

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica

REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)

TIT Master de Biotecnología

Iris Sancho Sanz

Septiembre 2009

1.	INTRODUCCIÓN	2
1.1	Complejos de titanoceno(III) como herramientas en síntesis orgánica. Reacciones tipo Barbier.	6
1.2	Reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos.	11
2.	OBJETIVOS	15
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
3.1	Reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos catalizadas por titanoceno(III) empleando bromuro y cloruro de propargilo.	21
3.2	Reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos catalizadas por titanoceno(III) empleando haluros de propargilo sustituidos.	29
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	33
4.1	Técnicas experimentales	34
	A. Instrumentación	34
	B. Cromatografía	35
	C. Determinación de excesos enantioméricos	36
	D. Reactivos y disolventes	36
	F. Reacciones.	36
4.2	Síntesis de sustratos empleados	39
	A. Síntesis del aldehído 8 (neral).	39
	B. Síntesis del aldehído 9 (geranial).	39
	C. Síntesis del aldehído 6 .	41
	D. Síntesis del alquino 40 .	42
4.3	Descripción espectroscópica de los productos obtenidos	43
5.	CONCLUSIONES	47
6.	BIBLIOGRAFÍA	50
7.	ANEXOS	57

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Memoria presentada por

IRIS SANCHO SANZ

DIRECTORES DEL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN TUTELADA

Dr. D. José Justicia Ladrón de Guevara Dr. D. J. Enrique Oltra Ferrero

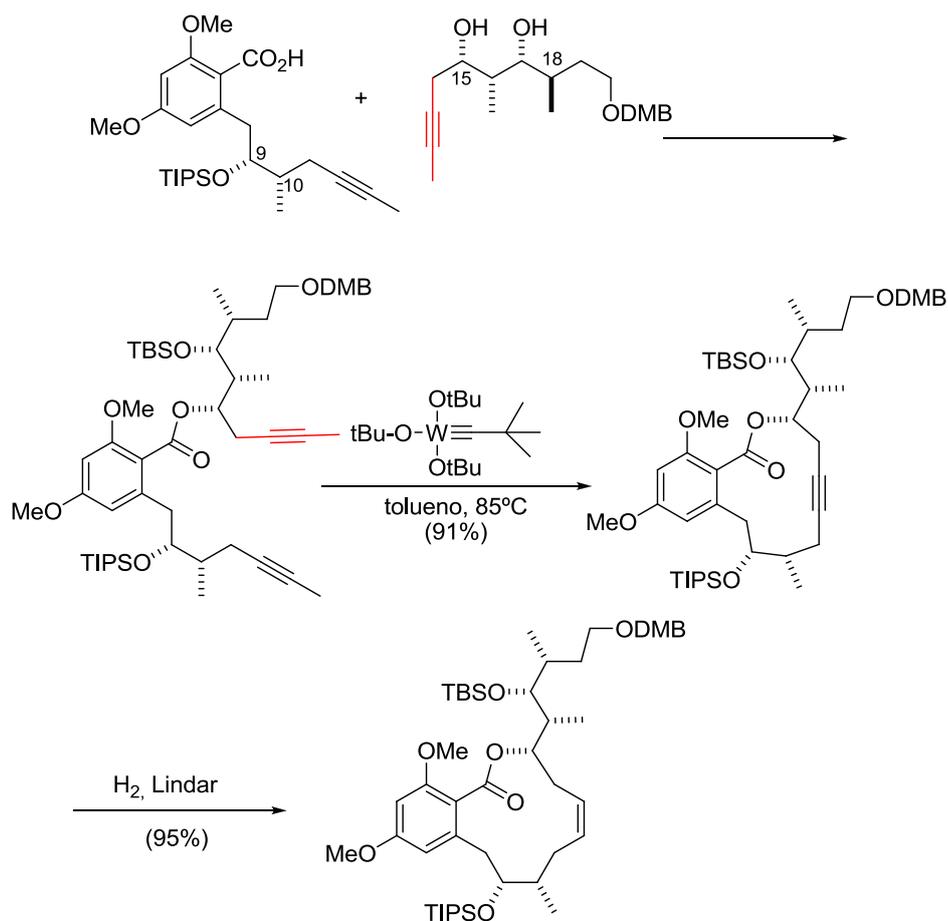
1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de formación de enlaces C-C son fundamentales en síntesis orgánica. Durante la segunda mitad del siglo XX los complejos de metales de transición han demostrado ser una herramienta muy poderosa para llevar a cabo este tipo de reacciones. Por otra parte, en los últimos años se ha observado un resurgimiento de la química de radicales libres dado que éstos permiten llevar a cabo transformaciones bajo condiciones de reacción suaves, compatibles con numerosos grupos funcionales^[1].

En este ámbito, las reacciones radicalarias mediadas por titanoceno(III) han demostrado ser muy útiles en síntesis orgánica como reacciones de formación de nuevos enlaces C-C bajo condiciones suaves, lo que las hace compatibles con numerosos grupos funcionales, permitiéndonos realizar reacciones tipo Barbier, tipo Reformatsky, tipo Michael, reacciones de pinacolización y ciclaciones radicalarias en cascada.

En la presente Tesis de Master se ha desarrollado un nuevo tipo de reacción de formación de enlaces C-C, consistente en la adición de haluros propargílicos sobre compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas), obteniendo los productos de reacción tipo Barbier (alcoholes homopropargílicos).

De esta manera se consigue introducir de manera muy eficiente este grupo funcional que es muy útil como intermedio sintético en la preparación de diversos productos naturales de alto valor para la industria farmacéutica^[2].



Esquema 1. Pasos clave en la síntesis de Cruentaren A¹

Una parte de los resultados generados en la presente Tesis de Master están recogidos en el siguiente artículo:

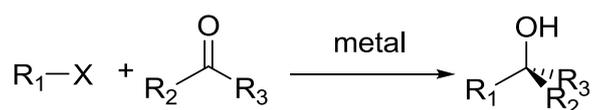
“Efficient Propargylation of Aldehydes and Ketones Catalyzed by Titanocene(III)” J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, en prensa.

¹ Cruentaren es un macrociclo producido por la bacteria *Byssovorax cruenta*, se conocen dos isómeros (A y B) que tienen fórmula molecular $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_8$ y peso molecular 589 umas. Cruentaren A es un inhibidor fuerte del crecimiento de levaduras y hongos filamentosos, e inhibe también la proliferación de diferentes células cancerosas incluyendo a la línea resistente KB.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.1 Complejos de titanoceno(III) como herramientas en síntesis orgánica. Reacciones tipo Barbier.

En 1899 Philippe Barbier^[3] publicó la reacción de adición de yoduro de metilo sobre una cetona (6-metil-2-heptenona) en presencia de cantidades estequiométricas de Mg, estableciendo las bases del proceso que hoy conocemos como reacción de Barbier^[4].



Esquema 2. Reacción de Barbier.

La reacción de Barbier genera un nuevo enlace C-C en un solo paso, por lo que aventaja a los procesos tipo Grignard, que suponen la preparación previa de un reactivo organometálico y su posterior reacción con un derivado carbonílico. Las reacciones tipo Barbier resultan por tanto especialmente ventajosas en el caso de reacciones de alilación y propargilación, ya que los reactivos de Grignard de alilos y propargilos no suelen ser fáciles de preparar^[5].

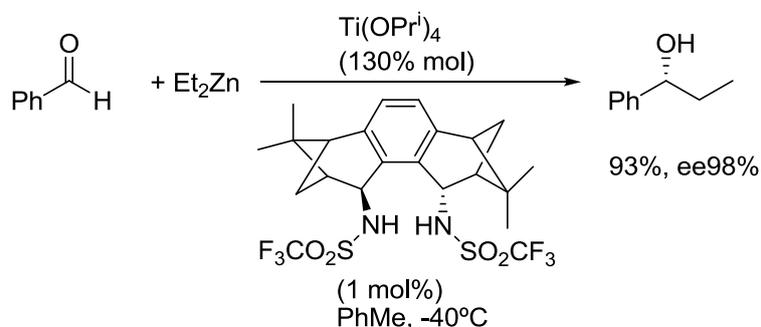
Sin embargo, la reacción de Barbier promovida por Mg presenta una serie de inconvenientes derivados de la naturaleza heterogénea del proceso, como son los problemas derivados de la activación del metal (en fase sólida) y la escasa reproducibilidad de resultados. Además, el desarrollo de versiones enantioselectivas y catalíticas de esta reacción resulta complicado.

Por ello y debido a la gran utilidad sintética de las reacciones de alilación tipo Barbier, se han desarrollado en las últimas décadas reacciones de Barbier mediadas

por otros metales de la Tabla Periódica, especialmente metales de transición^[6], incluyendo Sn, Pb, In, Zn, Cr (alilación de Nozaki-Hiyama-Kishi)^[7] y SmI₂ (reacción de Barbier –samario)^[8]. La mayor parte de estos procesos transcurren en fase homogénea, evitando muchos problemas de la reacción de Barbier original.

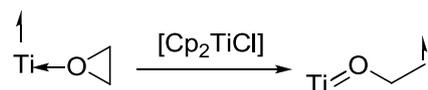
Las limitaciones que presentan estas reacciones derivan principalmente del uso de cantidades estequiométricas de metal, lo que en ocasiones supone un problema debido a su alta toxicidad ó elevado coste económico, por lo que el desarrollo de versiones catalíticas constituye un objetivo importante en este tipo de procesos.

