

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



**NUEVAS REACCIONES PROMOVIDAS/CATALIZADAS POR
[TiCp₂Cl]. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS
NATURALES DE INTERÉS.**

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

Presentada por

JUAN MUÑOZ BASCÓN

para optar al título de

DOCTOR EN QUÍMICA

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Juan Muñoz Bascón
D.L.: GR 2088-2014
ISBN: 978-84-9083-121-2

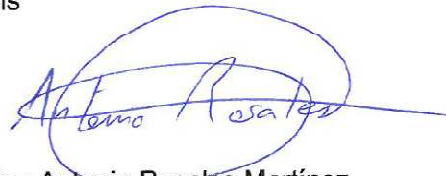
El doctorando Juan Muñoz Bascón y los directores de la tesis D. J. Enrique Oltra Ferrero y D. Antonio Rosales Martínez, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, 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, 25 de Abril de 2014



Fdo.: J. Enrique Oltra Ferrero

Director/es de la Tesis



Fdo.: Antonio Rosales Martínez

Doctorando



Fdo.: Juan Muñoz BASCÓN

AGRADECIMIENTOS

El trabajo recogido en esta memoria ha sido realizado en el grupo de investigación “Síntesis Orgánica” (FQM-339) perteneciente al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada durante los años 2011-2013.

Con motivo de la redacción de la presente Tesis Doctoral, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a las correspondientes instituciones por su financiación a través de los respectivos proyectos, sin los cuales este trabajo hubiese sido imposible. Gracias a la Junta de Andalucía (Proyecto de Excelencia P10.FQM.6050), al Ministerio de Economía y Competitividad (Proyecto CTQ2011-24443) y a la Comunidad Europea (Proyecto Europeo NANOMOF).

*Las ciencias tienen las raíces amargas,
pero muy dulces los frutos.*

ARISTÓTELES

ÍNDICE

RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN GENERAL: EL COMPLEJO [TiCp₂Cl] EN SÍNTESIS ORGÁNICA	15
PRIMERA PARTE: DESARROLLO DE NUEVAS REACCIONES PROMOVIDAS/ CATALIZADAS POR [TiCp₂Cl]	32
1. Apertura homolítica de ozónidos	33
1.1. Introducción y antecedentes.....	35
1.2. Objetivos.....	36
1.3. Resultados y discusión	37
1.4. Parte experimental.....	44
2. Reducción de compuestos carbonílicos promovida/catalizada por [TiCp₂Cl]/Mn. Estudio mecanístico	51
2.1. Antecedentes	51
2.2. Objetivo	54
2.3. Resultados y discusión	55
2.4. Parte experimental.....	60
3. Nuevas reacciones intermoleculares de propargilación/alenilación tipo Barbier catalizadas por [TiCp₂Cl]	61
3.1. Introducción y antecedentes.....	61
3.1.1. Reacciones de propargilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos.....	63
3.1.2. Metodologías generales de síntesis de alenos.....	67
3.2. Objetivos.....	73
3.3. Resultados y discusión	74
3.3.1. Síntesis selectiva de alcoholes homopropargílicos catalizada por cloruro de titanoceno (III)	74
3.3.2. Síntesis selectiva de alcoholes homopropargílicos internos y α -hidroxialenos catalizada por cloruro de titanoceno (III)	82
3.3.3. Estudios mecanísticos y discusión	87
3.4. Parte experimental.....	95

4. Síntesis de alenos exocíclicos catalizada por [TiCp₂Cl]	107
4.1. Introducción y antecedentes.....	107
4.2. Objetivos.....	109
4.3. Resultados y discusión	110
4.4. Parte experimental.....	122
SEGUNDA PARTE: APLICACIÓN DEL COMPLEJO [TiCp₂Cl] A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES DE INTERÉS	148
5. Síntesis de furanoespongianos diterpénicos de origen marino	149
5.1. Antecedentes	149
1.1.1. Aislamiento y actividad biológica	155
1.1.2. Síntesis descritas en bibliografía	158
5.2. Objetivo	160
5.3. Resultados y discusión	161
5.4. Parte experimental.....	164
6. Síntesis de brittonin A	168
6.1. Introducción	168
1.1.3. Aislamiento y actividad biológica	168
1.1.4. Síntesis descritas en bibliografía	168
6.2. Objetivo	172
6.3. Resultados y discusión	173
6.4. Parte experimental.....	176
7. Aproximación a la síntesis de aureol	177
7.1. Introducción y antecedentes.....	177
3.1.1. Aislamiento y actividad biológica	178
3.1.2. Síntesis descritas en bibliografía.....	179
7.2. Objetivo	181
7.3. Resultados y discusión	182
7.4. Parte experimental.....	187
CONCLUSIONES	191
ANEXO 1. ACRÓNIMOS	192
ANEXO 2. MATERIALES Y MÉTODOS	194

ANEXO 3. RELACIÓN DE PUBLICACIONES	201
---	-----

RESUMEN

Este trabajo de investigación se ha estructurado describiendo inicialmente una introducción general de los avances en química de radicales, promovida y/o catalizada por titanoceno (III).

Posteriormente, los resultados de la Tesis se dividen en dos partes. En una primera parte, se describen nuevas metodologías, todas ellas desarrolladas aplicando $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ como agente de transferencia monolectrónica. En concreto, se estudian nuevas reacciones de formación de enlaces C-C tales como la apertura homolítica de ozónidos, nuevas reacciones de propargilación y alenilación intermolecular, síntesis de alenos con la función aleno en posición exocíclica, todas estas transformaciones catalizadas por cloruro de titanoceno (III). Los procedimientos descritos se llevan a cabo a temperatura ambiente, bajo condiciones suaves de reacción, y compatible con numerosos grupos funcionales. También, se ha realizado un estudio completo de la reducción de cetonas en medio acuoso promovida por cloruro de titanoceno (III)/Mn en el que se propondrá un completo estudio mecanístico. Cada uno de estos capítulos se han estructurado de modo que, inicialmente, se recoge una introducción de los antecedentes considerados más significativos de cada una de las reacciones, seguido por los objetivos propuestos para cada uno de ellos, los resultados logrados y su discusión, así como la parte experimental en donde se detallan los procedimientos seguidos en tales reacciones, y la descripción de nuevos compuestos.

En la segunda parte, se recogen las aplicaciones del cloruro de titanoceno (III) a la síntesis de productos naturales de interés, usando la química radicalaria mediada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$. Los capítulos que recogen esta parte tratan de la síntesis de brittonin A y de terpenos biológicamente activos, como aureol y furanoespongianos diterpénicos, mediante ciclaciones radicalarias de epoxipoliprenos.

INTRODUCCIÓN GENERAL
EL COMPLEJO [TiCp₂Cl] EN SÍNTESIS ORGÁNICA

INTRODUCCIÓN GENERAL

Los avances que ha experimentado la síntesis orgánica van en paralelo al desarrollo de nuevas metodologías de formación de enlaces C-C. De entre las diferentes metodologías descritas, hay que destacar las promovidas y/o catalizadas por metales de transición,¹ debido fundamentalmente a su elevada eficiencia y reactividad. En este contexto, hay que destacar la química de radicales libres promovida y/o catalizada por metales de transición en bajo estado de oxidación,² debido, principalmente, a que esta puede realizarse bajo condiciones suaves de reacción, siendo compatible con numerosos grupos funcionales.³ De los diferentes compuestos químicos empleados en química de radicales libres, ha adquirido un desarrollo espectacular el cloruro de titanoceno (III), [TiCp₂Cl], un agente de transferencia monolectrónica, que combina las ventajas de la química organometálica y la química de radicales libres.⁴ Además, el metal de transición de este complejo, el titanio, que es el séptimo metal⁵ más abundante en la corteza terrestre y uno de los metales más económicos, inocuos para la salud⁶ y respetuoso con el medio ambiente, ha impulsado el estudio y aplicación del [TiCp₂Cl] al desarrollo de multitud de procesos químicos altamente eficaces.

El desarrollo de la química radicalaria catalizada y/o mediada por cloruro de titanoceno (III), compuesto caracterizado por Green,⁷ se debe, además de lo comentado anteriormente, a sus características particulares. En primer lugar, se puede generar *in situ* mediante agitación de [TiCp₂Cl₂] con metales reductores como Mn, Zn o Mg entre otros (esquema 1).⁸

¹ a) P. W. Davies, *Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section B: Organic Chemistry* **2010**, *106*, p. 98 y citas incluidas; b) B. C. G. Soederberg, *Coordination Chemistry Reviews*, **2008**, *252(1+2)*, p. 57 y citas incluidas.

² J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, p. 519.

³ a) C. S. Penkett, I. D. Simpson, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, **1999**, *95*, 3; b) G. J. Rowlands, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.*, **2012**, *108*, p. 15.

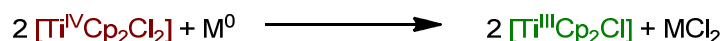
⁴ P. Renaud, M. P. Sibi, en *Radicals Organic Synthesis*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, vol 1-2.

⁵ P. Enghag, *Encyclopedia of the Elements*, **2004**, Ed. Wiley-VHC, chapter 18, p. 493.

⁶ E. Bermudez, J. B. Mangum, B. Asghariam, B. A. Wong, E. E. Reverdy, D. B. Janszen, P. M. Hext, D. B. Warheit, J. I. Everitt, *Toxicol. Sci.* **2002**, *70*, p. 86.

⁷ M. L. H. Green, C. R. Lucas, *J. Chem. Soc.* **1972**, p. 1000.

⁸ a) D. W. Stephan, *Organometallics* **1992**, *11*, 996; b) D. J. Sekutowski, G. D. Stucky, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, p. 2192; c) R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, p. 375; d) D. W. Stephan, *Organometallics* **1992**, *11*, p. 996.



Esquema 1. Preparación del complejo reactivo de titanoceno (III).

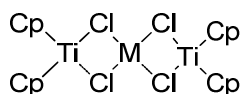
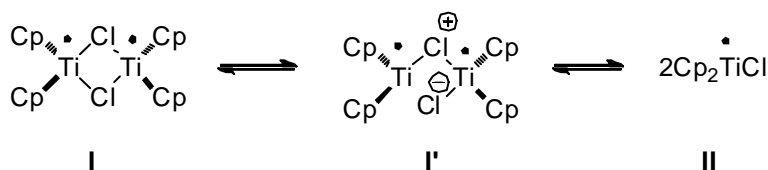


Figura 1. Especie trinuclear.

Estos complejos cristalizan como especies trinucleares en estado sólido $[(\text{TiCp}_2\text{Cl})_2\text{MCl}_2]$ (figura 1),⁹ y se encuentran en equilibrio rápido ($k = 3000 \text{ M}^{-1}$) entre el monómero (I) y el dímero (II) cuando se emplea THF anhidro como disolvente (esquema 2).¹⁰ Posteriormente, Gansäuer y col.,¹¹ propusieron una especie semi-abierta intermedia (I') entre los dos complejos en equilibrio como la responsable de la apertura homolítica de epóxidos (esquema 2). Esta especie semi-abierta, que presenta elevada acidez de Lewis, es un intermedio en la formación del dímero de acuerdo con el principio de activación de electrófilos a través de asociación dimérica.¹²



Esquema 2. Especies diméricas y monoméricas de cloruro de titanoceno (III) en disolución de THF.

Estas estructuras poseen un electrón “d” desapareado que les confiere un carácter de reductor monoeléctrico suave ($E^0 = -0.8 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}$).¹³ Además, la especie monomérica II y dimérica I' presentan una vacante de coordinación, lo que les permite coordinarse a heteroátomos y llevar a cabo procesos de transferencia monoeléctrica a través de un mecanismo de esfera interna.¹⁴ Ambas características hacen que el cloruro de titanoceno (III) pueda promover procesos radicalarios

⁹ D. J. Sekutowski, R. Jungst, G. D. Stucky, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, p. 1848.

¹⁰ R. J. Enemaerke, T. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **2004**, *126*, p. 7853.

¹¹ K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, *Angewandte Chemie (Int. ed. En.)* **2006**, *45*, p. 2041.

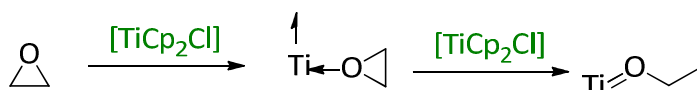
¹² E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, p. 411.

¹³ R. J. Enemaerke, T. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasberg, *Organometallics* **2004**, *23*, p. 1866.

¹⁴ a) S. Ogoshi, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3514. b) R.P. Spencer, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1997** *62*, p. 4204. c) A. Gansauer, D. Bauer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, p. 2070.

utilizando como sustratos epóxidos, aldehídos, cetonas, haluros activados, entre otros, y que posteriormente comentaremos en detalle.

Este reactivo fue utilizado por primera vez en síntesis orgánica en 1988,¹⁵ por RajanBabu y Nugent, para promover la apertura homolítica de epóxidos (esquema 3). Entre sus ventajas, cabe destacar que sus productos de hidrólisis, así como muchos de los compuestos que forma, no son tóxicos, a diferencia de lo observado con complejos que utilizan metales de transición tales como Hg, Pb, Cr, Ni, etc.¹⁶



Esquema 3. Apertura radicalaria de epóxidos promovida por cloruro de titanoceno (III).

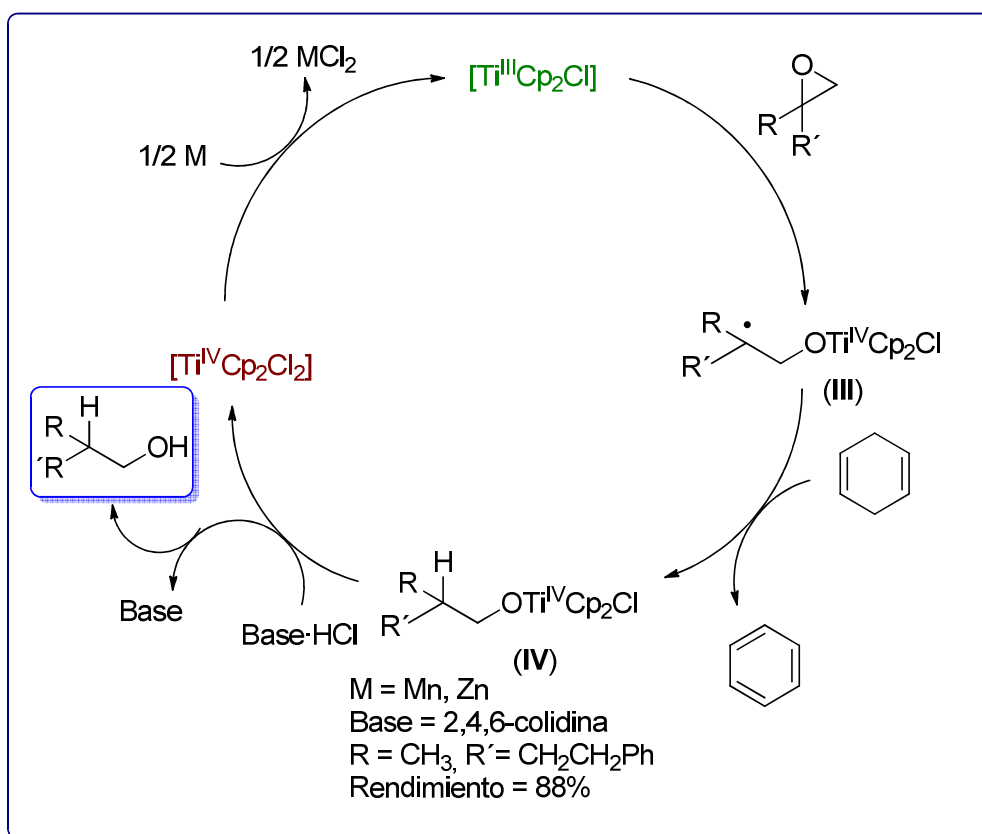
Sin embargo, la metodología desarrollada por Rajanbabu y Nugent en la apertura homolítica de epóxidos requería cantidades estequiométricas de $[TiCp_2Cl]$, lo que compromete, en parte, la validez de esta metodología. Por ello, el desarrollo de un ciclo catalítico capaz de regenerar la especie activa de titanio resultaría ser de gran importancia. Su uso y aplicaciones como agente de transferencia monoeléctrico experimentaron un gran auge a partir del descubrimiento por el grupo del Profesor Gansäuer¹⁷ de un regenerador de $[TiCp_2Cl_2]$ a partir de especies de alcoxi-titanoceno y alquil-titanio. Este regenerador se aplicó con éxito a la apertura radicalaria de epóxidos catalizada por titanoceno (esquema 4), así como a nuevas metodologías de formación de enlaces C-C basadas en la ciclación reductora de radicales generados mediante la apertura de epóxidos con cloruro de titanoceno (III).^{51a}

En el esquema 4 puede observarse que la apertura radicalaria del epóxido genera el intermedio de reacción (III) cuyo radical es reducido por el 1,4-CHD hasta el intermedio de reacción (IV). Posteriormente, el clorhidrato de colidinio protona el alcoxi-titanio formando el alcohol y liberando $[TiCp_2Cl_2]$ que vuelve a entrar en el ciclo catalítico.

¹⁵ W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, p. 8561.

¹⁶ a) M. W. England, J. E. Turner, B. E. Hingerty, K. B. Jacobson, *Health Phys.* **1989**, *57*, p. 115. b) A. K. Pandey, S. D. Pandey, V. Misra, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2002**, *52*, p. 92. c) K. Wah, K. L. Chow, *Aquat. Toxicol.* **2002**, *61*, 53. d) L. Petrauskienė, *Environ. Toxicol.* **2004**, *19*, p. 336. e) D. Montvydiene, D. Mareiulioniene, *Environ. Toxicol.* **2004**, *19*, p. 351.

¹⁷ A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 101.

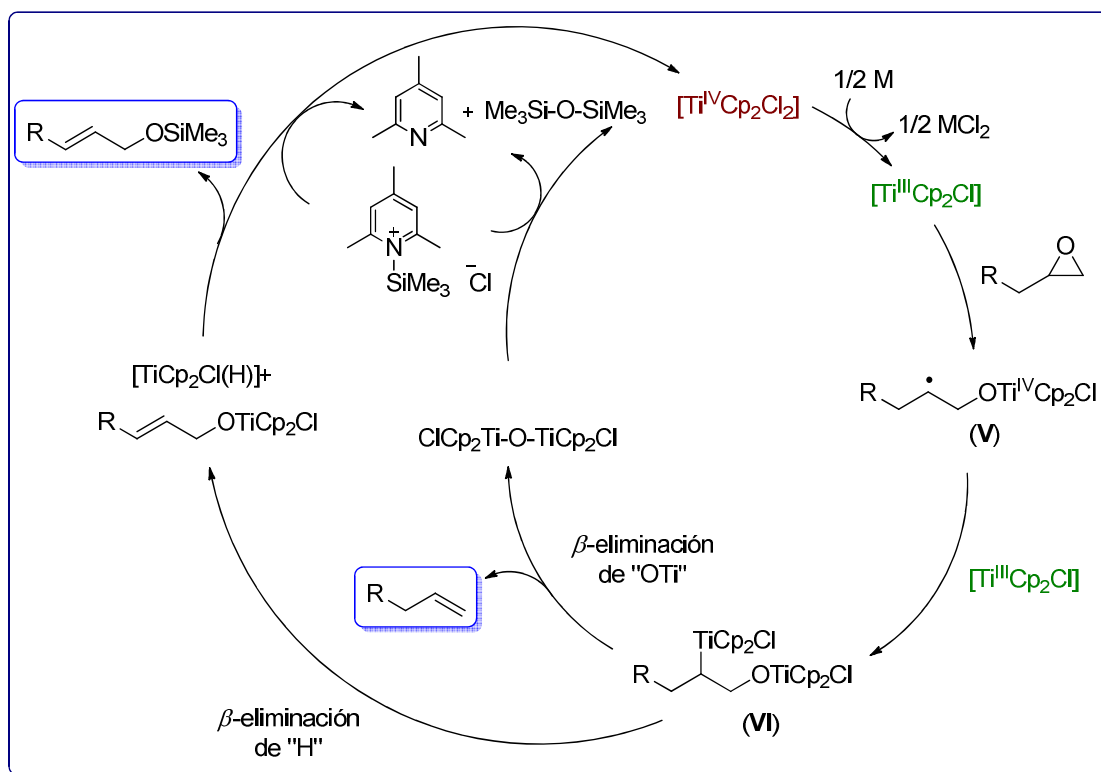


Esquema 4. Apertura de epóxidos en condiciones reductoras, catalizada por cloruro de titanoceno (III).

Sin embargo, este ciclo catalítico sólo funciona adecuadamente cuando la etapa de terminación de la reacción catalizada por cloruro de titanoceno (III) transcurre en condiciones reductoras. En condiciones no reductoras, se generan especies de hidruro de titanio, a partir de las cuales no se puede regenerar $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ empleando clorhidrato de colidinio.

Nuestro grupo de investigación, desarrolló un ciclo catalítico que permitió regenerar $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ a partir del $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{H})]$ y de derivados de alcoxi-titanoceno formados cuando la etapa de terminación de la reacción catalizada por titanoceno transcurre en condiciones no reductoras.¹⁸ La mezcla $\text{Me}_3\text{SiCl}/2,4,6\text{-colidina}$ permitió regenerar $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ a partir de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{H})]$ y de especies de alcoxi-titanoceno (esquema 5).

¹⁸ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, p. 1935.



Esquema 5. Apertura de epóxidos en condiciones no reductoras catalizada por cloruro de titanoceno (III).

En el esquema anterior se puede observar que la apertura radicalaria del epóxido genera el intermedio (V), que evoluciona hacia el alquil-titanio (VI). Este intermedio de reacción puede experimentar una β -eliminación de "OTi", o bien, una β -eliminación de "H" generando el alqueno correspondiente, o bien, un alcohol alílico. Los procesos de β -eliminación requieren coplanariedad entre el alquil-titanio y la especie que β -elimina. Por último, el $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ se regenera a partir de las especies de titanio formadas por acción del regenerador 2,4,6-colidina/ Me_3SiCl .

El desarrollo de este ciclo catalítico hizo que el $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ experimentara un auge espectacular en química orgánica, concretamente en química de radicales libres. Gracias al desarrollo de este ciclo catalítico, se realizaron muchas de las transformaciones químicas catalizadas por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ de un modo eficiente, versátil y respetuoso con el medio ambiente. De estas transformaciones químicas, podemos citar la apertura radicalaria de epóxidos,^{18,19} prenilaciones y alilaciones,²⁰

¹⁹ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierebon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, p. 12849; b) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, p. 11858.

²⁰ 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*, p. 2774.

crotilaciones,²¹ propargilaciones y alenilaciones tipo Barbier,²² apertura homolítica de ozónidos,²³ síntesis de alenos exocíclicos,²⁴ adiciones tipo Michael de aldehídos a alquenes conjugados,²⁵ reacciones tipo Reformatsky,²⁶ reacciones de acoplamiento pinacolínico,²⁷ reacciones de formación de anillos de THF,²⁸ reacciones de transferencia de átomos de hidrógeno desde el agua a alquenos y alquinos,²⁹ cetonas³⁰ y radicales libres,³¹ acoplamientos homo-radicalarios tipo Wurtz³² y síntesis de aminocetonas o pirrolidinonas cíclicas,³³ entre otras³⁴ (esquema 6).

²¹ I. Sancho-Sanz, D. Miguel, A. Millán, R. E. Estévez, J. L. Oller-López, E. Álvarez-Manzaneda, R. Robles, J. M. Cuerva, J. Justicia, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, p. 732.

²² a) J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, p. 2295; b) J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, A. Rosales, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, p. 14479.

²³ A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, C. López-Sánchez, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, p. 4171.

²⁴ J. Muñoz-Bascón, C. Hernández-Cervantes, N. Muñoz-Padial, M. Álvarez-Corral, A. Rosales, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, p. 801.

²⁵ R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, p. 5433.

²⁶ R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, p. 1616.

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*, p. 3616.

²⁸ A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, p. 16989.

²⁹ A. G. Campaña, R. E. Estévez, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. Cárdenas, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, p. 2195.

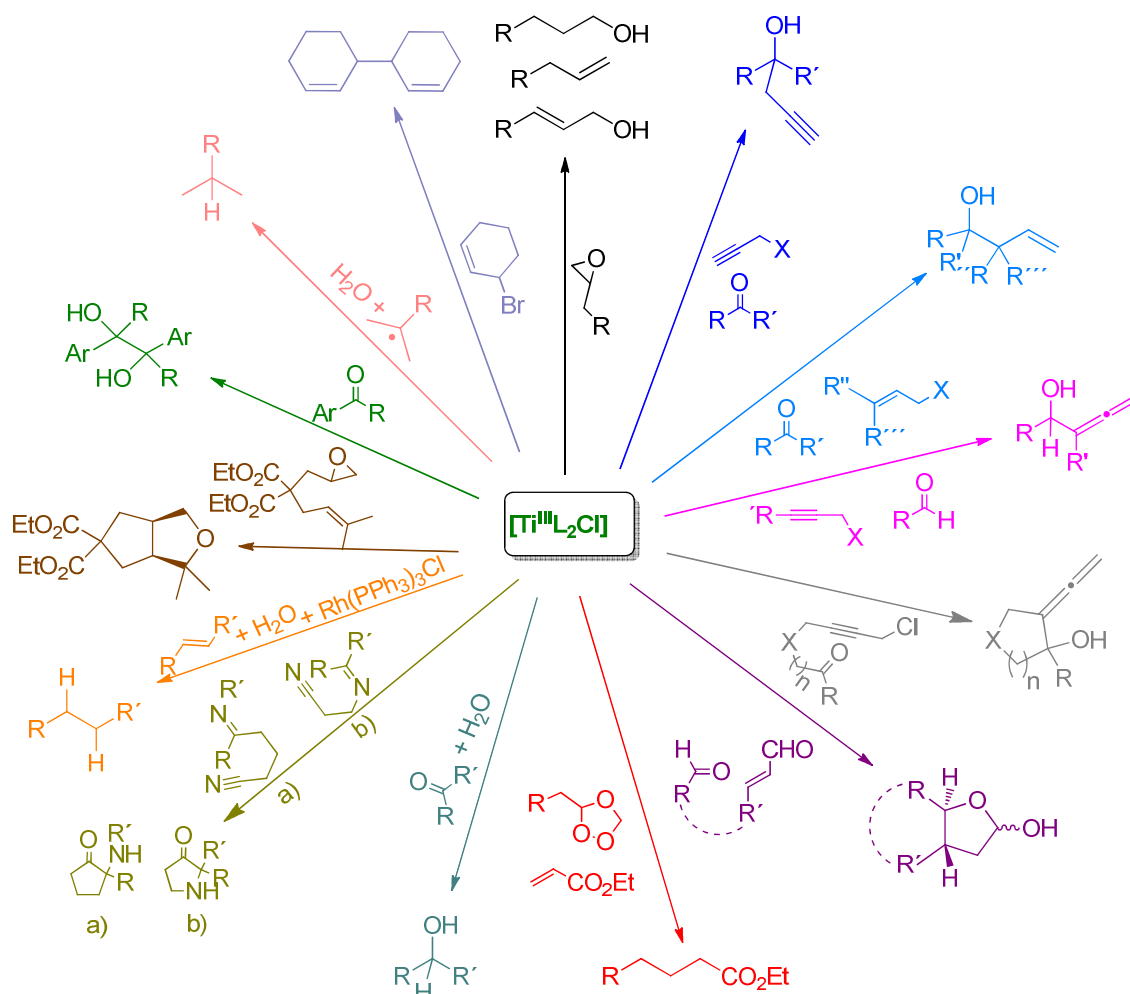
³⁰ a) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, p. 1079; b) M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, p. 8796.

³¹ a) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, p. 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*, p. 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*, p. 12748.

³² a) A. Wurtz, *Annales de chimie et de physique* **1855**, *44*, p. 275; b) March *Advanced Organic Chemistry* 5th edition, p. 535; c) Q. Yanlong, L. Guisheng, Y. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, p. 29.

³³ G. Frey, H. Luu, P. Bichovski, M. Feurer, J. Streuff, *Angewandte*, **2013**, *52*, p. 7131.

³⁴ a) J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. F., U. Gellrich *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p. 8661; b) X. Zheng, X.-J. Dai, H.-Q. Yuan, C.-X. Ye, J. Ma, P.-Q. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, p. 3494.; c) J. Streuff, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, p. 5507.



Esquema 6. Reacciones promovidas y/o catalizadas por cloruro de titanoceno (III) o complejos de titanio relacionados.

A continuación, se procede a comentar con más detalle algunos de los procesos químicos mostrados en el esquema 6:

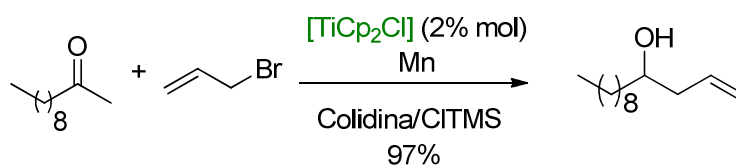
- La **apertura radicalaria de epóxidos** promovida³⁵ y/o catalizada¹⁸ por $[TiCp_2Cl]$ permite sintetizar, de modo eficiente, alcoholes, alquenos o alcoholes alílicos dependiendo de las condiciones de reacción. En condiciones reductoras, el radical carbonado obtenido en la apertura radicalaria del epóxido se reduce y se obtienen alcoholes (ver esquema 4). En condiciones no reductoras, se pueden obtener alquenos o alcoholes alílicos, dependiendo de la disposición de los grupos adyacentes al intermedio de alquil-titanio generado en el transcurso de la reacción (ver esquema 5). Esta metodología, se ha aplicado con éxito a la ciclación radicalaria en cascada de epoxipoliprenos y su desarrollo ha constituido una excelente herramienta para la

³⁵ a) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Amer. Chem. Soc.* **1990**, *11*, p. 6408. b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, p. 986.

síntesis de terpenos. Esta metodología será ampliamente desarrollada en los capítulos 5 y 7 por ser uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral.

- Las reacciones de **alilación y prenilación**,¹⁹ **crotilación**,²⁰ **propargilación** y **alenilación**²¹ tipo Barbier catalizadas por cloruro de titanoceno (III) permiten llevar a cabo la formación de enlaces C-C a través de una metodología eficiente, compatible con numerosos grupos funcionales y respetuosa con el medio ambiente. Dado que parte de los objetivos de esta Tesis Doctoral recaen sobre el desarrollo de nuevas reacciones de propargilación y alenilación tipo Barbier, catalizadas y/o promovidas por [TiCp₂Cl], estas serán abordadas en detalle en los capítulos 3 y 4 de la primera parte de esta memoria de investigación.

El grupo del Prof. Reetz fue el pionero en las reacciones de alilación empleando complejos de alil-titanio, y demostrando la elevada quimio, regio, diastereo y enantioselectividad.³⁶ Posteriormente se han desarrollado nuevas reacciones de alilación, mejorando la enantioselectividad de la misma,³⁷ pero siempre con el inconveniente del empleo de cantidades estequiométricas de los complejos de titanio. Es por ello que en nuestro grupo de investigación se desarrollaron nuevos procesos de alilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos catalizados por cloruro de titanoceno (III), empleando el agente regenerador de cloruro de trimetilsilil colidinio (esquema 7).^{38,20}



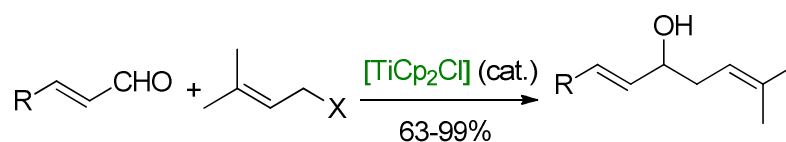
Esquema 7. Alilación tipo Barbier de decanona, catalizada por [TiCp₂Cl].

Posteriormente, se llevó a cabo en nuestro grupo de investigación una ampliación de esta metodología hacia prenilaciones de aldehídos y cetonas, usando cantidades catalíticas de [TiCp₂Cl]. Cabe destacar la completa regioselectividad hacia el aducto α en el caso de aldehídos conjugados (esquema 8).²⁰

³⁶ a) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westerman, R. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *92*, 1044-1045. b) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, p. 1.

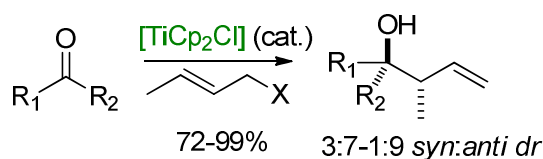
³⁷ a) M. Riediker, R. O. Duthaler *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, p. 494. b) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, p. 2321.

³⁸ A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Comm.* **2004**, *22*, p. 2628.



Esquema 8. Prenilación regioselectiva de aldehídos conjugados.

De la misma manera, el cloruro de titanoceno (III), también es capaz de catalizar la reacción entre haluros de crotilo y compuestos carbonílicos,²¹ generando esta vez el aducto γ , junto con una alta estereoselectividad hacia el estereoisómero *anti* (esquema 9).



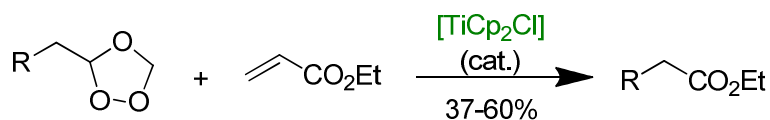
Esquema 9. Crotilación de compuestos carbonílicos.

- El **grupo funcional ozónido** se ha considerado como un simple intermedio de reacción, que tiende a ser reducido *in situ* para dar los correspondientes productos de reacción en procesos de ozonólisis de alquenos, siendo el estudio de su reactividad química muy limitado.^{39,40} Teniendo en cuenta la baja energía del enlace O-O⁴¹ y la presencia de pares de electrones no compartidos, nuestro grupo de investigación consideró que, el ozónido, podría ser un excelente sustrato para el agente de transferencia monoelectrónica [TiCp₂Cl]. En este contexto, y como veremos en el capítulo 1 de la primera parte de esta Tesis Doctoral, se observó que, los ozónidos son una nueva diana funcional para el [TiCp₂Cl], a partir de los cuales se pueden generar cualquier clase de radical carbonado (primario, secundario, terciario, alílico, propargílico, bencílico, etc), imposibles de obtener a partir de las dianas convencionales del cloruro de titanoceno (III), tales como, epóxidos y haluros de alilo y propargilo.

³⁹ M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, **2001**, p. 1522.

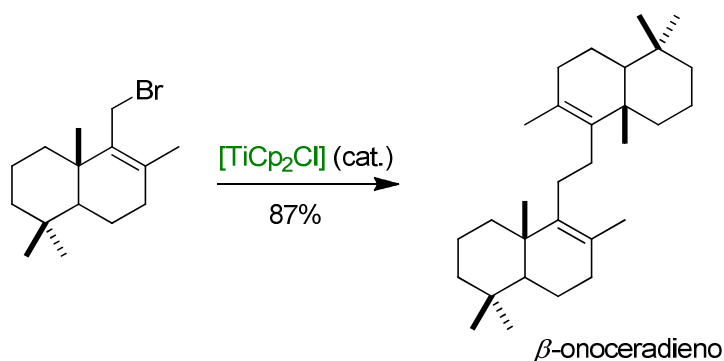
⁴⁰ P. S. Bailey, *Ozonization in Organic Chemistry*, Vol 1, Academic press, New York, **1978**.

⁴¹ Los valores descritos de la energía de disociación del enlace O-O son generalmente más bajos de 50 kcal mol⁻¹; ver: Y. R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*; CRC Press: Boca Raton, **2003**; p. 202.



Esquema 10. Apertura homolítica de ozónidos.

- El cloruro de titanoceno es capaz de reaccionar con haluros activados para dar las correspondientes especies diméricas a través de **acoplamiento tipo Wurtz** mediante la formación de un nuevo enlace C-C. Fue en 1998, cuando los trabajos de Yanlog y col.^{32c} mostraron que el titanoceno era capaz de promover el homoacoplamiento de haluros alílicos, bencílicos y de α -halocetonas. En este contexto, en 2005, se llevó a cabo el homoacoplamiento de haluros alílicos terpénicos mediante [TiCp₂Cl], siendo esta reacción la etapa clave en la síntesis de diferentes terpenoides simétricos. A modo de ejemplo, en el siguiente esquema se muestra la síntesis de β -onoceradieno (esquema 11).⁴²



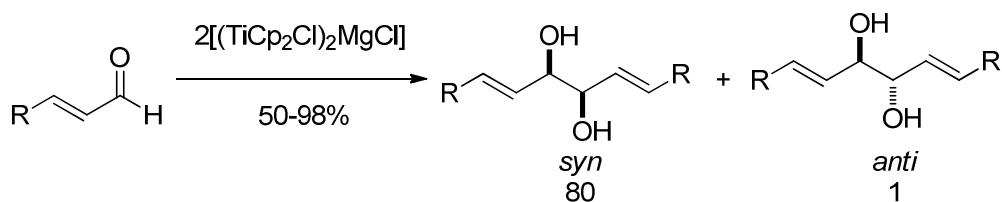
Esquema 11. Síntesis de β -onoceradieno mediante acoplamiento tipo Wurtz de un haluro alílico.

- Otra reacción importante que promueve el cloruro de titanoceno (III) es el **acoplamiento pinacolínico** de compuestos carbonílicos. Este método resultó ser una de las formas más directas para la formación de 1,2-dioles.

Esta reacción, fue inicialmente descrita por Inanaga y Handa,⁴³ utilizando para el acoplamiento pinacolínico, aldehídos aromáticos y α,β -insaturados. Los dioles se obtuvieron con buenos rendimientos de reacción y elevadas diastereoselectividades, tal y como se puede observar en el esquema 12.

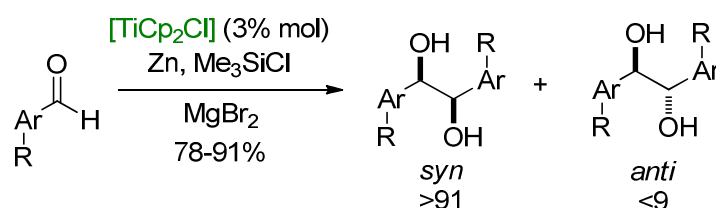
⁴² A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, 7, p. 2301.

⁴³ Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, p. 5717.



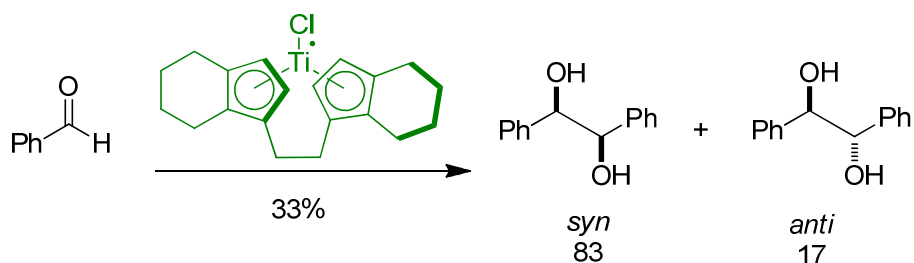
Esquema 12. Acoplamiento pinacólico de aldehídos conjugados.

Posteriormente, el grupo del Profesor Gansäuer desarrolló la primera versión catalítica de esta reacción, empleando Me_3SiCl y Zn como regenerador, en presencia de MgBr_2 (esquema 13).⁴⁴



Esquema 13. Acoplamiento pinacólico de aldehídos aromáticos.

Por último, el primer acoplamiento pinacólico enantioselectivo lo desarrollaron Dunlap y Nicholas empleando el catalizador de Brintzinger (esquema 14).⁴⁵

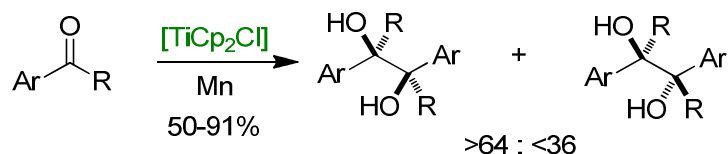


Esquema 14. Acoplamiento pinacólico enantioselectivo de ciclohexanocarbaldehído, catalizado por el complejo de Brintzinger.

En este tipo de reacción, nuestro grupo de investigación, realizó un avance significativo al extender esta metodología al acoplamiento pinacólico estereoselectivo de cetonas aromáticas (esquema 15).²⁷

⁴⁴ A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 5, p. 457.

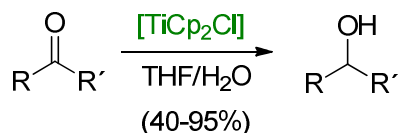
⁴⁵ a) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *Synth. Commun.* **1999**, 29(7), p. 1097. b) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, p. 125.



Esquema 15. Acoplamiento estereoselectivo de cetonas aromáticas.

- La **reducción de cetonas** a alcoholes es una reacción de gran interés en síntesis orgánica. Los métodos más empleados en esta transformación son las hidrogenaciones catalíticas, el uso de hidruros metálicos, o el empleo de metales en disolución.⁴⁶ Como se puede comprobar, todas estas reacciones son altamente inflamables, por lo que requieren extremar las condiciones para su manipulación. Por ello, nuevos agentes reactivos, eficaces, económicos y fácilmente manipulables serían deseables.

En este contexto, en nuestro laboratorio se realizaron estudios sobre la reducción de cetonas aromáticas y alifáticas cíclicas con cloruro de titanoceno (III) y H₂O, obteniéndose los correspondientes alcoholes secundarios con buenos rendimientos, en lugar de los correspondientes productos de pinacolización en ausencia de H₂O (esquema 16).³⁰



Esquema 16. Reducción de cetonas aromáticas en medio acuoso.

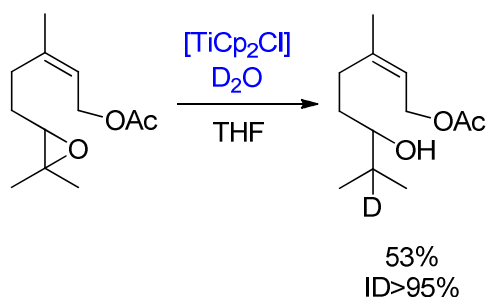
Una descripción más detallada de esta nueva metodología de reacción de compuestos carbonílicos, será abordada más extensamente, ya que constituye el capítulo 2 de la primera parte de esta Tesis Doctoral.

- Desde el descubrimiento de los radicales libres por Moses Gomberg en el año 1900, se ha creído que los radicales eran inertes frente al agua.⁴⁷ Sin embargo, en el año 2002, nuestro grupo de investigación descubrió que la **reducción de radicales**

⁴⁶ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*. 4ed. Part B, Ed: Kluwer Academic/ Plenum Publisher, New York, **2001**, p. 249.

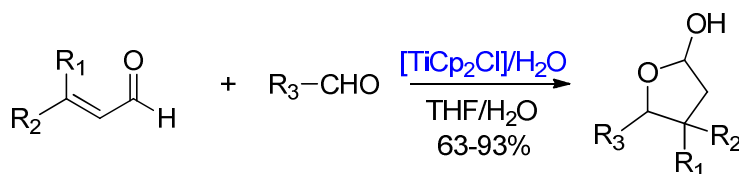
⁴⁷ a) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, 1996, p. 4; b) D. P. Curran in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, M. E. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 715.

libres es posible bajo determinadas condiciones experimentales, como es en presencia de complejos de titanoceno (III) y agua (esquema 17).^{31a-b}



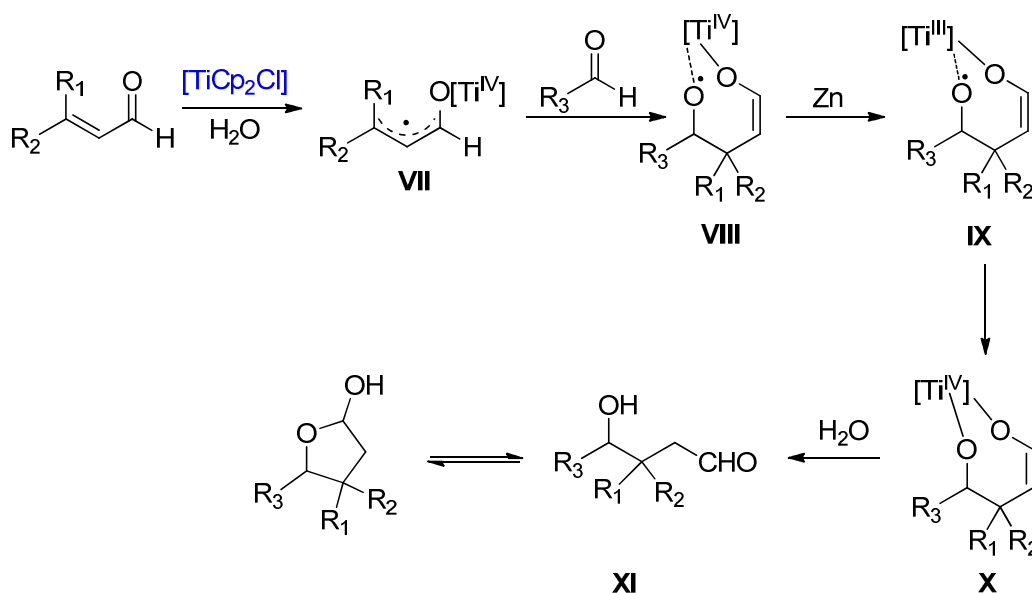
Esquema 17. Apertura reductora de epóxido con D₂O como fuente de átomo de hidrógeno.

- Este complejo de titanio también es capaz de llevar a cabo la **adición tipo Michael** de aldehídos sobre aldehídos α,β -insaturados en presencia de agua, estableciendo el concepto de “umpolung” para la química del titanoceno (III) (esquema 18).²⁵



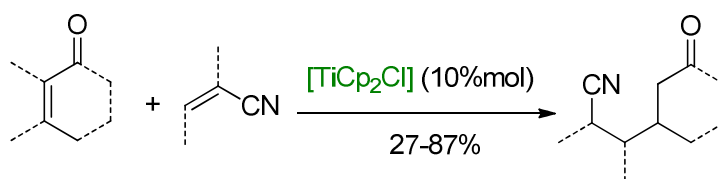
Esquema 18. Adición tipo Michael sobre aldehídos α,β -insaturados.

En este caso, se propone que un alil-titanoxi-radical **VII**, se adiciona sobre el aldehído alifático, formándose la especie **VIII**. Una segunda reducción de Ti (IV) a Ti (III) (intermedio **IX**), debido al exceso de Zn, facilita la formación del intermedio **X**, que finalmente se hidroliza al compuesto **XI** y se produce la formación del acetal cíclico final (esquema 19).



Esquema 19. Mecanismo propuesto para la formación de acetales cíclicos.

En 2011, el grupo del Prof. Streuff amplió esta metodología para la preparación de productos 1,4- y 1,6-difuncionalizados confirmándose el concepto de “umpolung” para este tipo de reacciones (esquema 20).^{34c}

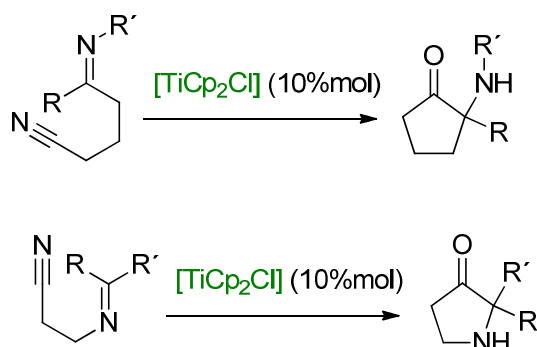


Esquema 20. Reacción “umpolung” de enonas con acrilonitrilos.

- Más recientemente, este mismo grupo del Prof. Streuff ha desarrollado una metodología para la síntesis, catalizada por titanio, de **aminocetonas y pirrolidinonas** cíclicas (esquema 21).³³ Estos compuestos carbonílicos α -aminados, que son bloques de construcción importantes para la síntesis de moléculas bioactivas,⁴⁸ se logran sintetizar con rendimientos de hasta el 99%, mejorando las metodologías descritas en bibliografía hacia este tipo de compuestos.⁴⁹

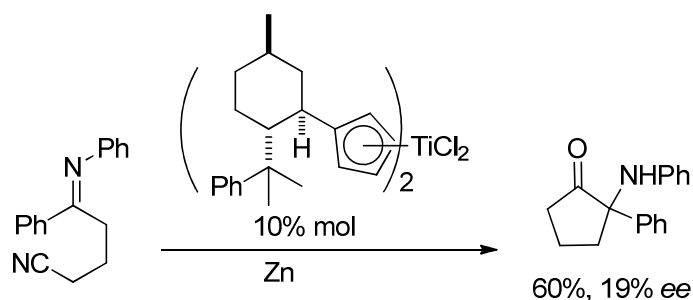
⁴⁸ a) A. Russo, C. D. Fusco, A. Lattanzi, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 385 – 397; b) A. M. R. Smith, K. K. Hii, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, p. 1637; c) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, *Molecules* **2010**, *15*, p. 917; d) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, p. 4584; e) J. M. Janey, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, p. 4292; f) E. Erdik, *Tetrahedron* **2004**, *60*, p. 8747; g) C. Greck, B. Drouillat, C. Thomassigny, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, p. 1377.

⁴⁹ a) D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, p. 8094; b) D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, p. 6006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p. 5904; c) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, p. 8161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, p. 7993; d) A. Villar, C. H. Hçvelmann, M. Nieger, K. Muçiz, *Chem. Commun.* **2005**, p. 3304; e) N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, p. 5360; f) S. K.-Y. Leung, J.-S. Huang, J.-L. Lang, C.-M. Che, Z.-Y. Zhou, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, p. 354; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, p. 340; g) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, p. 6254; h) J.-L.



Esquema 21. Síntesis de aminocetonas y pirrolidinonas.

Esta misma reacción se realizó de forma enantioselectiva llegándose a un máximo del 19% de exceso enantiomérico, empleando un catalizador de titanoceno derivado del 8-fenilmentol (esquema 22).³³



Esquema 22. Preparación enantioselectiva de aminocetonas.

Por último, indicar que gracias al desarrollo de los ciclos catalíticos anteriormente comentados, se han realizado avances significativos en el desarrollo de reacciones enantioselectivas catalizadas por complejos de titanio (III).⁵⁰ Para la inducción de asimetría, se emplean cantidades subestequiométricas de catalizadores quirales de titanio, tales como catalizador de Brintzinger, de Kagan, de Duthlaer y Hafner, de Riant o de Halterman.

Liang, X.-Q. Yu, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2002**, p. 124; i) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, p. 2742; j) S. Lociuero, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, p. 593; k) P.W. Neber, A. V. Friedolsheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *449*, p. 109; l) P. Rabe, K. Kindler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, *51*, p. 466; m) R. Akue-Gedu, P. Gautret, J.-P. Lelieur, B. Rigo, *Synthesis* **2007**, p. 3319; n) S. Berlin, C. Ericsson, L. Engman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, p. 8386; ñ) A. Esterlund, J.-L. Gras, R. Carlson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, p. 5879; p) A. Hirshfeld, W. Taub, E. Glotter, *Tetrahedron* **1972**, *28*, p. 1275.

