

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
Programa de Doctorado en Biotecnología



***NUEVAS REACCIONES DE CROFILACIÓN, ALENILACIÓN Y
PROPARGILACIÓN TIPO BARBIER CATALIZADAS POR
CLORURO DE BISCICLOPENTADIENIL TITANIO (III).
ESTUDIOS TEÓRICOS Y EXPERIMENTALES.***

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL
presentada por
MARIA IRIS SANCHO SANZ
para optar al título de
DOCTORA EN BIOTECNOLOGÍA
con mención de **DOCTORA INTERNACIONAL**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Iris Sancho Sanz
D.L.: GR 891-2014
ISBN: 978-84-9028-938-9

La doctorando MARIA IRIS SANCHO SANZ y los directores de la tesis JUAN ENRIQUE OLTRA FERRERO, ENRIQUE ÁLVAREZ-MANZANEDA ROLDÁN y ANTONIO ROSALES MARTÍNEZ. Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Noviembre 2013

Director/es de la Tesis:

J. Enrique Oltra Ferrero

Enrique Álvarez-Manzaneda Roldán

Antonio Rosales Martínez

Doctorando

Maria Iris Sancho Sanz

Los doctores JUAN ENRIQUE OLTRA FERRERO, ENRIQUE ÁLVAREZ-MANZANEDA ROLDÁN y ANTONIO ROSALES MARTÍNEZ,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “NUEVAS REACIONES DE CROFILACIÓN, ALENILACIÓN Y PROPARGILACIÓN TIPO BARBIER CATALIZADAS POR CLORURO DE BISCICLOPENTADIENIL TITANIO (III). ESTUDIOS TEÓRICOS Y EXPERIMENTALES.” ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por la licenciada MARIA IRIS SANCHO SANZ y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctor Internacional.

Granada, Noviembre 2013.

Director/es de la Tesis:

J. Enrique Oltra Ferrero

Enrique Álvarez-Manzaneda Roldán

Antonio Rosales Martínez

El trabajo recogido en esta memoria ha sido llevado a cabo en el grupo de investigación “Síntesis orgánica” (FQM 339) dentro del departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada durante los años 2009 – 2013.

Llegando esta etapa a su fin, quiero expresar mi agradecimiento a todos los que lo han hecho posible:

A mis directores de tesis, J. Enrique Oltra, Enrique Álvarez-Manzaneda y Antonio Rosalez, por haber pensado en mí para llevar a cabo este trabajo y por haberme dirigido durante el mismo. Muy especialmente a Enrique Oltra, que me ha enseñado a hacer de la necesidad virtud y me ha apoyado siempre, haciendo posible compatibilizar esta tesis con la maternidad.

No me quiero olvidar de José Justicia, él ha sido codirector de este trabajo en sus primeros años, y con él puse mi primera reacción tipo Barbier catalizada por titanoceno (III).

De aquellos tiempos, tengo también que agradecer la compañía y colaboración de muchas personas, la de mis compañeras (y Miguel) del que hoy es grupo FQM013 por hacerme tan amable el día a día, y por compartir conmigo sus vidas y sus químicas. Y especialmente tengo que dar las gracias a Ana, amiga durante toda la carrera, la tesis y el más allá. Hemos visto juntas los toros desde el centro de la plaza y has sabido acompañarme y corregirme a lo largo del camino. Parte de la estructura de esta memoria viene de una conversación contigo, por eso y por mucho más, gracias. También quiero agradecerle al resto de profesores del “primer grupo”, Juanma, Luis y Rafael por estar dispuestos siempre a discutir mis resultados, a resolver mis dudas y a plantearme cuestiones interesantes.

Tengo que mencionar también a mis compañeros de laboratorio, muy especialmente a Natalia, por las horas de mudanza y puesta a punto, las de columnas codo con codo y sobre todo por su calidad humana y profesional. Contigo me mudo de nuevo si hace falta.

Así mismo sin salir de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada, quisiera agradecer a todos los becarios y profesores con los que he tratado, por hacer de estos años de trabajo una experiencia tan agradable y provechosa.

Darüber hinaus möchte ich Prof. Andreas Gansäuer und seinem Arbeitskreis für ihre freundliche Unterstützung während meiner Aufenthalte in Bonn danken. Hier habe ich viele Dinge gelernt und mich immer willkommen gefühlt. Vielen Dank für Alles!

I want to thank too Prof Grimme and Rebecca Sure, for giving me the possibility to use the Mulliken's center calculation cluster, and solving my problems with turbomole and the organotitanium compounds. Thanks to your kind supervision, I've been able to complete a whole new chapter on this memory, and to swim into a new and promising subject for me.

I also want to mention Clifford Harris, he has been a good teacher, lab mate and friend.

Thanks for the “Química bueno” and everything else.

También quiero agradecer al Ministerio de Ciencia e Innovación su ayuda económica a través de la beca de Formación de Personal Investigador (BES-2009-012141) así como al proyecto CTQ2008-06790 por aportar fondos al grupo FQM-339.

Un agradecimiento especial va para mi familia, a mis padres que me han apoyado siempre y en todo momento, y que lo siguen haciendo de manera desinteresada y con mucho cariño. Ellos saben que de no estar ahí no habría tesis, y un párrafo al inicio de la ésta es muy poco, comparado con lo que les debo. A mi hermano Miguel, por su complicidad y buen humor, y por todos los incontables favores de estos años (¡Y los que te quedan!).

Ich möchte auch meiner deutschen Familie danken, meinem Partner Stefan, der mich immer – bisweilen aus der Ferne – begleitet und bestärkt hat, und seinen Eltern, die mich freundlich und mit Liebe in ihre Familie aufgenommen haben und immer für mich und unsere Tochter Alma da waren.

A mis amigos roleros quiero agradecer sus tardes y noches de realidad alternativa. Pocos se imaginan lo bueno que eso resulta, os quiero con *casi* todos mis pjs. Una especial mención dentro de ese grupo a a Violeta, por su ayuda con el diseño de la portada y su deliciosa amistad.

Por último le dedico este trabajo a mi hija, pocas cosas mueven el centro de la vida tanto como un bebé, y tengo que agradecerle a la mía que haya sido tan fácil, tan linda, tan sana y tan paciente. Si esta tesis llega a su fin es sin lugar a dudas con su total colaboración.

La investigación es el acto de recorrer callejones para ver si tienen salida.

PLUTARCO.

INDICE

RESUMEN.....	17
SUMMARY	19
INTRODUCCIÓN.....	21
1. Reacción de Barbier	21
2. Química de radicales mediada por reactivos organometálicos o inorgánicos.....	23
2.1 Oxidantes	24
2.1.1 Acetato de Manganeso	24
2.1.2 Nitrato Cérico Amónico (CAN)	25
2.2 Reductores	25
2.2.1 Yoduro de Samario (II).....	25
2.2.2 Hidruro de tributilestaño	26
2.2.3 Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio (III)	27
OBJETIVOS	35
CAPÍTULO I REACCIONES DE CROFILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS/ CATALIZADAS POR EL COMPLEJO CP_2TiCl	37
1. Antecedentes	37
1.1 Alilos y crotilos	37
1.2 Crofilaciones tipo Grignard	42
1.2.1 Con Magnesianos	42
1.2.2 Con Cloruro de Bario	42
1.2.3 Con tierras raras.....	43
1.2.4 Con una estrategia multimetálica de Al/Mg	45
1.3 Con complejos crotil-metal	46
1.3.1 Con complejos de Crotil-titanio	46
1.3.2 Con crotil estannanos:.....	47
1.4 Tipo Barbier.....	52
1.4.1 Promovidas por Vanadio	52
1.4.2 Promovidas por Cromo	53
1.4.3 Promovidas por Manganeso	56

1.4.4 Promovidas por Zinc.....	57
1.4.5 Promovidas por Indio	61
1.4.6 Promovidas por Molibdeno.....	61
1.4.7 Promovidas por Estaño	62
1.4.8 Promovidas por Samario	64
1.5 Crotilaciones mediante métodos electroquímicos	66
1.6 Reacciones de transferencia de crotilo	66
2. Objetivos	69
3. Resultados y discusión.....	70
4. Parte experimental.....	78
4.1 Procedimiento general para la crotilación tipo Barbier mediada por titanoceno (III) de aldehídos y cetonas:.....	78
4.2 Procedimiento general para la crotilación tipo Barbier catalizada por titanoceno (III) de aldehídos y cetonas:.....	79
4.3 Descripción espectroscópica de los productos obtenidos.	79
CAPÍTULO II REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS/ CATALIZADAS POR EL COMPLEJO CP_2TiCl	
1. Antecedentes	83
1.1. Propargilos y alenos	83
1.2 Reacciones de propargilación y alenilación mediante adición del resto propargilo/aleno.	86
1.2.1 Promovidas por litio	88
1.2.2 Aluminio	90
1.2.3 Boro	90
1.2.4 Zinc	92
1.2.5 Cromo(II).....	93
1.2.6 Samario.....	96
1.2.7 Titanio.....	96
1.2.8 Estaño	98
1.2.9 Indio.....	99
2. Objetivos	101

3. Resultados y discusion	103
3.1 Reacciones de propargilación radicalaria catalizadas por titanoceno. Propargilos terminales	103
3.2 Versión enantioselectiva	113
3.3 Reacciones de propargilación radicalaria catalizadas por titanoceno. Propargilos sustituidos.	114
3.4 Reacciones de propargilación radicalaria catalizadas por titanoceno. Estudio mecanístico.	117
4. Parte experimental.....	126
4.1 Procedimiento general para propargilaciones tipo Barbier catalizadas por titanoceno(III) de aldehídos y cetonas no conjugados:	127
4.2 Procedimiento general para propargilaciones tipo Barbier catalizadas por titanoceno(III) de aldehídos y cetonas conjugados:	127
4.3 Propargilación tipo Barbier de 4(p-metoxifenil)buta-2-ona 21 con el complejo de Brintzinger 104:.....	127
4.4 Acomplamiento quimioselectivo del cloruro de propargilo 103 con decanal 4 en presencia de 2-decanona 18:	128
4.5 Acoplamiento quimioselectivo catalizado por Ti del pronucleófilo no terminal 108 con decanal 4 en presencia de 2-decanona 18.....	128
4.6 Acoplamiento entre decanal 4 y el cloruro de alquino 108 promovido por titanio ...	129
4.7 Acoplamiento entre 2-decanona 18 y el cloruro de alquino 108 promovido por titanio	129
4.8 Reducción del haluro 108 por el complejo generado <i>in situ</i> [Ti(OD ₂)ClCp ₂]	129
4.9 Deuterólisis del complejo de propargil titanio 145.....	129
4.10 Hidrólisis ácida de la mezcla de complejos 145 y 146 después de diferentes periodos de tiempo.	130
4.11 Síntesis de 2,3:4,5-di-o-isopropiliden-β-D-fructopiranososa 52.....	130
4.12. Síntesis de neral (34).	131
4.13. Síntesis de geranial 9.....	131
4.14. Síntesis de (3-bromo-1propin-1il)benceno (107).....	132
4.15. Síntesis de 2-(4-cloro-2-butin-1-il)-2-metil malonato de dimetilo (135)	132
4.16 Descripción espectroscópica de los productos obtenidos.....	132

CHAPTER III THEORETICAL STUDY OF THE BARBIER-TYPE PROPARGYLATION AND ALLENYLLATION REACTION OF ALDEHYDES AND KETONES WITH TITANOCENE (III)	149
1. Introduction.....	149
1.1 History on theoretical chemistry calculations and computational chemistry.	149
1.2 Density Functional Theory (DFT)	151
1.3 Mechanism studies on Barbier type propargylation reaction mediated/ catalyzed by titanocene (III)	155
2. Objetivos.....	157
3. Results and Discussion	160
3.1 Propargylation with propargyl chloride	160
3.2 Propargylation with 1-chlorobut-2-yne.....	168
4. Experimental details.....	174
4.1 Computational details	174
CAPITULO IV APLICACIÓN DE LAS REACCIONES DE CICLACIÓN RADICALARIA TIPO BARBIER CON TITANOCENO (III) A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE INTERÉS.....	175
1. Antecedentes	175
1.1 Ciclaciones radicalarias en cascada promovidas por titanoceno (III).....	175
1.2 Dihydroactinidiolida	178
1.3 Iridoides y Jasmonatos	178
2. Objetivos	179
3. Resultados y discusión.....	180
3.1 Síntesis de diversos epoxipolienos y uso de uno de ellos en la aproximación sintética de la dihidroactinidiolida.....	180
Aproximación a la síntesis de dihidroactinidiolida.....	182
3.2 Aproximación a la síntesis de iridoides y jasmonatos.....	184
4. Parte experimental.....	191
Procedimientos generales:.....	191
4.1 Epoxidación de la geranilacetona.....	192
4.2 Adición de β -bromoestireno a (E)-8-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-6-metiloct-5-en-2-ona. .	192
4.3 Adición de (E)-(2-bromovinil)trimetilsilano a (E)-8-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-6-metiloct-5-en-2-ona.	193

4.4 Ciclación con titanoceno (III) del acetato de (1E,6E)-9-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-7-metil-1-fenilnona-1,6-dien-3-ilo.	193
4.5 Adición de (E)-(2-bromovinil)trimetilsilano a la 6-metil-5-hepten-2-ona.	195
4.6 Adición de etinil benceno a la 6-metil-5-hepten-2-ona.	195
4.7 Adición de Bromuro de prop-1-en-1-ilmagnesio a la 6-metil-5-hepten-2-ona. (Primer paso en la síntesis de la dihidroactinidiolida).	196
4.8 Epoxidación del acetato de 3,7-dimetil-1-(trimetilsilil)octa-1,6-dien-3-ilo con MPCBA.	196
4.9 Epoxidación del acetato de 4,8-dimetilnona-2,7-dien-4-ilo con MPCBA (Segundo paso de la síntesis de la dihidroactinidiolida).	197
4.10 Epoxidación del acetato de 3,7-dimetil-1-feniloct-6-en-1-in-3-ilo con MPCBA.	197
4.11 Ciclación con titanoceno (III) del acetato de (1E,6E)-9-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-7-metil-1-fenilnona-1,6-dien-3-ilo. (Tercer paso de la síntesis de dihidroactinidiolida).	198
4.12 Preparación del tiocarbonato. (Cuarto paso de la síntesis de dihidroactinidiolida). .	198
4.13 Eliminación del tiocarbonato con una estrategia Barton McCombie. (Quinto paso de la síntesis de dihidroactinidiolida).	199
4.14 Mono protección de (Z)-2-buten-1,4-diol con tetrahidropirano.	199
4.15 Sustitución nucleofílica del (Z)-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-en-1-ol con bromo.	200
4.16 Adición de un grupo propino sobre (Z)-2-((4-bromobut-2-en-1-il)oxi)tetrahydro-2H-pirano.	200
4.17 Desprotección del alcohol en el sustrato (Z)-2-(hept-2-en-6-in-1-ilo)tetrahydro-2H-pirano	201
Procedimiento A:.....	201
Procedimiento B:.....	201
4.18 Epoxidación de Katsuki-Sharpless sobre (Z)-hept-2-en-6-in-1-ol.....	202
4.19 Protección del β -hidroxi-oxirano.	202
4.20 Apertura y ciclación radicalaria de (((2S,3R)-3-(but-3-in-1-il)oxiran-2-il)metoxi)(tert-butil)difenilsilano.....	203
4.21 Descripción espectroscópica de los productos obtenidos.....	203
CONCLUSIONES.....	207
CONCLUSIONS.....	209

ANEXOS	211
Anexo 1. Acrónimos	213
Anexo 2. MATERIAL Y MÉTODOS	215
1. Instrumentación	215
2. Cromatografía.....	215
3. Determinación de excesos enantioméricos	216
4. Reactivos y disolventes.....	216
Anexo 3. Relación de publicaciones realizadas en el transcurso de la tesis.	217
Efficient Propargylation of Aldehydes and Ketones Catalyzed by Titanocene(III)	217
Titanocene(III)-promoted Barbier-type crotylation of carbonyl compounds.	217
Hydrogen Atom Donors: Recent Developments.	217
Highly Selective Barbier-Type Propargylations and Allenylations Catalyzed by Titanocene(III).	217
Anexo 4. Matrices de coordenadas de las moléculas calculadas en el capítulo III.	218
Anexo 5. Lista de esquemas	251
Anexo 6. Lista de figuras.....	257
Anexo 7. Lista de tablas.....	259

RESUMEN

Esta memoria está estructurada en seis apartados. El primero de ellos es una introducción en la que se habla de la reacción de Barbier y de la química de las reacciones radicalarias mediadas o catalizadas por metales de transición, como es el caso de las reacciones mediadas por el complejo de cloruro de bispentadienil titanio (III) (al que llamamos complejo de titanoceno (III)) que son el objeto de la tesis.

En el Capítulo I se trata la reacción de crotilación tipo Barbier mediada por el complejo de titanoceno (III). En él se recogen los antecedentes considerados más significativos de esta reacción, y se proponen diversas condiciones de reacción con el fin de optimizarla; una vez establecidas las condiciones se ensayan diversas reacciones sobre sustratos carbonílicos de distinta naturaleza, tanto aldehídos como cetonas, para probar el alcance de la reacción.

En el Capítulo II se estudian las reacciones de propargilación y alenilación tipo Barbier

sobre aldehídos y cetonas. En primer lugar se hace una revisión de los antecedentes bibliográficos que existen sobre esta reacción. Después se presentan los resultados de la propargilación de aldehídos y cetonas de diversa naturaleza con haluros de propargilo en condiciones subestequiométricas del complejo de titanoceno (III) y para uno de los sustratos, con el complejo de titanio quirral "Complejo de Brintzinger". Posteriormente se realiza un ensayo de la misma reacción con alquinos internos como pronucleófilos (a los que nos referiremos en el texto como propargilos internos) y finalmente se hace un estudio del mecanismo de esta reacción, tanto para el caso de haluros de propargilo terminales como para los propargilos internos.

En el Capítulo III, basándonos en las conclusiones obtenidas en el estudio del mecanismo de la propargilación de aldehídos y cetonas catalizada por el complejo de titanoceno (III) hacemos un estudio mecanocuántico de las geometrías y las energías de los complejos que se formarían en las distintas etapas del mecanismo de dicha reacción, este capítulo ha sido realizado en el centro de cálculo del Institut für Physikalische und Theoretische Chemie de la Universidad de Bonn con la colaboración del Prof. Dr. Grimme y el Prof. Dr. Gansäuer. En este capítulo, que escribimos en inglés por cumplir con la normativa de la Universidad de Granada para obtener al título de Doctor Internacional, y porque es en este idioma en el que se ha realizado el estudio, presentamos en primer lugar una breve introducción al cálculo ab initio y la teoría funcional de la densidad (DFT), posteriormente planteamos nuestro objeto de estudio y damos los resultados de energías, geometrías y coordenadas de reacción obtenidos del mismo. En la última sección de este capítulo se presentan los detalles experimentales del cálculo (programa utilizado, funcionales y set de bases).

En el Capítulo IV presentamos diversas aproximaciones a la síntesis de moléculas de interés, que han sido llevadas a cabo en el transcurso de la presente Tesis Doctoral y que implican en alguna de sus etapas clave el uso de la química radicalaria mediada por el complejo de titanoceno (III). En él se encuentra la síntesis de diversos epóxidos como precursores para la ciclación radicalaria catalizada por titanoceno (III), una aproximación sintética al producto natural dihidroactinidiolida, y una aproximación a la síntesis de iridoides y jasmonatos, realizada esta última en la Universidad de Bonn bajo la dirección del Prof. Dr. Andreas Gansäuer.

Finalmente se encuentran también en esta memoria un capítulo con las conclusiones, escrito en español y en inglés, y el capítulo de anexos. En éste último se encuentra una lista con los acrónimos utilizados en el texto, una lista con los trabajos publicados a lo largo de la tesis, las matrices de coordenadas de cada molécula optimizada en el capítulo III, diversas listas con la relación de esquemas, figuras, tablas y productos enumerados a lo largo del texto, y las generalidades correspondientes al material y métodos utilizados, pues la parte experimental específica de cada capítulo se encuentra detallada al final de cada uno.

SUMMARY

We have organized this work on six sections. On the first one we do an introduction to the Barbier reaction, and the substrate mediated radical chemistry. There we summarize some of the most relevant reagents as manganese acetate, ceric ammonium nitrate, samarium diiodide, tributyltin hydride and bis(cyclopentadienyl) titanium chloride (to which we will refer as titanocene (III)). Making a special remark on this last one, as it will be the main complex catalyzing or promoting the reactions presented on this work.

On the Chapter I, we present the Barbier-type crotylation promoted by titanocene (III). There we first gather a summary of the previous work done on crotylations as a background for our study. Then we test several reaction conditions to find the best ones, and once they are set up, we present the results on the crotylation of several

aldehydes and ketones to prove the reaction scope. Finally there is access to all the experimental details and NMR spectra of the molecules obtained with this methodology.

On the Chapter II, we see the Barbier-type propargylation and allenylation of aldehydes and ketones. Following the same scheme showed in the previous chapter we begin with a bibliographic background on the matter. Later on, we present and discuss the results on the propargylation of different aldehydes and ketones with propargyl halides with substoichiometric amount of the titanocene (III) complex, and for a specific substrate the propargylation with the quiral titanium complex "Brintzinger". Afterwards we essay the same reaction with internal alkynes as pronucleophiles (which will be called as internal propargyles) and finally we show a mechanistical study over this reaction, both for terminal propargyl halides and internal ones. Finally we provide access to all the experimental details and NMR spectra of the molecules obtained with this methodology.

On the Chapter III, based on the conclusions obtained in the mechanistical study previously shown, we present a cuantical study of the energies and geometries for the organotitanium complex we proposed. In this chapter, which will be written in English, we see a short introduction to ab initio calculations and density functional theory (DFT), then we set our studied model and finally we present and discuss the results of the energies, geometries and reaction coordinates that we obtained for them. On the last part of this chapter we provide the experimental details related to the calculations (program package, functions, and basis sets). This chapter was carried on at Mulliken center for theoretical and physicochemical research of Bonn's University, with the collaboration of Prof. Grimme and Prof. Gansäuer.

On the Chapter IV, we present several approximations to the *synthesis* of interesting molecules, which were carried on the course of this thesis, and which involve in any of their key step the complex titanocene (III) for the regiodivergent epoxide opening followed by radical ciclyzation. This chapter begins with a bibliographic background on the matter, where we can see the scope of radical cyclization mediated or catalyzed by titanocene (III) on the *synthesis* of several interesting products. Then we present some *synthesis* of epoxides as radical cyclization precursors, a *synthetic* approximation towards the natural product dihydroactinidiolide, and a *synthetic* approximation towards iridoids and jasmonates, which was realized at Bonn's University under the supervision of Prof. Dr. Andreas Gansäuer.

Then we present the conclusions of this memoir and it will be written both in English and Spanish.

Finally it can be found on this thesis a section with annexes. There we will include the general procedures concerning material and methods used on the experimental part (which concerns to every chapter), the publications related with this PhD thesis, the coordinate matrix for every calculated molecule on the third chapter, and several list with the acronyms used on the text, and all the schemes, figures, and tables numerated on the work.

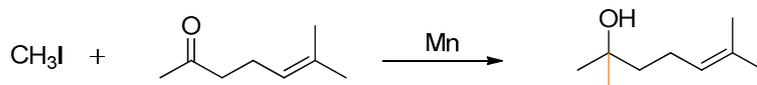
INTRODUCCIÓN

1. Reacción de Barbier

La reacción de Barbier debe su nombre a Philippe Barbier (1848-1922), químico orgánico francés que trabajó en la Universidad de Lyon donde dirigió la Tesis Doctoral a Victor Grignard. Barbier, describió en 1899¹ la síntesis de dimetilpentenol mediante la adición de yoduro de metilo sobre 6-metil-2-heptenona, bajo cantidades estequiométricas de manganeso (Esquema 1) estableciendo así la primera “reacción de

¹ Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, *128*, 110-111

Barbier".²



Esquema 1. Reacción de Barbier original

Como se puede observar, esta reacción permite la formación de un nuevo enlace carbono-carbono en un solo paso, lo que supone una ventaja respecto a los métodos tipo Grignard^{2,3} ya que éstos requieren la formación previa del haluro de alquilmagnesio, que en muchos casos es difícil de preparar y manejar.^{3b,4} Sin embargo, la reacción de Barbier inicial promovida por manganeso presenta ciertos inconvenientes debido a que el metal es insoluble en las condiciones de reacción dificultando así la reproducibilidad del proceso.

Actualmente se llama reacción tipo Barbier⁵ a cualquier reacción orgánica entre un derivado halogenado (haluro de alquilo, de alilo, de propargilo...) y un sustrato electrofílico con un grupo carbonilo en su estructura en presencia de diversos metales como Hg⁶, Mn⁷, Zn⁸, In⁹, Cr¹⁰, Sm¹¹, y Ti¹², entre otros.

El producto resultante de esta reacción es un alcohol primario (sólo en el caso del formaldehído), secundario (cuando el sustrato electrofílico es un aldehído) o terciario (en caso de que sea una cetona).

En la mayoría de los casos, para estas nuevas reacciones tipo Barbier, el metal que cataliza la reacción se emplea en forma de sal o complejo metálico soluble,

² Smith M.B.; March J.; *March's Advanced Organic Chemistry; Reaction Mechanism and Structure*, 6th Ed. John Wiley & Sons, New York, **2007**, p. 1300-1302

³ a) Grignard, V; *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322-1325. b) Carey F. A.; Sundberg R. J.; *Advanced Organic chemistry Part B: Reactions and Synthesis* **2001**.

⁴ a) Blomberg, C.; Hartog, F. A.; *Synthesis* **1977**, *1*, 18-30. b) Li, C. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643-5668

⁵ Larock R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2Ed Willey-VHC NY **1999**, pp 1125-1134

⁶ Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J.Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904-3912.

⁷ Cahiez, G.; Chavant, P.-Y. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 7373-7376.

⁸ a) Cho, Y. S.; Lee, J. E.; Pae, A. N.; Choi, K. I.; Koh, H. Y. *Tetrahedron* **1999**, *40*, 1725-1728; b) Kim, S. H.; Han, E. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6479-6482. c) Kurono, N.; Sugita, K.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 847-854. d) Breton, G. W.; Shugart, J. H.; Hughey, C. A.; Conrad, B. P.; Perala, S. M.; College, B.; Berry, M. *Molecules* **2001**, *6*, 655-662.

⁹ Isaac, M. B.; Chan, T.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1003-1004.

¹⁰ a) Furstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045. b) Wessjohann, L. A. et al, *Synthesis*, **1999**, 1-36. c) Takai, K. et al, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2000**, 123-131

¹¹ a) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372. b) Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Tottleben, M. J. *Synlett* **1992**, 943-961. c) Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-78.

¹² a) Ramón, D. J.; Yus, M. *Chemical reviews* **2006**, *106*, 2126-208; b) Estévez, R. E.; Justicia, J.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J. M.; Robles, R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Chemistry* **2009**, *15*, 2774-91; c) Justicia, J.; Sancho-Sanz, I.; Álvarez-Manzaneda, E.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Adv. Synt. Catal.* **2009**, *351*, 2295-2300.

transcurriendo así la reacción en fase homogénea lo que solventa muchos de los inconvenientes que presenta la reacción de Barbier original; esto permite que las reacciones transcurran con buena quimio- y regio- e incluso enantioselectividad en algunos casos.¹³ Aunque su mayor ventaja es que es una reacción *one-pot* en la que el metal se pone a parte, lo que permite desarrollar una versión catalítica de la reacción.¹⁴ Esta implementación de versiones catalíticas reviste la metodología de valor medioambiental¹⁵ ya que los residuos metálicos que se generan se pueden reducir en varios órdenes de magnitud. Además las reacciones tipo Barbier se llevan a cabo usualmente con metales o complejos metálicos no reactivos frente al agua, en contraste con lo que ocurre con los compuestos organomagnesianos y organolitios, lo que hace del proceso tipo Barbier una alternativa mucho más sencilla y cómoda con la que trabajar.

2. Química de radicales mediada por reactivos organometálicos o inorgánicos.

Desde que en 1900 Moses Gomberg describiera por primera vez un radical¹⁶, la química de radicales libres ha pasado por diferentes etapas llegando a convertirse en una herramienta extremadamente útil en Química Orgánica. La química de radicales mediada por un reactivo tal que permita controlar el curso de la reacción radicalaria durante la formación del radical y la subsiguiente transformación del enlace al metal, está dando lugar a nuevas metodologías que implican condiciones de reacción muy suaves, compatibles con multitud de grupos funcionales y altamente selectivas. Estos reactivos pueden ser oxidantes organometálicos o inorgánicos de entre los que destacan $\text{Mn}(\text{AcO})_3$ y $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN) o reductores como SmI_2 (reactivo de Kagan), Bu_3SnH y Cp_2TiCl .

¹³ a) Hafner, A; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothestreit, P.; Schwarzenbach, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321. b) H. Urabe, K. Yoshikawa, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5595. c) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807

¹⁴ A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357

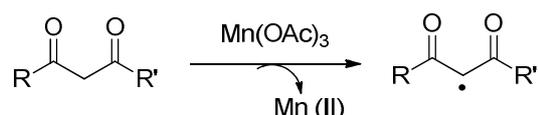
¹⁵ M. E. Kopach, D. J. Roberts, M. D. Johnson, J. McC Groh, J. J. Adler, J. P. Schafer, M. E. Kobierski W. G. Trankle, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1524–1536

¹⁶ Gomberg, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, *22*, 752–757.

2.1 Oxidantes

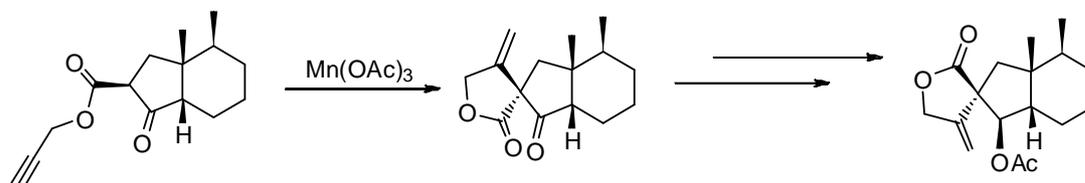
2.1.1 Acetato de Manganeso

El acetato de manganeso (III) es un agente oxidante monoelectrónico particularmente efectivo en la oxidación de compuestos carbonílicos enolizables hacia radicales α -oxoalquil o α,α' -dioxoalquil¹⁷, que también se ha empleado en algunos casos en la síntesis de terpenos vía ciclación radicalaria.



Esquema 2. Oxidación monoelectrónica de compuestos carbonílicos con acetato de manganeso.

Los radicales generados de esta manera pueden posteriormente llevar a cabo adiciones inter o intramoleculares sobre enlaces múltiples. Este aducto radicalario puede seguir oxidándose y formar un carbocatión (para terminar con una β -eliminación o ser atrapado por un nucleófilo) o sufrir una abstracción de hidrógeno para generar un compuesto carbonílico saturado que contiene un nuevo enlace carbono-carbono. Se han descrito procedimientos en los que se añade acetato de cobre (II) para facilitar la oxidación de los radicales formados a carbocationes.¹⁸ Los rendimientos de estas reacciones no son muy altos en los casos de adición intermolecular, pero existen diferentes síntesis que utilizan las reacciones de ciclación radicalaria en tándem iniciadas por oxidación con Mn(III)¹⁹ en sus etapas clave (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de la 9-acetoxifukinanolida por Greene y col.

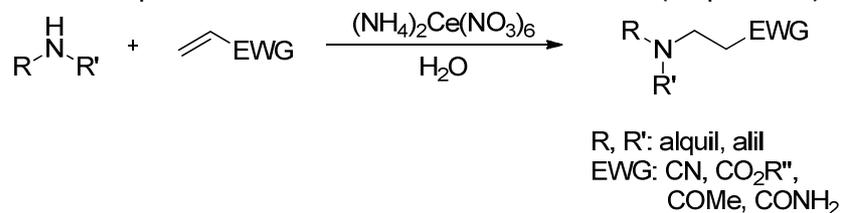
¹⁷ a) Snider, B. B. *Chemtracts-Org. Chem.* **1991**, *4*, 403; b) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-364. c) Ayhan S. Demir, B. S. P.; Mustafa Emrullahoglu, B. S. P. *Current Organic Synthesis* **2007**, *4*, 321-350.

¹⁸ Vinogradov, M. G.; Il'ina, G.; Nikishin, G. I. *J. Org. Chem. USSR* **1974**, *10*, 1167.

¹⁹ a) Lee, E., Lim, J. W., Yoon, C. H., Sung Y-s., Kim Y. K., Yun, M., Kim, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391; b) Hamelin, O., Deprés, J. P., Greene, A. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9992-9993

2.1.2 Nitrato Cérico Amónico (CAN)

El nitrato cérico amónico, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, es también un agente oxidante monoelectrónico que presenta una alternativa al acetato de manganeso ya que puede usarse a temperaturas más bajas y en mayor número de disolventes.²⁰ Debido a esto se utiliza en multitud de procedimientos de adición radicalaria²¹ (Esquema 4).



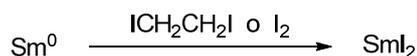
Esquema 4. Reacción tipo aza-Michael catalizada por nitrato cérico amónico.

2.2 Reductores

2.2.1 Yoduro de Samario (II)

El yoduro de samario (SmI_2) también conocido como reactivo de Kagan,²² es un reductor monoelectrónico suave,²³ que se emplea en multitud de contextos diferentes en síntesis orgánica, tanto en la manipulación de grupos funcionales como en la formación de enlaces carbono-carbono.²⁴

Aunque se puede comprar en disolución, típicamente se prepara en laboratorio por oxidación de Sm^0 con diiodoetano o yodo²⁵ (Esquema 5) y usualmente no se aísla sino que se usa directamente disuelto en THF.



Esquema 5. Formación del yoduro de samario

La reducción con yoduro de samario suele tener lugar a través de una serie de pasos de transferencias de electrón y protón desde un disolvente prótico a la molécula objetivo, por tanto es comprensible que la reactividad del SmI_2 se vea significativamente

²⁰ Nair, V., Mathew, J., Prabhakaran, J., *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 127-132

²¹ a) R. Varala, N. Sreelatha, S. R. Adapa, *Synlett*, **2006**, 1549-1553; b) V. Sridharan, C. Avendaño, J. Carlos Menéndez, *Synlett*, **2007**, 2133-2142; c) S. Maiti, J. C. Menéndez, *Synlett*, **2009**, 2249-2252.

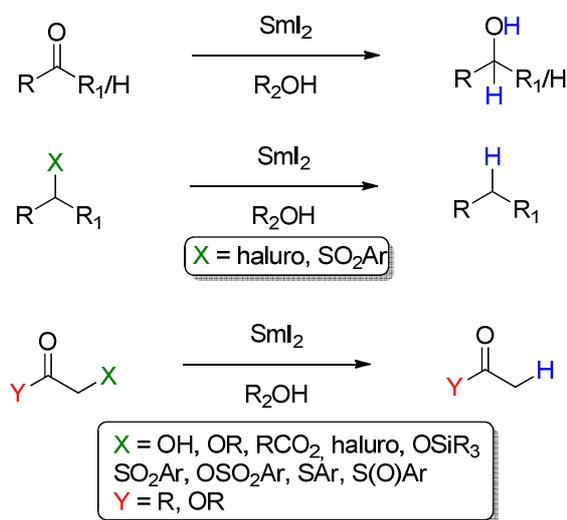
²² Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980** 102 (8) 2693

²³ Molander, Gary A. (2004). *Reductions with Samarium(II) Iodide*. doi:10.1002/0471264180.or046.03.

²⁴ a) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996** 96 (1): 307-338; b) Patrick G. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001** (21): 2727-2751; c) Nicolaou, K. C. Shelby P. E., Jason S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009** 48 (39): 7140-7165.

²⁵ Namy J. L., Girard P., Kagan H. B. *Nouv. J. Chem.* **1977**, 1: 5.

afectada por la elección del disolvente. Las bases de Lewis (HMPA, NMP, o DMPU)²⁶ permiten que las reacciones se lleven a cabo en condiciones mucho más suaves²⁷ (E^0 para $\text{SmI}_2 = -0.98 \text{ V}$, $\text{SmI}_2/\text{HMPA} = -1.75 \text{ V}$). Los grupos funcionales que el reactivo de Kagan es capaz de reducir son muchos, entre ellos compuestos carbonílicos funcionalizados en α , aldehídos, cetonas y derivados halogenados (Esquema 6).



Esquema 6. Reducciones con yoduro de samario.

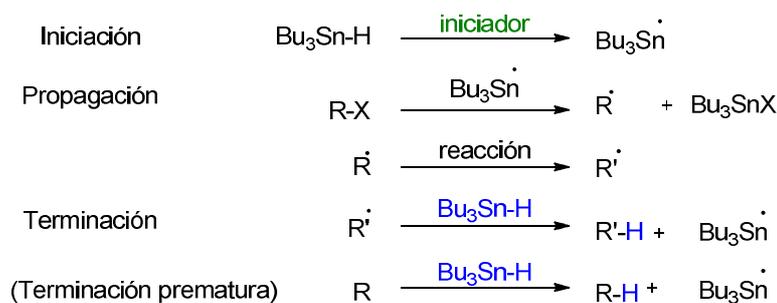
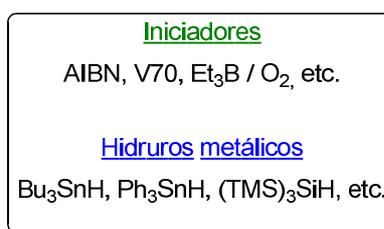
2.2.2 Hidruro de tributilestaño

El hidruro de tributilestaño $[(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}]$ se usa como fuente de átomos de hidrógeno en química orgánica²⁸ en una reacción que normalmente requiere la homólisis de un enlace carbono-halógeno por un hidruro de estaño y un iniciador radicalario (Esquema 7).

²⁶ Los nombres completos se encuentran en la sección de acrónimos.

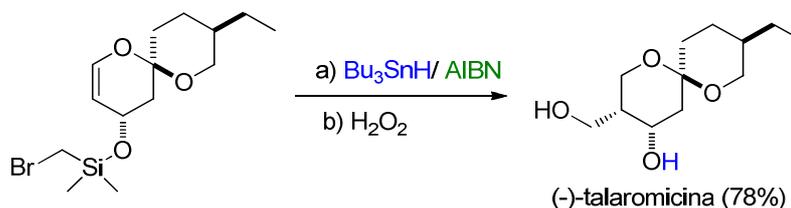
²⁷ a) Inanaga, J.; Ishikawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987** (7): 1485.; b) McDonald, C. E.; Ramsey, J. D.; Sampsell, D. G.; Butler, J. A.; Cecchini, M. *Org. Lett.* **2010** 12 (22): 5178-5181

²⁸ Hayashi, K.; Iyoda, J.; Shiihara, I. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 10, 81-94.



Esquema 7. Mecanismo de reacción del hidruro de tributilestaño.

Los radicales producidos con estos hidruros pueden reaccionar con grupos funcionales de la misma molécula dando lugar a ciclaciones que han sido utilizadas en la síntesis de productos naturales²⁹ (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de la (-)-talaromicina por Crimmins y col.

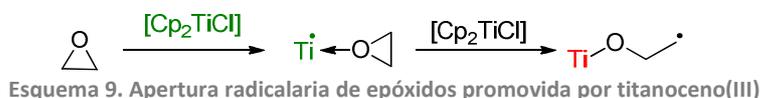
2.2.3 Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio (III)

El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio (III), [Cp₂TiCl] al que nos referiremos como titanoceno (III)³⁰ es un reductor monoelectrónico suave, que fue utilizado por primera

²⁹ Crimmins, M. T., O' Mahony, R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1157

³⁰ a) M. L. H. Green, C. R. J. Lucas, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003. b) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7853. c) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuck, F. Keller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2041. d) 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.

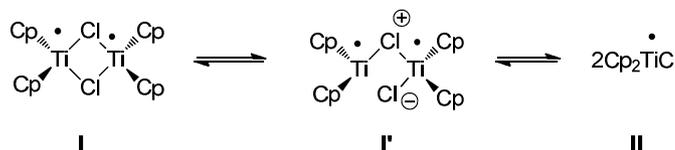
vez en síntesis orgánica en 1988³¹ por Rajan-Babu y Nugent para promover la apertura homolítica de epóxidos (Esquema 9).



El titanoceno en estado de oxidación +3, que es la especie reactiva, no es comercial pero puede prepararse *in situ* por agitación del reactivo dicloruro de bis(ciclopentadienil)titanio (IV) (que si lo es), con metales reductores como Mn³², Zn³³, o Mg³⁴ entre otros. (Esquema 10)



Así se obtiene en disolución³⁵ la especie reactiva [Ti(III) d¹⁵] la cual se ha demostrado que en una disolución de THF se encuentra en equilibrio rápido ($k = 3000 \text{ M}^{-1}$) como dos especies^{30b,36}; el monómero Cp₂TiCl y el dímero [Cp₂TiCl]₂. Gansäuer^{30c} y colaboradores, han propuesto también la existencia de una especie semi-abierta intermedia entre los dos complejos en equilibrio como la responsable de la apertura homolítica de epóxidos (Esquema 11). Esta especie semi-abierta es un intermedio con una acidez de Lewis elevada que formaría el dímero de acuerdo con el principio de activación de electrófilos a través de asociación dimérica.³⁷



Esquema 11. Especies diméricas y monoméricas de titanoceno (III) presentes en disolución de THF

³¹ a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561. b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.

³² D. J. Sekutowski, G. D. Stucky, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192-2199

³³ a) R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382; b) J. M. Birmingham, A. K. Fischer, G. Wilkinson, *Naturwissenschaften* **1955**, *42*, 96.

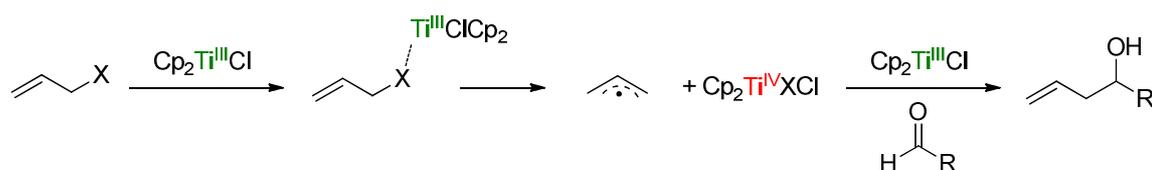
³⁴ D. W. Stephan, *Organometallics* **1992**, *11*, 996-999.

³⁵ Cuando se cristaliza este complejo se observa en ciertas condiciones una especie trinuclear (Cp₂TiCl)₂MCl₂ (ver ref 31 y 33) que es característica exclusivamente del estado sólido y no influye a las propiedades del complejo en disolución.

³⁶ R. J. Enemærke, G. H. Hjøllund, J. Larsen, T. Skrydstруп, K. Daasbjerg, *Organometallics* **2005**, *24*, 1252 – 1262.

³⁷ E.-i. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 411-420

Tanto la especie I como la II poseen un electrón *d* desapareado, que es el que les confiere el carácter reductor monoeléctrico suave (con un potencial de reducción frente al ferrocenio/ferroceno de -0.8 y -0.4 V).^{30a} En este estudio se demostró también que la especie II (que presenta una vacante de coordinación) puede establecer un enlace coordinado con un heteroátomo y, posteriormente, realizar una transferencia monoeléctrica a través de un mecanismo de esfera interna, la cual iniciaría un proceso radicalario controlado, promoviendo reacciones de tipo Barbier (Esquema 12) entre otras.



Esquema 12. Reacción de adición de alilo tipo Barbier catalizada por titanoceno (III).

Este reactivo además, presenta muchas ventajas: el titanio es uno de los metales de transición más baratos³⁸, y sus productos de hidrólisis, así como mucho de los compuestos que forma no son tóxicos, en fuerte contraste con la alta toxicidad que presentan muchos de los metales de transición como Hg, Pb, Cr, Ni, etc.³⁹

Su toxicidad es tan baja⁴⁰ que ha permitido el uso de derivados de titanio con fines medicinales, como por ejemplo en cremas de protección solar⁴⁰, en la extracción de metales tóxicos⁴¹ y en prótesis.⁴²

Una ventaja añadida del complejo de titanoceno (III) es que se puede utilizar en cantidades subestequiométricas, con el uso de una especie que regenere el complejo de titanio (IV) a partir de las especies derivadas de Ti(IV) formadas en el transcurso de la reacción.^{12b, 43} Nuestro grupo de investigación desarrolló un agente regenerador de Cp₂TiCl₂ a partir de especies alcoxi-titanio (IV), y Cp₂TiCl(H) entre otras.⁴⁴

³⁸ Es el noveno elemento en abundancia en la corteza terrestre (Barksdale, J.; *The Encyclopedia of the Chemical Elements. Titanium* 1968 Clifford A. Hampel Ed. New York: Reinhold Book Corporation. pp. 732-738)

³⁹ a) England, M. W.; Turner, J. E.; Hingerty, B. E.; Jacobson, K. B. *Health Phys.* **1989**, 57, 115-119. b) Pandey, A. K.; Pandey, S. D.; Misra, V. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2002**, 52, 92-96. c) Wah, K.; Chow, K. L. *Aquat. Toxicol.* **2002**, 61, 53-64. (d) Petrauskiene, L. *Environ. Toxicol.* **2004**, 19, 336-341. (e) Montvydiene, D.; Mareiulioniene, D. *Environ. Toxicol.* **2004**, 19, 351-358.

⁴⁰ Bermudez, E.; Mangum, J. B.; Asghariam, B.; Wong, B. A.; Reverdy, E. E.; Janszen, D. B.; Hext, P. M.; Warheit, D. B.; Everitt, J. I. *Toxicol. Sci.* **2002**, 70, 86-97.

⁴¹ Lademann, J.; Weigmann, H.-J.; Schäfer, H.; Müller, G.; Sterry, W. *Skin Pharmacol. Appl.* **2000**, 13, 258-264.

⁴² Niinomi, M. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2003**, 4, 445-454

⁴³ A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628.

⁴⁴ A. Rosales, J. M. Cuerva, A. F. Barrero, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**,

Este regenerador es el cloruro de 2,4,6-trimetil-1-trimetilsililpiridinio (Figura 1), que se obtiene *in situ* a partir de 2,4,6-colidina y cloruro de trimetil sililo.

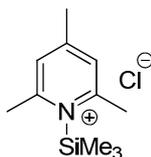
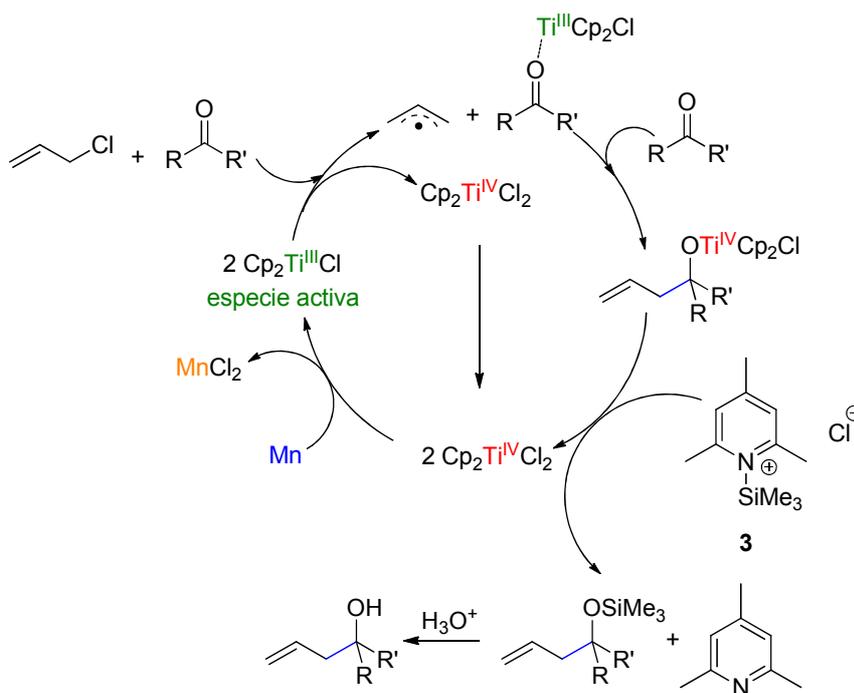


Figura 1. Regenerador de titanoceno (III).

El ciclo catalítico propuesto (Esquema 13) para las alilaciones tipo Barbier^{12b} con titanoceno (III) y este agente regenerador, empieza por formar la especie activa de titanio con manganeso, esta especie activa transfiere un electrón al pronucleófilo (en el ciclo un cloruro de alilo) y puede coordinarse al grupo carbonilo como ácido de Lewis aumentando su reactividad. El radical alílico formado ataca entonces al grupo carbonilo activado formando un alcoxititanoceno que es liberado por el agente regenerador 2,4,6-trimetil-1-trimetilsililpiridinio.



Esquema 13. Ciclo catalítico propuesto para alilaciones tipo Barbier con titanoceno (III).

La existencia de regeneradores de la especie activa de titanio,^{12b,43,45} abrió un nuevo campo de investigación en el que se hacía posible el uso de complejos de titanio con

⁴⁵ a) Gansäuer A.; Bauer D.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2070. b) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998** 2673

ligandos quirales, más caros y difíciles de producir, dado que se emplearían en proporciones subestequiométricas. De esta manera, están descritas multitud de reacciones enantioselectivas^{12a} con complejos de titanio (Figura 2).

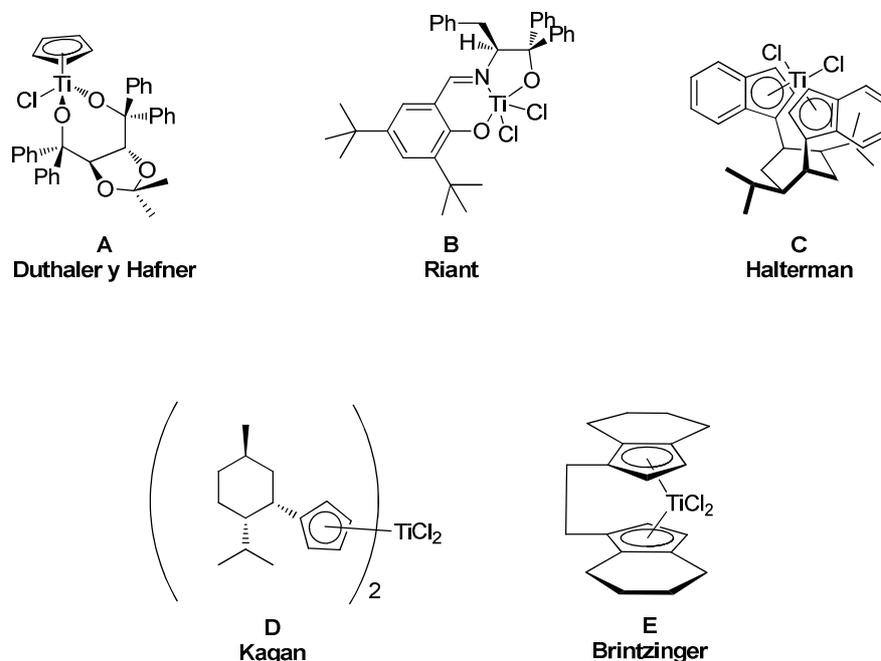


Figura 2. Complejos de titanio quirales más comunes en síntesis enantioselectiva.

Durante las últimas dos décadas se han desarrollado una gran multitud de reacciones (Esquema 14) que son catalizadas o promovidas por titanoceno (III) o un complejo de titanio quiral como los expuestos en la Figura 2. Entre ellas se encuentran las reacciones de apertura radicalaria de epóxidos y ozónidos,^{31b,44,46} alilaciones,^{12b} crotilaciones,⁴⁷ propargilaciones^{12c} y alenilaciones⁴⁸ tipo Barbier, adiciones tipo Michael de aldehídos a enoles conjugados,⁴⁹ reacciones tipo Reformatsky,⁵⁰ reacciones de acoplamiento pinacólico,⁵¹ reacciones de formación de anillos tipo furano o tetrahydro-

⁴⁶ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierebon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849; b) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858.

⁴⁷ Sancho-Sanz, I.; Miguel, D.; Millán, A.; Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Álvarez-Manzaneda, E.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Justicia, J. *Jour. Org. Chem.* **2011**, *76*, 732–5.

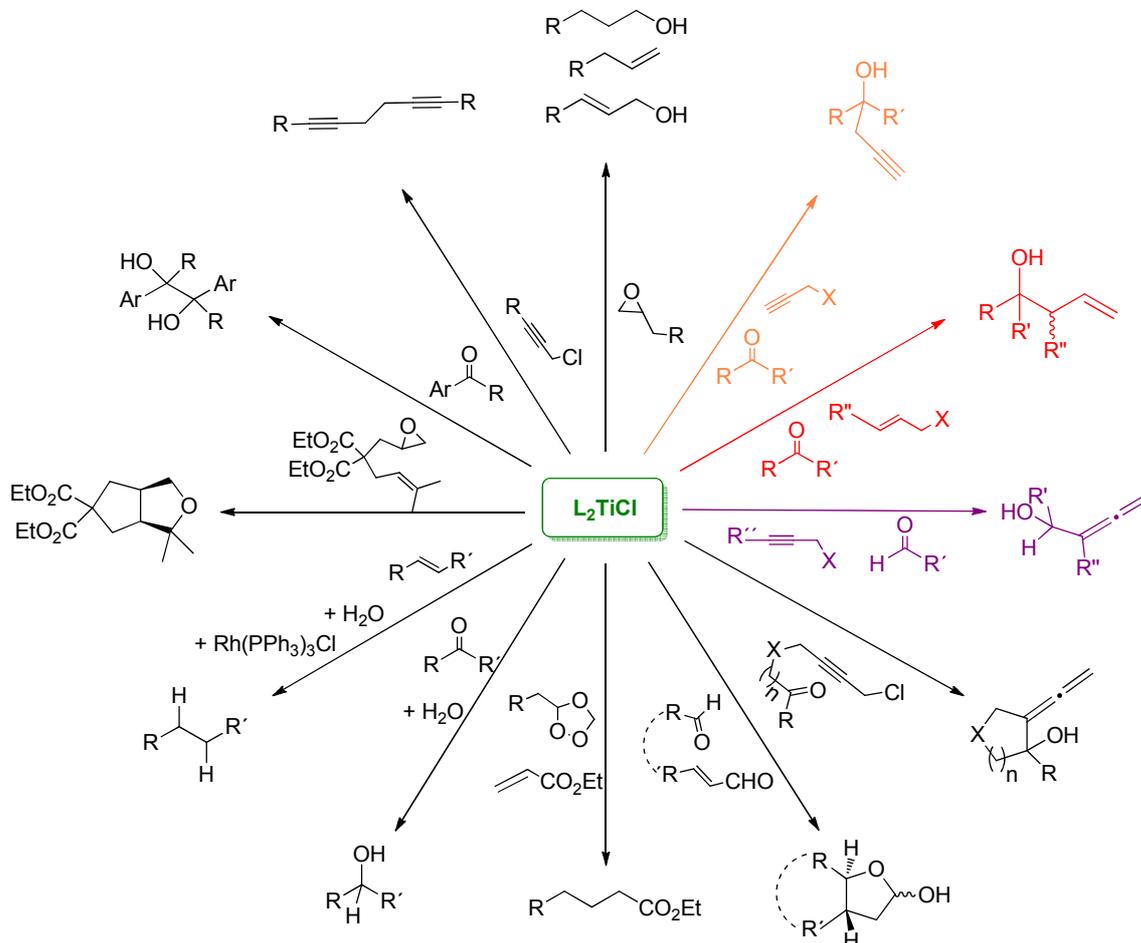
⁴⁸ Muñoz-Bascón, J.; Sancho-Sanz, I.; Alvarez-Manzaneda, E.; Rosales, A.; Oltra, J. E. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2012**, *18*, 14479–86.

⁴⁹ R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433.

⁵⁰ R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616.

⁵¹ M. Paradas, A. G. Campaña, R. E. Estévez, L. Álvarez de Cienfuegos, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616.

furano,⁵² y reacciones de transferencia de átomos de hidrógeno desde agua a alquenos, alquinos,⁵³ cetonas,⁵⁴ y radicales libres,⁵⁵ y acoplamientos homoradicalarios tipo Wurtz⁵⁶ entre otros.



Esquema 14. Reacciones promovidas o catalizadas por titanoceno(III) o complejos de titanio relacionados

⁵² A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989.

⁵³ A. G. Campaña, R. E. Estévez, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. Cárdenas, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195.

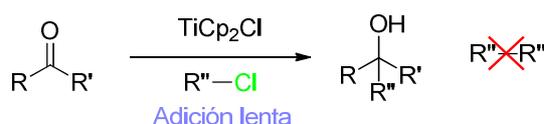
⁵⁴ a) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079; b) M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8796.

⁵⁵ a) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566; b) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522; c) M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12748.

⁵⁶ a) Wurtz, *Annales de chimie et de physique* **1855** *44*: 275–312; b) March *Advanced Organic Chemistry* 5th edition p. 535

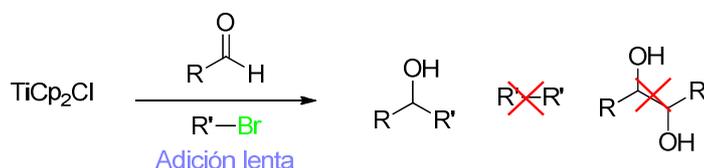
Como podemos ver en el Esquema 14 el complejo de titanoceno (III) es capaz de catalizar el homoacoplamiento de haluros de alquino o alquenos (acoplamiento tipo Wurtz) y el homoacoplamiento aldehídos activados (reacciones de pinacolización). Esto podría suponer un problema a la hora de desarrollar reacciones de acoplamiento entre haluros y compuestos carbonílicos, ya que ambas reacciones competirían con la reacción de heteroacoplamiento (propargílico, alénico o crotilico en el caso que nos ocupa). Este posible problema se soslaya fácilmente con una elección cuidadosa del haluro a emplear y la metodología de adición de los diferentes sustratos como explicaré a continuación.

Cuando el compuesto carbonílico que va a reaccionar es una cetona, la pinacolización no compite en nuestras condiciones de reacción, por tanto se emplea siempre como derivado halogenado un cloruro (de propargilo, o de crotilo según el caso). Esto es así, porque la ruptura homolítica del enlace carbono-cloro ocurre más lentamente, que la del enlace carbono-bromo. De esta manera, se tiene menos cantidad de radical propargilo (o crotilo) en el medio y la posibilidad de que se produzca el homoacoplamiento es menor. Además, el haluro es adicionado lentamente sobre la mezcla de reacción, disminuyendo aún más la cantidad de radical carbonado presente en el medio y dificultando por tanto al máximo la reacción secundaria de homoacoplamiento. (Esquema 15)



Esquema 15. Reacción de acoplamiento tipo Barbier con titanoceno (III) sobre cetonas.

Cuando el compuesto carbonílico que queremos acoplar es un aldehído (Esquema 16), la reacción de pinacolización también compite, y es por eso que la metodología en este caso es ligeramente distinta. En primer lugar hacemos uso de un bromuro de alquilo, que empleamos en exceso, para asegurarnos que la cantidad de radical carbonado necesaria para el heteroacoplamiento está disponible. Además se adicionan lentamente sobre el lecho de reacción tanto el aldehído como el bromuro, de manera que se evita la presencia de grandes cantidades de aldehído en el medio impidiendo así la pinacolización del mismo. (La metodología concreta de cada caso viene reflejada al final de esta memoria en el apartado material y métodos)



Esquema 16. Reacción de acoplamiento tipo Barbier con titanoceno (III) sobre aldehídos.

OBJETIVOS

1. Desarrollar un método general de crotilación de aldehídos y cetonas regio- y estereoselectivo promovido/ catalizado por el complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III).
2. Desarrollar un método propargilación de aldehídos y cetonas promovido/ catalizado por el complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III), eficiente, selectivo y respetuoso con el medio ambiente.
3. Desarrollar un método de alenilación tipo Barbier promovido/ catalizado por el complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III) quimioselectivo hacia aldehídos.
4. Estudiar el mecanismo de la reacción de propargilación de aldehídos y cetonas con el complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III).
5. Obtener las energías y estructuras geométricas de los complejos organometálicos derivados del complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III) propuestos en el mecanismo de la propargilación y alenilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas.
6. Aplicar la química radicalaria del complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III) en diferentes aproximaciones sintéticas hacia productos naturales de interés.

CAPÍTULO I

REACCIONES DE CROFILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS/ CATALIZADAS POR EL COMPLEJO Cp_2TiCl

1. Antecedentes

1.1 Alilos y crotilos

Alilos

Se llama grupo alilo al sustituyente con la fórmula estructural $H_2C=CH-CH_2R$, que consta de un metileno (CH_2) unido a un grupo vinilo ($-CH=CH_2$). El nombre se lo dió el químico austriaco Theodor Wertheim, que aisló el primer derivado alílico del ajo y lo llamó

“Schwefelallyl”,⁵⁷ a partir del género y especie del ajo que es *Allium sativum*.

El término alilo es desde entonces ampliamente utilizado en Química Orgánica.⁵⁸ La posición alílica es aquella que se encuentra sobre el carbono saturado y usualmente nos referimos a cualquier grupo unido a este carbono como alílico. Por ejemplo $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$ es un alcohol alílico, o tiene un grupo hidroxilo alílico. Es importante resaltar esto porque los enlaces C-H alílicos son del orden de un 15% más débiles que los que se dan sobre carbonos con hibridación sp^3 ordinarios, y son por lo tanto más reactivos. Esto es así porque este enlace tiene la capacidad de deslocalizar un electrón desapareado, lo que convierte a los alil radicales, alil aniones y alil cationes en interesantes intermedios de reacción.

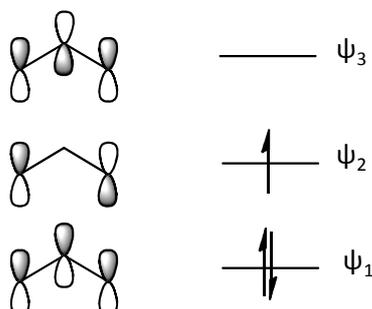


Figura 3. Diagrama de los orbitales pi de un alilo.

El término homoalílico es ampliamente utilizado en Química Orgánica así como en el documento que nos ocupa. Se llama homoalílica a la posición siguiente a la alílica en el esqueleto carbonado. Por ejemplo en el 4-clorobut-1-eno (Figura 4), el cloro ocupa la posición homoalílica, y a ese cloro se le refiere comúnmente como cloruro homoalílico.

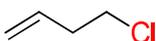


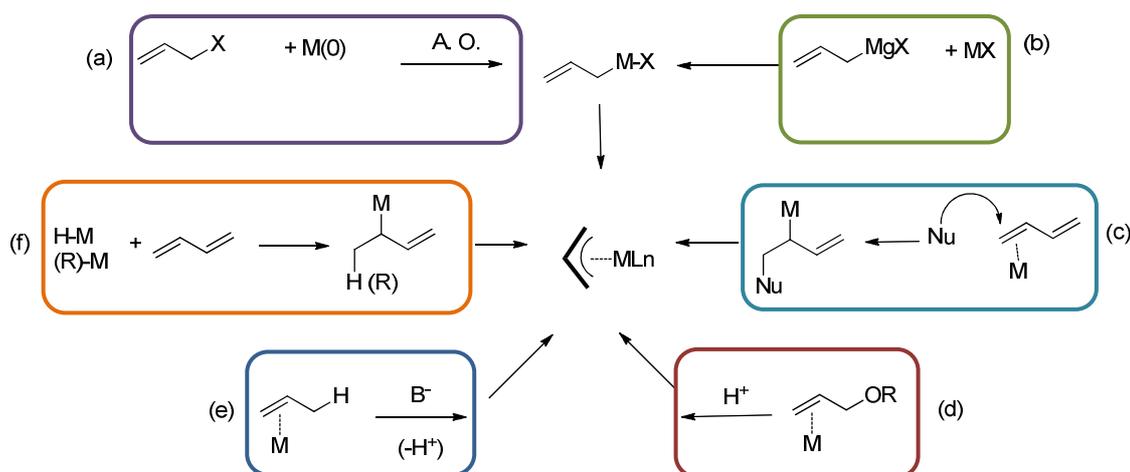
Figura 4. Mostramos en rojo la posición homoalílica.

La función alilo se usa frecuentemente como ligando en Química Organometálica. Normalmente los ligandos alilo se coordinan con el metal a través de los tres centros carbonados, lo que se llama complejos η^3 como es el caso del Ir (η^3 -alilo)₃, del $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-alilo})_2]$ o del η^3 -alil-titanoceno(III) entre otros. También se conocen complejos con ligandos alilo η^1 , como por ejemplo $\text{CpFe}(\text{CO})_2(\eta^1\text{-alilo})$ en los que el único grupo unido al metal es el metileno. Este tipo de compuestos suelen derivar en los η^3 -alilo por disociación de un ligando.

⁵⁷ a) Wertheim, T. *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1844** 51 289; b) Block, E. *Royal Society of Chemistry* **2010** ISBN 0-85404-190-7.

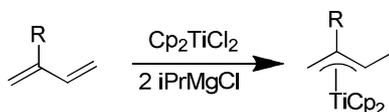
⁵⁸ Jerry March, “*Advanced Organic Chemistry*” 4th Ed. J. Wiley and Sons, **1992**: New York. ISBN 0-471-60180-2.

Los complejos metálicos η^3 -alilo pueden formarse a partir de muchas moléculas orgánicas distintas, de muy diversas maneras (Esquema 17) entre ellas están: (a) la adición oxidante de un sustrato alílico a un complejo metálico en estado de reducción cero, (b) la reacción de un complejo metálico η^3 -alilo con un metal de transición (transmetalación), (c) el ataque nucleófilo sobre un complejo metálico 1,3-dieno, (d) ruptura ácida de éteres alílicos complejados, (e) la abstracción de un protón alílico de una complejo π olefínico, y (f) la inserción de un 1,3-dieno sobre un hidruro metálico (o un alquilo).



Esquema 17. Preparación de complejos metálicos tri-hapto-alilo.

A principios de los años ochenta en el grupo de Reetz⁵⁹ demostró que los complejos de alil-titanio son excelentes especies alilantes, debido a su alta quimio-, regio-, diastereo-, y enantioselectividad. El titanio (III) forma con el grupo alilo los dos tipos de complejos posibles η^3 y η^1 -alil-titanio, dependiendo de la coordinación del alilo con el centro metálico. Los complejos η^3 -alil-titanoceno (III) se obtienen fácilmente por reacción de Cp_2TiCl_2 con alilmagnesianos⁶⁰ (Esquema 18).



Esquema 18. Formación del tri-hapto-alil-titanoceno (III) a partir de 1,3-dieno, cloruro de bisciclopentadienil titanio (IV) y un reactivo de Grignard.

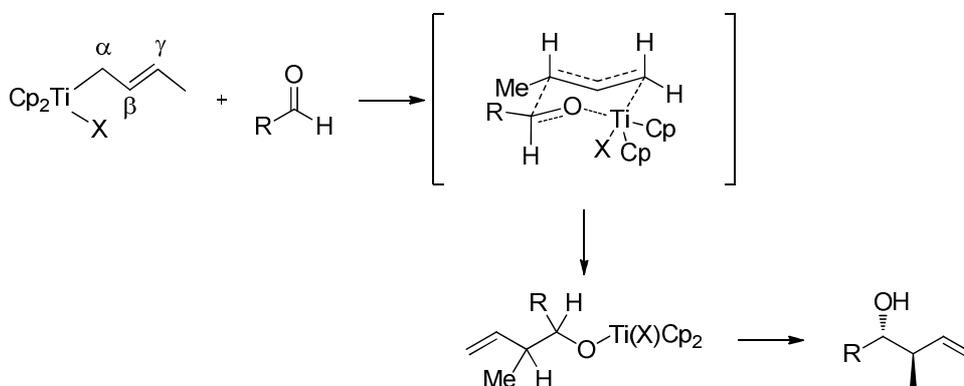
⁵⁹ a) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westerman, R. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1011-1012.

b) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1-54.

⁶⁰ J. Szymoniak, C. Moïse in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* Ed. Ilan Marek, 451-473

Estos complejos de η^3 -alil-titanoceno han sido preparados⁶¹ y sus estructuras resueltas por rayos X observándose que los sustituyentes alquilo en C-1 y C-3 ocupan una posición *syn* con respecto al sustituyente en C-2 debido a razones estéricas. Lo que explica porqué su formación resulta regioselectiva⁶² y los hace muy interesantes para su aplicación en síntesis. Una década después de estos descubrimientos. Los grupos de Sato⁶³ y Teuben⁶⁴ demostraron que estas especies se comportan como nucleófilos, y por tanto pueden emplearse como reactivos de transferencia de grupo alilo hacia distintos electrófilos activados (aldehídos por ejemplo).

En sus trabajos se observa una preferencia por la adición γ , consecuente con la formación del radical secundario más estable, con diastereoselectividad *anti*, la cual explican con un estado de transición cíclico (Esquema 19) en el que los sustituyentes voluminosos se encuentran en disposición ecuatorial.



Esquema 19. Estado de transición cíclico en la crofilación de aldehídos.

Los complejos de η^1 -alil-titanoceno (IV) pueden prepararse a partir de correspondiente magnesiano por reacción con Cp_2TiCl_2 , o por reacción del η^3 -alil-titanoceno ya formado con but-2-enil-haluros⁶⁵ como se observa en el Esquema 20.

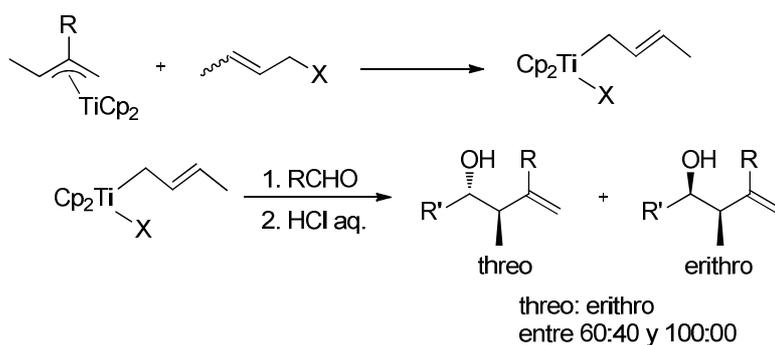
⁶¹ R. B. Helmholtz, F. Jellinek, H. A. Martin, A. Vos, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 1263-1275. b) J. Chen, Y. Kai, N. Kasai, H. Yasuda, H. Yamamoto, A. Nakamura, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *407*, 191

⁶² a) H. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 149. b) H. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1966**, *6*, 293.

⁶³ a) F. Sato, S. Iijima, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 243 b) Sato, F.; Uchiyama, H.; Katsumi, I.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. C. S., Chem. Comm.* **1983**, *8*, 921-922. c) Sato, F.; Katsumi, I.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. C. S., Chem. Comm.* **1981**, 1140-1141.

⁶⁴ a) B. Klei, J. H. Teubem, H. J. de Liefde Meijer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 342. (b) B. Klei, J. H. Teubem, H. J. de Liefde Meijer, E. J. Kwak, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *224*, 327

⁶⁵ F. Sato, K. Iida, S. Iijima, H. Moriya, M. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1140.



Esquema 20. Formación de complejos de crotil titanio y reacción de los mismos con aldehídos.

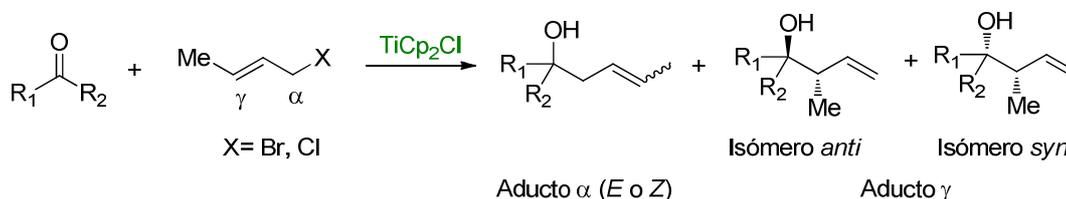
Crotilos

Llamamos grupo crotilo, a un grupo funcional orgánico con la fórmula $RCH_2CH=CHCH_3$, su nombre sistemático es 2-buten-1-ilo y presenta isomería geométrica, cis (*Z*) o trans (*E*). Esta agrupación crotilo se encuentra presente en multitud de compuestos orgánicos tanto simples (crotonaldehído, crotil alcohol...) como complejos. El nombre viene del aceite crotilo, llamado así por la planta *Croton tiglium* de la que se extrae, este aceite se saponifica y el crotilo es el resto alcohólico que queda.



Figura 5. Grupo crotilo en configuración E y Z

La reacción de crotilación tipo Barbier consiste en la adición de un haluro de crotilo sobre un compuesto carbonílico, por tanto es una variante especial de la reacción de alilación tipo Barbier a través de un η^1 -alil-titanoceno (IV) sustituido. Esta reacción puede llevarse a cabo con diferentes metales al igual que el resto de alquilaciones tipo Barbier. En este caso nos encontramos con que la adición del haluro de crotilo sobre el compuesto carbonílico puede dar diferentes productos de adición: los productos de adición α (isómeros *E* o *Z*) y los productos de adición γ (estereoisómeros *syn* o *anti*) como se muestra en el Esquema 21.