Nos centramos en el titanio porque es el séptimo metal más abundante de la tierra, siendo también uno de los metales de transición más económicos. Además, muchos de los compuestos de titanio no son tóxicos ni agresivos con el medio ambiente^[9]. Por otra parte, se ha comprobado que los complejos de alil-Ti son capaces de reaccionar con compuestos carbonílicos con buena quimio-, regio-, diastereo-, e incluso enantioselectividad^[10].



Esquema 3. Reacción de condensación enantioselectiva mediada por titanio.

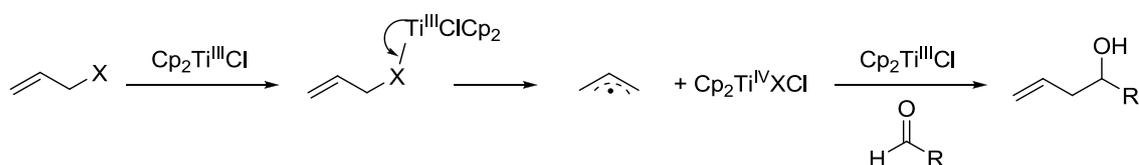
El uso de cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), [Cp₂TiCl] (al que llamaremos por comodidad titanoceno(III))^[11] en síntesis orgánica fue introducido entre 1988 y 1994 por RajanBabu y Nugent^[12] en la apertura homolítica de epóxidos mediada por este complejo.



El titanoceno en estado de oxidación +3, que es la especie reactiva, no es comercial pero puede prepararse *in situ* por agitación con metales reductores como Mn, Zn, Al o Na(Hg).



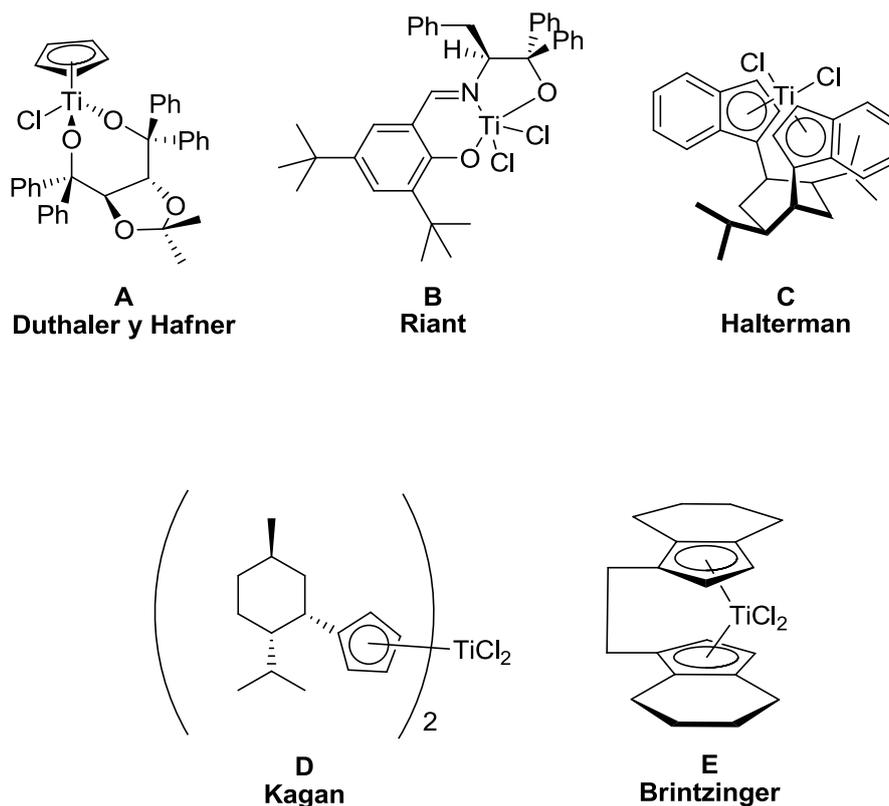
De esta forma se obtiene la especie reactiva del complejo de titanoceno (Ti(III), d^{15}) que posee un electrón d desapareado junto a una vacante de coordinación. Con esta configuración, el titanoceno puede establecer un enlace coordinado con un heteroátomo y, posteriormente, realizar una transferencia monoeléctrica de esfera interna, la cual inicia un proceso radicalario controlado, promoviendo reacciones de tipo Barbier, entre otras.



Esquema 4. Reacciones de adición tipo Barbier mediadas por titanoceno

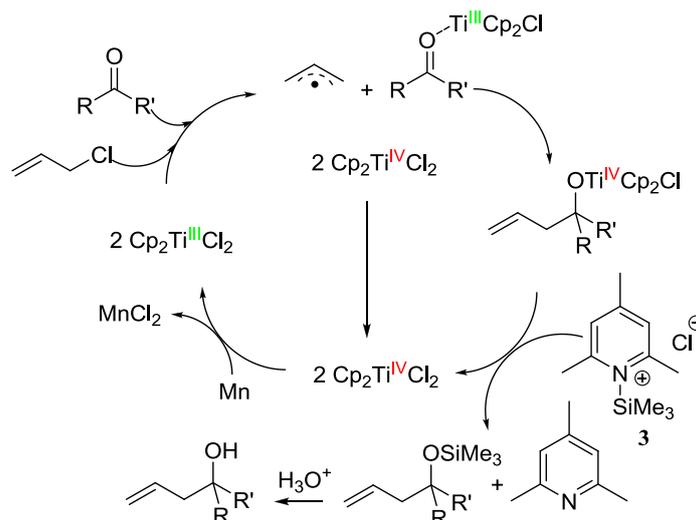
Por otra parte, en los últimos años se han utilizado algunos complejos de Ti(IV) para llevar a cabo procesos enantioselectivos, algunos de los cuales se muestran en el esquema 5.

En ellos el titanio acoge en su esfera de coordinación a diversos ligandos quirales, que permiten llevar a cabo diferentes transformaciones, tales como: alilaciones (complejos A, C y E), acoplamiento pinacólico (complejos B y E) o apertura de epóxidos (complejo D). Sin embargo, estos complejos suelen ser muy costosos y en consecuencia, su utilización en proporciones estequiométricas está desaconsejada.



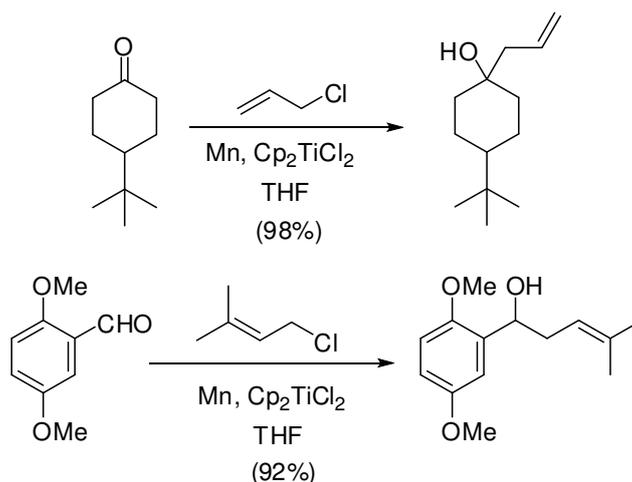
Esquema 5. Complejos de titanio utilizados en síntesis enantioselectiva

En este contexto, en nuestro laboratorio se observó que el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ es capaz de catalizar alilaciones de tipo Barbier con excelentes rendimientos, utilizando como regenerador la mezcla de colidina y cloruro de trimetilsilano^[13], posiblemente a través del ciclo catalítico representado en el esquema 6.



Esquema 6. Ciclo catalítico propuesto para alilaciones tipo Barbier con titanoceno(III).

Con este procedimiento se han conseguido realizar reacciones de alilación y prenilación completamente regioselectivas^[13].



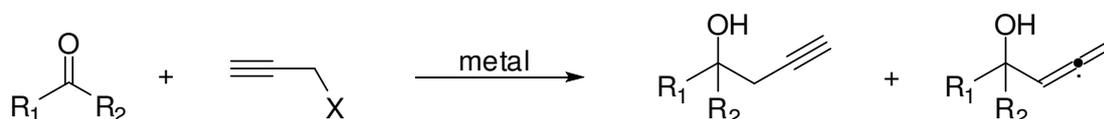
Esquema 7. Reacciones de alilación y prenilación tipo Barbier catalizadas por titanoceno(III).

Como una continuación lógica de los trabajos anteriores realizados en nuestro grupo de investigación, en la presente Tesis de Master se realizará un estudio detallado de la reacción de propargilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas), empleando cantidades catalíticas de titanoceno(III). Por tanto, a continuación nos centraremos en los antecedentes existentes en bibliografía sobre reacciones de propargilación.

1.2 Reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos.

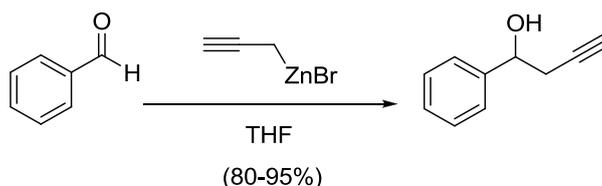
La reacción de adición tipo Barbier de haluros de propargilo a compuestos carbonílicos se ha empleado mucho en síntesis orgánica. Esta reacción se puede llevar a cabo empleando diferentes tipos de metales^[6,7,8]. Sin embargo, algunos la realizan en fase heterogénea, con los problemas que comentamos anteriormente (derivados de la activación del metal que se encuentra en fase sólida, y la escasa reproducibilidad de resultados).