⁵⁰ D. J. Ramón, M. Yus, *Chemical reviews* **2006**, *106*, p. 2126.

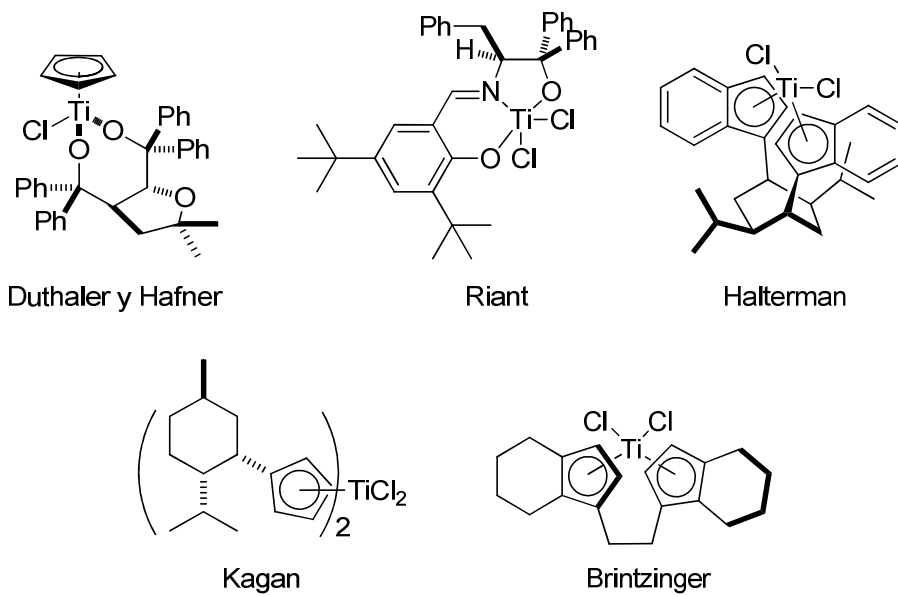


Figura 2. Complejos de titanio quirales más comunes en síntesis enantioselectiva.

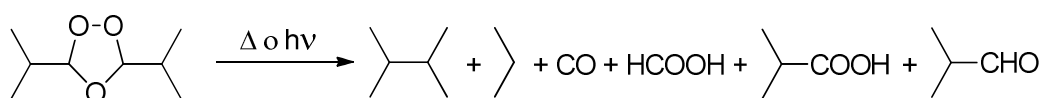
PRIMERA PARTE:
DESARROLLO DE NUEVAS REACCIONES
PROMOVIDAS/CATALIZADAS POR [TiCp₂Cl]

1. APERTURA HOMOLÍTICA DE OZÓNIDOS CATALIZADA POR CLORURO DE TITANOCENO (III)

1.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Como hemos visto en la introducción general de este trabajo, el cloruro de titanoceno (III) ha emergido como una herramienta poderosa en síntesis orgánica, llevando a cabo numerosas transformaciones químicas,⁵¹ experimentando un desarrollo sin precedentes en las últimas décadas, dentro de la química radicalaria.

Por otra parte, los ozónidos (1,2,4-trioxolanos) se han considerado como intermedios reactivos, que tienden a ser reducidos *in situ* a productos de ozonolisis. Sin embargo, aunque algunos de ellos son inestables, muchos otros son más estables de lo que comúnmente se piensa, y pueden ser guardados y manipulados sin descomposición.⁵² Además, estos compuestos pueden ser fácilmente preparados bajo condiciones respetuosas con el medio ambiente, por ejemplo, por simple burbujeo de ozono a una disolución de alqueno. A pesar de la facilidad de preparación de estos compuestos, su reactividad química ha sido muy poco estudiada, limitándose prácticamente, a su reducción *in situ* en procesos de ozonolisis, como hemos comentado anteriormente. Solamente, se ha descrito en bibliografía, su apertura mediante condiciones fotoquímicas⁵³ o térmicas⁵⁴ (esquema 23).



Esquema 23. Apertura fotoquímica o térmica de ozónidos.

Estos procedimientos resultan, desde un punto de vista del control químico, poco selectivos y poco compatibles con numerosos grupos funcionales. Por ello, su aplicabilidad en síntesis orgánica ha sido muy poco extendida.

⁵¹ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, p. 2771; b) A. Gansäuer, C.-A. Fan, J. Justicia, D. Worgull, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, p. 25; c) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, p. 5556; d) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, I. Huth, A. Rosales, I. Sancho-Sanz, N. M. Padial, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, p. 93.

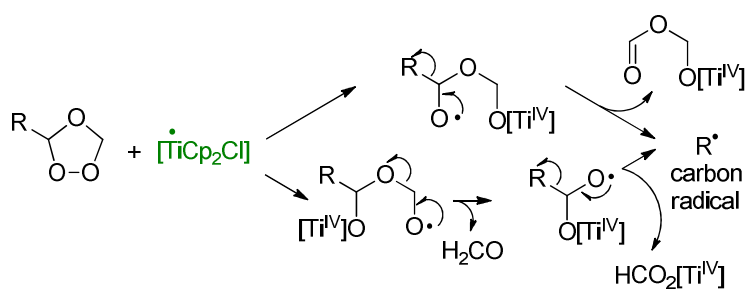
⁵² a) W. H. Bunelle, T. A. Isbell, C. L. Barnes, S. Qualls, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8168–8169. b) Y. S. Hon, J. L. Yan, *Tetrahedron* **1998**, *54*, p. 8525.

⁵³ P. R. Story, W. H. Morrison, T. K. Hall, J. C. Farine, C. E. Bishop *Tetrahedron Lett.* **1968**, *29*, p. 3291.

⁵⁴ P. R. Story, T. K. Hall, W. H. Morrison, J. C. Farine, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *52*, p. 5397.

No obstante, este grupo funcional presenta heteroátomos de oxígeno con pares de electrones sin compartir, pudiéndose enlazar a metales de transición que presenten vacantes de coordinación libres. De modo que, aunque se han considerado inertes bajo condiciones radicalarias,^{52b} nuestro grupo de investigación, en función de las características químicas mencionadas anteriormente y a la inherente debilidad del enlace O-O de los ozónidos,⁴¹ pensó que podría ser una excelente diana funcional para el reactivo de transferencia monoelectrónica [TiCp₂Cl] bajo condiciones suaves de reacción.

Con esta idea en mente, consideramos que la apertura homolítica de ozónidos por el oxofílico [TiCp₂Cl], podría generar dos radicales oxigenados, los cuales, vía dos descarbonilaciones alternativas, podría converger a un radical carbonado adecuado para la formación de un nuevo enlace C-C (esquema 24).



Esquema 24. Generación hipotética de radicales carbonados a partir de ozónidos promovida por [TiCp₂Cl].

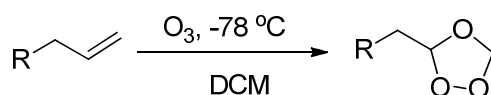
1.2. OBJETIVOS

- 1.- Desarrollar una nueva metodología para la apertura homolítica de ozónidos catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.
- 2.- Desarrollar nuevas reacciones de homoacoplamiento de ozónidos catalizadas por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.
- 3.- Desarrollar nuevas reacciones de acoplamiento cruzado entre ozónidos y aceptores de Michael.

1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

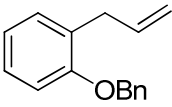
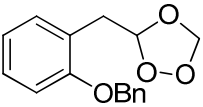
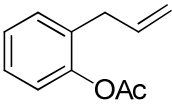
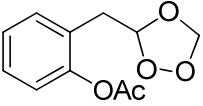
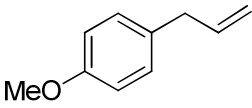
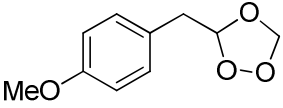
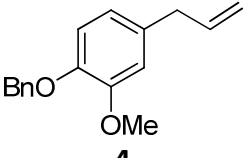
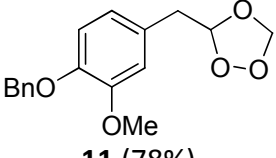
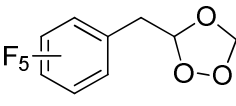
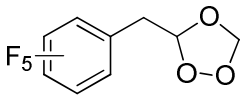
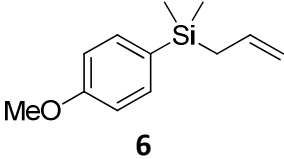
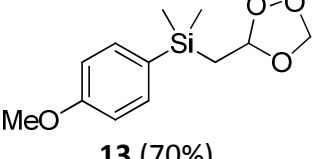
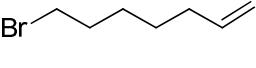
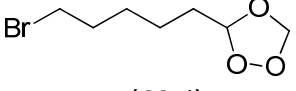
En este capítulo, vamos a comentar, detenidamente, los resultados obtenidos en el desarrollo de una nueva metodología de apertura radicalaria de ozónidos con el reactivo de transferencia monoeléctronica [TiCp₂Cl].

Para comprobar la hipótesis de trabajo comentada en la introducción de este capítulo, en la que el cloruro de titanoceno (III) puede promover, a priori, la apertura homolítica de ozónidos, se prepararon los ozónidos **8-14** (tabla 1) mediante burbujeo de O₃ a una disolución del correspondiente alqueno, en DCM, a -78 °C, (esquema 25), durante los tiempos de reacción especificados en la tabla 1. La ozonolisis de los alquenos **1-7** condujo a los derivados oxigenados **8-14** con buenos rendimientos de reacción, tal y como se observa en la tabla 1.



Esquema 25. Generación de ozónidos.

Tabla 1. Formación de los ozónidos **8-14** a partir de los correspondientes alquenos.⁵⁵

Entrada	Alqueno	Ozónido (Rdto.)	Tiempo de reacción (min)
1	 1	 8 (73%)	15
2	 2	 9 (68%)	15
3	 3	 10 (80%)	20
4	 4	 11 (78%)	10
5	 5	 12 (65%)	20
6	 6	 13 (70%)	15
7	 7	 14 (68%)	20

⁵⁵ Resultados obtenidos en colaboración con el Departamento de Química y Física de la Universidad de Almería.

Con los ozónidos de partida preparados, se procedió inicialmente a realizar una apertura radicalaria con cantidades estequiométricas de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$. Bajo estas condiciones, se obtuvieron los productos de homoacoplamiento **15-20** (figura 3), junto con cantidades menores de los productos de reducción **22-27** (figura 4) con los rendimientos recogidos en la tabla 1 (columna de condiciones estequiométricas, CE).

Por otra parte, las reacciones de los ozónidos **11** y **13** con la olefina **28**, promovida por cantidades estequiométricas de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, proporcionó los productos de adición tipo Michael **16** y **17**, respectivamente (figura 6) con los rendimientos descritos en la tabla 2 (columna CE). A pesar de los rendimientos moderados obtenidos, estos resultados preliminares mostraron que los métodos basados en cloruro de titanoceno (III) pueden ser usados no solamente para reacciones de homoacoplamiento, sino también, para procesos de acoplamiento cruzado y por tanto, para el desarrollo de nuevos procesos de formación de enlaces C-C.

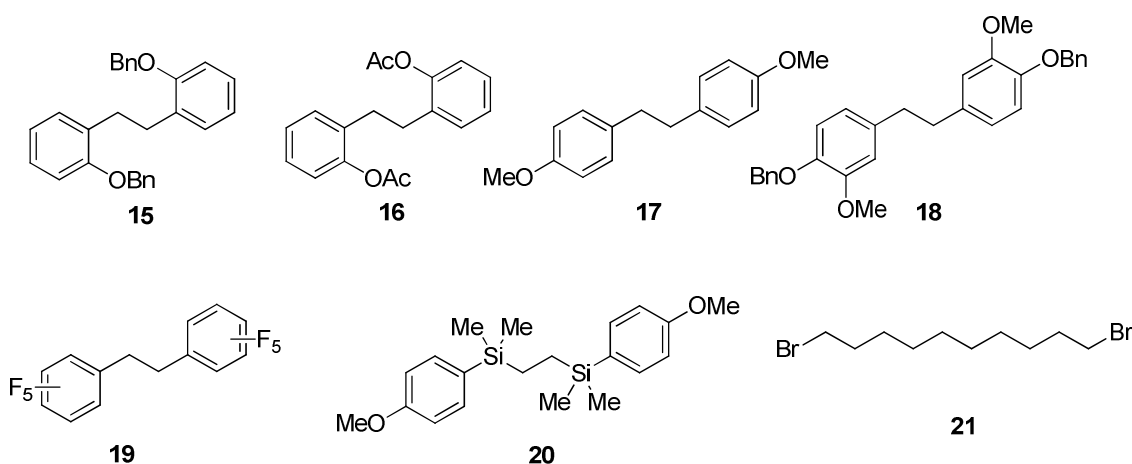


Figura 3. Estructura química de los productos de homoacoplamiento **15-21**.

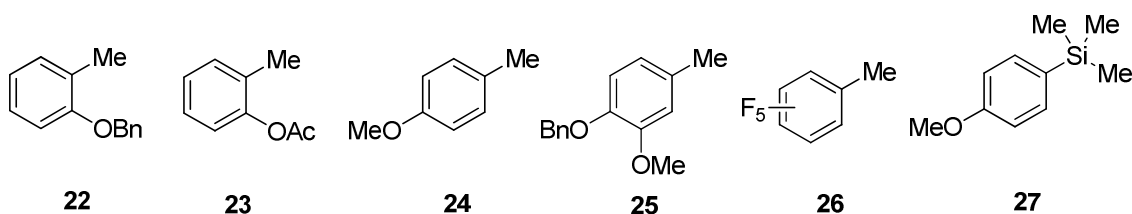


Figura 4. Estructura química de los productos de reducción **22-27**.

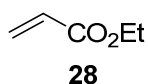


Figura 5. Olefina empleada en las adiciones tipo Michael.

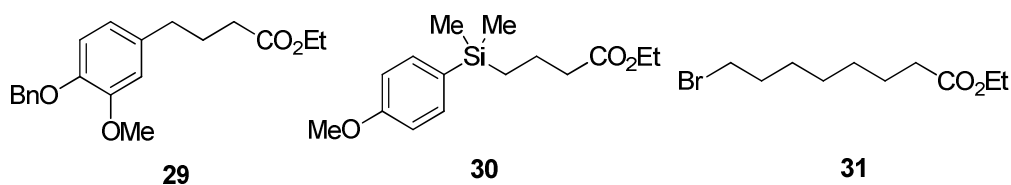


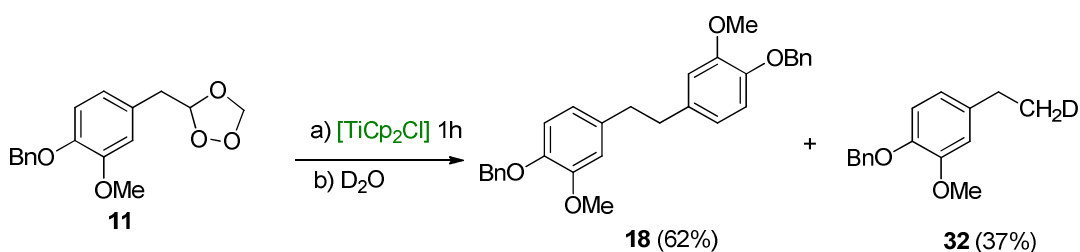
Figura 6. Productos de acoplamiento cruzado **29-31**.

Tabla 2. Reacciones de homoacoplamiento y acoplamiento cruzado de los ozónidos **8-14** promovidas y/o catalizadas por [TiCp₂Cl].

Sustrato	Productos (rend.) CE ^{a)}	Productos (rend.) CC ^{b)}
8	15 (61%) + 22 (37%)	15 (99%)
9	16 (60%) + 23 (30%)	16 (97%)
10	17 (72%) + 24 (25%)	17 (98%)
11	18 (61%) + 25 (37%)	18 (99%)
12	19 (80%) + 27 (18%)	19 (99%)
13	20 (79%) + 27 (18%)	20 (98%)
14	-	21 (90%)
11 + 28	29 (16%) + 18 (32%) + 25 (42%)	29 (38%) + 18 (38%) + 25 (6%)
13 + 28	30 (14%) + 20 (31%) + 27 (40%)	30 (30%) + 20 (37%)
14 + 28	-	21 (25%) + 31 (60%)

^{a)} CE: Condiciones Estequiométricas. ^{b)} CC: Condiciones Catalíticas.

La formación de los productos **15-20** y **22-27** apoya, firmemente, la idea de que el mecanismo de reacción procede vía intermedios radicalarios carbonados, los cuales podrían dimerizar a los productos de homoacoplamiento radicalario **15-20** o ser atrapados por una segunda molécula de [TiCp₂Cl] para dar un derivado organometálico de alquil-Ti^{IV}. Este intermedio organometálico podría ser hidrolizado a los productos de reducción **22-27** a través del procesado final. De hecho, cuando se trató el ozónido **11** con cloruro de titanoceno (III), y después de 1 h de reacción se añadió D₂O, se obtuvo una mezcla de **18** y del producto marcado con deuterio **32** (esquema 26), apoyando así el hipotético mecanismo de que la reducción procede vía formación del derivado organometálico de alquil-Ti^{IV} y posterior hidrólisis.



Esquema 26. Reacción entre el ozónido **11** y [TiCp₂Cl], seguida por la adición de D₂O.

Esta observación sugirió que, una menor concentración de [TiCp₂Cl] podría disminuir la velocidad de formación del derivado organometálico de alquil-Ti^{IV}, contribuyendo así a un incremento en los rendimientos de los productos de homoacoplamiento **15-21**. Para comprobar esta idea, tratamos los ozónidos **8-14** con cantidades subestequiométricas de [TiCp₂Cl] usando una mezcla de 2,4,6-colidina y ClTMS como agente regenerador de [TiCp₂Cl₂], previamente descrito por nuestro grupo de investigación,¹⁸ como comentamos en la introducción general de esta memoria. De esta manera, la reacción catalizada por cloruro de titanoceno (III), proporcionó los productos de homoacoplamiento **15-21** con rendimientos netamente cuantitativos (tabla 2, columna de condiciones catalíticas, CC).

Por otra parte, los acoplamientos cruzados entre la olefina **28** (figura 5) y los ozónidos **11**, **13** y **14** (tabla 2, columna CC), dieron los productos de adición tipo Michael **29**, **30** y **31** con rendimientos notablemente más altos que los obtenidos mediante el empleo de cantidades estequiométricas de [TiCp₂Cl]. Nos gustaría indicar que, todas las reacciones tuvieron lugar a temperatura ambiente, bajo condiciones

neutras y suaves de reacción, compatible con diferentes grupos funcionales, entre los que se encuentran ésteres, éteres, silanos, bromuros de alquilo, y grupos fenilo pentafluorados, lo que revaloriza extraordinariamente la metodología desarrollada.

Nos gustaría indicar que, esta metodología, es compatible con la presencia de radicales bencílicos sobre anillos aromáticos fuertemente desactivados, ya que los resultados recogidos la tabla 2 muestran la formación del dímero **19** (CC) con un elevado rendimiento. Estos derivados fluorados, han atraído la atención en las últimas décadas de numerosos grupos de investigación, por su aplicación en la industria agroquímica, farmacéutica y en dispositivos electrónicos.⁵⁶ De esta manera, la apertura de ozónidos catalizada por cloruro de titanoceno (III) podría ser usada en la síntesis de derivados pentafluorados bajo condiciones suaves y respetuosas con el medio ambiente.

Como se observa en la tabla 2, la reacción entre el ozónido **14** y la olefina **28**, catalizada por cloruro de titanoceno (III), dio un rendimiento del 60% del producto de adición tipo Michael **31** (tabla 2, CC). Cabe destacar que, estos resultados sugieren que los radicales carbonados generados en la apertura homolítica de ozónidos son inertes frente a bromuros de alquilo primarios, permitiendo llevar a cabo adiciones tipo Michael en presencia de estos derivados bromados.

Por último, el bajo rendimiento del producto de reducción **25** (sólo un 6%) obtenido de la reacción entre el ozónido **11** y el compuesto aceptor de Michael **28**, junto con la falta del producto de reducción **27** en la correspondiente reacción entre **13** y **28** (tabla 2, columna CC), indica que, bajo estas condiciones de baja concentración de cloruro de titanoceno (III), los intermedios radicalarios **XII** y **XIII** predominaron ampliamente sobre las especies organometálicas **XIV** y **XV** (figura 7). Curiosamente, sin embargo, los rendimientos de los productos de adición tipo Michael, **29** y **30** (tabla 2, columna CC), fueron, sustancialmente, más elevados que los obtenidos cuando se emplearon proporciones estequiométricas de [TiCp₂Cl], condiciones bajo las cuales las concentraciones de las especies de alquil-Ti **XIV** y **XV** son considerables (rendimientos del 42% y 40% de los productos de reducción **25** y **27**, respectivamente). Estos

⁵⁶ P. Tang, T. Furuya, T. J. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, p. 12150 y referencias citadas.

resultados sugieren que los radicales **XII** y **XIII** son más reactivos que los derivados organometálicos **XIV** y **XV**, respectivamente.

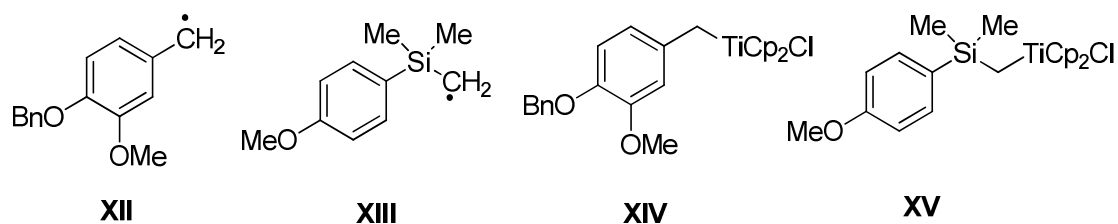
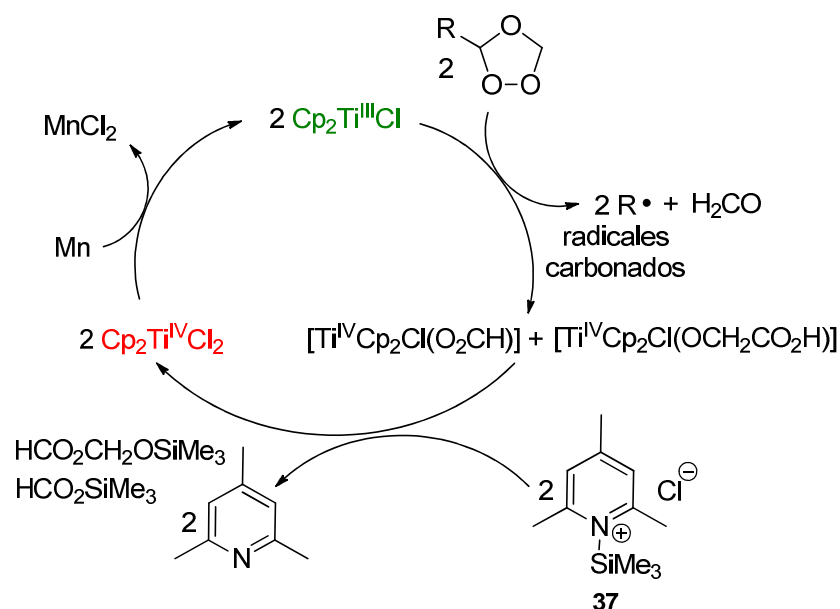


Figura 7. Estructura química de los posibles intermedios XII-XV.

El mecanismo propuesto para la apertura radicalaria de ozónidos catalizada por cloruro de titanoceno (III) se muestra en el esquema 27.



Esquema 27. Ciclo catalítico propuesto para la apertura homolítica de ozónidos catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

El complejo $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ reaccionaría con los ozónidos proporcionando los radicales carbonados deseados, junto con formaldehído, $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{O}_2\text{CH})]$, y $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H})]$ (vía el mecanismo propuesto en el esquema 24). $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ sería seguidamente regenerado a partir de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{O}_2\text{CH})]$ y $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H})]$ por la sal de colidinio **37**, procedente de la combinación de 2,4,6-colidina y ClTMS, usado como agente regenerador de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ como se describió en la introducción general de esta memoria de investigación. Finalmente, el Mn reduciría $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ de nuevo, para activar el agente de transferencia monoeléctronica $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, cerrando así el ciclo catalítico.

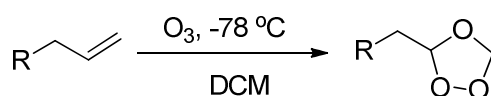
En resumen, se ha comprobado por primera vez que, el cloruro de titanoceno (III), es capaz de promover y/o catalizar la apertura homolítica de ozónidos, demostrando así que los ozónidos no son inertes bajo condiciones radicalarias. Esta reacción, que no tiene precedentes, proporciona, a priori, cualquier tipo de radical carbonado, difíciles de obtener a través de las dianas convencionales del Ti (III), tales como epóxidos, grupos carbonilo y haluros activados, para la formación de enlaces C-C, a temperatura ambiente, bajo condiciones suaves, compatible con varios grupos funcionales, incluyendo ésteres, éteres, silanos, haluros de alquilo y derivados aromáticos pentafluorados. Esta reacción permite realizar tanto procesos de acoplamiento cruzado, como de homoacoplamiento.

1.4. PARTE EXPERIMENTAL

Los matraces de reacción y los disolventes empleados en las reacciones en las que se usa $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de Ar durante aproximadamente 15 minutos. Intercaladamente, al matraz de reacción, se le aplica vacío (1 min. x 2 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión de argón hasta su finalización.

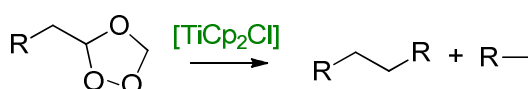
Procedimiento general para la preparación de ozónidos.

Una corriente de ozono (1.3 p/p O_3 en O_2 , 10 L/h) se burbujeó a través de una disolución del alqueno de partida (5 mmol) en DCM (35 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (10-20 min). El progreso de la reacción fue seguido por CCF. Seguidamente, se burbujeó O_2 sobre la disolución para desplazar todo el ozono que quedara sin reaccionar. A continuación, se eliminó el disolvente a vacío, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/ Et_2O), obteniéndose los productos **8-14** con los rendimientos mostrados en la tabla 1.



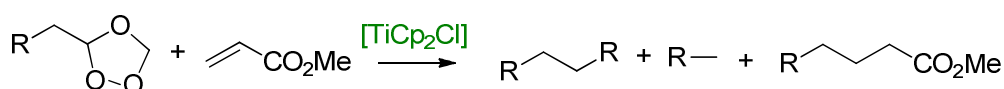
Procedimiento general para la apertura de ozónidos promovida por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

THF desoxigenado (20 mL) se añadió a una mezcla de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ (743 mg, 3 mmol) y Mn en polvo (439 mg, 8 mmol) bajo atmósfera de Ar, y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente hasta que tomó color verde-lima (después de unos 15 min). Una disolución del correspondiente ozónido (**8-13**) (1 mmol) en THF se añadió, y la mezcla fue agitada durante 30 min. Et_2O (20 mL) se añadió y la disolución se lavó con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente. La cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/*t*-BuOMe) de los crudos de reacción proporcionó los productos **15-20** y **22-27** con los rendimientos recogidos en la tabla 2 (columna CE).



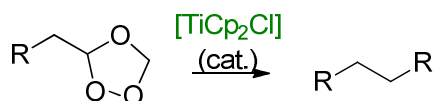
Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de los diferentes ozónidos con la olefina 28 promovido por [TiCp₂Cl].

THF desoxigenado (20 mL) se añadió a una mezcla de [TiCp₂Cl₂] (743 mg, 3 mmol) y Mn en polvo (439 mg, 8 mmol) bajo atmósfera de Ar, y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente hasta que tomó color verde-lima (después de unos 15 min). A continuación, se añadió la olefina **28** (2.7 mL, 30 mmol) a la suspensión verde-lima, y entonces se añadió lentamente, durante 1 h, el correspondiente ozónido (**11** o **13**) (2 mmol) disuelto en THF (2 mL). La mezcla se agitó durante 4 h, se añadió Et₂O (20 mL), y la disolución se lavó con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se eliminó el disolvente. La cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/*t*-BuOMe) de los crudos de reacción proporcionó los productos (**18, 29, 25**) ó (**20, 30, y 27**) con los rendimientos indicados en la tabla 2 (columna CE).



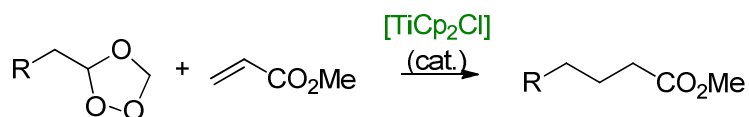
Procedimiento general para la apertura de ozónidos catalizada por [TiCp₂Cl].

THF desoxigenado (20 mL) se añadió a una mezcla de [TiCp₂Cl₂] (50 mg, 0.2 mmol) y Mn en polvo (439 mg, 8 mmol) bajo atmósfera de Ar, y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente hasta que tomó color verde-lima (después de unos 15 min). A continuación, se añadió una disolución de 2,4,6-colidina (848 mg, 7 mmol) y CITMS (434 mg, 4 mmol) en THF (2 mL) a la suspensión verde-lima, y entonces se añadió el correspondiente ozónido (**8-14**) (1 mmol) en THF (2 mL), y se agitó la mezcla durante 3 h. Entonces se añadió Et₂O (20 mL), y la disolución se lavó con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se eliminó el disolvente. En el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción se observa la presencia del dímero correspondiente (**15-21**). Los rendimientos de reacción se calcularon en base al espectro de protones de RMN de los crudos de reacción, (ver tabla 2, columna CC).



Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de los diferentes ozónidos con la olefina 8 catalizado por [TiCp₂Cl].

THF desoxigenado (20 mL) se añadió a una mezcla de [TiCp₂Cl₂] (50 mg, 0.2 mmol) y Mn en polvo (439 mg, 8 mmol) bajo atmósfera de Ar, y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente hasta que tomó color verde-lima (después de unos 15 min). A continuación, se añadió una disolución de 2,4,6-colidina (848 mg, 7 mmol) y CITMS (434 mg, 4 mmol) en THF (2 mL) a la suspensión verde-lima, y entonces se añadió la olefina **8** (0.18 mL, 2 mmol). Seguidamente, se añadió lentamente, durante 1 h, una disolución del correspondiente ozónido (**11**, **13**, o **14**) (1 mmol) en THF (2 mL). Se añadió Et₂O (20 mL), y la disolución se lavó con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se eliminó el disolvente. La cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/*t*-BuOMe) del crudo de reacción proporcionó los productos (**18**, **29**, y **25**), (**20** y **27**), o (**21** y **31**) con los rendimientos recogidos en la tabla 2 (columna CC).



Formación del derivado 32 marcado con deuterio.

THF desoxigenado (12 mL) se añadió a una mezcla de [TiCp₂Cl₂] (420 mg, 1.68 mmol) y Mn en polvo (246 mg, 4.48 mmol) bajo atmósfera de Ar, y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente hasta que tomó color verde-lima (después de unos 15 min). A continuación, se añadió una disolución del ozónido **11** (170 mg, 0.56 mmol) en THF (1.2 mL), y la mezcla se agitó hasta que todo el sustrato de partida se consumió (30 min, análisis por CCF). Entonces, se añadió D₂O (0.3 mL, 16.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadió Et₂O (20 mL), y la disolución se lavó con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se eliminó el disolvente. La cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/*t*-BuOMe, 9:1) del crudo de reacción proporcionó los compuestos **18** (78 mg, 62%) y **32** (48 mg, 37%, 45% ID).

Descripción espectroscópica de los productos obtenidos

El compuesto **18**⁵⁷ es conocido y los compuestos **16**, **17**, **19**, **21**, **22-27** son comerciales. Sus espectros de RMN coinciden con los descritos en bibliografía o con los descritos por las casas comerciales.

Ozónido 8. Este ozónido se obtuvo (73% de rendimiento) a partir del sustrato comercial 2-alilfenil benzil éter como un aceite incoloro: IR (película) ν_{max} : 1244, 1453, 1591, 1602, 1723, 2928, 3033 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.52–7.38 (m, 5H), 7.35–7.26 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.17–5.15 (m, 4H), 3.15 (dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 13.7, 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 156.6 (C), 137.0 (C), 131.6 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 123.5 (C), 120.9 (CH), 111.7 (CH), 102.7 (CH); 94.0 (CH_2), 70.0 (CH_2), 33.2 (CH_2); EMAR (EI): m/z calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 272.1049, encontrado 272.1053.

Ozónido 9. El ozónido **9** se obtuvo (68% de rendimiento) a partir del sustrato comercial acetato de 2-alilfenil como un aceite incoloro: IR (película) ν_{max} : 1211, 1370, 1492, 1766, 2894 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (dt, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H); 7.12 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.39 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 3.05 (dd, $J = 14.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 169.2 (C), 149.3 (C), 131.7 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (C), 126.0 (CH), 122.6 (CH), 102.5 (CH), 94.0 (CH_2), 32.9 (CH_2), 20.8 (CH_3); EMAR (EI): m/z calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 224.0685, encontrado 224.0714.

Ozónido 10. El sustrato comercial 1-alil-4-metoxibenzeno se sometió a ozonolisis para obtener **10** (80% de rendimiento) como un aceite incoloro; IR (película) ν_{max} : 1033, 1100, 1253, 1514, 1612, 2904 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.35 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 158.7 (C), 130.7 (CH),

⁵⁷ A. H. Jackson, G. W. Stewart, G. A. Charnock, J. A. Martin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, p. 1911.

126.5 (C), 113.9 (CH), 103.7 (CH), 94.1 (CH₂), 55.1 (CH₃), 37.3 (CH₂); EMAR (EI): m/z calc. para C₁₀H₁₂O₄ [M]⁺ 196.0736, encontrado 196.0734.

Ozónido 11. El sustrato comercial 4-alil-1-(benziloxi)-2-metoxibenzeno (eugenol benzílico) se sometió a ozonolisis para obtener **11** (78% de rendimiento) como un aceite incoloro; IR (película) ν_{max} : 1514, 1608, 1746, 1770, 2955 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.48–7.30 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd; *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.0 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 149.6 (C), 147.3 (C), 137.2 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (C), 127.3 (CH), 121.7 (CH), 114.0 (CH), 113.4 (CH), 103.6 (CH); 94.1 (CH₂), 71.0 (CH₂), 55.9 (CH₃), 31.6 (CH₂); EMAR (EI): m/z calc. para C₁₇H₁₈O₅ [M]⁺ 302.1154, encontrado 302.1166.

Ozónido 12. El sustrato comercial alilpentafluorobenzeno se sometió a ozonolisis para obtener **12** (65% de rendimiento) como un aceite incoloro; IR (película) ν_{max} : 1429, 1524, 2850, 2919, 2965 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.48 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.12 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 101.5 (CH), 94.2 (CH₂), 25.8 (CH₂), (las señales de los coarbonos aromáticos no pudieron ser observadas, debido, posiblemente, a la ausencia de NOE junto con el desdoblamiento derivado de los acoplamientos a los átomos de F); EMAR (EI): m/z calc. para C₉H₅F₅O₃ [M]⁺ 256.0159, encontrado 256.0187.

Ozónido 13. El sustrato comercial alil-(4-metoxifenil)-dimetilsilano se sometió a ozonolisis para obtener **13** (70% de rendimiento) como un aceite incoloro; IR (película) ν_{max} : 826, 1112, 1248, 1503, 1595, 2896, 2956 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.28 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H); 5.25 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.48 (s, 3H), 0.47 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 160.7 (C), 135.0 (CH), 128.4 (C), 113.7 (CH), 103.1 (CH), 94.1 (CH₂), 54.9 (CH₃), 18.6 (CH₂), -2.0 (CH₃), -2.2 (CH₃); EMAR (EI): m/z calc. para C₁₂H₁₈O₄Si [M]⁺ 254.0974, encontrado 254.1003.

Ozónido 14. El sustrato comercial 7-bromo-1-hepteno se sometió a ozonolisis para obtener **14** (68% de rendimiento) como un aceite incoloro; IR (película) ν_{max} : 1059, 1111, 1453, 1461, 2889, 2936 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.18 (s, 1H), 5.14 (t, *J*

= 4.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.91–1.83 (m, 2H), 1.77–1.72 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 103.5 (C), 94.0 (CH_2), 33.4 (CH_2), 32.4 (CH_2), 30.9 (CH_2), 27.8 (CH_2), 22.9 (CH_2); EMAR (EI): m/z calc. para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Br}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 225.0126, encontrado 225.0150.

Dímero 15. Se obtuvo como un aceite incoloro: IR (película) ν_{max} : 750, 1029, 1446, 1497, 1599, 2897, 3434; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.60–6.80 (m, 18H), 5.08 (s, 4H), 3.07 (s, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 156.6 (C), 137.6 (C), 131.1 (C), 130.2 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 120.6 (CH), 111.6 (CH), 69.7 (CH_2); 30.9 (CH_2); EMAR (EI): m/z calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_2$ [M] $^+$ 394.1933, encontrado 394.1943.

Dímero 20. Se obtuvo como un aceite incoloro: IR (película) ν_{max} : 809, 1130, 1278, 1503, 1593, 2955, 3435 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 0.65 (s, 2H), 0.24 (s, 6H), ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 160.2 (C), 135.1 (CH), 130.2 (C), 113.4 (CH), 55.0 (CH_3), 8.0 (CH_2), -3.4 (CH_3); EMAR (EI): m/z calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}_2$ [M] $^+$ 358.1784, encontrado 358.1797.

Producto de acoplamiento cruzado 29. Se obtuvo como un aceite incoloro: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2 H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.92 (quintuplete, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 173.5 (C), 149.6 (C), 146.5 (C), 137.4 (C), 134.8 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 120.4 (CH), 114.4 (CH), 112.5 (CH), 71.3 (CH_2), 60.2 (CH_2), 56.0 (CH_3), 34.7 (CH_2), 33.6 (CH_2), 26.6 (CH_2), 14.2 (CH_3); EMAR (EI): m/z calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 351.1572, encontrado 351.1582.

Producto de acoplamiento cruzado 30. Se obtuvo como un aceite incoloro: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.72–1.58 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.84–0.62 (m, 2H), 0.25 (s, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 173.5 (C), 160.3 (C), 134.9 (CH), 129.8 (C), 113.5 (CH), 60.1 (CH_2), 55.0 (CH_3), 37.9 (CH_2), 19.7 (CH_2), 15.7 (CH_2), 14.2 (CH_3), -2.3 (CH_3); EMAR (EI): m/z calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NaSi}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 303.1392, encontrado 303.1398.

Producto de acoplamiento cruzado 31. Se obtuvo como un aceite incoloro: IR (película) ν_{max} : 1180, 1461, 1734, 2856, 2930 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.90–1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.37–1.32 (m, 4H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 173.7 (C), 60.1 (CH_2), 34.2 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.3 (CH_2), 27.9 (CH_2), 24.8 (CH_2), 14.2 (CH_3); EMAR (EI): m/z calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Br}$ $[\text{M}]^+$ 250.0568, encontrado 250.0595.

Derivado 32 marcado con deuterio. Se describen sólo las señales distintivas con respecto a **25**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 20.7 (t, $J = 20.1$ Hz, CH_2); EMAR (EI): m/z calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{DO}_2$ $[\text{M}]^+$ 229.1213, encontrado 229.1218.

2. REDUCCIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos PROMOVIDA/CATALIZADA POR [TICP₂Cl]/Mn. ESTUDIO MECANÍSTICO

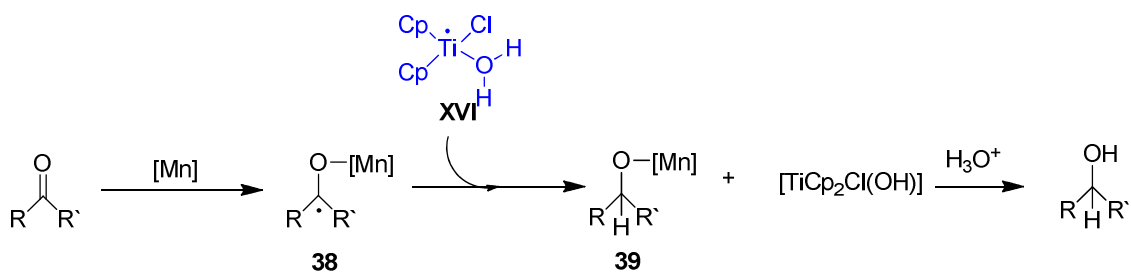
2.1. ANTECEDENTES

Hemos visto que el complejo de titanoceno (III) se ha utilizado con éxito en el desarrollo de numerosas transformaciones químicas (ver introducción general), destacando la transferencia de átomos de hidrógeno desde el agua a radicales carbonados en un proceso promovido y/o catalizado por cloruro de titanoceno (III).²⁹

En este contexto, nuestro grupo de investigación, desarrolló una nueva metodología de reducción de cetonas utilizando agua como fuente de átomos de hidrógeno (o D₂O como fuente de átomos de deuterio). Este procedimiento, se aplicó con éxito a la reducción de cetonas en medio acuoso, vía radicales cetilo, usando cantidades catalíticas de titanoceno (III),³⁰ y supuso el punto de partida, junto con la reducción de radicales carbonados procedentes de la apertura homolítica de epóxidos,³¹ de un nuevo concepto de transferencia de átomos de hidrógeno a radicales carbonados a partir del agua, en un proceso sin precedentes, promovido y/o catalizado por complejos de Ti (III). Además, hay que destacar aquí la elevada regioselectividad, eficiencia y compatibilidad con el medio ambiente de los métodos sintéticos desarrollados.

Inicialmente, nuestro grupo de investigación, propuso un mecanismo para la reducción de cetonas en medio acuoso en el que el complejo de Ti (III) **33** se puede coordinar con los pares de electrones libres del oxígeno del grupo carbonilo, y originar un radical titanoxi **34** (esquema 28). El impedimento estérico presente en este tipo de radicales impide los procesos de dimerización, y el radical cetilo es atrapado por una segunda molécula de Ti (III) originando la especie organometálica **35**, que sería hidrolizado de forma irreversible para dar **36**, cuya hidrólisis generaría el alcohol correspondiente.

para proporcionar el intermedio **39**, que evolucionaría al correspondiente alcohol por hidrólisis ácida.



Esquema 30. Mecanismo hipotético para la reducción de compuestos carbonílicos mediante TAH, mediado por titanoceno (III).

Sin embargo, en ningún mecanismo de reducción de compuestos carbonílicos presentado anteriormente se realizó un estudio exhaustivo de las diferentes variables experimentales implicadas en el transcurso de la reacción. Por tanto, un estudio completo podría dar nueva información mecanística sobre estos procesos y esto ayudaría a desarrollar nuevas transformaciones químicas, promovidas y/o catalizadas por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

A continuación, se recoge el objetivo de investigación del presente capítulo de la Tesis doctoral.

2.2. OBJETIVO

1.- Realizar un estudio experimental del papel jugado por cada uno de los reactivos involucrados en la reducción de compuestos carbonílicos en medio acuoso, en procesos mediados y/o catalizados por cloruro de titanoceno (III).

2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un estudio experimental detallado de las variables experimentales (eq. de Ti (III), Mn, H₂O, MnCl₂, tiempo de reacción) involucradas en la reducción de compuestos carbonílicos en medio acuoso, ayudará a establecer un mecanismo de reducción basado en evidencias experimentales, el cual, contribuirá a un mejor conocimiento de los procesos químicos promovidos y/o catalizados por titanoceno (III). Este estudio ayudará al desarrollo de nuevos procesos químicos promovidos y/o catalizados por Ti (III).

Así pues, inicialmente, se estudió la reducción de acetofenona **40** en medio acuoso, bajo diferentes condiciones de reacción y utilizando cantidades sobreestequiométricas de [TiCp₂Cl], con la finalidad de simplificar el sistema de reacción, evitando la necesidad de incluir el agente regenerador de cloruro de titanoceno (III) (2,4,6-colidina·HCl). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 3.

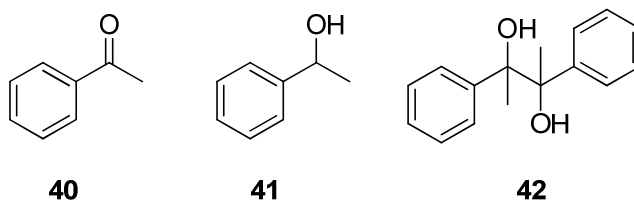


Tabla 3. Proporciones relativas (%) de los compuestos obtenidos en la reducción de acetofenona (**40**), promovida por cloruro de titanoceno (III)/Mn, en medio acuoso.

Entrada	40 (eq.)	[TiCp ₂ Cl ₂] (eq.)	Mn (eq.)	MnCl ₂ (eq.)	H ₂ O (eq.)	Tiempo (h)	Temp. (°C)	40 (%)	41 (%)	42 (%)
1	1	-	8	-	100	60	25	100 ^{a)}	-	-
2	1	1.1	8	-	100	60	25	60 ^{a)}	40 ^{a)}	-
3	1	2.2	8	-	100	60	25	24 ^{a)}	76 ^{a)}	-
4	1	3	8	-	100	60	25	4 ^{b)}	94 ^{b)}	-
5	1	3	4	-	100	60	25	15 ^{a)}	85 ^{a)}	-
6	1	3	3	-	100	60	25	35 ^{a)}	65 ^{a)}	-
7	1	3	2	-	100	60	25	100 ^{a)}	-	-
8	1	3	1	-	100	60	25	100 ^{a)}	-	-
9	1	3 ^{c)}	8	-	100	60	25	100 ^{a)}	-	-
10	1	3 ^{c)}	8	-	-	60	25	55 ^{a)}	-	45 ^{a)}
11	1	3	8	-	50	60	25	31 ^{a)}	52 ^{a)}	17 ^{a)}
12	1	3	8	-	-	60	25	-	-	98 ^{b)}
13	1	-	8	2	100	60	25	100 ^{a)}	-	-
14	1	3	8	-	100	15	67	15 ^{a)}	85 ^{a)}	-

^{a)} Las proporciones relativas se determinaron en base a los espectros de ¹H RMN de las mezclas formadas en cada experimento. ^{b)} Los rendimientos se obtuvieron por cromatografía *flash* en columna de los crudos de reacción. ^{c)} Cuando se formó el compuesto de titanoceno activo (disolución verde), la disolución se filtró bajo Ar para eliminar el exceso de Mn.

A partir de los experimentos realizados se pueden extraer las siguientes conclusiones:

(i) Al menos tres eq. de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ se requieren para completar la reducción del compuesto carbonílico (entradas 3 y 4).

(ii) En ausencia de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, **40** se recuperó inalterada incluso cuando se añadió MnCl_2 (entrada 13).⁵⁸

(iii) Un exceso de Mn fue necesario para completar la reducción de acetofenona (entrada 4). Cuando se filtró la disolución de cloruro de titanoceno (III) para quitar el exceso de Mn, se recuperó la cetona de partida inalterada en presencia de agua (entrada 9). Sin embargo, cuando se eliminó el exceso de Mn por filtración de la disolución de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ generado en ausencia de H_2O , se obtuvo el producto de pinacolización **42** junto con acetofenona de partida (entrada 10). Este último resultado sugiere que los radicales cetilo están involucrados cuando se elimina Mn del medio de reacción, pero que Mn y H_2O se requieren en el medio de reacción para la reducción de esos radicales cetilo.

(iv) La velocidad de reacción disminuyó cuando bajó la cantidad de agua (entrada 11).

(v) Sin agua, solamente se obtuvo el producto de acoplamiento **42** (entrada 12), lo que sugiere, de nuevo, que los radicales cetilo están involucrados en la reducción.^{27,59}

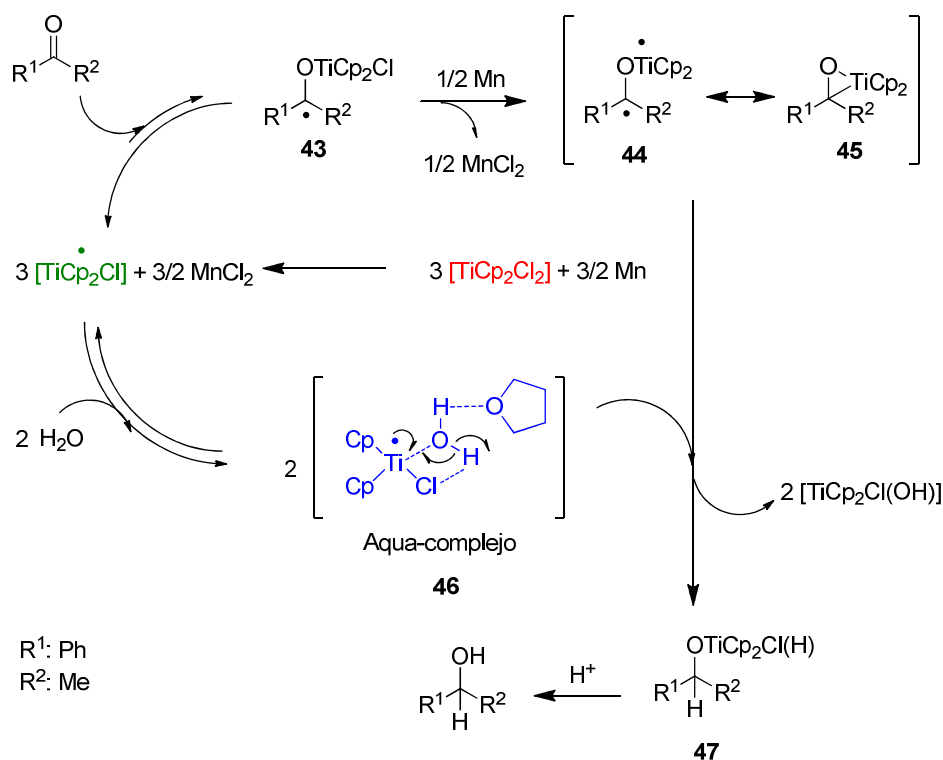
(vi) La velocidad de la reducción disminuyó cuando la reacción se llevó a cabo bajo reflujo de THF (entrada 14).

Estos nuevos resultados experimentales, en los que se han estudiado todas las variables experimentales involucradas en el proceso de reducción, en medio acuoso mediado por cloruro de titanoceno (III), permiten establecer un nuevo mecanismo de

⁵⁸ Se añadió MnCl_2 porque este compuesto se forma en el medio de reacción derivado de la reducción de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ por Mn.

⁵⁹ M. C. Bardem, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, p. 5484.

reducción, que nos ayudará a adquirir un mayor conocimiento de los procesos mediados y/o catalizados por Ti (III) (esquema 31).



Esquema 31. Mecanismo hipotético para la reducción de cetonas en medio acuoso, promovida por $[TiCp_2Cl]/Mn$.

