

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Facultad de Ciencias



TESIS DOCTORAL

***Nuevas Aplicaciones de Reactivos de Iodo y Cloruro
de Titanoceno en Síntesis Orgánica***

Consuelo Prieto Rodríguez

2016

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: Consuelo Prieto Rodríguez
ISBN: 978-84-9163-045-6
URI: <http://hdl.handle.net/10481/44470>

Prof. Dr. D. ALEJANDRO FERNÁNDEZ BARRERO, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada y Dr. D. JESÚS FERNÁNDEZ ARTEAGA, Profesor Titular del Departamento de Química de la Universidad de Huelva,

CERTIFICAN:

Que la Licenciada en Química Dña. Consuelo Prieto Rodríguez ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada bajo nuestra dirección, el trabajo titulado “*Nuevas Aplicaciones de Reactivos de Iodo y Cloruro de Titanoceno en Síntesis Orgánica*”, que presenta para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Granada, a 4 de Septiembre de 2016.

Fdo: Prof. Dr. D. Alejandro Fernández Barrero

Fdo: Dr. D. Jesús Fernández Arteaga

*Nuevas Aplicaciones de Reactivos de Iodo y Cloruro
de Titanoceno en Síntesis Orgánica*

MEMORIA presentada por Consuelo Prieto Rodríguez para optar al grado de Doctora en Química.

Granada 4 de Septiembre de 2016

D. Consuelo Prieto Rodríguez

Los Directores de la Tesis

Prof. Dr. D. Alejandro Fernández Barrero
Catedrático del Dpto. de Química Orgánica
Universidad de Granada

Dr. D. Jesús Fernández Arteaga
Prof. Titular del Dpto. de Química
Universidad de Huelva

El desarrollo de esta tesis doctoral y de la presente memoria ha sido fruto del esfuerzo y dedicación tanto propia como de otras personas. Por este motivo quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido a su realización:

En primer lugar, quiero dedicar un agradecimiento especial al Prof. Dr. D. Alejandro Fernández Barrero que, como director de esta tesis, me ha orientado, apoyado y corregido en mi labor científica con un interés y una entrega que han sobrepasado todas las grandes expectativas que ya como alumna deposité en su persona. Gracias por aceptarme en su grupo de investigación, ha sido un privilegio poder contar con su ayuda. Gracias de corazón.

Un sincero agradecimiento al Prof. Dr. D. Jesús Fernández Arteaga, por todo el tiempo que me ha dedicado como director de este trabajo, por sus sugerencias e ideas de las que tanto provecho he sacado, por su respaldo y amistad.

A la Prof. Dra. D^a. M. Mar Herrador del Pino, por su disposición y ayuda para resolver cualquier tipo de problema del día a día en el laboratorio.

A la Dra. D^a. Pilar Arteaga, por su constante apoyo, consejos y cariño tanto a nivel profesional como personal.

Al Prof. Dr. D. José Quílez del Moral, por prestarme incondicionalmente toda su generosidad, amistad, incansable optimismo y motivación durante estos años.

También me gustaría mencionar al Dr. D. Alí Haïdour y Dra. D^a María Esther Onorato, por toda la ayuda prestada en el campo de la resonancia magnética nuclear, y al Dr. D. José Miguel Ramos y Dra. D^a Yolanda Madrid en la espectrometría de masas.

A mis compañeros de laboratorio Victoriano, José, M^a Carmen, Alexis, Lidia, Rocío y Emilio; por compartir su conocimiento, alegrías y tristezas.

Al Ministerio de Economía y Competitividad por la concesión del Proyecto CTQ 2015-64049-C3-3-R.

A mis padres, Francisco y Consuelo por su cariño infinito y por estar siempre ahí de una u otra manera.

A mis hermanos, Lorenzo, Antonio y Almudena por sus consejos y apoyo incondicional, a mis sobrinos por su compañía.

A mi marido Horacio, por despertar en mí el interés por la investigación resolviendo mis dudas y aportando siempre ideas creativas, sin ti este trabajo no habría sido posible.

Por último a mi pequeña, por enseñarme cada día y desde su corta edad, cuales son las cosas verdaderamente importantes de la vida.

A todos, gracias...

ÍNDICE

I. <u>INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</u>	21
I.1 Introducción. Terpenos. Monocloruro de Titanoceno y Ciclaciones Radicalarias. Iodo Molecular y Procesos de Aromatización	23
I.2 Objetivos	35
II. <u>ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</u>	43
1. Reactividad del Iodo	45
2. Síntesis de Bifenilos	51
3. Aromatización de Terpenos	57
4. Desoxigenaciones: Precedentes con reactivos de Ti	65
5. Reacciones de deshalogenación-reducción de Derivados Halogenados	81
6. Reactividad de Epoxi-Estirenos	93
III. <u>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</u>	103
1. Síntesis de Bifenilos mediante reactivos de Iodo	105
2. Aromatización de Terpenos mediante Iodo Molecular	113
3. Desoxigenación de Alcoholes por $Cp_2Ti^{III}Cl$: Dimerización de Alcoholes y Estudio con 1,2,3-trihidroxiderivados	125
4. Desoxigenación de Esteres Carboxílicos mediada por $Cp_2Ti^{III}Cl$	137
5. Reacciones de Deshalogenación-Reducción de Derivados Halogenados	145
6. Estudio de las Reacciones de Epoxi-Estirenos mediadas por $Cp_2Ti^{III}Cl$	165
IV. <u>EXPERIMENTAL</u>	173
1. Técnicas Generales	175
2. Procedimientos Generales de Reacción	181

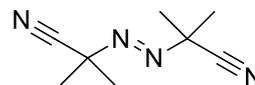
3. Compuestos	195
V. <u>CONCLUSIONES</u>	247

ABREVIATURAS

Abreviatura	Nombre químico	Estructura química
-------------	----------------	--------------------

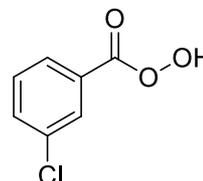
AIBN

Azobisisobutironitrilo



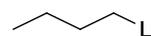
AMCPB

Ácido
metacloroperbenzoico



BuLi

Butil-litio



COSY

Correlation Spectroscopy

CC

Cromatografía en columna

CCF/TLC

Cromatografía en capa fina

D

Doblete

DAD

Diode Array Detector

DCM

Diclorometano

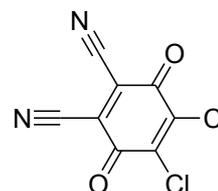
CH_2Cl_2

Dd

Doble doblete

DDQ

2,3-dicloro- 5,6 -diciano-
1,4 -benzoquinona

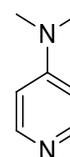


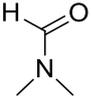
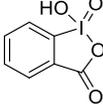
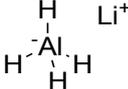
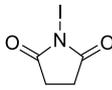
DEPT

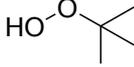
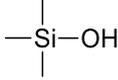
Distortion less
Enhancement by
Polarization Transfer

DMAP

Dimetilamino piridina



DMF	Dimetilformamida	
Hz	Hercios	
hν	Radiación electromagnética	
IBX	Ácido 2-iodobenzoico	
IE	Impacto electrónico	
IO ⁺	Ionización química positiva	
IR/NIR	Infrarrojo/Infrarrojo cercano	
LAH	Hidruro de aluminio y litio	
M	Multiplete	
m/z	Relación masa/carga	
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimida	
Nm	Nanometro	
NOESY/NOE	Nuclear Overhauser effect spectroscopy	
PE	Photoinduced electron transfer	
Ppm	Partes por millón	
RMN	Resonancia magnética nuclear	
S	Singlete	
SN	Substitución Nucleofílica	
T	Triplete	

Ta	Temperatura ambiente	
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio	
TBHP	Hidroperóxido de tert-butilo	
THF	Tetrahidrofurano	
TMS	Trimetilsilano	
TMSCl	Cloruro de <i>trimetil sililo</i>	
UV	Ultravioleta	
VIS	Visible	

I. INTRODUCCIÓN **Y OBJETIVOS**

I.1 INTRODUCCION

Terpenos

En los últimos años uno de los principales objetivos de nuestro Grupo de Investigación, se ha centrado en el desarrollo de nuevas estrategias encaminadas a la síntesis de Productos Naturales bioactivos muy especialmente la de terpenoides.¹ Abordar la síntesis de moléculas bioactivas es un interesante ejercicio de creatividad a través del correcto diseño de retrosíntesis, que busca el empleo de estrategias cada vez más limpias, suaves y eficaces. En este sentido la química de radicales libres es actualmente una de las principales herramientas en síntesis orgánica,² gracias a que opera bajo condiciones suaves de reacción y a la elevada selectividad que presentan sus distintos procesos.

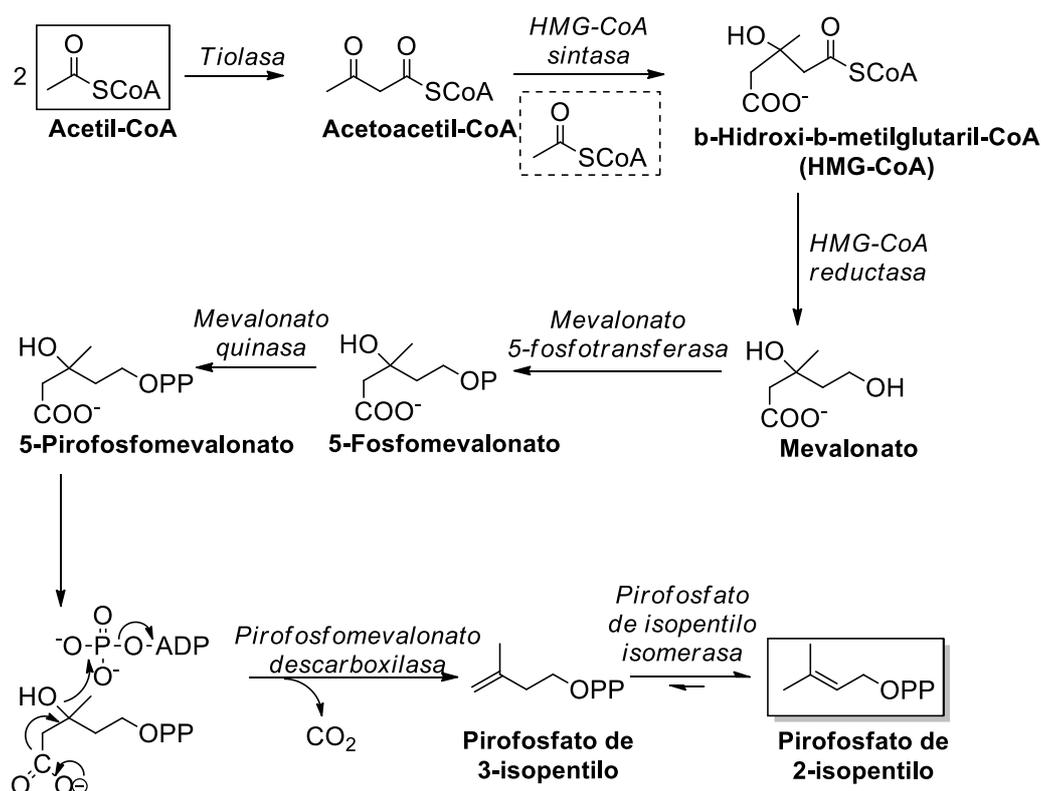
Por otro lado, es interesante destacar que el yodo molecular (I₂) constituye un excelente reactivo para deshidrogenaciones-aromatizaciones en síntesis³ cuya aplicación suele ser altamente eficiente y en condiciones de Química Verde.

¹ (a) Barrero, A. F.; Arseniyadis, S.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, J. F.; Sánchez, E. M. *Synlett*. **2005**, 4, 0591-0594. (b) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 7, 1627-1641. (c) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Loayza, I.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 5215-5222. (d) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F.; Piedra, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 15, 3434-3441. (e) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Cortés, M.; Catalán, J. V.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5811-5814. (f) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, J. F.; Díaz, V. D.; Sánchez, E. M. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 5111-5118. (g) Arteaga, J. F.; Domingo, V.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1723-1726. (h) Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 115-134. (i) Domingo, V.; Silva, L.; Diéguez, J. H.; Arteaga, J. F.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6151-6156. (j) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; López-Pérez, J. L.; Arteaga, J. F.; Catalán, J. V. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4782-4785. (k) Domingo, V.; Diéguez, H. R.; Morales, C. P.; Arteaga, J. F.; Quílez, J. F.; Barrero, A. F. *Synthesis*. **2010**, 67-72.

² (a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press: Oxford, **1986**. (b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH: Weinheim, **1996**. (c) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley: New York, **1995**. (d) Linker, T.; Schmittel, M. *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH: Weinheim, **1998**. (e) Bazukis, P.; Campos, O. O. S.; Bazukis, M. L. F. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3261-3264. (f) Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1448-1449. (g) Curran, D. P.; Chen, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4991-4994. (h) Danishefsky, S. L.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 917-918. (i) Chen, Y. J.; Lin, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1749-1750.

³ (a) Sun, C. L.; Shi, Z. J. Sun, C. L.; *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9219. (b) Li, H.; Yu, D. G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X. Y.; Huang, K.; Zheng, S.-F.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 1044. (c) Diao, Y.; Stahl, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14566. (d) Castro, S.; Fernandez, J. J.; Vicente, R.; Fananas, F. J.; Rodríguez, F. *Chem. Comm.* **2012**, 48, 9089. (e) De, S.; Ghosh, S.; Bhunia, S.; Sheikh, J. A.; Bisai, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4466. (f) Song, Q.; Zhang, D.; Zhu, Q.; Xu Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5272.

De entre las distintas familias de Productos Naturales, los terpenos constituyen probablemente el grupo con mayor número de moléculas descritas, superior a 25000,⁴ pertenecientes a más de 400 esqueletos carbonados. Este tipo de moléculas destaca por su gran variedad de aplicaciones, desde la antigüedad se usan en perfumería y cosmética, y en la actualidad también se emplean como fármacos, insecticidas, herbicidas, fitorreguladores, etc.⁵



Esquema 1. Ruta mevalónica

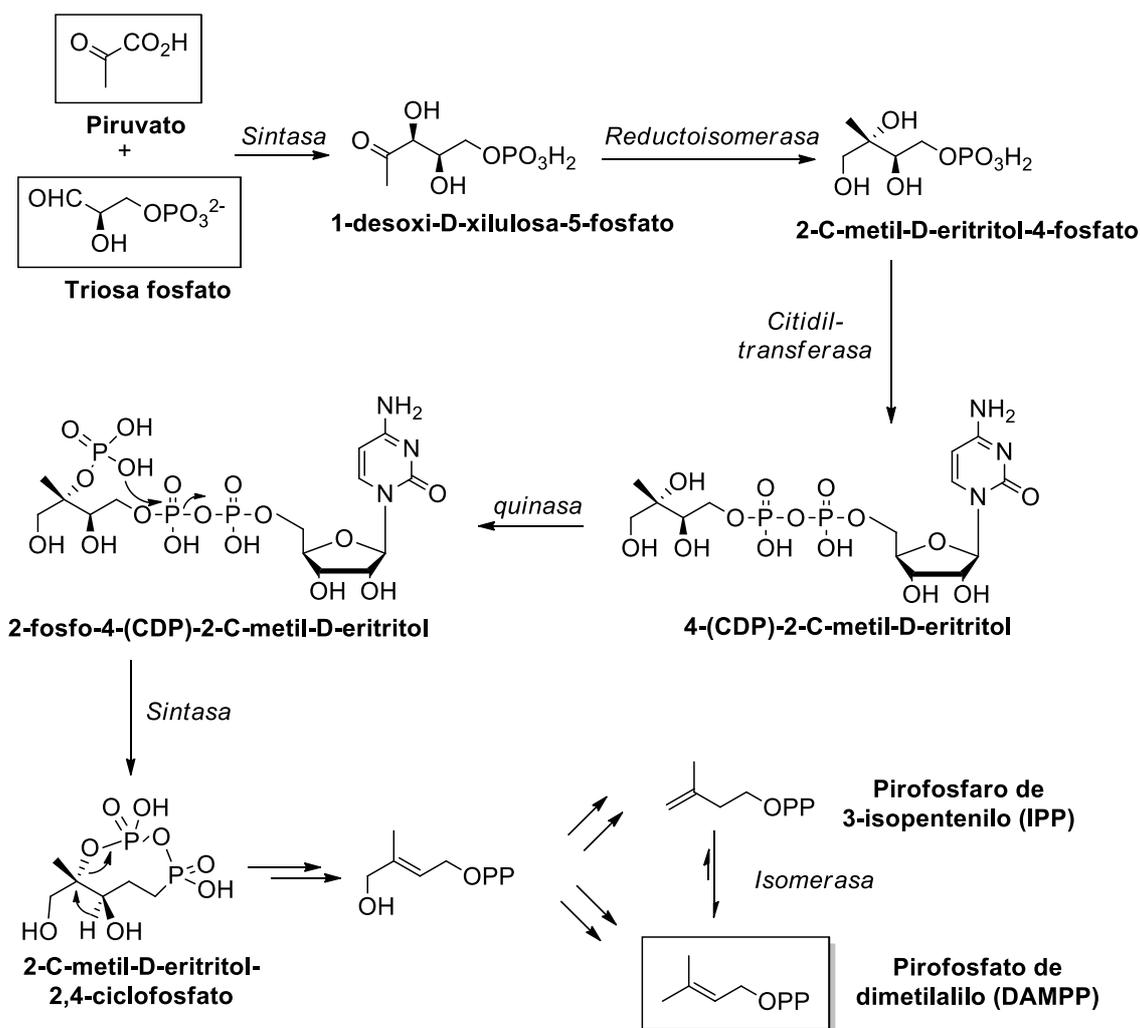
Desde el punto de vista científico, su origen tiene lugar en 1887 cuando O. Wallach propone la regla del isopreno para relacionar las estructuras de monoterpenos y L. Ruzicka a mediados del siglo pasado la redefine y emplea para establecer la estructura de sesqui-, di- y triterpenos.⁶ La regla biogénica del isopreno del Instituto Politécnico de Zurich contribuye al descubrimiento del

⁴ Connolly, J. D. Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*, Eds.; Vol. 1-3, Chapman and Hall **1991**, London.

⁵ Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, Ed.; 2nd Edition, Wiley **2002**, Chichester.

⁶ (a) Ruzicka, L. *Experientia*. **1959**, 9, 357. (b) Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1890-1904.

concepto de ciclaciones de terpenoides, teniendo en cuenta las consideraciones mecánicas de Stork en 1950.⁷ Ha sido aceptado hasta hace pocos años que el ácido mevalónico era el único precursor de las unidades de isopreno C₅, difosfato de isopentenilo (IPP) o difosfato de dimetilalilo (DMAPP), precursores biosintéticos de los terpenos (Esquema 1).

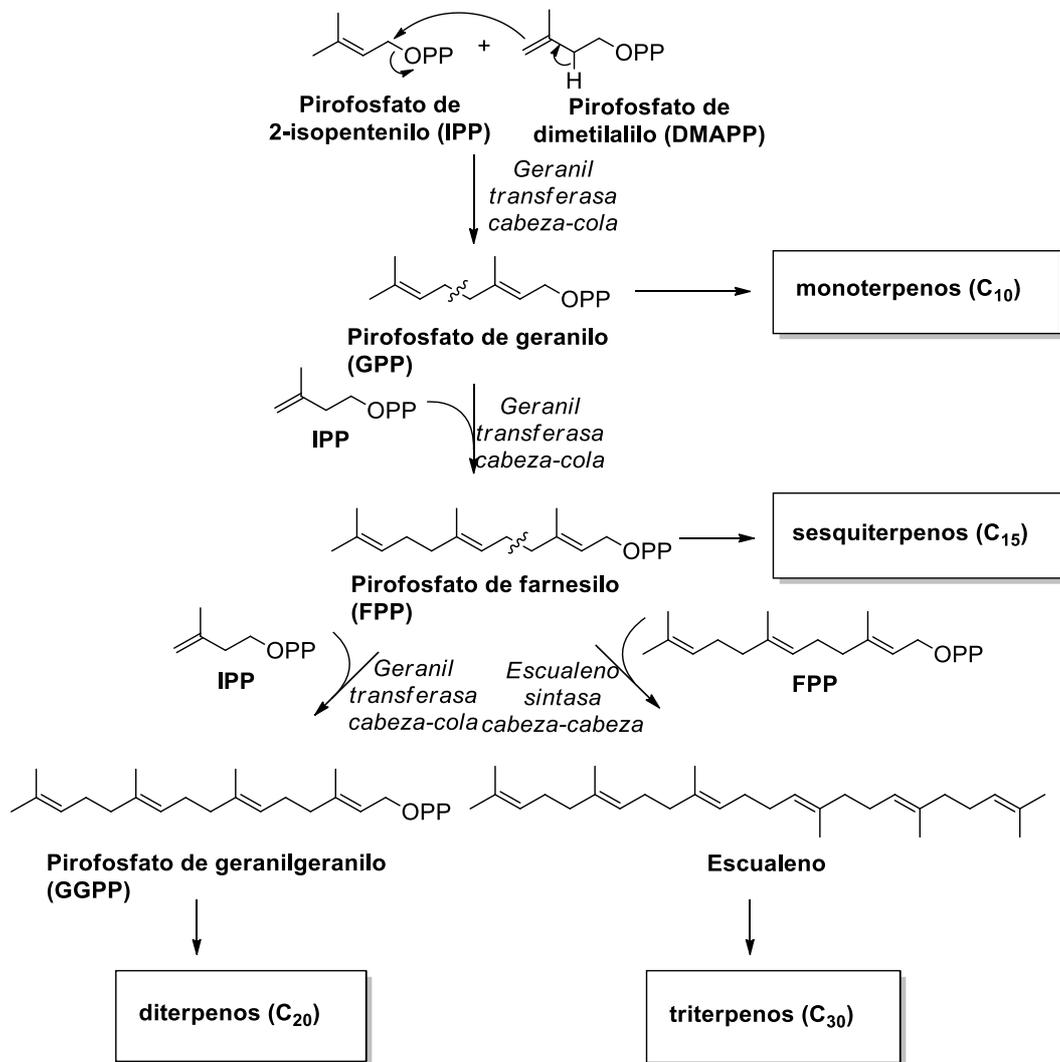


Esquema 2. Ruta no mevalónica

Sin embargo en 1995, M. Rohmer y D. Arigoni descubrieron una nueva vía a través del fosfato de gliceraldehído-piruvato (desoxixilulosafosfato), 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato o metileritritolfosfato, inicialmente en hopanoides de bacterias (Esquema 2). Esta ruta también está presente en plantas, donde coexisten ambas,

⁷ (a) Stork, G.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068-5077. (b) Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1890-1904.

aunque separadas en compartimentos celulares bien diferenciados. En el citosol funciona la ruta mevalónica que conduce a triterpenos y esteroides, y en los cloroplastos actúa la ruta del metileritritolfosfato originando los restantes terpenos.⁸

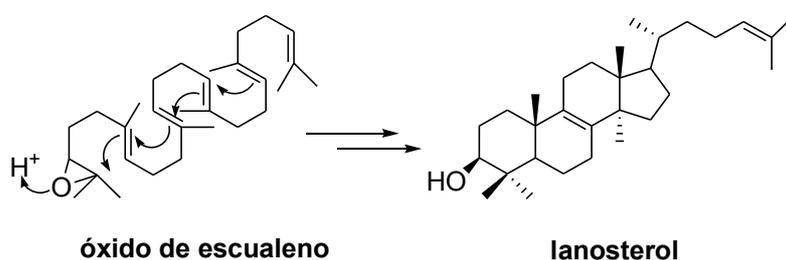


Esquema 3

⁸ (a) Rohmer, M.; Knani, M.; Simonin, P.; Sutter, B.; Sahm, H. *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517-524. (b) Rohmer, M.; Seeman, M.; Horbach, S.; Bringer-Meyer, S.; Sahm, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2564-2566. (c) Rohmer, M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565-574. (d) Arigoni, D.; Sagner, S.; Latzel, C.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Zenk, M. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* **1997**, *94*, 10600-10605. (e) Eisenreich, W.; Schwarz, M.; Cartayrade, A.; Arigoni, D.; Zenk, M. H.; Bacher, A. *Chemistry & Biology.* **1998**, *5*, 221-233. (f) Fellermeier, M.; Raschke, M.; Sagner, S.; Wungsintaweekul, J.; Schuhr, C. A.; Hecht, S.; Kis, K.; Radykewicz, T.; Adam, P.; Rohdich, F.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Arigoni, D.; Zenk, M. H. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 6302-6310. (g) Kuzuyama, T.; Seto, H. *Mat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 171-183.

La formación biosintética de los distintos tipos de terpenos a partir del isopreno (2-metilbutadieno), tiene lugar mediante uniones mayoritariamente *cabeza-cola* o *cabeza-cabeza* originando poliprenosacíclicos de 5 (hemiterpenos), 10 (monoterpenos), 15 (sesquiterpenos), 20 (diterpenos), 25 (sesterterpenos), 30 (triterpenos), 40 (tetraterpenos), etc., carbonos (Esquema 3). Cada uno de ellos es el precursor de las distintas subfamilias de terpenos, a través de ciclaciones enzimáticas, mediante ciclasas.

Se ha aceptado que la actuación de estas enzimas transcurre en cinco etapas:⁹ a) Generación de carbocatión. b) Control de la conformación del substrato acíclico. c) Ciclación. d) Estabilización de los carbocationes intermedios. e) Evolución del carbocatión final, resultante de la ciclación. Este tipo de procesos tiene una justificación mecanística mediante la química de carbocationes, en muchos casos a través de sólo de ciclaciones y en otros vía ciclaciones acompañadas de reordenamientos de Wagner-Meerwein. Así, puede haber a lo largo de los procesos migraciones de H y/o grupos alquilo, y los cationes finales pueden sufrir procesos de eliminación de H⁺ para dar olefinas, o estabilización por nucleófilos presentes en el medio. Un ejemplo clásico es la biosíntesis de lanosterol a partir de óxido de escualeno (Esquema 4). En la actualidad existen evidencias suficientes, tanto teóricas como experimentales, para interpretar este proceso de ciclación cascada desde la química de carbocationes, ya que ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años.¹⁰

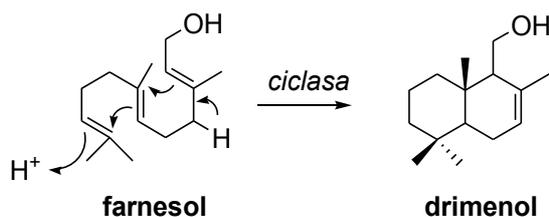


Esquema 4

⁹ Abe, I.; Prestwich, G. D.; Barton, D.; Nakahishi, K. Elsevier. **1999**, Vol. 2.

¹⁰ (a) Corey, E. J.; Virgil, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4025-4026. (b) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171-8172. (c) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Cheng, H.; Baker, C. H.; Matsuda, S. P. T.; Singh, V.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11819-11820. (d) Corey, E. J.; Cheng, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2709-2712.

El proceso puede iniciarse (Esquema 4), previa epoxidación del precursor poliprénico escualeno hasta óxido de escualeno. El epóxido mediante la enzima *oxidoescualenociclasa*, que se protona selectivamente (parte ácida de la enzima) originando el carbocatión por apertura del oxirano. Este cicla en cascada y posteriormente provoca una serie de reordenamientos de hidrógeno y metilos que finalmente origina lanosterol por pérdida de un protón.



Esquema 5

Otra forma que ofrece la naturaleza para la biosíntesis de muchos terpenos, es la protonación directa del precursor polipreno mediante una *ciclasa*. Este es el caso de la biosíntesis del sesquiterpeno drimenol a partir de farnesol (Esquema 5), el proceso involucra la protonación del doble enlace C-10-C-11, ciclación y desprotonación final.

Monocloruro de Titanoceno y Ciclaciones Radicalarias

Dentro de la Química Radicalaria las reacciones de ciclación constituyen un grupo importante, pues permiten la obtención de compuestos mono y policíclicos. Son procesos que muchas veces dan buenos rendimientos, en general con alto grado de regio y estereoselectividad, y en los que puede llegar a controlarse la formación de ciclos de diferentes tamaños.¹¹ Se han empleado para sintetizar

¹¹ (a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press, Oxford, **1986**. (b) Curran, D. P. *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1991**, Vol. 4, 779-831. (c) Fieser, B. G.; Curran, D. P.; Porter, N. A.; Fieser, B. G. *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**. (d) Parsons, A. F. *An Introduction to Free Radical Chemistry*, Blackwell Science, Oxford, **2000**, Chap. 7, p. 139-159. (e) *Radicals in Organic Synthesis*. Renaud, P. Sibi, M. P. Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2.

numerosos productos naturales, incluyendo terpenoides y esteroides,¹² lignanos y otros heterociclos oxigenados,¹³ y β -lactamas.¹⁴

De los distintos tipos de reacciones de ciclación radicalarias existentes, destacan por su potencial sintético las secuencias en cascada, ya que permiten la formación de varios ciclos en un solo paso.¹⁵ Tales reacciones son de especial interés en la síntesis de terpenos y esteroides, debido a que mimetizan los sistemas enzimáticos involucrados en la biosíntesis de éstos compuestos.¹⁶ Breslow, Julia y colaboradores, fueron los primeros en describir las poli-ciclaciones radicalarias de poliprenos.¹⁷ Desde entonces, se ha indicado su empleo en numerosas síntesis destacando la síntesis total de hirsuteno de Curran y Rakiewicz¹⁸ y el desarrollo de diferentes métodos hacia esqueleto de triquinanos.¹⁹

Dentro de los reactivos que participan en Química Radicalaria, el complejo cloruro de *bis*-ciclopentadieniltitanio (III) (reactivo de Nugent, Figura 1)²⁰ es un reactivo suave y eficaz para la generación de radicales carbonados, siendo muy útil su empleo en la formación de enlaces carbono-carbono e intercambio de grupos funcionales.

¹² Dhimane, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Radicals in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim. **2001**, Vol. 2, 4.4, p. 350-382.

¹³ Lee, E. *Radicals in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim. **2001**, Vol. 2, 4.2, p. 303-333.

¹⁴ Srikrishna, A. *Radicals in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim. **2001**, Vol. 2, 3.1, p. 151-187.

¹⁵ (a) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286. (b) Bunce, R. A. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 13103-13159. (c) McCarroll, A. J.; Walton, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224-2248. (d) McCarroll, A. J.; Walton, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, 3215-3229.

¹⁶ (a) Wendt, K. W.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812-2833. (b) De la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 160-181.

¹⁷ (a) Breslow, R.; Barret, E.; Mohacsi, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1207-1211. (b) Breslow, R.; Groves, J. T.; Olin, S. S. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4717-4719. (c) Lallemand, J. Y.; Julia, M.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4461-4464.

¹⁸ Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *Tetrahedron*. **1985**, *41*, 3943-3958.

¹⁹ (a) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron*. **1985**, *41*, 3925-3941. (b) Dombrowski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759-2767. (c) Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3085-3093. (d) Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 718-719. (e) Devin, P.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6764-6765.

²⁰ Green, M. L.; Lucas, C. R. *J. Chem. Soc.* **1972**, 1000-1003.

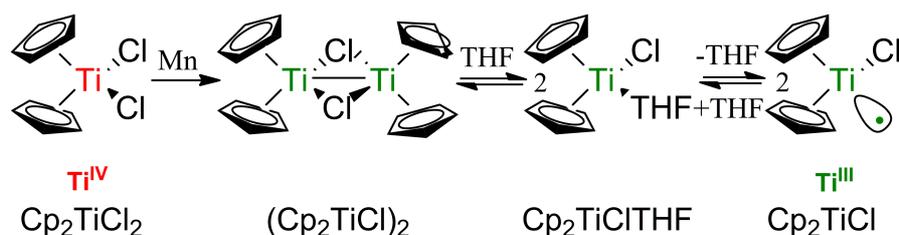


Figura 1

Nuestro grupo en 2001 puso a punto una estrategia general de síntesis de terpenos cíclicos por ciclación de epoxipoliprenos sencillos con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ ²¹. Esta metodología tiene aplicaciones para hacer ciclos de 5-7 eslabones en procesos de monociclación o de policiclaciones en cascada. $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ se prepara *in situ* a partir de la reducción del $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ comercial con metales reductores como Mn,²² Zn,²³ o Mg²⁴. Una vez obtenido puede comportarse dando lugar a distintas especies mono-, di-²⁵ y trinucleares (aunque ésta última es característica exclusivamente del estado sólido).²⁶ En esas condiciones este compuesto no es caro ni tóxico, sus reacciones transcurren en condiciones suaves y son toleradas por un gran número de grupos funcionales²⁷ (alcoholes, amidas, ácidos, ésteres, etc.). Esto sugiere que puede ser un agente selectivo ideal para ser utilizado con sustratos sensibles y altamente funcionalizados. El $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ posee un electrón desapareado que le confiere un carácter reductor mono-electrónico suave.²⁸ Además posee una vacante electrónica que le permite funcionar como ácido de Lewis y coordinarse a distintos heteroátomos, bases de Lewis. La fácil formación de complejos con diversos grupos funcionales le transfiere la capacidad de promover procesos de transferencia mono-electrónica y originar radicales alquilo.

²¹ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078

²² Sekutowski, D. J.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192-2199.

²³ Coutts, R. S.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 375-382.

²⁴ Stephan, D. W. *Organometallics.* **1992**, *11*, 996-999.

²⁵ Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

²⁶ Sekutowski, D. J.; Jungst, R.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 1848-1855.

²⁷ Rosales, A.; Rodriguez-Garcia, I.; Munoz-Bascon, J.; Roldan-Molina, E.; Padiál, N. M.; Morales, L.; Garcia-Ocana, M.; Oltra, J. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *21*, 4567-4591 y publicaciones citadas.

²⁸ Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics.* **2004**, *23*, 1866-1874.

Iodo Molecular y Procesos de Aromatización

El iodo molecular en disolución juega un papel importante en diferentes procesos sintéticos presentes en metodologías actuales, incluyendo reacciones de deshidrogenación²⁹. Adicionalmente el complejo formado por combinación de iodo y DMSO también ha sido descrito con buenos resultados en la síntesis de sistemas aromáticos³⁰. Por otro lado es bien conocida la habilidad del iodo para deshidratar alcoholes, especialmente los terciarios³¹.

En lo referente a reacciones de deshidrogenación con formación de anillos aromáticos en terpenoides se conoce el empleo de iodo en algunos casos aislados sobre estructuras terpénicas³².

²⁹ Liao, Yunfeng; Jiang, Pengcheng; Chen, Shanping; Qi, Hongrui; Deng, Guo-Jun *Green Chem.* **2013**, *15*, 3302–3306

³⁰ (a) Barros, M.T.; Dey, S. S.; Maycock, C. D.; Rodrigues, P. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 10901. (b) Zhu, Y. P.; Jia, F. C.; Liu, M. C.; Wu, A. X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4414. (c) Ge, W.; Zhu, X.; Wei, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3014. (d) Zhao, J.; Huang, H.; Wu, W.; Chen, H.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2604. (e) Gao, Q.; Wu, X.; Liu, S.; Wu, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1732.

³¹ Stavber, Gaj; Zupan, Marko; Stavber, Stojan. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8463–8466.

³² Marcos, I. S.; Basabe, P.; Laderas, M.; Diez, D.; Jorge, A.; Rodilla, J. M.; Moro, R. F.; Lithgow, A. M.; Barata, I. G.; Urones, J. G. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 2333.

I.2.Objetivos

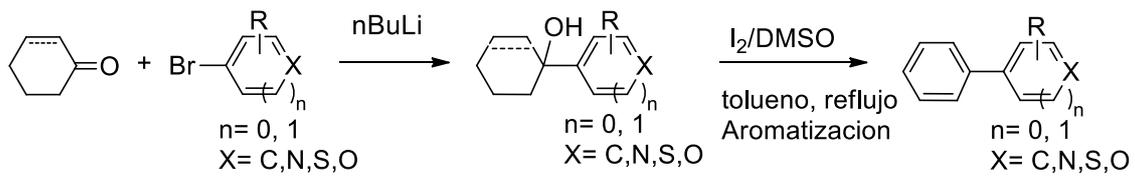
El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es el desarrollo de metodologías sintéticas que aporten novedosas herramientas dentro del campo de la síntesis orgánica, y con potenciales aplicaciones en la síntesis de Productos Naturales Bioactivos y otras moléculas de interés. Así se propone como objetivo inicial el desarrollo de procesos encaminados a ampliar las aplicaciones sintéticas del iodo molecular en su faceta de aromatizante. Más adelante se abordarán nuevas reacciones con el reactivo de Nugent ($\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$). A continuación se presentan los objetivos específicos de esta memoria:

1.1. Síntesis de bifenilos, polifenilos y terpenoides aromáticos mediante empleo de iodo molecular.

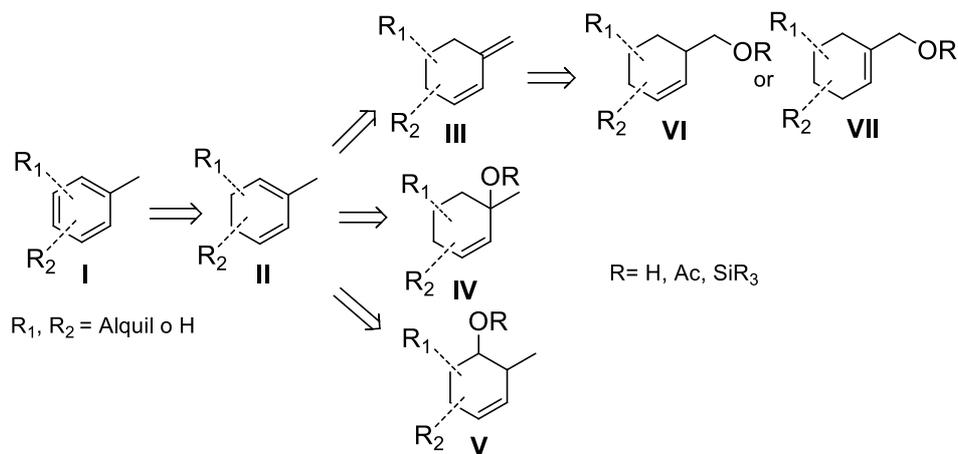
El primer objetivo consistirá en la búsqueda de una nueva metodología de aromatización que sea más barata, menos corrosiva, más eco-compatible, sencilla y rápida que las ya existentes. Dentro de este objetivo se pretenden desarrollar las condiciones de aromatización de diferentes fenilciclohexano-derivados empleando el complejo de iodo/DMSO (Esquema 6). Además se estudiará la forma de generalizar reacciones de deshidrogenación de terpenos con iodo, en esqueletos que posean ciclohexano derivados, hacia los correspondientes fenil derivados. (Esquema 6).

La importancia de obtener ambos tipos de moléculas, radica por una parte en el amplio abanico de aplicaciones de los polifenilos, entre ellas varias como nuevos materiales,³³ y respecto a los terpenos la importancia es debida a que muchos terpenos aromáticos son compuestos que poseen actividades biológicas interesantes. También a que productos de estas aromatizaciones pueden usarse en la síntesis de otros productos naturales de mayor valor añadido. Por estas razones existe una demanda para la puesta en marcha de metodologías de aromatización más eficaces a las ya existentes.

³³ Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930.



Aromatización hacia bifenilderivados

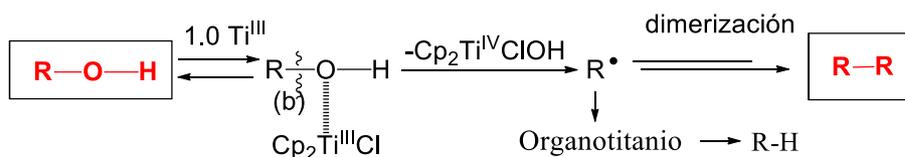


R₁ y R₂ dentro de estructuras terpénicas

Esquema 6

1.2. Desarrollo de una metodología de desoxigenación-dimerización para alcoholes activados y sus esteres carboxílicos mediante Cp₂Ti^{III}Cl

Nuestro grupo ha publicado anteriormente que los alcoholes alílicos y bencílicos dan procesos de desoxigenación-reducción mediante reacción con Cp₂TiCl.

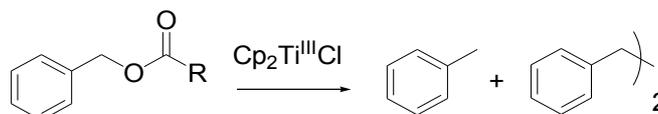


R = alílico o bencílico

Esquema 7

Este proceso transcurre a través de radicales carbonados que se transforman en compuestos de organotitanio y éstos finalmente se protonan por medio del HCl generado en el seno de la reacción obteniéndose así los productos de desoxigenación-reducción³⁴. Este mecanismo nos lleva a estudiar qué condiciones de reacción serán adecuadas para conseguir que la desoxigenación de alcoholes o los correspondientes alcóxidos de litio lleven eficazmente a procesos de dimerización (homoacoplamiento) a través del correspondiente radical centrado en el carbono (Esquema 7).

Dentro de este objetivo también se estudiará el comportamiento de diferentes esteres carboxílicos de alcoholes activados por reacción con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, como por ejemplo el éster bencílico (Esquema 8). La puesta a punto de nuevas reacciones de desoxigenación a partir de esteres de alcoholes activados podría ser una metodología sintética de gran relevancia, pues permitirá acortar el número de etapas en numerosas síntesis de productos naturales bioactivos.

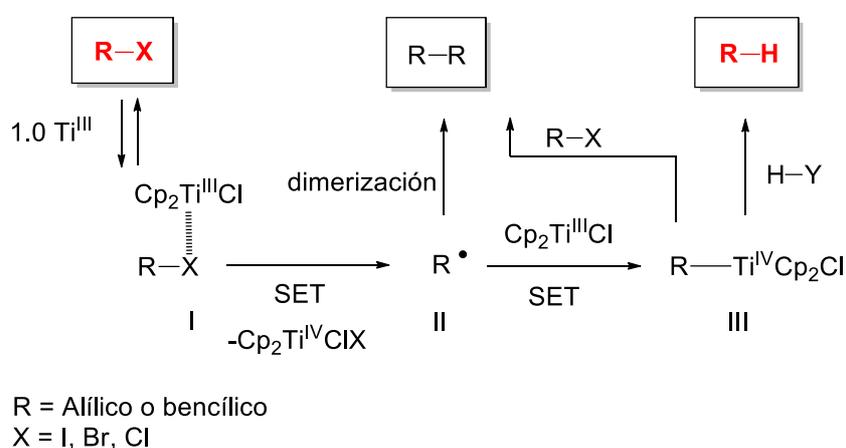


Esquema 8

1.3. Puesta a punto de una nueva metodología sintética para la deshalogenación de derivados halogenados mediada por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

³⁴ Prieto, C.; González Delgado, J. A.; Arteaga, J. F.; Jaraiz, M.; López-Pérez, J. L.; Barrero, A. F. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3462-9.

