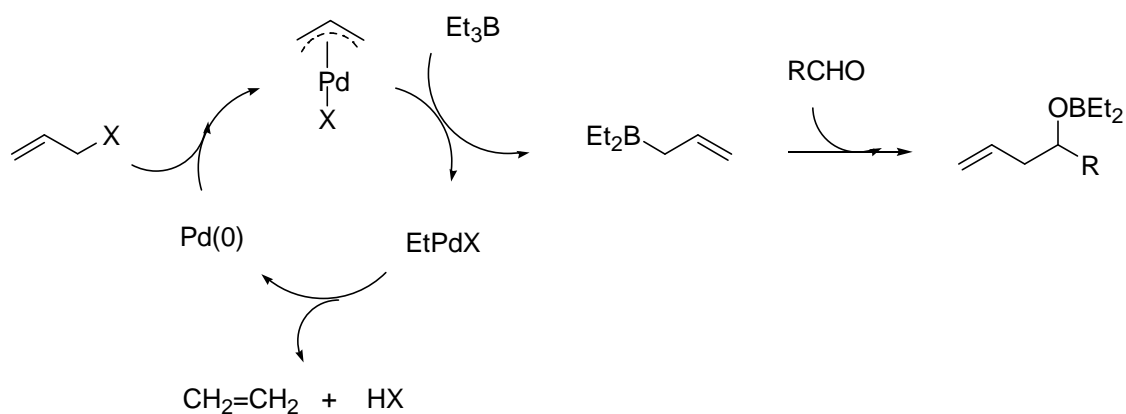
En presencia de cantidades catalíticas de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ el trietilborano induce la alilación de aldehídos con distintos sustratos alílicos, como alcoholes, benzoatos, fenoles o bencil éteres alílicos, siendo inerte frente a haluros alílicos.¹²⁷

En el mecanismo propuesto para esta reacción de alilación catalizada por $\text{Pd}(0)$ tendría lugar como paso clave un intercambio de los ligandos alilo-alquilo entre el π -alilpaldado y el Et_3B (Esquema 112). Así, se generaría un alilborano que actuaría como nucleófilo frente a aldehídos presentes en el medio, dando lugar a los alcoholes homoalílicos correspondientes.

¹²⁵ (a) Yasui, K.; Goto, Y.; Yajima, T.; Taniseki, Y.; Fugami, K.; Tanaka, A.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7619-7622. (b) Kimura, M.; Shimizu, M.; Shibata, K.; Tazoe, M.; Tamaru, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3392-3395.

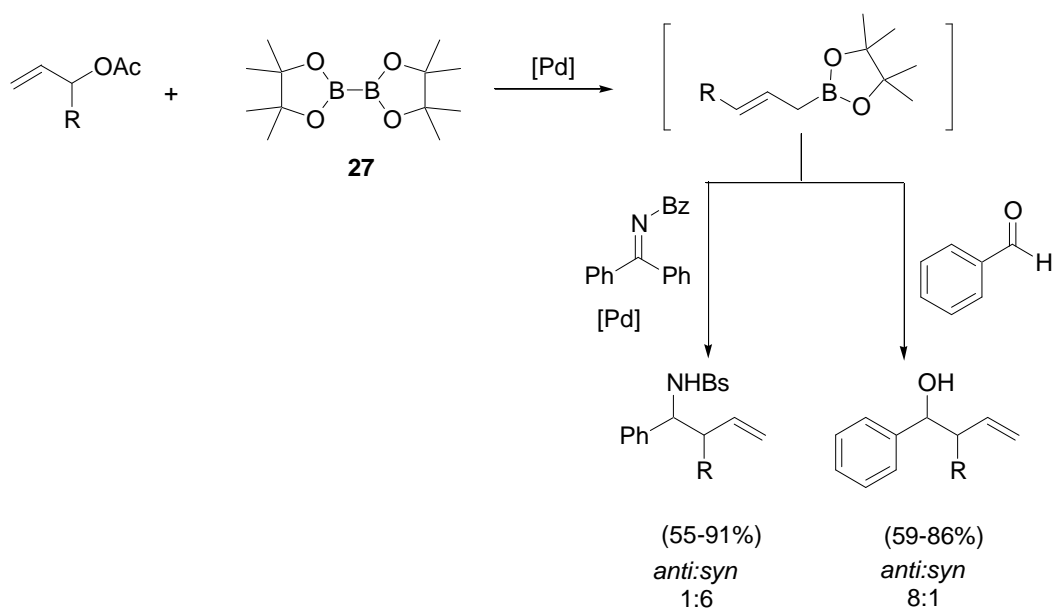
¹²⁶ Tamaru, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2647-2656.

¹²⁷ Kimura, M.; Kiyama, I.; Tomizawa, T.; Horino, Y.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6795-6798.



Esquema 112

El grupo de Szabó introdujo un avance importante, pudiendo llevar a cabo la reacción de alilación de aldehídos e iminas aromáticas con acetatos alílicos utilizando bis(pinacolato)diboro y cantidades catalíticas de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, con alta regio y estereoselectividad.¹²⁸

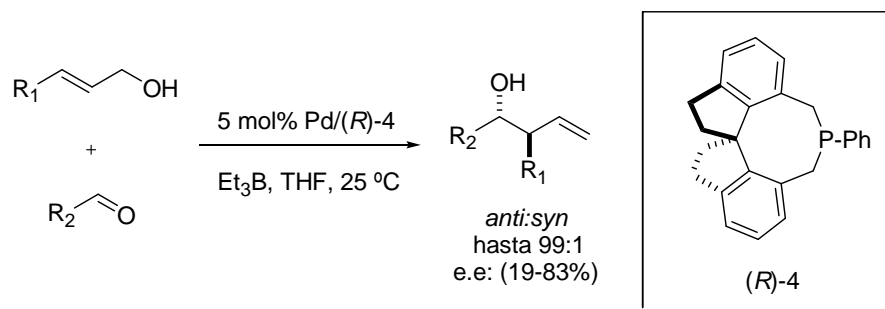


Esquema 113

La alilación asimétrica catalizada por Pd de aldehídos aromáticos, heteroaromáticos y alifáticos con alcoholes alílicos en presencia de Et_3B fue desarrollada por Zhou y colaboradores en 2005,¹²⁹ gracias a la síntesis de diversos ligandos quirales. Con ellos lograron obtener los productos de alilación correspondientes con buenas enantioselectividades y excelentes diastereoselectividades.

¹²⁸ Sebelius, S.; Wallner, O. A.; Szabó, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3065-3068.

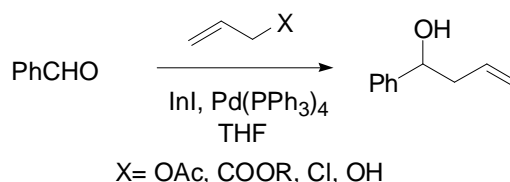
¹²⁹ Zhu, S-F.; Yang, Y.; Wang, L-X.; Liu, B.; Zhou, Q-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2333-2335.



Esquema 114

Indio

También es posible llevar a cabo un umpolung de los complejos π -alilpaladio(II) a través de la transmetalación oxidativa con cantidades estequiométricas de sales de indio(I).¹³⁰



Esquema 115

A partir de una cantidad catalítica de un complejo de paladio(0) y de un sustrato alílico (acetato, carbonato, éster, feniléter, haluro o alcohol alílico) se generan in situ los intermedios π -alilpaladio(II). Estos compuestos transmetalán con sales de In(I) dando lugar a alilindio(III) nucleófilos, que en presencia de electrófilos, por ejemplo aldehídos aromáticos, permiten obtener los correspondientes alcoholes homoalílicos.

1.5.b.-Complejos bis- π -alilpaladio como reactivos alilantes

La alilación de compuestos electrófilos catalizada por Pd, puede darse directamente desde el complejo de paladio, sin necesidad de una transmetalación previa a otro compuesto organometálico, si el propio complejo de paladio posee carácter nucleófilo.

Aunque los complejos mono(π -alil)Pd-X muestran carácter electrófilo, el grupo de Yamamoto demostró que los complejos bis(π -alil)paladio presentan un marcado carácter nucleófilo.¹³¹

¹³⁰ Araki, S.; Kamei, T.; Hirashita, H.; Yamamura, H.; Kawai, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 847-849.

¹³¹ Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6641-6647.

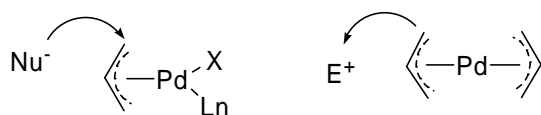
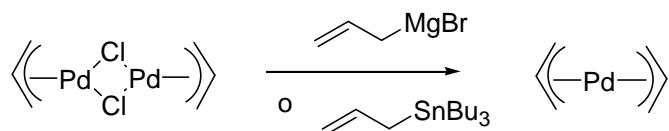


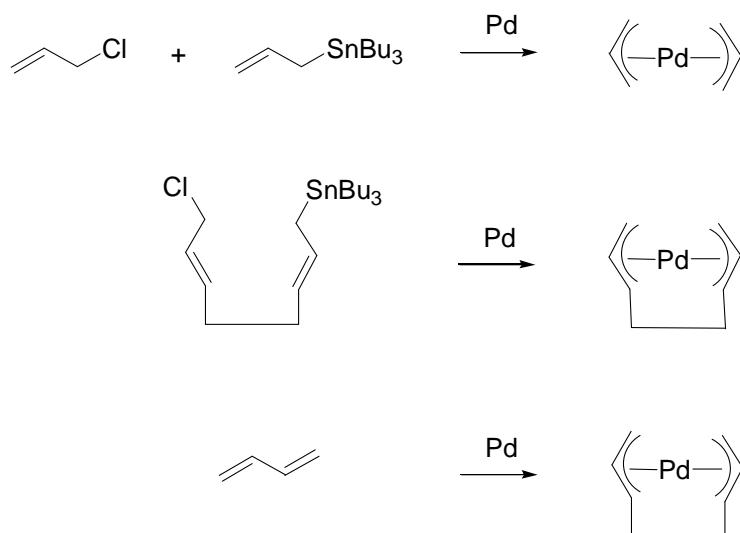
Figura 15

Estos complejos bis- π -alilpaladio se obtienen fácilmente por reacción de complejos mono-alilpaladio (o sus correspondientes especies dímeras) con especies alilmetal, como reactivos de Grignard o alilestannanos.¹³²



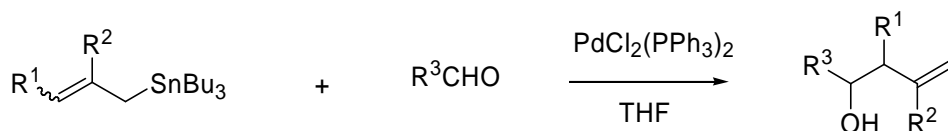
Esquema 116

Este tipo de complejos también se pueden obtener por reacción de complejos de paladio con aliltributylestaño y cloruro de alilo o también por dimerización de dienos.¹³²



Esquema 117

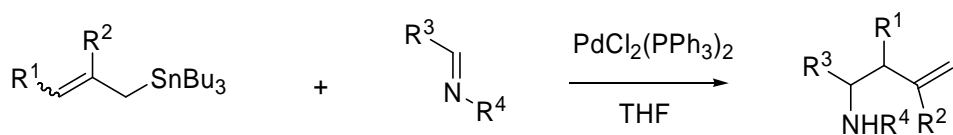
Estos complejos en presencia de compuestos electrófilos carbonados dan lugar a la formación de nuevos enlaces C-C. Así, reaccionan con aldehídos¹³³ o iminas aromáticas,¹³¹ obteniéndose los correspondientes alcoholes o aminas homoalílicas.



¹³² Nakamura, H.; Aoyagi, K.; Shim, J-G.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 372-377.

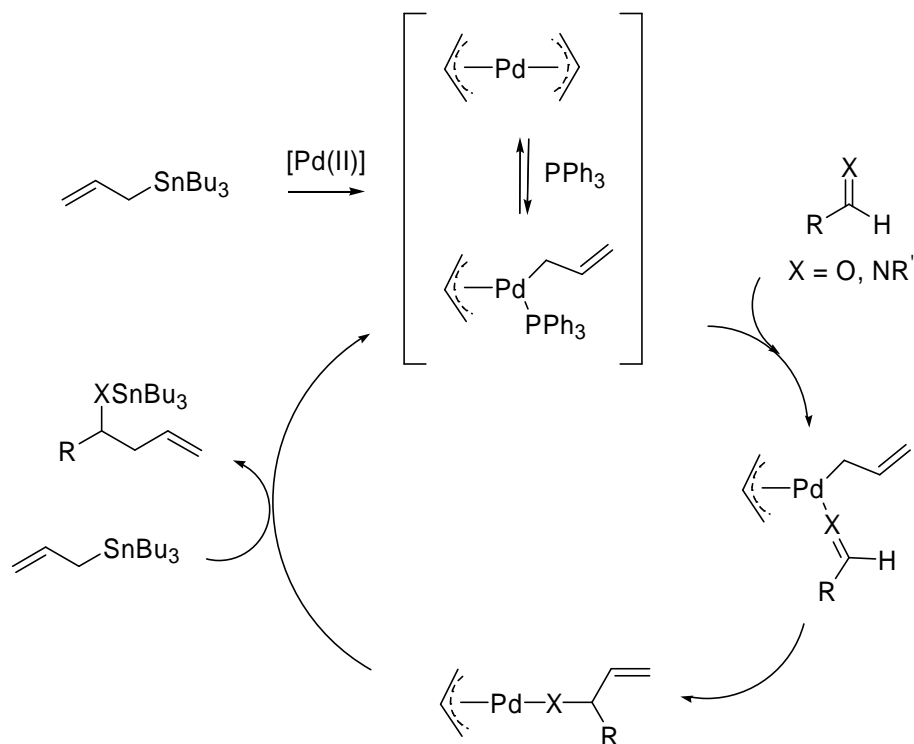
¹³³ Nakamura, H.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1273-1274.

¹³¹ Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6641-6647.



Esquema 118

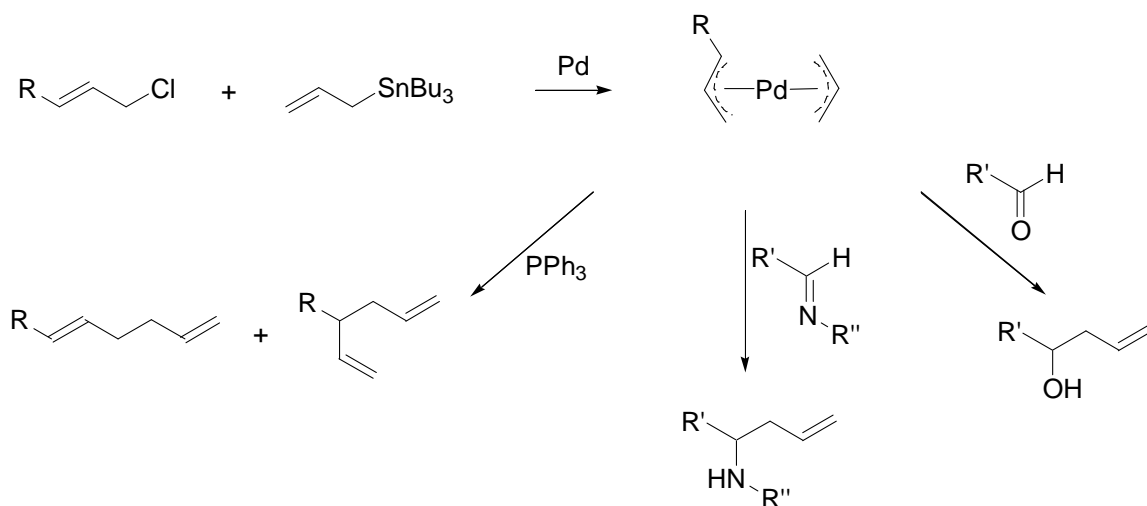
Normalmente los aldehídos son más reactivos que las iminas ante reactivos organometálicos. Sin embargo cuando se utiliza bis- π -alilpaladio como agente nucleófilo alilante las iminas reaccionan más rápido, logrando así la alilación quimioselectiva de iminas en presencia de aldehídos. El ciclo catalítico propuesto para este proceso de alilación se muestra a continuación (Esquema 119).¹³¹



Esquema 119

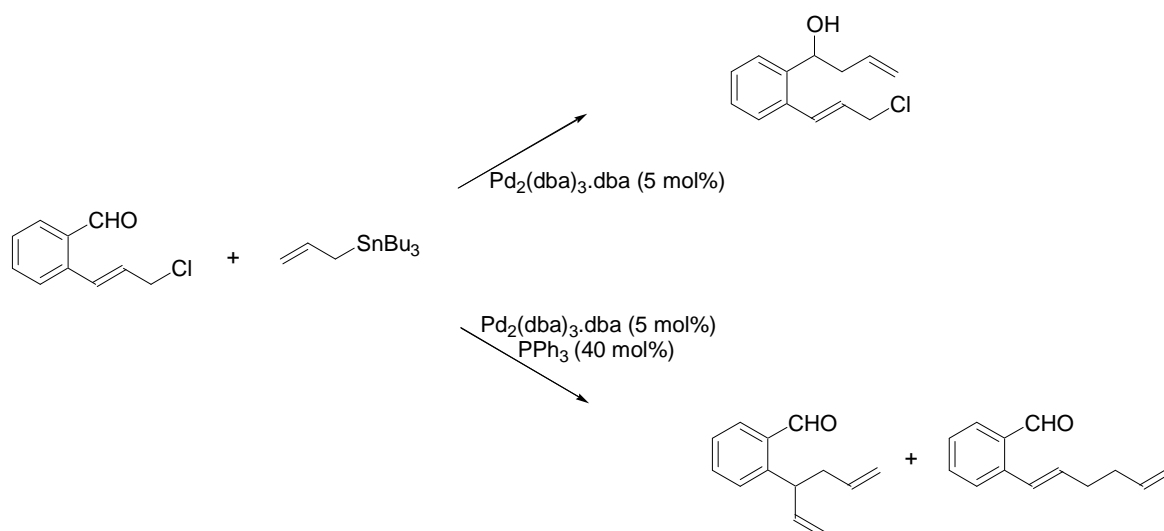
En el acoplamiento de Stille catalizado por paladio entre cloruros alílicos y aliltributilestannanos también se genera un intermedio bis- η^3 -alilpaladio. Sin embargo, en estas condiciones de reacción no se detectaron productos de acoplamiento. Estudios posteriores de Yamamoto *et al.* mostraron que los ligandos fosfina juegan un papel esencial en este proceso de acoplamiento y que en su ausencia los procesos de alilación están favorecidos.¹³⁴

¹³⁴ Nakamura, H.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3208-3210.



Esquema 120

De hecho, la presencia de trifenilfosfina es necesaria para que la reacción de acoplamiento de Stille tenga lugar,¹³⁵ obteniéndose los productos de acoplamiento incluso en presencia de aldehídos o iminas.

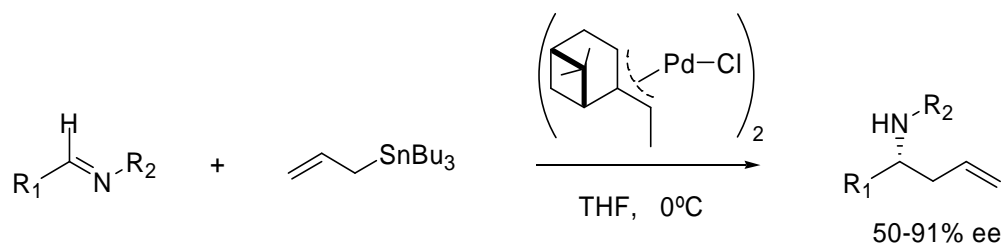


Esquema 121

Un avance a destacar en estas reacciones de alilación catalizadas por paladio es el desarrollo de la versión enantioselectiva de la misma.¹³⁶ Gracias a la síntesis de complejos quirales bis- π -alilpaladio se ha llevado a cabo la alilación asimétrica de distintas iminas, obteniendo las correspondientes aminas homoolílicas con buenos rendimientos y enantioselectividades.

¹³⁵ (a) Cuerva, J. M.; Gómez-Bengoia, E.; Méndez, M.; Echavarren, A. M.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7540-7541. (b) Méndez, M.; Cuerva, J. M.; Gómez-Bengoia, E.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M.; *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3620-3628.

¹³⁶ (a) Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4242-4243. (b) Fernandes, R. A.; Stimac, A.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14133-14139.



Esquema 122

Además, el comportamiento asimétrico de los dos grupos alilo del complejo bis- π -alilpaladio hace que pueda darse un ataque electrófilo sobre uno de los alilos, seguido de un ataque nucleofílo sobre el otro.

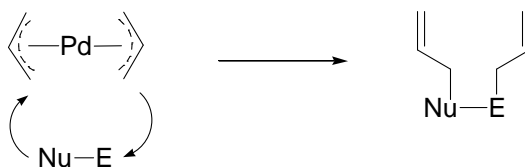
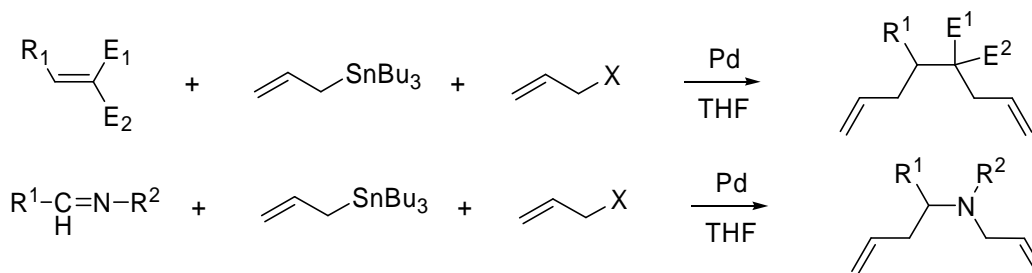


Figura 16

En sustratos que poseen carbonos nucleófilos y electrófilos se pueden obtener los correspondientes compuestos doblemente alilados.

Así, Y. Yamamoto y colaboradores describieron la reacción de doble alilación de olefinas activadas¹³⁷ o de iminas,¹³² con aliltributylestaño y cloruro de alilo catalizada por paladio.



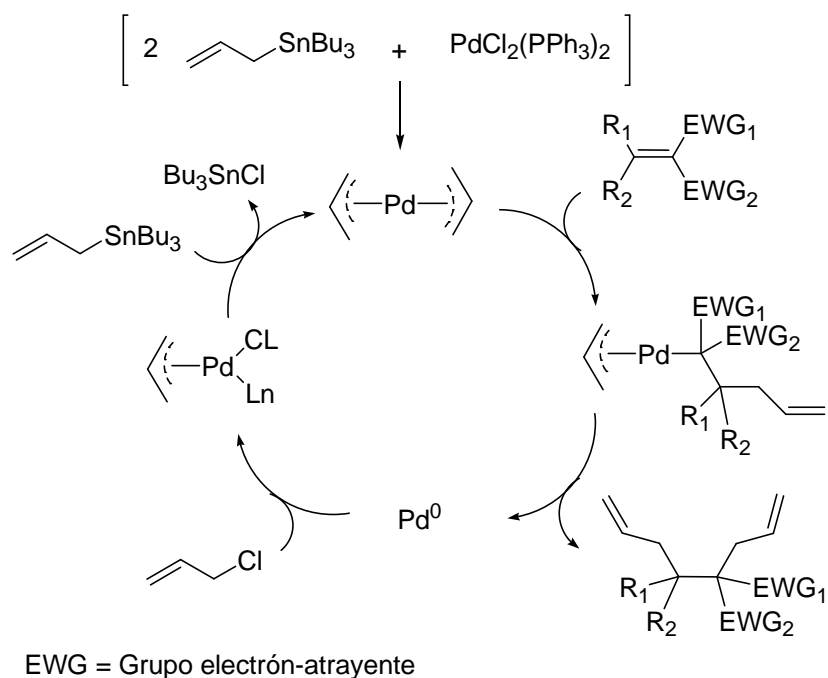
Esquema 123

En el mecanismo propuesto para esta reacción se genera un complejo bis- π -alilpaladio por transmetalación de aliltributylestaño a paladio que, debido a su carácter nucleófilo, reacciona con un aceptor de Michael dando lugar al complejo π -alil- σ -alquilpaladio. En este caso, la posterior eliminación reductora genera el producto de doble alilación 1,7-octadieno y la especie de paladio(0). Tras la adición oxidante con el cloruro alílico y

¹³⁷ Nakamura, H.; Shim, J-G.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8113-8114.

¹³² Nakamura, H.; Aoyagi, K.; Shim, J-G.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 372-377.

posterior transmetalación con el aliltributilestaño, se genera el bis- η^3 -alilpaladio que se reintroduce en el ciclo.



Esquema 124

Una vez estudiada esta reacción de bisalilación intermolecular, el proceso se extendió a la versión intramolecular de la misma, en la que las dos unidades π -alilo del complejo bis- π -alilpaladio están unidas por una cadena carbonada, lo que permitió la obtención de productos cíclicos.¹³²

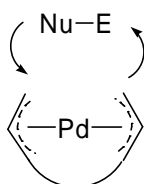
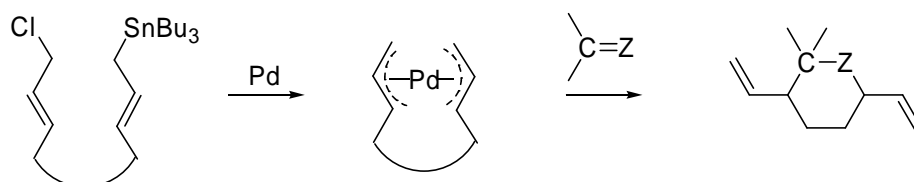
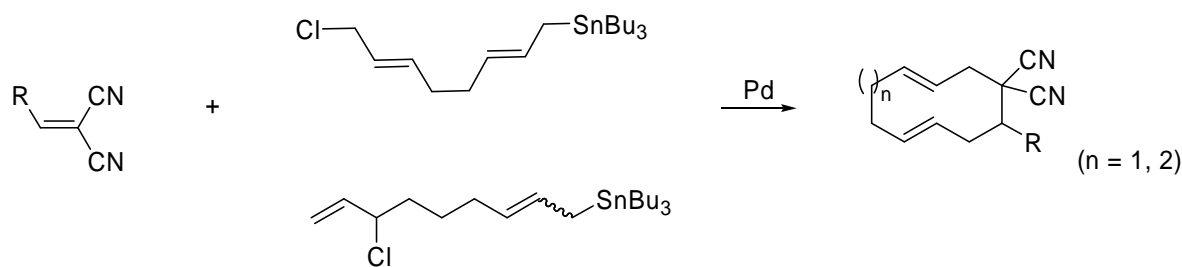


Figura 17



Esquema 125

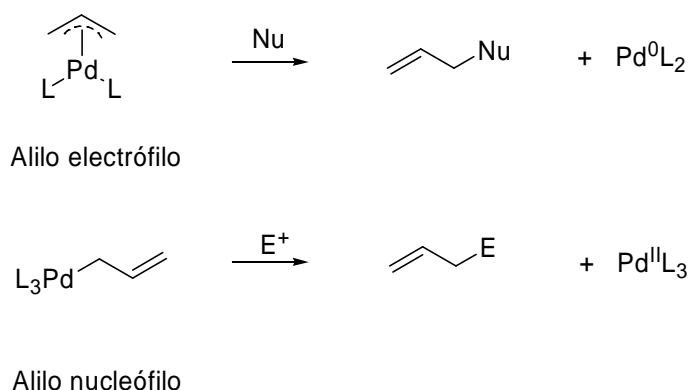
Con este proceso intramolecular de bisalilación de alquenos activados, se consiguió sintetizar carbociclos de 10 y 11 miembros en buenos rendimientos.



Esquema 126

1.5.c.-Complejos η^1 -alilpaladio como reactivos alilantes

Aunque la mayoría de las reacciones que involucran complejos mono-alilpaladio suponen la reacción de éstos con nucleófilos existen ciertos complejos η^1 -alilpaladio que reaccionan frente a electrófilos.



Esquema 127

Los trabajos de Kurosawa y colaboradores fueron pioneros en este sentido, mostrando que los complejos η^1 -alilpaladio reaccionan con electrófilos. Sin embargo el uso de cantidades estequiométricas del complejo de paladio presentaba considerables limitaciones para su uso en síntesis orgánica.¹³⁸

Fue el grupo del profesor Szabó el que llevó a cabo las primeras reacciones de alilación de aldehídos e iminas aromáticas catalizadas por complejos de paladio que transcurren vía intermedios mono-alilpaladio.¹³⁹

En estos procesos se utilizaron como catalizadores los llamados “complejos tipo pinza”.

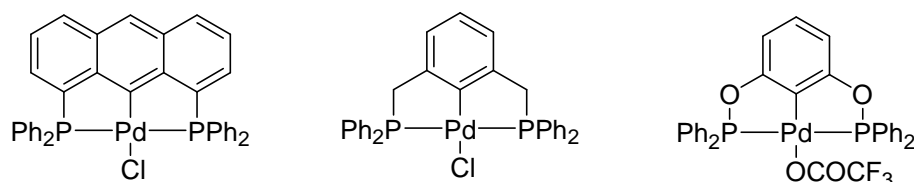
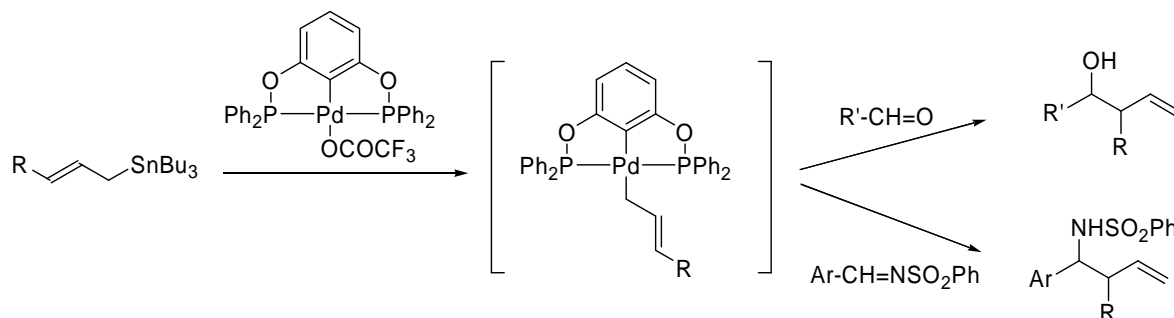


Figura 18

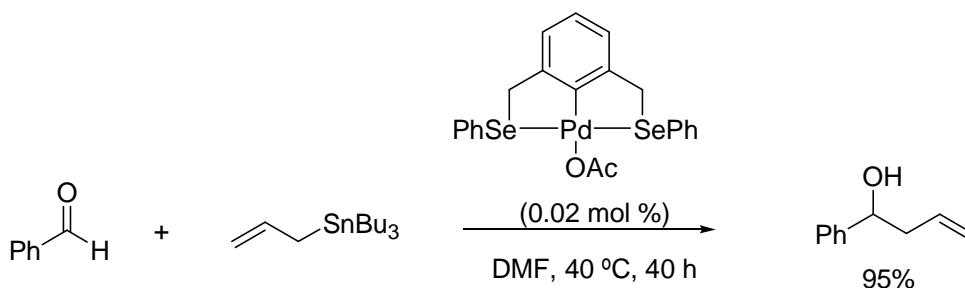
¹³⁸ Kurosawa, H.; Urabe, A.; Miki, K.; Kasai, N. *Organometallics*, **1986**, 5, 2002-2008.

¹³⁹ Solin, N.; Kjellgren, J.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3656-3658.

El intermedio η^1 -alilpaladio se genera por transmetalación del alilestannano con el correspondiente complejo de paladio.

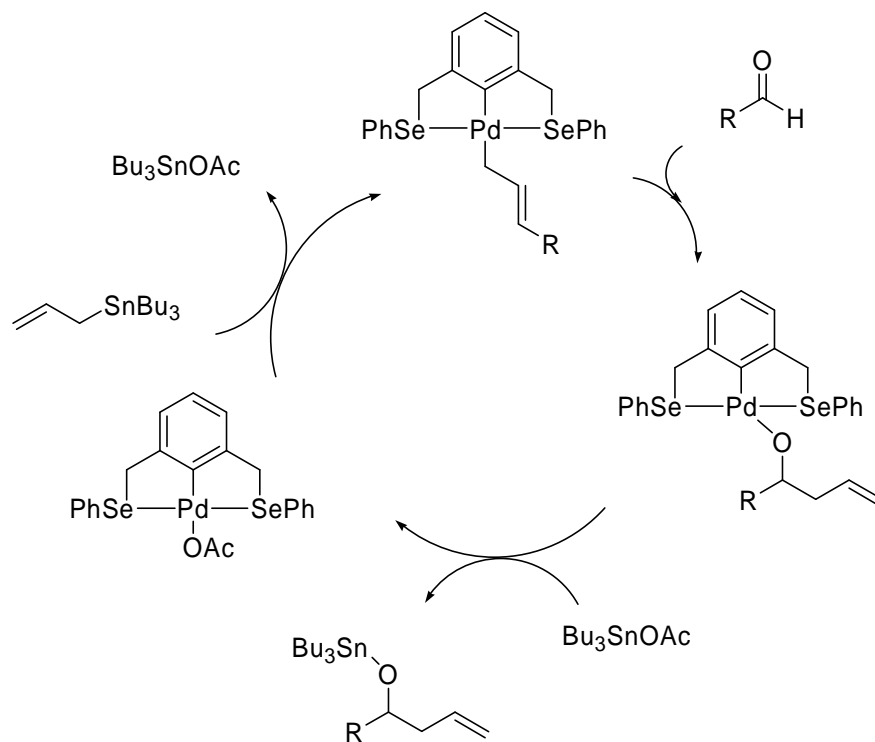


Posteriormente el grupo de Sheets desarrolló un complejo de tipo SeCSe-Pd(II) que resultó ser un catalizador muy eficaz en la síntesis de alcoholes homoalílicos vía alilación de aldehídos aromáticos y alifáticos utilizando aliltributilestano como fuente del grupo alilo.¹⁴⁰



El mecanismo propuesto para este proceso fue el que se muestra en el esquema 131. El ciclo catalítico comienza con la transmetalación entre el complejo de paladio(II) tipo pinza y el aliltributilestano generándose el complejo σ -alilpaladio(II), que se adiciona posteriormente mediante un ataque nucleófilo al aldehído presente en el medio. A continuación se produce una transmetalación entre el alcóxido de Pd(II) y acetato de tributilestano, regenerándose así el complejo inicial de Pd(II), que se reintroduce en el ciclo catalítico.

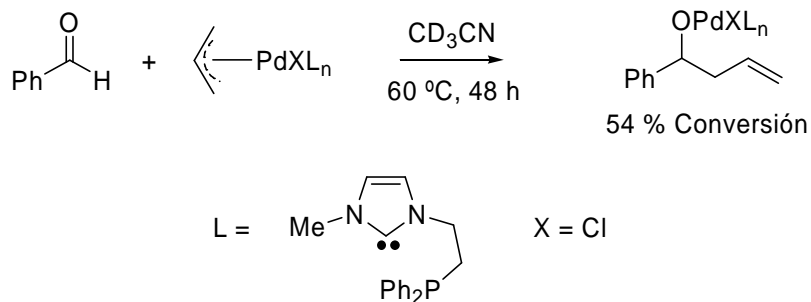
¹⁴⁰ Yao, Q.; Sheets, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5384-5387.



Esquema 130

1.5.d.-Complejos η^3 -alilpaladio como reactivos alilantes

Recientemente se ha descrito la alilación de aldehídos aromáticos utilizando complejos π -alilpaladio que actúan como nucleófilos gracias a la presencia de ligandos bidentados que contienen carbenos N-heterocíclicos fuertemente donadores en su estructura.¹⁴¹



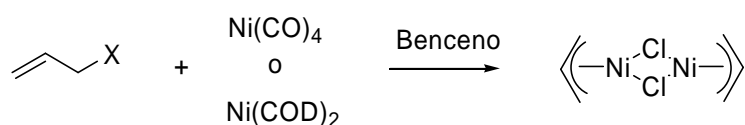
Esquema 131

¹⁴¹ Barezak, N. T.; Grote, R. E.; Jarvo, E. R. *Organometallics*. **2007**, *26*, 4863-4865.

2. COMPLEJOS DE NÍQUEL EN SÍNTESIS ORGÁNICA¹⁴²

2.1.-Complejos η^3 -alilníquel

Los complejos η^3 -alilníquel o π -alilníquel son muy útiles en síntesis orgánica. Los haluros de η^3 -alilníquel se generan por reacción de haluros alílicos con complejos de níquel(0), habitualmente carbonilos de níquel o bis(ciclooctadieno)níquel, en disolventes no polares como benceno.¹¹¹ Esta reacción tolera una gran variedad de grupos funcionales en la cadena alílica y permite la preparación de complejos funcionalizados de forma muy diversa y que presentan gran utilidad en síntesis.

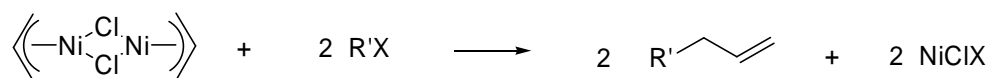


Esquema 132

Aunque son isoestructurales e isoelectrónicos con los complejos η^3 -alilpaladio, su química es muy diferente. Estos haluros de η^3 -alilníquel son sólidos cristalinos de color rojo oscuro a marrón y bastante sensibles al aire en disolución.

Mientras los haluros de η^3 -alilpaladio son buenos electrófilos, los η^3 -alilníquel se comportan como nucleófilos, reaccionando con haluros orgánicos, aldehídos y cetonas a los que transfieren el grupo alilo.

Corey y Semmelhack describieron la reacción más utilizada y mejor estudiada de los haluros de η^3 -alilníquel.¹⁴³ Esta transformación consiste en la alilación de haluros orgánicos. La reacción transcurre bien en disolventes polares coordinantes y con yoduros y bromuros alquílicos, alílicos, arílicos o vinílicos.

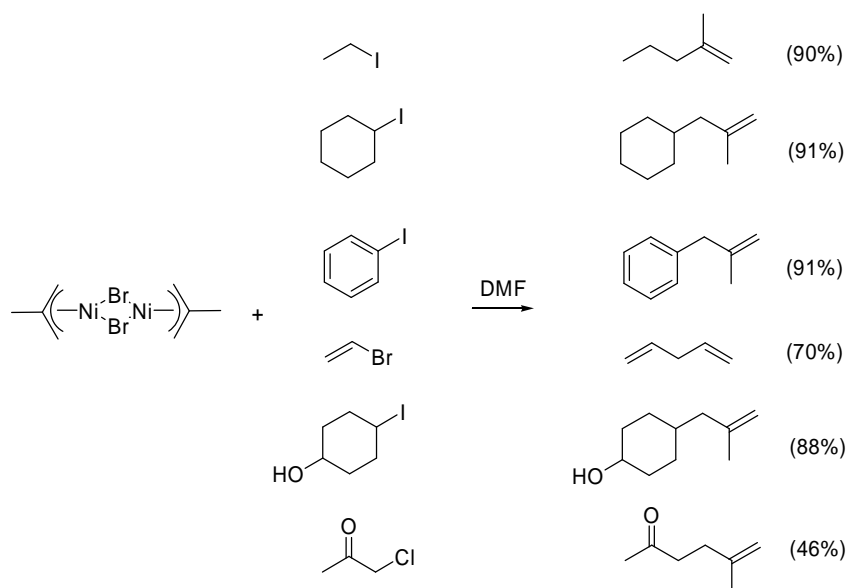


Esquema 133

¹⁴² Tamaru, Y. *Modern Organonickel Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim, 2005.

¹¹¹ Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*. University Science Books, Miley Valey, 1987.

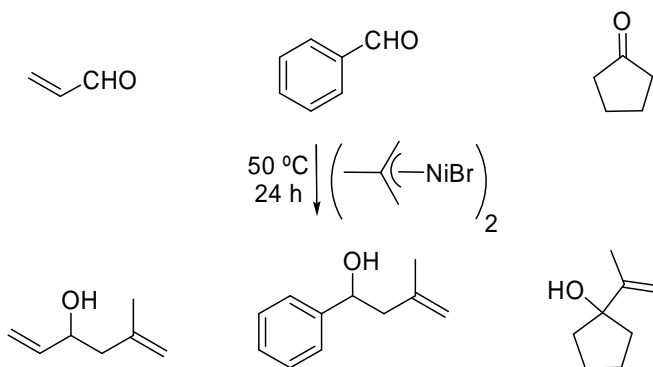
¹⁴³ Corey, E. J.; Semmelhack, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2755-2757.



Esquema 134

Cuando se utilizan η^3 -alilníquel no simétricos, la reacción puede darse en dos posiciones distintas, aunque se ha observado una alta selectividad para el acoplamiento en la posición menos sustituida.²⁷

Corey también mostró como los complejos π -alilníquel reaccionan con otros sustratos además de con haluros. De esta manera, la reacción con diversos grupos carbonilo dio lugar a los productos de alilación correspondientes, si bien, estas reacciones transcurrieron bajo condiciones de reacción algo más drásticas.¹⁴³ Este hecho también fue puesto de manifiesto por Hegedus y colaboradores.¹⁴⁴



Esquema 135

Los complejos de níquel son considerablemente menos reactivos que los correspondientes complejos alil-litio, -magnesio o -cinc, pero también son

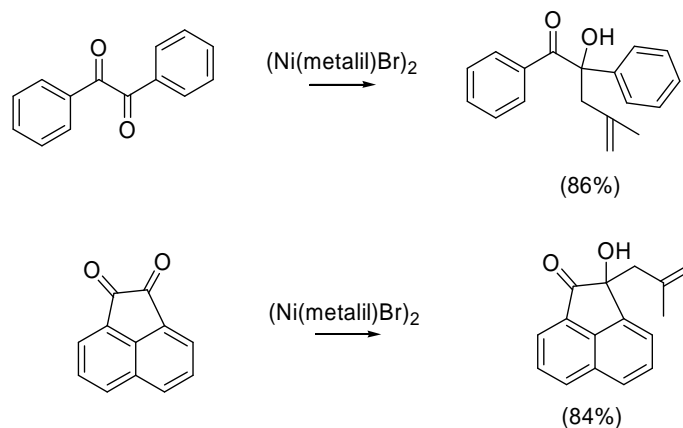
²⁷ Baker, R. *Chem. Rev.* **1973**, *5*, 487-530.

¹⁴³ Corey, E. J.; Semmelhack, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2755-2757.

¹⁴⁴ Hegedus, L. S.; Wagner, S. D.; Waterman, E. L.; Siirala-Hansen, K. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 593-598.

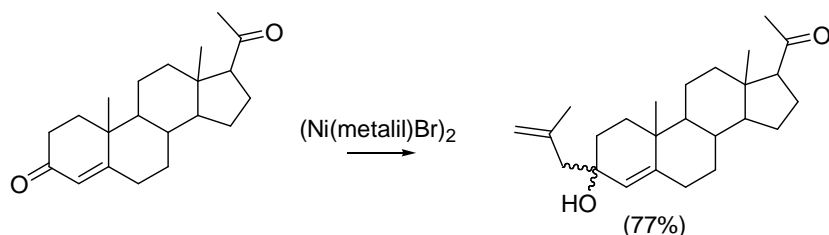
considerablemente más selectivos, reaccionando con 1,2-dicetonas, cetonas y aldehídos mientras que son inertes a nitrilos, ésteres o cloruros de ácido.

En presencia de 1,2-dicetonas se da una única adición incluso en presencia de un gran exceso de complejo de níquel, obteniéndose los correspondientes α -hidroxicetonas.



Esquema 136

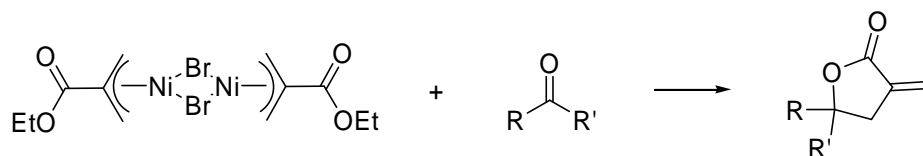
La reacción con cetonas α,β -insaturadas da lugar únicamente a productos de adición 1,2.



Esquema 137

Los complejos de π -alilníquel pueden incluso discriminar entre cetonas de diferente reactividad, de manera que las 1,2-dicetonas son las más reactivas, seguidas de cetonas cíclicas, α,β -insaturadas, aromáticas y alifáticas.

El estudio de este proceso permitió al grupo de Hegedus lograr de una forma muy sencilla la síntesis de α -metileno- γ -butirolactonas, que son de gran interés debido a su actividad como agentes antitumorales.¹⁴⁴



Esquema 138

¹⁴⁴ Hegedus, L. S.; Wagner, S. D.; Waterman, E. L.; Siirala-Hansen, K. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 593-598.

Sin embargo, a pesar del interés y la utilidad de los complejos π -alilníquel hacia electrófilos, han presentado tradicionalmente desventajas derivadas de la alta toxicidad del $\text{Ni}(\text{CO})_4$ de partida y del manejo delicado que precisan. Estas limitaciones han hecho que, en comparación con otros reactivos alilantes, los complejos π -alilníquel no se hayan utilizado ampliamente en síntesis orgánica.¹⁴⁵

¹⁴⁵ Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207-2293.

3. REACCIÓN DE CARBOCICLACIÓN DE OPPOZLER

La reacción de carbociclación de Oppolzer consiste en la inserción intramolecular de un complejo alil-metal en un alqueno o alquino mediada por metales de transición, usualmente paladio.

3.1.-Reacción de Oppolzer catalizada por Pd

La reacción original de acetatos alílicos con alquenos catalizada por paladio es un método muy útil para la formación de carbociclos y heterociclos de 5 y 6 miembros.¹⁴⁶

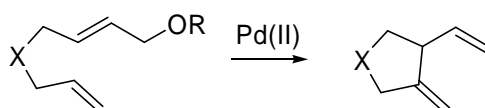
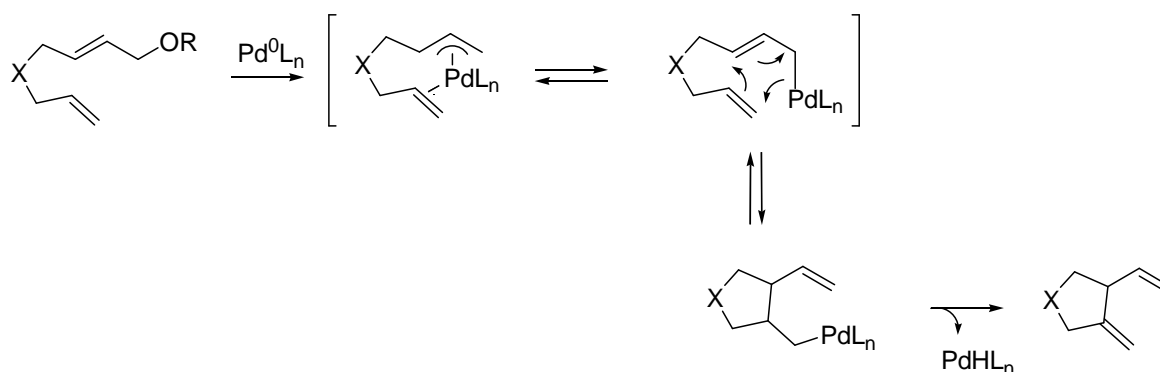


Figura 19

Por analogía con las reacciones énicas catalizadas por litio o magnesio, originariamente se sugirió que los procesos catalizados por paladio transcurrían a través de un mecanismo de tipo pericíclico.¹⁴⁷ De esta manera, se propuso que el carboxilato alílico reaccionaría con un complejo de Pd(0) para formar el correspondiente complejo η^3 -alilpaladio(II) que estaría en equilibrio con su isómero η^1 -alilpaladio(II). Este complejo tras una transposición metaloénica daría lugar al correspondiente carbociclo. La etapa final irreversible de β -eliminación de hidrógeno desplazaría el equilibrio hacia el dieno final.



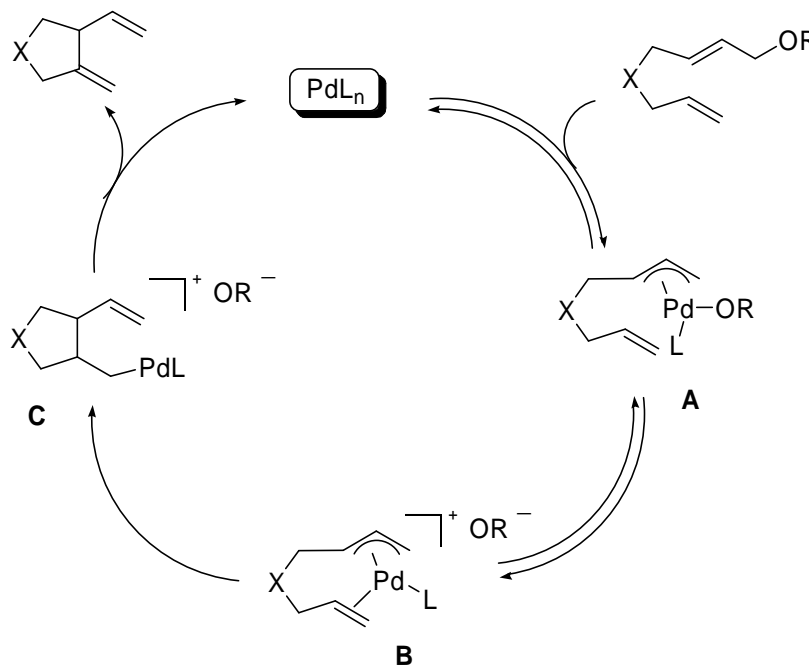
Esquema 139

Posteriormente, el grupo del Prof. Echavarren demostró que la ciclación transcurre vía una inserción directa del alqueno sobre el complejo η^3 -alilpaladio (esquema 140). Tras la adición oxidante del Pd(0) al carboxilato alílico se forma el complejo η^3 -alilpaladio(II) (A),

¹⁴⁶ Oppolzer, W. En *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I. Pergamon: Oxford, **1991**; Vol 5, pp. 29.

¹⁴⁷ Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 38-52.

que está en equilibrio con el complejo catiónico η^3 -alil- η^2 -alqueno-paladio(II) (**B**). Este último complejo sería la especie clave del ciclo catalítico dando lugar a una inserción 1,2 del alqueno, para generar el alquilpaladio(II) (**C**). Tras la posterior β -eliminación de hidrógeno se obtendrían los correspondientes carbociclos.¹⁴⁸



Esquema 140

La reacción transcurre en varios disolventes y generalmente requiere una temperatura mínima de 60 °C, aunque las condiciones de reacción dependen fuertemente del sustrato alílico empleado. Cuando se utilizan acetatos alílicos se obtienen excelentes resultados en disolventes polares y próticos como HOAc. La utilización como sustratos de partida de trifluoroacetatos alílicos permite emplear por el contrario disolventes no polares como tolueno.¹⁴⁹ La ciclación puede darse incluso en medios organoacuosos, gracias al empleo de catalizadores solubles en agua.¹⁵⁰

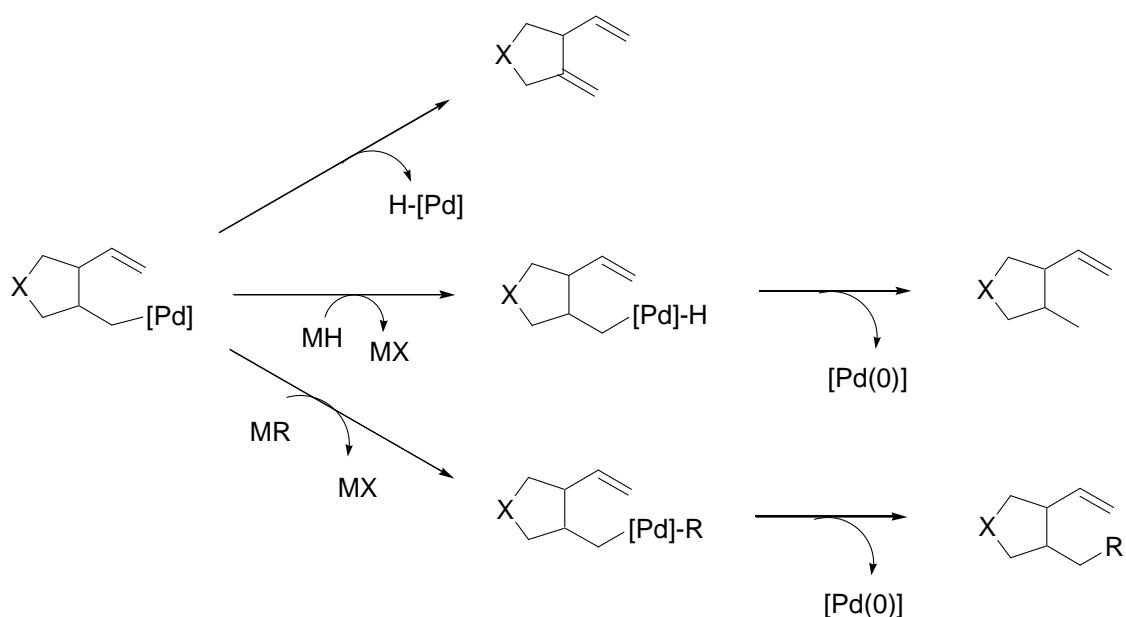
El complejo σ -alquilpaladio intermedio **C** puede dar lugar a otro tipo de reacciones, si éstas transcurren a mayor velocidad que la correspondiente β -eliminación de hidrógeno. De esta manera el complejo σ -alquilpaladio puede ser funcionalizado, por ejemplo, por reacción con otro compuesto organometálico¹⁵¹ (Esquema 141).

¹⁴⁸ (a) Gómez-Bengoia, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren A. M.; Martorell, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 767-769. (b) Cárdenas, D. J.; Alcamí, M.; Cossío, F.; Méndez, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 96-105.

¹⁴⁹ Gómez-Bengoia, E. *Tesis Doctoral*, UAM, **1994** ; Cuerva, J. M. *Tesis Doctoral*, UAM, **1997**.

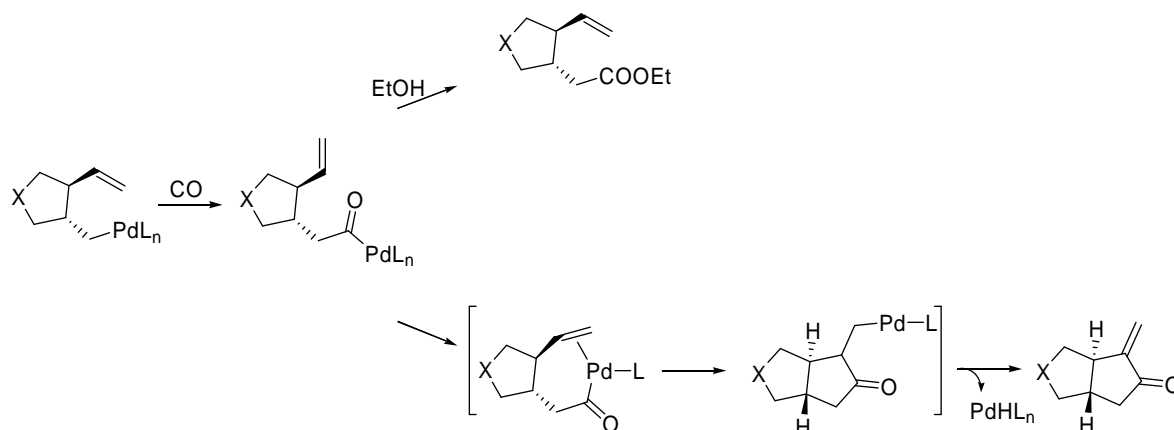
¹⁵⁰ Michelet, V.; Galland, J.-C.; Charruault, L.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2065-2067.