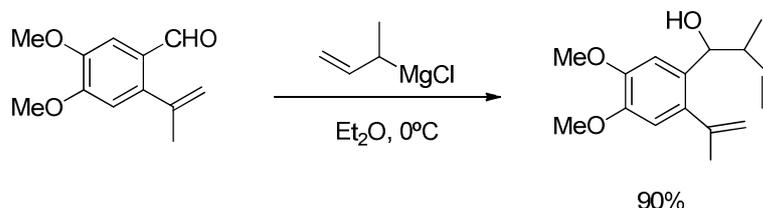
Esquema 21. Diferentes posibilidades de adición de haluros de crotilo sobre un compuesto carbonílico.

En este apartado haremos un breve repaso por las principales reacciones de crotilación descritas en bibliografía y sus regio- y estereoselectividades.

1.2 Crofilaciones tipo Grignard

1.2.1 Con Magnesianos

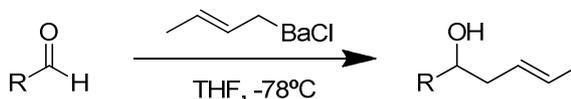
Aunque son muchas las ventajas de las reacciones de adición de haluros activados a compuestos carbonílicos tipo Barbier frente a estrategias tipo Grignard, (la reacción es one-pot, etc...) se pueden encontrar en nuestros días ejemplos de isocrofilaciones intermoleculares de aldehídos con isocrotil-magnesianos. El grupo de Yoshida⁶⁶ (Esquema 22) presentó un trabajo en 2008 en el que se utiliza de una crofilación como paso intermedio en la síntesis de bencenos y éteres fenólicos sustituidos.



Esquema 22. Crofilación lineal de aldehídos con estrategias tipo Grignard descrita por Yoshida y col.

1.2.2 Con Cloruro de Bario

Existen metodologías propuestas en las que en vez de generar un organomagnesiano, se usa otro alcalinotérreo como metal, el bario⁶⁷ en este caso. Esta reacción es regioselectiva hacia el aducto α con estereoquímica *E* o *Z* dependiendo de los sustituyentes del compuesto carbonílico.

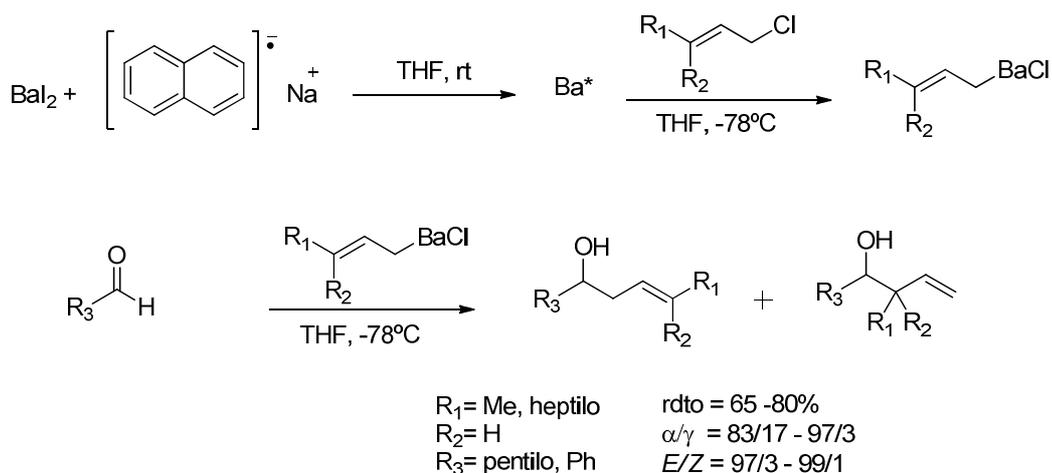


Esquema 23. Crofilación con cloruro de bario descrita por Yamamoto y col.

El cloruro de crotil bario se forma a partir del cloruro de crotilo previa activación de la sal de yoduro de bario con dos equivalentes de bifeniluro de litio, este reacciona con aldehídos formando preferentemente el aducto α .

⁶⁶ a) Yoshida, K. Takahashi, H. Imamoto, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8246. b) Takahashi, H. Inagaki, S. Yoshii, N. Gao, F. Nishihara, Y. Takagi, K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2794-2797

⁶⁷ Yanagisawa, A, Hababue, S, Yasue, K, Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6130-6141.

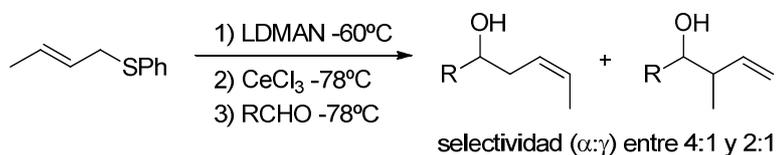


Esquema 24. Crotilación de aldehídos con cloruro de bario, con selectividad hacia el aducto alfa (E).

Es importante resaltar que esta metodología, como las anteriores funciona sólo sobre aldehídos, no sobre cetonas y produce casi únicamente el aducto α , no siendo posible obtener el γ más que de manera minoritaria.

1.2.3 Con tierras raras

A finales del siglo XX Cohen y colaboradores⁶⁸ describieron un método por el cual a partir de crotil fenil sulfuros, generando el carbanión con litio-1-(dimetilamino)-naftalenida (LDMAN), se obtiene el crotil cloruro de cerio que reacciona a bajas temperaturas con aldehídos para dar mayoritariamente el producto de adición α (Esquema 25). En este caso estamos ante una adición nucleofílica, no radicalaria como se proponen en las adiciones tipo Barbier. El organocerio formado es menos básico que los reactivos de Grignard y los organolitios⁶ y reacciona de manera más limpia que éstos con diferentes compuestos carbonílicos, dando lugar a los productos de adición con alto rendimiento, incluso en aquellos que pueden enolizar. Sin embargo, como podemos observar en el siguiente esquema la regioselectividad no es muy buena, y no hacen mención a la diastereoselectividad lo que nos hace pensar que no se produce de manera significativa.



Esquema 25. Crotilación con tricloruro de cerio descrita por Cohen y col.

⁶⁸ Guo, B-S, Doubleday, W, Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4710

Años más tarde el grupo de Matsukawa⁶⁹ presentó a su vez un artículo en el que se describe la crofilación regioselectiva de benzaldehído usando reactivos de Grignard en presencia de diferentes sales lantánidas. La regioselectividad depende en este caso de la sal de lantánido utilizada (Figura 6). Podemos observar tres grupos con una regioselectividad similar basándonos en el aumento del número atómico, el aducto α es muy mayoritario cuando se añaden lantánidos ligeros como: La, Ce, Pr y Nd, con una ligera estereoselectividad hacia el isómero *E*. Los metales Gd, Tb, Dy y Ho formarían el segundo grupo con una diastereoselección media hacia el aducto α y por último con los metales Er Tb Yb y Lu prevalece la formación del aducto γ .

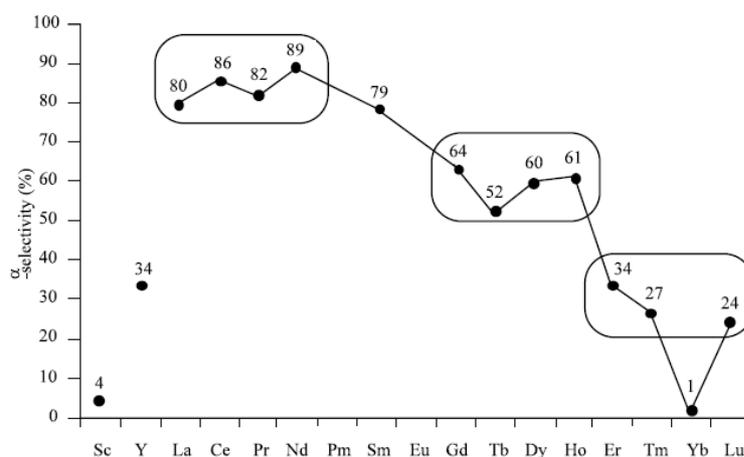
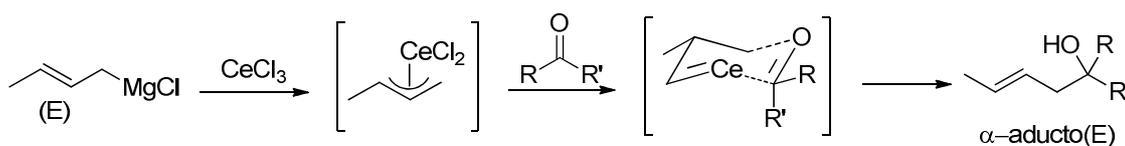


Figura 6. Estereoselectividad de la crofilación mediada por diferentes sales lantánidas.

Para clarificar el origen de esta estereoselectividad se investigaron las estructuras de las especies organometálicas involucradas en la reacción y se llevaron a cabo experimentos de IR. A través de ellos se sabe que el intermedio de reacción que se obtiene al usar CeCl_3 es un complejo η^3 -alilantánido, mientras que con la sal de yterbio es otra especie no elucidada. Se conoce la actividad catalítica de las sales de Yb(III) y Sc(III) en diferentes reacciones mediadas por ácidos de Lewis⁷⁰ y su alta acidez impediría la transmetalación debido a la fortaleza del enlace M-Cl. El mecanismo que se propone para explicar la regioselectividad α en el caso de sales de lantánidos ligeras (no tan ácidas) pasaría por la transmetalación del reactivo de crofil Grignard al CeCl_3 vía $\text{S}_{\text{E}}2'$ para dar lugar a una especie η^3 -alilcerio que reacciona con el compuesto carbonílico por el sitio menos impedido, como se muestra en el siguiente esquema.

⁶⁹ S. Matsukawa, Y. Funabashi, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1007–1010.

⁷⁰ a) Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1, 15; b) Kobayashi, S. *Pure. Appl. Chem.* **1998**, 70, 1019; c) Hanamoto, T.; Sugimoto, Y.; Jin, Y. Z.; Inanaga, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 1421; d) Takaki, K.; Nagase, K.; Beppu, F.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 1665.

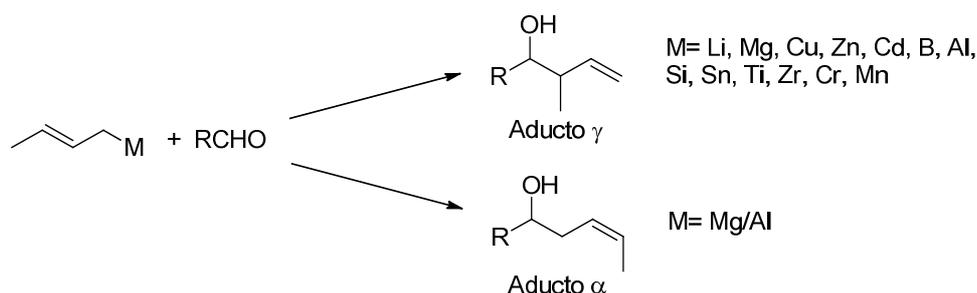


Esquema 26. Propuesta mecanística para la formación del aducto alfa.

Estas estrategias necesitan la preparación previa del sulfuro o magnesiano orgánico, más el uso de una sal de metales pesados. Lo que las hace costosas tanto en tiempo como en precio de los materiales y muy poco ecológicas por los residuos de metales pesados que producen.

1.2.4 Con una estrategia multimetálica de Al/Mg

La reacción de reactivos organometálicos sustituidos (como el grupo crotilo por ejemplo) con compuestos carbonílicos no impedidos (aldehídos) usando diferentes metales como Li⁷¹, Mg⁷², Cu⁷³, B⁷⁴, Si⁷⁵, Sn⁷⁶, Zr⁷⁷, y Cr⁷⁸ conduce generalmente a productos en los cuales el crotilo es atacado por su posición más sustituida (aducto γ). Sin embargo en 1983 el grupo de Maruyama⁷⁹ presentó un método por el que se invierte la regioselectividad adicionando tricloruro de aluminio al magnesiano previamente formado.



Esquema 27. Formación del alcohol homocrotilico alfa o gamma en función del metal o conjunto de metales utilizado.

⁷¹ Courtois, G.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 69, 1.

⁷² a) Benkeser, R. A. *Synthesis* **1971**, 347; b) Kharasch, M. S. Reinmuth, O. "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances"; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, **1954**.

⁷³ Daviaud, G.; Miginiac P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3345.

⁷⁴ a) Kramer, G. W.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2293; b) Mikhailov, B. M. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* **1972**, 8, 1.

⁷⁵ a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295; b) Deleris, G.; Dunogues, J.; Calas, R. *Ibid.* **1976**, 2449; c) Ojima, I.; Kumagai, M.; Miyazawa, Y. *Ibid.* **1977**, 1385.

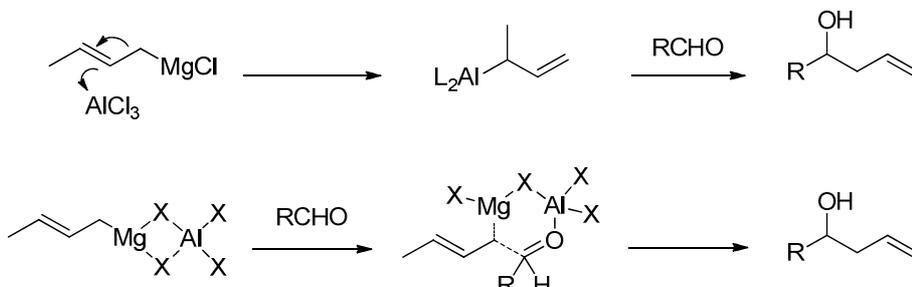
⁷⁶ a) Servens, C.; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 35, C20; b) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7107.

⁷⁷ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 2895.

⁷⁸ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3179

⁷⁹ Yamamoto, Y. Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1564-1565

Esta novedosa regioselectividad, no podía atribuirse sólo al hecho de añadir un ácido de Lewis, puesto que con la adición de TiCl_4 , SnCl_4 y SnCl_2 se observaba únicamente aducto γ , EtAlCl_2 y BF_3 daban mayoritariamente el aducto α , aunque el que resultó más efectivo fue siempre el AlCl_3 . En este mismo trabajo⁷⁹ se propusieron dos mecanismos que podrían explicar la formación del aducto α (Esquema 28)



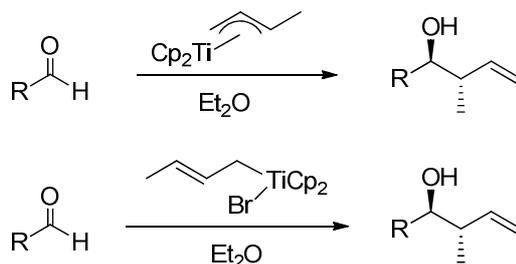
Esquema 28. Propuestas mecanísticas para la crofilación con Al/ Mg.

La primera propuesta mecanística se compone de la transmetalación del crotilo de magnesio a un crotilaluminio vía $\text{S}_{\text{E}}2'$ seguida de la reacción del α -crotilaluminio formado con el aldehído. Y la segunda formación de la especie puente Mg/Al que sería atacada por el aldehído formando un intermedio cíclico de seis miembros conduciendo al aducto observado.

1.3 Con complejos crotil-metal

1.3.1 Con complejos de Crotil-titanio

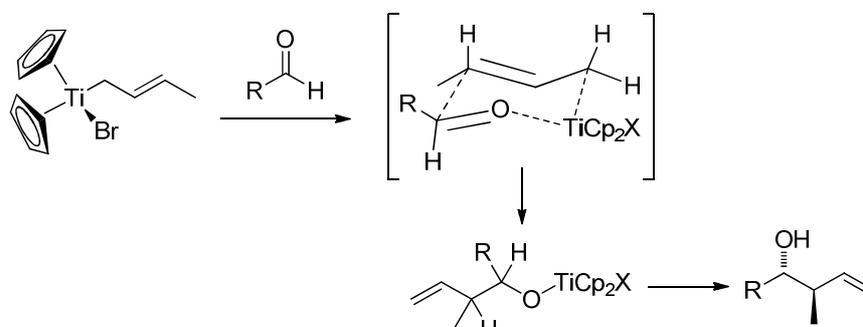
Entre 1981 y 1983 el grupo de Sato⁸⁰ describió la crofilación de aldehídos y cetonas por medio de complejos de π -aliltitanoceno (III) o but-2-eniltitanoceno (IV), preparados a partir de Cp_2TiCl_2 y crotilmagnesianos, obteniendo únicamente productos de adición γ con una fuerte preferencia por el isómero anti.



Esquema 29. Adición de crotilos a aldehídos con complejos de titanio (III).

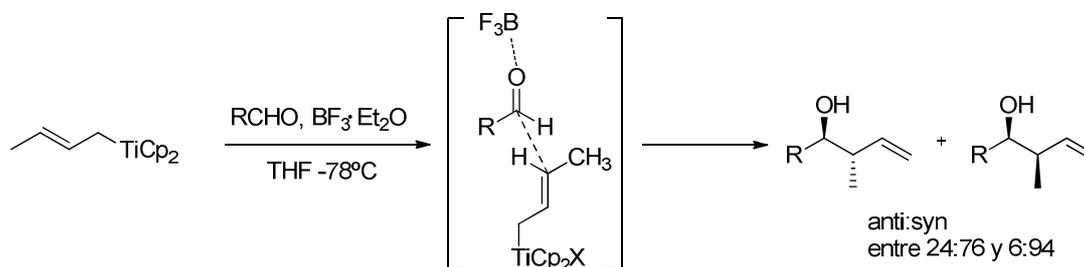
⁸⁰ a) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 243-245. b) Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140-1141. c) Sato, F.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921-922

Los autores observaron la alta diastereoselección hacia isómeros *anti* en la adición del complejo de crotil titanio al compuesto carbonílico. Lo que justifican mediante un estado de transición cíclico de seis miembros tipo silla con los sustituyentes más voluminosos en posición ecuatorial, cumpliendo con las reglas de Beckwith-Houck.



Esquema 30. Estado de transición propuesto por Sato para la crotilación de aldehídos.

Poco después, Reetz y colaboradores⁸¹ consiguieron invertir la diastereoselección *anti*, obteniendo proporciones *syn:anti* de entre 70:30 a 95:5, añadiendo BF_3 a la mezcla de reacción. Para explicarlo proponen que el ácido de Lewis se coordina con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, provocando que el estado de transición sea abierto (en lugar de cíclico) como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 31. Estado de transición abierto propuesto por Reetz para la crotilación de aldehídos.

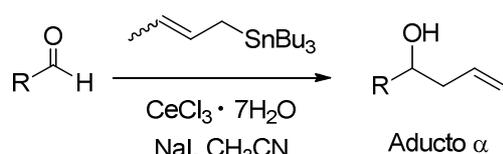
1.3.2 Con crotil estannanos:

En el año 2005 se publicaron dos trabajos diferentes en los que se desarrollaba un método de adición a aldehídos de crotil estannanos uno de ellos a través de una sal de cerio⁸² (Esquema 32) y otro a través de ácidos carboxílicos⁸³ (Esquema 33).

⁸¹ Reetz, M. T.; Sauerwald, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2293.

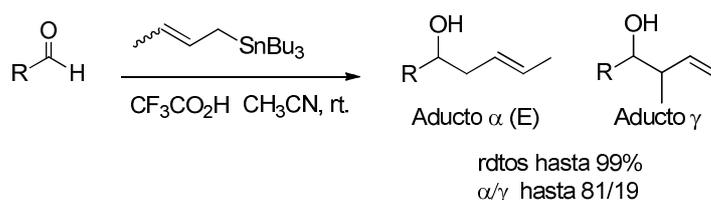
⁸² G. Bartoli, A. Giuliani E. Marcantoni, M. Massaccesi, P. Melchiorre, S. Lanari, L. Sambri, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1673 – 1680

⁸³ G.-L. Li, G. Zhao *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4272-4278



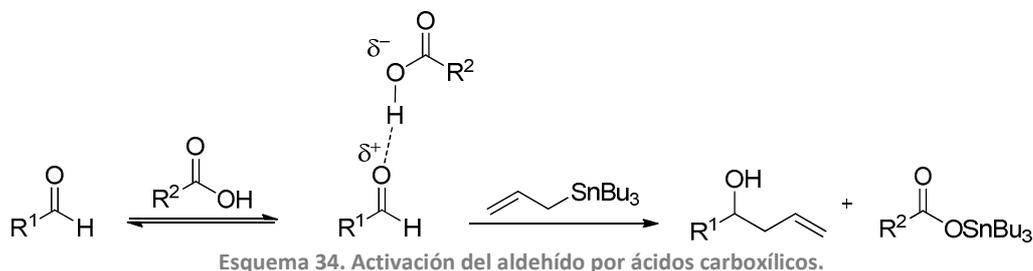
Esquema 32. Crotilación de aldehídos con crotil estannanos y sales de cerio descrito por Sambri y col.

Con preferencia por la formación del aducto α en el caso de la sal de cerio y con posibilidad de modular la regioselectividad en el caso de los ácidos carboxílicos dependiendo del pKa y la solubilidad del ácido seleccionado.



Esquema 33. Crotilación de aldehídos con crotil estannanos y ácidos carboxílicos descrito por Zhao y col.

En la crotilación por ácidos carboxílicos se considera que el ácido se puede coordinar al grupo carbonilo a través de un enlace de hidrógeno, produciendo un éster de estaño que promueve la reacción (Esquema 34).

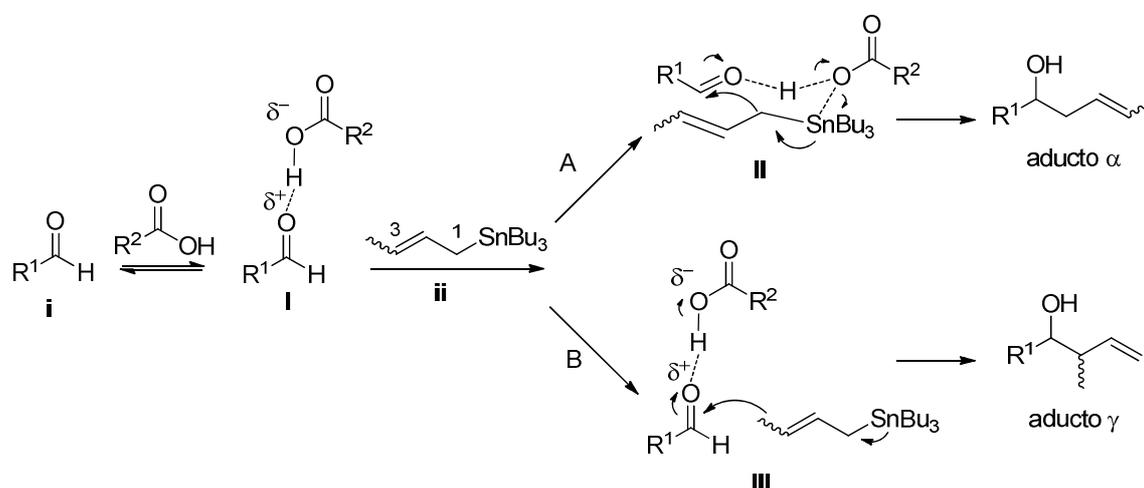


Esquema 34. Activación del aldehído por ácidos carboxílicos.

Parece lógico pensar que cuanto más fuerte sea el ácido carboxílico utilizado mayor tendencia tendrá a formar el puente de hidrógeno y mejor catalizará la reacción. Sin embargo hay otros factores a tener en cuenta, por ejemplo cuando el pKa < 3.42 se observa una disminución en el rendimiento debida en parte a que el estannano descompone en condiciones fuertemente ácidas. Además se debe tener en cuenta la solubilidad del ácido, que sí es un factor directamente proporcional al rendimiento de la reacción. En el estudio de la regioselectividad de la crotilación aparecen resultados interesantes. Cuando se utiliza *p*-nitrobenzoico (pKa 3.42) como promotor se obtiene mayoritariamente el aducto γ , con una selectividad α : γ de 13:87, sin embargo al ir aumentando la acidez del promotor la relación α : γ también aumenta, observándose una regioselectividad nula para el ácido *o*-ftálico (pKa 2.89, α : γ 50:50) y una preferencia por el aducto α en el caso del ácido maléico (pKa 1.92 α : γ 68:32) y aún mayor para el ácido trifluoroacético (pKa 0.23 α : γ 78:22).

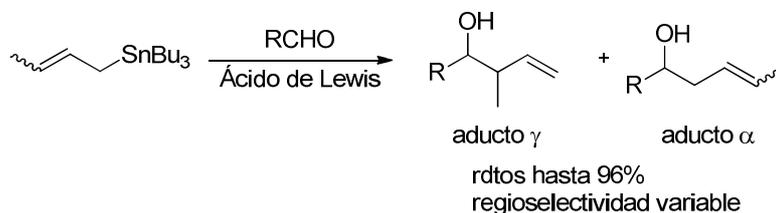
En el mismo trabajo se propone un posible mecanismo que explicaría esta divergencia de regioselectividad en función del pKa del ácido utilizado.

En primer lugar el aldehído (i) se activa con el ácido carboxílico a través de un enlace de hidrógeno. Una vez formado el electrófilo (I) este podría atacar al estannano (ii) en C₁ (el carbono unido al estaño), o en C₃ a través de una S_E2 o una S_E2' respectivamente. Los ácidos de Lewis promueven la crotilación a través de un mecanismo S_E2' abierto exclusivamente (el paso B del Esquema 35) para dar lugar al aducto γ únicamente. Por tanto se puede pensar que los ácidos carboxílicos como ácidos de Lewis podrían promover la crotilación a través de una S_E2' como es el caso del ácido *p*-nitrobenzónico. Por otro lado, el aumento de la acidez del ácido carboxílico viene acompañado de un aumento en la capacidad donora del anión carboxilato, lo cual podría facilitar la unión con el estaño. De esta manera el estannano (ii) podría ser atacado por (I) en C₁ a través de un estado de transición cíclico de seis miembros dando lugar al aducto α.



Esquema 35. Mecanismo propuesto por Zhao y col. para la crotilación regioselectiva con ácidos carboxílicos.

En 2008 el grupo de Quintard⁸⁴ publicó un nuevo estudio de crotilación de aldehídos con crotil-estannanos (Esquema 36) promovida por ácidos de Lewis que incluye una discusión mecanística mucho más desarrollada.



Esquema 36. Crotilación de aldehídos con estannanos descrita por Quintard y col.

⁸⁴V. Fargeas, F. Zammattio, J.-M. Chrétien, M.-J. Bertrand, M. Paris, J.-P. Quintard *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1681–1688

El mecanismo de esta reacción puede transcurrir a través de un estado de transición cíclico de seis miembros en condiciones de alta presión y temperatura, así como cuando el carácter ácido de Lewis del centro de estaño se ve aumentado. Por otra parte también es posible un estado de transición abierto cuando se lleva a cabo la reacción con tri-organo-estannanos alil γ -sustituidos en presencia de un ácido de Lewis como el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. En este caso proponen un estado de transición antiperiplanar para sistemas no impedidos como resultado de la baja interacción estérica entre el grupo R del aldehído y el grupo alquilo en γ , del complejo de alilestaño.

Tenemos que destacar por tanto que los estados de transición abiertos (Figura 7) tienen que tenerse en cuenta únicamente cuando el ácido de Lewis es incapaz de transmetalarse el complejo de alil-estaño.

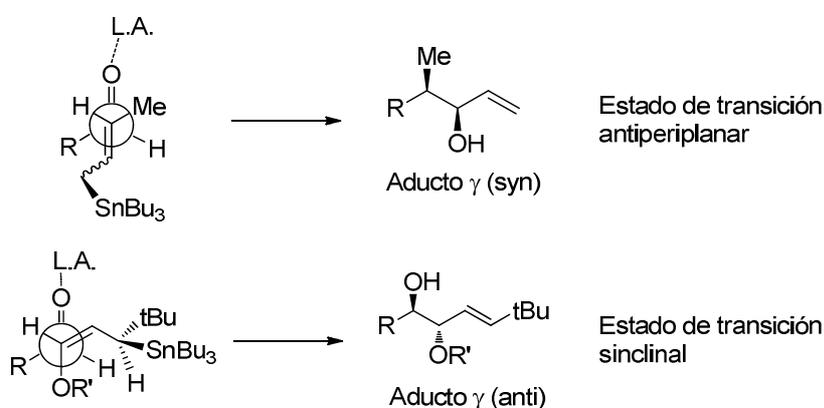


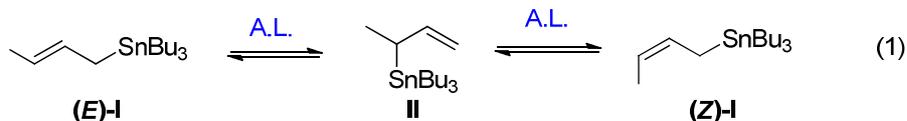
Figura 7. Estados de transición en reacción de crotil-estaños con aldehídos aromáticos en presencia de trifluoruro de boro.

Este panorama cambia completamente cuando el ácido de Lewis es una sal metálica con capacidad para transmetalarse el enlace C-Sn (como por ejemplo TiCl_4 o InX_3). En este caso la especie reactiva puede ser el crotil-estaño (I) añadido inicialmente, o su isómero (II) formado por metalotropía (Esquema 37, ecuación 1) pero también una nueva especie alilmetálica (A o B) obtenida por transmetalación (Esquema 37, ecuación 2).

Por tanto, en esta reacción cabe la posibilidad de obtener aductos tanto lineares como ramificados con una estereoquímica que depende directamente de la naturaleza del mecanismo por la que ocurre. Donde (E)-I, (Z)-I y II reaccionarán preferentemente mediante un estado de transición abierto en presencia de ácidos de Lewis, y los haluros de alilmetal A y B del Esquema 37 debido a la mayor acidez del centro metálico podrán reaccionar a través de un estado de transición cerrado de seis miembros.

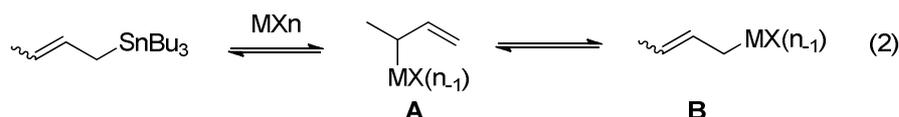
En el mismo trabajo, muestran cómo es posible soportar el crotil-estaño sobre un polímero y llevar a cabo la reacción con un ácido de Lewis (CeCl_3 o InX_3) de manera que los residuos tanto de Sn como de Ce son mucho menores y la reacción cobra así valor medioambiental.

Metalotropía-1,3



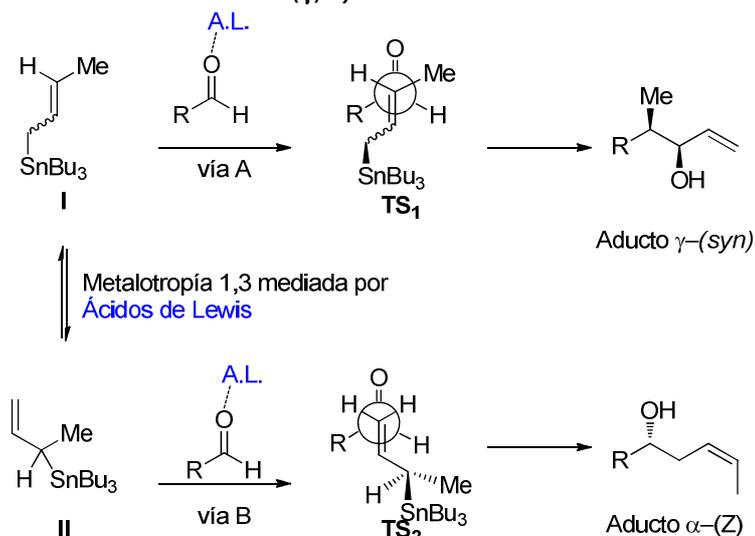
Transmetalación con sales metálicas

A.L. = Ácido de Lewis



Esquema 37. Isomerización y transmetalación de crotilestannanos.

Así se puede esperar un estado de transición abierto en el caso en que el agente crotilante efectivo sea el crotil estannano, asumiendo que las sales metálicas actúan sólo como ácidos de Lewis sobre el grupo carbonilo (Esquema 38), de esta manera se propone un estado de transición antiperiplanar, porque minimiza las interacciones estéricas entre el grupo R del aldehído y el grupo metilo en γ de (I) lo que lleva a la formación predominante del aducto (γ) *syn*.

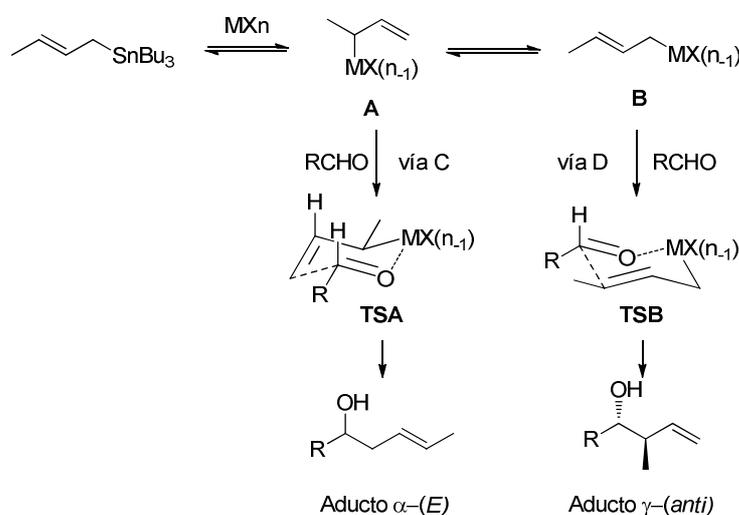


Esquema 38. Crotilación asistida por ácidos de Lewis, descrita por Quintard y col.

La geometría *Z* del aducto lineal formado, también puede ser explicada a través de un estado de transición antiperiplanar, que se forma con el complejo 3-tri-butilestannil-but-1-eno (II), resultante de la isomerización del crotil-butilestaño (I) en presencia de un ácido de Lewis. En este caso la reacción tiene lugar a través del TS₂ (Esquema 38, vía de reacción B) de manera que el sustituyente metilo se acomoda en la posición menos impedida (tan lejos del grupo R del aldehído cómo sea posible). En estos estados de transición abiertos, el grupo tributilestaño está en una posición ortogonal con el doble

enlace alil estaño, lo que está demostrado que proporciona una mayor estabilidad⁸⁵ minimizando la energía molecular alrededor de 1.7 Kcal/mol.

Sin embargo cuando el crotilestannano sufre un proceso de transmetalación, la especie alilmetálica formada (**A**), puede reaccionar con el aldehído para dar lugar al aducto lineal $\alpha(E)$ a través de un estado de transición cíclico de seis miembros (TSA) en el cual el metilo del crotilo y el grupo R del aldehído adoptan una posición pseudo ecuatorial (Esquema 39, vía C). Además, debido a la falta de estabilidad de la especie alilmetálica **A**, es posible que se produzca un reordenamiento hacia la especie más estable **B**, antes de la adición al aldehído. De esta forma cuando la especie **B** resulta un agente de crotilación efectivo sobre aldehídos se obtienen los aductos ramificados *anti*, a través de un estado de transición cíclico (TSB) (Esquema 39, vía D).



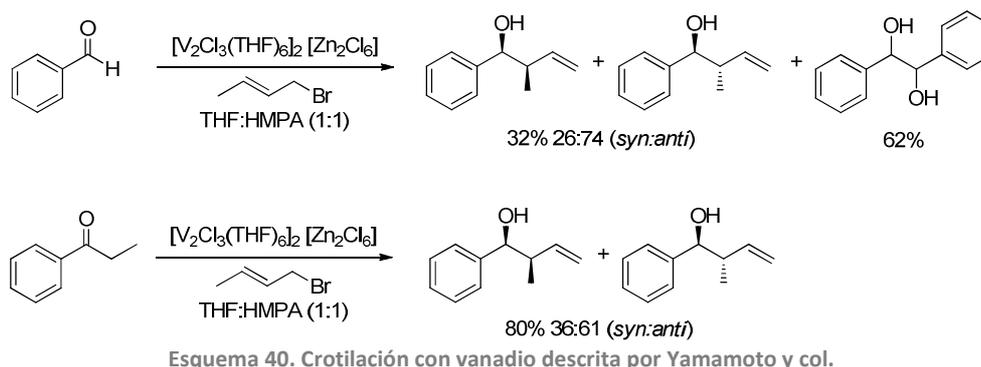
1.4 Tipo Barbier

1.4.1 Promovidas por Vanadio

En 1997 Yamamoto⁸⁶ presentó un trabajo, en el que se expone cómo el vanadio suele dar el producto de adición γ (sobre aldehídos y cetonas), con una diastereoselectividad (*syn:anti*) moderada, y dando reacción secundaria de pinacolización en la mayoría de aldehídos ensayados.

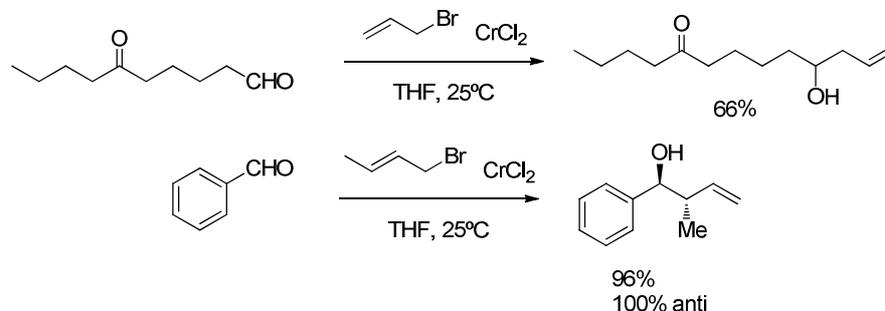
⁸⁵ a) T. I. Moder, C. K. Hsu, F. R. Jensen, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1008-1010 b) G. Dumartin, J-P. Quintard, M. Pereyre, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 252, 37-46

⁸⁶ Kataoka, Y.; Makihira, I.; Yamagata, T.; Tani, K. *Organometallics* **1997**, 16, 4788-4795.



1.4.2 Promovidas por Cromo

La reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi es la reacción de Barbier más avanzada en nuestros días^{14,87} porque se han desarrollado a partir de ella muchas versiones enantioselectivas. En la publicación original de 1977 Tamejiro Hiyama y Hitosi Nozaki⁷⁸ presentaron la alilación tipo Barbier promovida por una disolución de una sal de Cr(II) de aldehídos de diferente naturaleza y cetonas cíclicas. Una característica típica de este método con respecto a otras metodologías es su quimioselectividad sobre aldehídos y la posibilidad de usarlo en presencia de multitud de grupos funcionales. En el caso de crotilaciones, en esta publicación inicial se obtenía únicamente el regioisómero γ y en estudios posteriores en los que se tuvo en cuenta la diastereoselección⁸⁸ se encontraba mayoritariamente el estereoisómero *anti* (Esquema 41).



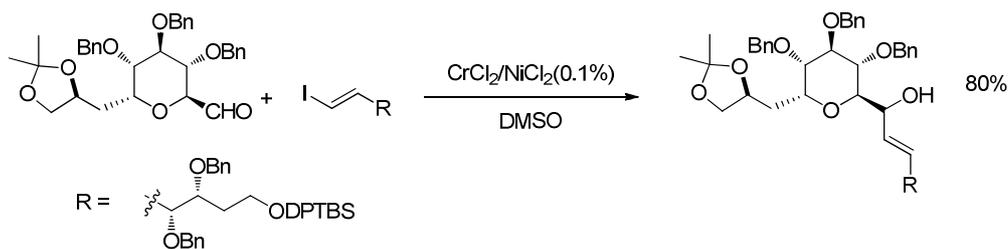
La contribución de Kishi⁸⁹ a la reacción tuvo lugar mientras buscaba una ruta sintética para el producto natural marino *palitoxina*, y consistió en una estrategia multimetálica, en la que se usa cloruro de níquel o acetato de paladio como correactivo que reintroduce el cromo en un ciclo catalítico permitiendo el uso de cantidades subestequiométricas del metal.

⁸⁷ a) Fürstner, A. *Chemical reviews* **1999**, 99, 991–1045; b) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, 349, 2407–2424.

⁸⁸ Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1037–1040.

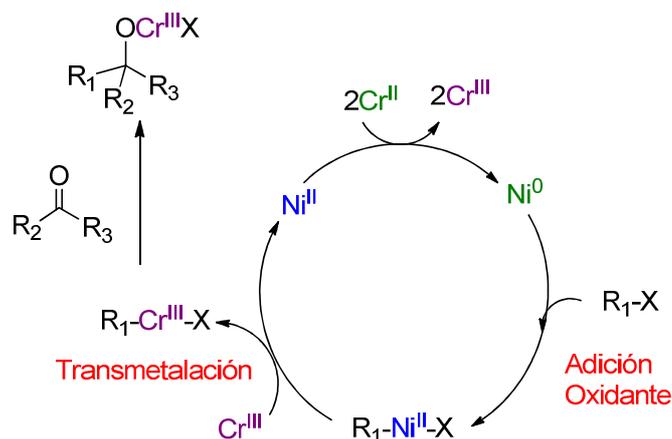
⁸⁹ Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5644–5646.

REACCIONES DE CROFILACIÓN



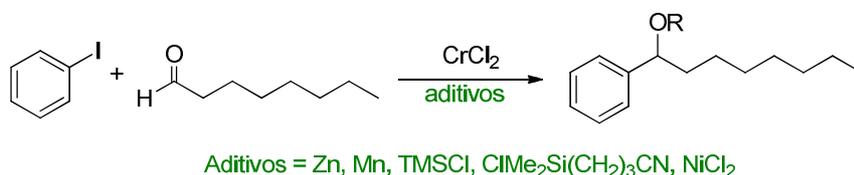
Esquema 42. Crotilación con cloruro de cobre y cloruro de níquel como correctivo. Condiciones de Kishi.

En el ciclo catalítico (Esquema 43) el cloruro de níquel (II) es reducido a níquel (0) por dos equivalentes de cloruro de cromo (II). El siguiente paso es la adición oxidante del Ni(0) en el carbono halogenado formando un intermedio alquenilníquel, a este paso le sigue la transmetalación del níquel por cromo, para formar un alquenil cromo que es la especie que se acopla con el grupo carbonílico. En el caso de usar acetato de paladio como catalizador, el ciclo catalítico sería similar, con un paso de Pd(II) a Pd(0), adición oxidante del paladio y posterior transmetalación.



Esquema 43. Ciclo catalítico para la crotilación con cromo/níquel propuesto por Kishi.

Posteriormente se publicó una versión catalítica de la reacción¹⁴ con un metal reductor y diferentes silanos como aditivos (Esquema 44) que la mejora bastante dado que se necesita menos cromo y la cantidad de residuos tóxicos es mucho menor.



Esquema 44. Versión catalítica de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi propuesta por Fürstner.

Dado el amplio rango de reacciones que este procedimiento es capaz de llevar a cabo era muy interesante el desarrollo de una versión enantioselectiva. En las primeras

tentativas, se utilizaban cantidades casi estequiométricas de un ligandos tipo biperidina quiral⁹⁰ (Figura 8).

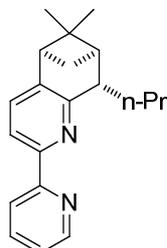


Figura 8. Uno de los ligandos biperidina quirales ensayados por Kishi y col.

Los primeros ligandos quirales que dieron verdaderos resultados al poder usarse en cantidades subestequiométricas fueron los ligandos tipo *salen*.⁹¹

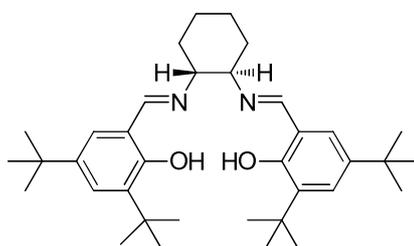
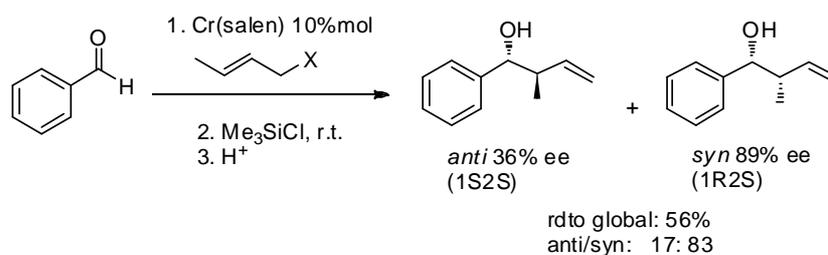


Figura 9. Ligando tipo salen usado en catálisis asimétrica en reacciones tipo Nozaki-Hiyama-Kishi entre otras.

Con este mismo ligando se llevaron a cabo crotilaciones⁹² que daban únicamente el regioisómero γ (Esquema 45), en las que la diastereoselección *syn/anti* podía modularse controlando la cantidad de ligando quiral utilizado.



Esquema 45. Crotilación gamma enantioselectiva con ligandos tipo salen.

⁹⁰ C. Chen, K. Tagami, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5386.

⁹¹ M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3357.

⁹² M. Bandini, P. G. Cozzi, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2327.

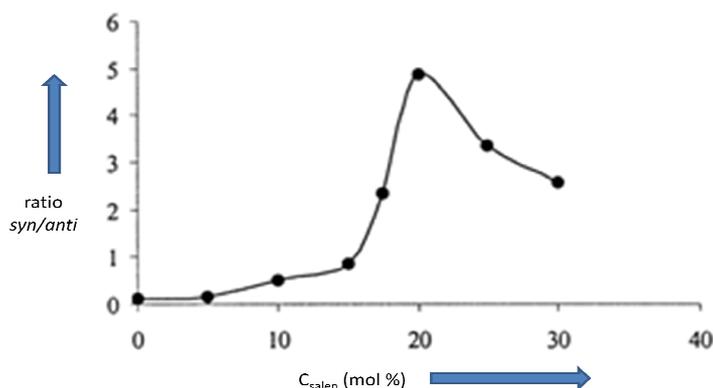
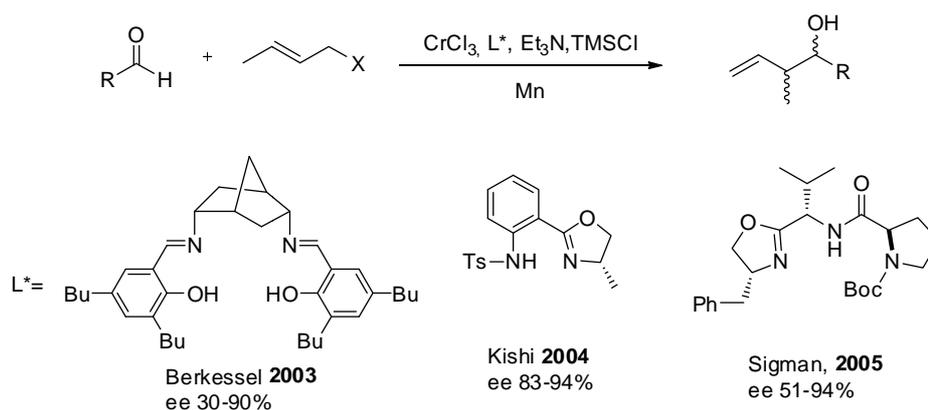


Figura 10. Influencia de la cantidad de ligando salen en la diastereoselectividad de la adición de bromuro de crotilo a benzaldehído catalizada por cromo.

Desde entonces hasta nuestros días se han desarrollado muchas versiones enantioselectivas^{87b} con diferentes ligandos que mejoran el exceso enantiomérico y reducen o eliminan la cantidad de producto de pinacolización formado. De entre ellas, las que resultan más atractivas de cara a la crotilación son las siguientes⁹³ (Esquema 46).



Esquema 46. Reacciones de crotilación enantioselectivas tipo Nozaki-Hiyama-Kishi.

1.4.3 Promovidas por Manganeso

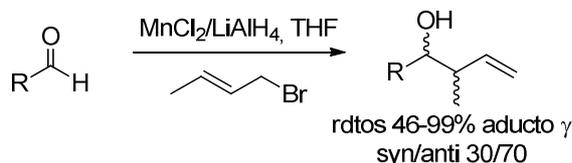
El manganeso en polvo comercial no presenta la reactividad adecuada para promover reacciones de crotilación tipo Barbier, probablemente debido a que se encuentra pasivado puesto que su potencial de reducción estándar es -1.18 eV. Sin embargo, se ha descrito⁹⁴ que si se activa el manganeso, reduciendo *in situ* una sal de Mn(II) con hidruro de aluminio y litio generando Mn⁰, éste sí es capaz de promover dichas

⁹³ a) Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C. a; Schröder, M.; Paterson, I. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2003**, *42*, 1032–5; b) Kurosu, M.; Lin, M.-H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248–9; c) Lee, J.-Y.; Miller, J. J.; Hamilton, S. S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1837–9.

⁹⁴ Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1249-1251.

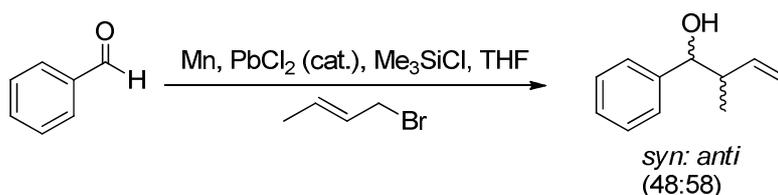
reacciones.

Hiyama y colaboradores observaron que cuando se utilizan bromuros de crotilo como agente alquilante sólo se obtienen los productos de adición γ con una estereoselección *anti/syn* no muy buena⁹⁴ y con rendimientos buenos sólo en el caso de aldehídos activados (aromáticos principalmente).



Esquema 47. Crotilación tipo Barbier con manganeso activado descrita por Hiyama.

Posteriormente en el grupo de Cahiez⁷ se obtuvieron resultados similares en cuanto a regioselectividad, activando el Mn con ZnCl₂ aunque en su artículo no se especifican las proporciones de diastereoisómeros obtenidos. Otro resultado similar se encuentra en el trabajo de Takai y colaboradores en 1996⁹⁵ en el que el Mn se activa con PbCl₂ catalítico y Me₃SiCl que limpia la superficie del metal.



Esquema 48. Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por manganeso activado con las condiciones de Takai y col.

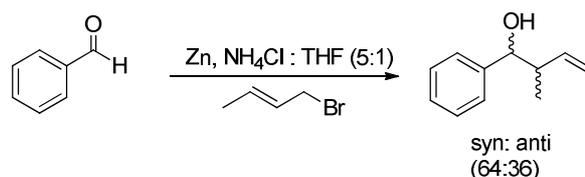
1.4.4 Promovidas por Zinc

Al igual que con Mn activo, con otros metales reductores es posible promover la adición de haluros de crotilo a aldehídos. En 1996 el grupo de Tagliavini⁹⁶ siguiendo una metodología anteriormente descrita,⁹⁷ publicó adiciones de haluros de crotilo a aldehídos aromáticos (Esquema 84), obteniendo mayoritariamente el aducto γ con una proporción de diastereoisómeros *syn: anti* cercana al 1:1.

⁹⁵ Takai, K. Ukeda, T. Hayashi, T. Moriwake T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7049-7052

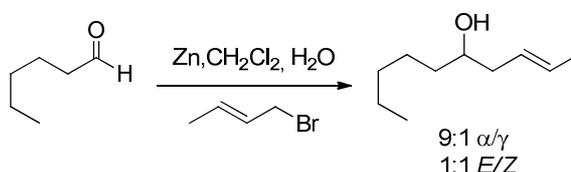
⁹⁶ Marton, D.; Stivanello, D.; Tagliavini, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 2, 2731-2737.

⁹⁷ a) Petrier, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1449-1452. b) Petrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910-912. c) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177.



Esquema 49. Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por zinc, descrita por Tagliavini y col.

En el año 2003 el grupo de Loh⁹⁸ publicó un trabajo muy interesante en el que se describen adiciones de crotilos a aldehídos con agua como disolvente o codisolvente y con Zn, In y Sn como metal promotor, con el mismo mecanismo para los tres metales, obteniendo mayoritariamente el aducto α .



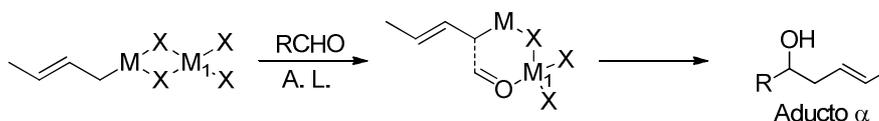
Esquema 50. Crotilaciones alfa tipo Barbier sobre aldehídos descrita por Loh y col.

Este grupo ya había estudiado previamente la reacción de crotilación tipo Barbier promovida por polvo de Indio en agua,⁹⁹ comprobando que cuando la cantidad de agua añadida a la reacción decrecía (del orden de 6 equiv.) y el tiempo de reacción aumentaba se obtenía una cantidad considerable de aducto α . Hasta ahora habíamos visto que los aductos α se obtenían con aldehídos relativamente voluminosos, sin embargo con la adición de una pequeña cantidad de agua se abren nuevas posibilidades para esta reacción. Existen tres mecanismos diferentes que podrían explicar la alta selectividad α de esta reacción: En el primero de ellos el ácido de Lewis (o activador externo) forma un estado de transición cíclico de seis miembros para dar lugar al aducto α directamente como se muestra en el (Esquema 51, apartado 1); el segundo sería mediante un ataque directo del alilmetal formado al carbonilo a través de un estado de transición de cuatro miembros (Esquema 51, apartado 2) y el tercero por la transmetalación del alilmetal con el activador externo o ácido de Lewis para generar una nueva especie alil metálica que lleva a cabo un ataque en γ dando lugar al aducto α (Esquema 51, apartado 3). El mecanismo de esta reacción se estudió para Sn, In y Zn por RMN de protón a 2, 4 y 24 horas, observándose para los tres metales la formación rápida del aducto γ , el cual isomeriza lentamente hacia el alcohol homoalílico α que es más estable termodinámicamente.

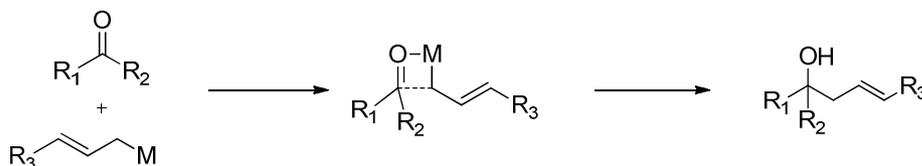
⁹⁸ Tan, K.-T.; Chng, S.-S.; Cheng, H.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2958–63.

⁹⁹ a) Loh, T. P.; Tan, K.T.; Yang, J. Y.; Xiang, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8701. b) Loh, T. P.; Tan, K.T.; Hu, Q. Y.. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8705

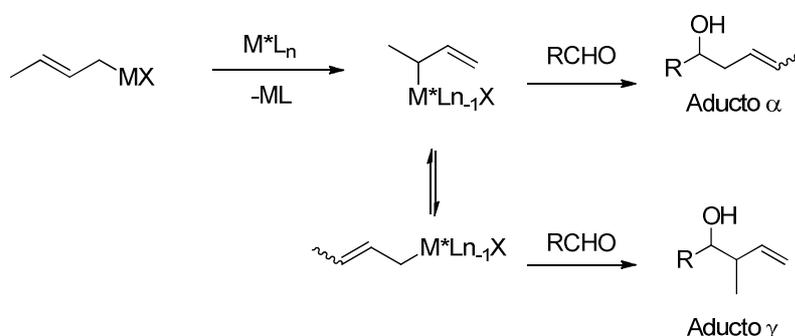
Apartado 1.



Apartado 2.



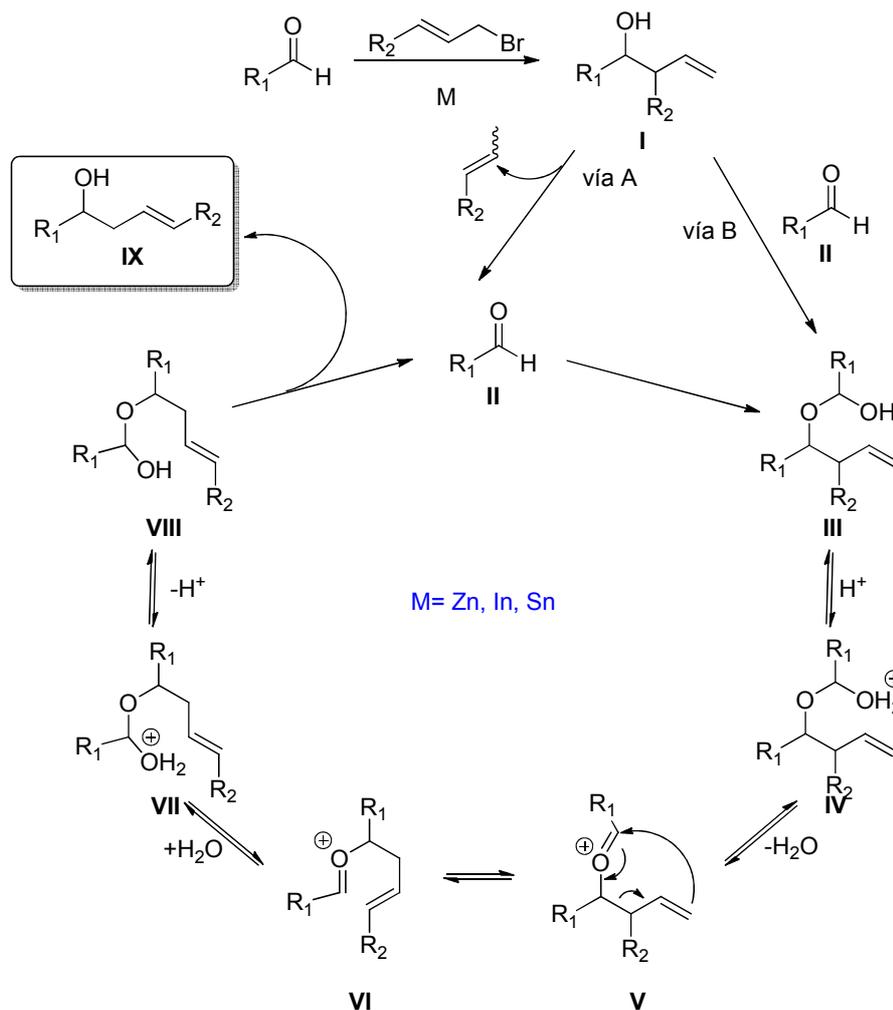
Apartado 3.



Esquema 51. Mecanismos posibles para la formación del aducto alfa en las crotilaciones tipo Barbier con Sn, In y Zn descrito por Loh y col.

Para estudiar la estereoquímica de la reacción se llevó a cabo otro experimento en el que se utilizaba un aldehído estereoideo. En este estudio se observó cómo la estereoquímica del aducto γ aislado tras dos horas de reacción es totalmente la opuesta a la del aducto α que se obtiene tras las 24 horas. Esto quiere decir que el fragmento alilo se re-adiciona al esteroide de manera *anti*-Cram lo que indica que el mecanismo no transcurre mediante la adición de un segundo anión alilo al aldehído. Ya que este tipo de aductos α procedentes de una alilación *anti*-Cram, no podrían obtenerse a través de un ataque directo de la especie alílica al aldehído, de forma que se tiene que pensar en un nuevo mecanismo (Esquema 52) que explique esta reacción de crotilación en medio acuoso. Al contrario que en los mecanismos vistos anteriormente, los resultados de esta investigación sugerían que la reacción estaba teniendo lugar en dos etapas. La primera de ellas consistiría en la alilación del aldehído mediada por metal para formar el aducto γ I. De esta manera se forma el aducto γ que después sufre una reacción retroeno, seguida de un reordenamiento sigmatrópico 2-oxonia-[3,3] en presencia del aldehído II para dar el aducto α IX en la segunda etapa. El aldehído que se necesita en la segunda etapa, puede o bien ser aldehído que aún no ha reaccionado (Esquema 52, vía B) o aldehído regenerado *in situ* por ruptura del aducto γ (Esquema 52, vía A).

Este mecanismo aclara también la importancia del agua en la reacción. Además de ser un buen disolvente para alilaciones mediadas por metal en la primera etapa, los 6 equivalentes de agua son necesarios en la segunda etapa de la reacción para la formación del intermedio oxonio **IV** y para el procesamiento del intermedio **V**. Se piensa que el uso de 12 equiv. de agua impediría la formación del oxonio intermedio **IV**, truncando la reacción en el primer paso y parándola en el aducto γ . Esto explicaría porqué las reacciones que se han llevado a cabo sin agua no dan aducto α .

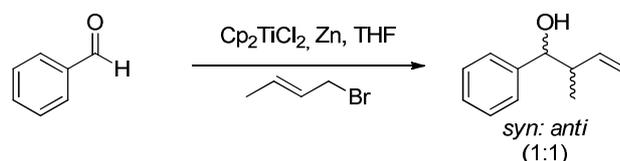


Esquema 52. Mecanismo propuesto por Loh para la adición α de haluros de crotilo a aldehídos en presencia de agua.

El grupo de Roy¹⁰⁰ en el año 2004 presentó un trabajo en el cual la adición de haluros de crotilo a aldehídos viene promovida por Cp_2TiCl_2 y Zn. Con ella se obtiene el aducto γ como una mezcla equimolecular de diastereoisómeros.

¹⁰⁰Jana, S.; Guin, C.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6575–6577.

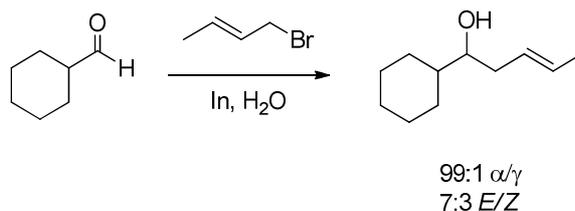
En el trabajo se propone que la reacción la lleva a cabo el Cp_2TiCl formado por la reducción del titanoceno (IV) con Zn, aunque teniendo en cuenta los anteriores ejemplos que manifiestan la capacidad del Zn metálico de promover reacciones de crotilación tipo Barbier es posible que nos encontremos en un proceso en el que los dos reactivos compiten.



Esquema 53. Crotilación de benzaldehído descrito por Roy y col.

1.4.5 Promovidas por Indio

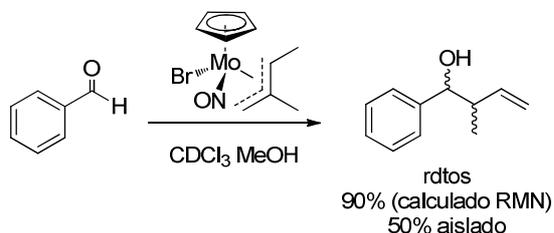
En el mismo trabajo de Loh del año 2003⁹⁸ se describen adiciones de crotilos a aldehídos con agua como disolvente o codisolvente y con Zn, In y Sn como metal promotor con el mismo mecanismo obteniendo mayoritariamente el aducto α . Las discusiones mecanísticas las hemos comentado en el apartado anterior.



Esquema 54. Crotilaciones de aldehídos descrito por Loh y col. con indio como metal.

1.4.6 Promovidas por Molibdeno

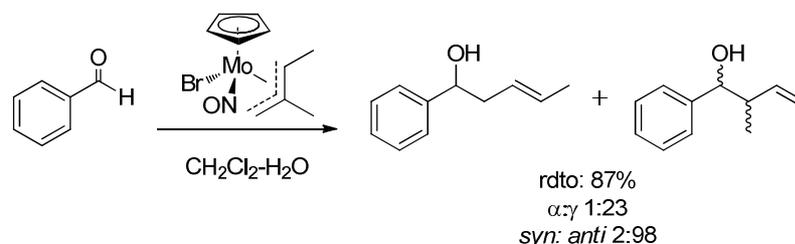
En 1989 Faller y Linebarrier presentaron un trabajo¹⁰¹ de síntesis de alcoholes homoalílicos vía condensación de aldehídos con reactivos tipo $\text{CpMo}(\text{NO})(\text{Br}) \eta^3\text{-alilo}$ (Esquema 90) para dar el aducto γ . Los ensayos se realizaron sobre etanal y benzaldehído.



Esquema 55. Crotilación de aldehídos con complejos de molibdeno descrita por Faller y col.

¹⁰¹ Faller, J. W.; Linebarrier, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *111*, 1937–1939.

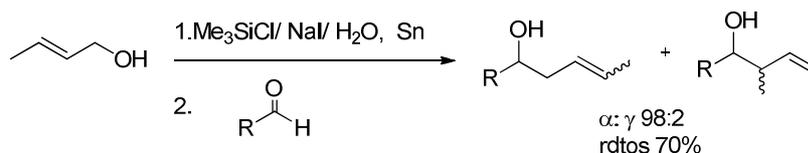
Años más tarde White y colaboradores¹⁰² publicaron un trabajo en el que se estudiaba más a fondo la reacción de crofilación de diversos compuestos de organomolibdeno de naturaleza similar al anterior con diferentes aldehídos, para dar el aducto γ con una estereoselectividad γ/α de entre (23/1) para el benzaldehído a 1/1 para el pivaldehído entre otros.



Esquema 56. Adición de crotilos a aldehídos promovida por complejos de crotil molibdeno descrita por White y col.

1.4.7 Promovidas por Estaño

El grupo de Ishii¹⁰³ en 1990 mostró como el sistema $\text{TMSCl}/\text{NaI}/\text{H}_2\text{O}$ sirve para generar *in situ* yoduro de hidrógeno, dos años más tarde el mismo grupo publicó un trabajo en el que se hace uso de este sistema para mediar una crofilación de aldehídos con estaño en la que el pronucleófilo es un alcohol (Esquema 92). El mecanismo que proponen es vía formación de un yoduro de crotilo (el yodo desplaza al alcohol en una sustitución nucleofílica bimolecular) que reacciona con el estaño activado para dar el crotilestannano que luego adiciona sobre el aldehído. Esta reacción se lleva a cabo en agua con las consiguientes ventajas económicas y medioambientales que conlleva.

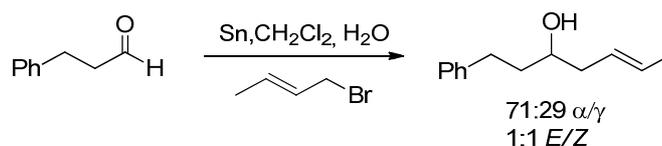


Esquema 57. Crofilación de aldehídos con formación del estannano *in situ*, descrita por Ishii y col.

En el año 2003 el grupo de Loh⁹⁸ publicó un trabajo en el que se presentaban crofilaciones sobre aldehídos con agua como codisolvente o disolvente dando lugar al aducto α .

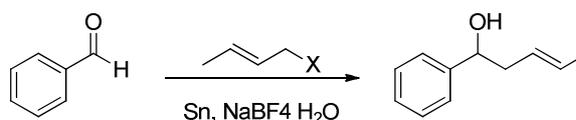
¹⁰² Gable, K. P.; Shanmugham, M. S.; White, J. D. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 704-707.

¹⁰³ a) Kanai, T.; Kanagawa, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3274. b) Kamiya, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. *Synlett* **1990**, 675; c) Kanagawa, Y.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6988-6991.



Esquema 58. Crotilación de aldehídos a través de un estannano descrita por Loh y col.

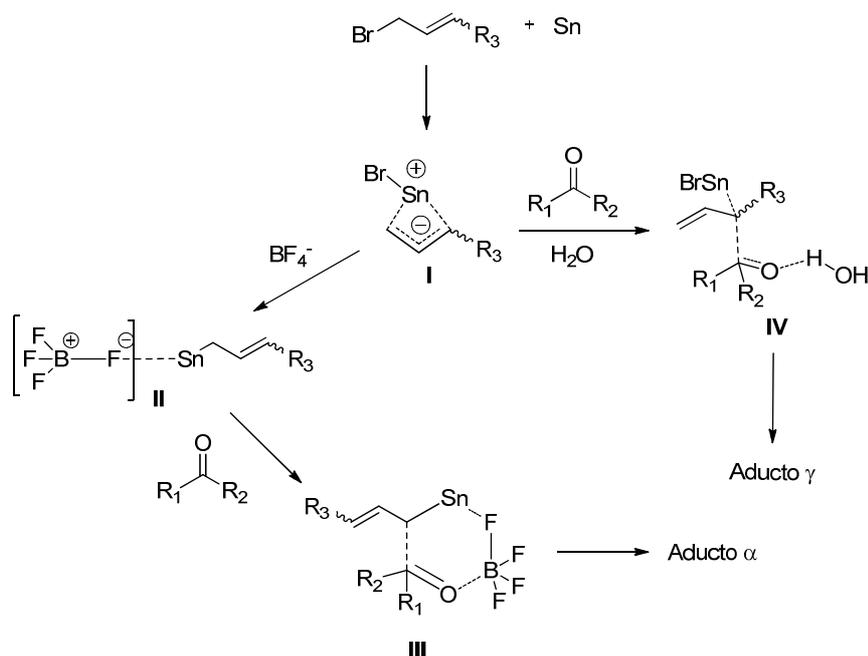
También en el año 2003 Wan y colaboradores¹⁰⁴ presentaron un trabajo en el que la reacción de crotilación se lleva a cabo en agua y a través de un órgano-estannano (Esquema 59), con un mecanismo muy interesante, que en presencia de NaBF_4 forma alcoholes homoalílicos α , y en su ausencia alcoholes homoalílicos γ de manera selectiva.



Esquema 59. Obtención de alcoholes homoalílicos alfa con crotil estannanos activados por tetrafluoroborato sódico, descrito por Wan y col.

En este trabajo se propone que NaBF_4 afecta a la estereoselectividad según el mecanismo que se muestra en el Esquema 60. En primer lugar, el estaño reacciona con el bromuro alílico para dar lugar al organoestannano (I). En presencia de NaBF_4 , el fluoroborato se puede coordinar con (I) para dar lugar al correspondiente intermedio (II). Después el nucleófilo (II) ataca al carbonilo a través de un intermedio cíclico de seis miembros (III), que da lugar al aducto α . En el caso de que R_3 sea un éster se ha observado que se forma preferentemente un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el grupo éster en el estado de transición (IV) que da lugar a la formación del aducto γ (Esquema 60). Además los cálculos teóricos realizados por Wan y col. muestran que la energía total de los isómeros *syn* es la menor de entre todos los isómeros posibles, de modo que la formación del aducto *syn* es la favorecida por control termodinámico.

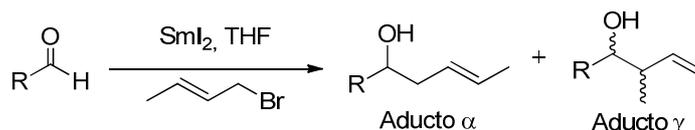
¹⁰⁴ Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. *New J. Chem.* **2003**, 27, 1297.



Esquema 60. Mecanismo propuesto por Wan para la crofilación de aldehídos en presencia de tetrafluoroborato sódico.

1.4.8 Promovidas por Samario

El Sm(II) es un reactivo radicalario de transferencia monoeléctrica, ya que su estado de oxidación estable es Sm(III). La capacidad del Sm(II) para promover reacciones tipo Barbier es bien conocida.^{11c,105} Al ensayarse su selectividad con haluros de crotilo en medio anhidro (Esquema 61) se encuentra una preferencia hacia el aducto α , justo la contraria a la observada con Zn y Mn.



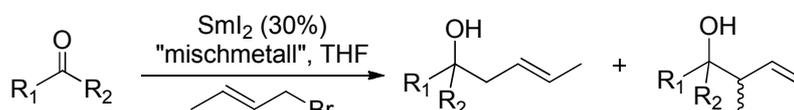
Esquema 61. Crofilación con yoduro de samario descrita por Kagan y col.

Estos resultados ya fueron expuestos en 1982 por Kagan^{105b} que utilizó SmI_2 en proporciones subestequiométricas y posteriormente por Namy¹⁰⁶ que utilizó “mischmetall” (una aleación de lantánidos ligeros cuya composición usual suele ser Ce 50%, La 33%,

¹⁰⁵ a) Lannou, M.; Scala, A. Di; Garbacia, S.; He, F.; Namy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2, 2989–2995; b) Soupe, J.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 3497–3500; c) Williams, D. R.; Berliner, M. a; Stroup, B. W.; Nag, P. P.; Clark, M. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4099–102; d) Procter, D. J.; Flowers, R. A.; Skrydstrup, T. *Organic Synthesis Using Samarium Diiodide*; e) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2771–88.

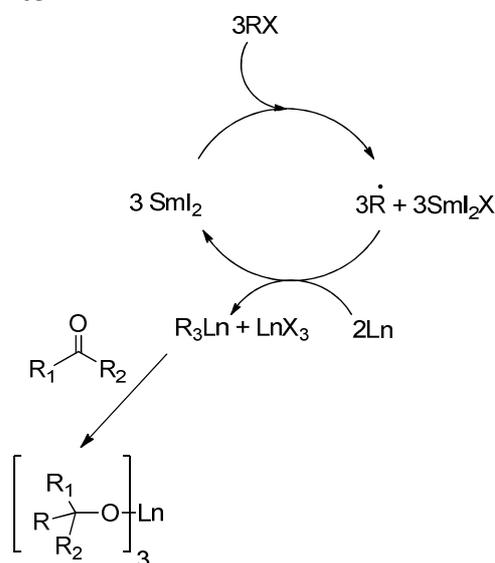
¹⁰⁶ Lannou, M.; Scala, A. Di; Garbacia, S.; He, F.; Namy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2, 2989–2995.

Nd 12%, Pr 4%, otros lantánidos 1%) (Esquema 62) como agente corrector estequiométrico. La ventaja de esta reacción sobre la anterior es que también adiciona el crotilo sobre cetonas, mientras que hasta ahora la mayoría de las reacciones de alilación que hemos presentado sólo estaban descritas sobre aldehídos.