La reacción entre los grupos carbonilo de cetonas y cloruro de titanoceno (III) (generado mediante reducción de $[TiCp_2Cl_2]$ con Mn),¹⁵ por transferencia monoeléctrica, debería proporcionar un radical titanoxi como **43**, que está en equilibrio con el cloruro de titanoceno (III) y la cetona de partida. El Mn presente en el medio de reacción puede reducir, en un proceso irreversible, al radical titanoxi **43** para generar el diradical **44**. Este intermedio puede estar en equilibrio con la especie organometálica **45**. Sin la presencia de Mn en el medio de reacción, el intermedio **44** no se forma, y así, el radical titanoxi **43** no se redujo por TAH del agua, ni se observó producto de acoplamiento, ya que el equilibrio está desplazado hacia la cetona de partida (entrada 9). Sin embargo, cuando hay Mn en el medio de reacción, se forma el intermedio **44** de forma irreversible. En ausencia de agua (entrada 10), el diradical **44** dimeriza y se forma el producto de acoplamiento pinacolínico. En medio acuoso, se forma un aqua-complejo como **46**.⁶⁰ Este aqua-complejo actúa como un donador de

⁶⁰ A. Gansäuer, M. Behlendorf, A. Cangönül, C. Kube, J. M. Cuerva, J. Friedrich, M. van Gastel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p. 3266.

átomos de hidrógeno eficiente, a través de una transferencia monoeléctrica y reduce el intermedio radicalario **44** a **47**, el cual daría el alcohol secundario correspondiente después del procesado ácido final. Cuando se aumentó la proporción de agua, se produjo un aumento en los productos de reducción (entradas 4 y 11), porque el equilibrio de formación del aqua-complejo se desplaza hacia la formación de éste. Sin agua en el medio, el intermedio **44** dimeriza obteniéndose productos de acoplamiento (entrada 12).

El mecanismo propuesto sugiere que el Mn, además de participar en la formación de la especie activa de Ti (III), también participa en la reducción irreversible del radical alcoxi-titanio **43** para generar un intermedio diradical que se reduce por transferencia de átomos de hidrógeno desde el agua, en un proceso mediado por Ti (III). Este mecanismo propuesto justifica el empleo de tres eq. de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ y el exceso de Mn para completar la reducción de cetonas en medio acuoso, y aporta nuevas evidencias experimentales que sin duda ayudarán al desarrollo de nuevas metodologías catalizadas y/o promovidas por Ti (III).

En resumen, hemos realizado un estudio detallado de las variables experimentales para la reducción de cetonas, en medio acuoso, promovida por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]/\text{Mn}$. Hemos propuesto un mecanismo de reacción basado en los resultados experimentales. Los resultados obtenidos, nos han animado a desarrollar un completo estudio experimental de otros mecanismos de reacción (alilaciones, propargilaciones y alenilaciones de grupos carbonilo) promovidos y/o catalizados por cloruro de titanoceno (III) para ver la influencia del metal (Mn) en este tipo de reacciones.

2.4. PARTE EXPERIMENTAL

Los matraces de reacción y los disolventes empleados en las reacciones en las que se usa $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de Ar durante aproximadamente 15 minutos. Intercaladamente, al matraz de reacción, se le aplica vacío (1 min. x 2 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión de argón hasta su finalización.

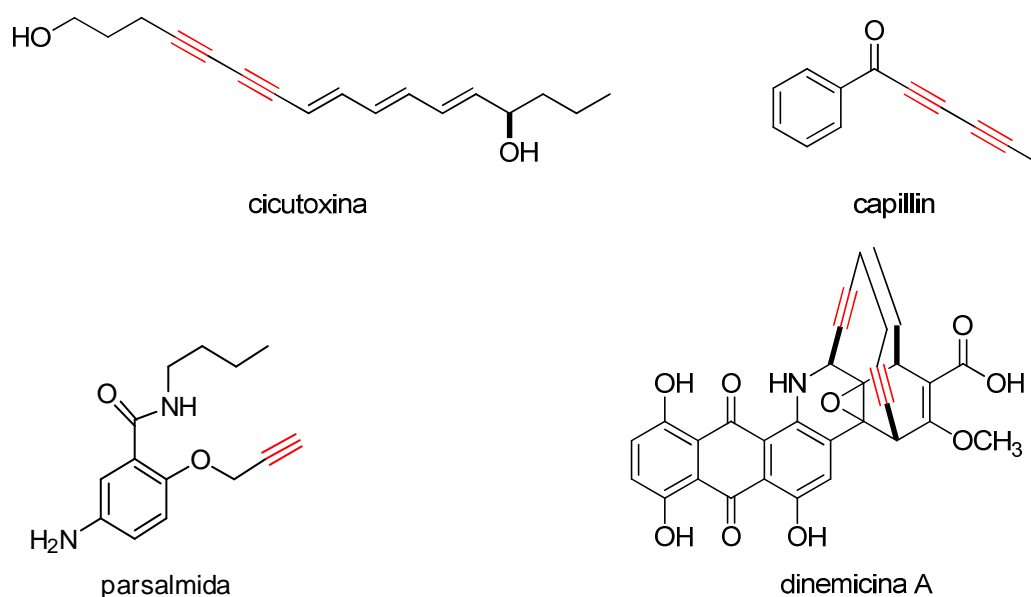
Procedimiento general para la reducción de acetofenona mediado por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]/\text{Mn}$ en medio acuoso (Entradas 1-14 de la tabla 3).

Se añadió una disolución de acetofenona en THF desoxigenado (15 mL THF/0.1 eq. de acetofenona) a una mezcla de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ (con los eq. que se recogen en las entradas 1-14 de la tabla 3) y Mn (con los eq. que se recogen en las entradas 1-14 de la tabla 3) bajo atmósfera de Ar y se agitó la suspensión a la temperatura indicada (entradas 1-14 de la tabla 3) hasta que se volvió verde-lima (después de unos 15 min). En la entrada 13, se añadió THF desoxigenado (15 mL/0.1 eq. de acetofenona) a una mezcla de MnCl_2 (2 eq.) y Mn (8 eq.), y en las entradas 9 y 10 la disolución de cloruro de titanoceno (III) se filtró para quitar el exceso de Mn. A continuación, se añadió una disolución de acetofenona (1 eq.) y agua (con los eq. que se recogen en las entradas 1-9, 11, 13-14 de la tabla 3) en THF (10 mL/0.1 eq. de acetofenona). La disolución se agitó durante los tiempos indicados en la tabla 3. La reacción se detuvo con HCl 2N y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente. Los residuos (entradas 4 y 12) se sometieron a cromatografía flash en columna (hexano/ AcOEt 9:1) obteniéndose los productos indicados en la tabla 3. Los rendimientos se recogen en la tabla 3. Para las otras entradas, las proporciones relativas de los productos se determinaron en base a los espectros de ^1H RMN de las mezclas formadas en cada experimento. Los datos de RMN de los productos de reacción coinciden con los descritos por las muestras comerciales.

3. NUEVAS REACCIONES INTERMOLECULARES DE PROPARGILACIÓN/ ALENILACIÓN TIPO BARBIER CATALIZADAS POR [TiCp₂Cl].

3.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El grupo funcional alquino está presente en numerosos productos naturales y compuestos bioactivos⁶¹ que presentan interesantes propiedades biológicas, tales como actividades antitumoral, antibacteriana, antimicrobiana, antifúngica, fototóxica y otras propiedades medicinales.⁶² Por ejemplo, la cicutoxina es un compuesto tóxico que se encuentra en la cicuta y que presenta actividad antileucémica,^{63,64} o el capillin, que tiene actividad antifúngica.⁶⁵ Este grupo funcional también está presente en fármacos, a modo de ejemplo, se puede citar la parsalmida, que se utiliza como anti-inflamatorio,⁶⁶ el etinil-estradiol que es un ingrediente habitual en las píldoras anticonceptivas,^{62c} o el dinemicin A, que es un compuesto antibacteriano que se está ensayando como agente antitumoral⁶⁷ (figura 8).



⁶¹ a) *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) A. L. K. Shi-Shun, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, p. 1034.

⁶² D.V. Kuklev et al. *Phytomedicine* **2013** *20* p. 1145; b) T. Clackson *Cancer Cell* **2009** *16*(5), 401; c) V. Petrow, *Chem Rev* **1970**, *70*(6), p. 713.

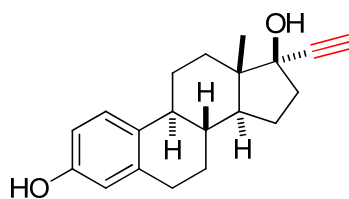
⁶³ a) L. J. Schep, R. J. Slaughter, G. Becket, D. M. Beasley **2009**. «Poisoning due to water hemlock». *Clin Toxicol (Phila)* *47* (4), p. 270; b) Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, *37*, p. 916.

⁶⁴ T. Konoshima, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* 1986, **49**, 1117-1121; b) T. Konoshima, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, p. 1117.

⁶⁵ K. Tanaka, I. Iwai, Y. Okajima, T. Konotsune *Antibiotics and Chemoterapy* (Washington D. C.), **1959**, *9*, p. 151.

⁶⁶ L. Fleischmann, A. Pedrazzoli, *Bollettino chimico farmaceutico* **1976**, *115*(2), p. 183.

⁶⁷ H. Kamei, Y. Nishiyama, A. Takahashi, Y. Obi, T. Oki, *Journal of Antibiotics* **1991**, *44*(12), p. 1306.



etinil-estradiol

Figura 8. Fármacos con el grupo funcional alquino en su estructura.

También, algunos fármacos se han modificado estructuralmente introduciendo el triple enlace en su estructura, ya que se ha observado que la presencia de este grupo funcional permite una mejor absorción por el organismo, además de ser más activos que sus análogos sin triple enlace en su estructura, como es el caso del etinilestradiol o del ponatinib.^{62b}

Los alquinos también se encuentran presentes en nuevos materiales con interesantes propiedades,⁶¹ destacando su empleo en la construcción de redes metalo-orgánicas.⁶⁸ Además, en los últimos años, la química de alquinos ha recibido un renovado interés en síntesis orgánica, debido al desarrollo de procesos eficientes de formación de enlaces carbono-heteroátomo y carbono-carbono basados en alquinos, tan útiles como los acoplamientos de Sonogashira,⁶⁹ la metátesis de alquinos y eninos,⁷⁰ los procesos de “clickchemistry”,⁷¹ la cicloisomerización de eninos⁷² o las adiciones enantioselectivas a grupos carbonilo,⁷³ entre otros.⁷⁴

Por otro lado, los alenos han sido considerados durante muchos años como compuestos inestables o simples curiosidades químicas. Sin embargo, hoy en día se

⁶⁸ a) M. Savonnet, D. Bazer-Bachi, N. Bats, J. Perez-Pellitero, E. Jeanneau, V. Lecocq, C. Pinel, D. Farrusseng, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, p. 4518; b) B. Zheng, J. Bai, J. Duan, L. Wojtas, M. J. Zaworotko, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, p. 748; c) E. Quartapelle-Procopio, S. Rojas, N. M. Padial, S. Galli, N. Masciocchi, F. Linares, D. Miguel, J. E. Oltra, J. A. R. Navarro, E. Barea, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, p. 11751.

⁶⁹ a) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46; b) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, p. 874; c) A. Corma, R. Juárez, M. Boronat, F. Sánchez, M. Iglesias, H. García, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, p. 1446.

⁷⁰ a) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, p. 4592; b) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, p. 1317; c) U. H. F. Bunz, *Science* **2005**, *308*, p. 216; d) R. R. Schrock, C. Czekelius, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, p. 55; e) B. Haberlag, X. Wu, K. Brandhorst, J. Grunenberg, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, p. 8868.

⁷¹ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, p. 2004.

⁷² a) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, p. 3326; b) L. Saya, G. Bhargava, M. A. Navarro, M. Gullías, F. López, I. Fernández, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, p. 9886.

⁷³ a) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, p. 2605; b) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, p. 963.

⁷⁴ a) C. A. de Parrodi, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4679; b) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, p. 581; c) Z. Shao, F. Peng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, p. 9566.

conoce que los alenos están presentes en más de 150 productos naturales, especialmente terpenoides y carotenoides, entre otros⁷⁵ (figura 9).

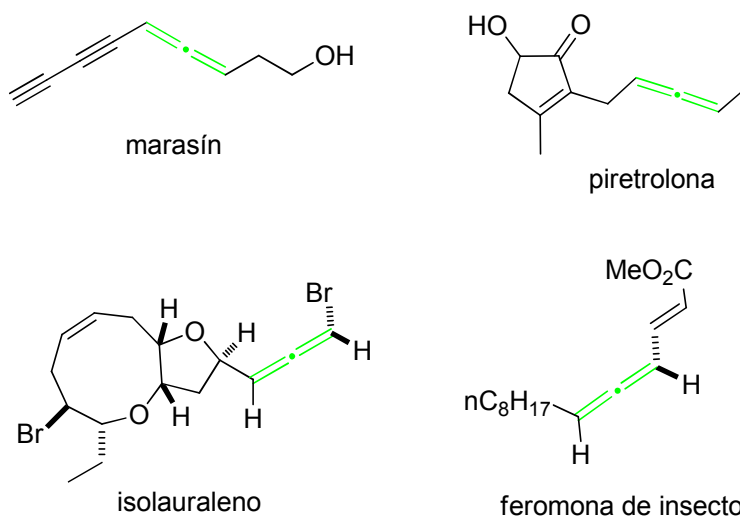


Figura 9. Productos naturales con la función aleno en su esqueleto.

Muchos productos naturales alénicos presentan numerosas actividades biológicas,^{75,76} la mayoría de ellas basadas en la inhibición enzimática, entre los que podemos encontrar amino ácidos alénicos, prostaglandinas, esteroides, etc., por lo que sugiere que podría ser interesante incluir un resto alénico en compuestos farmacológicamente activos.

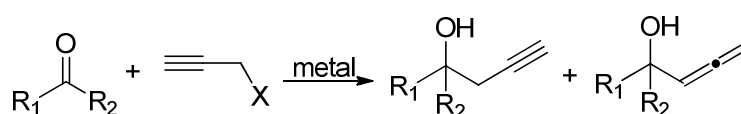
3.1.1. REACCIONES DE PROPARGILACIÓN TIPO BARBIER DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS

Una de las metodologías más comunes de introducir la función alquino en moléculas orgánicas es por propargilación de derivados carbonílicos. En este contexto, una metodología de propargilación tipo Barbier,^{78a} en la que sólo se necesita una reacción, es más eficiente que las propargilaciones tipo Grignard^{78b} que requieren la preparación previa del compuesto propargílico organometálico y el subsecuente acoplamiento con el derivado carbonílico. Esto es especialmente relevante en el caso de los haluros de propargilo, pues el reactivo de Grignard puede ser difícil de preparar con rendimientos aceptables.

⁷⁵ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, p. 1196.

⁷⁶ "Naturally Occurring Allenes": S.R. Landor in the *Chemistry of the Allenes* (Ed.: S.R. Landor), *Academic Press*, London, **1982**, p. 679.

Debido a la considerable relevancia sintética de las reacciones de propargilación,⁷⁷ se han ensayado diferentes metales para conseguir esta reacción a través de una estrategia tipo Barbier, incluyendo Mg,^{78c} Zn,⁷⁹ In,⁸⁰ Sn,⁸¹ Ce,⁸² Sm,⁸³ Li⁸⁴ y la destacable propargilación de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) basada en Cr,⁸⁵ entre otras.^{85d-e} Sin embargo, la mayor parte de los métodos descritos llevan a cabo la reacción en fase heterogénea, con los problemas que conlleva la activación del metal y la escasa reproducibilidad de los resultados. Por otra parte, en la mayor parte de los métodos descritos hasta ahora, se obtienen mezclas de alcoholes homopropargílicos y α -hidroxi-alenos (esquema 32).⁷⁷



Esquema 32. Reacción convencional de propargilación de compuestos carbonílicos.

A continuación comentaremos algunos ejemplos de algunas de las metodologías descritas según el metal empleado para su promoción.

- Promovidas por Zinc

En 1984, Yamamoto y col.⁸⁶ describieron la adición de un grupo propargilo a compuestos carbonílicos mediante el correspondiente complejo de propargil-Zn, siguiendo una estrategia tipo Grignard (esquema 33).

⁷⁷ C-H. Ding, X-L. Hou, *Chem. Rev.***2011**, *111*, p. 1914.

⁷⁸ C. Blomberg, *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*, Springer, Berlin, **1993**; b) V. Grignard, T. L. Yin, *Bull. Soc. Chim.* **1928**, *43*, p. 42; c) R. Baker, M. A. Brimble, *Tetrahedron Lett.***1986**, *27*, p. 3311.

⁷⁹ L. W. Bieber, M. F. da Silva, R. C. da Costa, L. O. S. Silva, *Tetrahedron Lett.***1998**, *39*, p. 3655.

⁸⁰ B. Alcalde, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.***2001**, *66*, p. 5208.

⁸¹ M. Banerjee, S. Roy, *Chem. Commun.***2003**, p. 534.

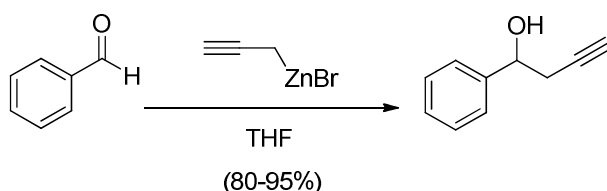
⁸² T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiera, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokohama, *J. Org. Chem.***1984**, *49*, p. 3904.

⁸³ P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, p. 2693.

⁸⁴ F. Mercier, R. Epztein, S. Holland, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, p. 690.

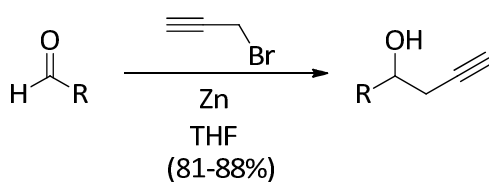
⁸⁵ a) M. Inoue, M. Nakada, *Org. Lett.***2004**, *6*, p. 2977; b) D. L. Usanov, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.***2010**, *49*, 8169; c) K. C. Harper, M. S. Sigman, *Science* **2011**, *333*, p. 1875. d) E. Favre, M. C. R. Gaudemar, *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1966**, *263*, p. 1543. e) Verniere, B. Cazes, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, p. 103.

⁸⁶ A. Yanagisawa, S. Habaue, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.***1989**, *54*, p. 5198.



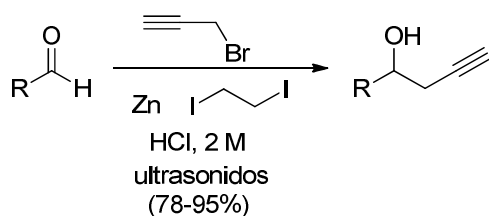
Esquema 33. Adición de bromuro de propargil-Zn a benzaldehído.

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 (esquema 34).⁸⁷



Esquema 34. Adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovida por Zn.

Otro ejemplo de reacciones de propargilación promovidas por Zn es el descrito por Wang, que usa 1,2-diiodoetano y ultrasonidos para la propargilación de aldehídos aromáticos y alifáticos en medio acuoso (esquema 35).⁸⁸



Esquema 35. Adición de bromuro de propargilo a aldehídos en medio acuoso.

- Promovidas por Sm

Los derivados de Sm (II) también han demostrado una notable capacidad a la hora de promover procesos radicalarios de formación de enlaces C-C.⁸⁹ Entre 1980 y 1982, Kagan y colaboradores publicaron adiciones tipo Barbier de haluros de propargilo sobre aldehídos⁹⁰ y cetonas⁸³ promovidas por SmI₂ en THF, con una cierta

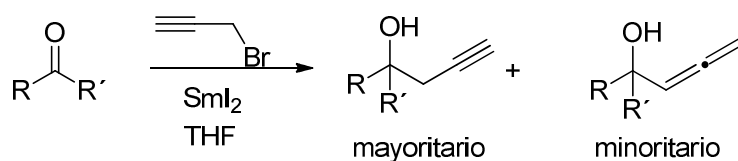
⁸⁷ C. Chen, D. Crich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, p. 1289.

⁸⁸ A. S. -Y. Lee, S. -F. Chu, Y. -T. Chang, S. -H. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, p. 1551.

⁸⁹ A. Krief, A. M. Laval, *Chem Rev.* **1999**, 99, p. 745.

⁹⁰ J. Souppe, J. L. Namy, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, p. 3497.

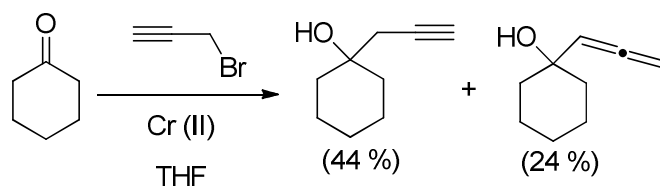
selectividad hacia el alcohol homopropargílico. En este caso el proceso transcurre en fase homogénea (esquema 36).



Esquema 36. Reacción de adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovida por Sm (II).

- Promovidas por Cr

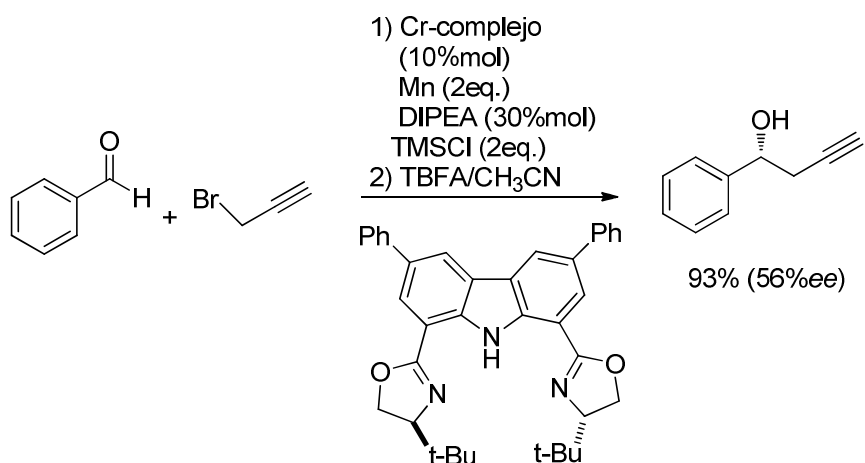
Las sales de Cr (II) también promueven las propargilaciones de aldehídos y raramente de cetonas, en la llamada reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi, aunque generalmente estas reacciones conducen a la obtención de mezclas de alcoholes homopropargílicos y alénicos.^{85e}



Esquema 37. Propargilación de cetonas mediada por cromo.

En el año 2004 se describió un proceso de propargilación enantioselectivo promovido por Cr (esquema 37), en el que se introducen ligandos quirales en la esfera de coordinación del cromo.⁹¹ Este constituye uno de los escasos ejemplos de propargilación enantio y regioselectiva descritos en bibliografía.

⁹¹ Masahiro, N. Masahisa, *Org. Lett.* **2004**, *17*, p. 2977.



Esquema 38. Ejemplo de propargilación enantioselectiva mediante la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi.

Ahora bien, como comentábamos al principio de este capítulo, estos metales generalmente tienen que ser usados en cantidades estequiométricas y son caros y poco respetuosos con el medio ambiente. Adicionalmente, muchos de ellos trabajan en fase heterogénea, lo cual puede hacer que los procesos no sean económicos, además de comprometer la reproducibilidad de los resultados y a menudo dar mezclas de alcoholes homopropargílicos y alcoholes alénicos.⁷⁷

3.1.2. ANTECEDENTES SINTÉTICOS HACIA ALENOS

Los alenos han demostrado ser útiles intermedios en síntesis orgánica,⁹² así como se ha encontrado que juegan un papel importante en la química de hidrocarburos.⁹³ Además, en las últimas décadas están presentando gran aplicación como bloques de construcción en síntesis orgánica, especialmente para reacciones de cicloadición y ciclación.⁹⁴ También, se están investigando las propiedades electrónicas y de coordinación de los alenos que originan estructuras curvadas.⁹⁵

Todas estas características que presentan los alenos han suscitado un gran interés en el contexto científico y se ha invertido un gran esfuerzo por conseguir

⁹² S. M. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, p. 2829.

⁹³ H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry: Syntheses, Concepts, Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p. 173.

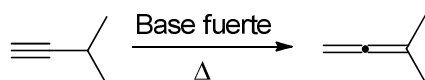
⁹⁴ a) G. A. Molander, E. P. Cormier, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, p. 2622; b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragonillo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, p. 783; c) F. López, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, p. 418; d) I. Alonso, H. Faustino, F. López, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, p. 11496; e) S. Yu, S. Ma, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, p. 5384; f) S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, p. 3128; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p. 3074.

⁹⁵ a) M. Alcarazo, C. W. Lehmann, A. Anoop, W. Thiel, A. Fürstner, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, p. 295. b) M. Melaimi, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8992; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, p. 8810. c) M. Alcarazo, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, p. 1839.

métodos de síntesis altamente eficientes. Además, al ser el único grupo funcional común en síntesis orgánica que posee quiralidad axial, estos esfuerzos se han extendido hacia el descubrimiento de nuevos métodos para la síntesis asimétrica de alenos.¹¹⁰ Tanto es así, que en los últimos años se han desarrollado numerosas metodologías hacia estos compuestos, mediante reacciones isomerización de alquinos,⁹⁶ síntesis mediada o catalizada por metales de transición,^{96a,97} apertura electrocíclica de anillos,^{98a} entre otros.^{98b-d} A continuación se comentarán, resumidamente, los métodos más generales de síntesis de alenos descritos en bibliografía.

- Síntesis de alenos por isomerización de alquinos

La isomerización de alquinos se puede conseguir mediante un reordenamiento por transferencia de protón, que resulta el método más común de isomerización. En este caso, se han de emplear altas temperaturas y medio básico fuerte, dependiendo su rendimiento de la naturaleza del sustituyente presente en el alquino (esquema 39).



Esquema 39. Isomerización de alquinos.

También podemos citar aquí la segunda metodología más importante hacia la síntesis de alenos, como es el reordenamiento sigmatrópico, incluyendo los reordenamientos [2,3]-sigmatrópicos utilizando derivados de azufre⁹⁹ y de fósforo,¹⁰⁰ y los reordenamientos [3,3]-sigmatrópicos de tipo Cope¹⁰¹ y Claisen¹⁰² (esquema 40).

⁹⁶ a) C. Aragoncillo, *An. Quím.* **2010**, *106*(4), 268; b) N. Krause, A. Hashmi, A., K. Stephen, *Modern Allene Chemistry* **2004**, *1*, p. 3.

⁹⁷ S. Yu, S. Ma *Chem. Commun.* **2011**, *47*, p. 5384.

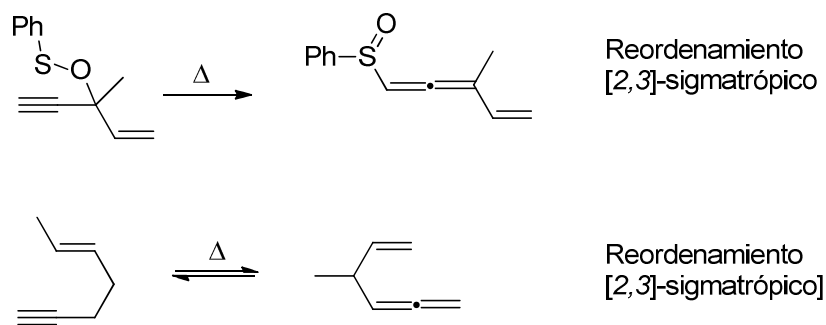
⁹⁸ a) J. E. Ezcurra, C. Pham, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, p. 4787; b) Transformación de alcoholes propargílicos: A. G. Myers, B. Zheng, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, p. 4492; c) Condensación de alquinos terminales promovida por Zn: M. Periasamy, N. Sanjeevakumar, M. Dalai, R. Gurubrahamam, P. O. Reddy, *Org. Lett.* **2012**, *14*, p. 2932. d) *Modern Allene Chemistry, Vol. 1* (Eds.: N. Krause and S. K. Hashmi). Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

⁹⁹ V. C. Christov, I. K. Ivanov, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, p. 2445.

¹⁰⁰ V. K. Brel, *Synthesis* **2001**, p. 1539.

¹⁰¹ S. Dai, R. S. Pappas, G. -F. Chen, Q. -X. Guo, J. T. Wang, F. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, p. 8759.

¹⁰² D. O. Spry, A. R. Bhala, *Heterocycles* **1986**, *24*, p. 1653.



Esquema 40. Reordenamiento sigmatrópico de eninos.

- **Síntesis de alenos mediante utilización estequiométrica de organometálicos**

Este método de síntesis utiliza cantidades estequiométricas de reactivos organometálicos no alénicos. Los mecanismos fundamentales por los que tiene lugar este tipo de reacción se pueden englobar en:

a) reacciones de sustitución nucleófila S_N2' de organocupratos a electrófilos propargílicos (que estén sustituidos por buenos grupos salientes).¹⁰³

b) adiciones 1,4 de especies organolíticas a eninos no funcionalizados.¹⁰⁴

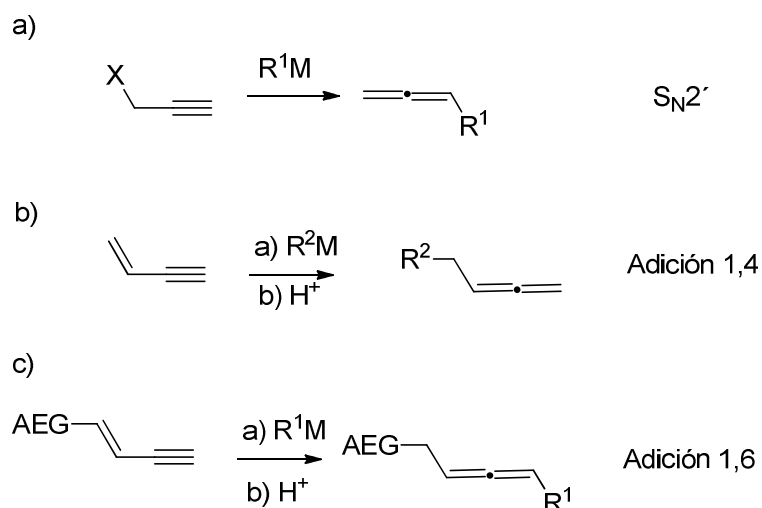
c) adiciones 1,6 de organocupratos a eninos con sustituyentes electro-aceptores.¹⁰⁵

En el esquema 41 se recoge los procedimientos de síntesis de alenos descritos anteriormente. Por lo general, este tipo de transformaciones se caracteriza por la elevada regioselectividad con la que se obtienen los productos alénicos.

¹⁰³ S. Thorand, F. Vögtle, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, p. 3721.

¹⁰⁴ a) D. Mesnard, J.-P. Charpentier, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *214*, p. 15; b) D. Mesnard, J.-P. Charpentier, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *214*, p. 23; c) M. Oestreich, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, p. 1881.

¹⁰⁵ a) N. Krause, G. Handke, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, p. 7229; b) G. Handke, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, p. 6037.



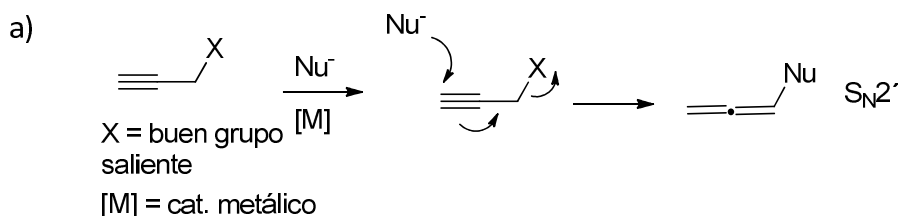
Esquema 41. Síntesis de alenos utilizando reactivos organometálicos no alénicos.
 R^1M = organocuprato; R^2M = derivado organolítico.

- Catálisis por metales de transición

Existen diferentes estrategias para la síntesis de alenos en presencia de cantidades catalíticas de metales de transición, entre las que destacan las siguientes:

a) Reacciones de sustitución nucleófila S_N2' en compuestos propargílicos.¹⁰⁶ Este proceso implica la salida de un buen grupo saliente en la posición propargílica, seguido de la entrada de un nucleófilo que genera la correspondiente especie alénica (esquema 42 (a)). Generalmente, los ejemplos descritos en la literatura utilizan catalizadores de paladio o de cobre.

b) Reacciones de adición 1,4 de hidrosilanos¹⁰⁷ o hidroboranos¹⁰⁸ a eninos conjugados, utilizando catalizadores de platino, rutenio o paladio (esquema 42 (b)).

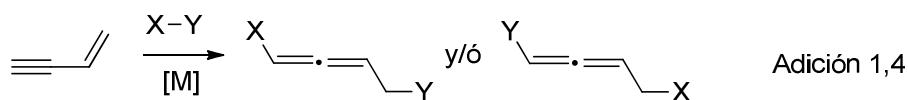


¹⁰⁶ Para algunos ejemplos seleccionados, véanse: a) P. Rona, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, p. 4733; b) P. Rona, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, p. 3289; c) T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, p. 5237.

¹⁰⁷ a) Y. Maruyama, K. Yamamura, I. Nakayama, K. Yoshiuchi, F. Ozawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, p. 1421; b) J. W. Han, N. Tokunaga, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, p. 12915.

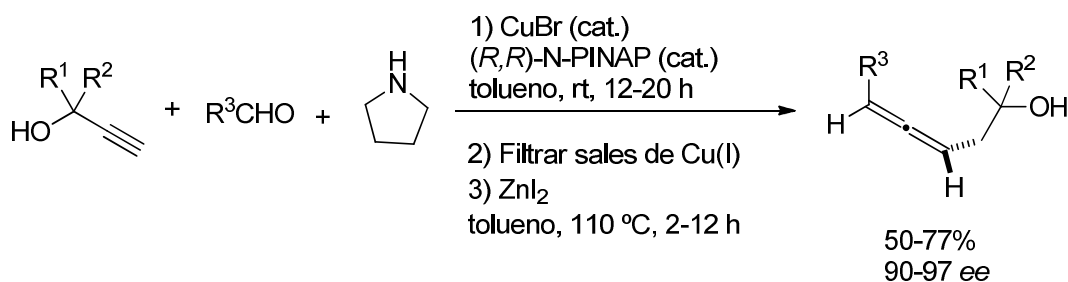
¹⁰⁸ a) M. Satoh, Y. Nomoto, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, p. 3789; b) Y. Matsumoto, M. Naito, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, p. 1468.

b)



Esquema 42. a) Síntesis de alenos utilizando cantidades catalíticas de metales de transición. **b)** Síntesis de alenos mediante adición 1,4 a eninos conjugados. X-Y = hidrosilano o hidroborano.

Cabe destacar en este punto, que en los últimos tres años se han desarrollado varias metodologías de síntesis de alenos quirales,¹⁰⁹ aunque aún son escasas teniendo en cuenta el gran número de catalizadores quirales que existen (tanto organometálicos, como organocatalíticos). Es por ello, que la síntesis de alenos quirales se encuentra en sus etapas más tempranas. A modo de ejemplo, se puede citar la síntesis de alenos quirales 1,3-disustituidos empleando cantidades catalíticas de Cu^I y (*R,R*)-N-PINAP seguido por eliminación mediada por Zn (esquema 43).¹¹⁰



Esquema 43. Síntesis de alenos quirales.

Como hemos comentado, no son muchas las metodologías de síntesis de alenos, y la mayoría transcurren a través de isomerización de alquinos, empleando bases fuertes y altas temperaturas, o empleando catalizadores perjudiciales para el medio ambiente, tóxicos o caros, y en condiciones de reacción bruscas, requisitos inconcebibles en la química del siglo XXI.

En este apartado de esta Tesis Doctoral, nos proponemos desarrollar un nuevo método para la introducción de grupos alquino y/o aleno en aldehídos y cetonas, catalizada por el complejo [TiCp₂Cl] a temperatura ambiente, bajo condiciones muy suaves de reacción, compatible con numerosos grupos funcionales, estudiando con

¹⁰⁹ R. K. Neff y D. E. Frantz *ACS Catal.* **2014**, *4*, p. 519.

¹¹⁰ Ye, J.; Li, S.; Chen, B.; Fan, W.; Kuang, J.; Liu, J.; Liu, Y.; Miao, B.; Wan, B.; Wang, Y.; Xie, X.; Yu, Q.; Yuan, W.; Ma, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, p. 1346.

detalle, el alcance y limitaciones de esta propargilación selectiva tipo Barbier de aldehídos y cetonas y la alenilación de aldehídos, catalizadas por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$. También, se presenta un estudio mecanístico sobre estas reacciones y el ciclo catalítico involucrado.

3.2. OBJETIVOS

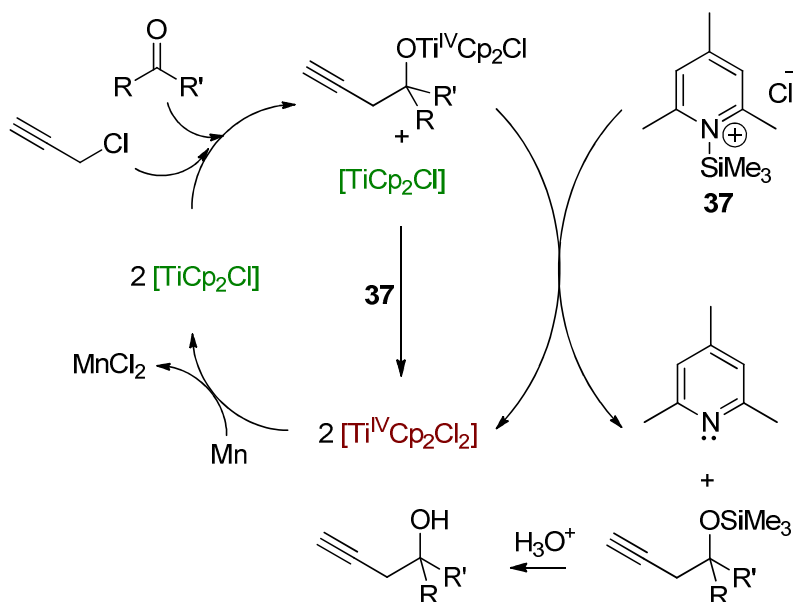
- 1.- Desarrollar una nueva reacción de propargilación intermolecular tipo Barbier catalizada por complejos de titanoceno (III) que sea altamente selectiva, que transcurra a temperatura ambiente bajo condiciones suaves, compatible con otros grupos funcionales y que reúna las condiciones de salubridad y respeto por el medio ambiente que son imprescindibles en la Química del siglo XXI.
- 2.- Desarrollar una nueva reacción de alenilación tipo Barbier intermolecular catalizada por cloruro titanoceno (III).
- 3.- Estudiar los mecanismos implicados en las reacciones contempladas en los objetivos 1 y 2.

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.3.1. SÍNTESIS SELECTIVA DE ALCOHOLES HOMOPROPARGÍlicos CATALIZADA POR CLORURO DE TITANOCENO (III)

Los alquinos terminales son intermedios muy útiles en síntesis orgánica, especialmente después del desarrollo de la reacción de acoplamiento de Sonogashira⁶⁹ y la alquínación de aldehídos enantioselectiva de Carreira, entre otros procesos.^{74a,111} Por lo tanto, nosotros comenzamos este trabajo estudiando la síntesis selectiva de alcoholes homopropargílicos con triple enlace terminal catalizada por [TiCp₂Cl].

Como se comentaba en la introducción general de la presente Tesis Doctoral, [TiCp₂Cl] puede ser generado fácilmente *in situ* por simple agitación de [TiCp₂Cl₂] comercial con Mn en polvo en THF, que es el procedimiento más conveniente desde un punto de vista práctico y ha sido elegido para el presente estudio. Por otra parte, con la ayuda del agente regenerador **37** de [TiCp₂Cl₂], formado por la combinación de TMSCl y 2,4,6-colidina, las propargilaciones catalizadas por cloruro de titanoceno (III), podrían llevarse a cabo con cantidades subestequiométricas de [TiCp₂Cl] (esquema 44).



Esquema 44. Ciclo catalítico anticipado para propargilaciones tipo Barbier inducidas por cloruro de titanoceno (III).

¹¹¹ a) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, p. 2605; b) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, p. 963.

Para confirmar esta hipótesis comenzamos tratando los aldehídos **50-61** con los haluros **48** y **49** en presencia de una mezcla de proporciones subestequiométricas de $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$ (0.2 eq.), el relativamente barato Mn en polvo (8 eq.), y una combinación de TMSCl (4 eq.) y 2,4,6-colidina (7 eq.) para formar el agente regenerador de titanoceno **37**. Aquí se debe destacar que ambos excesos de Mn y 2,4,6-colidina, pueden ser recuperados al final de los experimentos mediante un simple filtrado y extracción ácido-base, respectivamente. Posteriormente, tanto el Mn como la colidina recuperados pueden ser empleados en nuevas experiencias.

Hay que destacar que bajo condiciones catalíticas obtuvimos rendimientos de entre el 57% y el 99% de los alcoholes homopropargílicos secundarios **62-73** (Tabla 4). En todos los casos, el bromuro **48** proporcionó mejores rendimientos que el cloruro **49**. Una experiencia control en ausencia de titanio no proporcionó ningún producto de acoplamiento.

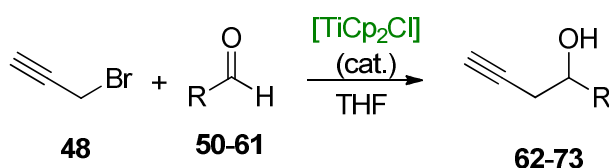
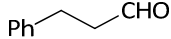
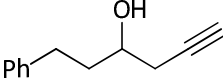
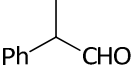
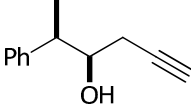
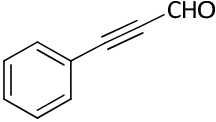
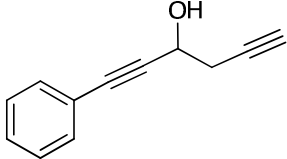
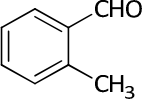
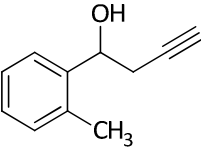
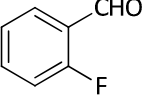
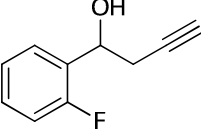
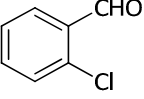
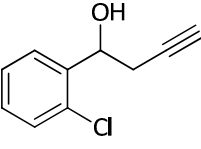
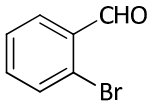
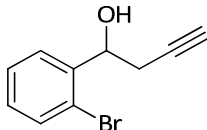
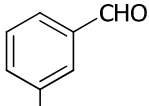
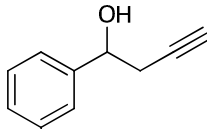
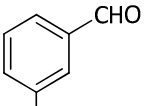
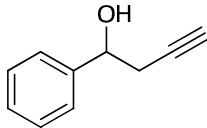
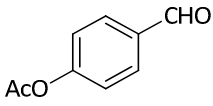
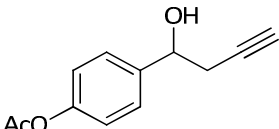


Tabla 4. Propargilación tipo Barbier de aldehídos catalizada por [TiClCp₂].

Entrada	Sustrato	X ^{a)}	Producto (rend.) ^{b)}
1	 50	48	 62 (57%)
2	 51	48	 63 (80%)^{c)}
3	 52	48	 64 (87%)
4	 53	48	 65 (90%)
5	 54	48	 66 (66%)
6	 55	48	 67 (57%)

Entrada	Sustrato	X ^{a)}	Producto (rend.) ^{b)}
7	 56	48	 68 (83%)
8	 57	48	 69 (94%)
9	 58	48	 70 (87%)
12	 61	48	 73 (72%)

^{a)} Haluro de propargilo que proporcionó el mejor rendimiento. ^{b)} En algunos casos, el alcohol homopropargílico estuvo acompañado por una cantidad menor del trimetilsilil éter, que fue fácilmente transformado en el alcohol libre (ver parte experimental). ^{c)} Mezcla *syn/anti* 9:1.

Los resultados resumidos en la Tabla 4 sugieren que este procedimiento puede llegar a ser un método general para la síntesis quimioselectiva de alquinos terminales a partir de aldehídos, evitando subproductos alénicos que, generalmente, se forman cuando se utilizan otros métodos de propargilación descritos previamente.^{77-83,85} Por otra parte, se observó una considerable estereoselectividad en la propargilación del aldehído α -sustituido **51** (tabla 4, entrada 2; relación de isómeros *syn/anti* 9:1), que puede ser explicado en base a la regla de Cram.¹¹² Podemos destacar que las

¹¹² F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2001**, part A, p. 174.

reacciones transcurren a temperatura ambiente, bajo condiciones suaves, compatibles con varios grupos funcionales, incluyendo alquinos, ésteres y fluoruros aromáticos, cloruros y bromuros. Por otro lado, las reacciones transcurrieron con buenos rendimientos cuando los aldehídos aromáticos tenían sustituyentes en *orto*, *meta* y *para*.

Los resultados resumidos en la Tabla 5 confirman que el procedimiento catalizado por Ti (III) es útil para la propargilación selectiva de cetonas alifáticas, aromáticas y cetonas α,β -insaturadas, dando alcoholes terciarios homopropargílicos con un rango de rendimientos entre 53% y 99%. En todos los casos, el cloruro **49** proporcionó mejores resultados que el bromuro **48** como pronucleófilo.

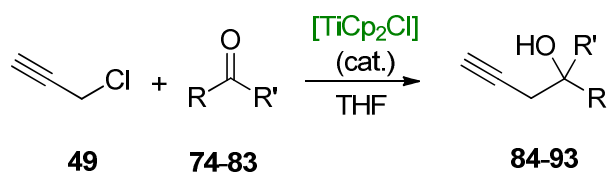
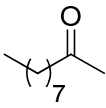
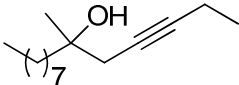
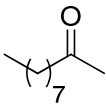
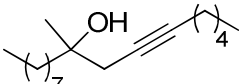
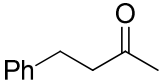
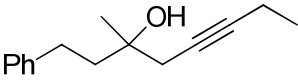

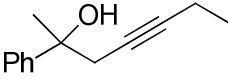
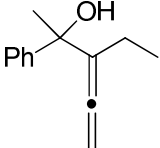
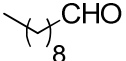
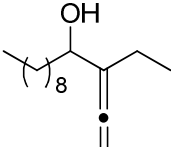
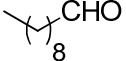
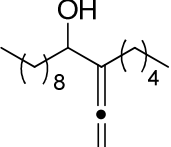
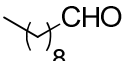
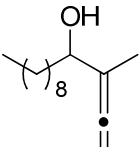
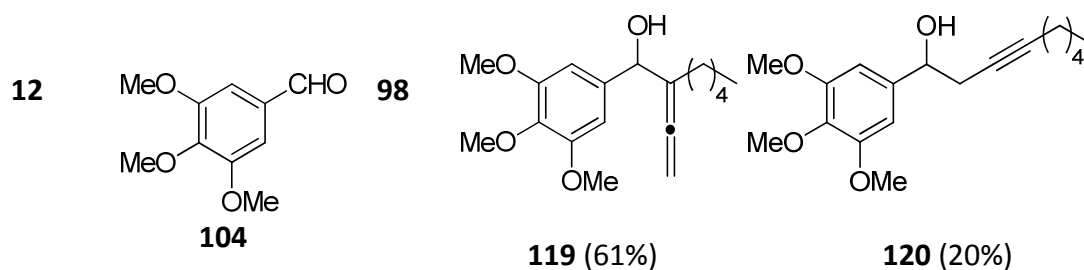
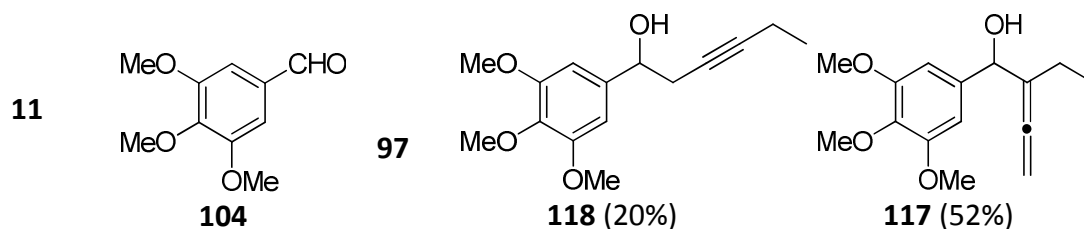
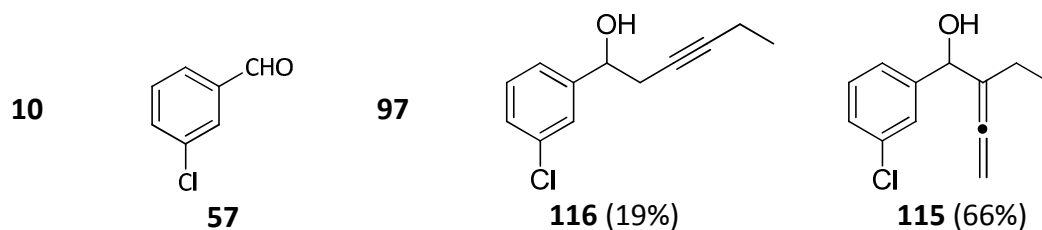
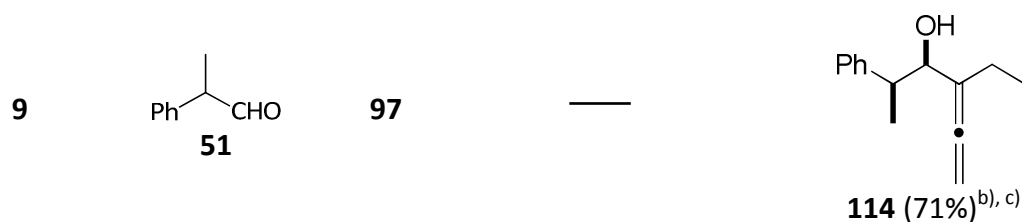
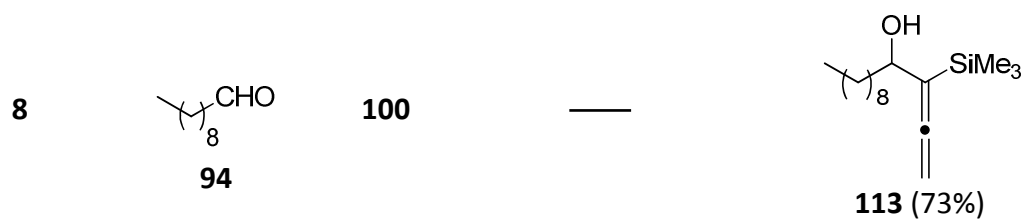


Tabla 5. Propargilación tipo Barbier de cetonas catalizada por [TiCp₂Cl].