¹⁵¹ (a) Oppolzer, W.; Ruiz-Montes, J. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1266-1274. (b) Yamada, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3027-3030.



Esquema 141

También es de destacar la reacción de inserción de CO en el complejo σ -alquilpaladio la cual permite la formación de complejos acilpaladio,¹⁵² que pueden dar lugar a ésteres¹⁵³ o a una nueva inserción para formar un nuevo carbociclo (Esquema 142).¹⁵⁴



Esquema 142

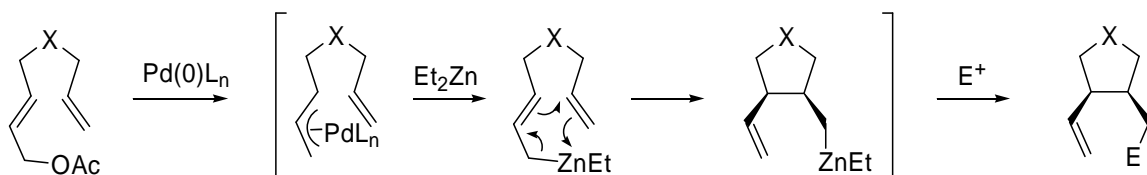
En general, la ciclación de Oppolzer da lugar a la formación estereoselectiva de carbociclos *trans*. Sin embargo, se ha observado la formación exclusiva de los derivados *cis* cuando se emplea Et_2Zn como aditivo.¹⁵⁵ En este caso, la reacción transcurre a través de complejos alilcinc, que dan lugar a los carbociclos correspondientes vía una reacción de tipo Zn-énica (Esquema 143).

¹⁵² Tsuji, J.; Morikawa, M.; Kiji, J. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 16, 1061-1064.

¹⁵³ Tsuji, J.; Kiji, J.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 26, 1811-1813.

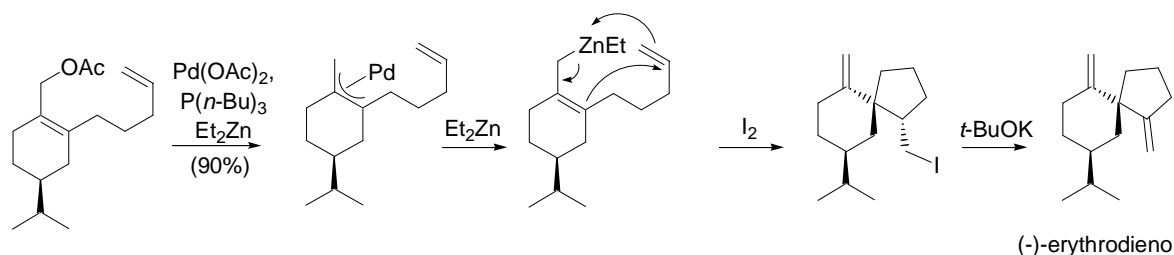
¹⁵⁴ Oppolzer, W.; Keller, T. H.; Bedoya-Zurita, M.; Stone, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5883-5886.

¹⁵⁵ Oppolzer, W.; Schröder, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7939-7942.



Esquema 143

El intermedio organocinc puede reaccionar además con diferentes electrófilos¹⁵⁶ y se ha aplicado a la síntesis de productos naturales. Así, por ejemplo, se ha llevado a cabo la síntesis diastereoselectiva de (-)-erythrodiene a través de una reacción Zn-énica catalizada por Pd como paso clave.

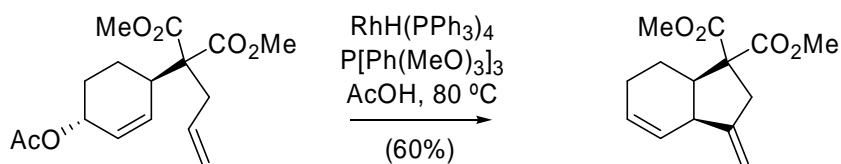


Esquema 144

3.2.-Reacción de Oppolzer catalizada por otros metales

La reacción de carbociclación de Oppolzer se puede catalizar no sólo por paladio, sino también por otros metales como Rh,¹⁵⁷ Ru,¹⁵⁸ Pt,^{159, 147} o Ni.^{159, 147}

Cuando se han utilizado complejos de rodio y rutenio como catalizadores se ha observado una preferencia por la formación de los compuestos con estereoquímica relativa *cis* de los sustituyentes del ciclo recién formado.



Esquema 145

¹⁵⁶ Knochel, P.; Siger, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117-2188.

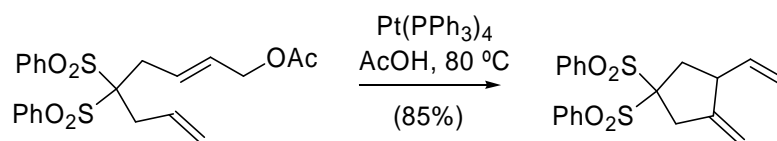
¹⁵⁷ Oppolzer, W.; Fürstner, A. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, 76, 2329-2337.

¹⁵⁸ Oppolzer, W.; Schröder, F.; Kahl, S. *Helv. Chim. Acta.* **1997**, 80, 2047-2057.

¹⁵⁹ Oppolzer, W.; Bedoya-Zurita, M.; Switzer, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6433-6436.

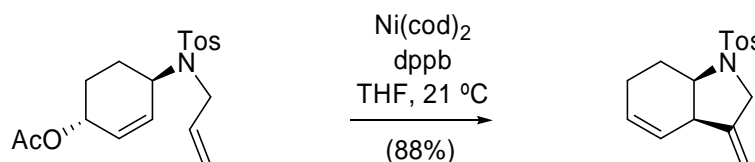
¹⁴⁷ Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 38-52.

Al igual que en los procesos catalizados por Rh o Ru, en el caso del Pt también se requiere el uso de AcOH a reflujo como disolvente.



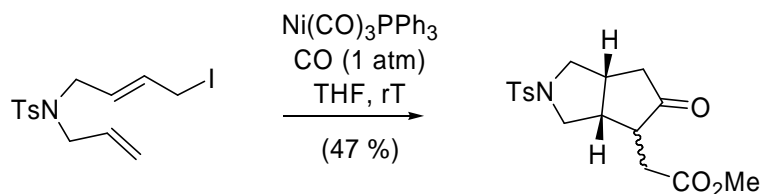
Esquema 146

En los procesos catalizados por níquel las reacciones transcurren normalmente en THF a temperatura ambiente. Es de destacar que en este caso la ciclación da lugar a la formación de los carbociclos *cis*-derivados, lo que supone una diastereoselectividad complementaria al proceso catalizado por Pd.



Esquema 147

De la misma manera que en el caso del paladio, el uso de níquel(0) como catalizador ofrece numerosas posibilidades en síntesis gracias a su combinación con reacciones de inserción de CO, ya que éstas suelen estar favorecidas frente a los procesos de β -eliminación.



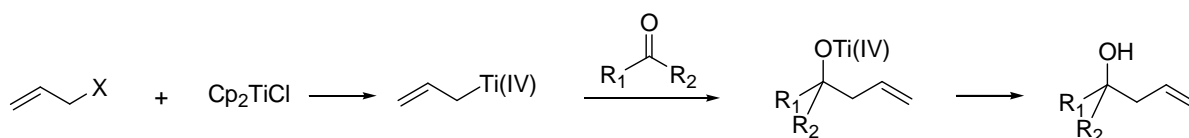
Esquema 148

OBJETIVOS

Los complejos de titanoceno(III) han demostrado ser excelentes herramientas de síntesis, participando en diversos procesos de formación de enlaces C-C vía radicalaria.¹⁶⁰

Sin embargo, una de las limitaciones de las reacciones mediadas por titanio(III) es que la generación de radicales está restringida al uso de sustratos de partida suficientemente activados, tales como epóxidos, grupos carbonilo aromáticos, haluros alílicos, o α -halocetonas. Dada la gran utilidad y versatilidad de los procesos radicalarios mediados por titanoceno(III), sería deseable la extensión de esta química a sustratos de partida más accesibles, estables y de fácil manipulación.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito una reacción de Barbier catalizada por complejos de Ti(III) que presenta excelentes quimio, regio y estereoselecciones.^{11d} Además ha sido el primer ejemplo descrito en bibliografía de una reacción de alilación enantioselectiva catalizada por complejos de Ti.



Esquema 149

Sin embargo, a pesar de su potencial los haluros alílicos son relativamente lábiles a la hidrólisis y presentan una gran tendencia a la eliminación, lo que limita su uso en síntesis de moléculas complejas.

Una alternativa sería la utilización de carboxilatos alílicos como sustratos de partida, ya que éstos son estables y fáciles de preparar. Sin embargo, los carboxilatos alílicos son menos electrófilos que los correspondientes halogenuros y, por tanto, los complejos de titanoceno(III) son incapaces de promover la ruptura homolítica del enlace C-O necesaria para formar la especie nucleófila de aliltitanio(IV), lo que los inhabilita para su introducción en la interesante química del Ti^{III}.

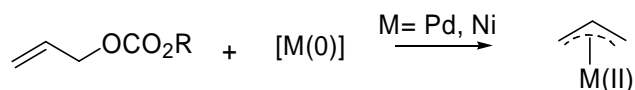


Figura 20

¹⁶⁰ (a) Gansäuer, A.; Rinker, B. *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*. Ed. I. Marek, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; pp 435-450. (b) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Bazdi, B.; Oltra, J. E. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23-35. (c) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Oltra, J. E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63-91.

^{11d} Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Comm.* **2004**, *22*, 2628-2629.

Por otra parte, los carboxilatos alílicos son buenos sustratos de partida en reacciones mediadas por complejos de metales de transición en bajos estados de oxidación. Por ejemplo, en presencia de complejos metálicos de paladio(0) o de níquel(0) dan lugar a los correspondientes complejos η^3 -alilmetal actuando generalmente como electrófilos. Estas reacciones suelen transcurrir con un alto grado de regio y estereoselectividad.



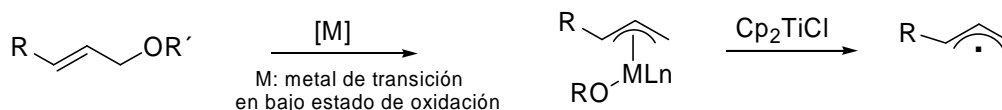
Esquema 150

En presencia de un reductor monoelectrónico, como es el titanoceno(III), podría producirse un cambio en la reactividad de estos complejos η^3 -alilmetal. En este sentido se han descrito importantes ejemplos de sistemas multimetálicos de este tipo, como es la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi¹⁶¹ (Cr(II)/Ni(0)) o el sistema Sm(II)/Pd(0)¹²⁰ desarrollado por Inanaga y colaboradores.

El uso de este tipo de sistemas multimetálicos facilitaría la introducción de sustratos poco activados como carboxilatos alílicos en la química de titanoceno(III) lo que, dependiendo de la naturaleza de las especies presentes, permitiría el desarrollo de nuevas e interesantes reacciones de formación de enlaces C-C, que es en definitiva uno de los objetivos primordiales de la síntesis orgánica.

Como ya se ha comentado, los carboxilatos alílicos reaccionan suavemente con metales de transición en bajo estado de oxidación para generar, mediante un proceso de adición oxidante, los correspondientes complejos η^3 -alilmetal. Dichos complejos podrían ser buenos sustratos para una reducción monoelectrónica por parte de complejos de titanoceno(III), dando lugar a los correspondientes radicales alilo (Esquema 151).

Estos radicales son especies interesantes ya que se hayan involucrados en diversas reacciones de formación de enlaces C-C.

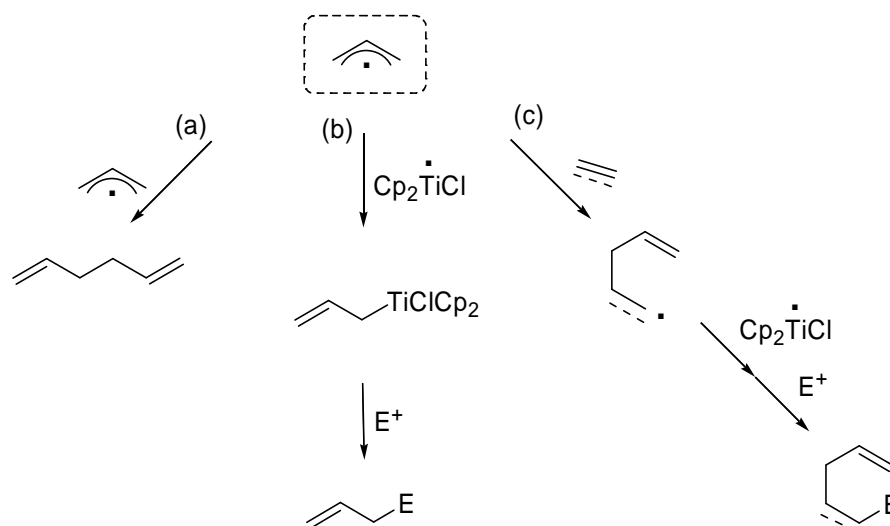


Esquema 151

¹⁶¹ Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991-1045.

¹²⁰ Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron. Lett.* **1986**, 27, 601-602.

En ausencia de otras especies, los radicales alilo pueden homoacoplarse dando lugar a los correspondientes dímeros mediante un proceso tipo Wurtz¹⁶² (Esquema 152, proceso a). Por otra parte, hemos de considerar que los complejos de titanoceno(III) son radicales, por lo que podría tener lugar un acoplamiento mixto entre los radicales alilo y los complejos de Ti(III). De tener lugar este acoplamiento, se obtendrían las correspondientes especies nucleófilas de aliltitanio(IV), que en presencia de electrófilos permitiría la obtención de diferentes productos de alilación (Esquema 152, proceso b). También es conocida la capacidad de los radicales carbonados de adicionarse a enlaces múltiples y en este sentido, también podrían desarrollarse nuevas reacciones de formación de enlaces C-C mediante la adición directa sobre enlaces múltiples C-C de los radicales alilo generados (Esquema 152, proceso c).



Esquema 152

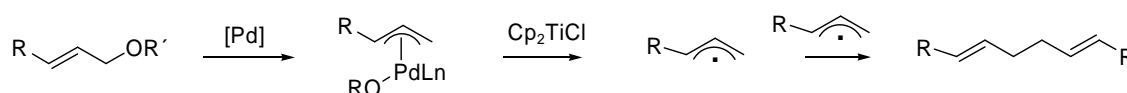
Como uno de los principales objetivos de esta Tesis Doctoral nos planteamos el uso de carboxilatos alílicos en presencia de diversos sistemas multimetálicos de tipo Ti/Metal de transición para el desarrollo de nuevas reacciones de formación de enlaces C-C.

¹⁶² Billington, D. C. *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Trost, B. M.; Fleming, I. Capítulo 2.1, Vol. 3, Pergamon Press, Oxford, **1991**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. REACCIONES DE DIMERIZACIÓN DE CARBOXILATOS ALÍLICOS

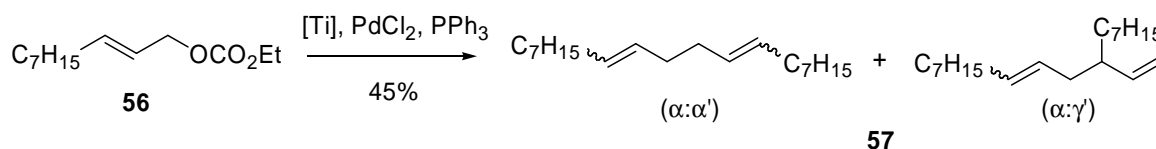
Es bien conocido que la adición oxidante de carboxilatos alílicos sobre complejos de paladio(0) da lugar a los correspondientes complejos electrófilos de π -alilpaladio los cuales, según nuestra hipótesis, serían reducidos en presencia de titanoceno(III) a los correspondientes radicales alilo. Estos radicales alilo así generados podrían homoacoplarse dando lugar a los correspondientes dímeros (Esquema 153).



Esquema 153

Para comenzar nuestro estudio seleccionamos como sustratos de partida carbonatos alílicos, en concreto los correspondientes carbonatos de etilo. Estos complejos son estables y de fácil preparación,¹⁶³ y además habrían mostrado buena reactividad frente a complejos de paladio(0).¹¹⁸

Así pues, llevamos a cabo un primer ensayo utilizando como sustrato de partida un carbonato de alilo sencillo, etilcarbonato de 2-decenilo **56**. Este carbonato (1 mmol) se trató con Cp_2TiCl (1 mmol) y una cantidad subestequiométrica de $PdCl_2$ (20 mol%) en presencia de PPh_3 (40 mol%) obteniéndose el dímero **57** como una mezcla 1:1 de isómeros (α,α'):(α,γ') con un 45 % de rendimiento.



Esquema 154

La obtención de este dímero mediante una reacción tipo Wurtz apoyó nuestra hipótesis inicial de que con este tipo de sistemas multimetálicos era posible generar radicales alilo. De hecho, existe un amplio consenso de que los radicales alilo están involucrado en dicho tipo de reacciones cuando se utilizan haluros alílicos como sustratos.²⁷ Sin embargo, aunque la reacción de Wurtz es capaz de generar enlaces C-C ha presentado tradicionalmente muchos inconvenientes. Uno de ellos es precisamente que necesita sustratos activados, normalmente haluros alílicos, como materiales de partida para la

¹⁶³ (a) Sutherland, I. O. *Comprehensive Organic Chemistry*. Pergamon Press Ltd. Oxford. **1979**; Vol. 2 pp. 1070 (b) March, J. *Advanced Organic Chemistry*. 4ª ed.; John Wiley & Sons. **1992**; pp 392.

¹¹⁸ Masuyama, Y.; Hayashi, R.; Otake, K.; Kurusu, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 44-45.

²⁷ Baker, R. *Chem. Rev.* **1973**, 73, 487-530.

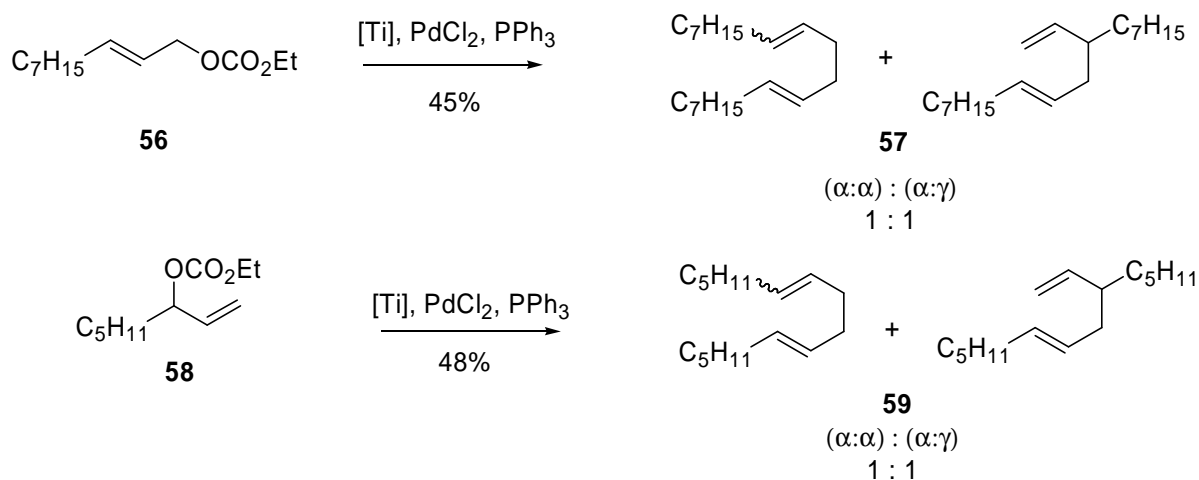
generación de los correspondientes radicales alílicos.¹⁶² Una modificación interesante de esta reacción sería el uso como sustratos de partida de compuestos más convenientes como podrían ser carboxilatos alílicos.

De esta manera, el uso de sistemas multimetálicos de tipo Ti/Metal de transición permitiría llevar a cabo procesos de dimerización de carboxilatos alílicos como alternativa a las condiciones clásicas de la reacción de Wurtz. Aunque la reacción sólo permite la construcción de moléculas simétricas podría ser interesante para la síntesis de productos naturales diméricos, tales como escualeno, y también en su versión intramolecular para la construcción de ciclos.

Tras este resultado inicial y dado que es conocido que, además del Pd, otros metales de transición (Ni, Rh o Ru) también podrían generar los complejos electrófilos π -alilmetal a partir de carboxilatos alílicos, nos planteamos ensayar varios sistemas multimetálicos y comprobar su validez en la generación de radicales alilo.

1.1-Estudios sobre el sistema multimetálico Ti / Pd y su aplicación en reacciones tipo Wurtz

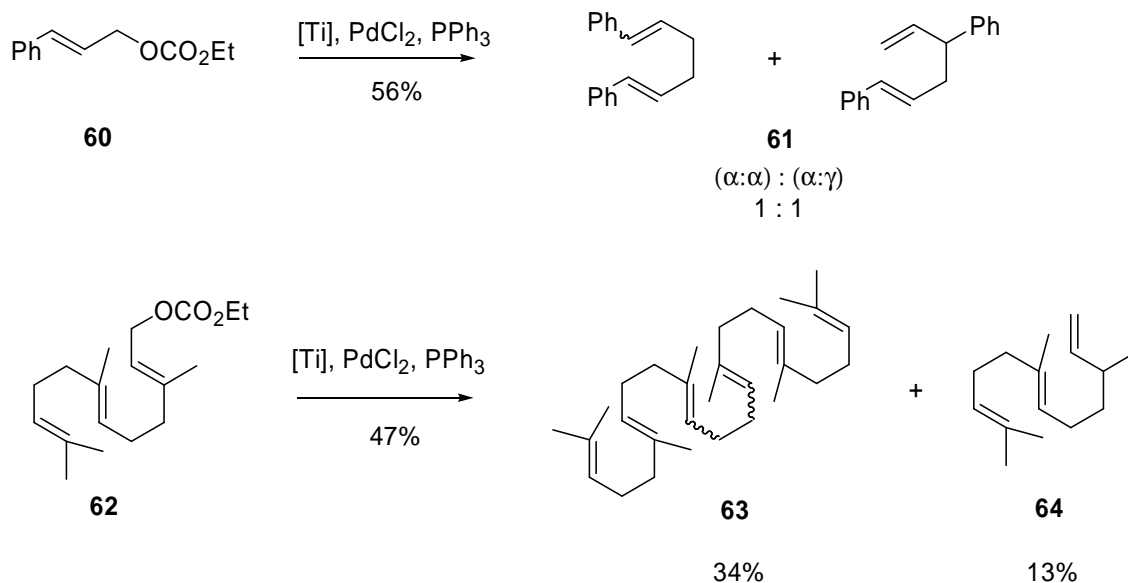
Como se ha comentado anteriormente, los primeros ensayos utilizando como sustrato el alilcarbonato sencillo **56** (1 mmol) en presencia de una cantidad estequiométrica de Cp_2TiCl (1 mmol), de una cantidad subestequiométrica de PdCl_2 (0.2 mmol) y de PPh_3 (40 mmol) dieron lugar a una mezcla de productos dímeros. Estos mismos resultados también se obtuvieron utilizando un sustrato modelo **58**, regioisómero de **56**, en las mismas condiciones de reacción. Los productos dímeros (**59**) presentan una regio y estereoselectividad similares al ensayo anterior.



Esquema 155

¹⁶² Billington, D. C. *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Trost, B. M.; Fleming, I. Capítulo 2.1, Vol. 3, Pergamon Press, Oxford, **1991**.

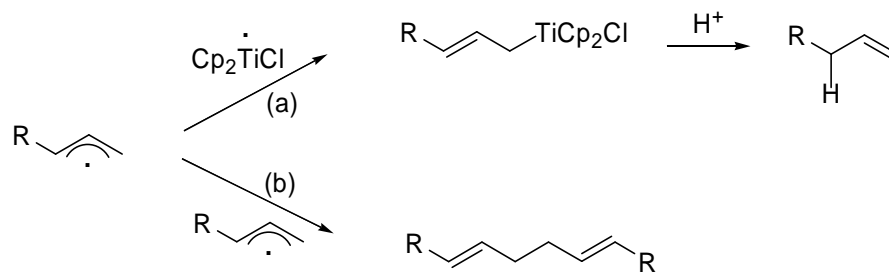
En ambos casos los rendimientos de la reacción fueron moderados y se atribuyeron a pérdidas de parte del producto por volatilidad, ya que no se recuperó producto de partida. Para minimizar este posible fenómeno y con objeto de tener más información sobre el resto de productos volátiles de la reacción decidimos utilizar productos de partida de mayor peso molecular, como **60** y **62**, sometiéndolos a las mismas condiciones de reacción. Todo ello podría ayudar tanto a comprender el mecanismo del proceso como a la optimización del mismo.



Esquema 156

Aunque los rendimientos de los dímeros correspondientes **61** y **63** no mejoraron sustancialmente sí fue posible detectar el compuesto monomérico **64**, lo que indicaba que los bajos rendimientos no eran debidos tanto a la volatilidad de los productos dímeros sino a procesos alternativos que estaban compitiendo con la reacción de dimerización de radicales, y que no pudieron detectarse anteriormente debido a la volatilidad de los productos finales.

Una explicación plausible para la obtención de **64** podría ser que, además del proceso de homoacoplamiento entre radicales alilo (Esquema 157-b), tuviera lugar un heteroacoplamiento radicalario entre el radical alilo generado y otra especie de titanoceno(III) (Esquema 157-a). Las especies de aliltitanio(IV) así generadas se mantendrían como tal hasta el tratamiento ácido final de la reacción, convirtiéndose así en los correspondientes productos de reducción. Este proceso de heteroacoplamiento estaría favorecido cuando se utilizan cantidades estequiométricas de titanoceno(III), ya que su concentración sería alta en todo momento.



Esquema 157

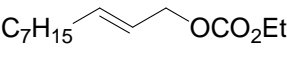
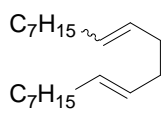
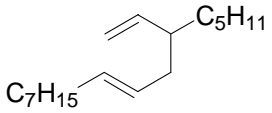
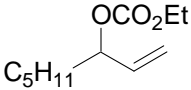
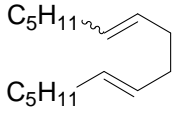
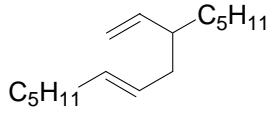
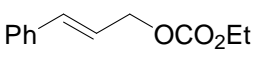
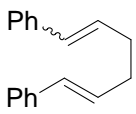
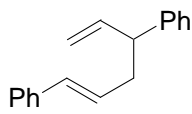
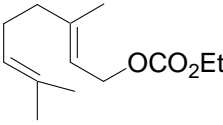
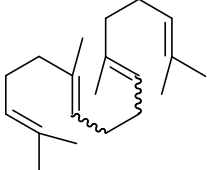
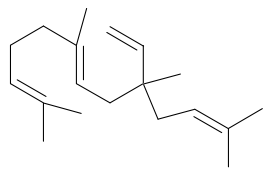
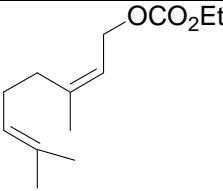
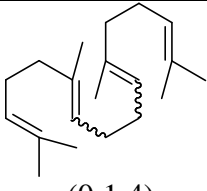
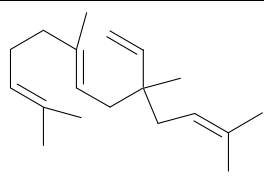
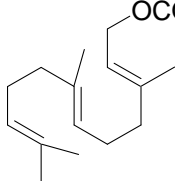
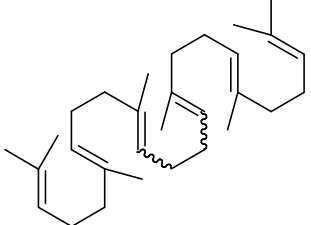
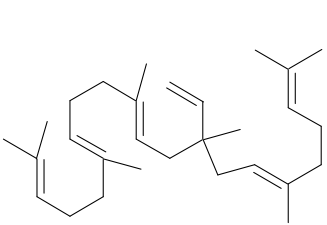
Por tanto, la dimerización de radicales alilo estaría favorecida a bajas concentraciones de titanoceno(III). En este caso sería necesario reducir la proporción de titanio(III) por debajo de la cantidad necesaria en la estequiometría de la reacción. Por tanto, se hace imprescindible la introducción de un sistema regenerador de titanoceno(III) en el medio de reacción.

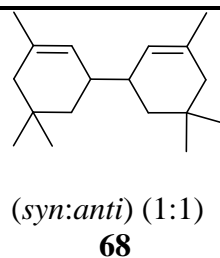
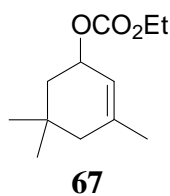
En el proceso de reducción del η^3 -alilpaladio intermedio se genera, además del correspondiente radical alilo, un complejo de Pd(0) y una especie $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{OCOR})$ de Ti(IV). Como se ha comentado en la introducción, en nuestro grupo de investigación se ha descrito un sistema regenerador de Cp_2TiCl basado en la combinación TMSCl , 2,4,6-colidina y Mn, gracias al cual es posible la obtención de titanoceno(III) a partir de especies intermedias de tipo $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{OAc})$,¹⁰ permitiendo el uso de cantidades subestequiométricas de Ti(III) en reacciones de policiclación de epoxipoliprenos.

Con estos precedentes decidimos utilizar este agente regenerador en la reacción tipo Wurtz y ensayar diversos sustratos bajo condiciones doblemente catalíticas, utilizando 10 mol% de Cp_2TiCl_2 y 20 mol% de PdCl_2 en presencia de PPh_3 (40 mol%) y de la mezcla 2,4,6-colidina (700 mol%) / TMSCl (400 mol%) / Mn (800 mol%). Los sustratos alílicos seleccionados debían además poseer cierto peso molecular para evitar pérdidas de los posibles dímeros por volatilidad. Los resultados obtenidos en estas nuevas condiciones se resumen a continuación en la tabla 8:

¹⁰ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1935-1938.

Tabla 8

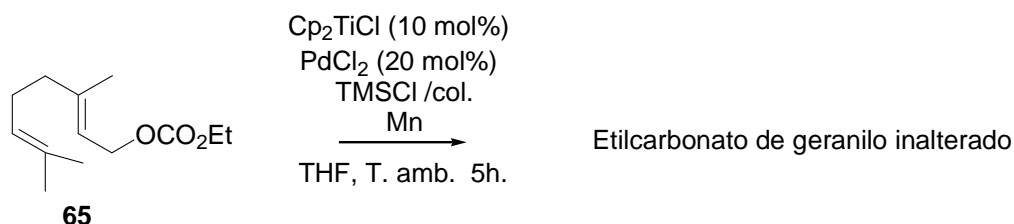
Carbonato alílico	Producto de acoplamiento α,α' (<i>E.E.E.Z.Z.Z</i>)	Producto de acoplamiento α,γ'	Rendimiento ($\alpha:\alpha'$):($\alpha:\gamma'$)
 56	 n.d. 57		100 % 2:1
 58	 n.d. 59		49 % ^a 3:2
 60	 61		70 % 3:2
 E-65	 (4:1:0) 66		78 % 4:1
 Z-65	 (0:1:4) 66		83 % 4:1
 62	 (4:1:0) 63		81 % 4:1



55 %

n.d.: No determinado. ^a Los rendimientos varían de un ensayo a otro, probablemente debido a problemas de volatilidad.

El aumento generalizado en el rendimiento de los productos de dimerización a concentraciones bajas de titanoceno(III) confirmó nuestra hipótesis. El papel de la trifenilfosfina resultó ser crucial en el proceso de dimerización ya que cuando se trató el carbonato de geranilo (*E*-**65**) en las mismas condiciones de reacción, pero en ausencia de trifenilfosfina, se recuperó intacto el producto de partida. Este resultado sugiere que su presencia es necesaria en la formación del radical alilo (Esquema 158).



Esquema 158

La reacción es compatible con diferente sustitución en el carboxilato alílico dando lugar a los correspondientes productos de acoplamiento. Estos se obtuvieron como mezclas de isómeros de acoplamiento $\alpha:\alpha'$ y $\alpha:\gamma'$, no detectándose los isómeros $\gamma:\gamma'$. En todos los casos los productos de acoplamiento $\alpha:\alpha'$ fueron los regioisómeros mayoritarios. La regioselectividad $\alpha:\alpha'$ observada está de acuerdo con los resultados previamente descritos para la dimerización de bromuro de geranilo^{164a} y de acetato de geranilo^{164b,c}. Al aumentar el impedimento estérico en la posición γ se observa un aumento en la preferencia del isómero $\alpha:\alpha'$ (sustratos **62**, **65** y **67**).

La retención de la configuración del alqueno de partida en la reacción de acoplamiento de los sustratos *E*-**65** y *Z*-**65** es un resultado interesante. Es conocido que las reacciones de

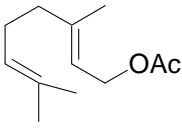
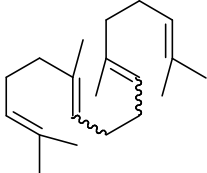
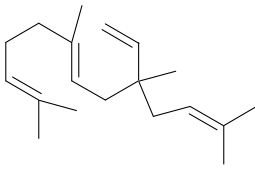
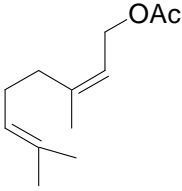
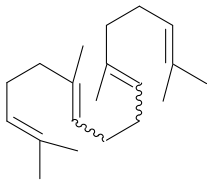
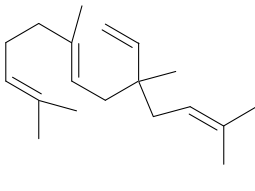
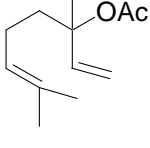
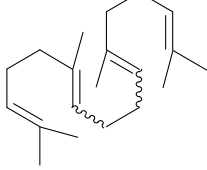
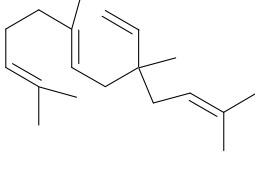
¹⁶⁴ (a) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304. (b) Sasaoka, S-i.; Yamamoto, T.; Kinoshita, H.; Inomata, K.; Kotake, H. *Chem. Lett.* **1985**, 315-318. (c) Masuyama, Y.; Otake, K.; Kurusu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1527-1528.

acoplamiento de carbonatos alílicos mediados por paladio tienen lugar generalmente con retención de la estereoquímica del doble enlace.¹⁶⁵ Estos resultados sugieren por tanto que el proceso de dimerización es rápido comparado con la isomerización de los intermedios η^3 -alilpaladio y del radical alilo libre.

Esta destacable diastereoespecificidad de la reacción es de gran importancia en la síntesis de diversos productos naturales a partir de poliprenos naturales estereodefinidos. De esta manera, hemos logrado la primera síntesis regio y diastereoselectiva de escualeno (**63** $\alpha:\alpha'$) a partir de etilcarbonato de farnesilo (**62**).

Con estos resultados en nuestras manos decidimos estudiar la influencia de la naturaleza del grupo saliente en el proceso de acoplamiento. Así, ensayamos en las mismas condiciones de reacción los correspondientes acetatos alílicos.

Tabla 9

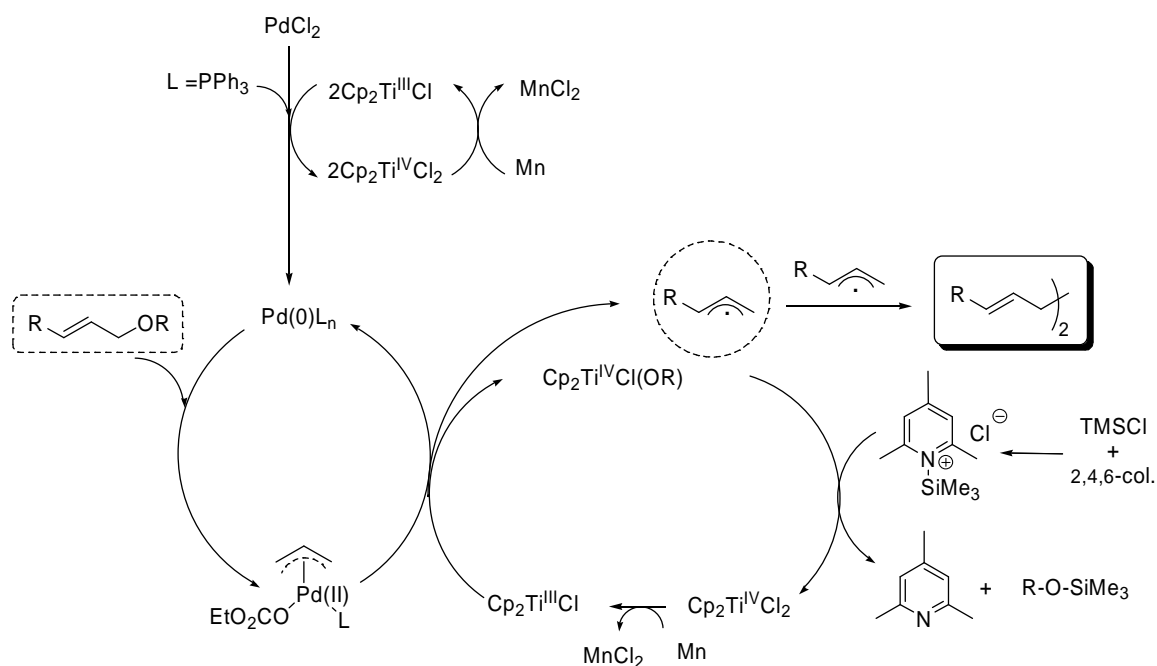
Acetato alílico	Producto de acoplamiento α,α' (<i>E:E:Z:Z:Z</i>)	Producto de acoplamiento α,γ'	Rendimiento ($\alpha:\alpha'$):($\alpha:\gamma'$)
 E-7	 (1:1:0)	 66	60 % 3:1
 Z-7	 (0:1:1)	 66	72 % 3:1
 69	 n.d.	 66	73 % 3:1

n.d.: No determinado

¹⁶⁵ Méndez, M.; Cuerva, J. M.; Gómez-Bengoia, E.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3620-3628.

En este caso, los rendimientos fueron algo más bajos, si bien hay que destacar que la regioselectividad se mantuvo, obteniéndose mayoritariamente los productos de acoplamiento $\alpha:\alpha'$. Sin embargo, la diastereoespecificidad mostrada en el caso de los carbonatos alílicos disminuyó drásticamente, no observándose retención de la configuración del doble enlace del carboxilato de partida.

En base a la propuesta mecanística inicial, y gracias a la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en procesos catalizados por titanoceno(III), los resultados obtenidos sugieren el siguiente mecanismo (esquema 159) para el proceso de dimerización de carboxilatos alílicos catalizado por Ti y Pd:



Esquema 159

El sistema multimetalico $Mn/Ti^{IV}/Pd^{II}$, en presencia del ligando PPh_3 , permite la generación *in situ* de un complejo de $Pd(0)$ sobre el que tendría lugar la adición oxidante del carboxilato alílico presente en el medio, generándose el correspondiente complejo π -alilpaladio(II). La reducción monoelectrónica con titanoceno(III) y posterior fragmentación regeneraría las especies de $Pd(0)$ y daría lugar a un radical alilo que homoacoplaría con otro radical presente en el medio dando lugar a los productos de dimerización. Gracias a la presencia de cloruro de 2,4,6-trimetil-1-trimetilsililpiridinio como agente regenerador y al exceso de Mn presente en el medio de reacción, se consigue la reintroducción del titanoceno(III) en el ciclo catalítico.

La regioselectividad del proceso de acoplamiento hacia productos de acoplamiento $\alpha:\alpha'$ se debe probablemente a que el radical generado a partir del complejo η^3 -alilpaladio presenta menos impedimento estérico en la posición α , siendo esta además más reactiva.

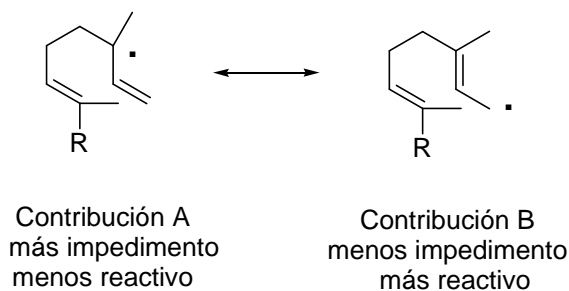
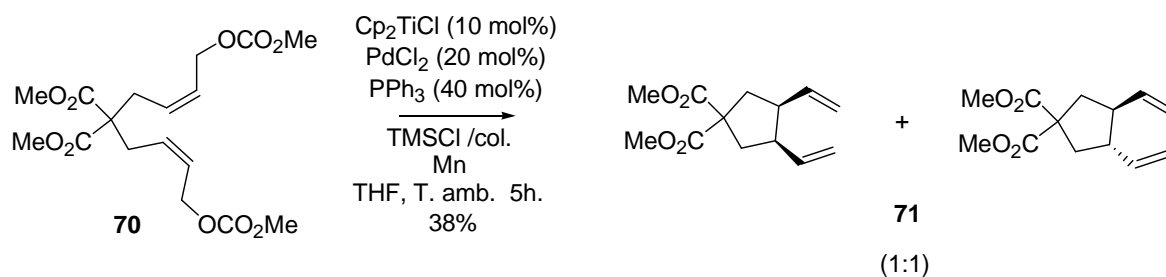


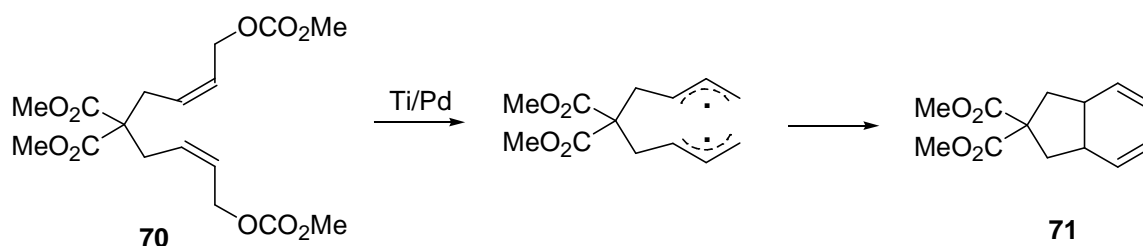
Figura 21

Es importante destacar que la reacción de dimerización de carboxilatos alílicos intramolecular podría ser de utilidad para la síntesis de diferentes carbociclos. Probablemente en este caso, la regio y estereoselección del proceso vendría determinada por la naturaleza del ciclo y abriría también la posibilidad a la síntesis de productos no simétricos. Así, en un primer ensayo con *bis*-carbonatos de alilo como **70** obtuvimos el siguiente resultado:¹⁶⁶



Esquema 160

Aunque en este primer ejemplo el rendimiento fue bajo y no se obtuvo estereoselección, se pudo confirmar la hipótesis inicial. Por analogía al proceso intermolecular proponemos que la reacción transcurre por dimerización de radicales alilo, aunque procesos de ciclación radicalaria también justificarían los resultados experimentales.



Esquema 161

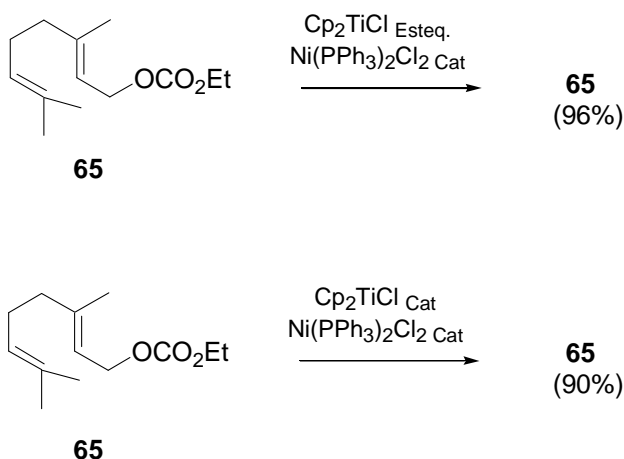
Estos primeros ejemplos podrían servir como base para un estudio más completo de este tipo de ciclaciones, si bien hay que tener en cuenta, que según el mecanismo propuesto la baja estereoselección esperada supondrá una seria limitación.

¹⁶⁶ Los ensayos de ciclación de *bis*-carbonatos de alilo fueron llevados a cabo por S. Porcel y A. M. Echavarren (ICIQ).

1.2.-Estudios sobre el sistema multimetálico Ti / Ni y su aplicación en reacciones tipo Wurtz

Tras el estudio sobre el sistema multimetálico Ti/Pd, consideramos que este proceso podría hacerse extensible a otros metales de transición, como por ejemplo níquel. Por analogía la adición oxidante de carboxilatos alílicos sobre complejos de Ni(0) daría lugar a los complejos π -alilníquel(II), que una vez generados podrían, en presencia de un reductor monoelectrónico como el titanoceno(III), generar los radicales alilo correspondientes. Estos se homoacoplarían para dar los productos dímeros.

Sin embargo cuando ensayamos la reacción sobre el etilcarbonato de geranilo (1 mmol), tanto en condiciones estequiométricas (1 mmol Cp_2TiCl , 0.2 mmol $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) como a bajas concentraciones de titanoceno(III) (0.1 mmol Cp_2TiCl , 0.2 mmol $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 7 mmol 2,4,6-colidina, 4 mmol TMSCl , 8 mmol Mn) aislamos casi íntegramente el producto de partida inalterado.



Esquema 162

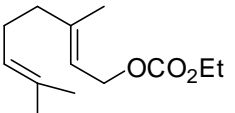
Estos ensayos sugieren que a diferencia del sistema multimetálico Ti/Pd, el complejo de Ti(III) es incapaz de fragmentar las especies intermedias de alilníquel a los correspondientes radicales alilo.

1.3.-Estudios sobre otros sistemas multimetálicos (Ti / Ru y Ti / Rh) y su aplicación en reacciones tipo Wurtz

Decidimos ensayar otros sistemas multimetálicos de tipo titanio(III)/metal de transición en bajo estado de oxidación, como son Ti/Ru y Ti/Rh.

Sistema multimetálico Ti/Ru:

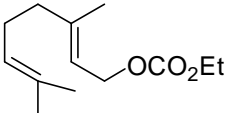
Tabla 10

Carbonato alílico	Cp ₂ TiCl	Ru(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Producto de partida recuperado (%)
 65	Esteq.	Catalítico	97% ^a
	Catalítico	Catalítico	92% ^b

^a 1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Ru(PPh₃)₂Cl₂, ^b 0.1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Ru(PPh₃)₂Cl₂, 7 mmol 2,4,6-colidina, 4 mmol TMSCl, 8 mmol Mn

Sistema multimetálico Ti/Rh:

Tabla 11

Carbonato alílico	Cp ₂ TiCl	Rh(PPh ₃) ₃ Cl	Producto de partida recuperado (%)
 65	Esteq.	Catalítico	96% ^a
	Catalítico	Catalítico	94% ^b

^a 1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Rh(PPh₃)₃Cl, ^b 0.1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Rh(PPh₃)₃Cl, 7 mmol 2,4,6-colidina, 4 mmol TMSCl, 8 mmol Mn

Al igual que en el caso del sistema Ti/Ni, ambos sistemas se mostraron inertes frente al etilcarbonato de geranilo, tanto cuando se ensayó la reacción utilizando cantidades estequiométricas de titanoceno(III) como cuando se utilizaron cantidades subestequiométricas del mismo.

CONCLUSIONES

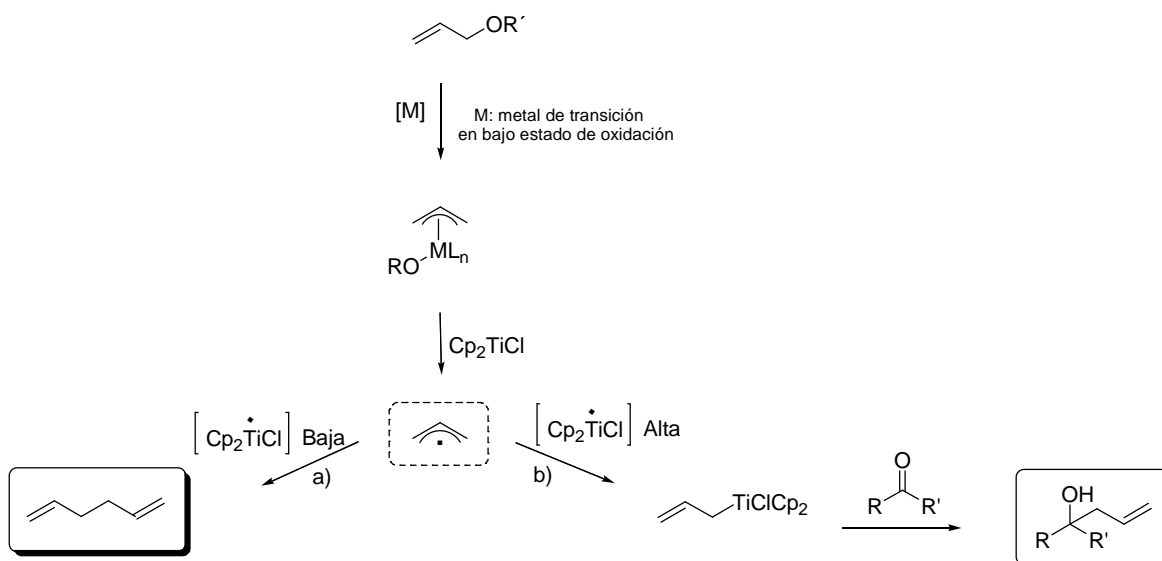
En resumen se han llevado a cabo reacciones de dimerización de tipo Wurtz de carbonatos y acetatos alílicos utilizando el sistema multimetálico Ti/Pd. La utilidad de esta transformación en la síntesis de poliprenos se ha puesto de manifiesto con la síntesis de esqualeno a partir de etilcarbonato de farnesilo, en buen rendimiento y aceptable regio y estereoselectividades. Su potencial como herramienta en la formación de carbociclos hace necesario un estudio más completo a fin de controlar la estereoselección del proceso.

Por otra parte, estos primeros ensayos con otros sistemas multimetálicos han mostrado la diferente reactividad de los mismos frente a los mismos sustratos.

2. REACCIÓN DE ALILACIÓN DE GRUPOS CARBONILO

2.1.-Estudio sobre la reacción de alilación de grupos carbonilo mediante el sistema multimetálico Ti / Pd

La obtención de los productos de dimerización a partir de carbonatos de alilo en presencia de Pd y de bajas concentraciones de titanoceno(III) confirmó nuestra hipótesis inicial de que la adición oxidante de carboxilatos alílicos sobre complejos de paladio(0) da lugar a los complejos electrófilos π -alilpaladio que son posteriormente reducidos en presencia de titanoceno(III) a los correspondientes radicales alilo. En presencia de altas concentraciones de Cp_2TiCl dichos radicales podrían reaccionar con una segunda molécula de Cp_2TiCl generando complejos de aliltitanio(IV) de fuerte carácter nucleófilo (Esquema 163, proceso b). Dichas especies reaccionarían en presencia de un electrófilo para dar lugar a los correspondientes productos de alilación. Así, elegimos aldehídos y cetonas como reactivos electrófilos ya que su alilación mediante complejos de aliltitanio había sido descrita previamente por nuestro grupo de investigación^{11d} siendo además una reacción clave en síntesis orgánica.

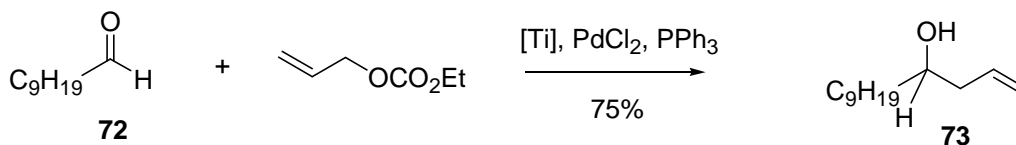


Esquema 163

Así pues llevamos a cabo un primer ensayo utilizando un compuesto carbonílico sencillo como decanal. Este aldehído (1 mmol) en presencia de etilcarbonato de alilo (4 mmol), Cp_2TiCl (2 mmol) y una cantidad subestequiométrica de PdCl_2 (20 mol%) en presencia de

^{11d} Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Comm.* **2004**, 22, 2628-2629.

PPh₃ (40 mol%) dio lugar al alcohol homoalílico **74** confirmando nuestra hipótesis de trabajo (Esquema 164). Además, este resultado es similar al que se obtiene al utilizar bromuro o cloruro de alilo como sustrato de partida en una reacción tipo Barbier mediada por Ti(III).^{11d}

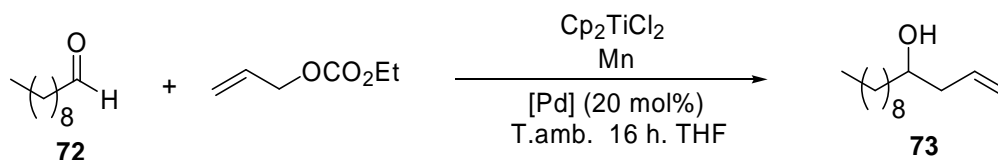


Esquema 164

Basándonos en este precedente pensamos que el uso de sistemas multimetálicos de tipo Ti/Pd permitiría llevar a cabo procesos de alilación de grupos carbonilo utilizando carboxilatos alílicos como sustratos de partida, siendo una alternativa a la reacción de Barbier clásica. De la misma forma, si la reacción se lleva a cabo sobre sustratos polifuncionalizados que posean simultáneamente un grupo carbonilo y un carboxilato alílico en su estructura se podrían obtener los correspondientes productos de ciclación. Así mismo, el uso de complejos de titanoceno(III) quirales permitiría además la síntesis de alcoholes homoalílicos de forma enantioselectiva.

A continuación se describen los resultados obtenidos usando el sistema multimetálico Ti/Pd en reacciones de alilación tanto inter como intramoleculares.

Al igual que en el ensayo anterior se seleccionó decanal como sustrato modelo para comprobar la reactividad básica del proceso. En primer lugar se ensayó la reacción de alilación de **72** (1 mmol) utilizando diversos complejos de paladio en cantidades subestequiométricas (20 mol%) y en presencia de una cantidad estequiométrica de titanoceno(III) (2 mmol), en THF y a temperatura ambiente. En la tabla 12 se muestran los resultados obtenidos.



Esquema 165

^{11d} Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Comm.* **2004**, 22, 2628-2629.