De forma parecida al objetivo anterior, nuestro grupo ha publicado reacciones de dimerización para derivados halogenados mediadas por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.³⁵ El proceso de homoacoplamiento se produce bien por dimerización del radical intermedio, o mediante sustitución nucleofílica (S_N) del derivado halogenado mediante el correspondiente organotitanio. En esta Tesis se estudiará el comportamiento de los derivados halogenados con exceso de Cp_2TiCl en presencia de diferentes ácidos de Brønsted. El objetivo a alcanzar se centra ahora en el desarrollo y puesta a punto de una metodología para la deshalogenación-reducción de derivados halogenados alifáticos, alílicos y bencílicos mediante Cp_2TiCl , basada en la protonación de las especies organotitanios intermedias (Esquema 9).



Esquema 9

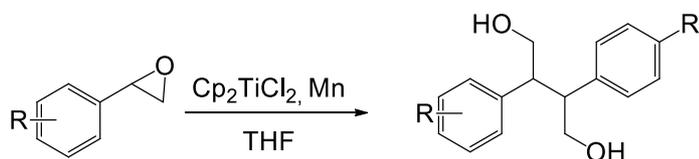
La principal aplicación de este método estribará en facilitar el acceso a moléculas sin derivados halogenados en procesos sintéticos donde se involucren intermedios halógenados bien directamente o como forma para cambiar otros grupos funcionales como alcoholes.

1.4. Estudio de la reacción de epoxiestirenos con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$: Aplicaciones.

³⁵ (a) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304. (b) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Akssira, M.; El Hanbali F.; Arteaga, J. F.; Diéguez H. R.; Sánchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2251-2254.

Teniendo en consideración que la apertura homolítica de epoxiestirenos mediante monocloruro de titanoceno originará radicales bencílicos, se estudiará el efecto de los distintos parámetros de la reacción en la distribución de productos de reacción.

En este objetivo nos centraremos en la puesta a punto de una nueva metodología para la dimerización de epoxi-estirenos, en procesos mediados por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$. Se buscará la selectividad hacia la dimerización α, α' , con rendimientos aceptables, así los productos formados constituirían previa resolución de los racémicos herramientas útiles como auxiliares quirales en síntesis asimétrica. (Esquema 10)



Esquema 10

II. ANTECEDENTES

II.1. Reactividad del Iodo

El iodo fue descubierto como un elemento novedoso en 1811 por Bernard Courtois. El iodo tiene impacto en muchos aspectos de la vida en la Tierra, así como en la civilización humana. Se acumula en masas de algas marinas, que son el origen de fuertes flujos de iodo a la atmósfera costera que influyen en los procesos climáticos, mientras que el iodo disuelto se considera un elemento biofílico en los sedimentos marinos. El iodo es esencial para la función tiroidea en los vertebrados, con implicaciones de suma importancia para la salud humana.

El iodo puede existir en una amplia gama de estados de oxidación y cuenta con una química supramolecular diversa. El iodo elemental se produce a escala industrial y tiene una amplia gama de aplicaciones en materiales innovadores, incluyendo semiconductores, en particular, en las células solares.

Muchos compuestos orgánicos e inorgánicos que contienen iodo, con frecuencia se utilizan como reactivos en síntesis orgánica. El iodo molecular (I_2) se emplea principalmente en iodaciones, oxidaciones-deshidrogenaciones y formando parte de ácidos de Lewis.³⁶ Los compuestos de iodo polivalentes constituyen una clase separada de los reactivos que contienen iodo, en donde los rangos de estado de oxidación de iodo de +III hasta +VII, son altamente electrofílicos.³⁷ Aunque el primer compuesto de iodo hipervalente se sintetizó en 1886,³⁸ las posibilidades de esta clase de compuestos han sido poco evidentes para la comunidad de la síntesis orgánica hasta hace pocos años, provocando un reciente repunte de una amplia gama de aplicaciones³⁹.

³⁶ (a) Togo, H.; Iida, S. *Synlett*. **2006**, 2159-2175. (b) Jereb, M.; Vrazic, D.; Zupan, M. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 1355-1387.

³⁷ (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299-5358. (b) *Hypervalent Iodine Chemistry* (Ed.: T. Wirth), Springer, Berlin. **2003**.

³⁸ (a) Varvoglis, A. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 5739-5744. (b) Willgerodt, C. J. *Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154-160.

³⁹ (a) Wirth, T. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3722-3731. (b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665.

Las iodaciones, oxidaciones iodolactonizaciones y la formación de enlaces C- C constituyen la mayoría de las importantes transformaciones mediadas por reactivos de iodo. Éstas ponen de manifiesto su versatilidad, selectividad y en paralelo su poca toxicidad constituyendo reactivos benignos para el medio ambiente.

El I₂O el KI se pueden utilizar junto con un oxidante, para la iodación electrófila de arenos, fenoles, anilinas, y heterociclos. La iodación de alquenos y alquinos con I₂ a través de iones iodonio cíclicos, con la apertura posterior del anillo por un nucleófilo (ioduro o disolvente), conduce a adiciones estereoespecíficas. Los alcanos también pueden ser iodados por tratamiento con I₂ y un oxidante. La *N*-iodosuccinimida (NIS) se utiliza como una fuente de iodo en reacciones radicalarias y también se emplea en diversas iodaciones electrófilas.⁴⁰

La primera reacción de iodolactonización se describió hace más de un siglo.⁴¹ La reacción de un ácido carboxílico insaturado con iodo molecular en condiciones básicas, procede por la adición de iodo al doble enlace y el cierre del anillo posterior para dar una iodolactona en un modo diastereoespecífico.

Los reactivos de iodo hipervalentes son de gran poder oxidante para una serie de grupos funcionales.⁴² Con el desarrollo del reactivo de Dess-Martin (DMP) en 1983, se dispone de un oxidante eficiente, suave, selectivo y libre de metal para la conversión de alcoholes en aldehídos o cetonas.⁴³ Esta reacción se ha aplicado extensamente en síntesis total, donde otros oxidantes más fuertes no son adecuados debido a la presencia de otros grupos funcionales.⁴⁴ Las aplicaciones recientes del ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) han ampliado el alcance de iodo (V) hacia otras reacciones más allá de la oxidación de alcoholes.⁴⁵

⁴⁰ Sakakura, A.; Ukai, A.; Ishihara, K. *Nature*. **2007**, *445*, 900-903.

⁴¹ Bougault, M. J. *Hebd. Seances Acad Sci*. **1904**, *139*, 864-867.

⁴² Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Comm*. **2009**, 2086-2099.

⁴³ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 4155-4156.

⁴⁴ (a) Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 1185-1197. (b) Tohma, H.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal*. **2004**, *346*, 111-124. (c) Silva, J. L. F.; Olofsson, B. *Nat. Prod. Rep*. **2011**, *28*, 1722-1754.

⁴⁵ (a) Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem*. **2011**, *123*, 1562-1590; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 1524-1552. (b) Satam, V.; Harad, A.; Rajule, R.; Pati, H. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 7659-7706. (c)

Las reacciones de acoplamiento cruzado organometálicas son una herramienta importante para crear enlaces C-C,⁴⁶ como se había destacado por la concesión del Premio Nobel de Química en 2010 a los profesores Heck, Negishi y Suzuki.⁴⁷ En la condensación de Ullmann clásica, los biarilos se forman a partir de ioduros de arilo a través de un acoplamiento mediado por cobre. Ahora las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd, abarcan una gama de aril, alquínil, y alquínil ioduros. También los ioduros de alquilo son excelentes reactivos de alquilación para una serie de nucleófilos, incluyendo enolatos. Los biarilos pueden sintetizarse por activación C-H catalizada por metal de arenos y el acoplamiento con sales de diariliodonio.⁴⁸ Otro logro reciente es el acoplamiento cruzado libre de metal de arenos ricos en electrones a través de diariliodonio intermedios.⁴⁹

Como queda de manifiesto el iodo y sus reactivos son de gran aplicación en Síntesis Orgánica los últimos años. El uso del iodo es cada vez mayor debido al interés de la química moderna por la protección del medio ambiente.

En relación con los objetivos de esta Tesis Doctoral a continuación se exponen con más detalle, antecedentes sobre métodos de síntesis de bifenilos y de reacciones de aromatización de terpenos incluyendo el empleo de reactivos de Iodo molecular.

Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022. (d) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y. L.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 639-642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625-628.

⁴⁶ (a) Lipshutz, B.; Abela, A.; Bosković, Z.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 985-990. (b) Wang, C.; Glorius, F. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5342-5346; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5240-5244. (c) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027-3043.

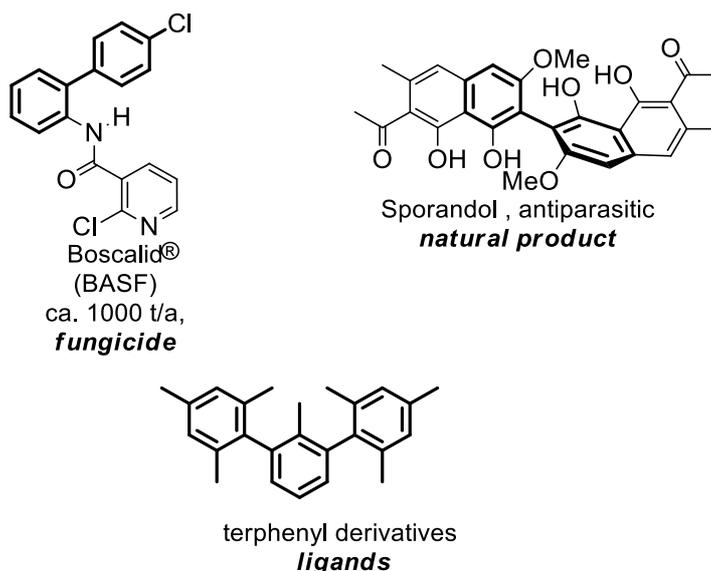
⁴⁷ (a) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345-390. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (d) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980. (e) Negishi, E. Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2018. (f) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.

⁴⁸ Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science.* **2009**, *323*, 1593-1597.

⁴⁹ (a) Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3406-3409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3334-3337. (b) Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668-1669.

II.2. Síntesis de Bifenilos

Los bifenilos son "*estructuras privilegiadas*"⁵⁰ cuyo uso está generalizado bajo diferentes formas en nuestra sociedad como por ejemplo en la industria farmacéutica (boscalid®), productos naturales (14-isofregeneden-13 (R)-ol, sporandol) o ligandos en catálisis (terfenilos) (Esquema 11). Sin embargo, como consecuencia de las regulaciones medioambientales más restrictivas para la industria química, los costos de los metales caros empleados en las condensaciones y los residuos contaminantes generados, los nuevos métodos para la producción de aromáticos y biarilos exigen desarrollar síntesis más amables con el medio ambiente y que sean económicamente rentables.



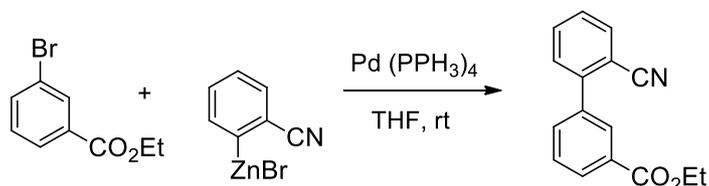
Esquema 11.Ejemplos de bifenilos.

Sobre las estructuras sencillas de biarilos, un aumento en el número de anillos aromáticos origina *p*-polifenilos, sustancias que poseen interesantes aplicaciones en electrónica molecular y otras áreas de aplicación.⁵¹

⁵⁰ Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930.

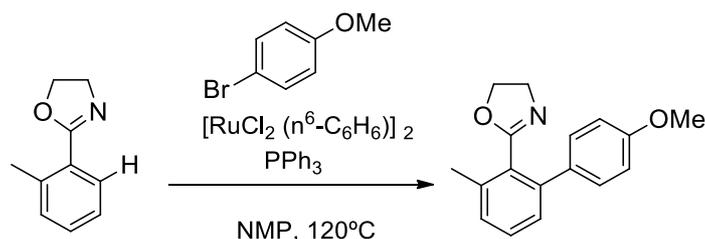
⁵¹ (a) Petty, M. C.; Bryce, M. R.; Bloor, D. *Introduction to Molecular Electronics*, Oxford Univ. Press: New York, 1995. (b) Gross, M.; Muller, D. C.; Nothofer, H. G.; Scherf, U.; Neher, D.; Brauchle, C.; Meerholz, K. *Nature*. **2000**, *405*, 661-665. (c) Banerjee, M.; Shukla, R.; Rathore, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1780. (d) Talipov, M. R.; Boddada, A.; Timerghazin, Q. K.; Rathore, R. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 21400.

Existe un gran número de métodos para la síntesis de biarilos, entre los que las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio son ampliamente utilizadas (Esquema 12).⁵²



Esquema 12

Merece también subrayarse la existencia de métodos para la construcción de biarilos basados en la activación de enlaces C-H ⁵³ (Esquema 11) y en procesos de acoplamiento descarboxilativos (Esquema 13).⁵⁴



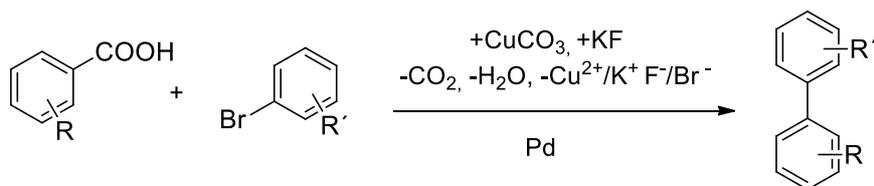
Esquema 13

La mayoría de estos procesos requiere el uso de metales de transición, que en algunos casos se considera indeseable, principalmente en términos de purificación de los productos finales (Esquema 14).

⁵² (a) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (b) de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

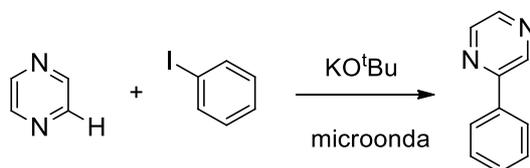
⁵³ (a) Godula, K.; Sames, D. *Science*. **2006**, *312*, 67. (b) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236-10238. (c) Wang, X.; Leow, D.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864-13868. (d) Budén, M. E.; Guastavino, J. F.; and Roberto A. Rossi, R. A. *Org. Lett.* **2015**, *15*, 1174-1181.

⁵⁴ Goossen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science*. **2006**, *313*, 662.



Esquema 14

No se han encontrado antecedentes en síntesis de bifenilos que empleen reactivos de Iodo. Sin embargo se están reportando para el logro de diferentes aromatizaciones, estrategias libres de metal como las publicadas por Shi y otros⁵⁵ favorecidas por la rápida aparición de la Química Verde (Esquema 15).



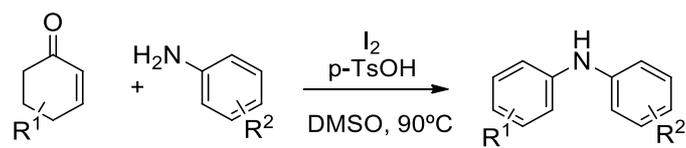
Esquema 15

En este sentido, el iodo molecular resultó jugar un papel clave en el desarrollo de metodologías modernas de aromatización.⁵⁶ Entre ellas resulta relevante el uso combinado de iodo subestequiométrico y DMSO para mediar en procesos que conducen a compuestos aromáticos (Esquema 16)⁵⁷.

⁵⁵ (a) Sun, C. L.; Shi, Z. J. Sun, C. L.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219-9224. (b) Li, H.; Yu, D. G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X.-Y.; Huang, K.; Zheng, S. F.; Li, B. J.; Shi, Z. J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1044-1047. (c) Diao, Y.; Stahl, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14566-14571. (d) Castro, S.; Fernandez, J. J.; Vicente, R.; Fananas, F. J.; Rodriguez, F. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 9089-9093. (e) De, S.; Ghosh, S.; Bhunia, S.; Sheikh, J. A.; Bisai, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4466-4470. (f) Song, Q.; Zhang, D.; Zhu, Q.; Xu Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5272-5276.

⁵⁶ (a) Kuepper, F. C.; Feiters, M. C.; Olofsson, B.; Kaiho, T.; Yanagida, S.; Zimmermann, M. B.; Carpenter, L. J.; Luther, G. W.; Lu, Z.; Jonsson, M.; Kloo, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11572-11598. (b) Parvatkar, P. T.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5460-5469. (c) Kotnis, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 481-485. (d) Necula, A.; Racoveanu-Schicketanz, A.; Gheorghiu, M. D.; Scott, L. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3448-3456. (e) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. *Synthesis.* **2000**, *11*, 1532-1541. (f) Shibahara, F.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 562-566. (g) De, S.; Kakde, B. N.; Bhunia, S.; Adhikary, A.; Bisai A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5864-5870. (h) Batchu, H.; Bhattacharyya, S.; Batra S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6330.

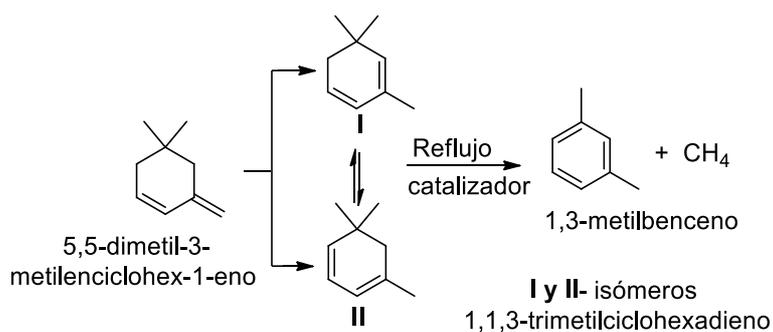
⁵⁷ (a) Barros, M. T.; Dey, S. S.; Maycock, C. D.; Rodrigues, P. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 1090-1095. (b) Zhu, Y. P.; Jia, F. C.; Liu, M. C.; Wu, A. X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4414. (c) Ge, W.; Zhu, X.; Wei, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3014-3021. (d) Zhao, J.; Huang, H.; Wu, W.; Chen, H.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2604. (e) Gao, Q.; Wu, X.; Liu, S.; Wu, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1732-1736.

**Esquema 16**

II.3. Aromatización de Terpenos

La Naturaleza lleva a cabo frecuentemente procesos de aromatización mediante tautomería ceto-enólica y reacciones de deshidrogenación, así actúa por ejemplo en la biosíntesis de policétidos aromáticos en plantas y en microorganismos.⁵⁸

Referente a la aromatización de terpenos en el laboratorio, H. Pines *et al*,⁵⁹ proponen un reactivo de sodio para la aromatización de alquilhexaciclohexadienos con un grupo gemdimetilo y tratan de determinar si estos hidrocarburos podrían aromatizarse por la eliminación de uno de los grupos metilo unido al carbono geminal. Para ello se emplea 5,5-dimetil-3-metilciclohexen-1-eno (Esquema 17) como producto de partida y este después de ser isomerizado hacia 1,1,3-trimetilciclohexadieno (mezcla de dos isómeros) **I y II**, cuando se somete a reflujo (tiempos variables dependiendo de la composición de los isómeros) en presencia de un reactivo de sodio-bencilsodio, se transforma en 1,3-dimetilbenceno (Esquema 17).



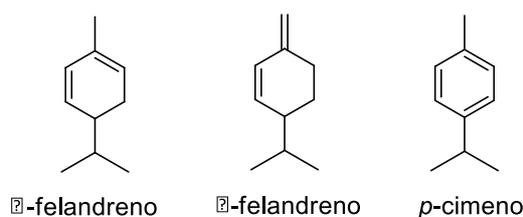
Esquema 17

Terpenos monocíclicos *sp*-mentánicos como por ejemplo los felandrenos, α -felandreno y β -felandreno, cuando se someten a isomerización y deshidrogenación en presencia de sodio y compuestos organosódicos, dan lugar al aromático *p*-

⁵⁸ Vollhardt. K, P, C.; Schore. N, E. *Organic. Chemistry*, Freeman, **1996**, New York.

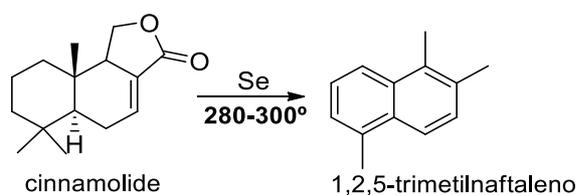
⁵⁹ Pines. H.; Eschizani. H. E, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5950-5953.

cimeno. α -Felandrenose aísla de varias plantas del género *Eucalyptus* y es relativamente peligroso, porque mediante oxidación puede formar peróxidos explosivos en contacto con el aire a temperatura elevada. El compuesto β -felandreno se obtiene del aceite de hinojo (*Foeniculumvulgare*) y del bálsamo de Canadá teniendo olor a pimienta o menta. Ambos felandrenos se usan en perfumería como fragancias (Esquema 18).⁶⁰



Esquema 18

En 1967, J. Kpinsket *al.* publicaron la aromatización del sesquiterpeno cinnamolida, mediante un proceso de deshidrogenación con Se a altas temperaturas (280-300°C), dando lugar a 1,2,5-trimetilnaftaleno (Esquema 19). El principal inconveniente de este método fue el hecho de necesitar calentar cerca de 300 °C.

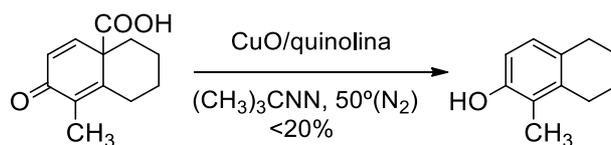


Esquema 19

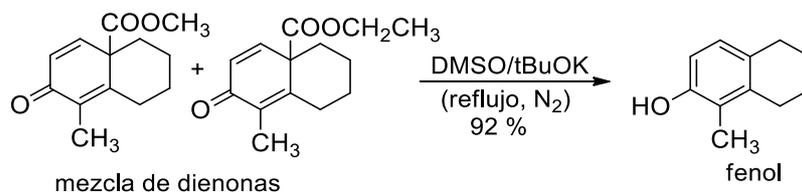
Relacionado con la aromatización de terpenos cabe mencionar un trabajo de Guerrero⁶¹ en el que describe la aromatización de un ácido carboxílico decalínico mediante descarboxilación (Esquema 20), sin embargo los rendimientos fueron muy bajos (< 20%).

⁶⁰ Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, Ed.; 2ª Edición, Wiley **2002**. 175-176.

⁶¹ Guerrero, P, J. *Trabajo Especial Grado Química*. **2006**, Universidad de los Andes, Mérida (Venezuela).

**Esquema 20**

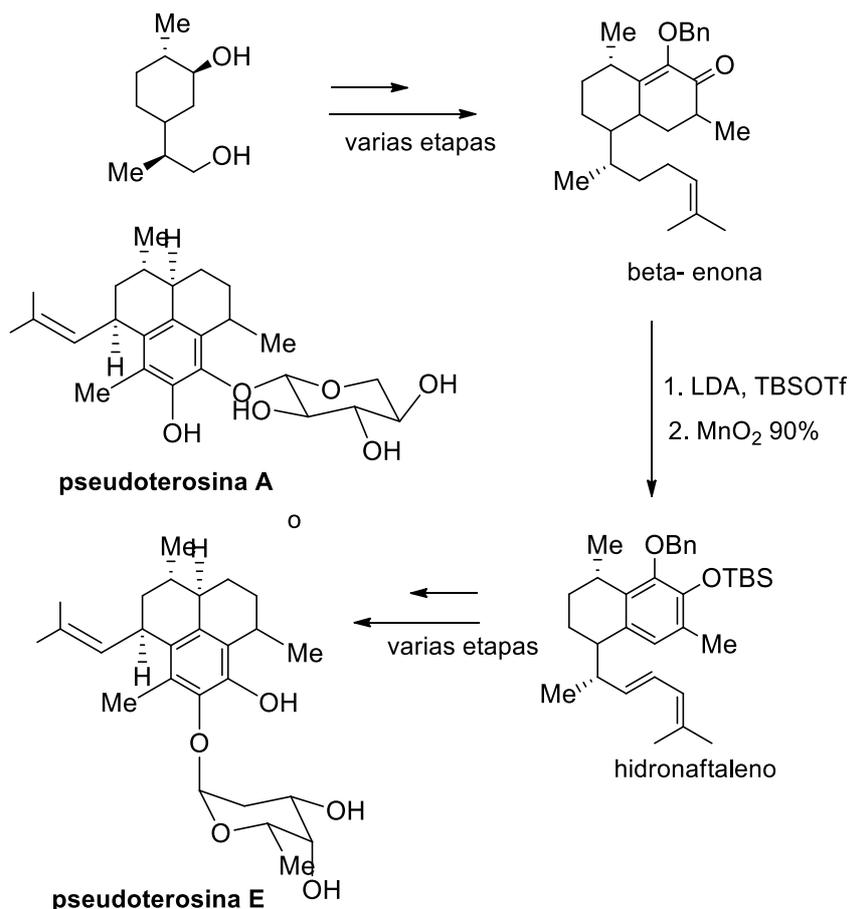
La aromatización propuesta por Banerjee *et al.*⁶² utiliza una mezcla de los ésteres metílico/etílico (de la mezcla de dienonas) del ácido anteriormente mencionado mediante calentamiento en medio básico. De esta forma se consigue mejorar el rendimiento de obtención del fenol con respecto al anterior proceso hasta el 92% (Esquema 21).

**Esquema 21**

Existen pocos precedentes de aplicación de procesos de aromatización en síntesis total de terpenos, sin embargo en 1998 E. J. Corey *et al.*, utilizaron un método de aromatización en una ruta sintética eficiente de pseudopterosinas, moléculas de interés por ser potentes agentes antiinflamatorios de origen marino. La etapa clave es la aromatización de la β -enona hacia el hidronaftaleno (Esquema 22). La reacción es llevada a cabo en dos etapas, con formación del silileno éter y posterior aromatización del intermedio ciclohexadiénico con MnO_2 , originando el aromático con un rendimiento del 90%.⁶³

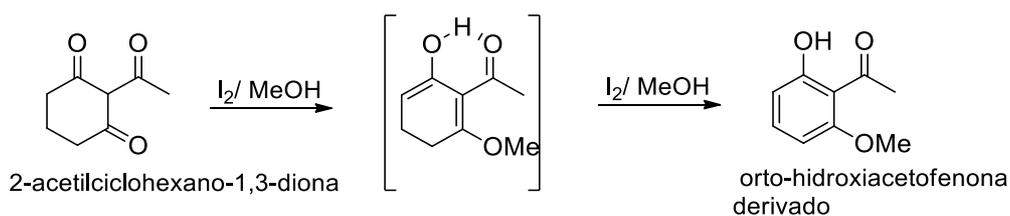
⁶² Banerjee, A. K.; Pineda, J. J.; Mora, H. D.; Laya, M. *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 3917-3922.

⁶³ Corey, E. J.; Scott, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12777-12782.



Esquema 22

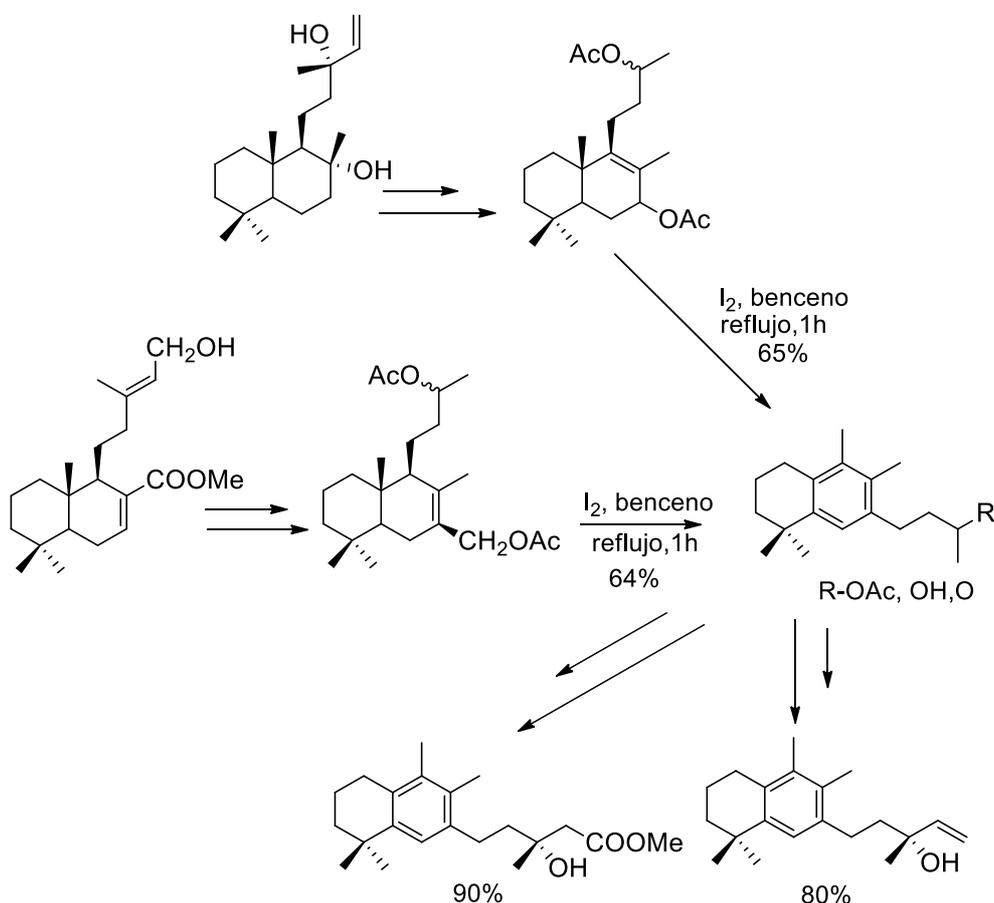
A continuación se exponen aromatizaciones mediante iodo, descritas con empleo de distintos disolventes y con implicaciones en la química de terpenos. El primero ejemplo es un estudio de aromatización oxidativa de 2-acilciclohexano-1,3-diona (Esquema 23). Este estudio fue realizado en 2003 por Kim *et al*, utilizando iodo en metanol (reflujo) y obteniendo resultados satisfactorios con buenos rendimientos.



Esquema 23

Los autores describen que la reacción de ciclohexano-1,3-dionas con sustituyentes aceptores de electrones en la posición 2, con iodo en metanol, dan lugar a los correspondientes mono-metoxiresorcinol derivados como productos principales.⁶⁴

En 2003 Urones *et al.*⁶⁵ reportan un proceso partiendo del esclareol o del éster metílico del ácido zamoránico, para sintetizar los compuestos aromáticos isofregenedol y el ácido crisólico. La etapa clave radica en una aromatización mediada por Iodo molecular, una transformación que implica múltiples reordenamientos moleculares. (Esquema 24).

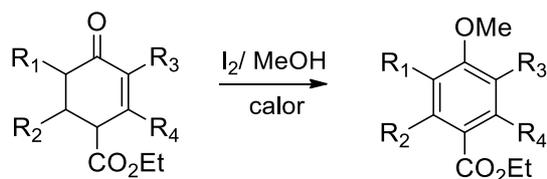


Esquema 24

⁶⁴ Kim, J. M.; Lee, K. Y.; Kim, J. N. *Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*:8, 1057-1058.

⁶⁵ Urones, J. G.; Jorge, A.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Garrido, N. M.; Lithgow, A. M.; Diez, D. *Tetrahedron Letters.* **1996**, *37*, 1659-62.

Una investigación llevada a cabo por Mphahlele *et al*, utiliza iodo molecular en metanol como un buen reactivo para las aromatizaciones oxidativas de ciclohexenonas α, β insaturadas.⁶⁶(Esquema 25)



- a) $R_1, R_2, R_3 = H$; $R_4 = Me$ (90%); b) $R_1, R_2 = H$; $R_3, R_4 = Me$ (87%);
 c) $R_1 + R_2 = -CH_2(CH_2)_2CH_2-$; $R_3 = H$; $R_4 = Me$ (85%)
 d) $R_1, R_2, R_3 = H$; $R_4 = C_6H_5$ (87%)
 e) $R_1 = Me$; $R_2, R_3 = H$; $R_4 = Et$ (86%)

Esquema 25

⁶⁶ Mphahlele, M. J. *Molecules*. **2009**, *14*, 5308-5322.

II.4. Desoxigenaciones: Precedentes con reactivos de Ti.

La reacción de **olefinación de carbonilos** catalizada por reactivos de Ti de baja valencia, conocida generalmente por el nombre de acoplamiento de McMurry⁶⁷ ha sido extensamente empleada en Síntesis Orgánica por su habilidad para dar buenos resultados tanto en acoplamientos inter- como intra-moleculares. Esta reacción es muy conocida debido a sus numerosas aplicaciones, resultado de su alta eficiencia.⁶⁸

La bien conocida oxofilia del Ti que origina enlaces Ti-O muy estables, es la fuerza motriz de estos acoplamientos. En la década de los setenta los grupos de Mukaiyama, Tyrlik y McMurry publican casi simultáneamente que aldehídos y cetonas dan acoplamientos a olefinas en presencia de reactivos de Titanio de baja valencia generados a partir de TiCl_4/Zn , TiCl_3/Mg y $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$, respectivamente.⁶⁹

Normalmente esta clase de reacciones transcurren en dos etapas; primero se prepara el reactivo de titanio de baja valencia, mediante reducción de TiCl_4 o TiCl_3 , para después realizar la adición del carbonilo correspondiente. Han sido descritos numerosos agentes reductores del reactivo de titanio: Li, Na, K, Mg, Zn, KC_8 , $\text{Zn}(\text{Cu})$, LiAlH_4 , etc.; así como distintos protocolos en el intento de mejorar los problemas de reproducibilidad asociados a esta reacción.⁷⁰

⁶⁷ (a) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-24. (b) Fürstner, A.; Bogdanovic, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2442-2449. (c) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 61-63. (d) Ephritikhine, M. *Chem. Comm.* **1998**, 2549-54.

⁶⁸ (a) McMurry J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524. (b) Robertson G. M. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I, Pattenden, G., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 3, pp. 563. (c) Dushin R. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Hegedus, L. S., Ed., Pergamon: Oxford, **1995**, Vol. 3, pp. 1071. (d) Lectka T. In *Active Metals: Preparation, Characterization, Applications*; Fürstner, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1995**, pp. 85. (e) Fürstner, A.; Bogdanovic, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2442-2449. (f) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 61-63. (g) Ephritikhine, M. *Chem. Commun.* **1998**, 2549-2554.

⁶⁹ (a) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-09. (b) Mukaiyama, T.; Sato, T.; Hanna, J. *Chem. Lett.* **1973**, 1041-44. (c) Tyrlik, S.; Wolochowicz, I. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2147-48.

⁷⁰ (a) McMurry J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524. (b) Robertson G. M. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I, Pattenden, G., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 3, pp. 563. (c) Dushin R. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Hegedus, L. S., Ed., Pergamon: Oxford, **1995**, Vol. 3, pp. 1071. (d) Lectka T. en *Active Metals: Preparation, Characterization, Applications*; Fürstner, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1995**, pp. 85. (e) Fürstner A.,

Es destacable indicar que los protocolos para llevar a cabo esta metodología sintética, presentan problemas de reproducibilidad. Para evitarlos McMurry recomienda el empleo de $\text{TiCl}_3\text{-Zn(Cu)}$,⁷¹ mientras que Fürtsner *et al.* posteriormente pusieron a punto el denominado método instantáneo, donde el carbonilo se añade conjuntamente con TiCl_3/Zn , considerando que sólo es posible reducir el Ti^{III} cuando se encuentra coordinado al carbonilo.⁷² También se ha publicado un método catalítico en Ti empleando TiCl_3/Zn en presencia de TMSCl como regenerador, habiéndose comprobado que la presencia de TMSCl permite hacer olefinaciones con polvo de Ti.⁷³

Desde un punto de vista mecanístico, en esta metodología sintética son tres las etapas a considerar:

- Formación de la especie de titanio de baja valencia.
- Reacción de acoplamiento.
- **Reacción de desoxigenación** para dar la olefina correspondiente.

Respecto de la primera, en los primeros años desde la puesta a punto de estas reacciones, se pensó que la especie reductora era Ti^0 , siendo necesario ese estado del metal para provocar acoplamientos. Evidencias aportadas por Corey *et al.*⁷⁴ y por Bogdanovic *et al.*⁷⁵ demuestran que especies hasta de Ti^{II} también pueden efectuar la reacción.

En cuanto a la etapa de acoplamiento tres son los caminos que se han propuesto,⁷⁶ el primero pasa por la dimerización de titanoxi-radicales que conduce a pinacولات intermedios. Estos se pueden aislar operando a bajas temperaturas,

Bogdanovic B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2442-2449. (f) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 61-63. (g) Ephritikhine, M. *Chem. Comm.* **1998**, 2549-2554.

⁷¹ McMurry, J. E.; Letcka, T.; Rico, J. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3748-49.

⁷² (a) Fürtsner, A.; Jumbam, D. N. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 5991-10. (b) Fürtsner, A.; Hupperts, A.; Ptock, A.; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215-29.

⁷³ Fürtsner, A.; Hupperts, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468-75.

⁷⁴ Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 260-65.

⁷⁵ Bogdanovic, B.; Bolte, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, 109.

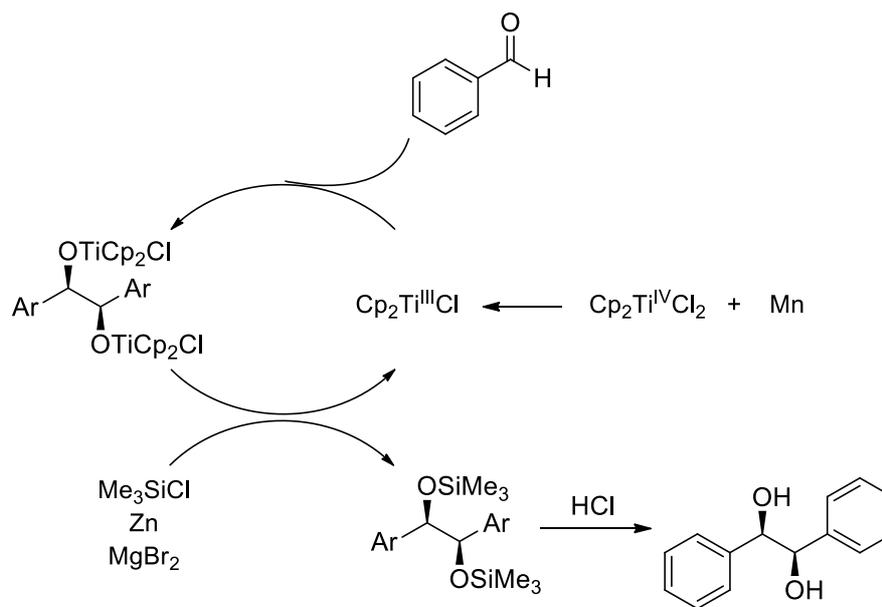
⁷⁶ Villiers, C.; Ephritikhine, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2380-82.

de la misma manera que es bien conocido que monocloruro de titanoceno, conduce a pinacoles con buenos rendimientos tanto en condiciones estequiométricas como catalíticas. Sin embargo en condiciones de reducción energéticas, se ha postulado el acoplamiento a través de oxa-titanaciclos ó a través de carbenos. Igualmente para esta segunda etapa de acoplamiento, se han propuesto como intermedios los acil-radicales y/o carbenos en la formación del correspondiente pinacolato. La participación de un intermedio u otro viene condicionada en cada caso por la naturaleza del grupo carbonilo, las especies de titanio involucradas y el agente reductor usado. Actualmente todavía existen dudas sobre el mecanismo de la tercera etapa de desoxigenación; aunque generalmente hayan sido aceptadas las especies de Ti^{II} y/o Ti^0 como las responsables de esta etapa de reducción.

Respecto a la etapa de desoxigenación, está generalmente bien aceptado que los pinacولات tanto abiertos como cíclicos necesitan por lo menos que el titanio esté como Ti^{II} para poder evolucionar hacia la olefina.

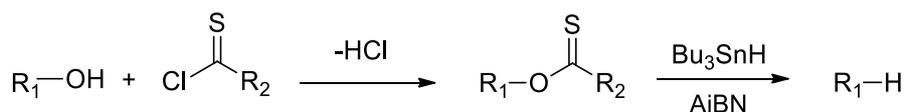
Por otra parte es destacable que hasta la fecha, la reacción más relevante que emplea el $Cp_2Ti^{III}Cl$ para reaccionar con grupos carbonilo conduce al acoplamiento pinacolínico,⁷⁷ un ejemplo de las cuales puede verse en el Esquema 26.

⁷⁷ (a) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125-131. (b) Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717-5720. (c) Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484. (d) Gansäuer, A. *Chem. Comm.* **1997**, 457. (e) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070. (f) Gansäuer, A.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673. (g) Gansäuer, A.; Moschioni, M.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923. (h) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1097. (i) Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247. (j) Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **1999**, 825. (k) Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Miwa, T.; Nakagai, Y.; Kubota, T.; Yamamoto, C.; Okamoto, Y.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3865-3870.



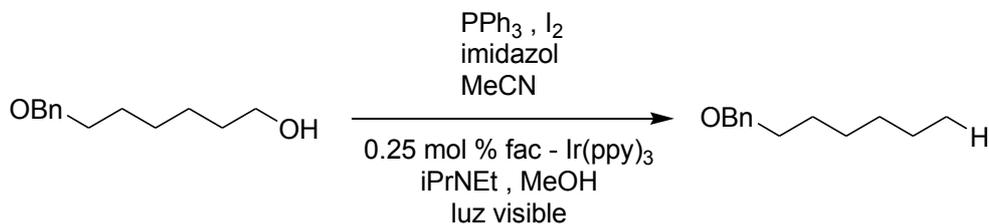
Esquema 26. Ciclo catalítico propuesto para el acoplamiento pinacolínico catalizado por Ti^{III}

Una segunda transformación, la **desoxigenación de alcoholes** constituye una poderosa herramienta sintética empleada especialmente en síntesis complejas de productos naturales (Esquema 27).⁷⁸ La mayor parte de los procesos de desoxigenación de alcoholes conocidos, tienen lugar a través de varias etapas, siendo la metodología de Barton-McCombie la más empleada. Especialmente indicada para el caso de alcoholes secundarios, debido a su compatibilidad con una amplia gama de grupos funcionales.⁷⁹



Esquema27

La desoxigenación foto catalizada en presencia de Iodo/ trifenilfosfina y un catalizador de Iridio⁸⁰ es otro procedimiento que se puede seguir para obtener la desoxigenación de alcoholes, a continuación se muestra en el Esquema 28.



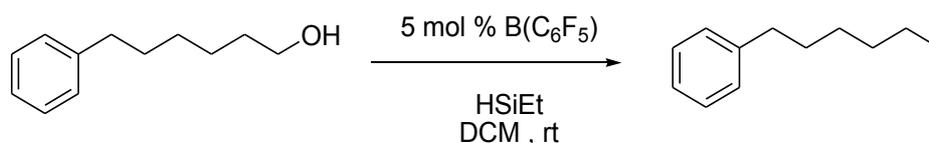
Esquema 28

Se pueden realizar desoxigenaciones directas de los alcoholes mediante ácidos de Lewis⁸¹ como se muestra en el siguiente esquema (Esquema 29).