Entrada	Sustrato	Haluro	Productos (rend.)	
1	 95	97	 105 (77%) ^{a)}	—
2	 95	98	 106 (79%)	—
3	 102	97	 107 (71%)	—
4	 103	97	 108 (58%)	 109 (20%)
5	 94	97	—	 110 (68%) ^{b)}
6	 94	98	—	 111 (91%) ^{b)}
7	 94	99	—	 112 (70%) ^{b)}

Continúa

Entrada	Sustrato	Haluro	Productos (rend.)
---------	----------	--------	-------------------

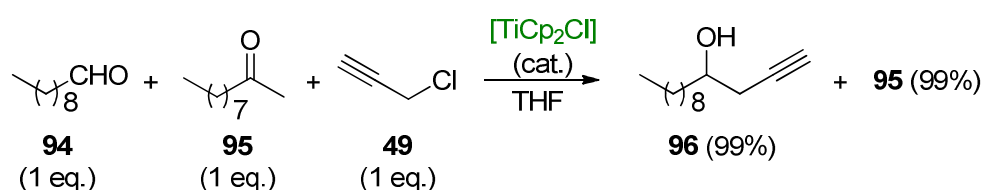


^{a)} Pronucleófilo que proporcionó el mejor rendimiento. ^{b)} En algunos casos, el alcohol homopropargílico estuvo acompañado por una cantidad menor del correspondiente trimetilsilil éter, que fue fácilmente transformado en el alcohol (ver parte experimental).

Debemos destacar que, de nuevo, no detectamos la formación de subproductos alénicos. Además, la regio y estereoselectividad de la propargilación de carvona catalizada por cloruro de titanoceno (III) **79** fue notable, dando solamente el producto **89**, derivado de la adición 1,2 axial. Es conocido que el estado de transición (ET) para la adición axial de nucleófilos organometálicos a ciclohexanonas es más bajo en energía que el ET para la adición ecuatorial.¹¹³ Esto es especialmente destacable en el caso de la carvona, que posee un impedimento estérico adicional en el plano ecuatorial derivado del grupo metilo.¹¹⁴ Por lo tanto, la estereoquímica resultante de nuestra propargilación sugiere que la reacción tiene lugar por una adición 1,2 de un derivado organometálico de titanoceno (III) voluminoso (ver discusión mecanística más abajo).

Por el contrario, un radical propargílico monodimensional, que debería ser menos sensible al impedimento estérico, posiblemente daría una mezcla de estereoisómeros.

La selectividad es una de las propiedades más deseables en el desarrollo de nuevos métodos en síntesis orgánica.^{115,138} Por lo que, ensayamos la capacidad de nuestros procesos para discriminar entre aldehídos y cetonas. Los resultados de este experimento de competencia mostrados en el esquema 45 indicaron que la propargilación de decanal **94** fue mucho más rápida que la de 2-decanona **95**. Este fenómeno podría ser explotado ventajosamente para la propargilación quimioselectiva de aldehídos en presencia de cetonas.



Esquema 45. Propargilación quimioselectiva de decanal catalizada por $[TiCp_2Cl]$.

¹¹³ Y.-D. Wu, K. N. Houk, J. Florez, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, p. 3656.

¹¹⁴ L. Zhao, D. J. Burnell, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, p. 3291.

¹¹⁵ B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, p. 259.

3.3.2. SÍNTESIS SELECTIVA DE ALCOHOLES HOMOPROPARGÍlicos INTERNOS Y α -HIDROXIALENOS CATALIZADA POR CLORURO DE TITANOCENO (III) A PARTIR DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

Una vez seguros de la utilidad sintética del método desarrollado para la síntesis de alcoholes homopropargílicos catalizada por cloruro de titanoceno (III), decidimos explorar la síntesis de alquinos internos. Para este propósito elegimos los haluros de propargilo sustituidos **97-101** como pronucleófilos. Tal y como esperábamos, la reacción entre las cetonas **95**, **102** y **103** con los haluros **97** y **98**, catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, principalmente generó los alquinos internos **105-108**, junto a una cantidad menor del aleno **109** en el caso de la cetona aromática **103** (Tabla 6, entradas 1-4). Por el contrario, la reacción de los aldehídos **51**, **57**, **94** y **104** con los pronucleófilos **97-101**, catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, inesperadamente dio los alenos **110-115**, **117**, **119** y **121** acompañados por una cantidad menor de los alquinos **116**, **118** y **120** en los casos de los aldehídos aromáticos **57** y **104** (Tabla 6, entradas 5-13). El inesperado comportamiento diferente de aldehídos y cetonas fue muy interesante y será discutido más adelante. Sin embargo, aparte de las consideraciones mecanísticas, se debe destacar que esta reacción constituye un nuevo y conveniente método para la síntesis eficaz de α -hidroxialenos a partir de aldehídos.

En este sentido, debemos destacar que los alenos están presentes en muchos productos naturales bioactivos y su síntesis química es difícil de lograr por otros métodos.⁷⁵ Por otra parte, nuestro procedimiento sólo requiere proporciones catalíticas del complejo de titanio, tiene lugar a temperatura ambiente, bajo condiciones muy suaves de reacción y es compatible con numerosos grupos funcionales.

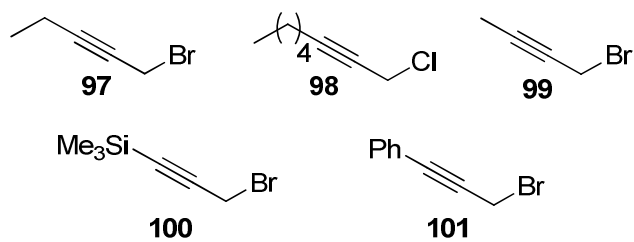
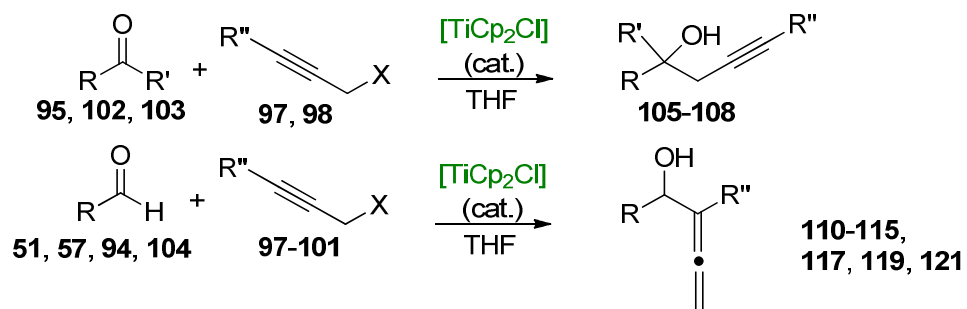
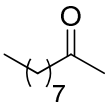
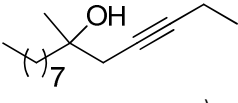
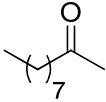
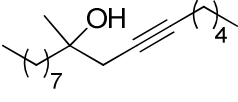
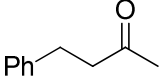
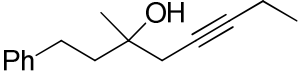

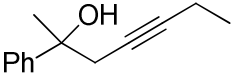
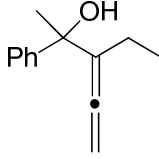
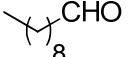
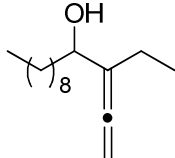
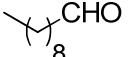
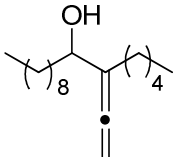
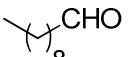
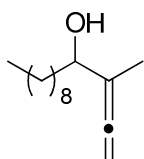
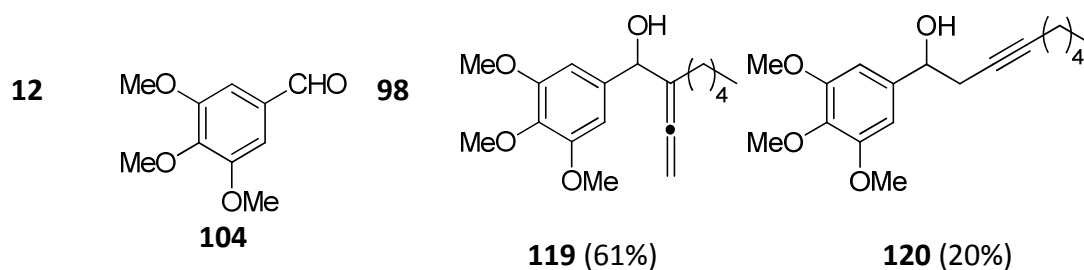
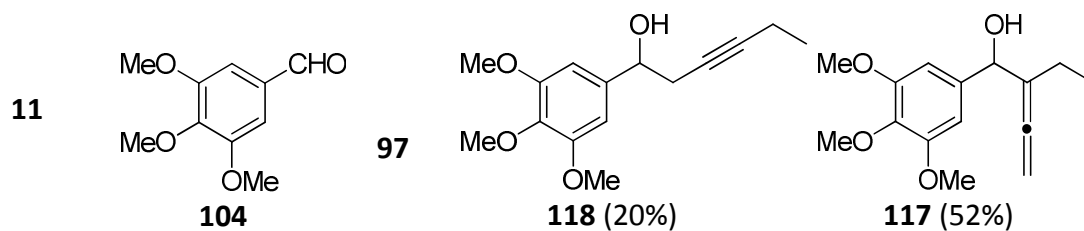
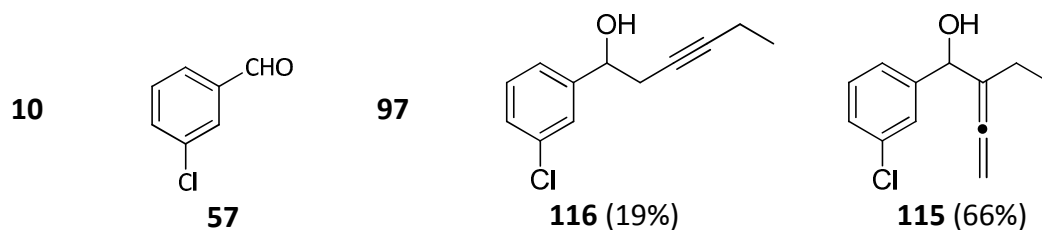
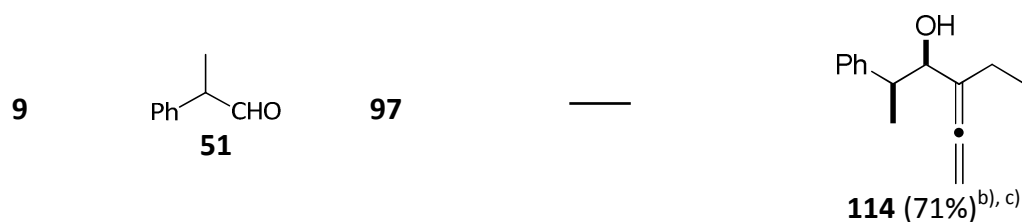
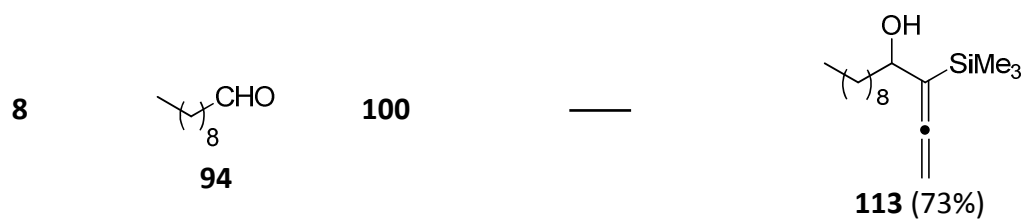


Tabla 6. Síntesis de alquinos internos y α -hidroxi-alenos catalizada por [TiCp₂Cl].

Entrada	Sustrato	Haluro	Productos (rend.)	
1	 95	97	 105 (77%) ^{a)}	—
2	 95	98	 106 (79%)	—
3	 102	97	 107 (71%)	—
4	 103	97	 108 (58%)	 109 (20%)
5	 94	97	—	 110 (68%) ^{b)}
6	 94	98	—	 111 (91%) ^{b)}
7	 94	99	—	 112 (70%) ^{b)}

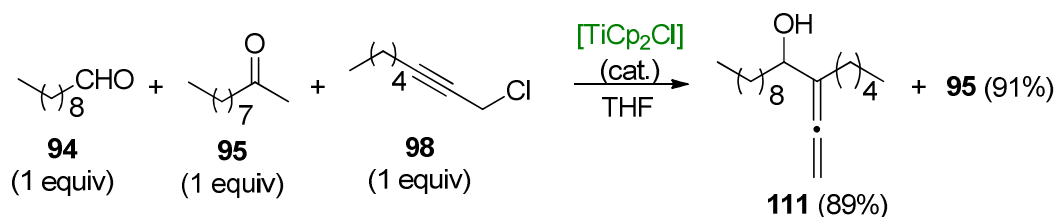
Continúa

Entrada	Sustrato	Haluro	Productos (rend.)
---------	----------	--------	-------------------



^{a)} Se detectaron trazas de aleno. ^{b)} Se detectaron trazas de alquino interno. ^{c)} Mezcla *syn/anti* 2:1.

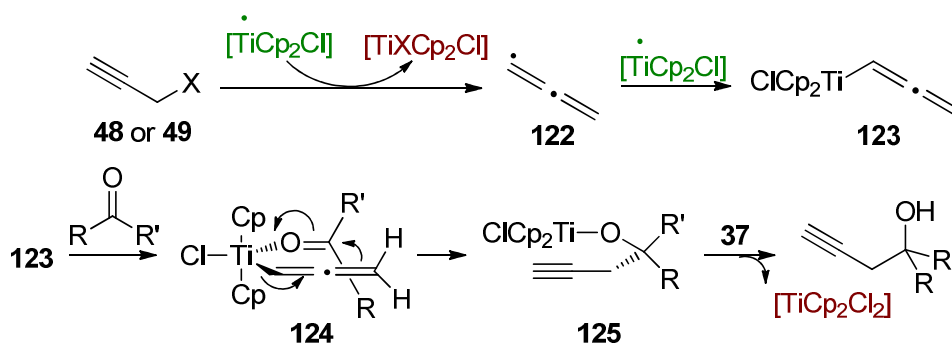
Finalmente, ensayamos la alenilación quimioselectiva catalizada por cloruro de titanoceno (III) de decanal en presencia de 2-decanona, usando el halo-alquino interno **98** como pronucleófilo (esquema 46). De esta manera obtuvimos un 89% de rendimiento del α -hidroxialeno **111**, mientras que la 2-decanona fue recuperada inalterada. Por otra parte, el alcohol homopropargílico **106**, potencialmente derivado de la cetona **95** no fue detectado. Estos resultados confirman que el método puede ser usado para la alenilación quimioselectiva de aldehídos en presencia de otros grupos funcionales, incluyendo cetonas.



Esquema 46. Alenilación quimioselectiva de aldehídos catalizada por [TiCp₂Cl].

3.3.3. ESTUDIOS MECANÍSTICOS Y DISCUSIÓN

Las reacciones catalizadas por Ti (III) de los haluros de propargilo terminales **48** y **49** con aldehídos y cetonas (Tablas 4 y 5), generan selectivamente alcoholes homopropargílicos en todos los casos ensayados. Estos resultados pueden ser razonados vía formación de un alenil radical **122** que sería atrapado por una segunda especie de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ para dar un complejo de alenil-titanio **123** que, finalmente, atacaría al correspondiente grupo carbonilo, a través de la formación del intermedio **124** (esquema 47), de una forma similar al que se propuso previamente para la propargilación de NHK.⁸⁵

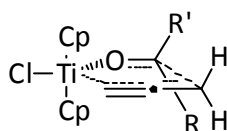


Esquema 47. Mecanismo propuesto para la formación selectiva de alcoholes homopropargílicos terminales.

Para comprobar esta hipótesis tratamos el cloruro de propargilo **49** con $[\text{TiClCp}_2]$ en THD- d_8 y en ausencia de compuesto carbonílico y, después de 1 hora de agitación, analizamos la mezcla de reacción por técnicas espectroscópicas. Así, el espectro de ^{13}C RMN mostró señales a 78.2 (CH_2), 122.2 (CH) y 218.1 (C) ppm que podrían ser asignadas a un complejo organometálico de alenil-titanoceno como **123**, lo que apoya el mecanismo propuesto en el esquema 47. Por otra parte, otras señales asignables a un potencial complejo de propargil-titanio no se observaron.

El mecanismo anterior también puede explicar la quimioselectividad observada hacia aldehídos (ver esquema 47). El estado de transición (ET) entre **124** y **125** presumiblemente involucraría seis electrones deslocalizados en una estructura plana (Figura 10). Desde un punto de vista termodinámico, esto podría representar una situación energéticamente favorable y, de hecho, las reacciones transcurren a temperatura ambiente proporcionando excelentes rendimientos. Sin embargo, en

cetonas ambos sustituyentes R y R' son grupos voluminosos alquilo o arilo y ambos están eclipsados con los átomos de hidrógeno vecinales. Por el contrario, en aldehídos R o R' es un átomo de hidrógeno y, por lo tanto, solamente un grupo alquilo o arilo está eclipsado. De esta manera, el impedimento estérico en el ET es más bajo para aldehídos y, consecuentemente, la energía de activación (E_a) es también más baja y la velocidad de reacción es mayor que para cetonas.

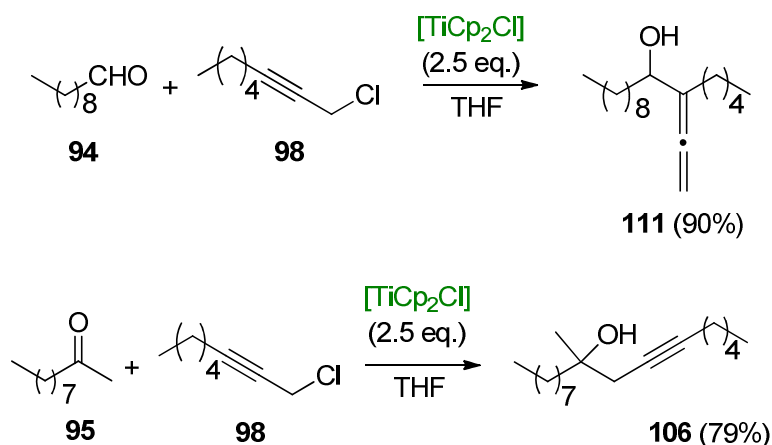


Cetonas, R, R' = alquilo o arilo
Aldehídos, R o R' = H

Figura 10. ET entre **124** y **125**.

El mecanismo mostrado en el esquema 47, sin embargo, no puede explicar la formación de los α -hidroxialenos **110-115**, **117**, **119** y **121** a partir de aldehídos (Tabla 6, entradas 5-13). Por lo tanto, decidimos aclarar el diferente comportamiento de aldehídos y cetonas en las reacciones con los pronucleófilos sustituidos **97-101**. Sin embargo, el sistema catalítico basado en cloruro de titanoceno (III) involucra muchas variables experimentales y, en consecuencia, estos resultados podrían llegar a ser demasiado complejos para ser interpretados de forma sencilla. Por lo tanto, decidimos ensayar las reacciones de decanal **94** y decanona **95** con el pronucleófilo sustituido **98**, promovido por cantidades estequiométricas de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, para evitar así la necesidad del agente regenerador de titanoceno **37** y simplificar el sistema de reacción (esquema 48). Afortunadamente, los resultados obtenidos bajo estas condiciones estuvieron estrechamente relacionados con los obtenidos con el sistema catalítico (Tabla 6, entradas 2 y 6). Estas observaciones no solamente nos permitieron usar un sistema más sencillo para los estudios mecanísticos, sino que también sugieren que las proporciones relativas de las formas monomérica y dimérica del complejo de titanoceno, en el equilibrio $2[\text{TiCp}_2\text{Cl}] \rightleftharpoons [(\text{TiCp}_2\text{Cl})_2]$,^{10,11,116} no afectan sustancialmente al mecanismo de la reacción.

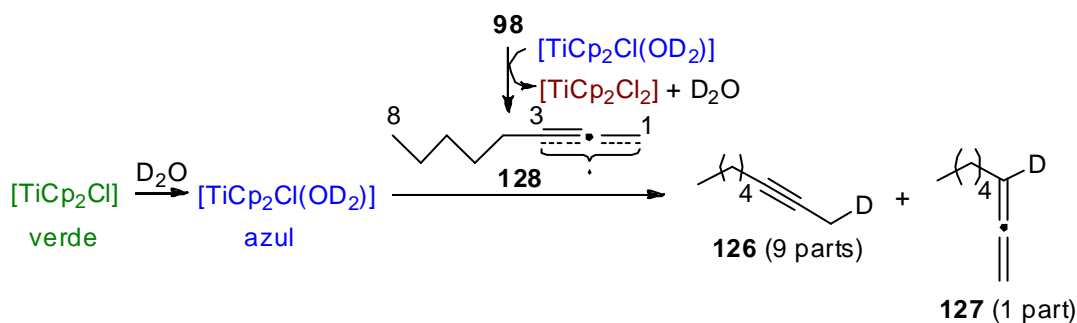
¹¹⁶ A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, p. 1359.



Esquema 48. Reacciones entre el aldehído **94** y la cetona **95** con el pronuclófilo **98** promovidas por cantidades estequiométricas de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

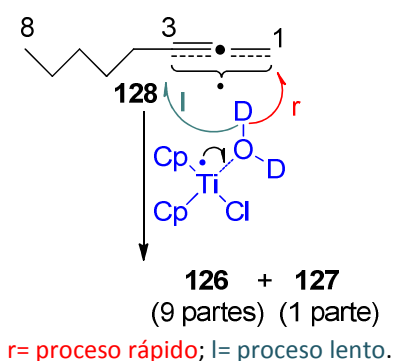
La formación de α -hidroxialenos a partir de aldehídos puede ser explicada por ataque directo de un radical alenilo, de una forma similar a lo que ocurre entre radicales prenilo y algunos aldehídos.²⁰ Por lo tanto, decidimos atrapar estos hipotéticos radicales alenilo. Como es conocido que diferentes tipos de radicales son reducidos por transferencia de átomo de hidrógeno (TAH) a partir de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OH}_2)]$,^{31a-c,117} tratamos el haluro de propargilo **98** con $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OD}_2)]$, preparado *in situ* a partir de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ y D_2O (esquema 49). De esta manera obtuvimos una mezcla 9/1 de los isotopómeros **126** y **127** con un índice de incorporación de deuterio (ID) mayor del 95% en ambos compuestos. Es notable que los posibles productos de dimerización no fueron detectados (análisis CG-EM), indicando que, bajo las condiciones experimentales empleadas, la transferencia de átomo de deuterio (TAD) fue más rápida que el acoplamiento radical-radical que habría llevado a la formación del dímero.

¹¹⁷ a) J. Jin, M., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, p. 7901; b) A. Gansuer, M. Behlendorf, A. Cangónul, C. Kube, J. M. Cuerva, J. Friedrich, M. van Gastel, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, p. 3320; *Agew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p. 3266.



Esquema 49. Reacción entre **98** y $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OD}_2)]$.

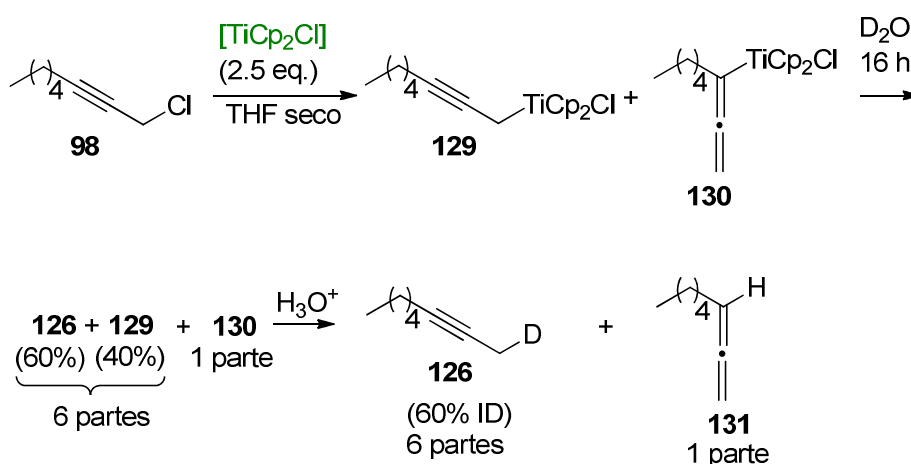
Hasta hoy día, esta es la primera evidencia experimental que sugiere que, en contraste a lo que ocurre con radicales bencílicos,^{31d} los radicales propargílicos pueden ser reducidos eficazmente por TAH del agua promovida por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$. Por otra parte, las proporciones relativas de **126/127** indican que la posición C-1 del radical **128** es más reactiva que la posición C-3 frente a $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OD}_2)]$ (esquema 50). En otras palabras, la energía de activación (E_a) de la TAD a C-1 es bastante más baja que la E_a de la TAD para C-3.



Esquema 50. TAD desde $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OD}_2)]$ al radical propargílico **128**.

Las observaciones anteriores ponen en duda la posibilidad de que un ataque radicalario sea el responsable de la principal formación de α -hidroxialenos a partir de aldehídos. Sin embargo, como se sabe que los aldehídos conjugados son más reactivos que los no conjugados frente a radicales libres generados por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$,²⁰ la posibilidad de que los alcoholes propargílicos minoritarios **116**, **118** y **120** (Tabla 6, entradas 10, 11 y 12) deriven del ataque del radical propargílico **128** a aldehídos aromáticos, no se puede descartar.

Una segunda forma de explicar la formación de los α -hidroxialenos **110-115**, **117**, **119** y **121** podría ser a través de intermedios organometálicos de tipo propargil-titanio. Para estudiar estos posibles intermedios organometálicos, tratamos el cloruro de propargilo **98** con una cantidad estequiométrica de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ y, cuando todo el producto de partida se consumió, se añadió D_2O y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. De esta manera, obtuvimos una mezcla 1/6 del aleno **131** y del alquino marcado con deuterio **126** (60% ID) (esquema 51).



Esquema 51. Deuterolisis del intermedio propargil-titanio **129**.

Estas observaciones indicaron que el complejo alenil-titanio **130** es inerte a la hidrólisis neutra con D_2O y mucho más robusto que el propargil-titanio **129**, que sufrió deuterolisis neutra en una proporción del 60%. En este contexto, programamos una serie de experimentos para tratar **98** con $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ y detener la reacción mediante hidrólisis ácida después de diferentes periodos de tiempo. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

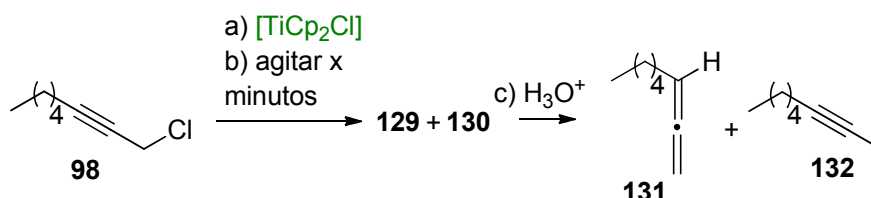
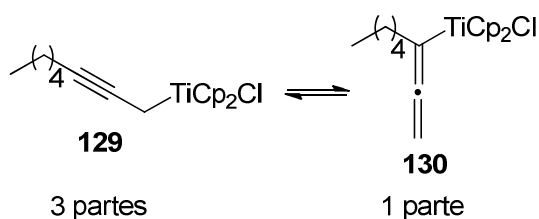


Tabla 7. Hidrólisis ácida de la mezcla **129/130** al cabo de diferentes períodos de tiempo.

Entrada	Minutos de agitación	Relación 131:132
1	0.5	1:1
2	2	1:1.5
3	10	1:2
4	30	1:3
5	60	1:3
6	120	1:3

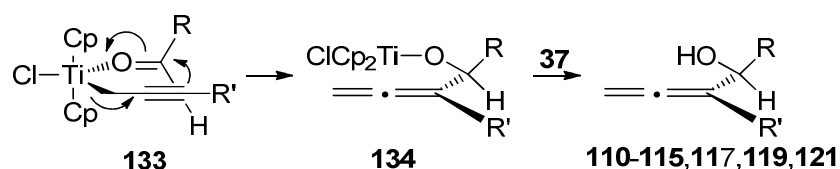
El análisis de la Tabla 7 sugiere que 30 segundos después de la adición de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, se había formado una mezcla equimolar de los complejos **129** y **130**. Esta mezcla evoluciona gradualmente hacia un equilibrio en el que **129** predomina por una proporción 3:1 (esquema 52). Este equilibrio se alcanza en menos de 30 minutos después de la adición de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$. Aunque el equilibrio entre los complejos de propargil-titanio y alenil-titanio ha sido postulado previamente,¹¹⁸ nuestros resultados representan la primera evidencia experimental que confirma esta hipótesis y determina las proporciones de **129/130** = 3:1 en el equilibrio.



Esquema 52. Equilibrios entre los complejos **129** y **130**.

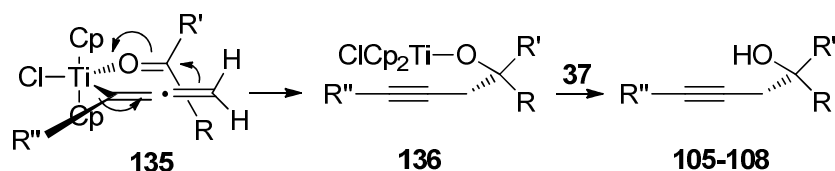
En este contexto, no es descabellado suponer que los α -hidroxialenos **110-115**, **117**, **119** y **121** podrían formarse por reacciones entre los complejos de propargil-titanio como **129** y los correspondientes aldehídos vía intermedios como **133**, como se muestra en el esquema 53.

¹¹⁸ T. Nakagawa, A. Kasatkin, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, p. 3207.



Esquema 53. Mecanismo propuesto para la formación selectiva de α -hidroxialenos a partir de aldeídos.

Sin embargo, las reacciones con las cetonas **95**, **102** y **103** proporcionaron principalmente los alcoholes homopropargílicos internos **105-108** (Tabla 6, entradas 1-4). La formación de estos alquinos no puede ser justificada vía intermedios como **133**. De hecho, estos productos podrían derivar de especies de alenil-titanio como **130** vía intermedios como **135** (esquema 54).



Esquema 54. Posible mecanismo para la formación selectiva de alcoholes homopropargílicos a partir de cetonas.

Parece que, en el caso de cetonas, un ET como **137** (Figura 11), derivado del ataque de la especie de propargil-titanio **129**, estaría energéticamente desfavorecida debido al impedimento estérico entre los grupo R, R' y R'', que estarían en una disposición "gauche". Así, un ET como **138** (derivado de **130**), en el que dicho impedimento estérico no existe, estaría energéticamente más favorecido, llevando principalmente a los alcoholes homopropargílicos **105-108**.



Figura 11. Posibles ET **137** y **138**.

En todo caso, la formación del producto minoritario **109** (Tabla 6, entrada 4) a partir del ataque de una especie propargil-titanio, vía un ET como **137**, no se puede descartar.

En resumen, [TiCp₂Cl] reacciona con haluros de alquilo no sustituidos (tales como **48** y **49**) dando un complejo de alenil-titanio **123** que, a su vez, ataca a aldehídos y cetonas para proporcionar exclusivamente alcoholes homopropargílicos terminales.

Por otro lado, [TiCp₂Cl] reacciona con haluros de propargilo sustituidos (tales como **97-101**) dando una mezcla en equilibrio de los complejos de alenil y de propargil-titanio (tales como **129** y **130**). Parece que los aldehídos reaccionan más rápido con la especie de propargil-titanio que con la de alenil-titanio, proporcionando así principalmente α -hidroxialenos.

3.4. PARTE EXPERIMENTAL

Los matraces de reacción y los disolventes empleados en estas reacciones se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de Ar durante aproximadamente 15 minutos. Intercaladamente, al matraz de reacción, se le aplica vacío (1 min. x 2 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión de argón hasta su finalización.

Procedimiento general para las propargilaciones y alenilaciones de aldehídos y cetonas no conjugados catalizadas por [TiCp₂Cl] (PG1).

Se añade THF desoxigenado (20 mL) a una mezcla del [TiCp₂Cl₂] comercial (0.2 mmol) y Mn en polvo (8 mmol), bajo atmósfera de Ar y la suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que toma un color verde-lima (después de unos 15 min). Entonces, se añade una disolución del aldehído o cetona (1mmol) y la 2,4,6-colidina (7 mmol) en THF (1 mL), y TMSCl (4 mmol). Posteriormente, se añade lentamente el correspondiente haluro de propargilo (2 mmol) en THF (1 mL) durante 1 h y la mezcla se agita durante 6 horas más. Entonces se detiene la reacción con HCl 2 N y se elimina el disolvente orgánico. El residuo se disuelve en AcOEt, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina. Los productos fueron purificados de los residuos por cromatografía flash sobre silica gel (hexano/AcOEt), generando los productos **62**, **63**, **84-87**, **105-107** y **110-114** con los rendimientos recogidos en las Tablas 4, 5 y 6. En algunos experimentos se observa la formación de diferentes proporciones de trimetilsilil éteres. En estos casos, el residuo se disuelve en THF (20 mL) y se agita con Bu₄NF (10 mmol) durante 2 horas. La mezcla se diluye con AcOEt, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente.

Procedimiento general para las propargilaciones y alenilaciones de aldehídos y cetonas conjugados catalizadas por [TiCp₂Cl] (PG2).

Se añade THF desoxigenado (20 mL) a una mezcla del [TiCp₂Cl₂] comercial (0.2 mmol) y Mn en polvo (8 mmol), bajo atmósfera de Ar y la suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que toma un color verde-lima (después de unos 15 min). Entonces, se añade lentamente una disolución de 2,4,6-colidina (7 mmol) y TMSCl (4 mmol) en THF. Posteriormente, se añade una disolución del aldehído o cetona (1 mmol) junto con el

correspondiente haluro de propargilo (2 mmol) en THF (2 mL) durante 1 h y la mezcla se agita durante 6 horas más. Entonces se detiene la reacción mediante adición de HCl 2 N y se elimina el disolvente orgánico. El residuo se somete a cromatografía flash sobre sílica gel (hexano/AcOEt), generando los productos **64-73, 88-93, 108, 109 y 115-121** con los rendimientos recogidos en las Tablas 4, 5 y 6. En algunos experimentos se observa la formación de diferentes proporciones de trimetilsilil éteres. En estos casos, el residuo se disuelve en THF (20 mL) y se agita con Bu₄NF (10 mmol) durante 2 horas. La mezcla se diluye con AcOEt, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente.

Acoplamiento quimioselectivo del cloruro de propargilo (49) con decanal (94) en presencia de 2-decanona (95), catalizado por [TiCp₂Cl].

Se añade THF (20 mL) desoxigenado y seco a una mezcla de [TiCp₂Cl₂] (32 mg, 0.13 mmol) y Mn en polvo (282 mg, 5.13 mmol) bajo una atmósfera de Ar y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que toma un color verde-lima (después de unos 15 min). Entonces, se añade una disolución de decanal (100 mg, 0.64 mmol), 2-decanona (100 mg, 0.64 mmol), 2,4,6-colidina (621 mg, 5.13 mmol) en THF (2 mL), y TMSCl (279 mg, 2.56 mmol). Posteriormente, se añade lentamente el cloruro de propargilo (49 mg, 0.64 mmol) en THF (1 mL) durante 1 hora y la disolución se agita durante 6 horas más. Entonces se detiene la reacción mediante adición de HCl 2 N y se elimina el disolvente orgánico. El residuo se diluye en AcOEt, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía flash (hexano/AcOEt 9:1) para dar **96** (124.4 mg, 99% de rendimiento) y 2-decanona (99% recuperado).

Acoplamiento quimioselectivo del cloruro de propargilo (98) con decanal (94) en presencia de 2-decanona (95), catalizado por [TiCp₂Cl].

Se añade THF (20 mL) desoxigenado y seco a una mezcla de [TiCl₂Cp₂] (0.2 mmol) y Mn en polvo (8 mmol) bajo una atmósfera de Ar y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que toma un color verde-lima (después de unos 15 min). Entonces, se añade TMSCl (4 mmol) y, posteriormente se añade también una disolución de decanal y 2-decanona (1 mmol de cada uno), 1-cloro-2-octino (1 mmol) y 2,4,6-colidina (7 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agita durante 4 horas más a temperatura ambiente.

La reacción se detiene por adición de una disolución saturada de KHSO_4 y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía flash para dar **111** (89% de rendimiento) y 2-decanona (91% recuperado).

Acoplamiento entre decanal (50) y el cloruro de propargilo (98), promovido por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

Se añade THF (20 mL) desoxigenado y seco a una mezcla de $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$ (2.5 mmol) Mn en polvo (8 mmol) bajo una atmósfera de Ar y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que toma un color verde-lima (después de unos 15 min). Posteriormente se añade una disolución de decanal (1 mmol) en THF (1 mL) y, seguidamente, se añade lentamente el cloruro de propargilo **98** (2 mmol) en THF (1 mL) durante 1 hora y la mezcla se agita durante 6 horas más. La reacción se detiene con HCl 2 N y se elimina el disolvente orgánico. El residuo se diluye en AcOEt, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente. Este residuo se somete a cromatografía flash sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5) para dar un 90% de rendimiento del α -hidroxialeno **111**.

Acoplamiento entre 2-decanona (95) y el cloruro de propargilo (98), promovido por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

Se añade THF (20 mL) desoxigenado y seco a una mezcla de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ (2.5 mmol) Mn en polvo (8 mmol) bajo una atmósfera de Ar y la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que toma un color verde-lima (después de unos 15 min). Posteriormente se añade una disolución de 2-decanona **95** (1 mmol) en THF (1 mL) y, seguidamente, se añade lentamente el cloruro de propargilo **98** (2 mmol) en THF (1 mL) durante 1 hora y la mezcla se agita durante 6 horas más. La reacción se detiene con HCl 2 N y se elimina el disolvente orgánico. El residuo se diluye en AcOEt, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente. Este residuo se somete a cromatografía flash sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5) para dar un 79% de rendimiento del alcohol homopropargílico **106**.

Reducción del haluro (98) por [TiCp₂Cl(OD₂)] generado *in situ*.

Se añade THF (20 mL) desoxigenado y seco a una mezcla de [TiCp₂Cl₂] (2.5 mmol) Mn en polvo (8 mmol) bajo una atmósfera de Ar y se agita la suspensión a temperatura ambiente hasta que toma un color verde-lima (después de unos 15 min) y, entonces, se añadió D₂O (50 mmol). Así, la disolución se vuelve azul oscuro y se agita durante 15 minutos más. Posteriormente, se añade lentamente una disolución de **98** (1 mmol) en THF (1 mL) durante 5 minutos y la mezcla se agita durante 16 horas. La suspensión se diluye con Et₂O. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se elimina disolvente para dar una mezcla del producto marcado con deuterio **126** (9 partes) y **127** (1 parte) (análisis por ¹H RMN y CG-EM).

Deuterolisis del complejo de propargil-titanio 129.

Se añade THF (20 mL) desoxigenado y seco a una mezcla de [TiCl₂Cp₂] (2.5 mmol) Mn en polvo (8 mmol) bajo una atmósfera de Ar y se agita la suspensión a temperatura ambiente hasta que toma un color verde-lima (después de unos 15 min). Entonces, se añade lentamente una disolución de **98** (1 mmol) en THF (1 mL) durante 5 minutos. La reacción se agita hasta que todo el producto de partida se consume (análisis CCF). Entonces, se añade D₂O (50 mmol) y la disolución se agita durante 16 horas más. La reacción se detiene con HCl 2 N y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina para dar una mezcla del producto marcado con deuterio **126** (ID 60%) (6 partes) y del aleno **131** (1 parte) (análisis por ¹H RMN y CG-EM).

Hidrólisis ácida de la mezcla de complejos 129 y 130 al cabo de diferentes períodos de tiempo.

Seis experimentos independientes se realizaron como sigue: se añade THF desoxigenado y seco (porciones de 20 mL) a seis mezclas de [TiCp₂Cl₂] (2 mmol) y Mn en polvo (8 mmol) bajo una atmósfera de Ar y se agitaron las suspensiones a temperatura ambiente hasta que tomaron un color verde-lima (después de unos 15 min). Entonces, se añaden las disoluciones de **98** (1 mmol) en THF (1 mL) y las reacciones se agitan durante 0.5 minutos, 2 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 60 minutos, o 120 minutos. Después de estos períodos de tiempo, las reacciones se paran con HCl 2N y se diluyen con Et₂O. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan

con Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se eliminan para dar seis mezclas de los hidrocarburos **131** y **132** en las proporciones mostradas en la Tabla 7.

Descripción espectroscópica de los productos obtenidos

Los compuestos se aislaron como muestras puras. Los desplazamientos químicos de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y EM se detallan a continuación.

Los compuestos **62**,^[1] **63**,^[2] **64**,^[3] **65**,^[4] **66**,^[5] **67**,^[6] **68**,^[7] **69**,^[8] **70**,^[9] **72**,^[10] **85**,^[11] **86**,^[12] **88**,^[13] **91**,^[14] **112**,^[15] son conocidos y los productos **131** y **132** son comerciales. Sus espectros de RMN coinciden con aquellos previamente publicados y/o por los descritos por las muestras comerciales.

Alcohol homopropargílico secundario 71: Siguiendo PG2, el compuesto **71** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 ppm (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, 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 ppm (CH₃). EMAR (ES): *m/z* calculado para C₁₂H₁₃O₃ [M+H]⁺: 205.0865; encontrado: 205.0857.

Alcohol homopropargílico secundario 73: Siguiendo PG2, el compuesto **73** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 ppm (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, 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 (CH₂), 21.1 ppm (CH₃). EMAR (ES): *m/z* calculado para C₁₂H₁₃O₃ [M+H]⁺: 205.0865; encontrado: 205.0862.

Alcohol homopropargílico terciario 84: Siguiendo PG1, el compuesto **84** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ: 2.27 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.80-1.40 ppm (m, 18H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 80.7 (C), 74.8 (C), 71.4 (CH), 33.5 (CH₂), 32.1 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.1 (CH₂), 23.6 (CH₂), 21.3 ppm

(CH₂). EMAR (ES): m/z calculado para C₁₃H₂₂ONa [M+Na]⁺: 217.1568; encontrado: 217.1563.

Alcohol homopropargílico terciario 87: Siguiendo PG1, el compuesto **87** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, 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 (CH₂), 40.9 (CH₂), 39.6 (CH₂), 32.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.3(CH₃), 25.7 (CH₃) 25.6 (CH₃), 23.3(CH₃), 22.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 17.62 (CH₃), 17.60 (CH₃), 15.9 ppm (CH₃). EMAR (ES): m/z calculado para C₁₆H₂₅ [M+H-H₂O]⁺: 217.1956; encontrado: 217.1953. *: Mezcla de los isómeros *cis/trans*.

Alcohol homopropargílico terciario 89: Siguiendo PG2, el compuesto **89** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (sólo las señales del del estereoisómero 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 ppm (br t, J = 12.2, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 148.7 (C), 136.6 (C), 125.0 (CH), 109.4 (CH₂), 80.4 (C), 72.8 (C), 71.8 (CH), 40.6 (CH₂), 39.6 (CH), 31.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 20.8 (CH₃), 16.9 ppm (CH₃). EMAR (ES): m/z calculado para C₁₃H₁₈ONa [M +Na]⁺: 213.1255; encontrado: 213.1251.

Alcohol homopropargílico terciario 90: Siguiendo PG2, el compuesto **90** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 ppm (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, 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 (CH₂), 29.0 ppm (CH₃). EMAR (ES): m/z calculado para C₁₃H₁₃O [M+H]⁺: 185.0966; encontrado: 185.0968.

Alcohol homopropargílico terciario 92: Siguiendo PG2, el compuesto **92** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 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 ppm (br s, 3H). ^{13}C RMN (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 (CH₂), 26.9 ppm (CH₃). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 177.0471; encontrado: 177.0467.

Alcohol homopropargílico terciario 93: Siguiendo PG2, el compuesto **93** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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, $J = 16.7$ 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 ppm (t, $J = 2.6$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (125 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 (CH₂), 31.1 (CH₂), 29.5 ppm (CH₂). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ = 155.0861; encontrado: 155.0855.

Alcohol homopropargílico interno 105: Siguiendo PG1, el compuesto **105** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (300 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 ppm (d, $J = 13.5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 85.2 (C), 75.8 (C), 71.9 (C), 41.5 (CH₂), 33.0 (CH₂), 32.1 (CH₂), 30.4 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 26.5 (CH₃), 24.2 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.3 (CH₃), 12.7 ppm (CH₂). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 225.2218; encontrado: 225.2212.

Alcohol homopropargílico interno 106: Siguiendo PG1, el compuesto **106** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 ppm (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 83.7 (C), 76.1 (C), 71.7 (C), 41.2 (CH₂), 32.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.7 (CH₂), 26.2 (CH₃), 24.0 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.2 (CH₂), 18.7 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 ppm (CH₃). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267.2688; encontrado: 267.2693.

Alcohol homopropargílico interno 107: Siguiendo PG1, el compuesto **107** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (400 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 ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 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 ppm (CH_2). EMAR (ES): m/z calculado para H_{21}O $[M+H]^+$: 217.1592; encontrado: 217.1591.

Alcohol homopropargílico interno 108: Siguiendo PG2, El compuesto **108** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (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 ppm (CH_2). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ $[M+H]^+$: 189.1279; encontrado: 189.1274.

α -Hidroxicualeno 109: Siguiendo PG2, el compuesto **109** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 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 ppm (CH_3). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ $[M+H]^+$: 189.1279; encontrado: 189.1273.

α -Hidroxicualeno 110: Siguiendo PG1, el compuesto **110** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 ppm (br t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 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 ppm (CH_3). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}$ $[M+H]^+$: 225.2218; encontrado: 225.2215.

α -Hidroxi- β -metilaleno 111: Siguiendo PG1, el compuesto **111** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 ppm (m, 6H). ^{13}C RMN (125 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 ppm (CH_3). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}$ [$M+\text{H}$] $^+$: 267.2664; encontrado: 267.2657.

α -Hidroxi- β -metilaleno sililado 113: Siguiendo PG1, el compuesto **113** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 ppm (s, 9H). ^{13}C RMN (125 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 ppm (CH_3). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{63}\text{OSi}_2$ [$Mx_2+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$: 519.4417; encontrado: 519.4437.

α -Hidroxi- β -metilaleno *syn* 114: Siguiendo PG1, el compuesto **114** (mezcla 2:1 *syn/anti*) fue obtenido como un aceite incoloro ^1H RMN (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 (quintuplete $J = 7.2$ 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 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 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 ppm (CH_3). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}$ [$M + \text{H}$] $^+$: 203.1436; encontrado: 203.1432.

α -Hidroxi- β -metilaleno *trans* 114: Siguiendo PG1, el compuesto **114** (mezcla 2:1 *syn/anti*) fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 (quintuplete, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 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

(CH₃), 12.0 ppm (CH₃). EMAR (ES): m/z calculado para C₁₄H₁₉O [M+H]⁺: 203.1436; encontrado: 203.1441.

α-Hidroxi-aleno 115: Siguiendo PG2, el compuesto **115** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 ppm (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) 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 (CH₂), 73.4 (CH), 20.5 (CH₂), 11.7 ppm (CH₃). EMAR (ES): m/z calculado para C₁₂H₁₄ClO [M+H]⁺: 209.0733; encontrado: 209.0741.

Alcohol homopropargílico interno 116: Siguiendo PG2, el compuesto **116** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.40 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 4.81-4.78 (m, 1H), 2.62 (ddt, J = 16.5, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.55 (ddt, J = 16.5, 7.7, 2.4 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 2.18 (dt, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 1.14 ppm (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 144.6 (C), 134.0 (C), 129.3 (CH), 127.6 (CH), 125.8 (CH), 123.6 (CH), 85.2 (C), 74.5 (C), 71.6 (CH), 29.8 (CH₂), 13.8 (CH₃), 12.1 ppm (CH₂). EMAR (ES): m/z calculado para C₁₂H₁₄ClO [M+H]⁺: 209.0733; encontrado: 209.0739.

α-idroxi-aleno 117: Siguiendo PG2, el compuesto **117** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 ppm (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 203.9 (C), 152.87 (C), 152.86 (C), 137.7 (C), 109.8 (C), 103.7 (CH), 80.3 (CH₂), 74.3 (CH), 60.8 (CH₃), 56.1 (CH₃), 21.0 (CH₂), 12.0 ppm (CH₃). EMAR (ES): m/z calculado para C₁₅H₂₀O₄Na [M+Na]⁺: 287.1259; encontrado: 287.1252.

Alcohol homopropargílico interno 118: Siguiendo PG2, el compuesto **118** fue obtenido como un aceite incoloro; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 ppm (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 152.9 (C) 138.3 (C), 102.5 (CH), 84.8 (C), 75.1 (C), 72.5 (CH), 60.6 (CH₃), 55.8 (CH₃), 30.0 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.2 ppm (CH₂). EMAR (ES): m/z calculado para C₁₅H₂₀O₄Na [M+Na]⁺: 287.1259; encontrado: 287.1252.

α -Hidroxicialeno 119: Siguiendo PG2, el compuesto **119** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 ppm (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (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 ppm (CH_3). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 329.1729; encontrado: 329.1720.

Alcohol homopropargílico interno 120: Siguiendo PG2, el compuesto **120** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 ppm (t, $J = 6.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 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 ppm (CH_3). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 329.1729; encontrado: 329.1720.

α -Hidroxicialeno 121: Siguiendo PG2, el compuesto **121** fue obtenido como un aceite incoloro; ^1H RMN (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 ppm (br s, 6H). ^{13}C RMN (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 ppm (CH_3). EMAR (ES): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$: 335.1259; encontrado: 335.1260.

Alquino marcado con deuterio 126. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (sólo señales distintivas con respecto a **132**): 2.15-2.05 (m, 2H), 1.76 ppm (m, 2H).

Aleno marcado con deuterio 127. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (sólo señales distintivas con respecto a **131**): 4.65 ppm (br s, 2H).

Alquino 132. ^1H RMN (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).

Aleno 131. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.06 (quintuplete, $J = 6.8$ 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 ppm (t, $J = 6.2$ Hz, 3H).