Tabla 12

	Complejo de paladio, [Pd]	Producto de alilación (%)
<i>1</i>	PdCl ₂	22 %
<i>2</i>	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	54 %
<i>3</i>	Pd(PPh ₃) ₄	26 %
<i>4</i>	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	0 %
<i>5</i>	Pd(OAc) ₂	0 %
<i>6</i>	Pd ₂ (dba) ₃ .dba	26 %
<i>7</i>	Na ₂ PdCl ₄	20 %
8	PdCl₂ + 2 PPh₃	75 %
<i>9</i>	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ + 2 PPh ₃	46 %
<i>10</i>	Pd(OAc) ₂ + 2 PPh ₃	48 %

Aunque la presencia de una fosfina (trifenilfosfina) no es estrictamente necesaria para obtener el producto de alilación (entradas *1*, *6* y *7*), sí da lugar a mejores rendimientos en la reacción de alilación. El caso extremo son los complejos Pd(MeCN)₂Cl₂ y Pd(OAc)₂ con los que no se detectó el producto de alilación (entradas *4* y *5*), mientras que bajo las mismas condiciones de reacción pero en presencia de PPh₃ (entradas *9* y *10*) sí dieron lugar al producto de acoplamiento.

El mejor resultado se obtuvo con la combinación de PdCl₂ / 2 PPh₃ (entrada **8**), llegándose a aislar el alcohol homoalílico **73** en un 75 % de rendimiento.

De la misma manera también se ensayaron estas condiciones de reacción sobre una cetona alifática sencilla como sustrato de partida, en este caso la 2-decanona (**36**). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 13.



Esquema 166

Tabla 13

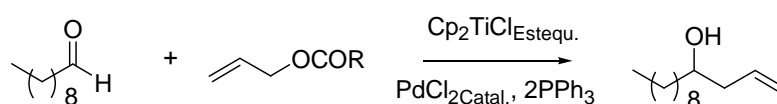
	Complejo de paladio, [Pd]	Producto de alilación (%)	2-Decanona de partida recuperada (%)
1	PdCl ₂	23 %	0 %
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	32 %	37 %
3	PdCl₂ + 2 PPh₃	85 %	0 %
4	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ + 2 PPh ₃	55 %	36 %
5	Pd(OAc) ₂ + 2 PPh ₃	24 %	53 %

La reacción sobre la 2-decanona resultó ser más lenta que en el caso de decanal, recuperándose en todos los casos un alto porcentaje de producto de partida inalterado tras 16 horas de reacción a temperatura ambiente.

De nuevo, los mejores resultados se obtuvieron cuando se trató la cetona **36** (1 mmol) con Cp₂TiCl (2 mmol), PdCl₂ (20 mol%) y PPh₃ (40 mol%) como ligando, llegándose a aislar un 85 % de producto de acoplamiento **74**.

Así, el uso del sistema multimetálico Cp₂TiCl / PdCl₂ / PPh₃ permitió llevar a cabo la alilación de decanal y de 2-decanona con etilcarbonato de alilo en buenos rendimientos y bajo condiciones de reacción suaves.

A continuación se ensayaron distintos derivados alílicos en las mismas condiciones de reacción, obteniéndose los mejores resultados cuando se utilizó etilcarbonato de alilo como agente alilante.



Esquema 167

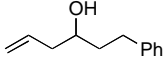
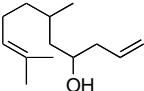
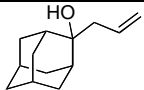
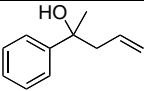
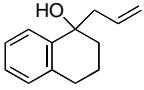
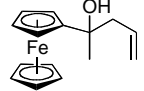
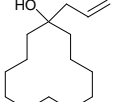
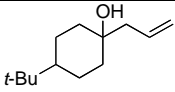
Tabla 14

R	Rendimiento
CH ₃	30 %
Ph	40 %
OEt	75 %
OCH ₂ CCl ₃	10 %

Una vez elegido tanto el complejo de paladio como el derivado alílico óptimo para la reacción, decidimos ensayar estas condiciones de reacción sobre distintos sustratos. De

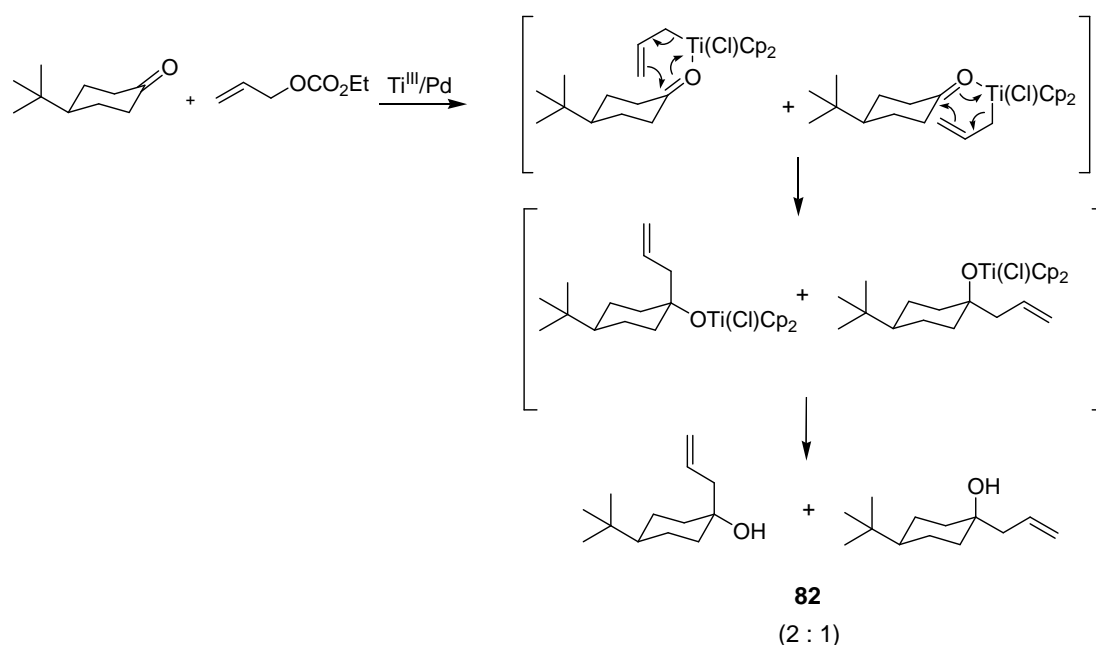
esta manera comprobamos la generalidad de nuestro método y su posible utilización como alternativa a la reacción de alilación tipo Barbier con haluros alílicos.

Tabla 15

	Compuesto carbonílico	Producto de alilación	Rendimiento %
1	3-Fenilpropanal	 75	57 %
2	Citronelal	 76	64 %
3	Adamantanona	 77	72 %
4	Acetofenona	 78	87 %
5	2-Tetralona	 79	77 %
6	Acetilferroceno	 80	99 %
7	Ciclododecanona	 81	54 %
8	<i>t</i> -Butilciclohexanona	 82 (<i>cis:trans</i> , 2:1)	61 %

Con este sistema multimetalico se pudieron alilar tanto aldehídos alifáticos (entradas 1 y 2) como cetonas alifáticas (entrada 3) , cíclicas (entradas 7 y 8) o aromáticas (entradas 4, 5 y 6), obteniéndose en general con buenos rendimientos.

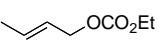
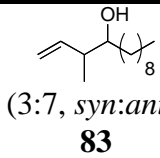
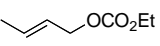
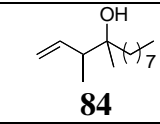
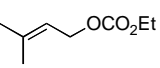
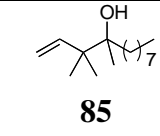
En el caso de la reacción de alilación de *t*-butilciclohexanona (entrada 8) se obtuvo mayoritariamente el producto de adición *syn* del alilo respecto al grupo *t*-butilo, lo que sugiere que el ataque axial está favorecido (Esquema 168).



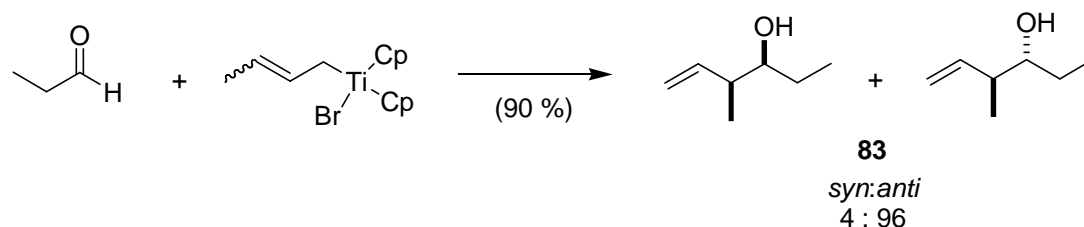
Esquema 168

Además de estos ensayos de alilación, también se llevaron a cabo reacciones de crotilación y prenilación sobre los sustratos modelo, decanal y 2-decanona, utilizando en este caso etilcarbonatos sustituidos (Tabla 16). En ambos casos la reacción transcurrió con completa regioselectividad hacia los productos de adición γ y con rendimientos aceptables. En cuanto a la diastereoselectividad del proceso es de destacar que en la reacción entre decanal y etilcarbonato de crotilo se obtuvo mayoritariamente el diastereoisómero *anti* (entrada 1). Por otro lado, la reacción entre 2-decanona y etilcarbonato de crotilo dio también lugar sólo a regioisómeros γ como una mezcla 3:2 de diastereoisómeros.

Tabla 16

	Compuesto carbonílico	Carbonato alílico	Producto de alilación	Rendimiento %
1	Decanal		 (3:7, <i>syn:anti</i>) 83	65 %
2	2-Decanona		 84	65 %
3	2-Decanona		 85	61 %

Tanto la regio como la diastereoselectividad mostrada sugieren la participación de complejos de 2-buteniltitanio(IV), similares a los descritos por el grupo de Sato.^{31a, 167} De hecho, Sato *et al.* prepararon complejos de este tipo y los hicieron reaccionar con diferentes aldehídos, obteniendo exclusivamente productos de adición γ y con estereoselección notable hacia el isómero *anti* (Esquema 169).

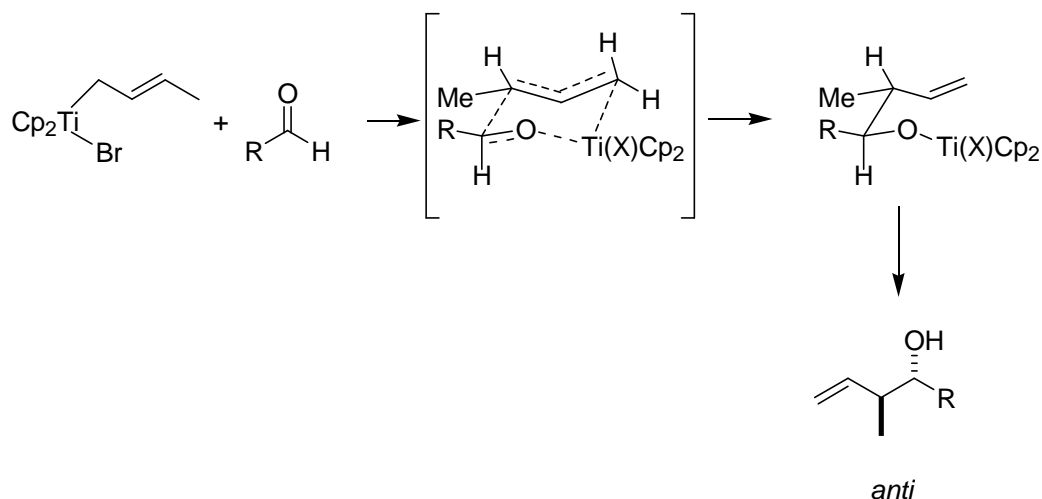


Esquema 169

Los autores sugirieron que la preferencia por el estereoisómero *anti* en la adición γ deriva probablemente de un estado de transición cíclico con los sustituyentes voluminosos en la disposición ecuatorial (Esquema 170).

^{31a} Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22, 243-246.

¹⁶⁷ Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140-1141. (b) Sato, J.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921-922.



Esquema 170

Por otra parte el grupo de Namy sugirió que las especies organometálicas con estructura de tipo η^1 -alilo dan lugar a los aductos γ , lo que de nuevo apoya la presencia de un η^1 -crotiltitanio(IV) en el proceso de descrito (Figura 22).¹²²

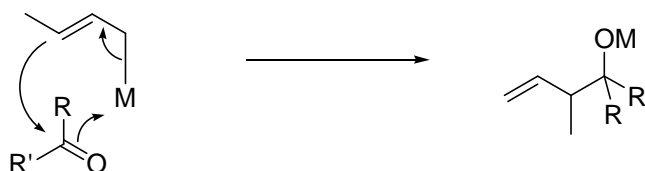


Figura 22

Estos resultados mostraron que el sistema Ti/Pd es capaz de llevar a cabo reacciones de alilación, crotilación y prenilación de aldehídos y cetonas utilizando carbonatos de alilo como agentes alilantes bajo condiciones de reacción suaves y con rendimientos de aceptables a buenos.

En todos estos ensayos se utilizaron cantidades estequiométricas del complejo de titanio(III). Sin embargo, es deseable el desarrollo de un proceso doblemente catalítico en el que se utilicen cantidades subestequiométricas de ambos metales, con las ventajas que ello conlleva tanto en el aspecto económico como medioambiental. Resulta además de especial importancia ante el posible desarrollo de la versión enantioselectiva de la reacción, donde es necesario el uso de costosos complejos metálicos quirales.

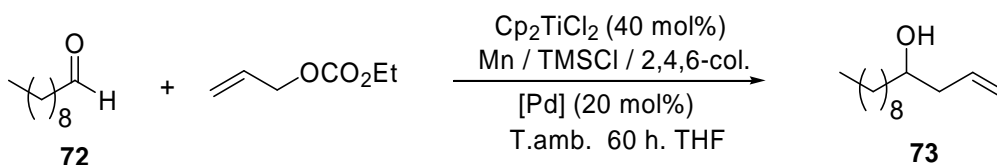
Como ya se ha comentado anteriormente, existen diversos sistemas regeneradores de titanoceno(III) que permiten utilizar cantidades subestequiométricas de este complejo metálico. En concreto, la combinación de TMSCl, 2,4,6-colidina y Mn, ha mostrado su eficacia en la regeneración de titanoceno(III) a partir tanto de alcóxidos como de carbonatos de titanio(IV) por lo que, al igual que en el caso de las reacciones de

¹²² Médégan, S.; Hélicon, F.; Namy, J-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4715-4722.

dimerización doblemente catalíticas, este fue el agente regenerador escogido para llevar a cabo las reacciones de alilación doblemente catalíticas.

También se ha de tener en cuenta que el homoacoplamiento de radicales alilo visto en el apartado anterior puede competir con la formación del aliltitanio(IV). Por tanto, en la versión doblemente catalítica de la reacción, hay que mantener en todo caso una proporción de titanoceno(III) por encima de la proporción de complejo de paladio, favoreciendo así la segunda reducción del radical alilo generado y la formación del complejo aliltitanio(IV) nucleófilo.

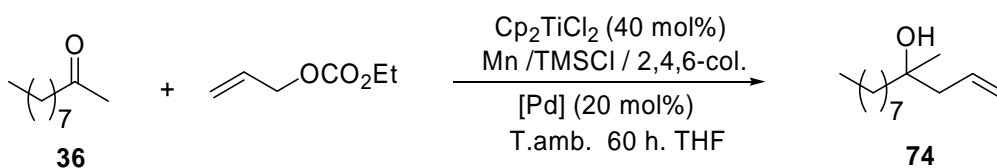
Al igual que cuando se utilizaron cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl_2 , los primeros ensayos se realizaron tanto con decanal como con 2-decanona (1 mmol), en presencia de etilcarbonato de alilo (4 mmol), una cantidad subestequiométrica de Cp_2TiCl_2 (40 mol%), el sistema regenerador Mn (8 mmol) / TMSCl (7 mmol) / 2,4,6-colidina (4 mmol) y diversos complejos de paladio (20 mol%). Los resultados se muestran en las tablas 17 y 18:



Esquema 171

Tabla 17

	Complejo de paladio, [Pd]	73 (%)
1	PdCl_2	29 %
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	66 %
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	42 %
4	$\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$	0 %
5	$\text{PdCl}_2 + 2 \text{PPh}_3$	75 %
6	$\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2 + 2 \text{PPh}_3$	31 %
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 2 \text{PPh}_3$	47 %



Esquema 172

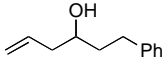
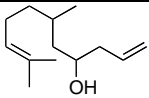
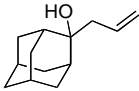
Tabla 18

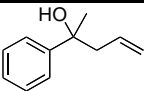
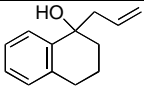
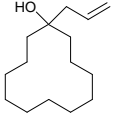
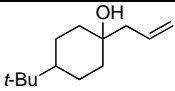
	Complejo de paladio, [Pd]	Producto de alilación 74 (%)	2-Decanona de partida recuperada (%)
<i>1</i>	PdCl ₂	14 %	52 %
<i>2</i>	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	48 %	35 %
3	PdCl₂ + 2 PPh₃	59 %	36 %
<i>4</i>	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ + 2 PPh ₃	29 %	56 %
<i>5</i>	Pd(OAc) ₂ + 2 PPh ₃	15 %	22 %

Al igual que en el proceso estequiométrico en Ti(III), en la versión doblemente catalítica los mejores resultados se obtuvieron con el sistema multimetalico: titanoceno(III)/ PdCl₂/2 PPh₃ (Tabla 17, entrada 5 y Tabla 18, Entrada 3). Para nuestra satisfacción los rendimientos fueron aceptables e incluso comparables con el uso de Cp₂TiCl en cantidad estequiométrica, aunque se emplearon mayores tiempos de reacción (de 16 h pasamos a 60 h). De hecho en el caso de la 2-decanona tras 60 h de reacción aún se recupera producto de partida, lo que supone una disminución en el rendimiento.

Con estos prometedores resultados iniciales, ensayamos estas condiciones doblemente catalíticas sobre diversos sustratos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 19

	Compuesto carbonílico	Producto de alilación	Rendimiento %
<i>1</i>	3-Fenilpropanal	 75	54 %
<i>2</i>	Citronelal	 76	73 %
<i>3</i>	Adamantanona	 77	79 %

4	Acetofenona	 78	74 %
5	2-Tetralona	 79	74 %
6	Ciclododecanona	 81	78 %
7	<i>t</i> -Butilciclohexanona	 82	65 % ^a

^a Mezcla de estereoisómeros *cis:trans* en proporción 2:1

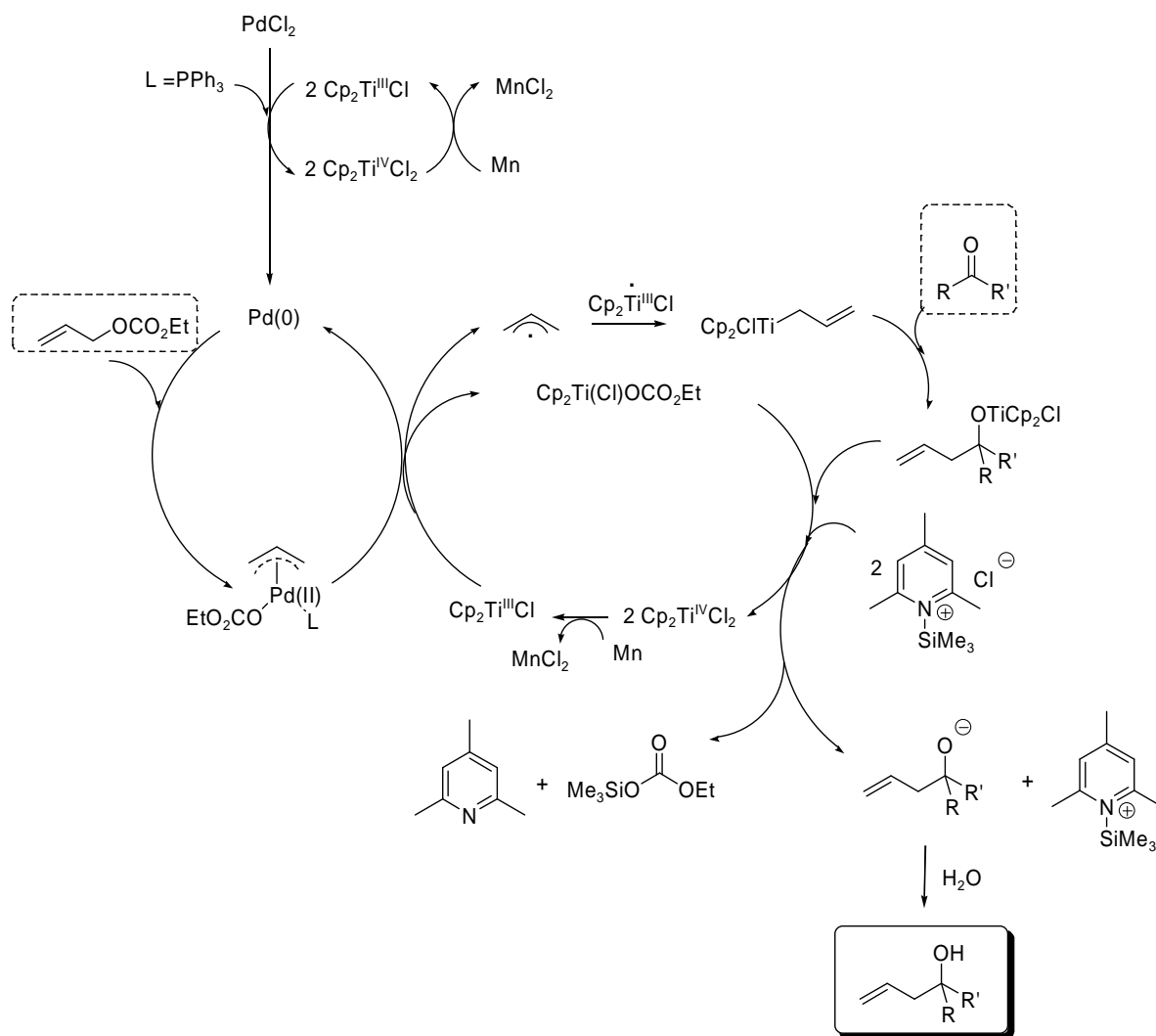
Con este sistema multimetálico doblemente catalítico hemos logrado llevar a cabo la alilación de diversos aldehídos y cetonas, utilizando etilcarbonato de alilo como agente alilante, bajo condiciones de reacción suaves, a temperatura ambiente para dar los alcoholes homoalílicos correspondientes, en general, con buenos rendimientos.

De la misma manera, utilizando los carboxilatos alílicos correspondientes se pueden obtener los productos derivados de la crotilación y prenilación de los compuestos carbonílicos (tabla 20). En todos los casos los rendimientos son comparables a los obtenidos en condiciones estequiométricas. También es de destacar que la regioquímica y diastereoselección observada en estos ensayos es similar a la que se obtiene en condiciones estequiométricas en titanoceno(III), lo que sugiere un mecanismo común para ambos procesos.

Tabla 20

	Compuesto carbonílico	Carbonato alílico	Producto de alilación	Rendimiento %
1	Decanal			58 %
			(3:7, <i>syn:anti</i>) 83	
2	2-Decanona			75 %
			84	
3	2-Decanona			55 %
			85	

Así, basándonos en la propuesta mecanística inicial, y gracias a la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en procesos catalizados por titanoceno(III), proponemos el siguiente mecanismo para el proceso de alilación de grupos carbonilo con carboxilatos alílicos catalizado por Ti y Pd (esquema 173):



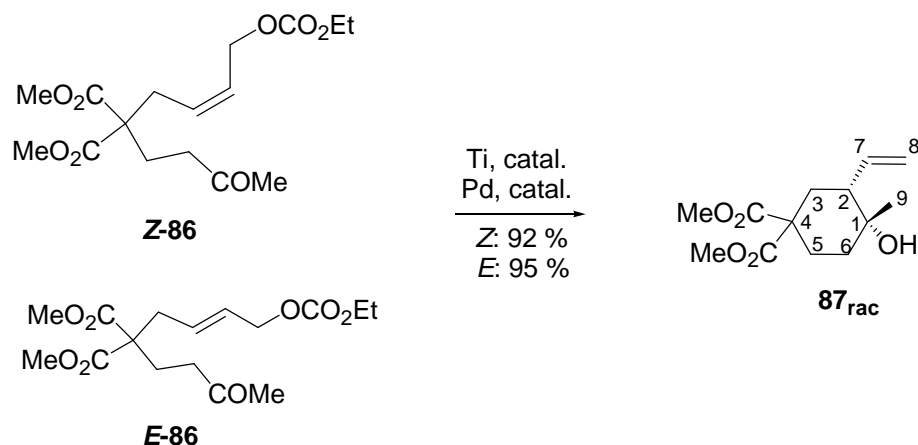
Esquema 173

El sistema multimetalico Mn/Ti^{IV}/Pd^{II}, en presencia del ligando PPh₃ permite la generacion *in situ* de un complejo de Pd(0) sobre el que tendria lugar la adicion oxidante del carboxilato alílico presente en el medio, generándose el correspondiente complejo π -alilpaladio(II). La reduccion monolectronica con titanoceno(III) y posterior fragmentacion, regeneraria las especies de Pd(0) y daria lugar al radical alilo. Tras una segunda reduccion se obtiene el complejo aliltitanio(IV) que ataca de manera nucleofila al compuesto carbonilo presente en el medio, aislándose así el alcohol homoalílico correspondiente.¹⁶⁸ Gracias a la presencia de cloruro de 2,4,6-trimetil-1-trimetilsililpiridinio como agente regenerador y al exceso de Mn presente en el medio de reaccion, se consigue la reintroduccion del titanoceno(III) en el ciclo catalitico.

¹⁶⁸ No puede descartarse totalmente un mecanismo alternativo basado en complejos de alilpaladio nucleofilos. Referencia 24: Nakamura, H.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1273-1274.

El desarrollo de este proceso doblemente catalítico podría facilitar el desarrollo de la versión enantioselectiva del mismo.

Es interesante destacar también que este estudio ha permitido el desarrollo de la versión intramolecular de la reacción de crotilación de grupos carbonilo con etilcarbonatos de alilo catalizada por el sistema multimetálico Ti/Pd, obteniéndose con excelentes rendimientos ciclos de seis miembros de manera regioselectiva y diastereoconvergente¹⁶⁹.



Esquema 174

La estereoquímica de **87** se confirmó mediante experiencias NOE-dif. del derivado acetilado **87ac**.¹⁶⁹ En la figura 23 se muestran las experiencias NOE-dif observadas que fueron clave en la determinación de la estereoquímica de **87ac**: H- irradiado (NOE-observado).

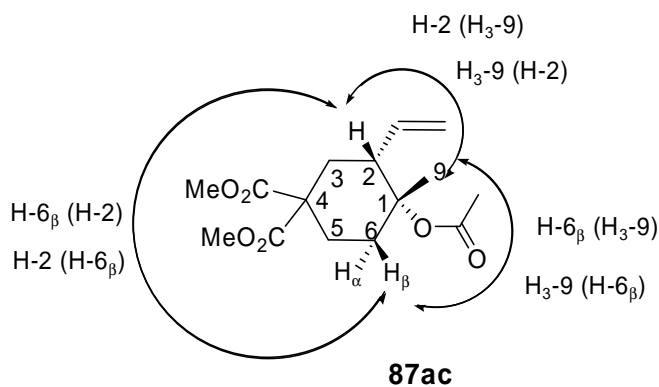
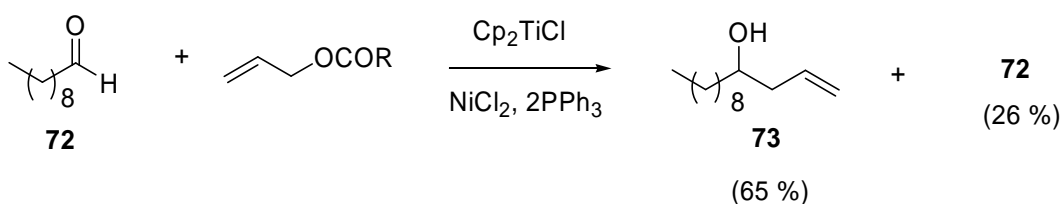


Figura 23

¹⁶⁹ (a) Fuentes, Noelia. *Tesis Doctoral*, UGR, en curso. (b) Ver: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7515-7519.

2.2.-Estudio sobre la reacción de alilación de grupos carbonilo mediante el sistema multimetálico Ti / Ni

Aunque aparentemente los complejos de níquel son incapaces de activar carboxilatos alílicos de forma radicalaria en presencia de Ti(III), se llevó a cabo un ensayo para confirmar o descartar dicha hipótesis. Así, cuando se llevó a cabo la reacción de decanal (1 mmol) con etilcarbonato de alilo (1 mmol), Cp_2TiCl (2 mmol) en presencia de NiCl_2 (20 mol%) y de PPh_3 (40 mol%) como ligando, en THF y a temperatura ambiente, se logró aislar tras 16 horas de reacción el producto de alilación correspondiente **73** en un 65% de rendimiento.



Esquema 175

Este resultado, unido a que no se detectaron productos de dimerización en ausencia de decanal, sugiere que está actuando un mecanismo diferente al caso del sistema multimetálico Ti/Pd antes descrito.

Utilizando estas mismas condiciones de reacción se llevaron a cabo unos ensayos preliminares sobre aldehídos y cetonas modelo variando el complejo de níquel. Dichos resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 21

Complejo de níquel, [Ni]	Compuesto carbonílico	Producto de alilación (%)	Producto de partida recuperado (%)
NiCl_2	Decanal	16 %	64 %
	2-Decanona	8 %	90 %
$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	Decanal	76 %	0 %
	2-Decanona	52 %	12 %
	3-Fenilpropanal	73%	0 %

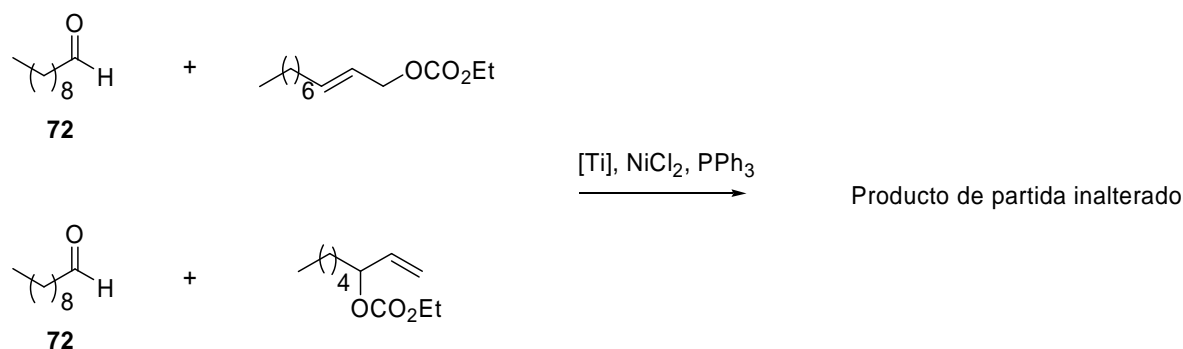
	Decanal	65 %	26 %
	2-Decanona	69 %	6 %
NiCl ₂ + 2 PPh ₃	3-Fenilpropanal	53 %	0 %
	α-Tetralona	74 %	0 %

La reacción de alilación tuvo lugar tanto con aldehídos alifáticos (decanal, 3-fenilpropanal) como con cetonas alifáticas lineales (2-decanona) o aromáticas cíclicas (α-tetralona), obteniéndose en todos los casos el alcohol homoalílico correspondiente.

Estos primeros ensayos mostraron la importancia de la trifenilfosfina como aditivo en la reacción, ya que en ausencia de la misma los rendimientos fueron muy bajos, recuperándose casi intacto el compuesto carbonílico de partida. Sin embargo, en presencia del complejo Ni(PPh₃)₂Cl₂ o de la combinación NiCl₂ / 2PPh₃ se aislaron los correspondientes productos de alilación con buenos rendimientos.

A fin de comprobar la influencia de la sustitución en el carboxilato alílico de partida decidimos tratar decanal bajo las mismas condiciones de reacción en presencia de otros etilcarbonatos alílicos de mayor peso molecular. Esto además nos permitiría distinguir la posible formación de otros productos derivados de algún proceso alternativo.

Así pues, llevamos a cabo la reacción de decanal (1 mmol) con Cp₂TiCl (2 mmol) y una cantidad subestequiométrica de NiCl₂ (20 mol%) y de PPh₃ (40 mol%) en presencia de los etilcarbonatos de 2-decén-1-ol y de 1-octén-3-ol (1 mmol).

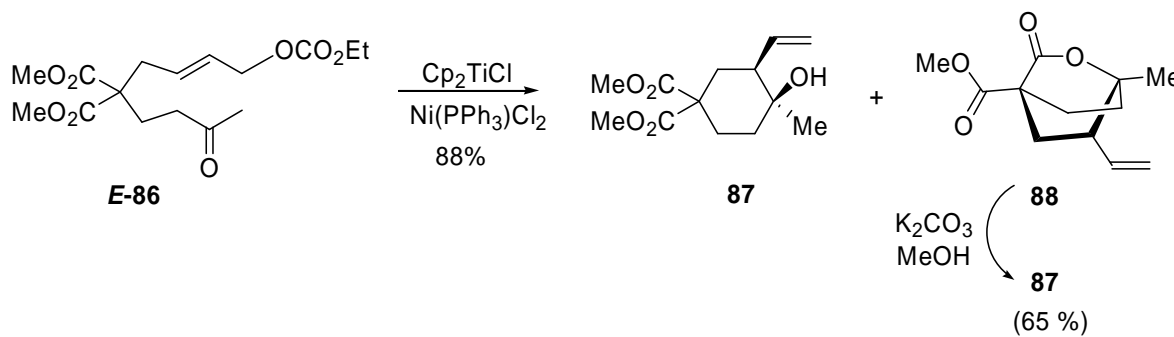


Esquema 176

En ambos ensayos tan sólo se recuperaron los correspondientes productos de partida inalterados tras 16 horas de reacción, lo que indicó que la sustitución en el carboxilato

alílico es de vital importancia para que la reacción de acoplamiento tenga lugar. En principio, en estas condiciones la reacción parecía estar limitada a carboxilatos de alilo.

Sin embargo, cuando esta misma reacción se llevó a cabo sobre un sustrato polifuncionalizado como **86**, que posee un grupo carbonilo y un carboxilato alílico en la misma molécula, se obtuvo el producto de ciclación correspondiente (esquema 177) mediante una reacción de crotilación intramolecular.¹⁷⁰ Además de **87**, se obtuvieron proporciones variables del producto de lactonización **88**, debido probablemente a procesos de transesterificación por la presencia de ácidos de Lewis (Cp_2TiCl , MnCl_2) en el medio de reacción. Las lactonas se transformaron fácilmente con K_2CO_3 / MeOH en el diéster metílico **87** con rendimiento aceptable (65-70%).¹⁷⁰



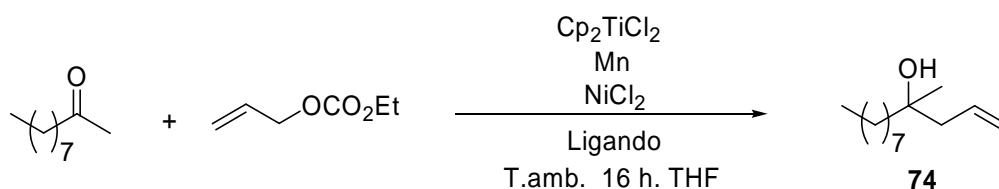
Esquema 177

Estos resultados sugieren que es imprescindible una aproximación eficiente entre ambas funciones, alilo y carbonilo, para que el acoplamiento tenga lugar.

Con objeto de obtener más información de este nuevo proceso de alilación decidimos estudiar el papel que juega el ligando fosforado en la reacción. De hecho, conocer los requerimientos estéricos y electrónicos del ligando, necesarios en esta reacción, sería de gran utilidad en una posible propuesta mecanística. Además, de estar implicado el ligando fosforado en el proceso de acoplamiento se podrían desarrollar las versiones enantioselectivas de la reacción mediante el uso de derivados de fósforo quirales, más asequibles y accesibles que los catalizadores de titanio quirales.

Para llevar a cabo este estudio elegimos como proceso modelo la reacción de 2-decanona (1 mmol) con etilcarbonato de etilo (1 mmol), en presencia de Cp_2TiCl (2 mmol), una cantidad subestequiométrica de NiCl_2 (20 mol%) y del ligando correspondiente (40 mol%).

¹⁷⁰ Millán, Alba. *Tesis Doctoral*, UGR, en curso.



Esquema 178

Ensayos preliminares mostraron que cuando se utilizan como ligandos fosfinas bidentadas (dppe, dppp o dppf), la reacción de alilación no tiene lugar, recuperándose intactos los productos de partida.¹⁷¹

El volumen (θ) y la densidad electrónica (ν) son los parámetros básicos para describir un ligando fosforado. En este sentido seleccionamos diversos ligandos para llevar a cabo un estudio sistemático de ambas características.¹⁷²

Al seleccionar los ligandos fosforados se intentó que la variación de densidad electrónica (Figura 24) y volumen (Figura 25) de los mismos fuese lo más lineal posible. Este estudio permitiría además seleccionar de entre los posibles derivados fosforados quirales descritos en bibliografía, aquél que más se aproximara al óptimo de volumen y densidad electrónica.

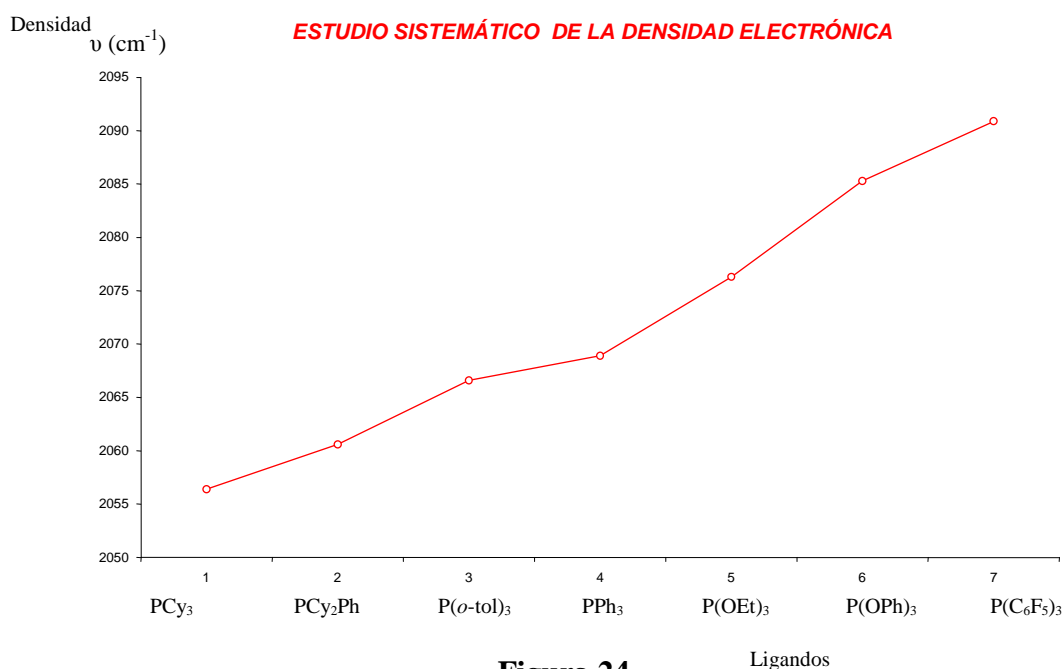


Figura 24

¹⁷¹ Los ensayos preliminares utilizando fosfinas bidentadas se llevaron a cabo por S. Porcel y A. M. Echavarren. (ICIQ)

¹⁷² Tolman, W. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313-348.

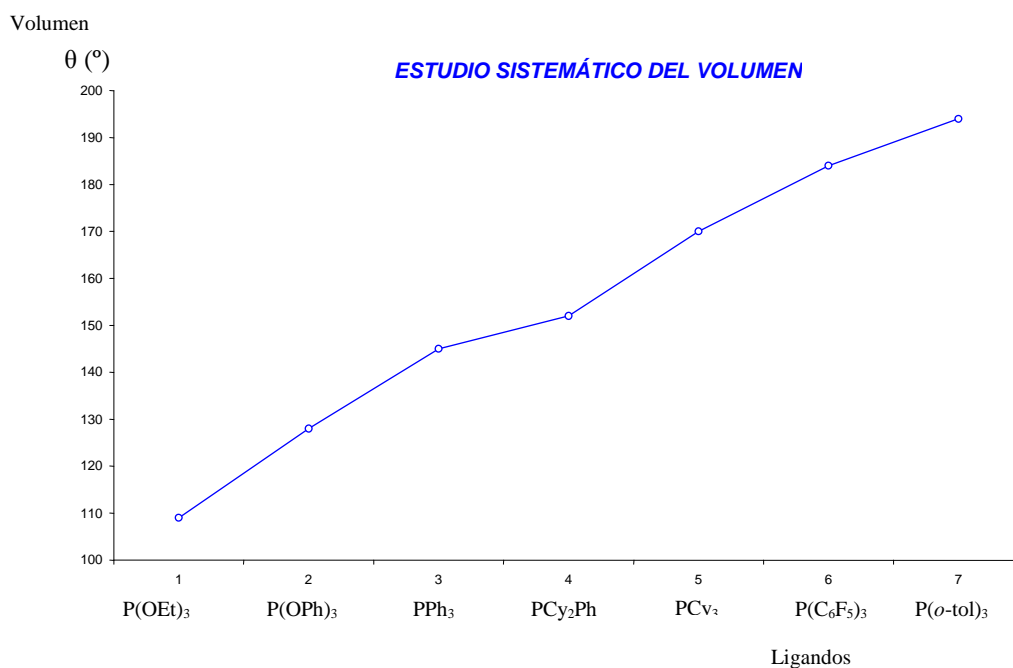


Figura 25

Los resultados obtenidos para la reacción modelo de alilación de 2-decanona (Esquema 178) con etilcarbonato de alilo se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 22

	Ligando (40 mol%)	ν (cm⁻¹)	θ (°)	Producto de alilación (%)
1	PCy ₃	2056.4	170	15 %
2	PCy ₂ Ph	2060.6	152	6 %
3	P(o-tol) ₃	2066.6	194	0 %
4	PPh ₃	2068.9	145	69 %
5	P(OEt) ₃	2076.3	109	8 %
6	P(OPh) ₃	2085.3	128	75 %
7	P(C ₆ F ₅) ₃	2090.9	184	56 %

En la figura 26 se muestran los resultados obtenidos cuando se utilizaron ligandos de un volumen intermedio y de ν creciente. Las fosfinas donoras PCy₂Ph y PCy₃ (tabla 22, entradas 1 y 2) dieron lugar fundamentalmente a los materiales de partida inalterados, aislándose el producto de alilación en muy bajos rendimientos. Sin embargo, ligandos con

sustituyentes electrón atrayentes como P(OPh)_3 y $\text{P(C}_6\text{F}_5)_3$ (tabla 22, entradas 6 y 7) parecen favorecer el proceso de acoplamiento.

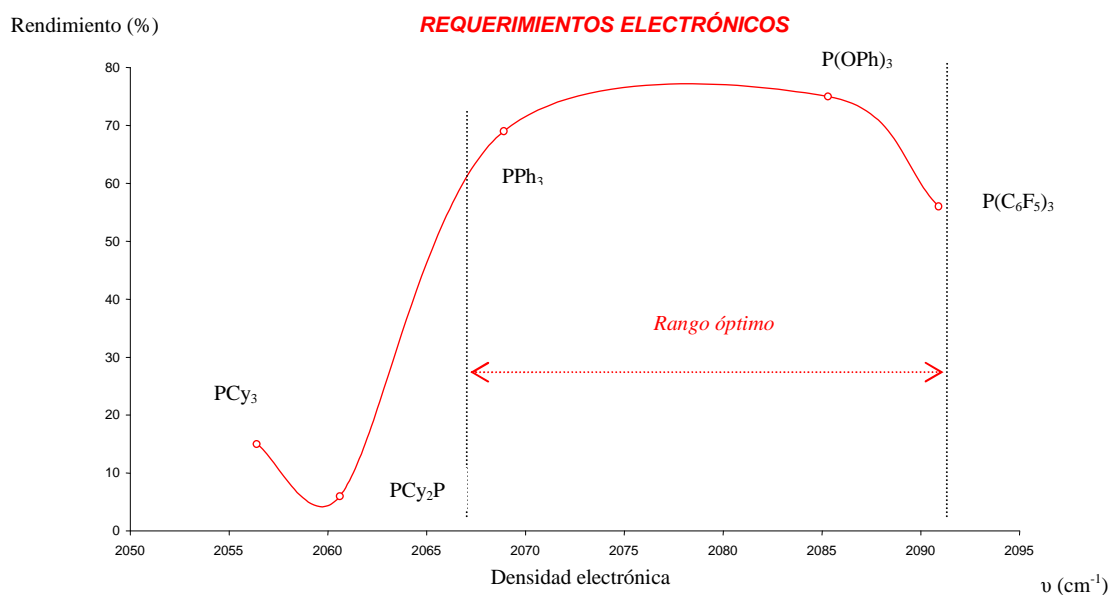


Figura 26

En la figura 27 se muestran los resultados obtenidos cuando se utilizaron ligandos de densidad electrónica intermedia y volumen creciente. Estos resultados también sugieren que existe cierta limitación en cuanto al volumen del ligando utilizado, ya que cuando se ensayaron los ligandos de mayor y de menor volumen $\text{P}(o\text{-tol})_3$ y P(OEt)_3 (tabla 22, entradas 3 y 5) se recuperaron, casi en su totalidad, los productos de partida inalterados. En el caso del P(OEt)_3 creemos que su pequeño volumen permite una coordinación de dos moléculas al complejo de Ni, creando un intermedio no productivo similar a cuando se utilizan fosfinas bidentadas.

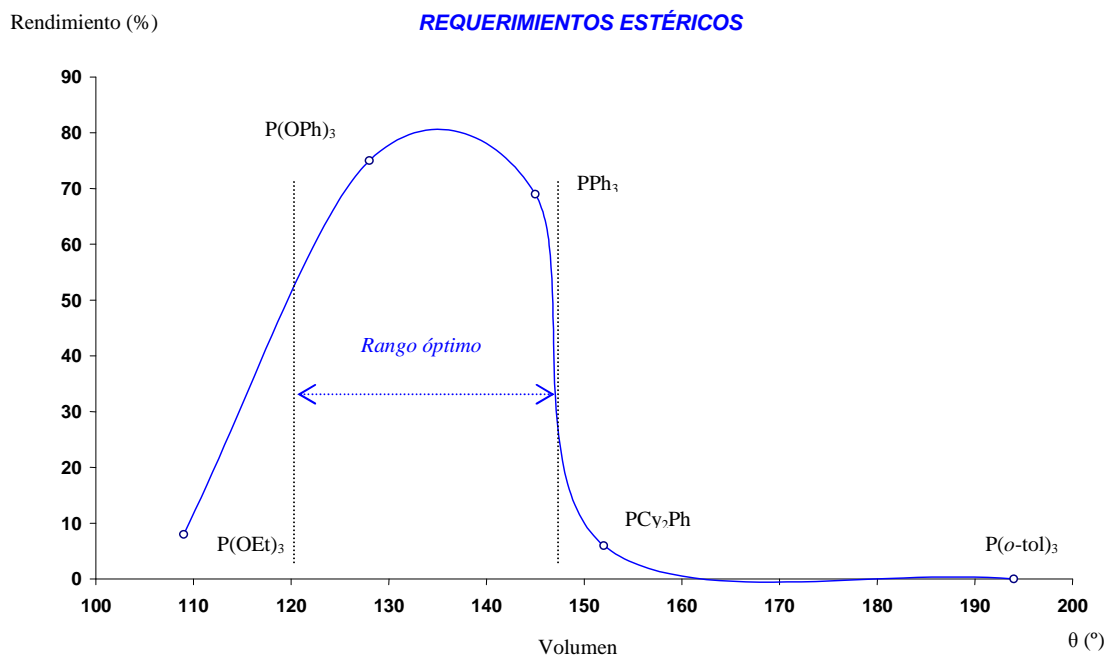
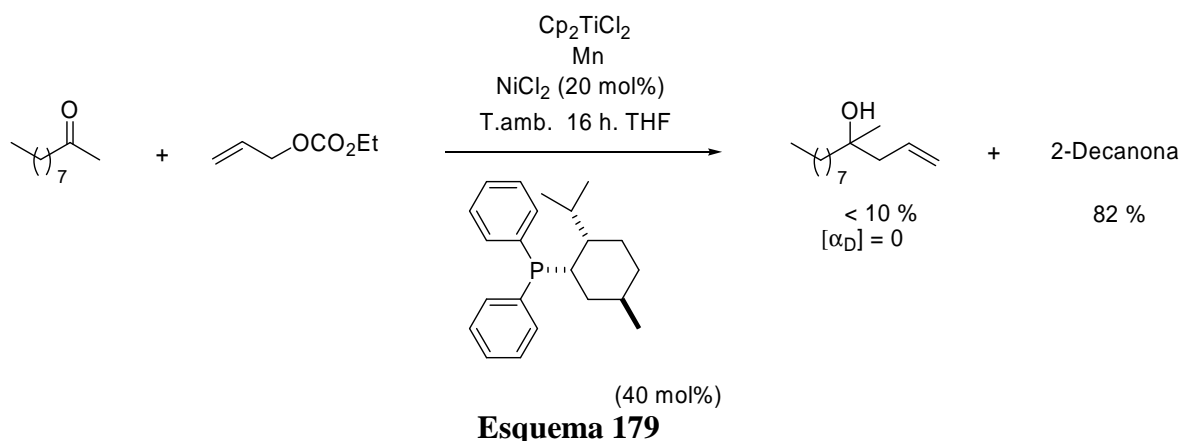


Figura 27

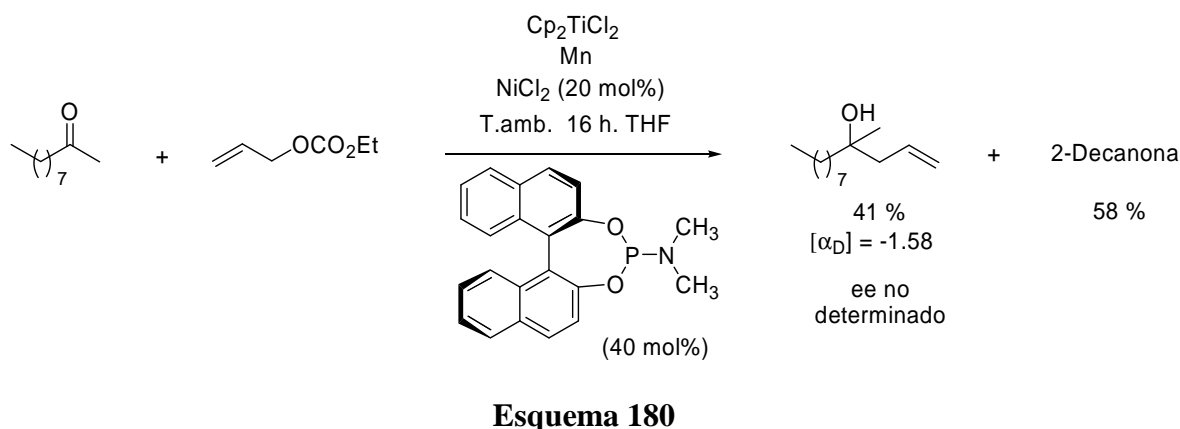
Aparentemente los mejores resultados se obtienen con fosfinas π -ácidas, con un volumen medio-grande.

Una vez conocidos estos requerimientos estéricos y electrónicos óptimos del ligando fosforado para llevar a cabo la reacción de alilación, seleccionamos ligandos quirales adecuados con objeto de obtener los alcoholes homoalílicos correspondientes de forma enantioselectiva. Estos resultados serían de gran utilidad sintética y además proporcionarían una valiosa información mecanística. La aparición de inducción quiral sugeriría la participación del ligando en la etapa de formación del enlace C-C.

Como cabía esperar, cuando ensayamos el proceso modelo utilizando (*S*)-neomentildifenilfosfina como ligando, se recuperó casi intacta la 2-decanona de partida (Esquema 179). Tan sólo se detectó el producto de acoplamiento en muy bajo rendimiento y de forma racémica ya que, como se ha comentado anteriormente, las fosfinas σ -donoras no favorecen la reacción de alilación.



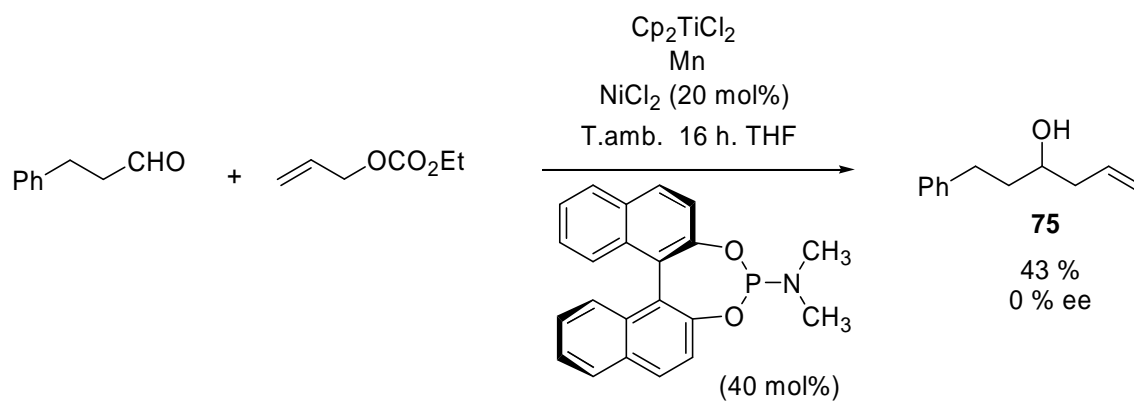
Por otra parte, ligandos de tipo fosforamidito cumplirían con los requerimientos necesarios para que la reacción tuviera lugar de forma satisfactoria. Además, estos ligandos ya se han utilizado con éxito en diferentes procesos enantioselectivos.¹⁷³ Así, elegimos el ligando quiral comercial (R)-Monophos para llevar a cabo un primer ensayo en la reacción modelo de alilación de la 2-decanona.



Tras 16 horas de reacción se aisló el alcohol homoalílico correspondiente en un 41 % de rendimiento. Aunque el valor de $[\alpha_D]$ determinado sugería una cierta inducción quiral, el estudio no fue concluyente ya que no pudimos determinar su exceso enantiomérico mediante HPLC quiral.

Así, decidimos ensayar estas mismas condiciones de reacción sobre 3-fenilpropanal. El alcohol homoalílico **75** se obtuvo con un 43 % de rendimiento y pudo ser separado por HPLC quiral comprobando que se trataba de una mezcla racémica (Esquema 181).

¹⁷³ (a) De Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2374-2376. (b) Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 2865-2878.