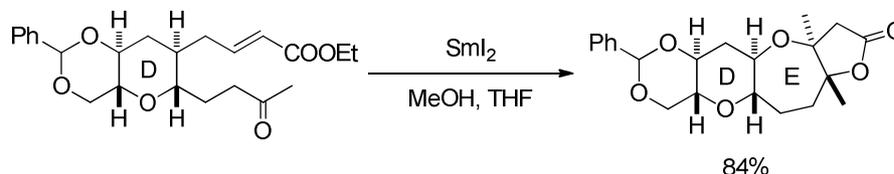
Esquema 62. Crotilación de aldehídos con yoduro de samario y "mischmetal" descrita por Namy y col.

La proporción de diastereoisómeros del producto de adición gamma no se especifica en ninguno de los dos casos. El esquema catalítico propuesto para esta reacción se puede ver en el esquema siguiente.



Esquema 63. Esquema catalítico propuesto por Namy y col. para la adición tipo Barbier de crotilos mediada por yoduro de samario y mischmetal.

El Ioduro de samario también promueve crotilaciones intramoleculares que son muy valoradas desde el punto de vista sintético puesto que da lugar a sistemas policíclicos interesantes (Esquema 64).



Esquema 64. Formación del anillo E en el esqueleto de yessotoxina.

Este es el caso de la formación del anillo E en la estrategia sintética hacia la yessotoxina¹⁰⁷ que llevaron a cabo Suzuki y Nakata en el año 2002.

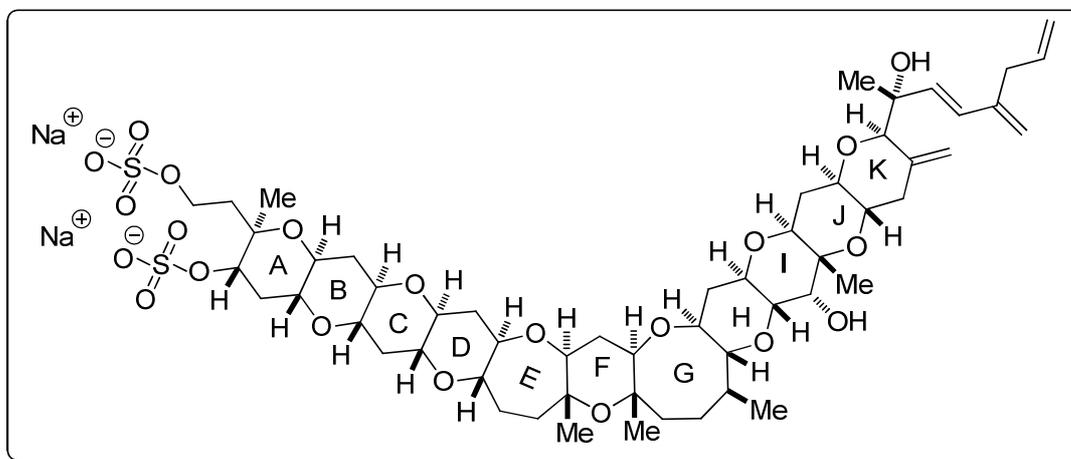


Figura 11. Esqueleto de yessotoxina, extraído por primera vez del molusco *Patinopecten yessoensis*.

1.5 Crotilaciones mediante métodos electroquímicos

Por último podemos destacar ejemplos de adiciones de haluros de crotilo a aldehídos alifáticos y/o activados con métodos electroquímicos. En el primer ejemplo conocido se utilizan disoluciones 0.1 M de perclorato de tetrabutilamonio en HMPA (hexametilfosforamida) y electrodos de platino con diferentes voltajes, con una regio y diastereoselectividad no muy buenas.¹⁰⁸ Posteriormente, se publicó un método con un ánodo de platino modificado con cadmio, alternando el cátodo y el ánodo a intervalos regulares, obteniendo así altos rendimientos del alcohol homoalílico preferentemente gamma.¹⁰⁹

1.6 Reacciones de transferencia de crotilo

En 1998 Nokami y colaboradores¹¹⁰ presentan un trabajo que supone un nuevo concepto en la alilación de aldehídos, que consiste en transferir la funcionalidad alílica de un alcohol homoalílico a un aldehído en presencia de una cantidad catalítica de $\text{Sn}(\text{OTf})_2$. En este trabajo para estudiar la regioselectividad llevan a cabo la transferencia de crotilo a partir del 2,3 dimetil-4-penten-2-ol (**II**, Esquema 65) observando que la reacción de éste con el aldehído 3-fenilpropanal (**I**) tiene lugar con completa regioselectividad dando lugar únicamente al aducto α 1-fenil-hepten-3-ol.

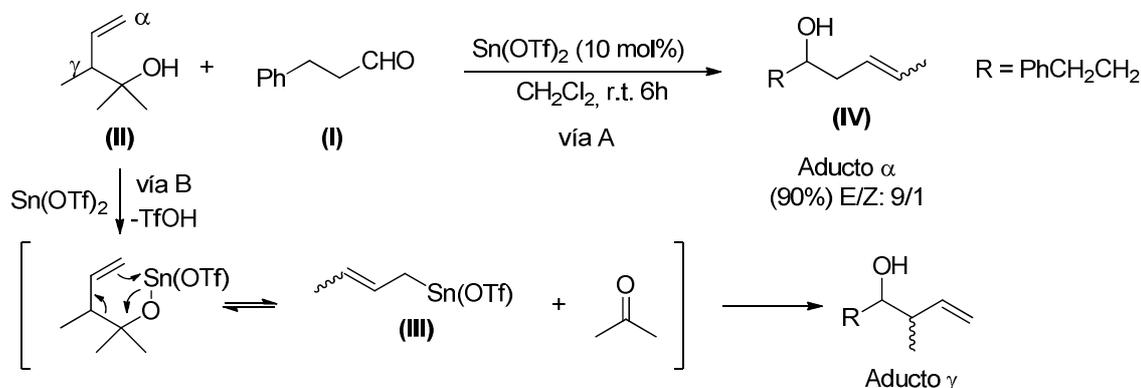
¹⁰⁷ Suzuki, K.; Nakata, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3943–3946.

¹⁰⁸ Tokuda, M.; Satoh, S.; Suginome, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5608

¹⁰⁹ Tokuda, M., Uchida, M, Katoh, Y., Suginome, H., *Chemistry Letters* **1990**, 461-462.

¹¹⁰ Nokami, J.; Yoshizane, K.; Matsuura, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *7863*, 6609–6610.

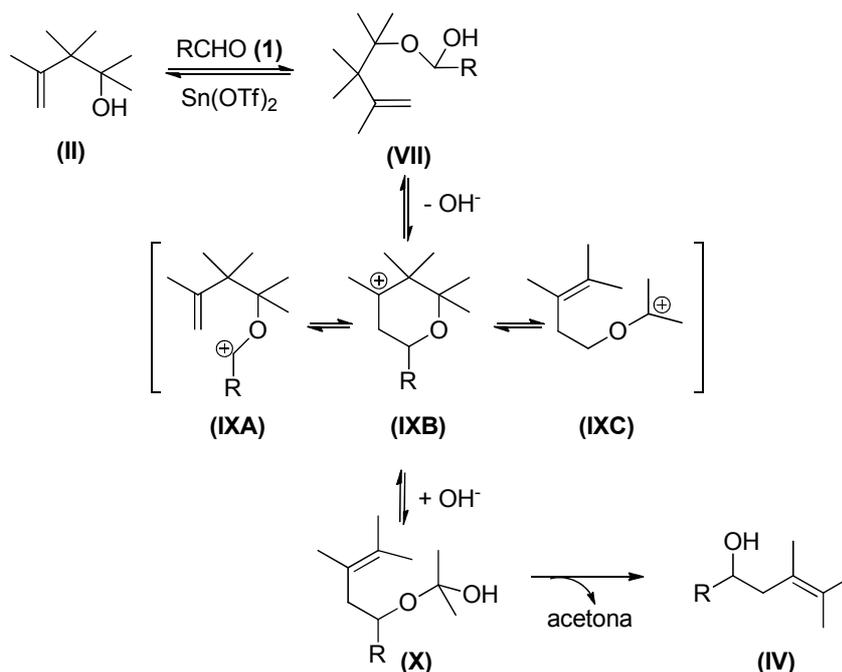
Este resultado sugiere que las especies de crotil-estaño (**III**) no se forman en la reacción de (**II**) con triflato de estaño (**II**) (vía B, Esquema 65), ya que se conoce que la mayoría de estannanos tipo (**III**) reaccionan con compuestos carbonílicos para dar aductos γ .¹¹¹



Para explicar estos resultados proponen el siguiente mecanismo, (Esquema 66) en la etapa inicial de la reacción se forma el carbocatión (**IXA**) por hemiacetación del aldehído (**I**) y el crotilo (**II**) hacia (**VIII**) mediada por triflato de estaño (**II**): debido a las diferencias entre la estabilidad de los tres tipos de especies catiónicas posibles (**IXA-C**) el reordenamiento carbocatiónico genera finalmente el carbocatión más estable (**IXC**) que reacciona con un equivalente hidroxilo generado *in situ* para dar el aducto α (**IV**) y acetona, a través del hemiacetal (**X**).

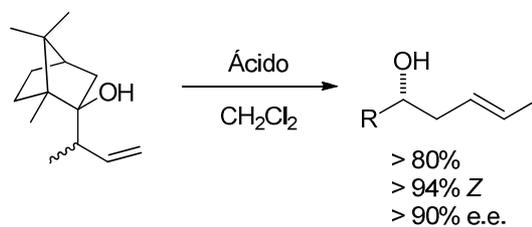
¹¹¹ a) Courtois, G.; Miginiac, L. J. *Organomet. Chem.* **1974**, 69, 1; b) Biellmann, J. F.; Ducep, J. B. *Org. React.* **1982**, 27, 1; c) Roush, W. R. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., **1991**; Vol. 2, p 1; d) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.

REACCIONES DE CROFILACIÓN



Esquema 66. Mecanismo para la transferencia de crotilo propuesto por Nokami y col.

Posteriormente el grupo de Loh¹¹² ha publicado trabajos en los que el alcohol homoalílico que transfiere el crotilo tiene consigo un auxiliar quiral en medio ácido (usualmente ácido canforsulfúrico) que convierte el proceso en enantioselectivo, dándole aún más valor.

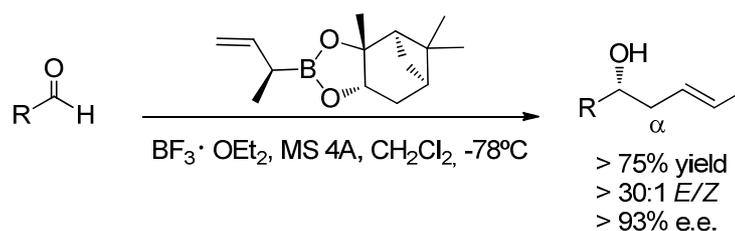


Esquema 67. Reacciones de transferencia de crotilo quirales descritas por Loh y col.

Más recientemente encontramos el trabajo de Roush y colaboradores¹¹³ en el que el alcohol homoalílico que se transfiere se prepara con un alilboronato con muy alto exceso enantiomérico.

¹¹² Lee, C.-L. K.; Lee, C.-H. A.; Tan, K.-T.; Loh, T.-P. *Organic letters* **2004**, *6*, 1281–3.

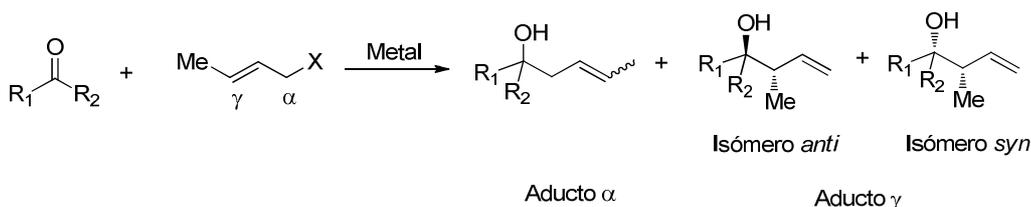
¹¹³ Chen, M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2706–2709.



Esquema 68. Transferencia de crotilo enantioselectiva descrita por Roush y col.

2. Objetivos

En resumen las regio- y estéreo-selectividades de la adición de crotilos metálicos a carbonilos conducen a la creación de dos nuevos centros estereogénicos adyacentes (ver Esquema 69), lo que es un proceso importante en síntesis orgánica. En este contexto los protocolos tipo Barbier en el cual el intermedio crotil-metal es generado *in situ* presentan un especial atractivo desde el punto de vista sintético, ya que no es necesario preparar la especie metálica con anterioridad. Se conocen diferentes protocolos tipo Barbier basados en Cr,^{14,78,87,114} Sm,¹¹⁵ Mn,^{94,95} Zn,^{96,116} Cd,¹¹⁷ Sn,¹¹⁸ o In¹¹⁹ (entre otros).



Esquema 69. Reacción de crotilación general en condiciones tipo Barbier.

¹¹⁴ a) Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140-1141. b) Lee, J. -Y.; Miller, J. J.; Hamilton, S. S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1837-1839. c) Bandani, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2327-2329.

¹¹⁵ a) Collin, J.; Bied, C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 629-630; b) Hamman-Gaudinet, B.; Namy, J. -L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6585-6588; c) Di Scala, A.; Garbacia, S.; Héllion, F.; Lannon, M. -I.; Namy, J. -L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989-2995; d) Takaki, K.; Kusudo, T.; Uebori, S.; Nishiyama, T.; Kamata, T.; Yokoyama, M.; Takehira, K.; Mokioka, Y.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4299-4304; e) Basu, M. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 187-189.

¹¹⁶ a) Pétrier, C.; Luche, J. -L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910-912. b) Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. *New. J. Chem.* **2003**, *27*, 1297-1300.

¹¹⁷ Sain, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4795-4797.

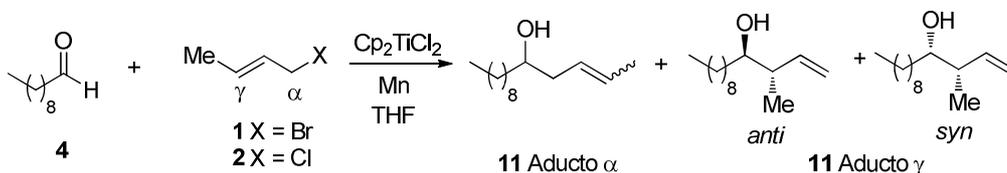
¹¹⁸ a) Nakami, J.; Otera, J.; Suzio, T.; Okawara, R. *Organometallics* **1983**, *2*, 191-193; b) Zha, Z.; Quiao, S.; Jiang, J.; Wang, Y.; Miao, Q.; Wang, Z. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2521-2527.

¹¹⁹ a) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831-1835; b) Li, W. -X. -R.; Loh, T.-P. *Tetrahedron: Asym.* **1996**, *7*, 1535-1538.

Sin embargo como hemos comentado anteriormente no existe un método general que funcione con aldehídos y cetonas de distinta naturaleza. Por tanto, nos propusimos desarrollar una metodología de crofilación tipo Barbier con el reactivo cloruro de bispentadienil titanio (III) que fuera regioselectiva y estereoselectiva en condiciones homogéneas.

3. Resultados y discusión

Comenzamos el estudio de esta reacción usando como aldehído modelo el decanal **4** que fue elegido por ser un aldehído simple de cadena lineal, con suficientes carbonos como para presentar un punto de ebullición elevado que evite los problemas por evaporación al purificar y extraer el disolvente a vacío. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 1. En primer lugar ensayamos la reacción con cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl (2.5 mmol) generado *in situ* mediante agitación del reactivo comercial Cp_2TiCl_2 (2.5 mmol) con polvo de manganeso (8 mmol), al que se añadía posteriormente el decanal y el haluro de crotilo **1** o **2** (según el caso) en THF desoxigenado a diferentes temperaturas. Cuando la reacción era llevada a cabo a temperatura ambiente, obtuvimos mezclas de los regioisómeros α y γ (Tabla 1, entradas 1 y 2). Al bajar la temperatura a 0°C se mejoró tanto el rendimiento como la regioselectividad, y mucho más al usar el bromuro de crotilo **1** (Tabla 1, entrada 3). Los rendimientos y regioselectividades fueron aún mejores cuando llevamos a cabo la reacción a -20°C (Tabla 1, entrada 4). Sin embargo a esa temperatura Cp_2TiCl no es capaz de promover la disociación homolítica del enlace C-Cl, de forma que la reacción con el cloruro de crotilo **2** no tuvo lugar (entrada 9).



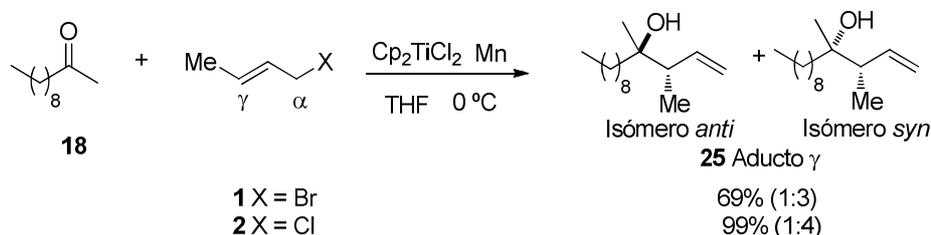
Esquema 70. Crofilación tipo Barbier del decanal mediada por titanoceno (III).

La mezcla de regioisómeros obtenida (9:1) no resulta un problema ya que se pueden separar por cromatografía flash, pero encontramos que adicionando a la reacción LiBr (1.5 mmol) se impedía la formación del regioisómero α no deseado (entradas 5-7 y 10-12). De esta forma optimizamos el método obteniendo los mejores rendimientos a 0°C usando bromuro de crotilo **1** como pronucleófilo (Tabla 1, entrada 6) y LiBr como agente quelante.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la crotilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos con titanoceno (III).

Entrada	Compuesto	Haluro	T ^a y aditivos	Pdto. Rdto (α/γ)	R. Isom. (syn /anti)
1		1	rt	11α + 11γ 50% (1:1)	2:3
2		2	rt	11α + 11γ 92% (1:9)	1:3
3		1	0° C	11α + 11γ 77% (15:85)	1:3.4
4		1	-20° C	11α + 11γ 93% (1:9)	1:9
5		1	LiBr, rt	11γ 50%	1:4
6		1	LiBr, 0°C	11γ 99%	1:4
7		1	LiBr, -20°C	11γ 90%	1:4
8		2	0°C	11α + 11γ 92% (15:85)	3:7
9		2	-20°C	N. R.	
10		2	LiBr, rt	11γ 75%	3:7
11		2	LiBr, 0°C	11γ 80%	1:3
12		2	LiBr, -20°C	11γ 75%	1:3

Teniendo en cuenta estos resultados, usamos las mejores condiciones encontradas, para la crofilación de una cetona modelo, la 2-decanona **18** (Esquema 71) teniendo como resultado sólo el regioisómero **25 γ** con los dos haluros de crotilo **1** y **2** como pronucleófilos. Así obtuvimos un 69% de rendimiento con el bromuro de crotilo **1** y un 99% con el cloruro de crotilo **2**. Con respecto a la estereoquímica, obtuvimos mezclas 1:3 y 1:4 de estereoisómeros *syn:anti* (Esquema 71). Merece la pena recordar que casi no se ha descrito la reacción estereoselectiva de crotilos metálicos con cetonas,¹²⁰ probablemente debido a que las condiciones requeridas para conseguir la alilación de cetonas resultarían demasiado drásticas para controlar una adición selectiva (ya que la reactividad de la cetonas es mucho menor que la de los aldehídos). Además, la diferencia que existe entre la demanda estérica de los sustituyentes del carbono carbonílico, que rige la estereoselección es mucho menor en cetonas que en aldehídos.



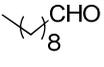
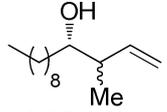
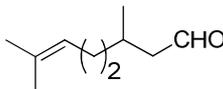
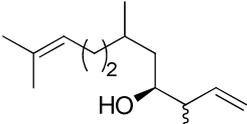
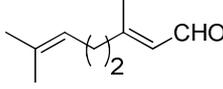
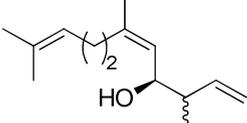
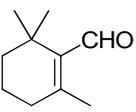
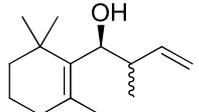
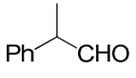
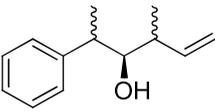
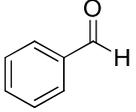
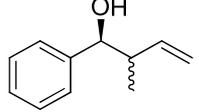
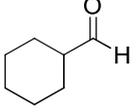
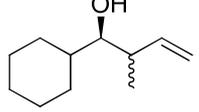
Esquema 71. Crofilación tipo Barbier de la 2-decanona (**18**) bajo diferentes condiciones experimentales.

Estos resultados nos mostraron que las mejores condiciones para la crofilación selectiva de cetonas eran las mismas que las usadas anteriormente para aldehídos, pero usando el cloruro de crotilo **2** en lugar del bromuro **1**. Esta preferencia por el cloruro en cetonas y por el bromuro en aldehídos ha sido explicada previamente en estudios realizados en nuestro grupo.^{12b,c}

Teniendo la reacción optimizada, decidimos extender nuestro estudio a otros compuestos carbonílicos con diferentes patrones de sustitución, obteniendo los resultados que se muestran en la tabla 2 y la tabla 3.

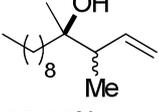
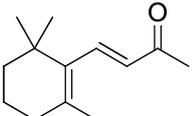
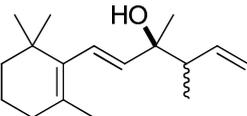
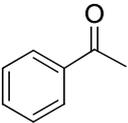
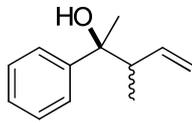
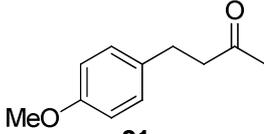
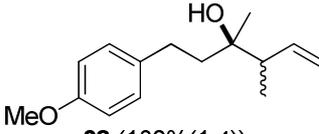
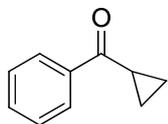
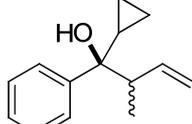
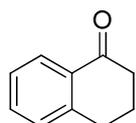
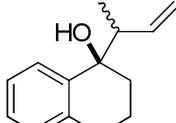
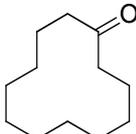
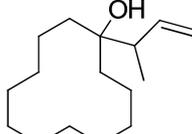
120 a) Nowrouzi, F.; Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2631-2634; b) Itoh, J.; Han, S. B.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6313-6316.

Tabla 2. Crotilación tipo Barbier de aldehídos con el bromuro de crotilo 1 mediada por titanoceno-(III).

Entrada	Aldehído	Producto (rdto, (syn:anti))
1	 4	 11 (99% (1:4))
2	 5	 12 (75%(1:4))
3	 6	 13 (75%(1:4))
4	 7	 14 (72%(3:7))
5	 8	 15 (86%(0:4:1))^a
6	 9	 16 (34%(3:7))^b
7	 10	 17 (82% (1:4))

[a] La proporción de isómeros se refiere a 1,2-syn:1,2-anti:2,3-anti; [b] mezcla 1:1 de regioisómeros α : γ

Tabla 3. Crofilación tipo Barbier de cetonas con el cloruro de crotilo 2 mediada por titanoceno (III).

Entrada	Cetona	Producto (rdto(syn:anti))
1	 <p>18</p>	 <p>25 (99%(1:4))</p>
2	 <p>19</p>	 <p>26 (96%(3:7))</p>
3	 <p>20</p>	 <p>27 (98%(1:4))</p>
4	 <p>21</p>	 <p>28 (100%(1:4))</p>
5	 <p>22</p>	 <p>29 (50%(3:7))</p>
6	 <p>23</p>	 <p>30 (84%(3:7))</p>
7	 <p>24</p>	 <p>31 (87%)</p>

Con este método obtuvimos rendimientos entre aceptables y excelentes (50-100%) en los productos de crotilación **11-31** con completa regioselectividad hacia el isómero γ y generalmente con buena estereoselección. La reacción tuvo lugar con aldehídos y cetonas alifáticos, aromáticos y α,β -insaturados que usualmente no reaccionan en las versiones mediadas por Cr(II),^{78,87a,114,121} demostrando de esta manera la versatilidad y utilidad de nuestro método.

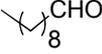
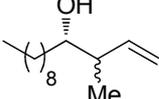
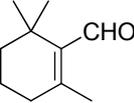
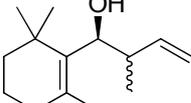
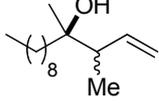
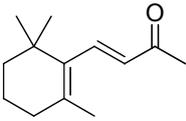
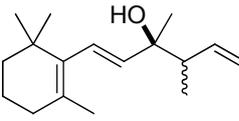
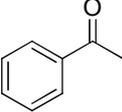
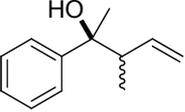
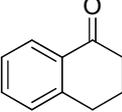
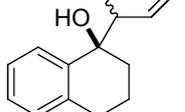
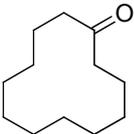
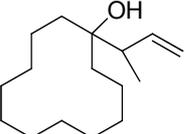
La única excepción que encontramos es la del benzaldehído **9** (entrada 6, tabla 2). En este caso obtuvimos una mezcla de regioisómeros α : γ y productos de acoplamiento pinacolínico.^{51,122} Esta reacción de adición de bromuro de crotilo a benzaldehído **9** ya había sido descrita en condiciones similares por Roy y col.,¹⁰⁰ que obtuvieron sólo el regioisómero γ como una mezcla 1:1 de los estereoisómeros *syn*: *anti*. La diferencia entre ese protocolo y el nuestro está en el uso de distintos metales, por ejemplo, polvo de Zn en lugar de Mn para reducir Cp₂TiCl₂ a Cp₂TiCl que es la especie reactiva. Una reacción de control demostró que el uso de polvo de Zn en ausencia de Cp₂TiCl₂ daba los mismos resultados en cuanto a rendimientos y estereoselectividad (*syn*: *anti* 1:1), sin embargo si se lleva a cabo la misma reacción con Mn se ve que con nuestras condiciones de reacción, este metal no es capaz de promover reacciones tipo Barbier. Por último, quisimos ensayar una versión catalítica de esta reacción en la que las especies de Ti(IV) fueran reducidas a Ti(III) y reintroducidas en el ciclo catalítico. Para ello, utilizamos el regenerador desarrollado por nuestro grupo **3** consistente en una mezcla de Mn (8 equiv.) Me₃SiCl (4 equiv.) y 2,4,6-colidina (7 equiv.) con cantidades subestequiométricas de titanoceno (IV) (0.2 equiv.).¹²³ Bajo estas condiciones de reacción tratamos los compuestos carbonílicos **4**, **7**, **18**, **19**, **20**, **23** y **24** con los haluros **1** ó **2**, obteniendo con excelentes resultados los alcoholes gamma **11**, **14**, **25**, **26**, **27**, **30** y **31** respectivamente (Tabla 4) manteniendo una estereoselectividad *anti*. Estos resultados apoyan la viabilidad de la versión catalítica, de forma que se usan cantidades de titanoceno un orden de magnitud inferior que en el procedimiento estequiométrico y por tanto subrayan el potencial sintético de la crotilación tipo Barbier catalizada por titanio, ya que funciona con alto rendimiento en un amplio rango de sustratos.

¹²¹ a) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 118, 12349–12357; b) Lee, J.-Y.; Miller, J. J.; Hamilton, S. S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1837–1839.

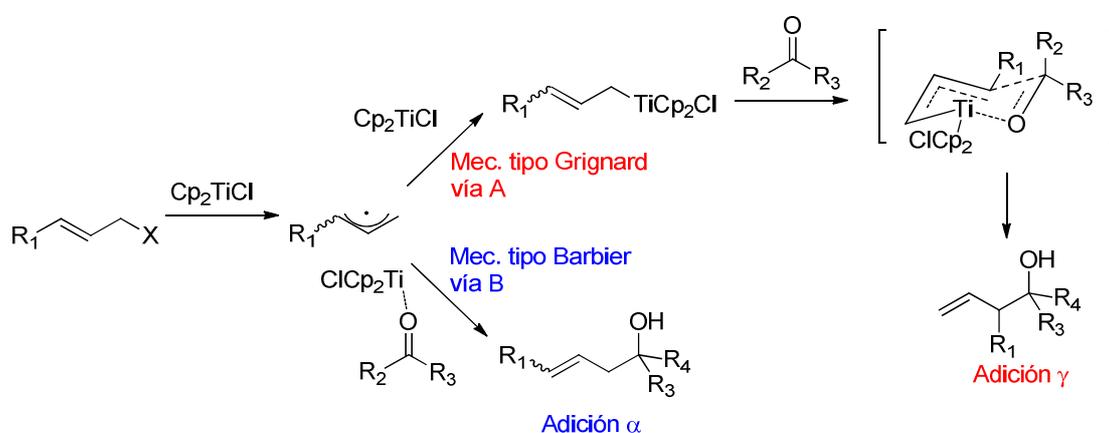
¹²² Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458.

¹²³ El exceso de Mn y 2,4,6-colidina puede recuperarse al final del experimento por filtrado y extracción ácido base para ser usados de nuevo en posteriores experimentos.

Tabla 4. Crotilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos catalizada por titanoceno (III).

Entrada	Comp. Carbonílico	Haluro	Producto (rdto(syn:anti))
1	 4	1	 11(92% (1:4))
2	 7	1	 14(97%(4:6))
3	 18	2	 25(93%(3:7))
4	 19	2	 26(100%(3:7))
5	 20	2	 27(90%(3:7))
6	 23	2	 30 (100%(3:7))
7	 24	2	 31(70%)

Desde un punto de vista mecanístico, la formación de dos regioisómeros diferentes puede ser explicada por la existencia de dos vías de reacción principales. Tras la transferencia monoeléctronica inicial promovida por Cp_2TiCl , se genera un radical crotilo a partir del haluro de crotilo. Este radical es posteriormente atrapado por una segunda especie Cp_2TiCl dando lugar a un complejo de crotiltitanoceno (IV) que puede posteriormente adicionarse regioselectivamente en γ de carbonilo, mediante un mecanismo tipo Grignard, vía un estado de transición cíclico de seis miembros tipo silla. (Esquema 72, A).^{80a} Este mecanismo justifica la alta selectividad *anti* observada en los productos finales. Por otra parte, los regioisómeros α derivarían de una adición directa del radical crotilo formado al compuesto carbonílico coordinado a Cp_2TiCl ¹²⁴ mediante un mecanismo tipo Barbier (Esquema 72, B).



Esquema 72. Crotilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas con titanoceno (III) y haluros de crotilo.

La existencia del radical crotilo quedó confirmada llevando a cabo un experimento con 3-cloro-1-buteno como pronucleófilo (Esquema 73), que nos dio los mismos resultados que los obtenidos anteriormente para el cloruro de crotilo.



Esquema 73. Formación del radical crotilo a partir del cloruro de crotilo y del 3-cloro-1-buteno.

Nuestras observaciones experimentales corroboran esta explicación. Por ejemplo un descenso de la temperatura afectaría únicamente a la vía B (Esquema 72), debido al hecho de que la formación del crotiltitanoceno (IV) por la combinación de dos radicales

¹²⁴ Fernandez-Mateos, A.; Herrero Teijon, P.; Mateos Buron, L.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973–9982.

tiene una energía de activación muy pequeña.¹²⁵ De manera que se observa un incremento en la proporción de isómero γ/α . Además el uso de Li^+ como aditivo para impedir la generación del aducto α puede explicarse con el mecanismo propuesto. El LiBr compite con la especie de titanio por la coordinación con el grupo carbonilo, desfavoreciendo el mecanismo B (Esquema 72). Así el contraión bromuro puede coordinarse con el titanoceno (III), generando un complejo saturado incapaz de interactuar con el compuesto carbonílico.^{30b} Esta asunción está apoyada por el hecho experimental de que el tetrafluoroborato de litio (LiBF_4) no es capaz de promover la formación única del isómero γ , como hace el LiBr, ya que el anión BF_4^- no podría coordinarse con el complejo de titanoceno (III) impidiendo la vía B de reacción.

Como conclusión, hemos descrito un procedimiento nuevo para la crofilación de un amplio rango de aldehídos y cetonas promovido/catalizado por titanoceno (III) con una alta regioselectividad hacia el isómero γ y estereoselectividad *anti*, bajo condiciones de reacción suaves compatibles con multitud de grupos funcionales. Este método resulta ser una alternativa excelente a otros procesos de crofilación bien conocidos como el de Nozaki-Hiyama-Kishi, que no funciona con cetonas como electrófilos.

4. Parte experimental

Tanto los matraces de reacción como los disolventes empleados en reacciones en ausencia de oxígeno, se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 10 minutos. Intercaladamente se aplica vacío (1 minuto x 2 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión de argón hasta su finalización.

4.1 Procedimiento general para la crofilación tipo Barbier mediada por titanoceno (III) de aldehídos y cetonas:

A una mezcla de Cp_2TiCl_2 (2.5 mmol) y Mn en polvo (8 mmol) bajo atmósfera de Ar, se le añaden 20 mL de THF desoxigenado, y se agita a temperatura ambiente la suspensión hasta que tome un color verde lima (alrededor de 15 min). A esto se le añade gota a gota durante 5 minutos una solución del compuesto carbonílico a crotilar (1 mmol) el haluro alílico (2 mmol) y LiBr (1.5 mmol) en THF desoxigenado (1 mL) y la mezcla se agita durante seis horas más a la temperatura indicada (rt, 0 o -20°C). La reacción se procesa con salmuera y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. Los productos se purificaron por cromatografía en columna flash con sílica gel (hexano/ AcOEt) y se caracterizaron por técnicas espectroscópicas, los resultados se encuentran reflejados en las tablas 5 y 6.

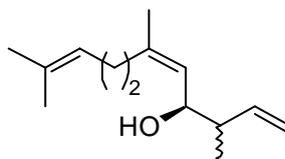
¹²⁵ Asumimos que la reacción de acoplamiento entre dos radicales no requiere energía de activación porque no se rompen enlaces sino que se forman únicamente, ver: Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed.; Harper & Row: New York, 1987; p 738.

4.2 Procedimiento general para la crotilación tipo Barbier catalizada por titanoceno (III) de aldehídos y cetonas:

A una mezcla de Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) y Mn en polvo (8 mmol) bajo atmósfera de Ar, se le añaden 20 mL de THF desoxigenado, y se agita a temperatura ambiente la suspensión hasta que tome un color verde lima (alrededor de 15 min). A esto se le añade gota a gota durante 5 minutos una solución del compuesto carbonílico a crotilar (1 mmol) el haluro alílico (2 mmol) y LiBr (1.5 mmol) y 2,4,6-colidina (7 mmol) en THF desoxigenado (1 mL) y finalmente Me_3SiCl (4 mmol). La mezcla se agita durante seis horas más a 0°C . La reacción se procesa con una disolución saturada de KHSO_4 y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. Los productos se purificaron por cromatografía en columna flash con sílica gel (hexano/ AcOEt) y se caracterizaron por técnicas espectroscópicas, los resultados se encuentran reflejados en la tabla 7.

4.3 Descripción espectroscópica de los productos obtenidos.

Los siguientes productos se encuentran descritos en bibliografía y los espectros de ^1H (RMN) que obtuvimos coinciden con los que se muestran en las siguientes referencias; **11 α** ,¹²⁶ **12**,¹²⁷ **15**,¹²⁸ **16**,¹²⁶ **17**,¹²⁹ **25 γ** ,¹³⁰ **27**,¹³¹ **30**¹³²



13

Compuesto 13: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.73-5.70 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 5.22-5.20 (dt, 1H), 5.02-5.07 (dt, 2H), 3.94 (t, 1H), 2.64-2.62 (d, 4H), 2.47-2.44 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.12 (d, 3H) ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 138.9 (CH), 136.7 (C), 132.9 (C), 124.1 (CH), 122.7 (CH), 114.5 (CH_2), 73.2 (CH), 40.9 (CH), 31.4 (CH_2), 31.2 (CH_2), 24.8 (CH_3), 23.8 (CH_3), 18.7 (CH_3), 15.4 (CH_3).

¹²⁶ Sumida, S.-I.; Ohga, M.; Mitani, J.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1310–1313.

¹²⁷ Furlani, D.; Marton, D.; Tagliavini, G.; Zordan, M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 345-356.

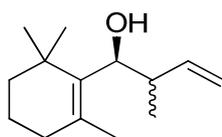
¹²⁸ Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Ishrura, Y.; Maeda, N.; Marwama, K. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2239-2246.

¹²⁹ Takahara, J. P.; Masuyama, Y.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577-2586.

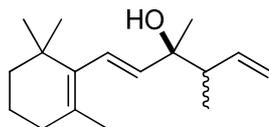
¹³⁰ Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515–7519.

¹³¹ Barnett, D. S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8679–8682.

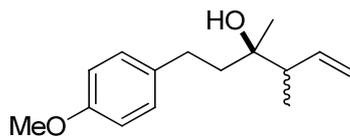
¹³² Schneider, U.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13824–13825.

**14**

Compuesto 14: Se obtuvo como un aceite incoloro una mezcla 1:4 de isómeros *syn:anti*, ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.85–5.73 (m, 1H), 5.19–5.11 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.90–2.73 (m, 1H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.73–1.32 (m, 4H), 1.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.06 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 143.3 (CH, isómero *anti*), 141.7 (CH, isómero *syn*), 139.2 (C, isómero *syn*), 137.3 (C, isómero *anti*), 133.3 (C, isómero *anti*), 132.5 (C, isómero *syn*), 115.8 (CH_2 , isómero *anti*), 113.3 (CH_2 , isómero *syn*), 75.4 (CH, isómero *syn*), 73.7 (CH, isómero *anti*), 44.3 (CH, isómero *anti*), 43.0 (CH, isómero *syn*), 40.4 (CH_2), 40.2 (CH_2 , isómero *syn*), 34.9 (C, isómero *anti*), 34.8 (C, isómero *syn*), 34.6 (CH_2 , isómero *anti*), 34.4 (CH_2 , isómero *syn*), 29.1 (CH_3 , isómero *anti*), 28.9 (CH_3 , isómero *syn*), 21.5 (CH_3 , isómero *syn*), 21.3 (CH_3 , isómero *anti*), 19.5 (CH_2 , isómero *anti*), 19.4 (CH_2 , isómero *syn*), 17.8 (CH_3 , isómero *anti*), 17.3 (CH_3 , isómero *syn*). HRMS FAB m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 231.1725; obtenida: 231.1719.

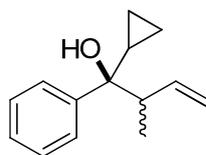
**26**

Compuesto 26: Se obtuvo como un aceite incoloro una mezcla 3:7 de isómeros *syn:anti*, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.11–6.01 (m, 1H), 5.84 (tdd, $J = 13.3, 7.9, 5.4$ Hz, 1H), 5.55–5.43 (m, 1H), 5.16–5.04 (m, 2H), 2.37–2.22 (m, 1H), 1.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.64–1.56 (m, 2H), 1.51–1.39 (m, 2H), 1.30 (s, 3H, isómero *syn*), 1.29 (s, 3H, isómero *anti*), 1.07 (s, 3H, isómero *syn*), 1.06 (s, 3H, isómero *anti*), 1.05 (s, 3H, isómero *syn*), 1.04 (s, 3H, isómero *anti*), 0.99 (s, 3H, isómero *anti*), 0.98 (s, 3H, isómero *syn*); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 140.4 (C), 139.2 (C), 138.5 (CH isómero *anti*), 137.3 (CH, isómero *syn*), 128.1 (CH, isómero *anti*), 128.0 (CH, isómero *syn*), 126.1 (CH_2 , isómero *anti*), 126.0 (CH_2 , isómero *syn*), 74.8 (C, isómero *anti*), 74.6 (C, isómero *syn*), 49.5 (CH, isómero *syn*), 48.6 (CH, isómero *anti*), 39.5 (CH_2), 34.2 (C), 32.8 (CH_2), 26.5 (CH_3), 25.8 (CH_3), 21.6 (CH_3), 19.4 (CH_2), 15.6 (CH_3), 14.6 (CH_3); HRMS (FAB) m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 271.2038, obtenida 271.2032.

**28**

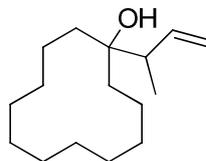
Compuesto 28: Se obtuvo como un aceite incoloro una mezcla 1:4 de isómeros

syn:anti, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.93-5.74 (m, 1H); 5.20-5.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.69- 2.63 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.52 (a s, OH), 1.20 (s, 3H, isómero *syn*), 1.17 (s, 3H, isómero *anti*), 1.07-1.03 (m, 6H, isómeros *syn* y *anti*); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 152.9 (C), 135.6 (CH, isómero *syn*), 135.4 (CH, isómero *anti*), 130.0 (C), 124.5 (CH), 111.8 (CH_2 , isómero *anti*), 111.4 (CH_2 , isómero *syn*), 109.1 (CH), 68.9 (C), 68.8 (C), 50.5 (CH_3), 43.5 (CH, isómero *syn*), 42.7 (CH, isómero *anti*), 37.5 (CH_2), 37.1 (CH_2), 24.1 (CH_2), 24.1 (CH_3), 10.5 (CH_3); HRMS (FAB) m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 257.1517, obtenida 257.1512.



29

Compuesto 29: Se obtuvo como un aceite incoloro una mezcla 3:7 de isómeros *syn:anti*, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, $J = 6$ Hz, 1), 7.47 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.07 (ddd, $J = 17.7, 10.5, 7.4$ Hz, 1H, isómero *anti*), 5.81 (ddd, $J = 17.7, 10.5, 7.4$ Hz, 1H, isómero *syn*), 5.22-5.09 (m, 2H), 2.87-2.73 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, isómero *syn*), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, isómero *anti*), 0.64-0.49 (m, 3H), 0.43-0.29 (m, 1H), 0.26-0.16 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 146.6 (C, isómero *syn*), 145.9 (C, isómero *anti*), 140.5 (CH, isómero *syn*), 140.3 (CH, isómero *anti*), 127.9 (CH, isómero *syn*), 127.8 (isómero *anti*), 126.7 (CH, isómero *syn*), 126.5 (CH, isómero *anti*), 126.2 (CH, isómero *syn*), 125.8 (isómero *anti*), 116.7 (CH_2 , isómero *syn*), 116.1 (CH_2 , isómero *anti*), 75.8 (C, isómero *anti*), 75.4 (C, isómero *syn*), 50.0 (CH, isómero *syn*), 48.7 (CH, isómero *anti*), 20.0 (CH, isómero *anti*), 17.4 (CH, isómero *syn*), 14.5 (CH_3 , isómero *syn*), 14.3 (CH_3 , isómero *anti*), 2.8 (CH_2 , isómero *syn*), 2.7 (CH_2 , isómero *anti*), 0.5 (CH_2 , isómero *anti*), 0.0 (CH_2 , isómero *syn*); HRMS (FAB) m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 225.1255, obtenida 225.1249.



31

Compuesto 31: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.99-5.84 (m, 1H), 5.03 (ddd, $J = 6.1, 2.9, 1.4$ Hz, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.48-1.18 (m, 19H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 141.2 (CH), 115.5 (CH_2), 76.4 (C), 45.5 (CH), 27.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 23.1 (CH_2), 23.0 (CH_2), 22.6 (CH_2), 20.0 (CH_2), 19.7 (CH_2), 14.6 (CH_3); HRMS (ES) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}$ $[\text{M}^+]$ 238.2297, obtenida 238.2289.

CAPÍTULO II

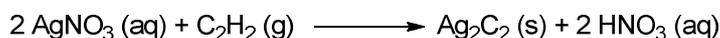
REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS/ CATALIZADAS POR EL COMPLEJO Cp_2TiCl

1. Antecedentes

1. 1. Propargilos y alenos

En Química Orgánica llamamos propargilo al grupo funcional 2-propinilo que tiene la estructura $\text{R-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, y es el equivalente alquínico del grupo alilo. El término

propargílico se utiliza para designar la posición saturada (de hibridación sp^3) de una estructura molecular adyacente a un grupo alquino. El nombre es un sincretismo de las raíces de “propano” y “argentum”, que hace referencia a la reacción típica de alquinos terminales con sales de plata.¹³³



Esquema 74. Síntesis de acetiluro de plata.

De la misma manera el término homopropargílico hace referencia a una posición saturada vecina a una posición propargílica o un fragmento 3-butinilo.

Un aleno por su parte es un compuesto en el cual un átomo de carbono comparte un doble enlace con cada uno de los dos carbonos adyacentes, este carbono central tiene hibridación sp y los dos carbonos terminales sp^2 , de manera que presentan una geometría lineal en la que el ángulo diedro entre los sustituyentes de los carbonos terminales es de 90 grados. Este tipo de estructura produce por tanto una isomería y simetría curiosa. Los alenos con cuatro sustituyentes iguales pertenecen al grupo puntual de simetría D_{2d} (Figura 12), con dos planos y dos ejes de simetría.

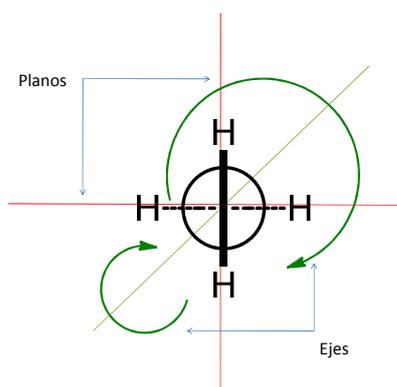


Figura 12. Simetría del aleno.

Sin embargo, un aleno con dos sustituyentes distintos en cada uno de los carbonos terminales será quiral porque desaparecen los planos de simetría. Los alenos quirales resultan ser de gran interés como bloques de construcción de moléculas orgánicas con propiedades ópticas excepcionales.¹³⁴

¹³³ a) G.-C. Guo, Q.-G. Wang, G.-D. Zhou, T. C. W. Mak, *Chem. Commun.* **1998** (3): 339–340; b) M. P. Berthelot, *Annalen der Chemie*, **1866** 138 (2): 245–253

¹³⁴ Rivera-Fuentes, P.; Diederich, F. *Angew. Chemie* **2012**, 124, 2872–2882.

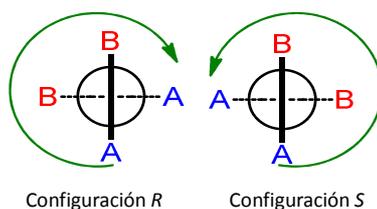


Figura 13. Quiralidad axial en los alenos.

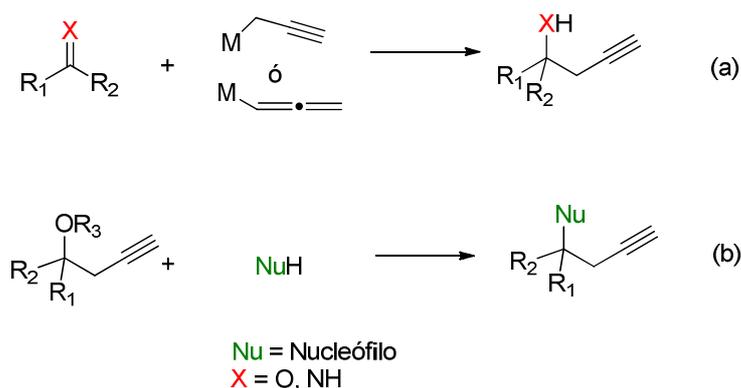
En este trabajo hemos utilizado dos tipos de haluros de alquino. En el primer apartado de nuestra investigación son haluros propargílicos ($X-CH_2-C\equiv CH$) y en el segundo caso haluros de alquino internos ($X-CH_2-C\equiv C-R$). Por razones de simplicidad, como se introduce en ambos casos un grupo propargilo en la molécula ($-CH_2-C\equiv C-R$), hemos nombrado las reacciones como reacciones de propargilación, y al resto alquílico que se adiciona lo nombramos como propargilo terminal (en el caso de ser un bromuro o cloruro de propargilo) o propargilo sustituido cuando la función alquino se encuentra interna.

La reacción de propargilación es aquella mediante la cual se incorpora un grupo funcional propargilo en el producto de partida. Es por tanto, una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica, dado que permite la formación de un nuevo enlace carbono-carbono y adiciona a la molécula un resto alquino, que se encuentra presente en multitud de productos naturales y que además puede ser funcionalizado posteriormente. Esta reacción puede tener lugar en condiciones suaves con una alta tolerancia a diversos grupos funcionales y forma, de manera sencilla, enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.¹³⁵ Así los productos resultantes de esta reacción pueden ser intermedios sintéticos muy valiosos.

Estas reacciones pueden por tanto ser clasificadas *grosso modo* en dos tipos dependiendo de si el equivalente propinilo actúa como electrófilo o nucleófilo. El primero de ellos es en el que se propargilan iminas y compuestos carbonílicos con reactivos organometálicos del tipo propargil o alenil metal, esta adición puede ser tipo Grignard o tipo Barbier (Esquema 75 a). El segundo aquel que se basa en la sustitución propargílica directa de alcoholes propargílicos o derivados con nucleófilos (Esquema 75 b).

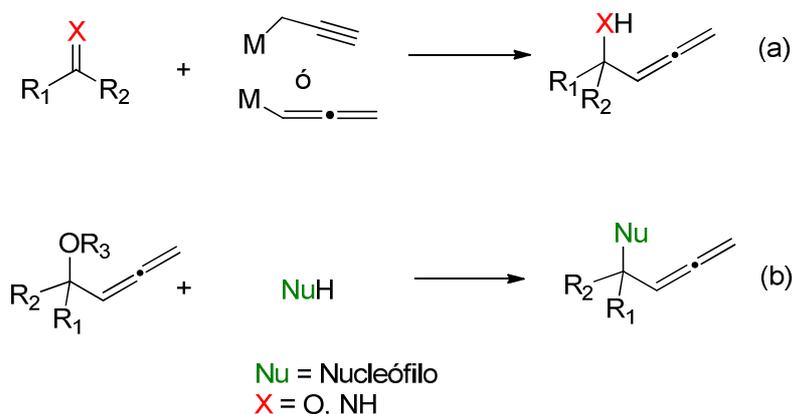
¹³⁵ a) Yamamoto, H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., **1991**; Vol. 2, p 81; b) Tsuji, J.; Mandai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 34, 2589; c) Marshall, J. A.; Gung, B. W.; Grachan, M. L. In *Modern Allene Chemistry*; Krause, N., Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**; p 493; d) Kabalka, G. W.; Yao, M. L. *Curr. Org. Synth.* **2008**, 5, 28; e) Ljungdahl, N.; Kann, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 642; f) Miyake, Y.; Uemura, S.; Nishibayashi, Y. *Chem Cat Chem* **2009**, 1, 342.

REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALENILACIÓN



Esquema 75. Reacciones de propargilación.

Llamamos a su vez reacción de alenilación a una reacción que incorpora un grupo funcional aleno sobre el producto de partida. Esto ocurre cuando un equivalente alenilo actúa bien como nucleófilo o como electrófilo. Subsecuentemente podemos clasificar estas reacciones en dos tipos. El primero de ellos es aquel en el que se alenilan iminas y compuestos carbonílicos con reactivos organometálicos del tipo propargil o alenil metal (Esquema 76a). Y el segundo el que se basa en la sustitución directa de alcoholes alenílicos o sus derivados con distintos nucleófilos (Esquema 76b).



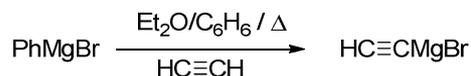
Esquema 76. Reacciones de alenilación.

1.2 Reacciones de propargilación y alenilación mediante adición del resto propargilo/aleno.

La reacción de compuestos carbonílicos con propargil o alenil metales da lugar, en la mayoría de los casos, a alcoholes homopropargílicos. En 1928 Grignard y colaboradores¹³⁶ sintetizaron el primer magnesiano alquínic a partir del acetileno.

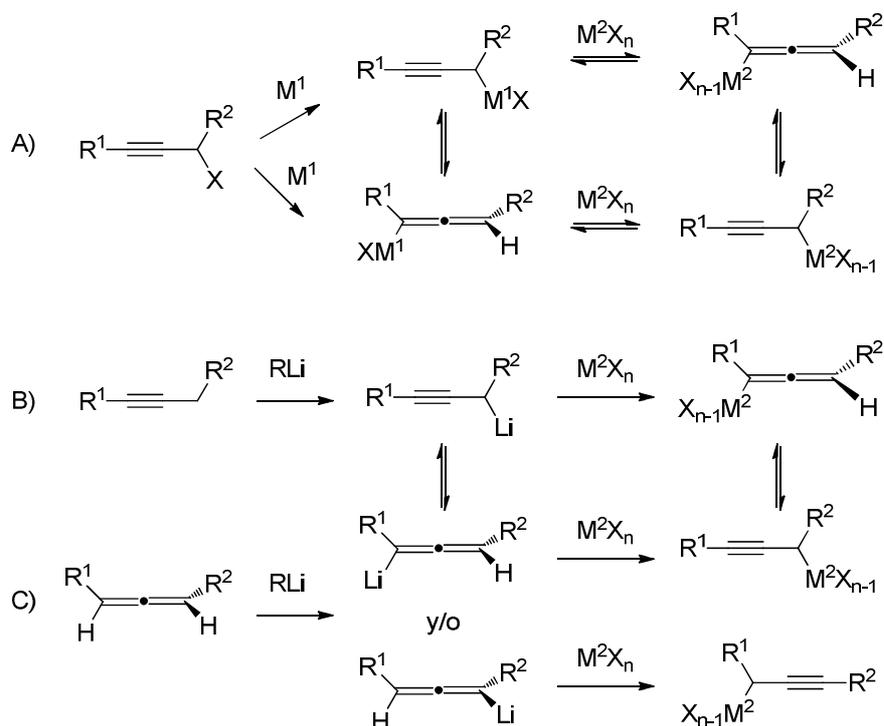
¹³⁶ a) Grignard V., Yin Lai T., *Bull. Soc. Chim.*, **1928**, 43, p42; b) Grignard V., Lapayre L., Fari Tcheou, *Compt. Rendus*, **1928**, 187, p 517-20

Desde ese momento quedaba abierto el campo de la reacción de propargilación en la que el sustituyente propargilo actúa como pronucleófilo, bien con estrategias tipo Grignard en las que se prepara previamente el compuesto organometálico, o con estrategias tipo Barbier en las que la formación del organometálico y la posterior adición ocurren en un solo paso.



Esquema 77. Síntesis del primer magnesiano acetilénico descrito por Grignard.

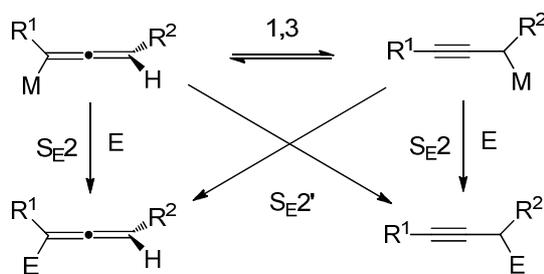
La mayoría de las rutas sintéticas para llegar a compuestos alenilmetálicos tienen lugar via intercambio metal/halógeno o desprotonación propargílica. Usualmente el haluro de partida es un haluro propargílico (Esquema 78). Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes R_1 y R_2 , se forma mayoritariamente el organometálico propargílico o alénico. Generalmente el aleno es el favorecido, especialmente cuando el metal se encuentra en la posición menos sustituida. El compuesto inicial propargílico/alénico puede también transmetalarse para producir una nueva especie metálica alénica o propargílica *in situ*. Estas transmetalaciones suelen llevarse a cabo con compuestos del tipo alenil litio o alenil estaño.



Esquema 78. Síntesis de compuestos propargil y alenil metal a partir de haluros propargílicos (A), alquinos (B) y alenos (C).

Por tanto, podemos ver como la metalación o desprotonación de precursores propargílicos lleva a especies organometálicas alénicas o propargílicas generalmente como una mezcla en equilibrio (Esquema 78). La reacción de esta mezcla con electrófilos da lugar usualmente a mezclas de isómeros, cuya composición es un reflejo de las energías de transición relativas de las dos reacciones de sustitución (Esquema 79). El equilibrio entre estas dos especies organometálicas puede ser más rápido o más lento que la reacción en sí dependiendo del reactivo, el electrófilo y las condiciones de reacción en cada caso. El proceso de sustitución en sí puede tener lugar bien vía una S_E^2 o vía una $S_E^{2'}$.

Los métodos de propargilación y alenilación de compuestos carbonílicos con especies organometálicas descritos en bibliografía son muy numerosos y conllevan el uso de metales muy diversos.¹³⁷ Sin embargo muchos de ellos presentan varios inconvenientes ya que la estereoselectividad no está muy conseguida y se obtienen mezclas de alcoholes homopropargílicos y homoalenílicos usualmente, además de que en muchos casos es necesario preparar el compuesto organometálico con anterioridad.



Esquema 79. Reacción de alenil y propargil metales con electrófilos.

Los protocolos tipo Barbier, como el que nosotros utilizamos, soslayan los problemas de preparación del reactivo organometálico, y se basan en distintos metales de transición y diversos sustratos de partida activados, usualmente haluros propargílicos. A continuación comentaremos algunos ejemplos de las diferentes metodologías descritas según el metal empleado para su promoción.

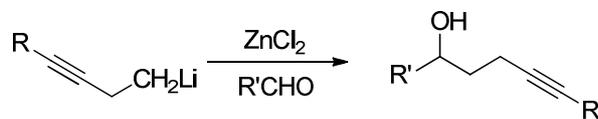
1.2.1 Promovidas por litio

En 1972 Mercier y colaboradores¹³⁸ prepararon un propargil litio y lo adicionaron sobre

¹³⁷ a) H. Yamamoto, *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**; b) D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, C. S. Johnson, H. Lee, J. J. Song, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88-91; c) D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, W. Tang, A. G. Capacci, S. Rodriguez, J. J. Song, H. Lee, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7600-7601; d) L.-N. Guo, H. Gao, P. Mayer, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9829-9834; e) J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153-8166; f) C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914-1937; g) M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854; h) Danheiser, R. L.; Carini, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3925.

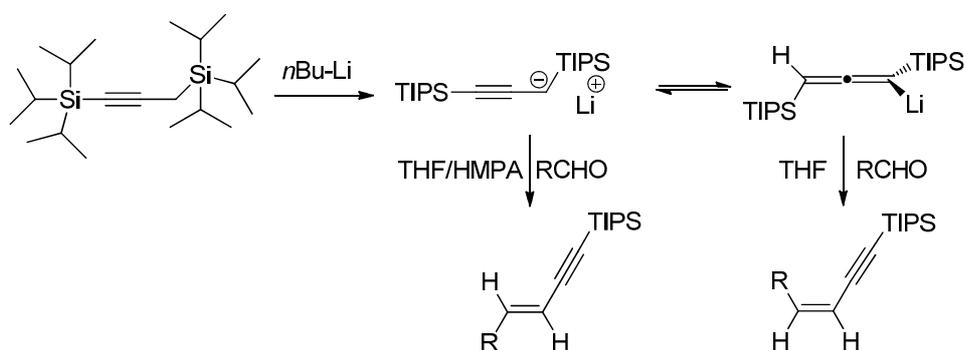
¹³⁸ Mercier F.; Epztein R.; Holland S.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 690.

un aldehído en presencia de cloruro de zinc (Esquema 80), haciendo así la primera propargilación con un propargil litio hasta donde podemos saber.



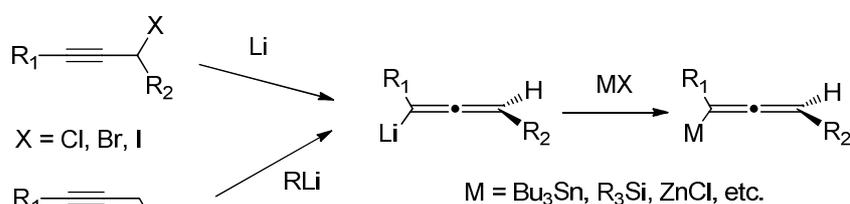
Esquema 80. Propargilación con litio descrita por Mercier y col.

Diez años más tarde Corey publicó una síntesis de eninos estereoselectiva (Z o E) a partir de un alenil o propargil litio¹³⁹, la estereoselección viene dada por el equilibrio entre las especies propargil y alenil litio (Esquema 81).



Esquema 81. Síntesis estereoselectiva de eninos a partir de propargil o alenil litio.

Como vemos los alenil-litio se forman por litiación de haluros propargílicos o por desprotonación de alquinos o alenos (Esquema 82). Estos alenos litiados pueden o bien reaccionar directamente con un compuesto carbonílico como se ejemplifica en el esquema anterior, o transmetalalar para dar un compuesto organometálico más estable como un estannano o un silano. También sirven para la formación *in situ* de otros alenos metálicos (de titanio, zinc o boro) que pueden transformarse en productos de adición que no son accesibles desde el alenil litio.¹⁴⁰



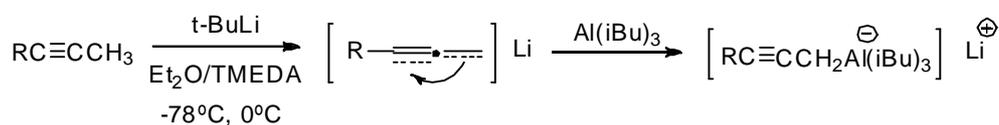
Esquema 82. Formación y transmetalación de complejos de alenil litio.

¹³⁹ Corey, E. J.; Rücker C. *Tetrahedron Letter* **1982**, 23,719-722

¹⁴⁰ Marshall, J. A.; Gung, B. W.; Grachan, M. L. *In Modern Allene Chemistry*; Krause, N., Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**

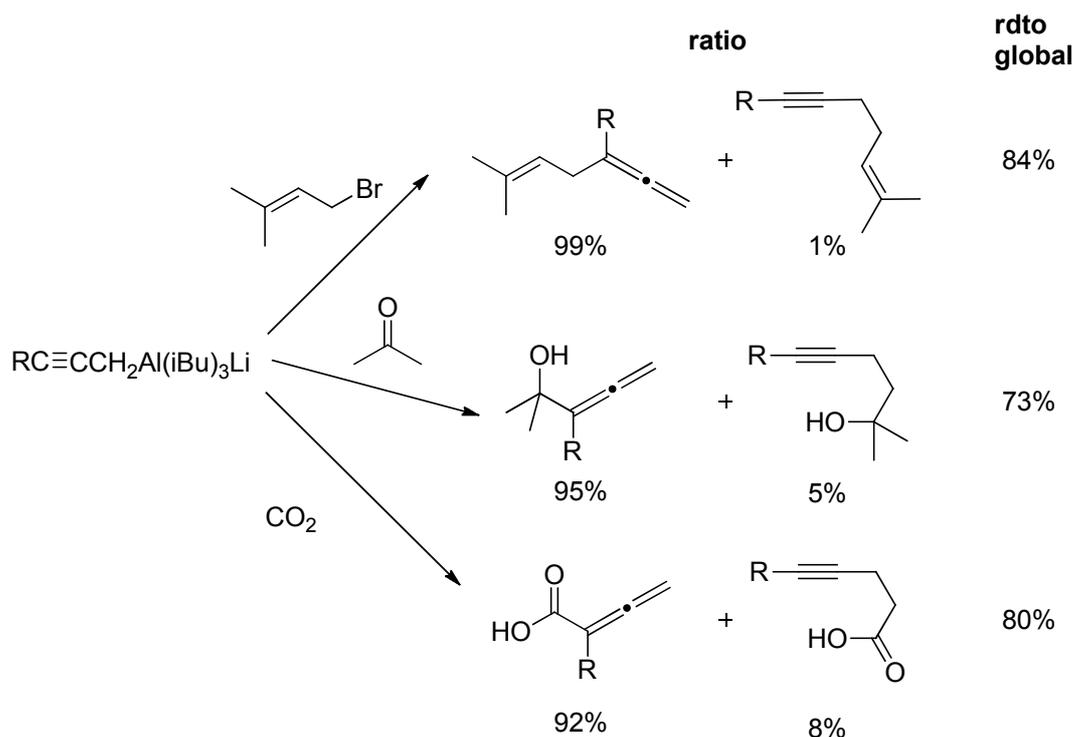
1.2.2 Aluminio

El Aluminio ha sido utilizado por el grupo de Zweifel¹⁴¹ para la formación de alenos a través de la reacción de un organometálico de aluminio y litio con diferentes electrófilos, como pueden ser haluros alílicos o grupos carbonílicos.



Esquema 83. Formación del alanato de litio.

Este alanato (Esquema 83) puede sufrir un ataque electrofílico en α o en γ para dar lugar a un propargilo o un aleno respectivamente. En las condiciones descritas en este trabajo la reacción de adición del electrófilo presentaba una regioselectividad marcada hacia la formación del aleno, ya fuera la reacción con haluros alélicos, cetonas, o incluso con anhídrido carbónico.



Esquema 84. Reacciones de formación de alenos con alanato de litio.

1.2.3 Boro

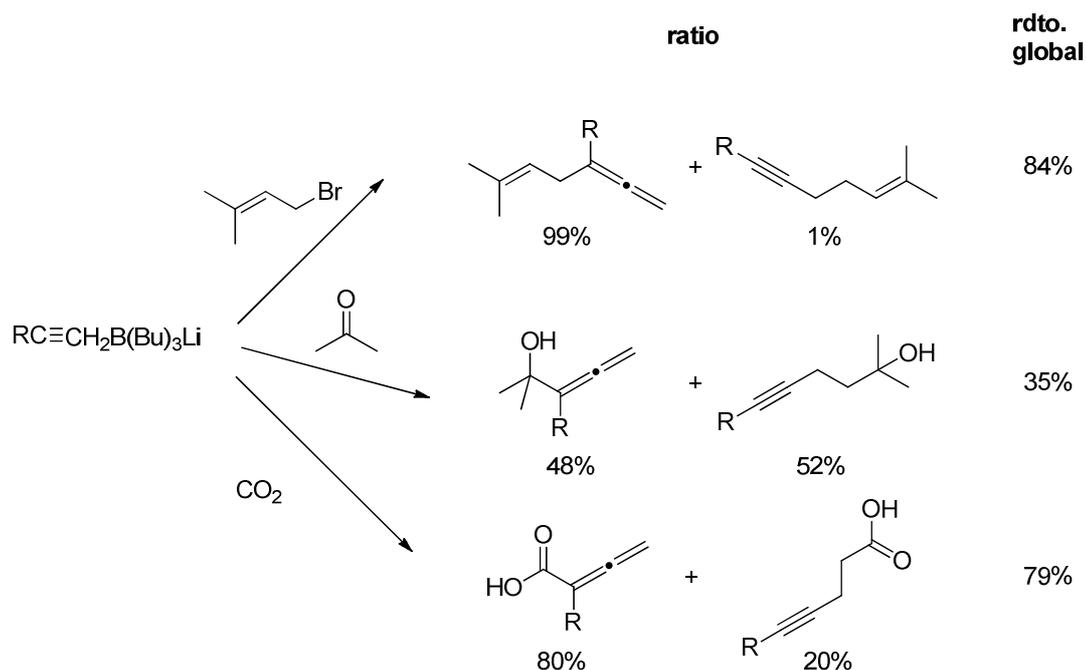
En el mismo trabajo descrito para el aluminio¹⁴¹ se hace uso de boronatos para la

¹⁴¹ Pearson, N. R.; Hahn, G.; Zweifel, G. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3364.

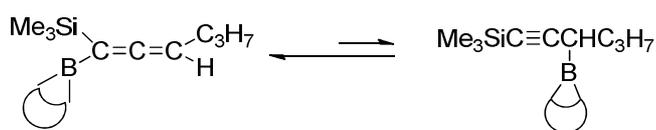
obtención de alenos con un procedimiento análogo, aunque en algunos casos la regioselectividad y los rendimientos disminuyen.

Se conocen también síntesis anteriores de alcoholes homopropargílicos y alénicos¹⁴² mediadas por boro.

Un año más tarde el grupo de Wang¹⁴³ presentó una síntesis regioselectiva de alcoholes alénicos a partir de organoboranos propargílicos. Ellos proponen la formación del boronato acetilénico, menos estable pero más reactivo que el alénico, que es el que reacciona rápidamente con el aldehído para formar el alcohol homopropargílico.



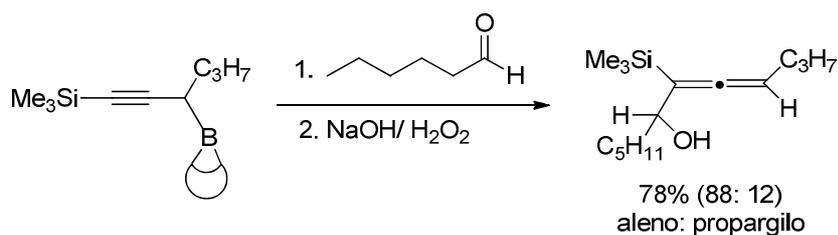
Esquema 85. Adición electrofílica sobre boronatos de litio.



Esquema 86. Equilibrio entre las especies propargil y alenil boro.

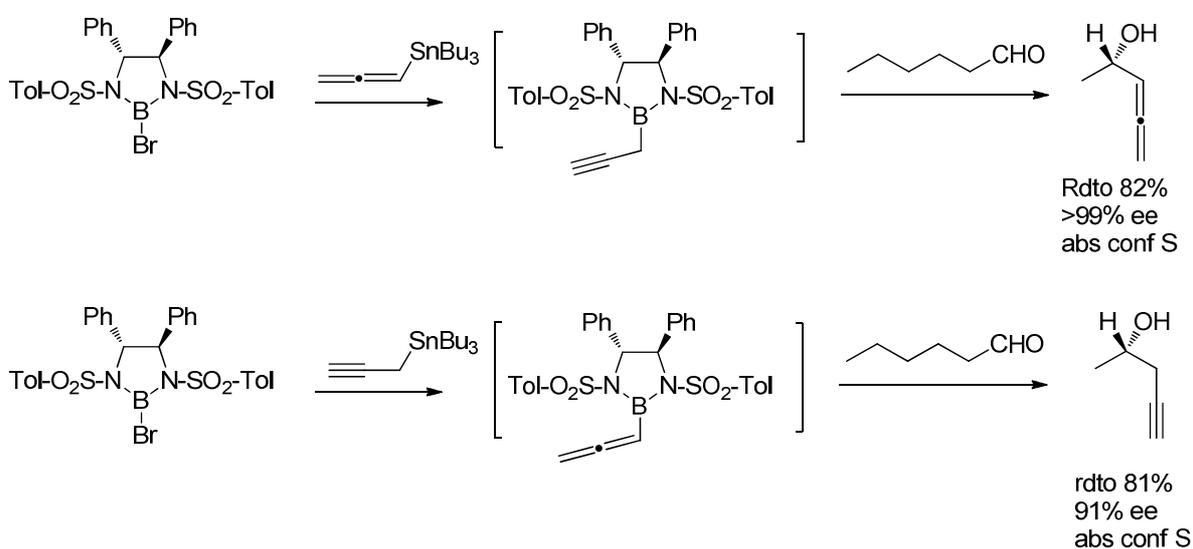
¹⁴² a) Favre, E.; Gaudemar, M. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1966**, 263, 1543; b) Farve, E.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 76, 297.

¹⁴³ Wang K. K., Nikan S. S., Ho C. D., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5276



Esquema 87. Formación del alcohol alénico a partir del acetilenboronato.

Años más tarde aparecen también métodos de propargilación y alenilación asimétrica de diferentes electrófilos¹⁴⁴ con reactivos organoborónicos y ligandos quirales. En el caso del grupo de Yamamoto^{162b} con un alenil boronato y un auxiliar quiral derivado del ácido tartárico y en el de Corey^{162c} con un reactivo de boro formado a partir del 1,2-difenil-1,2-diaminoetano, cuyos enantiómeros son comerciales.



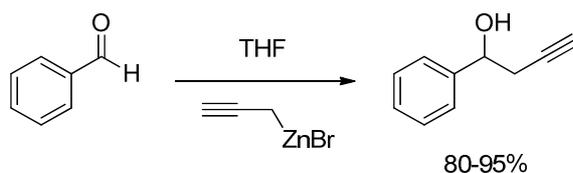
Esquema 88. Síntesis de Corey de alcoholes alénicos y homopropargílicos quirales.

1.2.4 Zinc

En 1989, Yamamoto y colaboradores¹⁴⁵ describieron la adición de un grupo propargilo a compuestos carbonílicos mediante el correspondiente complejo de propargil-Zn, siguiendo una estrategia tipo Grignard.

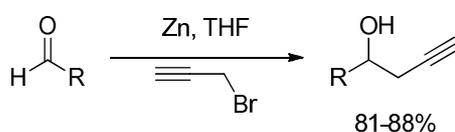
¹⁴⁴a) Brown, H. C.; Khire, U. R.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8130; b) Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483–486; c) Corey, E. J.; Yu, C.-M.; Lee, D.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 878–879.

¹⁴⁵ A. Yanagisawa, S. Habaue, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5198.



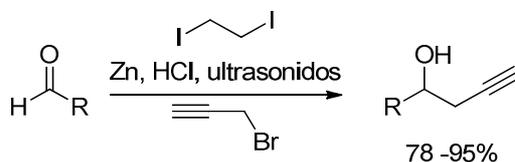
Esquema 89. Adición de bromuro de propargil zinc a benzaldehído.

También se encuentran en bibliografía ejemplos de adición de bromuros de propargilo a compuestos carbonílicos siguiendo una estrategia tipo Barbier. Esta metodología es la que aplican Chen y Crich para la adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovida por Zn en THF.¹⁴⁶



Esquema 90. Adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovida por zinc.