Por otra parte, la utilidad de este método se ve limitada por la tendencia de los derivados propargílicos metálicos a combinarse con electrófilos (generalmente carbonilos) dando mezclas de productos alénicos y propargílicos. Esta baja selectividad se debe a que estas especies se encuentran como una mezcla en equilibrio de derivados organometálicos alénicos y homopropargílicos^[14]. Además, estos derivados suelen prepararse en condiciones de reacción poco favorables o bien a partir de haluros de propargilo, no muy estables y que requieren una manipulación cuidadosa.



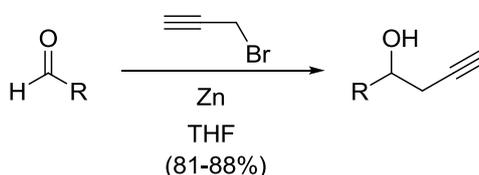
Esquema 8. Reacción de propargilación de compuestos carbonílicos

En 1984, Yamamoto y colaboradores^[15] describieron la adición de un grupo propargilo a compuestos carbonílicos mediante el correspondiente complejo de propargil-Zn, siguiendo una estrategia tipo Grignard.



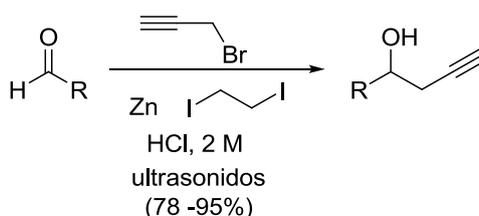
Esquema 9. Adición de bromuro de propargil-Zn a benzaldehído.

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^[16].



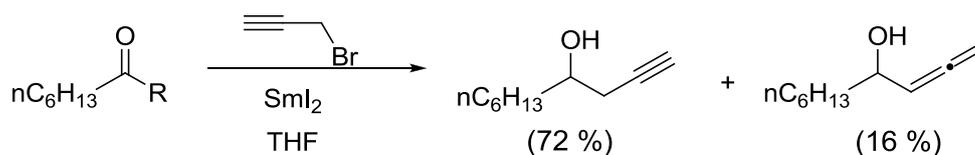
Esquema 10. Adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovida por Zn.

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^[17].



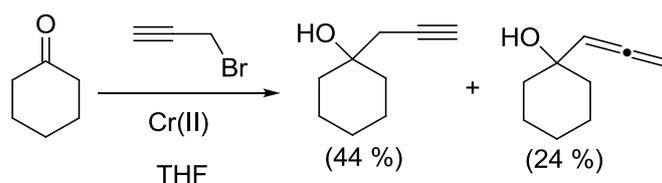
Esquema 11. Adición de bromuro de propargilo a aldehídos en medio acuoso

Los derivados de Sm(II) también han demostrado una notable capacidad a la hora de promover procesos radicalarios de formación de enlaces C-C^[18]. Entre 1980 y 1982 Kagan y colaboradores publicaron adiciones tipo Barbier de haluros de propargilo sobre aldehídos^[19] y cetonas^[20] promovidos por SmI₂ en THF, con una cierta selectividad hacia el alcohol homopropargílico. En este caso el proceso transcurre en fase homogénea.



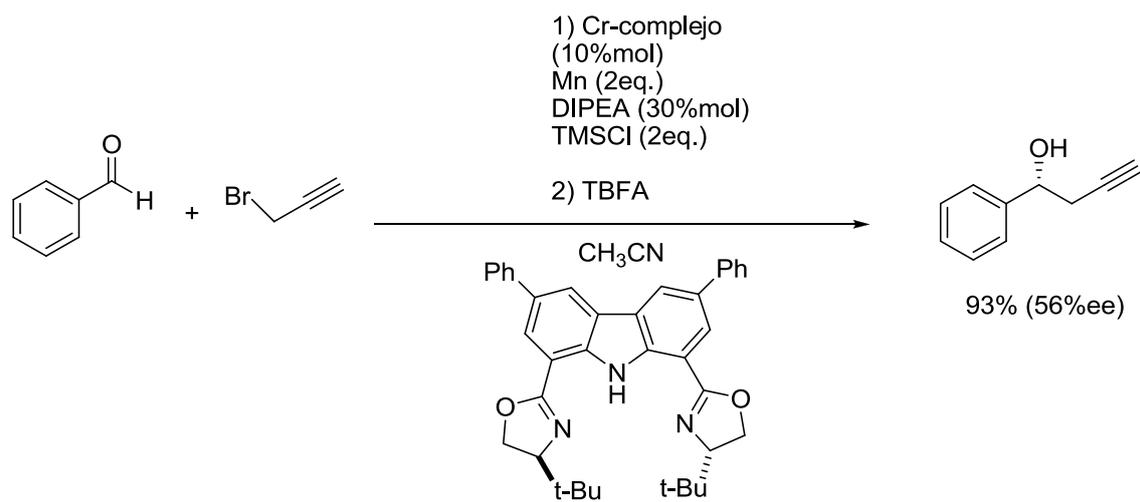
Esquema 12. Reacciones de adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovidas por Sm(II).

Las sales de Cr(II) también promueven las propargilaciones de aldehídos y raramente de cetonas, aunque generalmente estas reacciones conducen a la obtención de mezclas de alcoholes homopropargílicos y alenos^[21].



Esquema 13. Propargilación de cetonas mediada por Cr(II).

Recientemente se ha descrito un proceso de propargilación enantioselectivo promovido por Cr (esquema 14), en el que se introducen ligandos quirales en la esfera de coordinación del cromo^[22]. Este constituye uno de los escasos ejemplos de propargilación enantio y regioselectiva descritos en bibliografía.



Esquema 14. Ejemplo de propargilación enantioselectiva mediante la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi.

2. OBJETIVOS

Los objetivos que se han abordado en la presente Tesis de Master son los siguientes:

1. Desarrollo de una nueva reacción de propargilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos catalizada por titanoceno(III), empleando haluros de propargilo.
2. Extensión de dicha reacción utilizando haluros de propargilo sustituidos (alquinos sustituidos).
3. Ensayo de la reacción de propargilación empleando un catalizador quiral de titanoceno(III), para determinar su uso potencial en síntesis enantioselectiva.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como indicamos anteriormente, el titanio es el séptimo metal más abundante en la tierra^[9], y numerosos derivados de titanio son inocuos para la salud y respetuosos con el medio ambiente. Por otra parte, los complejos de titanoceno son solubles en disolventes orgánicos y admiten ligandos quirales en su esfera de coordinación, lo que facilita el desarrollo de reacciones enantioselectivas en fase homogénea.

De esta manera se hace deseable el desarrollo de reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por titanio (barato, no agresivo con el medio ambiente y fácil de usar) como es el caso de las reacciones de propargilación. En este contexto, pensamos que el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) [Cp₂TiCl], un reductor monoelectrónico suave ($E^\circ = -0.8$ V vs Fc/Fc⁺) generado *in situ* a partir de Cp₂TiCl₂ comercial, podría ser capaz de generar radicales propargilo a partir de bromuro de propargilo (**1**) o cloruro de propargilo (**2**) dado que las energías de disociación (EDE) de los enlaces C-X son relativamente bajas (**1**, EDE = 47 ± 2 Kcal/mol^[23] y **2**, EDE = 71 ± 1 Kcal/mol^[24]).

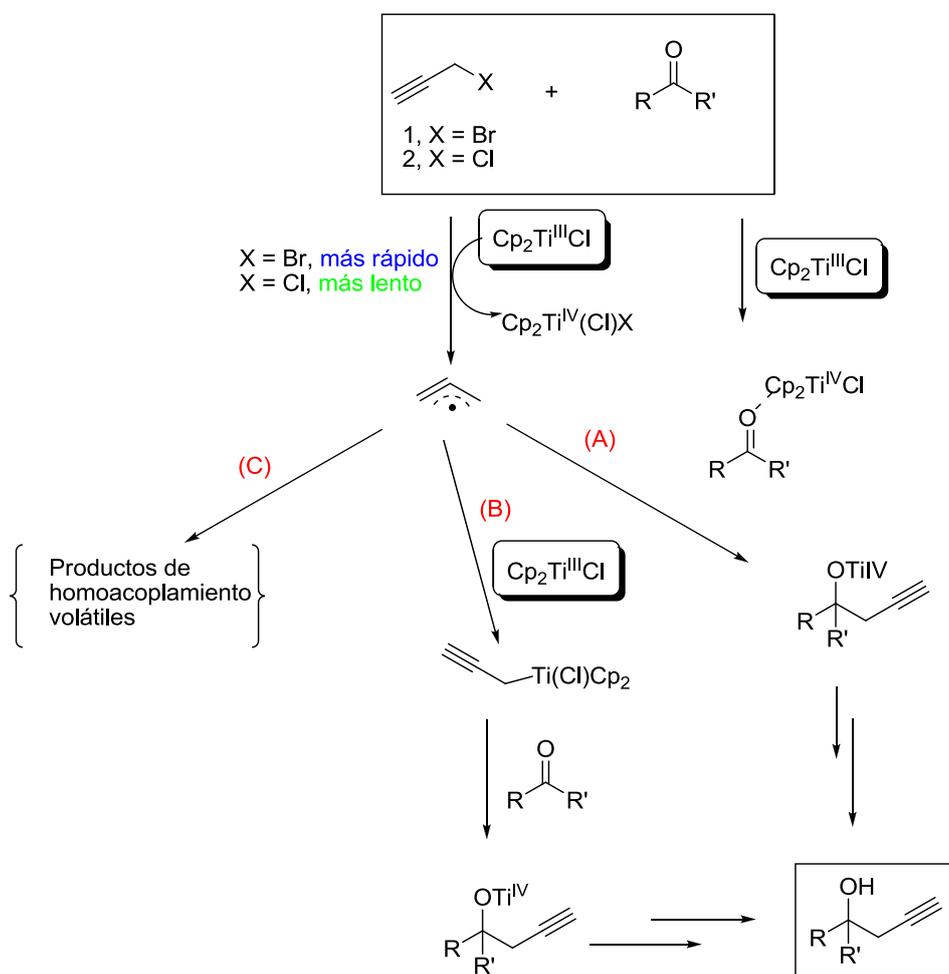


Esquema 15. Haluros de propargilo utilizados.