⁷⁸ (a) Zard, S. Z. Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors. En *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**; pp 90-108. (b) McCombie, W. S. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., **1991**; pp 811-833.

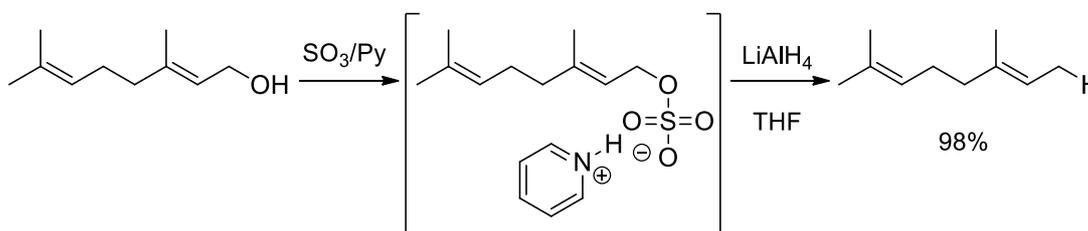
⁷⁹ (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 672-685. (b) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C.; Joseph, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6838-6842. (c) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C.; Joseph, C. *Synlett.* **1991**, 435-438. (d) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis.* **1981**, 743-745.

⁸⁰ Stephenson, C. R. J.; et al *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 4352-4354.



Esquema 29

De interés para la desoxigenación de alcoholes, algunos de sus derivados más comúnmente empleados en síntesis, cloruros, bromuros y aril-sulfonatos, pueden ser suficientemente reactivos para una reducción posterior en procesos en dos etapas. En este sentido Corey et al, durante el desarrollo de la síntesis total del sesquiterpeno sesquicareno, desarrolló una metodología que emplea el complejo piridina-trióxido de azufre, como reactivo para la activación del hidroxilo y llevó a cabo la etapa de reducción, sin aislar el mono-éster sulfato intermedio (Esquema 30).⁸³



Esquema 30

Otra posibilidad para afrontar el proceso de desoxigenación de alcoholes, radica en el empleo de reactivos de Ti de baja valencia y LiAlH₄. Así, tras estudios iniciales llevados a cabo tanto por J. E. McMurry⁸⁴ como por Tkatchenko y Young,⁸⁵ se desarrolló un proceso de desaluminización de alcóxidos de aluminio alílicos o bencílicos y desoxigenación de éteres alílicos, empleando catalizadores de Ti (TiCl₄ o Cp₂TiCl₂) sin especificar con detalle el mecanismo del proceso.⁸⁶ En el

⁸¹ Gevorgyan, V.; Rubin, M.; Benson, S.; Liu, J. X.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6179-6186.

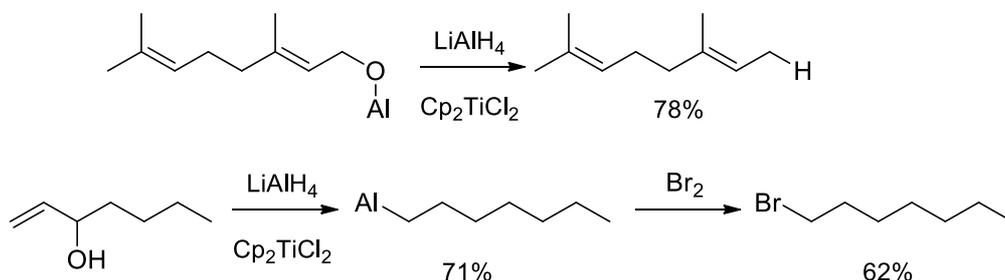
⁸³ Corey, E. J.; Achiwa, K. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3667-3668

⁸⁴ McMurry, J. E.; Silvestri, M. G.; Fleming, M. P.; Hoz, T.; Grayston, M. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3249-3254.

⁸⁵ Ledon, H.; Tkatchenko, I.; Young, D. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 173-176.

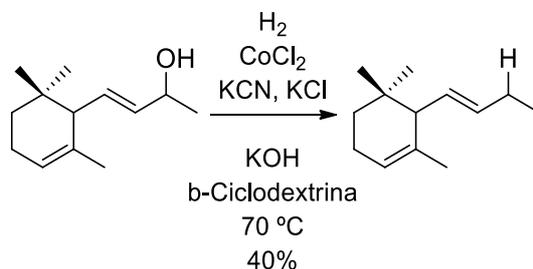
⁸⁶ Sato, F.; Tomuro, Y.; Ishikawa, H.; Oikawa, T.; Sato, M. *Chem. Lett.* **1980**, 103-106.

caso de alcoholes alílicos con dobles enlaces terminales, la reducción del doble enlace tiene lugar simultáneamente además de la desoxigenación (Esquema 31).



Esquema 31

Posteriormente se ha empleado de manera similar un anión hidrocobaltato⁸⁷ generado *in situ*, para inducir la desoxigenación de alcoholes alílicos. Este método emplea β -ciclodextrina como agente de transferencia de fase (Esquema 32).⁸⁸ El método se restringe fundamentalmente a olefinas *trans* y a alcoholes alílicos primarios y secundarios.



Esquema 32

Más recientemente J. M. Mayer, puso a punto una metodología para la ruptura homolítica de enlaces C-O a través del empleo de alcóxidos de W.⁸⁹ Así, los reactivos $\text{WCl}_2(\text{PMe}_3)_4$ y $\text{WH}_2\text{Cl}_2(\text{PMe}_3)_4$ reaccionan con alcoholes dando lugar a la formación de $\text{W}(\text{O})\text{Cl}_2(\text{PMe}_3)_3$ junto con PMe_3 , los correspondientes hidrocarburos y H_2 . La distribución de productos obtenidos indica la existencia de un mecanismo que pasa por la formación de alquil-radicales. Asimismo, estudios cinéticos igualmente sugieren que el proceso tiene lugar a través de la formación de especies

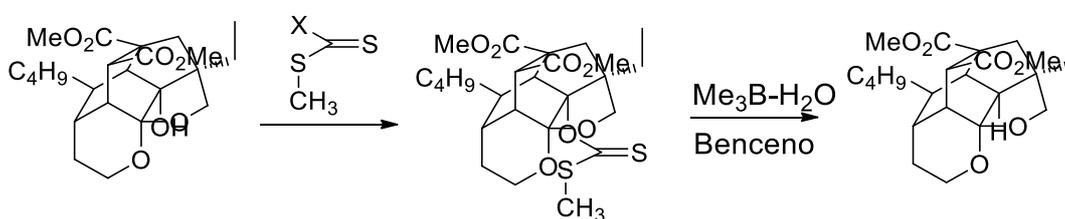
⁸⁷ Lee, J.T.; Alper, H., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1854-1859.

⁸⁸ Lee, J. T.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4101-4104.

⁸⁹ Crevier, T. J.; Mayer, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8485-8491.

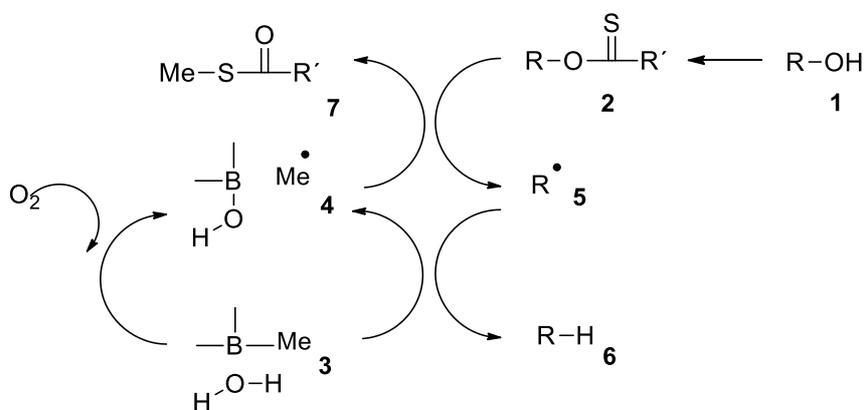
de alcóxidos de tungsteno intermedias. Los radicales alquílicos se forman por homólisis de los enlaces C-O del complejo alcóxido y dan lugar a la aparición de compuestos de *oxo-W* estables. También se ha probado la eficacia en procesos de desulfuración de tioles.

Una variación de la metodología de Barton-McCombie es la que se da en el siguiente ejemplo con trialquilboranos: Un donador de radicales hidrógeno aún más conveniente es proporcionado por los complejos de agua-trialquilborano tales como trimetilborano con pequeñas cantidades de agua (Esquema 33).



Esquema 33

En este proceso catalítico la reacción se inicia con la oxidación con aire del trialquilborano (**3**) para obtener el radical metilo (**4**). Este radical reacciona con el xantato (**2**) para obtenerse un S,S'-dimetilditiocarbonato (**7**) y el radical intermediario (**5**). El complejo $(\text{CH}_3)_3\text{B}\cdot\text{H}_2\text{O}$ proporciona un hidrógeno para recombinar con este radical al alcano (**6**), dejando el ácido dietilborínico y un nuevo radical metilo (Esquema 34).



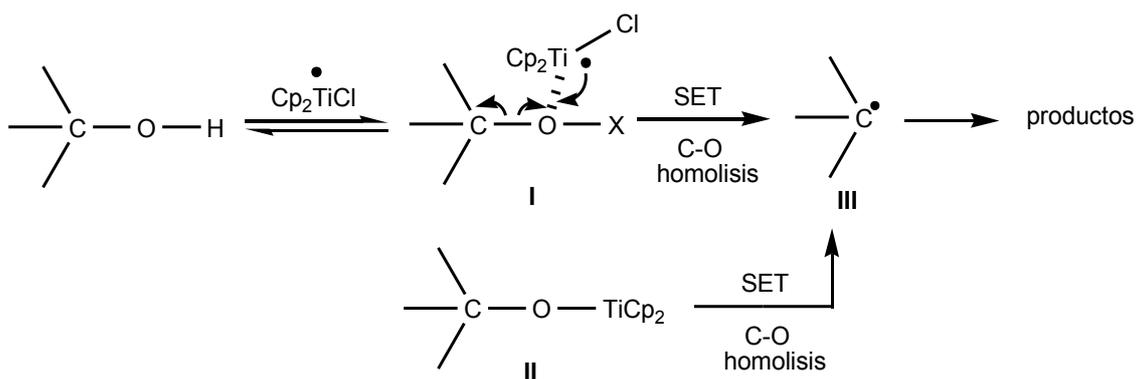
Esquema 34

El monocloruro de titanoceno (Cp_2TiCl , reactivo de Nugent) un reductor que actúa a través de una transferencia monoeléctrica es empleado extensivamente en síntesis orgánica.⁹⁰ Sus aplicaciones derivan de la interacción del titanoceno, actuando como un ácido de Lewis, con los heteroátomos de diferentes grupos funcionales, que se comportan como bases de Lewis. Esta interacción conduce a un complejo que puede evolucionar hacia diferentes productos. Recientes investigaciones han revelado detalles mecanísticos sobre esta interacción.⁹¹ En este sentido, se ha demostrado que H_2O y metanol pueden actuar, a través de los correspondientes complejos de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, como donantes de un átomo de hidrógeno. Para la desoxigenación de alcoholes la interacción de un alcohol y Cp_2TiCl conduce al complejo **I**. La formación de esta especie, o del alcóxidotitanoceno **II** resultante de la eliminación de HCl , debilita el enlace C-O permitiendo bajo condiciones adecuadas y por medio de transferencia monoeléctrica su escisión homolítica dando lugar al C-radical **III**, que finalmente evoluciona a los productos finales (Esquema 35).⁹²

⁹⁰ El reactivo para la transferencia de electrones, cloruro de bis(ciclopentadienil)-titanio(III), reactivo de Nugent, se puede generar in situ por mezcla de Cp_2TiCl_2 comercial con Mn o Zn en polvo. Para publicaciones pioneras en el uso de este reactivo, véase: (a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997 y referencias citadas en ellos. Para revisiones sobre el uso de este reactivo, ver: (b) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788. (c) Gansäuer, A.; Pierobon, M. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, pp 207-220. (d) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573. (e) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *7*, 1627. (f) Morcillo, S. P.; Miguel, D.; Campaña, A. G.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Justicia, J.; Cuerva, J. M. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 15. (g) Justicia, J.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Campaña, A. G.; Miguel, D.; Jakoby, V.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525. (h) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Bazdi, B.; Oltra, J. E. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23-35.

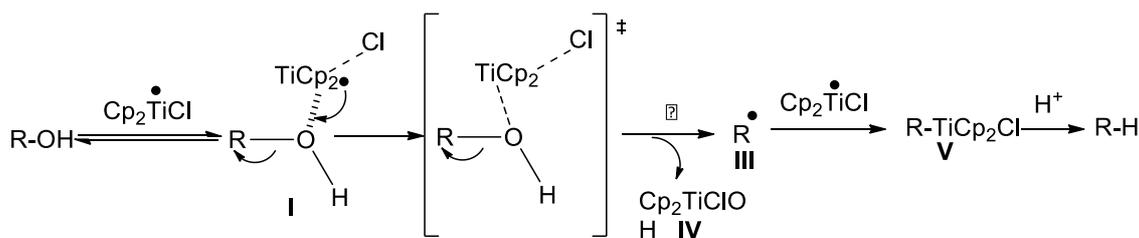
⁹¹ (a) Enemrke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864. (b) Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Keller, F.; Schmitt, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daasbjerg, K.; Svith, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359-1371. (c) Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cardenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526. (d) Jin, J.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7901-7905 y referencias citadas allí.

⁹² Diéguez, H.; López, A.; Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Dobado, J. A.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254-259.



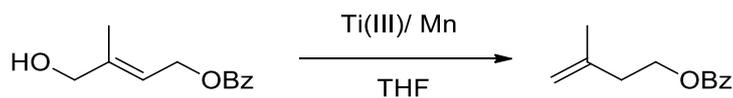
Esquema 35

La propuesta mecanística de **desoxigenación de-reducción de alcoholes mediante $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$** se representa en el Esquema 36. Así, el radical **III** centrado en el átomo de C, procedente de la homólisis del enlace C-O, evoluciona al correspondiente hidrocarburo después de haber sido atrapado por otra moléculade Cp_2TiCl , generando el alquiltitanio **V**, que sería entonces protonado fácilmente para proporcionar el alcano. En este sentido, la reducción directa del radical **III** mediante especies como **I**, **IV**, o el disolvente no debe descartarse. A la luz de estas observaciones, se supuso que la energía necesaria para la homólisis podría obtenerse simplemente calentando soluciones orgánicas de los complejos de alcohol Cp_2TiCl correspondientes.



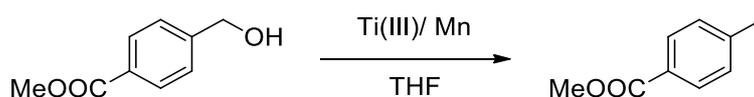
Esquema 36

Este procedimiento ha permitido la desoxigenación-reducción de numerosos alcoholes. De entre ellos, la conversión de 4-hidroxi-3-metilbut-2-enilbenzoato de metilo a isopentenil benzoato de metilo (Esquema 37) merece ser destacada, ya que mimetiza la función de la enzima ISPH en la biosíntesis natural de unidades terpenicas C5 de a través de la vía del fosfato de desoxixilulosa.

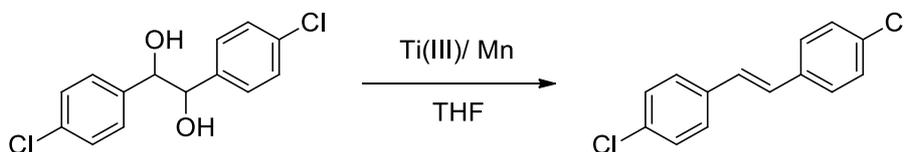


Esquema 37

Por otra parte, alcoholes bencílicos que contienen ácidos carboxílicos protegidos como ésteres metílicos, así como clorofenilderivados, también desoxigenan con rendimientos buenos (Esquemas 38 y 39).



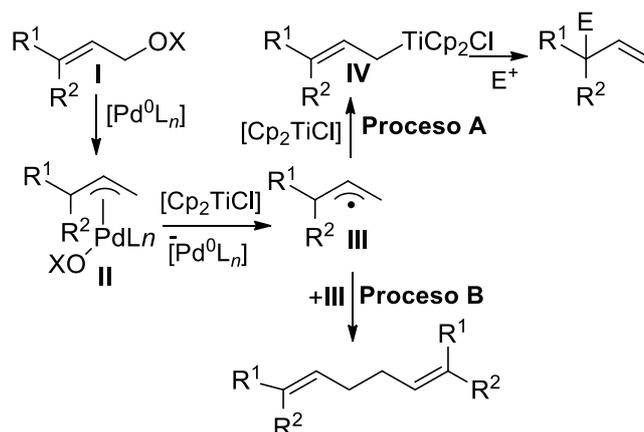
Esquema 38



Esquema 39

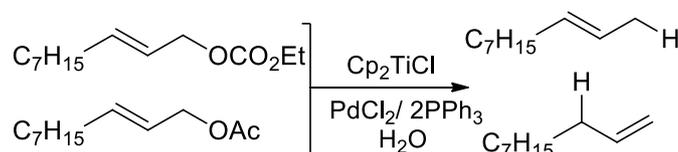
Los acetatos y carbonatos alílicos dan procesos de desoxigenación con el sistema bimetálico Ti / Pd⁹³. Los resultados pueden ser racionalizados a través del mecanismo que se muestra en el Esquema 38. Inicialmente, una adición oxidativa del Pd⁰ sobre un electrófilo alílico **I** daría el correspondiente complejo de alilpaladio **II**. La reducción monoelectrónica del complejo **II** podría formar un intermedio radical alílico **III**. El homoacoplamiento entre dos radicales alilo **III** genera productos tipo Würtz (Esquema 40, Procedimiento B). Un proceso de hetero-acoplamiento entre el radical alilo **III** y cloruro de titanoceno produciría un aliltitanoceno **IV** (Esquema 40, Proceso A), que es capaz de reaccionar con diferentes electrófilos.

⁹³ Millan, A.; Campaña, A.; Bazdi, B.; Miguel, D.; Alvarez de Cienfuegos, L.; Echavarren, A.M.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3985-3994.



Esquema 40

En estos procesos en presencia de agua, cuando la concentración de Cp_2TiCl es mayor que la concentración del catalizador de Pd, se produce mayoritariamente reacción entre el radical alilo y el catalizador $Cp_2Ti^{III}Cl$. El complejo alilititano(IV) puede reaccionar con el agua y conducir a la reducción del sustrato alílico (Esquema 41).

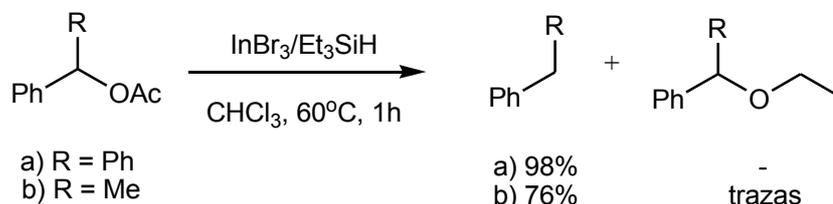


Esquema 41

Otras reacciones de desoxigenación de esteres se han llevado a cabo utilizando trietilsilano y bromuro de indio⁹⁴ en cantidades catalíticas. Tras realizar diferentes reacciones tomando como producto de partida acetato fenilico, se concluyó que usando 4 equivalentes de Et_3SiH , 0,05 equivalentes de $InBr_3$ y cloroformo como disolvente, se obtenía el éter correspondiente. En la optimización de la reacción para diferentes esteres, se determinó que se debía llevar a cabo a $60^\circ C$, dependiendo el tiempo de reacción del sustituyente junto al grupo carbonilo. Sin embargo si el producto de partida era un derivado de difenilmetanol o α -metil benzil alcohol y la reacción se lleva a cabo con 2 equivalentes de Et_3SiH y 0,05

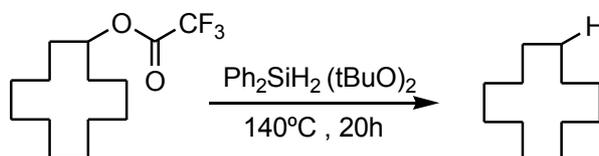
⁹⁴ Sakai, N.; Moriya, T.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5920-5922.

equivalentes de InBr_3 a temperatura ambiente no se obtiene el éter sino la desoxigenación completa (Esquema 42).



Esquema 42

Otro método de desoxigenación de ésteres utiliza difenilsilano⁹⁵ en presencia de peróxido de di-terc-butil y como material de partida derivados carbonílicos de ciclododecano. Los mayores rendimientos se obtuvieron usando trifluoroacetato de ciclododecano en presencia de 5 equivalentes de difenilsilano a 140°C. La reacción se ha comprobado que para distintos ésteres da buenos rendimientos.

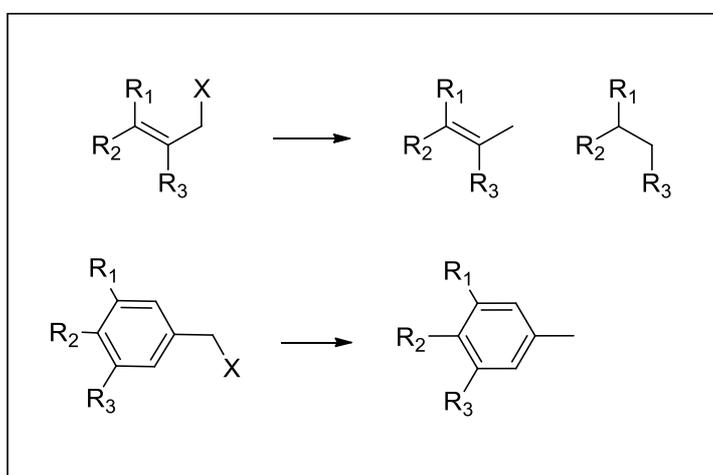


Esquema 43. Desoxigenación de ésteres con difenilsilano

⁹⁵ Jang, D. O.; Kim, J.; Cho, D. H.; Chung, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1073-1075.

II.5.Reacciones de Deshalogenación- reducción de Derivados Halogenados

Los derivados halogenados son una familia de compuestos que poseen múltiples aplicaciones como materiales de partida, reactivos e intermedios en síntesis orgánica. Los procesos que conducen a la deshalogenación-reducción de derivados halogenados, constituyen una poderosa metodología para la síntesis de Productos Naturales bioactivos, dado que las unidades estructurales resultantes están presentes en un gran número de terpenoides y otros productos naturales (Esquema 44).



Esquema 44

Por otra parte, los procesos de deshalogenación⁹⁶ de haluros también han sido muy estudiados, debido a su gran importancia en la degradación de compuestos halogenados industriales nocivos, como los clorofluorcarbonados(CFCs),⁹⁷ los bifenilospoliclorados(PCBs),⁹⁸ los

⁹⁶ Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009-4091.

⁹⁷ Elkins, J. W. In *The Chapman & Hall Encyclopedia of Environmental Science*, Alexander, D. E., Fairbridge, R. W., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Boston, MA, **1999**; pp 78-80.

⁹⁸ *Recent Advances in Environmental Toxicology and Health Effects*, Robertson, L. W., Hansen, L. G., Roberts, L., Eds.; University of Kentucky Press: Lexington, KY, **2001**.

⁹⁹ *The Merck Index*, 11th ed.; Merck & Co: Rahway, NJ, **1989**, 1203.

bifenilspolibromados(PBBs),⁹⁹ y su transformación en otros compuestos menos tóxicos.

Hasta la fecha, aparece descrito en bibliografía el empleo de numerosos métodos y procesos para la deshalogenación-reducción de derivados halogenados. Comparativamente frente a métodos de reducción electroquímica,¹⁰⁰ fotoquímica,¹⁰¹ o ultrasonidos,¹⁰² los métodos puramente químicos han sido los más estudiados.¹⁰³ Estos se basan en la hidrodeshalogenación o la sustitución del átomo de halógeno por un átomo de hidrógeno.¹⁰⁴ Los procedimientos de reducción de derivados halogenados se clasifican en: reducciones por hidrogenación catalítica,¹⁰⁵ reducción con metales o compuestos metálicos de baja valencia,¹⁰⁶ reducción con hidruros metálicos e hidruros complejos metálicos¹⁰⁷ y reducción con agentes nucleofílicos y aniónicos fuertes.¹⁰⁸

A continuación se presentan de forma resumida, los métodos bibliográficos más destacados:

¹⁰⁰ (a) Casanova, J.; Reddy, V. P. In *Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; Wiley: Chichester, U.K., 1995; Issue Part 2, pp 1003-1067. (b) Plekhanov, V. P.; Tsyganok, A. I.; Kulikov, S. M. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 1091. (c) Syganok, A.; Otsuka, K.; Yamanaka, I.; Plekhanov, V.; Kulikov, S. *Chem. Lett.* **1996**, 261. (d) Tsyganok, A.; Yamanaka, I.; Otsuka, K. *Chem. Lett.* **1998**, 303. (e) Hudlick'y, T.; Claeboe, C. D.; Brammer, L. E.; Koroniak, L., Jr.; Butora, G.; Ghiviriga, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4909. (f) Wirtz, M.; Klucik, J.; Rivera, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1047.

¹⁰¹ (a) Wacholtz, W. F.; Shaw, J. R.; Fisher, S. A.; Arnold, M. R.; Auerbach, R. A.; Schmehl, R. H. *Adv. Chem. Ser.* **1993**, *238*, 107. (b) Adcock, J. L.; Luo, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1115. (c) Betterton, E. A.; Hollan, N.; Zhijie, L. *Environ. Sci. Technol.* **2000**, *34*, 1229. (d) Hu, C.; Yue, B.; Yamase, T. *Appl. Catal., A: Gen.* **2000**, *99*, 194-195.

¹⁰² (a) Serpone, N.; Terzian, R.; Hidake, H. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 2634. (b) Catallo, W. J.; Junk, T. *Waste Manage.* **1995**, *15*, 303. (c) Lin, J.-G.; Ma, Y.-S. *J. Hazard. Mater.* **1999**, *66*, 291. (d) Teo, K. C.; Xu, Y.; Yang, C. *Ultrason. Sonochem.* **2001**, *8*, 241.

¹⁰³ *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 8, Chapters 4.1, 4.5, 4.7, and 4.8. Sutherland, A. G. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Katritzky, A. R., Meth-Cohn, O., Rees, C. W., Roberts, S. M., Eds.; Pergamon: Oxford, 1995; Vol. 1, pp 1-11. Hudlick'y, M. *Reductions in Organic Chemistry*, 2nd ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 1996; Chapter 7.

¹⁰⁴ Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Oxidizing and Reducing Agents. Steven D. Burke and Rick L. Danheiser., Eds.; The Ohio State University, Columbus, OH, USA. **1999**.

¹⁰⁵ Rylander, P. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: New York, 1985, Chapter 12.

¹⁰⁶ Lunin, V. V.; Lokteva, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 1519.

¹⁰⁷ Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH: New York, **1991**; Chapter 1.1. Yoon, N. M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 843.

¹⁰⁸ Imamoto, I. In ref 21a, p 806. Fry, A. J. In ref 21a, pp 988-990.

REDUCCIÓN CON METALES O SALES METÁLICAS DE BAJA VALENCIA

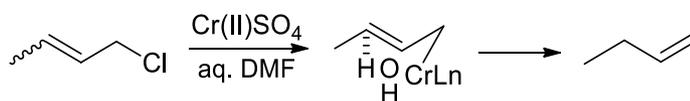
- Reducción con metales:

Haluros orgánicos se reducen por la reacción con un metal en la ausencia o presencia de un donante de protones. Los metales que se suelen utilizar son metales alcalinos (Li, Na, K, Na-K de la aleación), tierras alcalinas (Mg, Ca Ba) y otros metales (Zn, Fe, etc).¹⁰⁹

Un método clásico con Na, Li o amoníaco líquido, se utiliza para deshalogenaciones reductoras de haluros alquílicos y vinílicos, aunque en haluros de alquilo no siempre da buenos resultados.^{110,111}

- Reducción con sales metálicas de baja valencia:

Las sales de Cr(II), tales como Cr(OAc)₂, CrCl₂, Cr(ClO₄)₂ y CrSO₄ se utilizan para deshalogenación reductora. Las reacciones suelen llevarse a cabo en dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSO) acuosos. La adición de etilendiamina o etanolamina como agentes quelantes mejora notablemente la capacidad de reducción.^{112,113} En general, la facilidad de hidrogenolisis es I> Br> Cl y se pueden conseguir deshalogenaciones regioselectivas con Cr(II), como se puede ver en el Esquema 45.



Esquema 45

¹⁰⁹ House, H.O.; *Modern Synthetic Reactions*, 2ndedn., Benjamin, New York, **1972**.

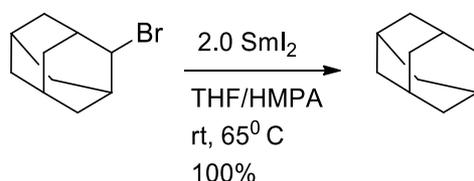
¹¹⁰ Duggan, A. J.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2238-2239.

¹¹¹ Eaton, P. E.; Branca, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2134-2136.

¹¹² Kochi, J.K.; Mocadlo, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4094-4096.

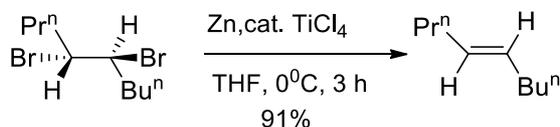
¹¹³ Kochi, J.K.; Singleton, D. M.; Andrews, L. J. *Tetrahedron.* **1968**, *24*, 3503-3515.

También se utilizan sales de Sm(II) para reducir los halogenuros de alquilo (Esquema 46). Sin embargo, las reducciones de yoduros y bromuros en tetrahidrofurano (THF) requieren un tiempo largo de reacción y los cloruros no se reducen incluso a la temperatura de reflujo.¹¹⁴



Esquema 46

Las reducciones de dibromuros vecinales hacia olefinas, han sido estudiadas utilizando nuevos reactivos que implican especies de Titanio de bajo estado de oxidación, tales como $\text{TiCl}_4\text{-LiAlH}_4$, o $\text{TiCl}_4\text{-Zn}$.¹¹⁵ Estos reactivos promueven la β -eliminación reductora. Un ejemplo representativo está recogido en el Esquema 47.



Esquema 47

REDUCCIÓN CON HIDRUROS METÁLICOS

- Hidruros de estaño:

El hidruro de tri(*n*-butil)estaño (Bu_3SnH) es un reactivo muy versátil para la sustitución de átomos de halógeno en moléculas orgánicas por átomos de hidrógeno.^{116,117}

¹¹⁴ Inanaga, J.; Ishikawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 1485-1486.

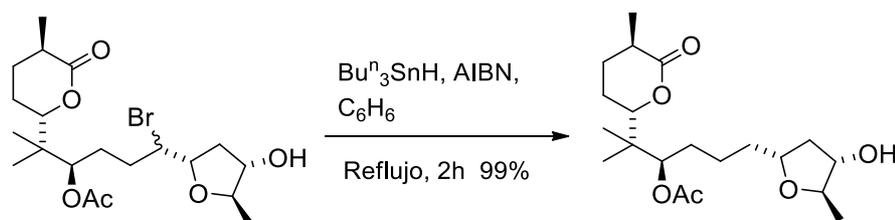
¹¹⁵ Sato, F.; Akiyama, T.; Iida, K.; Sato, M. *Synthesis.* **1982**, 1025-1026.

¹¹⁶ Pereyre, M.; Quintard, J. P.; Rahm, A. *Tin in Organic Synthesis*, Butterworths, London, **1987**, p.35.

¹¹⁷ Neumann, W.P. *Synthesis.* **1987**, 665-683.

Los ioduros y bromuros tienden a reaccionar de forma espontánea con este reactivo en ausencia de disolvente, pero por lo general se utilizan los iniciadores de radicales, tales como AIBN o irradiación UV. Los cloruros requieren calefacción o catálisis por una fuente de radicales libres. Los fluoruros de alquilo prácticamente no reaccionan. También se utiliza hidruro de estaño como catalizador que acelera la reducción; y entonces ioduros y bromuros de alquilo se reducen incluso a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹¹⁸

Las reducciones con hidruro de tributilestaño son quimioselectivas y se toleran otros grupos funcionales como alcohol, alqueno, alquino, cetona, nitrilo, grupos nitro, éster.^{119,120} El método es entonces extremadamente útil para deshalogenaciones en síntesis y un ejemplo se ilustra en el Esquema 48.



Esquema 48

Sin embargo este reactivo tiene un gran inconveniente, los subproductos en forma de sales de Sn, son tóxicos y no se degradan fácilmente en el medio ambiente, constituyendo un serio problema ambiental. Debido a esto se está demandando nuevas metodologías menos tóxicas de uso cotidiano en síntesis orgánica.

- Cl₂InH:

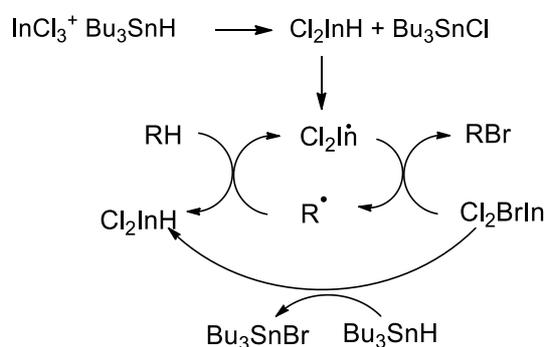
El hidruro de dicloroindio (Cl₂InH), que se genera *in situ* por transmetalación entre hidruro de tributilestaño y tricloruro de indio, actúa como un iniciador para la reducción de haluros orgánicos con hidruro de tributilestaño.

¹¹⁸ Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 143-147.

¹¹⁹ Bloodworth, A. J.; Eggelte, H. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 865.

¹²⁰ Do-Trong, M.; Kreiser, W.; Strube, E.; *J. Steroid Biochem.* **1983**, 19, 783-788.

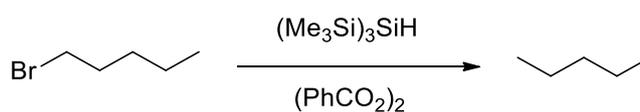
La reacción se realiza en ausencia de oxígeno a temperatura ambiente.¹²¹ (Esquema 49).



Esquema 49

- Organosilanos:

Chatgialloglu *et al.* han demostrado que el tris(trimetilsilil)silano se comporta como los hidruros órgano estánnicos siendo capaz de reducir haluros orgánicos.¹²² Los datos disponibles hasta ahora son todavía limitados, pero parece que este reactivo es más aceptable desde el punto de vista ecológico y de toxicidad (Esquema 50).



Esquema 50

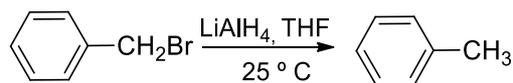
REDUCCIÓN CON HIDRUROS METÁLICOS COMPLEJOS

- Reducción con LiAlH₄ (LAH):

Los halogenuros de alquilo se reducen con (LAH) dando los hidrocarburos saturados correspondientes con altos rendimientos (Esquema 51).

¹²¹ Inoue, K.; Sawada, A.; Shibata, I.; Baba, A. *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 4661-4663.

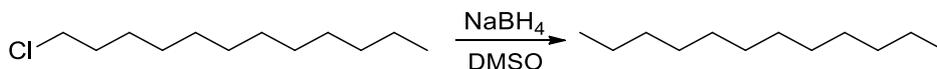
¹²² (a) Chatgialloglu, C.; Griller, D.; Lesage, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3641-3642. (b) Lesage, M.; Chatgialloglu, C.; Griller, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2733-2734. (c) Ballestri, M.; Chatgialloglu, C.; Clark, K.B.; Griller, D.; Giese, B.; Kopping, B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 678-683.

**Esquema 51**

Por la facilidad de la manipulación después de la finalización de la reacción, el LAH es utilizado ampliamente para la reducción de haluros orgánicos. La mayoría de los halogenuros de alquilo se reducen a temperatura ambiente a alcanos, a excepción de algunos halogenuros bicíclicos muy impedidos, como exo-2-bromonorbornano. En la mayoría de los casos, la reacción muestra el orden de reactividad siguiente: $I > Br > Cl$ y primarios $>$ secundarios $>$ terciarios. En algunos casos se forma como producto secundario una pequeña proporción de alqueno, como resultado de un proceso de eliminación. El principal problema de este reactivo estriba en su falta de quimioselectividad.

- Borohidruro sódico ($NaBH_4$):

El borohidruro sódico, se comporta como una fuente efectiva de hidruro en disolventes polares apróticos como, DMSO, HMPA ó DMF, pudiéndose utilizar para la reducción de halogenuros de alquilo.^{123,124} (Esquema 52).

**Esquema 52**

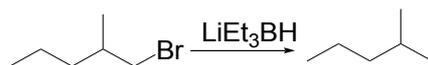
Las reducciones con borohidruro sódico ofrecen una ventaja significativa frente a LAH en las aplicaciones sintéticas. El método permite la eliminación reductora de haluros de forma selectiva sin afectar a grupos funcionales, tales como ésteres, ácidos carboxílicos, nitrilo y sulfona.

¹²³ Hutchins, R.O.; Kandasamy, D.; Dux, F.; Maryanoff, C. A.; Rotstein, D.; Goldsmith, B.; Burgoyne, W.; Cistone, F.; Dalessandro, J.; Puglis, J. J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2259.

¹²⁴ Krishnamurthy, S.; Brown, H.C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 849-856.

- Trietilborohiduro de litio:

LiEt₃BH es el más poderoso agente nucleofílico para la reducción de halogenuros de alquilo. ^{125,126} Este reactivo es mucho más potente que el LAH y que el borohidruro de litio. La mayoría de halogenuros de alquilo sencillos, incluyendo cloruros, se reducen con buenos rendimientos (Esquema 53).

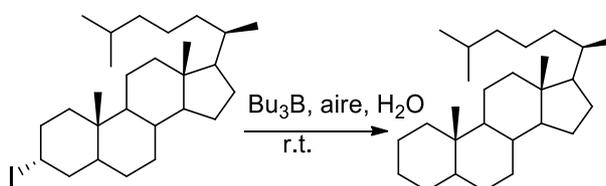


Esquema 53

OTROS MÉTODOS DE REDUCCIÓN

- Trialquilborano:

La deshalogenación de ioduros de alquilo, puede llevarse a cabo empleando un sistema de trialquilborano/aire / agua (Esquema 54).¹²⁷



Esquema 54

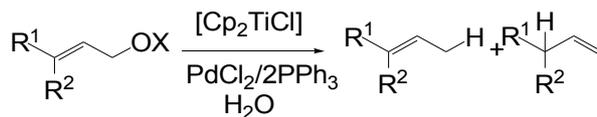
Muy relacionadas con las reducciones de halógenos aquí estudiadas son las reacciones mediadas por Ti/Pd reducen acetatos y carbonatos alílicos, vía alilpaladios a los hidrocarburos correspondientes (Esquema 55).¹²⁸

¹²⁵ Brown, H.C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1669-1671.

¹²⁶ Krishnamurthy, S.; Brown, H. C.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3085-3091.

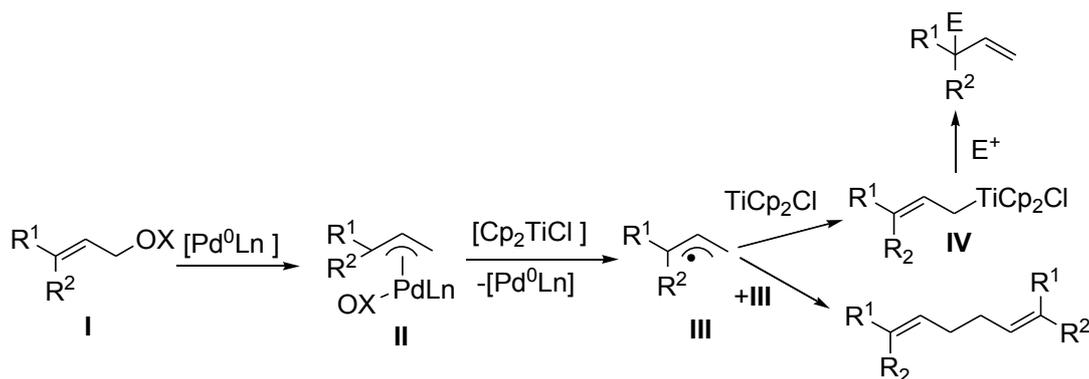
¹²⁷ Medeiros, M. R.; Schacherer, L. N.; Spiegel, D.A.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4427-4429.

¹²⁸ Millán, A.; Campaña, A.G.; Bazdi, B.; Miguel, D.; Cienfuegos, L. A.; Echavarren, A.M.; Cuerva, J.M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *17*, 3985-3994.



Esquema 55

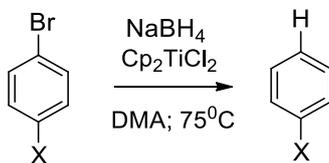
En el Esquema 56 pueden observarse detalles del mecanismo de esta transformación:



Esquema 56

- Ti(IV)/NaBH₄:

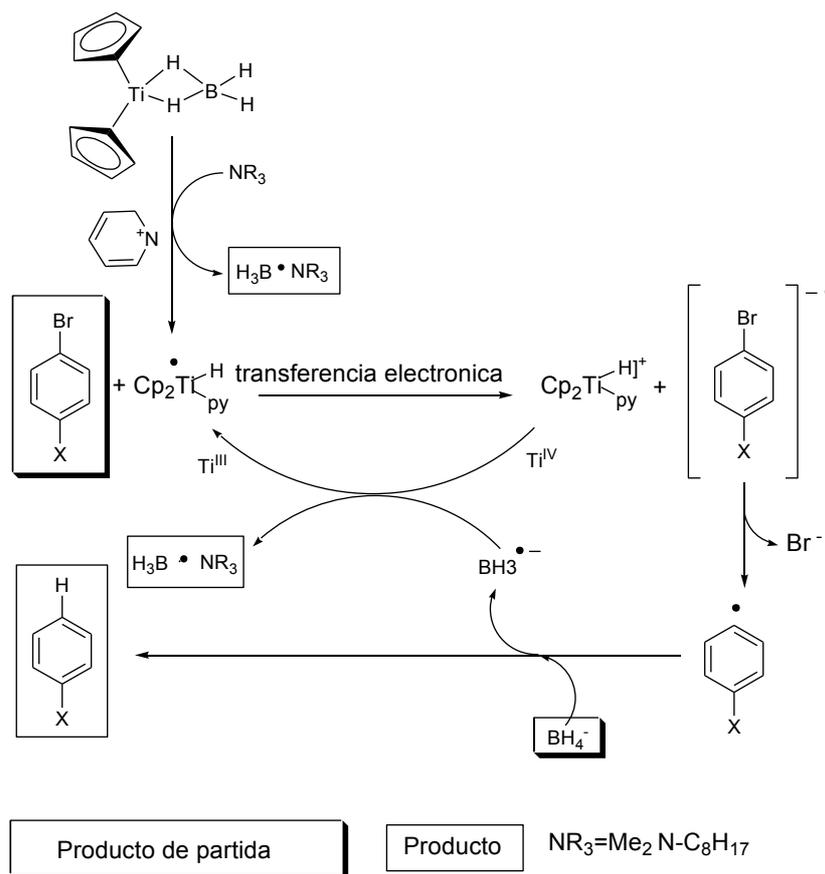
La reducción de haluros de arilo en DMA u otros disolventes con grupo funcional amida con el sistema Ti(IV)/NaBH₄ funcionan de manera aceptable aunque las reacciones necesitan un exceso de NaBH₄ además del diclorobisciclopentadieniltitanio (Esquema 57).¹²⁹



Esquema 57

Se ha propuesto que estas reducciones transcurren a través de radicales fenilo como está detallado en el esquema 58.