Otro ejemplo de reacciones de propargilación es el descrito por Wang, que usa 1,2-diiodoetano y ultrasonidos para la propargilación de aldehídos aromáticos y alifáticos en medio acuoso.¹⁴⁷



Esquema 91. Adición de bromuro de propargilo a aldehídos en medio acuoso propuesta por Wang y col.

Estos protocolos tipo Barbier mediados por Zn se han empleado en la síntesis de productos naturales, para obtener productos con la función alcohol homopropargílico a partir de los correspondientes haluros propargílicos.¹⁴⁸

1.2.5 Cromo(II)

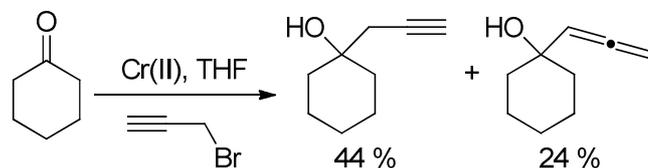
Las sales de Cr(II) también promueven las propargilaciones de aldehídos y raramente

¹⁴⁶ C. Chen, D. Crich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1289

¹⁴⁷ A. S. -Y. Lee, S. -F. Chu, Y. -T. Chang, S. -H. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1551

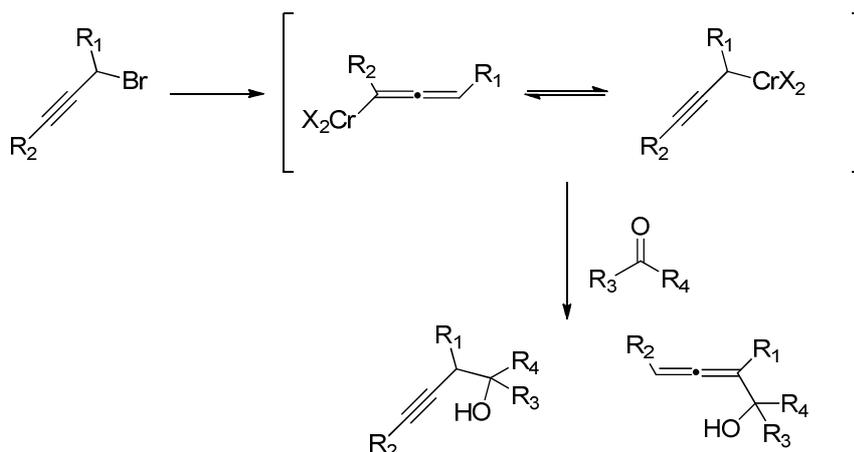
¹⁴⁸ a) A. K. Ghosh, A. Bischoff, J. Cappiello, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 821-832; b) Z.-Q. Yang, X. Geng, D. Solit, C. A. Pratilas, N. Rosen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7881-7889; c) R. L. Broadrup, H. M. Sundar, C. S. Swindell, *Bioorganic Chemistry* **2005**, 33, 116-133.

de cetonas, en la llamada reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi, aunque generalmente estas reacciones conducen a la obtención de mezclas de alcoholes homopropargílicos y alénicos.¹⁴⁹



Esquema 92. Propargilación de cetonas mediada por cromo.

La reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi es uno de los protocolos más empleados en la síntesis de alcoholes homopropargílicos. De acuerdo con el Esquema 93, en primer lugar el cromo se adiciona al haluro propargílico formando las especies intermedias en equilibrio, que reaccionan con compuestos carbonílicos dando lugar a mezclas de alcohol homopropargílico y de alcohol alénico.¹⁵⁰ La distribución de productos finales depende del patrón de sustitución del haluro propargílico, del compuesto carbonílico e incluso del disolvente empleado.



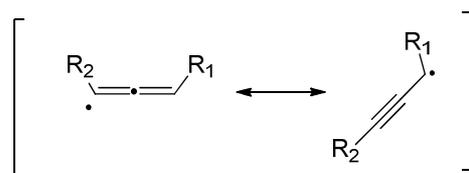
Esquema 93. Mecanismo de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi.

Aquí vemos de nuevo la interconversión propargilo aleno, que ocurre en una etapa radicalaria anterior a la adición al compuesto carbonílico¹⁵¹ tras la transferencia monoeléctrica del cromo (II) al haluro (Esquema 94).

¹⁴⁹ C. Verniere, B. Cazes, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 103.

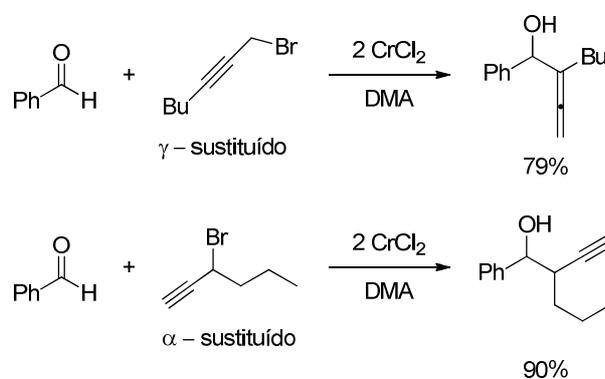
¹⁵⁰ P. Place, F. Delbecq, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3801-3802.

¹⁵¹ P. Place, C. Vernière, J. Goré, *Tetrahedron* **1981**, 37, 1359-1367



Esquema 94. Interconversión propargilo/aleno.

Knochel y col.¹⁵² presentaron un trabajo en 1992 en el que se hacían reaccionar propargilos polifuncionalizados con aldehídos y cetonas en presencia de cantidades estequiométricas de CrCl_2/LiI . Se encontraron con este método alcoholes homopropargílicos y alenílicos dependiendo de la sustitución del haluro propargílico de partida (Esquema 95).

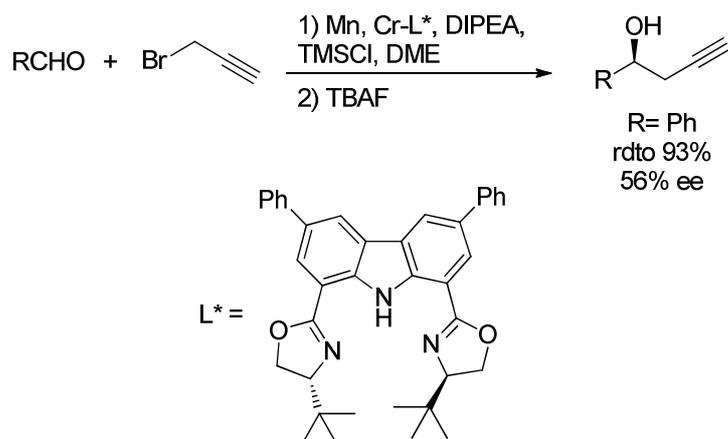


Esquema 95. Propargilaciones y alenilaciones con cromo descrito por Knochen y col.

Inoue y Nakada¹⁵³ publicaron en 2004 la versión enantioselectiva de la reacción de propargilación con cromo sobre aldehídos de distinta naturaleza (Esquema 96).

¹⁵² K. Belyk, M. J. Rozema, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4070-4074

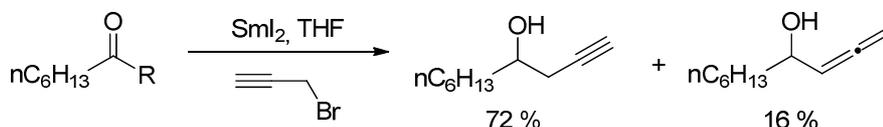
¹⁵³ M. Inoue, M. Nakada, *Org. Lett.* **2004**, 17, 2977-2980



Esquema 96. Propargilación asimétrica con cromo descrito por Inoue y col.

1.2.6 Samario

Los derivados de Sm(II) también han demostrado una notable capacidad para promover procesos radicalarios de formación de enlaces C-C.^{13c} Entre 1980 y 1982 Kagan y colaboradores publicaron adiciones tipo Barbier de haluros de propargilo sobre aldehídos^{105b} y cetonas²² promovidos por SmI₂ en THF, con una cierta selectividad hacia el alcohol homopropargílico. En este caso el proceso transcurre en fase homogénea.



Esquema 97. Reacciones de adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovidas por samario (II).

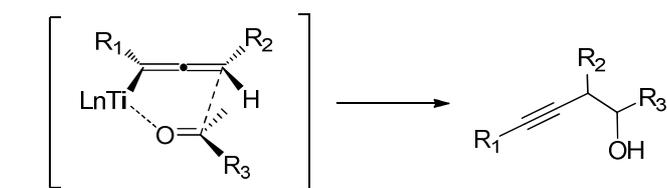
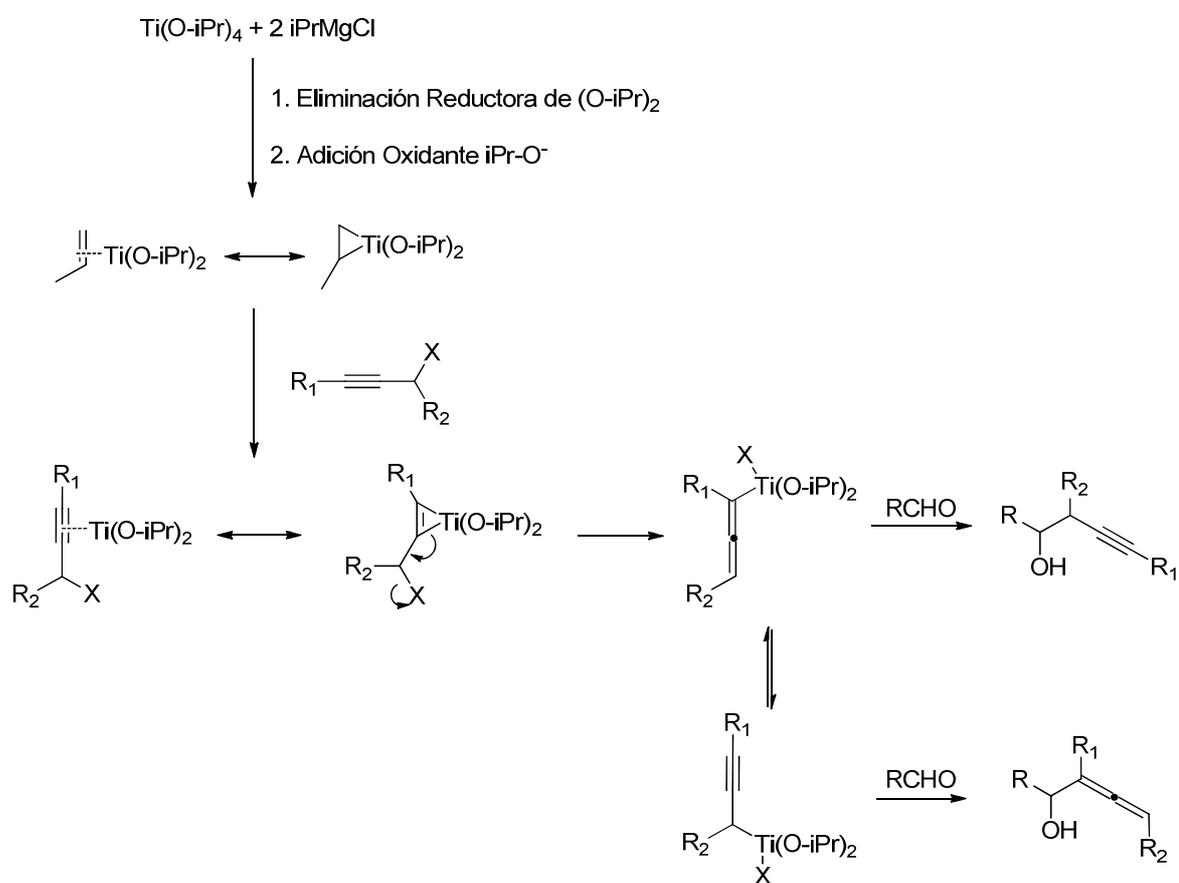
1.2.7 Titanio

En el grupo de Sato¹⁵⁴ se desarrolló una metodología en el año 1995 para la adición de haluros propargílicos a aldehídos empleando cantidades estequiométricas de un complejo de titanio (II) que se generaba *in situ* a partir de Ti(OiPr)₄ y iPrMgCl, por eliminación reductora de dos isopropóxidos y posterior adición oxidante del isopropilo (Esquema 98).

En este caso, obtuvieron una buena regioselectividad que dependiendo del sustrato propargílico empleado daba lugar al alcohol homopropargílico o alénico. El mecanismo propuesto se basa en la formación de un alenil titanio a partir de la coordinación del complejo de titanio al triple enlace como ya adelantaba en trabajos anteriores el grupo de

¹⁵⁴ T. Nakagawa, A. Kasatkin, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3207-3210

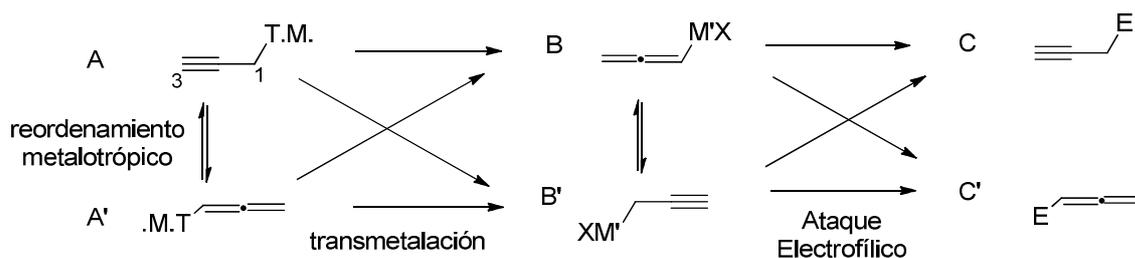
Yamamoto¹⁵⁵ (Esquema 99).



¹⁵⁵ a) M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2225-2227 b) Furata, K.; Ishiguro, M.; Haruta, R.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2768

1.2.8 Estaño

Cuando la reacción de propargilación o alenilación transcurre vía transmetalación, a partir del organometálico con un metal de transición (T.M.) a otro metal, existen diferentes caminos de reacción (Esquema 100) ya que existe la posibilidad de un reordenamiento metalotrópico en el primer organometálico (entre A y A') o en el segundo (B y B') y tanto la transmetalación como el ataque electrofílico pueden ser en el carbono 1 o 3 del nucleófilo ambidentado.

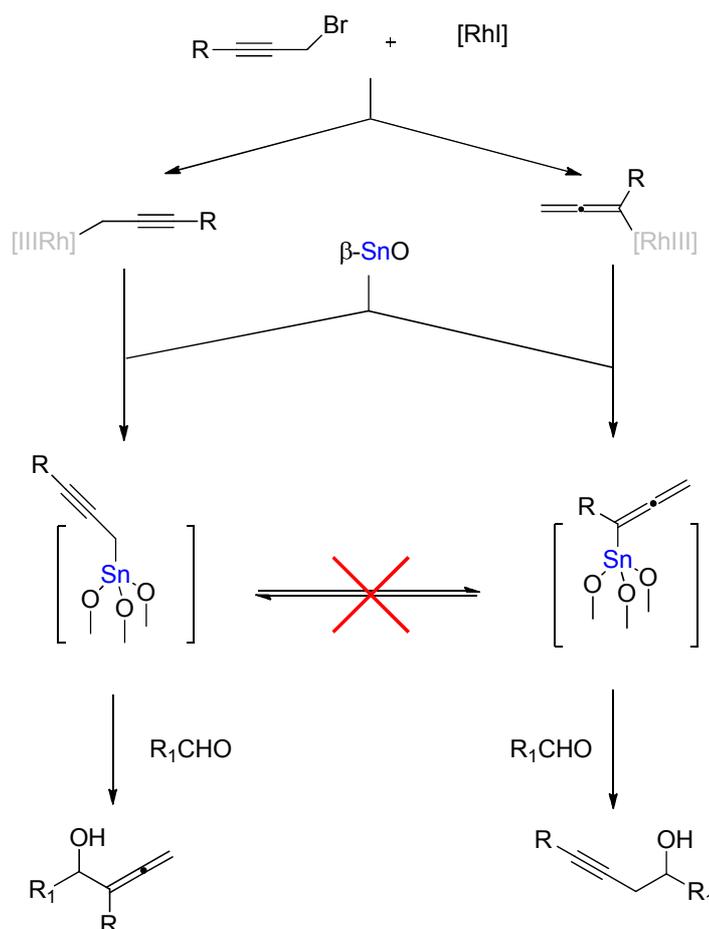


Esquema 100. Diferentes caminos de reacción posibles para la reacción de propargilación o alenilación.

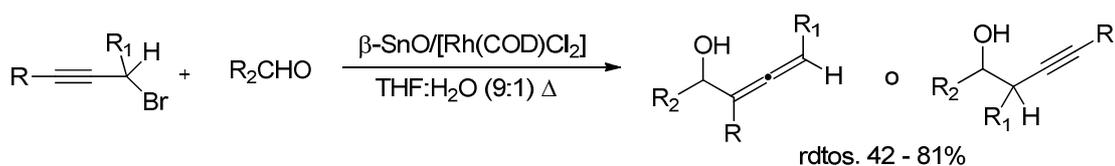
En 2004 Roy¹⁵⁶ y colaboradores presentaron un trabajo (Esquema 101) en el que a partir de un organometálico de Rh(I) propargílico o alénico que transmetalaba con un óxido de estaño tetragonal ($\beta\text{-SnO}$) eran capaces de formar selectivamente el alenil alcohol o el alcohol homopropargílico.

Esto sucede como vemos en el esquema 101, porque el reordenamiento no es posible en la segunda etapa, ya que el Sn se encuentra anclado a una matriz, y la primera etapa evita el reordenamiento, al prepararse el complejo organometálico por separado. De esta manera se obtiene un método que es capaz de producir alcoholes alénicos u homopropargílicos a partir de aldehídos con rendimientos entre moderados y buenos y muy buenas regioselectividades.

¹⁵⁶ Banerjee, M.; Roy, S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2137



Esquema 101. Propargilación o allenilación selectiva con Rh (I)/ Sn (II).

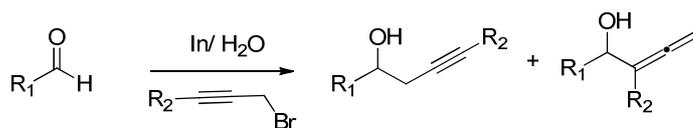


Esquema 102. Propargilaciones /allenilaciones con el sistema multimetalico Rh/ Sn.

1.2.9 Indio

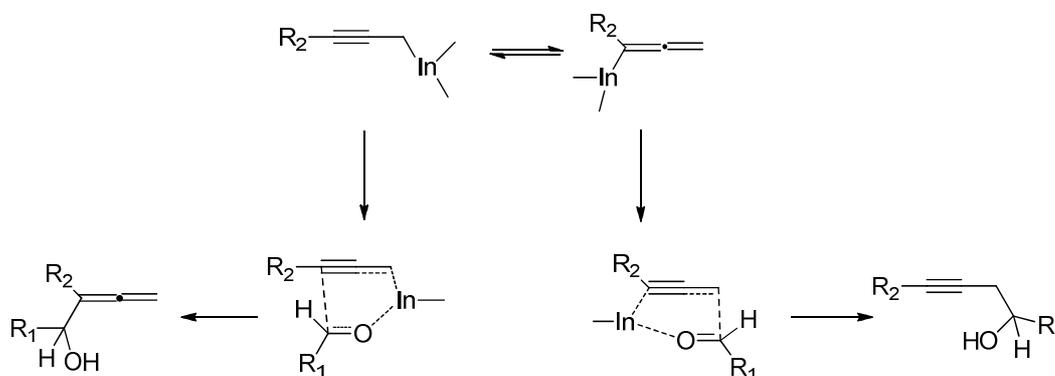
El grupo de Chan presentó un procedimiento en 1995 en el que el $In(0)$ en medio acuoso promovía el acomplamiento regioselectivo de aldehídos y bromuros propargílicos.

REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALENILACIÓN



Esquema 103. Propargilaciones o alenilaciones con In descrito por Chan y col.

La regioselectividad hacia alcohol homopropargílico o alénico dependía del sustituyente en γ del bromuro propargílico^{9,157}, de manera que si el bromuro propargílico es terminal ($R_2 = H$) se obtiene únicamente el alcohol propargílico y si está sustituido en la posición γ ($R_2 = Ph, TMS, Me$) se obtiene mayoritaria o exclusivamente el alcohol alénico. Esta regioselectividad se explica mediante un mecanismo que implica especies de propargil y alenil indio (Esquema 104), que recuerda al propuesto por Yamamoto para especies de titanio.^{155a,158}



Esquema 104. Mecanismo que explica la regioselectividad de las adiciones con In descritas por Chan y col.

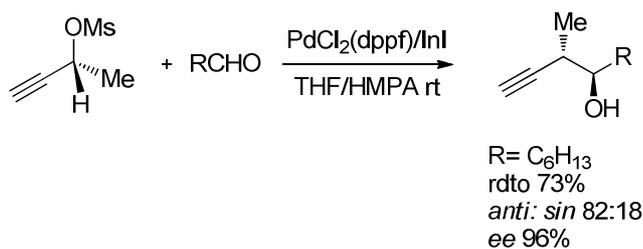
El complejo de indio de control cinético es el alenil-indio, de manera que cuando el bromuro de propargilo no está sustituido en R_2 se forma rápidamente el alenil-indio y reacciona con el carbonilo para dar el alcohol homopropargílico. En caso de bromuros de propargilo sustituidos en R_2 , la reacción con el aldehído no es tan rápida, pudiendo formarse el propargil-indio que es más estable, lo cual lleva a la formación del alcohol alénico.

Cuatro años más tarde el grupo de Marshall¹⁵⁹ presentó un trabajo en el que con una estrategia multimetálica Pd(II)/In(I) se podían adicionar diferentes propargilos quirales sobre aldehídos con buenos rendimientos y buena diastereo y enantioselectión.

¹⁵⁷ T. H. Chan, M. B. Isaac, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 919-924

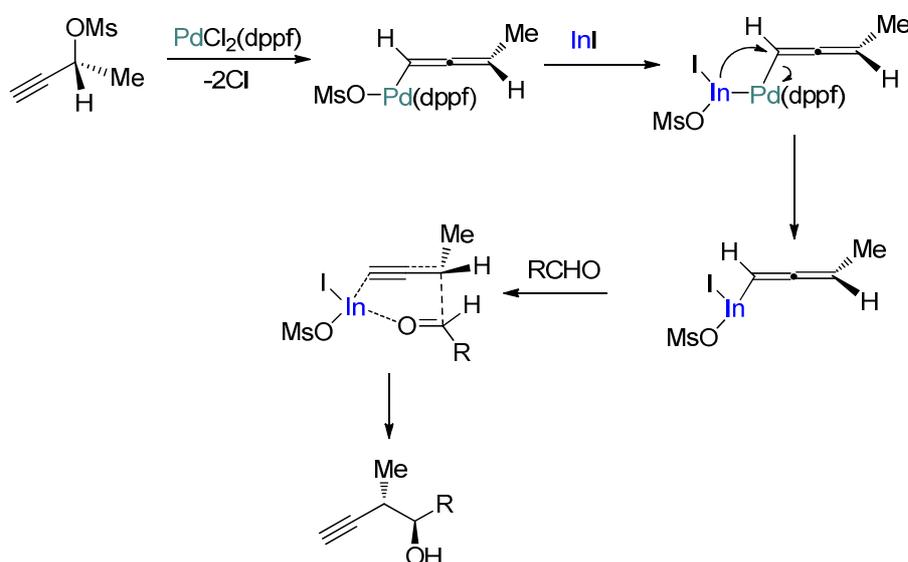
¹⁵⁸ Furata, K.; Ishiguro, M.; Haruta, R.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2768

¹⁵⁹ Marshall, J. A.; Grant, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 696.



Esquema 105. Formación de alcoholes homopropargílicos quirales con Pd (II)/ In (I).

El mecanismo que proponen es vía formación de un alenil-Pd(II) que transmetalata a un alenil-In que es el que se adiciona al aldehído, como vemos en el siguiente esquema.



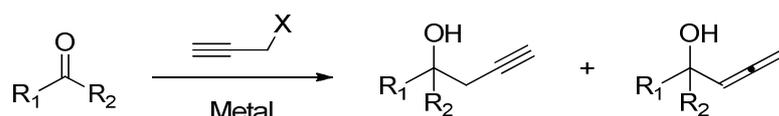
Esquema 106. Mecanismo de propargilación enantioselectiva propuesto por Marshal y col.

2. Objetivos

En resumen, existen numerosas transformaciones basadas en metales de transición que utilizan alquinos o alenos como sustratos,¹⁶⁰ por lo que las reacciones que permiten introducir estos grupos funcionales en un compuesto de partida cobran

¹⁶⁰ a) B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, 456, 485–488; b) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326–3350; c) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351–3378; d) Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3199–3222; e) V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4268–4315; f) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180–3211; g) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449; h) W. Zhang, J. S. Moore, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 93–120; i) A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4698–4745.

mucho interés. En este contexto, la síntesis de alcoholes alénicos y homopropargílicos derivada de la adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos sería un procedimiento sencillo, sin embargo los compuestos organometálicos propargílicos o alénicos son difíciles de preparar y manipular.¹⁶¹ Este problema se ve resuelto cuando se hace uso de un protocolo tipo Barbier, usando generalmente haluros propargílicos como pronucleófilos.¹⁶² Aunque como hemos visto esta transformación puede ser llevada a cabo por muchos metales (algunos de ellos tóxicos y caros) en la mayoría de los casos se obtienen mezclas de los regioisómeros propargílicos y alénicos.^{10a,152,163} Las reacciones heterogéneas también presentan problemas por la activación de la superficie metálica, que son obviamente indeseables desde un punto de vista práctico, además los estudios mecanísticos de estos sistemas son complejos y el desarrollo de procesos enantioselectivos a partir de ellos complicado. Por otra parte, las reacciones homogéneas tienen muchas ventajas; particularmente relacionadas con la relativa facilidad que presentan para controlar las condiciones de reacción. Teniendo esto en mente, pensamos que el titanoceno (III) podría dar lugar a propargilaciones y alenilaciones con buenos rendimientos y regioselectividades.



Esquema 107. Reacción de propargilación general en condiciones tipo Barbier.

Como resultado, mostramos aquí una adición de haluros de propargilo a aldehídos y cetonas nueva, eficiente y completamente regioselectiva. Que tiene lugar en condiciones suaves compatibles con numerosos grupos funcionales y produce únicamente el regioisómero homopropargílico. Además mostramos también la adición de haluros de alquinos internos a aldehídos y cetonas que produce el regioisómero homopropargílico o alénico en mayor proporción dependiendo del compuesto carbonílico de partida.

Por último llevamos a cabo diferentes estudios experimentales para elucidar el mecanismo de ambas reacciones.

¹⁶¹ H. P. Arcaya, K. Miyoshi, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3535–3538.

¹⁶² C. Blomberg, *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*, Springer, Berlin, **1993**.

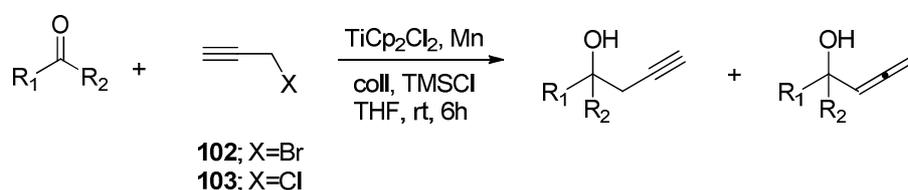
¹⁶³ a) P. Place, F. Delbecq, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3801–3802; b) T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 561–568; b) P. Wipf, S. Lim, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1654–1656.

3. Resultados y discusión

3.1 Reacciones de propargilación radicalaria catalizadas por titanoceno.

Propargilos terminales

Comenzamos nuestro estudio de las reacciones de propargilación radicalarias catalizadas por cloruro de bispentadienil titanio (III) haciendo uso de las condiciones de reacción previamente optimizadas para la alilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas catalizada por titanoceno (III), descritas previamente por nuestro grupo de investigación^{12b}. Escogimos varios aldehídos (Tabla 5) y estudiamos su reacción de propargilación empleando bromuro de propargilo (**102**).



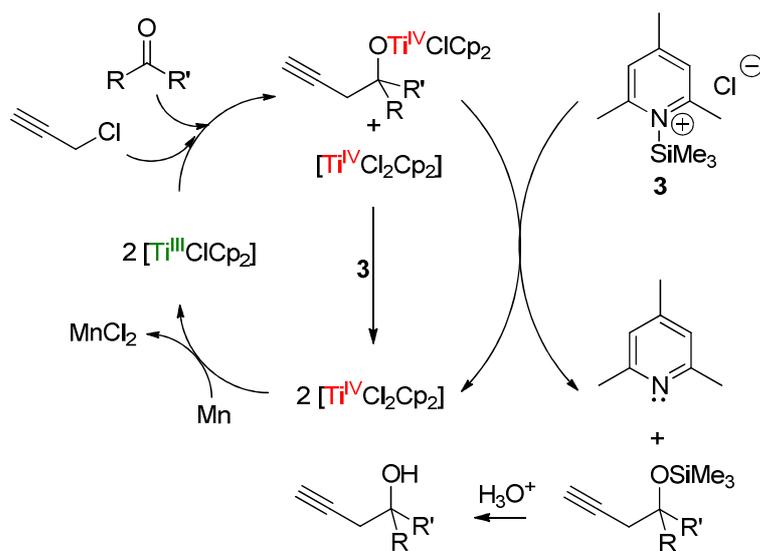
Esquema 108. Propargilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas.

Todas las reacciones tienen lugar en atmósfera inerte (Ar) con una duración de 6h, para ello se usa 1 mmol del aldehído de partida, bromuro de propargilo (**102**) (2 mmol), una cantidad subestequiométrica de Cp_2TiCl (0.2 mmol) y el regenerador de titanoceno (**3**) desarrollado por nuestro grupo⁴⁴. Esta mezcla regeneradora contiene 7 mmol de 2,4,6-colidina¹⁶⁴, y TMSCl (4 mmol). Los resultados se muestran en la Tabla 5.

El ciclo catalítico propuesto para la reacción de propargilación de compuestos carbonílicos catalizada por titanoceno (III) se muestra en el Esquema 109, en él podemos ver como el manganeso reduce el complejo de dicloro bispentadieniltitanio (IV) para formar la especie activa de Ti(III) un equivalente de este complejo es invertido en la formación del radical propargílico y el otro se coordinaría con el oxígeno del carbonilo favoreciendo el ataque del radical. Finalmente la especie regeneradora de cloruro de trimetilsilil colidinio (**3**) escinde el enlace oxígeno titanio reintroduciendo la especie de Ti(IV) en el medio de reacción y liberando el producto como un silil-éter, que da lugar al alcohol deseado por procesado en medio ácido.

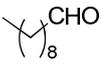
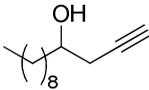
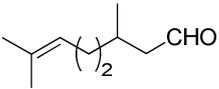
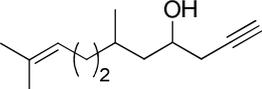
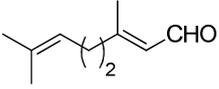
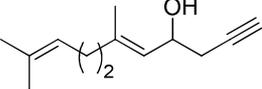
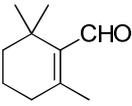
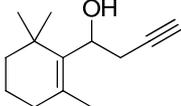
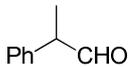
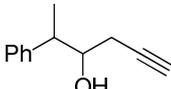
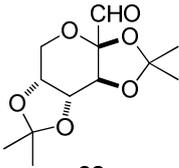
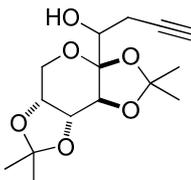
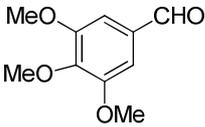
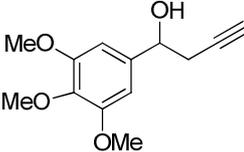
¹⁶⁴ Los excesos de 2,4,6-colidina y Mn pueden recogerse y reutilizarse tras la reacción.

REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALENILACIÓN

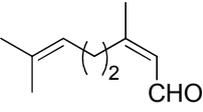
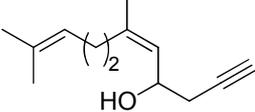
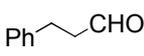
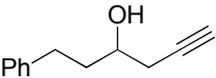
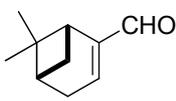
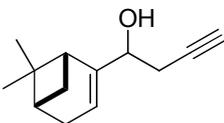
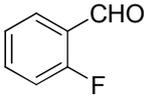
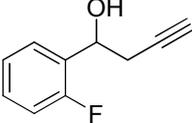
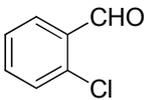
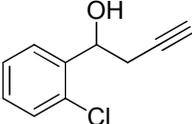
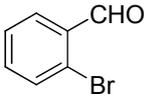
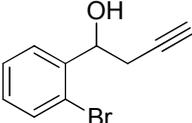
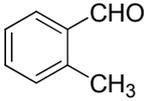
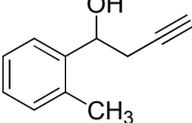


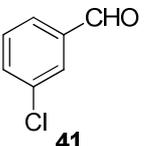
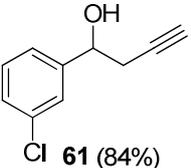
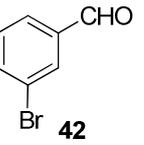
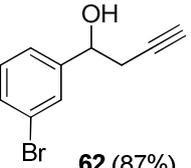
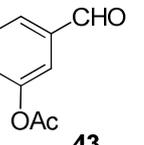
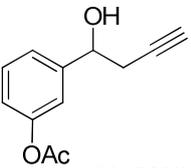
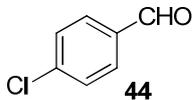
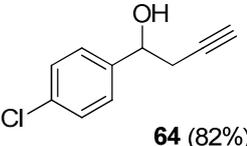
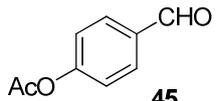
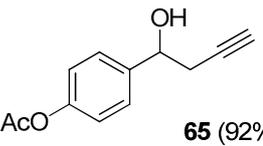
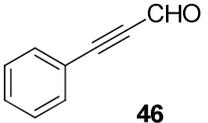
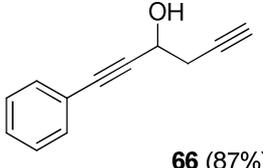
Esquema 109. Ciclo catalítico propuesto para las propargilaciones tipo Barbier catalizadas por titanoceno (III).

Tabla 5. Productos de propargilación de los aldehídos (4, 46) catalizados por titanoceno (III) usando bromuro de propargilo (102).

Entrada	Aldehído	Producto (rdto)
1	 4	 47 (96%)
2	 5	 48 (97%)^[a]
3	 6	 49 (57%)
4	 7	 50 (65%)
5	 8	 51 (80%)
6	 32	 52 (67%)^[b]
7	 33	 53 (90%)

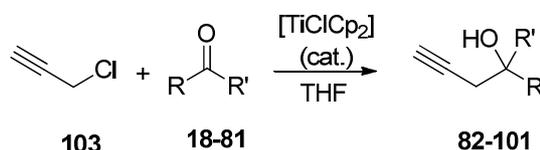
REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALENILACIÓN

Entrada	Aldehído	Producto (rdto)
8	 <p>34</p>	 <p>54 (83%)</p>
9	 <p>35</p>	 <p>55 (46%)</p>
10	 <p>36</p>	 <p>56 (35%)</p>
11	 <p>37</p>	 <p>57 (66%)</p>
12	 <p>38</p>	 <p>58 (57%)</p>
13	 <p>39</p>	 <p>59 (83%)</p>
14	 <p>40</p>	 <p>60 (90%)</p>

Entrada	Aldehído	Producto (rdto)
15	 <p>41</p>	 <p>61 (84%)</p>
16	 <p>42</p>	 <p>62 (87%)</p>
17	 <p>43</p>	 <p>63 (99%)</p>
18	 <p>44</p>	 <p>64 (82%)</p>
19	 <p>45</p>	 <p>65 (92%)</p>
20	 <p>46</p>	 <p>66 (87%)</p>

[a] mezcla de isómeros 1:1; [b] mezcla 3 :2 de epímeros R y S en C-1'

Los resultados que se presentan en esta tabla sugieren que el procedimiento de propargilación con titanio tipo Barbier puede convertirse en un método general para la síntesis quimioselectiva de alquinos terminales a partir de aldehídos, ya que evita la formación de alenos que se encuentran usualmente en los métodos de propargilación descritos con anterioridad.^{22,165} Además, se observa una considerable estéreo-selectividad en la propargilación del aldehído α -sustituído **8** (ratio de isómeros *syn/anti* 9/1) lo que puede explicarse según la regla de Cram.¹⁶⁶ Hay que destacar que la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, en condiciones suaves compatibles con multitud de grupos funcionales, como alquinos conjugados, ésteres, fluoruros, cloruros y bromuros. Además la reacción funciona bien con aldehídos aromáticos *o*-, *m*- y *p*-sustituídos. Una vez comprobado que nuestro método de propargilación tipo Barbier funciona de forma excelente sobre aldehídos de distinta naturaleza, nos propusimos extender este proceso a la propargilación de cetonas. Es importante indicar que apenas existen métodos de propargilación de este tipo de compuestos^{151,167} y que incluso procesos altamente eficientes para la propargilación de aldehídos como la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi catalizada por Cr(II), son incapaces de llevar a cabo la propargilación de cetonas. Por ello, la consecución de este objetivo supondría un avance importante en el campo de las reacciones de propargilación tipo Barbier. Para ello, tratamos a una serie de cetonas (Tabla 6) con las mismas condiciones de reacción empleadas en el caso de la propargilación de aldehídos. Aunque en este caso, se empleó cloruro de propargilo **103** como pronucleófilo, que da mejores resultados que el correspondiente bromuro en la propargilación de cetonas. Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 110 y la Tabla 6.



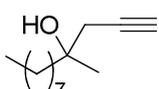
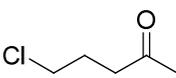
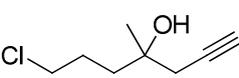
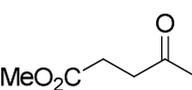
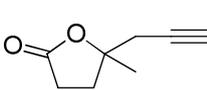
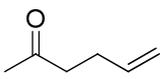
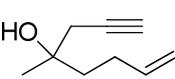
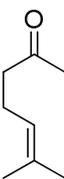
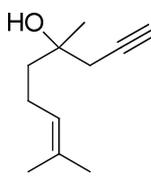
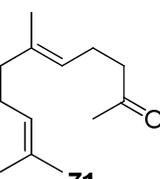
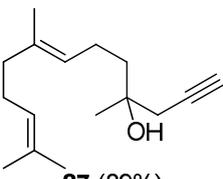
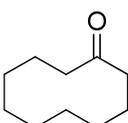
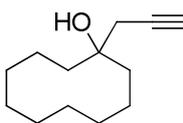
Esquema 110. Propargilación tipo Barbier de las cetonas 24-63.

¹⁶⁵ a) C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1914–1937; b) R. Baker, M. A. Brimble, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3311–3314; c) L.W. Bieber, M. F. da Silva, R. C. da Costa, L. O. S. Silva, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3655–3658; d) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragonzillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5208–5216; e) M. Banerjee, S. Roy, *Chem. Commun.* **2003**, 534–535; f) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiera, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokohama, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904–3912.; g) D. L. Usanov, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8169–8172; h) K. C. Harper, M. S. Sigman, *Science* **2011**, 333, 1875–1878.

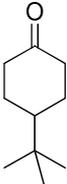
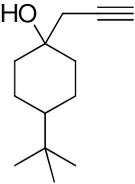
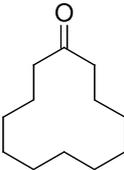
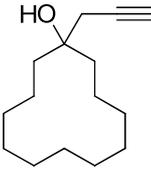
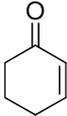
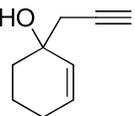
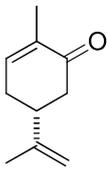
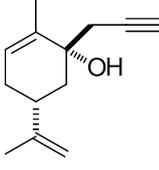
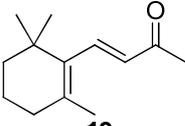
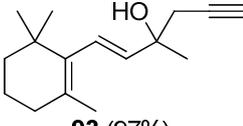
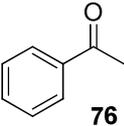
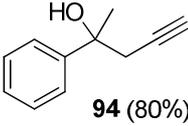
¹⁶⁶ a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1952**; 74(23); 5828–5835; b) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2001**, part A, pp 174-175; c) A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191-1223.

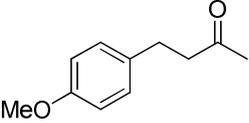
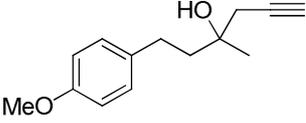
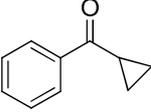
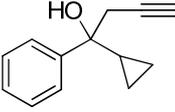
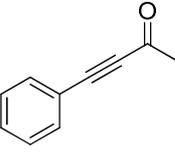
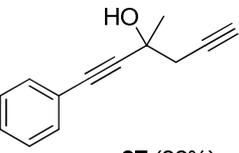
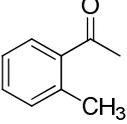
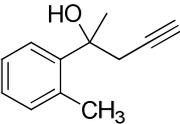
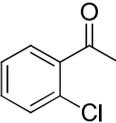
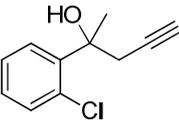
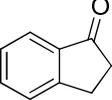
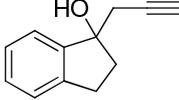
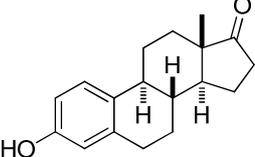
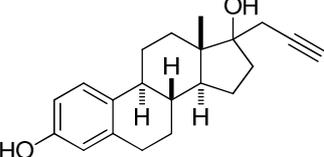
¹⁶⁷ J. J. Miller, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2752.

Tabla 6. Productos de propargilación de diversas cetonas catalizadas por titanoceno (III) usando cloruro de propargilo 103.

Entrada	Cetona	Producto (rdto)
1	 18	 82 (91%)
2	 67	 83 (64%)
3	 68	 84 (63%)
4	 69	 85 (85%)
5	 70	 86 (96%)
6	 71	 87 (89%)
7	 72	 88 (73%)

REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALENILACIÓN

Entrada	Cetona	Producto (rdto)
8	 <p>73</p>	 <p>89 (83%)^[a]</p>
9	 <p>24</p>	 <p>90 (70%)</p>
10	 <p>74</p>	 <p>91 (63%)</p>
11	 <p>75</p>	 <p>92 (81%)</p>
12	 <p>19</p>	 <p>93 (97%)</p>
13	 <p>76</p>	 <p>94 (80%)</p>

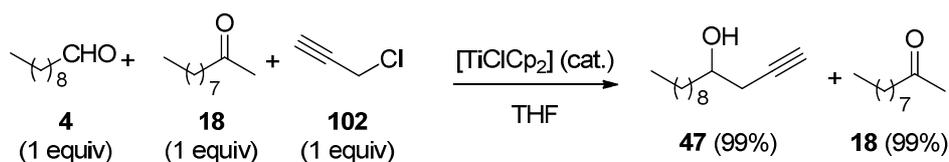
Entrada	Cetona	Producto (rdto)
14	 21	 95 (70%)
15	 22	 96 (100%)
16	 77	 97 (80%)
17	 78	 98 (53%)
18	 79	 99 (99%)
19	 80	 100 (92%)
20	 81	 101 (85%)

Los resultados que se muestran en la Tabla 6 confirman que el procedimiento de propargilación tipo Barbier catalizado por titanio es también válido para la propargilación selectiva de cetonas alifáticas, aromáticas y α,β -insaturadas, dando lugar a alcoholes homopropargílicos terciarios con rendimientos de entre 53-100%.

El pronucleófilo cloruro de propargilo **103** conduce siempre a mejores rendimientos que el bromuro **102** en el caso de propargilación de cetonas. En este caso tampoco se encuentra ningún resto de la reacción lateral de alenilación. Además cabe destacar la regio- y estereoselectividad de la reacción de propargilación de la carvona **75** que da como único producto de una adición axial el alcohol homopropargílico **92**. Está descrito en la bibliografía¹⁶⁸ que el estado de transición (TS) en una adición axial de nucleófilos organometálicos a ciclohexanonas tiene menor energía que el mismo en una adición ecuatorial. Esto se hace especialmente relevante en el caso de la carvona, puesto que el grupo metilo presenta un impedimento estérico adicional en el plano ecuatorial.¹⁶⁹ Además, el comportamiento estereoquímico de nuestro método de propargilación sugiere que la reacción tiene lugar vía una adición 1,2 de un derivado de titanoceno voluminoso (como explicaremos en la parte del estudio mecanístico).

Del mismo modo que con los aldehídos, la propargilación radicalaria tipo Barbier catalizada por titanio de cetonas se llevó a cabo a temperatura ambiente, en condiciones suaves, compatibles con multitud de grupos funcionales, incluyendo alquenos, alquenos y alquinos conjugados, y cloruros.

Visto esto nos preguntamos si la reacción era capaz de discriminar entre aldehídos y cetonas, ya que la selectividad es una de las propiedades más deseables para un método de síntesis orgánica.¹⁷⁰ Los resultados de este experimento los mostramos en el Esquema 111, que indica que la propargilación del decanal **4** con bromuro de propargilo **102** como pronucleófilo fue mucho más rápida que la de la 2-decanona **18**. Este fenómeno puede ser tenido en cuenta para la propargilación quimioselectiva de aldehídos en presencia de cetonas.



Esquema 111. Propargilación quimioselectiva del decanal.

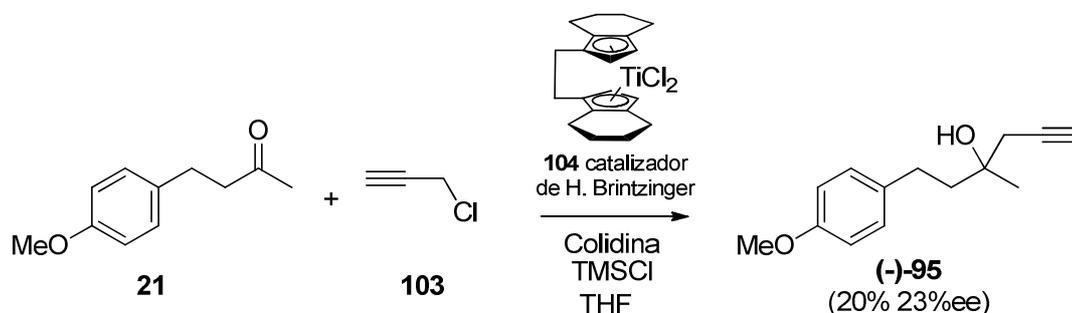
¹⁶⁸ Y.-D. Wu, K. N. Houk, J. Florez, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3656-3664.

¹⁶⁹ L. Zhao, D. J. Burnell, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291-3294

¹⁷⁰ a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.

3.2 Versión enantioselectiva

Por último se pensó que sería muy deseable el desarrollo de una versión enantioselectiva del proceso de propargilación anteriormente comentado. En un ensayo preliminar se utilizó el complejo de titanio quirral desarrollado por H. Brintzinger **104** sobre la 4-(4-metoxifenil) butan-2-ona **21** para obtener el alcohol homopropargílico **95** (Esquema 112). Aunque tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico de esta reacción es algo escaso, el hecho de que se observe inducción asimétrica nos indica que el complejo de titanio participa activamente en la formación del nuevo enlace carbono-carbono de la molécula y por tanto nos alienta a la búsqueda de nuevos catalizadores de organotitanio (III) con ligandos quirales en su estructura, que pudieran promover esta reacción con mejores rendimientos y excesos enantioméricos.

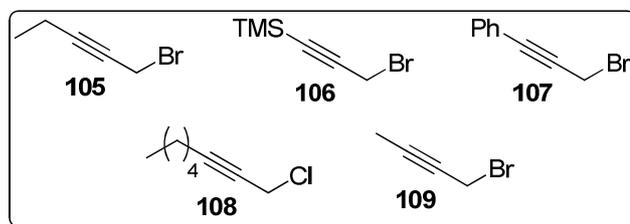
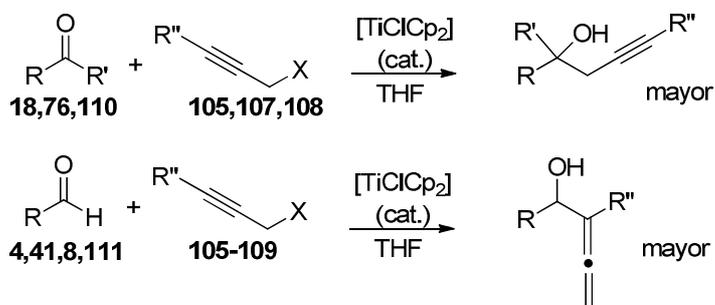


Esquema 112. Propargilación enantioselectiva con el catalizador de titanio quirral de Brintzinger.

3.3 Reacciones de propargilación radicalaria catalizadas por titanoceno.

Propargilos sustituidos.

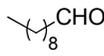
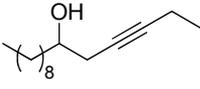
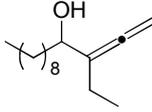
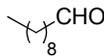
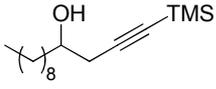
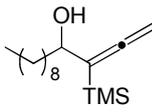
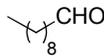
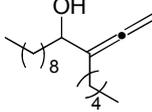
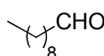
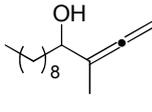
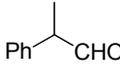
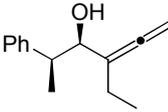
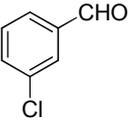
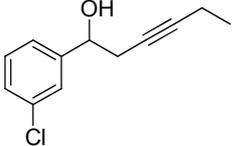
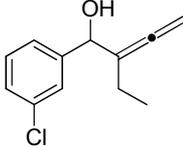
Animados por los excelentes resultados obtenidos en la propargilación de aldehídos y cetonas empleando los haluros propargílicos **102** y **103**, nos planteamos la posibilidad de extender nuestro método usando alquinos internos^{87b}, implementando así una metodología que permite a través de la formación de un nuevo enlace C-C la introducción de un resto propargílico en la molécula con tantos carbonos más como se desee. Para ello escogimos los haluros propargílicos **105-109** como pronucleófilos. Esta reacción dio los resultados esperados (alcoholes homopropargílicos con una pequeña cantidad de aleno en algunos casos) con las cetonas **18**, **76** y **110** (Esquema 113, tabla 3), sin embargo en la reacción de los aldehídos **4**, **41**, **8** y **111** con los mismos pronucleófilos, dio lugar mayoritariamente a α -hidroxi-alenos acompañados de pequeñas cantidades de alquino en algunos casos. (Esquema 113, Tabla 7)



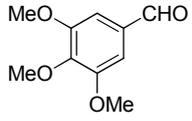
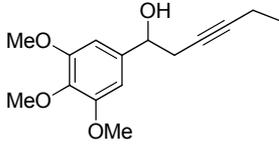
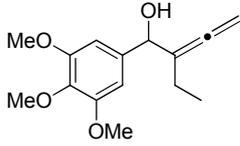
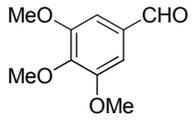
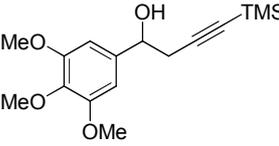
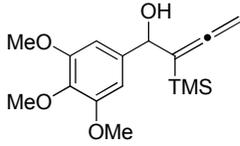
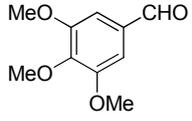
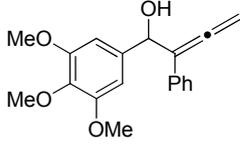
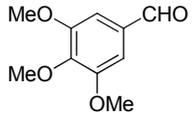
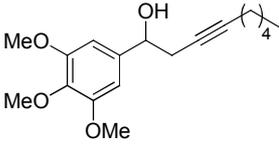
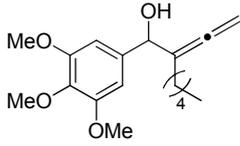
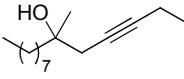
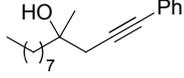
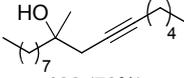
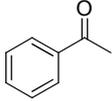
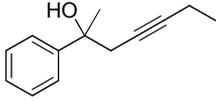
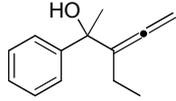
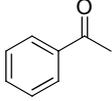
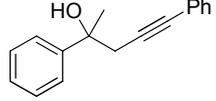
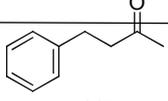
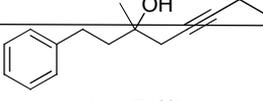
Esquema 113. Síntesis de alcoholes homopropargílicos internos y alfa-hidroxi-alenos catalizada por titanoceno

(III).

Tabla 7. Productos de propargilación de aldehídos y cetonas con los haluros 86-90.

Entrada	Carbonilo	Pronucleófilo	Productos (rdto %)	
1		105		
	4		112 (10%)	113 (60%)
2		106		
	4		114 (8%)	115 (63%)
3		108	—	
	4			116 (91%)
4		109	—	
	4			117 (70%)
5		105	—	
	8			118 (71%)
6		105		
	41		119 (19%)	120 (66%)

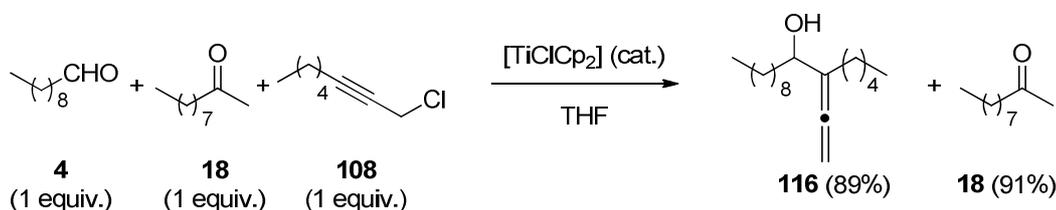
REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALENILACIÓN

Entrada	Carbonilo	Pronucleófilo	Productos (rdto %)
7	 111	105	 121 (16%)  122 (51%)
8	 111	106	 123 (20%)  124 (43%)
9	 111	107	 125 (84%)
10	 111	108	 126 (20%)  127 (61%)
11	 18	105	 128 (62%)
12	 18	107	 129 (34%) (trazas de aleno)
13	 18	108	 130 (79%)
14	 76	105	 131 (44%)  132 (22%)
15	 76	107	 133 (36%)
16	 110	105	 134 (71%)

La diferencia de comportamiento entre la propargilación de aldehídos y cetonas resulta muy interesante y la discutiremos más adelante en el estudio mecanístico. Dejando aparte este tipo de consideraciones, tenemos que subrayar que esta reacción constituye un nuevo método de síntesis de α -hidroxi-alenos a partir de aldehídos, lo que resulta interesante ya que este motivo estructural está presente en diferentes productos naturales bioactivos cuya síntesis es difícil de reproducir.¹⁷¹

Además, nuestro método requiere sólo cantidades catalíticas de un complejo de titanio estable, tiene lugar a temperatura ambiente, en condiciones suaves y es compatible con numerosos grupos funcionales.

Finalmente ensayamos, con éste método, la alenilación quimioselectiva del decanal en presencia de 2-decanona utilizando un cloro-alquino interno **108** como pronucleófilo (Esquema 114). Obtuvimos como resultado un 89% del α -hidroxi-aleno número **116** junto con la 2-decanona que no había reaccionado.



Esquema 114. Síntesis quimioselectiva de α -hidroxi-alenos catalizada por titanoceno (III).

3.4 Reacciones de propargilación radicalaria catalizadas por titanoceno.

Estudio mecanístico.

En estados muy tempranos de nuestro estudio realizamos diferentes experimentos en los que tratábamos un alquino interno con el complejo de titanoceno (III) y llevábamos a cabo el procesado de la reacción con agua pesada para atrapar el radical formado y hacer un seguimiento de la reacción por resonancia magnética nuclear. El objeto de esto era dilucidar cuál de los dos radicales del híbrido en resonancia del radical propargilo (Esquema 115) se formaba antes y cual era más estable.



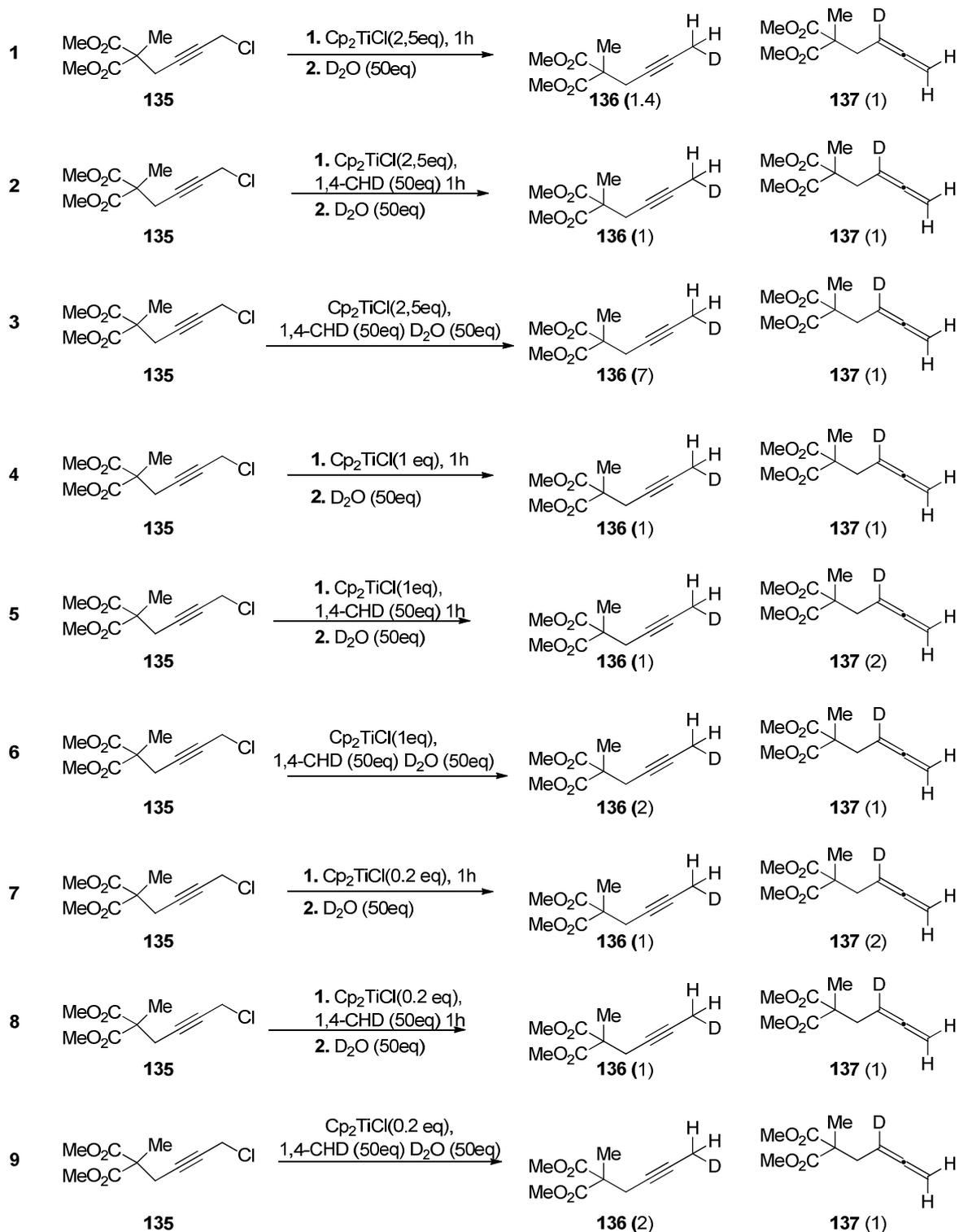
Esquema 115. Resonancia del radical propargilo entre los carbonos 1 y 3.

Para ello, sintetizamos el compuesto con triple enlace **135** que elegimos por ser de fácil acceso y no muy volátil y lo hicimos reaccionar con el complejo de titanoceno (III) en diferentes condiciones (Esquema 116). En primer lugar (entradas 1-3 del Esquema 116) empleamos el complejo de titanoceno (III) en condiciones supraestequiométricas (2.5

¹⁷¹ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196-1216

equiv.) de forma que el regenerador de TMSCl/colidina **3** no fuese necesario. Una vez generada la especie activa por agitación con manganeso se añade el compuesto halogenado **135** y se estudia la formación del radical, atrapándolo bien con 1,4-CHD o con deuterio por transferencia de átomo de deuterio desde el deuterocomplejo de titanoceno que se forma.^{55,172} Las entradas 4-6 del Esquema 116 muestran el mismo procedimiento pero con 1 equiv. de complejo de titanoceno (III) y las entradas 7-9 repiten el procedimiento pero en presencia de cantidades subestequiométricas de titanio (0.2 equiv.) y regenerador de TMSCl/colidina **3**. Bajo los productos obtenidos en cada reacción se puede leer el número que les corresponde en esta memoria y entre paréntesis la ratio que existe entre ellos (1 parte a 2 partes por ejemplo).

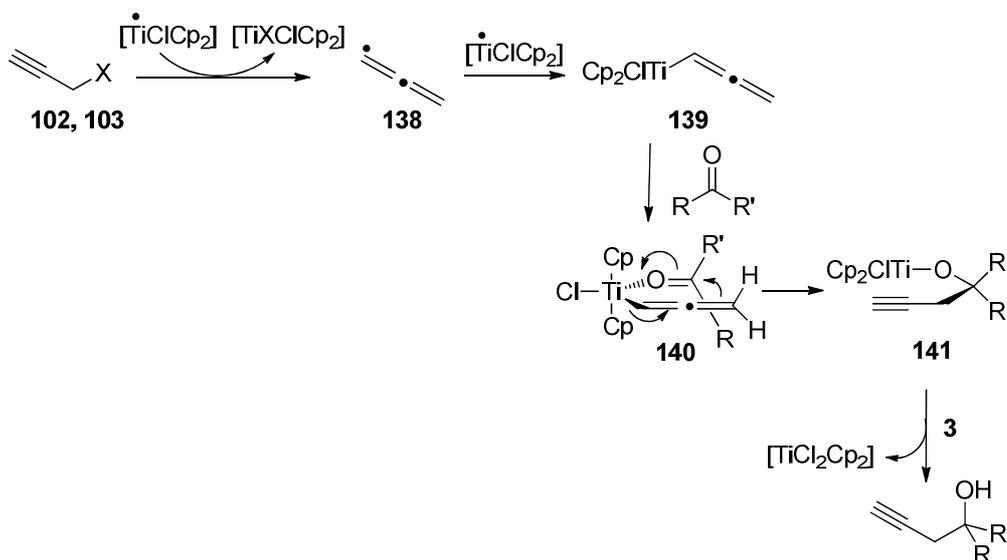
¹⁷²a) J. Jin, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7901-7905; b) A. Gansäuer, M. Behlendorf, A. Cangönül, C. Kube, J. M. Cuerva, J. Friedrich, M. van Gastel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3266-3270



Esquema 116. Ensayos mecanísticos sobre el radical propargílico formado por titanoceno (III).

Estos resultados nos indicaron que los carbonos 1 y el 3 del radical propargilo (híbrido de resonancia con el radical en las dos posiciones) tienen una reactividad similar frente Cp_2TiCl y 1,4-CHD. Sin embargo la reactividad del carbono 1 frente al acudeuterocomplejo de titanio es mucho mayor que la del carbono 3.

Para ahondar en nuestro estudio metodológico, un esclarecimiento del mecanismo de la reacción se hacía cada vez más acuciente, de esta manera empezamos estudiando las reacciones de propargilos terminales **102** y **103** con aldehídos y cetonas (Tabla 5 y Tabla 6) que como vimos daban únicamente el alcohol homopropargílico en todos los casos. Estos resultados pueden explicarse por la formación de un alenil radical **138** mediante ataque del complejo de titanoceno activo al pronucleófilo, que sería atrapado por una segunda especie $[\text{TiClCp}_2]$ para formar un complejo organometálico de alenil-titanio **139** que podría atacar al compuesto carbonílico mediante un intermedio cíclico de seis miembros **140** (Esquema 117) de manera similar a la propuesta anteriormente para las propargilaciones tipo Nozaki-Hiyama-Kishi^{153,173}



Esquema 117. Mecanismo propuesto para la formación selectiva de alcoholes homopropargílicos.

Para comprobar esta hipótesis hicimos reaccionar el cloruro de propargilo **103** con $[\text{TiClCp}_2]$ en THF-d_8 en ausencia de compuesto carbonílico y, después de agitar durante una hora, analizamos la mezcla de reacción por RMN. El espectro de RMN de ^{13}C mostraba unas señales a 78.2 (CH_2), 122.2 (CH) y 218.1 (C) ppm que pueden ser asignadas a un complejo organometálico de alenil-titanoceno como el **139**, apoyando el mecanismo propuesto en el Esquema 117, y no se observó ninguna señal que pudiera ser asignada a un complejo de propargil-titanoceno que podría formarse también.

¹⁷³ b) D. L. Usanov, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8169-8172; c) K. C. Harper, M. S. Sigman, *Science* **2011**, *333*, 1875-1878

Este mecanismo (Esquema 117) puede también explicar la quimioselectividad hacia aldehídos (Esquema 111). Nosotros postulamos que el estado de transición entre **140** y **141** podría involucrar a seis electrones deslocalizados en un reordenamiento plano (Figura 14). Desde un punto de vista termodinámico, esto representaría una situación favorable, y de hecho nuestras reacciones producen excelentes resultados a temperatura ambiente. Dicho esto, en el caso de cetonas los sustituyentes R y R' son grupos alquilo o arilo y se encuentran ambos eclipsados por los átomos de hidrógeno adyacentes, en el caso de aldehídos sin embargo, uno de los dos grupos (R o R') es un átomo de hidrógeno y por tanto sólo un grupo voluminoso arilo o alquilo se encuentra eclipsado. Así, el impedimento estérico en el estado de transición es menor para los aldehídos y consecuentemente la energía de activación sería menor y la velocidad de reacción mayor que para las cetonas.

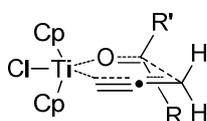
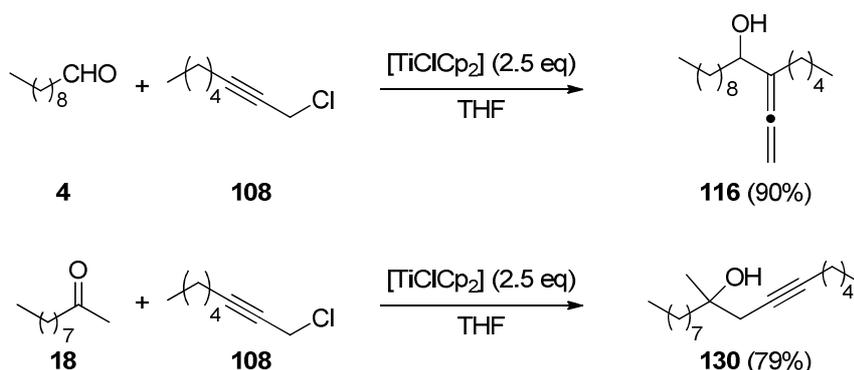


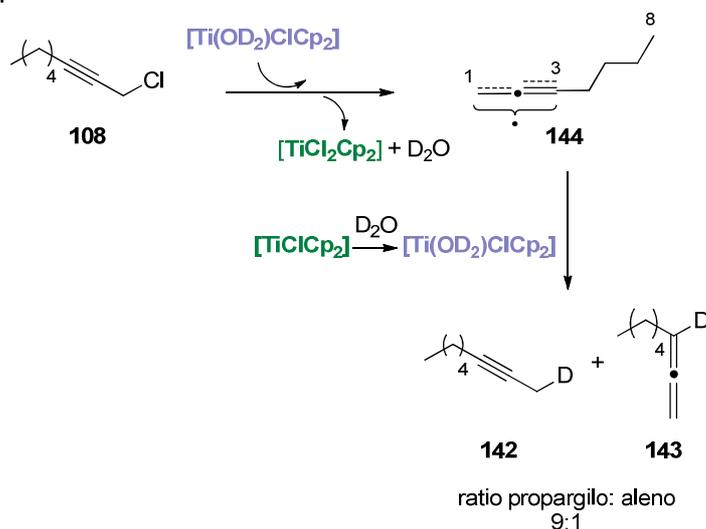
Figura 14. Estado de transición propuesto entre los compuestos **140** y **141**.

Este mecanismo (Esquema 117) no puede, sin embargo, explicar la formación de α -hidroxi-alenos a partir de aldehídos (Tabla 7). Por tanto nos propusimos esclarecer la diferencia entre la reacción de propargilación tipo Barbier con titanoceno (III) de aldehídos y cetonas con los pronucleófilos sustituidos **105-109**. Dado que el sistema catalítico basado en titanoceno (III) envuelve muchas variables y en consecuencia los resultados experimentales pueden ser muy complicados de interpretar de manera inequívoca, decidimos ensayar la reacción del decanal **4** y la 2-decanona **18** con el pronucleófilo no terminal **108**, con cantidades supraestequiométricas de $[\text{TiClCp}_2]$, simplificando así el sistema de reacción, ya que se evita incluir el sistema regenerador de titanoceno (TMSCl/ colidina **3**, Esquema 109). Con alegría descubrimos que los resultados obtenidos bajo estas condiciones no diferían en mucho de aquellos obtenidos con el sistema catalítico (Tabla 7). Estas observaciones no sólo nos permitieron hacer uso de un sistema más simple para nuestros estudios mecanísticos sino que nos sugirieron también que las proporciones relativas del dímero y monómero del complejo de titanio en el equilibrio $[\text{TiClCp}_2] \rightleftharpoons [(\text{TiClCp}_2)_2]$,^{30b,c,d} no afectan sustancialmente al mecanismo de reacción.



Esquema 118. Acoplamiento del decanal 4 y la 2-decanona 18 con el haluro 108 mediado por titanoceno (III).

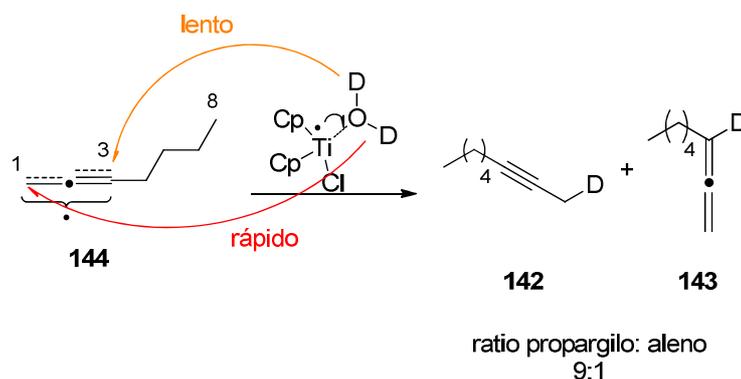
La formación de α-hidroxi-alenos a partir de aldehídos puede ser explicada por ataque directo de un radical alenilo de manera similar a lo que ocurre con radicales prenilo y algunos aldehídos,^{12b} de manera que nos propusimos atrapar estos radicales alenilo. Como se conoce que diversos radicales pueden ser reducidos por transferencia de átomo de hidrógeno (HAT) desde el acuocomplejo de titanio [Ti(OH₂)ClCp₂],^{55a,b,172a,c} tratamos el haluro de propargilo **108** con el acuodeuterocomplejo [Ti(OD₂)ClCp₂] que es de color azul oscuro, preparado in situ a partir de [TiClCp₂] (verde claro) y D₂O (Esquema 119). De este modo obtuvimos una mezcla 9/1 de los isotopémeros **142** y **143** con una incorporación de deuterio (DI) mayor del 95% en ambos compuestos. Hay que señalar que no se encontró en ningún caso producto de dimerización (por análisis GC-MS) lo que indica que en las condiciones experimentales ensayadas la transferencia de átomo de deuterio (DAT) fue más rápida que el posible acoplamiento radicalario tipo Wurtz, que podría haber llevado a la formación de dímeros.



Esquema 119. Reacción del haluro 108 con el deuterioacuocomplejo de titanoceno (III).