Además, Cp₂TiCl posee vacantes de coordinación, lo que le permite comportarse como un ácido de Lewis. Basándonos en nuestra experiencia previa sobre reacciones de alilación y prenilación de compuestos carbonílicos^[13], el modo de actuación del Cp₂TiCl en este proceso podría ser el siguiente: tras la formación del radical propargilo, el proceso de acoplamiento radicalario (ruta A del esquema 16) se vería favorecido por la coordinación de éste con el complejo de Ti(IV) coordinado al carbonilo, generando el alcohol homoalílico deseado.

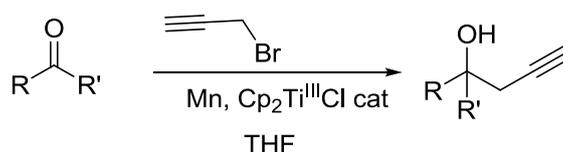
Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que el radical propargilo sea atrapado por una segunda especie de Ti(III), que posee un electrón desapareado. En

este caso se generaría un intermedio organometálico de tipo alil-Ti(IV). Este intermedio podría atacar como nucleófilo al compuesto carbonílico, lo que también conduciría al alcohol homoalílico esperado (ruta B, esquema 16). Por último, el homoacoplamiento entre dos radicales propargilo podría conducir a subproductos de tipo Wurtz, con la consiguiente reducción del rendimiento del alcohol homoalílico deseado (ruta C, esquema 16). Esta reacción colateral podría minimizarse manteniendo una baja concentración de radicales propargilo en el medio de reacción (adición lenta del haluro de propargilo.)



Esquema 16. Alternativas mecanísticas para la adición de haluros de propargilo a compuestos carbonílicos mediados por titanoceno(III).

En 1998, Gansäuer et al. describieron la primera versión catalítica de la apertura homolítica de epóxidos mediada por Cp_2TiCl , utilizando clorhidrato de 2,4,6-colidina como agente regenerador de la especie titanoceno(IV)^[25]. Cinco años después, nuestro grupo desarrolló un nuevo agente regenerador no prótico mediante la combinación de Me_3SiCl / 2,4,6-colidina (**3**)^[26]. Según nuestra hipótesis, este regenerador de titanoceno(III) sería capaz de reintroducir los alcoxitanios intermedios en el ciclo catalítico, como ya ha sido demostrado en trabajos anteriores^[13]. De esta forma se podrían llevar a cabo reacciones de propargilación tipo Barbier catalizadas por titanoceno(III) (esquema 17). Esto permitiría utilizar proporciones subestequiométricas de valiosos catalizadores quirales de titanio, para desarrollar la versión enantioselectiva del proceso.



Esquema 17. Reacción de propargilación catalizada por titanoceno(III)

Dado que observaciones preliminares realizadas en nuestro laboratorio apoyan esta hipótesis^[13], decidimos llevar a cabo un estudio detallado de la reacción, su regioquímica y los mecanismos implicados en el proceso. En esta memoria se presentan los resultados obtenidos, así como una discusión mecanística que los justifica.

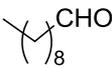
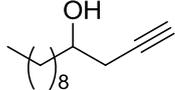
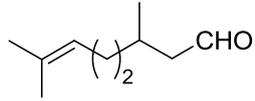
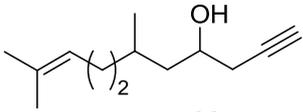
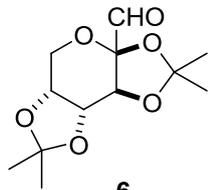
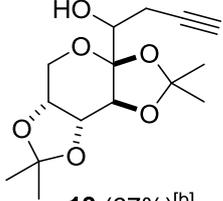
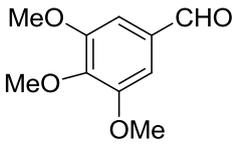
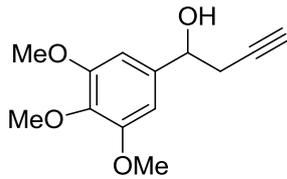
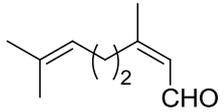
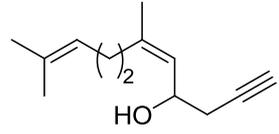
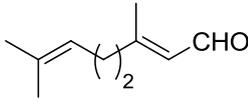
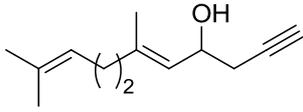
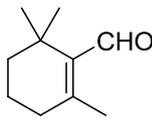
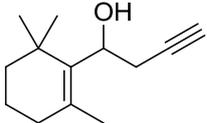
3.1 Reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos catalizadas por titanoceno(III) empleando bromuro y cloruro de propargilo.

Comenzamos nuestro estudio haciendo uso de las condiciones de reacción previamente optimizadas para la alilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas, descritas por nuestro grupo de investigación^[13b]. Escogimos varios aldehídos (**4-10**) y estudiamos su reacción de propargilación empleando bromuro de propargilo (**1**), que da mejores resultados que el cloruro (**2**)^[13b]. Esto se debe a que los complejos de titanoceno(III) son capaces de promover reacciones de pinacolización, y cuando se usan aldehídos como compuestos de partida, se requiere un haluro de propargilo reactivo (bromuro de propargilo **1**) para evitar este proceso. Por otra parte, cuando el producto de partida es una cetona, la reacción de adición del aleniltitanio intermedio parece ser más lenta, favoreciendo la aparición de reacciones secundarias no deseadas. En este caso es mejor el uso de cloruro de propargilo (**2**), que genera el radical propargilo inicial más lentamente, evitando las reacciones de homoacoplamiento radicalario. En cualquier caso los rendimientos de las reacciones de propargilación usando uno u otro reactivo difieren en un rango del 15 al 20%.

Todas las reacciones se llevaron a cabo usando 1 mmol del aldehído de partida, bromuro de propargilo (**1**) (2 mmol), una cantidad subestequiométrica de Cp_2TiCl (0.2 mmol) y el regenerador de titanoceno desarrollado por nuestro grupo^[26]. Esta mezcla regeneradora contiene 7 mmol de 2,4,6-colidina^{II}, y TMSCl (4 mmol). Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Productos de propargilación de aldehídos **4-10** catalizados por titanoceno(III) usando bromuro de propargilo **1**

^{II} Los residuos de 2,4,6-colidina y Mn pueden recogerse y reutilizarse tras la reacción.

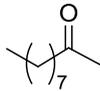
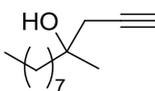
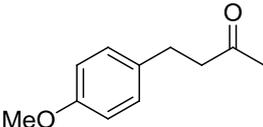
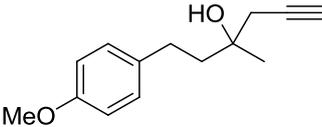
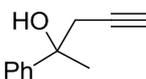
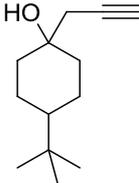
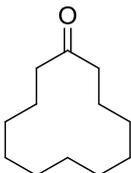
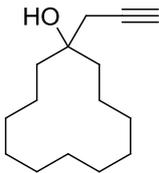
Entrada	Aldehído	Producto (rdto)
1	 4	 11 (96%)
2	 5	 12 (97%)^[a]
3	 6	 13 (67%)^[b]
4	 7	 14 (90%)
5	 8	 15 (83%)
6	 9	 16 (57%)
7	 10	 17 (65%)