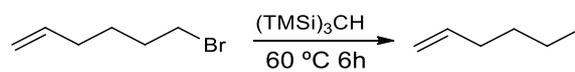
¹²⁹ Liu, Y.; Schwartz, J. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 4471-4482.



Esquema 58

- tris-Trimetilsilil metano (TMSi)₃CH:

El tris-trimetilsilil metano (TMSi)₃CH es un agente que lleva a cabo reacciones de hidrodesiodación, hidrodesbromación e hidrodescloración (Esquema 59).¹³⁰

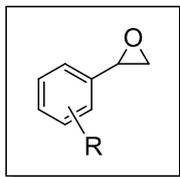


Esquema 59

¹³⁰ Wang, J.; Zhu, Z.; Huang, W.; Deng, M.; Zhou, X.; Wang, J. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2008**,693, 2188-2192.

II.6. Reactividad de Epoxi-Estirenos

La unidad estructural epoxi-estireno (Esquema 60) se considera un importante intermedio orgánico para la síntesis en química fina y farmacéutica.



Esquema 60

Se trata de compuestos altamente reactivos que sufren aperturas nucleofílicas a través de un mecanismo S_N2 ampliamente descritas en bibliografía, quedando patente que el alcance de la reacción depende del grado de dureza del nucleófilo empleado.¹³¹ Los nucleófilos más usados son, NaN_3 con catalizadores de Sm(III)¹³² o Zr(IV),¹³³ aminas primarias y secundarias en presencia de catalizadores de Zn(II),¹³⁴ tiourea,¹³⁵ h β -zeolitas¹³⁶ o TFE,¹³⁷ MeOH junto con sales organometálicas de Cu(II)¹³⁸ y de Co(III);¹³⁹ y agua con complejos de Zr(IV) o de Co(III)(Esquema 61).^{140,141}

¹³¹ (a) Rao, A.S.; Panikar, S.K.; Kirtane, J.G. *Tetrahedron*. **1983**, *39*, 2323-2367. (b) Restorp, P.; Somfai, P. *Chem. Commun.* **2004**, *18*, 2086-2087.

¹³² Bhaumik, K.; Mali, U. W.; Akamanchi, K. G. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1603-1610.

¹³³ Jafarpour, M.; Rezaeifard, A.; Aliabaidi, M. *Helv. Chim. Acta.* **2010**, *93*, 405-413.

¹³⁴ Durán-Pachón, L.; Gámez, P.; Van Brussel, J. J. M.; Reedijk, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6025-6027.

¹³⁵ Singh-Chimni, S.; Bala, N.; Dixit, V.A.; Bharatam, P.V. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 3042-3049.

¹³⁶ Kureshy, R. I.; Agrawal, S.; Kumar, M.; Khan, N.H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Catal. Lett.* **2010**, *134*, 318-323.

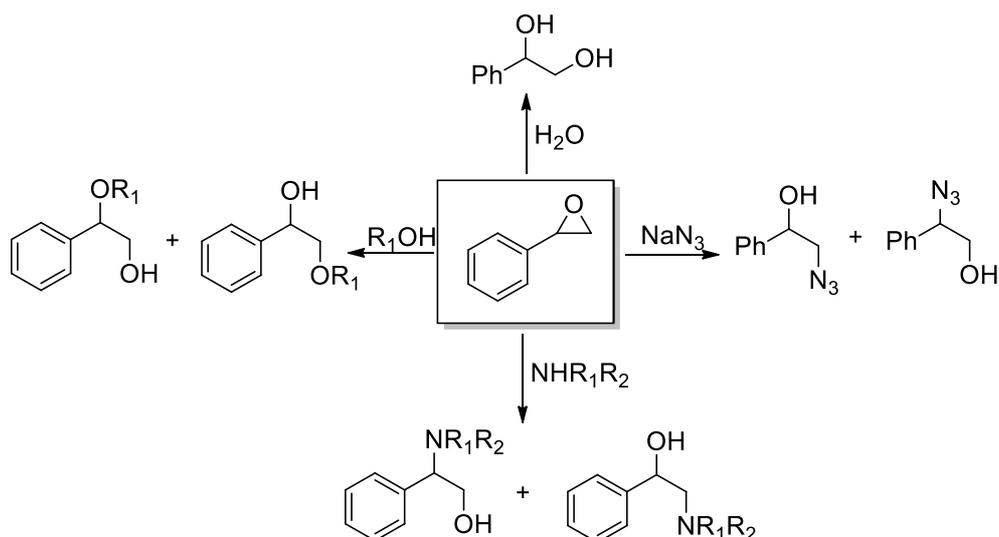
¹³⁷ Khaksar, S.; Heydari, A.; Tajbakhsh, M.; Bijanzadeh, H. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 106-110.

¹³⁸ Jiang, D.; Urakawa, A.; Yulikov, M.; Mallat, T.; Jeschke, G.; Baiker, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12255-12262.

¹³⁹ Haak, R. M.; Martínez-Belmonte, M.; Escudero-Adán, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Kleij, A.W. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 593-602.

¹⁴⁰ Geon-Joong, K.; Dae-Woon, P. *Catal. Today.* **2000**, *63*, 537-547.

¹⁴¹ Kwon, M.; Geon-Joong K. *Catal. Today.* **2003**, *87*, 145-151.



Esquema 61. Reacciones más frecuente de apertura de epoxi-estirenos con nucleófilos mediante S_N2 .

Otras reacciones de apertura de epóxidos de estireno por nucleófilos según S_N2 se realizan con sulfuros,^{142,143} tiocianatos,¹⁴⁴ nitratos,¹⁴⁵ cianuros,¹⁴⁶ tioles¹⁴⁷ y aductos de flúor.^{148,149} y están resumidas en el esquema 62.

¹⁴² Azizi, N.; Akbari, E.; Ebrahimi, F.; Saidi, M. R. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 323-326.

¹⁴³ Das, B.; Balasubramanyam, P.; Krishnaiah, M.; Veeranjanyulu B.; Sudhakar, D. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2113-2121.

¹⁴⁴ Kiasat, A. R.; Fallah- Mehrjardi, M. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1551-1558.

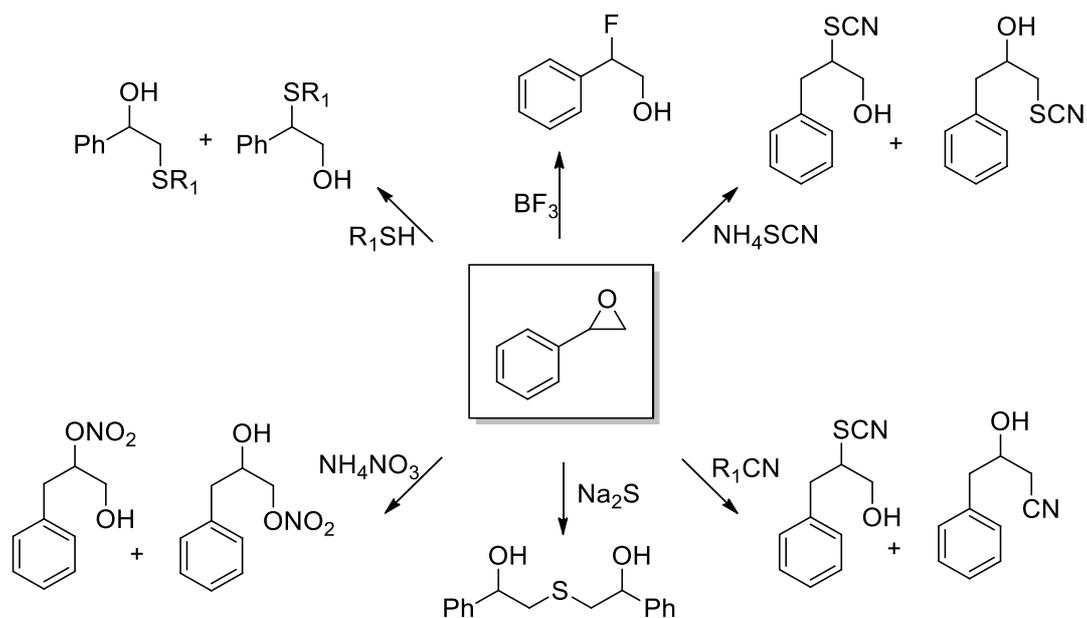
¹⁴⁵ Badri, R.; Gorjizadeh, M. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 4239-4248.

¹⁴⁶ Gansäuer, A.; Fen, C., Keller, F., Keil, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3484-85.

¹⁴⁷ Seyedi, S. M.; Sadeghian, H.; Safari, Z. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 2297-2306.

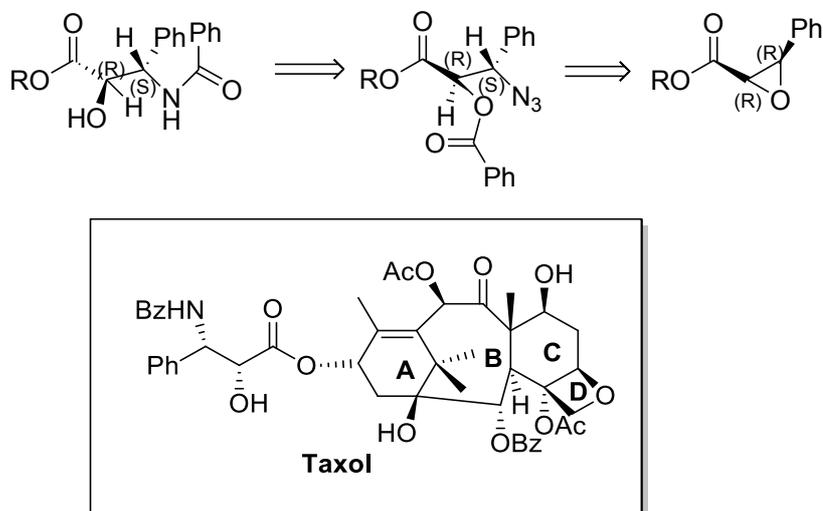
¹⁴⁸ Cresswell, A. J.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E.; Tyte, M. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2936-2939.

¹⁴⁹ Kalow J. A.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3268-3269.



Esquema 62. Otras reacciones de apertura de epoxi-estirenos por nucleófilos.

Estas reacciones pueden constituir etapas clave para la síntesis de productos naturales y de compuestos biológicamente activos, como la síntesis de la cadena lateral de taxol® (Esquema 63).¹⁵⁰

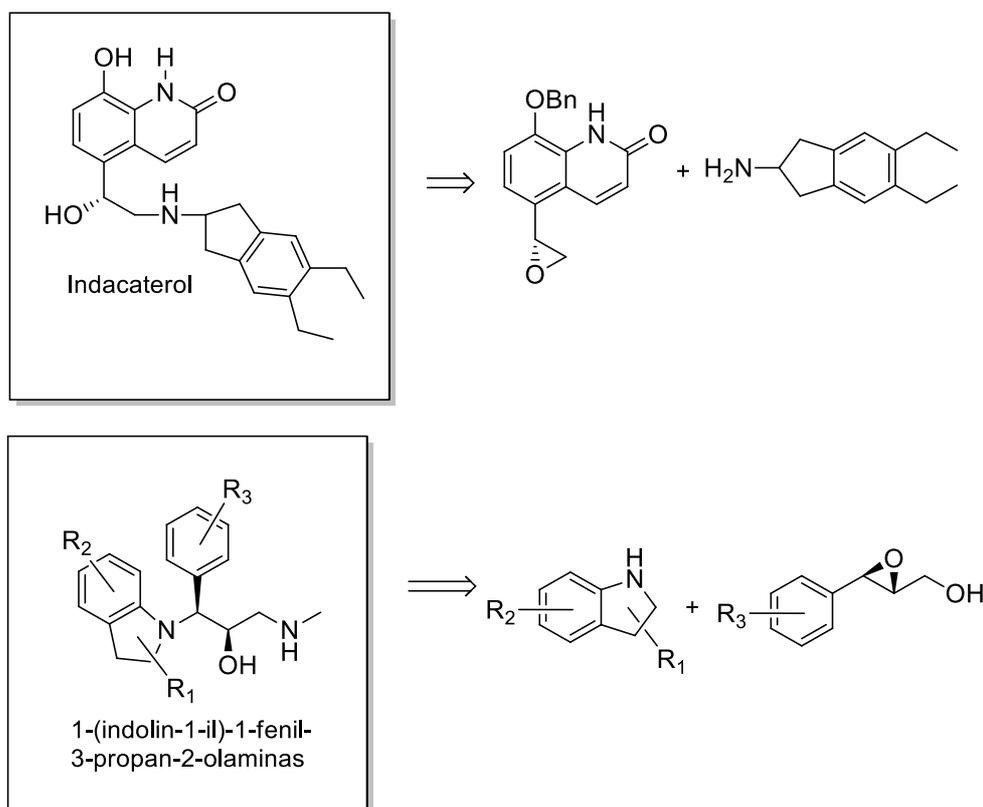


Esquema 63. Análisis retrosintético de apertura de epoxi-estireno mediante NaN_3 para obtener la cadena lateral de taxol®.

Las reacciones antes mencionadas (Esquema 61) son etapas clave para la síntesis de productos naturales y de compuestos biológicamente activos, como la

¹⁵⁰ Er, M.; Coşkun, N. *Arkivoc.* **2009**, XII, 153-160.

aminólisis de epóxidos para obtener indacaterol que es un nuevo fármaco desarrollado por Novartis¹⁵¹ para el tratamiento de la obstrucción pulmonar crónica, o los esqueletos de 1-(indolin-1-il)-1-fenil-3-propan-2-olaminas que según los sustituyentes pueden tener distinta actividad biológica (Esquema 64)

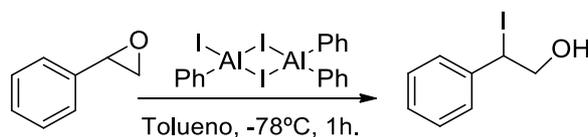


Actividad	R ₁	R ₂	R ₃
Potente inhibidor de recaptación de serotonina y noradrenalina	H	5-Cl	3-F
	3,3-di-Me	H	3-F
Potente y selectivo inhibidor de noradrenalina	3,3-di-Me	H	H
	3,3-di-Me	H	3,5-di-F
	3,3-di-Me	7-F	H
	3,3-di-Me	7-F	3-F

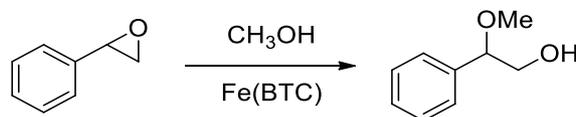
Esquema 64. Retrosíntesis y actividad biológica de indacaterol y del esqueleto de 1-(indolin-1-il)-1-fenil-3-propan-2-olaminas.

¹⁵¹ Cuenoud, B.; Bruce, I.; Fairhurst, R.; Beattie, D. *Chem. Abstr.* **2000**, 1434, 42074.

Por otra parte, también se conocen otro tipo de reacciones de apertura de epóxidos de estireno, como son las adiciones electrofílicas catalizadas por ácidos de Lewis, que generalmente van a través de un mecanismo S_N1 . Algunos ejemplos representativos pueden ser la formación de iodo-alcoholes (Esquema 65)¹⁵² o la metanolisis catalizada por complejos de Fe(III) (Esquema 66).¹⁵³



Esquema 65. Formación de iodo-alcoholes a partir de sesquioduros arílicos



Esquema 66. Metanolisis catalizada por complejo de Fe(III)

Los epoxi-estirenos sufren también reacciones de desoxigenación por H_2 ¹⁵⁴ o sulfitos¹⁵⁵ catalizadas por complejos de Re; de hidrogenación por Pd(II)^{156,157} o Al(III);¹⁵⁸ de polimerización catalizada por Co(II)¹⁵⁹ para obtener poliéteresisotácticos o incluso la formación de tiiranos a través de tiourea inmovilizada en un soporte sólido.¹⁶⁰ Por otro lado la cicloadición catalítica de CO_2 constituye un importante método para la fijación de este gas perjudicial para la atmósfera^{161,162} y lleva a la formación de carbonatos cíclicos (Esquema 67) útiles como disolventes polares apróticos, electrolitos en baterías, precursores para policarbonatos o intermedios en química fina y farmacéutica.^{163,164}

¹⁵² Tang, X.; Rawson, D.; Woodward, S. *Synlett*. **2010**, 4, 636-638.

¹⁵³ Dhakshinamoorthy, A.; Álvaro, M.; García, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8530-8536.

¹⁵⁴ Ziegler, J. E.; Zdilla, M. J.; Evans, A. J.; Abu-Omar, M. M. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 9998-10000.

¹⁵⁵ Vkuturi, S.; Chapman, G.; Ahmad, I.; Nicholas, K. M. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 4744-4746.

¹⁵⁶ Islam, S. M.; Mondal, P.; Tuhina, K.; Roy, A. S. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2010**, 85, 999-1010.

¹⁵⁷ Yakabe, S. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 1339-1344.

¹⁵⁸ Soon-Cha, J.; Eun-Yi, J. *J. Inclusión Phenom. Macrocyclic Chem.* **2009**, 65, 15-23.

¹⁵⁹ Widger, P. C. B.; Ahmed, S. M.; Hirahata, W.; Thomas, R. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 2935-2937.

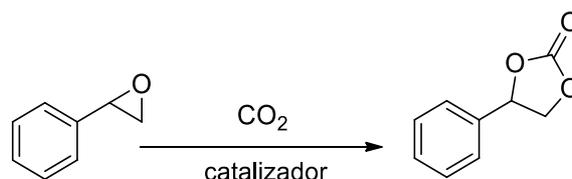
¹⁶⁰ Zeynizadeh, B.; Yeghaneh, S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, 184, 362-368.

¹⁶¹ Trost, B. M. *Science*. **1991**, 254, 1471.

¹⁶² Sakakura, B.; Kohno, K. *Chem. Comm.* **2009**, 1312.

¹⁶³ Shaikh, A. G.; Sivaram, S. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 951.

¹⁶⁴ Clements, J. H. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, 42, 663.



Esquema 67. Reacción general de formación de carbonatos cíclicos

Existen multitud de condiciones y de catalizadores para esta reacción. Algunos ejemplos recientes pueden ser el uso de nanopartículas de Au soportadas en una resina y TBHP como agente oxidante;¹⁶⁵ sales de imidazolio soportadas en resina;^{166,167} complejos de Co(III);¹⁶⁸ haluros de Zn en líquidos iónicos,¹⁶⁹ catalizadores bifuncionales quirales,¹⁷⁰ y mediante el sistema Cp₂TiCl₂-TBAB.¹⁷¹

En cuanto a la reactividad de epoxi-estirenos con el reactivo de Nugent (Cp₂Ti Cl), no existen estudios precedentes sobre su empleo para reacciones de dimerización. No obstante cabe destacar que se ha detectado proceso de dimerización en otros trabajos, donde el cloruro de titanoceno se emplea bien en el acoplamiento de epoxi-estirenos con nitrilos para la formación de β-hidroxicetonas;¹⁷² y en reducciones de epóxidos a través de mecanismos tipo CHAT (reacciones catalíticas de transferencia de átomos de hidrógeno).¹⁷³ También Cp₂TiCl se ha usado en la reacción de epoxiestireno para dar aductos de Baylis-Hillman en la síntesis de δ-lactonas¹⁷⁴ (Esquema 68).

¹⁶⁵ Xiang, D.; Liu, X.; Sun, J.; Xiao, F.; Sun, J. *Catal. Today*. **2009**, *148*, 383-388.

¹⁶⁶ Wei-Li, D.; Lang, C.; Shuang-Feng, Y.; Sheng-Lian, L.; Chak-Tong, A. *Catal. Lett.* **2010**, *135*, 295-304.

¹⁶⁷ Wei-Li, D.; Lang, C.; Shuang-Feng, Y.; Wen-Hua, L.; Yuan-Yuan, Z.; Sheng-Lian, L.; Chak-Tong, A. *Catal. Lett.* **2010**, *137*, 74-80.

¹⁶⁸ Ghosh, A.; Ramidi, P.; Pulla, S.; Sullivan, S. Z.; Collom, S. L.; Gartia, Y.; Munshi, P.; Biris, A. S.; Noll, B. C.; Berry, B. C. *Catal. Lett.* **2010**, *137*, 1-7.

¹⁶⁹ Fujita, S.; Nishiura, M.; Arai, M. *Catal. Lett.* **2010**, *135*, 263-268.

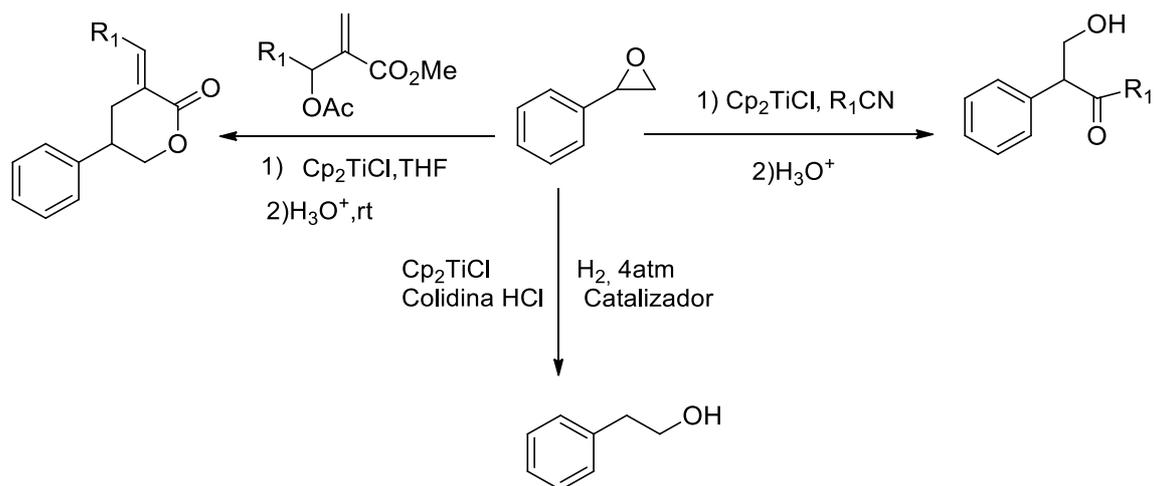
¹⁷⁰ Chang, T.; Jin, L.; Jing, H. *ChemCatChem*. **2009**, *1*, 379-383.

¹⁷¹ Dongsheng, B.; Huanwang, J.; Qiang, L.; Qianqian, Z.; Xiaofang, Z. *Catal. Commun.* **2009**, *11*, 155-157.

¹⁷² Fernández-Mateos, A.; Encinas Madrazo S.; Herrero Teijón, P.; Rubio González, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913-3918.

¹⁷³ Gansäuer, A.; Otte, M.; Piestert, F.; Chun-An, F. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 4984-4991.

¹⁷⁴ Mandal, S.K.; Paira, M.; Roy, S. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3823-3827.

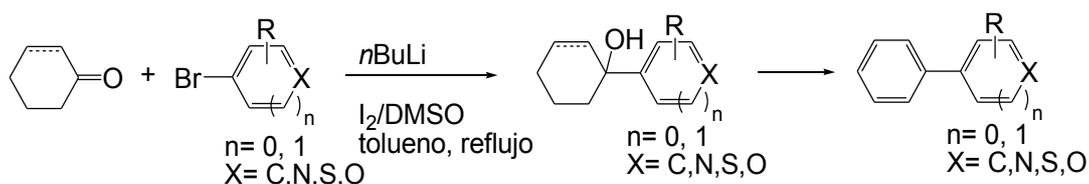


Esquema 68. Reactividad de los epoxi-estirenos con Cp_2TiCl .

III. RESULTADOS Y **DISCUSIÓN**

III.1. Síntesis de Bifenilos
mediante reactivos de Iodo

Teniendo en cuenta los antecedentes sobre procesos de aromatización mediados por iodo, y su conocida capacidad para deshidratar alcoholes,¹⁷⁵ se ha postulado que el iodo podría catalizar tanto la deshidratación como la posterior aromatización de aril-ciclohexenoles, aril-ciclohexanoles o heteroaril-ciclohexanoles para conducir a los correspondientes biarilos (Esquema 69).



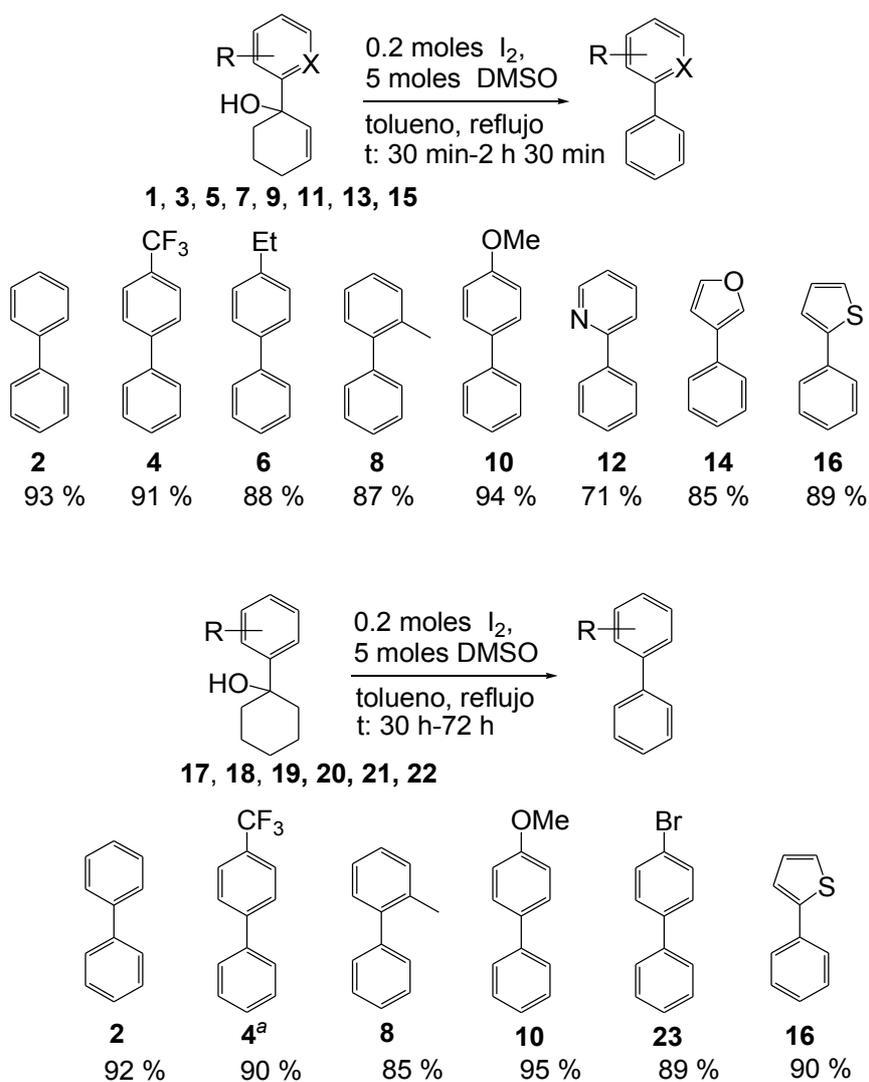
Esquema 69

Con objeto de comprobar la viabilidad del proceso se procedió al estudio de la reacción aplicada a la síntesis de los biarilos **2**, **4**, **6**, **8**, **10**, **12**, **14**, **16** y **23**. Los compuestos de partida para las reacciones **1**, **3**, **5**, **7**, **9**, **11**, **13** y **15**, se obtuvieron por adición sobre ciclohexenona o ciclohexanona del correspondiente aril litio o magnesio (véase Parte Experimental). El fenil-ciclohexanol **1** se empleó como modelo, para iniciar el trabajo con el fin de encontrar las condiciones óptimas de reacción. Así se encontró que el uso combinado de 0.2 equivalentes de iodo y exceso de DMSO como oxidante dio lugar a la aromatización de **1** de manera eficiente, obteniéndose un 93% de bifenilo **2** después de 1 hora de reacción en tolueno a reflujo (Esquema 69).

Se ha comprobado que este tipo de reacciones no requiere disolvente anhidro ni atmósfera inerte. El material de partida permaneció inalterado cuando se emplean disolventes polares tales como metanol o agua, debido esencialmente a su insolubilidad. Cuando se emplea 1.0 mol de I₂ sobre **1** la reacción llevó a la descomposición del material de partida. Esto podría ser atribuible a la generación de HI en el medio de reacción que reacciona fácilmente con el estireno resultante de la deshidratación. Intentos de aromatización sobre **1** empleando cantidades

¹⁷⁵ Stavber, G.; Zupan, M.; Stavber, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8463.

sub-estequiométricas de iodo con otros oxidantes como O₂ o TBHP no dieron resultados positivos.¹⁷⁶ También se trató de establecer en qué medida podría reducirse la cantidad de iodo, así se trató **1** con 5% mol de I₂ y DMSO en exceso. Después de 3 horas a reflujo de tolueno se originó el bifenilo **2** con un 82% de rendimiento.



Esquema 70

La versatilidad del método se ha demostrado mediante su aplicación a la síntesis de hasta ocho bifenil derivados diferentes con rendimientos de buenos a excelentes (Esquema 70). Los resultados muestran que el método I₂/DMSO es compatible con el grupo aceptor de electrones CF₃ en **4**, un grupo importante en

¹⁷⁶ Zhang, X.; Wang, L. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2141-2145.

química medicinal. Grupos donadores de electrones como alquilo o metoxi dieron también resultados positivos (**6**, **8** y **10**). El grupo metoxi es perfectamente tolerado y no se observó desmetilación. También la reacción podría ser aplicada con éxito a la generación de heterobiarilos como **12**, **14** y **16**.¹⁷⁷ Por otro lado el resultado obtenido en la síntesis del derivado de piridina **12** (2-azabifenilo) aunque fue sólo modesto, merece ser destacado por la dificultad observada para su preparación otras condiciones utilizando DDQ por C. J. Li.¹⁷⁸

Además se aplicó este protocolo de aromatización a la generación de biarilos de los aril-ciclohexanoles correspondientes (Esquema 70).¹⁷⁹ Así se llevó a cabo la aplicación con excelentes rendimientos para la síntesis de los biarilos **2**, **4**, **8**, **10**, **16** y **23**. La diferencia estriba en que los tiempos de reacción son más prolongados, de hasta 72 horas. Éstos eran necesarios para la finalización de las reacciones. La presencia de un sustituyente como bromo en el anillo aromático también fue tolerada en el proceso de aromatización **21** a **23**. Esta síntesis facilita su utilización posterior en procesos de acoplamiento C-C.

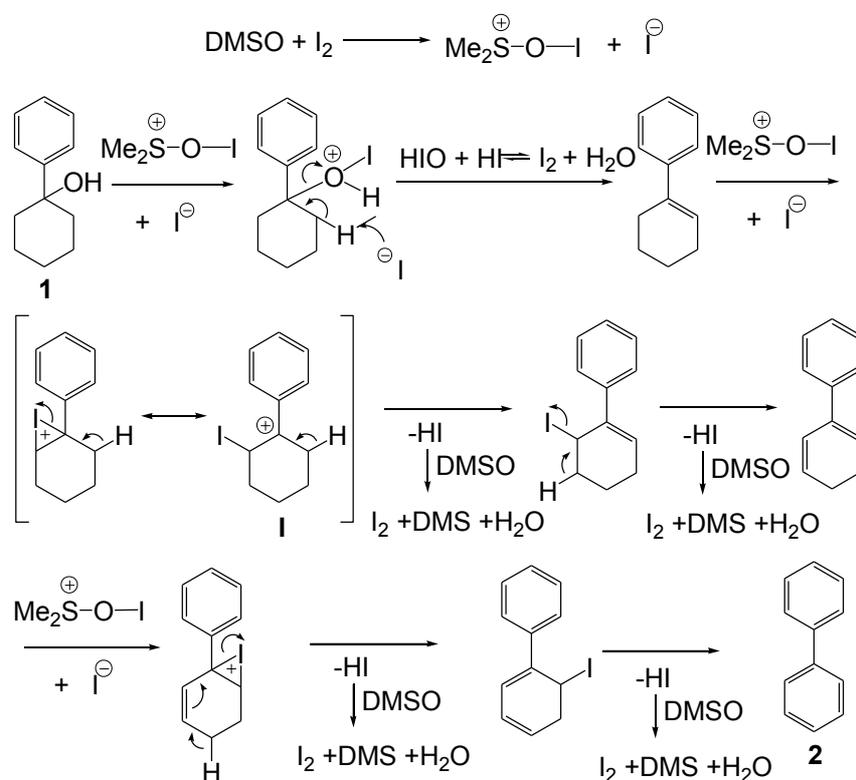
Un mecanismo plausible que racionaliza la generación de biarilos utilizando el sistema de I₂/DMSO se muestra en el Esquema 71. En él participan intermedios carbocatiónicos (por ejemplo, **I**), cuya generación en la posición bencílica está favorecida. En el medio de reacción la interacción del yodo con DMSO, provoca la ionización del yodo hacia ioduro de dimetil, iodosulfoxonio [(DMSOI)⁺I⁻]. El primer paso del proceso estriba en la deshidratación del grupo hidroxilo mediante (DMSOI)⁺I⁻, en este paso se produce un estireno derivado y como subproductos HI junto con HOI que pueden regenerar yodo molecular a través del equilibrio correspondiente. El doble enlace generado sufre a continuación la adición nucleofílica del I⁺ del (DMSOI)⁺I⁻ dando el correspondiente iodonio, que evoluciona

¹⁷⁷ Ver los últimos trabajos recientes sobre la preparación de heterobiarilos: (a) Steib, A. K.; Kuzmina, O. M.; Fernandez, S.; Flubacher, D.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15346. (b) Li, X.; Zou, D.; Leng, F.; Sun, C.; Li, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 312.

¹⁷⁸ Aunque los resultados obtenidos usando esta metodología fueron en la mayoría de los casos excelentes, se necesitó 35 % en moles de DDQ para dar lugar a la aromatización, consulte: Zhou, F.; Simon, M.-O.; Li, C.-J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7151.

¹⁷⁹ Para ver el proceso aplicado en la síntesis consulte las reacciones: Omachi, H.; Segawa, Y.; Itami, K. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1378.

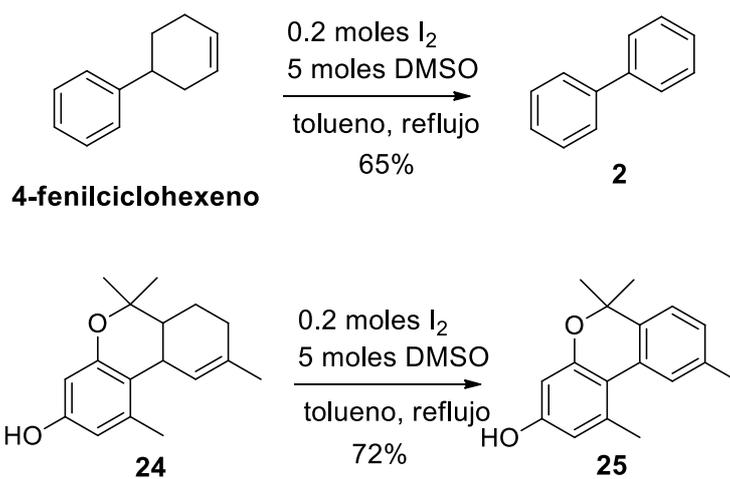
hasta un iodo alqueno derivado que por eliminación de HI origina el intermedio fenil-ciclohexadiénico. La formación del nuevo doble enlace consume 1.0mol de iodo y origina 2.0 moles de HI. El HI reacciona con DMSO regenerando 1.0 mol de iodo, lo cual permite que el proceso pueda ser catalítico en iodo. Un nuevo ataque de $(\text{DMSOI})^+\text{I}^-$ sobre el fenil-ciclohexadieno produce una nueva deshidrogenación rindiendo el bifenilo **2**. La detección de los correspondientes arilciclohexenos mediante toma de alícuotas del medio de reacción, durante la formación de estos biarilos apoya el mecanismo sugerido.



Esquema 71

Además de los resultados anteriores y tratando de ampliar la versatilidad del método, se observó que la aromatización puede tener lugar incluso sobre fenilciclohexenos, donde el doble enlace no está posición bencílica. Así cuando 4-fenilciclohexeno se trata con el reactivo I_2/DMSO , se convierte en bifenilo **2** con un rendimiento del 65%.¹⁸⁰ Este resultado (Esquema 72) se confirmó cuando **24** derivado cannabinoide reaccionó para dar **25** en un rendimiento del 72% después de 65 horas.

¹⁸⁰ Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681.



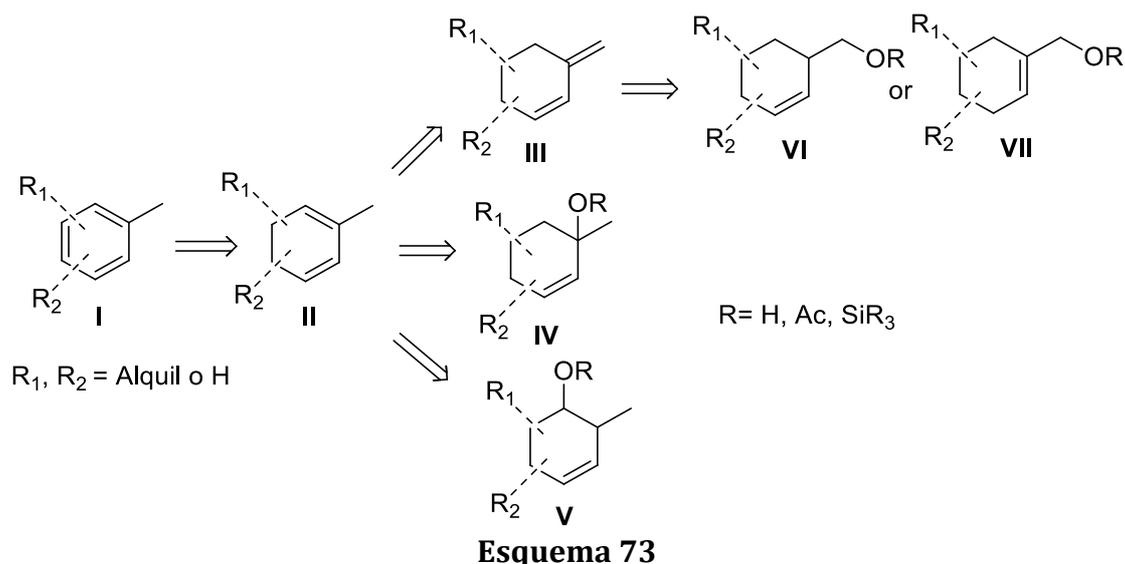
Esquema 72

III.2. Aromatización de Terpenos **mediante Iodo**

Aunque existe una enorme gama de herramientas para la aromatización de ciclohexano derivados, los procedimientos típicos requieren el uso de metales.¹⁸¹ Teniendo en cuenta los resultados expuestos en el apartado anterior sobre la síntesis de bifenilos mediante reactivos de yodo, esta metodología suave y menos agresiva podría emplearse en la síntesis de terpenos aromáticos.

En este sentido se postula que un sistema de 4 electrones π en una estructura de ciclohexano como **II** en el Esquema 73, es requisito necesario para desplazarla reacción con yodo hacia los compuestos aromáticos correspondientes. Con este objetivo se trata estudiar si la aromatización con yodo podría ser aplicada a partir compuestos que posean los dienos con jugados (**III**), sus alcoholes alílicos u homoalílicos precursores, y/o sus derivados con diferentes grupos salientes (**IV**, **V**, **VI** y **VI**) (Esquema 73). En esta línea de trabajo, si R_1 y R_2 se encuentran en el mismo átomo de C (carbono cuaternario), necesariamente debe producirse una migración para dar lugar a la aromatización.

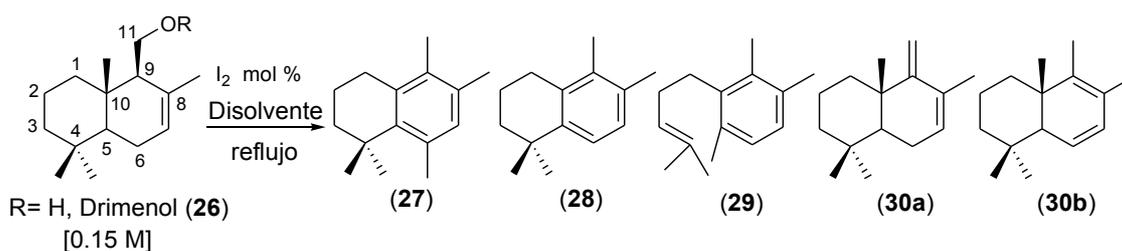
¹⁸¹ Ejemplos: (a) Rao, P. N.; Cessac, J. W.; Kim, H. K. *Steroids*. **1994**, *59*, 621. (b) Hajra, A.; Wei, Y.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5488-5491. (c) McBride, C. M.; Chrisman, W.; Harris, C. E.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 45-48. (d) Valla, A.; Andriamialisoa, Z.; Valla, B.; Labia, R.; Le Guillou, R.; Dufosse, L.; Cartier, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 711-715. (e) Bueno, A. C.; Brandao, B. B. N. S.; Gusevskaya, E. V. *Appl. Catal.* **2008**, *351*, 226-230. (f) Izawa, Y.; Pun, D.; Stahl, S. S. *Science*. **2011**, *333*, 209-213. (g) Kessler, M. T.; Prechtel, M. H. G. *ChemCatChem*. **2012**, *4*, 326-327. (h) Hajra, A.; Wei, Y.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5488-5491. (i) Kessler, M. T.; Prechtel, M. H. G. *ChemCatChem*. **2012**, *4*, 326-327.



En el campo de los terpenoides, el planteamiento anterior choca con el hecho de que la mayor parte del esqueleto carbocíclico presenta metilos angulares. En consecuencia, la aromatización de estas estructuras en muchos casos implica necesariamente el reordenamiento de estos metilos cuaternarios. En este sentido se hipotetiza que si el uso de I₂ libera cantidades significativas de HI, es posible la formación de compuestos carbocatiónicos intermedios. La intermediación de estas especies catiónicas, facilita entonces la producción de reordenamientos y migraciones, permitiendo así la aromatización de terpenos que poseen carbonos tetrasustituídos.