4 SÍNTESIS DE ALENOS EXOCÍCLICOS CATALIZADA POR [TiCp₂Cl]

4.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En el capítulo 3 de esta memoria se ha tratado la importancia de los compuestos alénicos ya que, como decíamos, se encuentran en numerosos productos naturales⁷⁵ con actividad biológica,⁷⁶ por lo que resultaría interesante incluir este grupo funcional en fármacos para aumentar su actividad. Sin embargo, hemos visto que, estos compuestos, han sido tratados como simples curiosidades químicas, y sus métodos de síntesis son escasos y/o presentan inconvenientes.⁹⁶⁻⁹⁸ Debido a las interesantes propiedades que presentan estos compuestos,^{76,92-95} decidimos desarrollar, en aquel apartado, una metodología general de síntesis de alenos mediante adición intermolecular de haluros de alquino interno a aldehídos, bajo condiciones suaves, compatible con muchos grupos funcionales y respetuosa con el medio ambiente.^{22b} Una vez lograda la metodología de síntesis de alenos acíclicos, y debido a la importancia que presentan estos compuestos, tanto por la presencia en muchos productos naturales activos,⁷⁶ como por su valioso empleo como bloques de construcción en síntesis orgánica,⁹⁴ nos animamos a desarrollar una nueva reacción para incluir la fracción alénica en posición exocíclica, ya que este tipo de esqueleto también está presente en numerosos compuestos de interés,⁷⁵ como son: la cetona “grasshopper”, el carotenoide mimulaxantin, los terpenoides icariside B₁ y citroside A (figura 12).¹¹⁹ Además, resultan ser intermedios reactivos para la preparación de otros compuestos de interés, como es el caso del aleno exocíclico **139** (figura 13).

¹¹⁹ M. Ito, Y. Yamano, S. Sumiya, A. Wada, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, p. 939.

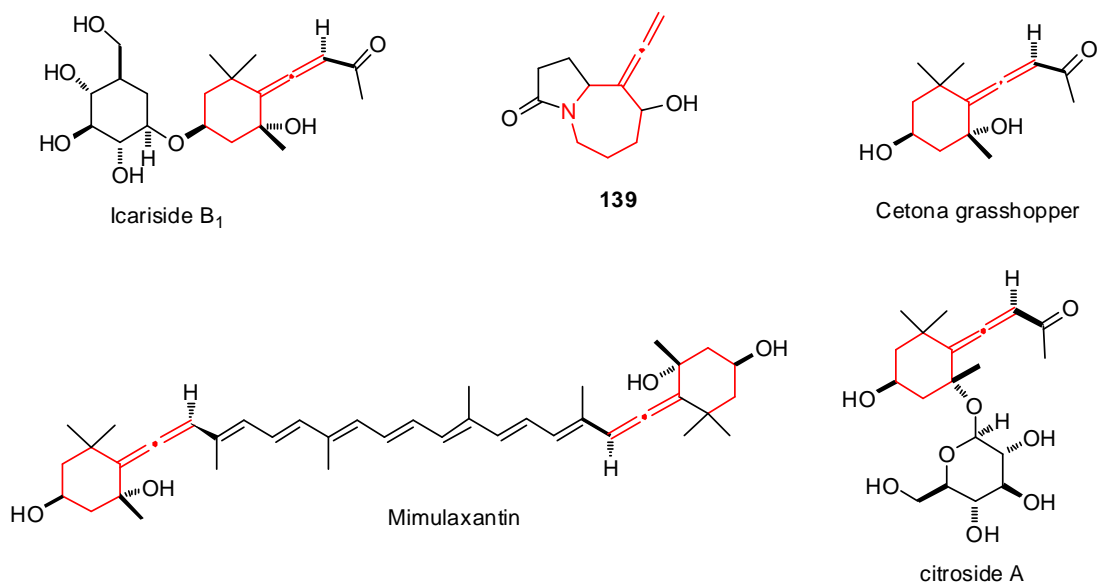


Figura 13. Estructura química de alenos exocíclicos.

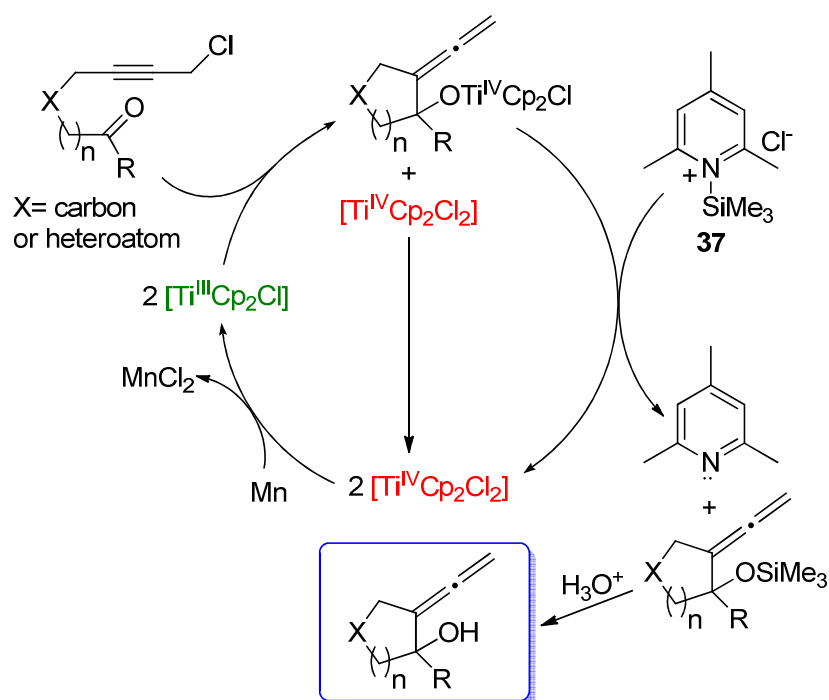
Hay que destacar que, aunque existe un creciente interés en química farmacéutica y contemporánea por el grupo funcional aleno, no existe hoy día un método general sencillo para la síntesis de alenos exocíclicos de forma fácil. Por tanto, describiremos en este apartado, una ciclación tipo Barbier de haluros propargílicos, catalizada por $[TiCp_2Cl]$. Esta reacción novedosa de formación de enlaces C-C proporciona carbociclos y heterociclos de cinco, seis y siete miembros con el grupo funcional aleno exocíclico. Además, este procedimiento se puede realizar de forma enantioselectiva, como veremos.

4.2. OBJETIVOS

- 1.- Desarrollar una nueva reacción de ciclación tipo Barbier para la síntesis de anillos de cinco, seis y siete miembros con el grupo funcional aleno en posición exocíclica.
- 2.- Desarrollar una nueva reacción de ciclación tipo Barbier para la síntesis enantioselectiva de alenos exocíclicos.

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el apartado 3 de este capítulo, desarrollamos una nueva reacción de formación de alcoholes alénicos mediante condensación entre aldehídos y haluros de propargilo interno, catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.^{22b} Esta observación nos llevó a concebir la posibilidad de desarrollar una ciclación sostenible, catalizada por cloruro de titanoceno (III), hacia alenos exocíclicos, empleando nuestro agente regenerador de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ **37**, para cerrar el ciclo catalítico (esquema 52).



Esquema 52. Ciclo catalítico anticipado para la síntesis de alenos exocíclicos catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

Para comprobar esta hipótesis, se trató el aldehído **140** con una cantidad subestequiométrica de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ (0.2 eq.), Mn en polvo, y una combinación de Me_3SiCl y 2,4,6-colidina para formar el agente regenerador de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ **37**. Como se esperaba, obtuvimos un rendimiento aceptable del 74% del aleno exocíclico **152** (tabla 8, entrada 1).

Tabla 8. Ciclación tipo Barbier, catalizada por [TiCp₂Cl], de los haluros de propargilo **140-151**.

Entrada	Sustrato	Producto ^{a)} (Rdto.)
1	<p>140</p>	<p>152 (74%)</p>
2	<p>141</p>	<p>153 (85%)</p>
3	<p>142</p>	<p>154 (65%)</p>
4	<p>143</p>	<p>155 (87%)^{b)}</p>
5	<p>144</p>	<p>156 (77%)</p>
6	<p>145</p>	<p>157 (76%)</p>

Continúa

Entrada	Sustrato	Producto ^{a)} (Rdto.)
7	<p>146</p>	<p>158 (88%)</p>
8	<p>147</p>	<p>159 (81%)</p>
9	<p>148</p>	<p>160 (75%)</p>
10	<p>149</p>	<p>161 (48%)^{c)}</p>
11	<p>150</p>	<p>162 (48%)^{c)} 163 (24%)^{d)}</p>
12	<p>151</p>	<p>164 (90%)</p>

^{a)} alcohol estuvo acompañado a veces por una pequeña cantidad del correspondiente trimetilsilil éter, el cual fue transformado fácilmente en el alcohol. ^{b)} Sólo se formó el diastereómero *cis*. ^{c)} Rendimiento aislado de **162**. ^{d)} Rendimiento aislado de **163**.

A continuación, el tratamiento de la cetona **141**, bajo las mismas condiciones, proporcionó un buen rendimiento del 85% del alcohol alénico terciario **153** (tabla 8, entrada 2). Este resultado fue gratificante a la vez que inesperado, ya que las condensaciones intermoleculares, catalizadas por cloruro de titanoceno (III), entre haluros de propargilo y cetonas siempre llevaron a la formación de alcoholes homopropargílicos.²² Esta reacción intermolecular, probablemente proceda a través de un complejo organometálico de alquil-Ti^{IV}, el cual ataca al grupo carbonilo de las cetonas para formar alquinos lineales.^{22b} Por el contrario, la reacción intramolecular (ciclación) sólo proporciona alenos exocíclicos, debido probablemente, a que la ciclación alternativa hacia la formación de alquinos endocíclicos estaría fuertemente desfavorecida por impedimento estérico.

La ciclación de la indanona **143**, catalizada por [TiCp₂Cl], proporcionó el vinilideno tricíclico **155** con un buen rendimiento (87%) (tabla 8, entrada 4). Hay que destacar que sólo se formó el estereoisómero *cis*. Además, el grupo OH que de nuevo se forma, que ocupa una posición bencílica, terciaria y alénica, permaneció en el producto de ciclación **155** y no se detectó ningún producto de deshidratación del mismo, destacando la suavidad de las condiciones experimentales. Además, el buen rendimiento obtenido confirma la compatibilidad del método con anillos aromáticos.

Una vez se confirmó la capacidad del cloruro de titanoceno (III) para catalizar las ciclaciones 5-*exo* hacia alenos exocíclicos, decidimos ensayar las ciclaciones 6-*exo*, porque estos procesos pueden facilitar el acceso hacia interesantes terpenoides y carotenoides escasos en la naturaleza, los cuales poseen una o dos unidades de viniliden-ciclohexano en sus moléculas.⁶⁹ Así, el tratamiento del aldehído **144** con cantidades subestequiométricas de [TiCp₂Cl] dio el viniliden-ciclohexanol esperado **156** (tabla 8, entrada 5). Sin embargo, cuando se trató la cetona **145**, bajo las mismas condiciones, se obtuvo la lactona bicíclica **157** (tabla 8, entrada 6). El proceso de lactonización que lleva hacia la formación de **157** puede ser provocado, posiblemente, por la tendencia de los grupos metilo a ocupar una disposición ecuatorial, empujando así al alcohol terciario hacia la proximidad espacial del correspondiente grupo metil-éster *cis*, aunque también deberíamos tener en cuenta la posible capacidad del [TiCp₂Cl] para facilitar procesos de lactonización.²⁰ Por otro lado, la ciclación catalizada

por [TiCp₂Cl] de la fenilsulfona **146** proporcionó, limpiamente, el cicloalcohol **158** con un rendimiento del 88% (tabla 8, entrada 7).

Esta metodología se podría extender hacia una síntesis fácil de heterociclos oxigenados conteniendo un aleno en posición exocíclica, para así proporcionar estructuras de tetrahidrofurano o tetrahidropirano con aleno exocíclico. Para ello tratamos las cetonas **142** y **147** con el complejo de titanoceno (III), dando los correspondientes productos de ciclación **154** y **159** con altos rendimientos (tabla 8, entradas 3 y 8, respectivamente).

La capacidad para incrementar, eficientemente, la complejidad molecular, es una de las propiedades más valoradas de los nuevos métodos en síntesis orgánica.¹²⁰ En este contexto, la ciclación de la ciclohexanona **148**, catalizada por [TiCp₂Cl], dio un 81% de rendimiento del bicicloalcohol **160**, el cual contiene el aleno exocíclico esperado (tabla 8, entrada 9), confirmando así la utilidad del método para preparar carbociclos puenteados. Como podemos ver, se aumentó la complejidad molecular en tan solo una etapa, destacando el potencial sintético del método.

Por otra parte, los anillos de siete miembros son clasificados, a menudo, como anillos comunes debido a que presentan una tensión relativamente baja.¹²¹ Esto no es sorprendente, ya que estos anillos se encuentran frecuentemente en la naturaleza, en donde pueden aparecer formando parte de esqueletos carbonados de diferentes alcaloides y terpenoides.¹²² Sin embargo, comparados con los anillos de cinco y seis miembros, los métodos para la síntesis de anillos de siete miembros son aún escasos.¹²³ En este contexto, la ciclación del aldehído **149**, catalizada por [TiCp₂Cl], proporcionó el cicloheptanol **161** con un 75% de rendimiento (tabla 8, entrada 10). Sin embargo, la ciclación de la cetona **150** dio el alcohol terciario **162** acompañado de una pequeña cantidad de la lactona bicíclica **163** (72% de rendimiento total) (tabla 8, entrada 11). Así, parece ser que el grupo metilo *pseudo*-ecuatorial de **162** tiene menos

¹²⁰ B. M. Trost, in *Handbook of Green Chemistry*, Vol. 7 Green Processes, Green Synthesis (Ed: P. T. Anastas), WILEY-VCH, Weinheim, **2012**, p. 1.

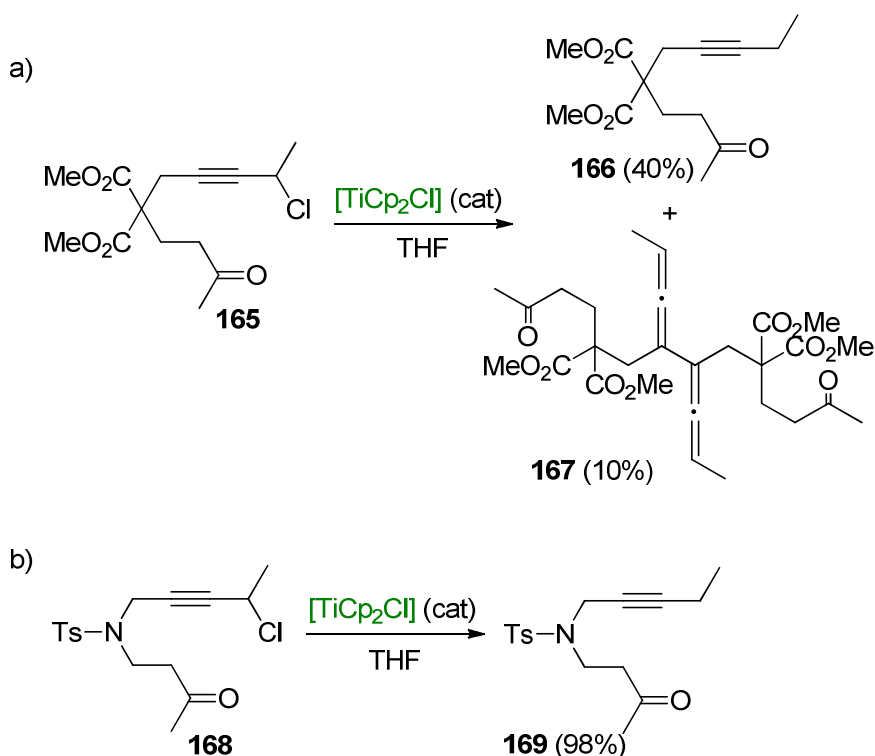
¹²¹ E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*. Wiley-Interscience: New York, **2001**.

¹²² J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, *Natural products: their chemistry and biological significance*, Longman Scientific & Technical: Harlow, U.K., **1994**.

¹²³ 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*, p. 14911, y referencias incluidas.

capacidad para promover la lactonización que el grupo metilo en posición ecuatorial del alcohol de seis miembros, precursor de la lactona **157** (ver tabla 8, entrada 6). Otra vez, la sustitución de los grupos éster por sulfonas en **151**, evitó la lactonización, y se obtuvo el cicloheptanol **164** con un rendimiento excelente del 90% (tabla 8, entrada 12).

Una vez vimos que los haluros de propargilo primarios demostraron ser sustratos adecuados para la síntesis de alenos exocíclicos, nos propusimos a tratar los haluros secundarios. Sin embargo, cuando tratamos el haluro propargílico secundario **165** con una cantidad subestequiométrica de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, nos dio el alquino deshalogenado **166** (40% de rendimiento) acompañado de una pequeña cantidad del aleno dimérico **167** y no se detectó ningún producto de ciclación. De la misma forma, cuando se hizo reaccionar el haluro **168** similar al anterior, se obtuvo el alquino deshalogenado **169** sin la formación de producto de ciclación¹²⁴ (esquema 53).



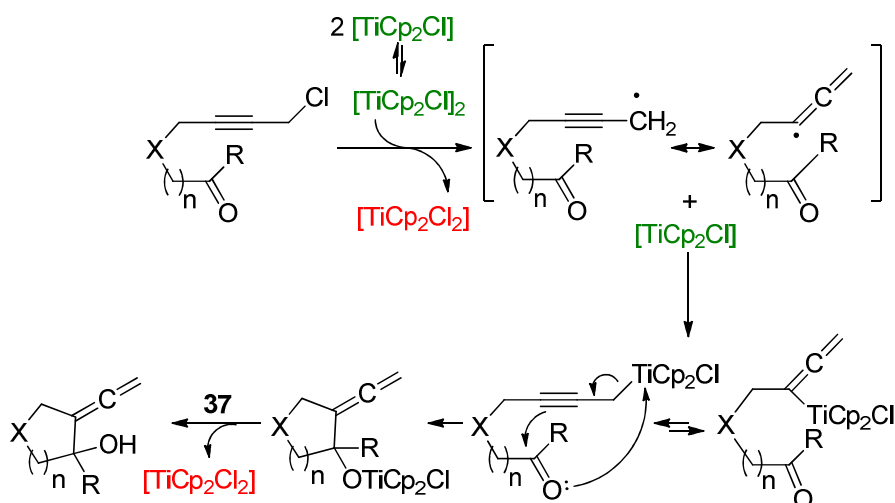
Esquema 53. Deshalogenación reductora de los haluros de propargilo secundarios **165** y **168** catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

¹²⁴ Resultado obtenido por la Doctoranda Dña. Natalia Muñoz Padial.

Estos resultados que mostraron los haluros de propargilo secundarios fueron inesperados y, como consecuencia, abordamos el estudio mecanístico involucrado en los procesos de ciclación hacia alenos exocíclicos.

4.3.1. ESTUDIO MECANÍSTICO

Sobre la base de nuestra experiencia previa en propargilaciones intermoleculares,²² formulamos la hipótesis de que el mecanismo de ciclación tendría lugar en tres etapas, (i) generación del radical, (ii) acoplamiento radicalario con una segunda especie de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ para formar un complejo organometálico de propargil- Ti^{IV} y (iii) adición nucleofílica al grupo carbonilo para completar el proceso de ciclación, seguido por la regeneración del catalizador mediante **37** (esquema 54).

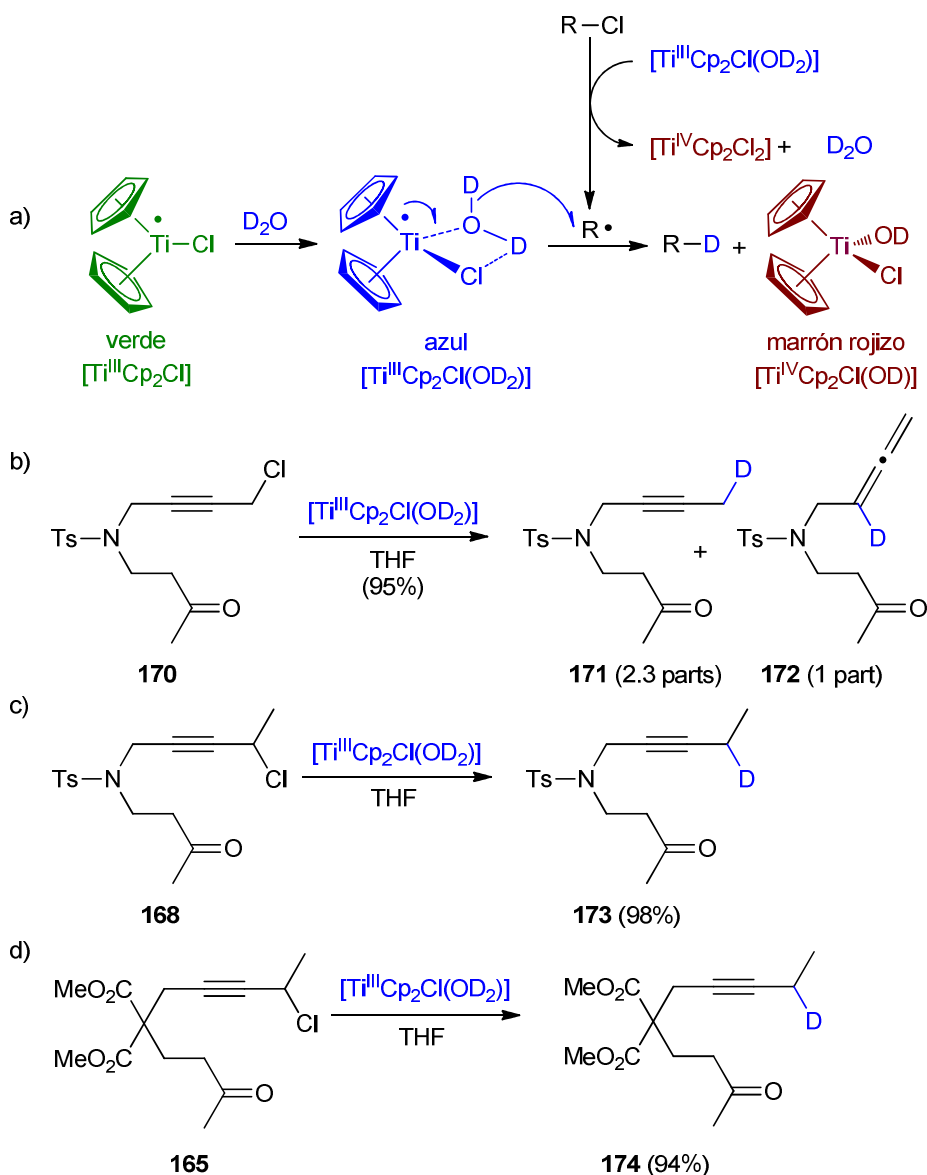


Esquema 54. Mecanismo hipotético para la ciclación tipo Barbier de haluros de propargilo catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

En una primera etapa, el radical propargílico se generaría por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ y/o la especie dimérica $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]_2$.^{117,125} Se conoce bien que los radicales libres son reducidos por transferencia de átomo de hidrógeno (TAH) desde el agua a través del aqua-complejo $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OH}_2)]$,^{29,53} un fenómeno que puede ser usado para estudiar los radicales libres usando el aqua-complejo $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OD}_2)]$ como marcador de deuterio.^{22b} Para atrapar el radical propargílico, que presumiblemente se forma en la primera

¹²⁵ El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), generado *in situ* por agitación de $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$ commercial con Zn o Mn en polvo en THF, existe como una mezcla en equilibrio del monómero $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ y la especie dinuclear $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]_2$; ver: a) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, p. 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*, p. 2041; Para mayor claridad, representamos normalmente este complejo como $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, excepto en los casos en los que el carácter dimérico de la especie involucrada sea relevante.

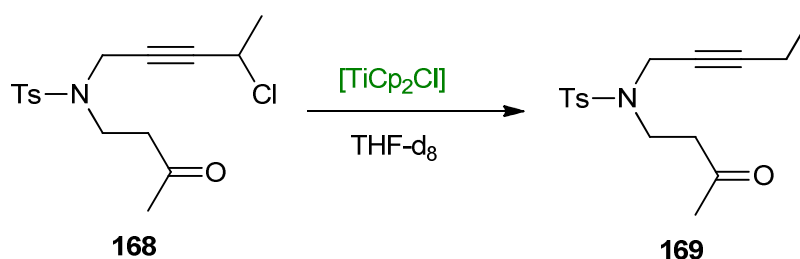
etapa, se trataron los haluros propargílicos **165**, **168** y **170** con la especie azul $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OD}_2)]$ generada *in situ* mediante la adición de D_2O a la disolución verde de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ (esquema 55). Todos los productos finales que obtuvimos tuvieron un ID mayor del 95%. Estos valores de ID son llamativos, ya que un alto porcentaje de ID es característico de las reducciones radicalarias por transferencia de átomo de deuterio (TAD) desde el complejo $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OD}_2)]$, pero no para la hidrólisis del complejo de alquil- Ti^{IV} con D_2O (ID $\leq 60\%$),^{22a} confirmándose así la generación de radicales libres en la primera etapa del mecanismo.



Esquema 55. a) Generación *in situ* de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OD}_2)]$ y TAD para radicales libres; b) marcaje con deuterio de los radicales propargílicos primarios derivados de **170**; c) y d) marcaje con deuterio de los radicales propargílicos secundarios derivados de **168** y **165**, respectivamente.

A pesar de los grandes avances logrados en química de radicales libres en las últimas décadas^{4,126} la estructura y el comportamiento químico de los radicales propargílicos secundarios está aún poco estudiada. Por el contrario, tanto las técnicas espectroscópicas como los cálculos teóricos, han demostrado que los radicales propargílicos primarios están estabilizados por resonancia, pero con una distribución de densidades de espín desigual entre el carbono sp^2 (65%) y el carbono sp (35%),¹²⁷ lo cual es consistente con la mezcla 2.3/1 del alquino **171** y del aleno **172**, obtenido en la experiencia de marcaje con deuterio mostrada en el esquema 55b. Sin embargo, hasta hoy día, no conocemos ningún cálculo teórico realizado sobre radicales propargílicos secundarios. Así, aunque se ha sugerido un aumento relativo en la densidad de espín sobre el carbono sp^2 , no hay datos concluyentes para los radicales secundarios.¹²⁸ En este contexto, los resultados que mostramos en los esquemas 55c y 55d sugieren que el radical propargílico secundario sobre el carbono sp^2 podría tener una densidad de espín mayor del 65%, dando una reactividad considerable a esta posición.

Sin embargo, a pesar de esta reactividad, cuando tratamos **168** con $[TiCp_2Cl]$ en THF- d_8 seco, obtuvimos el producto deshalogenado **169** y no detectamos ningún derivado marcado con deuterio (esquema 56), lo que indica que los radicales secundarios no se redujeron por abstracción de átomos de H del disolvente, sugiriendo esto que, los radicales fueron rápidamente atrapados por $[TiCp_2Cl]$, como se muestra en la segunda etapa del esquema mecanístico 54.



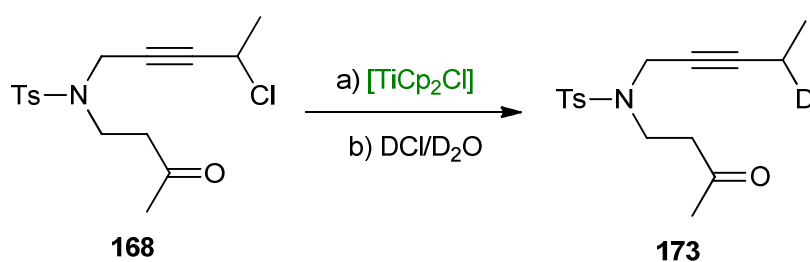
Esquema 56. Deshalogenación reductora de **168** en THF- d_8 .

¹²⁶ D. B. Guthrie, S. J. Geib, D. P. Curran *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, p. 115.

¹²⁷ a) P. H. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, p. 5950; b) E. B. Jochowitz, X. Zhang, M. R. Nimlos, M. E. Verner, J. F. Stanton, G. B. Ellison, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, p. 3812; c) D. W. Rogers, N. Matsunaga, A. A. Zavitsas, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, p. 2214.

¹²⁸ R. M. Fantasier, M. L. Poutsma, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, p. 5490.

De hecho, cuando tratamos **168** con $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ en THF y, después de 6 h de reacción, añadimos $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$, se formó el producto marcado con deuterio **173** (esquema 57). Este resultado debería atribuirse a la deuterólisis de un complejo de propargil- Ti^{IV} , apoyando el mecanismo mostrado en el esquema 54 para haluros de propargilo primarios y sugiere fuertemente, que los complejos de propargil- Ti^{IV} secundarios no son capaces de reaccionar con el grupo carbonilo, posiblemente debido a factores estéricos. Como consecuencia, la síntesis de alenos exocíclicos, catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, está limitada para haluros de propargilo primarios debido a la reactividad inherente de los complejos de propargil- Ti^{IV} .

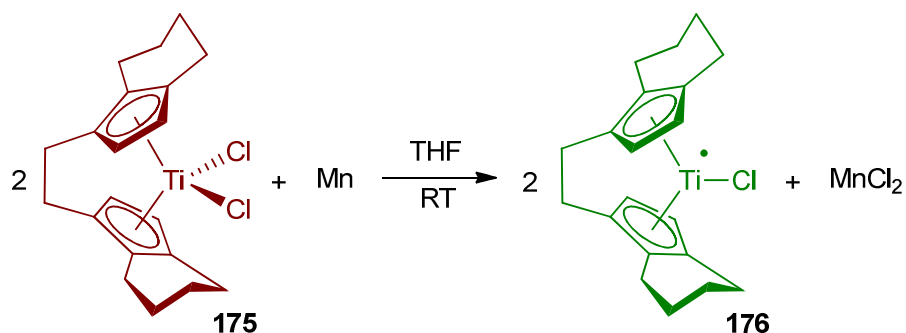


Esquema 57. Formación de **173** tras la adición de $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ a las 6 h de reacción.

4.3.2. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA CATALIZADA POR $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ DE ALENOS EXOCÍCLICOS

La catálisis asimétrica juega un papel crucial en la síntesis orgánica contemporánea.¹²⁹ Por lo tanto, decidimos ensayar esta síntesis de alenos empleando un catalizador enantioméricamente puro para comprobar si existe la posibilidad de obtener un nuevo procedimiento, catalizado por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$, para la obtención enantioselectiva de alenos exocíclicos. Para tal fin, elegimos el complejo comercial de Brintzinger, (+)-dicloro(*R,R*)-etilenebis(4,5,6,7-tetrahidro-1-indenil)titanio (IV) **175** como precatalizador.²⁰ La generación *in situ* del correspondiente catalizador enantiopuro **176** fue realizada por agitación de **175** con Mn en polvo (esquema 58).

¹²⁹ a) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, p. 2008. b) B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, p. 59; c) T. Ooi, K. Maruoka, *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, p. 77. d) M. P. Sibi, S. Manyem, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, p. 3263; e) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, p. 7280.



Esquema 58. Generación *in situ* del catalizador de titanoceno (III) enantiopuro **176** a partir del complejo comercial **175**.

Para nuestra satisfacción, la ciclación de la cetona **141**, catalizada por el complejo de titanio (III) **176**, dio el cicloalcanol, ópticamente activo (-)-**153** (tabla 10, entrada 1). El análisis por HPLC quiral indicó un exceso enantiomérico (*ee*) moderado del 15%. Esta es la primera síntesis enantioselectiva, catalizada por un metal, de un aleno exocíclico descrito hasta la fecha.

A continuación realizamos la ciclación del sustrato **145**, catalizada por **176**, que proporcionó el aleno ópticamente activo (-)-**157**, con un rendimiento del 78% y con un *ee* del 39% (tabla 9, entradas 1 y 2, respectivamente). A pesar de los valores moderados de *ee* obtenidos, estos resultados confirman que el catalizador de titanoceno participa en la etapa clave de formación del enlace C-C y, como consecuencia, asienta el camino hacia el desarrollo de catalizadores más eficientes.

Tabla 9. Síntesis enantioselectiva de alenos exocíclicos catalizada por el complejo de titanoceno (III) **176**.

Entrada	Sustrato	Producto	Rend.	<i>ee</i> ^{a)}
1	<p style="text-align: center;">141</p>	(-)- 153	70%	15%
2	<p style="text-align: center;">145</p>	(+)- 157	78%	39%

^{a)} Determinado mediante análisis por HPLC quiral.

En resumen, hemos presentado el primer procedimiento general para una síntesis fácil de alenos exocíclicos descrito hasta la fecha. La reacción, catalizada por complejos de titanoceno (III), procede bajo condiciones suaves, compatible con diferentes grupos funcionales y proporcionando buenos rendimientos de los anillos con el grupo aleno exocíclico de cinco, seis y siete miembros, tanto de carbociclos como de ciclos que contienen oxígeno. Es decir, este método proporciona una nueva desconexión retrosintética en la posición α de un aleno exocíclico. Además, este procedimiento puede realizarse de forma enantioselectiva usando catalizadores de titanoceno (III) quirales.

4.4. 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.

Procedimiento general A para la síntesis de alenos exocíclicos.

Se añadió THF desoxigenado y seco (20 mL) a una mezcla de [TiCp₂Cl₂] (0.2 eq.) y Mn en polvo (8 eq.) bajo atmósfera de Ar y se agitó la suspensión a temperatura ambiente hasta que se puso color verde-lima (después de unos 15 min). A continuación, se añadió una mezcla de 2,4,6-colidina (7 eq.) y Me₃SiCl (4 eq.) en THF. Seguidamente, se añadió lentamente una disolución del sustrato correspondiente (1 eq.) en THF (2 mL) durante un periodo de 15 min y se agitó la mezcla durante 6 h. La reacción se detuvo con 2 N HCl y el disolvente orgánico se eliminó. El crudo de reacción se diluyó en Et₂O, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro) y se eliminó el disolvente. Los productos se purificaron por cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/EtOAc).

Aleno exocíclico 152. La reacción de dietil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil)malonato **140** (104 mg, 0.360 mmol), según el procedimiento general A proporcionó 68 mg (74%) del producto **152**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} = 3376, 2926, 2854, 2253, 1964, 1728, 1192, 903, 726 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.03 – 4.87 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.24 (dtt, *J* = 16.5, 4.1, 1.2 Hz, 1H), 2.97 (dt, *J* = 16.5, 4.9 Hz, 1H), 2.55 – 2.35 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 203.3 (C), 172.2 (C), 171.0 (C), 104.6 (C), 79.0 (CH₂), 73.4 (CH), 61.9 (CH₂), 61.7 (CH₂), 58.5 (C), 42.7 (CH₂), 36.4 (CH₂), 13.9 (CH₃), 13.9 (CH₃). EMAR (QTof): calc. para C₁₃H₁₉O₅ 255.1232; encontrado 255.1233 [M+1]⁺.

Aleno exocíclico 153. La reacción de dimetil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(2-oxopropil)malonato **141** (300 mg, 1.09 mmol) según el procedimiento general A

proporcionó 223 mg (85%) del producto **153**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} = 3509, 2954, 2928, 1962, 1728, 1434, 1261, 1061, 801 cm^{-1} . ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.94 (br t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (dtd, J = 16.6, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 2.96 (dt, J = 16.6, 5.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.41 (br s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 201.9 (C), 172.9 (C), 171.6 (C), 108.4 (C), 80.0 (CH_2), 78.8 (C), 58.3 (C), 53.0 (CH_3), 52.9 (CH_3), 48.5 (CH_2), 36.9 (CH_2), 26.4 (CH_3); EMAR (QTof): calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5$ 241.1076 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 241.1077.

Aleno exocíclico 154. La reacción de 1-((4-clorobut-2-in-1-il)oxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona **142** (150 mg, 0.74 mmol) según el procedimiento general A proporcionó 80.9 mg (65%) del producto **154** aislado como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.06 (ddd, J = 11.0, 4.6, 3.8 Hz, 1H), 4.94 (ddd, J = 11.0, 4.7, 3.9 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 9.7, 0.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 199.8 (C), 106.2 (C), 85.7 (C), 80.7 (CH_2), 77.0 (CH_2), 70.2 (CH_2), 25.3 (CH_3). EMAR (QTof): calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ 169,1229 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 169,1235.

Aleno exocíclico 155. La reacción de dimetil 2-(4-bromobut-2-in-1-il)-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)malonato **143** (300 mg, 0.76 mmol) según el procedimiento general A proporcionó 209 mg (87%) del producto **155**, aislado como un sólido blanco. m.p.: 134 – 136 $^\circ$ C. IR (película) ν_{\max} = 3514, 2954, 1960, 1722, 1608 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.32 – 3.17 (m, 2H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 16.6, 7.5 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 203.5 (C), 173.8 (C), 169.9 (C), 145.1 (C), 139.6 (C), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 107.7 (C), 90.8 (C), 79.9 (CH_2), 61.8 (C), 57.0 (CH), 53.4 (CH_3), 52.7 (CH_3), 37.0 (CH_2), 33.6 (CH_2); ^1d -NOESY: protón irradiado: 4.08 (H-8a), 3.55 (OH-3a); EMAR (QTof): calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$ 315,1232 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 315,1237.

Aleno exocíclico 156. La reacción de dietil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(3-oxopropil)malonato **144** (82 mg, 0.272 mmol) según el procedimiento general A

proporcionó 56 mg (77%) del producto **156**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} = 3512, 2939, 2859, 2253, 1964, 1650, 903, 726 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.91-4.90 (m, 2H), 4.27 – 4.10 (m, 5H), 3.02 (dd, J = 13.8, 1.6 Hz, 1H), 2.58 (dt, J = 13.8, 2.9 Hz, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 202.3 (C), 170.9 (C), 170.3 (C), 101.8 (C), 78.4 (CH_2), 67.7 (CH), 61.5 (CH_2), 61.3 (CH_2), 55.2 (C), 33.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 28.1 (CH_2), 14.0 (CH_3), 14.0 (CH_3). EMAR (QTof): calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5$ 269.1389; encontrado 269.1381 $[\text{M}+1]^+$.

Aleno exocíclico 157. La reacción de dimetil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(3-oxobutil)malonato **145** (300 mg, 1.03 mmol) según el procedimiento general A proporcionó 175 mg (76%) del producto **157**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} = 2987, 2939, 2255, 1964, 1753, 1735, 1270, 1084, 906, 728 cm^{-1} . ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.03 (dt, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 4.97 (dt, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 3.82 (br s, 3H), 3.17 (ddd, J = 16.4, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 2.73 (dt, J = 16.5, 4.5 Hz, 1H), 2.52 – 2.44 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 3H), 1.50 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 202.2 (C), 171.7 (C), 169.6 (C), 99.4 (C), 82.4 (C), 80.5 (CH_2), 52.8 (CH_3), 49.4 (C), 32.7 (CH_2), 31.8 (CH_2), 26.3 (CH_2), 22.4 (CH_3); EMAR (QTof): calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4$ 223.0970 $[\text{M}+H]^+$; encontrado 223.0977.

Aleno exocíclico 158. La reacción de 10-bromo-6,6-bis(fenilsulfonil)dec-8-in-3-ona **145** (300 mg, 0,59 mmol) según el procedimiento general A proporcionó 223 mg (88%) del producto **158**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} = 3508, 2934, 1961, 1729 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 – 7.99 (m, 4H), 7.69 (dd, J = 13.9, 7.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 13.8, 7.6 Hz, 4H), 5.02 – 4.97 (m, 1H), 4.97 – 4.91 (m, 1H), 3.31 (dt, J = 15.6, 3.1 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 15.2, 10.3, 5.0 Hz, 1H), 2.39 (dt, J = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 2.07 (dt, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 1.91 (dt, J = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 204.3 (C), 136.5 (C), 136.2 (C), 134.52 (CH), 134.49 (CH), 131.46 (CH), 131.41 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 101.7 (C), 86.8 (C), 79.7 (CH_2), 70.4 (C), 32.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 28.0 (CH_2), 23.3 (CH_2), 7.6 (CH_3). EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+H]^+ = 432,1065$; encontrado: 432,1079.

Aleno exocíclico 159. La reacción de 4-((4-bromobut-2-in-1-il)oxi)butan-2-ona **147** (150 mg, 0.68 mmol) según el procedimiento general A proporcionó 90.3 mg (94%) del producto **159**, aislado como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4.93 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 11.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (dt, $J = 12.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.79 (dt, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.42 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 201.6 (C), 104.3 (C), 78.4 (CH_2), 67.9 (C), 66.9 (CH_2), 64.7 (CH_2), 40.1 (CH_2), 27.98 (CH_3). EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 141.0916$; encontrado: 141.0922.

Aleno exocíclico 160. La reacción de dimetil 2-(4-bromobut-2-in-1-il)-2-(3-oxociclohexil)malonato **148** (300 mg, 0.84 mmol) según el procedimiento general A proporcionó 191 mg (81%) del producto **160**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) $\nu_{\text{max}} = 3162, 2857, 1957, 1724$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.96 (dd, $J = 9.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.71 (br s, 6H), 3.39 (dt, $J = 16.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.05 – 1.80 (m, 4H), 1.74 – 1.67 (m, 3H), 1.59 – 1.53 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 201.5 (C), 171.1 (C), 170.7 (C), 106.7 (C), 79.6 (CH_2), 67.6 (C), 58.3 (C), 52.8 (CH_3), 52.7 (CH_3), 40.6 (CH_2), 39.2 (CH_2), 36.6 (CH), 33.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 21.5 (CH_2); EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,1389$; encontrado: 281,1398.

Aleno exocíclico 161. La reacción de dimetil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(4-oxobutil)malonato **149** (70 mg, 0.242 mmol) según el procedimiento general A proporcionó 46 mg (75%) del producto **161**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) $\nu_{\text{max}} = 3505, 2952, 1729, 1434, 1200$ cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.83 – 4.81 (m, 2H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.93 (dt, $J = 14.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J = 14.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.21 – 1.96 (m, 3H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 207.1 (C), 172. (C), 171.9 (C), 102.1 (C), 77.2 (CH_2), 71.7 (CH), 57.2 (C), 52.4 (CH_3), 52.2 (CH_3), 36.1 (CH_2), 34.9 (CH_2), 31.3 (CH_2), 19.2 (CH_2). EMAR (QToF): calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ 277.1052; encontrado 277.1057 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Alenos exocíclicos 162 y 163. La reacción de dimetil 2-(4-bromobut-2-in-1-il)-2-(4-oxopentil)malonato **150** (300 mg, 0.86 mmol) según el procedimiento general A proporcionó los productos **162**, aislado como un sólido blanco (111 mg, 48%) y **163**, aislado como un sólido blanco (49 mg, 24%). **Compuesto 162:** m.p.: 47 – 48 °C. IR (película) $\nu_{\max} = 3412, 2923, 1955, 1734, 1309 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.83 (dt, $J = 10.7, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.80 (dt, $J = 10.6, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (br s, 3H), 3.69 (br s, 3H), 2.98 (br d, $J = 13.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.60 (dt, $J = 14.1, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.34 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 206.3 (C), 172.2 (C), 171.7 (C), 106.3 (C), 77.8 (CH_2), 73.0 (C), 57.5 (C), 52.3 (CH_3), 52.1 (CH_3), 41.7 (CH_2), 35.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 29.8 (CH_3), 20.1 (CH_2); EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269,1389; encontrado: 269,1393. **Compound 163:** m.p.: 87- 91 °C. IR (película) $\nu_{\max} = 2921, 1958, 1738 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.02 (dt, $J = 10.9, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.96 (dt, $J = 10.8, 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (dtd, $J = 17.0, 5.0, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.79 (dt, $J = 17.0, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.11 (dt, $J = 9.7, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.03 – 1.78 (m, 4H), 1.52 (br s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 202.6 (C), 172.0 (C), 170.9 (C), 99.2 (C), 83.6 (C), 79.9 (CH_2), 52.9 (CH_3), 52.3 (C), 39.9 (CH_2), 30.20 (CH_2), 30.19 (CH_2), 27.1 (CH_3), 20.9 (CH_2); EMAR ES: m/z calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237,1127; encontrado: 237,1135.

Aleno exocíclico 164. La reacción de 10-bromo-6,6-bis(fenilsulfonil)dec-8-in-2-ona **151** (300 mg, 0.59 mmol) según el procedimiento general A proporcionó 230 mg (90%) del producto **164**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) $\nu_{\max} = 3509, 2923, 1955, 1309 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 8.05 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.70 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.58 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 4H), 4.94 (br s, 2H), 3.58 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.02 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.53 (dd, $J = 15.6, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.43 (dd, $J = 15.7, 10.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.88 – 1.57 (m, 4H), 1.40 (br s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 208.2 (C), 136.8 (C), 136.6 (C), 134.5 (CH), 134.3 (CH), 131.7 (CH), 131.4 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 103.1 (C), 90.3 (C), 78.1 (CH_2), 71.9 (C), 44.0 (CH_2), 29.8 (CH_3), 29.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 18.7 (CH_2); EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433,1143; encontrado: 433,1132.

Alenos exocíclicos 166 y 167. La reacción de dimetil 2-(4-cloropent-2-in-1-il)-2-(3-oxobutil)malonato **165** (300 mg, 0,99 mmol) según el procedimiento general A proporcionó los productos **166**, aislado como un aceite incoloro (106 mg, 40%), y **167**, aislado como un aceite incoloro (54 mg, 10%). **Compuesto 166:** IR (película) $\nu_{\max} = 2954, 1949, 1733 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.72 (br s, 6H), 2.76 (t, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.48 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.30 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.14 (br s, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 207.1 (C), 170.7 (C), 85.3 (C), 73.2 (C), 56.4 (C), 52.6 (CH_3), 38.6 (CH_2), 29.8 (CH_3), 26.4 (CH_2), 24.1 (CH_3), 14.1 (CH_2), 12.3 (CH_2); EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269,1389$; encontrado: 269,1398. **Compuesto 167:** IR (película) $\nu_{\max} = 2953, 2229, 1728 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.53 – 5.49 (m, 1H), 5.48 – 5.45 (m, 1H), 3.71 (br s, 12H), 3.01 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 4H), 2.46 – 2.39 (m, 4H), 2.33 – 2.26 (m, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.73 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 206.8 (C), 201.4 (C), 170.7 (C), 170.6 (C), 98.8 (C), 95.7 (CH), 56.0 (C), 52.6 (CH_3), 39.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 29.8 (CH_3), 25.8 (CH_2), 14.7 (CH_3); EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535.2543$; encontrado: 535.2549.

Aleno exocíclico 169. La reacción de *N*-(4-cloropent-2-in-1-il)-*N*-(3-oxobutil)-*p*-toluensulfonamida **168** (300 mg, 0.88 mmol) según el procedimiento general A proporcionó 260 mg (98%) del producto **169** aislado como un aceite amarillo claro. IR (película) $\nu_{\max} = 2925, 2358, 1717, 1349, 1160 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.08 (t, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.40 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.93 (qt, $J = 7.5, 2.2 \text{ Hz}$, 2H), 0.90 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 206.7 (C), 143.5 (C), 135.6 (C), 129.4 (CH), 127.8 (CH), 87.5 (C), 71.9 (C), 43.0 (CH_2), 41.8 (CH_2), 38.1 (CH_2), 30.2 (CH_3), 21.5 (CH_3), 13.4 (CH_3), 12.1 (CH_2). EMAR (TOF MS ES+) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ 308.1320; encontrado 308.1326.

Procedimiento General B para el tratamiento de haluros de propargilo, conteniendo nitrógeno, con $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{OD}_2)]$.

Se añadió THF desoxigenado y seco (20 mL) a una mezcla de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ (2.5 eq.) y Mn en polvo (8 eq.) bajo atmósfera de Ar. La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que se puso verde-lima (después de unos 15 min) y, entonces, se añadió D_2O

desoxigenada (50 eq.). De esta manera, la disolución se volvió azul oscuro y se agitó durante 15 min. Seguidamente, se añadió lentamente una disolución del haluro de propargilo (1 eq.) en THF (1 mL) durante un período de 20 min. y la mezcla se agitó durante 5 h. Se eliminó el disolvente y la suspensión se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el crudo se sometió a cromatografía flash en columna (mezclas de hexane/EtOAc) para dar el producto correspondiente.

Compuestos 171 y 172. La reacción de *N*-(4-clorobut-2-in-1-il)-*N*-(3-oxobutil)-*p*-toluensulfonamida **170** (200 mg, 0.61 mmol) según el procedimiento general B proporcionó una mezcla de los productos marcados con deuterio **171** (2.3 partes) y **172** (1 parte). **Compuesto 171:** IR (película) ν_{\max} = 2923, 1946, 1715, 1340, 1160 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). 1.55 (br s, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 206.8 (C), 143.2 (C), 135.6 (C), 129.4 (CH), 127.9 (CH), 87.4 (C), 71.9 (C), 43.1 (CH₂), 41.9 (CH₂), 38.4 (CH₂), 30.1 (CH₃), 21.6 (CH₃), 11.8 (t, ¹*J*_{C,D} = 21.2 Hz, CH₂D). EMAR (TOF MS ES+) calc. para C₁₅H₁₉DNO₃S 295.1227; encontrado 295.1220. **Compuesto 172:** IR (película) ν_{\max} = 2924, 2360, 2332, 1715, 1347, 1159 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.72 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 209.2 (C), 206.5 (C), 143.3 (C), 136.4 (C), 129.8 (CH), 127.3 (CH), 85.7 (t, ¹*J*_{C,D} = 19.9 Hz, CD), 76.6 (CH₂), 47.9 (CH₂), 43.0 (CH₂), 42.0 (CH₂), 29.9 (CH₃), 21.6 (CH₃). EMAR (TOF MS ES+) calc. para C₁₅H₁₈DNO₃S 295.1227; encontrado 295.1219.

Compuesto 173. La reacción de *N*-(4-cloropent-2-in-1-il)-*N*-(3-oxobutil) *p*-toluensulfonamida **173** (200 mg, 0.59 mmol) según el procedimiento general B proporcionó 177 mg (98%) del producto **180**, aislado como un aceite amarillo. IR (película) ν_{\max} = 2923, 2264, 2235, 1716, 1347, 1159 cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.97 – 1.81 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 206.5 (C), 143.4 (C), 135.4 (C), 129.3 (CH), 127.8 (CH), 87.4 (C), 72.1 (C), 42.9 (CH₂), 41.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 29.9 (CH₃), 21.1 (CH₃), 13.3 (CH₃),

11.8 (t, $^1J_{C,D} = 19.3$ Hz, CHD). EMAR (TOF MS ES+) calc. para $C_{16}H_{21}DNO_3S$ 309.1383; encontrado 309.1374.

Tratamiento del haluro de propargilo 165 con [TiCp₂Cl(OD₂)]. Cetona 171 marcada con deuterio.