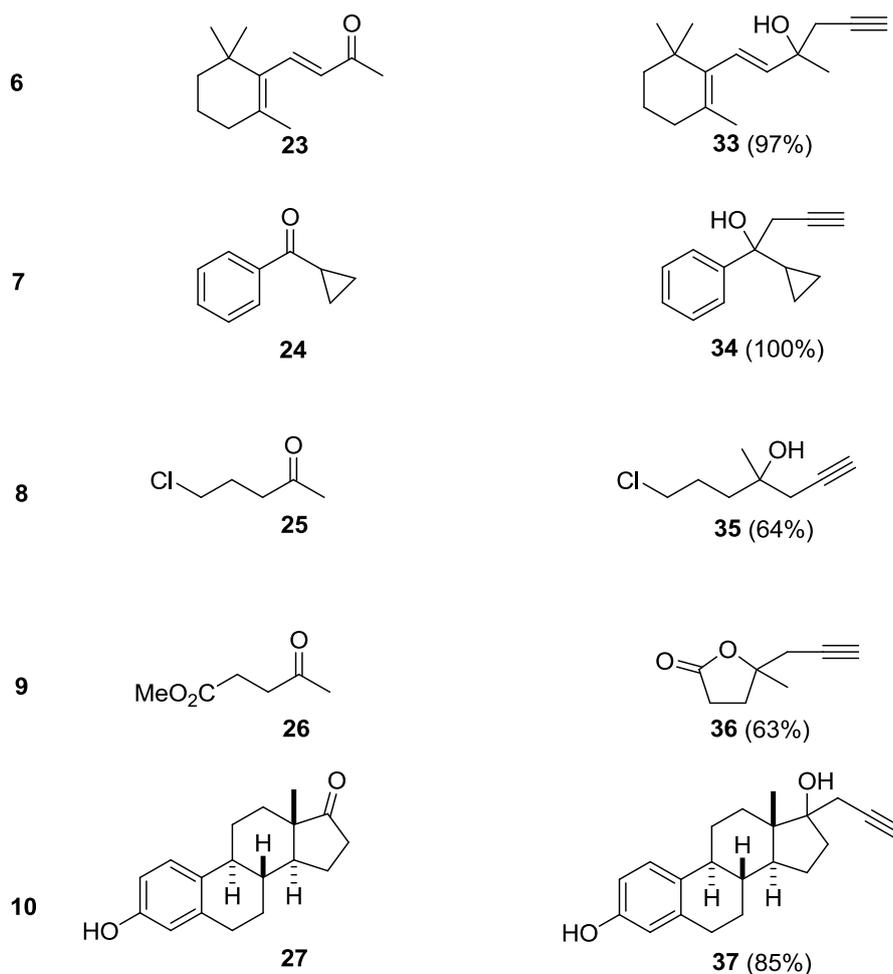
[a] mezcla de isómeros 1:1; [b] mezcla 3 :2 de epímeros R y S en C-1'

La reacción de propargilación catalizada por titanoceno(III) produce rendimientos de buenos a excelentes con aldehídos de diferente naturaleza; alifáticos (entradas 1, 2 y 3), aromáticos (entrada 4) y α , β - insaturados (5, 6, y 7). Es importante señalar que los aldehídos aromáticos y α , β - insaturados son sustratos con tendencia a pinacolizar en condiciones reductoras. Sin embargo, bajo nuestras condiciones de reacción, no hemos observado la aparición de productos de pinacolización. Esto indica que el proceso de adición de la especie homopropargílica es más rápido que la posible reacción de acoplamiento entre grupos carbonilo, que conduciría al producto de pinacolización^[27]. También resulta interesante desde un punto de vista sintético que la configuración de los dobles enlaces Δ^2 en los sustratos de partida **8** y **9** se retenga después del proceso de acoplamiento. En todos los experimentos se detectó únicamente el regioisómero homopropargílico, subrayando la alta regioselectividad de este proceso catalizado por titanoceno(III). No es esto lo que ocurre, sin embargo, en las propargilaciones de aldehídos tipo Nozaki-Hiyama-Kishi promovidas por Cr(II), que producen derivados alénicos en altas proporciones^[28]. La misma tendencia de producción de derivados alénicos ha sido observada también en las propargilaciones mediadas por SmI_2 ^[18,19,20], lo que constituye un grave inconveniente al originar mezclas de productos de reacción así como una notable disminución en el rendimiento.

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^[29] 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^[29a]. Por ello la consecución de este objetivo supondría un avance importante en el campo de las reacciones de propargilación tipo Barbier. Para ello, sometimos una serie de cetonas (**18-27**) a las mismas condiciones de reacción empleadas en el caso de la propargilación de aldehídos. Aunque en este caso, se empleó cloruro de propargilo (**2**), que da mejores resultados que el correspondiente bromuro en la propargilación de cetonas. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Productos de propargilación de cetonas **18-27** catalizados por titanoceno(III) usando cloruro de propargilo **2**

Entrada	Cetona	Producto (rdto)
1	 18	 28 (91%)
2	 19	 29 (70%)
3	 20	 30 (80%)
4	 21	 31 (83%)^[a]
5	 22	 32 (70%)

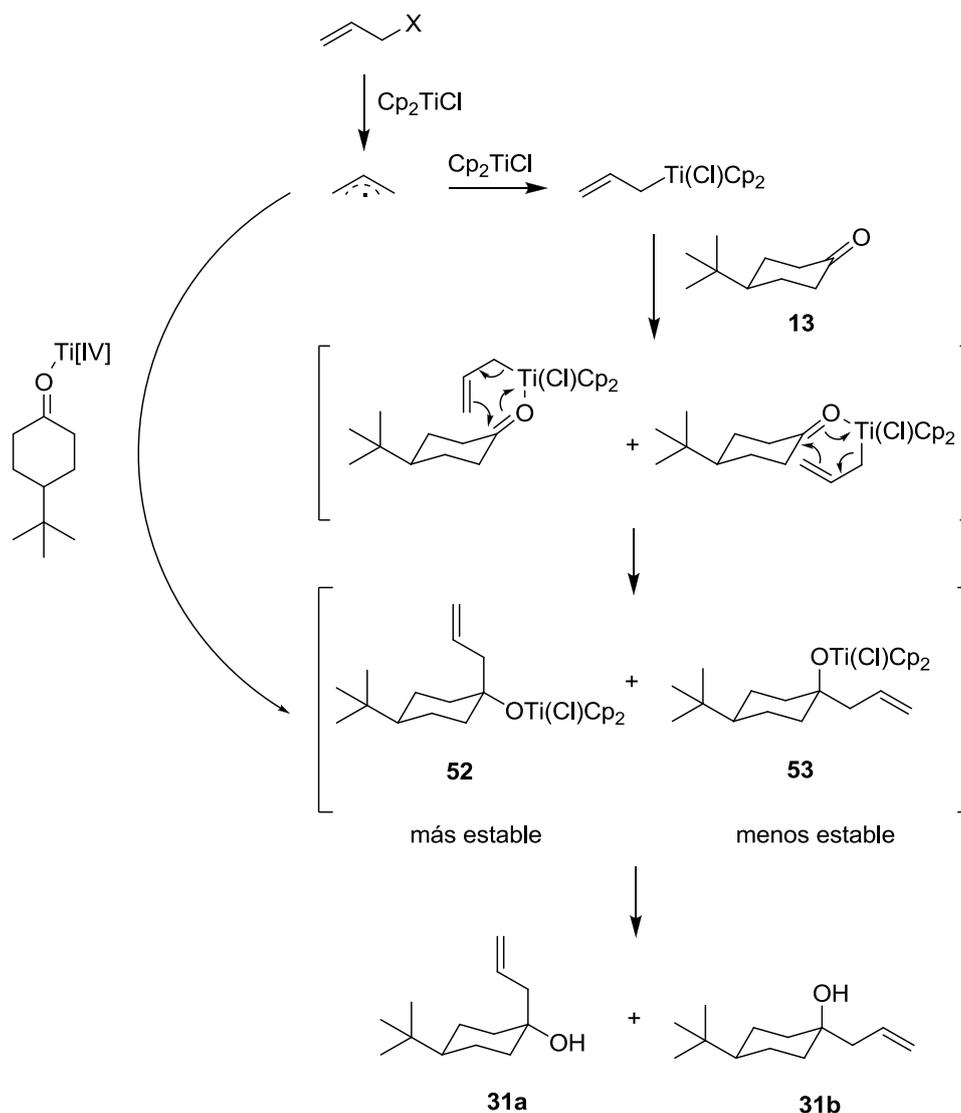


[a] mezcla 2:1 de alcoholes ecuatorial:axial

Obtuvimos rendimientos de buenos a excelentes (63-100%) de los productos de propargilación. La reacción tiene lugar con sustratos simples (entradas 1-5) y también con sustratos funcionalizados (entradas 6-10), como haluros de alquilo, ésteres y fenoles. Además la reacción es completamente regioselectiva, obteniéndose en todos los casos únicamente los productos homopropargílicos. La lactonización que ocurre tras la propargilación del ceto-éster **26** sugiere que éste procedimiento puede convertirse en una herramienta muy útil en la síntesis de γ -lactonas propargiladas. Resulta interesante también la ausencia de compuestos derivados de la apertura del ciclopropano en la reacción de propargilación de la ciclopropil acetofenona (**24**).