Para estudiar y optimizar las condiciones de reacción (Tabla 1), se decidió utilizar como material de partida el sesquiterpeno drimenol **26**, un producto natural disponible aislado de la corteza del “Canelo”, *Drymiswintery Forst*, árbol sagrado de los mapuches en Chile. La estructura de **26** contiene un alcohol homoalílico y un metilo angular en C10 (tipo precursor **VII**, Esquema 73). Para que se pueda producir la aromatización al anillo B, es necesaria, la eliminación del alcohol para dar un dieno exocíclico, su posterior isomerización a posición endocíclica y finalmente un reordenamiento del metilo.

La primera reacción se realizó con un 1.0 mol de iodo, utilizando metanol como disolvente, y a reflujo (Tabla 1, Entrada 1). En este caso se obtuvieron únicamente trazas de los dienos **30a** y **30b** resultantes de la deshidratación e isomerización. Productos resultantes de aromatización como **26-29** empiezan a aparecer en la reacción con agua a reflujo pero en pequeña proporción (13%) (Tabla 1, Entrada 2).



Entrada	PP	Disolv.	I ₂ (mol)	T(h)	26	27	28	29	30	Aromatización (%)
1	26	MeOH	1	10	72				Trazas	
2	26	H ₂ O	1	12	68	9	3	1	Trazas	13
3	26	MeCN	1	2.5	97					
4	26	tolueno	0.6	3	21	23	7	2	Trazas	32
5	26	benceno	0.6	8		37	20	15	3	72
6	26	tolueno	1	5		46	25	24		95
7	9	tolueno	1	5		47	21	17		85
8	26	tolueno	0.0015 ^a	40	78	5	3		10	8
9	26	tolueno	0.075 ^b	3.5	76	3	10	5	2	13
10	26	tolueno	0.2 ^c	12	85					

^aSe burbujeó oxígeno en la reacción. ^b Se añadieron 5 moles de TBHP. ^cSe añadieron 5 moles de DMSO.

Tabla 1

Las estructuras de estos compuestos aromáticos se determinaron mediante análisis espectroscópico (¹H RMN, ¹³CRMN, HSQC, HMBC, NOESY, NOE monodimensional y HR-MS). Así el compuesto **27** fue asignado a la estructura de un nuevo derivado tetrahidronaftaleno pentasustituido originado por la migración del Me-15 desde la posición C10 a la posición C6 y aromatización del anillo B. **28** es

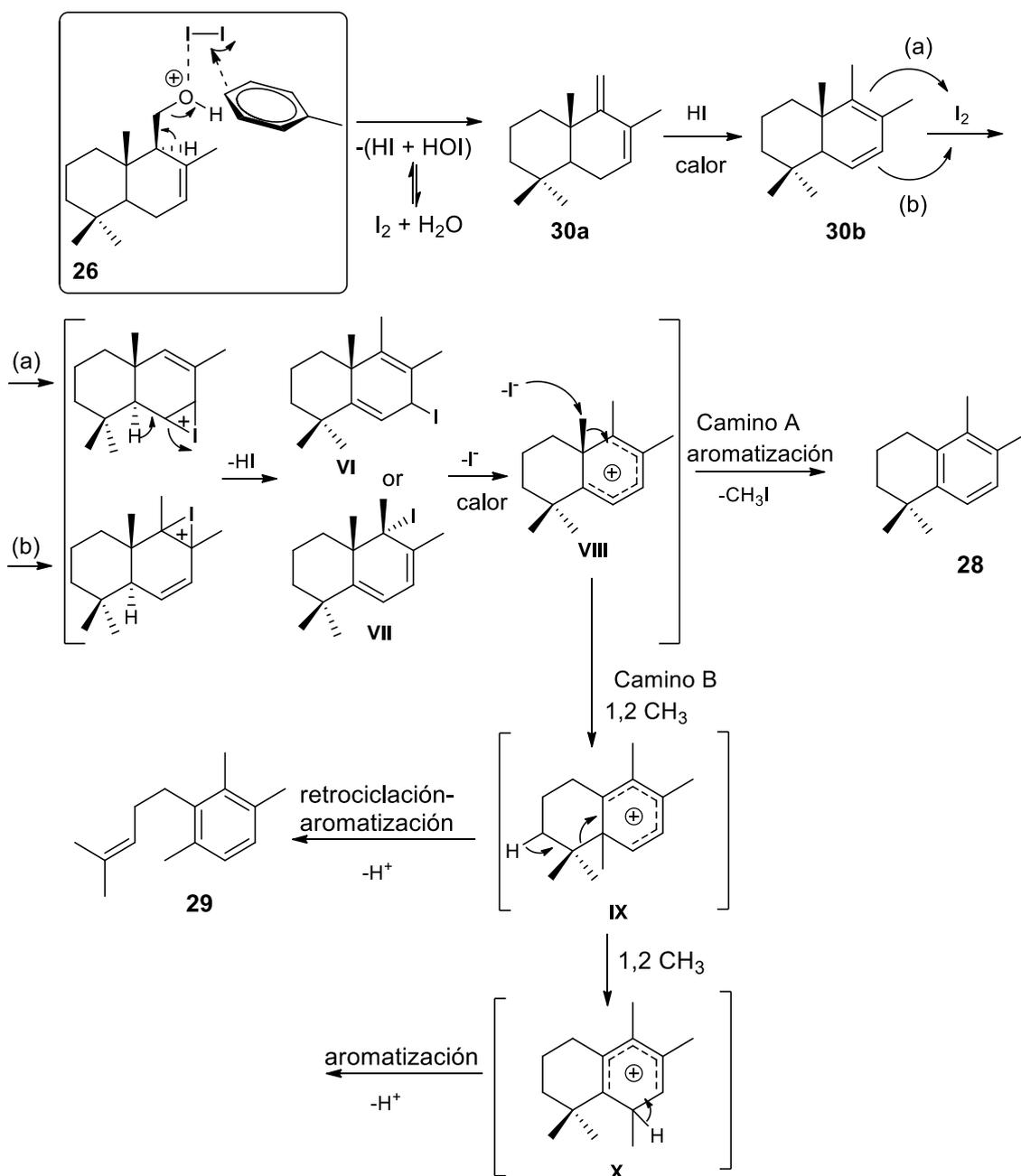
un derivado de **27** desmetilado, y se trata de un producto natural de tipo nordrimano aislado de la planta *Isocomawrightii*.¹⁸²

La formación del compuesto **29** merece ser resaltada, pues incluye un proceso de retrociclación que da lugar a la aromatización del anillo B. Cuando el disolvente de la reacción se cambió a acetonitrilo, el material de partida se recuperó inalterado. Los mejores resultados en cuanto a aromatización se refiere, fueron obtenidos cuando se cambia el disolvente a otros como benceno y tolueno. En este caso se utilizan 0.6 moles de I₂ por 1.0 mol de **26** en tolueno o benceno a reflujo, se origina un aumento de la aromatización de hasta el 72% (Tabla 1, Entradas 4-5). Si la cantidad de I₂ añadido es de 1.0 mol, el resultado mejora hasta un buen rendimiento global del 95% (Tabla 1, Entrada 6), donde el compuesto **27** supone un 46%.

Con respecto al mecanismo de aromatización de **26**, el hecho de que sólo se detectaran los dienos **30a-30b** cuando se emplean disolventes como MeOH, bajas cantidades de reactivo o tiempos más cortos de reacción, parece indicar que en el primer paso del proceso, la coordinación de iodo con la función hidroxilo en C-11 provoca su deshidratación para dar **30a**, que isomeriza a **30b** gracias al medio ácido HI generado (Esquema 70). En este punto, la reacción posterior de los dienos con iodo, generaría los iododienos **VI-VII** y HI. A continuación por eliminación de ioduro, se originan los intermedios carbocatiónicos estabilizados **VIII, IX, y X**, que son los precursores de los compuestos aromáticos **27-29** a través de reordenamientos de metilo, retrociclación y desmetilación (Esquema 74).

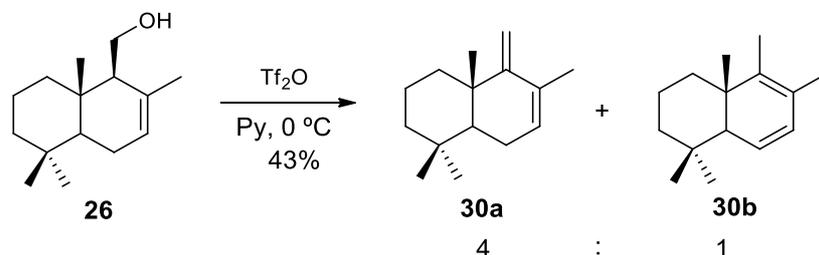
¹⁸² Zalkow, L. H.; Harris R. N.; III, N. I. Burke, *J. Nat. Prod.* **1979**, *42*, 96-102.

Agradecemos la donación de una muestra generosa de drimenol por parte del Prof. M. Cortés de la Universidad Católica de Santiago (Chile).



Esquema 74. Mecanismo propuesto para la formación de 27-29

La probable participación de los dienos **30a** y **30b** como intermedios se ha demostrado de la forma siguiente: primero se sintetiza una mezcla de **30a-30b** a partir de **26**, mediante formación del correspondiente triflato y eliminación *in situ* de ácido triflórico como se muestra en el Esquema 75. Si la mezcla **30a-30b** se somete a las condiciones de aromatización optimizadas como las de la entrada 6 de la Tabla 1 se obtiene un resultado similar en rendimiento (85%) y distribución de productos (Tabla 1, Entrada 7).



Esquema 75

Por otra parte y de acuerdo con la propuesta mecanística y con el objetivo final de hacer el proceso catalítico en iodo, se trató de reciclar el HI producido a lo largo de la aromatización oxidándolo a iodo molecular, utilizando diferentes oxidantes como O_2 , HPBT o DMSO (Tabla 1, Entradas 8-10). Por desgracia, ya pesar de todos los esfuerzos realizados no se encontraron condiciones apropiadas y el material de partida fue recuperado como producto principal después de 12 horas de reacción.

Una vez confirmada la hipótesis de trabajo y establecidas las condiciones para la aromatización con iodo de **26** (Esquema 75), aplicamos las condiciones de la Entrada 6 de la Tabla 1 a un conjunto de terpenos cíclicos que poseen en su estructura sistemas diénicos, alcoholes alílico su homoalílicos o derivados de estos, con el fin de estudiar el alcance, las ventajas y las limitaciones del método.

Empezamos con los derivados acetil y *terc*-butil, dimetilsilil éter de drimenol **31** y **32**, comprobando que eran también funciones adecuadas para la aromatización cuando reaccionan con 1.0 mol de iodo (Entradas 1-2, Tabla 2). En estos casos tiene que producirse una eliminación de la correspondiente función en el medio de reacción.

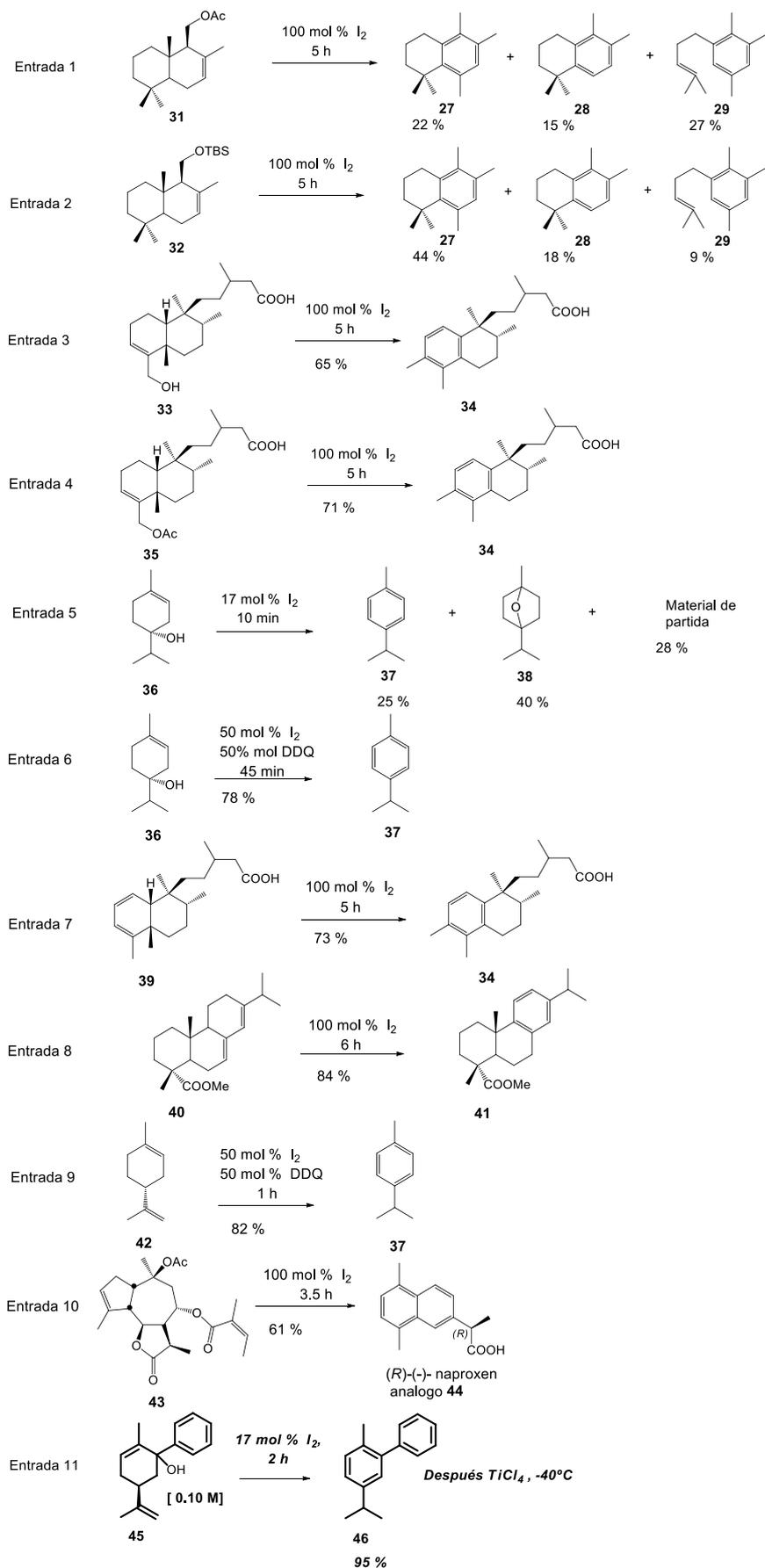


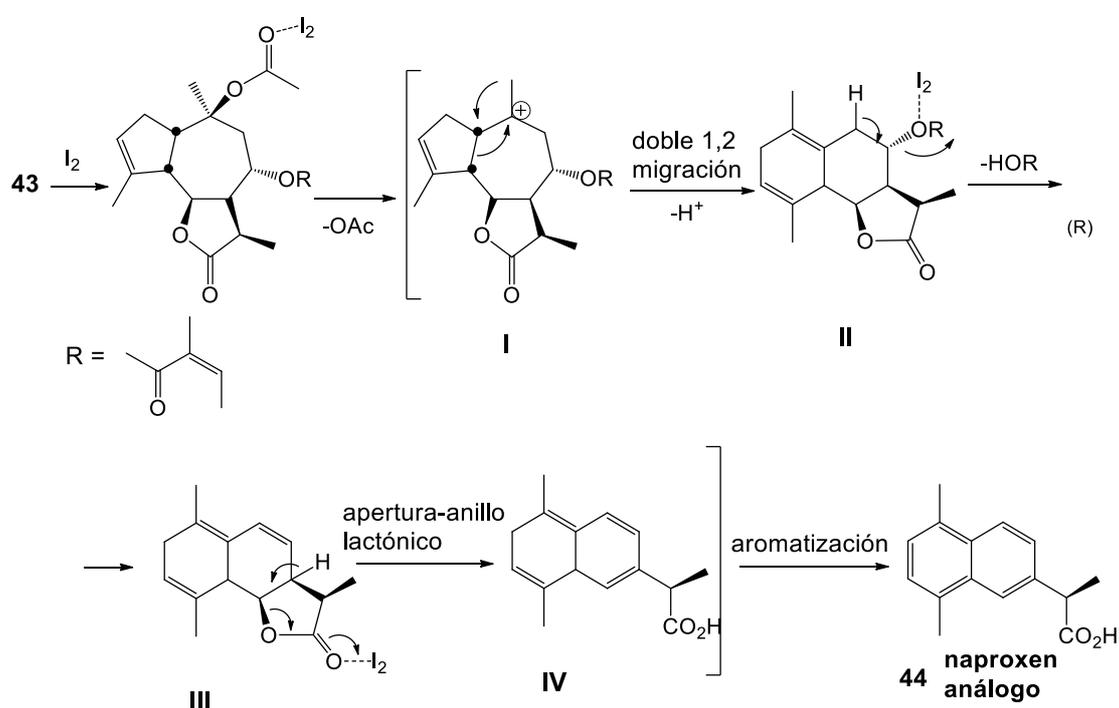
Tabla 2

Se continuó intentando aromatizar el alcohol alílico (+)-**33** que posee un ácido carboxílico y el acetilderivado **35**, con esqueleto de clerodano. La aromatización del anillo A tanto de **33** como de su acetilderivado **35** se llevaron a cabo con 1.0 mol de iodo con rendimientos aceptables tras el reordenamiento de grupo metilo (Tabla 2, Entradas 3-4). Se demuestra así la compatibilidad de una función ácido carboxílico libre con las condiciones de aromatización con iodo molecular.

Para profundizar en la generalización de este protocolo de aromatización, se sometió terpinen-4-ol (**36**, un alcohol homoalílico), al tratamiento con 1.0 mol de iodo, pero en este caso sólo se obtuvieron mezclas complejas (probablemente la inestabilidad de los dienos intermedios produzca reacciones colaterales). Sólo mediante la reducción de la cantidad de iodo hasta 0.17 moles se pudo detectar la formación de *p*-cimeno **37**, pero con bajo rendimiento (Tabla 2, Entrada 5). Este resultado nos llevó a modificar las condiciones de aromatización en este caso. Así, después de algunos experimentos con diferentes reactivos y condiciones, se ha encontrado que cuando **36** se hace reaccionar con una mezcla 50:50 de iodo y el oxidante DDQ a reflujo de tolueno, en 45 min se obtiene **37** con un rendimiento del 78% (Tabla 2, Entrada 6).

Siguiendo con la idea de obtener más datos sobre la versatilidad del proceso, se utilizaron terpenos con diferentes tipos de dienos, (ya sea con las dos insaturaciones pertenecientes a un mismo anillo o una de ellas ubicadas fuera del anillo), para aromatizar siguiendo las condiciones experimentales con iodo equimolecular (Tabla 2, Entradas 5-7). Se obtuvieron buenos rendimientos en dos de los casos y el resultado más satisfactorio fue para la aromatización del ésterabietato de metilo **40** hasta dehidroabietano de metilo **41** (84%) (Tabla 2, Entrada 8). Para el limoneno **42** se obtuvieron sólo trazas de *p*-cimeno **37** y fue necesario emplear las mismas condiciones que permitieron aromatizar eficientemente **36** (ver párrafo anterior) para conseguir un 82% de **37** (Tabla 2, Entrada 9).

Otro ejemplo en esta serie de terpenos fue la aromatización de la guayanolida **43** aislada de la planta *Seselivayredanum Font Quer*.¹⁸³ En este caso la reacción proporcionó un rendimiento del 61% del naftilderivado **44** (Tabla 2, Entrada 10). Merece ser destacado que **44** se generó como consecuencia de un proceso en cascada de reordenamientos y deshidrogenación inusual que se inicia con una eliminación de acetoxilo mediada por el yodo hacia el carbocatión sobre C9 (**I**). El proceso continua, por un doble reordenamiento de Wagner-Meervin causando una expansión del anillo ciclopentánico a ciclohexánico seguido de migración 1,2 de metilo que origina la eudesmanolida **II**. A continuación se produce la eliminación de ácido angélico desde la cadena lateral en C8, dando el intermedio **III** que mediante apertura de la lactona hasta el ácido carboxílico **IV** y deshidrogenación proporciona el naftilderivado **44**. Este compuesto posee un esqueleto y funcionalidad muy similares a los de naproxeno®, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (Esquema 76).



Esquema 76. Propuesta mecanística para la formación de **44**

¹⁸³ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Arteaga, P. *Phytochemistry*. **1994**, *37*, 1351-1358.

El estudio finalizó con la reacción del alcohol alílico **45** como precursor de dieno intermedio. En este caso, la aromatización se llevó a cabo con cantidades subestequiométricas de iodo (0.17 moles) y excelentes rendimientos para dar el bifenilo **46** (Tabla 2, Entrada 11).

III.3. Desoxigenación de Alcoholes por
Cp₂Ti^{III}Cl: Dimerización y Estudio con 1,2,3-
trihidroxiderivados.

III.3.a. Desoxigenación de alcoholes activados mediada por Cp₂Ti^{III}Cl: Dimerización

El reactivo de Nugent (Cp₂TiCl) ha demostrado ser un excelente mediador en muchas reacciones de interés sintético.¹⁸⁴ Su reactividad está basada en la escisión homolítica de diferentes enlaces X-Ti que originan radicales. Existen varias aplicaciones sintéticas derivadas de la reactividad de estos enlaces, incluyendo radicales alílicos y bencílicos.¹⁸⁵ Por ejemplo, recientemente se ha descrito que los alcoholes activados dan lugar a reacciones de desoxigenación-reducción a través de radicales en presencia de cantidades catalíticas o un exceso de Cp₂Ti^{III}Cl.¹⁸⁶ Además, los derivados de alcoholes como carbonatos y acetatos alílicos se reducen empleando el sistema Pd(0)/ Cp₂Ti^{III}Cl.yH₂O.¹⁸⁷ El Cp₂Ti^{III}Cl/Mn y el Zr(IV) han mostrado que pueden realizar el homoacoplamiento eficiente de derivados halogenados activados.¹⁸⁸ También se han publicado el homoacoplamiento de vinil-epóxidos bajo condiciones catalíticas de Cp₂Ti^{III}Cl, y las reducciones de éstos con un exceso de Cp₂Ti^{III}Cl.^{189,190} Los mecanismos

¹⁸⁴ Gracias a la sencilla transferencia de electrones del cloruro de bis(ciclopentadienil)-titanio (III), reactivo Nugent, que se puede generar *in situ* por agitación Cp₂TiCl₂ comercial con Mn o Zn en polvo. Para consultar reviews sobre el uso de este reactivo, véase: (a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997, y las referencias citadas en el mismo. Para las revisiones pertinentes sobre el uso de este reactivo, véase: (b) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788. (c) Gansäuer, A.; Pierobon, M. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**; Vol.2, pp 207-220. (d) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573. (e) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J.F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J.F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627-1641. (f) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Bazdi, B.; Oltra, J. E. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23-35.

¹⁸⁵ (a) Giese, B. in *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press: Oxford, **1986**. (b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. in *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH: Weinheim, **1996**. (c) Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448-1449. (d) Danishefsky, S. L.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 917-918.

¹⁸⁶ Diéguez, H. R.; López, A.; Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Dobado, J. A.; Herrador, M. M.; Quílez, J. F.; Barrero, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254-259.

¹⁸⁷ Millán, A.; Campaña, A.; Bazdi, B.; Miguel, D.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Echavarren, A. M.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3985-3994.

¹⁸⁸ (a) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Diéguez, H. R.; Sánchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2988-2995. (b) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304. (c) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez, J. F.; Arteaga, P.; Akissira, M.; El Hanbali, F.; Arteaga, J. F.; Diéguez, H. R.; Sánchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2251-2254.

¹⁸⁹ Barrero, A. F.; Quílez, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 667-672.

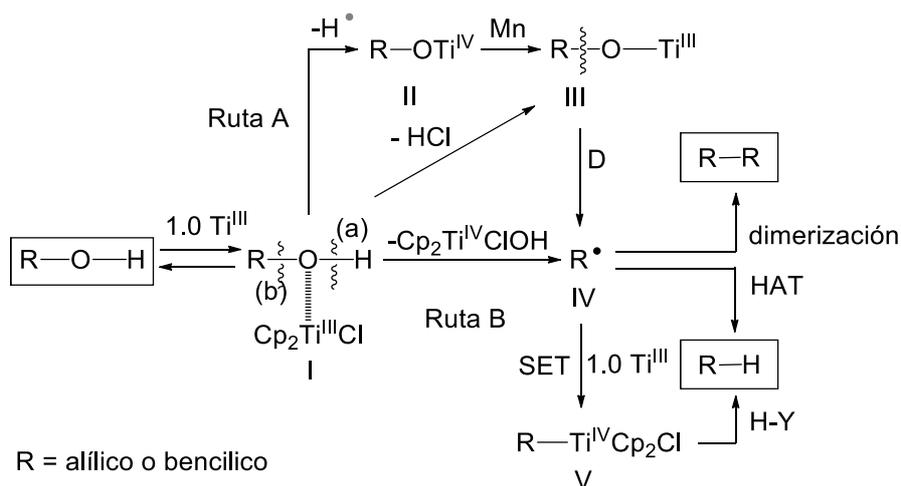
subyacentes se han interpretado en términos de dimerización de radicales, acoplamientos a través de organo-Ti y su protonación. Sin embargo, existe gran incertidumbre con respecto a las rutas mecánicas concretas. A continuación se describen los resultados de un estudio experimental con el fin de aclarar la naturaleza del mecanismo de desoxigenación de alcoholes mediada por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.

Para las reacciones de desoxigenación-reducción de alcoholes mediadas por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ que se llevan a cabo mediante calentamiento a reflujo de THF, se pueden proponer varios posibles caminos mecanísticos hacia la formación del radical intermedio **IV** (Esquema 77):¹⁹¹ por una parte la homólisis del enlace C-O a través de la formación del complejo de Ti(I) (Esquema 77, ruta B), o bien una ruta alternativa que implica la homólisis del enlace O-H en **I** (Esquema 77, ruta A). Este segundo camino produce el alcóxido de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}$ **II**, que se reduce con exceso de Mn hasta alcóxido de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ (**III**). Este último se fragmenta por calentamiento hasta el radical **IV** y óxido de titanoceno. El radical **IV** es el intermedio clave, común a lo largo de las dos rutas hacia los productos finales (R-H) de la reacción de desoxigenación-reducción. **IV** tiene dos posibilidades de atrapar un átomo H: **(i)** un proceso HAT directo, o **(ii)** una transformación en dos pasos donde se forma primero una especie de alquil/benzyl-Ti **V**, por adición de Cp_2TiCl (SET) (Esquema 73 Ruta-B) que puede ser protonado posteriormente por ácidos de Brønsted H-Y presentes en el medio (provenientes de OH inicial) o en el procesado de la reacción.¹⁹² Alternativamente el radical **IV** podría dimerizar para producir productos homoacoplamiento R-R (Esquema 77).

¹⁹⁰ Yadav, J. S.; Shekharm, T.; Gadgil, V. R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, *11*, 843–844.

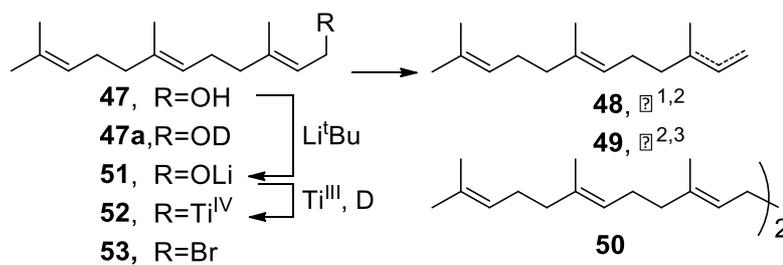
¹⁹¹ Diéguez, H. R.; López, A.; Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Dobado, J. A.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254–259.

¹⁹² Las opciones son (i) Cp_2TiClOH generado de acuerdo a la ruta -B en el Esquema 73; (ii) HCl formado por eliminación durante el proceso, o (iii) el H_2O en el procesado de la reacción.



Esquema77. Propuesta de mecanismos para la desoxigenación de alcoholes activados.

Para tratar de verificar experimentalmente qué tipo de mecanismo están implicados, intentamos primero identificar la fuente del átomo de H que causa la reducción. Para ello, llevamos a cabo la primera reacción con farnesol (**47**, Esquema 78, Tabla 3) y exceso de Cp_2TiCl_2 , añadiendo D_2O en el work-up en lugar de H_2O . Sin embargo, no se observó deuteración en los productos de reducción (**48-49**) (Tabla 3, Entrada 1). Tampoco observamos deuteración cuando utilizamos THF deuterado como disolvente (Tabla 3, Entrada 2).



Esquema 78

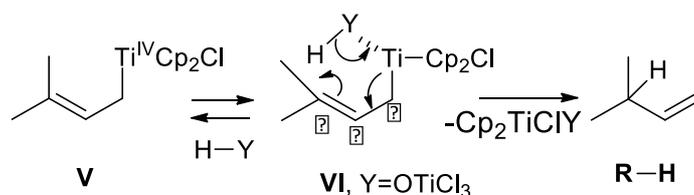
Tabla 3: Reducción-homoacoplamiento de farnesol mediada por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

Entrada ^a	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$ (moles)	c [M]	T (Horas)	Rendimiento (%)			
				47	48	49	50
1	2/8	0.2	2	-	78	8	9
2 ^b	2/8	0.2	2	-	75	7	11
3 ^c	2/8	0.2	5	-	87 ^d	10	-
4 ^e	-/-	0.2	4	-	41	41	-
5 ^{f,g}	1/1	0.2	0.6	-	-	-	48
6 ^h	1/0.5	0.2	10	-	4	-	67
7	1/8	0.2	6	15	42	3	23
8	1/1	0.2	4	-	24	4	36
9	1/0.5	0.2	4	2	10	<1	45

^aCondiciones experimentales generales: **47** como material de partida, 0,2M THF y THF a reflujo (baño de aceite a 100°C). ^bSe empleó THF deuterado. ^cSe utilizó **47a**. ^dSe encontró un 80% deuteración. ^eExperimento llevado a cabo con **53** como material de partida y hecho reaccionar con Bu_3SnH . ^fHCl se eliminó bajo flujo de Ar. ^gBaño de aceite 150°C. ^hReacción a través de **51**.

A continuación, preparamos deuterio farnesol **47a** que con cloruro de titanoceno en condiciones idénticas a las anteriores dio un rendimiento del 87% de **48** con 80% de deuteración (Tabla 3, Entrada3). Además, si la eficiencia de transferencia de calor se incrementa mediante el calentamiento del baño de aceite de 100 hasta 150 °C, se ve que gas HCl (potencial fuente de H^+ en el medio de reacción) es emitido y su eliminación del medio de reacción bajo un flujo de Ar lleva exclusivamente a la formación de dímero (Tabla3, Entrada5). Estos experimentos iniciales sugieren que el H de la reducción proviene del grupo -OH del material de partida.

Para aclarar qué tipo de mecanismo puede ser responsable de la introducción del átomo de H en el producto final, comprobamos la regioquímica de la reacción de sustratos alílicos. Bajo las condiciones de reacción estándar se formó la olefina menos sustituida con buena regioselectividad (Tabla 3, Entradas1-3). Esto indica que la entrada regio-modulada del H tiene lugar en el C más sustituido.

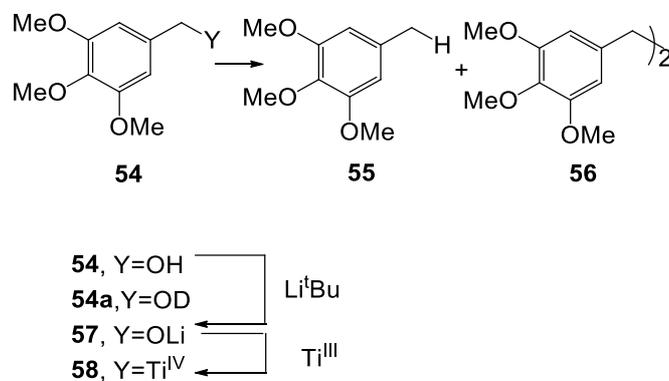


Esquema 79. Mecanismo de protonación selectiva en posición- γ .

Dentro de este contexto, la deshalogenación-reducción de derivados halogenados mediante el uso de Bu_3SnH constituye un buen ejemplo de reducción tipo HAT. En consecuencia, cuando hacemos reaccionar bromuro de farnesilo **53** con Bu_3SnH no se observó regioselectividad y se obtuvo una mezcla 1:1 de **48** y **49** (82% de rendimiento global) como resultado de la reducción de radicales alílicos HAT (Tabla 3, Entrada 4). Estos resultados descartan cualquier proceso de tipo HAT durante la reducción y refuerzan la hipótesis de un mecanismo a través de alquilo-Ti (**V**) y su protonación posterior en el medio de reacción (por lo tanto se requiere una fuente de H^+). De acuerdo con el Esquema 79, **V** debe colocar el voluminoso Cp_2TiCl principalmente en la posición C-1 (α), que entonces debería dar lugar a la protonación directa probablemente por la especie Cp_2TiClOH , conduciendo a un doble enlace ($\Delta^{2,3}$). Con el fin de justificar la formación altamente regioselectiva del doble enlace ($\Delta^{1,2}$), proponemos que el átomo de Ti de **V** actúa como ácido de Lewis antes de que ocurra la protonación y coordina un ácido de Brønsted presente en el medio de reacción formando un complejo de Ti **VI** (Esquema 79). Por lo tanto, la protonación puede producirse intramolecularmente desde **VI** a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros, preferiblemente en la posición γ (Esquema 79).

Los resultados anteriores sugieren que el átomo de H de la reducción proviene del grupo $-\text{OH}$ de partida y que 2.0 mol de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ son necesarios si Cp_2TiClOH es el agente de protonación. Por eso cuando el H del grupo hidroxilo de **47** fue eliminado mediante la obtención “in situ” con $n\text{BuLi}$ del correspondiente alcóxido de Litio y se ajustan las proporciones de Ti y Mn a 1 y 0.5 respectivamente, la reacción condujo al dímero **50** como producto principal (Tabla 3, Entrada 6). Además, es bien sabido que el rendimiento de radicales alílicos es

mayor si su concentración molar se incrementa. Así, la reacción de **47** con sólo 1.0mol de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ y varias cantidades de Mn permite subir la proporción de **50** en comparación con **48** y **49** (Tabla 3, Entradas 7-9).



Esquema 80

Tabla 4: Reducción de 3,4,5- trimetoxibencil alcohol mediada por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

Entrada ^a	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$ (moles)	c [M]	T (horas)	Rendimiento		
				54	55	56
1	2/8	0.2	1	5	91	-
2 ^b	2/8	0.2	1	3	88 ^c	-
3	2/1	0.2	2	15	80	-
4	1/0.5	0.2	6	50	46	-
5 ^d	1/0.5	0.8	1	38	40	14
6 ^e	1.2/0.6	0.2	24	19	7	60

^aCondiciones experimentales generales: **54** como material de partida, 0,2 M.THF y THF reflujo (baño de aceite a 100 ° C). se utilizó ^b 42a. ^c 82%.Se encontró deuteración. ^d 0,8 M de concentración molar para este experimento.^e Reacción a través de 45 y posterior a reflujo.

Cuando se hacen reaccionar alcoholes bencílicos primarios con exceso de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, al igual que con compuestos alílicos se obtuvieron productos de desoxigenación-reducción y de dimerización (Esquema 80). Si 3,4,5-trimetoxibencilalcohol **54** se hace reaccionar bajo condiciones estándar de desoxigenación de alcoholes (2 Ti/8 Mn), se obtiene un rendimiento del 90% del

tolueno derivado **55**, junto con un 5% de rendimiento del material de partida (Tabla 4, entrada 1). El uso de proporciones menores de Ti y Mn, como 1.0 mol de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}$ y 1.0 o 0.5 mol de Mn hace que el rendimiento disminuya al 80% y 46% respectivamente (Tabla 4, entradas 3-4). Cuando la concentración molar se aumentó a 0.8 M, el dibencilo derivado se obtuvo con un rendimiento del 14%, es decir, el proceso de dimerización compite con el homoacoplamiento (Tabla 4, Entrada 5). Por otro lado, la reacción del alcóxido de litio **57**, obtenido a partir de **54** con 1.2 mol de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, también aumentó la proporción de el dímero **56** hasta el 60% frente al 7% del producto de reducción **55** (Tabla 4, Entrada 6).

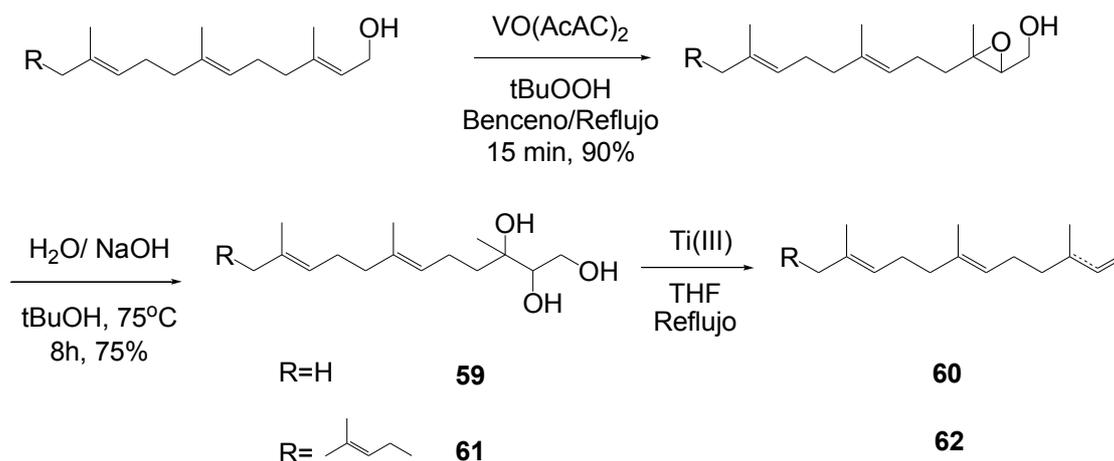
III.3.b. Estudio de la Desoxigenación de 1,2,3-trihidroxiderivados mediada por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.

En este apartado se estudia la eficacia y el alcance del método radicalario de desoxigenación-reducción con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ desarrollado para alcoholes, dioles y ésteres carboxílicos, haciendo reaccionar varios 1,2,3 trioles terpénicos en diferentes condiciones de reacción con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.

Para la síntesis de los trioles se ha utilizado una secuencia de dos etapas a partir de geranil-geraniol y farnesol, la primera estriba en una epoxidación¹⁹³ regio y estereo selectiva con $\text{VO}(\text{acac})_2$ y $t\text{BuOOH}$ y la segunda basada en la apertura nucleofílica del epóxido en medio básico¹⁹⁴. La idea en este caso radica en comprobar si es posible que se puedan producir varias desoxigenaciones en cadena (Esquema 81).

¹⁹³ (a) Van Tamelen, E. E.; Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 121-124. (b) Van Tamelen, E. E.; Sharpless, B. K.; Eugene, E. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2655-2659. (c) Van Tamelen, E. E.; Nadeau, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 176-177.

¹⁹⁴ Schrempp, M.; Thiede, S.; Herkommer, D.; Gansaeuer, A.; Menche, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *21*, 16266-16271.



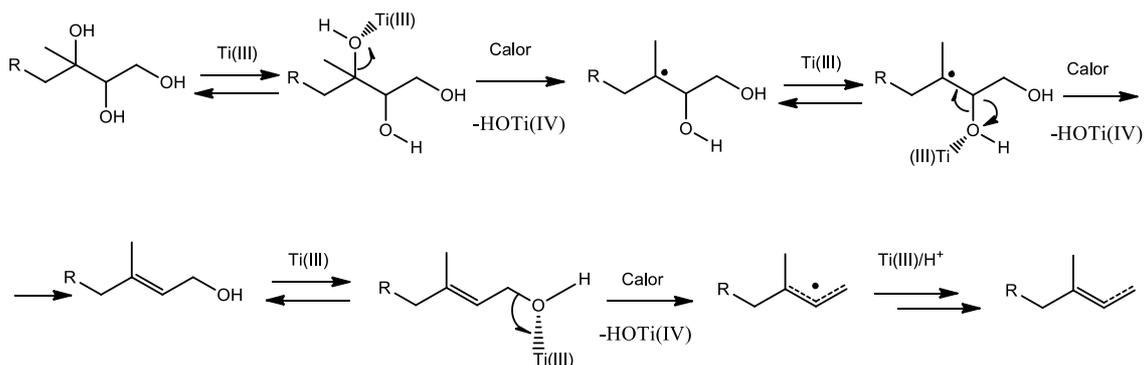
Esquema 81

TRIOLES

Entrada	Substrato	Cp ₂ TiCl ₂ [mol]	Mn [mol]	Tiempo [horas]	Rendimiento[%]		
					47	60	62
1	59	0.3	8.0	3	Trazas	-	-
2	59	2.0	8.0	1	25	-	-
3	59	3.0	8.0	3	-	64	-
4	61	3.0	8.0	3	-	-	61

Tabla 5

Los resultados para el triol derivado de Farnesol **59** se exponen en la Tabla 5 y Esquema 81. Cuando se emplean cantidades subestequimétricas de Cp₂Ti^{III}Cl únicamente se ha detectado la formación de trazas de farnesol resultado de la desoxigenación de los hidroxilos secundario y terciario (Tabla 5, Entrada 1). Subiendo la proporción de Cp₂Ti^{III}Cl hasta 2 moles el producto principal del proceso es una mezcla de los trienos resultado de la triple desoxigenación (Tabla 5, Entrada 2) junto con una pequeña proporción de farnesol. Obviamente una cantidad mayor de Cp₂Ti^{III}Cl debería completar la triple desoxigenación desoxigenando también el alcohol primario. Una tercera reacción se llevó a cabo con exceso 3.0 de Cp₂Ti^{III}Cl, en este caso se forma con aceptable rendimiento del 64% el producto **60** de triple desoxigenación. Una reacción adicional sobre el triol proveniente del GeGeOH, **61** con exceso de Cp₂Ti^{III}Cl conduce a resultados parecidos a los anteriores obteniéndose un 61 % del tetraeno **62**



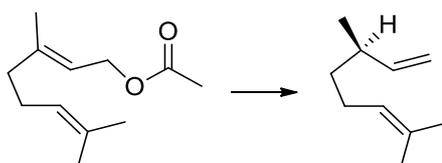
Esquema 82

Los resultados en su conjunto ponen de manifiesto que la desoxygenación de trioles vecinales debe de comenzar por la desoxygenación del alcohol terciario. Se formará entonces un complejo entre OH y alcohol terciario que al calentar desoxygena dando un radical terciario centrado en el carbono (Esquema 82). Este radical facilita la desoxygenación del hidroxilo secundario cuando este se acompleja con $Cp_2Ti^{III}Cl$ ¹⁹⁵, provocando la formación de intermedios del tipo alcohol primario alílico. Finalmente los alcoholes alílicos desoxygenan siguiendo el mecanismo previamente descrito en esta Memoria, por vía del radical alílico.

¹⁹⁵ Diéguez, H.; López, A.; Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Dobado, J. A.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254-259.