Esquema 181

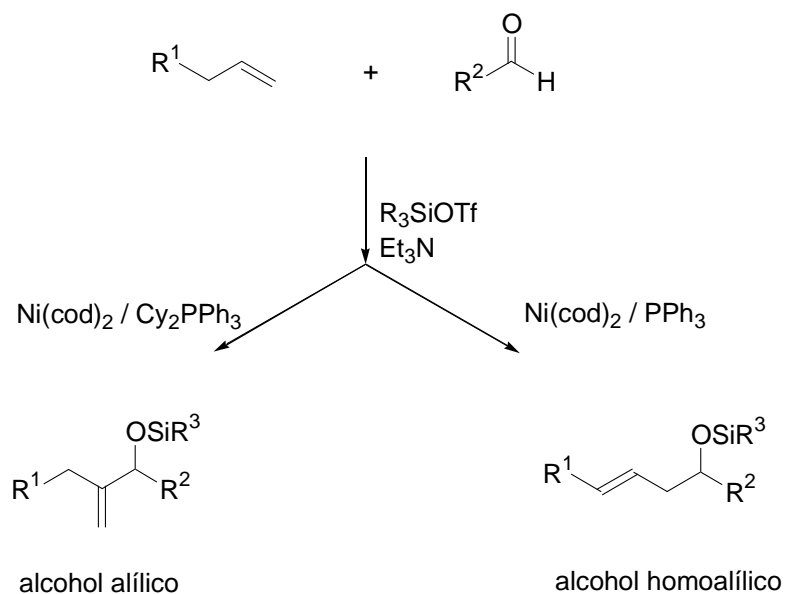
Aparentemente hay una relación entre la estructura del ligando fosforado y el rendimiento de la reacción, pero sin embargo el ligando no parece estar presente en la etapa de acoplamiento.

Este resultado, junto con la incapacidad mostrada por sistema multimetálico Ti/Ni para promover el acoplamiento tipo Wurtz entre carboxilatos alílicos, hace que la propuesta mecanística que explique todos estos resultados experimentales no resulte trivial.

Existen antecedentes en bibliografía sobre la reacción de alilación de aldehídos con alquenos catalizada por níquel en un proceso que no involucra un π -alilníquel. En concreto, el profesor Timothy F. Jamison ha llevado a cabo estudios sobre el acoplamiento intermolecular de aldehídos y alquenos catalizados por níquel en presencia de ácidos de Lewis (R_3SiOTf) y una base (R_3N).¹⁷⁴

Estas reacciones dan lugar a los derivados sililados de los alcoholes alílicos u homoalílicos de forma selectiva en función de la fosfina presente en el medio (Esquema 182).

¹⁷⁴ (a) Ng, S-S.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14194-14195. (b) Ho, C-Y.; Ng, S-S.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5362-5363. (c) Ng, S-S.; Ho, C-Y.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11513-11528.



Esquema 182

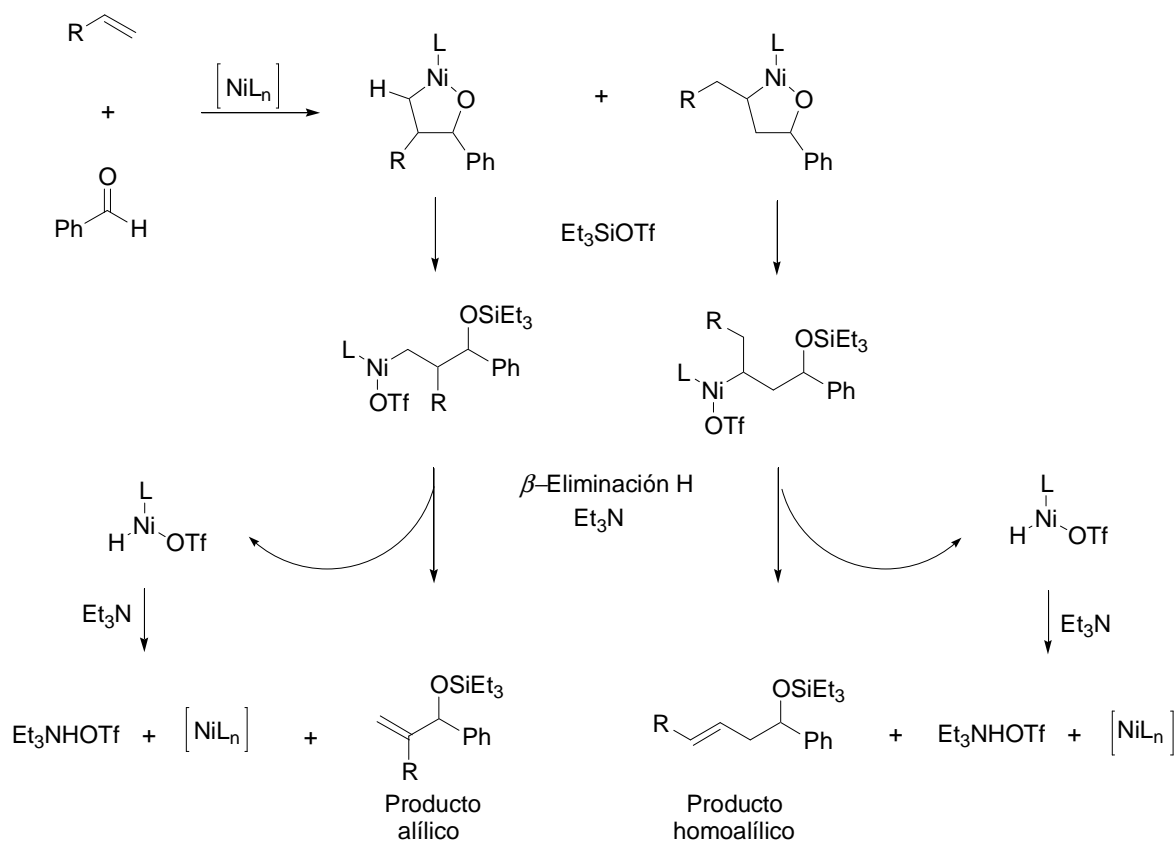
De esta manera, fosfinas electrón-deficientes y poco voluminosas, como (EtO)Ph₂P o PPh₃ favorecen la formación del alcohol homoalílico, mientras que fosfinas ricas en electrones y voluminosas como Cy₂PhP, favorecen la formación del producto alílico.

Los aldehídos enolizables no son sustratos de la reacción ya que reaccionan rápidamente con el triflato de trialkilsililo y la trietilamina para dar lugar a los silil enol éteres correspondientes, por lo que este proceso está limitado a aldehídos aromáticos o sin hidrógenos en posición alfa al grupo carbonilo. Tampoco se ha descrito ningún ejemplo de acoplamiento con cetonas.

En cuanto a los alquenos, los mejores sustratos para la reacción de acoplamiento son etileno y alquenos monosustituídos, mientras que los alquenos 1,1-disustituídos o alquenos acíclicos 1,2-disustituídos (*cis* o *trans*) son menos reactivos. Alquenos trisustituídos no reaccionan bajo estas condiciones.

Mecanísticamente estos procesos catalizados por níquel son diferentes de una reacción carbonil-énica catalizada por ácidos de Lewis, siendo complementarios en cuanto a selectividad y reactividad.

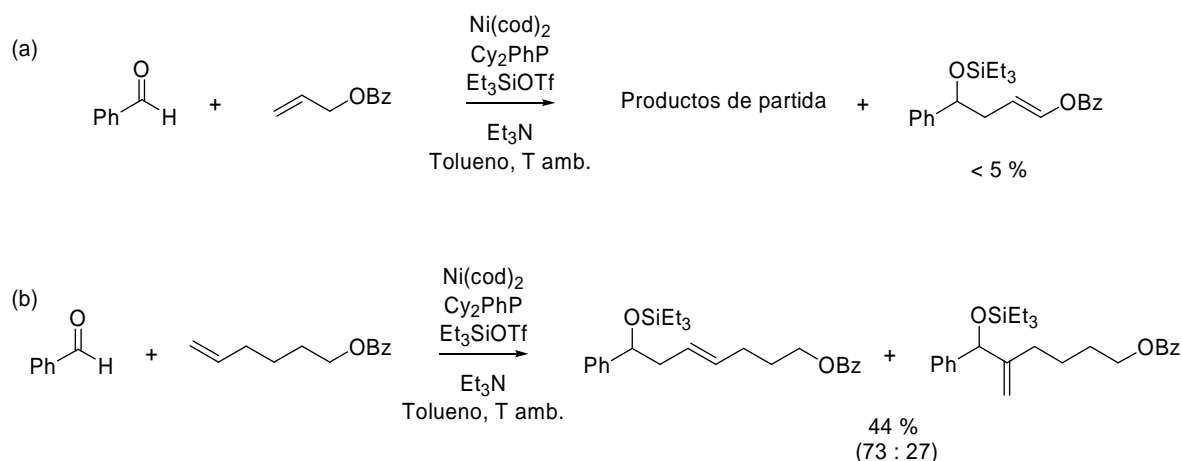
El mecanismo propuesto presenta como paso clave la formación de un oxametalaciclo intermedio, seguido por reacción con el triflato de trietilsililo con ruptura del enlace Ni-O y posterior β-eliminación de H (Esquema 183).



La formación selectiva del alcohol alílico o del alcohol homoalílico podría explicarse por la formación de dos oxametallaciclos regioisómeros diferentes. Ligandos fosfina poco voluminosos permiten que la cadena alquímica de la olefina se encuentre adyacente al centro metálico, dando lugar al producto homoalílico. Por su parte, los ligandos de mayor tamaño favorecen la formación del oxametallaciclo con la cadena alquímica en la posición más alejada del metal, obteniéndose el derivado alílico correspondiente en mayor proporción.

Es importante destacar que bajo estas condiciones, el acoplamiento de aldehídos con alquenos funcionalizados como benzoato de alilo o de homoalilo no es eficaz (Esquema 184-a). Sin embargo cuando el benzoato se encuentra más alejado del doble enlace terminal, el rendimiento del producto de acoplamiento mejora (Esquema 184-b).

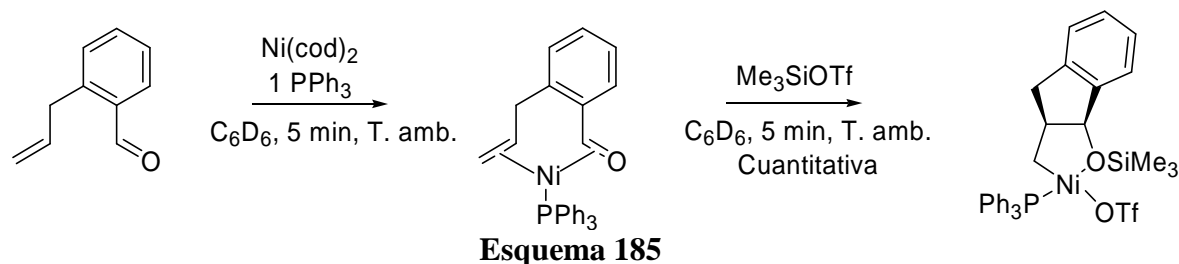
Estos resultados sugieren que existe una interacción entre el heteroátomo del alqueno funcionalizado y el níquel, de manera que cuando el grupo benzoato está más alejado del doble enlace, la coordinación con el metal es menos eficaz y el rendimiento del proceso mejora.



Esquema 184

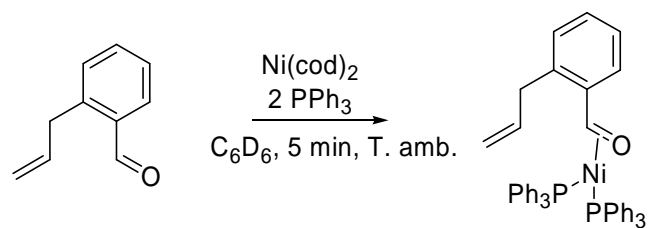
Por otro lado trabajos de Ogoshi et al. han demostrado que la presencia de un ácido de Lewis en el medio de reacción podría promover la ciclación en sistemas que involucran dobles enlaces C=O y C=C coordinados a níquel(0).¹⁷⁵

En estos trabajos se presenta por primera vez la ciclación oxidante de complejos de níquel η^2 -carbonilo: η^2 -olefina para dar un metalaciclo de cinco miembros y se observa que ésta se ve acelerada por la adición electrofílica de Me_3SiOTf al oxígeno del carbonilo.



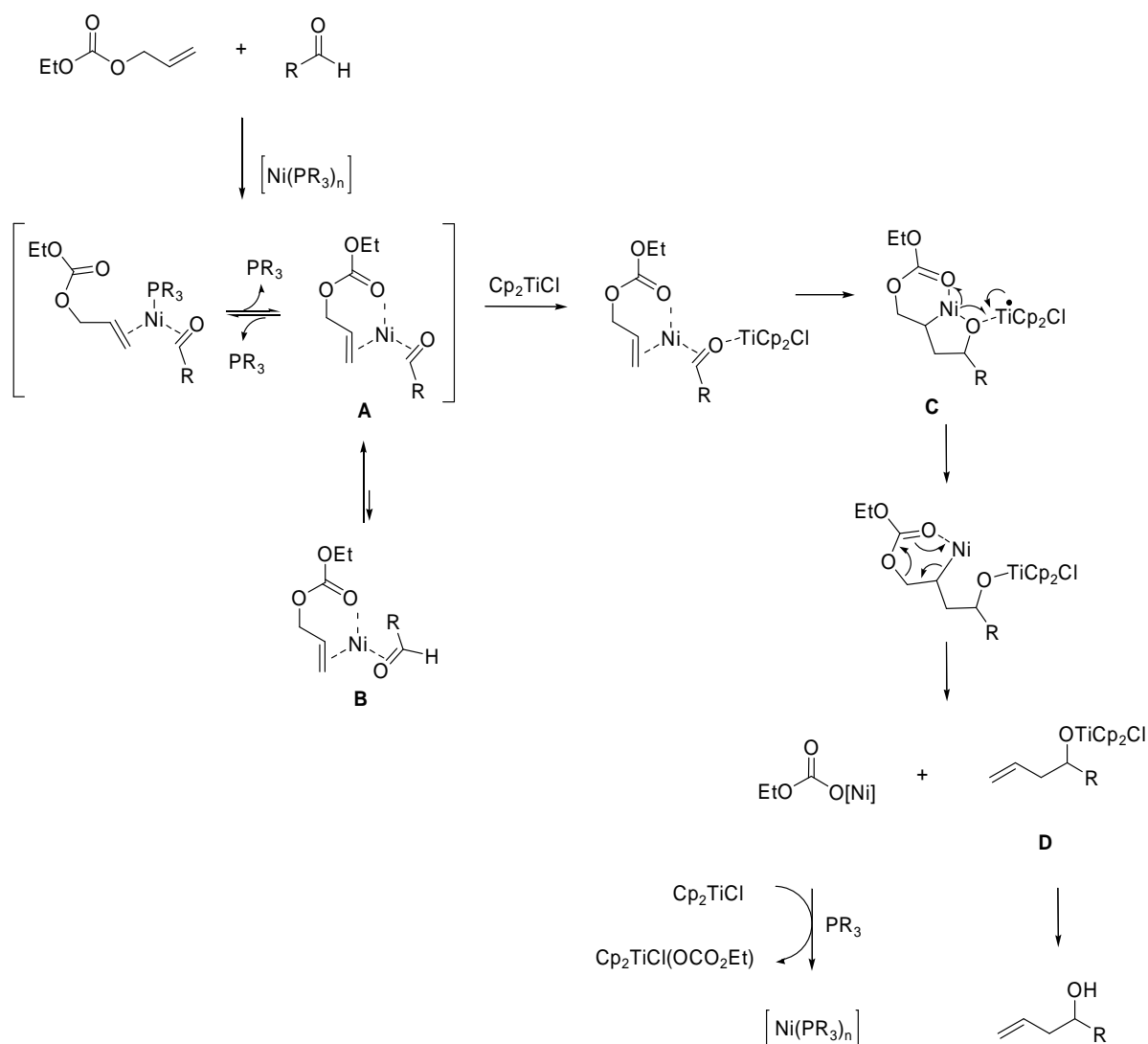
La adición de 2 equivalentes de trifetilfosfina a $\text{Ni}(\text{cod})_2$ y *o*-alilbenzaldehído no condujo a la formación del complejo η^2 -carbonilo: η^2 -olefina de níquel sino que en su lugar se obtuvo el complejo bifosfina η^2 -aldehído (Esquema 186). Tras 24 horas a temperatura ambiente, este complejo no dio lugar a la ciclación oxidante, lo que indicaría la necesidad de la coordinación simultánea de ambos enlaces C=O y C=C al níquel para obtener el metalaciclo correspondiente.

¹⁷⁵ (a) Ogoshi, S.; Oka, M-a.; Kurosawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11802-11803. (b) Ogoshi, S.; Ueta, M.; Arai, T.; Kurosawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12810-12811. (c) Ogoshi, S.; Kamada, H.; Kurosawa, H. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 7583-7588.



Esquema 186

Teniendo en cuenta estos antecedentes junto con los resultados experimentales que hemos presentado anteriormente proponemos el siguiente mecanismo para la reacción de alilación de compuestos carbonílicos con carbonatos de alilo promovida por el sistema multimetálico Ti/Ni (Esquema 187).



Esquema 187

El acoplamiento intermolecular está limitado a carbonato de alilo cuya sustitución facilitaría la coordinación eficaz del enlace C=C al complejo de níquel. En el proceso intramolecular la coordinación de ambos enlaces múltiples al níquel está favorecida por la propia estructura del sustrato polifuncionado.

La presencia del carbonato en posición alílica actuaría como ligando de níquel desplazando a la fosfina de la esfera de coordinación, con lo que ésta no intervendría en la etapa de acoplamiento. Además, esta coordinación al níquel favorecería la formación del intermedio **A** que presenta menor impedimento estérico, favoreciendo la formación exclusiva del producto homoalílico en todos los casos.

El paso clave sería una ciclación oxidativa similar a la propuesta por Jamison y Ogoshi. En este caso proponemos que el complejo de titanoceno(III) actuaría inicialmente como ácido de Lewis coordinándose al oxígeno del carbonilo y favoreciendo la ciclación oxidante hasta el metalacilo correspondiente **C**.

La naturaleza radicalaria del complejo de Cp₂TiCl facilitaría una posterior ruptura homolítica del niquelacilo y una subsiguiente β-eliminación del carbonato generaría el alcoxitanio derivado del alcohol homoalílico correspondiente **D** y carbonato de Ni(I). La reacción de este con otra molécula de Cp₂TiCl permitiría la regeneración del complejo de Ni(0) inicial con la formación del derivado de Ti(IV) correspondiente.

Los ligandos π-aceptores de diversos tamaños favorecerían la reacción probablemente estabilizado las especies de níquel(0) intermedias.

En cualquier caso, es de destacar que el proceso de ciclación oxidante ocurre en este caso incluso con cetonas y que las condiciones de reacción son compatibles con aldehídos enolizables.

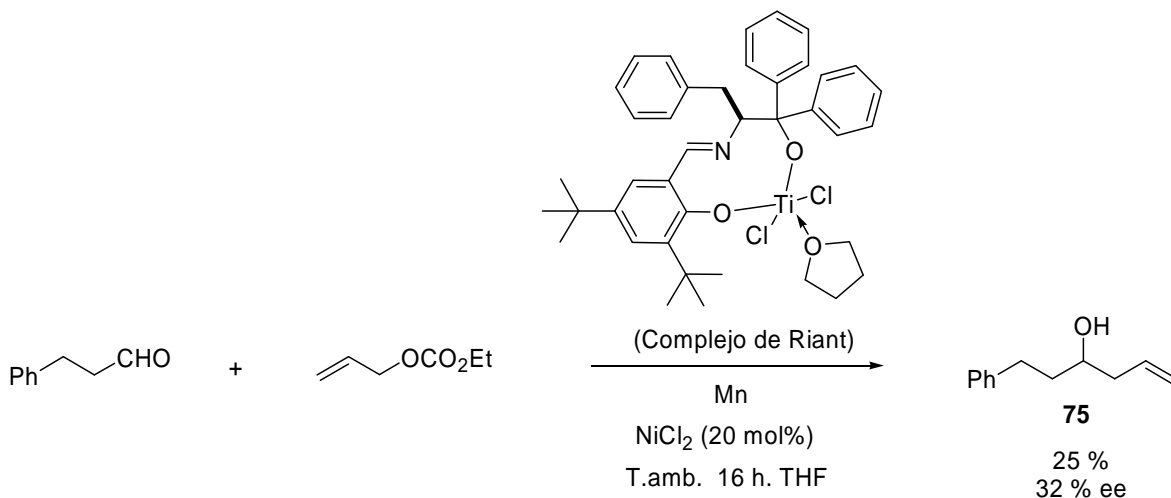
Basándonos en el mecanismo propuesto, el uso de un complejo quiral de Ti(III) podría permitirnos el desarrollo de la versión enantioselectiva de la reacción y además supondría una evidencia mecanística importante.

Recientemente se ha llevado a cabo un primer ensayo sobre 3-fenilpropanal (1 mmol) con alilcarbonato de etilo (1 mmol) utilizando el complejo de Riant^{11b} como catalizador quiral de Ti(III) (2 mmol), aislándose el alcohol homoalílico **75** correspondiente con un exceso enantiomérico moderado (32 % ee), medido mediante HPLC quiral (Esquema 188).¹⁷⁰

^{11b} Bensari, A.; Renaud, J-L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863-3865.

¹⁷⁰ Millán, Alba. *Tesis de Máster*, UGR, **2008**; *Tesis Doctoral*, UGR, en curso.

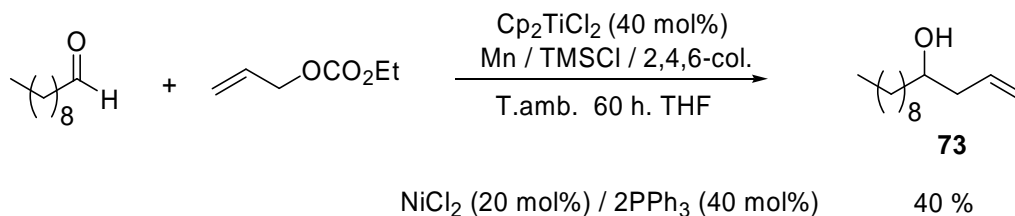
Este resultado representa un apoyo sólido al mecanismo propuesto ya que el complejo de titanio(III) se halla presente en el proceso de formación del enlace C-C y abre la puerta al desarrollo de la correspondiente reacción enantioselectiva.



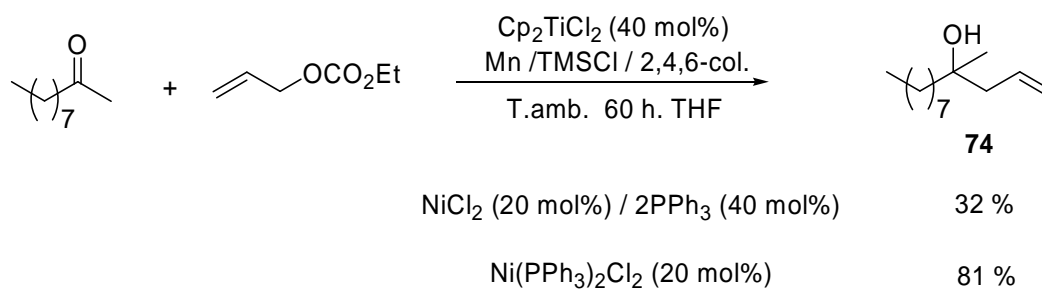
Esquema 188

Estos resultados utilizando complejos de titanoceno(III) en cantidad estequiométrica hacen deseable el desarrollo del correspondiente proceso doblemente catalítico. Para ello recurrimos de nuevo a la combinación TMSCl, 2,4,6-colidina y Mn como agente regenerador que ya había dado buenos resultados en la regeneración de Cp₂TiCl a partir de carbonatos de Ti(IV).

Así, se ensayaron las condiciones doblemente catalíticas (Cp₂TiCl (0.4 mmol), Ni(PPh₃)₂Cl₂ (0.2 mmol), Mn (8 mmol), 2,4,6-colidina (7 mmol) y TMSCl (4 mmol)) sobre los sustratos modelo decanal y 2-decanona (1 mmol) con etilcarbonato de alilo (1.1 mmol), aislándose en ambos casos los productos de alilación correspondientes (Esquema 189-190).



Esquema 189



Esquema 190

Una vez se han desarrollado condiciones de reacción que permiten el uso de compuestos de Ti(III) de forma subestequiométrica, estas podrían extenderse al uso de complejos de Ti(III) quirales. En estos momentos se está trabajando en este sentido.¹⁷⁰ Por otra parte, aunque de acuerdo con el mecanismo propuesto el carboxilato alílico parece actuar como ligando de níquel en el proceso de ciclación, la utilización de otras funciones con oxígenos menos nucleófilos como carbamatos, o con distinta geometría como éteres alílicos podrían permitir la presencia del ligando fosforado en el proceso de acoplamiento. En este caso fosfinas σ -donoras y quirales, tales como (*S*)-NMDPP, podrían favorecer un proceso de ciclación oxidante también de manera enantioselectiva. El uso simultáneo de ambos reactivos quirales de titanio y de fósforo podría permitir un incremento notable en los excesos enantioméricos.

También se ha de tener en cuenta que estudios recientes han descrito el efecto sinérgico resultante de la combinación de ligandos σ -donores y π -aceptores en el acoplamiento de alquenos y aldehídos catalizado por níquel.¹⁷⁶

¹⁷⁰ Millán, Alba. *Tesis Doctoral*, UGR, en curso.

¹⁷⁶ Ho, C-Y.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 782-785.

2.3.-Estudio sobre la reacción de alilación de grupos carbonilo mediante el uso de otros sistemas multimetálicos: Ti / Pt, Ti / Ru y Ti / Rh

Debido a que no parece haber una correlación entre los resultados obtenidos en procesos tipo Wurtz y las reacciones de alilación de compuestos carbonílicos decidimos ensayar la reacción de alilación de compuestos carbonílicos con etilcarbonato de alilo utilizando otros sistemas multimetálicos de tipo titanio(III)/metal de transición tales como Ti/Pt, Ti/Ru y Ti/Rh

Bajo las condiciones de reacción ensayadas, los sistemas multimetálicos Ti/Pt y Ti/Ru no dieron lugar a los productos de alilación, recuperándose intactos los productos de partida.

Sistema multimetálico Ti/Pt:

Tabla 23

Compuesto carbonílico	Cp ₂ TiCl	Pt(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Producto de partida recuperado (%)
Decanal	Esteq.	Catalítico	92% ^a
2-Decanona	Esteq.	Catalítico	90% ^b

^a1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Pt(PPh₃)₂Cl₂. ^b0.1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Pt(PPh₃)₂Cl₂, 7 mmol 2,4,6-colidina, 4 mmol TMSCl, 8 mmol Mn

Sistema multimetálico Ti/Ru:

Tabla 24

Compuesto carbonílico	Cp ₂ TiCl	Ru(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Producto de partida recuperado (%)
Decanal	Esteq.	Catalítico	85% ^a
2-Decanona	Esteq.	Catalítico	95% ^b

^a1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Ru(PPh₃)₂Cl₂. ^b0.1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Ru(PPh₃)₂Cl₂, 7 mmol 2,4,6-colidina, 4 mmol TMSCl, 8 mmol Mn

Los primeros ensayos con el sistema multimetálico Ti/Rh sí condujeron a los alcoholes homoalílicos correspondientes, incluso en condiciones doblemente catalíticas. Sin embargo, como ya se ha comentado, este sistema fue incapaz de promover el acoplamiento tipo Wurtz entre carboxilatos alílicos. Estos resultados preliminares sugieren que este sistema podría comportarse de manera similar al sistema Ti/Ni.

Sistema multimetálico Ti/Rh:

Tabla 25

Compuesto carbonílico	Cp₂TiCl	Rh(PPh₃)₃Cl	Producto de alilación (%)
Decanal	Esteq.	Catalítico	53% ^a
	Catalítico	Catalítico	72% ^b
2-Decanona	Esteq.	Catalítico	50% ^a
	Catalítico	Catalítico	8% ^b

^a1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Rh(PPh₃)₃Cl. ^b0.1 mmol Cp₂TiCl, 0.2 mmol Rh(PPh₃)₃Cl, 7 mmol 2,4,6-colidina, 4 mmol TMSCl, 8 mmol Mn

CONCLUSIONES

En resumen se ha comprobado que los sistemas multimetálicos Ti/Pd y Ti/Ni permiten llevar a cabo la alilación de diferentes aldehídos y cetonas con carbonatos alílicos, obteniéndose los alcoholes homoalílicos correspondientes con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades.

Es importante destacar que el sistema multimetálico Ti/Pd nos ha permitido llevar a cabo la alilación de cetonas en pocas horas, a temperatura ambiente incluso de cetonas impedidas o con tendencia a pinacolizar.

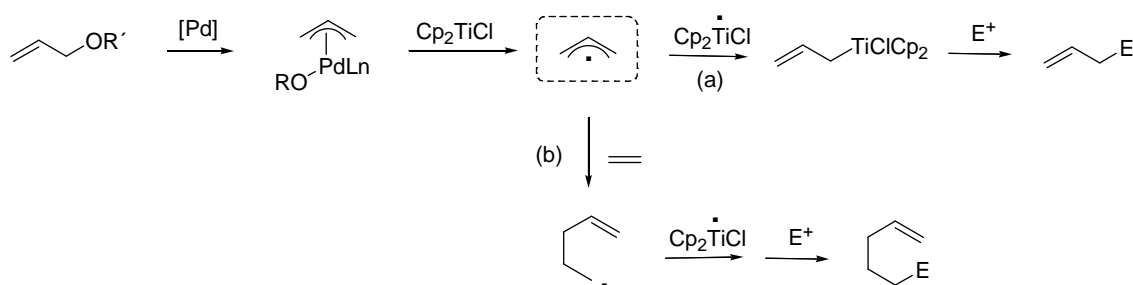
El desarrollo de las correspondientes versiones doblemente catalíticas en las que se utilizan cantidades subestequiométricas de ambos metales podrían facilitar el desarrollo de la versión enantioselectiva del proceso.

3. MODULACIÓN POR PALADIO O NÍQUEL DE PROCESOS RADICALARIOS MEDIADOS POR Ti(III)

Los procesos radicalarios han demostrado su gran utilidad y han llegado a convertirse en herramientas imprescindibles en síntesis orgánica, gracias fundamentalmente a que transcurren bajo condiciones de reacción suaves y a que son compatibles con grupos funcionales muy diversos. Sin embargo, en muchos casos procesos radicalarios inter e intramoleculares pueden competir generando mezclas de productos, con la consiguiente disminución en el rendimiento del producto deseado. Asimismo, procesos puramente radicalarios suelen llevar asociados bajas regio y estereoselectividades, haciéndose igualmente complicado el desarrollo de las correspondientes versiones enantioselectivas de los mismos.¹⁷⁷

Por ello pensamos que la introducción de metales de transición en reacciones radicalarias permitiría obtener el producto esperado en una reacción radicalaria pura con sustratos de partida más convenientes y con control sobre la regio y estereoquímica del proceso. Además, la introducción de ligandos quirales en la esfera de coordinación del metal facilitaría la obtención de los productos finales de manera enantioselectiva.

En el apartado anterior se ha descrito la generación de radicales alilo a partir de los correspondientes carboxilatos alílicos mediante el sistema multimetalico Ti/Pd en condiciones de reacción suaves. Una segunda reducción de estos radicales dio lugar a la formación de los complejos aliltitanio correspondientes y ha permitido el desarrollo de nuevas reacciones de alilación de compuestos carbonílicos con carbonatos de alilo (Esquema 191, proceso a).

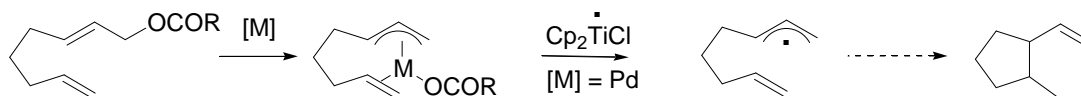


Esquema 191

La adición de dichos radicales alilo a enlaces múltiples C-C permitiría desarrollar nuevas reacciones de formación de enlaces C-C (Esquema 191, proceso b). Además, el uso de

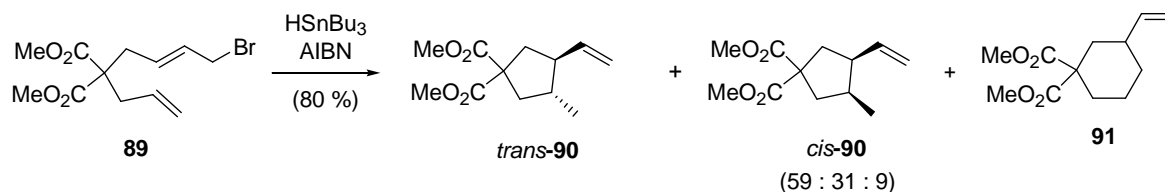
¹⁷⁷ Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Síntesis*, Wiley-VCH. Weinheim, 2001.

compuestos polifuncionales permitiría también llevar a cabo la reacción de forma intramolecular para dar lugar a los correspondientes productos de ciclación (Esquema 192)..



Esquema 192

Sin embargo, las ciclaciones radicalarias han presentado tradicionalmente varios problemas, debidos fundamentalmente a la competencia entre procesos radicalarios inter e intramoleculares y a la falta de regio y estereoselectividad. Estos problemas son aún mayores en el caso de ciclaciones que involucran radicales alilo, ya que se ha descrito que su adición a alquenos es un proceso relativamente lento.¹⁷⁸ En concreto, Stork et al. llevaron a cabo la ciclación radicalaria del bromuro alílico **89** utilizando condiciones de reacción estándar (HSnBu₃, AIBN) obteniendo los carbociclos **90** y **91** con un rendimiento global aceptable (80 %) pero con una regioselectividad (9:1) y estereoselectividad (2:1) bajas (Esquema 193).^{178a}

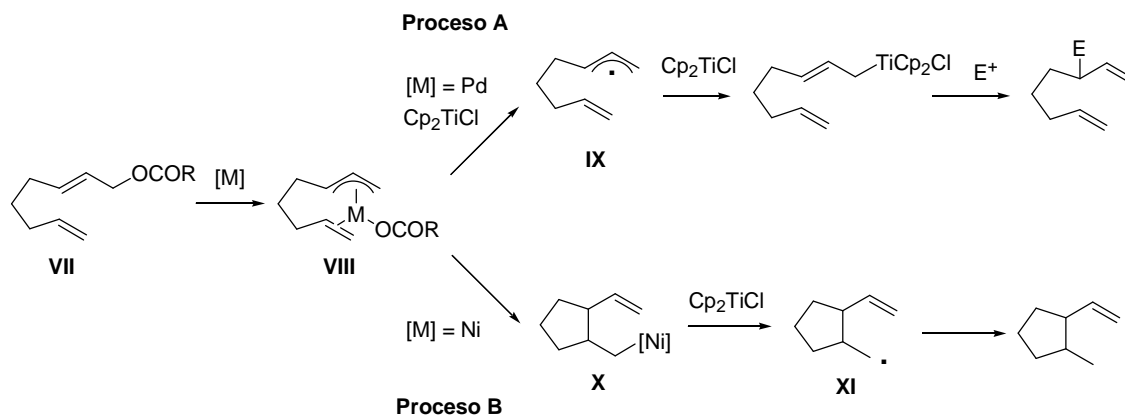


Esquema 193

Con estos precedentes pensamos que la utilización de sistemas multimetálicos Ti/Pd o Ti/Ni podrían solucionar algunos de los inconvenientes descritos para los procesos puramente radicalarios. Así, por ejemplo se podría discriminar entre procesos inter e intramoleculares y controlar la quimioselectividad del proceso. Además se estarían utilizando como sustratos de partida carboxilatos alílicos, y no halogenuros, obteniéndose como productos de reacción estructuras similares a las descritas utilizando las condiciones estándar (HSnBu₃, AIBN). También es conocido que los metales de transición son capaces de promover reacciones de ciclación similares a las del esquema 193 con un alto control sobre la regio y estereoquímica del proceso. En este caso la incorporación de ligandos quirales en la esfera de coordinación del metal da lugar a las correspondientes versiones enantioselectivas.

¹⁷⁸ (a) Stork, G.; Reynolds, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6911-6913. (b) Hitchcock, S. A.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3641-3644. (c) Cox, N. J. G.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 621-624.

Así, un buen ajuste entre las velocidades de los procesos radicalarios y organometálicos podría permitir el desarrollo de reacciones quimioselectivas sobre compuestos polifuncionalizados simplemente utilizando diferentes metales de transición. Esta hipótesis de partida se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 194

En sistemas polifuncionales como **VIII** se ha descrito que la formación de complejos tipo **IX** que son claves en procesos de ciclación tipo Oppolzer.¹⁴⁸ En presencia de un reductor como Cp_2TiCl , tal y como se ha descrito anteriormente, los complejos de Pd sufren una fragmentación que conduce al correspondiente radical alilo **X** (Esquema 194, proceso A). En este caso la reacción de ciclación tipo Oppolzer es muy lenta a temperatura ambiente y por tanto no se esperarían productos derivados de dicha ciclación.^{148a} La aparición de productos de ciclación radicalaria dependerá de las velocidades relativas de ciclación, de dimerización y de captura del radical por otra molécula de Cp_2TiCl .

Si la velocidad de formación del compuesto aliltitanio es alta, como sugieren los resultados de los apartados anteriores, el único producto de la reacción debería ser el que deriva de su adición a un electrófilo. De esta manera se llevaría a cabo de forma quimioselectiva una reacción de alilación intermolecular.

Tal y como se ha comentado anteriormente, los complejos de alilníquel no parecen interaccionar con Cp_2TiCl . Este hecho unido a que se ha descrito que la reacción de ciclación tipo Oppolzer del intermedio **IX** es rápida a temperatura ambiente,¹⁵⁹ permite predecir que, utilizando níquel como catalizador se obtendrían de forma mayoritaria los productos de ciclación (Esquema 194, proceso B). Los complejos de alilníquel(II), como **XI**, suelen llevar a cabo procesos de β -eliminación de H. En ese caso esperamos que la

¹⁴⁸ (a) Gómez-Bengoia, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren A. M.; Martorell, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 767-769. (b) Cárdenas, D. J.; Alcamí, M.; Cossío, F.; Méndez, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 96-105

¹⁵⁹ Oppolzer, W.; Bedoya-Zurita, M.; Switzer, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6433-6436.

presencia en el medio de reacción de un reductor como Cp_2TiCl dirija la reacción hacia radicales cíclicos **XII**, que tras un procesado ácido darían lugar a los productos esperados de una reacción radicalaria pura. En este caso las regio y estereoquímica estarían controladas por el metal de transición. Así, basándonos en los precedentes de la reacción de Oppolzer catalizada por níquel, la ciclación debería ser exclusivamente 5-exo, obteniéndose los productos con estereoquímica *cis*.

Para llevar a cabo los primeros ensayos seleccionamos como sustrato polifuncionado modelo el carbonato alílico **92**

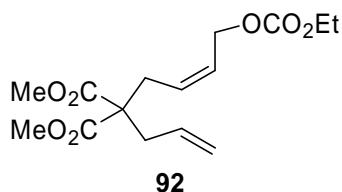
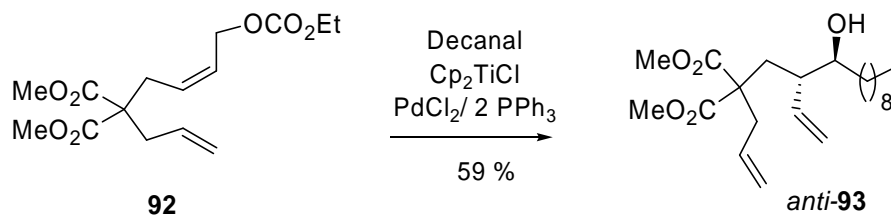


Figura 28

Cuando tratamos decanal (1 mmol) con el carbonato **92** (1 mmol) y un exceso de Cp_2TiCl (2 mmol) en presencia de PdCl_2 (20 mol%) y de PPh_3 (40 mol%), obtuvimos el producto de acoplamiento esperado **93** con un 76 % de rendimiento.

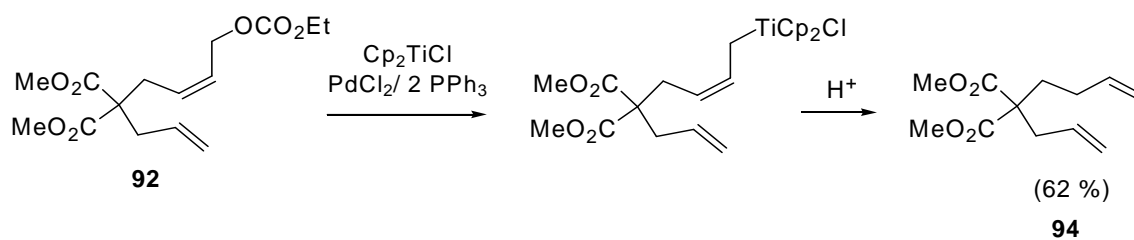


Esquema 195

Este primer ensayo apoyó nuestra hipótesis inicial ya que no se detectaron productos de ciclación. En este caso, la formación del complejo de alilititanio fue más rápida que la ciclación radicalaria intramolecular, aislándose el alcohol homoalílico derivado de un proceso de alilación intermolecular.

Es de destacar que en este primer ensayo, el alcohol homoalílico **93** se aisló como un solo diastereoisómero con configuración *anti*. La configuración *anti* se asignó por comparación con la estereoquímica observada para la alilación de decanal con (*E*)-butenilcarbonato de etilo vista en el apartado anterior (pág. 46, tabla 16, entrada 1)

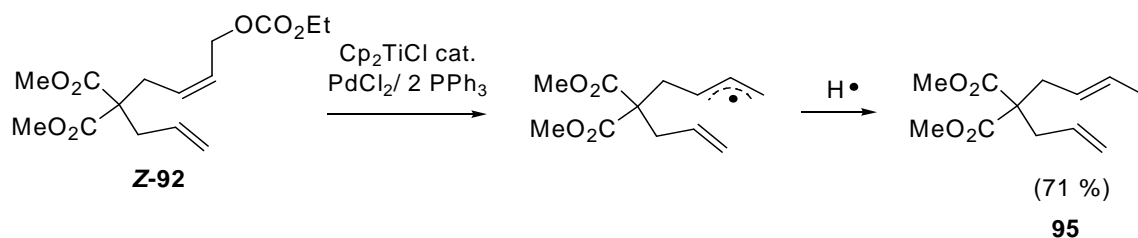
Tras este primer ensayo comprobamos que bajo estas mismas condiciones pero en ausencia de decanal tampoco se detectó la formación de productos de ciclación (Esquema 196). Tal y como esperábamos, en ausencia de electrófilos en el medio se obtuvo el producto derivado de la protonólisis del correspondiente alilititanio(IV).



Esquema 196

Para comprobar si la reacción es completamente quimioselectiva llevamos a cabo algunas experiencias con objeto de favorecer el proceso de ciclación.

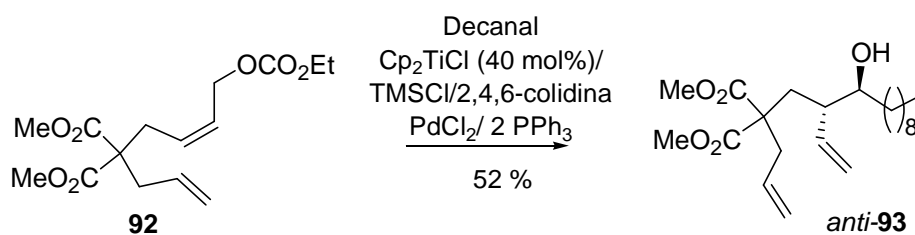
Se decidió entonces disminuir la concentración de complejo de titanoceno(III) generándolo in situ y manteniéndolo en una concentración máxima conocida (20 mol%) y en presencia de un agente regenerador (Mn, 2,4,6-colidina y TMSCl). Bajas concentraciones de titanoceno(III) deberían desfavorecer la formación de la especie nucleófila de aliltitanio(IV), favoreciendo por tanto la posible ciclación radicalaria. Sin embargo en estas condiciones tampoco se detectaron productos de ciclación sino productos de reducción, derivados de la transferencia de un átomo de hidrógeno del disolvente (THF) al radical alilo.⁸⁸



Esquema 197

Incluso en estas condiciones, la reacción de ciclación fue más lenta que la captura de un átomo de hidrógeno por parte del radical alílico intermedio.

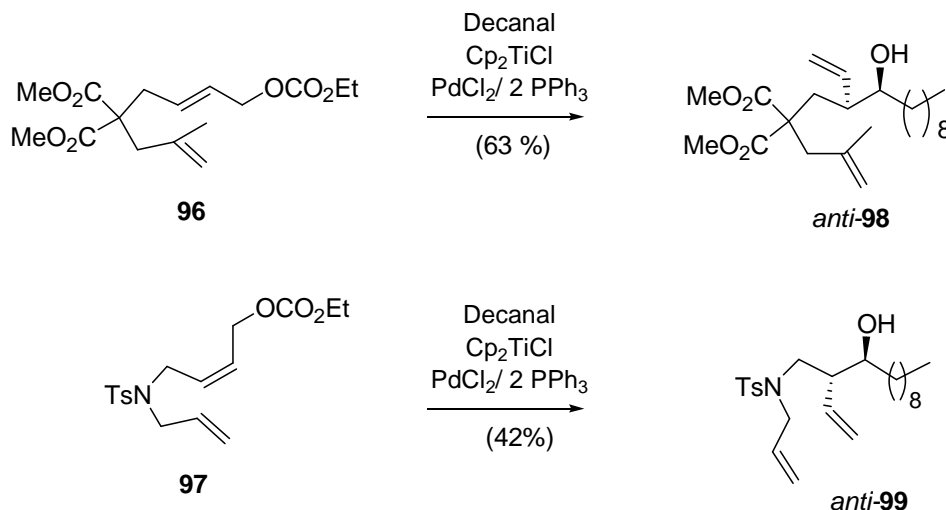
En estas condiciones doblemente catalíticas, y en presencia de un compuesto carbonílico, como decanal se aisló de nuevo de forma completamente estereoselectiva el alcohol homoalílico **93** con configuración *anti* derivado del proceso de alilación intermolecular.



Esquema 198

⁸⁸ Tedder, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 401-410.

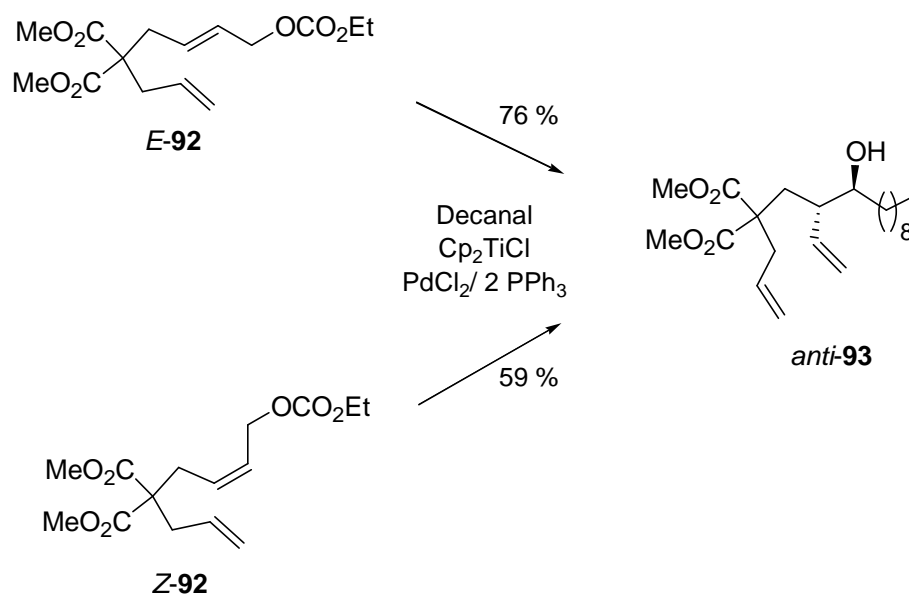
Para comprobar la posible influencia del grupo dimetil malonato o la sustitución del alqueno se prepararon otros sustratos similares (**96** y **97**) y se ensayó con ellos la reacción de alilación de decanal en condiciones estequiométricas en titanoceno(III), obteniéndose de nuevo en todos los casos los alcoholes homoalíficos correspondientes (**98** y **99**) (Esquema 199). En ninguna de las experiencias se detectó la formación de productos derivados de una ciclación radicalaria.



Esquema 199

Es de destacar que la diastereoselectividad mostrada en estas nuevas reacciones de alilación de decanal fue de nuevo exclusivamente *anti* a pesar de utilizar sustratos con diferente configuración en el carbonato alílico (*E*-**96** y *Z*-**97**).

A fin de confirmar la aparente diastereoconvergencia de la reacción se comparó la reacción de alilación de decanal con los carbonatos alílicos diastereoisómeros de partida *E*-**92** y *Z*-**92**. Tal y como se muestra en el esquema 200 ambos isómeros de partida *E* y *Z* dieron lugar exclusivamente al alcohol homoalílico *anti*-**93**.



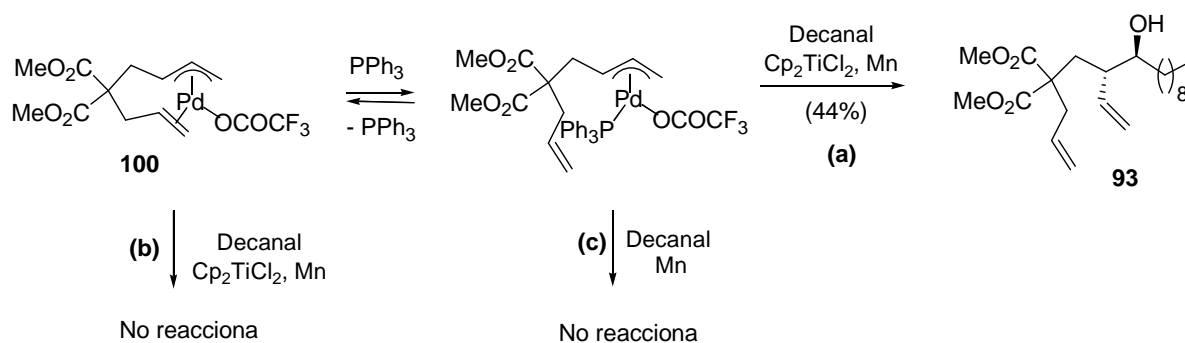
Esquema 200

La diastereoconvergencia mostrada sugiere la presencia de un mismo intermedio de alilitanio(IV) en ambos casos, perdiéndose por tanto la información estereoquímica de los carbonatos de partida. Además, con estos sustratos polifuncionales hemos comprobado que la captura de los radicales alilo por Cp_2TiCl es más rápido que una posible ciclación radicalaria sobre un enlace múltiple, lo que da lugar a una reacción altamente quimioselectiva.

Por otra parte, este tipo de sustratos nos ha permitido realizar nuevos ensayos para confirmar nuestra hipótesis mecanística. Así, se preparó el intermedio η^3 -alilpaladio clave **100**^{179,148a}. Dicho complejo se trató en las condiciones normales de reacción obteniéndose el correspondiente producto de alilación (Esquema 201, proceso a). También pudimos comprobar la importancia del ligando PPh_3 en el proceso de alilación (Esquema 201, proceso b), así como el papel que juega el complejo de Ti(III) (Esquema 201, proceso c).

¹⁷⁹ Cuerva, J. M. *Tesis Doctoral*, UAM, **1997**.

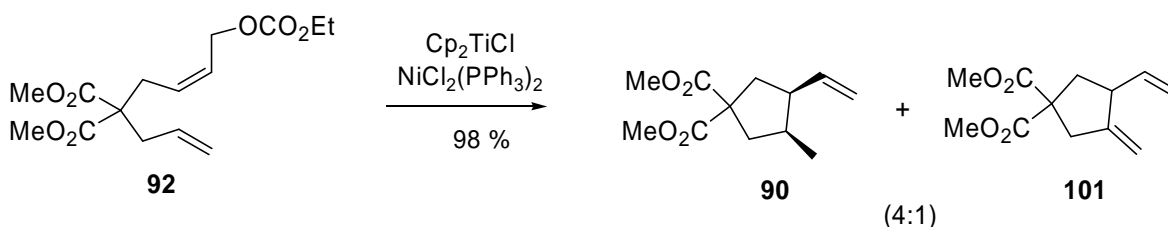
^{148a} Gómez-Bengoá, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren A. M.; Martorell, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 767-769.



Esquema 201

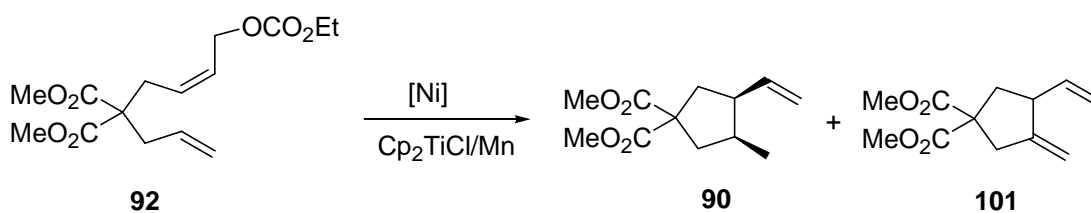
Siendo uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral la obtención de productos de ciclación a partir de estos sustratos polifuncionados, se hace necesario un ajuste entre las velocidades de los procesos radicalarios y organometálicos que favorezca a estos últimos. Como ya se ha comentado, la utilización de complejos de níquel en lugar de complejos de paladio podría favorecer el proceso organometálico generando los correspondientes productos de ciclación.

Así, cuando tratamos el sustrato polifuncionado modelo **Z-92** (1 mmol) con un exceso de Cp₂TiCl (2 mmol) en presencia de NiCl₂(PPh₃)₂ (20 mol%), obtuvimos la mezcla de carbociclos **90:101** (4:1) en un 99 % de rendimiento (Esquema 202).



Esquema 202

Este primer ensayo confirmó nuestra hipótesis inicial, ya que se obtuvieron los productos de ciclación de manera casi cuantitativa a temperatura ambiente y bajo condiciones de reacción suaves. Como esperábamos, las regio y estereoquímicas estuvieron de acuerdo con una ciclación de tipo Oppolzer, obteniéndose los productos de ciclación 5-exo y el derivado reducido **90** con configuración *cis*- (mezcla DL). El carbociclo minoritario **101** procede probablemente de un proceso de β-eliminación del alquilníquel intermedio. En ese caso cabe esperar que la proporción de dicho producto sea dependiente tanto de la concentración relativa de Cp₂TiCl y de complejo de níquel, como de la naturaleza de dicho complejo. Así pues, llevamos a cabo un estudio de dicha dependencia, cuyos resultados se muestran en la tabla 26.