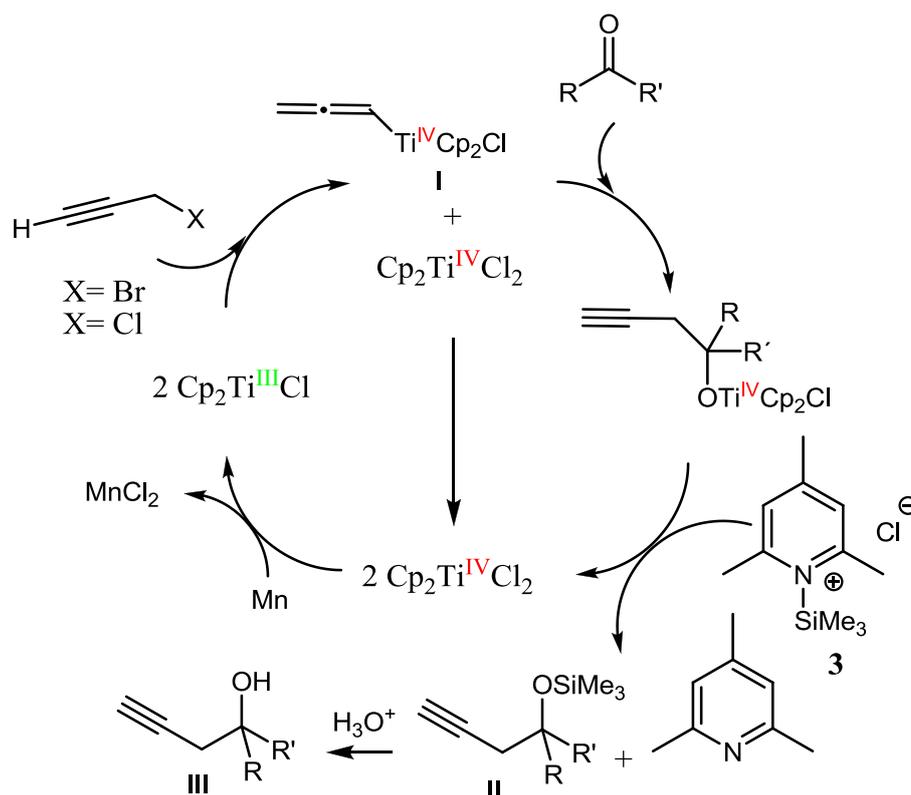
Este hecho nos indica que no se forman cetil radicales intermedios en esta reacción, ya que ello conduciría a la apertura del anillo de ciclopropano, lo que aclara

aún más el mecanismo del proceso, (que transcurriría a través de la vía B del esquema 15^[30]). Por otro lado en el ejemplo 4, se obtuvo una mezcla 2:1 de alcoholes ecuatorial/axial. El predominio del isómero ecuatorial se podría explicar considerando que en este proceso se forma un alcóxido de titanoceno(IV) voluminoso en disposición ecuatorial, que obliga al grupo propargilo a adoptar una disposición axial.



Esquema 18. Propuesta mecanística para la formación de los diastereoisómeros **31 a** y **b** en proporciones de 2:1 en la reacción de alilación de **21** tipo Barbier mediada por titanoceno(III).

A partir de estos resultados experimentales podemos proponer el siguiente mecanismo para la reacción de propargilación tipo Barbier catalizada por Ti(III)(esquema 19).

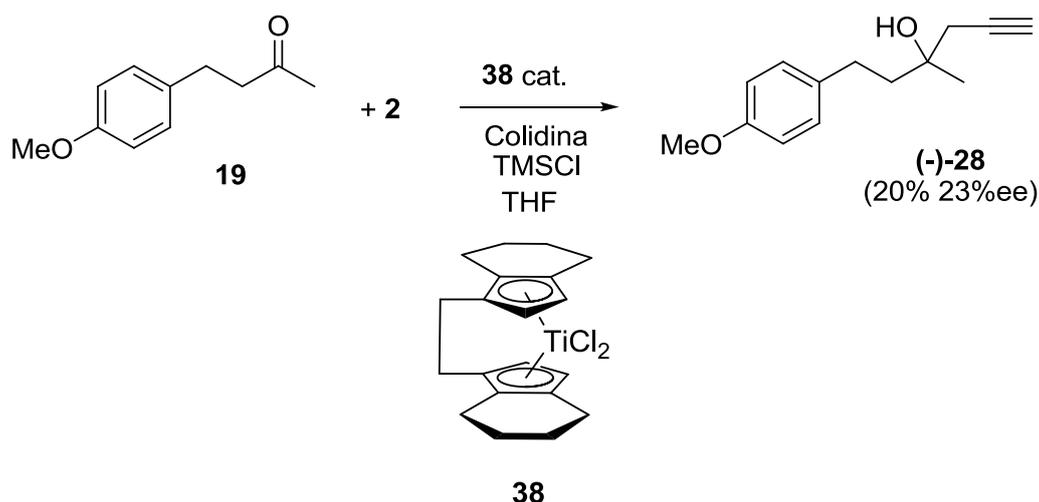


Esquema 19. Propuesta mecanística para las reacciones de propargilación catalizadas por titanoceno(III).

El proceso comienza con la reacción entre el Ti(III) y el correspondiente haluro de propargilo, dando lugar a un aleniltitanoceno(IV) intermedio (I)^[31] cuya presencia se supone para explicar la completa regioquímica de la reacción de adición. De hecho se sabe que este aleniltitanoceno(IV) se adiciona sobre compuestos carbonílicos dando lugar a alcoholes homopropargílicos. Posteriormente, el alcoxítitanoceno resultante reacciona con la mezcla de 2,4,6-colidina/TMSCl (**3**)^[26] que regenera la especie de Ti(IV) llevando al intermedio II, el cual tras un tratamiento ácido produce el alcohol propargílico III. Finalmente, el Mn reduce Cp_2TiCl_2 a la especie activa Cp_2TiCl , completando de esta manera el ciclo catalítico.

En esta hipótesis mecanística asumimos que el catalizador de Ti está implicado en la etapa de formación del enlace C-C, lo cual es esencial para el futuro desarrollo de una versión enantioselectiva de este proceso. Para confirmar esta posibilidad, decidimos ensayar un catalizador de titanoceno(III) enantioméricamente puro, de modo que confirmara nuestra propuesta mecanística inicial y la posibilidad de desarrollar un

proceso de propargilación enantioselectiva. Escogimos el complejo comercial de Brintzinger, dicloro ((R, R)-etilen bis (4,5,6,7-tetrahidro-1- indenil)titanio(IV)) (**38**) que había sido previamente utilizado en nuestros estudios de reacciones de alilación y prenilación tipo Barbier^[13].



Esquema 20. Propargilación asimétrica de la cetona **19** catalizada por el complejo de Brintzinger (**38**)

La propargilación de la cetona alifática **19** catalizada por **38** dio un 20% de rendimiento del alcohol homopropargílico (-)-**28** con un 23% de exceso enantiomérico (ee)^{III}.

Aunque el rendimiento y el exceso enantiomérico son bajos, la actividad óptica observada en el producto (-)-**28** demuestra que las propargilaciones tipo Barbier catalizadas por titanoceno pueden llevarse a cabo de forma enantioselectiva usando catalizadores de titanio quirales adecuados.

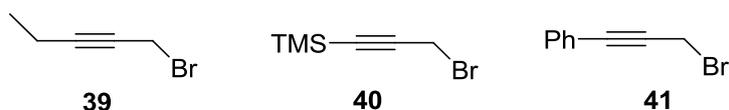
Por tanto, el siguiente paso sería el diseño racional de catalizadores de titanoceno adecuados que sean capaces de realizar de forma eficiente esta reacción de pro-

^{III} El exceso enantiomérico (ee) fue determinado mediante HPLC quiral.

pargilación, aumentando los rendimientos y los excesos enantioméricos obtenidos, objetivo que está siendo abordado actualmente en nuestros laboratorios.

3.2 Reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos catalizadas por titanoceno(III) empleando haluros de propargilo sustituidos.

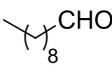
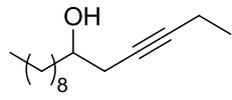
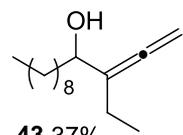
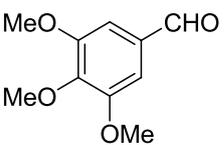
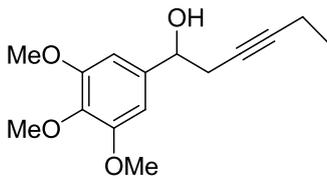
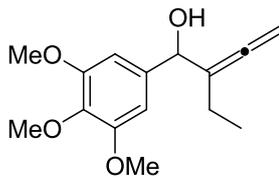
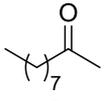
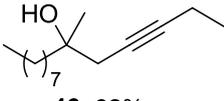
Animados por los excelentes resultados obtenidos en la propargilación de aldehídos y cetonas empleando los haluros propargílicos **1** y **2**, nos planteamos la posibilidad de extender nuestro método usando alquinos internos^[32], implementando así una metodología que permite a través de la formación de un nuevo enlace C-C la introducción de un resto propargílico en la molécula con tantos carbonos más como se desee.



Esquema 21. Haluros de propargilo sustituidos empleados.

En principio, ensayamos el bromuro **39** frente a los aldehídos **4** y **7** y la cetona **8**. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. - Productos de propargilación **4**, **7** y **8** con el bromuro **39**

Entrada	Carbonilo	Productos (rdto %)	
1(a)	 4	 42 10%	 43 37%
2(b)	 7	 44 16%	 45 31%
3(a)	 8	 46 62%	

a) Procedimiento general de propargilación F2; b) Procedimiento general de propargilación F3

En este caso se observa que cuando la reacción se lleva a cabo sobre aldehídos, la regioquímica del proceso es inversa a la encontrada para propargilos terminales, predominando el producto de tipo alénico sobre el propargílico. Este hecho nos indica que en este caso el mecanismo de la reacción transcurre mayoritariamente vía formación de un radical homopropargílico que isomeriza para generar la especie alénica, que es la que se adiciona de forma mayoritaria en este caso. Por tanto a la vista de estos resultados, en este proceso estaría implicadas las vías A y B propuestas en el esquema 16 (pág 16).