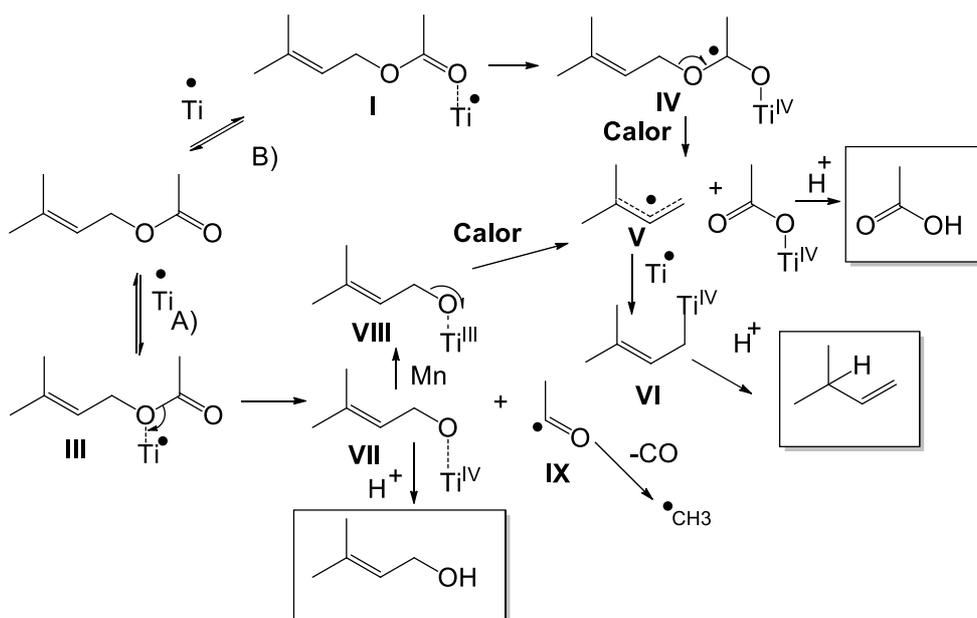
III.4. Desoxigenación de Ésteres Carboxílicos
mediada por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

Hasta la fecha es muy limitado el uso de procesos de desoxigenación de esteres carboxílicos dentro del campo de la síntesis orgánica. Así, por ejemplo, sería de gran interés disponer de métodos que puedan desacetilar acetato de geranilo para obtener citroneleno, un producto muy apreciado en Perfumería (Esquema 83).



Esquema 83

El estudio de la desoxigenación de alcoholes mediante $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ basado en la interacción inicial del átomo de oxígeno con el $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ como base y ácido de Lewis respectivamente nos ha impulsado a intentar poner a punto una metodología similar basada en el empleo de Cp_2TiCl para la desoxigenación-reducción de ésteres carboxílicos, derivados de alcoholes activados alílicos o bencílicos. La presencia de dos oxígenos funcionalmente distintos en función el éster, podría favorecer la existencia de mecanismos diferentes para la homólisis, mediada por Ti(III) y provocada térmicamente. Estos posibles mecanismos están reflejados en el Esquema 84 donde el material de partida es el acetato de dimetilalilalcohol.



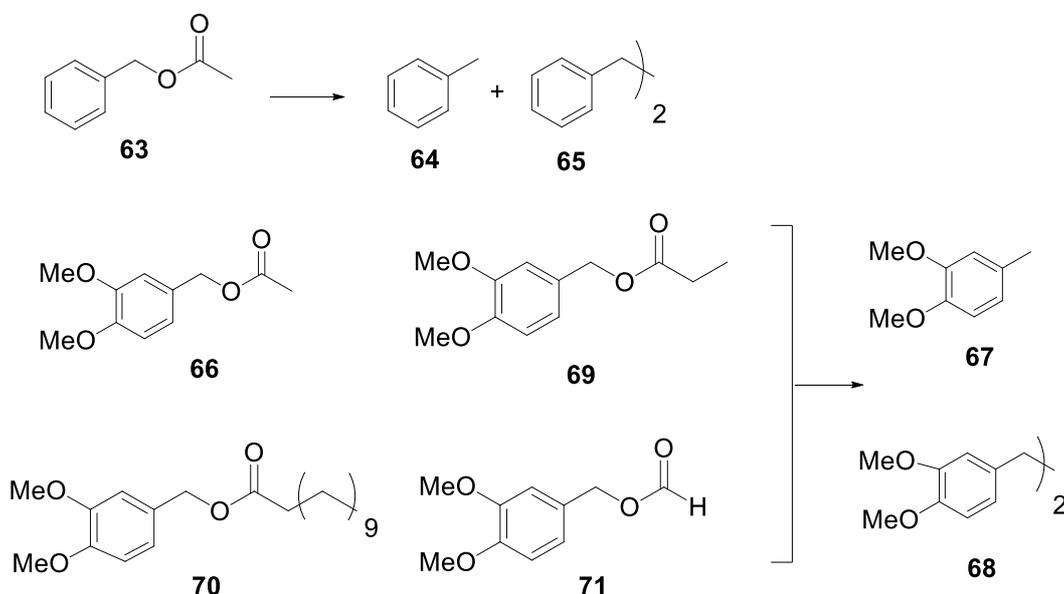
Esquema 84

Como podemos observar en el Esquema 84, la coordinación del carbonilo con el $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ favorece la homólisis del enlace C-O del éster (ruta B). Esto origina el radical alílico V (o bencílico) que evolucionará con exceso de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ dando un alquil-Ti VI. En ausencia de exceso de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ o con cantidades subestequiométricas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ este radical intermedio V podría dimerizar. Por otro lado el alquil-Ti VI se protonará, bien en el medio, abstrayendo un protón ácido que puede estar en α del carbonilo (caso por ejemplo de acetatos) o al final de la reacción en el “work-up” al poner $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$.

Un segundo tipo de mecanismo puede competir con el anteriormente descrito, para ello el Ti debe coordinarse con el oxígeno no carbonílico o con los dos oxígenos del éster simultáneamente (según A). En ese caso se puede dar una ruptura homolítica que originará el alcóxido de Ti VII y un radical acilo IX. El alcóxido de Ti IV se puede reducir con Mn a alcóxido de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, que desoxigena hacia el radical. El radical acilo puede entonces evolucionar hacia aciltitanio o decarbonilar hacia un nuevo radical R' (metilo).

Como puede observarse en el Esquema 84, además del correspondiente producto de reducción se pueden formar un ácido carboxílico o el correspondiente alcohol como subproductos de la reacción.

Las primeras reacciones para comprobar la viabilidad de esta propuesta se han llevado a cabo con ésteres de alcoholes bencílicos (Esquema 85). Así cuando se hace reaccionar acetato de bencilo (**63**) con 3.0 moles de Cp_2TiCl_2 , 8.0 moles de Mn en polvo en THF a reflujo, la reacción es lenta y al cabo de 24 horas se obtiene un 62% de tolueno (**64**) y un 7% de bifenilo (**65**) (Tabla 6, Entrada 1). Para el caso de acetato de 3,4-dimetoxibencilo (**66**) la transformación fue algo más rápida y en 10 horas se obtuvo un 75% del toluenderivado **67** junto con una pequeña cantidad de dímero **68** (Tabla 6, Entrada 2). Con el mismo material de partida, **66**, si bajamos la cantidad de Ti a 0.3 moles, al cabo de 10 horas el producto principal es ahora el derivado de bifenilo **68** con un 61% de rendimiento (Tabla 6, Entrada 3).



Esquema 85

Se pone así de manifiesto que el radical bencílico tiende a dimerizarse si la concentración de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en el medio es pequeña. En estas reacciones se ha observado mediante CCF tomando alícuotas, la presencia en el medio de reacción del alcohol bencílico correspondiente transcurridas 1-2 horas del proceso. Esto estaría de acuerdo con la participación del mecanismo tipo A del esquema 85. Se probó a continuación la reacción de otro tipo de ésteres, así el propionato de 3,4-dimetoxibencilo (**69**), condujo a resultados similares con exceso de Ti (Tabla 6, Entrada 4). Por otra parte si se utiliza dodecanoato de 3,4-dimetoxibencilo (**70**) se

aprecia la formación mayoritaria de **67** y un aumento de la proporción de dímero **68** (Tabla 6, Entrada 5). En este caso se ha podido detectar la formación del correspondiente ácido dodecanoico, que ha sido aislado mediante CC a partir del crudo de reacción. Esto demuestra también la participación en los procesos del mecanismo tipo B del Esquema 85. Para el formiato de 3,4-dimetoxibencilo (**71**) los resultados con exceso y en cantidades subestequiométricas de Ti (entradas 6 y 7, Tabla 6) corroboran los resultados anteriores siendo la reacción más rápida que con otros ésteres. Esto es debido probablemente al menor impedimento estérico en la formación de los complejos iniciales con el $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ (Tabla 5, Entradas 6 y 7).

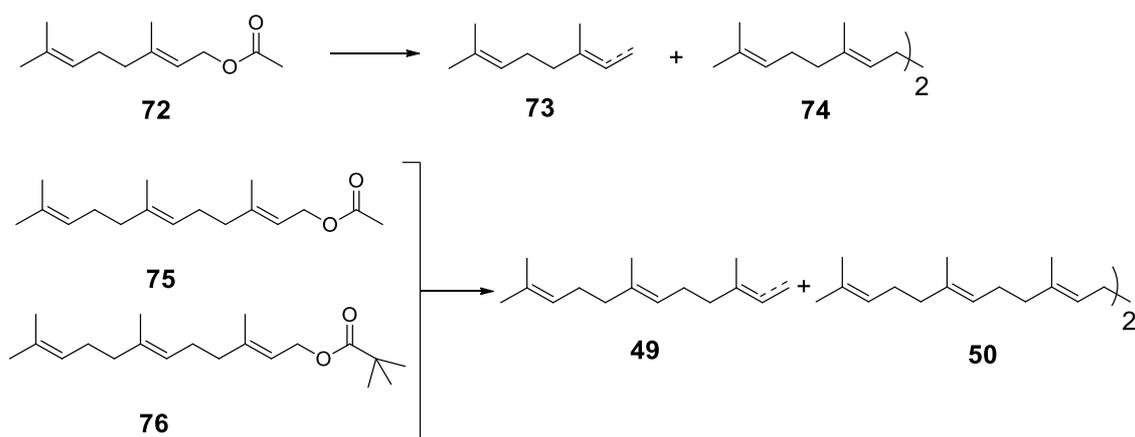
ÉSTERES BENCÍLICOS

Entrada	Substrat o	Cp_2TiCl_2 [mol]	Mn [mol]	Tiempo [horas]	Rendimiento[%]			
					64	65	67	68
1	63	3.0	8.0	24	62	7	-	-
2	66	3.0	8.0	10	-	-	75	6
3	66	0.3	8.0	10	-	-	15	61
4	69	3.0	8.0	6	-	-	63	-
5	70	3.0	8.0	2	-	-	65	14
6	71	3.0	8.0	1	-	-	75	Trazas
7	71	0.3	8.0	1	-	-	25	52

Tabla 6

En una segunda serie de reacciones se ha tratado de extender el método hacia ésteres alílicos (Esquema 86). Cuando acetato de geranilo (**72**) se somete a la reacción con exceso de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, éste desoxigena al cabo de 14 horas y da como resultado un 62% de producto reducido **73** (Tabla 7, Entrada 1). En esta reacción una alícuota tomada a los 90 minutos, indica que existe en el medio una mayor proporción de geraniol que de su acetato. Sin embargo, tal y como se muestra en la tabla de resultados, cuando ponemos a reaccionar 1.0 mol de **72** con 0.3 mol de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, el rumbo de la reacción cambia completamente, obteniéndose mayoritariamente el producto de dimerización **74** (Tabla 7, Entrada 2). Estos resultados indican de forma inequívoca la importancia de la estequiometría empleada entre el sustrato y el reactivo de Ti, factor del que depende el rumbo de

reacción. En el caso de **75** el comportamiento es parecido (Tabla 7, Entradas 3-4), observándose que el rendimiento en el producto reducido nunca es alto. Por otra parte dentro de los productos de reducción **73** y **49** en ambos casos se obtiene mayoritariamente aquél con entrada del H sobre la posición menos sustituida. Si se emplea pivaloato de farnesilo (**76**) la reacción no tiene lugar y se recupera inalterado **76** tanto con 3.0 moles de Ti, como empleando el regenerador de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, CITMS (Tabla 7, Entradas 5-6).¹⁹⁶ Estos últimos resultados negativos ponen de manifiesto la importancia del impedimento estérico, factor que evitaría la coordinación inicial del $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ con la función oxigenada correspondiente. Por otra parte, el análisis conjunto de todos los resultados positivos ponen de manifiesto la coexistencia de ambas rutas mecanísticas durante el transcurso del proceso.



Esquema 86

ÉSTERES ALÍLICOS

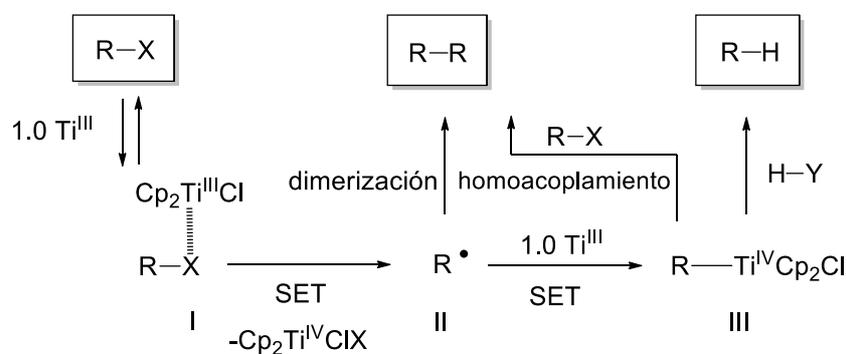
Entrada	Substrato	Cp_2TiCl_2 [mol]	Mn [mol]	Tiempo [horas]	Rendimiento[%]			
					73	74	49	50
1	72	2	8	14	62	-	-	-
2	72	1	8	6	-	38	-	-
3	75	2	8	44	-	-	28	-
4	75	0.3	8	10	-	45	-	45
5	76	2	8	72	-	-	-	-

¹⁹⁶ Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cardenas, D. J.; Cuerva, J. M. *ChemEur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

III.5. Reacciones de Deshalogenación-
Reducción de Derivados Halogenados:

Como se ha indicado en el apartado de introducción, uno de los objetivos que persigue el presente trabajo, estriba en llevar a cabo un estudio de las reacciones de deshalogenación reductora de derivados halogenados, ya que es una transformación de interés en Síntesis Orgánica. A continuación, se presentan los resultados de la puesta a punto de una metodología para la reducción de diferentes tipos de derivados halogenados que mediante el empleo de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en presencia de ácidos de Brønsted conduce a la hidrodeshalogenación reductiva.

Se ha recogido en apartados precedentes que el reactivo de Nugent reacciona con derivados halogenados bencílicos¹⁹⁷ y alílicos,¹⁹⁸ conduciendo a procesos de homoacoplamiento (dimerizaciones) con altos rendimientos. Estas reacciones pueden transcurrir a través de dos mecanismos, a) dimerización de un radical bencílico/alílico, o b) formación de un bencil(alil)-Titanio que da acoplamiento con el material de partida electrofílico (Esquema 88).



R = Alílico o bencílico
X = I, Br, Cl

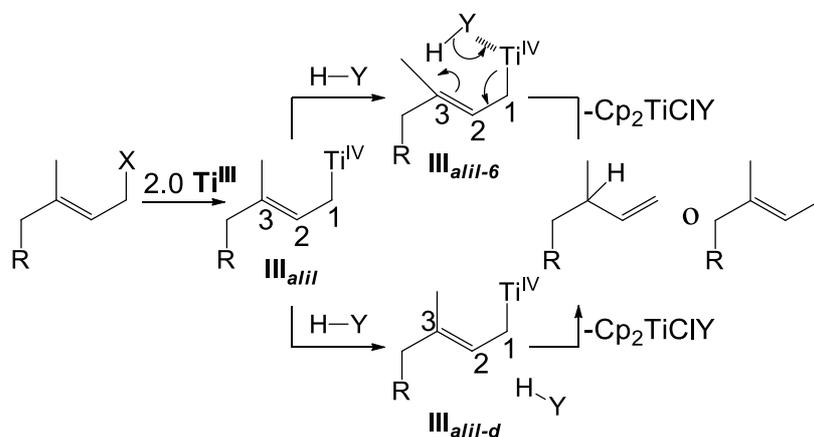
Esquema 88. Mecanismo de dimerización y reducción de derivados halogenados mediado por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$

¹⁹⁷ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Diéguez, H. R.; Sánchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2988-2995.

¹⁹⁸ (a) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304. (b) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Akssira, M.; El Hanbali F.; Arteaga, J. F.; Diéguez H. R.; Sánchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2251-2254.

Teniendo en cuenta los mecanismos que participan en el Esquema 88, pensamos que las condiciones que permitan una rápida reducción del intermedio radical al correspondiente derivado organo-Ti, pueden dar lugar en presencia de una fuente adecuada de protones H-Y, a su inmediata protonación. Ello llevaría a la puesta a punto de un método de deshalogenación reductora, suave y compatible con varios grupos funcionales que no reaccionan habitualmente con el reactivo de Nugent.

Mecanísticamente la reacción podría producirse por protonación directa del intermedio de organo-Ti (intermedio **III_{alil-d}** en Esquema 89) o través de un intermedio cíclico de seis eslabones (intermedio **III_{alil-6}** en Esquema 89).

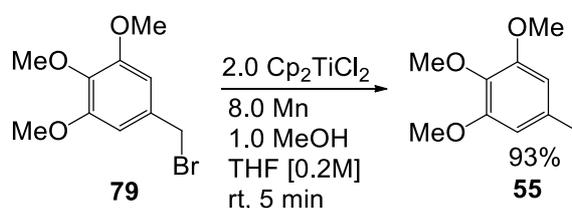


Esquema 89

En principio se pensó realizar la reacción por una parte, en presencia de un exceso de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en el medio para favorecer la formación del organo-Ti y por otra empleando una concentración molar moderada del producto de partida. Estas condiciones podrían evitar en buena medida los procesos de homoacoplamiento puramente radicalarios.

III.5.a. Derivados Halogenados Bencílicos

El estudio empezó haciendo reaccionar el bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo (**79**)¹⁹⁹ con 2.0 moles de TiCp_2Cl_2 , 8.0 moles de Mn, 1.0 mol de MeOH como fuente de protones y THF como disolvente. Se emplea una concentración 0.2 M del derivado halogenado. A temperatura ambiente, la reacción se completó en 5 minutos, rindiendo de forma casi cuantitativa (93%) 3,4,5-trimetoxitolueno (**55**)²⁰⁰ (Tabla 8, Entrada 1) (Esquema 90).



Esquema 90

Se estudió entonces el efecto de otras fuentes de protones en condiciones similares: HOAc y H_2SO_4 . Se obtuvieron resultados parecidos al anterior observándose en el último caso una mayor rapidez en el proceso (Tabla 8, Entradas 2-3). Cuando la reacción se efectuó en presencia de 1.0 mol de H_2O , también condujo al producto de reducción con buen rendimiento pero más lentamente (Tabla 8, Entrada 4). Además se estudió la influencia de la concentración molar del producto de partida pasando a 0.07 M y 0.8 M (Tabla 8, Entradas 5-6) sin observar cambios en la distribución de productos, pero siendo más lenta en el caso de mayor dilución.

Si se rebaja la cantidad de Ti hasta 0.2 moles en presencia de un exceso de hasta 8 veces de Mn se obtiene un 68% de **55** y se observa la formación de una cantidad importante, 22% del dímero **56**²⁰¹ (Tabla 8, Entrada 7) (Esquema 91).

¹⁹⁹ Procedimiento realizado en (V.2.1), consultar parte experimental.

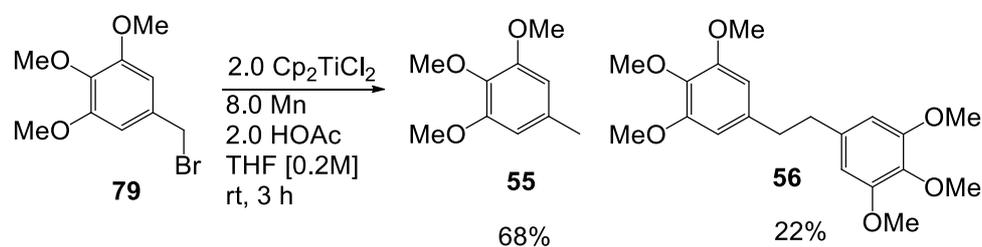
²⁰⁰ Diéguez, H. R.; López, A.; Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Dobado, J. A.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254-259.

²⁰¹ (a) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304. (b) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J.

Tabla 8. Reacción de deshalogenación-reducción de bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo (79) con Cp₂Ti^{III}Cl en presencia de fuentes de protones.

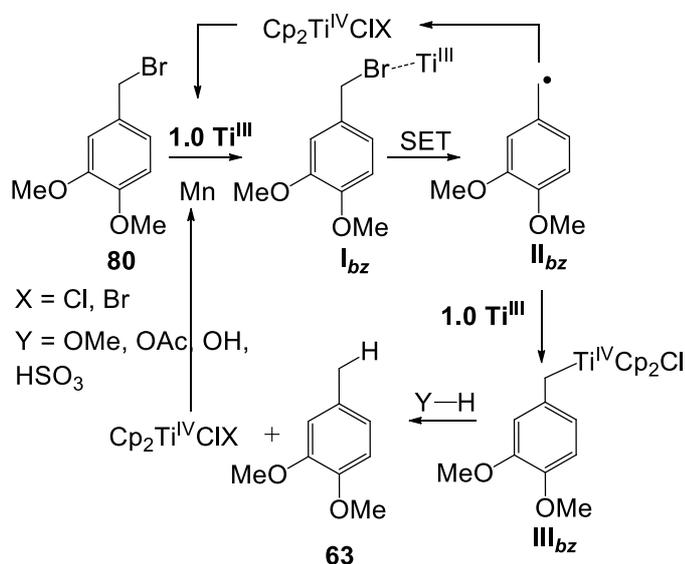
Entrada ^a	Cp ₂ TiCl ₂ (mol)	Mn (mol)	H ⁺ (mol)				T (min)	Rendimiento (%)	
			H ₂ SO ₄	HOAc	MeOH	H ₂ O		55	56
1	2.0	4.0	1.0	-	-	-	10	93	-
2	2.0	4.0	1.0	-	-	-	60	89	-
3	2.0	4.0	2.0	-	-	-	10	88	-
4	2.0	4.0	-	1.0	-	-	25	88	5
5 ^b	2.0	4.0	-	2.0	-	-	40	90	-
6 ^c	2.0	4.0	-	2.0	-	-	10	96	-
7	0.2	8.0	-	2.0	-	-	180	68	22
8	1.0	0.5	-	1.0	-	-	50	9	79
9	2.0	4.0	-	-	1.0	-	25	93	-
10	1.0	0.5	-	-	1.0	-	40	36 ^d	36
11	2.0	4.0	-	-	-	1.0	40	91	-
12	1.0	0.5	-	-	-	1.0	3360	30 ^e	15
13	2.0	4.0	-	-	-	-	45	94 ^f	-

^a Todos los experimentos se llevaron a cabo empleando **79** como material de partida, a 20 °C y en una concentración de 0.2 M THF. ^b concentración 0.07 M THF en este experimento. ^c 0.8 M de concentración de THF en este experimento. ^d 25 % de rendimiento de **79** restante sin reaccionar. ^e 51 % de rendimiento de **79** restante sin reaccionar. ^f Experimento a cabo en presencia de 2.0 moles de D₂O. ^g Rendimiento del 83 % del producto deuterado.



Esquema 91

Este resultado parece indicar una rápida regeneración de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ mediante el exceso de Mn a lo largo del proceso, permitiendo en buena medida la fácil formación del radical, la reducción del radical a bencil-Ti y su protonación (Esquema 92).

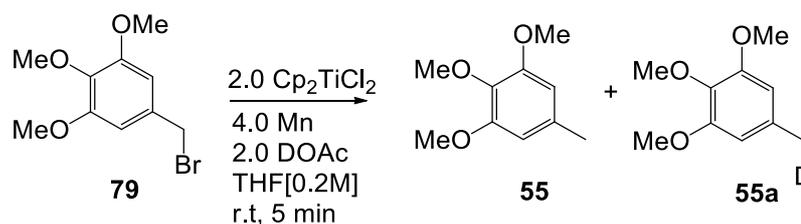


Esquema 92. Propuesta mecanística catalítica en Ti para la deshalogenación-reducción de bromuros bencílicos

Una vez que se comprueba la eficacia del proceso de deshalogenación reductora con distintos ácidos de Brønsted, se trató de aportar evidencias para confirmar la hipótesis mecanística propuesta. Así se realizaron reacciones con la mitad de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, 1.0 mol, en ausencia de exceso de Mn y las restantes condiciones idénticas a las de la Entrada 1. En ese caso, si la reacción se realiza en HOAc se obtiene casi exclusivamente el dibencilo **56**. Con MeOH y H_2O también se obtuvieron cantidades importantes de dímero **56** quedando producto de partida **79** sin reaccionar después de varias horas.

La comparación de estos resultados con aquellos que emplean exceso de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, pone de manifiesto que una proporción de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ estrictamente equimolecular, conduce mayoritariamente a la formación del radical y este dimeriza fácilmente hasta **56**.

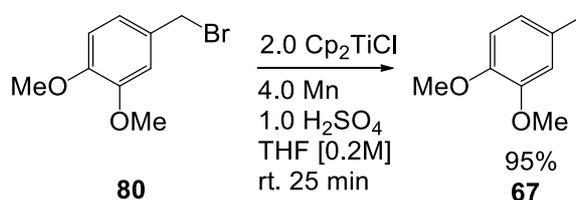
Por otra parte se trató de confirmar que el protón de los ácidos de Brønstedes el encargado de reaccionar con el intermedio organometálico. Así se llevó a cabo la reacción en presencia de 2.0 moles de D₂O obteniéndose mayoritariamente el isotópomo de **55** con un grado de deuteración del 83% (Esquema 93). Su estructura se confirmó mediante EM de alta resolución y espectroscopia de RMN. El empleo de DOAc conduce a resultados similares (Tabla 8, Entrada 13). De esta forma se confirma la existencia de un proceso de protonación del bencil-Ti por parte del ácido de Brønsted presente.



Esquema 93

Conseguidos estos buenos resultados iniciales, se estudia a continuación la generalización de la metodología, en primer lugar con otros derivados halogenados bencílicos.

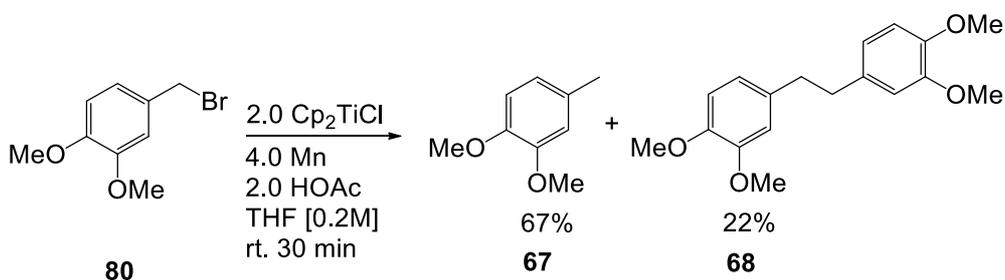
El bromuro de 3,4-dimetoxibencilo (**80**) en las mismas condiciones de la entrada 1 de la Tabla 1 (exceso de Ti y de Mn) originó con excelente rendimiento el tolueno derivado **67** (Tabla 9, Entrada 1) (Esquema 94).



Esquema 94

Un ajuste de reactivos, bien con 2.0 moles de Ti (III) en ausencia de exceso de Mn o con 0.2 moles de Cp₂Ti^{III}Cl y 8.0 de Mn, conduce a reducciones con mayor porcentaje de formación de producto de dimerización **68** (Tabla 9, Entradas 2-3).

También la reacción en presencia de HOAc comparativamente frente a H₂SO₄ originó un 67% de **67** y un 22% de dímero **68** (Esquema 95).



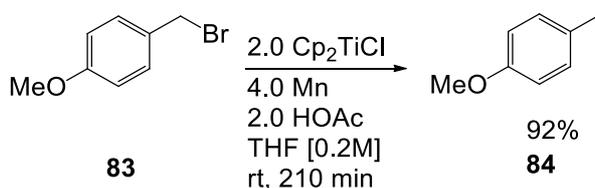
Esquema 95

Por otro lado se ha comparado la reacción del derivado bromado bencílico **80** con respecto a las de otros derivados halogenados como los cloro y iodo-análogos **81** y **82**. Estos compuestos también han conducido con excelentes rendimientos al tolueno derivado (Tabla 9, Entradas 5-7). Otro derivado bencílico primario, bromuro de *p*-metoxibencilo (**83**) produce un buen rendimiento en el compuesto reducido **84** en las condiciones de la Tabla 9, Entrada 8 (Esquema 96).

Tabla 9. Reacción de dehalogenación-reducción de los derivados halogenados bencílicos primarios con Cp₂Ti^{III}Cl en presencia de una fuente de protones.

Entrada ^a	SM	Cp ₂ TiCl ₂ (mol)	Mn (mol)	H ⁺ (mol)			T (min)	Rendimiento (%)		
				H ₂ SO ₄	HOAc	H ₂ O		67	68	84
1	80	2.0	4.0	1.0	–	–	25	95	1	
2	80	2.0	1.0	1.0	–	–	30	91	5	
3	80	0.2	8.0	–	2.0	–	220	52	35	
4	80	2.0	4.0	–	2.0	–	30	67	22	
5	81	2.0	4.0	1.0	–	–	30	94	–	
6	82	2.0	4.0	–	2.0	–	10	85	1	
7	82	2.0	4.0	–	–	1.0	150	86	4	
8	83	2.0	4.0	1	–	–	210	–	–	84

^aTodos los experimentos se realizaron a 20 °C y una concentración de 0.2 M THF



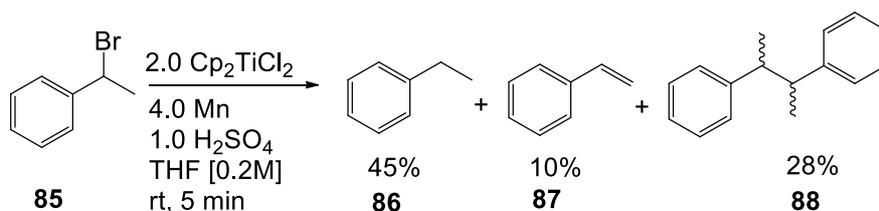
Esquema 96

En cuanto a derivados halogenados bencílicos secundarios, el bromuro de 1-feniletilo (**85**) reacciona en las condiciones de la Entrada 1, Tabla 10, dando rápidamente una mezcla de etilbenceno (**86**, 45%), estireno (**87**, 10%) y tres estereoisómeros **88** (una forma *meso* y una pareja de enantiómeros) resultado de un proceso de dimerización (28%) (Tabla 10, Entrada 1) (Esquema 97).

Tabla 10. Reacción de deshalogenación–reducción de los derivados halogenados secundarios bencílicos con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en presencia de una fuente de protones.

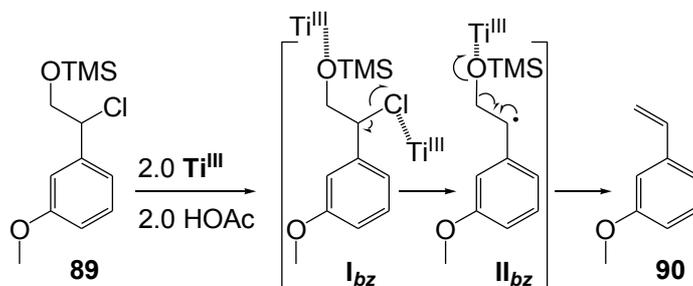
Entrada ^a	SM	Cp_2TiCl_2 (moles)	Mn (moles)	H^+ (moles)			T (min)	Rendimiento (%)			
				H_2SO_4	HOAc	H_2O		86	87	88	90
1	85	2.0	4.0	1.0	–	5	–	45	10	28	–
2	85	2.0	4.0	1.0	–	5	–	51	12	20	–
3	85	2.0	4.0	–	2.0	5	–	35	32	30	–
4	85	0.1	4.0	–	2.0	10	–	7	6	85	–
5	89	2.0	4.0	1.0	–	15	–	–	–	–	96

Resultados parecidos se obtienen si se reduce la concentración molar final a 0.07 M (Tabla 10, Entrada 2). La reacción en HOAc no mejora el rendimiento hacia **86** (Tabla 10, Entrada 3) y cuando se utilizan cantidades subestequiométricas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ y exceso de Mn se obtiene con buen rendimiento el dímero **88** (Tabla 10, Entrada 4).



Esquema 97

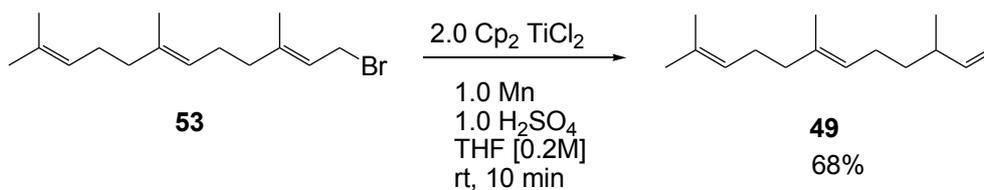
El cloruro de 1-(3-metoxifenil)-2-trimetilsililoxietilo (**89**) en condiciones idénticas a las de Entrada 2, Tabla 3, condujo limpiamente a 3-metoxiestireno (**90**) con un rendimiento del 96% (Tabla 10, Entrada 5). La eliminación es probable que se origine a través del correspondiente radical bencílico previa coordinación del OTMS con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ que favorece el proceso (Esquema 98).



Esquema 98

III.5.b. Derivados Halogenados Alílicos

En un segundo bloque de reacciones se estudia el comportamiento de diferentes **derivados halogenados alílicos**. Así, inicialmente observamos que el bromuro de farnesilo **53** conduce con buenos rendimientos a 3,4-dihidrofarneseno (**49**) cuando reacciona con 2.0 moles de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en presencia de H_2SO_4 y tiempos cortos de reacción (Tabla 11, Entradas 1-2) (Esquema 99).



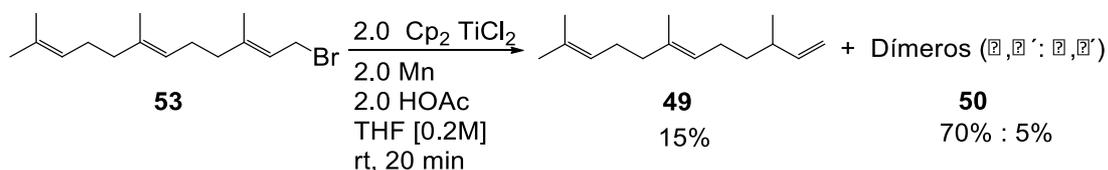
Esquema 99

Tabla 11. Reacción de deshalogenación-reducción de los derivados halogenados alílicos primarios con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en presencia de una fuente de protones.

Entrada ^a	SM	Cp_2TiCl_2 (mol)	Mn (mol)	H ⁺ (mol)			t (min)	Rendimiento (%)						
				H_2SO_4	HOAc	H_2O		49	73	95	97	99	101	103
1 ^b	53	2.0	4.0	1.0	-	-	10	68	-	-	-	-	-	-
2	53	2.0	4.0	-	2.0	-	30	15	-	-	-	-	-	-
3 ^c	53	0.2	8.0	-	2.0	-	60	10	-	-	-	-	-	-
4	53	2.0	4.0	-	-	1.0	900	8	-	-	-	-	-	-
5	91	2.0	4.0	1.0	-	-	10	54	-	-	-	-	-	-
6	91	2.0	4.0	-	2.0	-	10	2	-	-	-	-	-	-
7	92	2.0	8.0 ^d	1.0	-	-	5	48 ^d	-	-	-	-	-	-
8	92	2.0	8.0	1.0	-	-	15	10 ^d	-	-	-	-	-	-
9	92	2.0	4.0	-	2.0	-	20	15 ^d	-	-	-	-	-	-
10	93	2.0	8.0	1.0	-	-	5	-	71	-	-	-	-	-
11	93	1.0	8.0	1.0	-	-	40	-	2	-	-	-	-	-
12	94	2.0	4.0	1.0	-	-	22	-	-	63	-	-	-	-
13	96	2.0	4.0	1.0	-	-	10	-	-	-	59	-	-	-
14	98	2.0	4.0	1.0	-	-	20	-	-	-	-	72	-	-
15	100	2.0	4.0	1.0	-	-	30	-	-	-	-	-	42	-
16	102	2.0	4.0	1.0	-	-	5	-	-	-	-	-	-	61
17 ^e	102	2.0	4.0	1.0	-	-	5	-	-	-	-	-	-	70
18	102	2.0	4.0	-	2.0	-	5	-	-	-	-	-	-	15

Se aprecia en este caso la formación de pequeñas cantidades de productos de descomposición, debido probablemente a reacciones iniciadas por protonación de los dobles enlaces por parte del H_2SO_4 . Otras fuentes de protones (HOAc, H_2O ó

MeOH) reaccionan más lentamente y producen mayoritariamente los dímeros (Tabla 11, Entradas 3-5) (Esquema 100).



Esquema 100

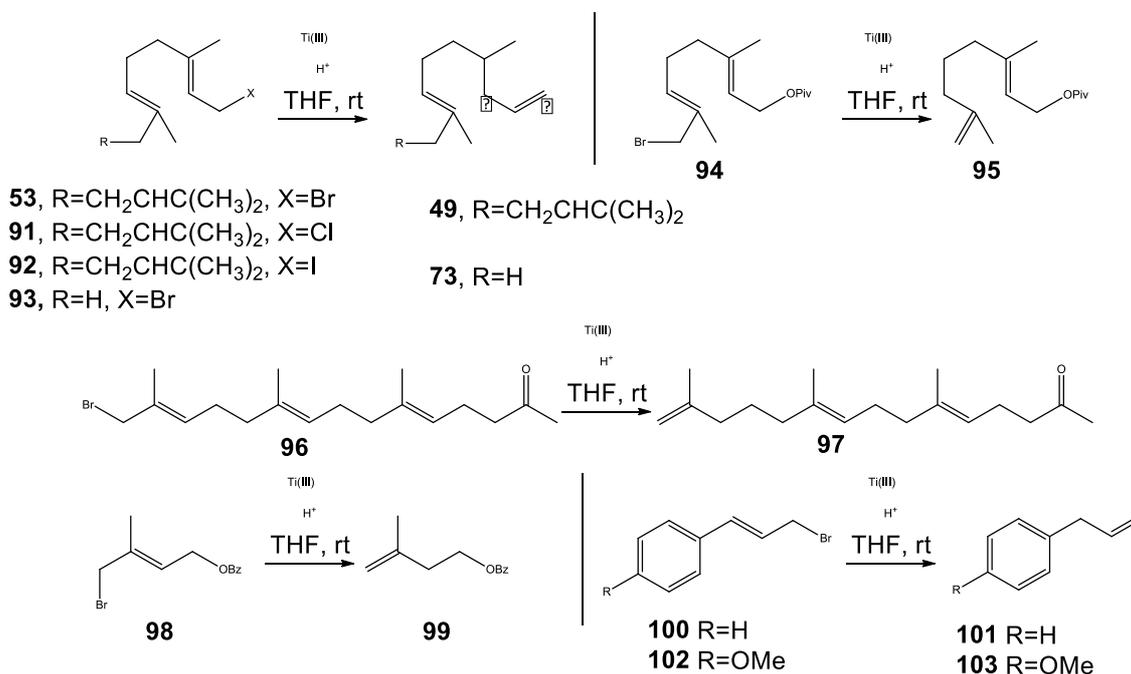
Otro derivado halogenadoalílico, cloruro de farnesilo (**91**) origina **49** en un 70% de rendimiento, junto con un 30% de dímeros en presencia de H₂SO₄, dando por el contrario casi exclusivamente dímeros cuando se emplea HOAc (Tabla 11, Entradas 6-7). Ioduro de farnesilo (**92**) sólo origina el producto **49** con aceptable rendimiento (70%) si el metal reductor se cambia a Zn (Tabla 11, Entrada 8). Otras reacciones empleando Mn o HOAc dan mayoritariamente dímeros (Tabla 11, Entradas 9-11).

El monoterpeno bromuro de geranilo (**93**) se reduce rápidamente en presencia de exceso de Ti y H₂SO₄ a dihidromirceno (**73**) con total regioselectividad (Tabla 11, Entrada 12), mientras que el empleo de únicamente 1.0 mol de Cp₂Ti^{III}Cl produce dímeros (Tabla 11, Entrada 13). Es de destacar que **73** es un interesante intermedio industrial hacia la síntesis de productos de aplicación en perfumería.²⁰²

Otras fuentes de protones (HOAc y H₂O) reaccionaron con bromuro de geranilo **93** lentamente y llevaron principalmente a la formación de dímeros (Tabla 11, las entradas 2-4). Cloruro de farnesilo (**91**) condujo a **49** con un rendimiento del 54% junto con un rendimiento del 34% de dímeros en presencia de H₂SO₄ (Tabla 11, entrada 5), mientras que la reacción en la presencia de HOAc produce casi exclusivamente dímeros (Tabla 11, entrada 6).

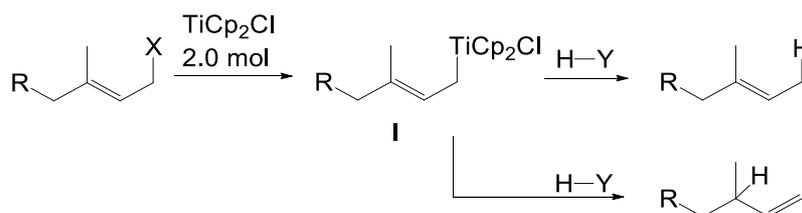
²⁰² Jirovetz, L.; Buchbauer, G.; Schmidt, E.; Stoyanova, A. S.; Denkova, Z.; Nikolova, R.; Geissler, M. J. *Essent. Oil Res.* **2007**, *19*, 288-291.

El pivalato de 8-bromogeranilo (**94**) y 15-bromofarnesilacetona (**96**) también dieron lugar principalmente a los productos de reducción **95** y **97** con 63% y 59% de rendimiento respectivamente mediante la reacción en condiciones estándar (Tabla 11, entradas 12-13). Una molécula más pequeña como es el benzoato de 4-bromoisopent-2-enilo (**98**) condujo hasta el producto de reducción **99** con un buen rendimiento (Tabla 11, la entrada 14). El bromuro de cinamilo (**100**) y el bromuro de *p*-metoxicinamilo (**102**) presentan comportamientos similares cuando la reacción de reducción de dehalogenación se llevó a cabo en presencia de H₂SO₄. Bajo estas condiciones los derivados fenilalilo **101** y **103** fueron obtenidos junto con diferentes cantidades de dímeros (Tabla 11, entradas 15-17). El derivado bromado **102** condujo con un rendimiento del 15% de **103** en presencia de 2.0 moles de HOAc (Tabla 11, entrada 18). Estos últimos resultados muestran que el aumento de la estabilidad relativa de la sustancia intermedia radical, la proporción de productos de dimerización es mayor.



Esquema 101

Una circunstancia importante en todas las reacciones que emplean derivados halogenados alílicos primarios radica en que se observa la formación totalmente regioselectiva de la correspondiente olefina monosustituida (Esquema 102).