Esta es la primera evidencia que sugiere que, en contraste con los radicales bencílicos y

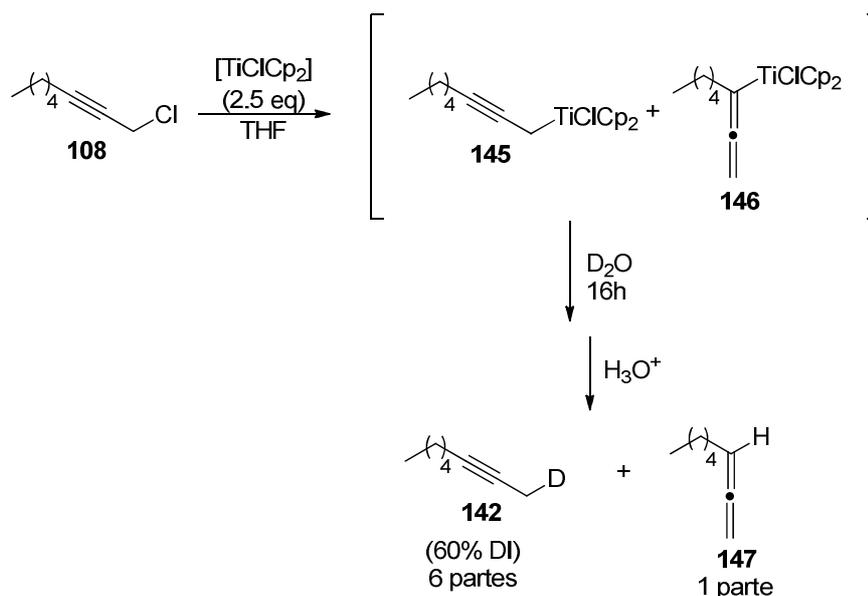
alílicos^{55c} los radicales propargílicos pueden ser reducidos de manera efectiva por transferencia de átomo de hidrógeno a partir del agua en una reacción promovida por $[\text{TiClCp}_2]$. Además, las proporciones relativas **142/143** indican que la posición C-1 del radical **144** es más reactiva que la C-3 frente a $[\text{Ti}(\text{OD}_2)\text{ClCp}_2]$ (Esquema 120). En otras palabras la energía de activación de la transferencia de átomo de deuterio a C-1 es sustancialmente menor que la misma para C-3



Esquema 120. Transferencia de átomo de deuterio desde el complejo de titanio al radical propargílico **144**.

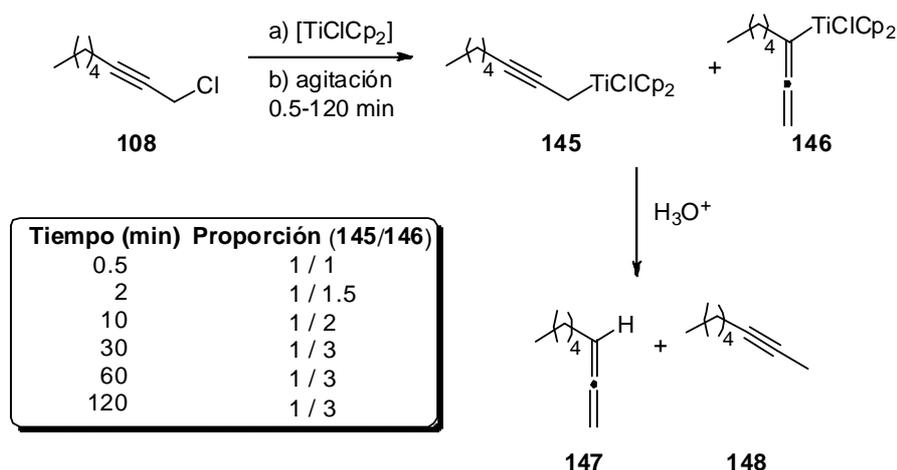
Estos resultados ponen en duda la posibilidad de que sea un ataque radicalario directo el responsable de la formación de α -hidroxi-alenos en la propargilación de aldehídos con pronucleófilos no terminales. En cualquier caso, como se conoce que los aldehídos conjugados son más susceptibles de sufrir el ataque de radicales libres generados por $[\text{TiClCp}_2]$ que los no conjugados^{12b} no se puede descartar la posibilidad de que se formen en pequeña cantidad alcoholes homopropargílicos (Tabla 7) derivados de un ataque del radical propargílico **144** sobre aldehídos aromáticos.

Una segunda manera de explicar la formación de los α -hidroxi-alenos puede ser vía intermedios propargil-titanio. Para estudiar estos potenciales intermedios organometálicos, tratamos el cloruro de propargilo **108** con una cantidad supra estequiométrica de $[\text{TiClCp}_2]$ a la que añadimos agua pesada cuando todo el producto de partida se había consumido (seguimiento por TLC) y dejamos agitar durante 16h. Como resultado obtuvimos una mezcla 1/6 de aleno **129** y alquino marcado con deuterio **143** que presentaba una incorporación de deuterio del 60% (Esquema 121)



Esquema 121. Hidrólisis del complejo de propargil titanio promovida por agua pesada.

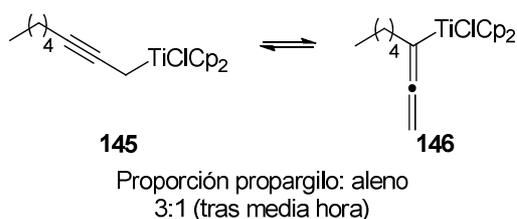
Estas observaciones nos indican que el complejo de allenil-titanio **146** es inerte frente a la hidrólisis neutra en estas condiciones y más robusto por tanto que el propargil-titanio **145** un 60% del cual sufrió la deuterólisis en condiciones neutras. Teniendo estos resultados en mente programamos una serie de seis experimentos que consisten en tratar el pronucleófilo **108** con $[\text{TiClCp}_2]$ y procesar la reacción con hidrólisis ácida después de diferentes períodos de tiempo, 0.5, 2, 10, 30, 60 y 120 minutos (Esquema 122).



Esquema 122. Preparación e hidrólisis de la mezcla de organometallics 145/146.

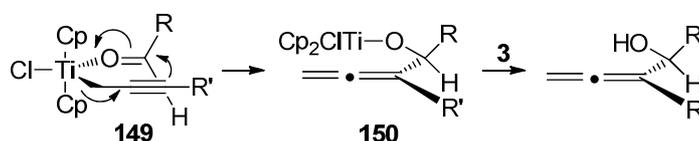
Con esta estrategia obtuvimos mezclas de los productos **145** y **146** con los siguientes

ratios 1/1, 1/1.5, 1/2, 1/3, 1/3 y 1/3 respectivamente. Estos resultados sugieren que a los 30 segundos después de la adición de $[\text{TiClCp}_2]$, se ha formado una mezcla equimolecular de los complejos **145** y **146**. Esta mezcla evoluciona paulatinamente hacia un equilibrio en el que predomina el complejo **146** en una proporción 3 a 1 (Esquema 123). Este equilibrio se alcanza en menos de media hora tras la adición de $[\text{TiClCp}_2]$. Estos equilibrios entre complejos de propargil y alenil titanio han sido propuestos anteriormente,¹⁵⁴ pero nuestros resultados presentan la primera evidencia experimental que apoya esta hipótesis y determina las proporciones relativas de la mezcla en equilibrio **145/146**.



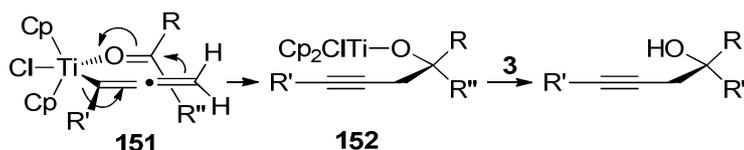
Esquema 123. Equilibrio entre los complejos **145** y **146**.

En este contexto no es demasiado suponer que los α -hidroxi-alenos **113**, **115-118**, **120**, **122**, **124**, **125**, **127** y **132** (Tabla 7) pueden haberse formado por reacción entre un complejo de propargil-titanio del tipo **145** y el correspondiente aldehído vía intermedio tipo **149** como el que se muestra en el Esquema 124.



Esquema 124. Mecanismo propuesto para la formación selectiva de alfa-hidroxi-alenos.

Por otra parte, la reacción de las cetonas **18**, **76** y **110** dio lugar principalmente a alcoholes homopropargílicos **112**, **114**, **149**, **121**, **123**, **126**, **128-131** **133** y **134** (Tabla 7) cuya formación no puede explicarse vía intermedios tipo el **149**, sino que estos productos derivarían de una especie alenil-titanio como la **146** vía un intermedio del tipo **151** (Esquema 125)



Esquema 125. Mecanismo propuesto para la formación selectiva de alcoholes homopropargílicos internos.

En este caso podemos postular que, para el caso del ataque a una cetona, un estado de transición como el **153** (Figura 15) derivado por el ataque de una especie propargil-titanio del tipo **145**, sería energéticamente desfavorable debido al impedimento estérico de R', que se encontraría en disposición "gauche" respecto a los dos grupos sustituyentes de la cetona R y R''. Por tanto un estado de transición como el **154** (entre los intermedios de reacción **151** y **152**) en el que el impedimento estérico no existe, sería mucho más favorable desde el punto de vista energético y llevaría a la formación de los alcoholes homopropargílicos observados en la Tabla 7.

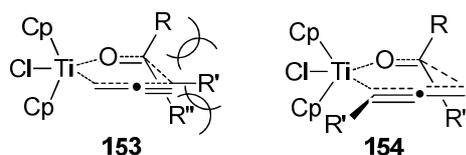


Figura 15. Potenciales estados de transición **153** y **154**.

En cualquiera de los casos nosotros hemos observado la formación de alcoholes alénicos como producto minoritario en algunas reacciones de propargilación de cetonas con pronucleófilos no terminales, con lo que estados de transición tipo **153** no pueden ser descartados del todo.

En resumen, podemos decir que el cloruro de biseiclopentadienil titanio [Cp_2TiCl] reacciona con haluros de propargilo terminales como **102** y **103**, para dar un complejo de alenil titanio **139** que a su vez es capaz de atacar aldehídos y cetonas para proporcionar de manera exclusiva alcoholes homopropargílicos. Por otra parte, nuestro complejo de titanoceno (III) reacciona también con haluros de propargilo sustituidos (como los empleados **105-109**) dando una mezcla de complejos de propargil y alenil titanio en equilibrio **127-128**. Por los resultados obtenidos inferimos que los aldehídos reaccionan más rápidamente con la especie de propargil-titanio que con la de alenil-titanio, de forma que la reacción conduce principalmente hacia α -hidroxi-alenos. Por el contrario, las cetonas reaccionan más rápidamente con los complejos de alenil-titanio para producir al final alcoholes homopropargílicos internos.

4. Parte experimental

Tanto los matraces de reacción como los disolventes empleados en reacciones en ausencia de oxígeno, se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 10 minutos. Intercaladamente se aplica vacío (1 minuto x 2 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión de argón hasta su finalización.

4.1 Procedimiento general para propargilaciones tipo Barbier catalizadas por titanoceno(III) de aldehídos y cetonas no conjugados:

A una mezcla de Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) y Mn (8 mmol) bajo atmósfera de Ar se le añaden 20 mL de THF completamente desoxigenado y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que adquiere un color verde lima (pasados unos 15 min). Después, se añaden una disolución del compuesto carbonílico (1 mmol) y 2,4,6-colidina (7 mmol) en THF (1 mL) y Me_3SiCl (4 mmol). El haluro propargílico (2 mmol) disuelto en THF (1 mL) se añade lentamente durante una hora, y se deja agitar la mezcla 6 horas más. En el procesado de la reacción la mezcla se diluye con AcOEt y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de KHSO_4 y con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. Los productos se purifican mediante cromatografía flash en sílicagel (mezclas hexano: AcOEt) y fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas. Los rendimientos están reflejados en la Tabla 5 y Tabla 6.

En algunos experimentos se observan trimetilsilil derivados. Cuando esto ocurre el residuo se disuelve en THF (20 mL), se añade Bu_4NF (10 mmol) y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla se diluye después con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4 anhidro) y se evapora el disolvente.

4.2 Procedimiento general para propargilaciones tipo Barbier catalizadas por titanoceno(III) de aldehídos y cetonas conjugados:

A una mezcla de Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) y Mn (8 mmol) bajo atmósfera de Ar se le añaden 20 mL de THF completamente desoxigenado y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que adquiere un color verde lima (pasados unos 15min). Después, se añaden una disolución del compuesto carbonílico (1 mmol) y 2,4,6-colidina (7 mmol) en THF (1 mL) y Me_3SiCl (4 mmol). El haluro propargílico (2 mmol) disuelto en THF (1 mL) se añade gota a gota durante 5 minutos, y se deja agitar la mezcla 6 horas más. Después, la mezcla se diluye con AcOEt y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de KHSO_4 y con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. Los productos se purifican mediante cromatografía flash en sílicagel (mezclas hexano:AcOEt) y fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas. Los rendimientos están reflejados en la Tabla 5 y Tabla 6.

En algunos experimentos se observan trimetilsilil derivados. Cuando esto ocurre el residuo se disuelve en THF (20 mL), se añade $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10 mmol) y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla se diluye después con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4 anhidro) y se evapora el disolvente.

4.3 Propargilación tipo Barbier de 4(p-metoxifenil)buta-2-ona 21 con el complejo de Brintzinger 104:

A una mezcla del complejo comercial de Brintzinger **104** (32 mg, 0.08 mmol) y Mn

(185.2 mg, 3.4 mmol) bajo atmósfera de Ar se le añaden 20 mL de THF completamente desoxigenado y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que adquiere un color verde lima (pasados unos 15 min). Después, se añaden una disolución del sustrato **21** (75 mg, 0.42 mmol) y 2,4,6-colidina (357 mg, 2.9 mmol) en THF (1 mL) y Me₃SiCl (0.21 mL, 1.7 mmol). El cloruro de propargilo **2** (63 mg, 0.8 mmol) disuelto en THF (1 mL) se añade lentamente durante una hora, y se deja agitar la mezcla 6 horas más. Después, la mezcla se diluye con AcOEt y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de KHSO₄ y con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en silicagel (hexano / AcOEt 8/2) obteniendo el producto (-)-**95** (18 mg, 20%, 23% e.e.). Aceite incoloro; $[\alpha]_D^{20}$: -4.54 (c 0.59, CHCl₃).

4.4 Acoplamiento quimioselectivo del cloruro de propargilo **103** con decanal

4 en presencia de 2-decanona **18**:

A una mezcla de TiCp₂Cl₂ (32 mg, 0,13 mmol) y polvo de manganeso (282 mg, 5.13 mmol) en atmósfera de Ar, se le añadió THF desoxigenado (20 mL) y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que toma color verde lima (15 min). Después se añaden una solución de decanal (100 mg, 0.64 mmol), 2-decanona (100 mg, 0.64 mmol) y 2,4,6-colidina (621 mg, 5,13 mmol) en THF (1 mL) y Me₃SiCl (279 mg, 2.56 mmol). Posteriormente se añade gota a gota durante una hora cloruro de propargilo (49 mg, 0.64 mmol) en THF (1 mL) y se agita la mezcla durante 6 horas más. Finalmente se procesa la reacción con HCl 2N y se evapora el disolvente. El residuo se diluye en AcOEt, se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Esto se purifica en columna cromatográfica para obtener **47** (124.4 mg, 99% rendimiento) y 2-decanona (99% recuperado).

4.5 Acoplamiento quimioselectivo catalizado por Ti del pronucleófilo no

terminal **108** con decanal **4** en presencia de 2-decanona **18**

A una mezcla de TiCp₂Cl₂ (0.2 mmol) y polvo de manganeso (8 mmol) en atmósfera de Ar, se le añadió THF desoxigenado (20 mL) y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que toma color verde lima (15 min). Después se añade Me₃SiCl (4 mmol) y posteriormente una solución de decanal y 2-decanona (1 mmol cada uno), 1-cloro-2-octino (1 mmol), y 2,4,6-colidina (7 mmol) en THF (1 mL) y se agita la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Finalmente se procesa la reacción con KHSO₄, se extrae con AcOEt, se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo se purifica en columna cromatográfica para obtener el producto **116** (89% rendimiento) y 2-decanona (91% recuperado).

4.6 Acoplamiento entre decanal **4** y el cloruro de alquino **108** promovido por titanio

A una mezcla de TiCp_2Cl_2 (2.5 mmol) y polvo de manganeso (8 mmol) en atmósfera de Ar, se le añadió THF desoxigenado (20 mL) y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que toma color verde lima (15 min). A esto se le añade una disolución de (1 mmol) de decanal en THF (1 mL) y lentamente durante el transcurso de una hora una disolución del cloruro de propargilo **108** (2 mmol) en THF (1 mL) y se deja agitando 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se procesa con HCl (2N) y se evapora el disolvente. El residuo se diluye en AcOEt, se lava con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 . La mezcla resultante se somete a cromatografía flash en silica gel (hexano/AcOEt, 9:1) para conseguir el α -hidroxi-aleno **116** con un 90% de rendimiento.

4.7 Acoplamiento entre 2-decanona **18** y el cloruro de alquino **108** promovido por titanio

A una mezcla de TiCp_2Cl_2 (2.5 mmol) y polvo de manganeso (8 mmol) en atmósfera de Ar, se le añadió THF desoxigenado (20 mL) y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que toma color verde lima (15 min). A esto se le añade una disolución de (1 mmol) de 2-decanona en THF (1 mL) y lentamente durante el transcurso de una hora una disolución del cloruro de propargilo **108** (2 mmol) en THF (1 mL) y se deja agitando 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se procesa con HCl (2N) y se evapora el disolvente. El residuo se diluye en AcOEt, se lava con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 . La mezcla resultante se somete a cromatografía flash en silica gel (hexano/AcOEt, 9:1) para conseguir el alcohol homopropargílico **130** con un 79% de rendimiento.

4.8 Reducción del haluro **108** por el complejo generado *in situ* $[\text{Ti}(\text{OD}_2)\text{ClCp}_2]$

A una mezcla de TiCp_2Cl_2 (2.5 mmol) y polvo de manganeso (8 mmol) en atmósfera de Ar, se le añadió THF desoxigenado (20 mL) y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que toma color verde lima (15 min), entonces se le añade D_2O (50 mmol), observándose un cambio de color inmediato hacia azul oscuro y se deja agitar 15 minutos más. Posteriormente se añade gota a gota durante 5 minutos una disolución de **108** (1 mmol) en THF (1 mL) y se agita la mezcla durante 16h. La suspensión se diluye en Et_2O , la fase orgánica se lava con salmuera y se seca con Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente para obtener una mezcla de los productos marcados con deuterio **142** (9 partes) y **143** (1 parte) (Por análisis con NMR y GC-MS).

4.9 Deuterolisis del complejo de propargil titanio **145**

A una mezcla de TiCp_2Cl_2 (2.5 mmol) y polvo de manganeso (8 mmol) en atmósfera de Ar, se le añadió THF desoxigenado (20 mL) y la suspensión se agita a temperatura

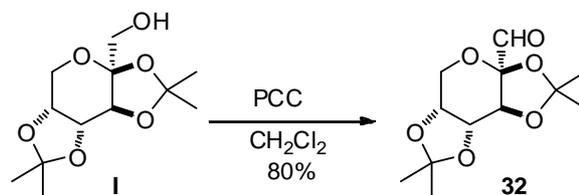
ambiente hasta que toma color verde lima (15 min). A esto se le añade una disolución de **108** (1 mmol) en THF (1 mL) lentamente durante un periodo de 5 minutos. La reacción se agita hasta que todo el producto de partida es consumido (por TLC). Después se añade D₂O (50 mmol) y se agita la mezcla durante 16h. Finalmente se procesa la reacción con HCl (2N) y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con salmuera, y se seca con Na₂SO₄ anhidro, se evapora el disolvente para obtener una mezcla del producto marcado con deuterio **142** (ID 60%) (6 partes) y el aleno **147** (1 parte) (Por análisis con NMR y GC-MS).

4.10 Hidrólisis ácida de la mezcla de complejos **145** y **146** después de diferentes periodos de tiempo.

En este caso se llevaron a cabo seis experimentos independientes de la siguiente manera:

A seis mezclas de TiCp₂Cl₂ (2.5 mmol) y polvo de manganeso (8 mmol) en atmósfera de Ar, se les añadió THF desoxigenado (20 mL) y las suspensiones se agitaron a temperatura ambiente hasta que tomaron color verde lima (15 min). Después se añadieron disoluciones de **108** (1 mmol) en THf (1 mL) y las reacciones se agitaron durante 0.5 min., 2 min., 10 min., 30 min., 60 min., o 120 min consecutivamente. Pasado este tiempo, cada una de ellas fue procesada con HCl (2N) y diluída con Et₂O. La fase orgánica se lavó en todos los casos con salmuera y se secó con con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente para obtener seis mezclas de los hidrocarburos **147** y **148** en las proporciones relativas señaladas anteriormente (Esquema 122).

4.11 Síntesis de 2,3:4,5-di-o-isopropiliden-β-D-fructopiranososa **52**.

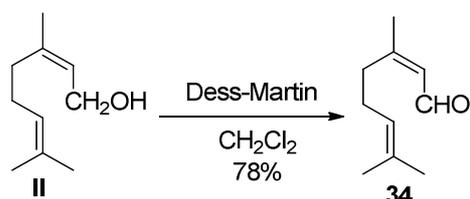


A una disolución de 2,3:4,5-di-o-isopropiliden-β-D-fructopiranososa **I** previamente preparada según bibliografía¹⁷⁴ (200 mg, 0.82 mmol) en diclorometano seco (15 mL) con tamiz molecular 4 A (200 mg), se le añade clorocromato de piridinio (PCC) (200 mg, 1.1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla obtenida se filtra a través de una placa con celita para eliminar las sales de cromo. Se evapora el disolvente y el residuo se somete a cromatografía flash con silicagel (con éter como eluyente). Se obtuvo así el aldehído **32** como un aceite incoloro. Los datos

¹⁷⁴ A) Brady, R. F. Jr. *Carbohydr. Res.* **1970**, 15, 35; b) Robles Diaz, R.; Rodriguez Melgarejo, C.; Plaza Lopez-Espinosa, M. T.; Izquierdo Cubero, I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7928–7929.

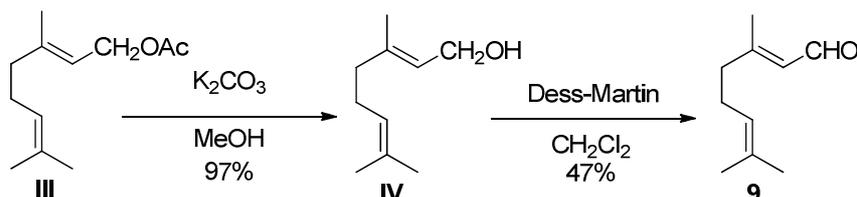
espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.^{12b,43}

4.12. Síntesis de neral (34).



A una disolución de nerol (**II**, 268909 ALDRICH) (300 mg, 1.9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se le añade reactivo de Dess-Martin (1.17 g, 2.9 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se evapora el disolvente. Se añade éter (20 mL) y se lava primero con una mezcla de Na₂S₂O₃ al 10 % y NaHCO₃ saturado (1:1) (20 mL), con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en silicagel (hexano/AcOEt, 85/15) para dar neral **34** (237 mg, 78%) como un líquido amarillento.

4.13. Síntesis de geranial 9.



Síntesis del alcohol IV

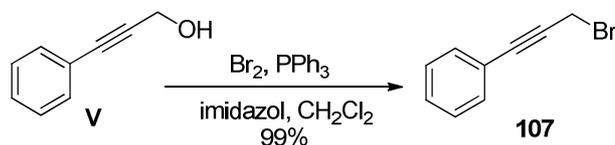
A una disolución de acetato geranilo (**III**, 173495 ALDRICH) (2 g, 10 mmol) en MeOH (15 mL) se añade K₂CO₃ (6.9 g, 50 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evapora el disolvente, se añade éter etílico y se lava con agua. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash en silicagel (hexano/AcOEt 85/15) con el que se obtiene el producto **IV** (1.49 g, 98%) como un líquido amarillento.

Síntesis de geranial 9

A una disolución de geraniol **IV** (1.49 g, 9.8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se le añade reactivo de Dess-Martin (5.88 g, 14.7 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se evapora el disolvente, se añade éter (50 mL) y se lava primero con una mezcla de Na₂S₂O₃ al 10 % y NaHCO₃ saturado (1:1) (50 mL), con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en silicagel (hexano/AcOEt 85/15) para dar geraniol **9** (0.71 g, 47%)

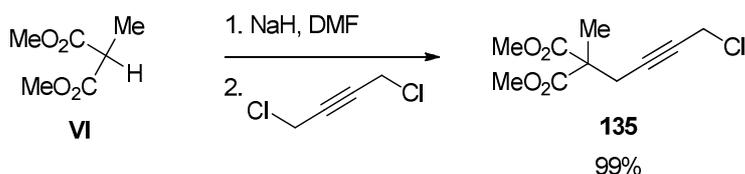
como un líquido amarillento.

4.14. Síntesis de (3-bromo-1propin-1il)benzeno (107).



A una disolución de trifenilfosfina (99 mg, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) se añade lentamente Br_2 (61 mg, 0.38 mmol) y una vez disueltos, imidazol (51 mg, 0.38 mmol). Se agita a temperatura ambiente unos minutos hasta la completa disolución del imidazol. Se añade el alcohol de partida (50 mg, 0.38 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se lava con agua y se extrae con CH_2Cl_2 , y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash en columna de silicagel (2 cm, hexano), obteniendo el alquino **107**.

4.15. Síntesis de 2-(4-cloro-2-butin-1-il)-2-metil malonato de dimetilo (135)



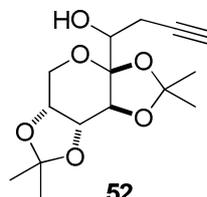
Sobre un matraz de fondo redondo se pesa NaH (1.4 equiv., 350 mg), se retira el aire con vacío y una corriente de argón y se añaden 40 mL de DMF seca. Posteriormente se añade a la mezcla 2-metil malonato de dimetilo (1 equiv., 1 g) poco a poco y con la precaución de que el matraz cuente con una salida para el hidrógeno que se libera. Cuando se ha añadido todo el malonato, se añade 1,4-dicloro-2butino (1.2 equiv., 921 mg) y se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se lava con salmuera, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash en columna de silicagel (Hexano: Acetato de Etilo, 8:2), obteniendo 2-(4-cloro-2-butin-1-il)-2-metil malonato de dimetilo **135** de forma cuantitativa.

4.16 Descripción espectroscópica de los productos obtenidos

Los siguientes compuestos son conocidos en bibliografía y presentaron espectros de RMN coincidentes con los ya descritos: **32**,^{12b} **47**,¹⁷⁵ **48**,¹⁷⁶ **49**, **50** y **54**,¹⁷⁷ **55**,¹⁷⁸ **51**,¹⁷⁹

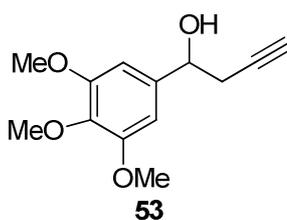
¹⁷⁵ L. -J. Zhang, X. -S. Mo, Y.-Z. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 471, 77-85.

57,¹⁸⁰ 58,¹⁸¹ 59,¹⁸² 60,¹⁸³ 61,¹⁸¹ 62,¹⁸⁴ 64 y 66,¹⁸⁵ 85,¹⁸⁶ 86,¹⁸⁷ 91,¹⁸¹ 93,¹⁸⁸ 94,¹⁸¹ 98,¹⁸⁹ 101,¹⁹⁰ 114,¹⁹¹ 117¹⁹² Los productos 147 y 148 son comerciales y sus espectros concuerdan con los descritos por la casa comercial.

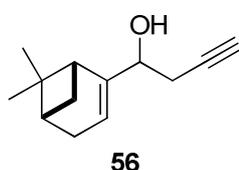


Compuesto 52: aceite incoloro; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 4.60-4.57 (m, 1 H), 4.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H)*, 4.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 4.20-4.17 (m, 2 H), 3.87 (dd, *J* = 13, 1.6 Hz, 1 H), 3.83-3.69 (m, 3 H), 2.79 (dt, *J* = 17.1, 2.8 Hz, 1 H), 2.64 (dt, *J* = 17.1, 2.8 Hz, 1 H)*, 2.55 (dd, *J* = 17.1, 2.8 Hz, 1 H)*, 2.48 (ddd, *J* = 17.2, 9.5, 2.6 Hz, 1 H), 2.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 2.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H)*, 1.45 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H)*, 1.34 (s, 3 H)*, 1.32 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ: 109.2 (C)*, 109.0 (C), 103.8 (C)*, 103.7 (C), 81.9 (CH)*, 81.8 (CH), 74.7 (CH), 72.7 (CH)*, 71.0 (CH), 70.8 (CH), 70.6 (CH)*, 70.5 (C), 70.3 (C)*, 70.1 (CH), 69.5 (CH), 61.5 (CH₂), 61.3 (CH₂)*, 26.9 (CH₃), 26.5 (CH₃)*, 26.1 (CH₃), 25.9 (CH₃), 25.4 (CH₃)*, 24.2 (CH₃), 24.1 (CH₃)* 21.9 (CH₂), 21.8 ppm (CH₂)* (cuatro señales de carbono no se encontraron) (las señales con asterisco corresponden al diastereómero minoritario); HR-MS (ESI+): *m/z* = 299.1498, calculada. para C₁₅H₂₃O₆ [M+H]⁺, obtenida *m/z* = 299.1495.

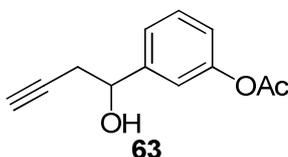
-
- ¹⁷⁶ N. Ikeda, I. Arai, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483-486
¹⁷⁷ O. Rhode, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6479-6488.
¹⁷⁸ S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6392-6393.
¹⁷⁹ M. Banerjee, U. K. Roy, P. Sinha, S. Roy, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1422-1428.
¹⁸⁰ M. Bandini, P. G. Cozzi, P. Melchiorre, R. Tino, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 1063-1069.
¹⁸¹ X. Ma, J.-X. Wang, S. Li, K.-H. Wang, D. Huang, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8683-8689
¹⁸² L. Ye, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258-3259.
¹⁸³ B. M. Trost, M.-Y. Ngai, G. Dong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1900-1903
¹⁸⁴ J. Wang, X. Jia, T. Meng, L. Xin, *Synthesis* **2005**, 2838-2844.
¹⁸⁵ A. Stephen, K. Hashmi, T. L. Ruppert, T. Knöfel, J. W. Bats, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7295-7304.
¹⁸⁶ B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7376-7389.
¹⁸⁷ J. Marco-Contelles, N. A. Arroyo, S. Anjum, E. Mainetti, N. Marion, K. Cariou, G. Lemiere, V. Mouries, L. Fensterbank, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *20*, 4618-4633.
¹⁸⁸ B. Schmidt, P. Kocienski, G. Reid, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1617-1630.
¹⁸⁹ C. K. Harper, M. S. Sigman, *Science* **2011**, *333*, 1875-1878.
¹⁹⁰ M. Salman, B. R. Reddy, S. Ray, P. L. Stotter, G. C. Chamness, *J. Steroid Biochem.* **1986**, *24*, 539-548
¹⁹¹ R. E. Estévez. "Desarrollo y aplicaciones de nuevos métodos de síntesis promovidos y/o catalizados por complejos de Titanio". Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, **2009**.
¹⁹² Y. Han, Z. Chi, Y.-Z. Huang, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1287-1296.



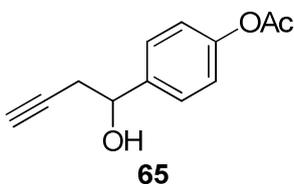
Compuesto 53: aceite amarillento; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.61 (s, 2 H), 4.80 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.85 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 2.62 (dd, J = 6.0, 2.3 Hz, 2 H), 2.09 ppm (d, J = 2.6 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 153.3 (C), 138.4 (C), 138.2 (C), 102.8 (CH), 72.6 (CH), 71.0 (C), 70.9 (CH), 56.2 (CH₃), 29.6 ppm (CH₂); HR-MS (ESI⁺): m/z = 237.1125, calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 237.1127.



Compuesto 56: aceite amarillento; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.58 (m, 1 H), 3.9 (br s, 1 H), 2.83 (s, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.36-2.10 (m, 2 H), 2.09 -1.8 (m, 2 H), 1.97 (m, 1H), 1.74-1.51 (m, 2H), 1.02 (s, 6H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 135.3 (C), 119.4 (CH), 86.2 (C), 73.6 (CH), 70.1 (CH), 42.0 (CH), 41.3 (CH), 38.4 (C), 34.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 25.2 (CH₃)

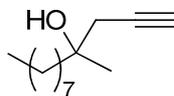


Compuesto 63: Este compuesto se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (br t, J = 2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.58 (ddd, J = 16.6, 7.1, 2.7 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J = 16.7, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 2.29 (br s, 3H), 2.01 (t, J = 2.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ : 169.5 (C), 150.8 (C), 144.3 (C), 129.4 (CH), 123.2 (CH), 121.0 (CH), 119.0 (CH), 80.4 (C), 71.8 (CH), 71.1 (CH), 29.3 (CH₂), 21.1 (CH₃). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 205.0865; obtenida: 205.0857.

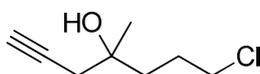


Compuesto 65: aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.81 (br t, J = 5 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H),

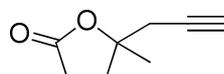
2.01 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 169.4 (C), 150.3 (C), 140.0 (C), 126.9 (CH), 121.6 (CH), 80.4 (C), 71.8 (CH), 71.1 (CH), 29.5 (CH_2), 21.1 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 205.0865; obtenida: 205.0862.

**82**

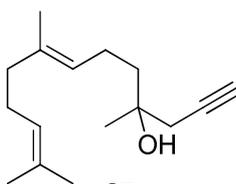
Compuesto 82: Obtenido como un aceite incoloro; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 2 H), 2.07 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 1.61-1.52 (m, 2 H), 1.39-1.18 (m, 12 H), 1.26 (s, 3 H), 0.88 ppm (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 81.0 (C), 71.8 (C), 71.3 (CH), 41.4 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.4 (CH_3), 24.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 ppm (CH_3); HR-MS (ESI+): $m/z = 197.1902$, calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 197.1905.

**83**

Compuesto 83: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.55 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.36 (s, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 1.97-1.81 (m, 2 H), 1.76-1.61 (m, 2 H), 1.27 ppm (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 80.4 (C), 71.6 (CH), 71.2 (C), 45.4 (CH_2), 38.2 (CH_2), 32.6 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.3 ppm (CH_3); HR-MS (ESI+): $m/z = 161.0732$, calculada para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{OCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 161.0733.

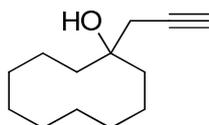
**84**

Compuesto 84: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.70-2.53 (m, 2 H), 2.50 (dt, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2 H), 2.45 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 2.01 (m, 2 H), 1.44 ppm (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 176.2 (C), 84.5 (C), 78.9 (C), 71.4 (CH), 32.0 (CH_2), 31.1 (CH_2), 29.1 (CH_2), 26.1 ppm (CH_3); HR-MS (ESI+): $m/z = 139.0753$, calculada para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 139.0759.

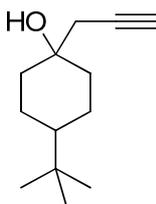
**87**

Compuesto 87: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ^* : 5.18-5.05 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 6H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.80 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.69 (br s, 3H), 1.68 (br s, 3H), 1.64-1.58 (m, 4H), 1.28 ppm (d, $J = 3.3$ Hz,

3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ^* : 135.7 (C), 135.6 (C), 131.6 (C), 131.4 (C), 124.7 (CH), 124.2 (CH), 123.9 (CH), 80.8 (C), 71.7 (C), 71.1 (C), 41.2 (CH_2), 40.9 (CH_2), 39.6 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.3 (CH_3), 25.7 (CH_3), 25.6 (CH_3), 23.3 (CH_3), 22.6 (CH_2), 22.5 (CH_2), 17.62 (CH_3), 17.60 (CH_3), 15.9 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$: 217.1956; obtenida: 217.1953. * Mezcla de isómeros *cis/trans*.

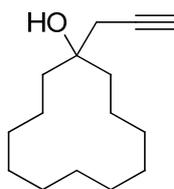
**88**

Compuesto 88: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.80-1.40 (m, 18H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 80.7 (C), 74.8 (C), 71.4 (CH), 33.5 (CH_2), 32.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 23.6 (CH_2), 21.3 (CH_2). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 217.1568; obtenida: 217.1563.

**89**

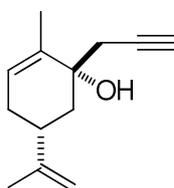
Compuesto 89 ecuatorial: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : : 2.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 2.06 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 1.91 (d a, $J = 13.0$ Hz, 2 H), 1.75-1.65 (m, 2 H), 1.50-1.30 (m, 2 H), 1.10-0.90 (m, 3 H), 0.83 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : : 80.7 (C), 71.7 (CH), 71.1 (C), 47.4 (CH), 37.7 (CH_2), 32.3 (C), 28.0 (CH_2), 27.66 (CH_3), 24.4 (CH_2); HR-MS (FAB): $m/z = 217.1567$, calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 217.1568.

Compuesto 89 axial: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : : 2.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 2.05 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 1.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 1.65-1.55 (m, 2 H), 1.41 (d, $J = 13.2$ Hz, 2 H), 1.32 (d, $J = 13.2$ Hz, 2 H), 1.00-0.90 (m, 1 H), 0.85 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : : 80.8 (C), 71.4 (C), 69.8 (C), 47.8 (CH), 37.0 (CH_2), 34.3 (CH_2), 32.5 (C), 27.7 (CH_3), 22.5 (CH_2); HR-MS (FAB): $m/z = 217.1567$, calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 217.1568.



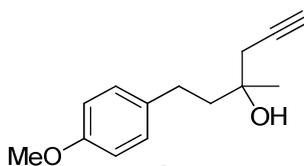
90

Compuesto 90: Se obtuvo como un aceite amarillento; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : : 2.44 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 2.32 (br s, 1 H), 1.91 (m, 4 H), 1.59-1.41 (m, 4 H), 1.24 (m, 14 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 80.8 (C), 74.9 (C), 71.5 (CH), 42.1 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 29.8 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.1 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.9 (CH_2), 23.7 (CH_2), 23.5 (CH_2), 21.4 ppm (CH_2); HR-MS (ESI+): $m/z = 223.2065$, calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223.2062.



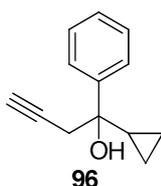
92

Compuesto 92: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ : (se reflejan sólo las señales del diastereoisómero mayoritario) = 5.51-5.49 (m, 1H), 4.75 (br s, 2H), 2.66 (ddd, $J = 16.9, 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 16.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.33 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.09 (br t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.75 (br s, 3H), 1.74 (br s, 3H), 1.60 (br t, $J = 12.2$, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 148.7 (C), 136.6 (C), 125.0 (CH), 109.4 (CH_2), 80.4 (C), 72.8 (C), 71.8 (CH), 40.6 (CH_2), 39.6 (CH), 31.0 (CH_2), 29.5 (CH_2), 20.8 (CH_3), 16.9 ppm (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ONa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 213.1255; obtenida: 213.1251.

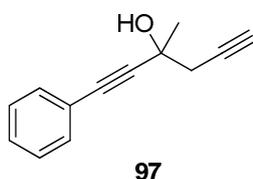


95

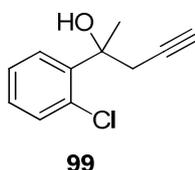
Compuesto 95: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.69-2.62 (m, 2 H), 2.43 (d, $J = 1.2$ Hz, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.06-2.00 (m, 1 H, OH), 1.87 (t, $J = 10.4$ Hz, 2 H), 1.35 ppm (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 157.7 (C), 134.2 (C), 129.2 (CH_2), 113.9 (CH_2), 80.7 (C), 71.6 (C), 71.4 (CH), 55.3 (CH_3), 43.2 (CH_2), 32.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.4 ppm (CH_3); HR-MS (ESI+): $m/z = 219.1390$, calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.1385.



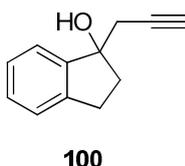
Compuesto 96: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 2.90 (dq, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1 H), 2.19 (bs, 2 H), 2.02 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 0.60-0.48 (m, 2 H), 0.45-0.36 ppm (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ : 134.3 (C), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 125.8 (CH), 81.6 (C), 74.0 (C), 72.0 (CH), 33.5 (CH_2), 21.5 (CH), 1.8 (CH_2), 1.2 ppm (CH_2); HR-MS (ESI $^+$): $m/z = 187.1121$, calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 187.1123.



Compuesto 97: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (br d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 2.80 (dd, $J = 16.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 16.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.21 (br t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 132.0 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 122.7 (C), 91.7 (C), 83.9 (C), 80.0 (C), 72.0 (CH), 67.3 (C), 35.0 (CH_2), 29.0 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 185.0966; obtenida: 185.0968.

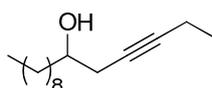


Compuesto 99: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ : 7.83 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32 (br td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.20 (br t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.18 (br dd, $J = 16.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.06 (ddd, $J = 16.9, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 2.61 (br s, OH), 2.05 (br t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.82 (br s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 142.7 (C), 133.0 (C), 131.6 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 80.5 (C), 74.0 (C), 72.1 (CH), 31.9 (CH_2), 26.9 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$: 177.0471; obtenida: 177.0467.



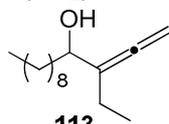
Compuesto 100: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-

7.13 (m, 4H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.22 (ddd, $J = 13.3$ Hz, $J = 8.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.07 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 145.9 (C), 143 (C), 128.8 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (CH), 122.9 (CH), 82.0 (C), 80.7 (C), 70.8 (CH), 40.1 (CH_2), 31.1 (CH_2), 29.5 (CH_2). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}$ $[\text{M}-\text{OH}]^+ = 155.0861$; obtenida: 155.0855.



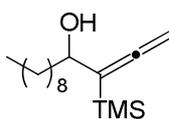
112

Compuesto 112: Se obtuvo como un aceite amarillento; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.88 (dd, $J = 5.5$, 3.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.68 – 1.37 (m, 2H), 1.26 (s, 14H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 84.0 (C), 80.1 (C), 62.3 (CH), 38.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.5 (CH_2), 22.6 (CH_2), 20.9 (CH_2), 14.1 (CH_2), 13.9 (CH_3), 12.9 (CH_2)



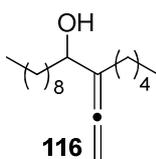
113

Compuesto 113: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.83-4.79 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 14H), 0.97 (br t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.81 (br t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 204.2 (C), 109.4 (C), 78.9 (CH_2), 72.0 (CH), 35.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.5 (CH_2), 22.6 (CH_2), 20.9 (CH_2), 14.1 (CH_3), 12.1 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225.2218$; obtenido: 225.2215.

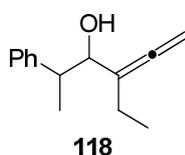


115

Compuesto 115: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.41 (dd, $J = 10.9$, 1.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 10.9$, 1.9 Hz, 1H), 4.22 (ddt, $J = 7.3$, 5.6, 1.7 Hz, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 14H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.10 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 207.0 (C), 100.5 (C), 71.6 (CH_2), 70.4 (CH), 37.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.4 (CH_2), 13.8 (CH_3), -1.1 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{63}\text{OSi}_2$ $[\text{2M}-\text{OH}]^+ = 519.4417$; obtenida: 519.4437.

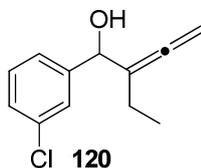


Compuesto 116: Se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.04- 3.99 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.55-1.26 (m, 20H), 0.92-0.86 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 204.4 (C), 107.7 (C), 78.4 (CH_2), 72.0 (CH), 35.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.55 (CH_2), 29.54 (CH_2) 29.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.5 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267.2664; obtenida: 267.2657.



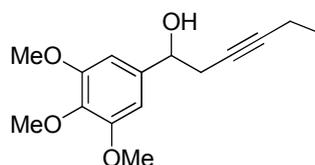
Compuesto 118 syn: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 4.85 (dtd, $J = 9.3, 3.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.73 (dtd, $J = 9.5, 3.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.95 (quintuplet, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.12 (ddtd, $J = 14.9, 11.2, 7.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.03 (ttd, $J = 15.0, 7.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 205.6 (C), 142.9 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 107.1 (C), 78.3 (CH_2), 77.4 (CH), 44.3 (CH), 20.5 (CH_2), 18.4 (CH_3), 12.0 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.1436; obtenida: 203.1432.

Compuesto 118 anti: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (br t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 1H), 2.97 (quintuplet, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 204.8 (C), 144.5 (C), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.3 (CH), 108.7 (C), 79.5 (CH_2), 76.0 (CH), 44.0 (CH), 21.7 (CH_2), 15.4 (CH_3), 12.0 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.1436; obtenida: 203.1441.



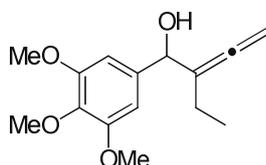
Compuesto 120: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (ddd, $J = 2.1, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 3H), 5.11 (br s, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 203.8 (C), 144.0 (C), 134.0 (C), 129.3 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 124.6 (CH), 109.3 (C), 80.2 (CH_2), 73.4 (CH), 20.5 (CH_2), 11.7 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:

209.0733; obtenido: 209.0741.



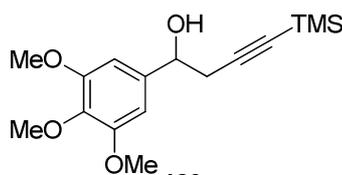
121

Compuesto 121: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : : 6.63 (br s, 2H), 4.76 (dd, $J = 7.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.88 (br s, 6H), 3.84 (br s, 3H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.22 (dt, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 2.19 (dt, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 152.9 (C) 138.3 (C), 102.5 (CH), 84.8 (C), 75.1 (C), 72.5 (CH), 60.6 (CH_3), 55.8 (CH_3), 30.0 (CH_2), 13.9 (CH_3), 12.2 (CH_2). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.1259; obtenida: 287.1252.



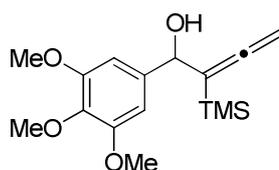
122

Compuesto 122: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : : 6.58 (s, 2H), 5.07-5.03 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 203.9 (C), 152.87 (C), 152.86 (C), 137.7 (C), 109.8 (C), 103.7 (CH), 80.3 (CH_2), 74.3 (CH), 60.8 (CH_3), 56.1 (CH_3), 21.0 (CH_2), 12.0 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.1259; obtenida: 287.1252.

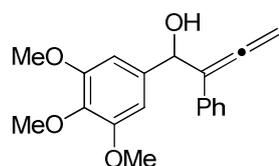


123

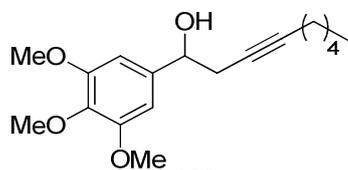
Compuesto 123: Se obtuvo como un aceite amarillo, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : : 6.63 (br s, 2H), 4.56 (dd, $J = 7.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.85 (br s, 9H), 2.63-2.48 (m, 2H), 0.09 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ : 152.9 (C) 138.3 (C), 135.0 (C), 101.8 (CH), 98.8 (C), 91.5 (C), 73.1 (CH), 60.8 (CH_3), 56.2 (CH_3), 30.7 (CH_2), 3.9 (CH_3).


124

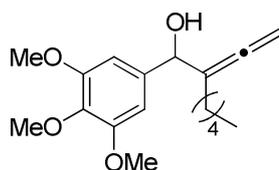
Compuesto 124: Se obtuvo como un aceite amarillo, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : : 6.61 (s, 2H), 5.17 (br s, 1H), 4.99-4.81 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 0.09 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 209.9 (C), 153.17 (C), 148.86 (C), 135.9 (C), 101.8 (CH), 100.7 (C), 72.3 (CH), 69.8 (CH_2), 60.8 (CH_3), 56.1 (CH_3), 0.3 (CH_3).


125

Compuesto 125: Se obtuvo como un aceite incoloro, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 5.64 (br s, 1H), 5.25 (q, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (br s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : : 207.7 (C), 153.1 (C), 137.7 (C), 134.0 (C), 131.6 (C), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 109.9 (C), 104.0 (CH), 81.1 (CH_2), 72.6 (CH), 60.8 (CH_3), 56.1 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 335.1259; obtenida: 335.1260.

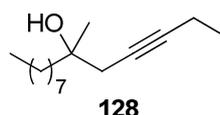

126

Compuesto 126: Se obtuvo como un aceite incoloro, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.61 (br s, 2H), 4.73 (dd, $J = 7.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.86 (br s, 6H), 3.84 (br s, 3H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.17 (tt, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H), 1.49 (dt, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 2H), 1.39-1.22 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : : 153.2 (C), 138.6 (C), 137.7 (C), 102.7 (CH), 83.7 (C), 75.9 (C), 72.7 (CH), 60.8 (CH_3), 56.0 (CH_3), 31.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.6 (CH_2), 22.2 (CH_2), 18.7 (CH_2), 13.9 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.1729; obtenida: 329.1720.

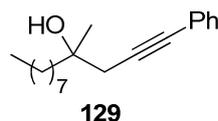

127

Compuesto 127: Se obtuvo como un aceite incoloro, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : : 6.59

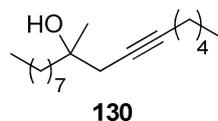
(s, 2H), 5.03-5.01 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.39 (dt, $J = 14.7, 7.1$ Hz, 2H), 1.30-1.19 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : : 204.2 (C), 153.1 (C), 137.8 (C), 137.5 (C), 108.1 (C), 103.8 (CH), 79.7 (CH_2), 74.3 (CH), 60.8 (CH_3), 56.1 (CH_3), 31.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.4 (CH_2), 14.0 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.1729; obtenida: 329.1720.



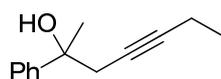
Compuesto 128: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : : 2.30 (q, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.16 (dt, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 7.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 13H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 13.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : : 85.2 (C), 75.8 (C), 71.9 (C), 41.5 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.1 (CH_2), 30.4 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 26.5 (CH_3), 24.2 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.5 (CH_3), 14.3 (CH_3), 12.7 (CH_2). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 225.2218; obtenida: 225.2212.



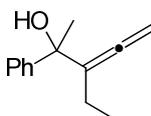
Compuesto 129: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : : 7.55 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 2.28 (dd, 1H), 2.06 (dd, 1H), 1.41-1.27 (m, 14H), 1.26 (s, 3H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : : 128.4 (CH), 122.8 (C), 100.2 (C), 80.9 (C), 79.9 (C), 41.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 26.4 (CH_3), 24.0 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3)



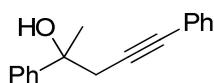
Compuesto 130: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : : 2.35 (dt, $J = 16.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 16.3, 2.4$ Hz, 1H), 2.19 (tt, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.41-1.27 (m, 16H), 1.24 (s, 3H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : : 83.7 (C), 76.1 (C), 71.7 (C), 41.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.1 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.7 (CH_2), 26.2 (CH_3), 24.0 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.2 (CH_2), 18.7 (CH_2), 14.1 (CH_3), 14.0 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267.2688; obtenida: 267.2693.


131

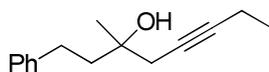
Compuesto 131: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : : 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 16.4$, 2.3 Hz, 1H), 2.55 (dt, $J = 16.4$, 2.4 Hz, 1H), 2.07 (dt, $J = 7.5$, 2.4 Hz, 1H), 2.04 (dt, $J = 7.5$, 2.4 Hz, 1H), 1.53 (br s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : : 146.8 (C), 128.1 (CH), 126.8 (CH), 124.7 (CH), 85.6 (C), 75.1 (C), 73.2 (C), 35.1 (CH_2), 29.1 (CH_3), 14.1 (CH_3), 12.4 (CH_2). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 189.1279; obtenida: 189.1274.


132

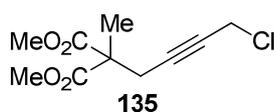
Compuesto 132: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (br d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (br t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.26 (br t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.06-5.00 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H). 1.70 (br s, 3H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 204.6 (C), 146.4 (C), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 125.3 (CH), 113.1 (C), 79.6 (CH_2), 75.1 (C), 30.4 (CH_3), 20.0 (CH_2), 12.3 (CH_3). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 189.1279; obtenida: 189.1273.


133

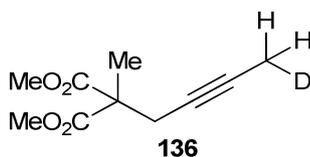
Compuesto 133: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : : 7.55 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 6H), , 2.62-2.35 (dd, $J = 15.9$, 2.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : : 149.8 (C), 128.4 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 122.6 (C), 101.1 (C), 83.6 (C), 75.6 (C), 33.0 (CH_2), 28.3 (CH_3).


134

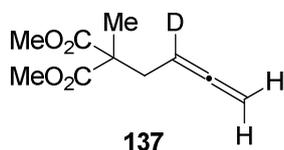
Compuesto 134: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : : 7.29 (br t, 7.5 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.23 (dt, $J = 7.4$, 2.3 Hz, 1H), 2.19 (dt, $J = 7.5$, 2.3 Hz, 1H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.32 (br s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : : 142.4 (C), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 125.8 (CH), 85.3 (C), 75.2 (C), 71.6 (C), 43.0 (CH_2), 32.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 26.3 (CH_3), 14.3 (CH_3), 12.5 (CH_2). HRMS (ES): m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.1592; obtenida: 217.1591.



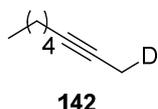
Compuesto 135: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.07 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.68 (m, 2H), 1.52 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 171.2 (C), 89.1 (C), 77.3 (C), 52.2 (CH_3), 50.8 (C), 32.5 (CH_2), 22.4 (CH_2), 19.3 (CH_3).



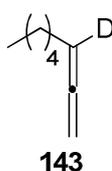
Compuesto 136: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.68 (s, 6H), 2.68 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.52 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 171.2 (C), 89.1 (C), 77.3 (C), 52.2 (CH_3), 50.8 (C), 29.2 (CH_2), 19.4 (CH_3), 5.2 (t, CH_2).



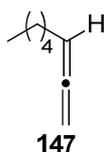
Compuesto 137: Se obtuvo como un aceite amarillo, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.72 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.66 (s, 2H), 1.52 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 210.1 (C), 172.1 (C), 95.3 (t, C), 75.2 (CH_2), 51.8 (CH_3), 50.9 (C), 29.4 (CH_2), 20.2 (CH_3).



Compuesto 142: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : (sólo señales distintivas con respecto a **148**) = 1.76 (m, 2H).



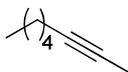
Compuesto 143: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : (sólo señales distintivas con respecto a **147**) = 4.65 (br s, 2H).



Compuesto 147: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.06

REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALENILACIÓN

(quintuplet, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.61 (dt, $J = 6.6, 3.2$ Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.31-1.30 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H).



148

Compuesto 148: Se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13-2.04 (m, 2H), 1.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.40-1.39 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 4H), 0.87 ppm (t, $J = 7$ Hz, 3H).

If someone points out to you that your pet theory of the universe is in disagreement with Maxwell's equations—then so much the worse for Maxwell's equations. If it is found to be contradicted by observation—well these experimentalists do bungle things sometimes. But if your theory is found to be against the second law of thermodynamics I can give you no hope; there is nothing for it but to collapse in deepest humiliation.

ARTHUR STANLEY EDDINGTON
Gifford Lectures (1927), *The Nature of the Physical World* (1928), 74.

CHAPTER III

THEORETICAL STUDY OF THE BARBIER-TYPE PROPARGYLATION AND ALLENYLLATION REACTION OF ALDEHYDES AND KETONES WITH TITANOCENE (III).

1. Introduction

1.1 History on theoretical chemistry calculations and computational chemistry.

The first theoretical chemistry calculations were made by Walter Heitler and Fritz London¹⁹³ in 1927, only one year after Schrödinger¹⁹⁴ famous paper. In the work from

¹⁹³ Heitler, W. London, F.; *Zeitschrift für Physik*, **1927**, vol. 44, p. 455. Translated into English in: Hettema, H. *Quantum Chemistry, Classic Scientific Papers*, **2000**. World Scientific, Singapore.

THEORETICAL STUDY

Heitler and London was presented, for the first time, the covalent bonding (as we understand it nowadays) in a homonuclear molecule as H₂. Between that publication and the development of efficient computer technology, the quantum mechanics were developed¹⁹⁵ without any computer help. Later in the 1950s the use of computers made it possible to calculate more elaborate wave equations for complex atomic systems¹⁹⁶, and also to develop the first molecular simulations.¹⁹⁷ This extensive use of early digital computers by theoretical chemistry in United Kingdom at that time is written in a review by Smith and Sutcliffe.¹⁹⁸ During this decade in MIT, were having place the first *ab initio* Hartree-Fock calculations on diatomic molecules¹⁹⁹, using basis set of Slater²⁰⁰ orbitals. With the development of Gaussian²⁰¹ orbitals by Roy in the 1950s, the first polyatomic calculations were carried out, and so were the first configuration interaction calculations.²⁰² In 1960 Nesbet and Ransil²⁰³ published respectively a systematic study, for molecules with two atoms, using a minimum basis set and the first calculations with larger basis set for the same model.

John Pople²⁰⁴ pioneered the development of more sophisticated computational methods, called *ab initio* quantum chemistry methods, which use basis sets of either Slater type orbitals or Gaussian orbitals to model the wave function. He was crucial in the development of one of the most widely used computational chemistry packages (which is still in use), the Gaussian suite of programs, including coauthorship of the first version, Gaussian 70.²⁰⁵

¹⁹⁴ Schrödinger, E *Physical Review* **1926**, 28 (6): 1049–1070. Archived from the original on 17 December 2008.

¹⁹⁵ a) Born M, Oppenheimer, R. *Ann Phys*, **1927**, 84: 457; b) Huckel E., *Z. Phys.* **1931** 70, 204; c) Huckel E., *Z. Phys.* **1931** 72, 310 ; d) Huckel E., *Z. Phys.* **1932** 76,628; e) Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1935**, 3, 573-585; f) Pauling, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 1367; g) Slater, J. C., Pauling, L., *Phys. Rev.* **1931**, 37, 481; h) Coulson, C. A., Moffitt, W. E., *Phil. Mag.* **1935**, 40, 1; i) Born M, *Z Phys* **1920**, 1: 45; j) Eyring H *J Chem Phys*, **1935** 3: 107; k) Pauling, L.: “*The Nature of the Chemical Bond*”, **1939** Cornell University Press

¹⁹⁶ a) Roothaan C.C.J. *Rev Mod Phys* **1951** 23: 69-89; b) G. G. Hall, *Proc. Roy. Soc.* **1951**, 205, 541-552,

¹⁹⁷ Metropolis N, Rosenbluth AE, Rosenbluth MN, Teller AH, Teller E; *J Chem Phys*, **1953**, 21, 1087–1092

¹⁹⁸ Smith, S. J.; Sutcliffe B. T., *Reviews in Computational Chemistry*, **1997**, 70: 271–316.

¹⁹⁹ a) Wigner, E.; Huntington, H. B. *The Journal of Chemical Physics* **1935**, 3, 764; b) Allen, L. *Physical Review* **1960**, 118, 167–175; c) Karo, A. M.; Allen, L. C. *The Journal of Chemical Physics* **1959**, 31, 968; d) Löwdin, P.-O. *Physical Review* **1955**, 97, 1509–1520.

²⁰⁰ a) Slater, J. *Physical Review* **1951**, 82, 538–541; b) Slater, J. *Physical Review* **1951**, 81, 385–390.

²⁰¹ a) Boys, S. F., *Proc. R. Soc. London. Ser. A, Mathematical and Physical Sciences*, **1950**, Vol. 200, No. 1063, 542-554;

²⁰² Boys, S. F.; Cook G. B., Reeves C. M., Shavitt, I. *Nature* **1956**, 178 (2): 1207.

²⁰³ a) Nesbet, R. K. *Rev. Mod. Phys.* **1960**, 32, 272; b) Ransil B. J., *Rev. Mod. Phys.* 32, **1960**, 245.

²⁰⁴ a) Pople, J. A. *Trans. Faraday Soc.* **1953**, 49, 1375; b) Pople, J. A. Brickstock, A. *Trans. Faraday Soc.* **1954**, 50, 901; c) Pople, J. A., Santry, D. P., Segal, G. A. *J. Chem. Physics* 43 **1965** 129; d) Pople, J. A. Segal, G. A. *J. Chem. Phys.* **1966** 44, 3289; e) Pople, J. A., Beveridge, D., Dobosh, P., *J. Chem. Phys.* **1967**, 47, 2026; f) Pople, J. A., Beveridge, D. *Approximate Molecular Orbital Theory*. **1970** McGraw-Hill.

²⁰⁵ The Official Gaussial website, „People, Remembering John Pople“[online]

<http://www.gaussian.com/g_people/pople.htm>, [Consulted October 4th, 2013]

The Hückel method²⁰⁶ for the determination of energies of molecular orbitals of π electrons in conjugated hydrocarbon systems, was the foundation for Hoffmann²⁰⁷ semiempirical quantum chemistry method, which allowed scientific to run computer calculations using linear combination of atomic orbitals (LCAO) for the determination of electron energies of molecular orbitals of π electrons in conjugated hydrocarbon systems.²⁰⁸

In 1971 Richard, Wlaker and Hinkley²⁰⁹ reported the first review on ab initio calculations, and the largest molecules included there were naphthalene and azulene.²¹⁰ In the same decade appears for the first time the term “computational chemistry” used by Sidney Fernbach and Abraham Haskell Taub²¹¹ in the cite “ It seems, therefore, that ‘computational chemistry’ can finally be more and more of a reality”.

1.2 Density Functional Theory (DFT)

The density functional theory is nowadays the most exitous approximation on the calculation of the electronic structure of matter.²¹² It's valid from atoms and molecules to solid, nuclei and classic and quantic fluids. In its original formulation, the density functional theory gives the ground properties of a system, to which electronic density is crucial. As an example in our field, DFT can predict a great amount of the molecular properties, as the structures, vibrational frequencies, atomization and ionization energies, electric and magnetic properties, transition states, reaction pathways, etc.

As we now, Schrödinger²¹³ ecuation can't be solved to polielectronic system, an there are many studies done on the aproximative resolution of it. From Born-Oppenheimer²¹⁴ approximation in 1927 (which solved the problem making the

²⁰⁶ a) Hückel, E, *Zeitschrift für Physik*, **1931**, 70, 204 ; b) Hückel, E, *Zeitschrift für Physik*, **1931**, 72, 310; c) Hückel, E, *Zeitschrift für Physik*, **1932**, 76, 628; d) Hückel, E, *Zeitschrift für Physik*, **1933**, 83, 632.

²⁰⁷ Hoffmann, R. *J. Chem. Phys.*, **1963**, 39 (6): 1397–1412

²⁰⁸ Streitwieser, A., Brauman J. I., Coulson C. A. *Supplementary Tables of Molecular Orbital Calculations*. **1965**, Oxford: Pergamon Press.

²⁰⁹ Richards, W. G.; Walker T. E. H., Hinkley R. K. *A bibliography of ab initio molecular wave functions*. **1971**, Oxford: Clarendon Press.

²¹⁰ a) Preuss, H. *International Journal of Quantum Chemistry* **1968**, 2: 651; b) Buenker, R. J.; Peyerimhoff S. D. *Chemical Physics Letters* **1969**, 3: 37.

²¹¹ Fernbach, S.; Taub, A. H. *Computers and Their Role in the Physical Sciences*, **1970**, New York: Gordon and Breach. ISBN 0-677-14030-4.

²¹² Kohn W. *Nobel lecture*, **1998**. The official web site of the Nobel prize [online] <
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1998/kohn-lecture.html and
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1998/kohn-lecture.pdf>[Consulted October 8th, 2013]

²¹³ Schrödinger, E *Physical Review* **1926**, 28 (6): 1049–1070.

²¹⁴ a) Born, M.; Oppenheimer, R. *Annalen der Physik* **1927**, 389, 457–484; b) Eckart, C. *Physical Review* **1934**, 46, 383–387.

THEORETICAL STUDY

electrons move in a fixed nuclei field) to Roothaan- Hall²¹⁵ approximation and the approximation of wavefunction expansion as CLAO.²¹⁶ Through mono-electronic wave Hartree's ²¹⁷ approximation (which leads to self consistent field theorem) or the antisymmetric proposal of Pauli²¹⁸ in Hartree's wavefunction which is carried on by Fock²¹⁹ (wavefunction which is the Slater²²⁰ matrix determinant.) In this context Hohenberg and Kohn²²¹, described in 1964 the density functional theory (DFT) in which instead of trying to solve the studying system wave function (a complex function related to 4N coordinates) they solve the system density wavefunction, which is only dependent on the 3 space coordinates. In their theorem they postulate: *"The ground state energy is completely determined by the diagonal elements of the first order density matrix- the charge density"* Which means that the electron density of a system determines the external potential (to within an additive constant).²²² Because of this theorem and its further development was awarded Kohn²²³ with the chemistry Nobel prize in 1998. In the same paper Hohenberg and Kohn²²⁴ postulated a second theorem that defines an energy functional for the system and proves that the correct ground state electron density ρ^0 minimizes this energy functional $E[\rho]$. The problem on this approximation goes on the lack of precision for the kinetic energy functional. To solve it Kohn and Sham²²⁵ propose an alternative pathway were we work with a non-interacting electron system (Figure 16).

Usually the wave function for a system of non-interacting electrons, is different of the one for a system of interacting electrons (and so is the density). However, in the Kohn-Sham theorem, the non-interacting system is a fictitious one, which is made up in a way, that its density is the same as the density for a real system of interacting electrons. Now, the problem is not anymore to find the universal Hohenberg-Kohn functional, but a fictitious system of non-interacting electrons, with the same density of the real system. That "trick" allows much more precise calculations, because the kinetic energy expression for a non-interacting electron system is well

²¹⁵ a) Roothaan, C. C. J. *Reviews of Modern Physics* **1951** 23: 69–89; b) Hall, G. G. *Proceedings of the Royal Society* **1951**, A 205: 541–552.

²¹⁶ This theory has been widely developed with the introduction of new basis sets and nowadays is the most used. It was also among the first ones to be proposed (Pauling, L; *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **1927**, 114 (767): 181–211) and it was formally introduced by John Lennard-Jones in 1929 (Lennard-Jones, J.E. *Trans. Faraday Soc.* **1929** 25, 668.). Mulliken makes a really interesting revision of it in his Nobel lecture (Robert S. Mulliken's Nobel Lecture, *Science*, **1967**, 157, no. 3784, 13 - 24)

²¹⁷ Hartree, D. R. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1928**, 24, 89–110.

²¹⁸ Pauli, W; *Z. Physik.* **1925**, 31 765.

²¹⁹ Fock, V.; *Z. Physik.* **1930**, 61 126.

²²⁰ a) Slater, J. C.; *Phys. Rev.* **1929**, 34 1293; b) Slater, J.C.; *Phys. Rev.* **1930**, 35 509.

²²¹ Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physical Review* **1964**, 136, B864–B871.

²²² a) Harrison, N. M., *Imperial College of Science Technology and Medicine, SW7 2AY*; b) Argaman, N.; Makov, G. *American Journal of Physics* **2000**, 68, 69.

²²³ Kohn, W. *Reviews of Modern Physics* **1999**, 71, 1253–1266.

²²⁴ Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physical Review* **1964**, 136, B864–B871.

²²⁵ Kohn, W.; Sham, L. J. *Physical Review* **1965**, 140, A1133–A1138.

known.

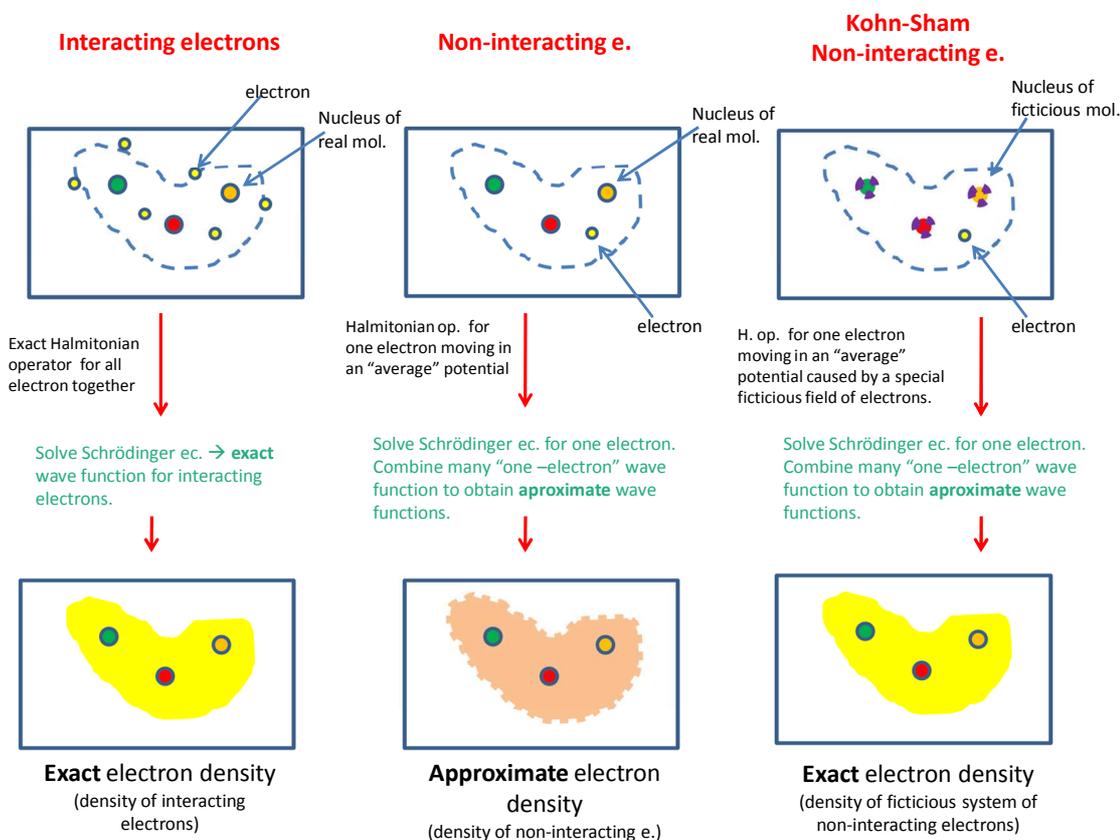


Figure 16. Density of interacting, non-interacting and fictitious K-S non-interacting electrons.

To complete Kohn-Sham equations it's still needed an adequate approximation to the electronic correlation and exchange energies $E_{xc}[\rho]$. The simplest one, was proposed by Thomas and Fermi²²⁶ in their study of an homogeneous electron gas. However that approximation is not enough to describe the chemical bond in molecules. Dirac²²⁷ developed the Thomas –Fermi model considering dependence between kinetic and exchange energies with the density in an electron gas and stating both in density local functions terms. This suggests that in a non-homogeneous system, we can approx the functional as an integral of a charge density local function.

²²⁶ a) Fermi, E., *Z. Phys.*, **1928**, 48, 73; b) Thomas, L. H., *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1927**, 23, 542. These articles are reproduced in *N. H. March, Self Consistent Fields in Atoms*, **1975**, Plenum, Oxford.

²²⁷ a) Dirac, P. A. M., *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1930**, 26, 376; b) Lieb, E. H., *Rev. Mod. Phys.* **1981**, 23, 5048.

THEORETICAL STUDY

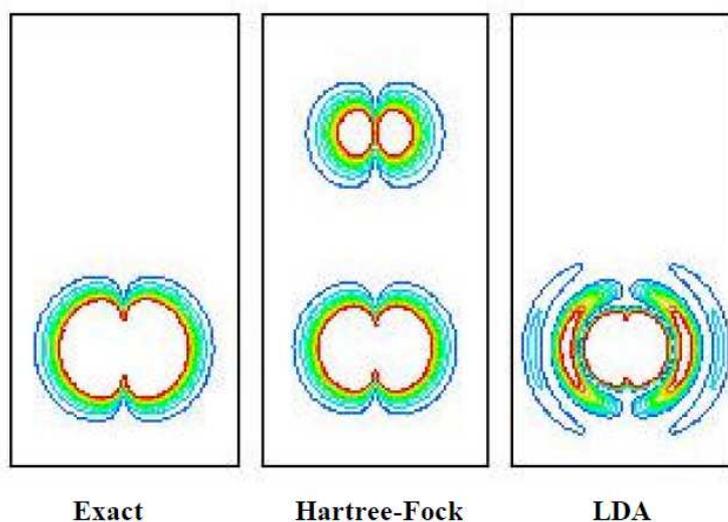


Figure 17. The exchange correlation hole in H2 at an extended bond lengths computed exactly, with the non-local exchange potential of Hartree-Fock theory in the LDA. The hole density is plotted as a function of r' with r centered on the H2 bond.^{222a}

Those new approximation are known as local-density-approximation (LDA). LDA works well for equilibrium geometry calculations, harmonic frequencies, and dipolar moments even for metal transition complex. Nevertheless, LDA reproduces not so good the atomization, bond, etc... energies. This problem is due to sub estimation on the exchange energy of about 10% and overestimation of correlation energy (typically by 20-30%). So that to enhance LDA approximation, semi local theories are needed, that can incorporate some of the features of the exact correlation-exchange energy, so theories that preserve the analytical properties of the exchange-correlation “hole” (Figure 17).

Therefore, there have been developed many improved exchange-correlation functional $E_{xc}[\rho]$ (Table 8). A first step was made by Perdew²²⁸ who introduced the electronic repulsion energy of an electron gas on the LDA approximation. That way, the gradient-corrected exchange-correlation functional was created, where the gradient of a non-homogeneous electron gas²²⁹ is considered. One of the currently most used gradient-corrected exchange-correlation functional is formed by combination of the Becke²³⁰ exchange functional and Lee-Yang-Parr²³¹ correlation functional, it's known by BLYP and solves many of the weakness of LDA approximation.

²²⁸ Perdew, J. P.; Zunger, A. *Phys. Rev. B* **1981**, 23, 5048.

²²⁹ a) Perdew, J. P.; Yue, W. *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8800; b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.; c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 9173.

²³⁰ Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.