Sin embargo, cuando se emplea como sustrato de partida la cetona **8**, el único producto de reacción obtenido es el alcohol homopropargílico **46** con un buen rendimiento, no observándose en este caso derivados alénicos, al igual que sucedía en

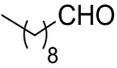
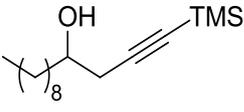
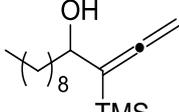
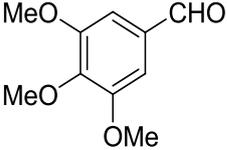
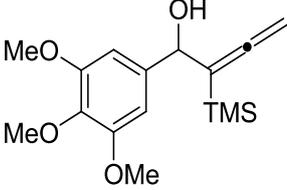
el apartado anterior con los alquinos terminales. Por ello, el mecanismo predominante en este ejemplo implicaría la adición de forma exclusiva del aleniltitanio(IV) (ruta B, esquema 16).

Para determinar que este comportamiento es general y que no depende del haluro empleado, decidimos tratar los aldehídos **4** y **7** con el bromuro **40** y las cetonas **8** y **20** con el bromuro **41**. Los resultados obtenidos se recogen en las tablas 4 y 5. Como se puede observar los resultados son completamente coherentes con los obtenidos con el haluro **39**.

Así, en la tabla 4, observamos la obtención de los regioisómeros alénicos de forma mayoritaria (o exclusiva), obteniéndose el derivado homopropargílico **47** en muy bajo rendimiento. Estos resultados apoyan la hipótesis de que en este caso el mecanismo principal de la reacción transcurre a través de la formación de radicales homopropargílicos que se adicionan bien sobre aldehídos, que son algo más reactivos y menos impedidos estéricamente que las cetonas. Por su parte, cuando se emplean las cetonas **8** y **20** obtenemos de forma exclusiva los compuestos homopropargílicos con rendimientos moderados. Este hecho, unido a la ausencia de regioisómeros alénicos nos indica que la reacción transcurre vía formación de intermedios de aleniltitanoceno(IV), que tienen la suficiente estabilidad como para poder adicionarse a la cetona en un proceso algo más lento de lo que ocurre en el caso de los aldehídos.

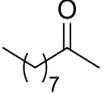
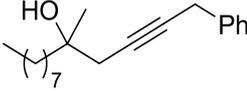
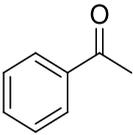
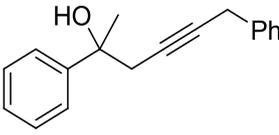
Actualmente, nos encontramos intentando mejorar esta reacción, con el fin de conseguir mejores selectividades y rendimientos.

Tabla 4. Productos de propargilación de aldehídos y cetonas con el propargilo **40**

Entrada	Carbonilo	Productos (rdto %)	
1(a)	 4	 47 8%	 48 45%
2(b)	 7	 49 43%	

a) Procedimiento general de propargilación F2; b) Procedimiento general de propargilación F3

Tabla 5. Productos de propargilación de aldehídos y cetonas con el propargilo **41**

Entrada	Carbonilo	Productos (rdto %)
1(a)	 8	 50 34% ^(b)
2(a)	 20	 51 36%

a) Procedimiento general de propargilación F2; b) Se observó 16% de producto de dimerización de **41**

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Técnicas experimentales

A. Instrumentación

A.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. La concentración de la disolución (c) se expresa en cg/ml.

A.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".

A.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.

A.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 electró-

nico (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.

B. Cromatografía

B.1 Disolventes

Como eluyentes se usan hexano y AcOEt purificados mediante destilación.

B.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 exposición a luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRON A/70) y/o por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7 % en peso y posterior revelado por calentamiento.

B.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^[33]. Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen.

C. Determinación de excesos enantioméricos

Los excesos enantioméricos se determinaron utilizando un equipo HPLC Waters 2690, con un detector Waters PAD 996 y una columna quirál Daicel Chiral Pak AD 0.46 cm x 25 cm, empleando mezclas hexano: *i*PrOH como eluyente.

D. Reactivos y disolventes

El reactivo oxidante periodinano de Dess-Martin se prepara según se describe en bibliografía^[34].

El disolvente anhidro utilizado en la presente Tesis de Master (THF) se preparó siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía^[35].

F. Reacciones

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.

F.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. 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 sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. Los productos **11-13**, **28-29**, **31-32**, y **35-37** se purificaron mediante cromatografía flash en sílicagel (mezclas hexano:AcOEt) y fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas. Los rendimientos están reflejados en las tablas 1 y 2.

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.

F.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 (4mmol). 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 **14-17**, **30**, y **33-34** se purificaron mediante cromatografía flash en sílicagel (mezclas hexano:AcOEt) y fueron caracterizados

mediante técnicas espectroscópicas. Los rendimientos están reflejados en las tablas 1 y 2.

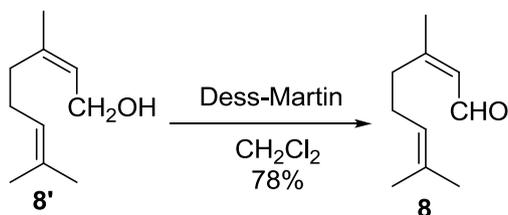
En algunos experimentos se observan trimetilsilil derivados. Cuando esto ocurre el residuo se disuelve en THF (20 mL), se añade Bu₄NF (10 mmol) y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla se diluye después con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄ anhidro) y se evapora el disolvente.

F.3 Propargilación tipo Barbier de **19 con el complejo de brintzinger **38**:**

A una mezcla del complejo comercial de Brintzinger (**38**) (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 producto **18** (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 (-)-**28** (18 mg, 20%, 23% e.e.). Aceite incoloro; $[\alpha]_D^{20}$: -4.54 (c 0.59, CHCl₃).

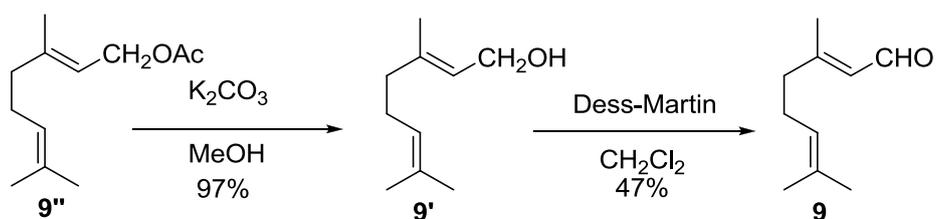
4.2 Síntesis de sustratos empleados

A. Síntesis del aldehído **8** (neral).



A una disolución de nerol **8'** (300 mg, 1.9 mmol) en CH_2Cl_2 (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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % y NaHCO_3 saturado (1:1) (20 mL), con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en silicagel (hexano/ AcOEt , 85/15) para dar **8** (237 mg, 78%) como un líquido amarillento.

B. Síntesis del aldehído **9** (geranial).



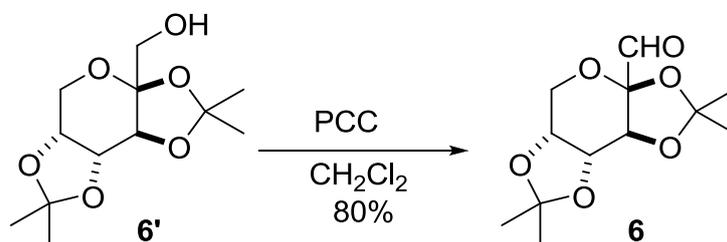
Síntesis del alcohol **9'**

A una disolución de acetato geranilo **9''** (2 g, 10 mmol) en MeOH (15 mL) se añade K_2CO_3 (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 **9'** (1.49 g, 98%) como un líquido amarillento.

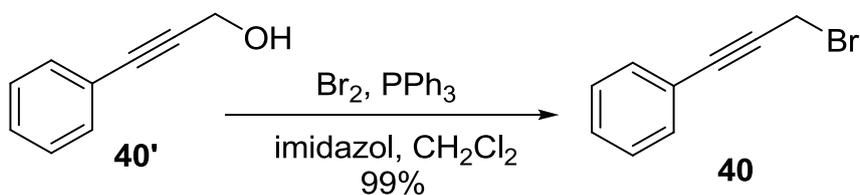
Síntesis de **9**

A una disolución de geraniol **9'** (1.49 g, 9.8 mmol) en CH_2Cl_2 (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 $Na_2S_2O_3$ al 10 % y $NaHCO_3$ saturado (1:1) (50 mL), con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en silicagel (hexano/AcOEt 85/15) para dar el compuesto **9** (0.71 g, 47%) como un líquido amarillento.

C. Síntesis del aldehído 6.



A una disolución del alcohol **6'** (200 mg, 0.82 mmol) con tamiz molecular 4 A (200 mg) en diclorometano seco (15 mL) 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 filtrante con celita para eliminar las sales de cromo. Se evapora el disolvente y el residuo se somete a cromatografía flash con silicagel (éter). Se obtuvo el aldehído **6** como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía^[13].

D. Síntesis del alquino 40.

A una disolución de trifenilfosfina (99 mg, 0.38 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 mL) se añade lentamente Br₂ (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 **40'** (50 mg, 0.38 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se lava con agua y se extrae con CH₂Cl₂, y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se somete a cromatografía flash en columna de silicagel (2cm, hexano), obteniendo el producto comercial **40**.

4.3 Descripción espectroscópica de los productos obtenidos

Los compuestos siguientes fueron aislados como muestras puras y mostraron espectros de RMN que corresponden con los de los siguientes compuestos ya caracterizados: **6**^[13b], **11**^[36], **12**^[37], **13**^[38], **14**^[38], **15**^[38], **30**^[39], **33**^[40], **37**^[41], **47**^[42], **48**^[42], **49**^[42].