Esquema 102. Formación de la olefina monosustituida

Esta selectividad no tiene una justificación sencilla, si pensamos en una protonación directa del aliltitanio intermedio. Este tipo de formación de aliltitanios lógicamente va a ubicar mayoritariamente el voluminoso $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ sobre la posición primaria (**I**) y este al protonarse debería de dar la olefina trisustituida. De hecho en reacciones relacionadas, caso de la deshalogenación reductora de bromuro de farnesilo con HBu_3Sn se obtiene regioselectivamente el isómero alílico (Esquema 103). Las reducciones con hidruros de estannilo son ejemplos típicos de reducciones directas de radicales mediante procesos HAT.



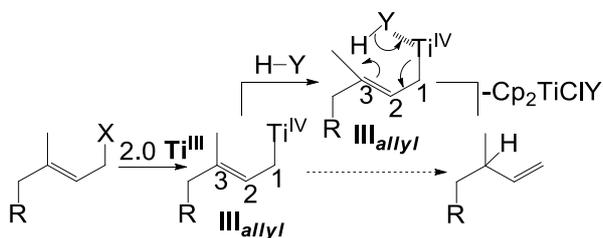
Esquema 103. Regioselectividad de deshalogenación-reducción radicalaria.

Además otras reacciones relacionadas mediadas por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ como la desoxigenación-reducción a partir de acetatos o carbonatos alílicos, originan mezclas de ambos isómeros.²⁰³

Una circunstancia que puede justificar la selectividad encontrada, estriba en que todas las reacciones utilizan ácidos de Brønsted oxigenados. Estos pueden permitir que el intermedio aliltitanio **III**, gracias a su excelente oxofilia, coordine a la parte oxigenada del ácido (Y) y entonces los correspondientes protones ácidos se aproximarán al carbono γ a través del complejo y lo protonan vía un estado de

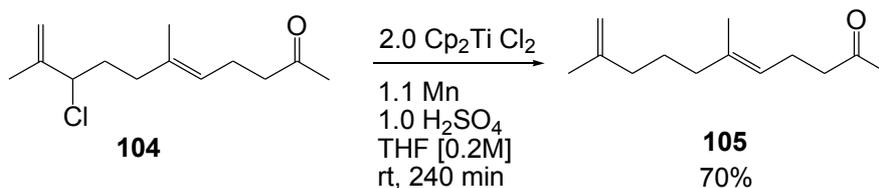
²⁰³ Diaba, F; Gomez-Bengoa, E; Cuerva, J. M.; Bonjoch, J; Justicia, J. *RSC Advances*. **2016**, 6, 55360-55365.

transición cíclico de seis eslabones **II** (Esquema 104). En apoyo de esta hipótesis está la fácil formación de complejos de reactivos de Ti con agua²⁰⁴ y alcoholes.²⁰⁵



Esquema 104

Se estudió a continuación la reacción sobre derivados halogenados alílicos secundarios. El derivado de la geranilacetona **104** conduce regioselectivamente al producto de deshalogenación-reducción **105** con un 70%, de rendimiento empleando 2.0 moles de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en ausencia de exceso de Mn (Tabla 12, Entrada 3) (Esquema 105).



Esquema 105

Cuando el medio de reacción contiene Mn en exceso, el rendimiento subió ligeramente hasta el 80%. Otros derivados halogenados alílicos secundarios como el derivado de acetato de geranilo **106** condujo a un 85% de **107** (Tabla 12, Entrada 1) (Esquema 106), mientras que el drimano **108** dió el 65% del producto dehalogenado **109** (Tabla 12, Entrada 4) (Esquema 107).

²⁰⁴ (a) Paradas, M.; Campaña, A. G.; Jimenez, T.; Robles, R.; Oltra, J.E.; Buñuel, E.; Justicia, J.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J.M. *J.Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12748-12756. (b) Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J.; Oltra, J.E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195-2198.

²⁰⁵ Diéguez, H.; López, A.; Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Dobado, J. A.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. *J.Am.Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254-259.

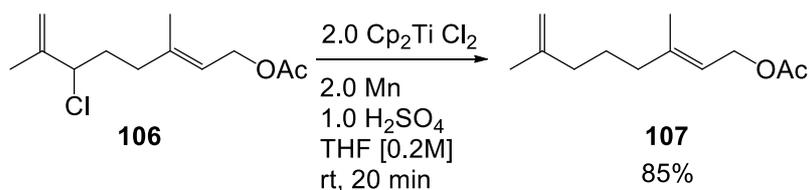
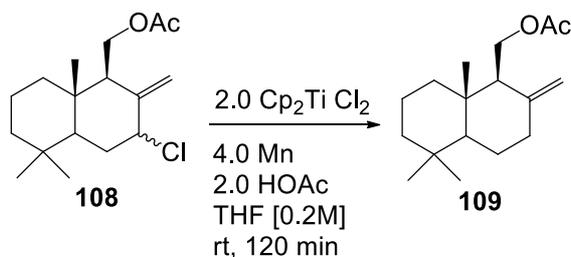
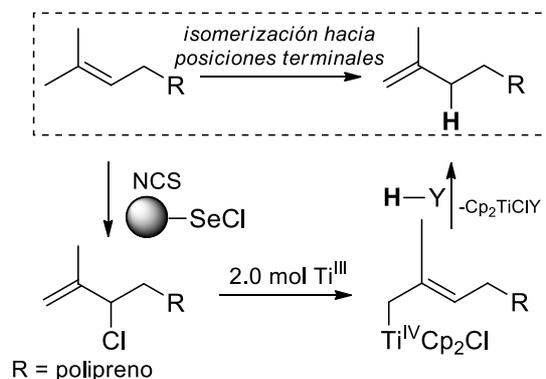
**Esquema 106****Esquema 107**

Tabla 12. Reacción de deshalogenación-reducción de derivados halogenados alílicos secundarios con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en presencia de una fuente de protones.

Entrada ^a	SM	Cp_2TiCl_2 (mol)	Mn (mol)	H^+ (mol)			Tiempo (min)	Rend (%)		
				H_2SO_4	HOAc	H_2O		105	107	109
1	104	2.0	1.1	1.0	-	-	20	70	-	-
2	104	2.0	8.0	1.0	-	-	20	79	-	-
3	106	2.0	4.0	1.0	-	-	25	-	85	-
4	106	0.2	8.0	-	2.0	-	60	-	57	-
5	106	2.0	4.0	-	-	1.0	900	-	48	-
6	108	2.0	4.0	1.0	-	-	10	-	-	65
7	108	2.0	4.0	-	2.0	-	30	-	-	37

Una característica común a todas las reacciones que utilizan derivados halogenados secundarios es que conducen a olefinas terminales. Este tipo de regioselectividad está de acuerdo con el mecanismo propuesto anteriormente para halógenos primarios alílicos y vuelve a suponer una ubicación del Ti sobre el extremo de las moléculas en el intermedio organometálico y su posterior protonación. Por otra parte considerando la fácil, selectiva y eficaz metodología para obtención de los cloroderivados secundarios a partir de dobles enlaces trisustituídos. Reacción que se consigue mediante el reactivo NCS/cloruro de

selenio soportado en fase sólida descrita previamente por nuestro grupo de investigación,²⁰⁶ la reacción supone cerrar una metodología suave para la isomerización de olefinas trisustituidas hacia posiciones terminales (Esquema 108).

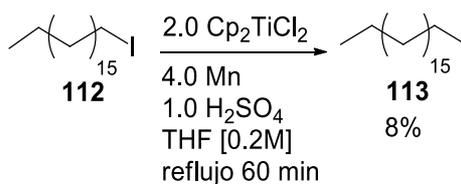


Esquema 108. Mecanismo de isomerización de olefinas trisustituidas hacia posiciones terminales.

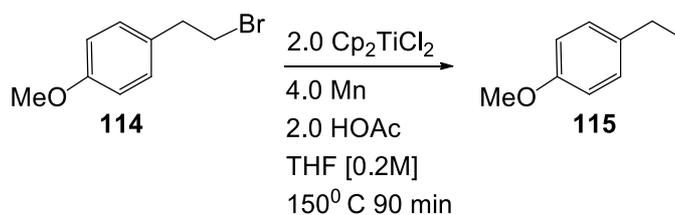
III.5.c. Derivados Halogenados Alquílicos

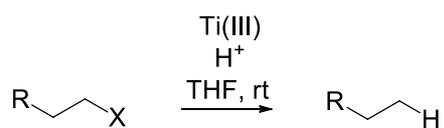
Los derivados **halogenados alquílicos primarios**, reaccionan más lentamente que todos los anteriores y sólo empiezan a dar reacciones de deshalogenación-reductora cuando se calienta la disolución hasta reflujo de THF. Aun así la reacción es extremadamente lenta, 1-cloro-octadecano (**111**) conduce a reducción parcial a las 24 horas de reacción, quedando mucho producto de partida sin reaccionar y formándose también pequeñas proporciones de 1-octadeceno (Tabla 13, Entrada 1-2). Sólo a los tres días de reacción en presencia de H₂SO₄ se alcanza un 86% de deshalogenación-reducción (Tabla 13, Entrada 3). El bromooctadecano (**110**) presentó un comportamiento parecido (Tabla 13, Entrada 4-5), mientras que el yodooctadecano (**112**) reacciona más lentamente (Tabla 13, Entrada 5) (Esquema 109).

²⁰⁶ Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Cortés, M.; Arteaga, P.; Catalán, J.V.; Sánchez, E.M.; Arteaga, J. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*,5811-5814.

**Esquema 109**

Otro derivado halogenado primario 1-bromo-2-(*p*-metoxifenil) etano (**114**) se transformó en **115** con un 81% de rendimiento, observándose también la formación de pequeñas cantidades de *p*-metoxiestireno (Esquema 110). Por una parte la naturaleza homobencílica favorece la reacción y por otra la formación de estireno derivado puede ser debida a la más fácil eliminación de un hidrógeno bencílico.

**Esquema 110**



110, R=CH₃(CH₂)₁₅, X=Br

111, R=CH₃(CH₂)₁₅, X=Cl

112, R=CH₃(CH₂)₁₅, X=I

114, R=*p*-(MeO)fenil, X=Br

113, R=CH₃(CH₂)₁₅

115, R=*p*-(MeO)fenil

Tabla 13. Reacción de deshalogenación-reducción de derivados halogenados alquílicos primarios con Cp₂Ti^{III}Cl en presencia de una fuente de protones.

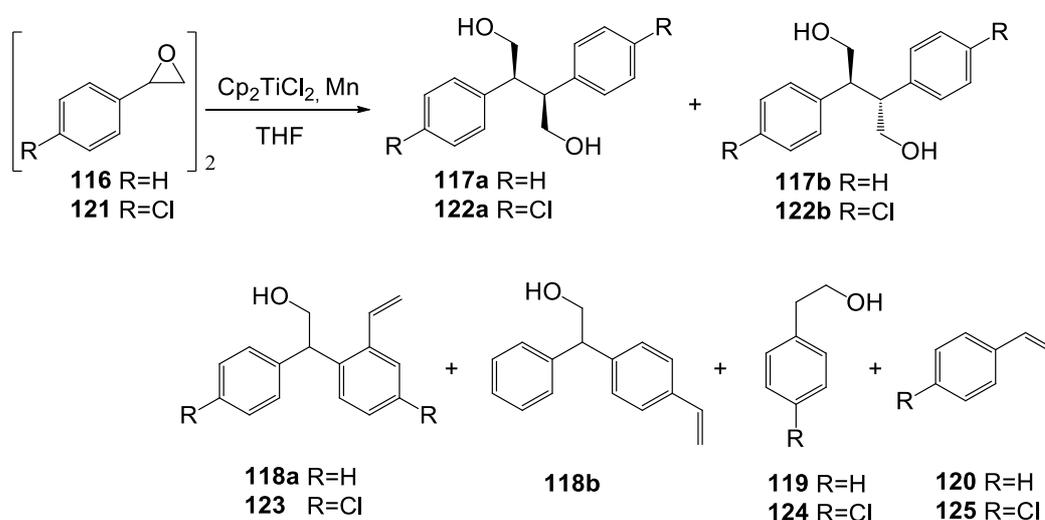
Entrada ^a	SM	Cp ₂ TiCl ₂ (mol)	Mn (mol)	H ⁺ (mol)			Tiempo (horas)	Rendimiento (%)		
				H ₂ SO ₄	HOAc	H ₂ O		SM ^b	113	115
1	110	2.0	4.0	-	2.0	-	28	71	5	-
2	110	2.0	4.0	-	2.0	-	50	66	6	-
3	110	2.0	4.0	1.0	-	-	67	-	74	-
4	111	2.0	4.0	-	2.0	-	25	60	18	-
5	112	2.0	4.0	1.0	-	-	25	65	8	-
6	114	2.0	4.0	-	2.0	-	30	-	-	81

^aSe añaden 0.3 moles de AgNO₃. ^b Se añaden 2.5 moles de LiBr.

**III.6. Estudio de las Reacciones de Epoxi-
Estirenos mediadas por Ti (III).**

Para iniciar el estudio de la reactividad de epoxi-estirenos con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ y teniendo en cuenta nuestra experiencia previa, se empleó óxido de estireno comercial (**116**, Aldrich, Ref: S5006) (Esquema 111).

La primera reacción se llevó a cabo también en atmósfera totalmente inerte, usando 0.7 moles de Cp_2TiCl_2 , 8.0 moles de Mn y 1.0 mol de **116** en THF y con una concentración molar total de 0.7M. El proceso se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la manipulación habitual para este tipo de reacciones se obtuvo un 55% de los productos de homo-acoplamiento **117a-b** y **118a-b** y se detectaron pequeñas proporciones²⁰⁷ de fenil-etanol (**119**) y estireno (**120**), (tabla 14, Entrada 1). La estructura de los productos de acoplamiento se pone de manifiesto mediante RMN por comparación con datos bibliográficos.²⁰⁸



Esquema 111. Reacción de acoplamiento de epoxi-estirenos.

Los compuestos **117a** y **117b** son diastereoisómeros; el primero existe como una pareja de enantiómeros (*R,R* y *S,S*) y el segundo se trata de una forma

²⁰⁷ Nunca se han cuantificado exactamente las proporciones de estos compuestos dada su volatilidad, pero se ha observado su presencia y proporción aproximada mediante el estudio de los RMN de los crudos de reacción.

²⁰⁸ Shimizu, H.; Onitsuka, S.; Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5396-5413.

meso(*R,S*). Ambos provienen de un acoplamiento α,α' del radical bencílico resultante de la apertura homolítica del anillo oxiránico. **117a** es interesante pues una vez resuelta la mezcla racémica en sus enantiómeros tienen aplicaciones como excelentes auxiliares quirales.²⁰⁹ Por otro lado el compuesto resultante de la doble deshidratación, 2,3-difenil-1,3-butadieno se emplea para obtener polímeros con diferentes aplicaciones²¹⁰

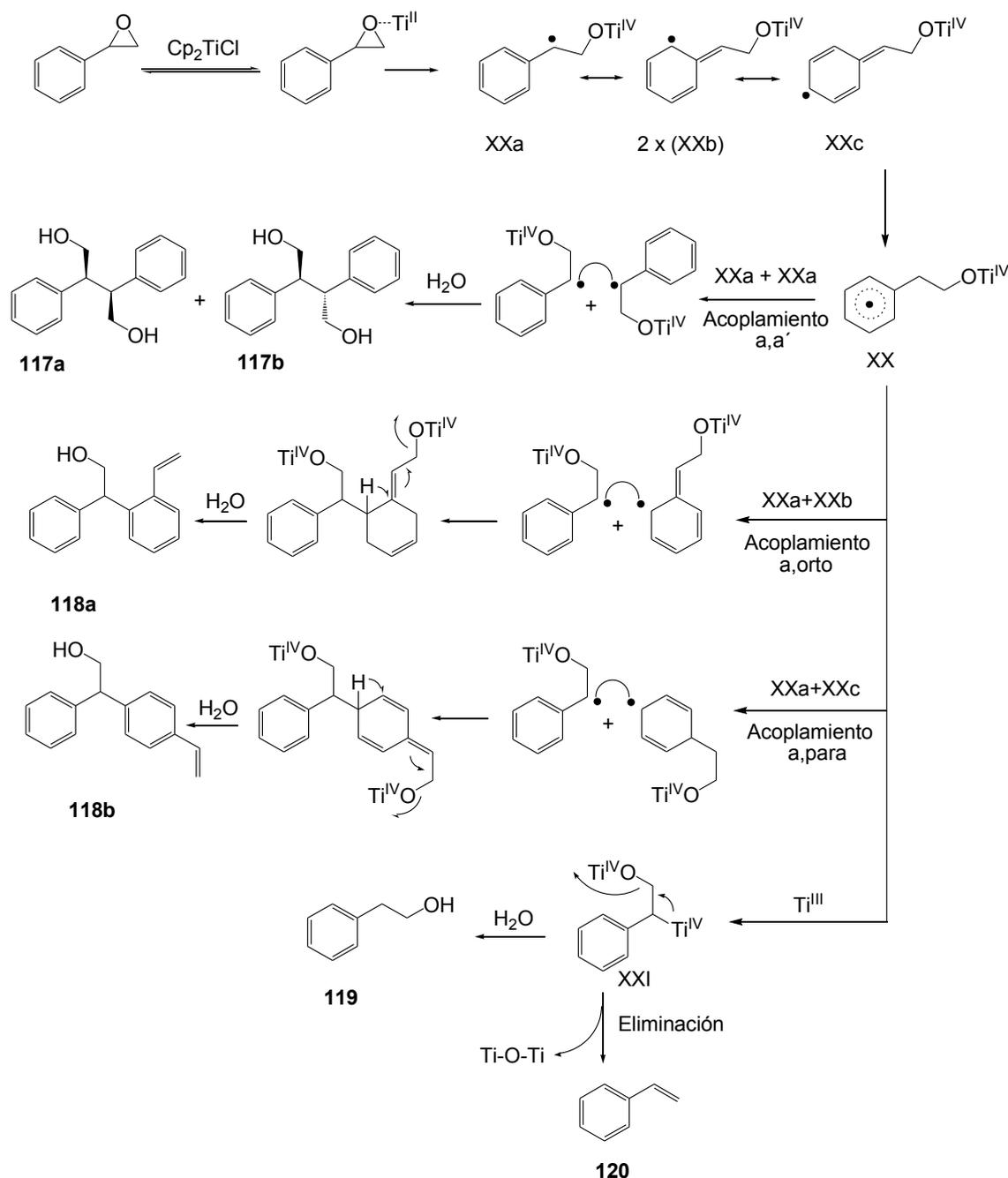
Los compuestos **118 a** y **118 b** se obtienen mediante acoplamiento α , *orto'* y α , *para'* del radical bencílico.

Si se aumenta hasta 1.0 mol la proporción de Cp_2TiCl , manteniéndose las restantes condiciones de reacción (Tabla 14, Entrada 2), se observa un ligero aumento del rendimiento en los productos de acoplamiento (60%).

El mecanismo propuesto para la formación de todos los productos resultantes de las anteriores reacciones puede verse en el esquema 108. La coordinación del oxígeno del oxirano con el Cp_2TiCl , origina el radical bencílico **XX** que está estabilizado por deslocalización del electrón a través de las estructuras resonantes **XXa-c**. Dimerizaciones entre las distintas estructuras resonantes **XXa-XXa**, **XXa-XXb** y **XXa-XXc** conducen a los productos **117** y **118**. La formación del doble enlace vinílico en estos últimos, está originada por una eliminación de un hidroxio-titanio concomitante con la regeneración de la aromaticidad (Esquema 108). Por otro lado **119** y **120** provienen del radical bencílico **XX**, que puede ser atrapado por cloruro de titanoceno originando el bencil-titanio derivado (**XXI**, Esquema 112), que bien por protonación o mediante eliminación se transforma en los productos monoméricos **119** y **120**.

²⁰⁹ (a) Bruner, H.; Zettlmeier, W. *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds*; VCH: Germany, **1993**; Vol. 1, p. 11. (b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835. (c) Narasaka, K.; Osoda, K.; Iwasawa, N. *Synthesis*. **1991**, 12, 1171.

²¹⁰ Gang, Q.; Yunhai, Y.; Junp, H. *Polym. Chem.* **2016**, 7, 1461-1467.



Esquema 112 Propuesta mecanística de acoplamiento estequiométrico de epoxi-estirenos.

Tratando de aumentar el rendimiento en productos de acoplamiento, se procedió a disminuir la temperatura intentando evitar en lo posible la formación del compuesto de eliminación **120**. A una temperatura de 0°C en las mismas condiciones que el primer ensayo, se observó un ligero incremento en el rendimiento hasta el 65%, con proporciones similares de productos (Tabla 14, Entrada 3). Usando un ligero exceso de cloruro de titanoceno (1.1 moles) y

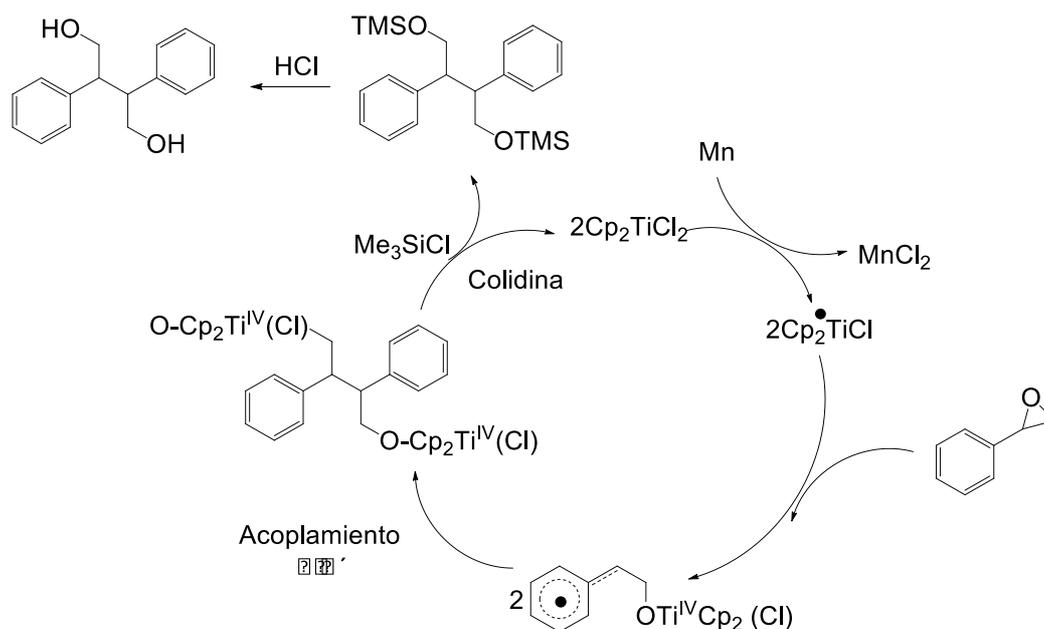
elevando al doble la concentración del epóxido en la disolución para aumentar la probabilidad de colisión entre dos radicales bencílicos, los resultados no fueron mejores (Tabla 14, Entradas 4 y 5). Sin embargo cuando se disminuye la temperatura hasta -78°C , los resultados mostraron un notable repunte del rendimiento de acoplamiento hasta el 87% y unas proporciones altas de dímero (64%) (Tabla 14, Entrada 6).

Entrada	$\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ (mol)	C(M)	T($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo (min)	117a (%)	117b (%)	118a (%)	118b (%)	Rto (%)
1	0.7	0.35	RT	20	22	22	7	4	55
2	1	0.35	RT	5	24	24	6	6	60
3	1	0.35	0	10	27	27	6	5	65
4	1.1	0.7	0	15	20	15	9	9	44
5	1.1	0.7	0	10	26	19	9	9	54
6	1	0.35	-78	15	32	32	15	8	87
7	0.6	0.35	-78	20	39	20	15	8	82
8	0.2	0.35	-78	45	25	30	15	10	80
9	1.5	0.07	-78	15	18	18	36	12	84
10	2	0.035	-78	15	22	22	36	9	89

Tabla 14. Ensayos de homo-acoplamiento de óxido de estireno.

A baja temperatura se estudió entonces la reacción en condiciones subestequiométricas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$. Así el empleo de 0.6 y 0.2 moles de Cp_2TiCl_2 bajo las condiciones del **protocolo catalítico** (8.0 moles de Mn, 7.0 de colidina y 4.0 de TMSCl) (Tabla 14, Entradas 7 y 8) condujo a buenos resultados (altas proporciones de productos acoplados y rendimiento global). Es de destacar que en la entrada 6 se aprecia diastereoselección cerca de 2:1 a favor de **117a** frente a **117b**, aunque se desconoce su origen.

En el Esquema 113 se resume el mecanismo del ciclo catalítico que opera en las reacciones anteriores que está basado en la regeneración del reactivo de partida Cp_2TiCl_2 mediante el CITMS.



Esquema 113. Propuesta mecanística del ciclo catalítico para el acoplamiento α,α' de epoxiestirenos.

Volviendo al protocolo estequiométrico en $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, en otros experimentos con epoxiestireno se aumentó la cantidad de Cp_2TiCl_2 y simultáneamente se disminuyó al máximo la concentración molar del epóxido en la disolución. En estos casos se obtienen también resultados adecuados en cuanto a rendimiento global de productos acoplados, pero se produce un aumento considerable de los acoplamientos α,orto' y α,para' en detrimento de los α,α' (Tabla 5, Entradas 9 y 10).

A continuación, se decidió estudiar en estas reacciones de acoplamiento, el comportamiento del derivado halogenado 4-cloro-epoxi-estireno,²¹¹ que por su efecto electrónico sobre el anillo aromático podría ejercer una influencia directa en la formación del radical bencílico facilitando su formación. El primer ensayo en condiciones estequiométricas en $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, se realizó a temperatura ambiente y se obtuvo un moderado rendimiento en productos de dimerización siendo mayoritarios los α,α' (Ver esquema 107) (Tabla 15, Entrada 11). Por otro lado, cuando se llevó a cabo la reacción a -78°C , tanto en condiciones estequiométricas como catalíticas, se observaron mejores rendimientos hacia los productos de acoplamiento α,α' (Tabla 15, Entradas 12-13). En la reacción catalítica nuevamente

²¹¹ Aldrich, Ref: 534757.

se comprueba diastereoselectividad hacia el estereoisómero **122a** que llega a obtenerse con un 35% frente a un 20% (Tabla 15, Entrada 12)

Entrada	Cp ₂ Ti ^{III} Cl (mol)	C (M)	T (°C)	Tiempo (horas)	122a (%)	122b (%)	123 (%)	124 (%)	RtoD (%)
11	1.1	0.35	RT	0.5	22	19	14	7	55
12	0.2	0.27	-78	4.0	35	20	3	10	58
13	1.1	0.35	-78	0.2	29	32	6	8	75
14	0.2	0.35	-78	15.0	40	19	8	-	72

Tabla 15. Ensayos de homo-acoplamiento de 4-cloro-epoxi-estireno.

Por último, se realizó una prueba con un catalizador más voluminoso tratando de mejorar la estereoselectividad. El catalizador elegido fue el diclorobis(pentametilciclopentadienil)titanio (Cp₂*TiCl₂)²¹². Los resultados en condiciones catalíticas y baja temperatura mejoran tanto el rendimiento en dímeros α,α' y la diastereoselectividad a favor de **122a** (ligeramente superior a 2:1) (Tabla 15, Entrada 14).

²¹² Acros Organics, Ref: 383430010.

IV. EXPERIMENTAL

IV.1. Técnicas Generales

IV.1.a. INSTRUMENTACIÓN

Espectroscopía infrarroja (IR). Los espectros de infrarrojo se realizaron con un espectrofotómetro Mattson modelo Satellite FTIR.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en los siguientes espectrómetros: Bruker AMX 300 (300 MHz en ^1H y 75 MHz en ^{13}C), Bruker ARX 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C). Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y CDCl_3 o $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ como disolventes. El grado de sustitución de los carbonos se estableció con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT. Todas las experiencias NOE de esta memoria son NOE diferencia (NOE dif), y se realizaron en los espectrómetros Bruker ARX 400. Se utilizaron las siguientes abreviaturas para explicarlas multiplicidades: s=singlete, d=doblete, t=triplete, q=cuartete, quint=quintuplete, m =multiplete, pent=pentete, hex =hexuplete, a = ancho.

Espectrometría de masas. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform 2, y los de alta resolución se realizaron en un espectrómetro AutoSpec-Q VG-Analytical (Fisons) (HRMS), utilizando en ambos casos la técnica de ionización química positiva (IQ+) o la espectrometría de masas por bombardeo atómico rápido (FAB), en la que se usaron matrices de tioglicerol o glicerol dopadas en un 1% con NaI. En los espectros de masas de baja resolución realizados con impacto electrónico (IE) se utilizaron energías de ionización de 70 eV.

IV. 1.b. CROMATOGRAFÍA

Cromatografía en capa fina (CCF). Se realizó utilizando placas de gel de sílice Merck DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) de 0.25 mm de espesor, visualizando las manchas por exposición a luz ultravioleta de longitud de onda 254 nm (lámpara

Vilber Lourmat) y por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7%.

La separación y purificación de los productos obtenidos se ha llevado a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía en columna de gel de sílice-AgNO₃ (20%) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). A continuación describimos las condiciones de cada una de ellas:

Cromatografía en columna de gel de sílice. Se ha utilizado gel de sílice Merck 60 (40-63 μm de tamaño de partícula) bajo una presión de 0.2 Kg/cm². Los eluyentes empleados se indican en cada caso y las proporciones indican relación volumen-volumen. La elución se realizó en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina.

Cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en AgNO₃. La proporción de AgNO₃ a gel de sílice es del 20% en peso. Este soporte se prepara a partir de una suspensión de sílica gel en disolución acuosa de nitrato de plata. Se lleva casi a sequedad en rotavapor y se mantiene a 120°C durante 12 horas. Los eluyentes empleados se indican en cada caso. El seguimiento de la separación se realiza mediante espectroscopía de ¹H RMN.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se ha empleado generalmente para separar y aislar los diferentes isómeros que formaban parte de una mezcla utilizando un equipo Agilent Serie 1100 y empleando un detector DAD (diodo array). Las separaciones se han llevado a cabo con una columna Spherisorb (5 μm Silica, 10 × 250 mm) y con un flujo de 2.0 mL/min.

La fase móvil empleada para la separación de las mezclas fue mezclas de hexano/*t*-BuOMe:

0 minutos	(hexano/ <i>t</i> -BuOMe, 97:3)
5 minutos	(hexano/ <i>t</i> -BuOMe, 96:4)
15-50 minuto	(hexano/ <i>t</i> -BuOMe, 90:10)

Reactivos y disolventes. Los disolventes anhidros para síntesis se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en “Advanced Practical Organic Chemistry”.²¹³

Así, el CH₂Cl₂ se destiló en continuo bajo argón sobre CaH₂ y el THF se destiló en continuo bajo argon sobre Na/benzofenona, utilizándose ambos inmediatamente.

Desoxigenación de disolventes: todas las reacciones en presencia de Cp₂Ti^{III}Cl se llevaron a cabo bajo corriente de Aren benceno y en tetrahidrofurano respectivamente, ambos estrictamente desoxigenados durante 30 minutos.

²¹³ *Advanced Practical Organic Chemistry*. Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. Chapman and Hall, New York, 1990.

IV.2. Procedimientos Generales **de Reacción**

IV.2.a. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA REACCIONES DE AROMATIZACION CON IODO.

Los disolventes utilizados se purificaron de acuerdo con técnicas estándar de la bibliografía y se almacenan bajo Ar. THF y tolueno se destilaron inmediatamente antes del uso a partir de sodio/benzofenona. Los reactivos se adquirieron en la mayor calidad comercial y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Los rendimientos se refieren a cromatografía y espectroscopia (^1H RMN) de materiales homogéneos, a menos que se indique lo contrario.

Preparación de arilciclohexenoles y arilciclohexanoles:

Un matraz de fondo redondo de 50 ml secado en la estufa, se enfrió a temperatura ambiente y bajo Ar se añadió el bromuro de arilo (5.0 mmol) y THF (10 ml). La disolución resultante se enfrió a -78°C y se le añadió gota a gota, una solución de *n*-butil-litio (1.1 mol) en hexanos (1.6 M). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, y luego, a continuación, se añadió la ciclohexanona o cetona α,β -insaturada cíclica (1.0 mol), gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos a -78°C , después se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentarse a temperatura ambiente. Una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) se añadió entonces y la mezcla se extrajo con Et_2O (2x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para dar los aril-ciclohexenoles o aril-ciclohexanoles correspondientes. Los sustratos **1**, **3**, **5**, **7** y **9** fueron preparados usando este método y se registraron los datos espectrales de ^1H -RMN concordantes con los reportados previamente (ver apartado Compuestos). El sustrato **9** se preparó usando éter dietílico como disolvente.

Aromatización promovida por iodo/DMSO: Procedimiento standard.

A una disolución del material de partida correspondiente (1.0 mol) en tolueno (0.1 M) se añadió iodo (20% mol) y DMSO (500% mol). La disolución se

agitó y calentó a reflujo y se controló la marcha de la reacción por análisis de cromatografía de capa fina. Tras la desaparición del material de partida, la reacción se diluyó en *t*-BuOMe (100 ml), se lavó con una solución saturada de tiosulfato de sodio (1 x100ml), y salmuera (1 x100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto cromatográficamente y espectroscópicamente puro.

Aromatización de terpenos promovida por yodo: Procedimiento estándar.

Se añadió yodo (17%-100% mol) a una solución del correspondiente alcoholalílico/ homoalílico, sus derivados o dieno (1.0 mmol, 1.0 mol) en tolueno (0.1-0.25 M) a temperatura ambiente y posteriormente se calentó reflujo. La solución se agitó además del reflujo y se controló su cinética por análisis de cromatografía de capa fina. Si fué necesario, se añadió una segunda porción de yodo. Tras la desaparición del material de partida, se diluyó la reacción en hexano (100 ml) y se lavó con una solución saturada de tiosulfato de sodio (1 x 100 ml), NaHCO₃ (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con hexanos (2 x 50 ml) y se repitió el proceso. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de hexano/*t*-BuOMe para dar el producto cromatográficamente puro.

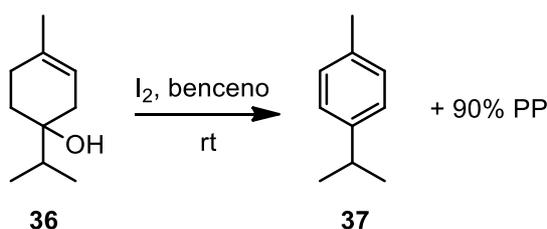
Protocolo general de reacción sobre drimenol (26):

En un matraz redondo se dispone una disolución de drimenol (**26**), drima-7,9(11)-diene (**30**), en (tolueno, benceno, metanol, agua, acetonitrilo) con I₂. La mezcla se puso a reaccionar bajo reflujo en atmosfera abierta. La reacción se considera terminada cuando bajo seguimiento por cromatografía en capa fina se consume todo el producto de partida o bien cuando se para comprobar la evolución con el tiempo antes de que se consuma el PP. Se retira el reflujo y se evapora el disolvente a presión reducida en rotavapor. El producto obtenido se

extrajo con un disolvente orgánico (hexano, *t*-BuOMe) (200 ml) y posteriormente la fase orgánica se lava con Na₂S₂O₃ (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. El crudo resultante se analiza por GC-MS y ¹HRMN según los casos. Los compuestos obtenidos se separan por cromatografía sobre gel de sílice/AgNO₃ al 20% en peso, usando hexano como eluyente. Se purifican así por orden de elección de la columna, una mezcla de drimenos de PM 206, a continuación el dieno **30**, después **28** y por último **27**.

El control de la reacción se llevo a cabo por cromatografía en capa fina con un TLC (2:1, hexano/*t*-BuOMe).

Aromatización de terpinen-4-ol (**36**):



Se ponen a reaccionar **36** (200 mg, 1.29 mmol) con I₂ (329.1 mg, 1.29 mmol) en 8.6ml de benceno a T^a ambiente durante 2h. Una vez consumido el PP (TLC: 9:1 hexano/*t*-BuOMe) el producto obtenido se extrajo con *t*-BuOMe (200 ml) y posteriormente la fase orgánica se lava con Na₂S₂O₃ (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. El crudo resultante se analiza por ¹HRMN. Se obtuvo un 2% de *p*-cimeno (**37**).

Todas las reacciones sensibles a la presencia de aire o agua se realizaron en montajes de vidrio secados por flameado bajo flujo constante de Ar y fueron sometidas a atmósfera de Ar hasta su finalización.

IV.2.b. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LAS REACCIONES DE DESOXIGENACIÓN DE ALCOHOLES MEDIADAS POR Cp₂Ti^{III}Cl

Los disolventes utilizados se purificaron de acuerdo con técnicas estándar de la bibliografía y se almacenaron en Argon. El THF se destiló inmediatamente antes del uso a partir de sodio/benzofenona y estrictamente desoxigenada durante 30 min bajo argón durante cada una de las reacciones Cp₂TiCl₂/Mn.

Los reactivos se compraron con la mayor calidad comercial y se utilizaron sin purificación adicional. Los rendimientos se realizaron espectroscópicamente (¹HRMN) y después de separación de los crudos de reacción, a menos que se indique lo contrario.

Procedimiento de reducción/homoacoplamiento para 47:

El THF rigurosamente seco y desoxigenado (4.0 ml) se añadió a una mezcla de Cp₂TiCl₂ (2.0 mmol), y polvo de Mn (8.0 mmol) bajo una atmosfera de Ar y la suspensión se agitó a RT hasta que se volvió de color verde oscuro (aproximadamente 15 min). La disolución de **47** (1.0 mmol) en THF (1.0 ml) se añadió después y se sometió a reflujo. La mezcla se agitó durante 2h y después se diluyó con *t*-BuOMe y se lavó con 10% de solución acuosa de HCl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash (hexano/*t*-BuOMe, 1: 4) sobre gel de sílice para proporcionar una fracción correspondiente a **50** y una segunda que corresponde a la mezcla de **48** y **49**. En este punto, los productos **48** y **49** se separaron por cromatografía en columna sobre AgNO₃ (20%) gel de Si utilizando hexano como fluyente.

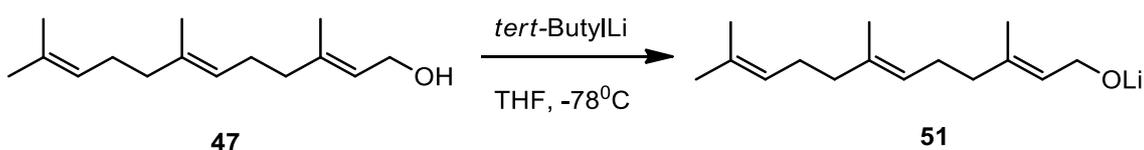
Procedimiento de reducción/homoacoplamiento para 47a:

Sobre una disolución de THF rigurosamente seco y desoxigenado (1.0 ml) y **47a** (1.0 mmol) se añadió *t*-BuLi en heptano (1,7 M, 0,8 ml) a -78°C en un matraz

de dos bocas, y la mezclas agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La disolución se convirtió en color amarillo intenso y se evaporó al vacío. El producto crudo resultante se diluyó en THF (2.0 ml) y se añadió a una solución de color verde de Cp_2TiCl_2 (2.0 mmol) y Mn (8.0 mmol) en THF. (3.0 ml) y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y posteriormente se diluyó con *t*-BuOMe y se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía. Los rendimientos correspondientes a experimentos realizados para el estudio y la optimización de la reducción/metodología homoacoplamiento se calcularon por pesos y $^1\text{HRMN}$ en el caso de la mezcla de **48-49** obtenido de la primera cromatografía flash en gel de sílice

Procedimiento general para las reacciones de formación de alcóxidos de Li **51**:

Sobre una reacción de producto de partida **47** (200 mg, 0.90 mmol) se disuelve en THF (8.17 ml) bajo atmósfera de Ar. Se realiza un montaje con un frasco de DEWAR y se añade nieve carbónica hasta alcanzar -78°C y añadiendo entonces a la mezcla de reacción (1,7 M, 0.57 ml) de *t*-BuLi gota a gota.



Procedimiento general para la formación de trihidroxiderivados:

El procedimiento consta de dos etapas a partir de **47**, la primera estriba en una epoxidación:²¹⁴ Se disuelven en un matraz (1.032 mmol) del alcohol terpénico

²¹⁴ (a) Van Tamelen, E. E.; Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 121-124. (b) Van Tamelen, E. E.; Sharpless, B. K.; Eugene, E. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2655-2659. (c) Van Tamelen, E. E.; Nadeau, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 176-177.

en benceno extra puro (10 ml) bajo corriente de argón. Se añaden 0.0516 mmoles de VO(acac)₂ y se ponen a reflujo. Tras 10 minutos de reflujo se añaden 0.111 ml de *t*-BuOOH (5-6)M (2.064 mmoles) de decano y se continua con reflujo 5 minutos. Se lava con EtOAc (300 ml), NaHCO₃ y salmuera. El filtrado se concentra bajo presión reducida.

La segunda etapa está basada en la apertura nucleofílica del epóxido:²¹⁵Se añade al epóxido de partida (250 mg, 0.81 mmoles) 14 ml de *t*-BuOH, 7 ml de NaOH (0.5M) y 20 ml de H₂O destilada. La mezcla se agita durante 8h a 75°C, se extrae tres veces con EtOAc y se evapora bajo presión reducida, obteniéndose un crudo de reacción que se purifica por CC de silicagel hacia el triol.

IV.2.c. PROCEDIMIENTO GENERAL DE FORMACIÓN DE ESTERES:²¹⁶

A una disolución de alcohol correspondiente (0.104 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se le adiciona ácido 4-bromometilbenzoico (1.04 mmol) seguido de *N, N*-dihexilcarbodiimida (214 mg, 1.04 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0.10 mmol). La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante 12-24 h. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se diluye con éter (40 ml), se filtra a través de celita, se lava con HCl 2N frío, con disolución saturada de NaHCO₃ y con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora bajo presión reducida, obteniéndose un producto crudo de reacción que se cromatografía en columna de sílica gel.

Procedimiento de formilación:²¹⁷

Una solución del alcohol (1.349 mmol), trifenilfosfina (0.674 mmol) y tetrabromuro de carbono (0.674 mmol) en formiato de metilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada se evapora el disolvente seguido de cromatografía en columna con la obtención del correspondiente formiato.

²¹⁵ Schrempp, M.; Thiede, S.; Herkommer, D.; Gansaeuer, A.; Menche, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *21*, 16266-16271.

²¹⁶ Jain, Nilesh; Bedekar, Ashutosh V. *Tetrahedron Letters.* **2016**, *57*, 692-695.

²¹⁷ Hisahiro, H.; Kimie, M; Hitoshi, S; Toshio, S; Masayoshi, A. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 5845-5852.