Se añadió THF desoxigenado y seco (20 mL) a una mezcla de [TiCp₂Cl₂] (2.47 mmol, 615 mg) y Mn en polvo (7.92 mmol, 434.8 mg) bajo atmósfera de Ar, La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que se puso verde-lima (después de unos 15 min) y, entonces, se añadió D₂O desoxigenada (49.5 mmol, 990 mg). En este punto, la disolución se volvió azul oscuro, y se agitó durante 15 min. Seguidamente, se añadió lentamente una disolución del compuesto **165** (300 mg, 0.99 mmol) en THF (1 mL) durante un período de 20 min y se agitó la mezcla durante 5 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se añadió Et₂O al residuo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el crudo se sometió a cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/EtOAc) para dar el producto **171**, aislado como un aceite incoloro. Rendimiento: 94%, 251 mg. IR (película) $\nu_{max} = 2944, 2245, 1738$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.72 (br s, 6H), 2.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 207.1 (C), 170.7 (C), 85.3 (C), 73.2 (C), 56.4 (C), 52.6 (CH₃), 38.6 (CH₂), 29.8 (CH₃), 26.4 (CH₂), 24.1 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.1 (CDH, t, $J = 20.1$ Hz); EMAR (TOF MS ES+): m/z calc. para $C_{14}H_{20}DO_5$ [M+H]⁺ = 270,1452; encontrado: 270,1474.

Control experimental sobre el sustrato 168 usando THF-d₈.

La reacción de *N*-(4-cloropent-2-in-1-il)-*N*-(3-oxobutil)-*p*-toluensulfonamida **168** (56 mg, 0.202 mmol) según el procedimiento general B, pero usando THF-d₈ seco y desoxigenado (7 ml), proporcionó 60 mg (97%) del producto no deuterado **169**.

Control experimental sobre el sustrato 168 usando DCl/D₂O.

La reacción de *N*-(4-cloropent-2-in-1-il)-*N*-(3-oxobutil)-*p*-toluensulfonamida **168** (167 mg, 0.51 mmol) según el procedimiento general B, pero parando la reacción con 2 N DCl, proporcionó 156 mg (98%) del producto marcado con deuterio **173**.

Procedimiento General C para la síntesis enantioselectiva de alenos exocíclicos.

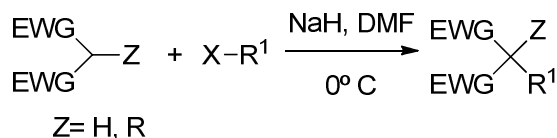
Se añadió THF desoxigenado y seco (20 mL) a una mezcla del complejo de Brintzinger (+)-dicloro(*R,R*)-etilenobis(4,5,6,7-tetrahidro-1-indenil)titanio (IV) **176** (0.2 eq.) y Mn en polvo (8 eq.) bajo atmósfera de Ar, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces, se añadió una mezcla de 2,4,6-colidina (7 eq.) y Me₃SiCl (4 eq.) en THF. Seguidamente, se añadió lentamente una disolución del sustrato correspondiente (1 mmol) en THF (2 mL) durante unos 15 min y se agitó la mezcla durante 6 h. La reacción se detuvo con 2 N HCl y se eliminó el disolvente orgánico. El residuo se diluyó en Et₂O, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente. Los productos se purificaron por cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/AcOEt).

Aleno (-)-153. La ciclación de dimetil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(2-oxopropil)malonato **141** (109 mg, 0.397 mmol) catalizado por **176**, según el procedimiento general C, proporcionó 67 mg (70%) del producto **(-)-153**, aislado como un aceite incoloro. El exceso enantiomérico (*ee*) determinado por HPLC quiral (CHIRALPACK IA, hexano/*i*-PrOH 95:5) fue del 15%. $[\alpha]_D^{23} = -3.7$ (*c* = 0.003 g/mL, MeOH).

Aleno (+)-157. La ciclación de dimetil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(3-oxopropil)malonato **145** (102 mg, 0.371 mmol), siguiendo el procedimiento general C, proporcionó 64 mg (78%) del producto **(+)-157**, aislado como un aceite incoloro. El exceso enantiomérico (*ee*) determinado por HPLC quiral (CHIRALPACK IA, hexano/*i*-PrOH 94:6) fue del 39% $[\alpha]_D^{23} = -16.9$ (*c* = 0.011 g/mL, MeOH).

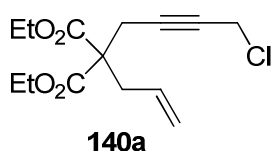
SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE LOS CARBOCICLOS

Procedimiento general A1 para las reacciones S_N2. Productos 140a, 141a, 141, 144, 146a, 147, 151, 152a, 152b, 153a, 153, 154a, 154 y 175a.



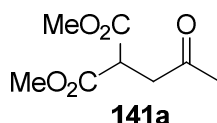
El derivado de dialquilmalonato o bis(fenilsulfonyl)metano (1 eq.) se añadió a una mezcla de hidruro sódico (disperso en aceite mineral al 95%) (1.1 eq.) en DMF seca (50 mL) a 0 °C. Después de 30 min se añadió rápidamente el derivado halogenado adecuado (1.2 eq.) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una disolución de KHSO₄ saturado y la mezcla se extrajo con Et₂O. La disolución etérea se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente y el residuo se sometió a cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/AcOEt) para dar el producto correspondiente.

Compuesto 140a. La reacción de dietil 2-alilmalonato (986 mg, 4.92 mmol) con 1,4-diclorobut-2-ino siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 945 mg (67%) del producto **140a**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{max} (cm⁻¹): 2982, 2258, 2239, 1730, 1213, 1191, 858. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.63 (ddt, *J* = 17.5, 10.0, 7.5 Hz, 1H), 5.23 – 5.10 (m, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 4.10 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 169.6 (C), 131.6 (CH), 119.8 (CH₂), 81.9 (C), 77.9 (C), 61.6 (CH₂), 56.6 (C), 36.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.0 (CH₃). EMAR (QTof): calc. para C₁₄H₂₀ClO₄ 287.1050; encontrado 287.1055 [M+1]⁺.



Compuesto 141a. La reacción de dimetil malonato (2 g, 15.4 mmol) con 1-cloroacetona siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 2.22 g (77%) del producto **141a**,

aislado como un aceite incoloro. Sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.¹³⁰



Compuesto 141. La reacción de dimetil 2-(2-oxopropil)malonato **141a** (2 g, 10.6 mmol) con 1,4-dicloro-2-butino siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 2.57 g (88%) del producto **141**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm^{-1}): 3005, 2955, 2846, 2257, 1737, 1720, 1435, 1168, 907, 727. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.07 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.73 (br s, 6H), 3.32 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.05 (br s, 2H), 2.18 (br s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 205.1 (C), 169.4 (C), 82.1 (C), 78.4 (C), 54.4 (C), 53.1 (CH₃), 45.4 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.1 (CH₃), 29.6 (CH₂); EMAR (QTof): calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275.0686; encontrado 275.0686.

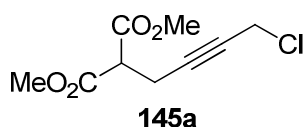
Compuesto 143. La reacción de dimetil 2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)malonato **143a** (2 g, 7.62 mmol) con 1,4-dibromo-2-butino¹³¹ siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 1.92 g (64%) del producto **143**, aislado como un sólido amorfo; m. p. 102-104 °C; IR (película) ν_{\max} (cm^{-1}): 2953, 2238, 1736, 1608. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.53 – 3.43 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H) 3.02 (br d, $J = 17.3$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 203.9 (C), 169.7 (C), 169.3 (C), 152.6 (C), 136.4 (C), 134.8 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 123.8 (CH), 83.0 (C), 78.5 (C), 58.8 (C), 52.9 (CH₃), 50.4 (CH), 31.1 (CH₂), 24.3 (CH₂), 14.8 (CH₂); EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393,0338; encontrado: 393,0350.

Compuesto 145a. La reacción de dimetil malonato (2 g, 15.4 mmol) con 1,4-dicloro-2-butino siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 2.46 g (73%) del producto **145a**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm^{-1}): 2950, 2236, 1736. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.08 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.77 (br s, 6H), 3.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.84 (dt, $J = 7.6, 2.2$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 168.2 (C), 82.7 (C), 81.2

¹³⁰ X-P.Gu, N. Nishida, I. Ikeda, M. Okahara, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, p. 3192.

¹³¹ A. Geny, N. Agenet, L. Iannazzo, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, p. 1810.

(C), 52.8 (CH₃), 50.7 (CH), 30.5 (CH₂), 18.8 (CH₂); EMAR (ES): m/z calc. para C₉H₁₂ClO₄ [M+H]⁺ = 219,0424; encontrado: 219,0432.

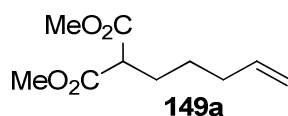


Compuesto 146. La reacción de 6,6-bis(fenilsulfonil)hexan-3-ona **146a** (1.5 g, 3.94 mmol) con 1,4-dibromo-2-butino siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 1.27 g (63%) del producto **146**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm⁻¹): 2937, 2254, 1715, 1332. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (br d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 3.57 (br s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 208.8 (C), 136.7 (C), 134.9 (CH), 131.4 (CH), 128.8 (CH), 88.1 (C), 80.6 (C), 78.8 (C), 36.7 (CH₂), 36.0 (CH₂), 24.2 (CH₂), 22.2 (CH₂), 13.8 (CH₂), 7.8 (CH₃). EMAR (ES): m/z calc. para C₂₂H₂₄BrO₅S₂ [M+H]⁺ = 511,0249; encontrado: 511,0258.

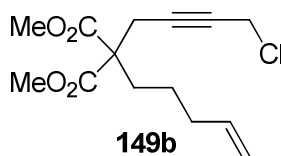
Compuesto 148. La reacción de dimetil 2-(3-oxociclohexil)malonato **148a** (2 g, 8.76 mmol) con 1,4-dibromo-2-butino siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 2.49 g (79%) del producto **148**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm⁻¹): 2954, 2360, 1733. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.85 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.77 (br s, 6H), 2.92 (dd, *J* = 3.7, 2.2 Hz, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 2.26 – 2.23 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 209.7 (C), 169.6 (C), 169.5 (C), 82.2 (C), 78.6 (C), 60.1 (C), 52.74 (CH₃), 52.70 (CH₃), 43.5 (CH₂), 41.1 (CH), 41.0 (CH₂), 27.0 (CH₂), 24.6 (CH₂), 23.2 (CH₂), 14.5 (CH₂); EMAR (ES): m/z calc. para C₁₅H₂₀BrO₅ [M+H]⁺: 359,0494; encontrado: 359,0513.

Compuesto 149a. La reacción de dimetil malonato (741 mg, 5.50 mmol) con 5-bromopent-1-eno siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 814 mg (74%)

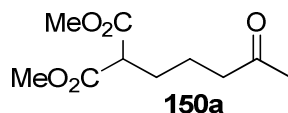
del producto **149a**, aislado como un aceite incoloro. Sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.¹³²



Compuesto 149b. La reacción de dimetil 2-(but-3-en-1-il)malonato **149a** (721 mg, 3.87 mmol) con 1,4-diclorobut-2-ino siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 642 mg (58%) del producto **149b**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm^{-1}): 3077, 2954, 2238, 1732, 1641, 1434, 1197, 914, 694. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.80 (ddt, $J = 16.8, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 2H), 4.11 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.89 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 4H), 1.34 – 1.24 (m 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 170.6 (C), 137.8 (CH), 115.0 (CH_2), 81.8 (C), 77.9 (C), 56.9 (C), 52.7 (CH_3), 33.5 (CH_2), 31.7 (CH_2), 30.6 (CH_2), 23.3 (CH_2), 23.2 (CH_2). EMAR (QTof): calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClO}_4$ 287.1050; encontrado 287.1055 $[\text{M}+1]^+$.



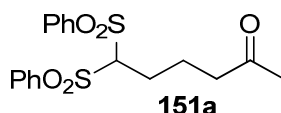
Compuesto 150a. La reacción de dimetil malonato (2 g, 15.4 mmol) con 5-bromopentan-2-ona siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 1.90 g (57%) del producto **150a**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm^{-1}): 2953, 1731. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.73 (br s, 6H), 3.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.13 (br s, 3H), 2.00–1.80 (m, 2 H), 1.65 – 1.54 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 207.9 (C), 169.6 (C), 52.5 (CH_3), 51.5 (CH), 43.0 (CH_2), 29.9 (CH_3), 28.2 (CH_2), 21.4 (CH_2). EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.1076; encontrado: 217.1055.



¹³² C. Kammerer, G. Prestat, T. Gaillard, D. Madec, Giovanni Poli, *Org. Lett.* **2008**, *10*, p. 405.

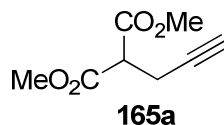
Compuesto 150. La reacción de dimetil 2-(4-oxopentil)malonato **150a** (1.5 g, 6.94 mmol) con 1,4-dibromo-2-butino siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 3.75 g (54%) del producto **150**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm^{-1}): 2954, 2235, 1735. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.91 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 207.6 (C), 170.2 (C), 81.9 (C), 78.1 (C), 56.6 (C), 52.6 (CH_3), 43.2 (CH_2), 31.4 (CH_2), 29.6 (CH_3), 23.0 (CH_2), 18.0 (CH_2), 14.5 (CH_2); EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347,0494; encontrado: 347,0512.

Compuesto 151a. La reacción de bis(fenilsulfonil)metano (2 g, 6.75 mmol) con 5-bromopentan-2-ona siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 1.49 g (58%) del producto **151a**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm^{-1}): 2924, 1711, 1583, 1311. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 4.49 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 207.5 (C), 137.8 (C), 134.5 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 83.3 (CH), 42.6 (CH_2), 29.8 (CH_3), 25.0 (CH_2), 22.1 (CH_2); EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 381,0830; encontrado: 381,0842.

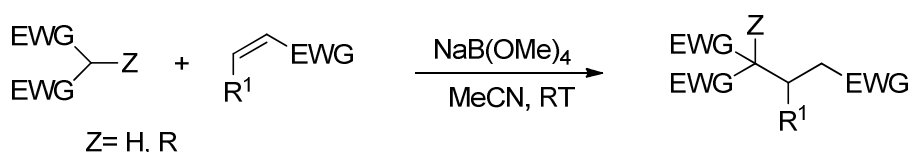


Compuesto 151. La reacción de 6,6-bis(fenilsulfonil)hexan-2-one **151a** (1 g, 2.63 mmol) con 1,4-dibromo-2-butino siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 914 mg (68%) del producto **151**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm^{-1}): 2957, 2233, 1735, 1315. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 3.72 (br s, 2H), 3.27 (br s, 2H), 2.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ : 207.3 (C), 136.6 (C), 134.8 (CH), 131.4 (CH), 128.7 (CH), 89.4 (C), 80.5 (C), 79.2 (C), 43.6 (CH_2), 29.9 (CH_3), 28.8 (CH_2), 21.0 (CH_2), 18.3 (CH_2), 14.2 (CH_2); EMAR (ES): m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrO}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511,0249; encontrado: 511,0271.

Compuesto 165a. La reacción de dimetil malonato (2 g, 15.4 mmol) con bromuro de propargilo siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 1.91 g (73%) del producto **155a**, aislado como un aceite incoloro. Sus datos espectroscópicos coinciden con los aportados en bibliografía.¹³³



Procedimiento general A2 para la reacción de Michael catalizada por NaB(OMe)₄. Productos 145, 146a, 148a y 165b.



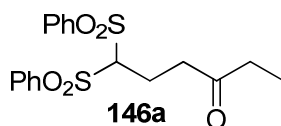
El aceptor de Michael (1.0 eq.) se añadió a una mezcla del donador de Michael (1.0 eq.) y NaB(OMe)₄ (0.03 eq.) en MeCN (3 mL) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se sometió a cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/acetato) para dar el producto correspondiente.

Compuesto 145. La reacción de dimetil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)malonato **145a** (2 g, 9.15 mmol) con 3-buten-2-ona siguiendo el procedimiento general A2 proporcionó 2.19 g (83%) del producto **145**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm⁻¹): 2952, 2234, 1737. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.08 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.74 (br s, 6H), 2.86 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.15 (br s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 206.8 (C), 170.3 (C), 81.4 (C), 78.3 (C), 56.1 (C), 52.8 (CH₃), 38.5 (CH₂), 30.5 (CH₂), 29.8 (CH₃), 26.6 (CH₂), 24.2 (CH₂); EMAR (QToF): calc. para C₁₃H₁₈ClO₅ 289.0843 [M+H]⁺; encontrado 289.0848.

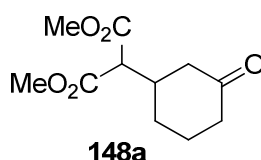
Compuesto 146a. La reacción de bis(fenilsulfonil)metano (2 g, 6.75 mmol) con pent-1-en-3-ona siguiendo el procedimiento general A2 proporcionó 1.82 g (71%) del producto **11a**, aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm⁻¹): 2925, 1711, 1312. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.60

¹³³ T. Shimamoto, M. Chimori, H. Sogawa, K. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 16410.

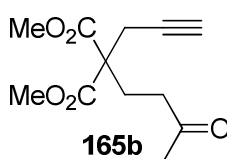
(t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 4.80 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 4H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 209.6 (C), 138.0 (C), 134.5 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 81.5 (CH), 38.3 (CH_2), 35.9 (CH_2), 20.1 (CH_2), 7.7 (CH_3); EMAR (QToF): calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2$ 381,0830 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 381,0839.



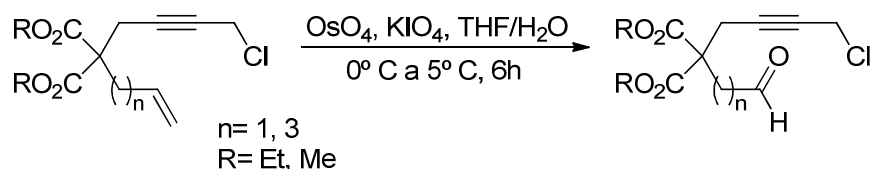
Compuesto 148a. La reacción de dimetil malonato (2 g, 15.4 mmol) con ciclohex-2-enona siguiendo el procedimiento general A2 proporcionó 2.43 g (69%) del producto **148a**, aislado como un aceite incoloro. Sus datos espectroscópicos coinciden con los aportados en bibliografía.¹³⁴



Compuesto 165b. La reacción de dimetil 2-(prop-2-in-1-il)malonato **165a** (1.90 g, 11.16 mmol) con 3-buten-2-ona siguiendo el procedimiento general A2 proporcionó 2.31 g (86%) del producto **165b**, aislado como un aceite incoloro. Sus datos espectroscópicos coinciden con los aportados en bibliografía.¹³⁵



Procedimiento general A3 para la ruptura oxidativa con OsO_4 . Productos 140 y 149.



¹³⁴ K. Dudziński, A. M. Pakulska, P. Kwiatkowski, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, p. 4222.

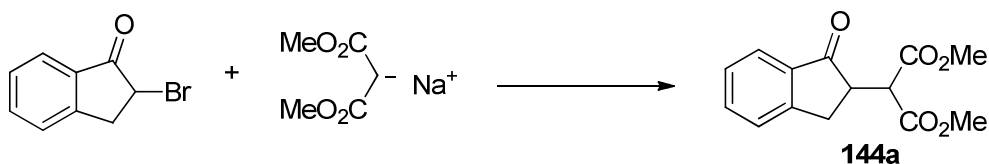
¹³⁵ E. Gómez-Bengoa, J. M. Cuerva, C. Mateo, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **1996**, *118*, p. 8553.

El derivado de malonato correspondiente (1 eq.) se disolvió en 30 mL de THF/H₂O (1:1) en un matraz protegido de la luz. Se añadió NaIO₄ (7.5 eq.) y OsO₄ (en disolución de *t*-butanol al 2.5%) (0.025 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 6 h entre 0 °C y 5 °C. A continuación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Se juntaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera, se secaron con NaSO₄ anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/ Et₂O).

Compuesto 140. Siguiendo el procedimiento general A3, 2-alil-2-(4-clorobut-2-in-1-il)malonato **140a** (574 mg, 2.00 mmol) se transformó en dietil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(2-oxoetil)malonato **140** 271 mg (52%) aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν (cm⁻¹): 2872, 2258, 2238, 1724, 1193, 1092, 839, 730. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.75 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.08 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 198.5 (CH), 168.7 (C), 81.5 (C), 78.6 (C), 62.2 (CH₂), 54.0 (C), 45.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 24.1 (CH₂), 13.9 (CH₃). EMAR (QTof): calc. para C₁₃H₁₈ClO₅ 289.0843; encontrado 289.0845 [M+1]⁺.

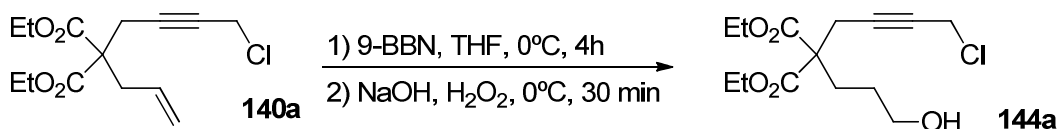
Compuesto 149. Siguiendo el procedimiento general A3, dimetil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(pent-4-en-1-il)malonato **149b** (223 mg, 0.778 mmol) se transformó en dimetil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(4-oxobutil)malonato **149** 130 mg (58%) aislado como un aceite incoloro. IR (película) ν (cm⁻¹): 2954, 2254, 1731, 1436, 1265, 1204, 905, 727, 649. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 9.77 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.90 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.50 (td, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 201.4 (CH), 170.3 (C), 81.5 (C), 78.1 (C), 56.7 (C), 52.8 (CH₃), 43.6 (CH₂), 31.6 (CH₂), 30.5 (CH₂), 23.2 (CH₂), 16.7 (CH₂). EMAR (QTof): calc. para C₁₃H₁₈ClO₅ 289.0843; encontrado 289.0845 [M+1]⁺.

Síntesis de dimetil 2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)malonato **143a**.



Siguiendo un procedimiento descrito previamente,¹³⁶ 2-bromoindan-1-ona (2 g, 9.48 mmol) se hizo reaccionar con dimetil sodiomalonato obteniéndose dimetil 2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)malonato **143a** (2.26 g, 91%), aislado como un aceite amarillo pálido. IR (película) ν_{\max} (cm⁻¹): 2954, 1735, 1609. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 16.3, 7.5 Hz, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 204.5 (C), 169.1 (C), 168.1 (C), 153.1 (C), 136.1 (C), 134.9 (CH), 127.5 (CH), 126.4 (CH), 124.0 (CH), 52.8 (CH₃), 52.6 (CH₃), 51.4 (CH), 46.4 (CH), 30.6 (CH₂); EMAR (ES): m/z calc. para C₁₄H₁₅O₅ [M+H]⁺: 263,0919; encontrado: 263,0942.

Síntesis de dietil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(3-hidroxiopropil)malonato **145a** mediante hidroboración-oxidación de olefinas terminales.



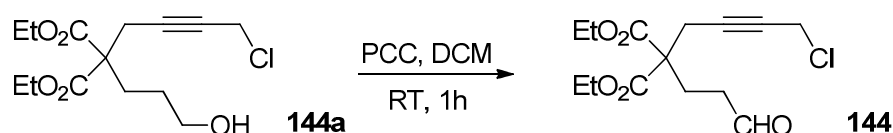
La hidroboración-oxidación de olefinas terminales se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita en bibliografía.¹³⁷ A una disolución agitada de dietil 2-alil-2-(4-clorobut-2-in-1-il)malonato **140a** (1074 mg, 3.75 mmol) en THF (18 mL), se le añadió otra disolución 0.5 M de 9-BBN (17.9 mL, 8.99 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de 4h, se añadió MeOH (4 mL) a 0°C para destruir el exceso de 9-BBN. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una disolución al 35% p/p de H₂O₂ (10 mL) seguida por otra disolución acuosa 3M de NaOH (6 mL). La disolución turbia resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Después de separar las fases, se extrajo la acuosa con Et₂O (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se

¹³⁶ L. H. Groves and G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, **1951**, p. 867.

¹³⁷ J. A. Dabrowski, F. Gao, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, p. 4778.

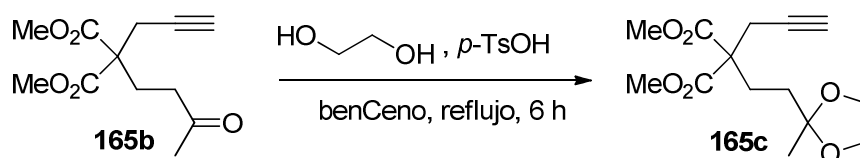
secaron sobre NaSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvo 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(3-hidroxiopropil)malonato **144a** (1043 mg, 91 %) como un aceite incoloro. IR (película) ν (cm⁻¹): 3433, 2982, 2939, 2251, 1725, 1190, 1155, 909, 725. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.71 (br s, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 170.0 (C), 81.7 (C), 77.8 (C), 62.2 (CH₂), 61.5 (CH₂), 56.4 (C), 30.5 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 23.1 (CH₂), 13.8 (CH₃). EMAR (QTof): calc. para C₁₄H₂₂ClO₅ 305.1156; encontrado 305.1155 [M+1]⁺.

Síntesis de dietil 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(3-oxopropil)malonato **144 mediante oxidación con PCC.**



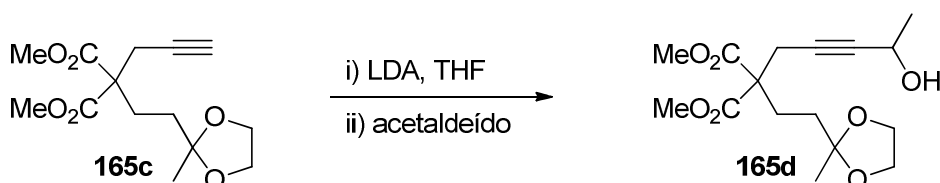
A una suspensión naranja de PCC (908 mg, 4.2 mmol) en DCM (20 mL), se le añadió lentamente una disolución de 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(3-hidroxiopropil)malonato **144a** (642 mg, 2.11 mmol) en DCM (10 mL). La suspensión naranja se volvió negra cuando se añadió **144a**. La suspensión se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió Et₂O (40 mL) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró sobre sílica gel antes de purificar sobre cromatografía en columna (hexano/Et₂O 4:6 a 2:8) para obtener 2-(4-clorobut-2-in-1-il)-2-(3-oxopropil)malonato **144** puro (371 mg, 1.22 mmol, 58%). IR (película) ν_{max} (cm⁻¹): 2981, 2936, 1725, 1157, 1025, 853, 694. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.78 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 4H), 4.10 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 2.39 – 2.34 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 200.5 (CH), 169.6 (C), 81.3 (C), 78.3 (C), 61.9 (CH₂), 55.9 (C), 39.0 (CH₂), 30.4 (CH₂), 24.9 (CH₂), 23.9 (CH₂), 13.9 (CH₃). EMAR (QTof): calc. para C₁₄H₂₀ClO₅ 303.0999; encontrado 303.0991 [M+1]⁺.

Síntesis del dimetil 2-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato 165c.



Un matraz de fondo redondo se equipó con un agitador magnético y un aparato Dean-Stark. Se le añadió etilenglicol (3mL, 34.4mmol), ácido *p*-toluensulfonic (22 mg, 0.13 mmol), dimetil 2-(3-oxobutil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato (**165b**) (622 mg, 2.59 mmol) y benceno (60 mL). La mezcla fue refluída durante 6 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se dosolvió en Et₂O. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminó el disolvente. La purificación por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 7:3), proporcionó 721 mg (98 %) del producto puro **165c** como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm⁻¹): 2899, 2341, 1735. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.96 – 3.88 (m, 4H), 3.73 (s, 6H), 2.79 (br d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.18 – 2.13 (m, 2H), 2.00 (br t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.32 (br s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 170.6 (C), 109.4 (C), 78.6 (C), 71.4 (CH), 64.6 (CH₂), 56.5 (C), 52.7 (CH₃), 33.2 (CH₂), 26.7 (CH₂), 23.8 (CH₃), 23.0 (CH₂); EMAR ES: *m/z* calc. para C₁₄H₂₁O₆ [M+H]⁺: 285,1338; encontrado: 285,1353.

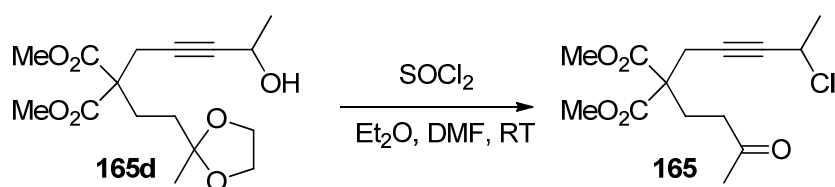
Síntesis del dimetil 2-(4-hidroxpent-2-in-1-il)-2-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)malonato 165d.



LDA (2.40 mL, 2.40 mmol, 1.20 eq., 1 M en THF) se añadió gota a gota a una disolución de dimetil 2-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato **165c** (568 mg, 2.00 mmol) en THF seco (15 mL) a -78 °C. Después de agitar durante 15 min, se añadió acetaldehído gota a gota (10.0 mmol, 5.00 eq.). Se quitó el baño frío, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió NH₄Cl y Et₂O, las fases

se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con (Na₂SO₄), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con hexano/AcOEt (3:1) para dar **165d** (407 mg, 62%) como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm⁻¹): 3155, 2341, 1735. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.49 – 4.44 (m, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 4H), 3.75 (br s, 6H), 2.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 2H), 1.60 – 1.55 (m, 2H), 1.41 (br d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.35 (br s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 170.74 (C), 170.72 (C), 109.5 (C), 85.8 (C), 78.8 (C), 64.7 (CH₂), 58.3 (CH), 56.4 (C), 52.8 (CH₃), 33.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 24.4 (CH₃), 24.0 (CH₃), 23.1 (CH₂); EMAR (ES): *m/z* calc. para C₁₆H₂₅O₇ [M+H]⁺: 329,1600; encontrado: 329,1617.

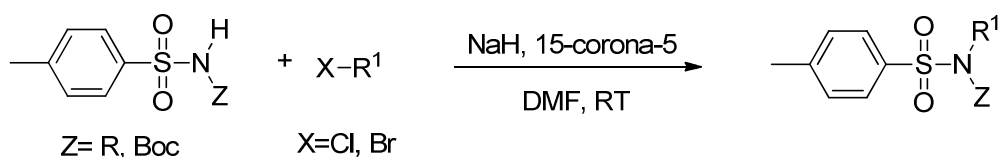
Síntesis del dimetil 2-(4-cloropent-2-in-1-il)-2-(3-oxobutil)malonato **165**.



El dimetil 2-(4-hidroxipent-2-in-1-il)-2-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)malonato **165d** (500 mg, 1.52 mmol) se disolvió en Et₂O (10 mL). Entonces, se añadió una gota de DMF y SOCl₂ (11.4 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 h y se añadió a una mezcla de hielo-agua (30 mL) y EtOAc (40 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa saturada de KHCO₃, y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente para obtener 410 mg (89%) de **165**, como un aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} (cm⁻¹): 2955, 2249, 1736. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.60 (qt, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (br s, 6H), 2.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.4, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.3, 2H), 2.16 (br s, 3H), 1.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 207.0 (C), 170.4 (C), 83.1 (C), 80.4 (C), 56.2 (C), 52.8 (CH₃), 43.9 (CH), 38.6 (CH₂), 29.9 (CH₃), 26.65 (CH₃), 26.62 (CH₂), 24.2 (CH₂); EMAR (ES): *m/z* calc. para C₁₄H₂₀ClO₅ [M+H]⁺: 303,0999; encontrado: 303,1002.

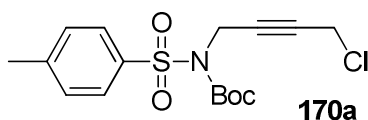
SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE LOS HETEROCÍCLICOS

Procedimiento general B1 para las reacciones S_N2. Productos 170a y 34a.



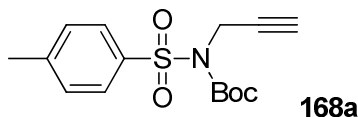
Los derivados de *p*-Toluensulfonamida (1 eq.) se añadieron a una mezcla en agitación de hidruro sódico (95% en aceite mineral) (1 eq.) en DMF seca (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió 15-corona-5 (1 eq.). La disolución clara resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, a continuación se añadió el derivado halogenado adecuado (1 eq.), y se agitó la mezcla durante 12 h. Entonces, añadió salmuera y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y el crudo de reacción se cromatografió (mezclas de hexano/AcOEt) para dar los productos correspondientes.

Compuesto 170a. La reacción de *N*-(*t*-butoxicarbonil)*p*-toluensulfonamida (2 g, 7.37 mmol) con 1,4-dicloro-2-butino siguiendo el procedimiento general B1 proporcionó 1.90 g (72%) del producto **170a**, aislado como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 150.2 (C), 144.4 (C), 136.4 (C), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 85.0 (C), 81.8 (C), 78.4 (C), 35.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.8 (CH₃), 21.5 (CH₃). EMAR (TOF MS ES+) calc. para C₁₆H₂₁ClNO₄S 358.0880; encontrado 358.0876.



Compuesto 168a. La reacción de *N*-(*t*-butoxicarbonil)*p*-toluensulfonamida (2 g, 7.37 mmol) con bromuro de propargilo siguiendo el procedimiento general B1 proporcionó 2.28 g (95 %) del producto **168a** aislado como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ:

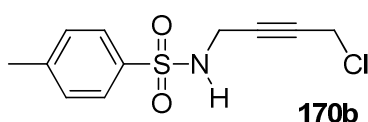
150.1 (C), 144.3 (C), 136.3 (C), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 84.8 (C), 79.0 (C), 72.1 (CH), 35.6 (CH₂), 27.8(CH₃), 21.6(CH₃). EMAR (TOF MS ES+) calc. para C₁₅H₂₀NO₄S 310.1113; encontrado 310.1111.



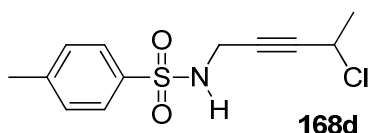
Procedimiento general B2 para la desprotección del grupo protector *t*-butoxicarbonil(Boc). Productos 170b y 168d.

Una disolución del derivado de *t*-butil (tosil)carbamato (1 eq.) y TFA (3 eq.) en DCM (15 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío, el crudo de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 10% y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente para dar el producto correspondiente.

Compuesto 170b. El compuesto **170a** se trató siguiendo el procedimiento general B2 para dar 1.20 g (88%) del producto **170b**, aislado como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz CDCl₃)δ: 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.87 (br s, 1H), 3.87 (s, 4H), 2.43 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 143.8 (C), 136.5 (C), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 80.6 (C), 79.4 (C), 33.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 21.5 (CH₃). EMAR (TOF MS ES+) calc. para C₁₁H₁₃ClNO₂S 258.0356; encontrado 258.0353.

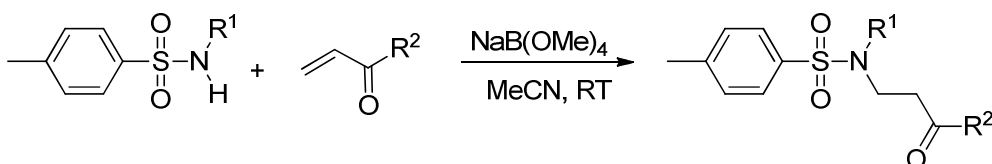


Compuesto 168d. El compuesto **168c** se trató siguiendo el procedimiento general B2 para dar 0.39 g (90%) del producto **168d** aislado como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ:7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.98 (br s, 1H), 4.37 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 143.9 (C), 136.5 (C), 129.8 (CH), 127.4 (CH), 83.8 (C), 79.6 (C), 43.1 (CH), 33.0 (CH₂), 25.8 (CH₃), 21.6 (CH₃). EMAR (TOF MS ES+) calc. para C₁₂H₁₅ClNO₂S 272.0512; encontrado 272.0512.



Procedimiento general B3 para la reacción de Michael catalizada por NaB(OMe)₄

Productos 170 y 168.

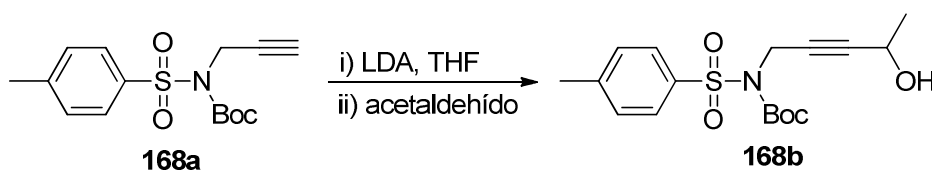


El aceptor de Michael (1 eq.) se añadió a una mezcla del donador de Michael (1 eq.) y NaB(OMe)₄ (0.03 eq.) en MeCN (3 mL) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó el disolvente y el crudo de reacción se cromatografió en columna flash (mezclas de hexano/AcOEt) para dar los productos correspondientes.

Compuesto 170. La reacción del compuesto **170b** (1.8 g, 6.98 mmol) con 3-buten-2-ona siguiendo el procedimiento general B3 proporcionó 1.94 g (85%) del producto **170** aislado como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 206.7 (C), 144.0 (C), 135.3 (C), 129.4 (CH), 127.6 (CH), 80.1 (C), 79.7 (C), 42.8 (CH₂), 41.8 (CH₂), 38.0 (CH₂), 30.1 (CH₃), 29.8 (CH₂), 21.4 (CH₃). EMAR (TOF MS ES+) calc. para C₁₅H₁₉ClNO₃S 328.0774; encontrado 328.0774.

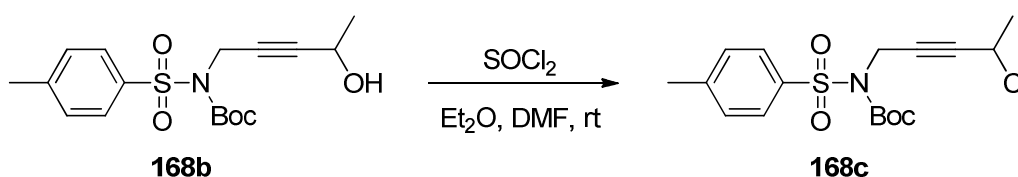
Compuesto 168. La reacción del compuesto **168d** (0.8 g, 2.94 mmol) con 3-buten-2-ona siguiendo el procedimiento general B3 proporcionó 0.75 g (75%) del producto **168** aislado como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 206.5 (C), 143.9 (C), 134.9 (C), 129.8 (CH), 127.0 (CH), 84.8 (C), 78.6 (C), 43.2 (CH), 43.0 (CH₂), 41.6 (CH₂), 38.1 (CH₂), 29.9 (CH₃), 25.8 (CH₃), 21.2 (CH₃). EMAR (TOF MS ES+) calc. for C₁₆H₂₁ClNO₃S 342.0931; encontrado 342.0929.

Síntesis de *N*-(4-hidroxipent-2-in-1-il)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)*p*-toluensulfonamida **168b.**



LDA (2.40 mL, 2.40 mmol, 1.20 eq., 1 M en THF) se añadió gota a gota a una disolución de *N*-(prop-2-in-1-il)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)*p*-toluensulfonamida **168a** (2.00 mmol, 1.00 eq.) en THF seco (15 mL) a -78°C . Después de agitar durante 15 min, se añadió acetaldehído gota a gota (10.0 mmol, 5.00 eq.). Se quitó el baño frío, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió NH_4Cl y Et_2O , las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con (Na_2SO_4) , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con hexano/ AcOEt (3:1) para dar **168b** (460 mg, 65%) como un aceite amarillento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.51 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H) ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 150.1 (C), 144.5 (C), 136.6 (C), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 85.6 (C), 84.8 (C), 78.9 (C), 58.2 (CH), 35.6 (CH₂), 27.7 (CH₃), 23.9 (CH₃), 21.3 (CH₃). EMAR (TOF MS ES+) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$ 354.1375; encontrado 354.1372.

Síntesis de *N*-(4-cloropent-2-in-1-il)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)*p*-toluensulfonamida **168c.**



N-(4-hidroxipent-2-in-1-il)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)*p*-toluensulfonamida **168b** (460 mg, 1.3 mmol) se disolvió en Et_2O (10 mL). Entonces, se añadió una gota de DMF y SOCl_2 (9.75 mmol). La reacción se agitó durante 3 h antes de introducirla en una mezcla hielo-agua (30 mL) y AcOEt (40 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa de KHCO_3 , y salmuera. Entonces se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el

disolvente a vacío, obteniéndose 470 mg (97%) del producto **168c**, aislado como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.64 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) (DEPT) δ : 150.2 (C), 144.4 (C), 136.5 (C), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 84.9 (C), 82.9 (C), 80.7 (C), 43.7 (CH), 35.8 (CH_2), 27.8 (CH_3), 26.4 (CH_3), 21.5 (CH_3). EMAR (TOF MS ES+) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4\text{S}$ 372.1036; encontrado 372.1045.

SEGUNDA PARTE:
APLICACIÓN DEL COMPLEJO [TiCp₂Cl] A LA
SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES DE INTERÉS

5. SÍNTESIS DE FURANOESPONGIANOS DITERPÉNICOS DE ORIGEN MARINO

5.1. ANTECEDENTES

Las metodologías ideales de síntesis de productos naturales deberían proporcionar moléculas estructuralmente complejas utilizando materiales de partida simples, a través de procedimientos compatibles con el medio ambiente y que respeten el principio de economía de átomos propuesto por B. M. Trost.¹³⁸ En las últimas décadas la química de radicales ha experimentado un importante desarrollo debido, fundamentalmente, a su elevada selectividad y moderada reactividad.¹³⁹ En esta línea, el [TiCp₂Cl], ha contribuido al desarrollo de una química sostenible encuadrada en lo que hoy se conoce como “Green Chemistry” (Química verde).¹⁴⁰

Gracias al desarrollo del agente regenerador **37** de [TiCp₂Cl₂],¹⁸ el cloruro de titanoceno (III) experimentó un gran auge en química orgánica, especialmente en química de radicales libres (ver esquema 5). El regenerador descrito anteriormente, ha permitido describir numerosas transformaciones químicas, de un modo eficiente, suave y respetuoso con el medio ambiente, como se ha podido comprobar en la introducción general de esta memoria de investigación, así como en la primera parte de la misma.²⁰⁻³²

De las diferentes transformaciones químicas catalizadas por el titanoceno (III), en este capítulo de investigación trataremos la ciclación de epoxipoliprenos, ya que esta metodología ha sido exitosamente empleada en la preparación de los productos naturales recogidos en el presente capítulo, así como en el producto natural del capítulo 7 de la segunda parte de la presente tesis doctoral.

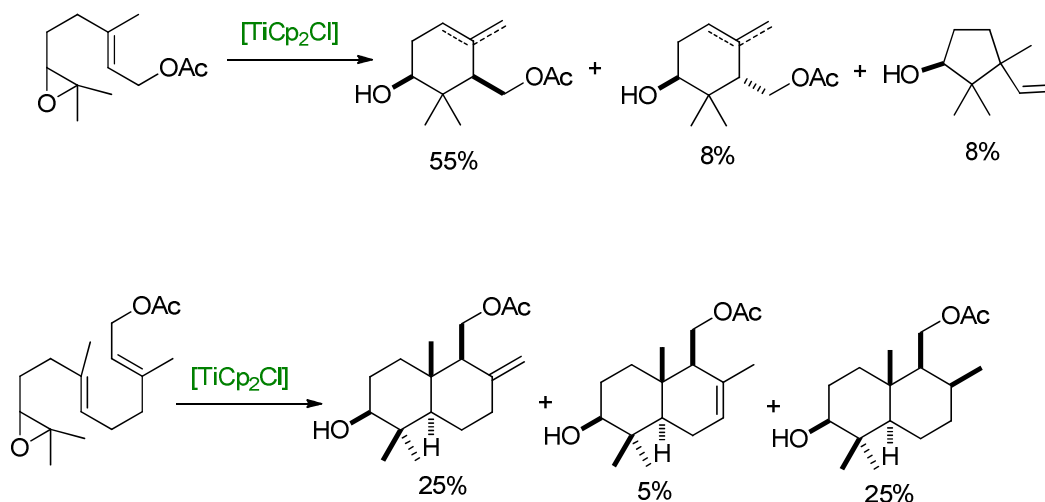
En 2001 se realizaron por vez primer ciclaciones bioinspiradas mediadas por cloruro de titanoceno (III), partiendo de epoxipoliprenos comerciales como sustratos de partida, tales como el acetato de geranilo y farnesilo. Bajo estas condiciones de

¹³⁸ B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, p. 1471.

¹³⁹ a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; b) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic, London, **1992**; c) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1995**; d) P. Renaud, P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2001**.

¹⁴⁰ R. Noyori, *Nature Chem.*, **2009**, 1, p. 5.

reacción se obtuvo, con buenos rendimientos, el correspondiente monociclo de seis miembros (63%) y biciclo (55%), respectivamente (esquema 59).¹⁴¹



Esquema 59. Ciclación radicalaria en cascada de acetato de epoxi-geranilo y acetato de epoxi-farnesilo.

Estas ciclaciones radicalarias, promovidas y/o catalizadas por complejos de titanoceno (III), pueden solventar los problemas de eficiencia y diastereoselectividad, típicos de las ciclaciones de epoxipoliprenos vía carbocatiónica.

A modo de ejemplo, se presentan a continuación los resultados obtenidos en la ciclación de diferentes epoxipoliprenos, vía radical y carbocatiónica (tabla 10).¹⁴²

¹⁴¹ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, p. 4074.

¹⁴² J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer and J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, p. 3525.

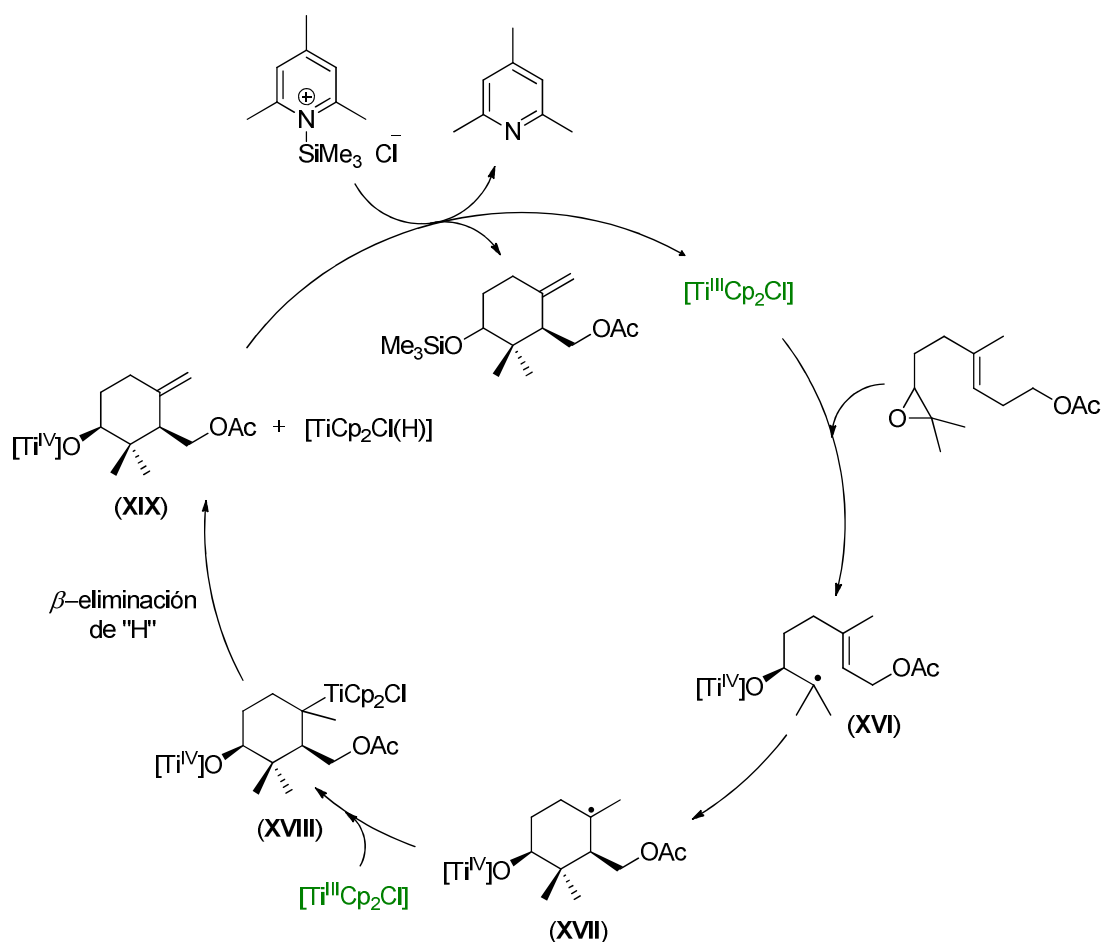
Tabla 10. Resultados obtenidos en la ciclación de diferentes epoxipoliprenos vía radical y vía carbocatiónica.

Entrada	Epoxipolipreno	Producto ^{a)}	Producto ^{b)}
1			
2			—
3			
4			—
5			

^{a)} Reacción catalizada por [TiCp₂Cl]. ^{b)} Reacción vía carbocatiónica.

Los resultados mostrados en la tabla 10 indican que las ciclaciones radicalarias de epoxipoliprenos, catalizadas por cloruro de titanoceno (III), que tienen lugar a temperatura ambiente, bajo condiciones suaves de reacción y son compatibles con diferentes grupos funcionales, son altamente diastereoselectivas y proporcionan rendimientos aceptables, teniendo en cuenta el tipo de transformación química que tiene lugar. También hay que indicar que la ciclación radicalaria origina un doble enlace exocíclico como producto mayoritario de reacción, lo que permite que estos compuestos puedan ser nuevamente funcionalizados y utilizados en la síntesis de nuevos productos naturales.^{142,143}

En el siguiente esquema se muestra el mecanismo propuesto para la ciclación catalítica de acetato de epoxigeraniol, que es extensible al resto de epoxipoliprenos, empleando la mezcla Me₃SiCl/colidina como regenerador de [TiCp₂Cl₂] (esquema 60).

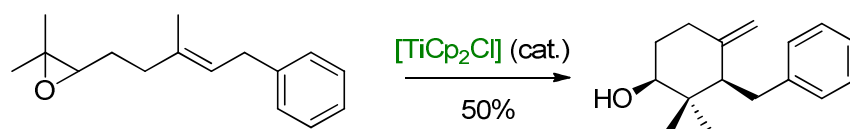


Esquema 60. Apertura catalítica de epoxipoliprenos empleando Me₃SiCl/colidina como regenerador.

¹⁴³ A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, p. 4115.

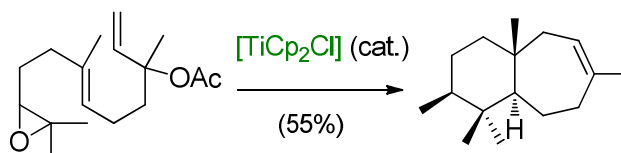
Como se observa en el esquema, la apertura radicalaria del epóxido genera el intermedio de reacción (**XVI**), que evoluciona hacia la especie (**XVII**). A continuación, el radical (**XVII**) es atrapado por una segunda especie de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ y se genera el alquiltitanio (**XVIII**), que experimenta una β -eliminación y se genera el intermedio de reacción (**XIX**) y $[\text{TiCp}_2\text{Cl}(\text{H})]$. Por último, el $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ se regenera a partir de las especies de titanio formadas por acción del regenerador colidina/TMSCl.