Compuesto **13**: 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)* (no se observaron las señales de cuatro carbonos) (las señales con asterisco corresponden al estereoisómero menor); HR-MS (ESI+): *m/z* = 299.1498, calc. para C₁₅H₂₃O₆ [M+H]⁺: 299.1495.

Compuesto **14**: Aceite amarillo; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; 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, calc. para C₁₃H₁₇O₄ [M+H]⁺: 237.1127.

Compuesto **28**: Aceite incoloro; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 81.0 (C), 71.8 (C), 71.3 (CH), 41.4 (CH₂), 32.5 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.4 (CH₃),

24.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.3 ppm (CH₃); HR-MS (ESI⁺): $m/z = 197.1902$, calc. para C₁₃H₂₅O [M+H]⁺: 197.1905.

Compuesto **29**: Aceite incoloro; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.13$ (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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): $\delta = 157.7$ (C), 134.2 (C), 129.2 (CH₂), 113.9 (CH₂), 80.7 (C), 71.6 (C), 71.4 (CH), 55.3 (CH₃), 43.2 (CH₂), 32.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.4 ppm (CH₃); HR-MS (ESI⁺): $m/z = 219.1390$, calc. para C₁₄H₁₉O₂ [M+H]⁺: 219.1385.

Compuesto **31 ecuatorial**: Aceite incoloro; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 2.06 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 1.91 (da, $J = 13.0$ 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); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 80.7 (C), 71.7 (CH), 71.1 (C), 47.4 (CH), 37.7 (CH₂), 32.3 (C), 28.0 (CH₂), 27.66 (CH₃), 24.4 (CH₂); HR-MS (FAB): $m/z = 217.1567$, calc. para C₁₃H₂₂ONa [M+Na]⁺: 217.1568.

Compuesto **31 axial**: Aceite incoloro; ¹H RMN (CDCl₃, 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); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 80.8 (C), 71.4 (C) 69.8 (C), 47.8 (CH), 37.0 (CH₂), 34.3 (CH₂), 32.5 (C), 27.7 (CH₃), 22.5 (CH₂); HR-MS (FAB): $m/z = 217.1567$, calc. para C₁₃H₂₂ONa [M+Na]⁺: 217.1568.

Compuesto **32**: Aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), $\delta = 2.44$ (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 2.32 (sa, 1 H), 1.91 (m, 4 H), 1.59-1.41 (m, 4 H), 1.24 (m, 14 H) ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): $\delta = 80.8$ (C), 74.9 (C), 71.5 (CH), 42.1 (CH₂), 33.5 (CH₂), 32.2 (CH₂), 29.8 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.1 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.9 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.5 (CH₂), 21.4 ppm (CH₂); HR-MS (ESI⁺): $m/z = 223.2065$, calc. para C₁₅H₂₇O [M+H]⁺: 223.2062.

Compuesto **34**: 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, calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 187.1123.

Compuesto **35**: 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, calc. para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{OCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 161.0733.

Compuesto **36**: 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, calc. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 139.0759.

Compuesto **42**: Aceite amarillo; ^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).

Compuesto **43**: Aceite amarillo; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.98 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.80 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.19 (s, 12H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 79.15 (CH_2), 77.48 (C), 76.84 (C), 72.19 (CH), 35.18 (CH_2), 32.05 (C cuat), 29.77 (CH_2), 29.72 (CH_2), 29.47 (CH_2), 25.66 (CH_2), 22.84 (C cuat), 21.03 (CH_2), 14.27 (CH_3), 12.31 (CH_3).

Compuesto **44**: Aceite amarillo; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.94 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.21 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Compuesto **51**: Aceite amarillo; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.47 – 7.17 (m, 10H), 2.61 (s, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.75 (s, 3H).

5. CONCLUSIONES

1. En la presente Tesis de Master se ha desarrollado un nuevo método para la propargilación de un amplio rango de compuestos carbonílicos catalizados por complejos de titanoceno(III). Estas reacciones tienen lugar a temperatura ambiente, bajo condiciones suaves lo que las hace compatibles con muchos grupos funcionales, dando muy buenos rendimientos de los alcoholes homopropargílicos.
2. La reacción de propargilación catalizada por titanoceno(III) ha mostrado ser completamente regioselectiva, generando sólo alcoholes homopropargílicos.
3. A diferencia de otros métodos existentes, nuestra reacción ha dado resultados de buenos a excelentes en la propargilación de cetonas, siendo uno de los escasos ejemplos existentes en este tipo de procesos.
4. El mecanismo a través del que transcurre la reacción implica la formación del alenil-titanio(IV) que se adiciona al compuesto carbonílico.
5. La reacción de propargilación catalizada por titanoceno(III) puede además realizarse de manera enantioselectiva usando un catalizador de titanio quiral, aunque los complejos de titanio ensayados hasta ahora han producido pobres excesos enantiméricos.
6. El empleo de haluros de propargilo sustituidos conduce a la obtención de mezclas de productos homopropargílicos/alénicos en reacción sobre aldehídos y únicamente alcoholes homopropargílicos en el caso de cetonas. Por tanto, los

mecanismos a través de los que procede la reacción en este caso son ligeramente diferentes.

6. BIBLIOGRAFÍA

[1] a) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 63.

b) A. Gansäuer, J. Justicia, C. A. Fan, D. Worgull, F. Piestert, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 25.

[2] a) J. A. Marshall, G. M. Schaaf, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7825.

[3] P. Barbier, *Compt. Rend.* **1899**, 128, 110.

[4] a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, **2001**; part B, p 1210.

(b) M. B. Smith, *Organic Synthesis*, 2nd ed.; McGraw-Hill: New York, **2002**; pp 580.

[5] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed.; Kluwer academic/Plenum Publishers: New York, **2001**; part B, p 458.

b) C. Blomberg, F. A. Hartog, *Synthesis* **1997**, 18.

[6] R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New-York, **1999**; pp 1126.

[7] Para una revisión de los métodos de formación de nuevos enlaces C-C basados en Cr, incluyendo la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi, ver: (a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991.

Para alilaciones asimétricas de aldehídos mediante Nozaki-Hiyama-Kishi, ver: (b) A. Berkessel, D. Menche, C. A. Sklorz, M. Schröder, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1032.

[8] Para una revisión de la química del SmI_2 , incluyendo las reacciones tipo Barbier promovidas por Sm, ver: (a) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351.

Para detalles mecanísticos de esta reacción, ver: (b) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *Synlett* **1992**, 943.

[9] D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126.

[10] J. Szymoniak, C. Moïse, *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**; pp 451.

[11] Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) se genera *in situ* por agitación del compuesto comercial Cp_2TiCl_2 con Zn o Mn en THF, donde existe como una mezcla en equilibrio del monómero Cp_2TiCl y del dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$, ver:

a) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853.

b) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuck, F. Keller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041.

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

- [12] 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.
- [13] a) A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628.
b) R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem., Eur. J.* **2009**, *15*, 2774.
- [14] H. Yamamoto, en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. Trost, I. Fleming, Ed.; Pergamon Press Oxford, **1991**; Vol.2; pp 81.
- [15] A. Yanagisawa, S. Habaue, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5198.
- [16] C. Chen, D. Crich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1289.
- [17] A. S. -Y. Lee, S. -F. Chu, Y. -T. Chang, S. -H. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1551.
- [18] A. Krief, A. M. Laval, *Chem Rev.* **1999**, *99*, 745.
- [19] J. Souppe, J. L. Namy, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3497.

- [20] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.
- [21] a) C. Verniere, B. Cazes, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 103.
b) A. Mannschreck, W. Munninger, T. Burgemeister, J. Goré, B. Cazes, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 399.
- [22] I. Masahiro, N. Masahisa, *Org. Lett.* **2004**, *17*, 2977.
- [23] M. Szwarc, B. N. Ghosh, A. H. Sehon, *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 1142.
- [24] A. A. Zavitsas, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 5573.
- [25] A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849.
- [26] A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935.
- [27] 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.
- [28] K. M. Smith, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1023.
- [29] a) P. Place, C. Vernière, J. Goré, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1359. Para ejemplos de alilación de Nozaki-Hiyama- Kishi de cetonas ver:
b) J. J. Miller, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2752.

[30] Sin embargo, no se pueden descartar mecanismos alternativos basados en una adición directa de radicales propargilo sobre el compuesto carbonílico en presencia de titanoceno(III); a) A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913.

Para ver un mecanismo relacionado usando la reacción de Nozaki – Hiyama – Kishi: b) M. Bandini P. G. Cozzi, A. Umani-Ronchi, *Polyhedron* **2000**, *19*, 537.

[31] a) T. Nakagawa, A. Kasatkin, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3207.

b) Y. Song, S. Okamoto, F. Sato, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3543.

c) C. Delas, S. Okamoto, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4373.

[32] G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407.

[33] W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

[34] a) B. D. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.

b) M. Frigerio, S. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

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

[36] L. -J. Zhang, X. -S. Mo, Y. -Z. Huang, *J. Organ. Chem.* **1994**, *471*, 77.

- [37] N. Ikeda, I. Arai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483.
- [38] O. Rhode, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6479.
- [39] Y. -Z. Chen, L. -Z. Wu, M. -L. Peng, D. Zhang, L. -P. Zhang, C. -H. Tung, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10688.
- [40] B. Schmidt, P. Kocienski, G. Reid, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1617.
- [41] M. Salman, B. R. Reddy, S. Ray, P. L. Stotter, G. C. Chamness, *J. Steroid Biochem.* **1986**, *24*, 539.
- [42] 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**.

7. ANEXOS