Esquema 203

Tabla 26

Entrada	Cp ₂ TiCl ₂ (mol %)	Ni complex	(mol %)	90:101	Yield (%)
1	400	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	10	(97:3)	75
2	400	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	20	(85:15)	72
3	200	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	20	(80:20)	98
4	100	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	20	(65:35)	86
5	40	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	20	(60:40)	56
6	10	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	20	(30:70)	60
7	200	Ni(dppe)Cl ₂	20	-	0
8	200	NiCl ₂ ·7H ₂ O	20	-	0
9	200	NiCl ₂ ·7H ₂ O/2PPh ₃	20	(80:20)	59
10	200	Ni(acac) ₂	20	-	0
11	200	NiCl ₂ /2PPh ₃	20	(80:20)	45
12	200	NiBr ₂ /2PPh ₃	20	(80:20)	51

Como se puede observar en la tabla 26, el ciclopentano **90** está favorecido a altas proporciones de Cp₂TiCl frente al complejo de Ni. Así, cuando se usaron 4 mmol de titanoceno(III) por sólo 0.1 mmol de catalizador de níquel (entrada 1) se obtuvo casi exclusivamente el compuesto reducido **90** (**90/101**: 97:3). Estos resultados sugieren que el alquil níquel intermedio sufre un proceso de reducción más rápido que el correspondiente proceso de β-eliminación de hidrógeno, y que este proceso está favorecido por el complejo de Cp₂TiCl.¹⁸⁰

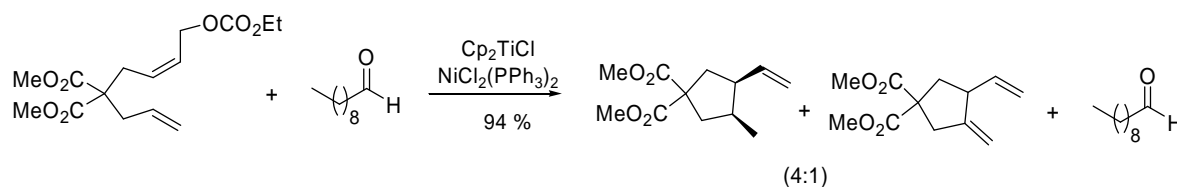
Consecuentemente cuando se trató el carbonato **92** con cantidades subestequiométricas de titanoceno(III) (10 mol%) y el doble de catalizador de níquel (20 mol%) (entrada 6) se

¹⁸⁰ Existen ejemplos de reintroducción de níquel en el ciclo catalítico por reducción con Fe: Nadal, M. L.; Bosch, J.; Vila, J. M.; Klein, G.; Ricart, S.; Moretó, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10476-10477.

observó un incremento considerable de la proporción del producto **101** derivado de la β -eliminación de hidrógeno (**90/101**: 3/7).¹⁸¹

Además, de estos resultados se desprende que el proceso necesita la presencia de una fosfina monodentada (entrada 7), lo que está de acuerdo con las observaciones precedentes para estas ciclaciones tipo Oppolzer utilizando complejos de Pd.^{148a}

Es de destacar que incluso en presencia de un exceso de decanal, la reacción fue quimioselectiva hacia la formación de productos de ciclación, recuperándose intacto el carbonilo de partida (Esquema 204).



Esquema 204

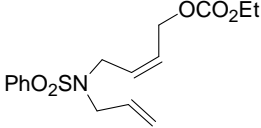
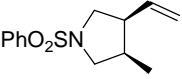
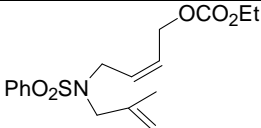
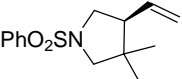
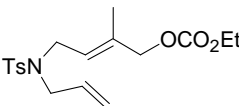
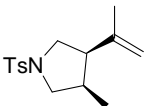
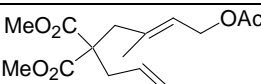
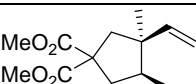
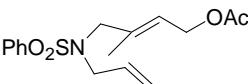
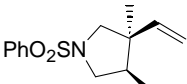
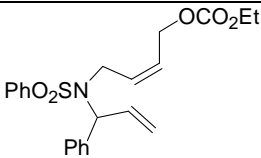
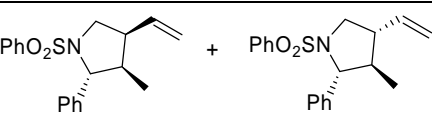
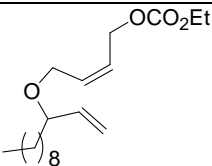
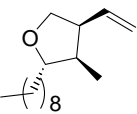
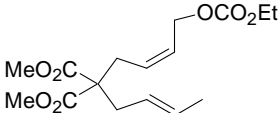
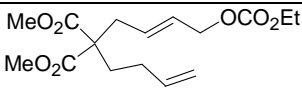
Con estos resultados iniciales en nuestras manos se decidió ensayar distintos sustratos para comprobar la generalidad del proceso. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 27 en la que se puede observar que la reacción permite obtener con buenos rendimientos diferentes carbociclos y heterociclos con un control completo de la regioquímica del proceso.

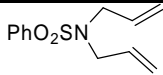
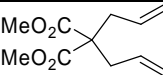
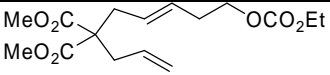
Tabla 27

	Sustrato alílico	Producto	Rendimiento %
1	<p style="text-align: center;">E-92</p>	<p style="text-align: center;">90 + 101</p> <p style="text-align: center;">(4:1)</p>	99 %
2	<p style="text-align: center;">102</p>	<p style="text-align: center;">90 + 101</p> <p style="text-align: center;">(4:1)</p>	98 %
3	<p style="text-align: center;">103</p>	<p style="text-align: center;">90</p>	50% ^a

¹⁸¹ En este caso fue necesario el uso del sistema regenerador de Cp₂TiCl (Mn, 2,4,6-colidina y TMSCl).

^{148a} Gómez-Bengoá, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren A. M.; Martorell, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 767-769.

4	 <p>104</p>	 <p>105</p>	95 %
5	 <p>106</p>	 <p>107</p>	59 %
6	 <p>108</p>	 <p>109</p>	69 %
7	 <p>110</p>	 <p>111</p>	75 %
8	 <p>112</p>	 <p>113</p>	71 %
9	 <p>114</p>	 <p>115 (9:1)</p>	83 %
10	 <p>116</p>	 <p>117</p>	81 %
11	 <p>118</p>	----	
12	 <p>119</p>	----	

13		----	
	120		
14		----	
	121		
15		----	b
	122		

^a 30 % de 103 recuperado. 40 h de reacción. ^b Millán, A. *Tesis Doctoral*, UGR, en curso.

La reacción permite usar productos de partida con diferentes grupos funcionales, incluyendo ésteres (entradas 1, 2, 3 y 7), éteres (entrada 10) y sulfonamidas (entradas 4, 5, 6, 8 y 9), así como con distinta sustitución en el alqueno que soporta la función alílica (entradas 6, 7 y 8).

La diastereoselección de la reacción fue también excelente, obteniéndose exclusivamente los productos con configuración *cis* entre los grupo metilo y vinilo. La única excepción fue el heterociclo **115** (entrada 9) en el que se detectó una pequeña proporción (8 %) del isómero con la configuración contraria del grupo vinilo.

Es importante resaltar que la ciclación de los carbonatos **114** y **116** (entradas 9 y 10) condujo de manera estereoselectiva los productos **115** y **117** respectivamente, que poseen tres centros estereogénicos. En este caso sólo se obtuvo el estereoisómero que presenta una disposición mutuamente *trans* entre el grupo metilo y la cadena lateral.

En estas reacciones de ciclación los acetatos alílicos mostraron un comportamiento similar a los carbonatos como sustratos de partida. Así, la ciclación tanto del acetato **102** (entrada 2) como de los carbonatos *E*-**92** y *Z*-**92** dieron lugar de forma estereoconvergente al mismo producto, confirmando la versatilidad del método y la posibilidad de usar mezclas de estereoisómeros como productos de partida.

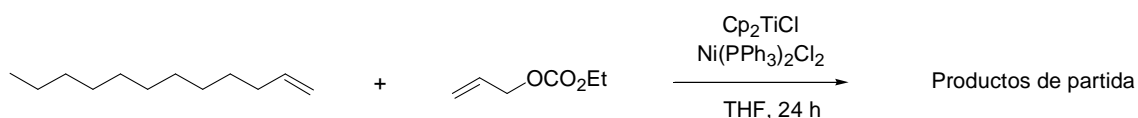
La reacción también tiene lugar con éteres metílicos en posición alílica (producto **103**), aunque con menor rendimiento, si bien hemos de resaltar la mayor quimioselectividad observada, obteniéndose exclusivamente el derivado reducido *cis*-**90** (Entrada 3).

La función en posición alílica resultó fundamental para que la ciclación tenga lugar, de manera que, en las condiciones de reacción ensayadas, cuando el carbonato se encuentra en posición homoalílica se recupera intacto el producto de partida **122** (entrada 15).¹⁷⁰ De

¹⁷⁰ Millán, Alba. *Tesis Doctoral*, UGR, en curso.

igual forma, en ausencia de función alílica, los dienos correspondientes **120** y **121** resultaron inertes bajo estas condiciones de reacción. (entradas 13 y 14).

La sustitución del alqueno no funcionalizado parece ser fundamental para el éxito de la ciclación. Aunque el alqueno 1,1-disustituidos **106** (entrada 5) dio lugar al ciclo correspondiente, cuando se ensayó en las mismas condiciones de reacción un alqueno 1,2-disustituido como **118** (entrada 11) se recuperó intacto el producto de partida. Tampoco se obtuvo en las condiciones de reacción ensayadas el correspondiente ciclo de seis miembros, recuperándose de nuevo intacto el producto de partida **119** (entrada 12). Esto sugiere que es necesaria una coordinación eficaz de ambos alquenos al complejo de níquel y que esta coordinación parece estar favorecida en los sustratos que conducen a ciclos de 5 miembros. Consecuentemente la versión intermolecular del proceso estaría desfavorecida. De hecho cuando se ensayó la reacción entre un alqueno terminal como 1-dodeceno y etilcarbonato de alilo se recuperaron intactos los productos de partida tras 24 horas de reacción.

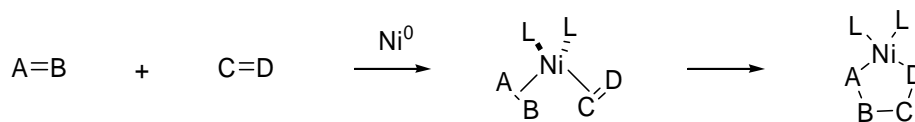


Esquema 205

Desde el punto de vista mecanístico, la regio y diastereoselectividades obtenidas están de acuerdo con un mecanismo de ciclación tipo Oppolzer, que transcurriría vía inserción del alqueno en un π -alilníquel(II) intermedio. Sin embargo, la incapacidad mostrada por el sistema multimetalico Ti/Ni para promover el acoplamiento tipo Wurtz entre carboxilatos alílicos, junto con los resultados obtenidos en la reacción de alilación de compuestos carbonílicos catalizada por níquel, sugieren que los complejos de níquel son incapaces de activar carboxilatos alílicos en estas condiciones de reacción. Además, la ausencia de sustitución en el alqueno que no soporta la función alílica es fundamental para que la reacción tenga lugar, lo cual no es fácilmente explicable si el paso clave es la activación del carboxilato alílico.

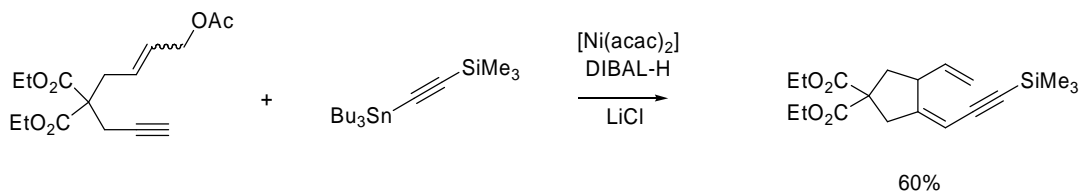
Recientemente el Prof. Montgomery ha sugerido que la reacción de ciclación de Oppolzer podría también justificarse mecanísticamente mediante la formación de un metalacilo intermedio derivado de una ciclación oxidante mediada por Ni(0) de los dos componentes π (Esquema 206).¹⁸²

¹⁸² Montgomery, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3890-3908.



Esquema 206

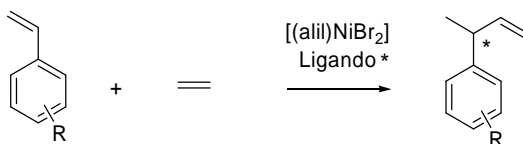
Así, aunque el acoplamiento promovido por níquel de acetatos alílicos con alquinos en presencia de estannanos desarrollado por Ikeda *et al.*¹⁸³ se ha descrito que transcurre vía inserción de un alilníquel en el alquino, podría estar actuando un mecanismo basado en un metalaciclo.⁶⁰



Esquema 207

Aunque no se han descrito ciclaciones oxidantes catalizadas por Ni(0) de dienos, sí se han llevado a cabo reacciones similares utilizando complejos de Ni mediante otros mecanismos.

De entre ellos, cabe destacar la reacción de hidrovinilación intramolecular de 1,6-dienos catalizada por Pd o Ni realizada por Rajanbabu *et al.*¹⁸⁴ De manera similar a nuestro caso, las olefinas monosustituídas dieron los mejores resultados mientras que las olefinas disustituídas requieren condiciones más drásticas. Es de destacar también que bajo estas condiciones, la ciclación de dienos da lugar a mezclas de regio y diastereoisómeros y en ningún caso se detecta el derivado reducido correspondiente. La versión intermolecular de esta reacción permite la heterodimerización asimétrica de etileno y vinilarenos catalizada por níquel. La utilización de ligandos quirales de tipo fosforamidito permitió la obtención de 3-aryl-1-butenos derivados con excelentes rendimientos y enantioselectividades¹⁸⁵.



Esquema 208

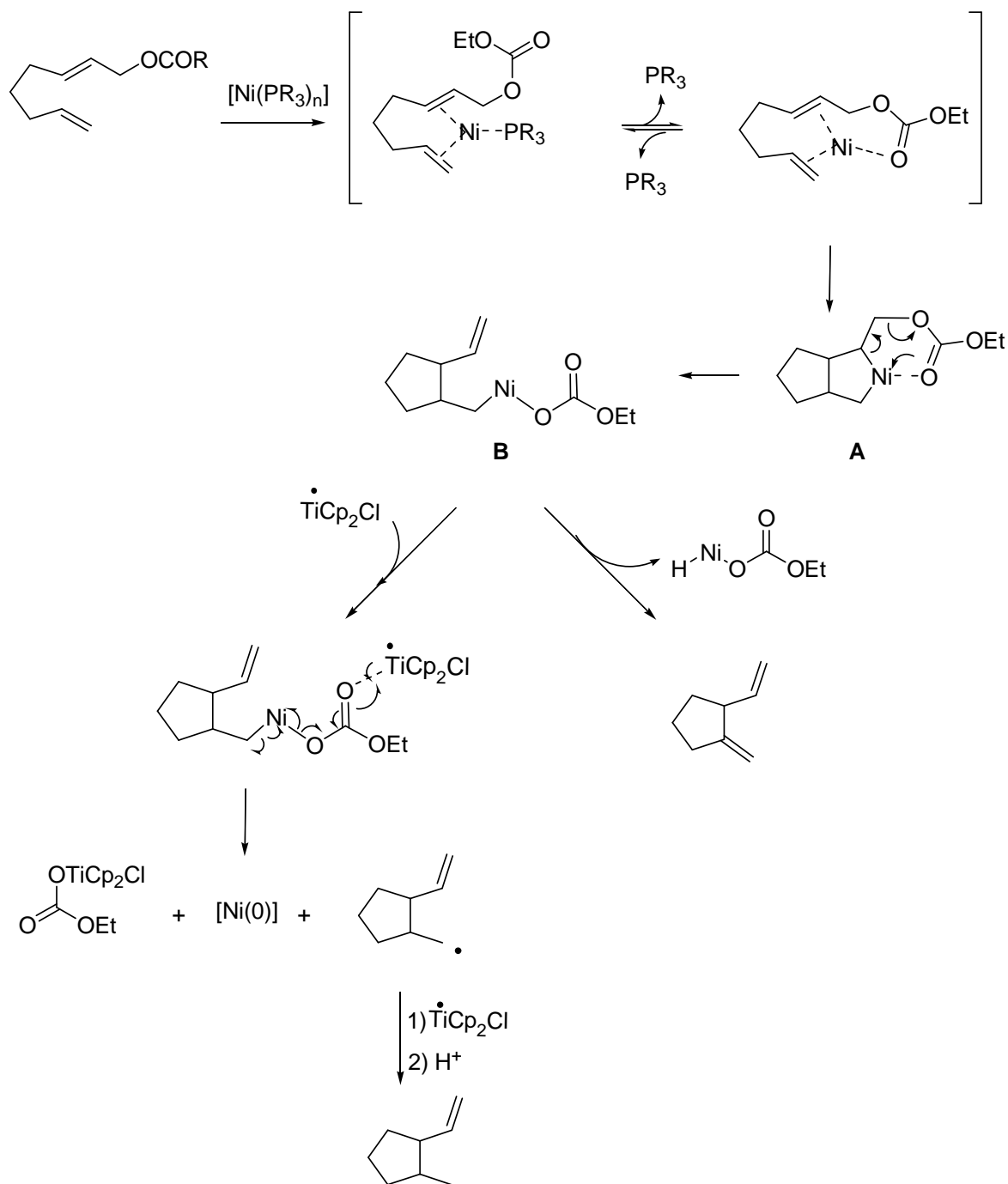
Teniendo en cuenta la propuesta mecanística presentada en el capítulo anterior para la reacción de alilación de compuestos carbonílicos con carboxilatos alílicos promovida por el sistema multimetalico Ti/Ni, junto con los resultados experimentales presentados en este

¹⁸³ Cui, D-M.; Tsuzuki, T.; Miyake, K.; Ikeda, S-i.; Sato, Y. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 1063-1072.

¹⁸⁴ Radetich, B.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8007-8008.

¹⁸⁵ (a) Zhang, A.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5620-5621. (b) Smith, G. R.; Rajanbabu, T. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1657-1659.

capítulo y los antecedentes antes mencionados, proponemos el siguiente mecanismo para la reacción de alilación intramolecular de alquenos con carbonatos de alilo promovida por el sistema multimetálico Ti/Ni (Esquema 209):



Esquema 209

Según el mecanismo propuesto la reacción de ciclación involucraría la formación de un niquelacido (A) derivado de la ciclación oxidante de ambos alquenos con níquel(0).¹⁸⁶

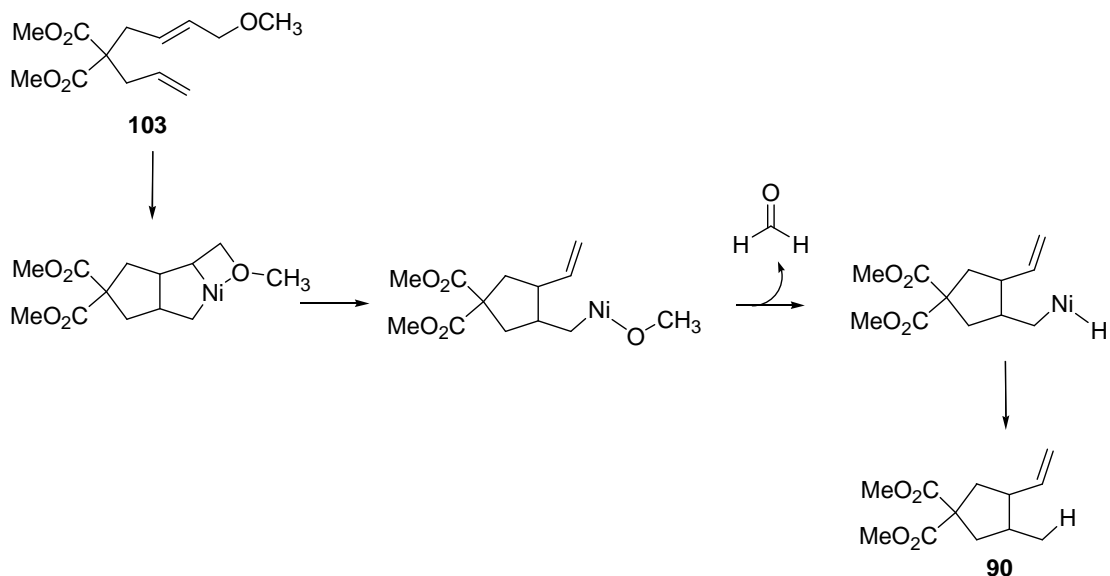
¹⁸⁶ No se pueden descartar procesos que involucren especies de Ni(I) / Ni(III), aunque esta propuesta mecanística está basada en especies Ni(0) / Ni(II).

La función alílica es crucial en el proceso, probablemente modulando la densidad electrónica del alqueno y/o coordinándose al níquel a través de un ciclo de seis miembros.

La sustitución del alqueno no funcionalizado es clave probablemente porque la coordinación inicial del complejo de níquel al sustrato comienza por él. La posterior β -eliminación del grupo carbonato generaría un carbonato de Ni(II) (**B**), cuya posterior reducción monoelectrónica por parte del titanoceno(III) daría lugar a un etilcarbonato de Ti(IV), a un radical carbonado y un complejo de Ni(0) que se reintroduciría en el ciclo catalítico. En ausencia de Cp_2TiCl , la β -eliminación de hidrógeno de este alquilníquel(II) (**B**) sería el producto principal y daría lugar al metilenciclopentano como **101**.

De manera análoga al caso de las alilaciones intermoleculares promovidas por Ti/Ni, en este caso, la presencia o no de la fosfina en el proceso de acoplamiento podría discernirse mediante la utilización de un ligando quiral.¹⁸⁷

También es de destacar que cuando se utilizó como sustrato el compuesto **103** se obtuvo exclusivamente el derivado reducido **90**, lo que podría deberse a un proceso alternativo de β -eliminación de hidrógeno en el ligando metoxilo y posterior eliminación reductora (esquema 210).

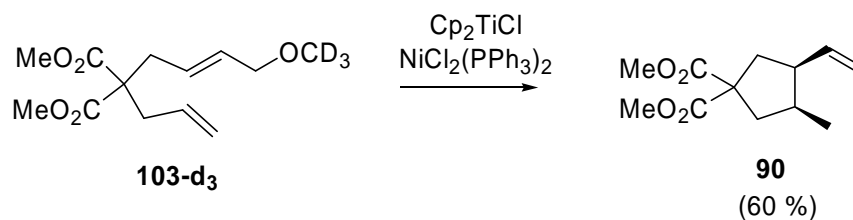


Esquema 210

Para comprobarlo sometimos a las mismas condiciones de reacción el correspondiente derivado deuterado **103d₃**, obteniéndose el producto de ciclación reducido **90** sin incorporación de deuterio (Esquema 211). Este resultado hace necesario un estudio más

¹⁸⁷ En la actualidad se está trabajando en la elección de un ligando fosforado quiral adecuado para llevar a cabo la ciclación y comprobar así su influencia en la reacción: Millán, Alba. *Tesis Doctoral*, UGR, en curso.

detallado para conocer la influencia de la función alílica en el proceso de ciclación y de reducción.



Esquema 211

Por último, hay que comentar que cuando se utilizó el sistema multimetálico $\text{Cp}_2\text{TiCl} / \text{Rh}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ sobre el sustrato modelo **92**, se recuperó intacto el producto de partida, lo que está de acuerdo con los requerimientos térmicos de la reacción de Oppolzer catalizada por Rh. De igual manera es de esperar que el sistema Ti/Pt tampoco conduzca a productos de ciclación a temperatura ambiente.

CONCLUSIONES

En resumen se ha comprobado que los sistemas multimetálicos Ti/Pd y Ti/Ni tienen una quimioselectividad complementaria frente a sustratos polifuncionalizados del tipo **92**. Estas reacciones transcurren en buenos rendimientos y estereoselectividades. Un conocimiento profundo del mecanismo de ambas transformaciones permitirá una mejora de dichos procesos para su aplicación a otros sustratos así como el desarrollo de las correspondientes versiones enantioselectivas.

También es de destacar que estos sistemas multimetálicos se pueden extender a otro tipo de sustratos de partida como derivados propargílicos o arílicos en los que estamos trabajando en la actualidad.¹⁷⁰

¹⁷⁰ Millán, Alba. *Tesis de Máster*, UGR, 2008. *Tesis Doctoral*, UGR, en curso.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimiento general para la síntesis de carbonatos alílicos a partir de alcoholes

A una disolución de alcohol (1.0 mmol), DMAP (0.2 mmol) y piridina (2.0 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se le añade cloroformiato de etilo (1.1 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (seguimiento mediante CCF). A continuación, la mezcla se diluye con AcOEt y se lava consecutivamente con HCl 10 %, con NaOH 10 % y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash eluyendo los productos con proporciones variables de AcOEt/hexano.

Procedimiento general para la síntesis de acetatos alílicos a partir de alcoholes

A una disolución de alcohol (1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se le añade Ac₂O (1.1 mmol) y DMAP (1.1 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se somete a cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas AcOEt/hexano en proporciones variables.

1. REACCIÓN DE DIMERIZACIÓN DE CARBOXILATOS ALÍLICOS

Los productos de partida se sintetizaron siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente, a partir de los alcoholes alílicos comerciales correspondientes aislandose los siguientes compuestos: **56**,¹⁸⁸ **58**,¹⁸⁹ **60**,² **62**,¹⁹⁰ *E-65*,¹⁹¹ *Z-65*,¹⁹² **67**,¹⁹³ *E-7*,¹⁰⁷ *Z-7*,¹⁰⁷ y **69**.¹⁰⁷

¹⁸⁸ Pouy, M. J.; Leitner, A.; Weix, D. J.; Ueno, S.; Hartwing, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3949-3952.

¹⁸⁹ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1001-1004.

¹⁹⁰ E. Bemochi, S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar. *Synlett* **1992**, 161-164.

¹⁹¹ Goux, C.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10321-10330.

¹⁹² Safi, M.; Fahrang, R.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 527-530.

¹⁹³ Grieco, P. A.; Dubai, W. J.; Todd, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8707-8710.

¹⁰⁷ Base de datos de Sigma-Aldrich

*Procedimiento general para la reacción de **dimerización** de carbonatos alílicos catalizada por el sistema Ti/Pd*

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (1.1 mmol), Mn (8.0 mmol), PdCl_2 (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se inyecta el carbonato alílico (1.0 mmol) al matraz de reacción y la mezcla resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt 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 purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente proporciones variables de AcOEt/hexano, aislando los productos correspondientes en los rendimientos indicados en los esquemas 155 y 156.

*Procedimiento general para la reacción de **dimerización** de carbonatos o acetatos alílicos catalizada por el sistema Ti/Pd utilizando **cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2***

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (0.1 mmol), Mn (8.0 mmol), PdCl_2 (0.2 mmol) y PPh_3 (0.4 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada del etilcarbonato o el acetato de alilo (1.0 mmol), 2,4,6-colidina (7.0 mmol) y TMSCl (4.0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agita durante 6 h a temperatura ambiente y tras este tiempo, se diluye con AcOEt, lavando con HCl 10% y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash eluyendo los productos con proporciones variables de AcOEt/hexano, obteniéndose los rendimientos indicados en las tablas 8 y 9.

Los compuestos obtenidos **57**,¹⁹⁴ **59**,¹⁹⁵ **61**,¹⁹⁶ **63**,¹⁰⁷ **64**,¹⁹⁷ **66**,^{164a} **68**¹⁹⁸ se han identificado por comparación de sus datos espectroscópicos con los detallados previamente en bibliografía.

¹⁹⁴ Yanagisawa, A.; Hibino, H.; Habaue, S.; Hisada, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387-6389.

¹⁹⁵ Karlström, A. S. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1981-1989.

¹⁹⁶ Doering, W. v E.; Birladeanu, L.; Sarma, K.; Teles, J. H.; Klärner, F.-G.; Gehrke, J.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4289-4297.

¹⁰⁷ Base de datos de Sigma-Aldrich

¹⁹⁷ McMurry, J. E.; Silvestri, M. G.; Fleming, M. P.; Hoz, T.; Grayston, M. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3249-3255.

2. REACCIÓN DE ALILACIÓN DE GRUPOS CARBONILO

*Procedimiento general para la reacción de **alilación** de compuestos carbonílicos con carbonatos alílicos catalizada por el sistema **Ti/Pd***

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol), Mn (8.0 mmol), el complejo de Pd (0.2 mmol) y, en su caso PPh_3 como ligando (0.4 mmol), en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada del carboxilato alílico correspondiente (4.0 mmol) y del compuesto carbonílico indicado (1.0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt 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 purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente proporciones variables de AcOEt/hexano, aislando los productos correspondientes en los rendimientos indicados en las tablas 12 a 16.

Como complejos de paladio se han utilizado: PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$, Na_2PdCl_4

Como carboxilatos alílicos se han utilizado: acetato, benzoato y etilcarbonato de alilo, crotil y prenilarcarbonato de alilo.

Como compuestos carbonílicos se han utilizado: decanal, 2-decanona, 3-fenilpropanal, citronelal, adamantanona, acetofenona, 2-tetralona, acetilferroceno, ciclododecanona y *t*-butilciclohexanona.

*Procedimiento general para la reacción de **alilación** de compuestos carbonílicos con carbonatos alílicos catalizada por el sistema **Ti/Pd** utilizando **cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2***

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (0.4 mmol), Mn (8.0 mmol), el complejo de Pd (0.2 mmol) y, en su caso PPh_3 como ligando (0.4 mmol), en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución

^{164a} Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2301-2304.

¹⁹⁸ Lau, C. K.; Dufresne, C.; Bélanger, P. C.; Piètrè, S.; Scheigetz, J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3038-3043.

desoxigenada de etilcarbonato alílico (4.0 mmol) y del compuesto carbonílico indicado (1.0 mmol) en THF (2 mL) y seguidamente inyecta 2,4,6-colidina (7.0 mmol) y TMSCl (4.0 mmol) al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente y tras este tiempo, se diluye con AcOEt, lavando con HCl 10% y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash eluyendo los productos con proporciones variables de AcOEt/hexano, obteniéndose los rendimientos indicados en las tablas 17 a 20.

Como complejos de paladio se han utilizado: PdCl₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(MeCN)₂Cl₂, Pd(OAc)₂.

Como etilcarbonatos alílicos se han utilizado etilcarbonato de alilo, crotilo y prenilo.

Como compuestos carbonílicos se han utilizado: decanal, 2-decanona, 3-fenilpropanal, citronelal, adamantanona, acetofenona, 2-tetralona, ciclododecanona y *t*-butilciclohexanona.

*Procedimiento general para la reacción de **alilación** de compuestos carbonílicos con carbonatos alílicos catalizada por el sistema Ti/Ni*

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (2.0 mmol), Mn (8.0 mmol), el complejo de Ni (0.2 mmol) y, el ligando fosforado indicado en cada caso (0.4 mmol), en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada de alilcarbonato de etilo (1.0 mmol) y del compuesto carbonílico indicado (1.0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente proporciones variables de AcOEt/hexano, aislando los productos correspondientes. Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 21 y 22 y en los esquemas 177 y 178.

Como complejos de níquel se han utilizado: NiCl₂ y Ni(PPh₃)₂Cl₂.

Como ligandos fosforados se han utilizado: PPh₃, PCy₃, PCy₂Ph, P(*o*-tol)₃, P(OEt)₃, P(OPh)₃, P(C₆F₅)₃, (S)-NMDPP y (R)-Monophos.

Como compuestos carbonílicos se han utilizado: decanal, 2-decanona y 3-fenilpropanal.

*Procedimiento general para la reacción de **alilación** de compuestos carbonílicos con carbonatos alílicos catalizada por el sistema **Ti/Ni** utilizando **cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2***

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (0.4 mmol), Mn (8.0 mmol), el complejo de Ni (0.2 mmol) y, en su caso PPh_3 como ligando (0.4 mmol), en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada de etilcarbonato alílico (1.0 mmol) y del compuesto carbonílico indicado (1.0 mmol) en THF (2 mL) y seguidamente se inyecta 2,4,6-colidina (7.0 mmol) y $TMSCl$ (4.0 mmol) al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 60 h a temperatura ambiente y tras este tiempo, se diluye con $AcOEt$, lavando con HCl 10% y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash eluyendo los productos con proporciones variables de $AcOEt$ /hexano, obteniéndose los rendimientos indicados en los esquemas 185 y 186.

Como complejos de níquel se han utilizado: $NiCl_2$ y $Ni(PPh_3)_2Cl_2$.

Como compuestos carbonílicos se han utilizado: decanal y 2-decanona.

*Procedimiento general para la reacción de **alilación** de compuestos carbonílicos con carbonatos alílicos catalizada por el sistema **Ti/Rh***

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol), Mn (8.0 mmol) y $Rh(PPh_3)_3Cl$ (0.2 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada de alilcarbonato de etilo (1.0 mmol) y del compuesto carbonílico indicado (1.0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con $AcOEt$ 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 purifica mediante cromatografía flash

utilizando como eluyente proporciones variables de AcOEt/hexano, aislando los productos correspondientes. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 25.

Como compuestos carbonílicos se han utilizado: decanal, 2-decanona.

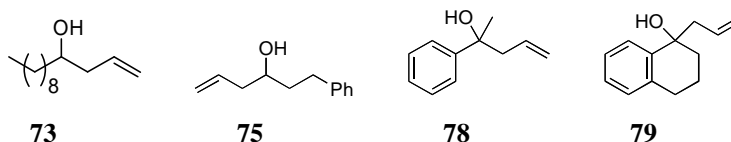
Procedimiento general para la reacción de alilación de compuestos carbonílicos con carbonatos alílicos catalizada por el sistema Ti/Rh utilizando cantidades subestequiométricas de Cp₂TiCl₂

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol), Mn (8.0 mmol) y Rh(PPh₃)₃Cl (0.2 mmol en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada de alilcarbonato de etilo (1.0 mmol) y del compuesto carbonílico indicado (1.0 mmol) en THF (2 mL) y seguidamente se inyecta 2,4,6-colidina (7.0 mmol) y TMSCl (4.0 mmol) al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 60 h a temperatura ambiente y tras este tiempo, se diluye con AcOEt, lavando con HCl 10% y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash eluyendo los productos con proporciones variables de AcOEt/hexano, obteniéndose los rendimientos indicados en la tabla 25.

Como compuestos carbonílicos se han utilizado: decanal y 2-decanona.

Datos espectroscópicos de los productos de alilación 73 a 85

Los alcoholes obtenidos **73**¹⁹⁹, **75**²⁰⁰, **78**²⁰¹, **79**²⁰¹, **80**²⁰², **81**²⁰³, **82**²⁰⁴, **83**²⁰⁵ se han identificado por comparación de sus datos espectroscópicos con los detallados previamente en bibliografía.



¹⁹⁹ Dommissse, A.; Wirtz, J.; Koch, K.; Barthlott, W.; Kolter, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3508-3511.

²⁰⁰ Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620-6628.

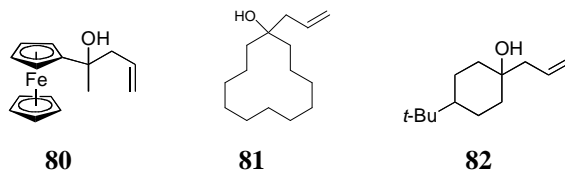
²⁰¹ Casolari, S.; D'Addario, D.; Tagliavini, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061-1063.

²⁰² Jong, S. -J.; Fang, J. -M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3533-3537.

²⁰³ Takahara, J. P.; Masuyama, Y.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577-2586.

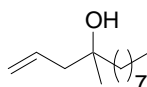
²⁰⁴ Paquette, L. A.; Lobben, P. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5604-5616.

²⁰⁵ Sumida, S. -i.; Ohga, M.; Mitani, J.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1310-1313.



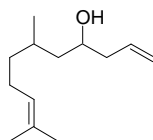
Los alcoholes **74**, **76**, **77**, **84**, **85** son productos nuevos que se caracterizan utilizando técnicas espectroscópicas convencionales.

Compuesto 74



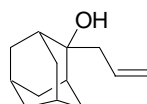
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.85 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.45-1.26 (m, 14H), 1.16 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 134.1 (CH), 118.4 (CH_2), 72.1 (C), 46.2 (CH_2), 41.8 (CH_2), 31.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.6 (CH_3), 23.8 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{ONa}$ m/z 221.1875, encontrado m/z 221.1867.

Compuesto 76



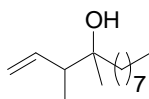
El compuesto **76** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 1:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.79 (ddt, $J = 16.5, 10.7, 7.4$ Hz, 1H), 5.13 (d a, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.06 (d a, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.06 (t a, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.30-1.94 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.50-1.17 (m, 5H), 0.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, un diastereoisómero), 0.84 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, otro diastereoisómero); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 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); FABHRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{ONa}$ m/z 219.1724, encontrado m/z 219.1718

Compuesto 77



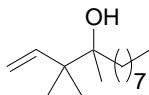
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.85 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.5$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15 (d a, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.85-1.49 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 133.8 (CH), 118.9 (CH_2), 74.5 (C), 42.8 (CH_2), 38.4 (CH_2), 37.1 (CH), 34.5 (CH_2), 33.0 (CH_2), 27.5 (CH), 27.4 (CH), (no se observan las señales de algunos carbonos); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ONa}$ m/z 215.1406, encontrado m/z 215.1415.

Compuesto 84



El compuesto **84** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 3:2; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 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), 1.49-1.27 (m, 14H), 1.11 (s, 3H, estereoisómero minoritario), 1.09 (s, 3H, estereoisómero mayoritario), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, estereoisómero minoritario), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, estereoisómero mayoritario), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 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), (no se observaron las señales de algunos carbonos); FABHRMS calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ m/z 194.2034, encontrado m/z 194.2032.

Compuesto 85



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 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 (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 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), (no se observa la señal de un carbono); FABHRMS calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{ONa}$ m/z 249.2194, encontrado m/z 249.2200.

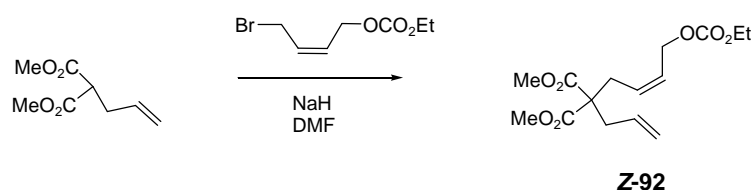
3. MODULACIÓN POR Pd O Ni DE PROCESOS RADICALARIOS MEDIADOS POR Ti(III)

SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

Los compuestos **100**,^{148a} **102**²⁰⁶ y **103**²⁰⁶ se han preparado siguiendo procedimientos descritos y se han identificado por comparación de sus datos espectroscópicos con los detallados previamente en bibliografía.

La síntesis y caracterización de los compuestos **Z-92**, **E-92**, **96**, **97**, **104**, **106**, **108**, **110**, **112**, **114**, **116** se detalla a continuación.

Síntesis del carbonato **Z-92**



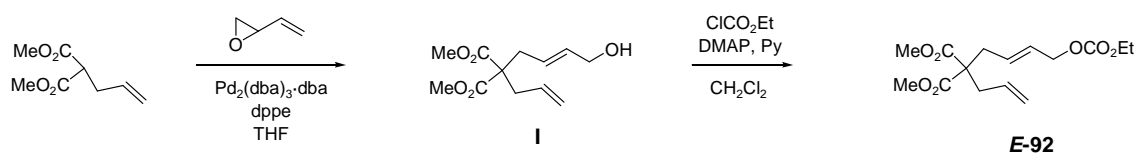
A una mezcla de NaH (84 mg, 3.4 mmol) y alilmalonato de dimetilo (300 mg, 1.7 mmol) en DMF (25 mL) se le añade (*Z*)-BrCH₂CH=CHCH₂OCO₂Et¹⁵⁷ (777 mg, 3.4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se diluye con Et₂O, lavando con HCl diluido, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía utilizando como eluyente EtOAc/Hexano, 15/85 obteniéndose **Z-92** (530 mg, 97 %) como un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.75-5.09 (m, 3H), 5.14 (dd, *J* = 13.7, 1.8 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (755 MHz, CDCl₃; DEPT) δ (ppm): 171.2 (C), 155.3 (C), 132.2 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 119.7 (CH₂), 64.2 (CH₂), 63.4 (CH₂), 57.6 (C), 52.8 (CH₃), 37.4 (CH₂), 30.8 (CH₂), 14.5 (CH₃); ESHRMS calcd. para C₁₅H₂₂O₇Na *m/z* 337.1257, encontrado *m/z* 337.1258

^{148a} Gómez-Bengoia, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren A. M.; Martorell, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 767-769.

²⁰⁶ M. Terakado, K. Murai, M. Miyazawa, K. Yamamoto. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 5705-5718.

¹⁵⁷ W. Oppolzer, A. Fürstner. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 2369-2337.

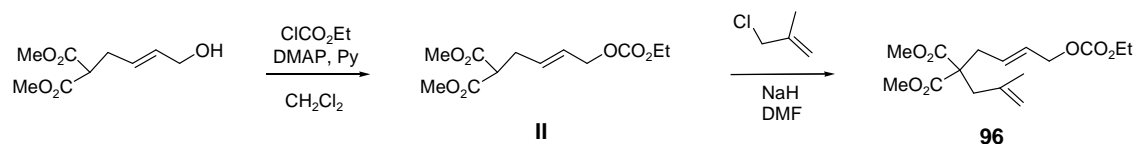
Síntesis del carbonato *E*-92



Síntesis del alcohol I. Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.²⁰⁷ A una mezcla de alilmalonato de dimetilo (200 mg, 1.1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-dba}$ (10 mg, 0.05 mmol) y dppe (23 mg, 0.05 mmol) en THF (10 mL) se le añade 1,3-butadieno monóxido (81 mg, 1.1 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna eluyendo con una mezcla EtOAc/hexano en proporción 2/3, obteniendo **I** (275 mg, 98 %) como un sirupo incoloro cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en bibliografía.²⁰⁶

Carbonato E-92. Se preparó a partir del alcohol alílico **I** siguiendo el procedimiento general descrito previamente. El compuesto se purificó por cromatografía flash eluyendo con una mezcla EtOAc/hexano en proporción 15/85, obteniéndose **E-92** en un 84 % de rendimiento. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.69-5.57 (m, 3H), 5.11-5.08 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.64-2.61 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 171.5 (C), 155.5 (C), 132.6 (CH), 130.5 (CH), 128.6 (CH), 120.0 (CH_2), 68.2 (CH_2), 64.5 (CH_2), 58.1 (C), 52.9 (CH_3), 37.7 (CH_2), 36.0 (CH_2), 14.8 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$ m/z 337.1257, encontrado m/z 337.1258.

Síntesis del carbonato 96



Síntesis del carbonato II. Se preparó a partir del (*E*)-2-(4-hidroxi-2-butenil)malonato siguiendo el procedimiento general descrito previamente. El compuesto se purificó por cromatografía flash eluyendo con una mezcla EtOAc/hexano en proporción 15/85,

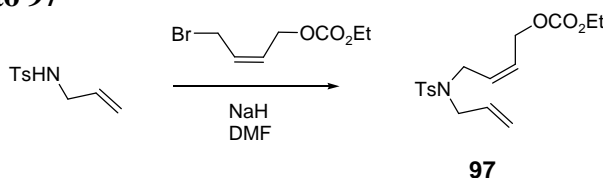
²⁰⁷ C. Fernández-Rivas, M. Méndez, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5197-5201.

²⁰⁶ M. Terakado, K. Murai, M. Miyazawa, K. Yamamoto. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 5705-5718.

obteniéndose **II** en un 85 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.76-5.61 (m, 2H), 4.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 166.6 (C), 152.5 (C), 129.0 (CH), 124.4 (CH), 65.2 (CH_2), 61.6 (CH_2), 50.2 (CH_3), 48.8 (CH), 29.0 (CH_2), 11.8 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ m/z 297.0944, encontrado m/z 297.0949.

Carbonato 96. A una mezcla de NaH (159 mg, 6.6 mmol) y el compuesto **II** (908 mg, 3.3 mmol) en DMF (25 mL) se le añade 3-cloro-2-metilpropeno (600 mg, 6.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se diluye con Et_2O , lavando con HCl diluido, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía utilizando como eluyente EtOAc/Hexano, 3/7 obteniéndose **96** (902 mg, 83 %) como un aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.67 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.53 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.71-2.66 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 169.0 (C), 152.6 (C), 137.9 (C), 128.1 (CH), 125.6 (C), 113.6 (CH_2), 65.3 (CH_2), 61.6 (CH_2), 54.8 (C), 50.0 (CH_3), 38.2 (CH_2), 33.2 (CH_2), 20.7 (CH_3), 11.9 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$ m/z 351.1414, encontrado m/z 351.1389.

Síntesis del carbonato 97



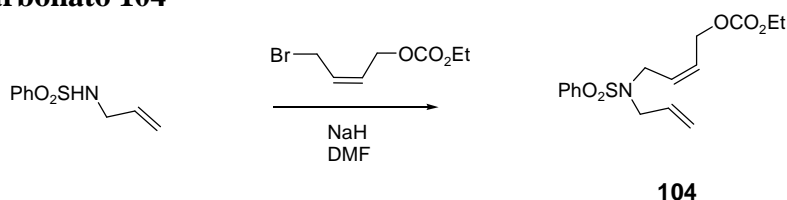
A una mezcla de NaH (13 mg, 0.5 mmol) y *N*-alil-*p*-toluén-sulfonamida²⁰⁸ (60 mg, 0.28 mmol) en DMF (25 mL) se le añade (*Z*)- $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$ ¹⁵⁷ (127 mg, 0.5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se diluye con Et_2O , lavando con HCl diluido, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía utilizando como eluyente EtOAc/Hexano, 15/85 obteniéndose **97** (90 mg, 89 %) como un aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.70-5.49 (m, 3H),

²⁰⁸ A. Lei, X. Lu. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2357-2360.

¹⁵⁷ W. Oppolzer, A. Fürstner. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, 76, 2369-2337.

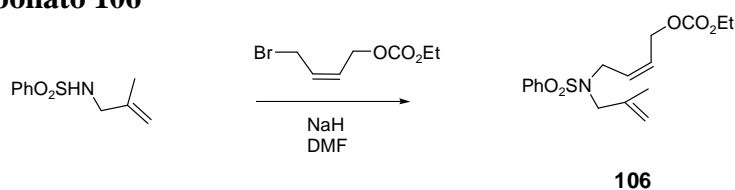
5.18-5.13 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 6.8$, 2H), 3.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 6.8$, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 152.6 (C), 141.0 (C), 134.7 (C), 130.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 116.7 (CH_2), 61.8 (CH_2), 60.3 (CH_2), 47.6 (CH_2), 41.3 (CH_2), 19.1 (CH_3), 11.9 (CH_3).

Síntesis del carbonato 104



A una mezcla de NaH (11 mg, 0.4 mmol) y *N*-alilbencenesulfonamida²⁰⁹ (48 mg, 0.2 mmol) en DMF (10 mL) se le añade (*Z*)- $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$ ¹⁵⁷ (81 mg, 0.3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se diluye con Et_2O , lavando con HCl diluido, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía utilizando como eluyente EtOAc/Hexano , 2/8 obteniéndose **104** (65 mg, 79 %) como un aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.71-5.48 (m, 3H), 5.19-5.14 (m, 2H), 4.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.2, 140.4, 132.9, 132.8, 129.8, 129.3, 127.3, 127.1, 119.4, 64.3, 62.9, 50.2, 43.8, 14.4; ESHRMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ m/z 339.1140, encontrado m/z 340.1211.

Síntesis del carbonato 106



A una mezcla de NaH (22 mg, 0.9 mmol) y *N*-metalilbencenesulfonamida²¹⁰ (100 mg, 0.4 mmol) en DMF (15 mL) se le añade (*Z*)- $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$ ¹⁵⁷ (158 mg, 0.7 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se diluye con Et_2O , lavando con HCl diluido, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el

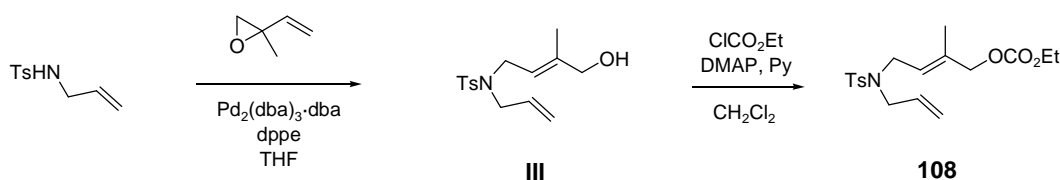
²⁰⁹ A. Padwa, H. Nimmesgern, G. S. K. Wong. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5620-5627.

¹⁵⁷ W. Oppolzer, A. Fürstner. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, 76, 2369-2337.

²¹⁰ A. Padwa, H. Nimmesgern, G. S. K. Wong. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5620-5627.

disolvente a vacío. El residuo se cromatografía utilizando como eluyente EtOAc/Hexano, 2/8 obteniéndose **106** (80 mg, 48 %) como un aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 5.65-5.59 (m, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.18 (q, 6.8 Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 155.1 (C), 140.4 (C), 140.3 (C), 132.8 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 114.9 (CH_2), 62.8 (CH_2), 53.8 (CH_2), 43.8 (CH_2), 29.9 (CH_2), 19.9 (CH_3), 14.4 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SNa}$ m/z 376.1189, encontrado m/z 376.1186.

Síntesis del carbonato **108**



Síntesis del alcohol III. Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.²⁰⁷ A una mezcla de *N*-alil-*p*-toluén-sulfonamida²¹¹ (100 mg, 0.4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$ (4 mg, 0.05 mmol) y dppe (9 mg, 0.05 mmol) en THF (15 mL) se le añade isopreno monóxido (40 mg, 0.4 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna eluyendo con una mezcla EtOAc/hexano en proporción 3/7, para obtener **III** (60 mg, 43 %) como un sirupo incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 2H), 5.29-5.11 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 142.9 (C), 138.9 (C), 136.9 (C), 132.8 (CH), 129.3 (CH), 126.9 (CH), 121.8 (CH), 118.4 (CH_2), 60.8 (CH_2), 49.8 (CH_2), 43.5 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.1 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ m/z 296.1314, encontrado m/z 296.1312.

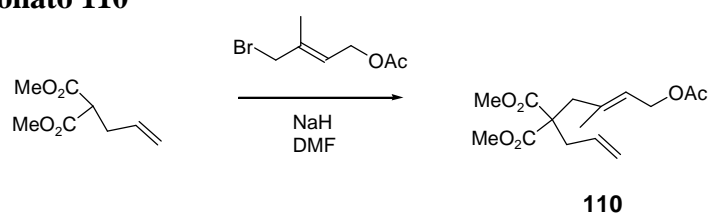
Carbonato 108. Se preparó a partir del alcohol alílico **III** siguiendo el procedimiento general descrito previamente. El compuesto se purificó por cromatografía flash eluyendo

²⁰⁷ C. Fernández-Rivas, M. Méndez, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5197-5201

²¹¹ A. Lei, X. Lu. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2357-2360.

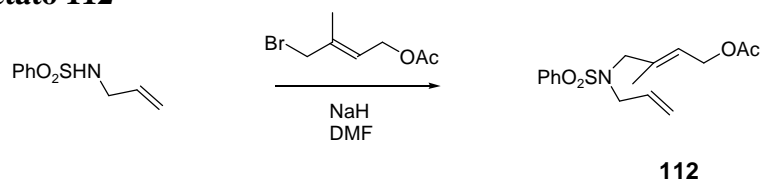
con una mezcla EtOAc/hexano en proporción 1/4, obteniéndose **108** en un 79 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.70-5.58 (m, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 152.7 (C), 140.9 (C), 136.7 (C), 134.9 (C), 130.7 (CH), 127.3 (CH), 124.8 (CH), 123.3 (CH), 116.4 (CH_2), 63.2 (CH_2), 61.8 (CH_2), 47.5 (CH_2), 41.6 (CH_2), 19.1 (CH_3), 18.9 (CH_3), 11.9 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ m/z 368.1526, encontrado m/z 368.1543.

Síntesis del carbonato **110**



A una mezcla de NaH (60 mg, 2.6 mmol) y alilmalonato de dimetilo (300 mg, 1.7 mmol) en DMF (20 mL) se le añade *trans*-4-acetoxi-1-bromo-2-metil-2-buteno²¹² (541 mg, 2.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se diluye con Et_2O , lavando con HCl diluido, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía utilizando como eluyente EtOAc/Hexano, 2/8 obteniéndose **110** (453 mg, 90 %) como un aceite incoloro; ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.70 (m, 1H), 5.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.72 (s, 2H), 2.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.87, 170.80, 136.01, 132.19, 124.09, 118.63, 60.35, 57.17, 51.77, 41.73, 36.76, 20.31, 16.61. Análisis elemental calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 60.39, H, 7.43. Encontrado: C, 60.46; H, 7.70.

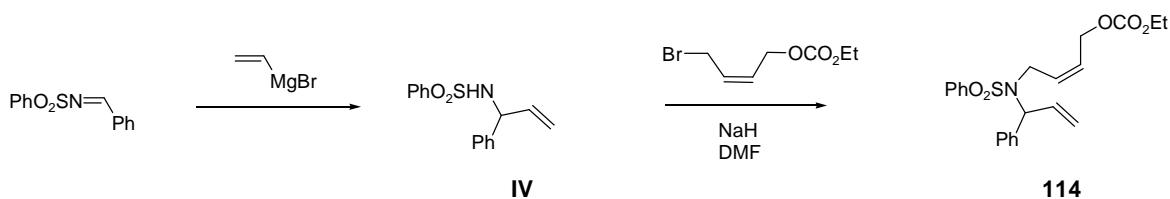
Síntesis del acetato **112**



²¹² K. Sato, S. Inoue, S. Ota, Y. Fujita, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 462-466.

A una mezcla de NaH (13 mg, 0.5 mmol) *N*-alilbencenesulfonamide²¹⁰ (54 mg, 0.3 mmol) en DMF (10 mL) se le añade *trans*-4-acetoxi-1-bromo-2-metil-2-buteno²¹² (92 mg, 0.4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se diluye con Et₂O, lavando con HCl diluido, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía utilizando como eluyente EtOAc/Hexano, 3/7 obteniéndose **112** (55 mg, 62 %) como un aceite incoloro; El compuesto **112** se obtuvo como una mezcla 5.4:1 de diastereoisómeros *E:Z*; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 5.55-5.43 (m, 2H), 5.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃; DEPT) δ (ppm): 168.5 (C), 137.9 (C), 133.5 (C), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 126.7 (CH), 124.8 (CH), 122.8 (CH), 117.0 (CH₂), 58.4 (CH₂), 51.7 (CH₂), 47.4 (CH₂), 18.5 (CH₃), 12.0 (CH₃); ESHRMS calcd. para C₁₆H₂₁NO₄SNa *m/z* 346.1083, encontrado *m/z* 346.1098.

Síntesis del carbonato **114**



Síntesis de la sulfonamida **IV**.

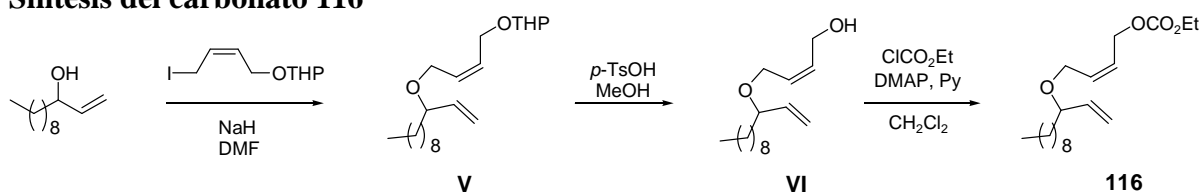
A una disolución de *N*-bencilidenbencenesulfonamida (500 mg, 2.0 mmol) en una mezcla 1:1 de THF:Et₂O (20 mL) se añade lentamente a temperatura ambiente cloruro de vinilmagnesio (2.65 mL, 1.0 M en THF) y la mezcla se continúa agitando durante 15 horas. A continuación se añade NH₄Cl y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se elimina a vacío y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla EtOAc/Hexane en proporción 15/85, obteniendo el producto **IV** (395 mg, 72%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 2H), 5.87 (ddd, *J* = 16.4, 10.4, 6.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃; DEPT) δ (ppm): 140.9 (C), 139.4 (C), 137.2 (CH), 132.6

²¹⁰ A. Padwa, H. Nimmesgern, G. S. K. Wong. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5620-5627.

(CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 117.1 (CH₂), 60.1 (CH); ESHRMS calcd. para C₁₅H₁₅NO₂NaS *m/z* 296.0715, encontrado *m/z* 296.0711.

Carbonato 114. A una mezcla de NaH (25 mg, 1.1 mmol) y la sulfonamida **IV** (149 mg, 0.5 mmol) en DMF (10 mL) se le añade (Z)-BrCH₂CH=CHCH₂OCO₂Et¹⁵⁷ (183 mg, 0.8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se diluye con Et₂O, lavando con HCl diluido, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía utilizando como eluyente EtOAc/Hexano, 2/8 obteniéndose **114** (145 mg, 64 %) como un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 5H), 6.04 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.43-5.40 (m, 2H), 5.31 (dd, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ (ppm): 155.1 (C), 141.1 (C), 138.3 (C), 134.4 (CH), 132.6 (CH), 131.9 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 126.6 (CH), 119.5 (CH₂), 67.2 (CH₂), 64.2 (CH₂), 63.5 (CH), 46.6 (CH₂), 14.5 (CH₃); ESHRMS calcd. para C₂₂H₂₅NO₅SNa *m/z* 438.4924, encontrado *m/z* 438.1354.

Síntesis del carbonato 116



Síntesis del compuesto V. A una mezcla de NaH (33 mg, 1.4 mmol) y la dodec-1-én-3-ol²¹³ (250 mg, 1.2 mmol) en DMF (15 mL) se le añade (Z)-ICH₂CH=CHCH₂OTHP²¹⁴ (356 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se diluye con Et₂O, lavando con HCl diluido, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía utilizando como eluyente EtOAc/Hexano, 1/9 obteniéndose **116** (275 mg, 65 %) como un aceite incoloro; ¹H RMN

¹⁵⁷ W. Oppolzer, A. Fürstner. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, 76, 2369-2337.

²¹³ J. H. Babler, B. J. Invergo, S. J. Sarussi. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4241-4243.

²¹⁴ Se preparó a partir de (Z)-OHCH₂CH=CHCH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito: Garegg, J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1980**, 2866-2869. Los datos espectroscópicos de (Z)-ICH₂CH=CHCH₂OTHP coincidieron con los descritos previamente: Holton, R. A.; Zoeller, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2124-2126.

(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.85-5.81 (m, 2H), 5.66 (ddd, $J = 16.4, 10.8, 7.6$, 1H), 5.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.24 (bd, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.65 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.61-1.24 (m, 20H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ (ppm): 139.4 (CH), 129.9 (CH), 129.0 (CH), 98.1 (CH₂), 81.2 (CH), 81.1 (CH), 68.4 (CH₂), 67.3 (CH₂), 62.3 (CH₂), 35.6 (CH₂), 32.1 (CH₂), 30.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.9 (CH₂), 19.6 (CH₂), 14.3 (CH₃), (no se observa la señal de un carbono); ESHRMS calcd. para C₂₁H₃₈O₃Na m/z 361.2713, encontrado m/z 361.2707.

Síntesis del alcohol VI. A una disolución del éter **V** (139 mg, 0.4 mmol) en MeOH (25 mL) se añade ácido *p*-toluensulfónico (8 mg, 0.04 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas, tras que se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía flash, utilizando la mezcla EtOAc/hexano, 2/8 como eluyente. El compuesto **VI** (88 mg, 84 %) se obtiene como un sirupo incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.86 (dt, $J = 15.6, 4.8$ Hz, 1H), 5.70 (dt, $J = 15.6, 4.8$ Hz, 1H), 5.65 (ddd, $J = 17.2, 10.0, 7.6$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 12.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.65 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.25 (m, 16H), 0.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ (ppm): 139.3 (CH), 131.9 (CH), 128.6 (CH), 117.0 (CH₂), 81.3 (CH), 68.3 (CH₂), 63.3 (CH₂), 35.6 (CH₂), 32.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.3 (CH₃), (no se observa la señal de un carbono); ESHRMS calcd. para C₁₆H₃₀O₂Na m/z 277.2143, encontrado m/z 277.2134.

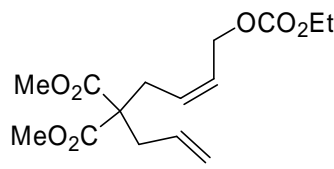
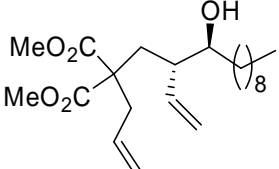
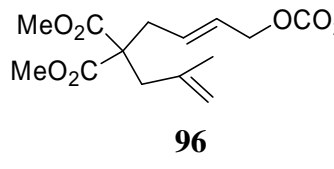
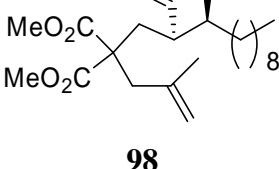
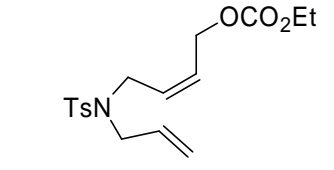
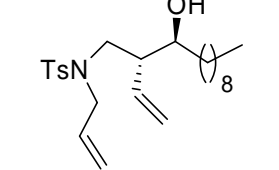
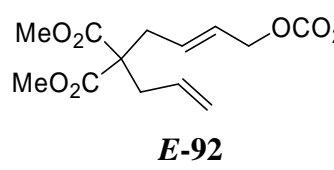
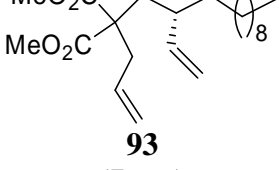
Carbonato 116. Se prepare a partir del alcohol alílico **VI** siguiendo el procedimiento general previamente descrito. El compuesto se aisló por cromatografía (EtOAc/hexano, 2/8) en un 96 % de rendimiento; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.90-5.76 (m, 2H), 5.64 (ddd, $J = 17.6, 10.8, 7.6$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (dd, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 12.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.64 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.31-1.25 (m, 19H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ (ppm): 153.9 (C), 138.0 (CH), 131.3 (CH), 124.3 (CH), 115.8 (CH₂), 80.0 (CH), 66.6 (CH₂), 62.9 (CH₂), 62.7 (CH₂), 34.4 (CH₂), 30.8 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 24.3 (CH₂), 21.6 (CH₂), 13.2 (CH₃), 13.0 (CH₃), (no se

observan las señales de dos carbonos); ESHRMS calcd. para $C_{19}H_{34}O_4Na$ m/z 349.2349, encontrado m/z 349.2322.

REACCIONES PROMOVIDAS POR EL SISTEMA MULTIMETÁLICO Ti/Pd O Ti/Ni

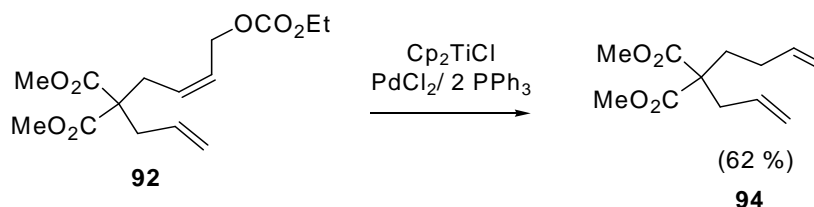
Reacciones de alilación de decanal con los carbonatos alílicos **Z-92**, **E-92**, **96** y **97** catalizadas por el sistema Ti/Pd

Se utilizó el procedimiento general descrito en el apartado anterior para la alilación de compuestos carbonílicos con carboxilatos alílicos, aislándose los productos **93**, **98** y **99** en los rendimientos indicados en los esquemas 191, 195 y 196 y en la siguiente tabla.

Esquema	Carbonato alílico	Producto (%)
Esq. 191 (p. 47)	 <p style="text-align: center;">Z-92</p>	 <p style="text-align: center;">93 (59 %)</p>
Esq. 195 (p. 48)	 <p style="text-align: center;">96</p>	 <p style="text-align: center;">98 (63 %)</p>
Esq. 195 (p. 48)	 <p style="text-align: center;">97</p>	 <p style="text-align: center;">99 (42 %)</p>
Esq. 196	 <p style="text-align: center;">E-92</p>	 <p style="text-align: center;">93 (76 %)</p>

Reacción del carbonato alílico Z-92 con el sistema Ti/Pd (Esquema 192)

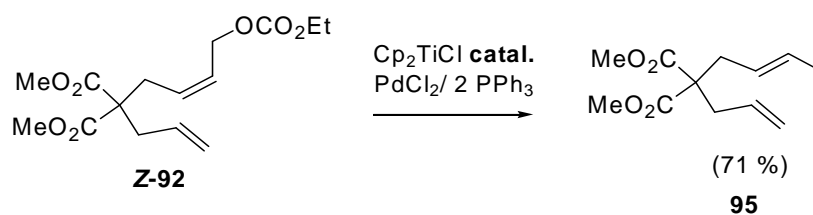
Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (210 mg, 0.84 mmol), Mn (186 mg, 3.3 mmol), PdCl_2 (15 mg, 0.08 mmol) y PPh_3 (44 mg, 0.16 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se inyecta en el matraz de reacción el etilcarbonato alílico **Z-92** (133 mg, 0.42 mmol). La mezcla resultante se agita durante 14 h a temperatura ambiente y tras este tiempo, se diluye con AcOEt, lavando con HCl 10% y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt/hexano (1/9) aislándose el compuesto **94** (54 mg, 56 %).



Esquema 192

Reacción del carbonato alílico Z-92 con el sistema Ti/Pd utilizando cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl (Esquema 193)

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (24 mg, 0.09 mmol), Mn (210 mg, 3.8 mmol), PdCl_2 (34 mg, 0.19 mmol) y PPh_3 (100 mg, 0.38 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se inyecta en el matraz de reacción el etilcarbonato alílico **Z-92** (150 mg, 0.47 mmol), 2,4,6-colidina (0.44 mL, 3.3 mmol) y TMSCl (0.24 mL, 1.9 mmol) al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 15 h a temperatura ambiente y tras este tiempo, se diluye con AcOEt, lavando con HCl 10% y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt/hexano (1/9) aislándose el compuesto **95** (77 mg, 71 %) como un solo diastereoisómero.



Esquema 193

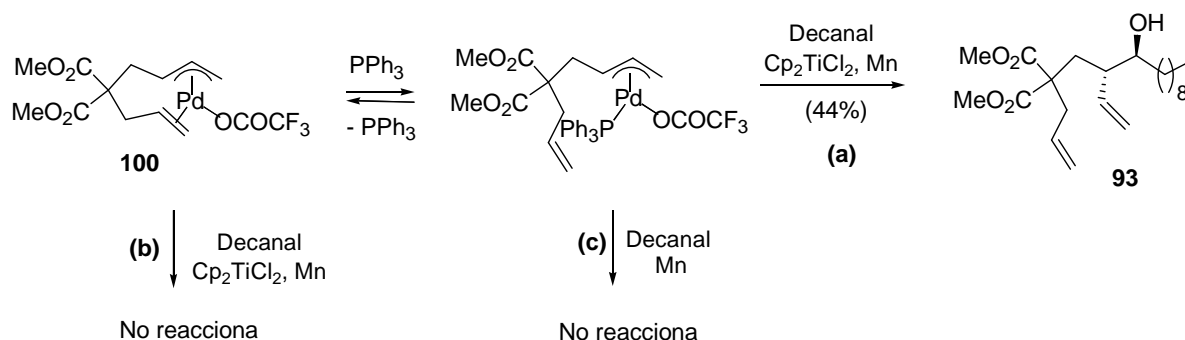
Reacción de alilación de decanal con el carbonato alílico Z-92 catalizada por el sistema Ti/Pd utilizando cantidades subestequiométricas de Cp₂TiCl (Esquema 194)

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (95 mg, 0.38 mmol), Mn (280 mg, 5.1 mmol), PdCl₂ (34 mg, 0.19 mmol) y PPh₃ (100 mg, 0.38 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada del etilcarbonato alílico Z-92 (200 mg, 0.63 mmol) y de decanal **72** (199 mg, 1.2 mmol) en THF (2 mL) y seguidamente inyecta 2,4,6-colidina (0.59 mL, 4.4 mmol) y TMSCl (0.24 mL, 1.9 mmol) al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 15 h a temperatura ambiente y tras este tiempo, se diluye con AcOEt, lavando con HCl 10% y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt/hexano (15/85) aislándose el alcohol homoalílico **93** (127 mg, 52 %) como un solo diastereoisómero.



Esquema 194

Ensayos de la reacción de alilación de decanal con el complejo (η^3 -alil)paladio **100**
(Esquema 197)



Esquema 197

Esquema 197, proceso (a)

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (54 mg, 0.2 mmol), Mn (47 mg, 0.8 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (15 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 5 min). En este momento, se añade al matraz de reacción decanal (34 mg, 0.2 mmol). A una disolución del complejo **100** (46 mg, 0.1 mmol) en THF (2 mL) se le añade PPh₃ (28 mg, 0.1 mmol). El complejo resultante^{148a} se añade poco a poco sobre la disolución de decanal anterior (durante aproximadamente 1 h). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, tras lo cual se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El crudo se cromatografía en columna con una mezcla AcOEt/hexano 15/85 como eluyente, obteniéndose el alcohol homoalílico **93** (18 mg, 44 %) como un sirupo incoloro.

Esquema 197, proceso (b)

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (54 mg, 0.2 mmol), Mn (47 mg, 0.8 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (15 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde (unos 5 min). En este momento, se añade al matraz de reacción decanal (34 mg, 0.2 mmol). A una disolución del complejo **100** (46 mg, 0.1 mmol) en THF (2 mL) se añade poco a poco sobre la disolución de decanal anterior (durante aproximadamente 1 h). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente

^{148a} Gómez-Bengoa, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren A. M.; Martorell, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 767-769.

durante 4 horas, tras lo cual se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El crudo se cromatografía en columna con una mezcla AcOEt/hexano 1/9 como eluyente, con lo que se recupera el decanal de partida inalterado y se obtiene una mezcla de los productos **94** y **95** en proporción 1/3 (16 mg, 69 %).

Esquema 197, proceso (c)

Una mezcla de Mn (33 mg, 0.6 mmol) y decanal (23 mg, 0.15 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (10 mL) se agita a temperatura ambiente. A una disolución del complejo **100** (32 mg, 0.07 mmol) en THF (2 mL) se le añade PPh₃ (20 mg, 0.07 mmol). El complejo resultante^{148a} se añade sobre la disolución de decanal anterior. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, tras lo cual se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío, recuperándose el decanal de partida inalterado.

Procedimiento general para la ciclación de Z-92 catalizada por el sistema Ti/Ni (Tabla 26)

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (en la proporción indicada en cada caso), Mn (8.0 mmol) y NiCl₂(PPh₃)₂ (en la proporción indicada en cada caso) en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada de **Z-92** (1.0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna utilizando como eluyente AcOEt/hexano (1/9) aislándose los productos cíclicos **90** y **101** en las proporciones y rendimientos indicados en la tabla 26.

En las entradas 5 y 6 de la tabla 26 se utilizaron cantidades subestequiométricas de Cp₂TiCl₂. En estos casos, se siguió el procedimiento anterior, pero tras la adición del sustrato **Z-92**, se inyecta también 2,4,6-colidina (7.0 mmol) y TMSCl (4.0 mmol) al matraz de reacción. Además, en el tratamiento final de la reacción, se lava con HCl 10% y con salmuera.

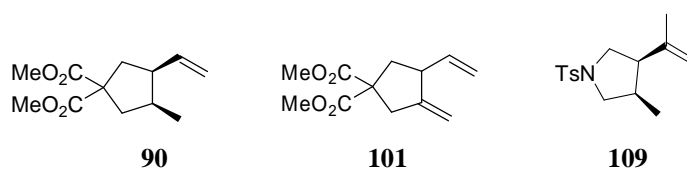
^{148a} Gómez-Bengoa, E.; Cuerva, J. M.; Echavarren A. M.; Martorell, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 767-769.

Procedimiento general para la alilación intramolecular de alquenos con carbonatos alílicos catalizada por el sistema Ti/Ni (Tabla 27)

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol), Mn (8.0 mmol) y $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.2 mmol) en THF seco estrictamente desoxigenado (20 mL) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color rojo cambia a verde oscuro (unos 15 min). En este momento, se añade al matraz de reacción una disolución desoxigenada de alilcarbonato de etilo (1.0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt 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 purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente proporciones variables de AcOEt/hexano, aislando los productos correspondientes. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 27.

DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS PRODUCTOS DE CICLACIÓN OBTENIDOS

Los compuestos obtenidos **90**,^{178a} **101**,^{178a} **109**,²¹⁵ se han identificado por comparación de sus datos espectroscópicos con los detallados previamente en bibliografía.

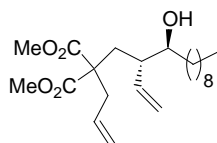


Los compuestos **93**, **94**, **95**, **98**, **99**, **105**, **107**, **111**, **113**, **115** y **117** son productos nuevos que se caracterizan utilizando técnicas espectroscópicas convencionales.

^{178a} Stork, G.; Reynolds, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6911-6913.

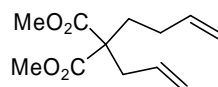
²¹⁵ Pedrosa, R.; Andrés, C.; Martín, L.; Nieto, J.; Roson, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4332-4337.

Compuesto 93



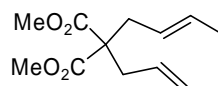
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.65-5.50 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.71 (dd, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 2H), 1.34-1.19 (m, 14H), 0.86 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 171.8 (C), 171.7 (C), 138.0 (CH), 132.6 (CH), 119.3 (CH_2), 118.2 (CH_2), 74.6 (CH), 57.0 (C), 52.5 (CH_3), 52.2 (CH_3), 45.8 (CH_2), 37.8 (CH), 34.4 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 26.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 405.2611, encontrado m/z 405.2596.

Compuesto 94



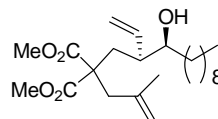
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.82-5.61 (m, 2H), 5.13-4.96 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 2.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.96 (s, 4H).

Compuesto 95



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.74-5.48 (m, 2H), 5.33-5.22 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.66-2.55 (m, 4H), 1.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H).

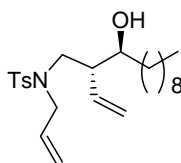
Compuesto 98



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.54 (ddd, $J = 17.4, 10.3, 9.1$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 10.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 17.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.45-3.43 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.63

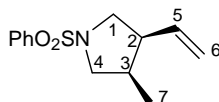
(s, 3H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 14H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 172.1 (C), 171.8 (C), 140.7 (C), 137.6 (CH), 117.8 (CH_2), 115.7 (CH_2), 74.7 (CH), 56.1 (C), 52.2 (CH_3), 52.0 (CH_3), 45.5 (CH), 41.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 34.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.9 (CH_2), 23.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 419.2767, encontrado m/z 419.2745.

Compuesto 99



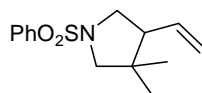
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.79-5.70 (m, 1H), 5.63-5.56 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 14H), 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 143.7 (C), 136.8 (C), 135.0 (CH), 133.2 (CH), 130.0 (CH), 127.3 (CH), 119.5 (CH_2), 118.7 (CH_2), 69.0 (CH), 52.0 (CH_2), 49.4 (CH_2), 47.8 (CH), 34.9 (CH_2), 32.1 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 26.3 (CH_2), 22.9 (CH_2), 21.7 (CH_3), 14.3 (CH_3).

Compuesto 105



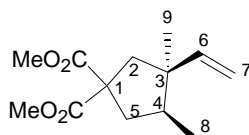
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.61-7.65 (m, 3H), 5.50-5.43 (m, 1H), 5.02-4.95 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.20 (dd, $J = 10.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 10.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.66 (quint., $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.21 (sext., $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.75 (d, $J = 7$ Hz, 3H); NOE-dif.: proton irradiado, (NOEs observados): H-3, (H-2, H₃-7), H-5, (H-2, H₃-7); H₃-7 (H-3, H-5); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 137.5 (C), 135.0 (CH), 132.6 (CH), 129.1 (CH), 127.4 (CH), 117.2 (CH_2), 54.1 (CH_2), 51.4 (CH_2), 46.3 (CH), 36.7 (CH), 13.6 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ m/z 252.1052, encontrado m/z 252.1056.

Compuesto 107



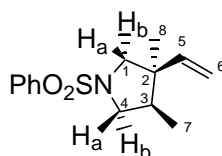
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61-7.51 (m, 3H), 5.50 (ddd, $J = 18.6, 10.3, 8.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.9, 7.9$ Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.25 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.68 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 139.9 (C), 136.5 (CH), 135.2 (CH), 131.6 (CH), 129.9 (CH), 120.7 (CH_2), 63.5 (CH_2), 55.2 (CH), 53.6 (CH_2), 43.9 (C), 27.2 (CH_3), 23.4 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SNa}$ m/z 288.1028, encontrado m/z 288.1015.

Compuesto 111



^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.75 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 17.4, 0.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.51 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.99 (t, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.81 (sext, $J = 6.6$ Hz), 1.09 (s, 3H), 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); NOE-dif: proton irradiado, (NOEs observados): H-4, (H_3 -8, H_3 -9), H-6, (H_3 -8, H_3 -9); H_3 -8 (H-4, H-6, H_3 -9); H_3 -9 (H-4, H-6, H_3 -8); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 174.2 (C), 173.6 (C), 142.5 (CH), 113.3 (CH_2), 58.2 (C), 53.3 (CH_3), 53.2 (CH_3), 47.8 (C), 46.5 (CH_2), 45.0 (CH), 41.7 (CH_2), 24.7 (CH_3), 14.0 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4$ m/z 241.1434, encontrado m/z 241.1443.

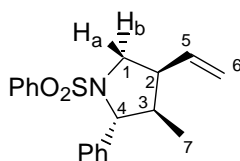
Compuesto 113



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.61-7.51 (m, 3H), 5.51 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 9.6$

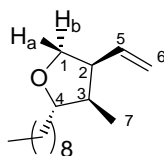
Hz, 1H), 1.80 (sext., $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); NOE-dif: proton irradiado, (NOEs observado): H_a-1 (H-5, H₃-8), H_b-1 (H-3, H₃-8), H-3 (H_b-1, H_b-4, H₃-7, H₃-8), H_a-4, (H-3, H-5, H₃-7), H_b-4, (H-3, H₃-7, H₃-8), H-5 (H₃-7, H₃-8), H₃-7 (H_a-1, H_a-4, H_b-4, H-3, H-5, H₃-8), H₃-8 (H_a-1, H_b-1, H_b-4, H-3, H-5, H₃-7); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ (ppm): 137.6 (CH), 135.9 (C), 131.0 (CH), 127.5 (CH), 125.7 (CH), 112.6 (CH₂), 56.7 (CH₂), 51.9 (CH₂), 44.7 (C), 41.5 (CH), 24.7 (CH₃), 14.0 (CH₃); ESHRMS calcd. para C₁₄H₁₉NO₂SNa m/z 288.1028, encontrado m/z 288.1030.

Compuesto 115



El compuesto **115** se obtuvo como una mezcla 91 de epímeros en C-2. Diastereoisómero mayoritario **115**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57-7.44 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 5H), 5.42 (ddd, $J = 17.2, 11.2, 8.4$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.86 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.18 (sext., $J = 6.0$ Hz, 1H), 0.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); NOE-dif.: proton irradiado, (NOEs observados): H-2 (H_a-1, H_b-1, H-3, H-5, H₃-7), H-3 (H_b-1, H-2, H-4, H₃-7), H-4 (H-3, H-5, H₃-7), H-5 (H_a-1, H-2, H-4, H₃-7), H₃-7 (H_a-1, H-3, H-4, H-5); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ (ppm): 142.1 (C), 134.6 (CH), 132.5 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 117.4 (CH₂), 70.2 (CH), 51.9 (CH₂), 47.2 (CH), 44.3 (CH), 13.5 (CH₃). (No se observa la señal de un carbono). Diastereoisómero minoritario: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.11-4.19 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.35 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J = 6.4, 3H$); NOE-dif.: proton irradiado, (NOEs observado): H₃-7 (H-2, H-4); ESHRMS calcd. para C₁₉H₂₂NO₂S m/z 328.1365, encontrado m/z 328.1371.

Compuesto 117



^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.69 (dt, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.74 (quint, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.85 (sext., $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 14H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); NOE-dif: proton irradiado, (NOEs observado): $\text{H}_b\text{-1}$ (H-2, H-3), H-2 ($\text{H}_a\text{-1}$, $\text{H}_b\text{-1}$, H-3, $\text{H}_3\text{-7}$, H-5), H-3 ($\text{H}_b\text{-1}$, H-2, H-4, $\text{H}_3\text{-7}$), H-4 ($\text{H}_a\text{-1}$, H-3, H-5, $\text{H}_3\text{-7}$), H-5 ($\text{H}_a\text{-1}$, H-2, H-4, $\text{H}_3\text{-7}$), $\text{H}_2\text{-6}$ ($\text{H}_a\text{-1}$, $\text{H}_b\text{-1}$, H-2, $\text{H}_3\text{-7}$); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ (ppm): 135.8 (CH), 115.1 (CH_2), 84.4 (CH), 70.6 (CH_2), 46.7 (CH), 41.2 (CH), 33.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 21.6 (CH_2), 13.0 (CH_3), 12.5 (CH_3); ESHRMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}$ m/z 239.2369, encontrado m/z 239.2369.

ANEXOS

A. Estudios sobre ciclaciones radicalarias 8-endo catalizadas por titanoceno(III)

Los carbociclos de 7 miembros se encuentran ampliamente difundidos en la naturaleza, como por ejemplo en alcaloides y terpenoides. Sin embargo, comparado con ciclopentanos y ciclohexanos, existen pocos métodos generales para la síntesis de cicloheptanos. En concreto los métodos basados en ciclaciones intramoleculares son muy escasos ya que aunque tanto las ciclaciones *7-endo-trig* como las *7-endo-dig* se consideran permitidas por las reglas de Baldwin,²¹⁶ generalmente se ha asumido que la formación de anillos de 7 miembros está desfavorecida por factores de tipo entrópico. Sin embargo, es comúnmente aceptado que la naturaleza utiliza este tipo de procesos de ciclación para construir dichos productos naturales.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una nueva estrategia, mímica de las enzimas oxidoescualeno ciclasas, para la síntesis de terpenos que contienen anillos de 5 y 6 miembros en su estructura vía ciclación radicalaria en cascada de epoxipoliprenos.^{19b} La posibilidad de adaptar esta metodología a la síntesis de carbociclos de 7 miembros parecía en principio improbable, puesto que generalmente los radicales 6-heptenilos dan lugar a ciclaciones *6-exo* en lugar de *7-endo*. De hecho la velocidad de ciclación *6-exo* de un radical heptenilo es superior a la ciclación *7-endo* ($K_{exo}/K_{endo} \approx 6$).²¹⁷ Sin embargo en nuestro laboratorio se había obtenido anteriormente un ejemplo de ciclación *6-exo/7-endo* de acetato de epoxinerolidilo.^{19a} Tras una revisión bibliográfica detallada encontramos otro ejemplo en el que un radical 6-heptenilo disustituido en posición 5 evolucionó mediante ciclación *7-endo*. Este resultado presenta cierta similitud a las ciclaciones hacia esqueletos con anillos de 7 miembros como **XIII** que podrían ocurrir

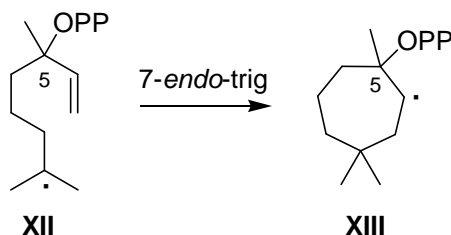
²¹⁶ a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of organic compounds*; John Wiley & Sons, Inc. New York, **1994**, p. 684. b) Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2939. c) Baldwin, J. E. *Chem. Commun.* **1976**, 736. d) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *Chem. Commun.* **1976**, 736.

^{19b} 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.

²¹⁷ a) Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2217. b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: Weinheim, Germany, 1996; p. 77-82.

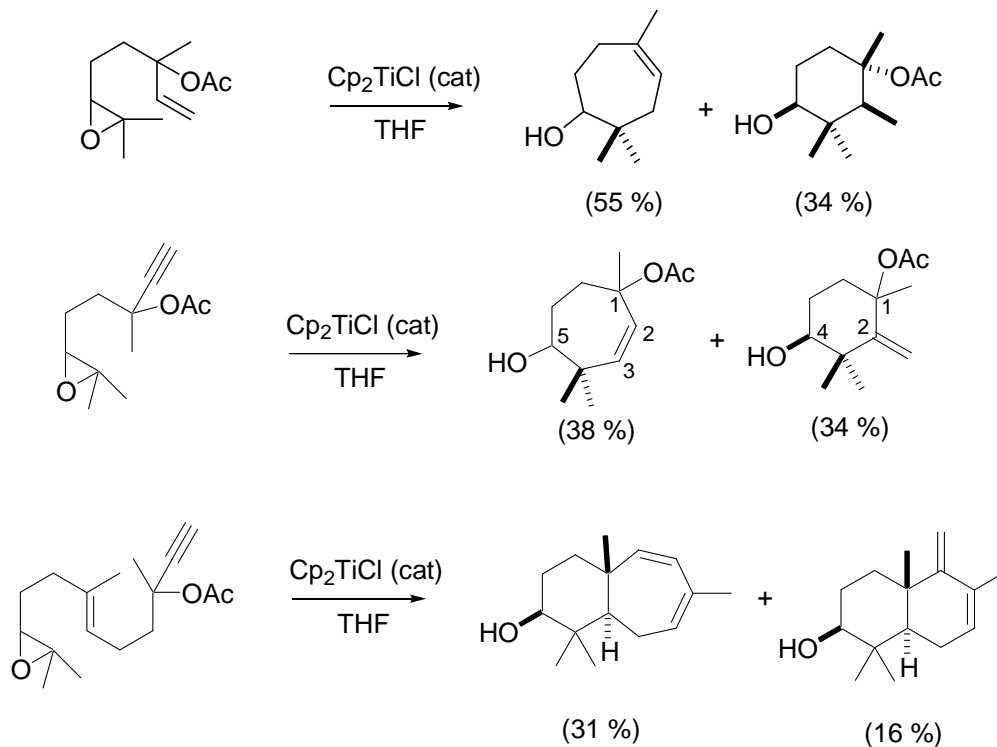
^{19a} Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074.

hipotéticamente en la naturaleza con un radical derivado de pirofosfato de linalilo **XII**, disustituído en posición 5 (Esquema 212).



Esquema 212

A partir de la hipótesis antes mencionada de que un modelo de disustitución en posición 5 puede favorecer las ciclaciones *7-endo*, en trabajos previos de nuestro grupo de investigación se han llevado a cabo estudios sobre ciclaciones *7-endo-trig*²¹⁸ y *7-endo-dig*²¹⁹ catalizadas por titanoceno(III) sobre derivados acetilados de diferentes epoxialquenos y epoxialquinos. En ambos casos se observó un control del tamaño del anillo obteniéndose mayoritariamente productos de ciclación *7-endo* frente a los de ciclación *6-exo*.²⁰



Esquema 213

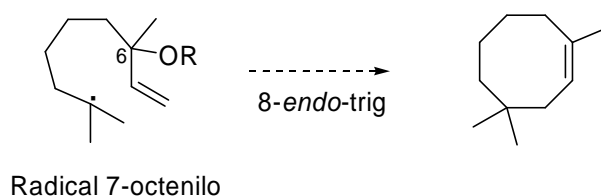
²¹⁸ Justicia, J. *Tesis Doctoral* **2004**, UGR.

²¹⁹ Oller-López, J. L. *Tesis Doctoral* **2005**, UGR.

²⁰ 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

Estos resultados confirmaron que una disustitución en posición 5 favorece la formación de anillos de 7 miembros a través de una ciclación *7-endo* preferentemente frente a la ciclación *6-exo*.

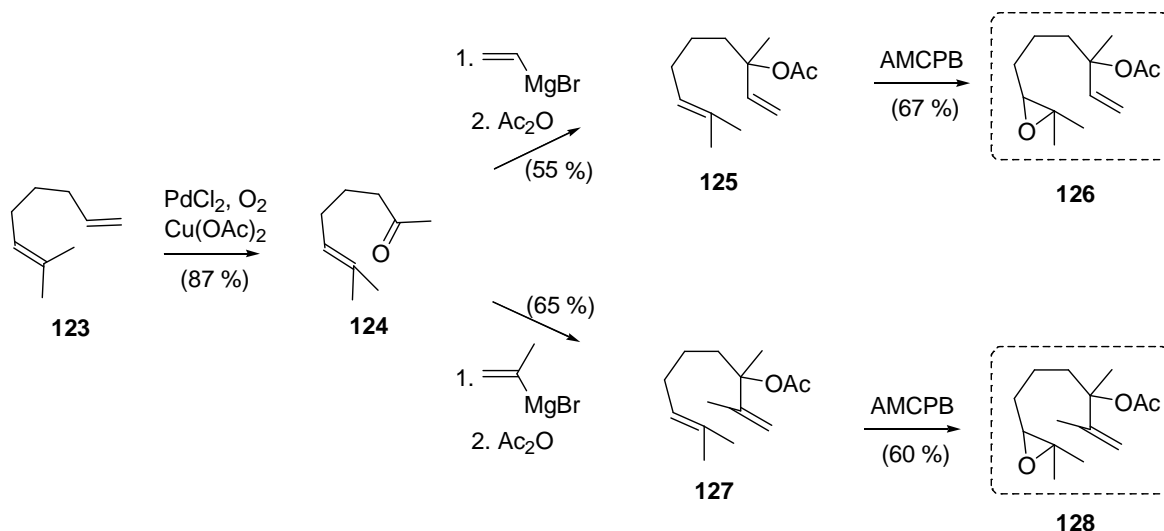
Basados en estos precedentes sobre carbociclaciones *7-endo-trig* y *7-endo-dig* catalizadas por titanoceno(III), pensamos que esta metodología se podría extender a ciclaciones *8-endo-trig*. En este caso, radicales *7-octenilo* disustituídos en posición 6 podrían ciclarse favorablemente hacia cicloalquenos de 8 miembros (Esquema 214).



Esquema 214

Para comprobar esta hipótesis se ha llevado a cabo la síntesis de diferentes epoxialquenos con sustituyentes de tipo oxigenado sobre los que se ha probado la ciclación intramolecular catalizada por titanoceno(III).

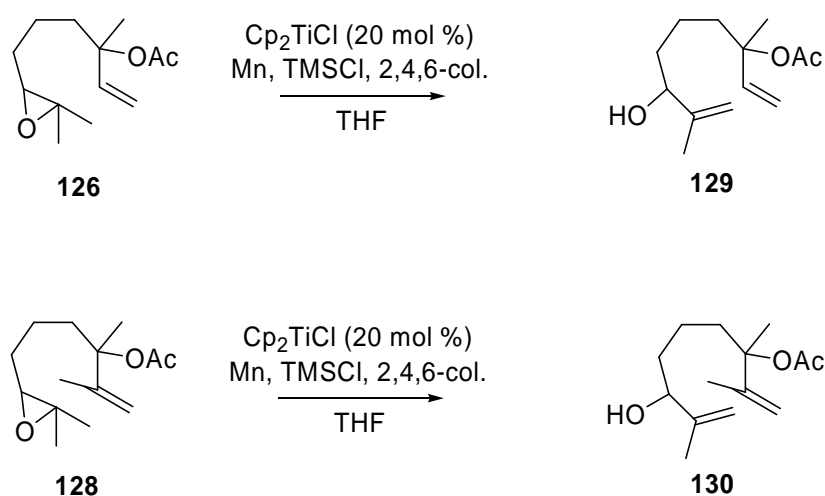
Para la preparación de los epóxidos de partida **126**, **128**, se siguieron las secuencias sintéticas que se muestran a continuación (Esquema 215).



Esquema 215

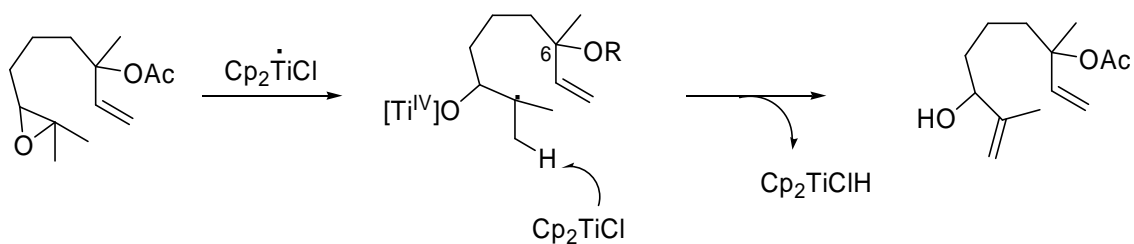
La oxidación de Wacker²²⁰ del 8-metil-1,6-octadieno comercial **123** dio lugar a la cetona **124**, que por tratamiento con los magnesianos correspondientes, acetilación *in situ* y posterior epoxidación dio lugar a los sustratos **126** y **128**.

El tratamiento de los epoxialquenos **126** y **128** (1 mmol) con Cp_2TiCl (0.2 mmol) en presencia del sistema regenerador de titanoceno(IV), (Mn (8 mmol), 2,4,6-colidina (7 mmol) y TMSCl (4 mmol)) en THF a temperatura ambiente no dio lugar a productos de ciclación sino que se obtuvieron mayoritariamente los alcoholes alílicos **129** y **130** (Esquema 216).



Esquema 216

Los resultados obtenidos indicaron que en este tipo de sustratos el proceso de desproporción mixta es más rápido que los procesos de ciclación tanto 8-*endo* como 7-*exo*.



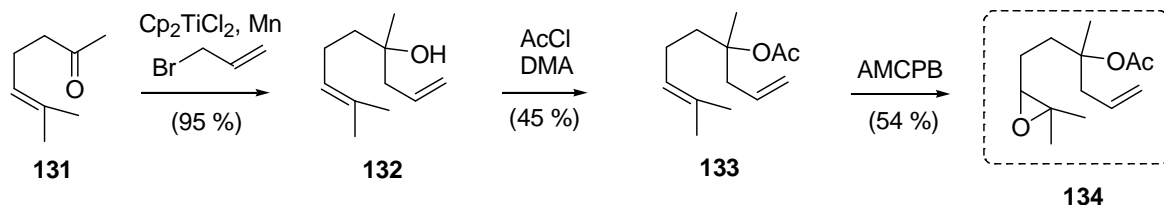
Esquema 217

En el caso de las ciclaciones 7-*endo* de los radicales 6-heptenilos, la disustitución en posición 5 resulta fundamental para que la ciclación tenga lugar. Para comprobar la

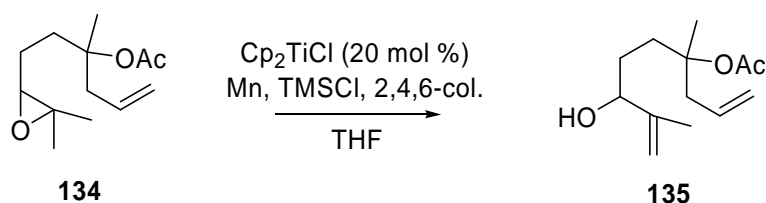
²²⁰ March, J. *Advanced Organic Chemistry*. 4ª ed.; John Wiley & Sons. **1992**; pp 1196.

influencia de la posición de los sustituyentes, se ensayó la reacción de ciclación en radicales 7-heptenilos 5,5-disustituidos.

Para ello se preparó el epoxialqueno **134** a partir de 6-metil-5-heptén-2-ona comercial **131** mediante alilación tipo Barbier promovida por titanoceno(III),^{11d} acetilación del alcohol homoalílico obtenido y posterior epoxidación, como se muestra en el siguiente esquema.



De la misma manera que en los ensayos anteriores, en este caso la reacción del epoxialqueno **134** con titanoceno(III) en las mismas condiciones de reacción dio lugar al alcohol **135** como producto mayoritario, no detectándose productos de ciclación.

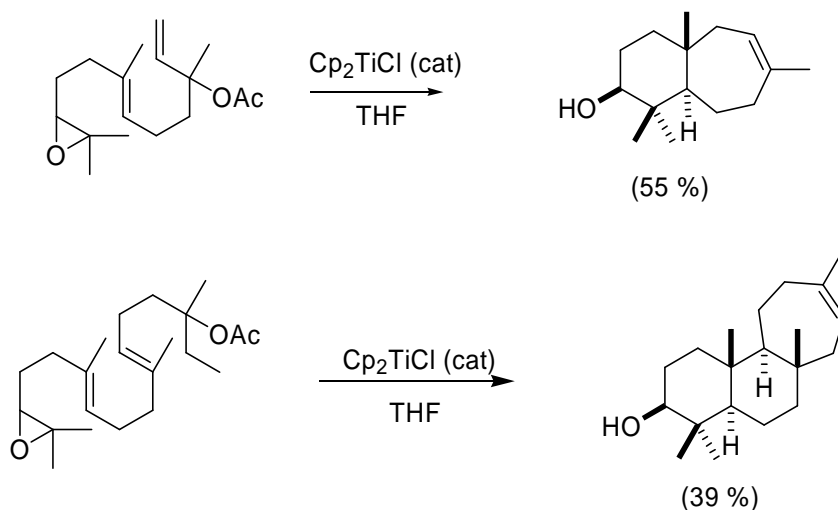


Estos resultados indicaban que tanto la ciclación 8-*endo* como la 7-*exo* se encuentran desfavorecidas bajo estas condiciones de reacción, siendo más rápida la reacción de desproporción mixta de radicales.

En los estudios realizados anteriormente sobre ciclaciones 7-*endo*, se había observado que ciclaciones radicalarias en cascada favorecían aún más la ciclación 7-*endo* frente al proceso alternativo de ciclación 6-*exo*, obteniéndose exclusivamente productos de ciclación 6-*endo*/7-*endo* y 6-*endo*/6-*endo*/7-*endo*.²⁰ (Esquema 220)

^{11d} Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Comm.* **2004**, 22, 2628-2629.

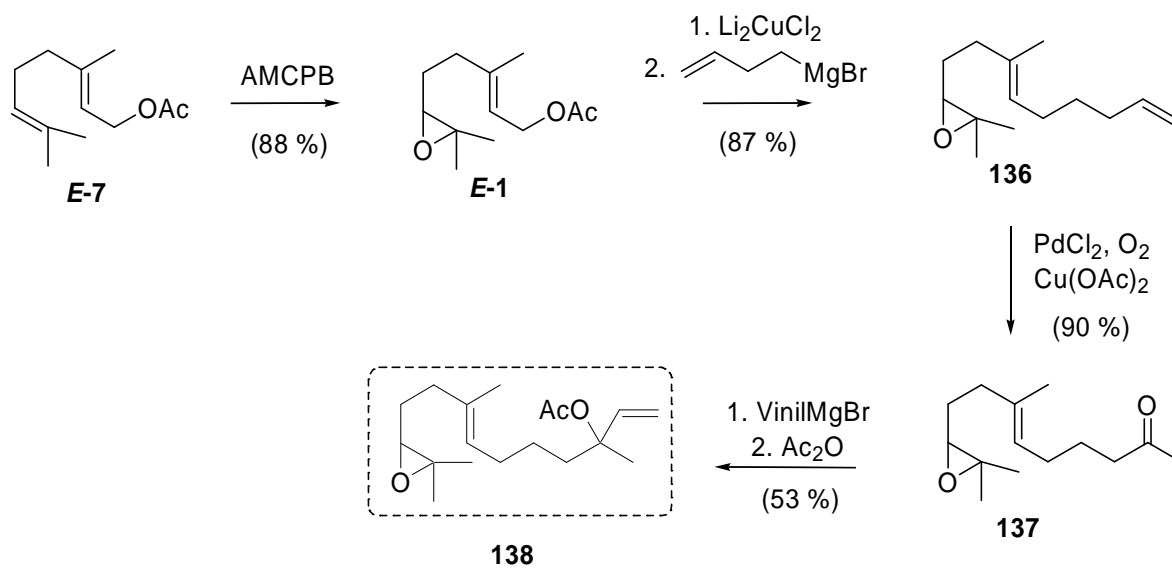
²⁰ Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14911-14921



Esquema 220

Estos resultados previos nos llevaron a preparar el sustrato adecuado para ensayar una posible ciclación radicalaria en cascada 6-*endo*/8-*endo*.

Siguiendo la siguiente ruta sintética se obtuvo el sustrato **138**:

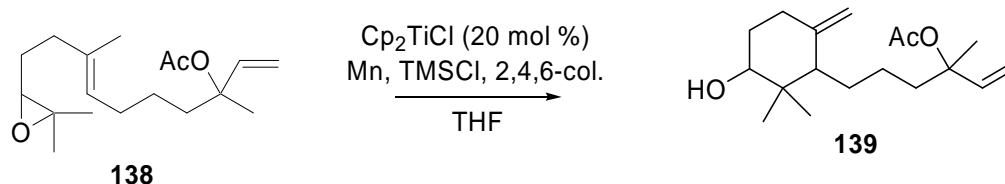


Esquema 221

La alquilación del 6-7-epoxiacetato de geranilo **E-1**²¹ y posterior oxidación de Wacker dio lugar a la cetona **137** cuyo posterior tratamiento con bromuro de vinilmagnesio y acetilación *in situ* permitió obtener el sustrato **138** (Esquema 221).

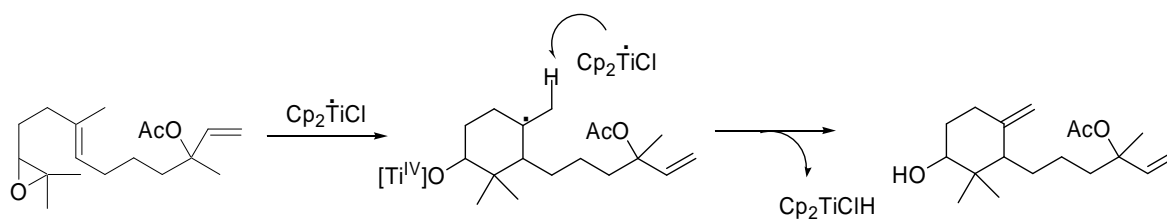
²¹ Gansäuer, A.; Justicia, J.; Rosales, A.; Worgull, D.; Rinker, B.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115-4127.

El tratamiento del epoxialqueno **138** (1 mmol) con Cp_2TiCl (0.2 mmol) en presencia del sistema regenerador de titanoceno(IV), (Mn (8 mmol), 2,4,6-colidina (7 mmol) y TMSCl (4 mmol)) en THF a temperatura ambiente no dio lugar a productos de ciclación 8-*endo* sino que se obtuvo mayoritariamente el producto **139** (Esquema 222).



Esquema 222

Este producto deriva de una primera ciclación 6-*endo*-trig generando un radical terciario que al igual que en los casos anteriores sufre un proceso de desproporción mixta (Esquema 223)



Esquema 223

Los resultados obtenidos sugieren que estos procesos alternativos de desproporción mixta de los radicales intermedios están favorecidos frente a los procesos de ciclación 8-*endo* bajo estas condiciones de reacción. Es necesario un estudio más detallado de dichas condiciones para favorecer los procesos de ciclación. Así, por ejemplo el empleo de otros catalizadores de titanio(III) que den lugar a la apertura homolítica de epóxidos pero que sean menos reactivos podrían favorecer este tipo de ciclaciones.

7-endo Radical Cyclizations Catalyzed by Titanocene(III). Straightforward Synthesis of Terpenoids with Seven-Membered Carbocycles

Jose Justicia,[†] Juan L. Oller-López,[†] Araceli G. Campaña,[†] J. Enrique Oltra,^{*†}
Juan M. Cuerva,^{*†} Elena Buñuel,[‡] and Diego J. Cardenas^{*‡}

Contribution from the Department of Organic Chemistry, University of Granada, Faculty of Sciences, Campus Fuentenueva s/n, E-18071 Granada, Spain, and Departamento de Química Orgánica, C-I, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, E-28049 Madrid, Spain

Received June 30, 2005; E-mail: jmcuerva@ugr.es; joltra@ugr.es

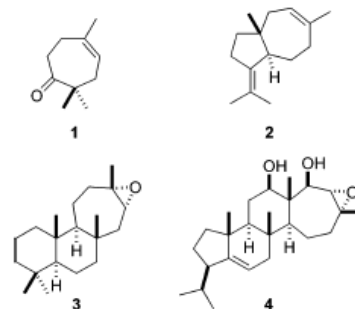
Abstract: We describe a novel procedure for the straightforward synthesis of seven-membered carbocycles via free-radical chemistry, based on titanocene(III)-catalyzed 7-endo-dig and 7-endo-trig cyclizations. This procedure has proved to be useful for the chemical preparation of terpenoids with different skeletons containing cycloheptane rings, including the first total syntheses of dauca-4(11),8-diene (**2**), barekoxide (**3**), authentic laukaralol (**81**), and a valparane diterpenoid (**72**), as well as a substantially improved synthesis of karahanaenone (**1**). We also provide theoretical and experimental evidence in support of a plausible mechanism, which may rationalize the preference for the unusual 7-endo cyclization mode shown by radicals with substitution patterns characteristic of the linalyl, nerolidyl, and geranyl linalyl systems. In light of these chemical findings, we discuss the potential involvement of radical cyclizations in the biosynthesis of some terpenoids containing seven-membered carbocycles.

Introduction

Seven-membered carbocycles (as well as five- and six-membered ones) are often classified as “common rings” because of their relatively low ring strain.¹ It is not surprising therefore that they are quite widespread in nature, where they can be found in the carbon skeleton of different alkaloids² and specially numerous terpenoids, including monocyclic substances such as the monoterpene karahanaenone (**1**),³ bicyclic sesquiterpenoids such as daucadiene **2**,⁴ tricyclic diterpenoids such as barekoxide (**3**),⁵ tetracyclic sesterterpenoids such as aspergilloxide (**4**) (Chart 1),⁶ and many others.⁷

Nevertheless, as compared to cyclopentanes and cyclohexanes, general methods for the synthesis of cycloheptane systems are still notoriously scarce. To repair this deficit, several researchers have made considerable efforts to develop methods based mainly on metal-mediated cycloadditions, ring expansion

Chart 1. Chemical Structures of Terpenoids with Different Skeletons Containing a Seven-Membered Carbocycle



strategies, and metathesis reactions.⁸ Alternative methods based on simple or cascade cyclizations have received much less attention, however, possibly because of the general assumption

[†] University of Granada.

[‡] Universidad Autónoma de Madrid.

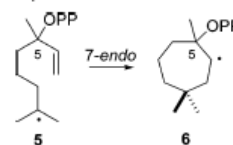
- (1) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. *Basic Organic Stereochemistry*; Wiley-Interscience: New York, 2001.
- (2) Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J. B. *Natural products: their chemistry and biological significance*; Longman Scientific & Technical: Harlow, U.K., 1994.
- (3) Naya, Y.; Kotake, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1645–1649.
- (4) (a) Warmers, U.; König, W. A. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 99–104. (b) Cool, L. G. *Phytochemistry* **2001**, *53*, 969–972.
- (5) (a) Kuniyoshi, M.; Marma, M. S.; Higa, T.; Bernardinelli, G.; Jefford, C. W. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 696–700. (b) Kuniyoshi, M.; Marma, M. S.; Higa, T.; Bernardinelli, G.; Jefford, C. W. *Chem. Commun.* **2000**, 1155–1156. (c) Rudi, A.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1408–1414.
- (6) Cueto, M.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1583–1585.
- (7) For an exhaustive overview of natural terpenoids classified by skeleton type, including most of those containing seven-membered rings, see: Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*; Chapman & Hall: London, 1991.

- (8) For reviews, see: (a) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963–3007. (b) Hoshomi, A.; Tominaga, Y. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1991; Vol. 5, pp 593–615. (c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 1–19. For selected recent reports: (d) Prié, G.; Prévost, N.; Twin, H.; Fernandes, S. A.; Hayes, J.; Shipman, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6517–6519. (e) Dzwiniel, T. L.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9184–9185. (f) Barluenga, J.; Alonso, J.; Fañamás, F. J.; Borge, J.; Garcia-Granda, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5510–5513. (g) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 884–899. (h) Barluenga, J.; Alonso, J.; Rodriguez, F.; Fañamás, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2460–2462. (i) Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348–5349. For synthesis of diterpenoids with a seven-membered carbocycle by ring closing metathesis, see: (j) Pfeiffer, M. W. B.; Philips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5334–5335. (k) Nakashima, K.; Inoue, K.; Sono, M.; Tori, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6034–6040.

that entropic factors do not favor cyclizations leading to seven-membered rings.⁹ Nevertheless, it is generally believed that nature uses these types of cyclization processes to build terpenoids such as 1–4.^{2–7}

The homolytic opening of epoxides mediated by bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride, introduced by Nugent and RajanBabu,¹⁰ has become a formidable tool in organic synthesis.¹¹ The reaction proceeds under mild conditions compatible with many functional groups, and the titanocene(III) complex employed can be generated in situ by simply stirring commercial Cp_2TiCl_2 with Mn, Zn, or Al in THF to form an equilibrium mixture of the monomer Cp_2TiCl and the dimer $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$.¹² The process can also be carried out with substoichiometric proportions of the titanocene catalyst by adding either a protic titanocene-regenerating agent such as 2,4,6-collidine hydrochloride,¹³ or an aprotic one such as the combination Me_3SiCl /collidine.¹⁴ Relying on this latter catalytic version, we have recently developed a novel strategy for the synthesis of terpenoids that mimics oxidosqualene cyclase enzymes using free-radical chemistry.¹⁵ This procedure, based on the radical cascade cyclization of suitable epoxyolyprenes, has provided satisfactory yields of relatively complex substances such as malabaricane triterpenoids, which contain *trans*-fused five- and six-membered rings in their carbon skeleton, among others. At first glance, however, the possibility of adapting this method to the synthesis of seven-membered carbocycles seemed unlikely because of the general tendency of 6-heptenyl radicals to undergo 6-*exo* instead of 7-*endo* cyclizations.¹⁶ Nevertheless, a careful inspection of the literature revealed that 5,5-dioxygenated 6-heptenyl radicals inverted their cyclization tendency in favor of the 7-*endo* mode.¹⁷ In light of this observation, we realized that a 5,5-disubstituted alkyl radical such as 5, hypothetically derived from the known terpenoid precursor linalyl pyrophosphate, should be prone to 7-*endo* cyclization processes (Scheme 1).

Scheme 1. Hypothetical 7-*endo* Cyclization of Radical 5 Derived from Linalyl Pyrophosphate



As preliminary experiments carried out in our laboratory supported this hypothesis,¹⁸ we decided to try to develop a bioinspired strategy that was generally valid for the synthesis of terpenoids with different skeletons containing seven-membered carbocycles. Thus, our aim in this paper is to describe the titanocene(III)-catalyzed cyclization of epoxides derived from simpler analogues (acetates) of linalyl, nerolidyl, and geranyl linalyl pyrophosphates (putative biogenetic precursors of terpenoids)² and prove the synthetic usefulness of this procedure in the preparation of mono- (such as 1), bi- (such as 2), and tricyclic (such as 3) terpenoids containing cycloheptane systems.