Resultados similares, en cuanto a rendimientos de reacción y diastereoselectividad, se obtuvieron en ciclaciones de epoxipoliprenos con anillos aromáticos o arenos en la estructura (esquema 60).¹⁴³



Esquema 61. Ciclación catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ de epoxipolieno con anillo aromático en su estructura.

Es importante destacar que esta metodología ha sido empleada con éxito en la síntesis de ciclos con diferente tamaño de anillo (5, 6 ó 7 miembros), mediante la adecuada elección del epoxipolipreno de partida (esquema 61).¹⁴⁴



Esquema 62. Ciclación catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ para la síntesis de anillos de 7 miembros.

Todo lo comentado indica que el proceso de ciclación radicalaria de epoxipoliprenos descrito anteriormente, presenta ventajas muy importantes respecto a la ciclación “clásica” vía carbocatión, ya que, según se ha explicado, son altamente diastereoselectivas, proporcionan buenos rendimientos de reacción, son compatibles con muchos grupos funcionales, generan productos de ciclación con dobles enlaces exocíclicos y no son necesarios grupos adicionales para estabilizar los intermedios de reacción, al contrario de lo requerido en procesos de ciclación carbocatiónica.^{145, 146}

¹⁴⁴ J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel and D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 14911.

¹⁴⁵ E. E. Van Tamelen, A. Storni, E. J. Hessler and M. A. Schwartz, *Bioorg. Chem.*, **1982**, *11*, p. 133.

¹⁴⁶ R. A. Shenvi and E. J. Corey, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, p. 3548.

A modo de resumen, en la siguiente tabla se comparan las ciclaciones radicalarias catalizadas por Ti (III) y las ciclaciones carbocatiónicas de epoxipoliprenos (tabla 11).

Tabla 11. Comparación entre las características de la ciclación carbocatiónica y radicalaria de epoxipoliprenos.

Ciclación de epoxipolipreno	Diastereoselectividad	Regioselectividad	Rendimiento	Tolerancia a grupos funcionales
Carbocatiónica (ácida)	Baja	Doble enlace endocíclico	Bajo	Baja
Radicalaria [TiCp₂Cl]	Alta	Doble enlace exocíclico	Moderado	Alta

La viabilidad y utilidad sintética de las ciclaciones radicalarias catalizadas por titanoceno (III) ha quedado patente en las numerosas síntesis de productos naturales. Esta metodología ha permitido sintetizar, de modo eficiente, numerosos terpenos cíclicos, incluyendo monoterpenos como karahanaenona;¹⁴⁷ sesquiterpenos, tales como *trans*-4(11),8-daucadieno,¹⁴⁴ isodrimenodiol,¹⁴⁸ 3 β -hidroxi-dihidro-confertifolina,¹⁴⁵ tuberiferina¹⁴⁹ y dehidrobraquilaenolida;¹⁴⁶ diterpenos, tales como 3 β -hidroximanool,¹⁵⁰ rostratona,^{151,152} afidicolina,¹⁴⁹ piripiropeno A,¹⁴⁹ barecóxido,¹⁴⁹ y laucarlaool;¹⁵³ triterpenos, como 3 β -hidroximalabaricatrieno¹⁵¹ y aquileol A;¹⁵⁴ meroterpenos, como estipoldiona,¹⁵¹ zonarona y zonarol;¹⁴³ y el olor a ámbar gris tipo α -ambrinol,¹⁵⁵ entre otros.¹⁵⁶

¹⁴⁷ 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*, p. 14911.

¹⁴⁸ J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, p. 712.

¹⁴⁹ J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, R. E. Estévez, M. Paradas, A. M. Lasanta, J. L. Oller, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. E. Tetrahedron*, **2008**, *64*, p. 11938.

¹⁵⁰ J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, p. 1778.

¹⁵¹ J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, p. 4293.

¹⁵² J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, p. 8265.

¹⁵³ 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*, p. 14911.

¹⁵⁴ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. J. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, p. 2793.

¹⁵⁵ J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazdi, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, p. 571.

¹⁵⁶ S. P. Morcillo, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*(1), p. 15.

En la presente Tesis hemos aplicado la ciclación radicalaria catalizada por cloruro de titanoceno (III) a la síntesis de furanoespongianos diterpénicos y aureol (capítulo 3 de la segunda parte de esta memoria) lo que refuerza la hipótesis de que con una elección adecuada del epoxipolipreno de partida, este método puede servir para la síntesis directa de terpenoides con diferentes tipos de esqueletos.

5.1.1. AISLAMIENTO Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los espongianos diterpénicos son terpenoides marinos con esqueleto de espongiano **177**¹⁵⁷ (figura 14). Este esqueleto consta de tres anillos de seis miembros con unión *trans*, y un anillo de furano.

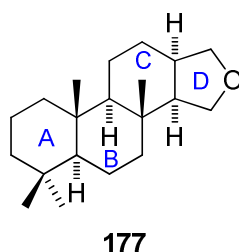


Figura 14. Esqueleto de espongiano **177**.

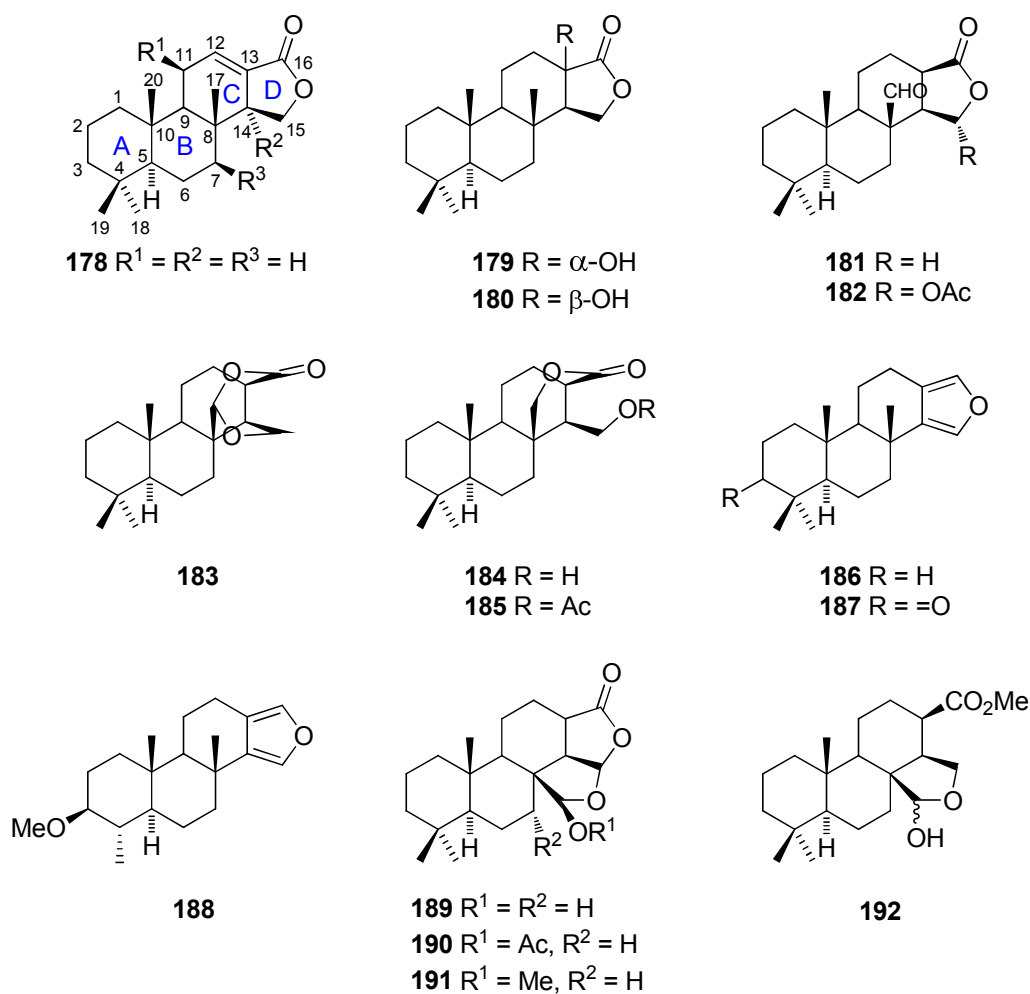
El interés de estos compuestos radica, fundamentalmente, en sus interesantes propiedades biológicas, destacando su actividad antiviral, antitumoral y antifúngica.¹⁵⁸

Con el fin de establecer la relación existente entre estructura química-actividad biológica, se realizó un estudio encaminado a conocer los grupos funcionales responsables de la actividad de esta clase de compuestos.¹⁵⁸ En la tabla 12 se recogen los espongianos diterpénicos estudiados. Como se observa, se incluyen estructuras tetracíclicas que contienen lactona y/o grupos hemiacetales (**178**, **179**, **180**, **181**, **182**, **183**, **184** y **185**), furanoditerpenos (**186**, **187** y **188**), así como espongianos con estructuras pentacíclicas (**189**, **190**, **191** y **192**).

¹⁵⁷ R. A. Keyrers, P. T. Northcote and M. T. Davies-Coleman, *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, *23*, p. 321.

¹⁵⁸ L. Betancur-Galvis, C. Zuluaga, M. Arnó, M. A. González and R. J. Zaragoza, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, p. 189.

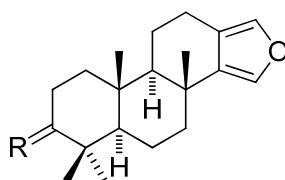
Tabla 12. Espongianos diterpenos y derivados con actividad biológica.



Los estudios de estructura química-actividad biológica indican que para la actividad antiviral es necesario la presencia de un grupo β -hidroximetil en C-4, así como la oxigenación del anillo D. La actividad antitumoral aumenta con la presencia de un grupo β -acetoxi en C-11. También se ha demostrado que la presencia en el anillo D de un grupo α -acetoxi aumenta claramente su citotoxicidad. Por último, la presencia de un grupo hemiacetal unido a C-8 es esencial para mantener el efecto citotóxico, puesto que la esterificación o alquilación del correspondiente grupo hidroxilo reduce la citotoxicidad. Estas observaciones sugieren que los grupos polares citados anteriormente pueden ser los responsables de la interacción con ciertos receptores de las células tumorales.

Estos resultados animan a continuar la investigación de esta serie de compuestos con el objeto de obtener derivados sintéticos y/o naturales con elevada citotoxicidad y selectividad contra células tumorales.

Los furanoditerpenos **193** (espongia-3-ceto,13(16),14-diene) y **194** (espongia-13(16),14-diene) (figura 15), objetivos sintéticos de la presente Tesis Doctoral, fueron aislados por primera vez a partir de muestras del molusco nudibranquio *Glossodoris atromarginata*¹⁵⁹ y de la esponja *Spongia officinalis*,¹⁶⁰ encontrándose en Mar Mediterráneo, Caribe e Indias Occidentales, y en el Pacífico e Índico, respectivamente (figura 16). Los furanoditerpenos **193** y **194** han demostrado ejercer efecto citotóxico sobre células tumorales,¹⁶¹ actividad antiviral¹⁶² y efecto inhibitor sobre el desarrollo del embrión del erizo de mar.¹⁶²



193, R= O

194, R= H₂

Figura 15. Estructura química de los diterpenos furanoespongianos **193** y **194**.



Figura 16. *Spongia officinalis* (izquierda) y *Glossodoris atromarginata* (derecha).

¹⁵⁹ M. J. Somerville, E. Mollo, G. Cimino, W. Rungprom, M. J. Garson, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, p. 1086.

¹⁶⁰ N. Capelle, J. C. Braekman, D. Daloz, B. Tursch, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1980**, *89*, p. 399.

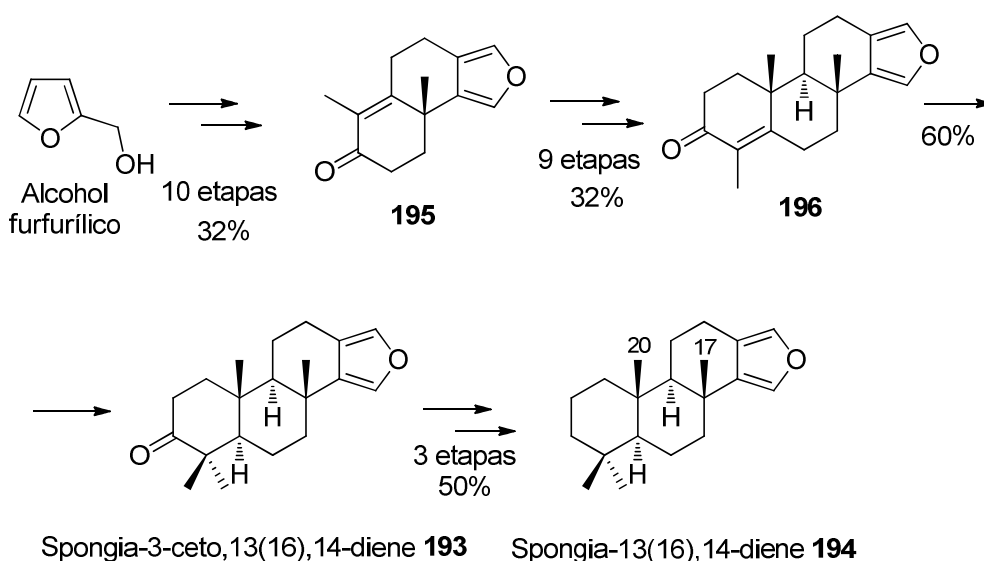
¹⁶¹ L. Betancur-Galvis, C. Zuluaga, M. Arnó, M. A. González, R. J. Zaragoza, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, p. 189.

¹⁶² L. P. Ponomarenko, N. A. Terent'eva, V. B. Krasokin, A. I. Kalinovsky, V. A. Rasskazov, *Nat. Prod. Commun.*, **2011**, *6*, p. 773.

5.1.2. SÍNTESIS DESCRITAS EN BIBLIOGRAFÍA

Sus interesantes propiedades biológicas han hecho que diferentes grupos de investigación hayan abordado su síntesis química.

- En el año 1995, el profesor Sakamoto¹⁶³ y su grupo mejoraron las dos síntesis previamente descritas¹⁶⁴ hacia los furanoespongianos de interés partiendo de alcohol furfurílico. En este caso, la preparación de los furanoespongianos **193** y **194** transcurre en 22 y 23 etapas con rendimientos del 6% y 3%, respectivamente (esquema 63).



Esquema 63. Síntesis total de espongia-3-ceto,13(16),14-diene **193** y espongia-13(16),14-dieno **194** y a partir de alcohol furfurílico.

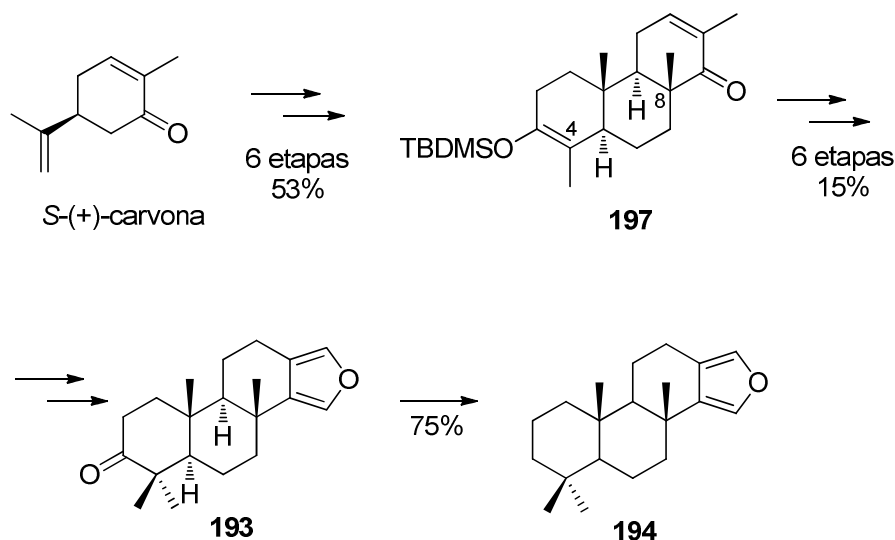
En la preparación de los furanoespongianos, Sakamoto y col. parten de alcohol furfurílico para llegar hasta el intermedio **195** que presenta el grupo metilo en C-20 de los furanoespongianos de interés y que fue clave para la síntesis previa de eurifurano, realizada por este grupo.¹⁶⁵ Tras nueve pasos de reacción llegan a la enona tetracíclica **196**, que se transformó en el *gem*-dimetilo **193** (6% de rendimiento global) por metilación reductora. Tras tres etapas llegan al furanoespongiano diterpénico **194** con un rendimiento global del 3%.

¹⁶³ T. Sakamoto, K. Kanematsu, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, p. 5771.

¹⁶⁴ a) M. G. Sierra, M. P. Mischne, E. A. Rúveda, *Synthetic Commun.* **1985**, *15*, p. 727; b) T. Nakano, M. I. Hernández, M. Gómez, J. D. Medina, *J. Chem. Research* **1989**, *5* p. 4.

¹⁶⁵ Y. Baba, T. Sakamoto, S. Soejima, K. Kanematsu, *Tetrahedron* **1994**, *50*, p. 5645.

- En el año 1999, realizaron la síntesis Arnó y col. de los furanoespongianos **193** y **194** partiendo de *S*-(+)-carvona.¹⁶⁶ La síntesis transcurre en 12 y 13 etapas con rendimientos globales del 8% y 6%, respectivamente.



Esquema 64. Síntesis total de espongia-3-ceto,13(16),14-diene **193** y espongia-13(16),14-dieno **194** a partir de *S*-(+)-carvona.

En esta síntesis, Arnó y col. comienzan la preparación de los furanoespongianos **193** y **194** a partir de *S*-(+)-carvona para llegar al intermediario tricíclico **197** en seis etapas, el cual contiene los dos grupos metilo en C-4 y C-8 presentes en las moléculas objetivo, según se muestra en el esquema sintético 64. A continuación, en otras seis etapas consiguen el furanoespongiano **193** con un rendimiento del 8%, que tras tratamiento con hidracina en medio básico proporciona el furanoespongiano diterpénico **194**, mediante una reducción de Wolff-Kishner,¹⁶⁷ con un rendimiento global del 6%.

Puede observarse que las dos síntesis totales de los espongianos mostradas en los esquemas 63 y 64, requieren numerosas etapas de reacción y proporcionan bajos rendimientos, además muchos de los reactivos empleados son incompatibles con el medio ambiente. Por ello, un nuevo procedimiento sintético, eficiente y compatible con el medio ambiente sería deseable.

¹⁶⁶ M. Arnó, M. A. Gonzalez, R. J. Zaragoza, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, p. 12419.

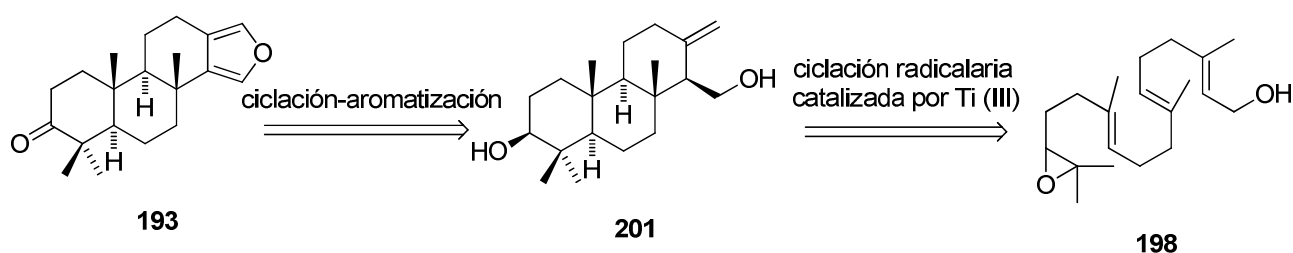
¹⁶⁷ N. Kishner *J. Russ. Chem. Soc.* **1911**, *43*, p. 582.

5.2. OBJETIVO

1.- Desarrollar una metodología sintética bioinspirada para la síntesis de furanoespongianos, empleando como etapa clave la ciclación catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Es conocido que la biosíntesis de esteroides deriva de la ciclación de 2,3-epoxiescualeno¹⁶⁸ catalizada por enzimas. Inspirados por este hecho, hemos considerado que el desarrollo de un procedimiento general de síntesis de espongianos eficiente y compatible con el medio ambiente podría lograrse mediante la ciclación radicalaria en cascada de epoxi-geranilgeraniol **198**, en un proceso catalizado por cloruro de titanoceno (III). En el esquema 65 se muestra el análisis retrosintético del espongiario natural **193**.



Esquema 65. Análisis retrosintético bioinspirado de **193**.

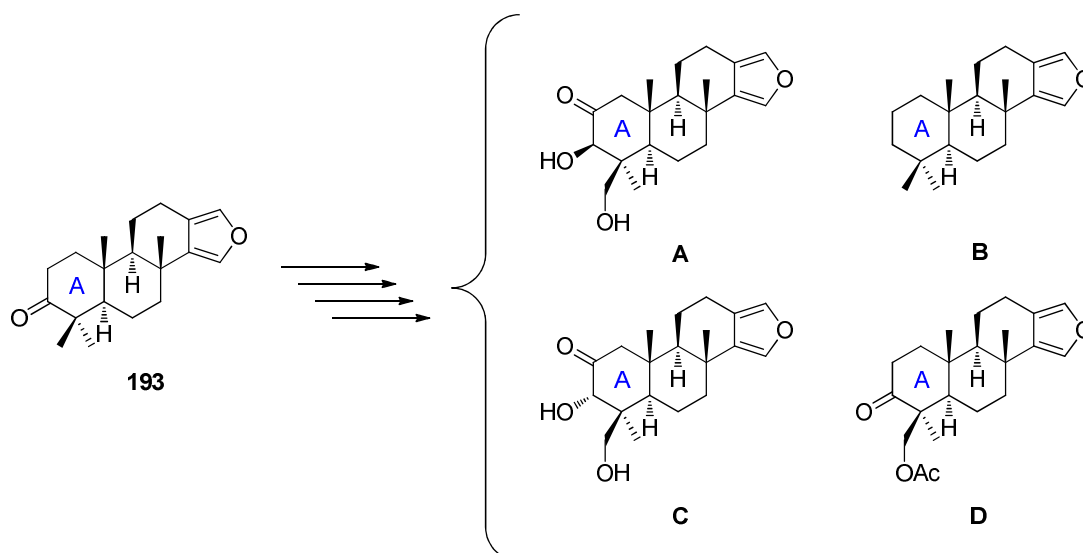
Las etapas claves en el análisis retrosintético del espongiario **193** son la ciclación diastéroselectiva del epoxipolieno **198**, y la ciclación-aromatización del compuesto **201**.

A partir del compuesto **193**, se pueden sintetizar otros furanoditerpenos (espongiadiol **A**¹⁶⁹, espiespongiadiol **B**¹⁷⁰, espongia-13(16),14-dieno **C**¹⁶¹ y 19-acetoxyspongia-13(16),14-dien-3-one **D**¹⁷⁰) mediante la adecuada funcionalización del anillo A (esquema 66).

¹⁶⁸ R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, p. 4730.

¹⁶⁹ S. Khomoto, O. McConnell, A. Wright, S. Cross, *Chem. Lett.* **1987**, *9*, p. 1687.

¹⁷⁰ L. P. Ponomarenko, A. I. Kalinovski, S. S. Afiyatullof, M. A. Pushilin, A. V. Gerasimenko, V. B. Krasokhin, V. A. Stonik, *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*(7), p. 1110.



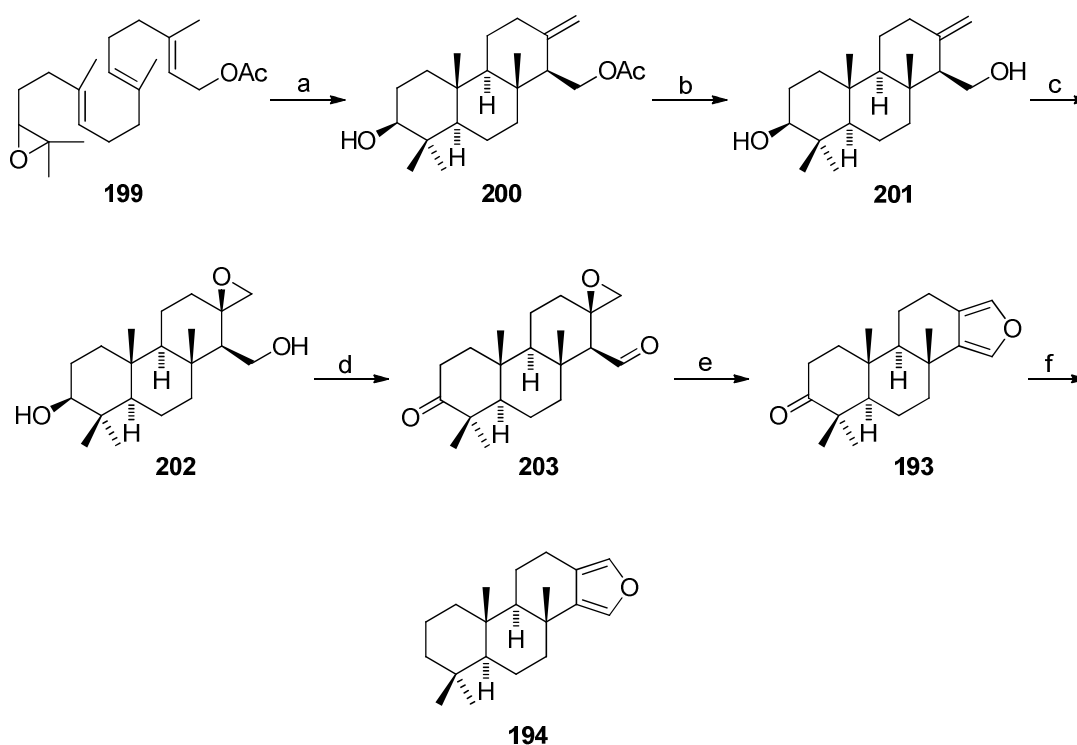
Esquema 66. Uso del compuesto **193** como precursor sintético de **A**, **B**, **C** y **D**.

El análisis sintético comenzó con la ciclación en cascada catalizada por titanoceno (III) de una mezcla racémica del derivado de epoxi-geranilgeraniol **199**, material de partida usado en la síntesis de estipoldiona realizada por nuestro grupo de investigación,¹⁵¹ obteniéndose un rendimiento moderado del 36% del triciclo olefínico **200**, el cual, contiene un doble enlace exocíclico que nos permitirá desarrollar la síntesis del anillo de furano presente en los furnoditerpenos. El rendimiento obtenido puede considerarse satisfactorio si se tiene en cuenta que con este procedimiento se obtuvo un producto que contiene tres anillos condensados de seis miembros, un alqueno exocíclico, y seis centros estereogénicos, entre los 192 regio y estereoisómeros potenciales. Por tanto, se trata de una reacción altamente diastereoselectiva y regioselectiva.

La saponificación del acetato **200** generó el alcohol primario de **201**, cuya orientación permitió obtener un β -epóxido **202** estereoselectivamente, con un rendimiento del 95%. La estereoquímica del anillo de oxirano fue asignada tentativamente considerando la β -disposición del grupo hidroxilo. La oxidación del diol **202** con el reactivo de Dess-Martin proporcionó el cetoaldehído **203** con un rendimiento cuantitativo. Este intermedio posee las funciones epóxido y carbonilo necesarias para la síntesis del anillo de furano. El tratamiento ácido de **203** generó el furanoespongiano diterpénico natural **193** con un rendimiento de 73%. Los datos espectroscópicos de **193** coinciden con los recogidos en bibliografía para el producto

natural aislado de *Glossodoris atromarginata*.¹⁷¹ La síntesis de **193** a partir del epoxipolieno **199** se completó en tan sólo cinco pasos y con un rendimiento global del 21%, mejorando, sustancialmente, los procedimientos sintéticos mencionados anteriormente.^{163,164,166}

Por último, la reducción de la cetona **193** descrita previamente en bibliografía,¹⁷² permitió describir la síntesis formal del metabolito **194**, aislado de la esponja *Spongia officinalis* en tan solo seis pasos (esquema 67).¹⁷²



Esquema 67. Síntesis de **193** y **194** a partir del epoxipolipreno **199**. a) [TiCp₂Cl] (0,2 eq.), THF, rt, 12 h, 36%; b) K₂CO₂, MeOH, 5 °C, 3 h, 85%; c) AMCPB, DCM, 5 °C, 2 h, 95%; d) Dess-Martin, rt, 5 h, 99%; e) *p*-TsOH; DCM-DMSO, 50 °C, 6 h, 73%; f) TsNHNH₂, 220 °C, 75%.

Teniendo en cuenta que el titanio es el séptimo metal más abundante en la Tierra,⁵ podemos afirmar que la metodología presentada puede convertirse en un método general, eficiente y sostenible para la síntesis de furanoespongianos diterpénicos.

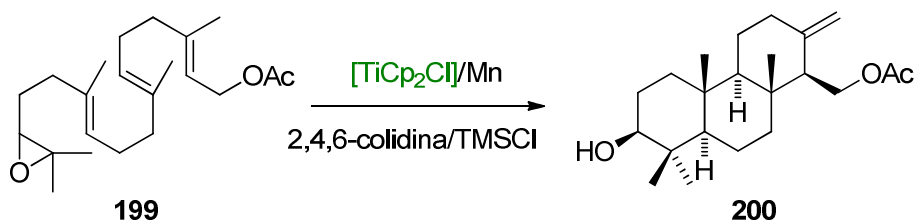
¹⁷¹ M. J. Somerville, E. Mollo, G. Cimino, W. Rungprom, M. J. Garson., *Nat. Prod.*, **2006**, *69*, p. 1086.

¹⁷² A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, V. M. Morales-Alcázar, J. A. Castilla, J. E. Oltra, *RSC Advances*, **2012**, *2*, p. 12922.

5.4. PARTE EXPERIMENTAL

Ciclación del epoxipolipreno **199** catalizada por [TiCp₂Cl].

THF (4 ml) completamente desoxigenado se añadió a una mezcla de [TiCp₂Cl₂] (21 mg, 0.086 mmol) y Mn (188 mg, 3.44 mmol) bajo atmósfera de Ar. La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió de color verde-lima (aprox. 15 min). A continuación, se añadió una mezcla de 2,4,6-colidina (0.36 ml, 3.0 mmol) y TMSCl (0.21 ml, 1.72 mmol) en THF (0.5 ml) a la disolución de cloruro de titanoceno (III). Por último, una disolución de **199** (150 mg, 0.43 mmol) en THF (0.5 ml) se añadió al matraz de reacción. La mezcla se agitó durante 12 h. La reacción se detuvo con HCl 2 N y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en THF (4 ml) y se agitó con Bu₄NF (350 mg, 1.72 mmol) durante 3 h. La mezcla se diluyó con Et₂O, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄ anh.), y se eliminó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose **200** (54 mg, 36%). Los datos espectroscópicos de **200** coinciden con los descritos en bibliografía para este compuesto.¹⁷³

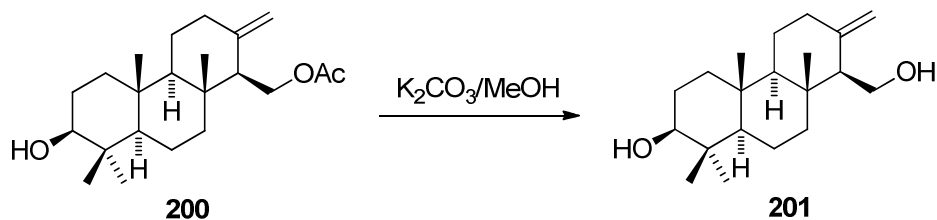


Preparación del diol **201**.

Una disolución del compuesto **200** (38 mg, 0.110 mmol) en MeOH (1 ml) se enfrió a 5 °C y se le añadió K₂CO₃ (95 mg, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El residuo se diluyó con Et₂O y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 7:3) para dar el diol **201** (29 mg, 85%) como un sólido amorfo. IR (película) ν_{\max} cm⁻¹: 3337, 2850, 1644, 1442; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 4.64 (br d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 3.82 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1 H), 3.78 (dd, *J* = 10.9, 9.4 Hz, 1 H), 3.22 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.15 - 3.9 (m, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 12.8,

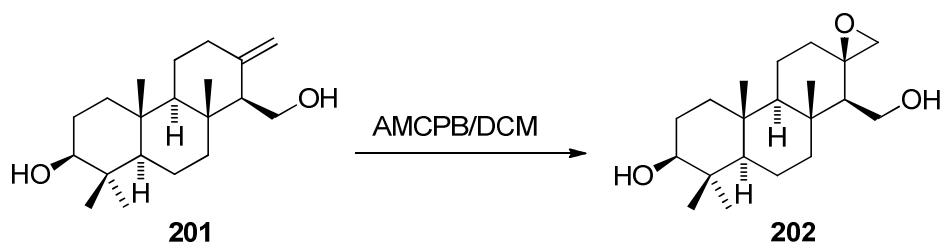
¹⁷³ J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, p. 1778.

4.2, 2.4 Hz, 1 H), 1.95 (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1 H), 1.78 (dt, $J = 12.5, 3.1$ Hz, 1 H), 1.73-1.20 (m, 11 H), 0.99 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.77 (s, 3 H), 0.72 ppm (s, 3 H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 147.5 (C), 106.2 (CH_2), 78.8 (CH), 59.7 (CH), 59.4 (CH), 58.7 (CH_2), 55.3 (CH), 40.6 (CH_2), 39.1 (C), 38.8 (C), 38.5 (CH_2), 37.6 (CH_2), 37.5 (C), 29.7 (CH_2), 28.3 (CH_3), 27.3 (CH_2), 18.6 (CH_2), 16.3 (CH_3), 16.2 (CH_3), 15.3 ppm (CH_3); EMAR (FAB) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ m/z = 329.2457$, encontrado $m/z = 329.2478$.



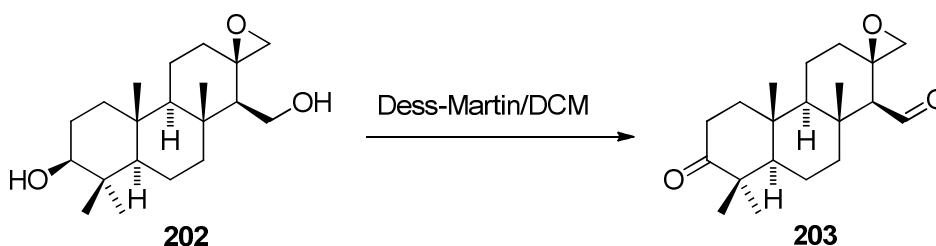
Síntesis del epóxido **202**.

Una disolución de diol **201** (25 mg, 0.81 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 5 °C y se le añadió AMCPB al 70% (25 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se diluyó con Et_2O . La disolución etérea se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 0.5 M, solución saturada de Na_2CO_3 acuoso y salmuera, se secó (Na_2SO_4 anh.) y se eliminó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/ AcOEt , 95:5) para dar el epóxido **202** (24 mg, 95%) como un sólido amorfo. IR (película) ν_{max} cm^{-1} : 3510, 2850, 1213; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.63 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J = 11.3, 10.4$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 11.6, 4.7$ Hz, 1 H), 3.21 (dd, $J = 3.7, 2.1$ Hz, 1 H), 2.72 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 2.00-1.93 (m, 1 H), 1.88 (dd, $J = 10.2, 3.2$, 1 H), 1.83-1.78 (m, 2 H), 1.76-1.20 (m, 11 H), 1.00 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 0.79 ppm (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 78.7 (CH), 59.1 (CH), 58.8 (CH_2), 57.9 (C), 55.2 (CH), 54.6 (CH), 51.7 (CH_2), 40.5 (CH_2), 39.3 (C), 38.8 (C), 38.5 (CH_2), 37.4 (C), 36.1 (CH_2), 29.7 (CH_3), 28.0 (CH_2), 27.2 (CH_2), 18.2 (CH_2), 16.6 (CH_3), 16.3 (CH_3), 15.3 (CH_3) ppm. EMAR (FAB) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ m/z = 345.2406$, encontrado $m/z = 345.2425$.



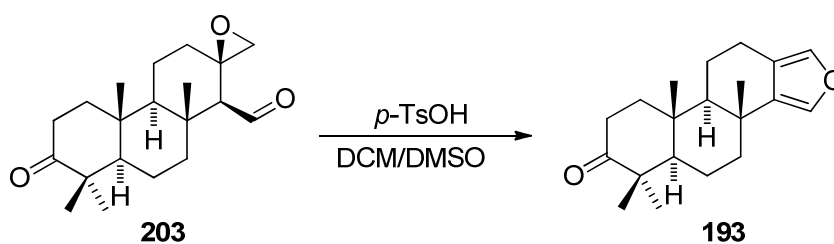
Síntesis del aldehído 203.

Dess-Martin periodinano (58 mg, 0.136 mmol) se añadió a una disolución del epóxido **202** (20 mg, 0.062 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y después se diluyó con DCM. La disolución de DCM se lavó con una disolución saturada de una mezcla de NaHCO₃/Na₂SO₃ (1:1) y, posteriormente, con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 95:5) para dar el aldehído **203** (19 mg, cuant.) como un sólido amorfo. IR (película) ν_{\max} cm⁻¹: 2851, 1737, 1706; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.58 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.15 a 3.10 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.54-2.44 (m, 3H), 2.0-1.90 (m, 2H), 1.85 (dt, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 1.75-1.5 (m, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 ppm (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 219.7 (C), 205.0 (CH), 66.9 (CH), 60.4 (CH), 57.3 (CH), 54.7 (CH₂), 49.9 (C), 43.2 (C), 42.3 (CH₂), 41.7 (CH₂), 39.7 (C), 38.2 (CH₂), 36.5 (CH₂), 27.1 (C), 23.5 (CH₂), 21.7 (CH₂), 18.8 (CH₃), 16.8 (CH₃), 11.3 ppm (2CH₃); HRMS (FAB) calc. para C₂₀H₃₀O₃Na [M + Na]⁺ *m/z* = 341.2093, encontrado *m/z* = 341.2110.



Síntesis del furanoespongiano diterpénico **193**.

A una disolución del aldehído **203** (15 mg, 0.05 mmol) en DCM (0.18 ml) y DMSO (0.27 ml) se añadió una disolución de *p*-TsOH anhidro en DMSO (0.27 ml, 330 mg *p*-TsOH/mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 6 h. El crudo de reacción se diluyó con Et₂O y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía flash (hexano/AcOEt, 95:5) para dar el furanoespongiano diterpénico **193** (11 mg, 73%) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos del compuesto sintético **193** coincidieron con los descritos en bibliografía para el producto natural.¹⁷⁴



¹⁷⁴ M. J. Somerville, E. Mollo, G. Cimino, W. Rungprom, M. J. Garson, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, p. 1086.

6. SÍNTESIS DE BRITTONIN A

6.1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de productos naturales constituye uno de los test más demandantes para comprobar la utilidad de un método sintético en química orgánica. En este sentido, decidimos llevar a cabo la síntesis de algún producto natural de interés, catalizada por $[TiCp_2Cl]$, para demostrar la utilidad sintética de la metodología de apertura homolítica de ozónidos.

6.1.1. AISLAMIENTO Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Brittonin A es un dímero natural derivado del estilbeno, aislado en un principio de la especie hepaticofita japonesa *Frullania brittoniae*,¹⁷⁵ aunque más recientemente también ha sido encontrada en las plantas *Frullania inouei* (China y Taiwan),¹⁷⁶ de *Frullania serrata* (Asia, Australia, islas del Pacífico, Africa y Madagascar)¹⁷⁷ y de *Frullania hamatiloba* (China y Japón).¹⁷⁸

Distintos autores (Guo et al., 2010;¹⁷⁶ Phechrmeekha et al., 2012¹⁷⁹) han reportado actividad citotóxica para Brittonin A. Para ello, se han llevado a cabo estudios de citotoxicidad de acuerdo con el protocolo establecido (Brien et al., 2000), utilizando diferentes líneas celulares tumorales como KB (carcinoma epidermoide humano), NCI-H187 (carcinoma de células pequeñas de pulmón) y K-562 (leucemia mieloide crónica), demostrando que brittonin A presenta una notable actividad citotóxica, así como inhibitoria en los distintos escenarios antes mencionados

6.1.2. SÍNTESIS DESCRITAS EN BIBLIOGRAFÍA

Estas propiedades peculiares de brittonin A, han hecho que varios grupos de investigación lleven a cabo la preparación de este compuesto.

¹⁷⁵ Y. Asakawa, K. Tanikawa, T. Aratani, *Phytochemistry* **1976**, *15*, p. 1057.

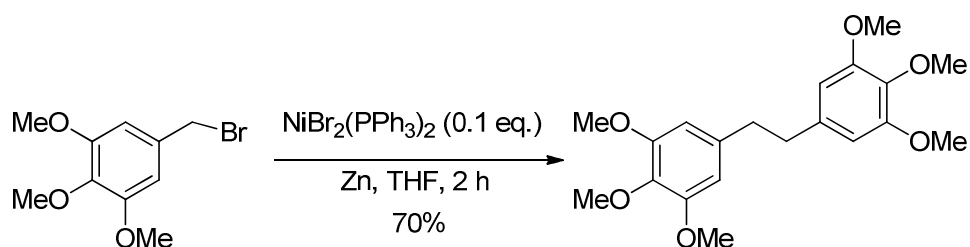
¹⁷⁶ D.-X. Guo, F. X., X.-N. Wang, H.-Q. Yuan, G.-M. Xi, Y.-Y. Wang, W.-T. Yu, H.-X. Lou *Phytochemistry* **2010**, *71*, p. 1573.

¹⁷⁷ Asakawa, Y., **1995**. *Chemical constituents of the Bryophytes*. In: Herz, W., Kirby, W.B., Moore, R.E., Steglich, W., Tamm, Ch. (Eds.), *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol. 65. Springer-Verlag, Vienna, pp. 1–618.

¹⁷⁸ Asakawa, Y., **1982**. *Chemical constituents of the hepaticae*. In: Herz, W., Grisebach, H., Kirby, G.W. (Eds.), *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol. 42. Springer-Verlag, Vienna, pp. 1–285.

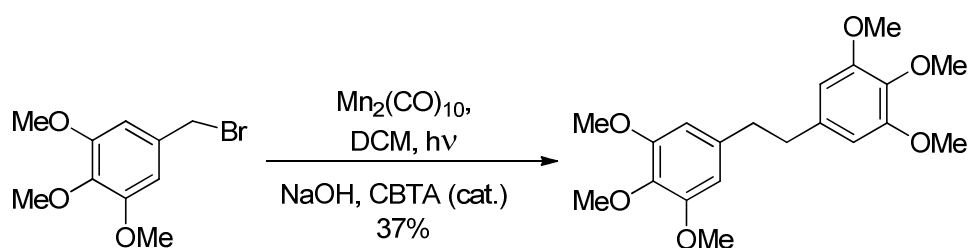
¹⁷⁹ T. Phechrmeekha, B. Sritularak, K. Likhithitayawuid *J. of Asian Nat. Prod. Research*, **2012**, *14*(8), p. 748.

- En el año 1985, se describió la primera síntesis de brittonin A a cargo del grupo del Profesor M. Oda empleando un complejo de Ni (0) (esquema 68).¹⁸⁰ Aunque la síntesis transcurre con buen rendimiento hacia el producto de interés, hay que remarcar que se hace uso de un metal altamente tóxico, como es el níquel.



Esquema 68. Síntesis de brittonin A catalizada por Ni.

Posteriormente (año 2004), Parsons y col. realizaron la síntesis de brittonin A mediada por $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ en presencia de cloruro de benciltrietilamonio (CBTA) como agente de transferencia de fase, con el inconveniente de que el producto se obtiene en sólo un 37% de rendimiento (esquema 69).¹⁸¹



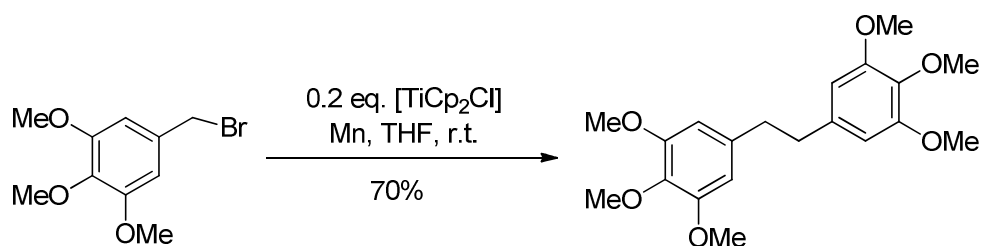
Esquema 69. Síntesis de brittonin A mediada por $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$.

Seguidamente, en el año 2006, el grupo del Profesor Barrero utiliza el complejo de cloruro de titanoceno (III) para la preparación de brittonin A mediante homoacoplamiento de haluros bencílicos (esquema 70).¹⁸² Posiblemente, esta sea la mejor síntesis descrita en bibliografía hasta el momento, si bien requiere la utilización de un sustrato de tipo bromuro bencílico que puede resultar lacrimógeno si no se manipula adecuadamente.

¹⁸⁰ M. Iyoda, M. Sakaitanz, H. Otsuka, M. Oda *Chem. Lett.* **1985**, p. 127.

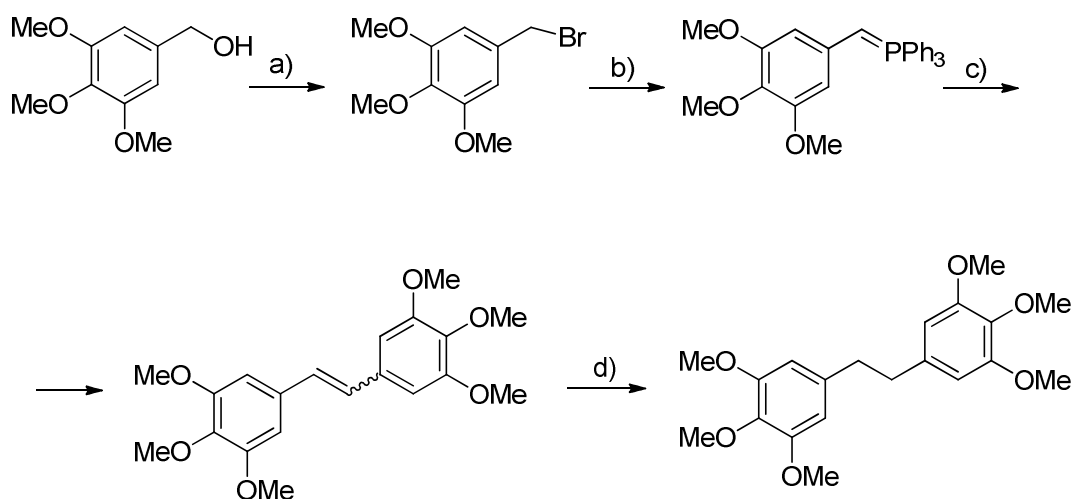
¹⁸¹ N. Huther, P. T. McGrail, A. F. Parsons *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, p. 1740.

¹⁸² A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quílez del Moral, P. Arteaga, M. Aksira, F. El Hanbali, J. F. Arteaga, H. R. Diéguez, E. M. Sánchez *J. Org. Chem.* **2007**, 72, p. 2251.



Esquema 70. Síntesis de brittonin A catalizada por Ti (III).

En el año 2009, el grupo del Profesor M. Yus realizó la síntesis de este producto natural haciendo uso de una metodología mediante reducción de alquenos por transferencia de átomo de hidrógeno empleando nanopartículas de Ni y *i*-PrOH (esquema 71).¹⁸³ El producto se obtiene en multitud de etapas con un rendimiento global bajo (48%).

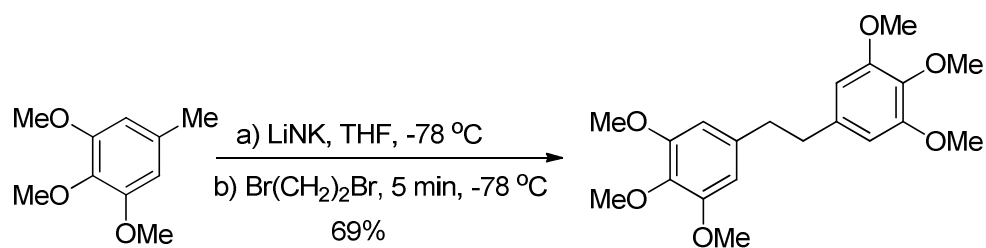


Esquema 71. a) PBr_3 , DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 12 h, (88%); b) (i) PPh_3 , PhMe, reflujo, 6 h, (ii) *n*-BuLi, THF, 0°C , (90%); c) 1 eq. NiNPs, THF, reflujo, 12 h, (64%); d) 20% mol NiNPs/*i*-PrOH, 76°C , 2 h (95%).

Más recientemente, en el año 2012, se llevó a cabo la síntesis de brittonin A a cargo de O'Shea y col.¹⁸⁴ En este caso emplean una triada de reactivos, llamada LiNK (BuLi/KOt-Bu/TMP(H)), para su preparación. Como puede observarse en el esquema 72, no se emplean condiciones de reacción suaves.

¹⁸³ F. Alonso, P. Riente, M. Yus, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, p. 10637.

¹⁸⁴ M. Blangetti, P. Fleming, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, p. 2870.



Esquema 72. Síntesis de brittonin A mediada por LiNK.

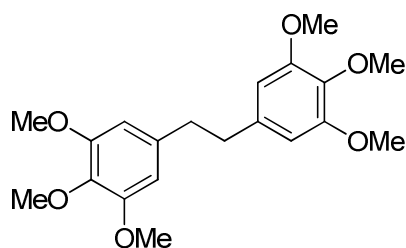
Como hemos comprobado, las metodologías para la preparación de brittonin A, presentan varios inconvenientes. Por ello, nos propusimos desarrollar una nueva síntesis eficiente de brittonin A, empleando la apertura homolítica de ozónidos descrita en el capítulo 1 de esta Tesis Doctoral, bajo condiciones suaves de reacción y respetuosa con el medio ambiente.

6.2. OBJETIVO

1.- Desarrollar una nueva síntesis sostenible, eficiente y respetuosa con el medio ambiente de brittonin A, mediante apertura homolítica de ozónidos, catalizada por cloruro de titanoceno (III).