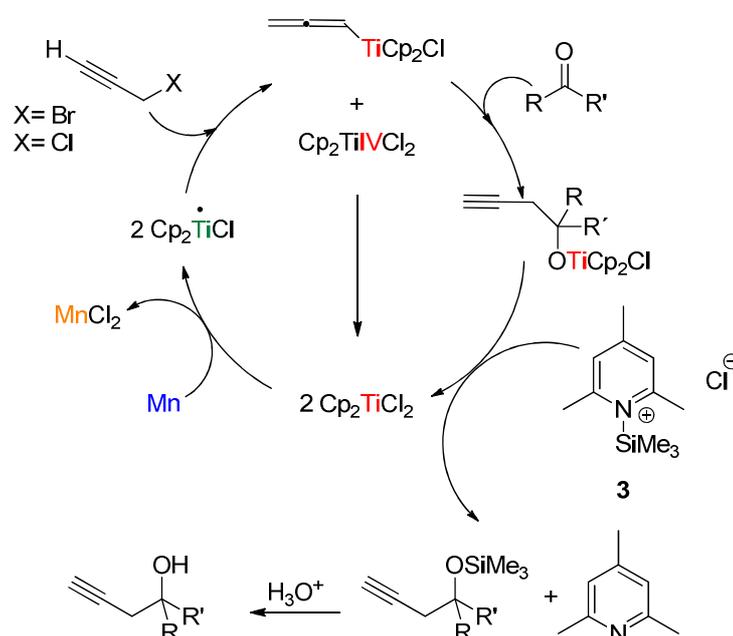
²³¹ Lee, C., Yang, W., Parr, R. G., *Phys. Rev. B.* **1988**, 37, 785.

Table 8. Current hierarchy of exchange correlation functional.

Dependencies	Functional Family
Exact Exchange, $ \nabla\rho , \rho$	Hybrid
$\nabla^2\rho, \tau$	Meta-GGA
$ \nabla\rho $	GGA
ρ	LDA

1.3 Mechanism studies on Barbier type propargylation reaction mediated/ catalyzed by titanocene (III)

The Barbier-type propargylation of aldehydes and ketones with titanocene (II) is a complex reaction involving many compounds and whose mechanism is not fully understood. As it can be seen on the chapter above, when titanocene (III) is used on substoichiometric amount (0.2 equiv.) a big amount of collidine and trimethylsilyl chloride, **3** is added to the reaction mixture in order to regenerate the titanocene (IV) compound (Scheme 126).

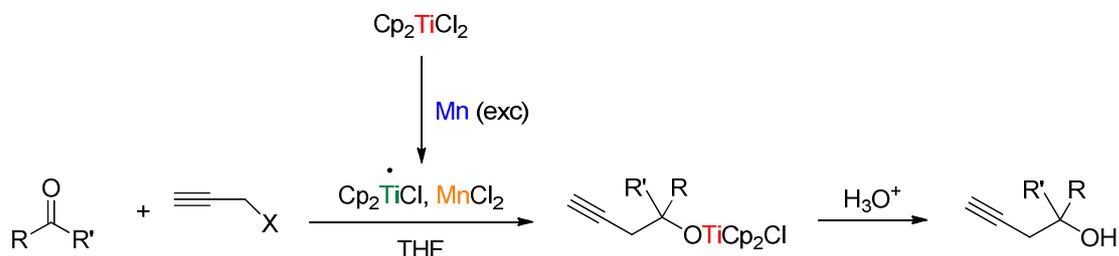


Scheme 126. Catalytic cycle on the Barbier-type propargylation of carbonyl compounds with titanocene (III).

For the calculation, it was necessary though, to have a simple model, of this reaction,

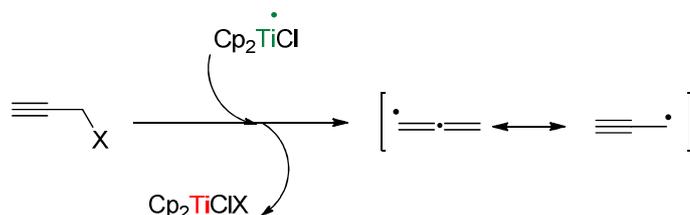
THEORETICAL STUDY

so we decided to study it, only for the cases where titanocene (III) was used on supra-stoichiometric amount (2.5 equiv.) (Scheme 127).



Scheme 127. Barbier type propargylation of carbonyl compounds with supra-stoichiometric amounts of titanocene (III).

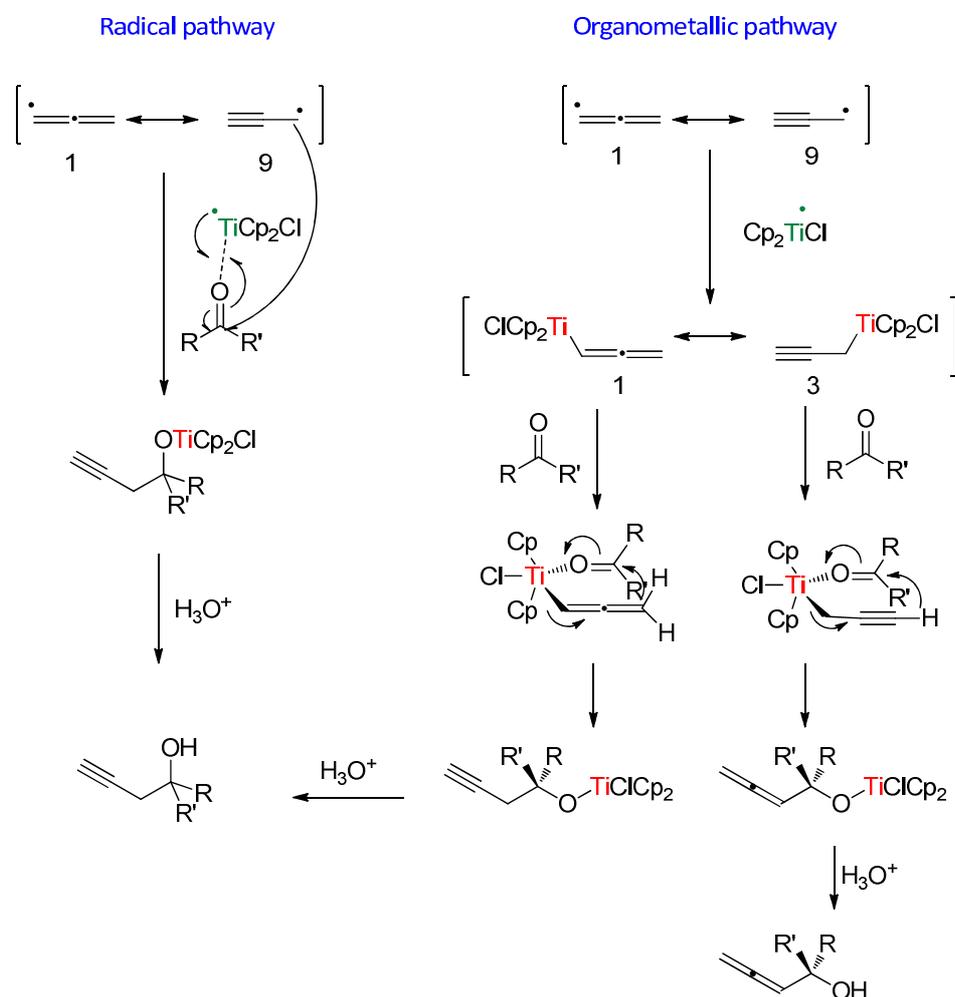
Once we delimited our theoretical study only to the stoichiometric version of this reaction, we must take a view on the different pathways in which this reaction can take place (Scheme 129). As we have already discussed, titanocene (III) catalyzer has an unpaired electron which may be able to promote the homolytic bond cleavage in the propargyl halide to form the propargyl radical (Scheme 128).



Scheme 128. Formation of the propargyl/allenyl radical.

We have observed the formation of a propargyl radical⁴⁸ which is in resonance with the allenyl form, and once it is formed the reaction can take place on two different ways (Scheme 129). On the radical pathway, this propargyl radical (which is in a 9 to 1 proportion with the allenyl one) can attack the carbonyl group, which may be coordinated to a titanocene (III) complex. This way an homopropargylic titanocene alcoxide is formed, which leads to the homopropargyl alcohol by acidic cleavage. On the organometallic pathway, the propargyl/allenyl radical would be trapped by a second titanocene (III) species, forming the organotitanium compound, which we have found to be 3 to 1 (propargyltitanocene to allenyltitanocene). The oxygen on the carbonyl group can coordinate with the titanium atom in both of the organotitanium compounds forming a six-membered cyclic intermediate which would evolve into a homopropargylic titanocene alcoxide or allenyl titanocene alcoxide, forming the alcohol by acidic

cleavage.



Scheme 129. Radical and organometallic pathway on the Barbier type propargylation of aldehydes and ketones with titanocene (III).

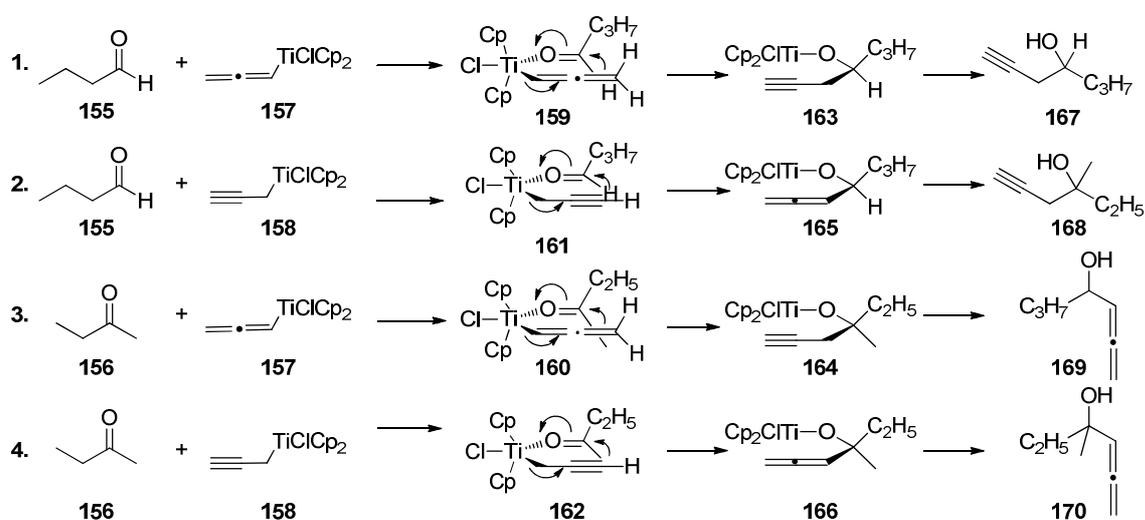
As we can on Scheme 129, in the two possible pathways, we are not taking in mind the trimethylsilyl collidine regenerator **3**, (we already setted the reaction as supra-stoichiometric) nor the Mn, which we assume is only involved on the formation of titanocene (III).

2. Objectives

Having in mind the previous results on the Barbier-type propargylation of aldehydes and ketones with alkyl halides,^{12c,48} we wanted to extend the study to have a good

THEORETICAL STUDY

approximation to the geometries and energies of the titanocene complexes which would take part on the process, when it is through a organometallic pathway (Scheme 129). Thereby we took as model aldehyde butanal, and as model ketone 2-butanone. Both simple linear carboxylic compounds closely related to decanal and 2-decanone used in the experimental study.²³² As titanocene complexes we chose four different ones; first the two resulting from a coupling between titanocene (III) and propargyl chloride, and second the two resulting from the coupling between titanocene (III) and 1-chlorobut-2-yne. And we want to know the results on the reaction of every one of this complex with both butanal and 2-butanone. As it is summarized in Scheme 130, Scheme 131 and Scheme 132.

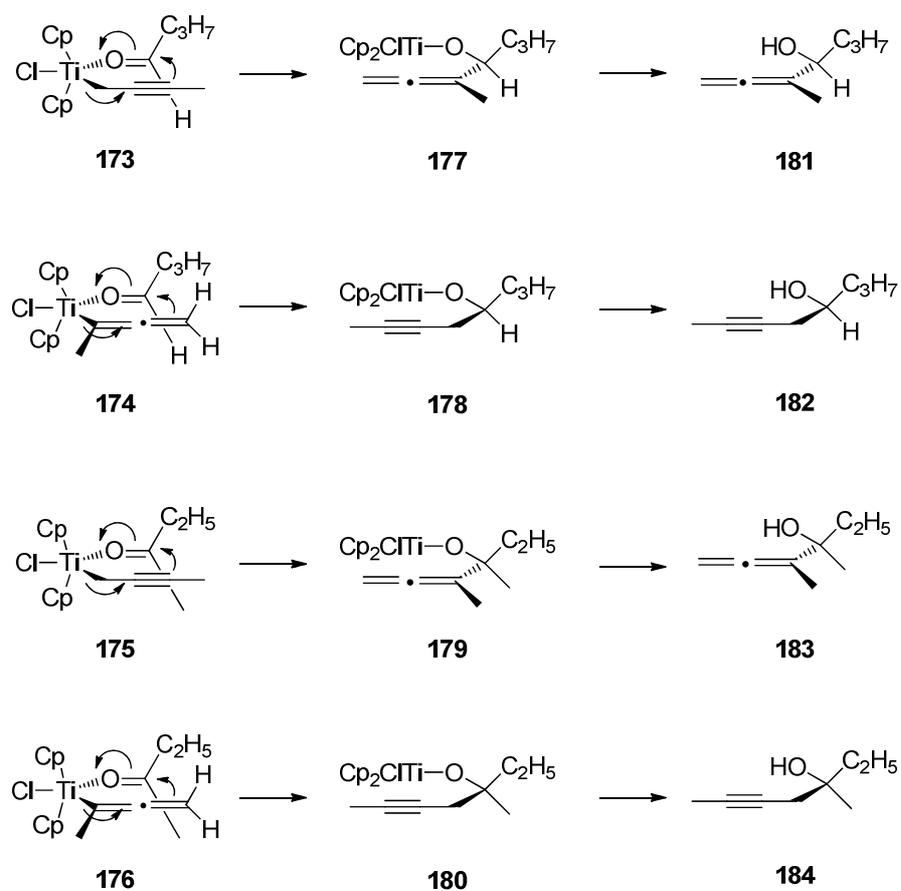


Scheme 130. Studied molecules for the propargylation of butanal and 2-butanone with propargyl chloride.



Scheme 131. Simplified titanocene (III) substituted propargyl complexes.

²³² We decided in this case to use smaller carboxylic compounds to make the calculations faster, as here there is no problem on compound's evaporation.



Scheme 132. Studied molecules for the propargylation of butanal and 2-butanone with 1-chlorobut-2-yne.

THEORETICAL STUDY

3. Results and Discussion

3.1 Propargylation with propargyl chloride

As we have observed in the previous chapter, when the propargylation reaction takes place with propargyl halide as pronucleophile only the homopropargyl alcohol is achieved. We explained that⁴⁸ on terms of the complex formed between the titanocene (III) and the propargyl radical (Scheme 133). Proposing that the only complex formed on that reaction is the allenic one, in a similar way as proposed for Nozaki-Hiyama-Kishi^{153,233} propargylations.



Scheme 133. Allenyl-titanocene (III) complex formation.

As we can see on Table 9, the energy calculated for the allenyl-titanocene complex **157** is higher (10 Kcal/mol) than the energy for the propargyl-titanocene complex **158**. This in principle won't support our experimental results, but it can be explained in terms of activation energies for those two complexes.

Table 9. Energies for the allenyl-titanocene (**157**) and the propargyl titanocene (**158**) complexes.

Molecule	ΔG (T) (Kcal/mol)	Sovent (THF) (Kcal/mol)	Final ΔG (Kcal/mol)
158	108,7	-10,1	98,6
157	108,7	-0,7	108,0

Those results are supporting our experimental measures, as on the equilibrium propargyl-titanocene vs allenyl titanocene we found a relationship 3 to 1.

Together with the energies we optimized the geometries of this both complexes as we can see bellow.

²³³ b) D. L. Usanov, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8345–8348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8169–8172; c) K. C. Harper, M. S. Sigman, *Science* **2011**, 333, 1875–1878.

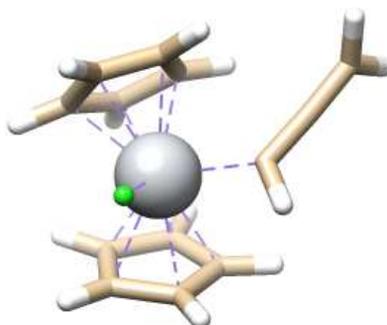


Figure 18. Calculated geometry for allenyl-titanocene (III) complex.

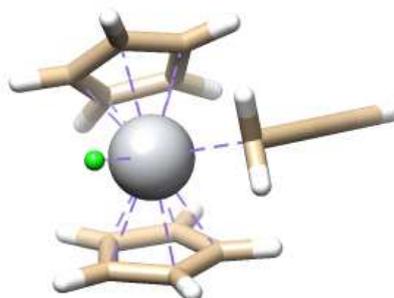
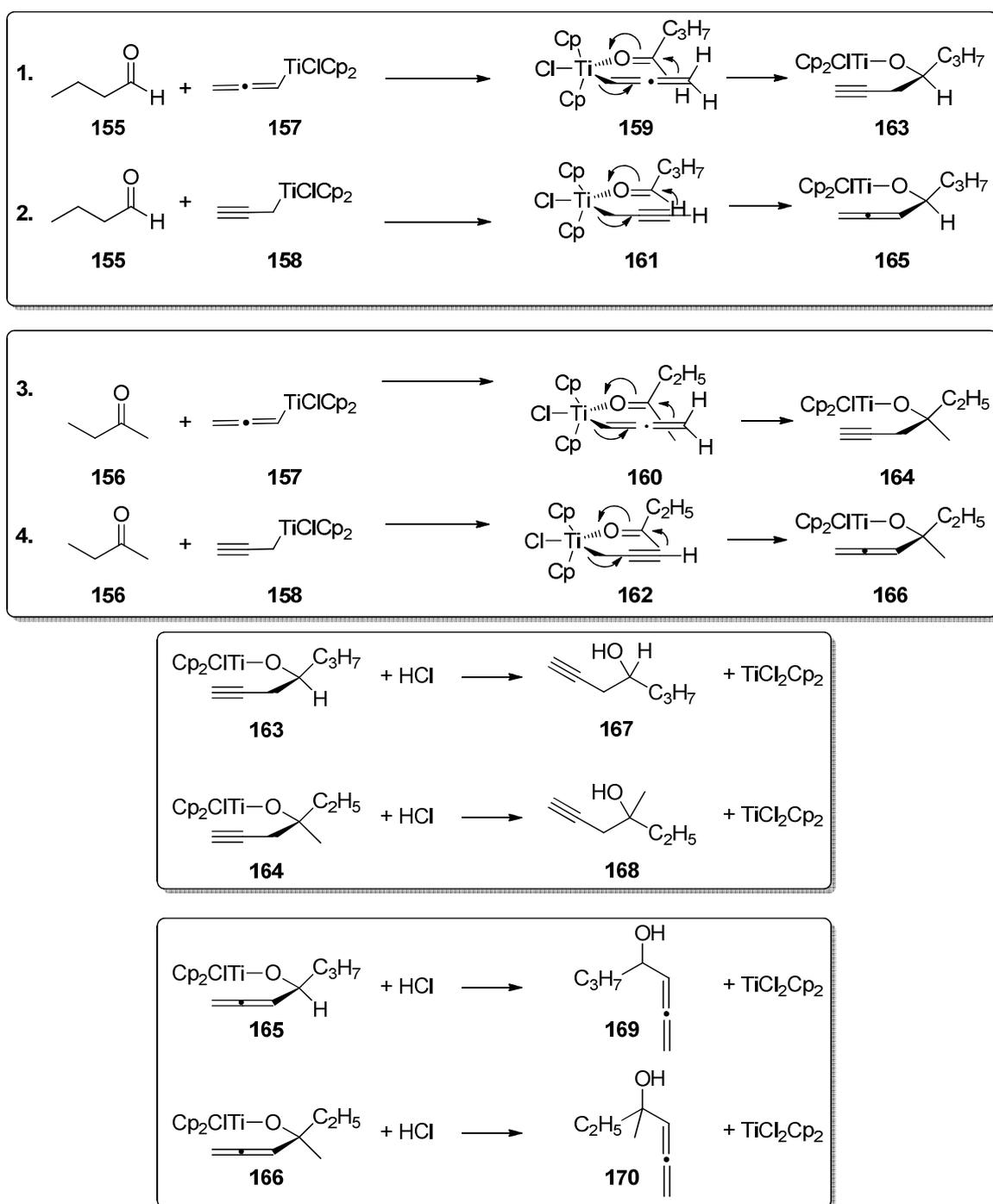


Figure 19. Calculated geometry for the propargyl titanocene (III) complex.

And once that was done we calculated both energies and geometries for all the molecules taking part on the propargylation reaction of butanal and butanone with propargyl chloride as pronucleophile (Scheme 134).

THEORETICAL STUDY



Scheme 134. Different pathways on the propargylation reaction of butanal and butanone with propargyl chloride as pronucleophile.

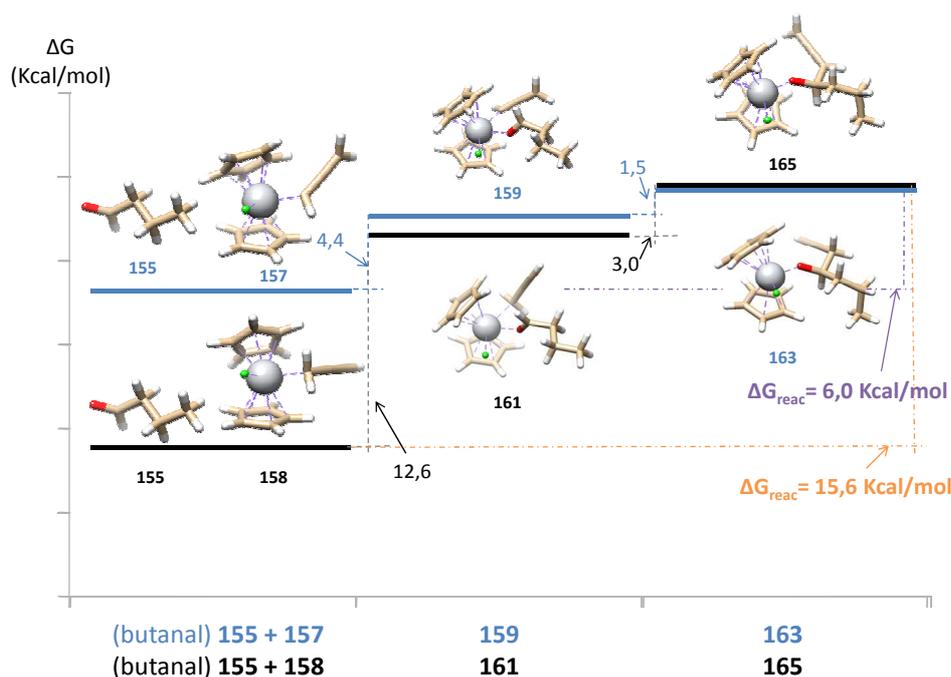
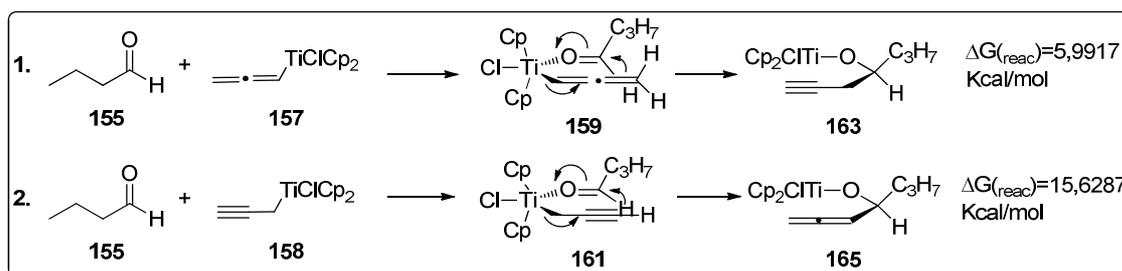


Figure 20. Coordinate reaction diagram for the propargylation of butanal with allenyl-titanocene complex 157 (blue) and propargyl titanocene complex 158 (black) reaction 1 and 2 on Scheme 134

What we observe here on this graphic are the local minimum formed on the organometallic pathway proposed for the propargylation reaction of butanal mediated by titanocene (III). At first we can see that the energy for both butanal and propargyl titanocene complex is 9,355 Kcal/mol less than the energy for the sumatory of butanal and allenyl titanocene complex, but both complex involving the compound where the adition is already done (163 and 166) are having basicly the same energy (166 has 0,3 Kcal/mol more than 163), that can make us think that the reaction via 157 could be more energetically favorable. It must be said thought that this reaction which take place at room temperature, and which was thought to be catalyzed by titanocene (III), doesn't seem so when one looks into the coordinate diagram. Here one would expect the product to have less Energy than the substrates which is not and this very first graphic may let us think that we are missing some key point on the understanding of this reaction. In the Scheme 135 we can see that to reach an homopropargyl titanium alcoxide is 10 Kcal/mol easier than the allenyl one, which may explain why we only see the homopropargyl alcohol once the acidic cleavage is done.

THEORETICAL STUDY



Scheme 135. Reaction energy for the propargylation and allenylation of butanal with terminal alkyne.

On the next scheme we present the reaction concerning to the acid cleavage of both alcoxi-titanium compounds calculated for the propargylation or allenylation of butanal with propargyl chloride. They are both exothermic reactions as it could be expected and the gap which is leading to the formation of the homopropargyl alcohol is 1 Kcal/mol more favourable.

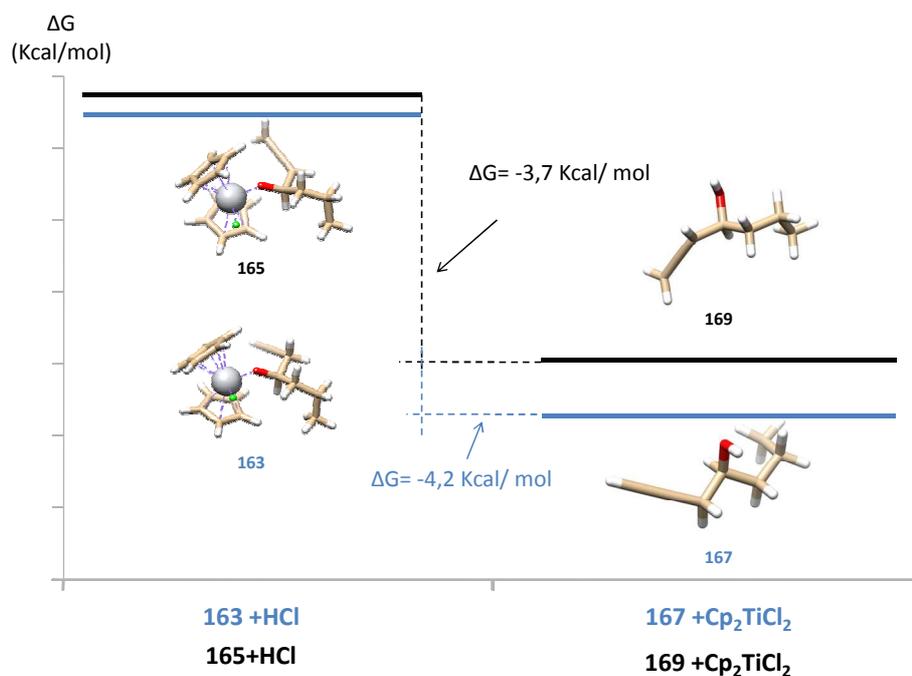


Figure 21. Acidic cleavage of the compounds 163 and 165.

Together with butanal, we did the same calculations with 2-butanone, gathering the following data:

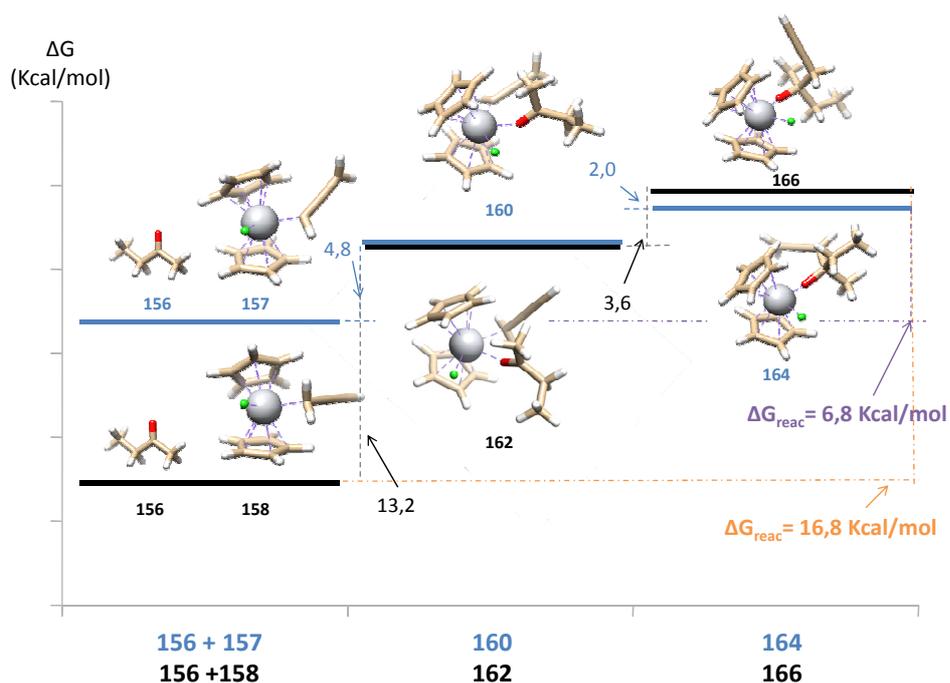


Figure 22. Coordinate reaction diagram for the propargylation of 2-butanone with allenyl-titanocene complex 157 (blue) and propargyl titanocene complex 158 (black) reactions 3 and 4 on Scheme 134.

With 2-butanone we observed the same tendency as with butanal, so the reaction involving the propargyl titanium compound will take 10 Kcal/mol more to be done as the reaction involving the allenyl titanium compound. The acidic cleavage of this reaction is only exothermic to give the allenic alcohol, which make us think that this is not the majoritary pathway, at least for terminal propargyl compounds, as we only observed homopropargyl alcohol derivatives.

THEORETICAL STUDY

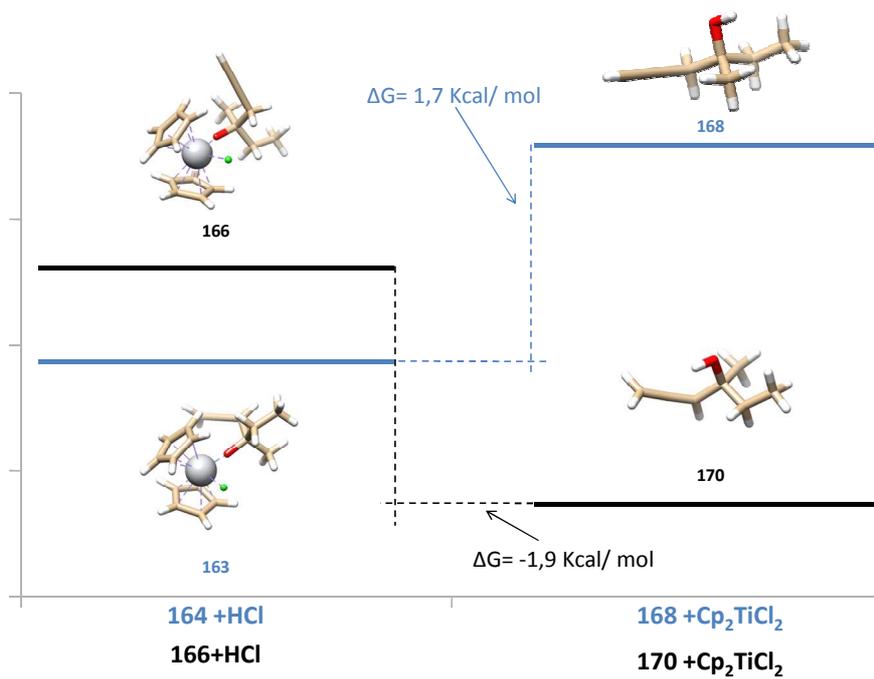
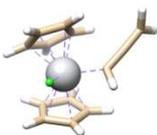
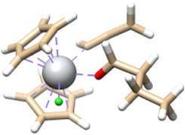
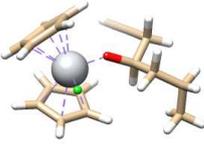
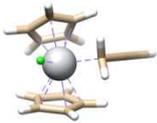
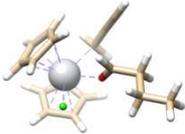
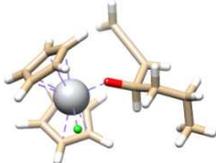
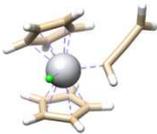
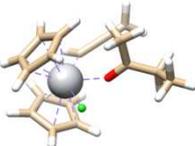
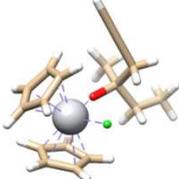
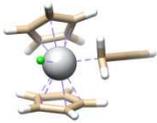
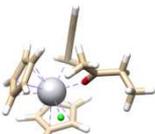
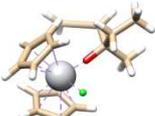


Figure 23. Acidic cleavage of the compounds 164 and 166.

Here we summarize the geometries of the complex calculated above:

Table 10. Geometries for the complex involved on propargylation of butanal and butanone with propargyl chloride.

 157	 159	 163
 158	 160	 164
 157	 161	 165
 158	 162	 166

THEORETICAL STUDY

3.2 Propargylation with 1-chlorobut-2-yne.

Later on we did the calculations taking in mind a non-terminal alkyne (1-chlorobut-2-yne), and we calculate the geometries and energies of the two possible complex that it can form with titanocene (III). As it's summarized in Table 11, the propargyl titanocene complex **171**, is more stable than the allenyl titanocene one. Which is supporting our data⁴⁸ as we found similar compounds to those to be in a relation 3 to 1 after an acidic quenching.

Table 11. Energies for the allenyl-titanocene (172) and the propargyl titanocene (171) complexes.

Molecule	G (T) (Kcal/mol)	Solvent (THF) (Kcal/mol)	Final (Kcal/mol)
171	124,6	-0,7	123,8
172	125,2	-0,7	124,5

Together with the energies we optimized the geometries of this both complexes as we can see bellow.

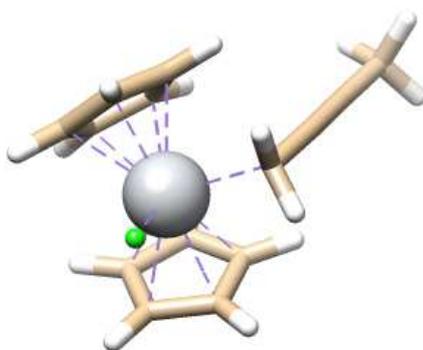


Figure 24. Geometry for the substituted propargyl titanocene complex 171.

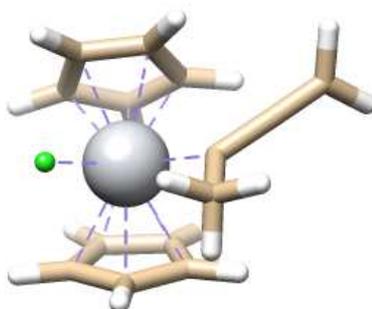
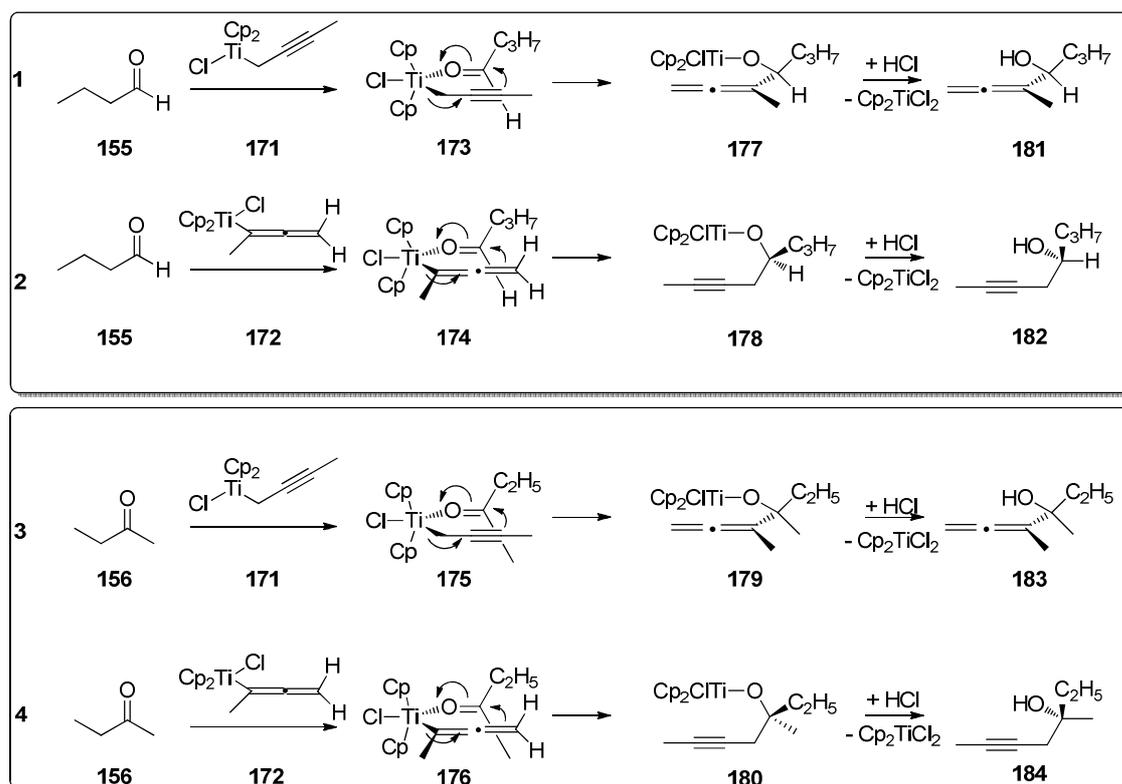


Figure 25. Geometry for the substituted allenyl titanocene complex 172.

And once that was done we calculated both energies and geometries for all the molecules taking part on the propargylation reaction of butanal and butanone with propargyl chloride as pronucleophile (Scheme 136).

THEORETICAL STUDY



Scheme 136. Studied pathways for the reaction of 1-chlorobut-2-yne with butanal and 2-butanone mediated by titanocene (III).

Here we present the data for the reaction 1 and 2 in Scheme 136, there we can see that there is no so much difference between them, as it was in the case of terminal alkynes, but it is more favourable the path leading to the formation of an allenylic alkoxytitanocene complex (Figure 26) which will lead to an allenylic alcohol by cleavage.

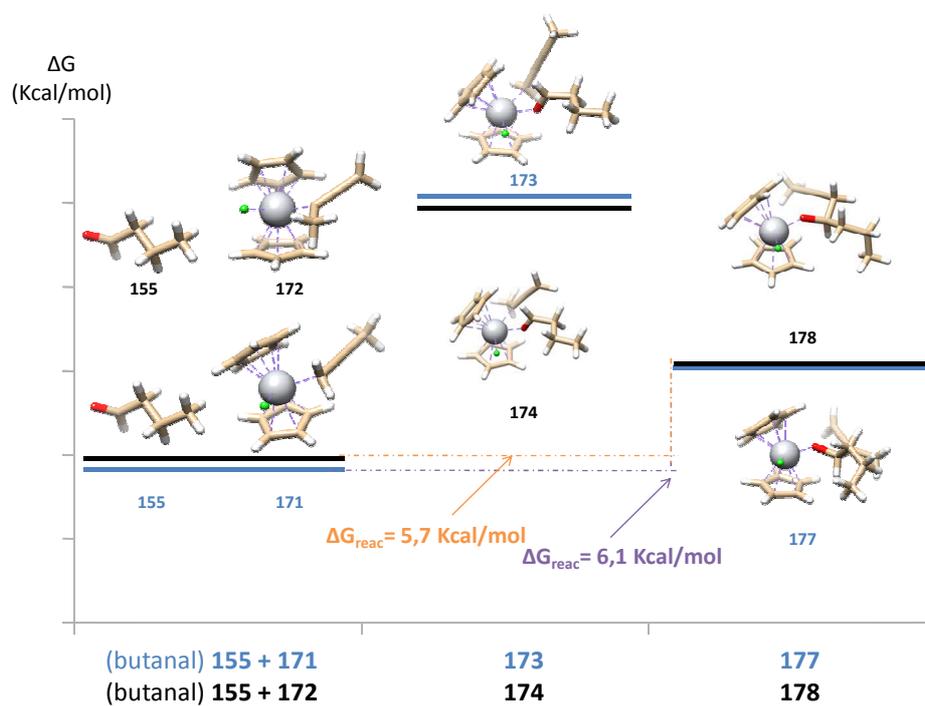


Figure 26. Coordinate reaction diagram for the propargylation of butanal with non terminal propargyl-titanocene complexes 171 and 172 (reaction 1 and 2 Scheme 136).

When we follow the reaction with the acidic cleavage to form the alcohols, we see that indeed the reaction leading to the homopropargyl alcohol coming from the allenyl-titanocene complex is the most favourable one in terms of free Gibbs total energy.

THEORETICAL STUDY

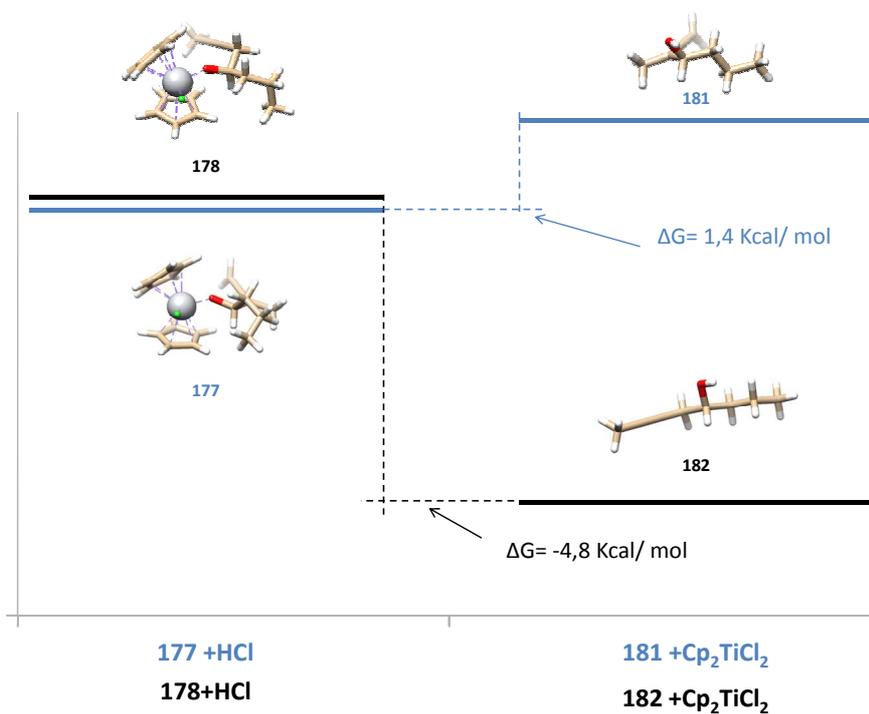


Figure 27. Coordinate reaction for the acidic cleavage of 177 and 178.

Now we represent the same reaction for our model ketone, 2-butanone.

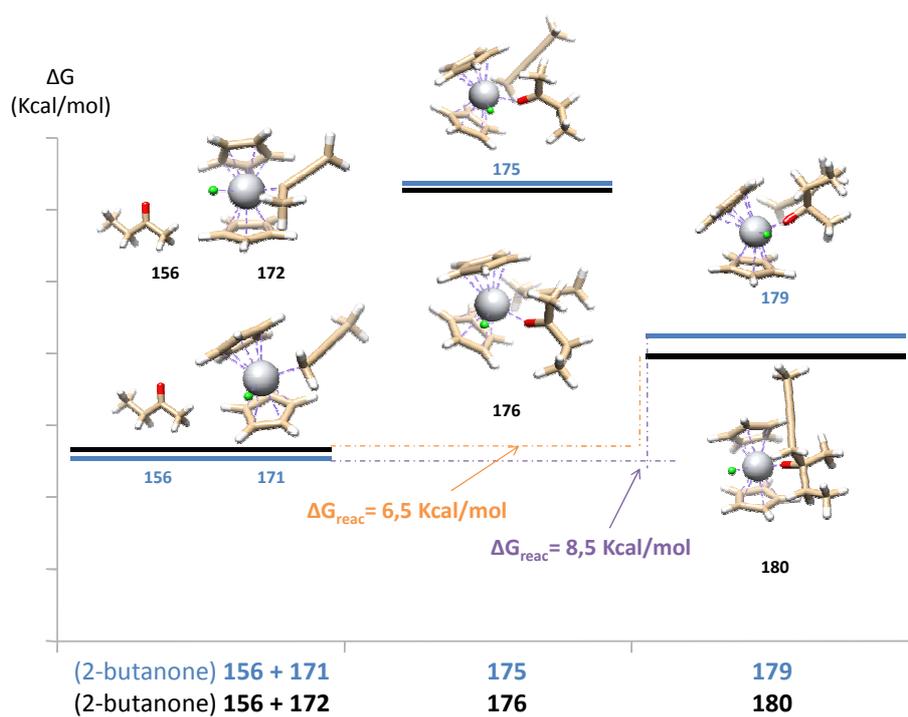


Figure 28. Coordinate reaction diagram for the propargylation of 2-butanone with non terminal propargyl-titanocene complexes 171 and 172 (reaction 3 and 4 Scheme 140).

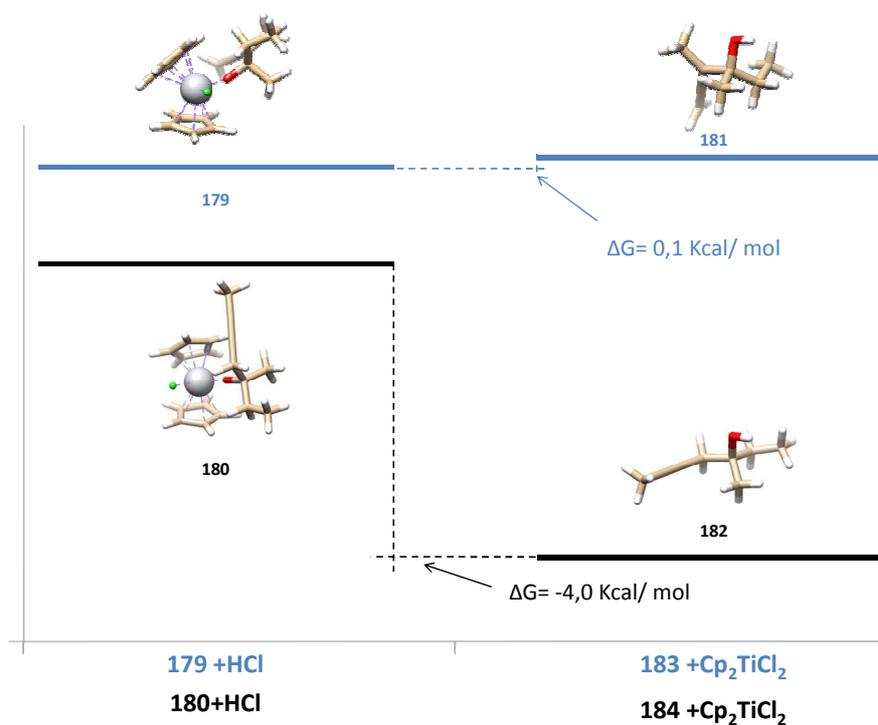


Figure 29. Coordinate reaction for the acidic cleavage of 179 and 180.

THEORETICAL STUDY

This reaction would lead only to the homopropargyl alcohol.

4. Experimental details

4.1 Computational details

The geometry optimizations were carried out within the framework of DFT with the *tpss*²³⁴ /TZVP method and the *pw6b95*²³⁵/*QZVP*²³⁶ method (6-parameter functional based on Perdew-Wang-91 exchange and Becke-95 correlation combined with a polarized split-valence basis set of quadruple-zeta quality, which has been proved as the most robust hybrid²³⁷ in combination with DFT-D3²³⁸) using the RI approximation (resolution of identity) within the TURBOMOLE²³⁹ program package. The stationary points on the potential energy surface were characterized by analyzing the Hessian matrix.²⁴⁰ The energies were corrected for the zero point vibrational energy (ZPVE)²⁴⁰. Solvation effects were estimated by single point calculations at the gas phase structure using the COSMO model.²⁴¹

²³⁴ Tao, J. M., Perdew, J. P., Staroverov, V. N., Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.*, **2003**, 91 146401.

²³⁵ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *The journal of physical chemistry. A* **2005**, 109, 5656–67.

²³⁶ a) K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs, *Theor. Chem. Acc.* **1997**, 97, 119-124. b) A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 5829-5835.

²³⁷ Goerigk, L.; Grimme, S. *Physical chemistry chemical physics : PCCP* **2011**, 13, 6670–88.

²³⁸ Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *The Journal of chemical physics* **2010**, 132, 154104.

²³⁹ a) TURBOMOLE V6.4 2012, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, **1989-2007**, TURBOMOLE GmbH, since 2007; available from www.turbomole.com; b) Ahlrichs, R., Bär, M., Häser, M., Horn, H., Kölmel, C., *Chem Phys. Lett*, **1989**, 162(3),165–169. c) R. Ahlrichs, M. Bär, H.-P. Baron, R. Bauernschmitt, S. Böcker, M. Ehrig, K. Eichkorn, S. Elliott, F. Furche, F. Haase, M Häser, H. Horn, C. Huber, U. Huniar, C. Kölmel, M. Kollwitz, C. Ochsenfeld, H. Öhm, A. Schäfer, U. Schneider, O. Treutler, M. von Arnim, F. Weigand, P. Weis, H. Weiss, *Turbomole 5*, Institut für Physikal. Chemie, Universität Karlsruhe, **2002**; b) M. Häser, R. Ahlrichs, *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 104-111; c) O. Treutler, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1995**, 102, 346-354.

²⁴⁰ Deglmann, P., Furche, F., Ahlrichs, R., *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 362, 511-518.

²⁴¹ Klamt, A., Schüürmann, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799-805.

CAPITULO IV

APLICACIÓN DE LAS REACCIONES DE CICLACIÓN RADICALARIA TIPO BARBIER CON TITANOCENO (III) A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE INTERÉS

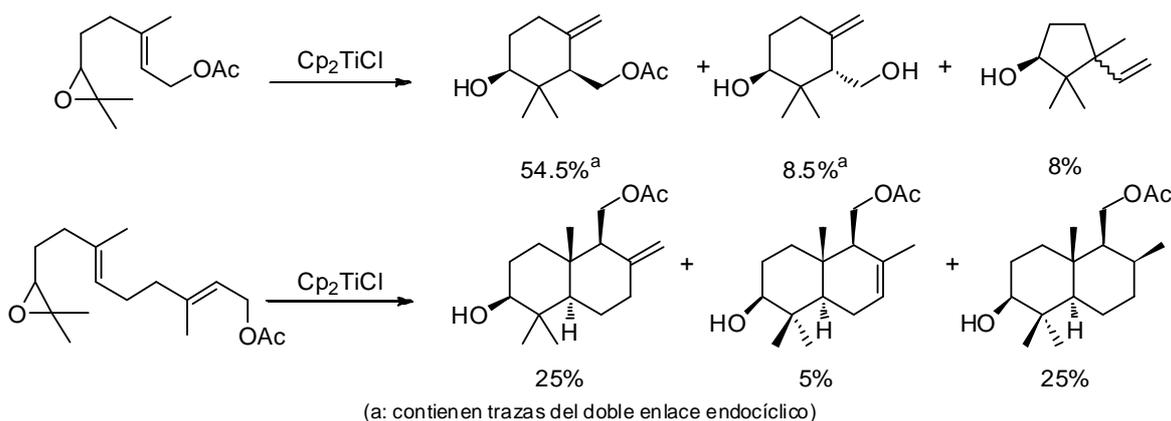
1. Antecedentes

1.1 Ciclaciones radicalarias en cascada promovidas por titanoceno (III)

Las ciclaciones radicalarias en cascada, que se describieron por primera vez en 1968²⁴², resultan ser una alternativa excelente para la síntesis diastereoselectiva de terpenos

²⁴² a) R. Breslow, S. S. Olin, J. T. Groves, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9,1837 – 1840; b) J. Y. Lallemand, M. Julia, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4461 –4464.

policíclicos a partir de precursores acíclicos relativamente simples.²⁴³ En este contexto, las ciclaciones radicalarias de epoxipoliprenos catalizadas por el complejo de titanoceno (III) se conocen como una herramienta muy útil en la síntesis de estructuras terpénicas.²⁴⁴ En 2001, el complejo Cp_2TiCl se usó por primera vez para promover la ciclación bioinspirada de epóxidos, a partir de los acetatos de farnesilo y geranilo, que se pueden obtener en el mercado, obteniendo con un rendimiento aceptable los correspondientes ciclos²⁴⁵ (Esquema 137).



Esquema 137. Primer ejemplo de ciclaciones bioinspiradas de epóxidos catalizadas por titanoceno (III).

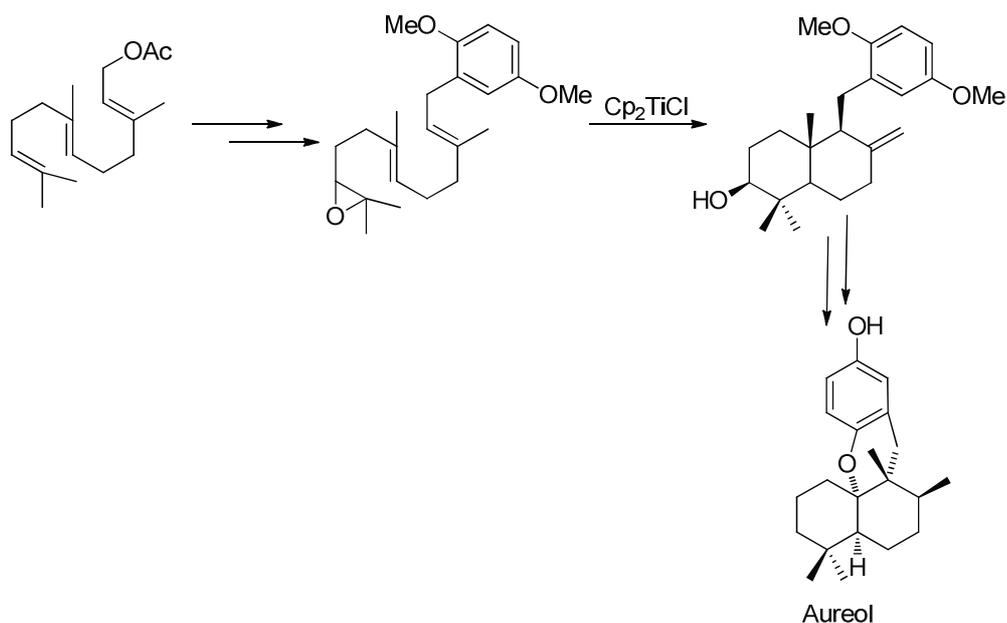
Los compuestos policíclicos que se obtienen con esta metodología, se han usado ampliamente como bloques de construcción en la síntesis de diferentes terpenoides^{57,246} tanto en forma racémica como enantioméricamente pura. A modo de ejemplo en el siguiente esquema se recoge la estrategia sintética empleada en la preparación de aureol.

²⁴³ Cuerva, J. M.; Jakoby, V.; Gansäuer, A.; Miguel, D.; Luis, A. *Chem. Soc. rev.* **2011**, *40*, 3525–3537.

²⁴⁴ a) 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; b) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293 –4296; c) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803 – 5806; d) 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; e) J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712 –718; f) J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazdi, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571 –576; g) A. Gansäuer, D. Worgull, J. Justicia, *Synthesis* **2006**, 2151 –2154; h) A. Gansäuer, A. Rosales, J. Justicia, *Synlett* **2006**, 927 – 929; i) A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115 –4127. j) Jiménez, T.; Morcillo, S. P.; Martín-Lasanta, A.; Collado-Sanz, D.; Cárdenas, D. J.; Gansäuer, A.; Justicia, J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. Jour.* **2012**, *18*, 12825–12833.

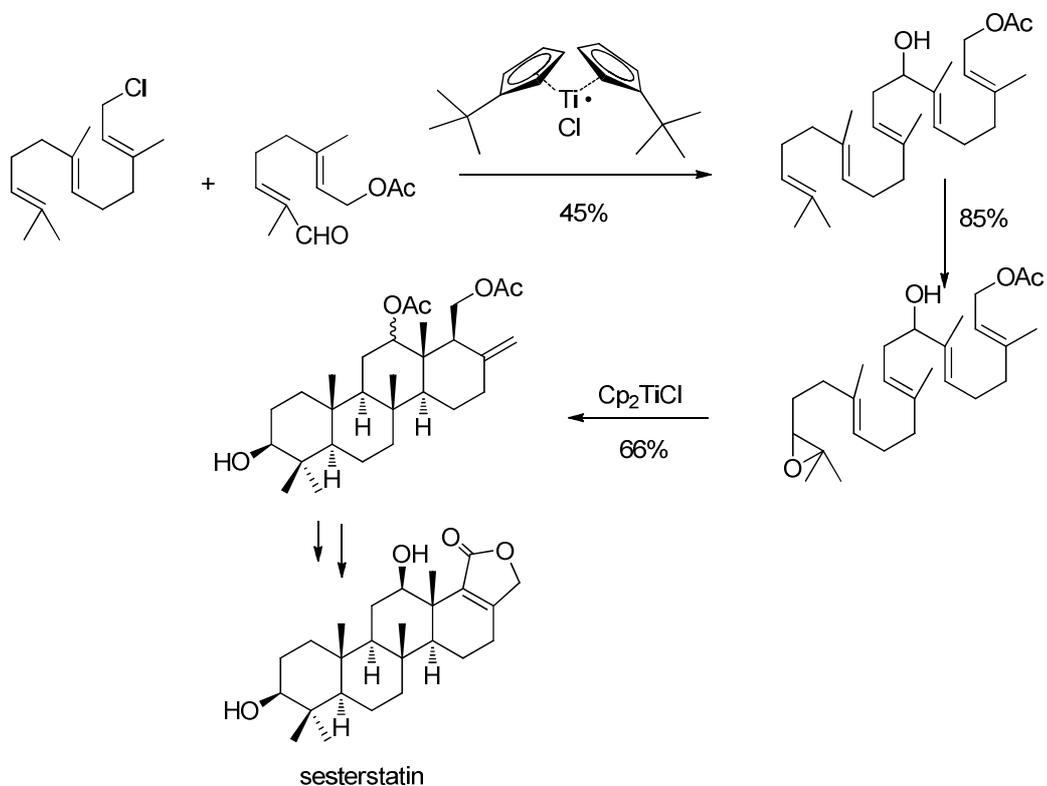
²⁴⁵ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4074–4077.

²⁴⁶ Rivas Bascón, N.; Aproximación a la síntesis de aureol. Un meroterpeno bioactivo de origen marino. *Trabajo Fin de Máster* **2013**, Máster en Biotecnología por la Universidad de Granada.



Esquema 138. Síntesis del aureol con ciclación radicalaria catalizada por titanoceno (III) como etapa clave.

En algunos casos se hace uso de la química radicalaria del titanio incluso en la construcción del esqueleto poliprénico precursor⁵⁷ⁱ, (Esquema 139) para la síntesis total del sesterstatin.



Esquema 139. Síntesis de sesterstatin a través de ciclaciones radicalarias catalizadas por complejos de titanio.

1.2 Dihidroactinidiolida

La Dihidroactinidiolida ((7aR)-5,6,7,7a-Tetrahidro-4,4,7a-trimetil-2(4H)-benzofuranona) es un terpeno volátil con un olor dulce a té, muy apreciado en perfumería.

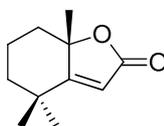


Figura 30. Dihidroactinidiolida.

La Dihidroactinidiolida se encuentra de manera natural como fragancia o ferhormona en el té²⁴⁷, el fenogreco, las hormigas rojas, el mango, y el tabaco²⁴⁸ entre otros. Se conocen a su vez diversas síntesis de la misma.²⁴⁹

1.3 Iridoides y Jasmonatos

Los iridoides²⁵⁰ son un grupo de monoterpenos (C10), que presentan como esqueleto de carbono el 1-isopropil-2,3-dimetilciclopentano (*iridano*). El esqueleto de iridano se encuentra frecuentemente fusionado con un heterociclo de oxígeno de seis miembros (*iridoide*). Su denominación surge al haberse detectado por primera vez en las hormigas del género *Iridomyrmex*.

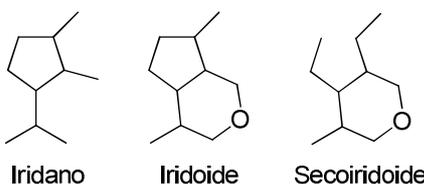


Figura 31. Estructuras de iridano, iridoide y secoiridoide.

²⁴⁷ a) Fukushima, S, Akahori, Y., Tsuneya, T., *Yakugaku Zashi*, **1969**, (12), 1729-31; b) Sereshti, H., Samadi, S., Jalali-Heravi, M., *Journ. Chromat. A* **2013**, 1280, 1-8.

²⁴⁸ Ding, Y., Zhu, L., Liu, S., Yu, H., Dai, Y. *Journ. Chromat. A* **2013**, 1280, 122-127.

²⁴⁹ a) Dabdoub, M. J.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Guerrero, P. G.; Viana, L. H.; Kawasoko, C. Y.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5569–5571; b) Yao, S.; Johannsen, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 118–121; c) Eidman, K. F.; MacDougall, B. S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9513–6; d) Rubottom, G. M.; Juve, H. D. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 422–425; e) Cain, C. M.; Simpkins, N. S.; Road, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3723–3724; f) Sakan, T.; Isoe, S.; Hyeon Be, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1623–1627; g) Mori, K.; Nakazono, Y. *Tetrahedron* **1986**, 42, 283–290; h) Nickson, T. E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1433–1436; i) Subbaraju, G. V.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 2, 4871–4874.

²⁵⁰ a) Paul M. Dewick Medicinal natural products: a biosynthetic approach 3th Edition. John Wiley and Sons. **2009** ISBN 0470741686, 9780470741689; b) Nangia, A.; Prasuna, G.; Bheema Rao, P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14507

Estos compuestos se encuentran también en diversas plantas medicinales y pueden ser responsables de algunas de sus propiedades farmacológicas. Aislados y purificados los iridoideos exhiben un amplio rango de bioactividades; cardiovascular, antihepatotóxica, colerética, hipoglicémica, analgésica, anti-inflamatoria, antimutagénica, antiespasmódica, antitumoral, antiviral, inmunomoduladora y purgante.²⁵¹

Los jasmonatos a su vez, son ácidos grasos oxigenados (oxilípidos) que se sintetizan a partir del ácido linolénico en las membranas del cloroplasto. El aislamiento del jasmonato de metilo del aceite de jasmín derivado del *Jasminum grandiflorum* llevó a descubrimiento de la estructura molecular de los jasmonatos y le dio su nombre.²⁵²

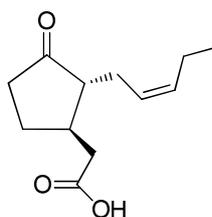


Figura 32. Estructura del ácido jasmónico.

Desde un punto de vista funcional los jasmonatos y sus derivados son señales hormonales que regulan un amplio rango de procesos vegetales, desde el crecimiento y la fotosíntesis hasta el desarrollo reproductor. En particular los jasmonatos son críticos en la defensa vegetal contra herbívoros y en la respuesta a condiciones medioambientales pobres, así como en otros tipos de retos abióticos y bióticos.²⁵³

2. Objetivos

En resumen, las reacciones de apertura radicalaria de epóxidos con posterior ciclación, así como otras transformaciones tipo Barbier catalizadas por el complejo de titanoceno (III) han probado ser altamente eficientes para la formación de enlaces carbono carbono en la síntesis de productos interesantes. Por tanto nos propusimos llevar a cabo en primer lugar una librería de epoxipolienos que pudieran ser ciclados con el complejo de titanoceno (III) que hemos estudiado, y en segundo lugar diversas aproximaciones sintéticas de productos naturales. Hacia la dihidroactinidiolida (terpeno volátil con olor a te) y hacia diferentes estructuras tipo iridoide y jasmonato (Figura 31 y Figura 32).

Para acercarnos a la síntesis de este tipo de moléculas, llevaremos a cabo una ruta

²⁵¹ a) Didna, B., Debnath, S., Harigaya, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55 159-222; b) Tundis R, Loizzo MR, Menichini F, Statti GA, Menichini F. *Mini Rev Med Chem.* **2008**, 8, 399-420.

²⁵² Demole E; Lederer, E.; Mercier, D. *Helv Chim Acta* **1962**, 45, 675-85.

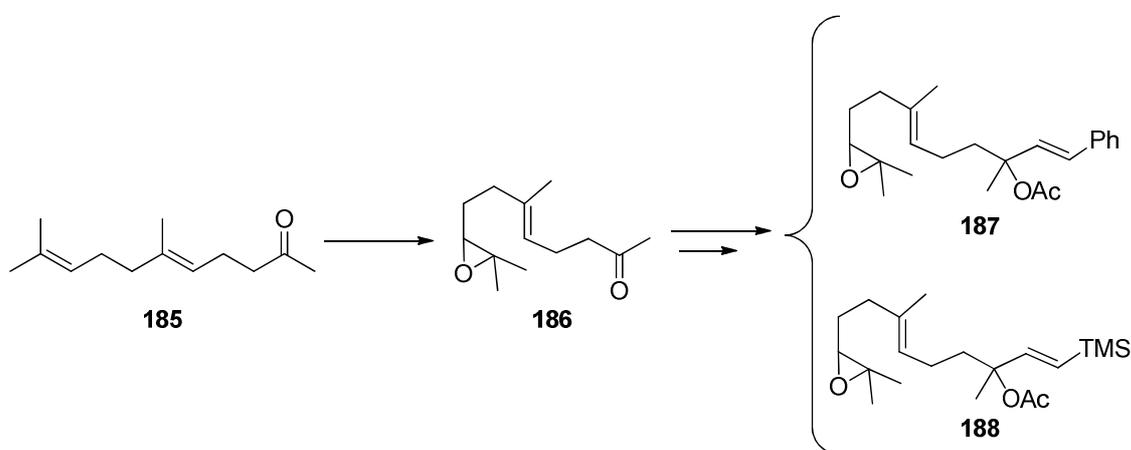
²⁵³ a) Blechert S.; Brodschelm, W.; Holder, S.; Kammerer, L.; Kutchan, T. M.; Müller, M. J.; Xia, Z. Q.; Zenk, M. H. *Proc. Natl. Acad. Sc.* **1995**, 92, 4099; b) Farmer, E. E.; Ryan, C. A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1990**, 87 7713-7716

sintética cuya etapa clave es la apertura regiodivergente de epóxidos y posterior ciclación con complejos de titanio (III)^{46b}.

3. Resultados y discusión

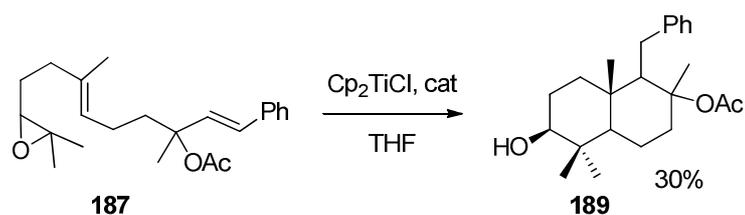
3.1 Síntesis de diversos epoxipolienos y uso de uno de ellos en la aproximación sintética de la dihidroactinidiolida.

Tomamos como productos de partida la geranil acetona **185** y la 6-metil-5-hepten-2-ona **190**. En ambos casos la estrategia consiste en la formación del epóxido sobre los carbonos del doble enlace menos impedido y la adición de un nucleófilo sobre el carbono carbonílico (Esquema 140).



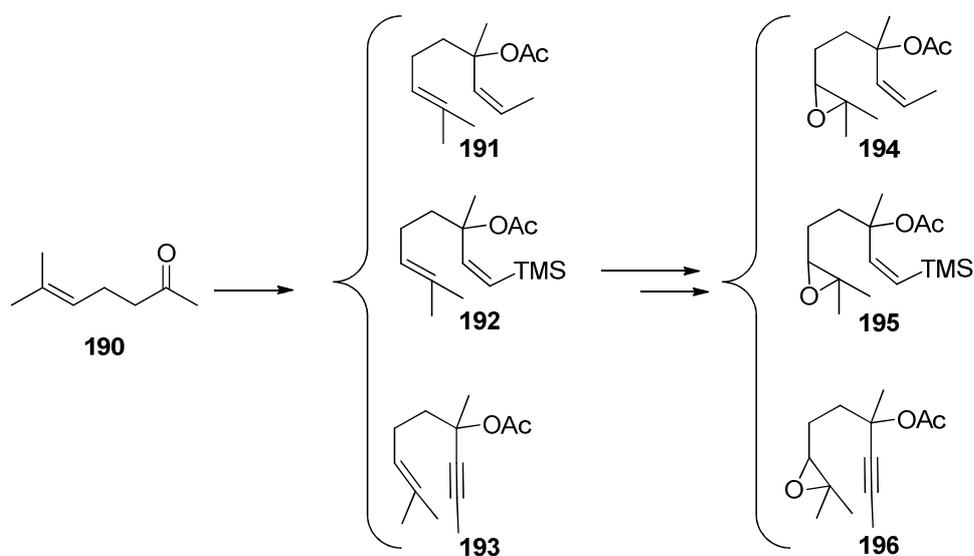
Esquema 140. Estrategia para la síntesis de epoxipolienos a partir de la geranil acetona.

En esta batería de epoxipolienos el primer paso es la epoxidación con NBS, seguida de una adición nucleofílica sobre el carbono carbonílico y acetilación del hidroxilo formado. Sobre estos compuestos se puede llevar a cabo una ciclación radicalaria catalizada por titanoceno (III) como vimos anteriormente para dar productos bicíclicos con buena estereoselección y rendimientos de moderados a buenos según el caso (Esquema 137).



Esquema 141. Ciclación con titanoceno (III) del acetato de (1E,6E)-9-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-7-metil-1-fenilnona-1,6-dien-3-ilo.

También hemos preparado epóxidos diferentes **191-193** sobre la 6-metil-5-hepten-2-ona, con la intención de obtener a partir de ellos diferentes estructuras que por ciclación radicalaria con titanoceno (III) darían lugar a diversos carbociclos de seis miembros, uno de los cuales hemos utilizado en la aproximación sintética a la dihidroactinidiolida. En este caso observamos que una estrategia de adición al carbonilo primero, seguida por la epoxidación del doble enlace menos impedido daba mejores rendimientos, por lo que se prepararon varios sustratos distintos a partir de la 6-metil-5-hepten-2-ona, a los que posteriormente se les epoxidó con la misma metodología.

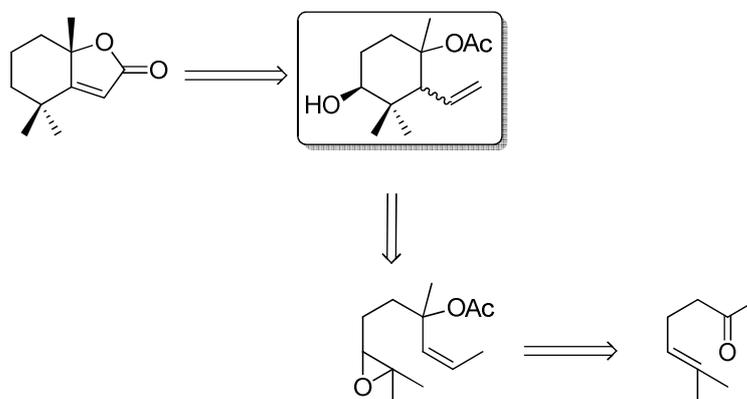


Esquema 142. Estrategias para la síntesis de epoxidipolienos a partir de la 6-metil-5-hepten-2-ona.

De estos tres epóxidos formados se cicló el primero de ellos **194** de manera radicalaria para llevar a cabo una aproximación sintética a la dihidroactinidiolida como veremos posteriormente.

Aproximación a la síntesis de dihidroactinidiolida

Una vez cogida experiencia en la preparación de los sustratos necesarios para la ciclación radicalaria con titanoceno (III) nos propusimos llevar a cabo una aproximación sintética hacia el producto natural Dihidroactinidiolida **201**.



Esquema 143. Esquema retrosintético para la obtención de dihidroactinidiolida.

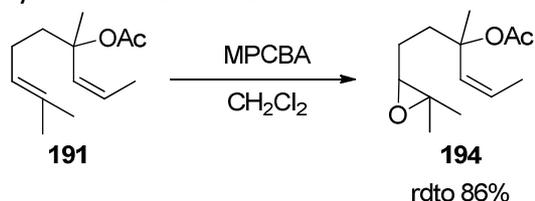
La propuesta de síntesis consta de siete etapas, de las cuales se llevaron a cabo las cinco primeras para obtener el intermedio ciclado **197** con un rendimiento global tras las cinco etapas de 34%.

La primera etapa de síntesis consiste en adición del (E)-bromuro de prop-1-en-1-ilmagnesio a la 6-metil-5-hepten-2-ona, y posterior acetilación.