Results and Discussion


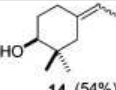

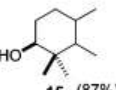



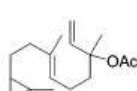
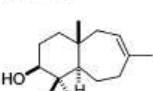
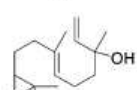


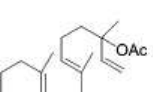
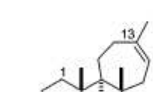
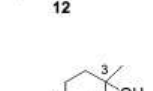


Titanocene(III)-Catalyzed 7-*endo*-trig Cyclizations. In preliminary assays made in our laboratory, a considerable excess (2.2 equiv) of the transition-metal complex was needed to complete the cyclization of 6,7-epoxylylinalyl (9) and 10,11-epoxynerolidyl (10) acetates.¹⁸ Moreover, dilution levels to the order of 10^{-3} M were required to reduce formation of byproducts derived from the premature trapping of intermediate radicals by the excess of titanocene(III).¹⁹ To avoid these drawbacks, we decided to use the catalytic version based on the aprotic combination $\text{Me}_3\text{SiCl}/2,4,6$ -collidine, which is compatible with oxiranes and capable of regenerating Cp_2TiCl_2 from both $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{H}$ and oxygen-bound titanium derivatives including $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{OAc}$.¹⁵ Thus, we prepared a set of epoxyalkenes (7–13) by regioselective epoxidation of commercially available raw materials, and treated them with a substoichiometric quantity of Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv), Mn dust, and the Me_3SiCl and 2,4,6-collidine mixture in dry THF (10^{-1} M substrate concentration). The results are summarized in Table 1.

Titanocene(III)-catalyzed cyclization of epoxyalkenes 7 and 8 gave cyclohexanols 14 and 15, respectively, but, as hoped, cyclization of the allylically disubstituted substrates 9–13 mainly provided products (16, 18, and 20) containing the desired seven-membered ring in acceptable yields.²⁰ Physical and spectroscopic data of both the synthetic aroma chemical karahanaenol²¹ (16) and the widdrol-related²² sesquiterpenoid 18¹⁸ matched those previously reported. The HRMS of 20 indicated a $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$ molecular formula corresponding to four

- (9) For a review about the Perkin ring-closure reaction, see: (a) Byrne, L. A.; Gilheany, D. G. *Synlett* 2004, 933–943. For a review on unusual radical cyclizations, including 7-*endo*, see: (b) Srikrishna, A. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, pp 151–187. There are only a few reports dealing with the application of simple or cascade cyclizations for the synthesis of terpenoids containing seven-membered carbocycles. For a seminal work on the synthesis of serratenediol via cationic 7-*endo* cyclization, see: (c) Prestwich, G. D.; Labovitz, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7103–7105. For an improved synthesis of serratenediol, see: (d) Zhang, J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* 2001, 3, 3215–3216. For the synthesis of two sesquiterpene guaianolides via tandem 5-*exo*/7-*endo* radical cyclization, see: (e) Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.; Kim, Y. K.; Yum, M.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 8391–8392.
- (10) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 986–997.
- (11) For recent reviews covering this subject, see: (a) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 5556–5573. (b) Gansäuer, A.; Rinker, B. In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002; pp 435–450. (c) Gansäuer, A.; Narayan, S. *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 465–475. (d) Gansäuer, A.; Rinker, B. *Tetrahedron* 2002, 58, 7017–7026. (e) Gansäuer, A.; Pierobon, M. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, pp 207–220. (f) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* 2000, 100, 2771–2788.
- (12) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 7853–7864.
- (13) (a) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 12849–12859. (b) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 101–103. (c) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Commun.* 1998, 2143–2144.
- (14) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* 2003, 5, 1935–1938.
- (15) 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.
- (16) (a) Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *Org. Lett.* 2001, 3, 2217–2219. (b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: Weinheim, Germany, 1996; pp 77–82.

- (17) Crich, D.; Foitt, S. M. *Tetrahedron* 1989, 45, 6581–6589.
- (18) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4074–4078.
- (19) There is theoretical and experimental evidence to suggest that free-radical cyclizations take place in a stepwise manner via discrete carbon-centered radicals; see the corresponding discussion in ref 15.
- (20) Even the lowest yield of 39% obtained in the preparation of 20 from 12 can be regarded as satisfactory if we bear in mind that in just one step the reaction selectively provided a product containing three fused (*trans*/*anti*/*trans*) six-/six-/seven-membered rings, an endocyclic double bond, and five stereogenic centers, among 96 potential regio- and stereoisomers.
- (21) Wang, D.; Chan, T. H. *Chem. Commun.* 1984, 1273.
- (22) Widdrol, a unique sesquiterpenoid found in plants of the genus *Widdrolonia*, has the same carbon skeleton as 18, see: Uyehara, T.; Yamada, J.; Furuta, T.; Kato, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* 1987, 43, 5605–5620 and references therein.

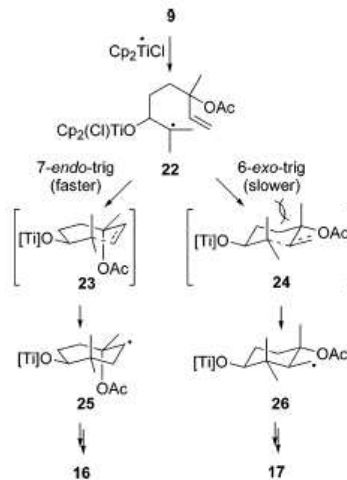
Table 1. Titanocene(III)-Catalyzed Cyclization of Epoxyalkenes 7–13

Substrate	Cyclization products (yield)
	 14 (54%) ^a
	 15 (87%) ^b
	 16 (55%) +  17 (34%) ^c
	 18 (55%)
	 18 (35%) +  19 (25%) ^d
	 20 (39%)
	 20 (30%) +  21 (10%) ^e

^a Mixture of *E/Z* isomers (9:1 ratio). ^b Three-stereoisomer mixture (5.5:4.1 ratio). ^c This yield refers to a mixture of 17 and two minor stereoisomers. ^d Epimeric mixture (1:1 ratio) of products described in ref 15. ^e Only the 3*S**,13*R** diastereomer¹⁵ was detected.

degrees of unsaturation, whereas its ¹³C NMR spectrum showed only two signals of sp² carbons (δ 122.7 and 141.4) assignable to a trisubstituted double bond, thus revealing the tricyclic nature of the product. In the IR spectrum, a hydroxyl absorption band appeared at 3415 cm⁻¹, and in the ¹H NMR spectrum the chemical shift, multiplicity, and coupling constant values of H-3 (δ 3.22, dd, *J* = 11.5, 4.8 Hz) indicated that the OH group was attached at C-3 in an equatorial position. Apart from the differences derived from this hydroxyl group and the double bond at Δ^{13} , the NMR data of 20 agreed well with those reported for the tricyclic *trans/anti/trans*-fused six-/six-/seven-membered terpenoid 3.⁵ We therefore tentatively assigned to it structure 20, depicted in Table 1. This structure was subsequently confirmed by the chemical correlation established during the synthesis of barekoxide (see below).

Scheme 2. Hanessian's Transition-State Model Adapted to the 7-endo-trig Cyclization of Radical 22



The results summarized in Table 1 merit some comments. First, the titanocene(III)-catalyzed cyclizations of 9 and 10 provided yields similar to those obtained under stoichiometric conditions¹⁸ but required lesser quantities of Cp₂TiCl₂ and dilution levels lower by 1 and 2 orders of magnitude, respectively. Second, the allylic disubstitution pattern characteristic of linalyl, nerolidyl, and geranyl linalyl derivatives such as 9–13 clearly favored 7-endo cyclizations versus 6-exo ones, and, in this sense, an allylic ester group seemed to be more effective than a hydroxyl one. The following mechanistic discussion may rationalize these observations.

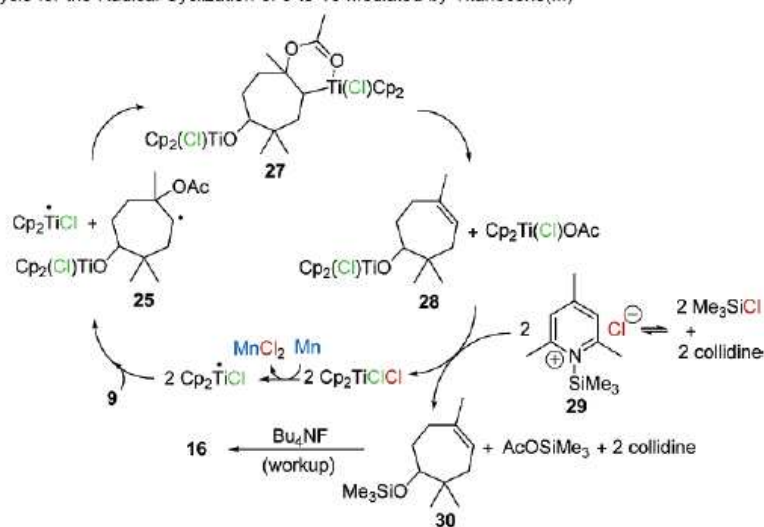
In cyclization processes where either nonsubstituted²³ or monosubstituted^{16a} 6-heptenyl radicals are involved, the relative proportions of 6-exo and 7-endo cyclization products are a consequence of the *K*_{exo}/*K*_{endo} ratios, which are always higher than 1.^{16a} Moreover, the stereochemistry of the six-membered carbocycles obtained can be rationalized by the chairlike transition-state model reported by Hanessian et al.²⁴ In our case, however, the results of Table 1 suggest that in a 6-heptenyl radical such as 22, with a 1,1,5,5-tetrasubstitution pattern, the value of the *K*_{exo}/*K*_{endo} ratio is lower than 1 and consequently the 7-endo cyclization product predominates. Hanessian's model can be adapted to explain this phenomenon (see Scheme 2).

In a chairlike transition state such as 24, its particular substitution pattern inevitably creates a 1,3-diaxial interaction, which presumably will increase the activation energy and should consequently reduce the reaction rate of the 6-exo cyclization process. In contrast, a seven-membered ring can adopt conformations such as 23 in which this diaxial interaction is released.²⁵ Therefore, the 7-endo cyclization rate should not be altered (as compared to that of nonsubstituted or monosubstituted radicals) and the *K*_{exo}/*K*_{endo} ratio will be inverted toward values lesser than 1, thus giving proportions of the secondary radical (25) which are higher than those of the primary one (26). There is strong evidence to support the fact that primary alkyl radicals

(23) Beckwith, A. L. J.; Moad, G. *Chem. Commun.* 1974, 472–473.

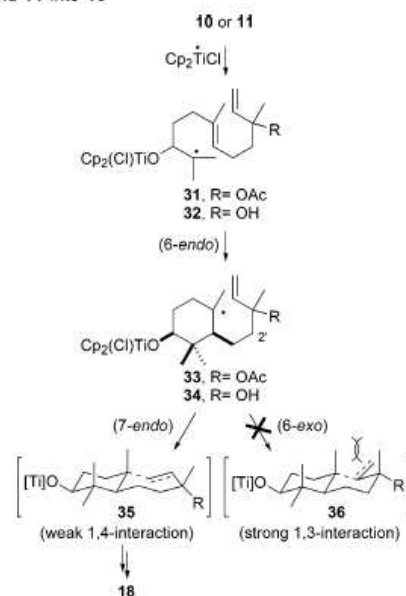
(24) Hanessian, S.; Dhanoa, D. S.; Beaulieu, P. L. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 1859–1866.

(25) For conformational analysis of seven-membered rings, see: Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. *Basic Organic Stereochemistry*; Wiley-Interscience: New York, 2001; pp 485–487.

Scheme 3. Catalytic Cycle for the Radical Cyclization of **9** to **16** Mediated by Titanocene(III)

formed after titanocene-mediated 5-*exo*-trig cyclizations are trapped by a second titanocene(III) species to give an alkyl-Ti^{IV} complex, the C–Ti bond of which finally undergoes hydrolysis during the aqueous workup to give the corresponding alkane.¹⁰ In a similar way, the secondary radical **25** could be trapped by another Cp₂TiCl species in a process facilitated by titanium coordination with the acetate group, which would lead to the bicyclic Ti^{IV} complex **27** (Scheme 3). This complex obeys the 18-electron rule²⁶ and might quickly evolve toward alkene **28** by Cp₂Ti(Cl)OAc elimination, thus avoiding further hydrolysis of the C–Ti bond.²⁷ The formation of a supposedly strong Ti–O bond²⁸ might act as the driving force for this elimination process.

Finally, Cp₂Ti^{IV}Cl₂ would be regenerated from **28** and Cp₂Ti(Cl)OAc, by reaction with **29** (presumably derived from the Me₃SiCl/collidine couple) and subsequently reduced to Cp₂Ti^{III}Cl by the Mn dust present in the medium. In this way, the catalytic cycle depicted in Scheme 3 would be complete. Thus, the two electrons needed for each turnover would be provided by the oxidation of Mn⁰ to Mn^{II} with a concomitant transference of two chlorine atoms from the reactive Me₃SiCl

Scheme 4. Titanocene(III)-Mediated Radical Cascade Cyclization of **10** and **11** into **18**

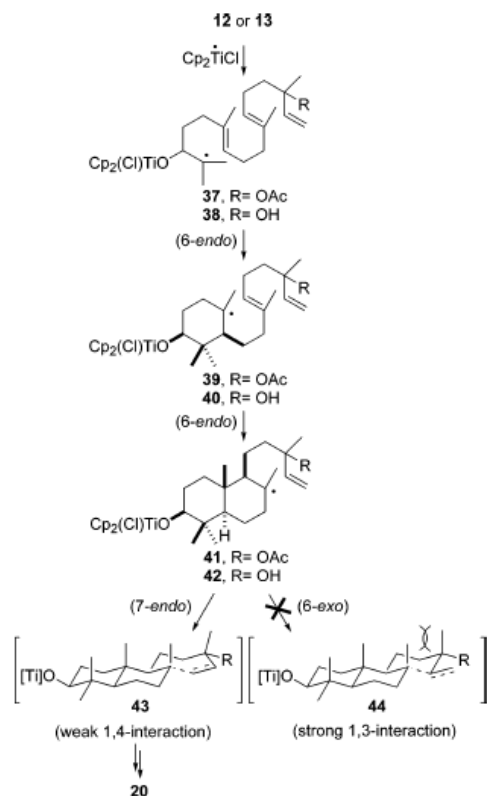
to the relatively weak Lewis acid MnCl₂. This process, highlighted in Scheme 3, might be the driving force for the cycle.

The above discussion suggests that the preference for a seven-membered carbocycle observed in the titanocene-catalyzed rearrangement of **9** derives not from an increased 7-*endo* cyclization rate but rather from a restricted 6-*exo* cyclization. This restraint should be even more acute with radicals **33**, **34** (Scheme 4), **41**, and **42** (Scheme 5) because of the enhanced 1,3-diaxial interaction caused by the higher rigidity introduced into the potential transition states **36** and **44** by the preexisting cyclohexane rings.²⁹ In fact, in the titanocene(III)-catalyzed cyclizations of **10**–**13**, we detected no product that might have been derived from these transition states (see Table 1).

(26) Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; University Science Books: Sausalito, CA, 1999; pp 2–4.

(27) There is strong evidence to support the idea that, in the presence of water, the C–Ti bond of an alkyl–Ti^{IV} complex easily undergoes hydrolysis to give the corresponding alkane; see: Barero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566–2571 and ref 10. Nevertheless, when we repeated the titanocene(III)-catalyzed cyclization of **9** in the presence of water, apart from **16** and **17**, we only detected a trace of 5-hydroxy-1,4,4-trimethylcycloheptyl acetate, the expected hydrolysis product. This result supported the intermediacy of complex **27** and confirmed that the rearrangement of β -acetoxylalkyl–Ti^{IV} complexes (such as **27**) toward alkenes (such as **28**) is a relatively fast process, as we had previously suggested (cf., ref 14).

(28) With some exceptions, such as those derived from stable nitroxyl radicals, Ti–O bonds are generally quite strong. For relevant discussions on this subject, see: (a) Huang, K.-W.; Han, J. H.; Cole, A. P.; Musgrave, C. B.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3807–3816. (b) Gansäuer, A.; Rinker, B.; Ndene-Schiffer, N.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337–2351. (c) Gansäuer, A.; Rinker, B.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687–3690. (d) Huang, K.-W.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8200–8201. (e) Calhorda, M. J.; Carondo, M. A. A. F. C. T.; Dias, A. R.; Domingos, A. M. T. S.; Simoes, J. A. M.; Teixeira, C. *Organometallics* **1986**, *5*, 660–667.

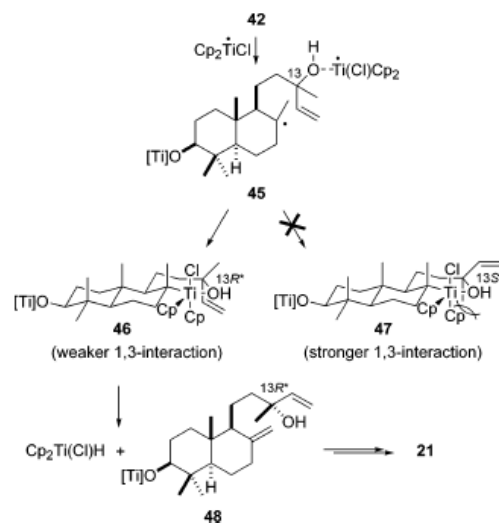
Scheme 5. Titanocene(III)-Mediated Radical Cascade Cyclization of 12 and 13 into 20

Moreover, from the titanocene(III)-catalyzed cyclizations of alcohols 11 and 13, we isolated considerable proportions of the partially cyclized products 19 and 21 (Table 1). Partially cyclized byproducts closely related to these compounds have been obtained before from the radical cascade cyclizations of other epoxy polyenes and presumably derive from the premature trapping of radical intermediates (such as 34 or 42) by a second titanocene(III) species (cf., ref 15). It should be noted, however, that in the latter case we started from a stereoisomeric mixture of 13 ($3S^*,14S^*/3R^*,14S^*$ in a ratio of roughly 1:1) but only detected the $3S^*,13R^*$ diastereomer of the bicyclic product 21 (see Table 1). This result suggests that the stereogenic C-13 center (labdane numbering system) bearing the OH group is possibly involved in the process through an alkyl–Ti^{IV} cyclic intermediate (46), facilitated by Ti–O coordination, which only admits the $13R^*$ relative configuration for steric reasons (see Scheme 6).

Theoretical Calculations. We performed calculations at DFT level on model compounds to determine the activation and reaction energies for 6-*exo*-trig and 7-*endo*-trig radical cyclizations.³⁰ Given that titanium lies far away from the reaction centers involved in the cyclization process, it was removed from the model structures to facilitate our calculations. Results

(29) The stereochemistry and nonconcerted character of 6-*endo*-trig cyclizations leading to intermediate radicals closely related to 33, 34, 41, and 42 have been discussed elsewhere; see ref 15.

(30) For a recent theoretical and experimental study of titanocene-catalyzed 3-*exo* cyclizations, see: Friedrich, J.; Dolg, M.; Gansäuer, A.; Geich-Gimbel, D.; Lauterbach, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7071–7077.

Scheme 6. Titanocene(III)-Trapping of Radical 42 Facilitated by Ti–O Coordination

obtained are summarized in Figures 1 and 2. Reaction and activation energies are referred to the most stable conformer of the corresponding substrate.³¹ Computational results are in agreement with experimental observations and support our hypothesis about the effect of the disubstitution pattern at C-5 and related positions on the cyclization mode.

Thus, 7-*endo* cyclization of I (the model for the $2S^*,5S^*$ stereoisomer of radical 22) is more favorable than the 6-*exo* process due to both kinetic and thermodynamic reasons. Both reactions are exothermic and show relatively low activation energies (11.3 versus 13.5 kcal mol⁻¹). The energy difference between transition states TS_{I-II} and TS_{I-III} is 2.2 kcal mol⁻¹, and the seven-membered ring III is 8.0 kcal mol⁻¹ more stable than the six-membered ring II. These values suggest that the $2S^*,5S^*$ stereoisomer of 22 should preferentially evolve to give 16. In the cyclization of the $2S^*,5R^*$ diastereomer IV, however, the energy difference between TS_{IV-V} and TS_{IV-VI} is favorable for the formation of the six-membered ring V by only 0.5 kcal mol⁻¹. This low value suggests that the cyclization of the $2S^*,5R^*$ stereoisomer of radical 22 should give 17 accompanied by a considerable proportion of 16. As in our experiments, we employed an isomeric mixture of 9 in a 1:1 ratio;¹⁸ our theoretical calculations predict the formation of a mixture containing the 7-*endo* cyclization product, as the major component, and a lesser amount of the 6-*exo* cyclization derivative (coming from the $2S^*,5R^*$ stereoisomer), as it was experimentally observed in the formation of 16 and 17 from 9 (see Table 1). The different behavior we have found for I and IV is related to the different 1,3 repulsive interactions mentioned above (shown for the $2S^*,5S^*$ stereoisomer 24 in Scheme 2). The 1,3-diaxial arrangement of two methyl groups in TS_{I-II} disfavors the 6-*exo* cyclization from I, whereas lower repulsions are exerted by the axial acetate in TS_{IV-V}. Natural bonding orbital (NBO) of transition states did not show any significant interaction between the acetate group and the incipient radical,

(31) Although IRC studies afforded different conformers, they all can be easily interconverted. For the sake of simplicity, we have only depicted the energy of the most stable conformer. Full details can be found in the Supporting Information.

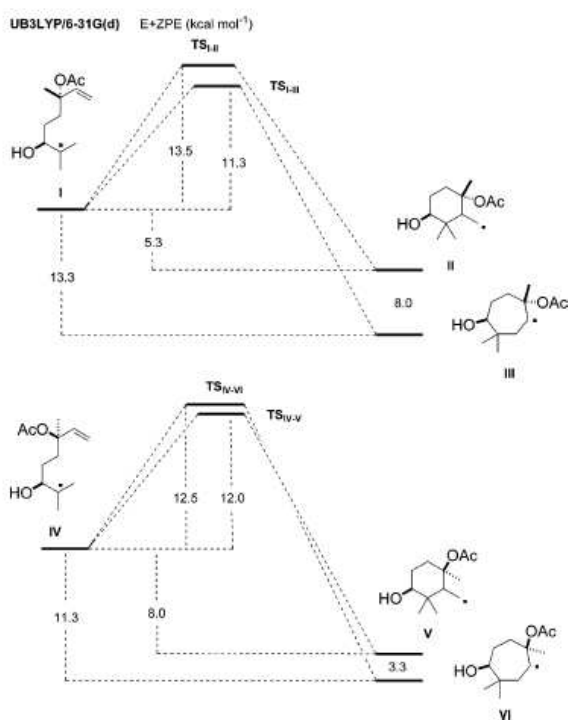


Figure 1. Activation and reaction energies calculated for the formation of monocyclic derivatives from the diastereomers I and IV.

which further supported that axial repulsion was the main reason for the observed selectivity.

We have also computed the reaction pathways for the second ring formation in the radical cyclization of diastereomers VII (model for the 3'S* stereoisomer of 33) and XI (model for the 3'R* isomer of 33) (Figure 2).

More possibilities have to be considered in these cases because of the formation of two new stereogenic centers in the hypothetical 6-*exo* cyclizations. Nevertheless, 7-*endo* cyclization is the preferred pathway regardless of the starting diastereoisomer and the relative configuration of the new centers. Formation of the two possible six-membered rings derivatives shows higher activation energies in all cases. In addition, seven-membered ring derivatives VIII and XII are the most stable isomers in each case. Experimental results paralleled calculated relative energies because in the titanocene-catalyzed cyclization of 10, only the seven-membered ring 18 was observed (Table 1). The same stereochemical reasons as for the case of 9 lie behind these data.

Results presented in this section support that radicals such as 22 and 33, with a substitution pattern characteristic of linalyl, and nerolidyl pyrophosphate systems,² have an intrinsic tendency to undergo 7-*endo*-trig cyclizations. Moreover, it is presumable that radical 41 should have the same cyclization tendency. As we will see later, these observations might have not only synthetic but also biogenetic relevance.

Titanocene(III)-Catalyzed 7-*endo*-dig Cyclizations. Despite the fact that 7-*endo*-dig cyclizations are considered to be favored by Baldwin's rules,³² methods to achieve 7-*endo*-dig carbocyclizations are few and far between and the only one we have found to offer any synthetic usefulness is the HfCl₄-catalyzed

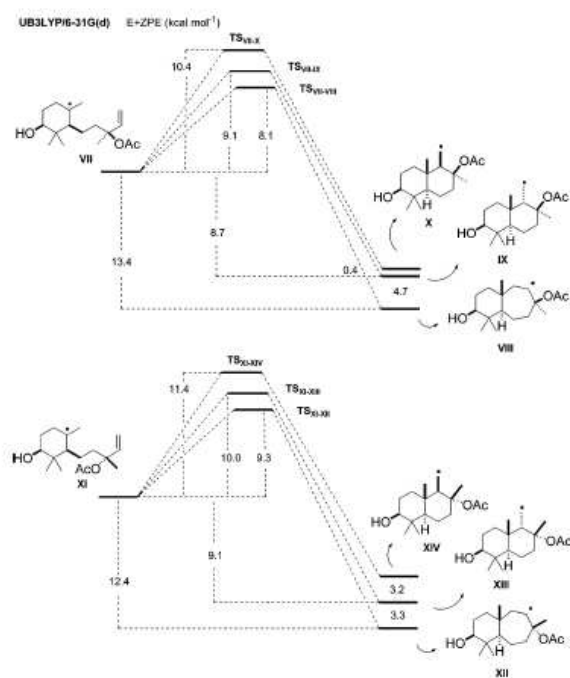


Figure 2. Activation and reaction energies for the formation of bicyclic derivatives from VII and XI.

intramolecular allylsilylation of alkynes developed by Yamamoto's group, a process which takes place via carbocationic intermediates.³³ From a synthetic point of view, therefore, novel alternative methods using free-radical chemistry seemed desirable. In this context, and bearing in mind the mechanisms discussed above, we anticipated that the cyclization of 5,5-disubstituted 6-heptynyl radicals might preferably take place in a 7-*endo*-dig manner to give seven-membered cycloalkenes. To check the feasibility and scope of this radical cyclization, we prepared epoxyalkyne 55 and epoxyalkenynes 56 and 57, via a simple sequence starting from the commercially available ketones 49–51 (Scheme 7), and treated them with a sub-stoichiometric quantity of Cp₂TiCl₂ (20 mol %), Mn dust, and the Me₂SiCl/2,4,6-collidine couple in dry THF.³⁴ The results are summarized in Table 2.

After 4 h of reaction, the titanocene(III)-catalyzed cyclization of epoxyalkyne 55 provided the seven-membered cycloalkene 58 (38% isolated yield), together with a lower proportion of 59. Under the same conditions, epoxyalkenynone 56 gave a mixture containing acetate 60 and conjugated diene 61, which became the main reaction product after a longer reaction time (16 h). A conjugated cycloheptadiene (64) was also the main cyclization product after 16 h of treatment of 57. There is solid

(32) (a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, 2001; pp 1140–1144. (b) Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron* 1982, 38, 2939–2947. (c) Baldwin, J. E. *Chem. Commun.* 1976, 734–736. (d) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *Chem. Commun.* 1976, 736–738.

(33) Imamura, K.; Yoshikawa, E.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 5339–5340.

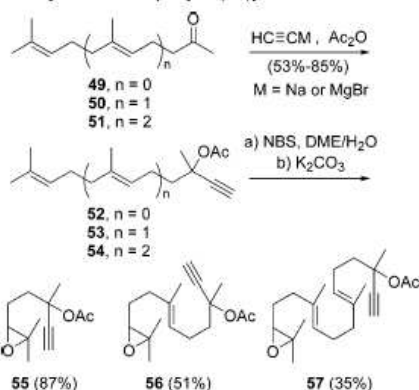
(34) It should be noted that when epoxyalkynes 55 and 56 were treated with stoichiometric quantities of titanocene(III), no seven-membered ring products were detected. These results, probably due to an increased premature trapping of intermediate radicals by the high concentration of titanocene species, reinforce the synthetic value of the catalytic procedure.

Table 2. Titanocene(III)-Catalyzed Cyclization of Epoxyalk(en)ynes 55–57

Epoxyde	Cyclization Products	Reaction Time
55	 58 (38%) ^a + 59 (34%) ^b	4 h
56	 60 (17%) ^c + 61 (19%) + 62 (21%)	4 h
56	 61 (31%) + 63 (16%)	16 h
57	 64 (11%) + 65 (6%)	16 h

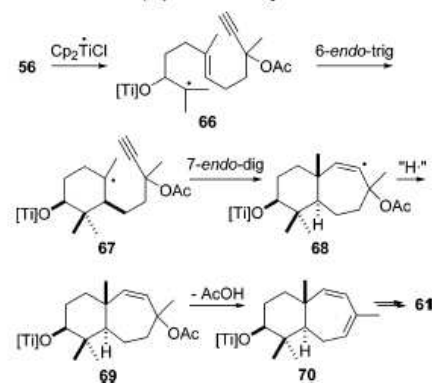
^a Diastereomer mixture (2:1 ratio). ^b Mixture of 1*R**,4*S** and 1*S**,4*S** diastereomers (2:1 ratio). ^c Only one isolated diastereomer (8*R** probable configuration).

Scheme 7. Synthesis of Epoxyalk(en)ynes 55–57



evidence to indicate that terminal vinyl radicals formed in titanocene-mediated 5-*exo*-dig cyclizations are reduced to the corresponding exocyclic alkenes by hydrogen abstraction from the THF used as solvent.¹⁰ The results shown in Table 2 suggest that internal vinyl radicals (such as **68**) derived from 7-*endo*-dig cyclizations might also be reduced by hydrogen abstraction from THF or collidine present in the medium to give the corresponding endocyclic alkenes (such as **69**) (see Scheme 8). Subsequently, the allylic tertiary acetate **69** would evolve toward the conjugated diene **70** by AcOH elimination. It should be noted that when we treated acetate **60** under similar conditions but in the absence of Cp₂TiCl₂, we recovered unchanged starting material and no diene **61** was detected, thus revealing the crucial role played by titanocene species in the elimination process. Moreover, the formation of a single stereoisomer of **60** and **62** showed the high sensitivity of the 6-*exo*-dig and 7-*endo*-dig

Scheme 8. Titanocene(III)-Mediated Cyclization of 56 into 61



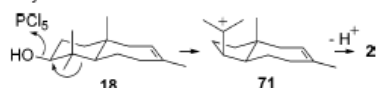
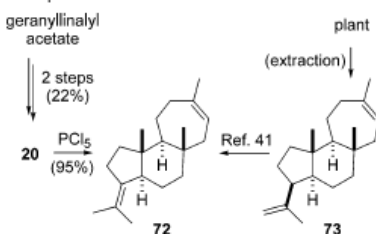
radical cyclizations against stereochemical factors, as occurred with the 6-*exo*-trig and 7-*endo*-trig processes.

To the best of our knowledge, the results presented in this section represent the first examples of 7-*endo*-dig carbocyclizations using free-radical chemistry reported to date.

Synthesis of Terpenoids Containing Seven-Membered Carbocycles. With the valuable intermediates **16**, **18**, and **20** in our hands, the synthesis of natural products **1–3** and related terpenoids containing seven-membered carbocycles seemed relatively easy. In fact, simple Dess–Martin oxidation (DMO) of **16** gave karahanaenone (**1**).³⁵ Thus, we completed the total synthesis of this aroma chemical from commercial linalyl acetate in only three steps (*m*-CPBA epoxidation,³⁶ titanocene-catalyzed

(35) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.*, in press.

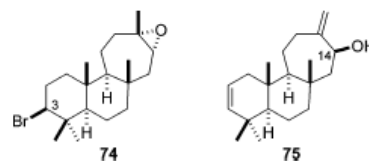
(36) Kametani, T.; Kurobe, H.; Nemoto, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1981, 756–760.

Scheme 9. Synthesis of **2** from **18** via Carbocation **71**Scheme 10. Total Synthesis of **72** and Its Chemical Correlation⁴¹ with Natural Valparane **73**

cyclization, and DMO) with a 38% overall yield, substantially improving previously described procedures.³⁷

Among the sesquiterpenoids with a daucane skeleton⁷ reported, one can find some confusing structural assignments.³⁸ Thus, the daucadiene structure **2** was originally assigned to a metabolite from the liverwort *Bazzania trilobata*,^{4a} but, two years later, its mirror image was proposed for another metabolite with different NMR data found in the hybrid cypress species \times *Cupressocyparis leylandii*.^{4b} In this context, we deemed that the chemical synthesis of **2** from **18** might help to resolve this discrepancy and establish an unambiguous synthetic reference for facilitating further elucidation of the structure of related natural products. For this purpose, we chose the well-established six- to five-membered ring contraction procedure employed by Ourisson and others.³⁹ Thus, we treated **18** with PCl_5 obtaining a 75% yield of **2**, presumably via tertiary carbocation **71** (Scheme 9). As this rearrangement does not affect the interannular junction,³⁹ the trans stereochemistry of **2** was guaranteed. NMR data of this synthetic product matched those reported for the metabolite found in the cypress species, thus confirming the structure and relative stereochemistry proposed by Cool for this natural product.^{4b} To the best of our knowledge, this is the first synthesis reported for dauca-4(11),8-diene (**2**) (three steps and 19% overall yield from nerolidyl acetate).

In 1990, Urones et al.⁴⁰ discovered a new type of diterpenoids with a novel trans/anti/trans-fused five-/six-/seven-membered tricyclic skeleton called valparane, which has eluded chemical synthesis until now. The success obtained in the preparation of **2** prompted us to choose valparane **72** as a synthetic target to check the usefulness of our method to build this type of terpenoid. Thus, we treated **20** with PCl_5 obtaining an excellent 95% yield of the expected product **72** (Scheme 10). Spectroscopic data of this product matched those of the semisynthetic derivative (**72**) prepared from natural valparane **73** by Urones'

Chart 2. Structures Proposed for Natural 3-Bromo-barekoxide (**74**)^{5a,b} and Laukarlaol (**75**)⁴³

group,⁴¹ thus confirming the structure proposed for the natural product. To the best of our knowledge, this is the first total synthesis of a valparane terpenoid described to date. It was achieved in only three steps from geranyl-linalyl acetate with a 21% overall yield (Scheme 10).

Marine natural products constitute one of the most exciting examples of chemical diversity. Many of them are biosynthesized by metabolic pathways exclusive to marine organisms and have shown an astonishing array of biological properties.⁴² In 1992, while studying pharmacologically active metabolites from sponges, Rudi and Kashman isolated barekoxide (**3**),^{5c} a marine diterpenoid with an unprecedented carbon skeleton, the structure of which was established with the aid of X-ray analysis of its 3-bromo-derivative **74**.^{5a,b} Three years later, Su et al. isolated the closely related terpenoid laukarlaol from the red alga *Laurencia karlae* and proposed the structure **75** on the basis of spectral data (Chart 2).⁴³

Barekoxide and laukarlaol attracted our attention not only because of the synthetic challenge they posed but also because of their intriguing biogenesis.^{5a,b} Therefore, we decided to attempt their chemical synthesis from **20** trying to corroborate structures **3** and **75**, provide chemical evidence concerning their biogenesis, and facilitate further biological analysis.⁴⁴ Dess–Martin oxidation of **20** gave ketone **76**, which, after treatment with *p*-toluenesulfonyl hydrazide, furnished tosylhydrazone **77** (Scheme 11). Catecholborane reduction⁴⁵ of **77** gave hydrocarbon **78**, and, finally, *m*-CPBA epoxidation of **78** took place selectively at the α -face of the molecule, providing a 71% yield of **3**. The spectroscopic data of synthetic **3** were in accordance with those reported for natural barekoxide,⁵ and thus we achieved the first chemical synthesis of this marine product in only six steps from geranyl linalyl acetate at an 8% overall yield.

Tosylhydrazone **77** also served as a branch point to start a divergent route toward authentic laukarlaol (Scheme 12). Thus, the treatment of **77** with sodium hydride gave diene **79**, which, as occurred with the closely related alkene **78**, underwent selective epoxidation at the α -face of the Δ^{13} double bond. NOE observed between H-14 and H₃-17 confirmed the α -disposition of the oxirane ring of **80** (see Figure 3).⁴⁶ Finally, the perchloric acid opening of epoxide **80** completed the total synthesis of alcohol **81** (seven steps with more than 8% overall yield), which

(37) (a) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Palomino, P. L. *Tetrahedron* 1994, 50, 13239–13250. (b) Uneyama, K.; Date, T.; Torii, S. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3160–3163.

(38) See, for example, the discussion concerning the relative stereochemistry of dauca-7,11-diene: (a) Cassidy, M. P.; Ghisalberti, E. L. *J. Nat. Prod.* 1993, 56, 1190–1193. (b) Bohlmann, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* 1982, 21, 2263–2267.

(39) (a) Harayama, T.; Shinkai, Y.; Hashimoto, Y.; Fukushi, H.; Inubushi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5241–5244. (b) Biellmann, J. F.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1962, 331–336.

(40) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Alonso, C. A.; Diez, D.; Garrido, N. M.; Oliva, I. M.; Rodilla, J. S.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 4501–4504.

(41) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Alonso, C.; Oliva, I. M.; Garrido, N. M.; Martín, D. D.; Lithgow, A. M. *Tetrahedron* 1993, 49, 4051–4062.

(42) (a) Salomon, C. E.; Magarvey, N. A.; Sherman, D. V. *Nat. Prod. Rep.* 2004, 21, 105–121. (b) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* 2004, 21, 1–49 and previous issues in this series.

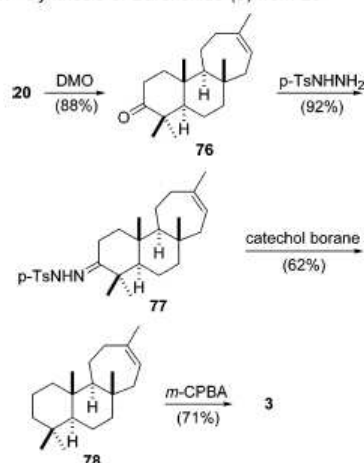
(43) Su, J. Y.; Zhong, Y. L.; Zeng, L. M.; Wu, H. M.; Ma, K. *Phytochemistry* 1995, 40, 195–197.

(44) Barekoxide was isolated from the sponge *Chelonophylla erecta*, the extract of which showed antitumoral activity (cf., ref 5c).

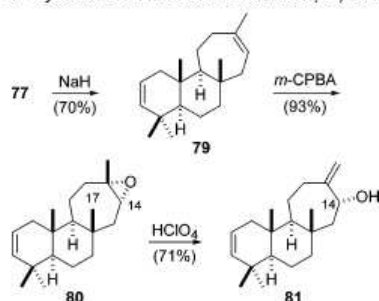
(45) Yee, N. K. N.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4598–4608.

(46) The interatomic distance between H-14 and H-17 of **80** is 2.757 Å in the minimized energy conformation shown in Figure 3 (CS ChemBats3D Pro, MOPAC).

Scheme 11. Synthesis of Barekoxide (3) from 20



Scheme 12. Synthesis of Authentic Laukarlaol (81) from 20



showed spectroscopic data matching those reported for natural laukarlaol.⁴⁷ Therefore, the relative 14S* stereochemistry (75) originally proposed for this natural product⁴³ should be revised to the 14R* one depicted in 81.

The results shown in this section confirm the utility of titanocene(III)-catalyzed radical cyclizations for the straightforward synthesis of mono (1), sesqui (2), and diterpenoids (3, 72, and 81) with different carbon skeletons containing a seven-membered carbocycle.

Biogenetic Discussion. The new findings concerning the intrinsic tendency shown by radicals 22, 33, 34, 41, and 42 (with a substitution pattern characteristic of the linalyl, nerolidyl, and geranyl linalyl systems) to undergo 7-*endo* cyclizations led us to consider the possible implications of this phenomenon in the biosynthesis of 1–3. Linalyl, nerolidyl, and geranyl linalyl pyrophosphate esters and the corresponding alcohols are recognized among the acyclic biogenetic parents of mono-, sesqui-, and diterpenoids, together with their allylic isomers, the geranyl, farnesyl, and geranyl geranyl systems, respectively.^{2,48} Furthermore, it is generally assumed that the enzyme-catalyzed cyclization of these precursors toward the different terpenoid skeletons takes place via hypothetical carbocation intermediates.^{2,48} Nevertheless, apart from the currently well-studied enzymatic cyclization of squalene and oxidosqualene to sterols

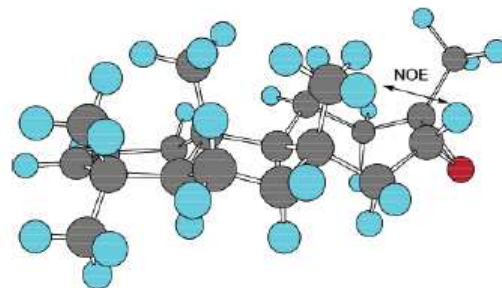


Figure 3. Minimized energy conformation of 80. NOE between H-14 and H-17. Red = O, gray = C, blue = H.

and triterpenes,⁴⁹ there is no conclusive evidence proving the true nature of the cyclization mechanisms involved in the biogenesis of many other terpenoids. In this context, it has been proposed that the biosynthesis of daucane sesquiterpenoids (such as 2) and the diterpenoid barekoxide (3) occurs via conventional carbocationic cyclization of the corresponding nerolidyl and geranyl linalyl precursors.^{5a,b,50} On subjecting linalyl, nerolidyl, and geranyl linalyl derivatives to carbocationic-type cyclizations, however, different researchers have obtained six-membered cyclic ethers (presumably via intramolecular oxygen trapping of the corresponding carbocation intermediates), but seven-membered carbocycles have never been reported.⁵¹ These results suggest that the behavior shown by 22, 33, 34, 41, and 42 only applies to free-radical intermediates and not to their carbocationic counterparts. Obviously, these observations do not constitute a conclusive argument in favor of radical metabolite intermediates but suggest that the possibility that radical cyclizations are involved in the biosynthesis of some terpenoids with seven-membered carbocycles cannot be completely ruled out. In this sense, the biogenesis of marine barekane diterpenoids is especially interesting.⁵² Thus, the co-occurrence of the bromoderivative 74 together with barekoxide (3) in the red alga *Laurencia luzonensis*^{5a,b} might well point to a biogenetic cyclization initiated by bromine radical addition, a well-known chemical process.⁵³ In light of recent findings, the alternative bromonium-ion-initiated cationic cyclization proposed by Kuniyoshi et al.^{5a,b} seems quite unlikely because Carter-Franklin and Butler have shown how enzymes such as vanadium bromoperoxidase, which catalyzes this type of cationic process, produce tetrahydropiranyl ethers and snyderol derivatives but not seven-membered carbocycles.⁵⁴

(49) For excellent reviews on this subject, see: (a) Hohino, T.; Sato, T. *Chem. Commun.* 2002, 291–301. (b) Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 2812–2833. (c) Abe, I.; Rohmer, M.; Prestwich, G. D. *Chem. Rev.* 1993, 93, 2189–2206. For more recent reports, see: (d) Nishizawa, M.; Yadav, A.; Iwamoto, Y.; Imagawa, H. *Tetrahedron* 2004, 60, 9223–9234. (e) Hess, B. A., Jr. *Org. Lett.* 2003, 5, 165–167. (f) Hess, B. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10286–10287.

(50) Ghisalberti, E. L. *Phytochemistry* 1994, 37, 597–623.
(51) (a) Uyanic, M.; Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* 2005, 7, 1601–1604. (b) Khomenko, T. M.; Tatarova, L. E.; Korzhagina, D. V.; Barkhash, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* 2002, 38, 498–506. (c) Polovinca, M. P.; Korzhagina, D. V.; Gatilov, Y. V.; Bagrianskaya, I. Y.; Barkhash, V. A.; Shcherbukhin, V. V.; Zefirov, N. S.; Parutskii, V. B.; Ungur, N. D.; Vlad, P. F. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1509–1517. (d) Kametani, T.; Fukumoto, K.; Kurobe, H.; Nemoto, H. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3653–3656.

(52) We propose the name “barekane” for the diterpenoid skeleton shared by 3, 74, and 81.

(53) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed.; Plenum Press: New York, 1990; Part A, pp 695–701.

(54) Carter-Franklin, J. N.; Butler, A. J. *Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15060–15066.

(47) A copy of the ¹H NMR spectrum of synthetic 81 and a table with ¹³C NMR data of 81 and natural laukarlaol⁴³ are given for comparison as Supporting Information.

(48) For a review on the biosynthesis of C₅–C₂₅ terpenoids, see: Dewick, P. M. *Nat. Prod. Rep.* 2002, 19, 181–222 and previous issues in this series.

Conclusions

We have developed a new strategy for the straightforward synthesis of seven-membered carbocycles, based on titanocene(III)-catalyzed 7-*endo*-dig and 7-*endo*-trig cyclizations via free-radical chemistry. This procedure has proved to be useful for the preparation of several natural products including mono-, sesqui-, and diterpenoids with different skeletons containing cycloheptane rings. We have also provided theoretical and experimental evidence in support of a plausible mechanism to rationalize the preference for the unusual 7-*endo* cyclization mode shown by radicals with substitution patterns characteristic of the linalyl, nerolidyl, and geranyl linalyl systems. In light of these chemical findings, we discuss the potential involvement of radical cyclizations in the biosynthesis of some terpenoids with seven-membered carbocycles. We are currently engaged in the total synthesis of aspergilloxide (4) in the hope of extending the scope of our method to the chemical preparation of bioactive sesterterpenoids found in marine organisms.

Computational Methods

Calculations were performed with the Gaussian 03 series of programs.⁵⁵ The geometries of all intermediates were optimized at the DFT level using the B3LYP hybrid functional,⁵⁶ using the standard 6-31G(d) basis set for C, H, and O. Transition states were graphically located. Harmonic frequencies were calculated at the same level of theory to characterize the stationary points and to determine the zero-point energies (ZPE). Final energies include ZPE correction without scaling. Intrinsic reaction coordinate (IRC) studies were performed to ensure connection between reagents and products. The bonding characteristics of the different stationary points were analyzed by means of the Natural Bond Orbital (NBO) analysis of Weinhold et al.⁵⁷

Experimental Section

General. For the reactions with titanocene, all solvents and additives were thoroughly deoxygenated prior to use. Although all structures are drawn as one enantiomers, the synthesized compounds are racemic. Substances 7,⁵⁸ 8,⁵⁹ 9,¹⁸ and 10¹⁸ were prepared according to published procedures. The following known compounds were isolated as pure samples and their NMR spectra were identical to the reported compounds: 1,³ 2,^{4b} 3,⁵ 11,⁶⁰ 16,¹⁸ 17,¹⁸ 18,¹⁸ 19,¹⁵ 21,¹⁵ 52,⁶¹ 53,⁶² 55,⁶³ and 72.⁴¹ Preparation procedures for substrates 11–13 and 52–57 as well as physical and spectroscopic data for 12–15, 20, 56–65, 76–80, and 5-hydroxy-1,4,4-trimethylcycloheptyl acetate are given as Supporting Information.

Model Procedure for Titanocene(III)-Catalyzed Cyclizations. Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp₂TiCl₂ (0.5 mmol) and Mn dust (20 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). A solution of epoxide (2.5 mmol), 2,4,6-collidine (20 mmol), and Me₃SiCl (10 mmol) in THF (2 mL) was then added, and the mixture was stirred for 16 h. The reaction was quenched

with 2 N HCl and extracted with *t*-BuOMe. The organic layer was washed with brine, dried with anhyd Na₂SO₄, and the solvent was removed. The residue was dissolved in THF (20 mL) and stirred with Bu₄NF (10 mmol) for 2 h.⁶⁴ The mixture was then diluted with *t*-BuOMe, washed with brine, dried with anhyd Na₂SO₄, and the solvent was removed. The products were isolated by flash chromatography of the residue to give the corresponding carbocycles at the yields referred to in Tables 1 and 2.

Synthesis of Daucadiene 2. A solution of 18 (70 mg, 0.31 mmol) and PCl₅ (72 mg, 0.34 mmol) in a benzene:toluene mixture (15 mL, 2:1) was stirred for 1 h at 0 °C. The reaction was quenched with 5% aqueous K₂CO₃, extracted with *t*-BuOMe, washed with water, dried with anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane) to give 2^{4b} (47 mg, 75%) as a colorless oil.

Synthesis of Valparane 72. A solution of 20 (17 mg, 0.06 mmol) and PCl₅ (15 mg, 0.07 mmol) in a benzene:toluene mixture (15 mL, 2:1) was stirred for 1 h at 0 °C. The reaction was quenched with 5% aqueous K₂CO₃, extracted with *t*-BuOMe, washed with water, dried with anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. The residue was chromatographed (hexane) to give 72⁴¹ (15 mg, 95%) as a colorless oil.

Preparation of Ketone 76. A solution of 20 (290 mg, 1.06 mmol) and Dess–Martin periodinane (1.50 g, 2.84 mmol) in wet CH₂Cl₂ (33 mL) was stirred for 45 h at room temperature. The reaction was diluted with *t*-BuOMe, washed with a 1:1 mixture of 10% aqueous Na₂S₂O₃ and saturated NaHCO₃ solutions, washed with water, dried with anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (4:1 hexane:*t*-BuOMe) to give 76 (253 mg, 88%).

Preparation of Tosylhydrazone 77. A solution of 76 (231 mg, 0.80 mmol) and TsNHNH₂ (223 mg, 1.20 mmol) in absolute EtOH (10 mL) was refluxed for 2 h. The solvent was removed, and the residue was submitted to flash chromatography (4:1 hexane:*t*-BuOMe) to give 77 (334 mg, 92%).

Preparation of Tricyclic Alkene 78. Catecholborane (0.21 mL of 1 M in THF, 0.21 mmol) was added to a solution of 77 (32 mg, 0.07 mmol) in CH₂Cl₂ at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then for 1 h at room temperature. MeOH (1 mL) and NaOAc (44 mg, 0.42 mmol) were then added. This mixture was stirred at room temperature for another 16 h, diluted with *t*-BuOMe, washed with water, dried with anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was removed. The residue was chromatographed (hexane) to give 78 (12 mg, 62%).

Synthesis of Barekoxide (3). A mixture of 78 (8 mg, 0.03 mmol) and *m*-CPBA (18 mg, 0.07 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was diluted with CH₂Cl₂, washed with water, dried with anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (95:5 hexane:*t*-BuOMe) to give barekoxide³ (3) (6 mg, 71%) as a white solid, mp 86–90 °C (lit.^{5a,b} mp 140 °C).

Preparation of Tricyclic Diene 79. A mixture of 77 (290 mg, 0.64 mmol) and NaH (763 mg, 31.7 mmol) in toluene (10 mL) was boiled under reflux for 1 h. The reaction was diluted with *t*-BuOMe, washed with water, dried with anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. The residue was chromatographed (hexane) to give 79 (121 mg, 70%).

Preparation of Epoxide 80. A solution of 79 (70 mg, 0.26 mmol) and *m*-CPBA (44 mg, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred for 30 min at 0 °C. The reaction was diluted with CH₂Cl₂, washed with water, dried with anhydrous Na₂SO₄, and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (95:5 hexane:*t*-BuOMe) to give 80 (69 mg, 93%).

Synthesis of Authentic Laukarlaol (81). Two drops of 60% HClO₄ were added to a solution of 80 (17 mg, 0.06 mmol) in DMF (2 mL) at

(55) Frisch, M. J.; et al. *Gaussian 03*, revision B.03; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 2003.

(56) (a) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* 1988, 38, 3098–3100. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785–789.

(57) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* 1988, 88, 899–926.

(58) Rodriguez, J.; Dulcore, J. P. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 469–471.

(59) Cernigliaro, C. J.; Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3622–3624.

(60) Miyase, T.; Ueno, A.; Takizawa, N.; Kobayashi, H.; Karasawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 1109–11017.

(61) Anjum, S.; Marco-Contellés, J. *Tetrahedron* 2005, 61, 4793–4803.

(62) Fürstner, A.; Hammen, P. *Chem. Commun.* 2004, 2546–2547. See also ref 60.

(63) Torii, S.; Uneyama, K.; Tanaka, H.; Yamanaka, T.; Yasuda, T.; Ono, M.; Kohmoto, Y. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 3312–3315.

(64) In some experiments, acidic quenching was enough to promote the desilylation reaction.

room temperature. The reaction was stirred for 16 h and then diluted with *t*-BuOMe, washed with water, dried with anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (4:1 hexane:*t*-BuOMe) to give **81** (12 mg, 71%) as a white solid, mp 105–106 °C (lit.⁴³ mp 128–129) with NMR and mass spectra matching those reported for natural laukarlaol.⁴³ EIHRMS calcd for C₂₀H₃₂O *m/z* 288.2453, found *m/z* 288.2453.

Acknowledgment. We thank the Spanish “Junta de Andalucía” for financial support (research group FQM339), Dr. A. F. Barrero for his collaboration in the early stage of this work, and our English colleague Dr. J. Trout for revising our text. J.J. and J.L.O.-L. thank the Spanish Ministry of Education and Science for grants enabling them to pursue these studies. D.J.C. and E.B. thank the Spanish Ministry of Education and Science

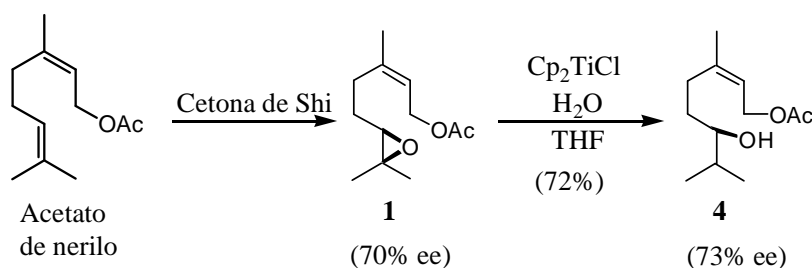
for Project CTQ2004-02040/BQU and the “Centro de Computación Científica (UAM)” for computation time.

Supporting Information Available: Preparation procedures for substrates **11–13** and **52–57** as well as physical and spectroscopic data for **12–15**, **20**, **56–65**, **76–80**, and 5-hydroxy-1,4,4-trimethylcycloheptyl acetate. A comparison between ¹³C NMR data reported for natural laukarlaol⁴³ and those from synthetic **81**. Complete ref 55 with the full authors list. Copies of the ¹H or ¹³C NMR spectra for all of the new compounds. Atomic coordinates and energies for stationary points. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JA054316O

B. Síntesis enantioselectiva de α -Ambrinol catalizada por Ti(III)

Como se ha comentado anteriormente en el capítulo I la combinación de métodos de epoxidación asimétrica, como el desarrollado por Shi,⁷⁴ con la apertura homolítica de epóxidos mediante $\text{Cp}_2\text{TiCl} / \text{H}_2\text{O}$ ha permitido la síntesis enantioselectiva de alcoholes anti-Markovnikov a partir de alquenos proquirales (Esquema 59).