6.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

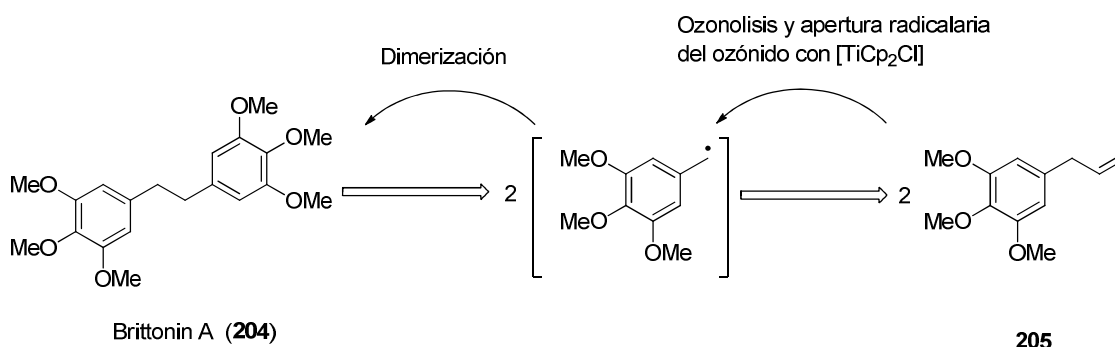
Como hemos indicado anteriormente, en el apartado de introducción, la síntesis de productos naturales supone una validación de la utilidad sintética del desarrollo de nuevas transformaciones químicas. En este contexto, se consideró muy conveniente aplicar la nueva metodología de apertura radicalaria de ozónidos (comentada en el apartado 1 del capítulo 1 de la presente Tesis Doctoral) a la síntesis de productos naturales con actividad biológica. Dado que, la apertura de ozónidos permitió acceder fácilmente a la preparación de radicales bencílicos que, dependiendo de las condiciones experimentales de reacción, pueden evolucionar eficazmente hacia la formación de dímeros, se considero que esta nueva metodología podría ser aplicada a la síntesis de brittonin A (figura 17).



Brittonin A (204)

Figura 17. Estructura química de brittonin A.

Como se puede observar, brittonin A es un dímero natural, que puede ser fácilmente sintetizado mediante el esquema retrosintético que se muestra a continuación.

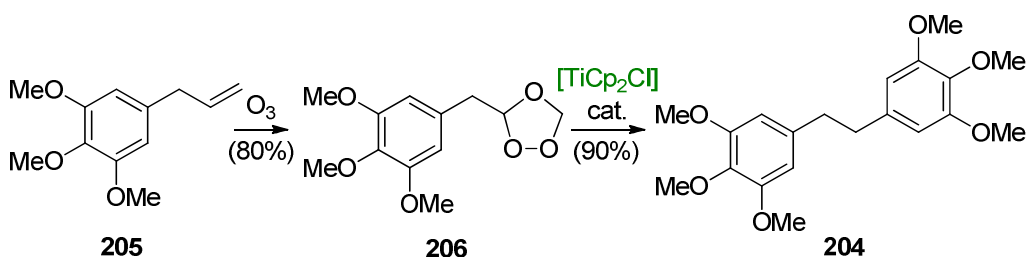


Esquema 73. Análisis retrosintético de brittonin A.

La etapa clave sería la apertura homolítica de ozónidos con $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ para generar radicales bencílicos, que bajo condiciones de reacción anhidras y baja concentración de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ evolucionaría hacia el dímero natural **204**.

El análisis sintético comenzó con la ozonolisis de la olefina **205**. Para ello, se burbujeo ozono a una disolución de **205** en DCM a -78°C . Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo el ozónido **206** con un rendimiento del 80%. El análisis de ^1H RMN del derivado obtenido indicó la presencia de dos señales a 5.18 ppm y 5.10 ppm como singletes anchos, que se atribuyen al metileno del carbono doblemente oxigenado presente en la función ozónido. También se observa a 5.34 ppm la presencia de un triplete de un hidrógeno sobre un carbono adyacente a un metileno bencílico y doblemente oxigenado, señal también característica de la función ozónido.

A continuación, el tratamiento del ozónido **206** con cantidades subestequiométricas de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ permitió obtener brittonin A con un rendimiento del 90% (esquema 74). Cabe destacar que, bajo estas condiciones experimentales, se obtuvo únicamente producto de dimerización, y no se observaron subproductos derivados de la reducción del radical bencílico que se genera durante la apertura radicalaria del ozónido **206**. Los datos espectroscópicos de brittonin A sintética coinciden con los descritos en bibliografía para el producto natural.¹⁸⁴



Esquema 74. Síntesis de brittonin A.

En base a estos resultados, se puede afirmar que se ha desarrollado un nuevo procedimiento de síntesis de brittonin A, altamente eficiente, con un rendimiento global de 72%, y que emplea una metodología económica y respetuosa con el medio ambiente. La síntesis mostrada presenta múltiples ventajas con las descritas previamente en el apartado de antecedentes sintéticos, en términos de eficiencia y sostenibilidad.

Por último, indicar que el análisis sintético desarrollado puede ser fácilmente aplicado a la síntesis de otros dímeros bencílicos que forman parte de la estructura química de numerosos productos naturales con interesantes propiedades biológicas.¹⁸⁵

¹⁸⁵ S. Sanoh, S. Kitamura, K. Sugihara, N. Fujimoto, S. Ohta, *J. Health Science*, **2003**, 49(5), p. 359.

6.4. PARTE EXPERIMENTAL

Ozónido 206. El sustrato comercial 5-alil-1,2,3-trimetoxibenzeno **205** se transformó en el correspondiente ozónido **206** (80%), obteniéndose como un aceite incoloro; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.47 (s, 2H), 5.34 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 2.97 ppm (d, $J = 5$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 153.2 (C), 137.0 (C), 130.1 (C), 106.7 (CH), 103.5 (CH), 94.1 (CH_2), 60.8 (CH_3), 56.1 (CH_3), 38.6 ppm (CH_2); EMAR (EI) m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 279.0845, encontrado 279.0846.

Síntesis de brittonin A

THF desoxigenado se añadió a una mezcla de $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$ (6 mg, 0.023 mmol) y Mn en polvo (51 mg, 0.93 mmol) bajo atmósfera de Ar, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió verde-lima (después de unos 15 min). A continuación, se añadió una disolución de 2,4,6-colidina (0.1 mL, 0.82 mmol) y CITMS (0.06 mL, 0.46 mmol) en THF (0.4 mL). Seguidamente, se añadió una disolución del ozónido 206 (30 mg, 0.12 mmol) en THF (0,5 mL), y se agitó la disolución durante 3 h. La reacción se detuvo con 2N HCl y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente. La cromatografía flash (hexano/ AcOEt , 85:15) del crudo de reacción proporcionó brittonin A **204** (19 mg, 90% rend.). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en bibliografía para este compuesto.¹⁸⁵

7. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE AUREOL.

7.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El desarrollo de metodologías de síntesis sostenibles y eficientes hacia compuestos orgánicos con propiedades biológicas interesantes ha atraído la atención de los grupos de investigación dedicados a la síntesis orgánica.¹⁸⁶ Muchos de estos compuestos biológicamente activos, algunos de ellos de origen marino, se componen de unidades de sesquiterpeno unidas a estructuras fenólicas.¹⁸⁷ Ejemplos destacados son (+)-aureol **207**,¹⁸⁸ (+)-stachyflin **208**¹⁸⁹ y (+)-strongylin A **209**¹⁹⁰ (figura 18).

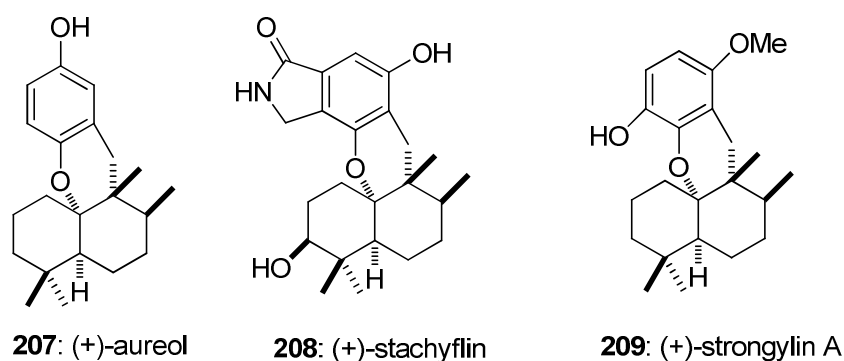


Figura 18. Sesquiterpenoides más representativos de la familia de aureol.

Como hemos podido comprobar en los apartados anteriores, las ciclaciones radicalarias catalizadas por cloruro de titanoceno (III) han llegado a ser una buena herramienta sintética en química orgánica.^{18,31a,150-151} De hecho, esta reacción de ciclación ha facilitado considerablemente la síntesis de varios terpenos.¹⁴²

En este apartado de esta Tesis Doctoral, nos proponemos a desarrollar la síntesis de aureol empleando una metodología de ciclación radicalaria, catalizada por cloruro de titanoceno (III), eficiente y compatible con el medio ambiente.

¹⁸⁶ K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen *Classic in total synthesis: targets, strategies, methods*, **1996**, VCH. ISBN 3-527- p. 29284.

¹⁸⁷ R. J. Capon, In *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 15; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier Science: New York, **1995**, p. 89.

¹⁸⁸ a) P. Djura, D. B. Stierle, B. Sullivan, D. J. Faulkner, E. Arnold, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, p. 1435. b) P. Ciminiello, C. Dell'Aversano, E. Fattorusso, S. Magno, M. Pansini, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, p. 263.

¹⁸⁹ K. Minagawa, S. Kouzuki, T. Kamigauchi, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 165, y referencias incluidas.

¹⁹⁰ A. E. Wright, S. A. Rueth, S. S. Cross, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, p. 1108.

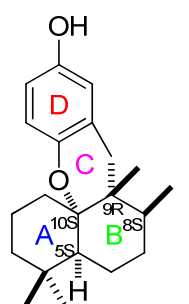
7.1.1. AISLAMIENTO Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

(+)-aureol se aisló por primera vez en 1980 por Faulkner y su grupo¹⁸⁹ de la esponja caribeña *Smeonspongia aurea*. Más tarde, en el año 2000, Fattorusso y col. extrajeron este compuesto de una esponja caribeña diferente a la anterior, la *Verongula gigantea* (figura 19).



Figura 19. *Smeonspongia aurea* (izquierda) *Verongula gigantea* (derecha).

La estructura de aureol contiene un sistema de anillos tetracíclico compacto (sistema ABCD), con cuatro estereocentros contiguos con cofiguraciones absolutas 5S, 8S, 9R Y 10S, y relación interanular *cis* entre los dos anillos de ciclohexano del fragmento de decalina (figura 20).



207: (+)-Aureol

Figura 20. Sistema de anillos y estereocentros de (+)-aureol.

En cuanto a la actividad biológica de este compuesto, aureol presenta una actividad citotóxica selectiva frente a células tumorales humanas, como es la de

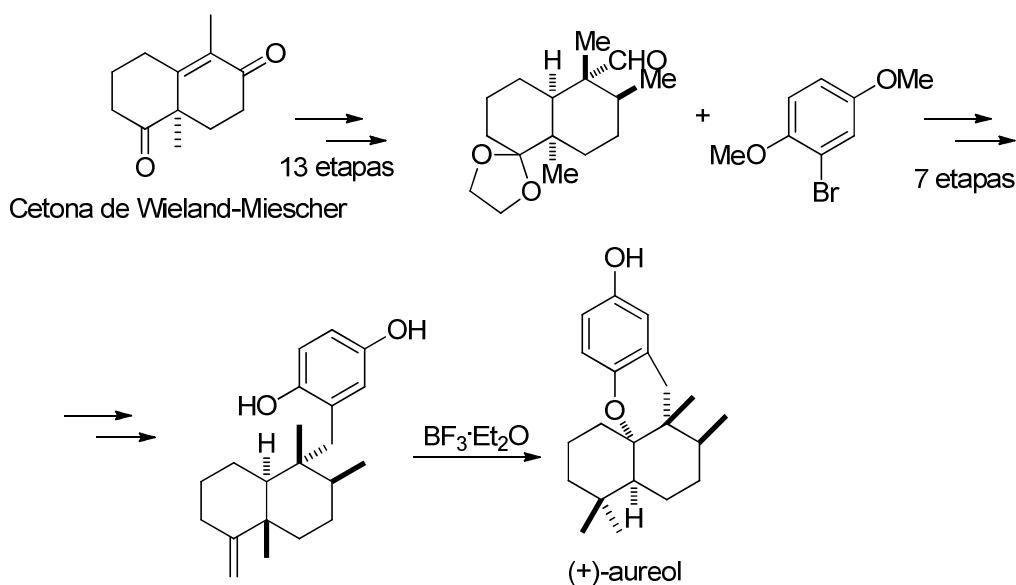
pulmón A549 ($IC_{50} = 4,3 \mu\text{g/mL}$).¹⁹¹ También, presenta una potente actividad antiviral frente al virus de la influenza A ($IC_{50} = 11,6 \mu\text{M}$).¹⁹²

7.1.2. SÍNTESIS DESCRITAS EN BIBLIOGRAFÍA

Debido a las interesantes propiedades biológicas y estructurales que presenta aureol, este compuesto ha sido preparado por tres grupos de investigación. Sin embargo, los métodos sintéticos empleados para sus síntesis requieren numerosas etapas y/o comienzan con sustratos de partida que no son accesibles fácilmente.¹⁹³

A continuación se describen las etapas clave, rendimientos totales y número total de etapas de las tres síntesis de aureol descritas en bibliografía:

- Katoh y col. sintetizaron (+)-aureol por primera vez (año 2002) partiendo de un derivado de la *cis*-decalina mediante una síntesis enantioméricamente pura, en la que la etapa clave incluye transposiciones de hidruro y metilo a través de un reordenamiento catalizado por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (esquema 75).^{192a-d} La reacción se lleva a cabo en 23 etapas con un rendimiento global del 2%.



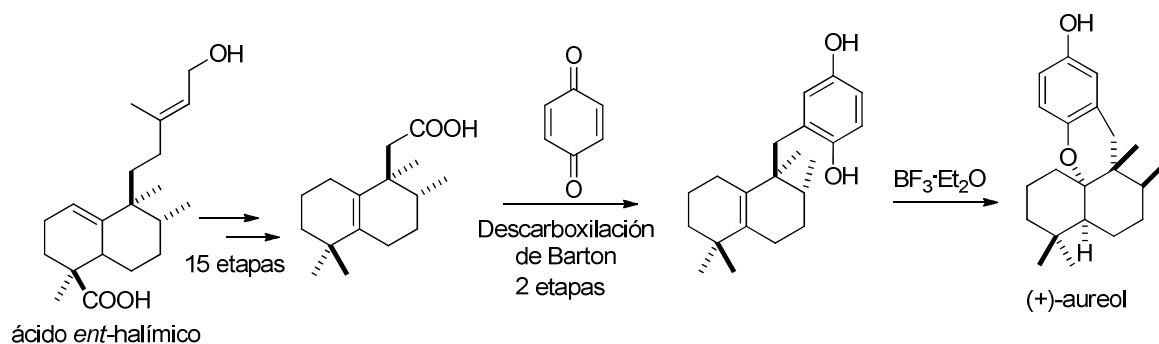
Esquema 75. Síntesis de aureol.

¹⁹¹ R. E. Longley, O. J. McConnell, E. Essich, D. J. Harmody, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, p. 915.

¹⁹² A. E. Wright, S. S. Cross, N. S. Burres, F. Koehn, (Harbor Branch Oceanographic Institution, Inc., USA). PCT WO 9112250 A1, August 22, **1991**.

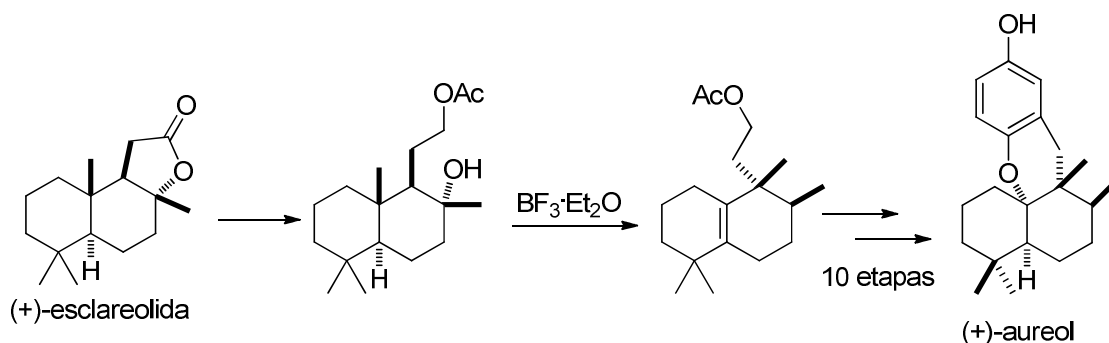
¹⁹³ a) M. Nakamura, A. Suzuki, M. Nakatami, T. Fuchikami, M. Inoue, T. Katoh *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, p. 6929; b) M. Nakatami, M. Nakamura, A. Suzuki, T. Fuchikami, M. Inoue, T. Katoh *Arkivoc* (Gainesville, FL, U. S.) **2003**, p. 45; c) A. Suzuki, M. Nakatami, M. Nakamura, K. Kawaguchi, M. Inoue, T. Katoh *Synlett* **2003**, p. 329; d) J. Sakurai, T. Oguchi, K. Watanabe, H. Abe, S. Kanno, M. Ishikawa, T. Katoh *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, p. 829; e) Kuan, K. K. W.; Pepper, H. P.; Bloch, W. M.; George, J. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, p. 4710.

- Posteriormente (año 2010), Marcos y col. realizaron la síntesis de (-)-aureol partiendo del ácido *ent*-halímico, empleando como etapa clave la descarboxilación de Barton¹⁹⁴ en presencia de benzoquinona. La reacción transcurre en 18 etapas con un rendimiento total del 11% (esquema 76).¹⁹⁵



Esquema 76. Preparación de (+)-aureol a partir del ácido *ent*-halímico

- Más recientemente (año 2012), George y su grupo preparan (+)-aureol en 12 etapas con un 6% de rendimiento total, partiendo de (+)-esclareolida. En este caso las etapas clave incluyen una secuencia bioinspirada en la trasposición 1,2 de hidruro y metilo (esquema 77).



Esquema 77. Síntesis de (+)-aureol a partir de (+)-esclareolida.

¹⁹⁴ a) D. H. R. Barton, W. Sas *Tetrahedron* **1990**, *46*, p. 3419; b) D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard *Tetrahedron*, **1987**, *43*, p. 4321; c) D. H. R. Barton, D. Bridon, S. Z. Zard *Tetrahedron*, **1987**, *43*, p. 5314.

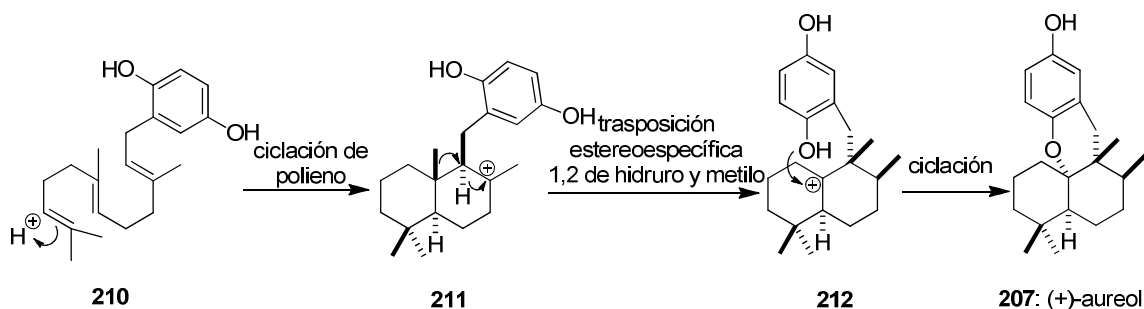
¹⁹⁵ I. S. Marcos, A. Conde, P. Basabe, D. Díez, J. G. Urones, *Tetrahedron* **2010**, *66*, p. 8280.

7.2. OBJETIVO

1.- Desarrollar un nuevo procedimiento sintético bioinspirado y eficaz para la preparación de aureol, un metabolito de origen marino con propiedades farmacológicas de interés.

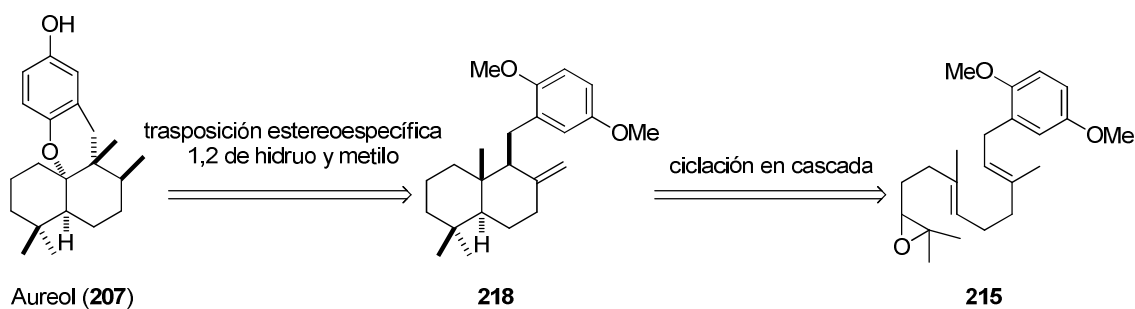
7.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Continuando con el interés que presenta nuestro grupo de investigación en la síntesis de terpenoides biológicamente activos de esponjas de origen marino,^{143,173,196} nos interesamos en desarrollar una síntesis concisa de aureol **207**. Para ello, usamos su posible ruta biosintética (esquema 78) como guía para nuestra retrosíntesis (esquema 79).



Esquema 78. Biosíntesis propuesta para aureol.

Inspirados en su biosíntesis, consideramos que la síntesis de aureol **207** podría ser realizada empleando dos etapas clave, como son la ciclación radicalaria en cascada, catalizada por titanoceno (III), del derivado de farnesol **215**, y un nuevo reordenamiento de tipo biogenético como etapa esencial para la preparación de aureol (esquema 79).



Esquema 79. Retrosíntesis bioinspirada de aureol.

Nuestra síntesis de aureol **207** comenzó con la epoxidación de acetato de farnilo empleando un procedimiento descrito en bibliografía (esquema 80).¹⁹⁷ La mesilación del compuesto **213** con MsCl en Et₃N a -40 °C dio el derivado mesilado que fue tratado *in situ* con LiBr a 0 °C para dar un 97% de rendimiento de **214**. La condensación de **214**

¹⁹⁶ a) A. Gansäuer, A. Rosales, J. Justicia, *Synlett*, **2006**, 6, p. 927; b) Rosales, A.; López-Sánchez, C.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I.; *Letters in Org. Chem.*, **2007**, 4, p. 553.

¹⁹⁷ S. A. Snyder, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, p. 740.

con bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio, usando Li_2CuCl_4 como catalizador, dio el derivado epoxi-farnesilo **215** con un 95% de rendimiento.

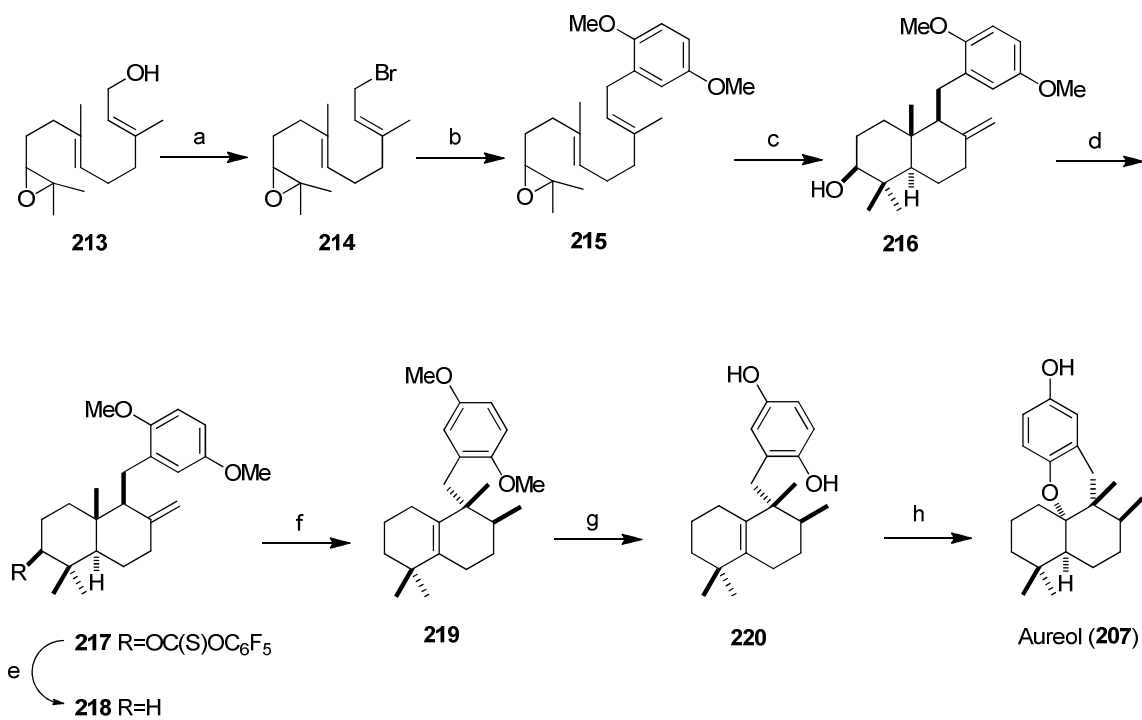
La primera etapa clave fue la ciclación radicalaria en cascada, catalizada por cloruro de titanoceno (III), del epoxi-farnesilo **215**, compuesto que también fue el material de partida para la síntesis de zonarol realizada por nuestro grupo de investigación.¹⁴³ Esta ciclación de **215** proporcionó un moderado rendimiento del 48% de la olefina bicíclica **216**, teniendo el doble enlace en posición exocíclica, crucial para el reordenamiento que después veremos. La ciclación procede con una elevada regio y estereoselectividad, por lo que el rendimiento se puede considerar como satisfactorio si consideramos que el nuevo compuesto formado tiene cuatro estereocentros con una geometría definida. La desoxigenación del alcohol **216**, se consiguió a través de un derivado tiocarbonato.¹⁹⁸ Así, el tratamiento del alcohol **216** con DMAP y $\text{C}_6\text{F}_5\text{OC(S)Cl}$ en DCM produjo el tiocarbonato **217** con rendimiento cuantitativo. Seguidamente, la reducción con *n*- Bu_3SnH y AIBN en benceno dio el derivado desoxigenado **218** en 86% de rendimiento.

La segunda etapa clave en nuestra síntesis de aureol **1** fue el reordenamiento mediado por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ de **218** para dar **219**, que tuvo lugar a través de una trasposición estereoespecífica 1,2 de hidruro y metilo para generar el compuesto deseado **219** con un 63% de rendimiento, acompañado de una cantidad minoritaria de **221** con un 30% de rendimiento. La formación de **219** se confirmó por la presencia en ^1H RMN de tres singletes a 1,02, 0,99 y 0,93 ppm característicos de los grupos metilo, y un doblete a 0,79 propio del grupo metilo en C-8. Los resultados obtenidos mediante ^{13}C RMN de estos compuestos mostró dos señales cuaternarias a 132,6 y 129,6 ppm características del doble enlace endocíclico $\Delta^{5,10}$.

En la actualidad nos encontramos ensayando la desprotección de los grupos metoxilo del anillo aromático para finalizar la síntesis de aureol. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento han sido infructuosos.

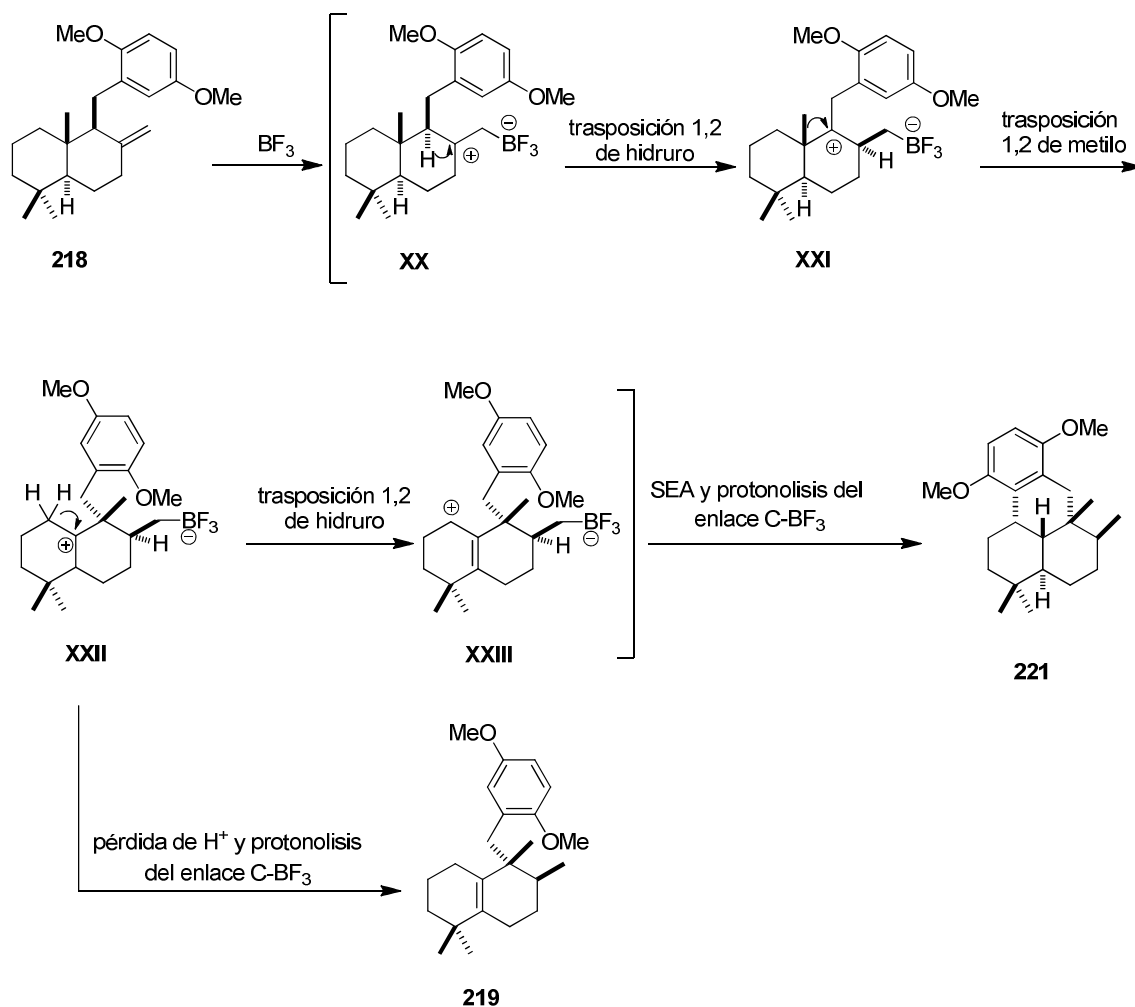
Con los grupos hidroxilo libres, se completaría la síntesis formal de aureol, empleando la ciclación carbocatiónica desarrollada por Marcos y col.¹⁹⁵

¹⁹⁸ S. Z. Zard, In *Radical in Organic Synthesis*, Vol.1; P. Renaud, P. S. Mukund, Vol. 1; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**, p. 90.



Esquema 80. Síntesis de aureol **207** a partir del epoxi-farnesilo. a) MsCl, Et₃N, THF, cuantitativo; b) Li₂CuCl₄ cat., C₈H₉O₂MgBr, THF, 97%; c) [TiCp₂Cl] cat., THF, 48%; (d) DMAP, C₆F₅OC(S)Cl, CH₂Cl₂, cuantitativo; e) AIBN, *n*-Bu₃SnH, benceno, 86%; f) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 63%; g) X, CH₂Cl₂, x%; h) BF₃·Et₂O, DCM, 65%.

El singular reordenamiento estereocontrolado con BF₃·Et₂O de **218** para dar **219** puede ser razonado por la ruta mecanística mostrada en el esquema 81.



Esquema 81. Mecanismo de reacción propuesto para el reordenamiento mediado por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ de **218** a **219** y **221**.

Hasta lo que conocemos, este es el primer ejemplo de reordenamiento de derivados de labdano mediado por ácido, con una olefina en el C-8 en posición *exo*. Esta reacción involucraría cuatro posibles carbocationes terciarios como **XX**, **XXI**, **XXII** y **XXIII**. Así, la coordinación entre el ácido de Lewis y el doble enlace exocíclico de **218** llevaría a la formación del intermedio **XX**, que sufriría una trasposición 1,2 de hidruro desde la posición C-9 al carbocatión C-8 para proporcionar el intermedio **XXI**. Este intermedio **XXI** proporcionaría el intermedio **XXII** via una migración del grupo metilo en C-9 hacia el centro carbocatiónico C-8. El intermedio **XXII** puede perder un protón para dar el alqueno tetrasustituido **219**. También, este intermedio **XXII** sufriría una trasposición 1,2 de hidruro desde la posición C-1 hasta el carbocatión C-10 dando lugar al compuesto tetracíclico **221**.

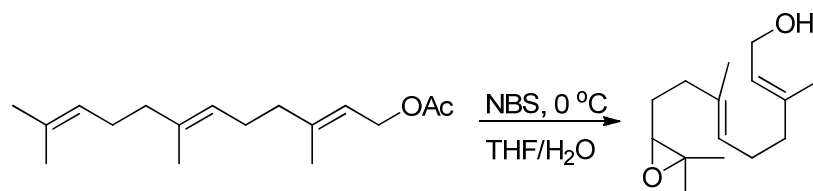
En resumen, mediante el esquema sintético propuesto se describiría un nuevo procedimiento sostenible para la síntesis sencilla del compuesto bioactivo aureol **207**. Sin embargo, nos encontramos ensayando la última etapa para la preparación de **220**, que nos llevaría a la síntesis formal de aureol. Los resultados obtenidos hasta el momento no han producido el compuesto deseado.

Las etapas clave en esta síntesis son la ciclación radicalaria en cascada catalizada por titanoceno (III) del epoxi-farnesilo **213** y una nueva secuencia biomimética de trasposición 1,2 de hidruro y metilo. Esta estrategia de ciclación/reordenamiento puede ser aplicada a otras síntesis de compuestos con actividad biológica poseyendo esqueletos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos.

7.4. PARTE EXPERIMENTAL

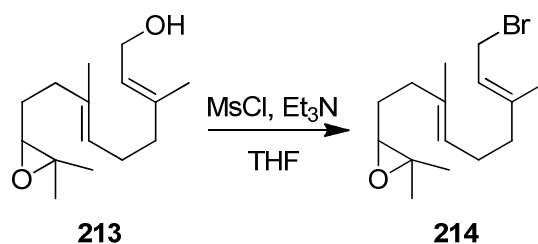
Síntesis del epoxipolipreno **213**.

Siguiendo un procedimiento descrito previamente,¹⁹⁸ el epoxipolipreno **213** se obtuvo con un rendimiento del 78%. Sus datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en bibliografía.¹⁹⁸



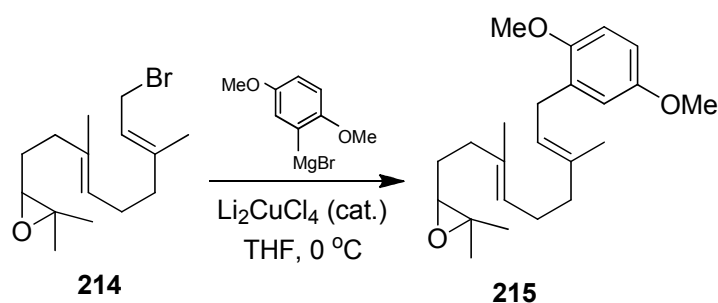
Síntesis del bromuro alílico **214**.

Siguiendo un procedimiento descrito previamente,¹⁹⁹ el bromuro alílico **214** se sintetizó con un rendimiento cuantitativo (>99%). Sus datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en bibliografía.²⁰⁰



Síntesis del epoxipolipreno **215**.

Siguiendo un procedimiento descrito previamente,¹⁴³ el epoxipolipreno **215** se sintetizó con un rendimiento del 97%. Sus datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en bibliografía.¹⁴³

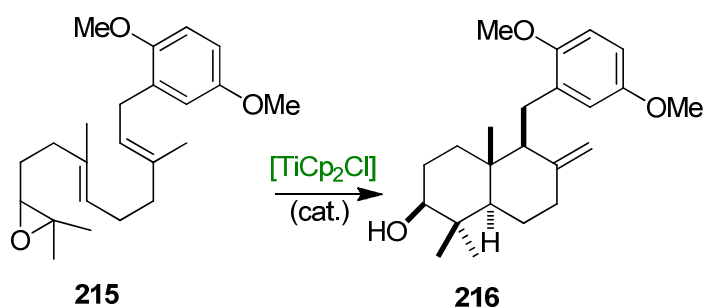


¹⁹⁹ T. Isaka, M. Hasegawa, H. Toshima, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2011**, 75(11), p. 2213.

²⁰⁰ L. Colombo, C. Gennari, D. Potenza, C. Scolastico, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1982**, p. 365.

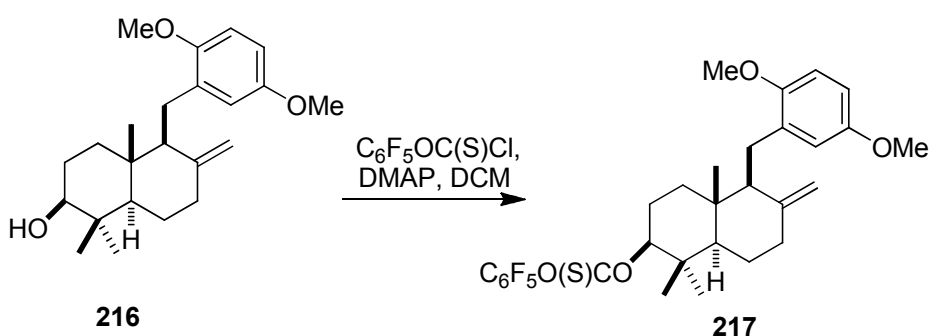
Síntesis del biciclo 216.

Siguiendo un procedimiento descrito previamente,¹⁴³ el biciclo **216** se sintetizó con un rendimiento del 48%. Sus datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en bibliografía.¹⁴³



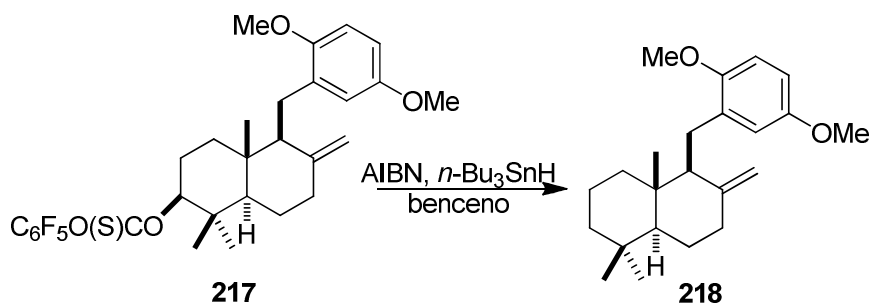
Síntesis del xantato 217.

Siguiendo un procedimiento descrito previamente,¹⁴³ el xantato **217** se sintetizó con un rendimiento cuantitativo. Sus datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en bibliografía.¹⁴³



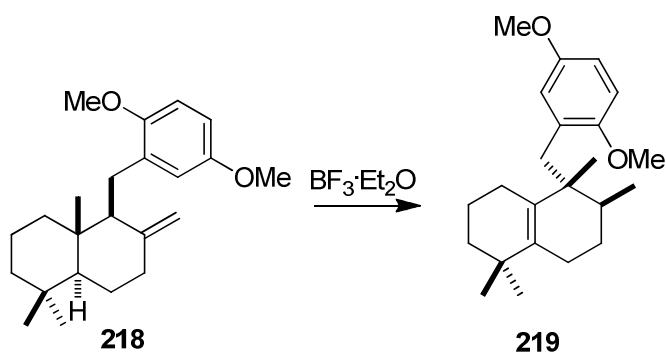
Síntesis del derivado desoxigenado 218.

Siguiendo un procedimiento descrito previamente,¹⁴³ el compuesto **218** se sintetizó con un rendimiento cuantitativo. Sus datos espectroscópicos fueron coincidentes con los descritos en bibliografía.¹⁴³



Síntesis de la olefina tetrasustituida 219.

A una disolución de **218** (150 mg, 0.45 mmol) en DCM (45 mL) a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añade $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.3 mL, 2.25 mmol). A continuación, la disolución se calienta, gradualmente, hasta $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agita 5 h. Se evapora el disolvente, se diluye en Et_2O y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía flash en columna (ciclohexano), obteniendo el compuesto **219** con un rendimiento del 63%, acompañado por una cantidad menor del derivado **221**.



Compuesto 219: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.87 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 15.2$), 2.63 (D, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.10-2.05 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.79 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 152.9 (C), 152.2 (C), 135.6 (C), 132.6 (C), 129.6 (C), 116.4 (CH), 110.8 (CH), 110.7 (CH), 55.7 (CH_3), 55.5 (CH_3), 41.4 (C), 39.7 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (C), 33.3 (CH), 28.2 (CH_3), 15.9 ppm (CH_3). EMAR (ESI) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343.2637, encontrada 343.2640.

Compuesto 221: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.67 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.15-3.01 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.70-1.00 (m, 9H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.76 ppm (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 153.1 (C), 151.8 (C), 128.4 (C), 128.3 (C), 108.4 (CH), 55.7 (CH_3), 55.4 (CH_3), 42.4 (CH), 39.1 (CH), 38.2 (CH), 38.1 (CH_2), 34.3 (C), 33.5 (CH_2), 32.8 (CH), 32.3 (C), 30.5 (CH_3), 28.9 (CH_2), 25.2 (CH_3), 23.8 (CH_2), 21.6 (CH_2), 20.2 (CH_3), 14.6 ppm (CH_3); EMAR (ESI) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$ $[\text{M}^+]$: 342.2559, encontrada: 342.2563.

CONCLUSIONES

1^a.- Se ha desarrollado una nueva metodología para la apertura homolítica de ozónidos catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

2^a.- Se han desarrollado nuevas reacciones de homoacoplamiento radicalario de ozónidos catalizadas por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$.

3^a.- Se describen nuevas reacciones de acoplamiento cruzado entre ozónidos y aceptores de Michael.

4^a.- Se ha realizado un estudio mecanístico del papel jugado por cada uno de los reactivos involucrados en la reducción de compuestos carbonílicos en medio acuoso, en procesos mediados y/o catalizados por cloruro de titanoceno (III).

5^a.- Se describe un nuevo método selectivo para la propargilación intermolecular de aldehídos y cetonas catalizada por titanoceno (III).

6^a.- Se describe un nuevo método selectivo para la alenilación de aldehídos catalizada por titanoceno (III).

7^a.- Se establece el mecanismo de reacción de la propargilación de aldehídos y cetonas promovida por titanoceno (III).

8^a.- Se ha estudiado el mecanismo de reacción de la alenilación de aldehídos promovida por titanoceno (III).

9^a.- Se ha descubierto que los radicales propargilo pueden reducirse por transferencia de un átomo de hidrógeno del agua, en presencia de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.

10^a.- Se ha desarrollado una nueva reacción de ciclación tipo Barbier para la síntesis de anillos de cinco, seis y siete miembros con el grupo funcional aleno en posición exocíclica.

11^a.- Se ha desarrollado una nueva reacción de ciclación tipo Barbier para la síntesis enantioselectiva de alenos exocíclicos.

12^a.- Se ha puesto a punto una metodología sintética bioinspirada para la síntesis de furanoespongianos, empleando como etapa clave la ciclación de epoxipoliprenos catalizada por [TiCp₂Cl].

13^a.- Se ha desarrollado una nueva síntesis sostenible, eficiente y respetuosa con el medio ambiente de brittonin A, mediante apertura homolítica de ozónidos, catalizada por cloruro de titanoceno (III).

14^a.- Se ha realizado una aproximación sintética bioinspirada y eficaz hacia la preparación de aureol, un metabolito de origen marino con propiedades farmacológicas de interés.

Anexo 1. ACRÓNIMOS

AIBN: Azo-(bis)-isobutironitrilo

AMCPB: Ácido metacloroperbenzóico

CBTA: Cloruro de benciltrietilamonio

CCF: Cromatografía en Capa Fina

CG-EM: Cromatografía de Gases- Espectrometría de Masas

CHD: Ciclohexadieno

Cp: Anión ciclopentadienilo

DCM: Diclorometano

DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina

DMAP: Dimetilaminopiridina

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

Ea: Energía de activación

ee: Exceso enantiomérico

EI: Impacto Electrónico

EMAR; Espectrometría de Masas de Alta Resolución

ET: Estado de Transición

EWG: "Electron Withdrawing Group" (Grupo Electrón Atrayante)

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

ID: Índice de Incorporación de Deuterio

LDA: Diisopropilamiduro de Litio

MHz: Megahertzios

MsCl: Cloruro de Mesilo

NBS: *N*-Bromosuccinimida

PINAP: 4-(2-(diphenylphosphino)naphthalen-1-yl)-N-(1-phenylethyl)phthalazin-1-amine

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

rt: Temperatura ambiente

SEA: Sustitución Electrofílica Aromática

S_N2: Sustitución Nucleofílica Bimolecular

TAD: Transferencia de Átomos de Deuterio
TAH: Transferencia de Átomos de Hidrógeno
TBDMS: *Tert*-Butildimetilsililo
TBFA: Ácido Trifluoroacético
THF-d₈: Tetrahidrofurano octadeuterado
TMP: 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
TMSCl: Clorotrimetilsilano

Anexo 2. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Instrumentación

1.1. Rotación óptica

Para la determinación de las rotaciones ópticas se utilizó un polarímetro PERKIN ELMER modelo 341, usando una cubeta de 10 cm de longitud. El disolvente empleado fue DCM.

1.2. Espectros de ^1H RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros VARIANT 500L900 (500 MHz), VARIANT 300L900 (300 MHz) y 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), dd (doble doblete), t (triplete), ddd (doble doble doblete), dt (doble triplete), dtd (doble triple doblete), ttd (triple triple doblete), q (cuadruplete), quintuplete, m (multiplete). Cuando la señal es ancha se indica con la letras "br".

1.3. Espectros de ^{13}C RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros VARIANT 500L900 (125 MHz) VARIANT 300L900 (75 MHz) y 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 mediante 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 (EMAR), utilizando la técnica de electrospray (ES), impacto electrónico (IE), o bombardeo de átomos rápidos (FAB).

2. Cromatografía

2.1. Disolventes

Los eluyentes usados para este fin fueron, en la mayoría de los casos, hexano y AcOEt, aunque también se usó ciclohexano, *t*-BuOMe o Et₂O, en cuyo caso está indicado. Todos los disolventes utilizados son de calidad GPR RECTAPUR.

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 UV de 254 nm/365 nm (lámpara BIOTRON A/70).
- Inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7 % en peso con posterior revelado por calentamiento.
- Inmersión en una disolución etanólica de ácido sulfúrico (10%), ácido fosfomolibdico (2.5%) y sulfato de cerio (IV) tetrahidratado (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 0.063 y 0.040 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*.²⁰¹ Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen. El curso de la separación se lleva a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF).

²⁰¹ W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, p. 2923.

3. Determinación de excesos enantioméricos

Los excesos enantioméricos se determinaron utilizando un equipo de análisis por HPLC Agilent 1100 con un detector UV DAD a 210 nm, y una columna quiral CHIRALPACK IA, empleando como fase móvil, hexano/*i*-PrOH.

4. Reactivos y disolventes

Todos los reactivos han sido adquiridos de distribuidores comerciales y se han usado sin purificación previa.

El disolvente anhidro que se utiliza en las reacciones en las que se emplea cloruro de titanoceno (III), THF, se prepara con sodio y benzofenona siguiendo la metodología descrita en bibliografía.²⁰²

²⁰² M. Casey, J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Advanced Practical Organic Chemistry*; Chapman and Hall, New York, 1990.

Anexo 3. RELACIÓN DE PUBLICACIONES

1.- Título: *Ti(III)-Catalyzed, concise synthesis of marine furanospongian diterpenes.*

Autores: Antonio Rosales, Juan Muñoz-Bascón, Víctor Manuel Morales-Alcázar, José A. Castilla-Alcalá and J. Enrique Oltra.

Revista: RSC Adv., **2012**, 2, pp. 12922-12925. DOI: 10.1039/C2RA22281G

2.- Título: *Ti-Catalyzed Homolytic Opening of Ozonides: A Sustainable C–C Bond-Forming Reaction.*

Autores: Antonio Rosales, Juan Muñoz-Bascón, Cristóbal López-Sánchez, Míriam Álvarez-Corral, Manuel Muñoz-Dorado, Ignacio Rodríguez-García, and J. Enrique Oltra.

Revista: *J. Org. Chem.*, **2012**, 77 (8), pp. 4171–4176. DOI: 10.1021/jo300344a.

3.- Título: *Highly Selective Barbier-Type Propargylations and Allenylations Catalyzed by Titanocene (III).*

Autores: Juan Muñoz-Bascón, Iris Sancho-Sanz, Enrique Álvarez-Manzaneda, Antonio Rosales, and J. Enrique Oltra.

Revista: *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, pp. 14479–14486. DOI: 10.1002/chem.201201720.

4.- Título: *Ti-Catalyzed Straightforward Synthesis of Exocyclic Allenes.*

Autores: Juan Muñoz-Bascón, Carmen Hernández-Cervantes, Natalia M. Padial, Míriam Álvarez-Corral, Antonio Rosales, Ignacio Rodríguez-García and J. Enrique Oltra.

Revista: *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, pp. 801–810. DOI: 10.1002/chem.201304033.

5.- Título: *Reduction of Ketones in Aqueous Media Mediated by Titanocene(III)/Mn: A Revised Mechanism.*

Autores: Antonio Rosales, Juan Muñoz-Bascón, Andreas Gansäuer, Esther Roldán-Molina, Mayra Alejandra Castañeda, Natalia M. Padial and J. Enrique Oltra.

Revista: Artículo en fase de redacción.

6.- Título: *Straightforward Synthesis of Aureol by Biomimetic Rearrangements.*

Autores: Antonio Rosales, Juan Muñoz-Bascón, Esther Roldan-Molina, Nazaret Rivas-Bascón, Natalia M. Padial and J. Enrique Oltra.

Revista: Artículo en fase de redacción.

7.- Título: *Ti-Catalyzed Synthesis of Oxygenated Heterocycles Bearing Exocyclic Allenes*

Autores: Carmen Hernández-Cervantes, Juan Muñoz-Bascón, Natalia M. Padial, Míriam Álvarez-Corral, Antonio Rosales, Ignacio Rodríguez-García and J. Enrique Oltra.

Revista: Artículo en fase de redacción.