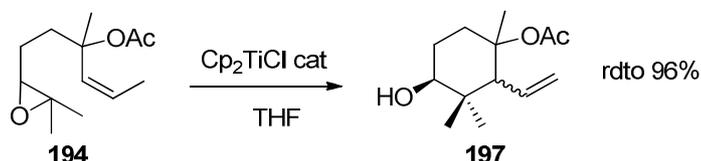
Esquema 144. Etapa 1 en la síntesis de la dihidroactinidiolida.

En la segunda etapa se forma el epóxido sobre el doble enlace menos impedido, con buena regioselectividad y buenos rendimientos.



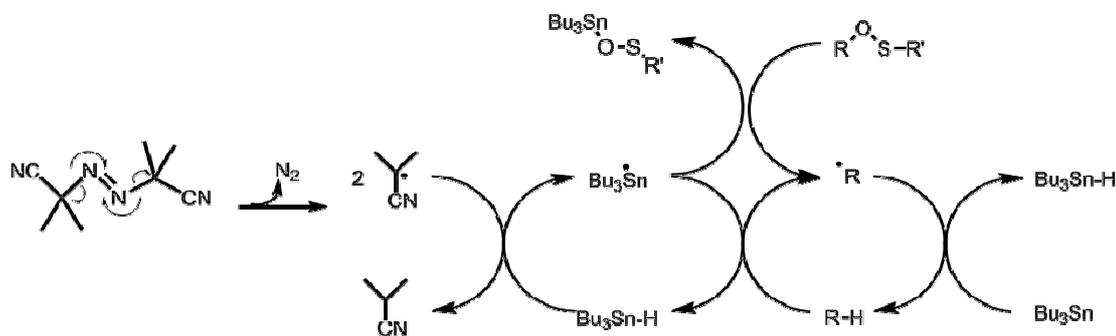
Esquema 145. Etapa 2 en la síntesis de la dihidroactinidiolida.

Posteriormente se realiza la etapa clave, que consiste en la ciclación radicalaria catalizada por titanoceno (III) que da lugar al intermedio ciclado **197** con alto rendimiento (Esquema 146).



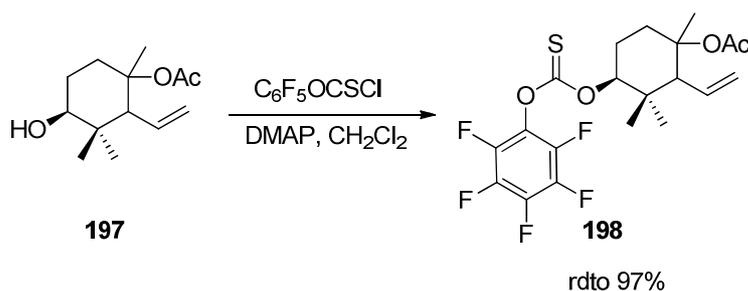
Esquema 146. Etapa 3 en la síntesis de la dihidroactinidiolida.

Una vez formado el ciclo, se procede a la eliminación del hidroxilo formado en la apertura del epóxido, a través de la metodología descrita por Barton-Mc Combie²⁵⁴ (Esquema 147). Esta reacción, requiere de la conversión del alcohol en un xantato en primer lugar (Esquema 148). Después, el tributilestannano sufre una ruptura homolítica del enlace Sn-H por el AIBN formando un radical tributilestaño. Este radical abstrae el grupo xantato de la molécula dejando un radical sobre el carbociclo y formando tributil estannil xantato. El enlace azufre estaño en este nuevo compuesto es muy fuerte y es su formación la que promueve la reacción global.

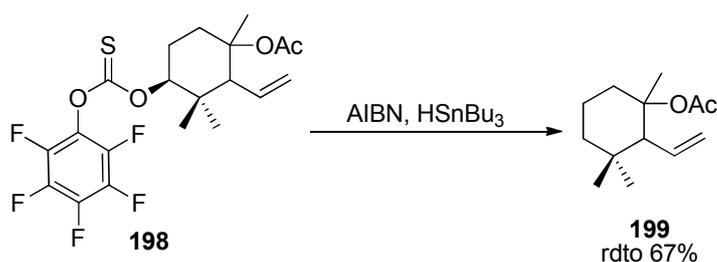


El radical alquilo formado, abstrae un átomo de hidrógeno de otra molécula de tributil estaño generando el producto desoxigenado **199** y una nueva especie de radical tributilestaño capaz de seguir la reacción.

²⁵⁴ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1975**, 1 16: 1574–1585.

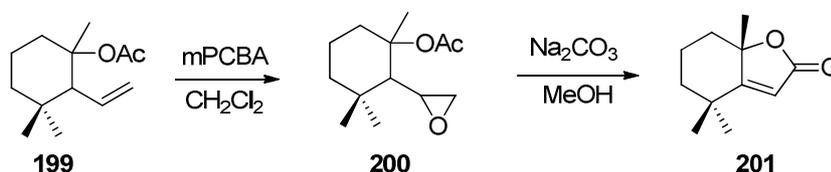


Esquema 148. Etapa 4 de la síntesis de la dihidroactinidiolida.



Esquema 149. Etapa 5 de la síntesis de la dihidroactinidiolida.

Para terminar la síntesis y llegar al producto deseado, nos faltaría realizar una epoxidación del doble enlace exocíclico, con posterior tratamiento básico para formación de la lactona.



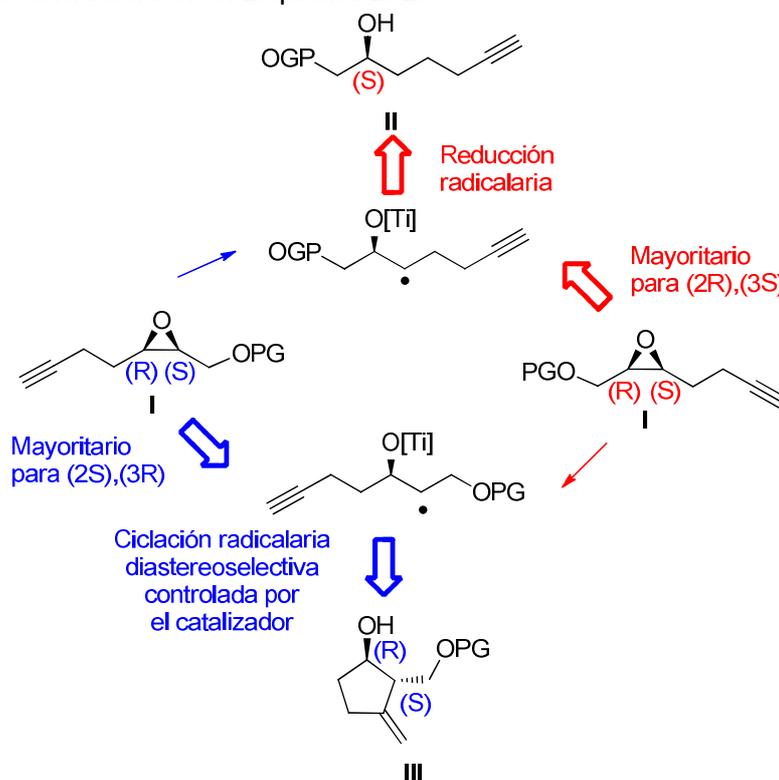
Esquema 150. Etapas 6 y 7 de la síntesis de la dihidroactinidiolida.

3.2 Aproximación a la síntesis de iridoides y jasmonatos.

Durante la estancia en Bonn se desarrolló una aproximación flexible hacia lactonas de tipo iridoide y jasmonato, basándose en las ciclaciones "REO" (apertura regiodivergente de epóxidos) recientemente publicadas. Estos productos naturales son interesantes por sus actividades biológicas, ya que muchos iridoides constituyen potentes insecticidas²⁵⁵

²⁵⁵ Nangia, A.; Prasuna, G.; Bheema Rao, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14507.

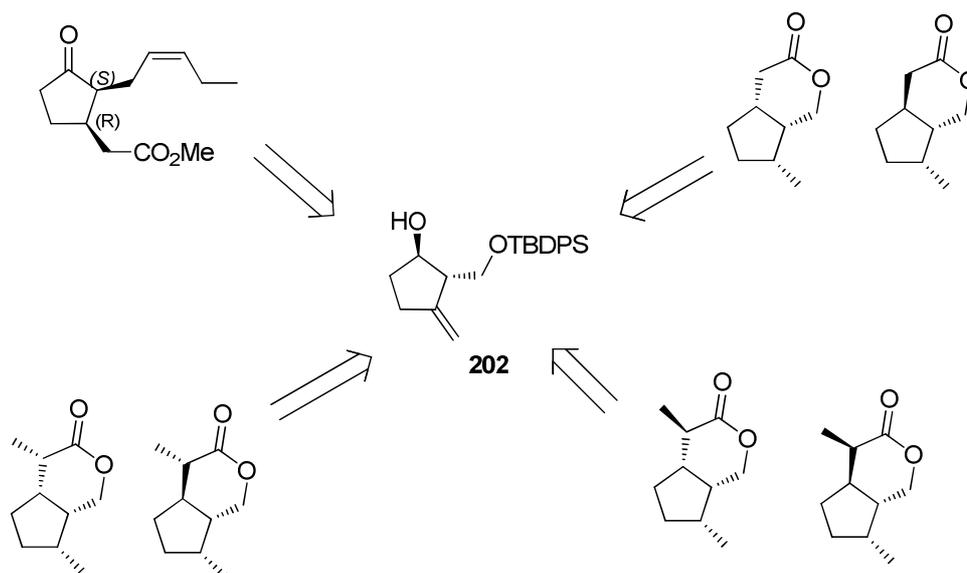
y los jasmonatos por su parte una clase potente de hormonas en las plantas.²⁵⁶ Aquí, se pretende encontrar un acceso general a estas dos clases de productos naturales, partiendo de intermedios comunes. Estos intermedios, se preparan a través de la reacción de ciclación radicalaria enantioselectiva, recientemente descrita por Gansäuer y col^{46b}, reacción que tiene lugar tras una apertura regiodivergente del epóxido como se muestra en el Esquema 151.



Esquema 151. Apertura regiodivergente de epóxidos y ciclación radicalaria catalizada por complejos de titanio (III).

El derivado de ciclopentanol metilénico **202** que se obtiene con alta enantio- y diastereoselectividad es muy adecuado, ya que sobre el podrían efectuarse diversas modificaciones que darán lugar a productos tipo iridoide o jasmonato (Esquema 152).

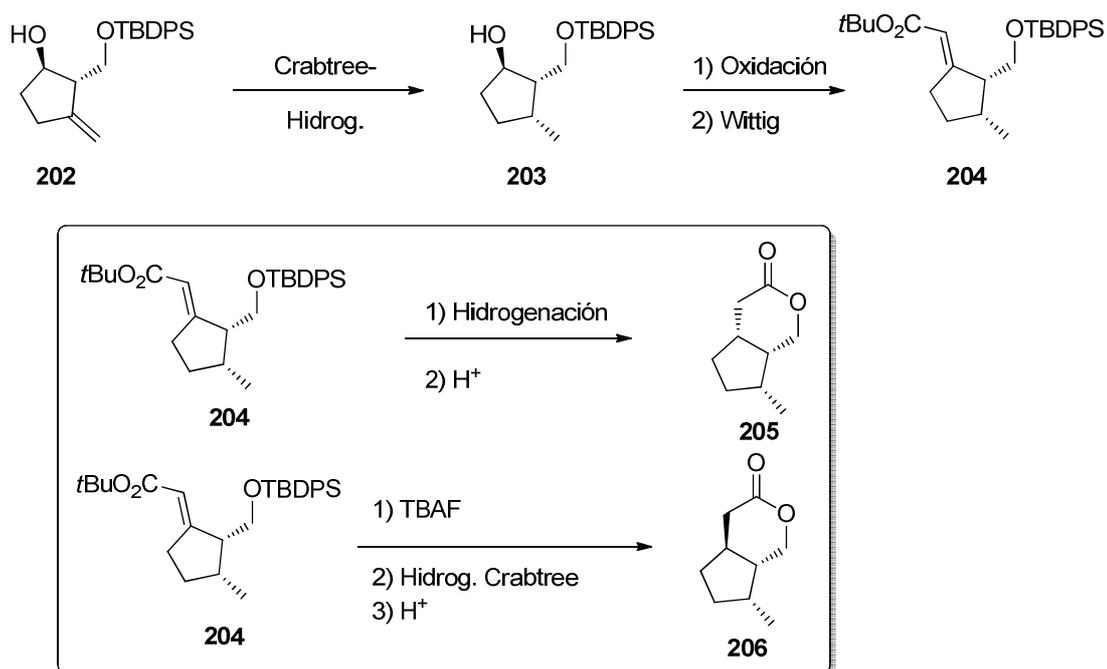
²⁵⁶ Blechert S.; Brodschelm, W.; Holder, S.; Kammerer, L.; Kutchan, T. M.; Müller, M. J.; Xia, Z. Q.; Zenk, M. H. *Proc. Natl. Acad. Sc.* **1995**, *92*, 4099.



Esquema 152. Retrosíntesis de diferentes estructuras tipo iridoide y jasmonato a partir del compuesto cíclico **202**.

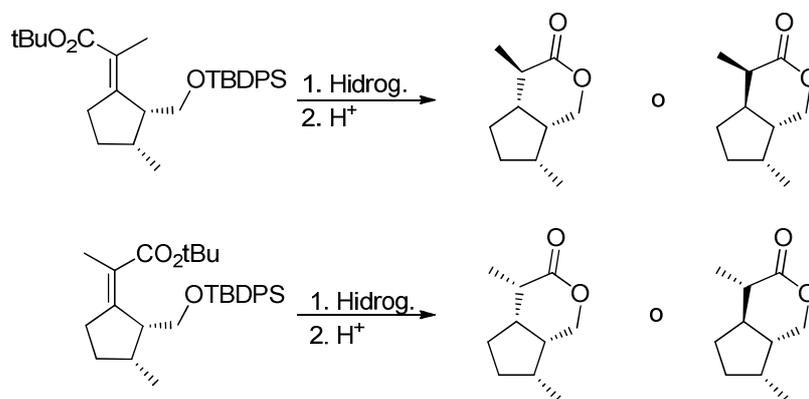
Un acceso sencillo a las lactonas iridoideas, como el que se muestra en el Esquema 153, es posible a partir del producto ciclado **202**. La aproximación sintética comenzará con una hidrogenación dirigida por el hidroxilo empleando el catalizador de Crabtree²⁵⁷ que conduce al ciclopentanol *cis*-disustituido **203**, una posterior oxidación del alcohol, seguida de una reacción de Wittig conduce al acrilato **204**.

²⁵⁷ a) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205; b) Stork, G.; Kahne, D. *E. J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072.



Esquema 153. Esquema para la síntesis de Iridoides a partir del intermedio ciclado (1R,2S)-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-metilciclopentanol. (202)

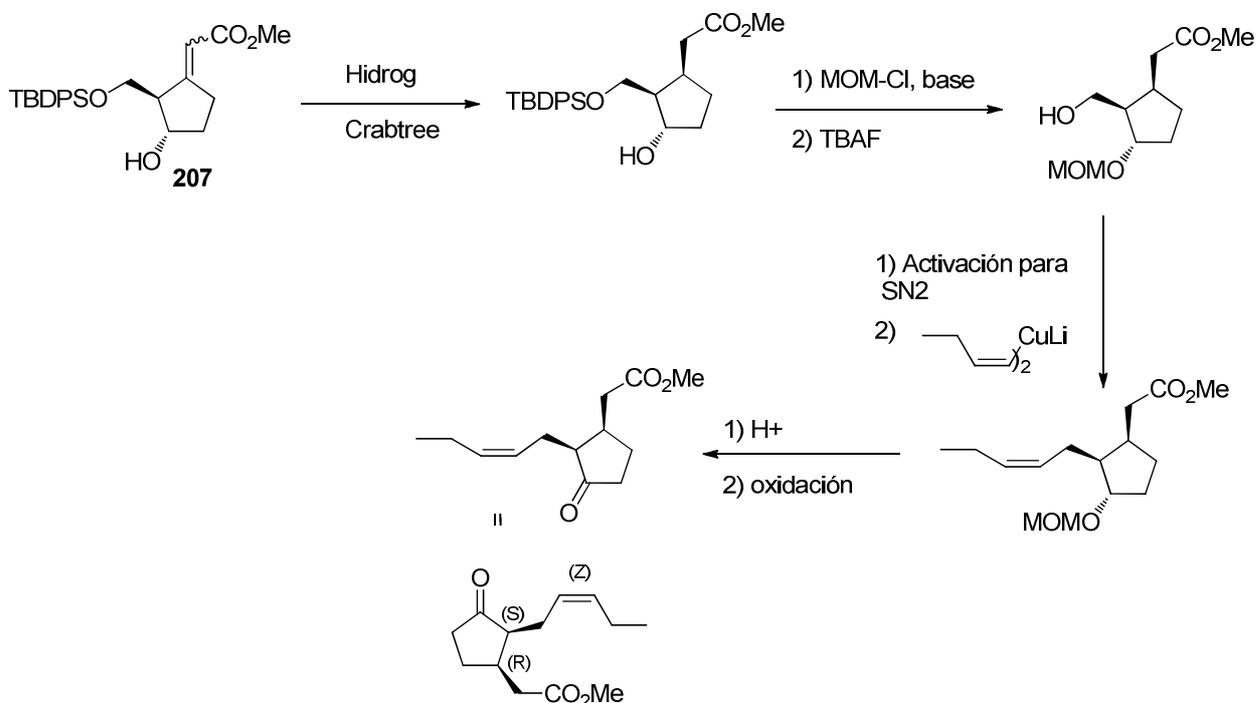
Hay muchos ejemplos de productos naturales con estos patrones de sustitución en el anillo de ciclopentano. Si el acrilato está sustituido en el metilo, las correspondientes lactonas metiladas se vuelven fácilmente asequibles (Esquema 154).



Esquema 154. Aproximación a la síntesis de lactonas metiladas.

De la misma manera a partir del precursor **202**, se quisieron ensayar los primeros pasos de la síntesis de jasmonatos partiendo de la apertura regiodivergente de un epóxido. Esta aproximación se muestra en el Esquema 155. El compuesto **207** ha sido

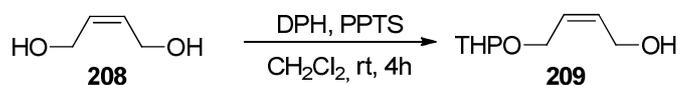
recientemente descrito por el grupo de Gansäuer y ha sido hidrogenado con completa diastereoselectividad con un catalizador de Crabtree en estudios preliminares.



Esquema 155. Planteamiento para la síntesis de jasmonatos.

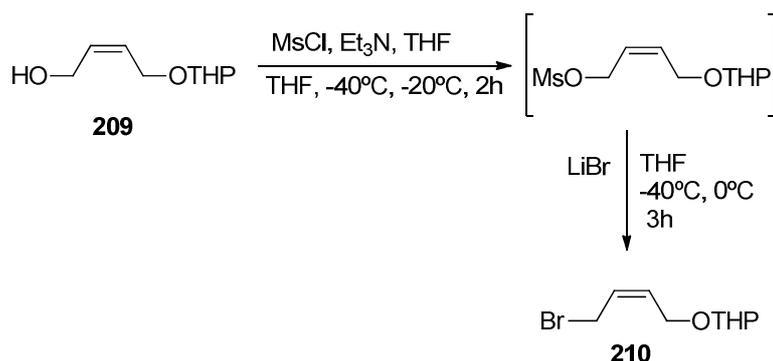
Este trabajo fue desarrollado en Bonn en el instituto Kekulé bajo la supervisión del profesor Andreas Gansäuer, y lamentablemente por razones de tiempo, sólo se llegó a la obtención del intermedio ciclado **202** que ya se encontraba descrito en bibliografía^{46b}. A continuación detallamos un esquema de las reacciones necesarias para llegar a este intermedio.

En primer lugar se protege el (Z)-2-buten-1,4-diol con tetrahidropirano (Esquema 156).



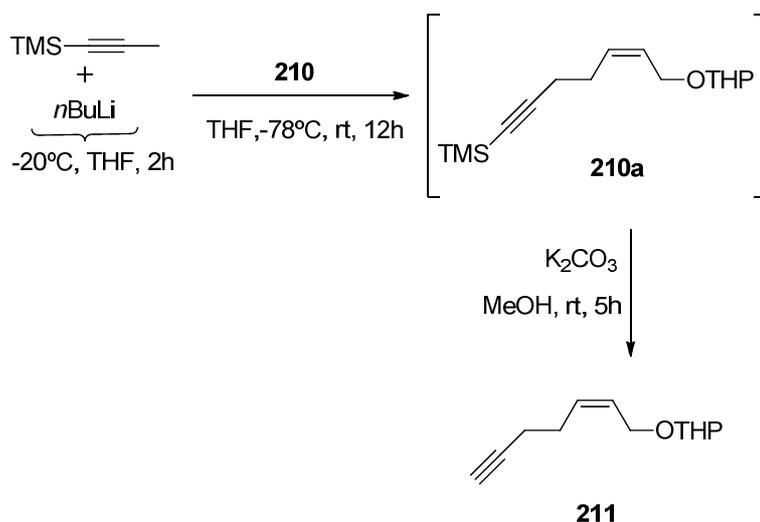
Esquema 156. Primer paso en la síntesis de (1R,2S)-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-metilciclopentanol.

El rendimiento de esta reacción es muy bajo (cerca de un 30%) porque se forma también producto de diprotección y queda además alcohol de partida inalterado. Sin embargo, al ser el alcohol un producto comercial de relativo bajo coste y el producto diprotegido fácil de separar no resultaba un problema. Una vez protegido un alcohol se pasa a la sustitución nucleofílica del hidroxilo libre por bromo



Esquema 157. Segundo paso en la síntesis del intermedio hacia iridoides y jasmonatos.

El mejor rendimiento obtenido para esta reacción fue de un 99%, teniendo en los peores casos un 85%. Sobre el bromuro recién formado se lleva a cabo un ataque nucleofílico para introducir un alquino terminal.

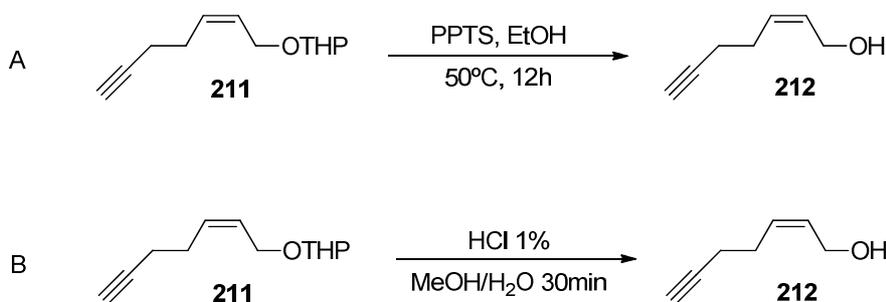


Esquema 158. Tercer paso en la síntesis del intermedio hacia iridoides y jasmonatos.

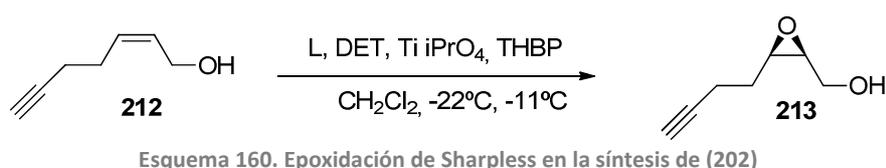
En todos los casos, se ha encontrado producto protegido **210a** después de la reacción de desprotección. De manera que los mejores rendimientos son los resultantes de varias reacciones de desprotección (como máximo se han llegado a hacer tres) y estos son de un 82%. Siendo el rendimiento en el primer caso de un 70%. Como la siguiente reacción también consiste en una desprotección en medio básico se han hecho ensayos en los que se pretende desproteger al mismo tiempo el grupo trimetil silil y el tetrahidropirano con ácido clorhídrico diluido.

Con el primer método de desprotección, más suave que el anterior y más costoso, tanto en reactivos como en tiempo y energía en el mejor de los casos se obtuvo un 82%

de rendimiento. El segundo método, que presenta grandes ventajas en cuanto a ahorro de tiempo no ha presentado resultados superiores a un 63%, aunque se sigue obteniendo con éste método, producto de partida inalterado que permitiría aumentar la cantidad de producto obtenida tras sucesivas desprotecciones.

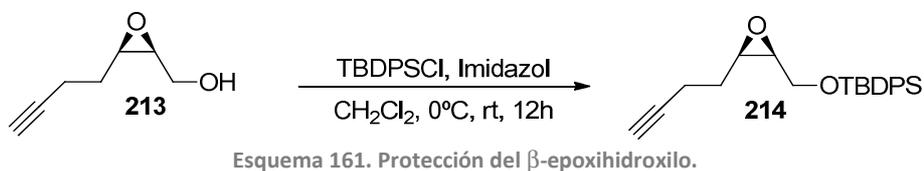


Una vez obtenida la estructura con alquino y alcohol, se pasa a la epoxidación asimétrica del doble enlace en condiciones de Katsuki-Sharpless.²⁵⁸



Esta es una reacción en la que tuve que cambiar ligeramente las condiciones descritas, y supuso un punto de inflexión en mi trabajo, puesto que las primeras veces que la llevé a cabo no obtuve el producto epoxidado **213**. El mejor rendimiento obtenido fue de un 65%.

Una vez formado el epóxido se protege el hidroxilo en β , para que no interfiera en las reacciones posteriores a la ciclación.



²⁵⁸a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974; b) Hill, J. G.; Sharpless, K. B.; Exon, C. M.; Regenye, R. *Org. Syn., Coll.* **1990**, Vol. 7, p.461 ; c) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765–5780.

El mejor rendimiento obtenido para esta reacción fue de un 63%. Una vez obtenido el epóxido protegido **214** procedemos a la apertura regioselectiva del mismo y posterior ciclación con el complejo de titanio quiral (complejo de Kagan o titanio-metol)²⁵⁹ (Figura 33). Tanto del producto **213** como del **214** y del **215** se tienen cromatogramas de HPLC quiral que confirman su estructura, obteniendo las siguientes relaciones enantioméricas; 82:18 para el epóxido **213**, 93:7 para **214** y 94:6 para **215**.

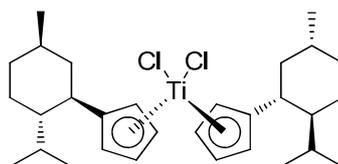
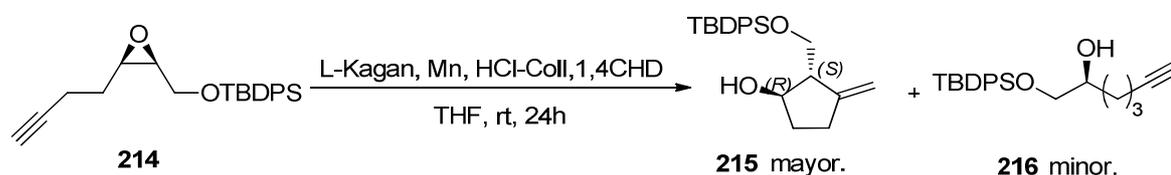


Figura 33. Complejo de titanio quiral con el ligando de Kagan (titanio mentol).



Esquema 162. Ciclación del epóxido **214** con titanio mentol.

Esta es la reacción más importante de la ruta, en la que se obtiene de forma mayoritaria el producto de ciclación 5-*exo* proveniente del epóxido quiral (2*S*, 3*R*). En este caso obtuvimos un 54% del producto **215** y menos de un 2% del producto **216** el rendimiento está en proceso de optimizar puesto que se observaba siempre producto de partida **7** inalterado.

Como conclusión, en este capítulo hemos llevado a cabo la síntesis de diversos epoxipolienos y hemos utilizado uno de ellos para llevar a cabo una aproximación sintética hacia el producto natural dihidroactinidiolida. Hemos llevado a cabo la síntesis del compuesto **202** como precursor con actividad óptica de diferentes esqueletos tipo iridoide o jasmonato.

4. Parte experimental

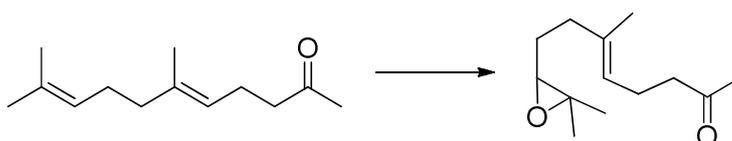
Procedimientos generales:

Para todas las reacciones con Cp_2TiCl y *t*-BuLi, se usaron disolventes y reactivos

²⁵⁹ a) Cesarotti, E.; Kagan, H. B.; Goddard, R.; Krüger, C. J. *Organomet. Chem.* **1978**, 162, 297–309; b) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M.; Keller, M. *Organometallics* **2001**, 20, 914–919.

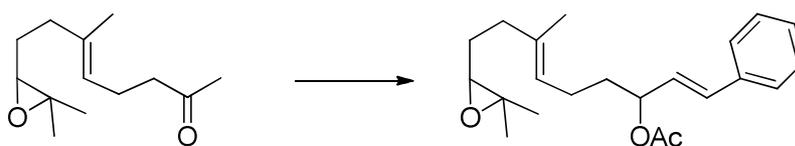
desoxigenados. El disolvente tetrahidrofurano se destila sobre Na y el diclorometano sobre P₂O₅. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna sobre sílica gel (Merck 50), y los rendimientos hacen referencia a muestras analíticamente puras. Los espectros de RMN fueron recogidos con un espectrómetro de 400 MHz.

4.1 Epoxidación de la geranilacetona



En un matraz de 100mL a 0°C, se añaden 400 mg de geranil acetona (1 equiv.) y 40 mL de una mezcla (1:1) de THF: H₂O. Se observa una disolución turbia, a la que se añade THF gota a gota hasta que dicha turbidez se elimina. Se añaden 430 mg de NBS (1.1 equiv.) y se deja la mezcla agitar durante 40 minutos (se sigue la reacción por TLC). Una vez reaccionado todo el sustrato, se procesa el crudo de reacción lavándolo con agua y extrayendo con acetato de etilo. Al extracto orgánico se le añaden 10 mL de metanol, 1.52 g de K₂CO₃ (5 equiv.) y se agita otros 30 minutos (siguiendo el cambio por TLC). Finalmente se procesa lavando con agua y extrayendo con acetato de etilo. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. Este crudo de reacción procesado se purifica en columna cromatográfica flash con una mezcla de eluyentes (Hexano: Acetato de etilo, 9:1) a la que se añaden unas gotas de trietilamina para contrarrestar la acidez de la sílica gel, que podría sino abrir el epóxido recién formado. Se obtiene así (*E*)-8-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-6-metiloct-5-en-2-ona **186** con un 89% de rendimiento, (766 mg).

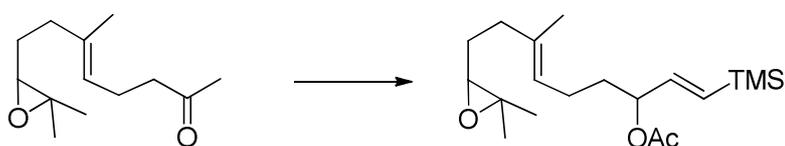
4.2 Adición de β-bromoestireno a (*E*)-8-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-6-metiloct-5-en-2-ona.



A un matraz de 50 mL seco, se le pasa una corriente de vacío y posteriormente otra de argón (2 x 1 min) para desoxigenarlo por completo. Posteriormente y con la ayuda de una jeringa se le adicionan 15 mL de THF (seco y desoxigenado) y 0,14 mL de β-bromoestireno (1.5 equiv.). Esta mezcla se lleva a -78°C (en criocool o con baño de hielo seco/acetona). Una vez alcanzada la temperatura deseada se añade lentamente 1.34 mL de una disolución 1.6 M de *tert*-butil litio (3 equiv.) y se agita durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se aumenta la temperatura a cero grados y se agita durante media hora antes de añadir 150 mg del sustrato de partida [(*E*)-8-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-6-

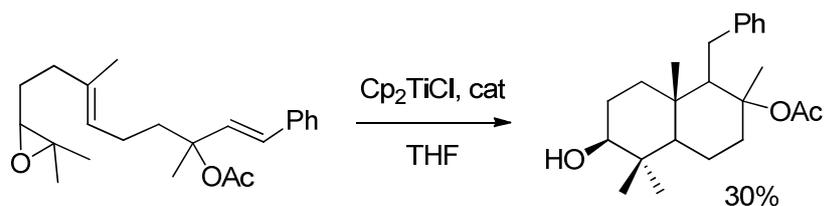
metilact-5-en-2-ona] (1 equiv.) disuelto en THF. Esta mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente media hora. Finalmente se añaden 0.3 mL de anhídrido acético (4 equiv.) y se deja agitar durante cinco horas más. El crudo se lava con una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna flash con una mezcla de eluyentes de Hexano: Acetato de etilo (8:2) con unas gotas de trietilamina, para obtener 177 mg de producto [acetato de (1*E*,6*E*)-9-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-7-metil-1-fenilnona-1,6-dien-3-ilo] **187** (76% rendimiento).

4.3 Adición de (E)-(2-bromovinil)trimetilsilano a (E)-8-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-6-metilact-5-en-2-ona.



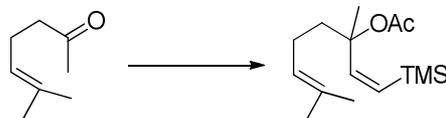
A un matraz de 50 mL seco, se le pasa una corriente de vacío y posteriormente otra de argón (2 x 1 min) para desoxigenarlo por completo. Posteriormente y con la ayuda de una jeringa se le adicionan 15 mL de THF (seco y desoxigenado) y 465 mg de (E)-(2-bromovinil)trimetilsilano (2 equiv.). Esta mezcla se lleva a -78°C (en criocool o con baño de hielo seco/acetona). Una vez alcanzada la temperatura deseada se añade lentamente 3.3 mL de una disolución 1.6 M de tert-butil litio (4 equiv.) y se agita durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se aumenta la temperatura a 0°C y se agita durante media hora antes de añadir 280 mg del sustrato de partida [(E)-8-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-6-metilact-5-en-2-ona] (1 equiv.) disuelto en THF. Esta mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente media hora. Finalmente se añaden 0.6 mL de anhídrido acético (5 equiv.) y se deja agitar durante cinco horas más. El crudo se lava con una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna flash con una mezcla de eluyentes de Hexano: Acetato de etilo (9:1) con unas gotas de trietilamina, para obtener 293 mg de producto acetato de (1*E*,6*E*)-9-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-7-metil-1-(trimetilsilil)nona-1,6-dien-3-ilo **188** (69% rendimiento).

4.4 Ciclación con titanoceno (III) del acetato de (1*E*,6*E*)-9-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-7-metil-1-fenilnona-1,6-dien-3-ilo.



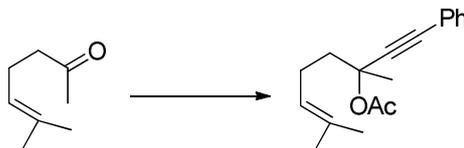
En un matraz de 25 mL se añaden 10 mg de Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), y 88 mg de Mn (8 equiv.) y se desoxigena, haciéndole vacío y pasando después una corriente de argón (1 min x 2 veces). Después se añaden 10 mL de THF desoxigenado, y anhidro, y se agita la reacción a temperatura ambiente hasta que toma un color verde lima. (Unos 15 minutos.) Una vez alcanzado el color que indica la presencia de la especie activa de titanoceno (III) se añade por un lado una disolución de 67 mg de epóxido (1 equiv.) y 169 mg de 2,4,6-colidina (7 equiv.) en THF (2 mL) y por otro 0,6 mL de TMSCl (4 equiv.) y se deja agitar durante 10 h. (Se sigue la reacción por TLC). Cuando se observa la completa desaparición del epóxido de partida, se procesa la reacción lavando con una disolución saturada de KHSO_4 y extrayendo la fase orgánica con AcOEt . Ésta se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente y se purifica en columna con una mezcla de eluyentes de (Hexano: AcOEt) 85:15 para obtener 20 mg del producto ciclado **189**. (30% rdto.)

4.5 Adición de (E)-(2-bromovinil)trimetilsilano a la 6-metil-5-hepten-2-ona.



A un matraz de 50 mL seco, se le pasa una corriente de vacío y posteriormente otra de argón (2 x 1 min) para desoxigenarlo por completo. Posteriormente y con la ayuda de una jeringa se le adicionan 15 mL de THF (seco y desoxigenado) y 1.42 g de (E)-(2-bromovinil)trimetilsilano (2 equiv.). Esta mezcla se lleva a -78°C (en criocool o con baño de hielo seco/acetona). Una vez alcanzada la temperatura deseada se añade lentamente 10 mL de una disolución 1.6 M de *tert*-butil litio (4 equiv.) y se agita durante una hora. Pasado ese tiempo, se aumenta la temperatura a 0°C y se agita durante media hora antes de añadir 500 mg del sustrato de partida [6-metil-5-hepten-2-ona] (1 equiv.) disuelto en THF. Esta mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente media hora. Finalmente se añaden 1.83 mL de anhídrido acético (5 equiv.) y se deja agitar durante cinco horas más a temperatura ambiente. El crudo se lava con una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna flash con una mezcla de eluyentes de Hexano: Acetato de etilo (9:1) con unas gotas de trietilamina, para obtener 450 mg de producto acetato de 3,7-dimetil-1-(trimetilsilil)octa-1,6-dien-3-ilo **192** (43% rendimiento).

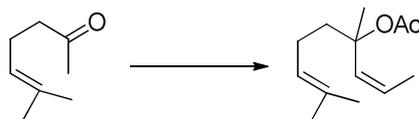
4.6 Adición de etinil benceno a la 6-metil-5-hepten-2-ona.



A un matraz de 50 mL seco, se le pasa una corriente de vacío y posteriormente otra de argón (2 x 1 min) para desoxigenarlo por completo. Posteriormente, y con la ayuda de una jeringa se le adicionan 15 mL de THF (seco y desoxigenado) y 323 mg de etinil benceno (2 equiv.). Esta mezcla se lleva a -78°C (en criocool o con baño de hielo seco/acetona). Una vez alcanzada la temperatura deseada se añade lentamente 1.3 mL de una disolución 2.5 M de *tert*-butil litio (2 equiv.) y se agita durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se aumenta la temperatura a cero grados y se agita durante media hora antes de añadir 200 mg del sustrato de partida [6-metil-5-hepten-2-ona] (1 equiv.) disuelto en THF. Esta mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente una hora. Finalmente se añaden 0.7 mL de anhídrido acético (5 equiv.) y se deja agitar durante cinco horas más a temperatura ambiente. El crudo se lava con una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico anhidro,

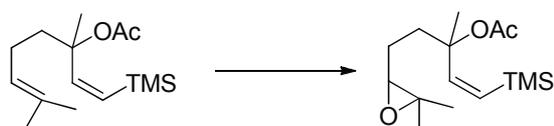
se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna flash con una mezcla de eluyentes de Hexano: Acetato de etilo (9:1) con unas gotas de trietilamina, para obtener 51 mg de producto, acetato de 3,7-dimetil-1-feniloct-6-en-1-in-3-ilo **193** (12% rendimiento).

4.7 Adición de Bromuro de prop-1-en-1-ilmagnesio a la 6-metil-5-hepten-2-ona. (Primer paso en la síntesis de la dihidroactinidiolida).



A un matraz de 50 mL seco, se le añaden 500 mg del sustrato (1 equiv.) y sobre ellos se hace pasar una corriente de vacío y posteriormente otra de argón (2 x 1 min) para desoxigenarlo por completo. Posteriormente y con la ayuda de una jeringa se le adicionan 15 mL de THF (seco y desoxigenado) y se enfría la disolución a 0°C. Una vez alcanzada la temperatura deseada se adicionan 11.18 mL de bromuro de prop-1-en-ilmagnesio (1.5 equiv.), una vez añadido se retira el baño de hielo y se deja agitar durante media hora. Pasado este tiempo se añaden 1.3 mL de anhídrido acético (3 equiv.) y se agita durante 2 horas más (seguir la reacción por TLC) hasta completa conversión del sustrato. El crudo se lava con una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna flash con una mezcla de eluyentes de Hexano: Acetato de etilo (9:1), para obtener 482 mg de producto acetato de 4,8-dimetilnona-2,7-dien-4-ilo (**191**) (66% rendimiento).

4.8 Epoxidación del acetato de 3,7-dimetil-1-(trimetilsilil)octa-1,6-dien-3-ilo con MPCBA.



A un matraz de 100 mL se adicionan 450 mg de sustrato (1 equiv.) (Acetato de 3,7-dimetil-1-(trimetilsilil)octa-1,6-dien-3-ilo) y 40 mL de diclorometano, y se agita hasta la total solvatación. Esta mezcla se enfría a 0°C, y sobre ella se adicionan 422 mg de MPCBA (al 70% en peso, 1.1 equiv.). Esta mezcla de reacción se agita durante 1 hora (se sigue la reacción por TLC). El crudo se lava con una disolución de NaOH (2M) y se extrae con diclorometano, se seca con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna flash con una mezcla de eluyentes de Hexano:

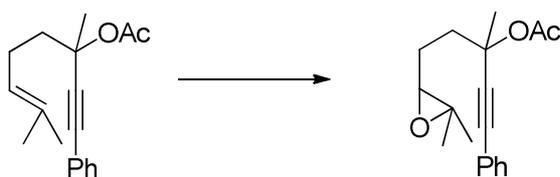
Acetato de etilo de (85:15) con unas gotas de trietilamina, para obtener 305 mg de producto [acetato de 5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metil-1-(trimetilsilil)pent-1-en-3-ilo] (**195**) (64% rendimiento).

4.9 Epoxidación del acetato de 4,8-dimetilnona-2,7-dien-4-ilo con MPCBA (Segundo paso de la síntesis de la dihidroactinidiolida).



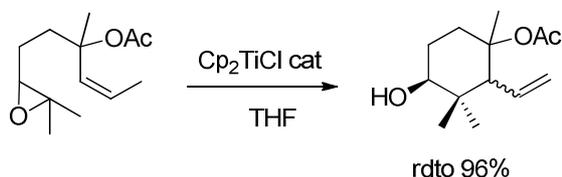
A un matraz de 100 mL se adicionan 420 mg de sustrato acetato de 4,8-dimetilnona-2,7-dien-4-ilo (1 equiv.) y 40 mL de diclorometano, y se agita hasta la total solvatación. Esta mezcla se enfría a 0°C, y sobre ella se adicionan 592 mg de MPCBA (al 70% en peso, 1.1 equiv.). Esta mezcla de reacción se agita durante 1 hora (se sigue la reacción por TLC). El crudo se lava con una disolución de NaOH (2M) y se extrae con diclorometano, se seca con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna flash con una mezcla de eluyentes de Hexano: Acetato de etilo (85:15) con unas gotas de trietilamina, para obtener 391 mg de producto acetato de 1-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilhex-4-en-3-ilo **194** (86% rendimiento).

4.10 Epoxidación del acetato de 3,7-dimetil-1-feniloct-6-en-1-in-3-ilo con MPCBA.



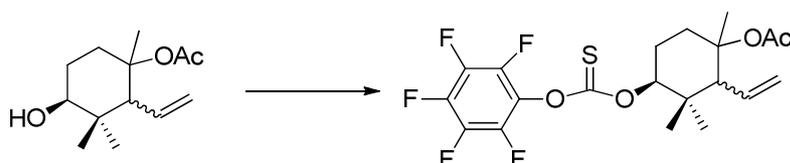
A un matraz de 50 mL se adicionan 50 mg de sustrato acetato de 3,7-dimetil-1-feniloct-6-en-1-in-3-ilo, (1 equiv.) y 20 mL de diclorometano, y se agita hasta la total solvatación. Esta mezcla se enfría a 0°C, y sobre ella se adicionan 52 mg de MPCBA (al 70% en peso, 1.1 equiv.). Esta mezcla de reacción se agita durante una hora (se sigue la reacción por TLC). El crudo se lava con una disolución de NaOH (2M) y se extrae con diclorometano, se seca con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna flash con una mezcla de eluyentes de Hexano: Acetato de etilo (85:15) con unas gotas de trietilamina, para obtener 15 mg de producto acetato de 5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metil-1-fenilpent-1-in-3-ilo **196** (28% rendimiento).

4.11 Ciclación con titanoceno (III) del acetato de (1E,6E)-9-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-7-metil-1-fenilnona-1,6-dien-3-ilo. (Tercer paso de la síntesis de dihidroactinidiolida).



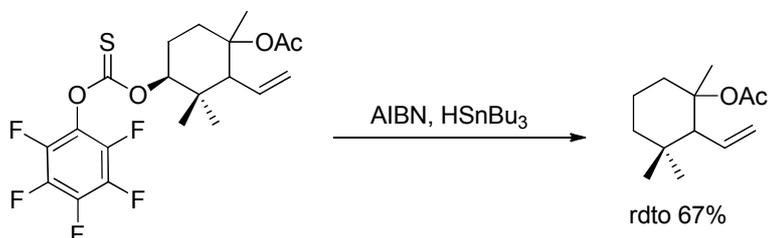
En un matraz de 50 mL se añaden 40 mg de Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), y 352 mg de Mn (8 equiv.) y se desoxigena, haciéndole vacío y pasando después una corriente de argón (1 min x 2 veces). Después se añaden 20 mL de THF desoxigenado, y anhidro, y se agita la reacción a temperatura ambiente hasta que toma un color verde lima. (Unos 15 minutos.) Una vez alcanzado el color que indica la presencia de la especie activa de titanoceno (III) se añade por un lado una disolución de 178 mg de epóxido (1 equiv.) y 703 mg de 2,4,6-colidina (7 equiv.) en THF (2 mL) y por otro 0.4 mL de TMSCl (4 equiv.) y se deja agitar durante 10 h. (Se sigue la reacción por TLC). Cuando se observa la completa desaparición del epóxido de partida, se procesa la reacción lavando con una disolución saturada de KHSO_4 y extrayendo la fase orgánica con AcOEt. Ésta se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente y se purifica en columna con una mezcla de eluyentes de 85:15 (Hex:AcOEt) para obtener 169 mg del producto ciclado **197** (96% rdto.).

4.12 Preparación del tiocarbonato. (Cuarto paso de la síntesis de dihidroactinidiolida).



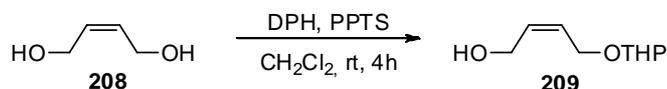
En un matraz de 100 mL se añaden 300 mg del sustrato, acetato 4-hidroxi-1,3,3-trimetil-2-vinilciclohexilo, (0.28 equiv.) disueltos en diclorometano. Posteriormente se añaden 0,48 mL de cloruro de o-(perfluorofenil) tiocarbonato (0.54 equiv.) y diclorometano hasta alcanzar los 40 mL. Se agita y se enfría a 0°C , una vez alcanzada la temperatura deseada se añaden 526 mg de dimetil aminopiridina (0.84 equiv.) y se agita durante cinco horas a temperatura ambiente. Cuando se observa la completa desaparición del sustrato por TLC, se procesa la reacción lavando con una disolución saturada de salmuera y extrayendo la fase orgánica con diclorometano. Ésta se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente y se purifica en columna con hexano como eluyente para obtener 597 mg de producto **198** (97% rdto.).

4.13 Eliminación del tiocarbonato con una estrategia Barton McCombie. (Quinto paso de la síntesis de dihidroactinidiolida).



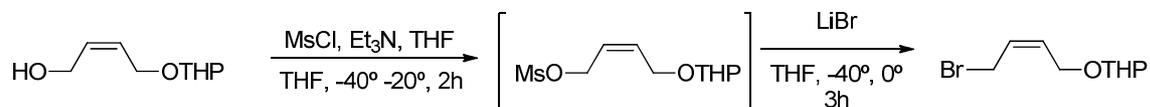
En un matraz de 100 mL se añaden 572 mg de sustrato, (1 equiv.), 45 mg de AIBN (0.2 equiv.) y 40 mL de benceno previamente desoxigenado y se pasa una corriente de argón durante dos minutos. Posteriormente se añade 1 mL de hidruro de tributilestaño (3 equiv.) y se calienta a reflujo de benceno (80°C) durante 1 hora. Cuando se observa la completa desaparición del sustrato por TLC, se evapora el disolvente (aunque no completamente porque se corre el riesgo de perder el producto) y se purifica en columna cromatográfica con una mezcla 1:1 de hexano y éter dietílico como eluyentes para obtener 171 mg de producto **199** (67% rdto.).

4.14 Mono protección de (Z)-2-buten-1,4-diol con tetrahidropirano.



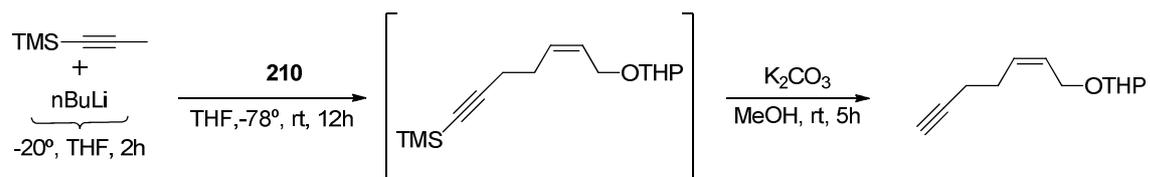
En un matraz de un litro se añaden 40 g (1 equiv.) de (Z)-2-buten-1,4-diol, y 11.4 g de *p*-Toluensulfonato de piridinio (PPTS 0.1 equiv.) y se le hace vacío, y se le pasa corriente de argón (2 x 1 min). Sobre el matraz desoxigenado, se añden 600 mL de diclorometano seco y una vez disuelta la mezcla se añaden gota a gota durante 30 min 35.4 mL de 3,4-dihidro-2H-pirano (1 equiv.) y se deja agitar durante 4h (se sigue la reacción por TLC). La reacción se extrae con éter dietílico y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se le evapora el disolvente. Se purifica en columna cromatográfica con sílica gel con una mezcla de eluyentes de 20% de acetato de etilo en ciclohexano para obtener 23,5 g de (Z)-4-((tetrahydro-2H-piran-2-yl)oxy)but-2-en-1-ol **209** (30% rdto.).

4.15 Sustitución nucleofílica del (Z)-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-en-1-ol con bromo.



En un matraz redondo de dos bocas de 500 mL se ponen 23.5 g de sustrato [(Z)-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-en-1-ol] (1 equiv.) y se hace vacío, y se le pasa corriente de argón (2 x 1 min). Sobre el matraz desoxygenado, se añaden 200 mL de THF seco y desoxygenado y se enfría la disolución a -40°C . Una vez alcanzada la temperatura deseada se añaden lentamente 28.65 mL de trietilamina (1.5 equiv.) y después también lentamente 8.9 mL de cloruro de mesilo (1.2 equiv.) la mezcla se deja calentar hasta -20°C y se agita durante 2 horas. Una vez pasado este tiempo se vuelve a bajar la temperatura a -40°C y se añaden sobre la mezcla de reacción 35.5 g de LiBr disueltos en la mínima cantidad posible de THF. Una vez añadidos se deja calentar la mezcla a 0°C y se agita durante 3h más. Pasado este tiempo (se sigue la reacción por TLC), se para la reacción por adición de agua, se extrae con éter y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se le evapora el disolvente. El crudo se purifica en columna cromatográfica flash con sílica gel, con una mezcla de eluyentes de 20% de acetato de etilo en ciclohexano para obtener 6.67 g de (Z)-2-((4-bromobut-2-en-1-il)oxi)tetrahydro-2H-pirano **210** (71% rdto.).

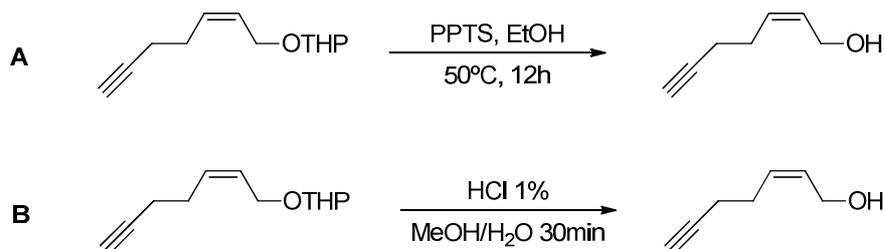
4.16 Adición de un grupo propino sobre (Z)-2-((4-bromobut-2-en-1-il)oxi)tetrahydro-2H-pirano.



En un matraz de 250 mL seco y desoxygenado (vacío/ argón 1 min x 2 veces) se introduce una disolución de 5 g de 1- (trimetilsilil)-1-propino (44.5 mmol) en 100 mL de THF seco y se lleva a -20°C manteniendo una corriente de argón. Una vez alcanzada la temperatura deseada se añaden gota a gota 29.2 mL de *n*-BuLi (1.6 M, 46.7 mmol) y se agita la mezcla durante dos horas manteniendo la temperatura a -20°C . Pasado ese tiempo se añade lentamente sobre la mezcla de reacción una disolución de 11.5 g del sustrato ((Z)-2-((4-bromobut-2-en-1-il)oxi)tetrahydro-2H-pirano) (49 mmol) en 50 mL de THF seco. Una vez añadido se deja calentar hasta temperatura ambiente en el transcurso de dos horas, y se deja agitando durante la noche.

Al día siguiente se para la reacción con 50 mL de agua, se procesa con disolución acuosa de NaHCO_3 y salmuera, se extrae con Et_2O (3 x 100 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se le evapora el disolvente. El residuo se disuelve en 150 mL de metanol y una vez disuelto se le añaden 4 g de K_2CO_3 , esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h (se sigue la reacción por TLC) una vez consumido todo el sustrato, se concentra el volumen de la disolución hasta unos 50 mL para posteriormente diluirla en agua (100 mL) y diclorometano (100 mL). La fase acuosa se extrae CH_2Cl_2 (3x 100 mL) y la fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se le evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna con sílica gel con una mezcla de eluyentes de (5% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 8.52 g del producto (Z)-2-(hept-2-en-6-in-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano **211** (99% rdto.).

4.17 Desprotección del alcohol en el sustrato (Z)-2-(hept-2-en-6-in-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano .



Procedimiento A:

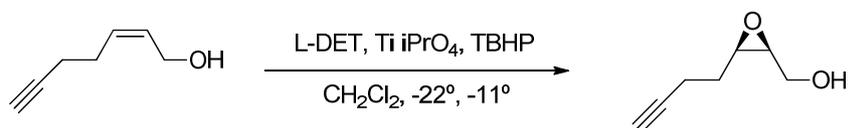
A un matraz de 100 mL se le añaden 1.79 g del sustrato (Z)-2-(hept-2-en-6-in-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano) (9.24 mmol) y 230 mg de *p*-toluensulfonato de piridinio (0.92 mmol) disueltos en 20 mL de etanol. Esto se calienta a 50°C en reflujo durante 12 h (se sigue la reacción por TLC). Una vez observada toda la conversión del sustrato se añaden 50 mL de agua para parar la reacción y se extrae la mezcla con diclorometano (3 x 100 mL). La combinación de las fases orgánicas se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. Se evapora el disolvente y se purifica el crudo por cromatografía en columna en sílica gel con una mezcla de eluyentes del 20% de acetato de etilo en ciclohexano para obtener 837 mg del producto (Z)-hept-2-en-6-in-1-ol **212** (82% rdto.).

Procedimiento B:

A un matraz de 100 mL se le añaden 1.79 g del sustrato (Z)-2-(hept-2-en-6-in-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano) (9.24 mmol, 1 equiv.) disuelto en 40 mL de una mezcla (1:1) de metanol: agua. Sobre esta disolución se añaden lentamente 0.5 mL de HCl (10%, 13.86 mmol, 1,5 equiv.) y se agita la mezcla durante media hora. (Se sigue la conversión por TLC). El crudo se extrae con diclorometano (3 x 100 mL). La combinación de las fases orgánicas se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. Se evapora el

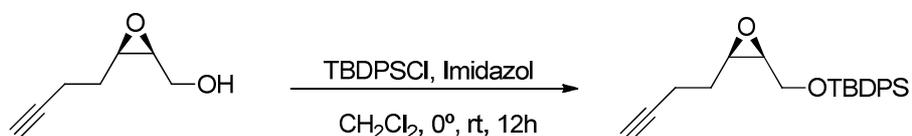
disolvente y se purifica el crudo por cromatografía en columna en sílica gel con una mezcla de eluyentes del 20% de acetato de etilo en ciclohexano para obtener 643 mg del producto (*Z*)-hept-2-en-6-in-1-ol **212** (63% rdto.).

4.18 Epoxidación de Katsuki-Sharpless sobre (*Z*)-hept-2-en-6-in-1-ol.



A un matraz schlenck de 150 mL seco a vacío en caliente, se le añaden 0.3 g de tamiz molecular (4 Å), 288 mg de (+)-DET (1.4 mmol) y 35 mL de diclorometano, todo bajo corriente de argón, y se enfría en crio cool a -22°C . Una vez alcanzada la temperatura deseada se añaden gota a gota 284 mg de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1 mmol) y se agita la mezcla durante 30 min. Pasado ese tiempo se añaden lentamente 8 mL de una disolución de hidroperóxido de tertbutilo (5M, 40 mmol) en CH_2Cl_2 y se deja agitando la mezcla 30 min más antes de añadir gota a gota, durante 40 min, una disolución de 1.10 g de sustrato ((*Z*)-hept-2-en-6-in-1-ol) (10 mmol) en 5 mL de diclorometano. Una vez adicionado todo el sustrato, se aumenta la temperatura hasta -11°C y se agita durante tres días. Pasado ese tiempo se calienta hasta 0°C y se para la reacción por la adición de una disolución de 5 g de ácido tartárico y sulfato ferroso heptahidrato (15 g) en 50 mL de agua, y se agita así durante 30 min. Este crudo se extrae con CH_2Cl_2 (50 mL x 2) y a la combinación de las fases orgánicas se le añade una disolución de 5 mL de NaOH en salmuera (30%). Esta mezcla se agita vigorosamente durante 1h a 0°C y se diluye pasado ese tiempo con 50 mL de agua. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (50 mL x 2), y la combinación de las fases orgánicas se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se le evapora el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía flash en sílica gel con 40% de acetato de etilo en ciclohexano como eluyente para dar 821 mg del producto (((2*S*,3*R*)-3-(but-3-in-1-il)oxiran-2-il)metanol) **213** (63% 82:18 ee, (2*S*, 3*R*): (2*R*, 3*S*)).

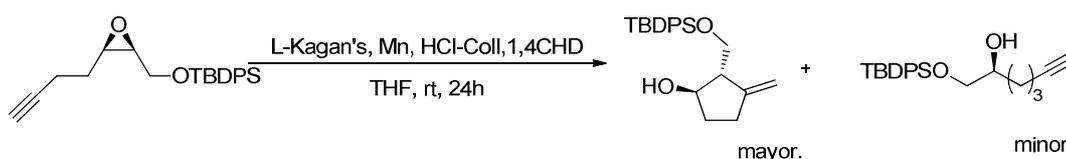
4.19 Protección del β-hidroxi-oxirano.



A un matraz de 50 mL, se le añade una disolución de 175 mg del sustrato (1,39 mmol) y 208 mg de imidazol (3,06 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 , se enfría la mezcla a 0°C y se le añaden lentamente 313 mg de TBDPSCI (2.09 mmol). Una vez añadido se dejar calentar el matraz de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 h. La reacción se para por adición de 10 mL de H_2O , se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y la

combinación de las fases orgánicas se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se le evapora el disolvente. El crudo se purifica por columna cromatográfica con sílica gel, usando una mezcla de eluyentes de 5% de acetato de etilo en ciclohexano, para dar 209 mg del compuesto (((2S,3R)-3-(but-3-in-1-il)oxiran-2-il)metoxi)(tert-butil)difenilsilano **214** (63%, 93:7 ee.).

4.20 Apertura y ciclación radicalaria de (((2S,3R)-3-(but-3-in-1-il)oxiran-2-il)metoxi)(tert-butil)difenilsilano.



A un matraz Schleck de 20 mL previamente seco y desoxigenado, se le añaden 495.6 mg de clorhidrato de colidina (1.5 equiv.) y se lleva a sublimación bajo corriente de argón (3 veces). Después se añaden 111.3 mg de catalizador de titanio quiral (0.1 equiv.), y 174.3 mg de manganeso (1.5 equiv.) disueltos en 3 mL de THF previamente seco y desoxigenado, y se agita la mezcla hasta que se observa el color verde característico de los complejos orgánicos de titanio (III). Entonces se añade 1 g del sustrato de partida [(((2S,3R)-3-(but-3-in-1-il)oxiran-2-il)metoxi)(tert-butil)difenilsilano] (1 equiv.) disuelto en la mínima cantidad posible de THF (alrededor de 3 mL), por último se añaden 375 mg de 1,4-ciclohexadieno (4.35 equiv.) y se deja agitar la mezcla durante 24 horas. Para procesar la reacción se añaden 8 mL de tampón fosfato ($\text{pK}_a=6,8$), se extrae con diclorometano, se lava con salmuera, se seca la combinación de las fases orgánicas sobre MgSO_4 , se filtra y se le evapora el disolvente. El crudo obtenido se purifica en columna cromatográfica con sílica gel, con una mezcla de eluyentes de 5 % de acetato de etilo en ciclohexano. Para obtener 416 mg de (1R,2S)-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-metilenciclopentanol **215** (54%, con un exceso enantiomérico de 94:6).

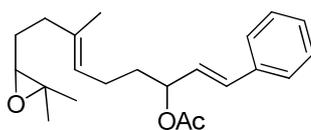
4.21 Descripción espectroscópica de los productos obtenidos

Los siguientes compuestos son conocidos en bibliografía y presentaron espectros de RMN coincidentes con los ya descritos: **186**²⁶⁰, **209**²⁶¹, **210**²⁶², **211-216**^{46b}

²⁶⁰ C. Tsangarakis, C. Raptis, E. Arkoudis, M. Stratakis, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1587-1600.

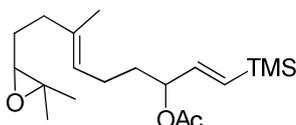
²⁶¹ Comercial en 3B Scientific Corporation CAS: 57323-06-5;

²⁶² Roduit, J.-P.; Wylter, H. *Helv. Chim. Acta.* **1985**, 68, 403-414.



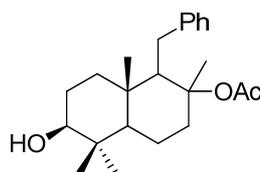
187

Compuesto 187: Se obtuvo como un aceite amarillo, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43-7.21 (m, 5H), 6.61-6.25 (dd, $J = 12.1, 4.2$ Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 2.68 (t, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.62 (d, 3H), 1.75-1.42 (m, 8H), 1.22 (d, 6H).



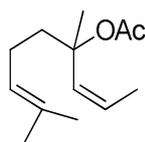
188

Compuesto 188: Se obtuvo como un aceite incoloro, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.29-6.13 (dd, $J = 11.9, 4.1$ Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.62-1.44 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 0.10 (s, 9H).



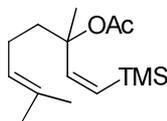
189

Compuesto 189: Se obtuvo como un aceite incoloro, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42-7.29 (m, 5H), 3.21 (m, 1H), 2.64 -2.38 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.72-1.24 (m, 8H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 6H).



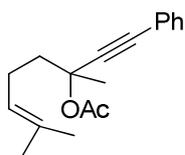
191

Compuesto 191: Se obtuvo como un aceite incoloro, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.68-5.61 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.53 (s, 3H).

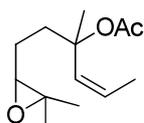


192

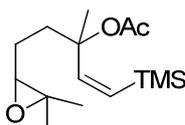
Compuesto 192: Se obtuvo como un aceite amarillo, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.54 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 0.09 (s, 9H)

**193**

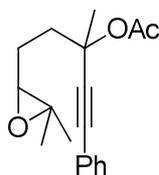
Compuesto 193: Se obtuvo como un aceite amarillo, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56-7.42 (m, 5H), 5.21 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.70 (m, 2H).

**194**

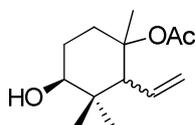
Compuesto 194: Se obtuvo como un aceite incoloro, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.59-5.52 (m, 2H), 2.53 (t, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (d, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.63-1.44 (m, 4H), 1.24 (s, 6H).

**195**

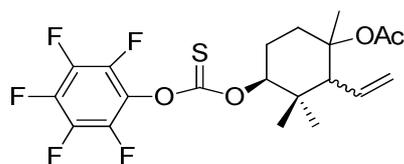
Compuesto 195: Se obtuvo como un aceite amarillo, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.13- 5.73 (q, $J = 18\text{Hz}$, 2H), 2.51 (t, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 4H), 1.25 (s, 6H), 0.78 (s, 9H).

**196**

Compuesto 196: Se obtuvo como un aceite amarillo, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51-7.42 (m, 5H), 2.53 (t, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.67-1.43 (m, 4H), 1.26 (s, 6H).

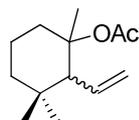
**197**

Compuesto 197: Se obtuvo como un aceite incoloro, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.82-5.79 (m, 1H), 5.21-4.93 (m, 2H), 3.25 (t, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.77-1.47 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.03 (s, 6H).



198

Compuesto 198: Se obtuvo como un aceite amarillo, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.83-5.76 (m, 1H), 5.21-4.91 (m, 2H), 3.31 (t, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.78-1.45 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.06 (s, 6H).



199

Compuesto 199: Se obtuvo como un aceite amarillo, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.80-5.72 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.76-1.35 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 0.99 (s, 6H).

CONCLUSIONES

1. Se ha desarrollado un método general de crotilación de aldehídos y cetonas con el complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III) regio- y estereoselectivo produciendo únicamente el alcohol γ .
2. Se ha desarrollado un método de propargilación de aldehídos y cetonas con el complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III), eficiente, selectivo y respetuoso con el medio ambiente.
3. Se ha desarrollado un método para la alenilación tipo Barbier el complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III) quimioselectivo hacia aldehídos.
4. Se ha estudiado el mecanismo de la reacción de propargilación tipo Barbier con el complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III) de aldehídos y cetonas,

tanto mediante diferentes pruebas experimentales como por métodos de cálculo *ab initio* (DFT) obteniendo las estructuras y las geometrías de los complejos organometálicos de titanoceno (III) propuestos en el mecanismo de la propargilación y alenilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas.

5. Se han sintetizado epoxipolienos de interés para la ciclación con el complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III).
6. Se ha aplicado la química radicalaria del complejo cloruro de bisciclopentadienil titanio (III) en la aproximación sintética a productos naturales de interés, como dihidroactinidiolida, iridoides y jasmonatos.

CONCLUSIONS

1. We have developed a general highly region- and stereoselective crotylation method of aldehydes and ketones with biscyclopentadienyl titanium (III) chloride complex.
2. We have developed a new efficient and selective propargylation method of aldehydes and ketones with biscyclopentadienyl titanium (III) chloride complex.
3. We have developed a new chemoselective towards aldehydes allenylation method with biscyclopentadienyl titanium (III) chloride complex.
4. We have studied the propargylation reaction with titanocene (III) mechanism, both with experimental test and quantum calculation methods (DFT). Obtaining the structures and geometries of the organometallic complexes intermediates.
5. We have synthesized interesting epoxies towards its cyclization with biscyclopentadienyl titanium (III) chloride complex.
6. We have applied the radical chemistry of the complex biscyclopentadienyl titanium (III) chloride towards the synthetic approximation to interesting natural products as dihydroactinidiolide, iridoids and jasmonates.

ANEXOS

Anexo 1. Acrónimos

AIBN: azo-(bis)-isobutironitrilo
BDE: Energía de disociación de enlace (Bond dissociation energy)
CAN: Nitrato cérico amónico
coll: Colidina
COSMO: Conductor like screening model
Cp: anion ciclopentadienilo
DAT: Transferencia de átomo de deuterio (Deuterium atom transfer)
DET: Tartrato de dietilo
DFT: Density functional theory
DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina o base de Hünig.
DME: Dimetoxi etano
DMPU: N,N'-dimetilpropilenourea
DMSO: Dimetilsulfóxido
ed: Exceso diastereomérico
ee: Exceso enantiomérico
GC-MS: Cromatógrafo de gases acoplado a espectrógrafo de masas.
GGA: Generalized Gradient Approximations
HAT: Transferencia de átomo de hidrógeno (Hydrogen atom transfer)
HGGA: Hyper GGA
HMPA: hexametilfosforamida
HOMO: Orbital molecular ocupado de mayor energía (Highest occupied molecular orbital)
HYSCORE: hyperfine Sublevel correlation
LDA: Diisopropil amiduro de litio
LDMAN: 1.N,N-(dimetilamino)-naftalenida de litio
LUMO: Orbital molecular vacío de menor energía (Lowest unoccupied molecular orbital)
MGGA: Mega GGA
MS: tamiz molecular
NBS: n-bromo succinimida
NMP: N-Metil-2-pirrolidona
PPTS: p-Toluensulfonato de piridinio
QZVP: Quadrupe-zeta valence plus polarization
RMN: Resonancia magnética nuclear
rt: Temperatura ambiente
salen: Contracción de etilendiamida y salicilaldehído, el ligando original es 2,2'-Etileno bis(nitrilometiliden)difenol, N,N'-Etilen bis(salicilimina)
SCF: Self consistent field

SET: Transferencia de electrón desapareado (Singed electron transfer)
SOMO: Orbital molecular ocupado con un solo electrón (Singed occupied molecular orbital)
TBAF: Fluoruro de tetrabutil aonio
TBDPSCI: cloruro de tert-butildifenilsilano
TBHP: hidroperóxido de tertbutilo
THF: Tetrahidrofurano
TMSCl: cloruro de trimetilsililo
TPSS:
TZVP: Triple-zeta valence plus polarization
ZFS: Zero field splitting
ZPE: Zefor point energy.
ZPVE: Zero point vibrational energy

Anexo 2. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Instrumentación

1.1 Rotación óptica

Para la determinación de las rotaciones ópticas se utilizó un polarímetro PERKINELMER modelo 341, usando una cubeta de 10 cm de longitud. El disolvente empleado se indica en cada caso (siendo el diclorometano el más común). La concentración de la disolución (c) se expresa en mg/ml.

1.2 Espectros de ^1H RMN

Los espectros se llevaron a cabo en VARIANT 400L900 (400 MHz), utilizando CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete). Cuando la señal es ancha se indica con la letra "a".

1.3 Espectros de ^{13}C RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros VARIANT 400L900 (100 MHz) usando CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en ppm. El grado de sustitución de los carbonos se establece con la secuencia de pulsos DEPT.

1.4 Espectros de masas

Los espectros de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro AutoSpec-Q VG-Analytical (HRMS), utilizando la técnica de impacto electrónico (EI) o la espectrometría de masas por bombardeo atómico rápido (FAB), en la que se usan matrices de tioglicerol o glicerol dopadas con un 1 % de NaI.

2. Cromatografía

2.1 Disolventes

Como eluyentes se utilizan en la mayoría de los casos mezclas de hexano/ acetato de etilo de calidad rechapur, también se han utilizado heptano, ciclohexano y éter en calidad analítica.

2.2 Cromatografía en Capa Fina (CCF).

Para la cromatografía en capa fina, se utilizan placas MERCK DC-Alufolien (Kieselgel 60 F254) visualizando las manchas por diferentes métodos;

- Exposición a luz ultravioleta de 254 nm/ 365 nm (lámpara CN.-LC- 15)
- Inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7 % en peso y posterior revelado por calentamiento.
- Inmersión en una disolución acuosa de ácido sulfúrico (10%) ácido fosfomolibdico (2.5%) y sulfato de cerio tetrahidrato (1%) y posterior revelado por calentamiento

2.3 Cromatografía en columna

La separación y purificación de los productos obtenidos se lleva a cabo mediante cromatografía a presión utilizando gel de sílice MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.070 y 0.035 mm (230-240 mallas ASTM), empleando de 10 a 20 gramos de gel de sílice por gramo de muestra a cromatografiar, y con una presión de 2.5 PSI.

El diámetro de la columna y la cantidad de eluyente empleado son los que vienen detallados en bibliografía para la cromatografía flash.²⁶³ Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen.

3. Determinación de excesos enantioméricos

Los excesos enantioméricos se determinaron utilizando un equipo HPLC Waters 2690, con un detector Waters PAD 996 y una columna quiral Daicel Chiral Pak AD 0.46 cm x 25 cm, empleando mezclas hexano: ⁱPrOH como eluyente.

4. Reactivos y disolventes

El reactivo oxidante periodinano de Dess-Martin se prepara según se describe en bibliografía.²⁶⁴ El disolvente anhidro que se utiliza en las reacciones tipo Barbier desarrolladas en la tesis (THF) se prepara con sodio siguiendo la siguiente bibliografía.²⁶⁵

²⁶³ W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923

²⁶⁴ a) B. D. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. b) M. Frigerio, S. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

²⁶⁵ M. Casey, J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Advanced Practical Organic Chemistry*; Chapman and Hall, New York, **1990**

Anexo 3. Relación de publicaciones realizadas en el transcurso de la tesis.

Efficient Propargylation of Aldehydes and Ketones Catalyzed by Titanocene(III)

Justicia, J.; Sancho-Sanz, I.; Álvarez-Manzaneda, E.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, 2295–2300. (Impact factor: 5.535)

Titanocene(III)-promoted Barbier-type crotylation of carbonyl compounds.