Esquema 59

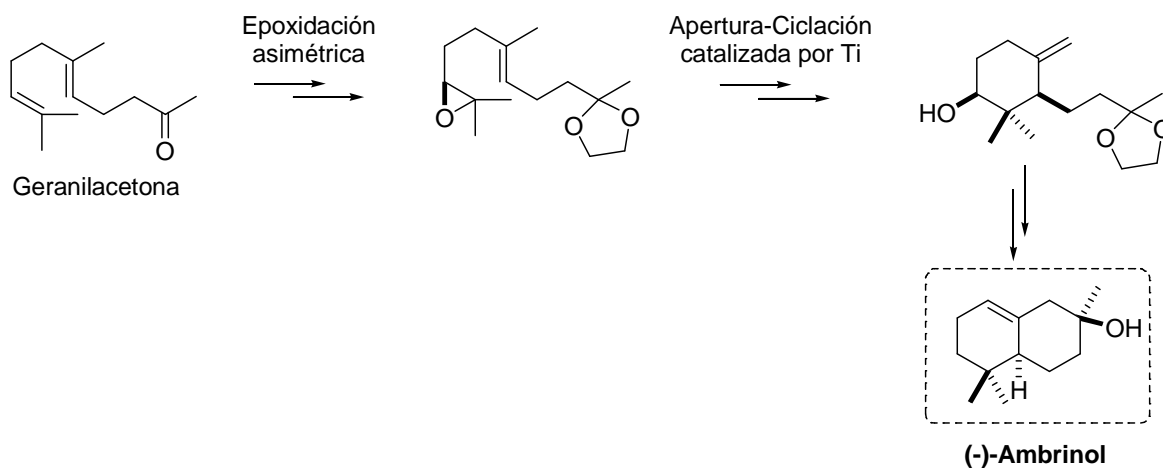
La apertura homolítica del epóxido transcurre de forma completamente regioselectiva e irreversible²⁰ y tiene lugar con retención completa de la configuración del centro quiral del epóxido, dando lugar a un alcohol secundario enantioméricamente enriquecido. Esta secuencia de epoxidación asimétrica y apertura homolítica del epóxido podría utilizarse para una síntesis general de alcoholes quirales.

En procesos más complejos, como pueden ser los procesos de ciclación, este estereocentro condicionaría el resto de estereocentros de la molécula.

De esta manera, una estrategia de epoxidación enantioselectiva de poliprenos comerciales, seguida de una ciclación radicalaria catalizada por Ti^{III} del epoxiderivado obtenido permitiría la síntesis enantioselectiva de terpenos cíclicos.

⁷⁴ Wang, Z-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3099-3104.

²⁰ 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 224

Para demostrar la utilidad de esta estrategia hemos descrito la primera síntesis enantioselectiva de (-)- α -ambrinol a partir de geraniacetona comercial (Esquema 224). Los pasos clave de la síntesis son la epoxidación asimétrica de Jacobsen del polipreno de partida y su posterior apertura radicalaria / ciclación estereoselectiva catalizada por titanio.

Titanium-Catalyzed Enantioselective Synthesis of α -Ambrinol

José Justicia,^{a,*} Araceli G. Campaña,^a Btissam Bazdi,^a Rafael Robles,^a
Juan M. Cuerva,^{a,*} and J. Enrique Oltra^{a,*}

^a Department of Organic Chemistry, University of Granada, Faculty of Sciences, Campus Fuentenueva s/n, 18071 Granada, Spain
Fax: (+34)-958-248-437; e-mail: joltra@ugr.es or jjusti@ugr.es

Received: October 23, 2007; Published online: February 26, 2008

Abstract: We describe the first enantioselective synthesis of the odorant compound (–)- α -ambrinol (96% *ee*) from commercial geranylacetone. The key steps are a Jacobsen's asymmetric epoxidation and a titanium-catalyzed stereoselective cyclization initiated by radical epoxide opening. The oxirane ring opening proceeds with retention of configuration at the epoxide chiral center, giving a secondary alcohol which can be advantageously exploited to raise the

ee provided by the synthetic sequence. We also synthesized (+)- α -ambrinol by a closely related procedure, showing the synthetic versatility of combining titanium-catalyzed cyclization with Jacobsen's epoxidation reactions.

Keywords: α -ambrinol; asymmetric epoxidation; catalysis; titanium; total synthesis

Introduction

Between 1988 and 1994 RajanBabu and Nugent introduced the use of bis(cyclopentadienyl)titanium chloride (Cp_2TiCl)^[1] for the homolytic opening of epoxides.^[2] This reagent has since become a powerful tool in organic synthesis,^[3] especially after the catalytic version developed by Gansäuer et al., which uses 2,4,6-collidine hydrochloride as titanocene-regenerating agent.^[4] Subsequently we developed an alternative titanocene-regenerating agent, a mixture of Me_3SiCl and 2,4,6-collidine,^[5] which has been used both by us and other authors for the total synthesis of several C-3 hydroxylated terpenoids in racemic form, including monoterpenoids such as karahanaenone,^[6] sesquiterpenoids such as *trans*-4(11),8-daucadiene,^[6] isodrimenediol,^[7] and 3 β -hydroxydihydroconfertifolin,^[7] diterpenoids such as 3 β -hydroxymanool,^[8] rostratone,^[9] barekoxide,^[6] laukarlaool,^[6] and sclareol oxide,^[10] meroterpenoids such as zonarone and zonarol,^[11] and triterpenoids such as 3 β -hydroxymalabarica-14(26),17*E*,21-triene^[8] and achilleol A.^[12] In contrast, Cp_2TiCl has scarcely been used for the enantioselective synthesis of natural products.^[13]

In mammals the enzyme-catalyzed enantioselective epoxidation of squalene followed by cascade-cyclization of (*S*)-2,3-oxidosqualene leads to enantiomerically pure triterpenoids and steroids.^[14] Thus, the enzyme squalene epoxidase may be regarded not only as being responsible for the hydroxy group located at C-3 in sterols but also for the absolute configuration

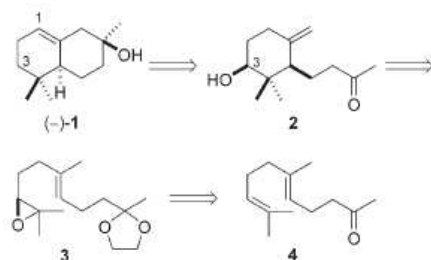
of all mammalian steroids and triterpenoids. The carbocationic character of the enzyme-catalyzed cyclization of oxidosqualene is well established.^[14] Nevertheless, Breslow, Pattenden and other authors have shown that radical cascade cyclizations, initiated by different means, can advantageously compete with carbocationic cyclizations in organic synthesis.^[15] Inspired by these observations, we deemed that a combined strategy of enantioselective epoxidation of commercial polyprenes, followed by Ti-catalyzed radical cyclization of the epoxy derivative obtained, might facilitate the enantioselective synthesis of cyclic terpenoids, including those lacking any OH group at C-3. To check our hypothesis we chose α -ambrinol (**1**) as synthetic target.

Results and Discussion

The levorotatory enantiomer of α -ambrinol (–)-**1** is one of the most characteristic components of ambergris, a concretion formed in the intestinal tract of some whales, and is very sought after in perfumery.^[16] The dextrorotatory enantiomer (+)-**1** is also an appreciated odorant because of its strong dry, earthy, musty smell, quite different from that of the natural enantiomer.^[16c] There are some procedures described for the synthesis of α -ambrinol (**1**) in racemic form.^[16a,17] To the best of our knowledge, however, an enantioselective total synthesis for either (–)-**1** or (+)-**1** has not

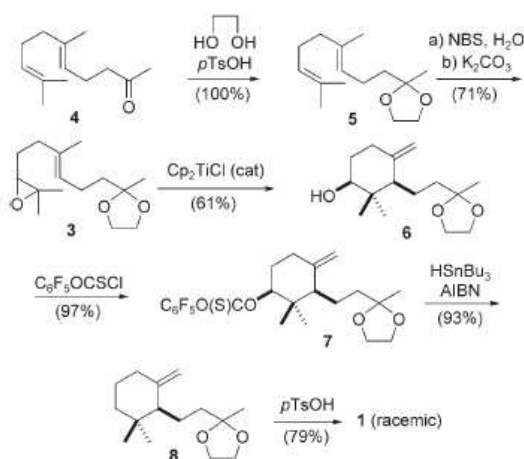
been described,^[18] in spite of the known influence of chirality on odorant properties.^[16c,18,19]

The retrosynthetic analysis depicted in Scheme 1 suggested to us that (–)- α -ambrinol might be obtained in relatively few steps from commercial geranylacetone (4). The key steps of the synthesis would be the enantioselective epoxidation of protected geranylacetone followed by the diastereoselective Ti-catalyzed cyclization of epoxide 3.



Scheme 1. Retrosynthetic analysis for (–)-1.

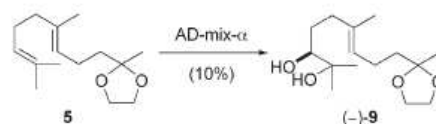
To check our retrosynthetic analysis we first prepared racemic α -ambrinol (1) starting from commercially available geranylacetone (4) (Scheme 2), which was transformed into epoxide 3 in three steps using a well-established procedure.^[8] Stereoselective Ti-catalyzed cyclization of 3 afforded a 61% yield of alcohol 6.^[8] It should be noted that neither regioisomers with an endocyclic double bond nor stereoisomers of 6 were detected. Theoretical and experimental evidence reported by our group suggest that this reaction proceeds *via* stereoselective 6-*endo* cyclization of the tertiary radical generated by the Ti-catalyzed epoxide opening and, under anhydrous conditions, ends with



Scheme 2. Synthesis of racemic α -ambrinol (1).

the regioselective formation of the exocyclic double bond.^[8] Deoxygenation of 6 according to the Barton–McCombie procedure^[20] gave a 90% yield of protected ketone 8. Finally, deprotection of the masked ketone 8 followed by Prins-type^[21] stereoselective cyclization of 2 was accomplished in only one step and a 79% yield of 1 was obtained by simple acid catalysis. In this way we obtained racemic 1 in seven steps, in 31% overall yield.

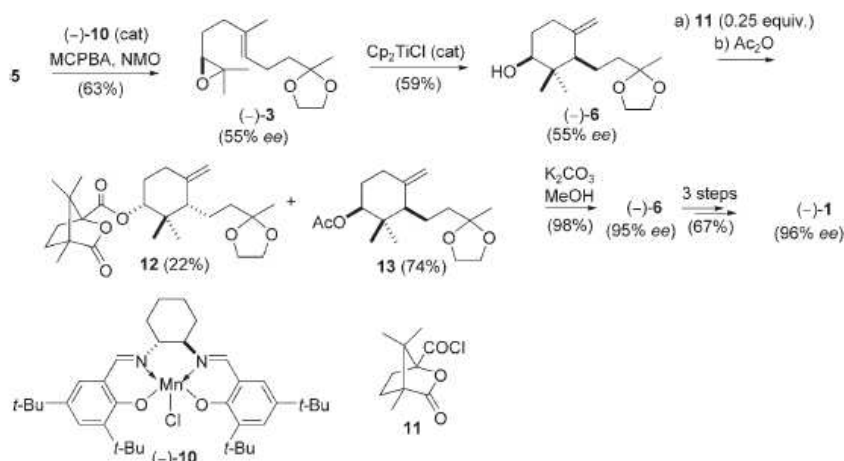
Once we were confident about the viability of the synthesis described in Scheme 2, we decided to attempt the enantioselective version of the process. Vidari et al.^[22] have described an efficient, highly enantioselective dihydroxylation of geranyl acetate (92% yield, 98% *ee*) employing the AD-mix system developed by Sharpless and co-workers.^[23] In our case, however, treatment of 5 with AD-mix- α gave only a 10% yield of diol (–)-9 (Scheme 3), which still had to be transformed into epoxide 3. This low yield prompted us to discard this procedure and assay other methods for the single-step synthesis of optically active 3.



Scheme 3. Asymmetric dihydroxylation of 5 employing AD-mix- α .

The asymmetric epoxidation of 5 by Shi's procedure^[24] gave (+)-3 in 33% yield and a moderate enantiomeric excess (32% *ee*). Finally, the enantioselective epoxidation of 5 with the aid of the Mn-based Jacobsen's catalyst (–)-(10)^[25] provided (–)-3 ($[\alpha]_D^{20}$: –5.2) in a moderate 39% yield, a medium 55% *ee*,^[26] and an excellent regioselectivity. What is more, 50% of the starting diene 5 was recovered unchanged. Its treatment under Jacobsen epoxidation conditions again raised the overall yield of epoxide (–)-3 to 63% (Scheme 4). Ti-catalyzed cyclization of (–)-3 gave alcohol (–)-6 ($[\alpha]_D^{20}$: –4.4) with a 55% *ee*^[26] identical to that of the starting epoxide. This observation confirms that the Ti-catalyzed cyclization of 3 to 6 occurs with retention of configuration at the epoxide chiral center. This supports our hypothesis that a judicious combination of asymmetric epoxidation and Ti-catalyzed radical cyclization reactions might be advantageously exploited for the enantioselective synthesis of cyclic terpenoids.

At this point we realized that (1*S*)-(–)-camphanic chloride (11) reacted much faster with (+)-6 than with (–)-6, providing an effective tool to raise the *ee* of the levorotatory alcohol. Thus, treatment of the enantioenriched mixture of (–)-6 and (+)-6 (77.5/22.5

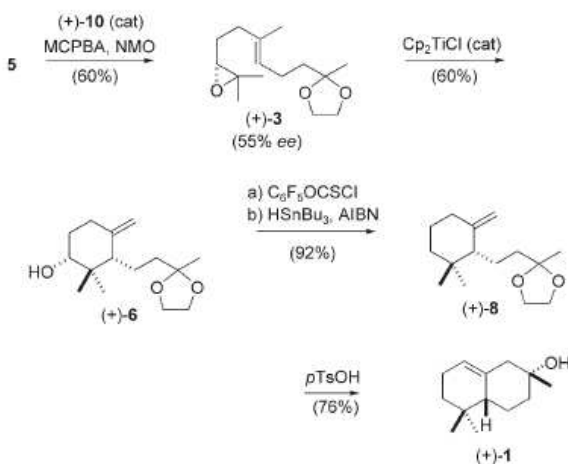
Scheme 4. Enantioselective synthesis of $(-)$ -1.

ratio) with a substoichiometric proportion of **11** (0.25 equiv.), followed by addition of acetic anhydride gave (in a one-pot reaction) a mixture of camphanate **12** and acetate **13** (Scheme 4), which are easily separable by flash chromatography.^[27] Simple saponification of **13** regenerated alcohol $(-)$ -**6** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.8) with a 95% *ee*.^[26] Finally, following the same procedure **6** was converted into $(-)$ -**1** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -122.2) (96% *ee*).^[26] Thus, the total synthesis of $(-)$ -**1** from commercial geranylacetone (**4**) was completed in eight steps and afforded an overall yield of 18%.

Mimicking what occurs in nature, in the synthetic sequence depicted in Scheme 4 enantioselection was introduced at the epoxidation step catalyzed by Ja-

cobsen's complex $(-)$ -**10**. As the antipode $(+)$ -**10** is also commercially available, we could furthermore prepare unnatural $(+)$ - α -ambrinol, taking advantage of this catalyst as depicted in Scheme 5. Thus, as we expected, the enantioselective epoxidation of **5** with the aid of catalyst $(+)$ -**10** gave a 60% yield (two turnovers) of $(+)$ -**3** with a 55% *ee*.^[26]

In this way we were able to accomplish the total synthesis of enantioenriched^[28] $(+)$ -**1** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+81.8$) from commercial **4** in only six steps, with an overall yield of 25%. More importantly, we thus showed that the combination of Jacobsen's asymmetric epoxidation and Ti-catalyzed cyclization reactions constitutes a versatile procedure which might be used for the enantioselective synthesis of both optical antipodes of cyclic terpenoids with or without an OH group at C-3.

Scheme 5. Enantioselective synthesis of $(+)$ -1.

Conclusions

We describe here the first enantioselective synthesis of the odorant $(-)$ - α -ambrinol (96% *ee*), by combining Jacobsen's asymmetric epoxidation and Ti-catalyzed stereoselective cyclization reactions. The cyclization reaction was initiated by radical epoxide opening and proceeded with retention of configuration at the epoxide chiral center to give a secondary alcohol that can be advantageously exploited to raise the *ee* provided by the synthetic sequence. We also describe the synthesis of the unnatural enantiomer $(+)$ - α -ambrinol by a closely related procedure, thus showing the synthetic versatility of this method. At the moment we are trying to extend this strategy to the enantioselective synthesis of other marine terpenoids with biological activity.

Experimental Section

General Details

Deoxygenated solvents and reagents were used for all reactions involving Cp_2TiCl_2 . THF was freshly distilled from Na, while CH_2Cl_2 and benzene were freshly distilled from CaH_2 . Products were purified by flash chromatography on Merck silica gel 50 (eluent are given in parenthesis). Yields refer to analytically pure samples. IR spectra were recorded using a Satellite FTIR spectrometer. Optical rotations were measured in a Perkin–Elmer 341 digital polarimeter and are reported as follows: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c in g per 1 mL solvent). NMR spectra were recorded in a Variant 400 L900 NMR spectrometer. ^1H NMR: CDCl_3 ($\delta=7.26$ ppm) in the indicated solvent as internal standard in the same solvent. ^{13}C NMR: CDCl_3 ($\delta=77.16$ ppm) as internal standard in the same solvent; coupling constants measured in Hz and always given as $J_{\text{H,H}}$ coupling constants. Enantiomeric excesses were measured employing an HPLC Waters 2690 apparatus using a Waters PAD 996 detector and a Daicel Chiral Pak AD 0.46 cm \times 25 cm column. Compound **5** has been previously described.^[29] Racemic **3** was obtained as described in a previous paper.^[8]

Synthesis of Epoxide (–)-3

m-Chloroperbenzoic acid (MCPBA, 70% purity) (380 mg, 1.7 mmol) was added to a mixture of compound **5** (200 mg, 0.84 mmol), 4-methylmorpholine *N*-oxide (NMO) (564 mg, 4.2 mmol), and catalyst (–)-**10** (34 mg) in CH_2Cl_2 (10 mL) at -40°C . The mixture was stirred for 8 h at -40°C . CH_2Cl_2 (20 mL) was then added and the solution was washed with aqueous NaOH (2N), dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane: EtOAc, 8:2) to yield epoxide (–)-**3** as a colorless oil; yield: 134 mg (63% after 2 turnovers); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -5.2 (c 1.33, CHCl_3); 55% *ee*.^[26] ^1H and ^{13}C NMR spectra matched those described in a previous paper.^[8]

Synthesis of Epoxide (+)-3

Following the procedure described above but using (+)-**10** instead of (–)-**10** as catalyst, epoxide (+)-**3** was obtained as a colorless oil; yield: 60%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+5.2$ (c 1.54, CHCl_3); 55% *ee*.^[26]

Ti-Catalyzed Cyclization of 3

Deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp_2TiCl_2 (98 mg, 0.39 mmol) and Mn dust (860 mg, 15.7 mmol) under an argon atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned green (about 15 min). A solution of epoxy alkene **3** (500 mg, 1.96 mmol) and 2,4,6-collidine (1.8 mL) in THF (5 mL) and Me_3SiCl (1.0 mL) were then added simultaneously and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. Brine was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane: EtOAc, 85:15) giving alcohol **6** as a colorless oil; yield: 305 mg (61%); ^1H and ^{13}C NMR spectra matched those previously described.^[8]

Synthesis of Alcohol (–)-6

Following the procedure described above but using epoxide (–)-**3** as starting material, alcohol (–)-**6** was obtained as a colorless oil; yield: 59%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4.4 (c 1.2, CHCl_3); 55% *ee*.^[26]

Synthesis of Alcohol (+)-6

Following the procedure described above but using epoxide (+)-**3** as starting material, alcohol (+)-**6** was obtained as a colorless oil; yield: 60%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+4.4$ (c 1.6, CHCl_3).

Enantioselective Discrimination between Alcohols (+)-6 and (–)-6 by (1S)-(–)-Camphanic Chloride

DMAP (47 mg, 0.39 mmol), pyridine (31 μL), and (1S)-(–)-camphanic chloride (21.6 mg, 0.1 mmol) were added to a solution of enantioenriched alcohol (–)-**6** (55% *ee*) (100 mg, 0.39 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL). The solution was stirred for 24 h at room temperature. Subsequently, Ac_2O (37 μL , 0.39 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The solvent was then removed and the residue was submitted to flash chromatography (hexane: EtOAc, 8:2) to yield camphanate **12** (yield: 37 mg, 22%) and acetate **13** (yield: 85 mg, 74%).

Compound **12**: Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta=4.85$ (br s, 1H), 4.80 (dd, $J=11.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.64 (br s, 1H), 3.95 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

Compound **13**: Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta=4.87$ (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.28 (dd, $J=11.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.93 (m, 4H), 2.43 (dt, $J=13.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

Saponification of Acetate 13

K_2CO_3 (200 mg, 1.45 mmol) was added to a solution of acetate **13** (85 mg, 0.29 mmol) in MeOH (5 mL) and the mixture was stirred for 7 h at room temperature. The solvent was then removed, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane: EtOAc, 7:3) to afford alcohol (–)-**6** as a colorless oil; yield: 72 mg (98%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.8 (c 0.8, CHCl_3); 95% *ee*.^[26]

Preparation of Thionocarbonate 7

Pentafluorophenyl chlorothionoformate (150 mg, 0.57 mmol) was added to a solution of **6** (70 mg, 0.28 mmol) and DMAP (102 mg, 0.84 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) at 0°C and the solution was stirred at room temperature for 5 h. Fresh CH_2Cl_2 (40 mL) was then added and the mixture was washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane: EtOAc, 95:5) to afford thionocarbonate **7** as a colorless oil; yield: 130 mg (97%); IR (film): $\nu_{\text{max}}=2954, 2877, 1523, 1378, 1306, 1144, 1059, 998, 954$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta=5.12$ (dd, $J=11.7, 4.2$ Hz, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.71 (bs, 1H), 3.94 (m, 4H), 2.42–2.34 (m, 1H), 2.12–2.02 (m, 2H), 1.86–1.38 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl_3): δ = 191.7 (C), 145.9 (C), 110.6 (CH_2), 110.4 (C), 93.0 (CH), 64.9 (CH_2), 64.8 (CH_2), 52.2 (CH), 40.3 (C), 38.2 (CH_2), 31.3 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.2 (CH_3), 24.1 (CH_3), 20.1 (CH_2), 18.1 (CH_3) (some signals were not observed); HR-FAB-MS: m/z = 503.1288, calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4\text{SNa}$: 503.1291.

Thionocarbonate (–)-7

Following the procedure described above but starting from (–)-6 (95% ee), thionocarbonate (–)-7 was obtained as a colorless oil; yield: 90%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: –12.9 (c 5.5, CHCl_3).

Thionocarbonate (+)-7

Following the procedure described above but starting from (+)-6 ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +4.4), thionocarbonate (+)-7 was obtained as a colorless oil; yield: 97%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +7.3 (c 1.17, CHCl_3).

Synthesis of Ketal 8

AIBN (8 mg, 0.05 mmol) and $\text{HSn}(n\text{-Bu})_3$ (218 mg, 0.75 mmol) were added to a solution of thionocarbonate 7 (123 mg, 0.25 mmol) in benzene (20 mL) and the mixture was stirred at reflux for 4 h. The solvent was then removed and the residue was submitted to flash chromatography (hexane: EtOAc, 95:5) to afford 8 as a colorless oil; yield: 55 mg (93%); ^1H and ^{13}C NMR spectra matched those described elsewhere.^[50]

Ketal (–)-8

Following the procedure described above but starting from thionocarbonate (–)-7, ketal (–)-8 was obtained as a colorless oil; yield: 100%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: –14.6 (c 1.33, CHCl_3).

Ketal (+)-8

Following the procedure described above but starting from thionocarbonate (+)-7, ketal (+)-8 was obtained as a colorless oil; yield: 95%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +8.3 (c 0.67, CHCl_3).

Synthesis of α -Ambrinol (1)

A sample of *p*TsOH (12 mg, 0.06 mmol) was added to a solution of compound 8 (42 mg, 0.17 mmol) in 7 mL of wet CH_2Cl_2 , and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. Water was then added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane: EtOAc, 92:8), affording α -ambrinol (1) as a colorless oil; yield: 27 mg (79%); ^1H and ^{13}C NMR spectra matched those described elsewhere.^[17d]

Synthesis of (–)- α -Ambrinol

Following the procedure described above but starting from ketal (–)-8, (–)- α -ambrinol was obtained as a colorless oil; yield: 75%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: –122.2 (c 0.83, CHCl_3); 96% ee.^[26]

Synthesis of (+)- α -Ambrinol

Following the procedure described above but starting from ketal (+)-8, (+)- α -ambrinol was obtained as a colorless oil; yield: 76%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +81.8 (c 0.9, CHCl_3).

Acknowledgements

We thank the Spanish Ministry of Education and Science (MEC) for financial support (Project CTQ2005–08402). J. J. thanks the Spanish MEC and the University of Granada for his “Juan de la Cierva” contract. A. G. C. and B. B. thank the Spanish MEC and MAE, respectively, for their fellowships. We are also grateful to our English colleague Dr. J. Trout for revising our English text.

References

- [1] Bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride (Nugent's reagent), generated *in situ* by stirring commercial Cp_2TiCl_2 with Mn dust in anhydrous THF, exists as an equilibrium mixture of the monomer Cp_2TiCl and the dinuclear (Cp_2TiCl)₂ species; see: a) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864; b) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2095–2098; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044; c) A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371. For the sake of clarity, we represent this complex herein as Cp_2TiCl .
- [2] a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562; b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525–4527; c) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409; d) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.
- [3] For recent reviews see: a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771–2788; b) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465–475; c) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5714–5731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573; d) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, B. Bazdi, J. E. Oltra, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23–35; e) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 39–69; f) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–91; g) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piester, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52.
- [4] a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Commun.* **1998**, 2143–2144; b) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107–109; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103; c) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859.

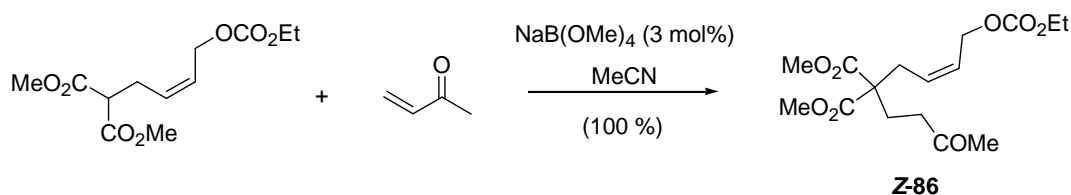
- [5] A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938.
- [6] J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921.
- [7] J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712–718.
- [8] J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788.
- [9] a) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293–4296; b) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8270.
- [10] A. Gansäuer, D. Worgull, J. Justicia, *Synthesis* **2006**, 2151–2154.
- [11] A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115–4127.
- [12] A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. J. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793–2796.
- [13] a) B. M. Trost, H. C. Shen, J.-P. Surivet, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4073–4077; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943–3947; b) B. Banerjee, S. C. Roy, *Synthesis* **2005**, 2913–2919.
- [14] a) I. Abe, M. Rohmer, G. D. Prestwich, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2189–2206; b) K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2930–2952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812–2833; c) R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730–4756.
- [15] For pioneering work on cascade cyclizations via free-radical chemistry, see: a) R. Breslow, E. Barrett, E. Mohacsí, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1207–1211; b) R. Breslow, J. T. Groves, S. S. Olin, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4717–4719; for impressive $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ -initiated radical cyclizations of polyene selenolate esters, see: c) A. Batsanov, L. Chen, G. B. Gill, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 45–55; d) G. Pattenden, L. Roberts, A. J. Blake, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 863–868; e) S. Handa, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 843–846.
- [16] a) O. Takazawa, H. Tamura, K. Kogami, K. Hayashi, *Chem. Lett.* **1980**, 1257–1258; b) P. A. Christenson, B. J. Willis, F. W. Wehrli, S. Wehrli, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4786–4789; c) P. Naegeli, Y. Wirz-Habersack, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 221–222.
- [17] a) M. Stoll, M. Hinder, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1593–1597; b) M. Stoll, C. F. Seidel, B. Willhalm, M. Hinder, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 183–199; c) A. G. Armour, G. Büchi, A. Eschenmoser, A. Storni, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2233–2244; d) C. Tsangarakis, M. Stratakis, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1280–1284; e) C. Tsangarakis, M. Stratakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4435–4439.
- [18] For semisynthesis of (–)- α -ambrinol from (+)-ambrein, see: a) E. Jegou, J. Polonsky, E. Lederer, K. H. Schulte-Elte, B. Egger, G. Ohloff, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 529–531; b) G. Ohloff, K. H. Schulte-Elte, B. L. Mueller, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2763–2766.
- [19] C. S. Sell, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6402–6410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6254–6261.
- [20] a) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, J. C. Jaszberenyi, in: *Preparative Carbohydrate Chemistry*, (Ed.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, pp 15–172; b) S. Z. Zard, *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; Vol. 1, pp 90–108; c) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413–1432.
- [21] B. B. Snider, in: *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 527–529.
- [22] G. Vidari, A. Dapiaggi, G. Zanoni, L. Garlaschelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6485–6488.
- [23] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. Bennani, G. A. Crispido, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [24] a) Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806–9807; b) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2328–2329; c) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235; d) Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3099–3104.
- [25] Jacobsen's asymmetric epoxidation has been mainly applied to conjugated double bonds, presumably involving allylic or benzylic radicals, whereas there are only a few examples described on the enantioselective epoxidation of isolated olefins; see: a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803; b) E. N. Jacobsen, in: *Catalytic Asymmetric Synthesis*, (Ed.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, Chapter 4.2; c) B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380; d) M. Palucki, J. McCormick, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5457–5460; e) L. Cavallo, H. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 602–604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 589–592; on the basis of our results, one of the referees suggested the rationale of taking advantage of tertiary (rather than allylic or benzylic) radicals to facilitate the Jacobsen's asymmetric epoxidation of isolated trialkyl-substituted olefins.
- [26] Enantiomeric excess (*ee*) determined by chiral HPLC.
- [27] Unfortunately, camphanate **12** and alcohol (–)-**6** showed similar R_f values. Therefore, we resorted to *in situ* acetylation of (–)-**6** to facilitate separation by flash chromatography.
- [28] Taking into account the 55% *ee* of the sample of (+)-**3** employed and that in the synthesis of (–)-**1** the enantiopurity of starting (–)-**3** was retained in the final product, it is reasonable that enantioenriched product (+)-**1** could have an *ee* of about 55%.
- [29] J. B. Arterburn, M. C. Perry, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 769–771.
- [30] R. Takeda, H. Naoki, T. Iwashita, K. Mizukawa, Y. Hirose, T. Isida, M. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1125–1132.

C. Reacción de Michael catalizada por NaB(OMe)₄

La adición de Michael de nucleófilos estabilizados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados es un proceso fundamental en la formación de enlaces carbono-carbono.²²¹ Sin embargo, los procesos convencionales catalizados por base pueden además dar lugar a otras reacciones, como condensaciones intramoleculares o polimerizaciones del aceptor de Michael, disminuyendo el rendimiento del producto deseado. Así, se han desarrollado catalizadores para la reacción de Michael que trabajan bajo condiciones de reacción neutras. En este sentido, los metales de transición juegan un papel muy importante, como por ejemplo los catalizadores basados en rutenio.²²² Además, algunas fosfinas son excelentes catalizadores neutros para la adición de Michael de nucleófilos estabilizados^{221,223} aunque las más simples y estables (como la trifenilfosfina) no son lo suficientemente reactivas. Se ha sugerido que la eficacia de los catalizadores de rutenio es debida a la combinación de la presencia de fosfinas, que actúan como base de Lewis y un centro metálico, que actúa como ácido de Lewis.²²¹

Otras combinaciones de base y ácido de Lewis podrían dar lugar a catalizadores simples, baratos, prácticos y estables que actúen bajo condiciones de reacción neutras. En este sentido se había observado que algunos derivados de boro presentan actividad catalítica hacia adiciones de Michael de nucleófilos carbonados estabilizados.^{221,224}

Así, el tetrametoxiborato sódico, que se prepara fácilmente por reacción de borohidruro sódico con metanol, posee una combinación ideal ácido-base de Lewis para catalizar adiciones de Michael.



Esquema 225

²²¹ (a) Jung, M. E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**. Vol 4. Cap. 1.1 (b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; Wiley: New York, **2007**, 1105-1110.

²²² Gómez-Bengoa, E.; Cuerva, J. M.; Mateo, C.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8553-8565.

²²³ Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035-1050.

²²⁴ Abraham, S.; Sundararajan, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1474-1478.

La reacción tiene lugar a temperatura ambiente bajo condiciones prácticamente neutras y con un amplio rango de nucleófilos y de aceptores de Michael, generando los productos correspondientes en muy buenos rendimientos. Este procedimiento nos ha permitido obtener una gran variedad de sustratos funcionalizados, entre ellos los utilizados en nuestros estudios de alilaciones intramoleculares de compuestos carbonílicos con carboxilatos alílicos comentados en el capítulo II.

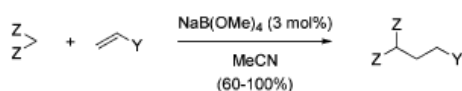
Sodium Tetramethoxyborate: An Efficient Catalyst for Michael Additions of Stabilized Carbon Nucleophiles

Araceli G. Campaña,[†] Noelia Fuentes,[†] Enrique Gómez-Bengoa,[‡] Cristina Mateo,[‡] J. Enrique Oltra,[†] Antonio M. Echavarren,^{*,‡,§} and Juan M. Cuerva^{*,†}

Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, Campus Fuentenueva s/n, University of Granada, E-18071 Granada, Spain, Department of Organic Chemistry, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain, and Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ), Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona, Spain

aechavarren@icq.es; jmcuerva@ugr.es

Received June 29, 2007



Z, Y = electron-withdrawing groups

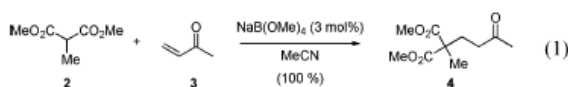
Sodium tetramethoxyborate, easily prepared by reaction of inexpensive sodium borohydride with methanol, possesses a suitable combination of a Lewis base and a Lewis acid to catalyze Michael reactions at room temperature under practically neutral conditions. This reaction provides good to excellent yields of Michael addition products from a broad scope of Michael donor and Michael acceptor reagents.

Michael reaction is one of the cornerstones of organic synthesis and is widely used in C–C bond-forming reactions.¹ Nevertheless, conventional base-catalyzed processes are usually affected by undesirable side reactions such as retrograde Michael reactions or polymerizations of the Michael acceptor.¹ Many catalysts working under neutral conditions have been developed to solve these problems.² Transition metals play an important role in this regard, especially Ru-based catalysts.^{3,4} It should be noted that some phosphines are excellent neutral catalysts for the Michael addition of stabilized carbon nucleophiles,^{3,5,6}

although the simplest and most stable ones (triphenylphosphine, for example) are not reactive enough. The superior chemical profile of some ruthenium catalysts is due to a combination of the presence of phosphines and the metal center, the latter acting as a Lewis acid.³ Encouraged by this idea, we thought that other combinations of a base and a Lewis acid might result in simple, inexpensive, practical, air-stable catalysts that might work under practically neutral conditions. Boron derivatives fit these requirements, their catalytic activity toward the Michael addition of stabilized carbon nucleophiles having been observed previously by us³ and other authors.⁷ We describe here our results in a new and efficient Michael addition reaction catalyzed by simple NaB(OMe)₄ (1).

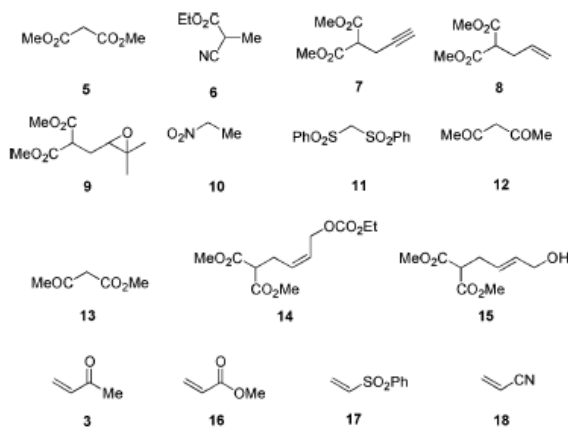
Boron derivative 1, a stable white solid, was easily prepared by reaction of NaBH₄ with methanol.⁸ Its structure was confirmed by the singlet signal at 3.02 ppm (CD₃OD) observed in its ¹¹B NMR spectrum, which is similar to that described for the closely related reagent LiB(OMe)₄ (2.7 ppm, CD₃OD).^{9,10}

We began to evaluate the catalytic activity of 1 by stirring a substoichiometric proportion of this catalyst (3 mol %) with a mixture of malonate 2 (1 mmol) and methyl vinyl ketone (3) (1.1 mmol) in acetonitrile at room temperature (eq 1).¹¹ In this manner, we obtained a 100% yield of the Michael addition product 4.



This excellent result prompted us to study the scope of the reaction using different Michael donors (5–15) and Michael acceptors (3, 16–18) (Chart 1). The results obtained are summarized in Table 1.

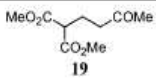
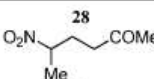
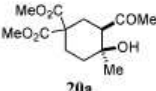
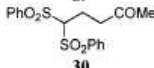
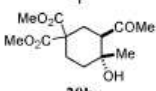
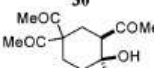
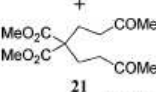
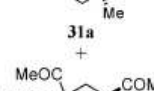
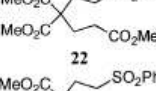
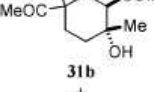
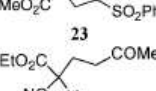
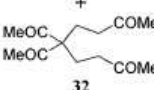
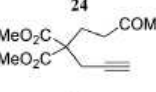
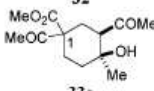
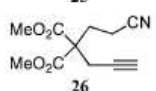
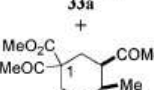
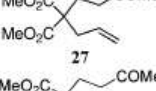
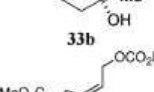
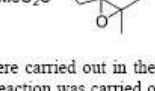
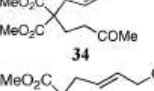
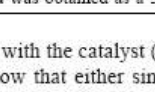
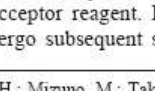
CHART 1



As we expected, with the use of different combinations of Michael donors and acceptors, the reaction gave good to excellent yields of the corresponding Michael addition products. Moreover, the presence of common functional groups in the Michael donor such as alkenes, terminal alkynes, nitriles,

[†] University of Granada.
[‡] Universidad Autónoma de Madrid.
[§] Institute of Chemical Research of Catalonia.
 (1) (a) Jung, M. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, Chapter 1.1 (b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; Wiley: New York, 2007; pp 1105–1110.
 (2) For selected examples, see: (a) Antomioletti, R.; Bonadies, F.; Monteagudo, E. S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5373–5374. (b) Rauh, B. C.; Bhar, S.; Sarkar, D. C. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2811–2812. (c) Bonadies, F.; Lattanzi, A.; Orelli, L. R.; Pesci, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7649–7650. (d) Nelson, J. H.; Howells, P. N.; DeLullo, G. C.; Landen, G. L. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1246–1249. (e) Keller, E.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1879–1882. (f) Veldurthy, B.; Clacens, J. M.; Figueras, F. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 767–771.
 (3) Gómez-Bengoa, E.; Cuerva, J. M.; Mateo, C.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 8553–8565.

TABLE 1. NaB(OMe)₄-Catalyzed Michael Addition of Activated Carbon Nucleophiles^a

Entry	Michael donor	Michael acceptor	Reaction time (h)	Product	Yield (%)	Entry	Michael donor	Michael acceptor	Reaction time (h)	Product	Yield (%)
1	5	3 ^b	3		71	10	10	3 ^b	3		78
2	5	3	3		80	11	11	3 ^b	24		60
					20 ^c	12	12	3	3		59
											
					91						31 ^d
3	5	16	12		82	13	13	3	3		61 ^e
4	5	17	12		90						39 ^f
5	6	3	3		100	14	14	3	3		91
6	7	3	3		69						90
7	7	18	3		94	15	15	3	3		90
8	8	3	3		82						
9	9	3	3								

^a Unless otherwise stated the reactions were carried out in the presence of 3 mol % of NaB(OMe)₄ using 2 equiv of Michael acceptor and 1 equiv of Michael donor in MeCN at 23 °C. ^b The reaction was carried out using 1 equiv of Michael acceptor. ^c 20b and 21 were obtained as a 2:1 mixture. ^d 31b and 32 were obtained as a 4:1 mixture. ^e 33a was obtained as a 3:2 mixture of epimers at C-1. ^f 33b was obtained as a 1:1 mixture of epimers at C-1.

epoxides, or alcohols did not interfere with the catalyst (entries 5–9, 14, and 15). Entries 1 and 2 show that either simple or double additions can be alternatively achieved by choosing the suitable proportion of the Michael acceptor reagent. Double addition products, however, can undergo subsequent sodium

tetramethoxyborate-catalyzed intramolecular aldol reactions yielding cyclic products such as 20, 31, and 33 (entries 2, 12, and 13) with modest stereoselection. Michael donor 15, which

(4) (a) Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Takaya, H.; Komiya, S.; Mizuho, Y.; Oyasato, N.; Hiraoka, M.; Hirano, M.; Fukuoka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12436–12451. (b) Alvarez, S. G.; Hasegawa, S.; Hirano, M.; Komiya, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5209–5212. (c) Picoquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3937–3948. (d) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148–11149. (e) Guo, R.; Morris, R. H.; Song, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 516–517.

(5) For a recent review, see: Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035–1050.

(6) For recent reports, see: (a) Wroblewski, A. E.; Bansal, V.; Kisanga, P.; Verkade, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 561–566. (b) Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2321–2328. (c) Gimbert, C.; Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8598–8605. (d) Reddy, C.; Reddy, V.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3093–3096.

(7) Abraham, S.; Sundararajan, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1474–1478.

(8) (a) Davis R. E.; Gottbrath, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 895–898. (b) Golden, J. H.; Schreier, C.; Singaram, B.; Williamson, S. M. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1533–1535.

(9) Hermanek, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 325–362.

has two nucleophilic positions, only gave Michael adduct **35**. This chemoselectivity can be related to differences in acidity between the 1,3-diester ($pK_a = 16$, DMSO)¹² and alcohol ($pK_a = 29$, DMSO)¹² functionalities, the Michael reaction being effective from the most acidic one. Nevertheless, a direct correlation between the acidity of the Michael donor reagent and the reaction rate is not always to be found. In fact bis-(phenylsulfonyl)methane **11** ($pK_a = 12.25$, DMSO),¹² which is more acidic than dimethyl malonate **5** ($pK_a = 16$, DMSO),¹² required a much longer reaction time. Control experiments showed that the reaction between malonate **5** (1.0 mmol) and methyl vinyl ketone **3** (2.0 mmol) was complete in 30 min (**20–21**, 100%), whereas a 30-min reaction between disulfone **11** (1.0 mmol) and the same Michael acceptor (**3**, 2.0 mmol) only gave traces of the Michael adduct **30**. This intriguing behavior suggests that NaB(OMe)₄-catalyzed Michael reactions are not simple base-catalyzed reactions. It is possible that a boron derivative, probably B(OMe)₃,^{13,14} is acting as a Lewis acid activating not only the Michael acceptor but also the Michael donor toward the base,¹⁵ thus facilitating an efficient Michael addition reaction even with less acidic substrates as diesters.

In summary, NaB(OMe)₄ (**1**), easily prepared by reaction of inexpensive sodium borohydride with methanol, possesses an ideal combination of a Lewis base and a Lewis acid to catalyze Michael additions of stabilized carbon nucleophiles. The reaction takes place at room temperature under practically neutral conditions and affords good to excellent yields of Michael addition products with a broad scope of Michael donors and acceptors. This procedure gives access to a variety of functionalized substrates of the type commonly used in studies about new cyclization reactions. Moreover, the inclusion of chiral ligands in the boron-based catalyst might lead to enantioselective Michael reactions.¹⁶ We are currently working toward this goal.

Experimental Section

General. Dry MeCN was obtained by distillation under Ar from CaH₂. Substances **9**¹⁷ and **15**¹⁸ were prepared according to known procedures. The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra identical to those in our previously reported data: **4**, **19**, **20a–b**, **21**, **22**, **23**, **24**, **25**, **26**, **29**, **30**, **31a**, **32**, and **33a**.³ The known compound **27** was isolated as a pure sample and showed NMR spectra identical to those reported.¹⁹ ¹¹B NMR was obtained at 128.32 MHz, and the chemical shifts are in δ units relative to Et₂O–BF₃ (0.0 ppm in CDCl₃).

Synthesis of NaB(OMe)₄. A solution of NaBH₄ (500 mg) in MeOH (25 mL) was refluxed for 30 min. The solvent was removed,

giving 2.1 g of **1** (100% yield): white solid; ¹¹B NMR (128.32 MHz, CD₃OD) δ 3.02 (s).

Synthesis of Michael Donor 14. A sample of (Z)-BrCH₂CH=CHCH₂OCO₂Et²⁰ (500 mg, 2.2 mmol) was added to a mixture of NaH (106 mg, 4.4 mmol) and dimethyl malonate (871 mg, 6.6 mmol) in DMF (40 mL). This solution was stirred at room temperature for 4 h and then diluted with Et₂O, washed with 2 N HCl, and dried with anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (7:3 hexane/EtOAc) to give **14** (442 mg, 72%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.60–5.54 (m, 1H), 5.52–5.47 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 169.2 (C), 155.3 (C), 130.3 (CH), 126.5 (CH), 64.2 (CH₂), 63.3 (CH₂), 52.8 (CH₂), 51.5 (CH), 27.2 (CH₂), 14.46 (CH₃); FABHRMS calcd for C₁₂H₁₈O₇Na m/z 297.0950, found m/z 297.0949.

Model Procedure for the NaB(OMe)₄-Catalyzed Michael Reaction. The Michael acceptor (1.0 or 2.0 mmol, see Table 1) was added to a mixture of Michael donor (1.0 mmol) and NaB(OMe)₄ (0.03 mmol, 3 mol %) in MeCN (3 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred at room temperature for 3–24 h (see Table 1). The solvent was removed, and the residue was chromatographed (hexane/EtOAc mixtures) to give adducts **4**, **19–35** at the yields indicated in eq 1 and Table 1.

Compound 28: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 7.4$, 4.2 Hz, 1H), 2.56 (dt, $J = 17.8$, 7.8 Hz, 1H), 2.40 (dt, $J = 17.8$, 7.6 Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.22 (dd, $J = 14.9$, 4.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.98 (dd, $J = 14.9$, 7.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 207.2 (C), 171.6 (C), 171.5 (C), 60.0 (CH), 58.1 (C), 56.0 (C), 52.9 (CH₂), 52.8 (CH₂), 38.9 (CH₂), 33.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.9 (CH₂), 18.9 (CH₂). FABHRMS calcd for C₁₄H₂₂O₆Na m/z 309.1314, found m/z 309.1308.

Compound 31b. Minor diastereomer **31b** was obtained as a 4:1 mixture with the known polyketone **32** and showed the following NMR data: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.70 (dd, $J = 12.9$, 3.7 Hz, 1H), 2.60 (ddd, $J = 13.9$, 3.1, 2.7 Hz, 1H), 2.47–2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.85–1.65 (m, 2H), 1.46 (td, $J = 14.0$, 4.1 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.26–1.10 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 211.5 (C), 206.2 (C), 205.1 (C), 71.7 (C), 67.9 (C), 55.4 (CH), 38.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.4 (CH₂), 25.9 (CH₂), 21.7 (CH₂); FABHRMS calcd for C₁₃H₂₀O₄Na m/z 263.1259, found m/z 263.1258.

Compound 33b. Minor diastereomer **33b** was obtained as a 1:1 mixture of epimers at C-1; colorless oil; one diastereomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 2.68 (dd, $J = 9.0$, 3.8 Hz, 1H),

(16) For Lewis acid catalysis in Michael additions, see: (a) Bonadies, F.; Lattanzi, A.; Orelli, L. R.; Pesci, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7649–7650. (b) Itoh, K.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394–13395. (c) Nakajima, M.; Yamaguchi, Y.; Hashimoto, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1596–1597. (d) Annamalai, V.; DiMauro, E. F.; Carroll, P. J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1973–1981. (e) Itoh, K.; Oderaotshi, Y.; Kanemasa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 635–639. (f) Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7307–7313. (g) de Rosa, M.; Palombi, L.; Accolla, M. R.; Frullo, M.; Villano, R.; Soriente, A.; Scettri, A. *Chirality* **2003**, *15*, 579–583. (h) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148–11149. (i) Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413–9419. (j) Liu, T.-Y.; Li, R.; Chai, Q.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 319–327.

(17) Dang H.-S.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 891–897.

(18) Michael donor **15** was obtained as 9:1 mixture of *E:Z* diastereomers: Fernández-Rivas, C.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarrén, A. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5197–5201.

(19) Chande, M. S.; Khanwelkar, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7787–7792.

(20) Oppolzer, W.; Fürstner, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2369–2337.

(10) NaBH₄ shows a quintuplet signal at –35.6 ppm (DMSO-*d*₆).

(11) We also carried out the same reaction using other solvents, but the yields were lower. See Supporting Information.

(12) Although significant differences in absolute values between pK_a values measured in DMSO or acetonitrile are expected, the relative acidities do not differ greatly. For that discussion and pK_a values of organic compounds in DMSO at 25 °C, see: Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.

(13) A $\log K = 5.62$ was determined for the equilibrium between MeO[–] + B(OMe)₃ and [B(OMe)₄][–] in MeOH: (a) Gut, R. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2262–2278. (b) Hutton, W. C.; Crowell, T. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6904–6907.

(14) NaBF₄ is unable to promote the Michael reaction, ruling out the role of sodium cation as Lewis acid.

(15) Sulfones have been described as poor Lewis bases: Carr, R. V.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 853–855.

2.49 (dd, $J = 3.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.69–1.64 (m, 1H), 1.44–1.38 (m, 1H), 1.16 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 211.8 (C), 204.6 (C), 172.0 (C), 71.8 (C), 61.4 (C), 55.9 (CH), 53.0 (CH₃), 38.8 (CH₃), 31.6 (CH₃), 30.2 (CH₂), 27.9 (CH₂), 26.3 (CH₃), 21.7 (CH₃). Another diastereomer: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.82 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.71–1.68 (m, 1H), 1.61–1.53 (m, 1H), 1.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 211.7 (C), 204.2 (C), 172.3 (C), 71.6 (C), 59.7 (C), 55.4 (CH), 53.0 (CH₃), 37.9 (CH₂), 30.2 (CH₃), 29.7 (CH₂), 27.8 (CH₂), 25.9 (CH₃), 22.1 (CH₃); FABHRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 279.1208, found m/z 279.1208.

Compound 34: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.62–5.56 (m, 1H), 5.44–5.39 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.04 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 207.1 (C), 171.3 (C), 155.2 (C), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 64.2 (CH₂), 63.1 (CH₂), 56.8 (C), 52.7 (CH₃), 38.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.0 (CH₃), 26.9 (CH₂), 14.4 (CH₃); FABHRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}$ m/z 367.1368, found m/z 367.1363.

Compound 35: colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.70 (dt, $J = 15.0, 5.7$ Hz, 1H), 5.52 (dt, $J = 15.0, 5.7$ Hz, 1H),

4.06 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 207.4 (C), 171.5 (C), 134.2 (CH), 125.7 (CH), 63.3 (CH₂), 57.1 (C), 52.6 (CH₃), 38.7 (CH₂), 36.8 (CH₂), 30.1 (CH₃), 26.8 (CH₂); FABHRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ m/z 295.1157, found m/z 295.1159.

Acknowledgment. This work was supported by the Spanish Ministry of Science and Technology (Projects CTQ2005-08402/BQU and CTQ2004-02869, Consolider Ingenio 2010, Grant CSD2006-0003), the “Junta de Andalucía” (PAI group FQM339), and the ICIQ Foundation. We thank Dr. Ali Haidour for his collaboration in ^{11}B NMR experiments and their English colleague Dr. J. Trout for revising the English text. A.G.C. thanks the Spanish Ministry of Science and Technology for a predoctoral grant enabling her to pursue these studies.

Supporting Information Available: Additional experiments and characterization data. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO701354C

CONCLUSIONES

- 1.- Se ha demostrado que el agua actúa como dador de átomos de hidrógeno en procesos de reducción de radicales carbonados alifáticos, de grupos carbonilo y de olefinas.
- 2.- Se ha efectuado la síntesis enantioselectiva de alcoholes anti-Markovnikov a partir de alquenos proquirales.
- 3.- Se ha conseguido el acoplamiento pinacolínico de acetofenona con una alta diastereoselección, mediante el uso de Cp_2TiCl como ácido de Lewis.
- 4.- Se ha empleado agua como disolvente en la reducción de cetonas aromáticas.
- 5.- Se ha realizado la hidrogenación de alquenos utilizando agua como fuente de hidrógeno.
- 6.- Se han llevado a cabo reacciones de dimerización de tipo Wurtz de carboxilatos alílicos utilizando el sistema multimetálico Ti/Pd.
- 7.- Se ha efectuado la primera síntesis regio y diastereoselectiva de escualeno a partir de etilcarbonato de farnesilo.
- 8.- Se ha demostrado que los sistemas multimetálicos Ti/Pd y Ti/Ni son capaces de promover reacciones de alilación diastereoselectivas de aldehídos y cetonas con carboxilatos alílicos, utilizando incluso cantidades subestequiométricas de ambos metales.
- 9.- Se ha demostrado que los metales paladio y níquel pueden modular la reactividad del titanio(III) hacia la alilación de compuestos carbonílicos o alquenos con carbonatos alílicos.
- 10.- Se ha desarrollado una nueva reacción de carbociclación estereoselectiva basada en la alilación intramolecular de alquenos con carbonatos de alilo catalizada por el sistema Ti/Ni.
- 11.- Se ha descrito la primera síntesis enantioselectiva de (-)- α -Ambrinol a partir de geranilacetona comercial.
- 12.- Se han obtenido productos de adición de Michael mediante catálisis con tetrametoxiborato sódico.

Los resultados presentados en esta Memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones científicas:

1. *7-endo* Radical Cyclizations Catalyzed by Titanocene(III). Straightforward Synthesis of Terpenoids with Seven-Membered Carbocycles.
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.
2. Aromatic Carbonyl Compound Reduction in Pinacol Coupling Processes Mediated by Titanocene(III)/Zn in Water.
Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.
Synthesis. **2005**, 2619-2622.
3. Water: The Ideal Hydrogen-Atom Source in Free-Radical Chemistry Mediated by Ti^{III} and Other Single-Electron-Transfer Metals?
Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E.
Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, 5522-5526.
4. Unprecedented Hydrogen Transfer from Water to Alkenes and Alkynes Mediated by Ti^{III} and Late Transition Metals.
Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E.
Org. Lett. **2007**, *9*, 2195-2198.
5. Sodium Tetramethoxyborate: An Efficient Catalyst for Michael Additions of Stabilized Carbon Nucleophiles.
Campaña, A. G.; Fuentes, N.; Gómez-Bengoña, E.; Mateo, C.; Oltra, J. E.; Echavarren, A. M.; Cuerva, J. M.
J. Org. Chem. **2007**, *72*, 8127-8130.
6. Titanium-Catalyzed Enantioselective Síntesis of α -Ambrinol.
Justicia, J.; Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.
Adv. Synth. Catal. **2008**, *350*, 571-576.
7. Divergent Titanium-Mediated Allylations with Modulation by Níckel or Palladium.
Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarren, A. M.
Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, *47*, 7515-7519.