Sancho-Sanz, I.; Miguel, D.; Millán, A.; Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Álvarez-Manzaneda, E.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Justicia, J. *Journal of organic chemistry* **2011**, *76*, 732–5. (Impact factor: 4.564)

Hydrogen Atom Donors: Recent Developments.

Gansäuer, A.; Shi, L.; Otte, M.; Huth, I.; Rosales, A.; Sancho-Sanz, I.; Padial N. M.; Oltra, J. E. *Topics in current chemistry* **2011** 124 -152. (Impact factor: 8.456)

Highly Selective Barbier-Type Propargylations and Allenylations Catalyzed by Titanocene(III).

Muñoz-Bascón, J.; Sancho-Sanz, I.; Alvarez-Manzaneda, E.; Rosales, A.; Oltra, J. E. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2012**, *18*, 14479–86. (Impact factor: 5.831)

Anexo 4. Matrices de coordenadas de las moléculas calculadas en el capítulo III.

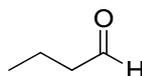
Aquí se presentan las matrices de coordenadas optimizadas con la siguiente estructura.

Estructura de la molécula (representación enlace-línea)

Número que corresponde a esa estructura en este documento. FINAL HEAT OF FORMATION
(Hartree)

Número de átomos presentes en dicha molécula

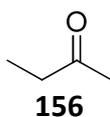
Átomo	coordenada x	coordenada y	coordenada z.
-------	--------------	--------------	---------------



155. FINAL HEAT OF FORMATION = -232.305503

13

C	-0.678583	-0.136676	-1.663570
C	-0.653686	-0.030710	-0.135690
C	0.784496	-0.008045	0.422702
C	0.786412	0.198995	1.916089
O	1.221178	-0.589177	2.729431
H	0.323057	1.157281	2.255106
H	1.315812	-0.935280	0.187637
H	1.326446	0.833564	-0.034834
H	-1.193039	-0.877329	0.305860
H	-1.180380	0.878991	0.180909
H	-0.173814	-1.048345	-2.001666
H	-0.170743	0.718346	-2.123934
H	-1.707157	-0.161615	-2.038041



13

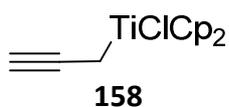
FINAL HEAT OF FORMATION = -232.591963

C	0.785285	-1.850945	-0.032725
C	0.728922	-0.333644	0.006070
O	1.741454	0.345022	0.003952
C	-0.659996	0.292525	0.042979
C	-0.644547	1.818051	0.000916
H	1.819644	-2.188909	0.044878
H	0.186555	-2.281645	0.778377
H	0.352692	-2.212050	-0.974183
H	-1.241111	-0.126681	-0.791269
H	-1.160341	-0.074617	0.951469
H	-1.663710	2.214800	0.042646
H	-0.076597	2.222299	0.843062
H	-0.168251	2.175795	-0.916173

28

FINAL HEAT OF FORMATION = -1813.345730

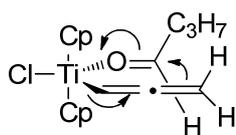
C	1.182801	-1.803278	-0.458777
C	0.297841	-2.007030	-1.535888
C	-1.026927	-2.013346	-1.025115
C	-0.946284	-1.870059	0.387051
C	0.411769	-1.709589	0.734972
Ti	-0.191314	0.156571	-0.618045
C	-1.776616	0.912121	0.979137
C	-0.918706	2.010605	0.733075
C	-1.076543	2.394178	-0.619613
C	-2.054734	1.549970	-1.206127
C	-2.489414	0.634903	-0.223461
H	1.748457	2.008983	-0.090899
C	1.583388	0.995638	0.286656
C	2.453491	0.503673	1.116853
C	3.292865	-0.059186	1.960170
Cl	0.473917	0.720898	-2.773474
H	0.810361	-1.523641	1.722080
H	-1.783578	-1.854362	1.069554
H	-1.931480	-2.130578	-1.606626
H	0.571554	-2.069520	-2.577787
H	-2.362990	1.566862	-2.241485
H	-3.223988	-0.145791	-0.362498
H	-1.876254	0.388124	1.918973
H	-0.242513	2.453890	1.448236
H	-0.513452	3.157360	-1.137308
H	2.254146	-1.691514	-0.525886
H	3.196824	0.073877	3.035915
H	4.137378	-0.649758	1.610319



28

FINAL HEAT OF FORMATION = -1813.173100

C	-2.337981	0.600758	0.289844
C	-1.381466	0.736181	1.338876
C	-0.522624	1.808710	1.008569
C	-0.940381	2.334071	-0.240366
C	-2.069233	1.601119	-0.672529
Ti	-0.215336	0.060694	-0.607899
C	0.214180	-1.828225	0.765845
C	1.227198	-1.825394	-0.226438
C	0.611724	-2.016418	-1.482344
C	-0.786013	-2.157877	-1.271310
C	-1.028000	-2.061161	0.118330
C	1.833964	0.904992	-0.308401
C	2.383895	0.721723	0.999825
C	2.780205	0.526662	2.131944
Cl	-0.191032	0.596940	-2.862157
H	2.433898	0.412823	-1.080037
H	0.374603	-1.676054	1.823694
H	-1.991204	-2.133706	0.602126
H	-1.534002	-2.275899	-2.043556
H	1.104336	-2.000367	-2.443144
H	-2.586964	1.732813	-1.611344
H	-3.142548	-0.119152	0.244333
H	-1.320102	0.126569	2.228843
H	0.325623	2.135111	1.592748
H	-0.450925	3.120888	-0.796826
H	2.280067	-1.679711	-0.038091
H	3.191127	0.390209	3.104879
H	1.736991	1.963701	-0.565413

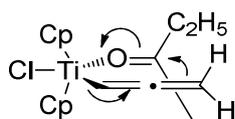


159

41

FINAL HEAT OF FORMATION = -2045.932720

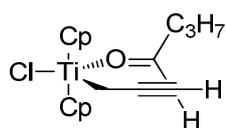
C	-1.449646	-1.858716	1.168538	H	-2.246751	-0.907112	-2.168599
C	-0.184764	-2.195708	1.674354	H	-2.609793	-2.676137	-0.558628
C	0.365564	-3.216777	0.846177	H	-0.516339	-4.307422	-0.892542
C	-0.608254	-3.548763	-0.129224	H	1.348708	-3.650036	0.954529
C	-1.713015	-2.691741	0.041793	H	0.331004	-1.714078	2.490156
Ti	0.189444	-1.305095	-0.538076	H	3.125262	-1.875928	-1.345521
C	0.124021	-2.076340	-2.778874	H	1.376097	-3.773784	-2.029509
C	0.397023	-0.681904	-2.839552	H	-0.773613	-2.566077	-3.130799
C	1.653890	-0.459477	-2.242304	H	-0.264655	0.078697	-3.225622
C	2.189349	-1.720277	-1.857073	H	2.110689	0.500191	-2.050516
C	1.255447	-2.713858	-2.199846	H	-2.104780	-1.077910	1.528583
C	-1.833852	-0.368242	-1.318333	H	-3.610073	1.493023	0.770379
C	-2.468300	0.605350	-0.768829	H	-2.793544	2.660134	-0.414172
C	-2.944208	1.635475	-0.079503	H	0.122938	3.265977	0.086246
O	0.126977	0.710925	0.006193	H	-0.873984	3.347959	1.563956
C	-0.362135	1.377410	0.926192	H	1.070030	2.527433	2.921017
C	-0.041308	2.829194	1.076351	H	2.041229	2.390449	1.464228
C	1.242298	2.973654	1.933757	H	2.568976	4.521790	2.687299
C	1.657059	4.439020	2.087223	H	1.853570	4.894101	1.109996
H	-0.885251	0.874695	1.751897	H	0.873032	5.025382	2.579958
Cl	2.261654	-0.765475	0.898701				



160

41

C	1.815359	1.538822	-2.374074	H	-0.438526	3.798526	-1.485609
C	0.770963	2.425691	-2.721747	H	0.361966	2.567274	-3.703440
C	0.358713	3.083370	-1.562560	H	2.345192	0.879929	-3.037222
C	1.130667	2.584661	-0.472364	H	2.674421	1.007074	-0.397834
C	1.978296	1.596198	-0.968950	H	4.922569	3.017603	-4.077747
Ti	2.648320	3.702425	-1.992402	H	2.418953	2.717440	-4.913836
C	4.226695	4.982258	-3.297496	H	1.044099	4.909978	-4.209774
C	4.122082	3.725769	-3.951006	H	2.742929	6.594289	-3.006021
C	2.807205	3.565195	-4.381788	H	5.117217	5.378012	-2.841458
C	2.076483	4.713924	-3.994594	H	1.027255	2.895958	0.550486
C	2.978559	5.610464	-3.369538	H	0.814283	6.115064	1.826755
C	1.447781	5.351277	-1.299611	H	2.032463	7.347557	1.235062
C	1.424883	5.919556	-0.157173	C	2.938422	3.658535	1.612170
C	1.433215	6.475088	1.017030	H	5.258409	6.081856	0.873926
O	3.636678	4.580453	-0.394934	H	4.243390	6.001751	2.320198
C	3.744043	4.558756	0.810250	H	5.294974	3.816562	2.950495
C	4.769817	5.410705	1.574037	H	6.294053	3.868225	1.512528
C	5.808796	4.483241	2.265749	H	3.183399	3.792291	2.664793
H	6.542897	5.061464	2.797143	H	1.883386	3.877426	1.454350
Cl	4.718711	2.411079	-1.435090	H	3.143430	2.629790	1.319636
H	0.737024	5.693096	-2.037244				

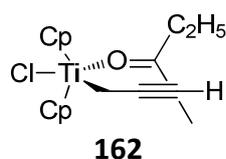


161

41

FINAL HEAT OF FORMATION = -2045.922960

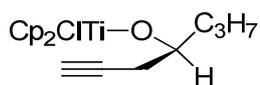
C	-0.629076	1.186699	3.422019	H	1.669322	-1.490402	2.202042
C	0.728896	0.969122	3.093034	H	0.070648	-2.946346	1.742595
C	1.032302	1.772778	1.958080	H	-0.927773	-1.575204	3.819192
C	-0.138528	2.443111	1.569580	H	-3.116136	-0.231215	2.937614
C	-1.181885	2.062844	2.460308	H	-3.417088	-0.781776	0.344619
Ti	-0.576252	0.092130	1.269493	H	-2.211295	2.381341	2.393245
C	-0.784373	-2.289752	1.722128	H	-1.160975	0.733216	4.245439
C	-1.576289	-2.011627	0.579610	H	1.417846	0.324563	3.619920
C	-2.645409	-1.176336	0.983938	H	1.982527	1.819574	1.446820
C	-2.474195	-0.871661	2.349505	H	-0.258280	3.067932	0.698309
C	-1.316960	-1.570535	2.810971	H	-1.403255	-2.405386	-0.411900
C	1.586277	-1.040520	1.211069	H	1.784773	-3.401095	-1.621361
C	1.689066	-1.984649	0.159074	H	2.085962	0.609810	-2.510615
C	1.657258	-2.701476	-0.828136	H	1.432882	-0.798532	-3.386294
O	0.456540	0.345960	-0.576262	H	-0.589307	0.564172	-4.041154
C	0.337476	-0.243462	-1.656003	H	0.090410	1.955175	-3.213162
H	-0.477536	-0.964570	-1.799100	H	2.322942	-0.244703	1.097261
C	1.167721	0.115872	-2.842109	H	0.559467	2.091029	-5.671172
C	0.355466	1.051564	-3.772383	H	2.084226	1.903571	-4.788483
C	1.137990	1.410721	-5.037916	H	1.370545	0.515678	-5.625902
Cl	-2.135925	1.312387	-0.353911				



41

FINAL HEAT OF FORMATION = -2045.931450

C	0.844597	2.325046	-1.281318	H	-2.114587	1.395415	-1.571004
C	2.047409	1.658026	-0.995881	H	-2.565293	-0.762353	-2.035532
C	2.350117	0.805337	-2.095973	H	-0.682961	-0.618542	-3.932966
C	1.338295	0.972309	-3.062404	H	1.468150	-2.034342	-3.071018
C	0.376406	1.875480	-2.546968	H	0.855320	-3.069015	-0.690864
Ti	0.340243	-0.045349	-1.088741	H	3.192900	0.134434	-2.156048
C	0.198520	-2.463746	-1.293777	H	1.291362	0.469988	-4.017329
C	0.533088	-1.897370	-2.546768	H	-0.533232	2.189320	-3.039041
C	-0.593054	-1.144541	-2.993924	H	0.343813	3.028128	-0.633203
C	-1.586489	-1.214070	-1.999059	H	2.612579	1.718617	-0.078369
C	-1.088140	-2.012610	-0.934789	H	-1.621619	-2.222414	-0.020727
C	-1.681399	1.128039	-0.603178	H	-4.106468	-0.652721	1.563419
C	-2.623420	0.445699	0.224839	H	-0.234683	1.861624	2.987017
C	-3.383327	-0.170557	0.947964	H	-0.852258	0.553363	4.026489
O	0.120817	0.396655	1.020402	H	1.501387	-0.262412	4.417873
C	-0.080733	-0.080927	2.140008	H	2.122283	1.011650	3.357650
C	-0.292632	-1.548298	2.372071	H	0.012719	-1.830580	3.382952
C	-0.053633	0.840443	3.332042	H	-1.363367	-1.756550	2.268169
C	1.313519	0.748793	4.044762	H	0.269846	-2.117973	1.631041
Cl	2.325395	-1.122293	0.178235	H	-1.335999	2.032402	-0.101590
H	1.334524	1.435897	4.895538				

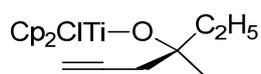


163

41

FINAL HEAT OF FORMATION = -2045.987510

C	1.632298	1.457413	-0.155869	H	1.473371	-3.040563	-1.301575
C	2.713747	1.138794	0.696630	H	3.531694	-2.752271	0.429524
C	3.385140	0.019068	0.159222	H	2.495066	-2.472703	2.890102
C	2.727726	-0.342394	-1.052413	H	-0.176639	-2.658030	2.691957
C	1.646196	0.545304	-1.243971	H	2.943456	1.624217	1.632300
Ti	1.177838	-0.745661	0.714495	H	4.248289	-0.467375	0.590888
C	1.943356	-2.662678	1.980808	H	3.003579	-1.154949	-1.708715
C	2.483528	-2.791007	0.688908	H	0.923334	0.489641	-2.046983
C	1.399123	-2.938221	-0.227821	H	0.903648	2.236224	0.020230
C	0.200544	-2.976007	0.524153	H	-0.794313	-3.023678	0.107796
C	0.522814	-2.772129	1.876982	H	-0.865420	1.284505	-0.887923
O	-0.570491	-0.420551	0.227853	H	-2.824244	0.495983	1.322984
C	-1.437339	0.541449	-0.313875	H	-1.418149	1.519254	1.577049
C	-2.403846	-0.171481	-1.288327	H	-3.546553	2.816051	1.312592
C	-1.703769	-0.800325	-2.401594	H	-3.753878	2.198567	-0.313703
C	-1.097326	-1.307448	-3.314912	H	-3.130144	0.553630	-1.676542
H	-0.581264	-1.758785	-4.130344	H	-2.963756	-0.927736	-0.723757
C	-2.176527	1.236475	0.837318	H	-2.757130	4.511648	-0.304233
C	-2.993614	2.471903	0.430100	H	-1.371604	3.911965	0.621679
C	-2.140899	3.628467	-0.106155	H	-1.635873	3.364606	-1.041876
Cl	0.988033	0.138829	2.907017				

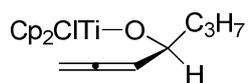


164

41

FINAL HEAT OF FORMATION = -2045.987070

C	-0.356457	3.239100	0.199091	H	3.443114	-3.233948	-1.313474
C	-1.391251	2.311410	-0.074322	H	2.081264	2.454482	-1.469690
C	-1.809834	1.747673	1.152014	H	2.484398	3.485748	0.988310
C	-1.052363	2.347486	2.189922	H	2.904246	1.441559	2.678808
C	-0.160237	3.270140	1.610390	H	2.850375	-0.839051	1.246314
Ti	0.501926	1.074798	0.772792	H	-1.112764	2.097943	3.238218
C	2.500146	0.491525	-0.491311	H	0.552451	3.880188	2.145767
C	2.747121	0.159552	0.849962	H	0.170731	3.836789	-0.530992
C	2.765456	1.371448	1.609276	H	-1.743393	2.033170	-1.057836
C	2.529266	2.438784	0.727268	H	-2.537158	0.960645	1.280251
C	2.304001	1.894023	-0.571713	H	2.363645	-0.217201	-1.293672
C	-0.604639	-1.418864	-2.316796	H	-2.247175	-1.356024	0.741699
C	-0.756123	-1.405883	-0.794717	H	-2.658450	-0.439912	-0.707629
C	-0.033373	-2.608729	-0.119321	H	-4.128276	-2.433981	-0.484277
C	1.326053	-2.840227	-0.585058	H	-2.736218	-3.516419	-0.509830
C	2.448865	-3.049661	-0.978206	H	-0.622916	-3.517743	-0.289385
C	-2.236105	-1.387738	-0.354371	H	-0.025125	-2.410023	0.959441
C	-3.104722	-2.545426	-0.856870	H	0.451566	-1.341460	-2.585265
H	-3.151347	-2.572227	-1.950091	H	-0.998002	-2.347405	-2.742020
O	-0.150396	-0.225557	-0.302706	H	-1.147349	-0.573474	-2.751450
Cl	0.339047	-0.255513	2.741477				

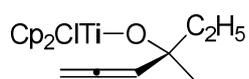


165

41

FINAL HEAT OF FORMATION = -2045.883920

C	2.074163	-1.857344	0.937888	H	-0.629377	-3.259623	1.064728
C	2.028328	-0.894755	-0.096151	H	0.633613	-2.786920	3.404780
C	2.361999	0.363652	0.462394	H	-0.412738	-0.548542	4.462255
C	2.647314	0.171869	1.837400	H	-2.371246	0.298672	2.830916
C	2.467046	-1.192244	2.137895	H	2.895818	0.949392	2.543237
Ti	0.303548	-0.365139	1.482900	H	2.606050	-1.648149	3.107335
C	-1.865146	-1.488955	1.611685	H	1.860328	-2.911434	0.834295
C	-1.786492	-0.599155	2.696562	H	1.719538	-1.081398	-1.115686
C	-0.736922	-1.043022	3.557634	H	2.364848	1.315751	-0.049317
C	-0.175281	-2.202529	2.991479	H	-2.500826	-1.378222	0.746382
C	-0.841384	-2.455916	1.755990	H	0.682006	1.105879	-1.384200
O	-0.569222	0.137380	-0.062247	H	-2.317600	1.646385	-1.306169
C	-0.362194	0.762995	-1.299054	H	-1.082828	2.575967	-0.450350
C	-0.614683	-0.211759	-2.435192	H	-1.826620	3.699441	-2.543366
C	-0.927802	-1.469615	-2.268594	H	-1.323742	2.326840	-3.508900
C	-1.235028	-2.727470	-2.091559	H	-0.513614	0.184202	-3.445977
C	-1.281360	1.998645	-1.361289	H	0.366516	4.207047	-3.546989
C	-1.088116	2.890151	-2.596470	H	0.580038	4.040681	-1.795586
C	0.314316	3.500793	-2.711776	H	1.080041	2.735626	-2.881269
Cl	0.213377	1.762673	2.522798	H	-0.467200	-3.496494	-2.028031
H	-2.269465	-3.055358	-2.010380				

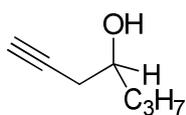


166

41

FINAL HEAT OF FORMATION = -2045.995570

C	-2.413288	-0.041813	1.147735	H	-2.691125	-1.081143	1.248977
C	-2.116364	0.623491	-0.068921	H	-2.511651	0.725295	3.246001
C	-1.770886	1.952977	0.232187	H	-1.671970	3.041383	2.182060
C	-1.902895	2.134982	1.641600	H	-1.412037	2.697073	-0.462765
C	-2.326536	0.916878	2.199124	H	2.046680	1.227425	3.415402
Ti	-0.108588	0.540480	1.278447	H	-0.386219	0.657138	4.373859
C	0.163049	0.069751	3.651846	H	-1.230891	-1.614265	3.175620
C	-0.283739	-1.120074	3.012424	H	0.674398	-2.396322	1.458109
C	0.738422	-1.555161	2.133707	H	2.707213	-0.645637	1.620173
C	1.810395	-0.636833	2.222338	H	-2.069293	0.152792	-1.040032
C	1.455342	0.361543	3.160439	C	2.395273	-0.567171	-1.707346
O	0.561164	-0.122712	-0.273683	H	-0.516718	1.246782	-2.293552
C	0.890861	-0.242566	-1.637180	H	1.029919	1.883261	-1.740464
C	0.566228	1.096067	-2.345536	H	0.720984	2.168468	-4.219246
C	1.027893	1.203926	-3.801927	H	0.590011	0.420532	-4.430615
H	2.116845	1.139667	-3.887619	H	0.250680	-1.541884	-3.328307
C	0.102991	-1.390810	-2.258983	H	-1.113877	-3.930245	-0.508234
C	-0.687005	-2.200770	-1.607074	H	2.715531	-0.755652	-2.736493
C	-1.481959	-3.009775	-0.957163	H	2.966111	0.274359	-1.302508
Cl	1.111366	2.579465	1.171564	H	2.598630	-1.460338	-1.111158
H	-2.544943	-2.800565	-0.852804				

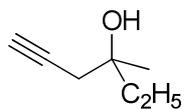


167

20

FINAL HEAT OF FORMATION = -349.327212

C	-2.223771	-0.092143	3.365335
C	-1.202698	-0.108604	2.722252
C	0.018402	-0.138008	1.927360
C	-0.212003	0.157034	0.427031
O	-0.807515	1.446026	0.230914
C	1.097062	0.009707	-0.358074
C	0.955516	0.274441	-1.863563
H	-3.126002	-0.071458	3.931365
H	0.737546	0.594266	2.323729
H	0.494791	-1.123067	2.022728
H	-0.963131	-0.542448	0.048315
H	-0.191445	2.113984	0.575499
H	1.492173	-1.003159	-0.195421
H	1.835386	0.704862	0.070057
H	1.956628	0.267615	-2.312197
C	0.068324	-0.745883	-2.584916
H	0.548016	1.281412	-2.009107
H	0.050795	-0.553854	-3.662693
H	0.437247	-1.767479	-2.431991
H	-0.965320	-0.703245	-2.226622

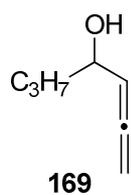


168

20

FINAL HEAT OF FORMATION = -349.331418

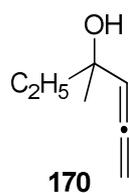
C	-1.001068	-0.354978	2.355928
C	-2.005893	-0.399511	3.023345
C	0.214468	-0.285334	1.554438
C	-0.024819	-0.155485	0.030483
C	1.348574	0.014406	-0.654725
C	1.301861	-0.000476	-2.184630
H	2.312075	0.076766	-2.598743
H	0.868094	-0.936065	-2.554814
H	0.717084	0.834514	-2.584808
H	1.798222	0.954171	-0.307354
H	1.994758	-0.800423	-0.305393
O	-0.616532	-1.416668	-0.353746
H	-1.007907	-1.303435	-1.234075
C	-0.980786	0.994795	-0.289689
H	-0.547018	1.957547	0.002892
H	-1.191557	1.034443	-1.364445
H	-1.921989	0.856547	0.248412
H	0.820794	0.567642	1.885268
H	0.812664	-1.190392	1.717603
H	-2.891026	-0.448063	3.614055



20

FINAL HEAT OF FORMATION = -349.336538

C	-3.824236	-0.175660	-0.012326
C	-2.632898	-0.643295	-0.277283
C	-1.429495	-1.089045	-0.523798
C	-0.184998	-0.607170	0.194038
C	0.848472	-0.062418	-0.802889
C	2.142635	0.444228	-0.150019
C	1.935857	1.661213	0.757937
O	0.375670	-1.655141	1.013537
H	-4.455728	-0.633728	0.746125
H	-1.283845	-1.852838	-1.291102
H	-0.468364	0.168019	0.909734
H	0.642527	-2.379369	0.422984
H	0.375814	0.744878	-1.378459
H	1.084772	-0.860812	-1.522537
H	2.852401	0.701252	-0.946457
H	2.593349	-0.371226	0.427247
H	2.893323	2.026825	1.143332
H	1.456878	2.483306	0.212422
H	1.306447	1.416776	1.619823
H	-4.228584	0.684207	-0.542307



20

FINAL HEAT OF FORMATION = -349.341862

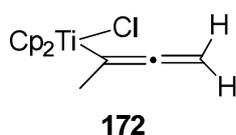
C	-3.099281	-1.564194	0.392504
C	-2.216052	-0.756367	-0.137100
C	-1.296947	0.040402	-0.611748
C	0.023317	0.314649	0.100035
O	0.028757	-0.257504	1.418475
C	1.163248	-0.305811	-0.747368
C	2.560977	-0.091532	-0.161128
H	2.859804	0.960949	-0.199424
H	-3.888494	-1.193853	1.043986
H	-1.438090	0.525601	-1.577606
C	0.199458	1.823331	0.297398
H	-0.491553	-1.079835	1.383286
H	1.109490	0.102956	-1.765314
H	0.954953	-1.380062	-0.829515
H	3.302637	-0.667331	-0.724467
H	2.590236	-0.418479	0.882346
H	-3.090857	-2.632406	0.183678
H	1.108081	2.020443	0.872296
H	0.274979	2.333725	-0.668530
H	-0.654664	2.225319	0.848194



171

31

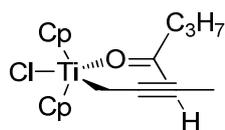
C	-1.403988	-2.034397	-0.438290	H	-0.074990	-1.774731	1.347054
C	-0.188065	-1.867424	0.276339	H	-2.390208	-2.106830	-0.003270
C	0.870124	-1.837657	-0.667018	H	-1.813161	-2.122213	-2.628932
C	0.309434	-1.947741	-1.957772	H	0.846144	-1.892205	-2.893148
C	-1.099378	-2.065150	-1.818364	H	-2.800617	1.882114	-2.020449
Ti	-0.509117	0.103697	-1.012358	H	-3.472685	-0.042655	-0.281299
C	-2.323743	1.692162	-1.069997	H	-1.723374	0.058119	1.779643
C	-2.653794	0.653539	-0.169489	H	-0.004451	2.051434	1.305392
C	-1.735476	0.712526	0.919886	H	-0.665416	3.173398	-1.057618
C	-0.839261	1.778010	0.676459	H	1.915555	-1.723947	-0.423626
C	-1.195517	2.374145	-0.559202	C	2.838595	0.058368	3.231256
C	1.542617	0.872938	-0.580715	H	1.481373	1.944939	-0.790548
C	2.028958	0.607601	0.741382	H	3.881721	-0.280855	3.229468
C	2.374285	0.346009	1.878319	H	2.782942	0.952006	3.864598
Cl	-0.374863	0.754949	-3.233747	H	2.236656	-0.724544	3.710151
H	2.159699	0.404398	-1.354102				



31

FINAL HEAT OF FORMATION = -1852.683890

C	-2.667736	0.347667	-0.010208	H	0.510713	-1.856569	1.719300
C	-1.858634	0.622610	1.130733	H	-2.044051	-2.183420	0.940651
C	-1.048909	1.745153	0.828728	H	-2.074161	-2.330027	-1.750393
C	-1.333266	2.142727	-0.498387	H	0.468692	-2.220705	-2.605674
C	-2.336499	1.281877	-1.013111	H	-2.731577	1.304468	-2.018483
Ti	-0.394631	-0.080834	-0.586557	H	-3.397054	-0.444920	-0.099716
C	0.160137	-2.003679	0.708246	H	-1.863249	0.079150	2.065175
C	0.985342	-2.042858	-0.452190	H	-0.324180	2.194682	1.490225
C	0.150069	-2.204377	-1.575021	H	-0.840748	2.928410	-1.051699
C	-1.196438	-2.244978	-1.123460	H	2.058391	-1.933338	-0.466852
C	-1.179316	-2.163623	0.293264	H	2.616097	-0.194018	3.207475
C	1.467934	0.754668	0.233636	H	3.615533	-1.110001	1.943423
C	2.143170	0.190518	1.193430	H	2.927311	2.352407	0.077194
C	2.816081	-0.402261	2.157698	H	2.062946	1.984274	-1.441113
Cl	0.093826	0.531508	-2.775872	H	1.253144	2.885142	-0.165261
C	1.961063	2.070347	-0.355180				

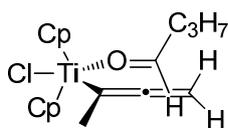


173

44

FINAL HEAT OF FORMATION = -2085.269570

C	-1.443569	-1.291745	2.967912	H	-0.047147	-2.659456	1.899689
C	-0.906937	-2.009148	1.879716	H	-1.052676	-1.290316	3.975371
C	-1.701337	-1.736325	0.737843	H	-3.248587	0.039611	3.093234
C	-2.773955	-0.905077	1.140800	H	-3.545691	-0.512314	0.500459
C	-2.604181	-0.599085	2.506009	H	-2.349373	2.657497	2.549668
Ti	-0.707827	0.373058	1.425932	H	-1.291830	1.015563	4.402985
C	-1.318763	2.342513	2.616321	H	1.287419	0.612382	3.774308
C	-0.762020	1.469504	3.578432	H	1.844839	2.104735	1.598048
C	0.596181	1.254826	3.247673	H	-0.400570	3.346470	0.850718
C	0.895727	2.057755	2.111297	H	-1.529154	-2.128815	-0.254226
C	-0.277602	2.724272	1.723446	C	1.650210	-3.331273	-1.811120
C	1.462434	-0.756265	1.365362	H	1.969711	0.891711	-2.326141
C	1.569183	-1.695122	0.306228	H	1.372487	-0.543451	-3.198590
C	1.549970	-2.402319	-0.690045	H	-0.684544	0.741728	-3.883830
O	0.312084	0.622432	-0.413905	H	-0.074877	2.156544	-3.041391
C	0.248309	-0.013349	-1.473133	H	2.202401	0.039293	1.266607
C	1.071660	0.363162	-2.659684	H	0.421378	2.312331	-5.497479
C	0.235423	1.266923	-3.599858	H	1.937205	2.202827	-4.586111
C	1.021540	1.662814	-4.852119	H	1.306910	0.780002	-5.435041
Cl	-2.275948	1.588823	-0.198589	H	0.803061	-3.232398	-2.500537
H	-0.527124	-0.778146	-1.607581	H	2.569982	-3.166756	-2.385787
H	1.533911	-1.209321	2.356006	H	1.662043	-4.370110	-1.455995

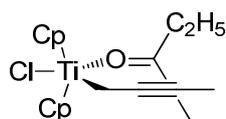


174

44

FINAL HEAT OF FORMATION = -2045.871610

C	1.255266	-2.713969	-2.200409	H	-0.577421	-4.316335	-0.866898
C	0.091699	-2.057531	-2.796067	H	1.698512	-3.607088	0.643052
C	0.372213	-0.619230	-2.858007	H	0.923186	-1.688309	2.473254
C	1.669562	-0.393983	-2.240555	H	3.179503	-1.850420	-1.282147
C	2.218064	-1.693007	-1.824648	H	1.369779	-3.806024	-2.011817
Ti	0.169426	-1.259927	-0.539324	H	-0.840611	-2.561009	-3.142664
C	-1.626731	-2.702014	0.376376	H	-0.324130	0.162241	-3.229390
C	-1.139429	-1.842611	1.473720	H	2.147335	0.591490	-2.037624
C	0.251149	-2.175723	1.729535	H	-1.753082	-1.056121	1.981864
C	0.669497	-3.177626	0.735821	H	-4.288174	0.468144	0.956087
C	-0.522064	-3.541220	-0.060795	H	-3.642563	1.992564	-0.123274
C	-1.969852	-0.767937	-1.307071	H	-0.707282	3.119237	-1.059623
C	-2.823351	0.021218	-0.638513	H	-1.296985	3.647498	0.560251
C	-3.604198	0.867990	0.114516	H	1.132228	3.973950	1.341340
O	-0.209088	0.829160	-0.286160	H	1.736171	3.452072	-0.262868
C	-0.325425	1.736565	0.562577	H	1.669817	5.829792	-0.101621
C	-0.460798	3.152766	0.024184	H	0.521825	5.241589	-1.325790
C	0.881373	3.934764	0.256631	H	-0.070994	5.787900	0.259317
C	0.741820	5.282390	-0.260023	H	-3.350882	-1.164697	-2.815864
Cl	2.178764	-0.240851	0.760030	H	-1.646864	-1.176686	-3.324427
H	-0.240052	1.522279	1.545885	H	-2.299842	-2.528548	-2.371250
C	-2.339892	-1.452047	-2.530821				
H	-2.668246	-2.703170	-0.032852				

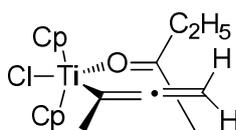


175

44

FINAL HEAT OF FORMATION = -2085.277640

C	-0.155443	2.872692	1.287623	H	1.869986	-0.814109	2.015175
C	-1.153561	2.560880	2.254196	H	0.306333	-2.369057	2.119097
C	-0.551010	1.771353	3.255781	H	-0.909981	-0.830001	3.940470
C	0.795081	1.535700	2.885694	H	-3.125699	0.228530	2.778976
C	1.041100	2.251309	1.681098	H	-3.268527	-0.722888	0.292269
Ti	-0.567763	0.498685	1.184176	H	-2.188435	2.863296	2.206817
C	-2.416375	-0.446394	2.321492	H	-1.043800	1.388759	4.137223
C	-1.245126	-0.991847	2.926582	H	1.513498	0.941953	3.432790
C	-0.599516	-1.802298	1.973382	H	1.972792	2.276674	1.136130
C	-1.364763	-1.769442	0.777502	H	-0.321757	3.425764	0.376114
C	-2.502187	-0.968074	1.009212	H	-1.101148	-2.278297	-0.136767
C	1.597758	-0.521088	0.997431	H	2.117088	1.025083	-2.429981
C	1.686788	-1.612345	0.080139	H	1.394334	0.015807	-3.706498
C	1.711761	-2.516271	-0.735855	H	-0.310510	1.832023	-4.167360
C	1.778094	-3.616101	-1.691058	H	0.413116	2.822826	-2.891665
O	0.265816	0.667339	-0.787980	H	2.241074	0.299077	0.676546
C	0.195584	0.256852	-1.949812	H	0.862155	-3.689535	-2.294926
C	1.188265	0.785753	-2.954272	H	2.619300	-3.495435	-2.384886
C	0.621231	2.049954	-3.636431	H	1.905721	-4.577333	-1.178974
H	1.344612	2.440189	-4.358263	H	-1.157824	-0.424705	-3.459638
Cl	-2.346630	1.610132	-0.337426	H	-0.483584	-1.696318	-2.433511
C	-0.878555	-0.673778	-2.431000	H	-1.749292	-0.605318	-1.779614

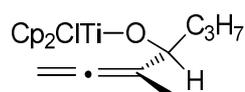


176

44

FINAL HEAT OF FORMATION = -2086,992789

C	2.978559	5.610464	-3.369538	H	-0.438526	3.798526	-1.485609
C	4.226695	4.982258	-3.297496	H	0.361966	2.567274	-3.703440
C	4.122082	3.725769	-3.951006	H	2.345192	0.879929	-3.037222
C	2.807205	3.565195	-4.381788	H	2.674421	1.007074	-0.397834
C	2.076483	4.713924	-3.994594	H	4.922569	3.017603	-4.077747
Ti	2.648320	3.702425	-1.992402	H	2.418953	2.717440	-4.913836
C	1.978296	1.596198	-0.968950	H	1.044099	4.909978	-4.209774
C	1.815359	1.538822	-2.374074	H	2.742929	6.594289	-3.006021
C	0.770963	2.425691	-2.721747	H	5.117217	5.378012	-2.841458
C	0.358713	3.083370	-1.562560	H	1.027255	2.895958	0.550486
C	1.130667	2.584661	-0.472364	H	0.814283	6.115064	1.826755
C	1.447781	5.351277	-1.299611	H	2.032463	7.347557	1.235062
C	1.424883	5.919556	-0.157173	H	5.258409	6.081856	0.873926
C	1.433215	6.475088	1.017030	H	4.243390	6.001752	2.320198
O	3.636678	4.580453	-0.394934	H	5.294974	3.816562	2.950495
C	3.744043	4.558756	0.810250	H	6.294053	3.868225	1.512528
C	2.938422	3.658535	1.612170	H	3.183400	3.792292	2.664793
C	4.769817	5.410705	1.574037	H	1.883386	3.877427	1.454350
C	5.808796	4.483241	2.265749	H	3.143430	2.629791	1.319636
Cl	4.718711	2.411079	-1.435090	H	-0.211335	6.509687	-1.796140
H	6.542897	5.061464	2.797143	H	0.757403	5.941198	-3.174842
C	0.356416	5.672144	-2.198758	H	-0.296474	4.806530	-2.300584

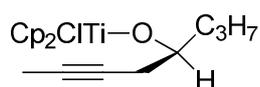


177

44

FINAL HEAT OF FORMATION = -2085.333570

C	-0.731409	-2.389551	2.139738	H	0.897803	-2.643100	3.650777
C	-1.738941	-1.402032	2.023004	H	0.027689	-0.293784	4.625380
C	-1.524075	-0.434157	3.018939	H	-2.069047	0.490070	3.140837
C	-0.401930	-0.845282	3.801113	H	3.141587	0.936824	2.314124
C	0.066475	-2.064249	3.276031	H	2.850638	-1.611325	3.070708
Ti	0.432664	-0.365212	1.583009	H	1.861011	-2.992803	0.965400
C	2.630713	-1.213473	2.090798	H	1.581161	-1.287086	-1.079692
C	2.109091	-1.941127	0.979142	H	2.379301	1.152904	-0.236593
C	1.991539	-1.045228	-0.108594	H	-2.457633	-1.336647	1.220321
C	2.403642	0.235071	0.333161	H	0.551911	0.915927	-1.388542
C	2.811031	0.123058	1.687020	H	-2.391824	1.570986	-1.553563
O	-0.574891	0.027821	0.093516	H	-1.484779	2.174668	-0.165508
C	-0.485043	0.598702	-1.185484	H	-1.632098	3.804177	-2.076522
C	-1.391010	1.857749	-1.209742	H	-0.665758	2.731454	-3.072118
C	-0.849452	3.036187	-2.034665	C	-0.823587	0.006711	-3.691940
C	0.423504	3.653883	-1.443841	H	0.726254	4.541740	-2.009040
C	-0.850455	-0.435980	-2.245457	H	0.268679	3.943615	-0.399344
C	-1.152940	-1.664811	-1.907159	H	1.263062	2.950246	-1.466129
C	-1.450655	-2.896758	-1.585588	H	-0.684478	-3.667451	-1.511313
Cl	0.477178	1.852525	2.424529	H	-0.994304	-0.840305	-4.359120
H	-2.475156	-3.203692	-1.381724	H	-1.596708	0.760264	-3.883092
H	-0.613256	-3.250686	1.496912	H	0.144498	0.460158	-3.939689

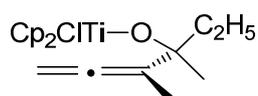


178

44

FINAL HEAT OF FORMATION = -2085.335420

C	0.473759	-2.637571	2.141140	H	3.478431	-2.654405	0.684317
C	1.897143	-2.567133	2.242415	H	2.455993	-2.412987	3.154041
C	2.430322	-2.676258	0.946391	H	-0.219913	-2.525083	2.961313
C	1.339341	-2.773529	0.030324	H	2.973524	1.744379	1.945190
C	0.142069	-2.799842	0.784738	H	4.241687	-0.360504	0.883653
Ti	1.171063	-0.598508	1.026729	H	2.976034	-1.014886	-1.411763
C	1.641324	0.698862	-0.927510	H	0.907972	0.656600	-1.721864
C	1.649014	1.606275	0.165073	H	0.930521	2.392199	0.351125
C	2.730888	1.268255	1.008045	H	-0.854333	-2.810983	0.369411
C	3.383377	0.141482	0.459935	H	-0.861024	1.482407	-0.536257
C	2.714151	-0.202528	-0.749527	H	-2.843954	0.681146	1.648827
O	-0.572454	-0.212755	0.592389	H	-1.457363	1.729150	1.912590
C	-1.439006	0.736613	0.028504	H	-3.598569	2.992857	1.614462
C	-2.201969	1.428385	1.165947	H	-3.783307	2.354544	-0.006972
C	-3.033730	2.647608	0.739887	H	-3.076172	0.735795	-1.397871
C	-2.193377	3.810624	0.198138	H	-2.970445	-0.721221	-0.402178
C	-2.375649	0.010251	-0.964815	H	-2.819970	4.683780	-0.011756
C	-1.629845	-0.658111	-2.025853	H	-1.431975	4.111011	0.927612
C	-0.964404	-1.205298	-2.875595	H	-1.679130	3.544483	-0.731865
Cl	1.054098	0.238579	3.243152	H	-0.541654	-1.653497	-4.902171
C	-0.161868	-1.868510	-3.896912	H	0.881823	-1.533250	-3.856478
H	1.408243	-2.852180	-1.045643	H	-0.170668	-2.956247	-3.760320

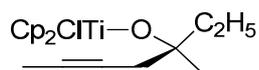


179

44

FINAL HEAT OF FORMATION = -2085.333740

C	1.415418	0.455402	3.427315	H	-2.756592	-0.899687	1.521538
C	0.113513	0.192499	3.907611	H	-2.523007	0.946222	3.474292
C	-0.347637	-0.997314	3.277268	H	-1.602359	3.206973	2.358975
C	0.678100	-1.463816	2.419079	H	-1.348013	2.791237	-0.276354
C	1.763813	-0.562650	2.506508	H	2.019300	1.314092	3.677406
Ti	-0.119501	0.633266	1.523763	H	-0.433115	0.798556	4.615997
C	-2.326706	1.106158	2.424196	H	-1.305572	-1.472059	3.435664
C	-2.442080	0.126235	1.395734	H	0.604572	-2.310558	1.752029
C	-2.117433	0.750990	0.164430	H	2.666844	-0.595153	1.914504
C	-1.730041	2.075460	0.435493	H	-2.080545	0.254559	-0.794159
C	-1.860806	2.295824	1.839292	H	-0.526345	1.265112	-2.259495
O	0.536255	-0.090864	-0.009855	H	0.783361	1.926648	-1.283607
C	0.823967	-0.194198	-1.391043	H	1.043967	2.514774	-3.683609
C	2.309886	-0.588611	-1.483101	H	1.189693	0.812302	-4.131070
C	0.547806	1.185847	-2.054727	C	-0.070392	-1.493205	-3.493545
C	1.346237	1.527291	-3.318726	H	-0.988877	-3.886449	-0.110645
C	-0.040221	-1.316329	-1.989450	H	2.621130	-0.759602	-2.517857
C	-0.719136	-2.128885	-1.218351	H	2.923793	0.210757	-1.057225
C	-1.416345	-2.957837	-0.485677	H	2.468217	-1.506041	-0.910625
Cl	1.170591	2.629715	1.371435	H	-0.641451	-2.385178	-3.758586
H	2.418993	1.570199	-3.108992	H	-0.536523	-0.627935	-3.978735
H	-2.455117	-2.758764	-0.227050	H	0.942358	-1.594982	-3.900044

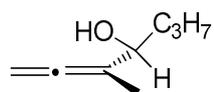


180

44

FINAL HEAT OF FORMATION = -2085.335110

C	1.887514	2.138427	-0.646399	H	-3.141908	-3.248054	-0.286717
C	2.075089	0.734759	-0.721876	H	-1.006740	-3.281406	-0.370195
C	2.574404	0.291695	0.513434	H	-0.253387	-2.328721	0.920037
C	2.757822	1.435640	1.351457	H	-0.225063	-0.886253	-2.522509
C	2.368020	2.572508	0.624788	H	-1.709756	-1.849306	-2.584269
Ti	0.370298	1.201013	0.951088	H	-1.810078	-0.082499	-2.386868
C	-0.100183	3.308465	2.091527	H	3.815667	-3.700540	-1.610888
C	-0.535974	3.416763	0.739526	H	3.181877	-2.950135	-3.085222
C	-1.616574	2.519169	0.558380	H	3.900318	-1.942464	-1.814998
C	-1.832143	1.840788	1.779887				
C	-0.899143	2.335525	2.724813				
C	-1.237458	-0.977017	-2.121912				
C	-1.180872	-1.128661	-0.600466				
O	-0.497338	-0.007783	-0.071113				
C	-0.390233	-2.397011	-0.166346				
C	0.903366	-2.554032	-0.817775				
C	1.974914	-2.689153	-1.363670				
C	-2.587744	-1.151811	0.036607				
C	-3.538314	-2.243295	-0.466474				
Cl	0.587963	-0.266667	2.812002				
H	-3.736209	-2.144904	-1.538569				
C	3.279544	-2.827456	-2.000325				
H	1.501528	2.771959	-1.433698				
H	2.385960	3.593205	0.977530				
H	3.101574	1.415725	2.375799				
H	2.730547	-0.737249	0.800032				
H	-0.784828	1.985750	3.739335				
H	0.706571	3.859746	2.552219				
H	-0.130360	4.081715	-0.009791				
H	-2.135407	2.337551	-0.372460				
H	-2.539661	1.044138	1.953152				
H	1.771433	0.094713	-1.536115				
H	-2.450477	-1.242819	1.120755				
H	-3.035980	-0.168773	-0.148782				
H	-4.498577	-2.173243	0.055067				

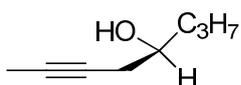


181

23

FINAL HEAT OF FORMATION = -388.677592

C	-0.351614	-1.428296	-0.480997
C	0.494291	-1.638768	0.495814
C	1.327918	-1.847929	1.481009
C	-1.265811	-2.513365	-1.005429
C	-0.446064	-0.080000	-1.175083
H	-1.077806	-2.671925	-2.072428
H	-1.113124	-3.452358	-0.469721
H	-2.315216	-2.210613	-0.894533
O	0.003553	-0.316535	-2.532680
H	-1.514406	0.199271	-1.203043
C	0.344428	1.048615	-0.512907
H	-0.159681	0.498222	-3.034840
H	0.392824	1.887059	-1.223082
C	-0.271523	1.545830	0.800651
H	1.374896	0.711890	-0.347422
C	0.550685	2.669253	1.439110
H	-1.294253	1.898722	0.609125
H	-0.355745	0.707865	1.501404
H	0.091017	3.019991	2.369265
H	1.564127	2.324041	1.673245
H	0.638675	3.527741	0.762736
H	1.040199	-1.679884	2.517624
H	2.342629	-2.198828	1.302184

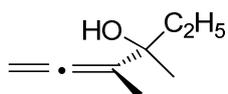


182

23

FINAL HEAT OF FORMATION = -388.662401

C	-4.861243	0.415352	-0.310049
C	-3.509430	0.034503	0.082670
C	-2.388674	-0.291306	0.399179
C	-1.028063	-0.660426	0.775952
C	0.050591	-0.022315	-0.114061
O	-0.098981	-0.620580	-1.413945
C	1.453588	-0.254286	0.457133
C	2.570310	0.353812	-0.397988
C	3.959029	0.160917	0.219728
H	-5.251754	1.213092	0.332544
H	-0.838252	-0.364873	1.816261
H	-0.904353	-1.750532	0.723531
H	-0.143053	1.059535	-0.182185
H	0.431343	-0.105966	-2.041208
H	1.494479	0.180310	1.466056
H	1.615670	-1.335656	0.562519
H	2.556849	-0.105454	-1.395546
H	2.376464	1.426899	-0.537914
H	4.740444	0.596616	-0.411682
H	4.018048	0.635884	1.205741
H	4.183965	-0.903982	0.348209
H	-5.545803	-0.438026	-0.240021
H	-4.881174	0.776481	-1.344923

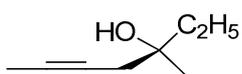


183

23

FINAL HEAT OF FORMATION = -388.572709

C	1.036934	-1.077894	2.482725
C	0.474631	-1.031906	1.302655
C	-0.087757	-0.993838	0.120910
C	-0.533869	0.335286	-0.497786
C	0.315460	1.530397	-0.026578
H	0.234410	1.600435	1.064789
C	-0.384545	-2.259485	-0.654042
O	-0.393472	0.157314	-1.930534
H	0.184288	-2.270182	-1.588523
H	-0.126889	-3.139680	-0.061464
H	-1.446168	-2.308623	-0.922645
C	-2.015689	0.572654	-0.163076
H	-0.787480	0.938372	-2.351472
H	-0.144837	2.441845	-0.434980
C	1.785558	1.460686	-0.443527
H	0.445718	-1.136675	3.395314
H	2.119492	-1.058954	2.599851
H	-2.376218	1.476001	-0.672377
H	-2.625006	-0.275425	-0.488036
H	-2.147222	0.710177	0.914480
H	2.318549	2.360540	-0.119118
H	2.278036	0.592510	0.003741
H	1.876077	1.376446	-1.530307



184

23

FINAL HEAT OF FORMATION = -388.657929

C	-4.291255	0.014924	-0.309226
C	-2.923273	-0.302701	0.083693
C	-1.787692	-0.574363	0.399107
C	-0.415877	-0.891027	0.780630
C	0.667888	-0.136724	-0.027051
C	2.047356	-0.501021	0.563050
C	3.241713	0.041307	-0.226224
H	4.181810	-0.292723	0.224222
O	0.552560	-0.656867	-1.371331
H	-4.745650	0.736213	0.380010
H	-0.266582	-0.668227	1.845488
H	-0.232707	-1.965049	0.648386
C	0.414658	1.371748	-0.024863
H	1.053692	-0.068055	-1.957287
H	2.091534	-0.135534	1.597639
H	2.109675	-1.595537	0.605269
H	3.228372	-0.323175	-1.259570
H	3.256551	1.136166	-0.246213
H	-4.917175	-0.885024	-0.315048
H	-4.318662	0.447634	-1.316119
H	1.146610	1.889445	-0.655470
H	-0.588243	1.577654	-0.407547
H	0.494698	1.780933	0.988454

TiCl₂Cp₂
Titanoceno (III)

23

FINAL HEAT OF FORMATION = -2157.505720

C	0.614238	1.934149	0.048355
C	-0.237031	1.621891	-1.051822
C	-1.560188	1.549848	-0.570770
C	-1.538428	1.839437	0.822522
C	-0.204006	2.100911	1.192692
Ti	-0.310684	-0.207876	0.474631
C	0.353832	-1.285949	-1.530294
C	-0.124890	-2.320896	-0.689577
C	0.712015	-2.392436	0.442104
C	1.745266	-1.426048	0.287099
C	1.534333	-0.753867	-0.933986
Cl	-2.460640	-1.093480	0.646620
Cl	0.256494	-0.381687	2.730554
H	-0.086446	-0.977663	-2.468200
H	2.149840	0.036453	-1.338713
H	2.523071	-1.213025	1.005816
H	0.562263	-3.023777	1.305246
H	0.145165	2.312705	2.191163
H	1.688528	2.049721	0.014960
H	0.078661	1.455489	-2.071546
H	-2.432660	1.273634	-1.144647
H	-2.387445	1.801391	1.488683
H	-1.021287	-2.898927	-0.850890



Cloruro de propargilo

7

FINAL HEAT OF FORMATION = -576.351965

C	-0.300123	-0.461488	0.000000
C	-1.117022	-1.348868	0.000000
C	0.691952	0.589769	0.000000
Cl	-0.072312	2.247618	0.000000
H	1.319724	0.551466	0.891798
H	1.319724	0.551466	-0.891798
H	-1.841941	-2.129962	0.000000

Cl₂

Cloro

2

FINAL HEAT OF FORMATION = -920.436568

Cl	0.000000	0.000000	-1.005924
----	----------	----------	-----------

Cl	0.000000	0.000000	1.005924
----	----------	----------	----------

HCl

2

FINAL HEAT OF FORMATION = -460.762822

Cl	0.000000	0.000000	-0.642359
----	----------	----------	-----------

H	0.000000	0.000000	0.642359
---	----------	----------	----------

Anexo 5. Lista de esquemas

<i>Esquema 1. Reacción de Barbier original</i>	22
<i>Esquema 2. Oxidación monoelectrónica de compuestos carbonílicos con acetato de manganeso.</i>	24
<i>Esquema 3. Síntesis de la 9-acetoxifukinanolida por Greene y col.</i>	24
<i>Esquema 4. Reacción tipo aza-Michael catalizada por nitrato cérico amónico.</i>	25
<i>Esquema 5. Formación del yoduro de samario</i>	25
<i>Esquema 6. Reducciones con yoduro de samario.</i>	26
<i>Esquema 7. Mecanismo de reacción del hidruro de tributilestaño.</i>	27
<i>Esquema 8. Síntesis de la (-)-talaromicina por Crimmins y col.</i>	27
<i>Esquema 9. Apertura radicalaria de epóxidos promovida por titanoceno(III)</i>	28
<i>Esquema 10. Preparación del complejo reactivo de titanoceno (III)</i>	28
<i>Esquema 11. Especies díméricas y monoméricas de titanoceno (III) presentes en disolución de THF</i>	28
<i>Esquema 12. Reacción de adición de alilo tipo Barbier catalizada por titanoceno (III).</i>	29
<i>Esquema 13. Ciclo catalítico propuesto para alilaciones tipo Barbier con titanoceno (III).</i>	30
<i>Esquema 14. Reacciones promovidas o catalizadas por titanoceno(III) o complejos de titanio relacionados</i>	32
<i>Esquema 15. Reacción de acoplamiento tipo Barbier con titanoceno (III) sobre cetonas.</i>	33
<i>Esquema 16. Reacción de acoplamiento tipo Barbier con titanoceno (III) sobre aldehídos.</i>	33
<i>Esquema 17. Preparación de complejos metálicos tri-hapto-alilo.</i>	39
<i>Esquema 18. Formación del tri-hapto-alil-titanoceno (III) a partir de 1,3-dieno, cloruro de bisciclopentadienil titanio (IV) y un reactivo de Grignard.</i>	39
<i>Esquema 19. Estado de transición cíclico en la crotilación de aldehídos.</i>	40
<i>Esquema 20. Formación de complejos de crotil titanio y reacción de los mismos con aldehídos.</i>	41
<i>Esquema 21. Diferentes posibilidades de adición de haluros de crotilo sobre un compuesto carbonílico.</i>	41
<i>Esquema 22. Crotilación lineal de aldehídos con estrategias tipo Grignard descrita por Yoshida y col.</i>	42
<i>Esquema 23. Crotilación con cloruro de bario descrita por Yamamoto y col.</i>	42
<i>Esquema 24. Crotilación de aldehídos con cloruro de bario, con selectividad hacia el aducto alfa (E).</i>	43
<i>Esquema 25. Crotilación con tricloruro de cerio descrita por Cohen y col.</i>	43
<i>Esquema 26. Propuesta mecanística para la formación del aducto alfa.</i>	45
<i>Esquema 27. Formación del alcohol homocrotílico alfa o gamma en función del metal o conjunto de metales utilizado.</i>	45
<i>Esquema 28. Propuestas mecanísticas para la crotilación con Al/ Mg.</i>	46
<i>Esquema 29. Adición de crotilos a aldehídos con complejos de titanio (III).</i>	46
<i>Esquema 30. Estado de transición propuesto por Sato para la crotilación de aldehídos.</i>	47
<i>Esquema 31. Estado de transición abierto propuesto por Reetz para la crotilación de aldehídos.</i>	47
<i>Esquema 32. Crotilación de aldehídos con crotil estannanos y sales de cerio descrito por Sambri y col.</i>	48
<i>Esquema 33. Crotilación de aldehídos con crotil estannanos y ácidos carboxílicos descrito por Zhao y col.</i>	48
<i>Esquema 34. Activación del aldehído por ácidos carboxílicos.</i>	48
<i>Esquema 35. Mecanismo propuesto por Zhao y col. para la crotilación regioselectiva con ácidos carboxílicos.</i>	49
<i>Esquema 36. Crotilación de aldehídos con estannanos descrita por Quintard y col.</i>	49

Esquema 37. Isomerización y transmetalación de crotilstannanos. _____	51
Esquema 38. Crotilación asistida por ácidos de Lewis, descrita por Quintard y col. _____	51
Esquema 39. Crotilación por estannanos mediante transmetalación. _____	52
Esquema 40. Crotilación con vanadio descrita por Yamamoto y col. _____	53
Esquema 41. Crotilación tipo Nozaki-Hiyama-Kishi. _____	53
Esquema 42. Crotilación con cloruro de cobre y cloruro de níquel como correactivo. Condiciones de Kishi. _____	54
Esquema 43. Ciclo catalítico para la crotilación con cromo/níquel propuesto por Kishi. _____	54
Esquema 44. Versión catalítica de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi propuesta por Fürstner. _____	54
Esquema 45. Crotilación gamma enantioselectiva con ligandos tipo salen. _____	55
Esquema 46. Reacciones de crotilación enantioselectivas tipo Nozaki-Hiyama-Kishi. _____	56
Esquema 47. Crotilación tipo Barbier con manganeso activado descrita por Hiyama. _____	57
Esquema 48. Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por manganeso activado con las condiciones de Takai y col. _____	57
Esquema 49. Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por zinc, descrita por Tagliavini y col. _____	58
Esquema 50. Crotilaciones alfa tipo Barbier sobre aldehídos descrita por Loh y col. _____	58
Esquema 51. Mecanismos posibles para la formación del aducto alfa en las crotilaciones tipo Barbier con Sn, In y Zn descrito por Loh y col. _____	59
Esquema 52. Mecanismo propuesto por Loh para la adición alfa de haluros de crotilo a aldehídos en presencia de agua. _____	60
Esquema 53. Crotilación de benzaldehído descrito por Roy y col. _____	61
Esquema 54. Crotilaciones de aldehídos descrito por Loh y col. con indio como metal. _____	61
Esquema 55. Crotilación de aldehídos con complejos de molibdeno descrita por Faller y col. _____	61
Esquema 56. Adición de crotilos a aldehídos promovida por complejos de crotil molibdeno descrita por White y col. _____	62
Esquema 57. Crotilación de aldehídos con formación del estannano in situ, descrita por Ishii y col. _____	62
Esquema 58. Crotilación de aldehídos a través de un estannano descrita por Loh y col. _____	63
Esquema 59. Obtención de alcoholes homoalílicos alfa con crotil estannanos activados por tetrafluoroborato sódico, descrito por Wan y col. _____	63
Esquema 60. Mecanismo propuesto por Wan para la crotilación de aldehídos en presencia de tetrafluoroborato sódico. _____	64
Esquema 61. Crotilación con yoduro de samario descrita por Kagan y col. _____	64
Esquema 62. Crotilación de aldehídos con yoduro de samario y "mischmetal" descrita por Namy y col. _____	65
Esquema 63. Esquema catalítico propuesto por Namy y col. para la adición tipo Barbier de crotilos mediada por yoduro de samario y mischmetall. _____	65
Esquema 64. Formación del anillo E en el esqueleto de yessotoxina. _____	65
Esquema 65. Transferencia de crotilo descrita por Nokami y col. _____	67
Esquema 66. Mecanismo para la transferencia de crotilo propuesto por Nokami y col. _____	68
Esquema 67. Reacciones de transferencia de crotilo quirales descritas por Loh y col. _____	68
Esquema 68. Transferencia de crotilo enantioselectiva descrita por Roush y col. _____	69
Esquema 69. Reacción de crotilación general en condiciones tipo Barbier. _____	69
Esquema 70. Crotilación tipo Barbier del decanal mediada por titanoceno (III). _____	70
Esquema 71. Crotilación tipo Barbier de la 2-decanona (18) bajo diferentes condiciones experimentales. _____	72

Esquema 72. Crotilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas con titanoceno (III) y haluros de crotilo. __	77
Esquema 73. Formación del radical crotilo a partir del cloruro de crotilo y del 3-cloro-1-buteno. _____	77
Esquema 74. Síntesis de acetiluro de plata. _____	84
Esquema 75. Reacciones de propargilación. _____	86
Esquema 76. Reacciones de alenilación. _____	86
Esquema 77. Síntesis del primer magnesiano acetilénico descrito por Grignard. _____	87
Esquema 78. Síntesis de compuestos propargil y alenil metal a partir de haluros propargílicos (A), alquinos (B) y alenos (C). _____	87
Esquema 79. Reacción de alenil y propargil metales con electrófilos. _____	88
Esquema 80. Propargilación con litio descrita por Mercier y col. _____	89
Esquema 81. Síntesis estereoselectiva de eninos a partir de propargil o alenil litio. _____	89
Esquema 82. Formación y transmetalación de complejos de alenil litio. _____	89
Esquema 83. Formación del alanato de litio. _____	90
Esquema 84. Reacciones de formación de alenos con alanato de litio. _____	90
Esquema 85. Adición electrofílica sobre boronatos de litio. _____	91
Esquema 86. Equilibrio entre las especies propargil y alenil boro. _____	91
Esquema 87. Formación del alcohol alénico a partir del acetilboronato. _____	92
Esquema 88. Síntesis de Corey de alcoholes alénicos y homopropargílicos quirales. _____	92
Esquema 89. Adición de bromuro de propargil zinc a benzaldehído. _____	93
Esquema 90. Adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovida por zinc. _____	93
Esquema 91. Adición de bromuro de propargilo a aldehídos en medio acuoso propuesta por Wang y col. _____	93
Esquema 92. Propargilación de cetonas mediada por cromo. _____	94
Esquema 93. Mecanismo de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi. _____	94
Esquema 94. Interconversión propargilo/aleno. _____	95
Esquema 95. Propargilaciones y alenilaciones con cromo descrito por Knochen y col. _____	95
Esquema 96. Propargilación asimétrica con cromo descrito por Inoue y col. _____	96
Esquema 97. Reacciones de adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovidas por samario (II). 96	
Esquema 98. Formación de alcoholes homopropargílicos o alénicos mediada por un complejo de titanio (II). _____	97
Esquema 99. Adición del grupo carbonilo al complejo de alenil titanio. _____	97
Esquema 100. Diferentes caminos de reacción posibles para la reacción de propargilación o alenilación. 98	
Esquema 101. Propargilación o alenilación selectiva con Rh (I)/ Sn (II). _____	99
Esquema 102. Propargilaciones /alenilaciones con el sistema multimetálico Rh/ Sn. _____	99
Esquema 103. Propargilaciones o alenilaciones con In descrito por Chan y col. _____	100
Esquema 104. Mecanismo que explica la regioselectividad de las adiciones con In descritas por Chan y col. _____	100
Esquema 105. Formación de alcoholes homopropargílicos quirales con Pd (II)/ In (I). _____	101
Esquema 106. Mecanismo de propargilación enantioselectiva propuesto por Marshal y col. _____	101
Esquema 107. Reacción de propargilación general en condiciones tipo Barbier. _____	102
Esquema 108. Propargilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas. _____	103
Esquema 109. Ciclo catalítico propuesto para las propargilaciones tipo Barbier catalizadas por titanoceno (III). _____	104
Esquema 110. Propargilación tipo Barbier de las cetonas 24-63. _____	108

<i>Esquema 111. Propargilación quimioselectiva del decanal.</i>	112
<i>Esquema 112. Propargilación enantioselectiva con el catalizador de titanio quiral de Brintzinger.</i>	113
<i>Esquema 113. Síntesis de alcoholes homopropargílicos internos y alfa-hidroxi-alenos catalizada por titanoceno (III).</i>	114
<i>Esquema 114. Síntesis quimioselectiva de alfa-hidroxi-alenos catalizada por titanoceno (III).</i>	117
<i>Esquema 115. Resonancia del radical propargilo entre los carbonos 1 y 3.</i>	117
<i>Esquema 116. Ensayos mecanísticos sobre el radical propargílico formado por titanoceno (III).</i>	119
<i>Esquema 117. Mecanismo propuesto para la formación selectiva de alcoholes homopropargílicos.</i>	120
<i>Esquema 118. Acoplamiento del decanal 4 y la 2-decanona 18 con el haluro 108 mediado por titanoceno (III).</i>	122
<i>Esquema 119. Reacción del haluro 108 con el deuteroacuocomplejo de titanoceno (III).</i>	122
<i>Esquema 120. Transferencia de átomo de deuterio desde el complejo de titanio al radical propargílico</i>	
<i>144.</i>	123
<i>Esquema 121. Hidrólisis del complejo de propargil titanio promovida por agua pesada.</i>	124
<i>Esquema 122. Preparación e hidrólisis de la mezcla de organometálicos 145/146.</i>	124
<i>Esquema 123. Equilibrio entre los complejos 145 y 146.</i>	125
<i>Esquema 124. Mecanismo propuesto para la formación selectiva de alfa-hidroxi-alenos.</i>	125
<i>Esquema 125. Mecanismo propuesto para la formación selectiva de alcoholes homopropargílicos internos.</i>	125
<i>Scheme 126. Catalytic cycle on the Barbier-type propargylation of carbonyl compounds with titanocene (III).</i>	155
<i>Scheme 127. Barbier type propargylation of carbonyl compounds with supra-stoichiometric amounts of titanocene (III).</i>	156
<i>Scheme 128. Formation of the propargyl/allenyl radical.</i>	156
<i>Scheme 129. Radical and organometallic pathway on the Barbier type propargylation of aldehydes and ketones with titanocene (III).</i>	157
<i>Scheme 130. Studied molecules for the propargylation of butanal and 2-butanone with propargyl chloride.</i>	158
<i>Scheme 131. Simplified titanocene (III) substituted propargyl complexes.</i>	158
<i>Scheme 132. Studied molecules for the propargylation of butanal and 2-butanone with 1-chlorobut-2-yne.</i>	159
<i>Scheme 133. Allenyl-titanocene (III) complex formation.</i>	160
<i>Scheme 134. Different pathways on the propargylation reaction of butanal and butanone with propargyl chloride as pronucleophile.</i>	162
<i>Scheme 135. Reaction energy for the propargylation and allenylation of butanal with terminal alkyne.</i>	164
<i>Scheme 136. Studied pathways for the reaction of 1-chlorobut-2-yne with butanal and 2-butanone mediated by titanocene (III).</i>	170
<i>Esquema 137. Primer ejemplo de ciclaciones bioinspiradas de epóxidos catalizadas por titanoceno (III).</i>	176
<i>Esquema 138. Síntesis del aureol con ciclación radicalaria catalizada por titanoceno (III) como etapa clave.</i>	177
<i>Esquema 139. Síntesis de sesterstatin a través de ciclaciones radicalarias catalizadas por complejos de titanio.</i>	177
<i>Esquema 140. Estrategia para la síntesis de epoxipolienos a partir de la geranil acetona.</i>	180

<i>Esquema 141. Ciclación con titanoceno (III) del acetato de (1E,6E)-9-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-7-metil-1-fenilnona-1,6-dien-3-ilo.</i>	181
<i>Esquema 142. Estrategias para la síntesis de epoxipolienos a partir de la 6-metil-5-hepten-2-ona.</i>	181
<i>Esquema 143. Esquema retrosintético para la obtención de dihidroactinidiolida.</i>	182
<i>Esquema 144. Etapa 1 en la síntesis de la dihidroactinidiolida.</i>	182
<i>Esquema 145. Etapa 2 en la síntesis de la dihidroactinidiolida.</i>	182
<i>Esquema 146. Etapa 3 en la síntesis de la dihidroactinidiolida.</i>	183
<i>Esquema 147. Reacción de Barton-McCombie.</i>	183
<i>Esquema 148. Etapa 4 de la síntesis de la dihidroactinidiolida.</i>	184
<i>Esquema 149. Etapa 5 de la síntesis de la dihidroactinidiolida.</i>	184
<i>Esquema 150. Etapas 6 y 7 de la síntesis de la dihidroactinidiolida.</i>	184
<i>Esquema 151. Apertura regiodivergente de epóxidos y ciclación radicalaria catalizada por complejos de titanio (III).</i>	185
<i>Esquema 152. Retrosíntesis de diferentes estructuras tipo iridoide y jasmonato a partir del compuesto cíclico 202.</i>	186
<i>Esquema 153. Esquema para la síntesis de Iridoides a partir del intermedio ciclado (1R,2S)-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-metilenciclopentanol. (202)</i>	187
<i>Esquema 154. Aproximación a la síntesis de lactonas metiladas.</i>	187
<i>Esquema 155. Planteamiento para la síntesis de jasmonatos.</i>	188
<i>Esquema 156. Primer paso en la síntesis de (1R,2S)-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-metilenciclopentanol.</i>	188
<i>Esquema 157. Segundo paso en la síntesis del intermedio hacia iridoides y jasmonatos.</i>	189
<i>Esquema 158. Tercer paso en la síntesis del intermedio hacia iridoides y jasmonatos.</i>	189
<i>Esquema 159. Desprotección del alcohol 211.</i>	190
<i>Esquema 160. Epoxidación de Sharpless en la síntesis de (202)</i>	190
<i>Esquema 161. Protección del β-epoxihidroxilo.</i>	190
<i>Esquema 162. Ciclación del epóxido 214 con titanio mentol.</i>	191

Anexo 6. Lista de figuras

Figura 1. Regenerador de titanoceno (III).	30
Figura 2. Complejos de titanio quirales más comunes en síntesis enantioselectiva.	31
Figura 3. Diagrama de los orbitales pi de un alilo.	38
Figura 4. Mostramos en rojo la posición homoalílica.	38
Figura 5. Grupo crotilo en configuración E y Z	41
Figura 6. Estereoselectividad de la crotilación mediada por diferentes sales lantánidas.	44
Figura 7. Estados de transición en reacción de crotilostannanos con aldehídos aromáticos en presencia de trifluoruro de boro.	50
Figura 8. Uno de los ligandos bipiridina quirales ensayados por Kishi y col.	55
Figura 9. Ligando tipo salen usado en catálisis asimétrica en reacciones tipo Nozaki-Hiyama-Kishi entre otras.	55
Figura 10. Influencia de la cantidad de ligando salen en la diastereoselectividad de la adición de bromuro de crotilo a benzaldehído catalizada por cromo.	56
Figura 11. Esqueleto de yessotoxina, extraído por primera vez del molusco <i>Patinopekten yessoensis</i> .	66
Figura 12. Simetría del aleno.	84
Figura 13. Quiralidad axial en los alenos.	85
Figura 14. Estado de transición propuesto entre los compuestos 140 y 141.	121
Figura 15. Potenciales estados de transición 153 y 154.	126
Figure 16. Density of interacting, non-interacting and fictitious K-S non-interacting electrons.	153
Figure 17. The exchange correlation hole in H2 at an extended bond lengths computed exactly, with the non-local exchange potential of Hartree-Fock theory in the LDA. The hole density is plotted as a function of r' with r centered on the H2 bond.222a	154
Figure 18. Calculated geometry for allenyl-titanocene (III) complex.	161
Figure 19. Calculated geometry for the propargyl titanocene (III) complex.	161
Figure 20. Coordinate reaction diagram for the propargylation of butanal with allenyl-titanocene complex 157 (blue) and propargyl titanocene complex 158 (black) reaction 1 and 2 on Scheme 134	163
Figure 21. Acidic cleavage of the compounds 163 and 165.	164
Figure 22. Coordinate reaction diagram for the propargylation of 2-butanone with allenyl-titanocene complex 157 (blue) and propargyl titanocene complex 158 (black) reactions 3 and 4 on Scheme 134.	165
Figure 23. Acidic cleavage of the compounds 164 and 166.	166
Figure 24. Geometry for the substituted propargyl titanocene complex 171.	168
Figure 25. Geometry for the substituted allenyl titanocene complex 172.	169
Figure 26. Coordinate reaction diagram for the propargylation of butanal with non terminal propargyl-titanocene complexes 171 and 172 (reaction 1 and 2 Scheme 136).	171
Figure 27. Coordinate reaction for the acidic cleavage of 177 and 178.	172
Figure 28. Coordinate reaction diagram for the propargylation of 2-butanone with non terminal propargyl-titanocene complexes 171 and 172 (reaction 3 and 4 Scheme 140).	173
Figure 29. Coordinate reaction for the acidic cleavage of 179 and 180.	173
Figura 30. Dihidroactinidiolida.	178
Figura 31. Estructuras de iridano, iridoide y secoiridoide.	178
Figura 32. Estructura del ácido jasmónico.	179

Figura 33. Complejo de titanio quiral con el ligando de Kagan (titanio mentol). _____ 191

Anexo 7. Lista de tablas

<i>Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la crotilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos con titanoceno (III).</i>	71
<i>Tabla 2. Crotilación tipo Barbier de aldehídos con el bromuro de crotilo 1 mediada por titanoceno-(III).</i>	73
<i>Tabla 3. Crotilación tipo Barbier de cetonas con el cloruro de crotilo 2 mediada por titanoceno (III).</i>	74
<i>Tabla 4. Crotilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos catalizada por titanoceno (III).</i>	76
<i>Tabla 5. Productos de propargilación de los aldehídos (4, 46) catalizados por titanoceno (III) usando bromuro de propargilo (102).</i>	105
<i>Tabla 6. Productos de propargilación de diversas cetonas catalizadas por titanoceno (III) usando cloruro de propargilo 103.</i>	109
<i>Tabla 7. Productos de propargilación de aldehídos y cetonas con los haluros 86-90.</i>	115
<i>Table 8. Current hierarchy of exchange correlation functional.</i>	155
<i>Table 9. Energies for the allenyl-titanocene (157) and the propargyl titanocene (158) complexes.</i>	160
<i>Table 10. Geometries for the complex involved on propargylation of butanal and butanone with propargyl chloride.</i>	167
<i>Table 11. Energies for the allenyl-titanocene (172) and the propargyl titanocene (171) complexes.</i>	168