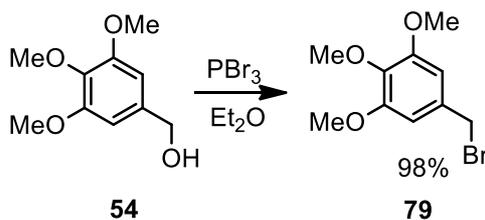
IV.2.d. PROCEDIMIENTO PARA LAS REACCIONES DE BROMACIÓN DE ALCOHOLES ALÍLICOS Y BENCÍLICOS:²¹⁸

Todas las estructuras de los derivados halogenados preparados en esta Memoria, se contrastaron por comparación de sus espectros de ¹HRMN con los de muestras patrón.

Sobre una solución de producto de partida (1000 mg, 5.04 mmol) en 25.22 ml de Et₂O, se adiciona gota a gota PBr₃ (0.57 ml, 6.05 mmol) a 0°C y bajo atmósfera de Ar, y se agita durante 1 hora. Se diluye con *t*-BuOMe y se lava con NaHCO₃ al 5%, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida para obtener el correspondiente bromo derivado.

Bromuro de 3,4,5-Trimetoxibenzilo(79):

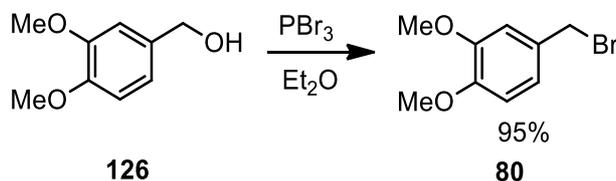
Se realiza el procedimiento general sobre el 3,4,5-dimetoxibencilalcohol, el crudo resultante fue purificado por columna cromatográfica (hexano/*t*-BuOMe, 9:1) de sílica gel.



Bromuro de 3,4-dimetoxibenzilo (80):

²¹⁸ Gonzalez-Delgado, J. A.; Prieto, C.; Enriquez, L.; Jaraiz, M.; Lopez-Perez J. L.; Barrero, A. F.; Arteaga, J. F. *Asian J Org. Chem.* **2016**, DOI: 10.1002/ajoc.201600169.

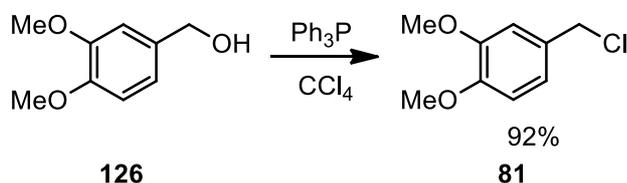
Se realiza el procedimiento general al 3,4-dimetoxibencilalcohol, el crudo resultante fue purificado por columna cromatográfica (hexano/*t*-BuOMe, 9.5:0.5) de sílica gel.



IV.2.e. PROCEDIMIENTO PARA LAS REACCIONES DE CLORACION DE ALCOHOLES ALÍLICOS Y BENCÍLICOS:²¹⁹

Una disolución de producto de partida (1000mg, 5.95mmol) y Ph_3P (21845 mg, 8.33 mmol) en CCl_4 (5.95 ml), bajo atmósfera de Ar, se calienta a 70°C y se agita durante una hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade hexano (20 ml) y se agita durante 15 minutos más, precipitando óxido de trifenilfosfina. Se filtra y lava el sólido con *t*-BuOMe. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante columna cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 5:1).

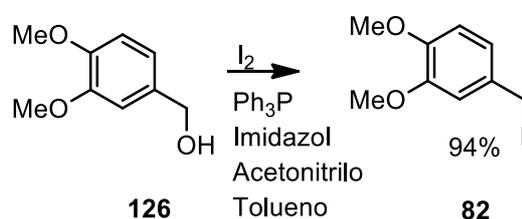
Cloruro de 3,4-Dimetoxibenzilo(81):



IV.2.f. PROCEDIMIENTO PARA LAS REACCIONES DE IODACIÓN DE ALCOHOLES ALÍLICOS Y BENCÍLICOS:²⁰⁹

²¹⁹ Gonzalez-Delgado, J. A.; Prieto, C.; Enriquez, L.; Jaraiz, M.; Lopez-Perez J. L.; Barrero, A. F.; Arteaga, J. F. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, DOI: 10.1002/ajoc.201600169.

El producto de partida (1000mg, 5.95mmol) se disuelve en una mezcla de acetonitrilo (29.55ml) y tolueno (118.21ml) bajo atmósfera de Ar. Se añaden a temperatura ambiente Ph_3P (2341mg, 8.93 mmol), imidazol (605 mg, 8.93 mmol) y I_2 (2264 mg, 8.93mmol) y la mezcla se agita a 60 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de tiosulfato sódico. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra bajo presión reducida obteniéndose un crudo que se filtra a través de gel de sílice (hexano/*t*-BuOMe, 2:1).

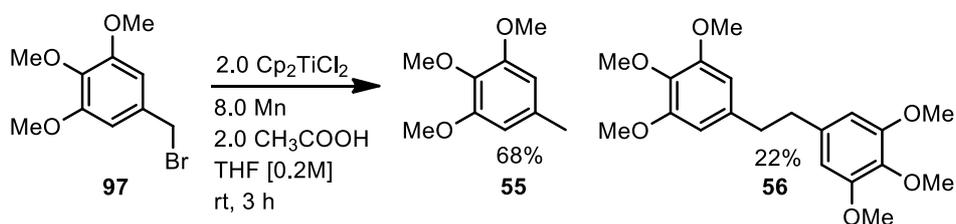


IV.2.g. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LAS REACCIONES DE DESHALOGENACIÓN REDUCTORA DE DERIVADOS HALOGENADOS ALÍLICOS Y BENCÍLICOS MEDIADAS/CATALIZADAS POR $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$.

La estructura de los derivados reducidos y/o dímeros se ha establecido por comparación de los espectros de RMN con los descritos. En cada caso se incluye una referencia donde están publicados. Solo para aquellas moléculas no descritas en la literatura se incluyen datos espectroscópicos.

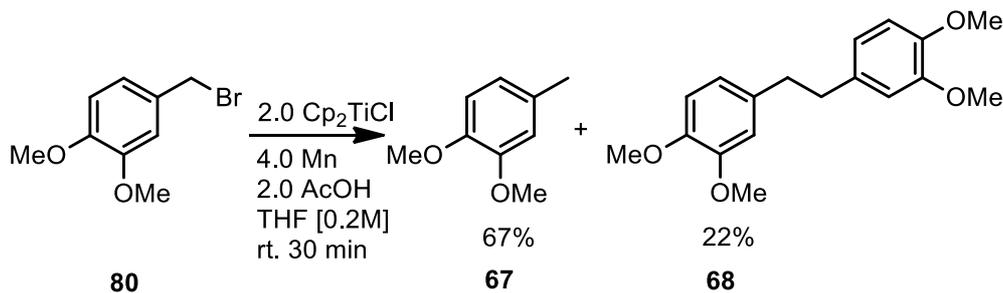
Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (1.72 mmol, 2.0 moles) y Mn en polvo (6.88 mmol, 8.0 moles) en THF desoxigenado [0.2 M] bajo atmósfera de Ar, se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. El correspondiente bromuro bencílico (0.86 mmol, 1.0 mol) y el H_2SO_4 (0.86 mmol, 1.0 mol) u otros ácidos de Brønsted disueltos en THF desoxigenado 0.8 M se añade a la mezcla de reacción y se deja agitando durante una hora aproximadamente (siguiendo la reacción por CCF). Para el procesado se añade HCl 1N (10 ml), se extrae con *t*-BuOMe (50 ml), se lava tres veces con salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida.

El crudo de reacción se separa mediante cromatografía de columna sobre Silica-gel y mezclas hexano/*t*-BuOMe.

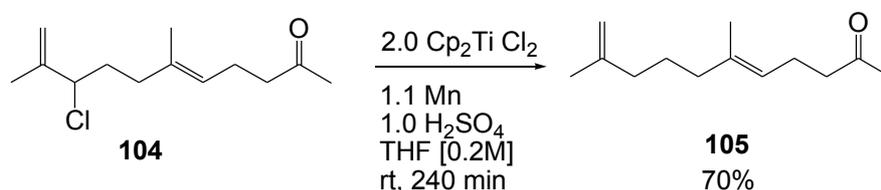


1,2-Bis(3,4-dimetoxifenil)-etano (65):

Se le realiza al haluro bencílico correspondiente el procedimiento experimental general descrito para este tipo de reacciones, el crudo resultante se purificó mediante columna cromatográfica de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) obteniendo un sólido blanco.^{56a}Mp109 - 111 °C, lit.^{220b} 110.5 - 111 °C.



Con derivados halogenados alílicos secundarios:



IV.2.h. HOMO-ACOPLAMIENTO DE EPOXI-ESTIRENOS:

²²⁰ (a) Pincock, J. A.; Wedge, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5587-5595. (b) Iida, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1: Org. & Bio-Org. Chem.* **1977**, 120-122.

Procedimiento de epoxidación de estirenos:

A una disolución de **125** (300 mg, 2.16 mmol) se añade 20 ml de DCM anhidro. Por otra parte, se disuelve AMCPB (348.65 mg, 2.02 mmol) en 19 ml de DCM anhidro y se añade a la disolución de partida en un baño de hielo y bajo atmósfera de argón. Pasadas 2 horas y 30 minutos, se para la reacción con ^tBuOMe y se lava 3 veces con NaHCO₃ y salmuera. Se deseca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida obteniéndose el producto **121**.

Procedimiento estequiométrico de acoplamiento de epoxi-estirenos mediante el empleo de Cp₂TiCl₂:

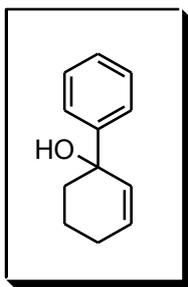
Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (1176 mg, 4.70 mmol) y Mn en polvo (1846 mg, 33.60 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (12 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución adquiere color verde. Entonces, el epoxi-estireno (4.16 mmol) se añade sobre la mezcla anterior de Cp₂TiCl₂ bajo un baño de hielo seco a -78°C. Pasados 45 minutos, la reacción se diluye con TBME y el crudo se filtra a vacío, lavando las aguas madres con HCl 1N y con salmuera. Por último, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente bajo presión reducida resolviendo el crudo por cromatografía de gel de sílice rindiendo un 87% global.

Procedimiento catalítico de acoplamiento de epoxi-estirenos mediante el empleo de Cl₂TiCl₂:

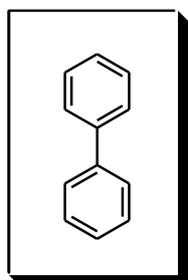
Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (193 mg, 0.78 mmol) y Mn en polvo (1705 mg, 31.05 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (6 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución adquiere color verde. Entonces, una disolución del epoxi-estireno correspondiente (3.88 mmol), 2,4,6-colidina (3.6 ml, 27.17 mmol) y TMSCl (2.7 ml, 15.52 mmol) en THF (5 ml), es añadida sobre la mezcla anterior de Cp₂TiCl₂ bajo un baño de hielo seco a -78°C. La mezcla se agita durante 45 minutos y a continuación, se añade gota a gota HCl 1N manteniendo la agitación 10 minutos más, se extrae con ^tBuOMe, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se

concentra a presión reducida. Finalmente, el crudo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice.

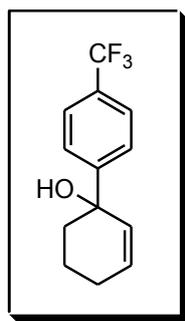
IV.3.Datos espectroscópicos de Compuestos



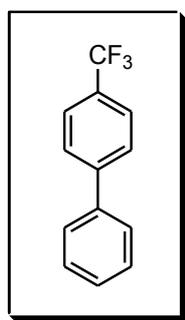
1,2,3,4-Tetrahydro-[1,1'-bifenil]-1-ol (1): ^1H RMN(500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.04 (dt, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.20–2.04 (m, 2H), 2.01–1.95 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.87 (td, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 1.84–1.75 (m, 1H), 1.67–1.59 (m, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 132.1, 130.7, 128.0, 126.8, 125.4, 72.2, 39.5, 25.0, 19.2. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Akai, S.; Hanada, R.; Fujiwara, N.; Kita, Y.; Egi, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4900-4903.



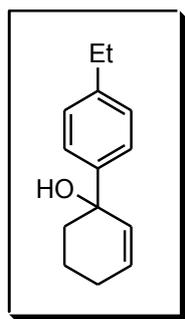
1,1'-Bifenilo (2): El procedimiento estándar fue seguido con un tiempo de reacción de 1 hora. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62–7.60 (m, 4H), 7.47–7.43 (m, 4H), 7.38–7.34 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 141.4, 128.9, 127.4, 127.3. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Vallee, F.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1514-1516.



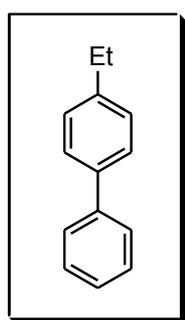
4'-(Trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-1-ol (3): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60 – 7.57 (m, 4H), 6.11–6.05 (dt, $J = 10.0$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 5.77–5.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.17–2.09 (m, 3H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.85–1.77 (m, 2H), 1.68–1.60 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 151.8, 131.4, 131.3, 129.4 – 128.5 (q, $J = 32.3$ Hz), 125.9, 124.9 – 124.8 (q, $J = 3.7$ Hz), 72.0, 39.4, 24.8, 18.9. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: McCubbin, J. A.; Hosseini, H.; Krokhn, O. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 959-962.



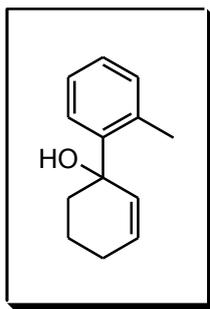
4-Trifluorometil-1,1'-bifenilo (4): El procedimiento estándar fue seguido con un tiempo duración de reacción de 3 horas. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 4H), 7.60 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 144.72 (q, $J = 1.4$ Hz), 139.76, 129.34 (q, $J = 31.9$ Hz), 128.97, 128.17, 127.41, 127.27, 125.69 (q, $J = 3.9$ Hz), 124.31 (q, $J = 270.5$ Hz). Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Althammer, A.; Born, R.; Mayer, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1004.



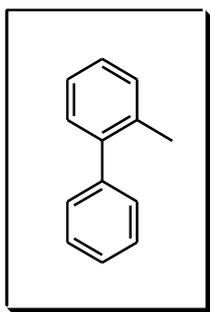
4'-Etil-1,2,3,4-tetrahydro-[1,1'-bifenil]-1-ol (5): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.03 (dt, $J = 10.0$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 2.66 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.19– 2.04 (m, 2H), 2.01– 1.96 (m, 1H), 1.88 (dt, $J = 10.5$ Hz, 3 Hz, 1H), 1.80– 1.76 (m, 1H), 1.66– 1.59 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 145.2, 142.9, 132.5, 130.5, 127.6 (2C), 125.6 (2C), 72.2, 39.6, 28.5, 25.1, 19.4, 15.7.



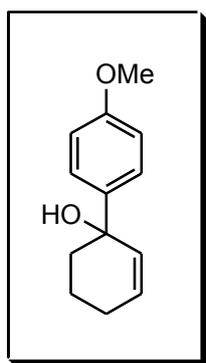
4-Etil-1,1'-bifenilo (6): El procedimiento estándar fue seguido con un tiempo duración de reacción de 1 hora. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ , 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.40-7.49 (m, 3H), 2.83 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 143.4, 141.2, 138.7, 128.8, 128.4, 127.2, 127.1, 127.0, 28.6, 15.7. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Iglesias, M. J.; Prieto, A.; Nicasio, M. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4318-4321.



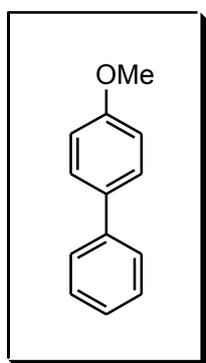
2'-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-1-ol (7): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (m, 1H), 7.18–7.12 (m, 3H), 6.00 (dt, $J = 3.0$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.20–2.00 (m, 3H), 1.94–1.89 (m, 1H), 1.86–1.78 (m, 1H), 1.67–1.60 (m, 1H) ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 144.8, 135.4, 133.2, 132.4, 130.1, 127.1, 126.8, 125.6, 72.8, 36.4, 25.0, 21.5, 19.3. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: McCubbin, J. A.; Hosseini, H.; Krokhin, O. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 959-962.



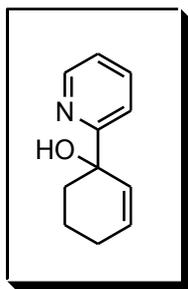
2-Metil-1,1'-bifenilo (8): El procedimiento estándar fue seguido con un tiempo duración de reacción de 1 hora. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39–7.30 (m, 3H), 7.27–7.22 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 142.32, 142.26, 135.7, 130.7, 130.1, 129.6, 128.5, 127.6, 127.2, 126.1, 20.1. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Vallee, F.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1514-1516.



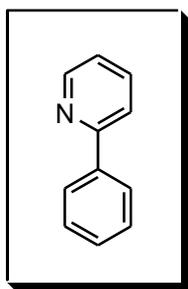
4'-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-1-ol (9): ^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.92 (dt, $J = 10.0, 3.7$ Hz, 1H), 5.71 (dt, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 3H), 1.57-1.51 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 158.3, 141.6, 133.5, 128.4, 126.7, 112.9, 70.8, 54.6, 39.9, 24.8, 19.1. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Li, J.; Tan, C.; Gong, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5370–5373.



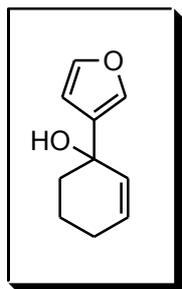
4-Metoxi-1,1'-bifenilo (10): ^1H RMN (500 MHz, CD_3Cl) δ 7.56–7.49 (m, 4H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99–6.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 140.8, 133.8, 128.7, 128.1, 126.7, 126.6, 114.2, 55.3. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Alacid, E; Nájera, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5011–5014



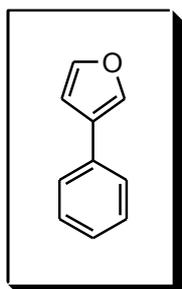
1-(Piridin-2-il)ciclohex-2-enol (11): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (bd, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.70 (dt, $J = 1,7$ 7.7 Hz, 1H), 7.36 (bd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 1.1, 4.9, 7.4$ Hz, 1H), 6.11 (ddd, $J = 2.9, 6.5, 10.0$ Hz, 1H), 5.70 (bd, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 147.4, 136.9, 131.8, 130.6, 122.1, 120.4, 71.3, 39.1, 25.0, 19.1.



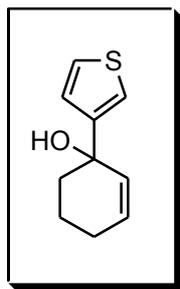
2-Fenilpiridina (12): El procedimiento estándar fue seguido con un tiempo duración de reacción de 1 hora. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (bd, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.02 (bd, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.74 (bd, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.54– 7.41 (m, 3H), 7.23 (bq, $J = 7.1$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 149.9, 139.6, 137.0, 129.2, 129.0, 127.2, 122.4, 120.9. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Zeng, J.; MingL. K.; Fan Duan, X. *Org. Lett.* **2013**, 5342-5345.



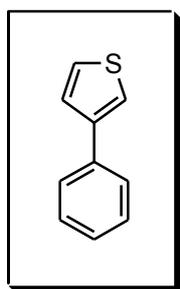
1-(Furan-3-yl)ciclohex-2-en-1-ol (13): ^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.48 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.10-1.50 (m, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 143.1, 138.8, 134.3, 133.2, 128.1, 109.2, 67.2, 38.1, 25.0, 19.2. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Li, J.; Tan, C.; Gong, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5370–5373.



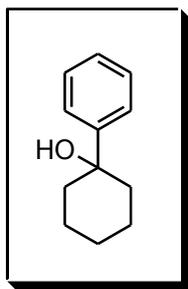
3-Fenilfurano (14): El procedimiento estándar fue seguido con un tiempo duración de reacción de 1 hora. ^1H RMN (500 MHz, CD_3Cl) δ 7.75 (s, 1H), 7.53- 7.49 (m, 3H), 7.39 (bt, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl) δ 143.6, 138.5, 132.4, 128.8, 127.0, 126.5, 125.9, 108.8. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002–5005.



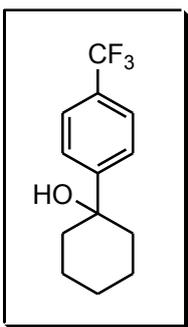
1-(Thiophen-3-yl)ciclohex-2-en-1-ol (15): IR: 2934, 2861, 1635, 1519, 1433, 1329, 1238, 1066, 1006, 818, 695 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 : 7.29 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 5.0, \delta\text{MHz}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) 3.5 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.88 (dt, $J = 10.1, 3.5$ Hz, 1H), 5.83 (bd, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H); ^{13}C RMN :154.5, 132.9, 128.4, 126.1, 123.8, 122.8, 70.2, 39.7, 24.7, 19.2. δ (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) HRMS (TOF MS ES+) m/z calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{S}$ 163.0581 [M-OH] $^+$, encontrada 165.0575.



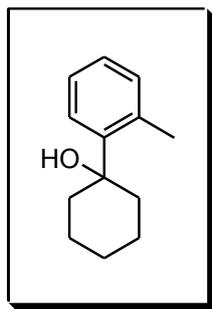
2-Feniltiofeno (16): ^1H RMN (300 MHz, CD_3Cl) δ : 7.70 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 2H), 7.46-7.32 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3Cl) δ : 144.7, 134.7, 129.2, 128.3, 127.8, 126.3, 125.1, 123.4. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Lois, S.; Flores, J. C.; Lère-Porte, J. P.; Serein-Spirau, F.; Moreau, J. J. E.; Miqueu, K; Sotiropoulos, J. M.; Baylère, P.; Tillard, M.; Belin. C. *Eur. J. Org.Chem.* **2007**, 4019–4031.



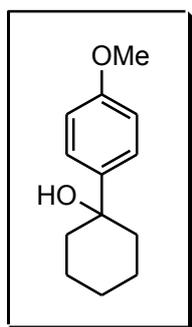
1-Fenilciclohexanol (17): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (bd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36 (bt, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26 (bt, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.90–1.62 (m, 7H), 1.57 (s, 2H), 1.36–1.26 (m, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 149.4, 128.2, 126.7, 124.5, 73.1, 38.8, 25.5, 22.2. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Akai, S.; Hanada, R.; Fujiwara, N.; Kita, Y.; Egi, M.; Maekawa, T.; Sekizawa, H.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7022–7026.



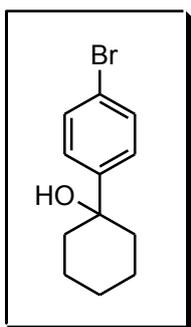
1-(4-(Trifluorometil)fenil)-ciclohexanol (18): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62–7.57 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 1.88–1.65 (m, 9H), 1.34–1.27 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 129.9–119.1 (q, $J = 2.7$ Hz), 129.8–128.5 (q, $J = 3.2$ Hz), 125.4–125.3 (q, $J = 3.8$ Hz), 125.3, 73.4, 38.9, 25.6, 22.2. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Rono, L. J.; Yayla, H. G.; Wang, D. Y.; Armstrong, M. F.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735–17738.



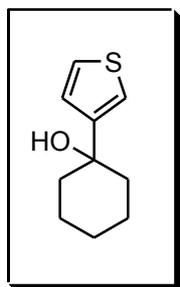
1-(2-Metilfenil)-ciclohexanol (19): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.43 (m, 1H), 7.19–7.13 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.02–1.64 (m, 8H), 1.53 (bs, 1H), 1.28 (qt, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 146.4, 136.8, 133.2, 127.2, 125.9, 125.6, 74.5, 37.6, 25.9, 22.7, 22.4 ppm. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Rono, L. J.; Yayla, H. G.; Wang, D. Y.; Armstrong, M. F.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735–17738.



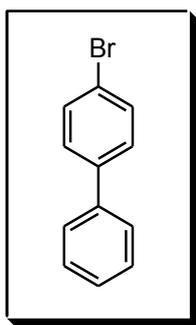
1-(4-Metoxifenil)ciclohexan-1-ol (20): ^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.47–7.43 (m, 2H), 6.88–6.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.91–1.65 (m, 7H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.36–1.26 (m, 1H) ppm; ^{13}C RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 158.1, 143.1, 125.8, 113.0, 71.7, 54.5, 39.0, 25.5, 22.0 ppm. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: L. J. Rono, H. G. Yayla, D. Y. Wang, M. F. Armstrong, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735–17738.



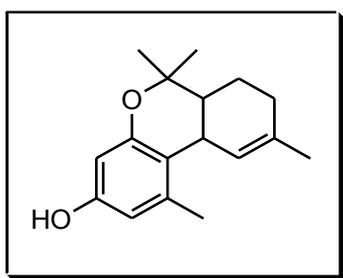
1-(4-Bromofenil)ciclohexanol (21): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (bd, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.82-1.62 (m, 9H), 1.34-1.24 (m, 1H) ppm; ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 148.5, 131.2, 126.5, 120.5, 72.9, 38.8, 25.4, 22.0 ppm. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Rono, L. J.; Yayla, H. G.; Wang, D. Y.; Armstrong, M. F.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735–17738.



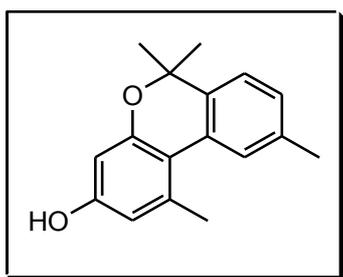
1-(Tiofen-3-il)ciclohexan-1-ol (22): IR: 3391, 2932, 2857, 1623, 1446, 1351, 1233, 1124, 1035, 994, 961, 845, 695 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.25 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 1.95–1.77 (m, 6H), 1.69–1.22 (m, 1H), 1.60–1.51 (m, 2H), 1.38–1.28 (m, 1H) ppm; ^{13}C RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 126.3, 122.9, 121.3, 71.1, 40.1, 25.4, 22.0 ppm. HRMS (TOF MS ES^+) m/z calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{S}$ 165.0738 $[\text{M}-\text{OH}]^+$, encontrada 165.0735.



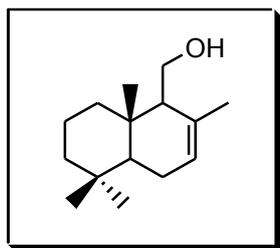
4-Bromo-1,1'-bifenilo (23): ^1H RMN (500 MHz, CD_3Cl) δ 1 : 7.58–7.54 (m, 4H), 7.47–7.42 δ H RMN (500 MHz, CDCl_3) (m, 4H), 7.37 (bt, $J = 7.4$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) :140.1, 140.0, 131.8, 128.9, 128.7, 127.6, 126.9, 121.5. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Felpin, F. X.;Fouquet, E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 863–868.



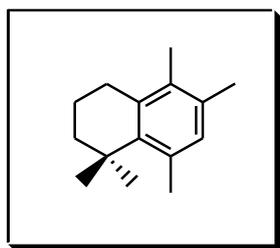
6a,7,8,10a -Tetrahidro- 1,6,6,9 -tetrametil- 6H - benzo [c] cromen - 3 - ol (24): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.80 (bs, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.70 (bt, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 154.3, 138.2, 134.0, 125.5, 116.6, 110.1, 101.9, 76.9, 46.7, 35.0, 30.9, 27.4, 25.2, 23.3, 21.2, 18.8.



1,6,6,9 - Tetrametil - 6H - benzo [c] cromen -3- ol (25): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (bs, 1H), 7.17 (d, $J= 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J= 7.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J= 2.6$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J= 2.6$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 155.3, 137.8, 136.5, 136.3, 129.4, 126.9, 126.0, 122.6, 116.6, 112.3, 103.0, 77.3, 26.7, 23.1, 21.5.

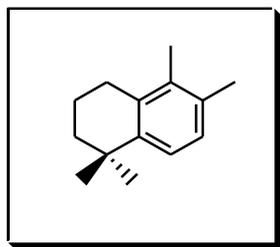


Drimenol (26): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.52 (bd, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.3, 5.0$ Hz, 1H), 2.03-1.80 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.61-1.37 (m, 4H), 1.18-1.00 (m, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 130.3, 121.5, 58.3, 54.7, 47.3, 39.5, 37.3, 33.5, 30.8, 30.3, 21.0, 19.5, 19.3, 16.2, 12.3. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Cortes, M.; Delgado, V.; Saitz, C.; Armstrong, V. *Nat. Prod. Commun.* **2011**, 6, 477.

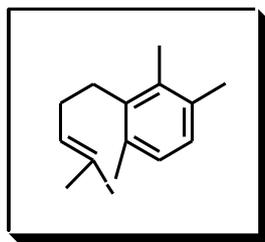


4,4,6,8,9-Pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (27): El procedimiento estándar se siguió con un tiempo de reacción de 5 horas. Los compuestos aromáticos se obtuvieron a través de cromatografía sobre gel de sílice en peso / peso de 20 % / AgNO_3 . IR (film) ν_{max} 3062, 2930, 2865, 1454, 1260, 841 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (s, 1H), 2.63 (t, $J= 6,5$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, H), 2.16 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.28 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 143.0, 134.6, 133.6, 132.2, 132.1, 125.6, 38.9, 33.8, 32.1 (2C), 28.6, 21.1, 19.9, 15.9, 15.7.

HRMS (ESI-TOF) m/z calculada para $C_{15}H_{23}$ $[M+H]^+$ 203.1722, encontrada 203.1799.

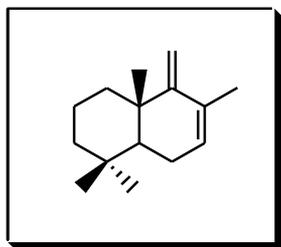


4,4,8,9-Tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (28): IR (film) ν_{max} 3064, 3008, 2937, 2885, 1482, 1455, 1382, 1260, 1066, 1031, 813 cm^{-1} ; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.37 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 143.6, 134.6, 134.5, 133.3, 127.4, 123.9, 38.7, 33.9, 32.1, 28.4, 20.5, 19.7, 15.3; HRMS (ESI-TOF) m/z calculada para $C_{14}H_{20}$ 188.1565 $[M]^+$, encontrada 188.1563.

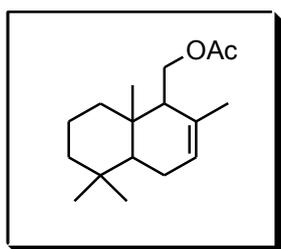


5-(2',3',6'-Trimetilfenil)-metilpent-2-eno (29): El procedimiento estandar se realizó en un periodo de tiempo de entre 3 a 40 horas, obteniendo una mezcla de compuestos que se analizó mediante RMN. La mezcla se separó mediante cromatografía en columna de silica gel/ $AgNO_3$ usando hexano como disolvente. IR (film) ν_{max} 3072, 3030, 2962, 2924, 2865, 1460, 1378, 804 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (s, 2 H), 5.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.28 (s, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 1.77 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.9; 134.5; 134.4; 133.6; 131.9; 127.4; 127.3; 124.2; 30.3; 28.0; 25.7;

20.8; 20.0; 17.6, 15.4. LRMS m/z calculada para C₁₅H₂₂ 202.1722 [M]⁺, encontrada 202.1718.



Drima-7, 9(11)-dieno²²¹(30a): A una solución de anhídrido triflico (1,4 ml) en piridina seca (32 ml) se añadió una solución de drimenol (**30a**) (400 mg, 1,8 mmol) en piridina (32 ml gota a gota) a 0°C. Después de 40 min (TLC analysis), la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo-agua, se extrajo con t - BuOMe (200 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (200 ml) y salmuera (200 ml) y después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía (gel de sílice, hexanos) para dar **30a** (exo) y **30b** (endo) (43 %)

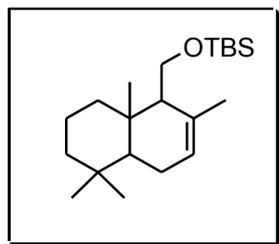


Acetato de drimenilo (31)²²²: I.R.1740:1254 cm⁻¹. ¹H-RMN (d): 0,85(s, 3H, CH₃); 0,94(s, 3H, CH₃); 0,94(s, 3H, CH₃); 0,98(s, 3H, CH₃); 1,7(s, 3H, CH₃); 2,06(s, 3H, CH₃CO), 4,16 y 4,29(2H, parte AB de sistema ABX, JAB = 11,7Hz, JAX 5,8 Hz, JBX 3,9 Hz, H-C11); 5,42 y 5,5(2H, parte AB de sistema ABXY, JAB = 10,1 Hz, JAX = 2,6 Hz, JAY = , JBX = 5,4 Hz, JBY = 1,8 Hz, H-C2 y H-C3); 5,5(s.a., 1H, H-C7); ¹³C-RMN (d):

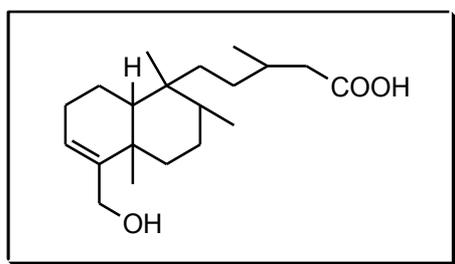
²²¹ Nozawa, M. *Tetrahedron Asymmetry*. **2000**, *11*, 1375-1388.

²²² Cortes, M.; Ramirez, H.; Aranda, Y. G. *Bol. Soc. Chil. Quím.* **1999**, *44*, 4.

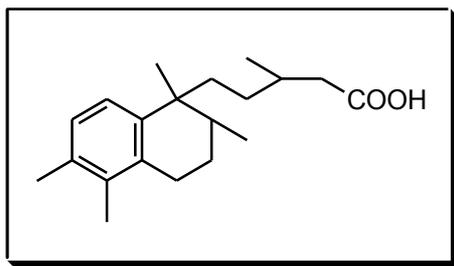
14,8(C-15); 21,3(C-17); 21,8(C-12), 24(C-6), 25(C-14); 32,2(C-13); 34,1(C-10); 34,6(C-4), 39,1(C-1); 46,4(C-5); 52,1(C-9); 63,4(C-11); 120,8(C-2); 123,6(C-7); 132,3(C-8); 137,8(C-3); 171,2(C-16).



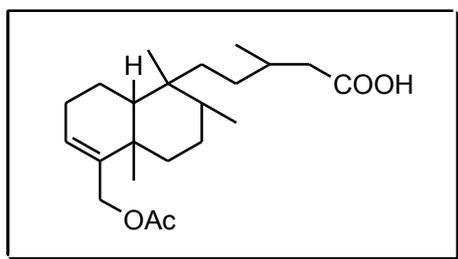
Tert-butyl dimetil silil drimenol (32): ^1H RMN δ 5.44 (s, 1 H, =CH), 3.76 (dd, J = 10, 3.2 Hz, 1 H, CH₂O), 3.60 (t, J = 10, 6 Hz, 1 H, CH₂O), 1.95-1.00 (a series de m, 10 H), 1.73 (s, 3 H, Me), 0.8 (s, 12 H, t-Bu & Me), 0.85 (s, 3 H, Me), 0.80 (s, 3 H, Me), 0.04 (s, 3 H, Me), 0.03 (s, 3 H, Me). ^{13}C RMN δ 134.6, 122.7, 61.2, 57.2, 50.2, 42.4, 40.0, 36.2, 33.6, 33.2, 26.1, 23.9, 22.3, 22.2, 19.1, 18.3, 14.9, -5.2, -5.3. HRMS calc para C₂₁H₄₁O₂Si (M + H) 337.2928, encontrada 337.2939. H) 337.2928, encontrado 337.2939.



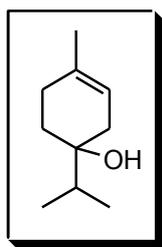
(+)-18-Hidroxi-cis-clerodan-3-eno-15-oico ácido (33): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Kalpoutzakis, E.; Aligiannis, N.; Nektarios, A.; Skaltsounis, A.; Mitakou, S. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 316-319.



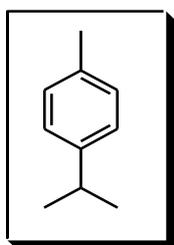
5- (1,2,3,4-tetrahydro- 1,2,5,6 - tetrametilnaftalen - 1 - il) -3 metilpentanoico (34): $[\alpha]_{20}^D = +4.2$ (c 0.8, CH_2Cl_2), IR (film): 3426, 2959, 2926, 2871, 1706, 1458, 1299, 813 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.71 (dt, $J = 17.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.57 (ddd, $J = 17.0, 10.0, 6.6$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 15.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (dd, $J = 15.0, 8.7$ Hz, 1H), 1.88-1.57 (m, 7H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 142.3, 135.3, 134.5, 133.2, 127.6, 124.0, 41.1, 40.3, 37.6, 32.9, 31.0, 31.0, 27.2, 27.0, 26.1, 20.6, 19.9, 16.1, 15.3; HRMS (ESI-TOF) m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2$ 303.2319 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrada 303.2324



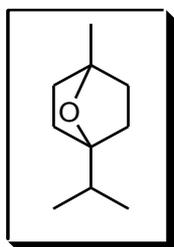
Ácido 5-(5-(Acetoximetil)-1,2,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il)-3-metilpentanoico (35): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: A. Kolocouris, A.; Mavromoustakos, T.; Demetzos, C.; Terzis, A.; Grdadolnik, S. G. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 837-840.



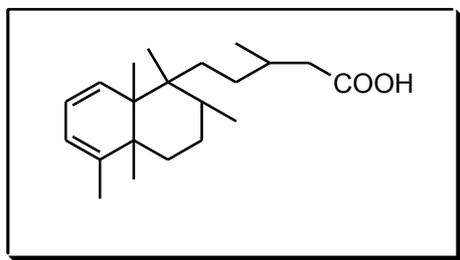
Terpinen-4-ol (36): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Ravindranath, B.; Srinivas, P. Indian Pat. Appl. (1982).



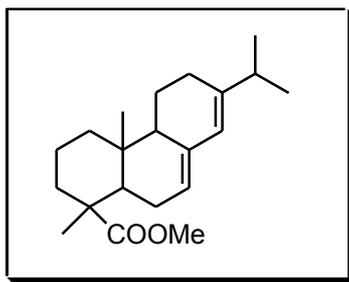
p-Cimeno (37): A partir de terpinen-4-ol (36), el procedimiento estándar fue seguida con un tiempo de reacción de 1 hora . A partir de limoneno, el procedimiento estándar fue seguido con un tiempo de reacción de 45 min. Comercialmente disponible.



1-Isopropil-4-metil-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano (38): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Carr, Graham; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry* (1972-1999)

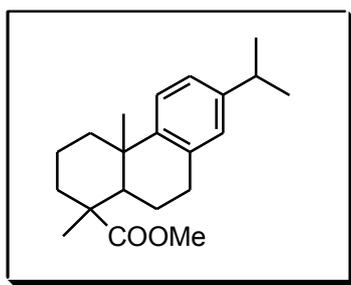


Ácido 3-metil-5-(1,2,4a,5,8a-pentametil-1,2,3,4,4a,8a-hexahidronaftalen-1-il)pentanoico (39): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: De Pascual Teresa, J.; Urones, J. G.; Herrero, J. A. *An. Quim.* **1978**, 74, 476–480.

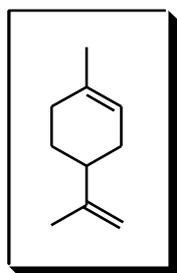


Abietato de metilo (40): ^{223}IR (película): $\nu_{\text{máx}}$: 897, 1150, 1230, 1250, 1390, 1460, 1730, 2960 cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.77 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.23–1.56 (m, 11H), 1.25–1.18 (m, 6H), 1.02–1.00 (m, 7H), 0.80 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 179.20, 145.52, 135.74, 122.56, 120.84, 52.06, 51.15, 46.81, 45.32, 38.55, 37.33, 35.11, 34.75, 27.70, 25.90, 22.69, 21.64, 21.08, 18.36, 17.24, 14.26 ppm. MS (EI): m/z 317.6, $[\text{M} + \text{H}^+]$; 339.6, $[\text{M} + \text{Na}^+]$.²²³

²²³Wang.H.; Liu.B.; Liu.X.; Zhang.J.; Xia. M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1190-1196.

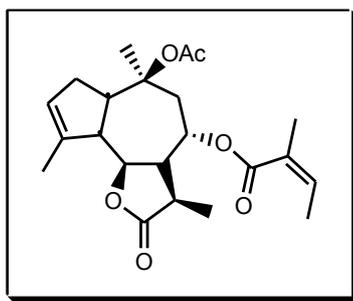


Dehidroabietato de metilo (41): ^{224}IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$: 2928, 1720, 1250 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 6H, H-16 y H-17), 1.23 (s, 3H, H-20), 1.27 (s, 3H, H-19), 1.38-1.90 (m, 6H, H-2_{ax}/H-2_{eq}, H-3_{ax}/H-3_{eq}, H-6_{ax}/H-6_{eq}), 1.40-1.60 (m, 1H, H-1_{ax}), 2.24 (dd, 1H, $J_{\text{H}5_{\text{ax}}-\text{H}6_{\text{ax}}} = 12.5$ Hz y $J_{\text{H}5_{\text{ax}}-\text{H}6_{\text{eq}}} = 2.2$ Hz, H-5), 2.31 (dl, 1H, $J_{\text{H}1_{\text{ax}}-\text{H}1_{\text{eq}}} = 14.0$ Hz, H-1_{eq}), 2.76-2.92 (m, 3H, H-7_{ax}/H-7_{eq}, H-15), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 6.88 (sl, 1H, H-14), 7.01 (dd, 1H, $J_{\text{H}12-\text{H}11} = 8.0$ Hz y $J_{\text{H}12-\text{H}14} = 1.8$ Hz, H-12), 7.16 (d, 1H, $J_{\text{H}11-\text{H}12} = 8.0$ Hz, H-11) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 179.3 (C-18), 147.4 (C-9), 146.2 (C-13), 135.0 (C-8), 127.2 (C-14), 124.4 (C-11), 124.2 (C-12), 52.0 (-OCH₃), 48.1 (C-4), 45.4 (C-5), 38.5 (C-1), 37.4 (C-10), 37.2 (C-3), 33.8 (C-15), 30.3 (C-7), 25.3 (C-20), 24.2 (C-16 y C-17), 22.1 (C-6), 18.9 (C-2), 16.9 (C-19) ppm.

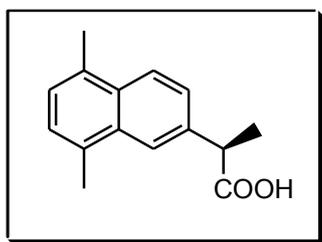


Limoneno (42): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Alex R. Jurgens; James D. McChesney, *J. Magn Reson Chem.* **1990**, *28*, 181-184.

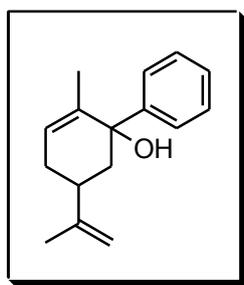
²²⁴Gigante. B.; Santos. L.; Marcelo-Curto. M, *J. Magn Reson Chem.* **1990**, *33*, 318.



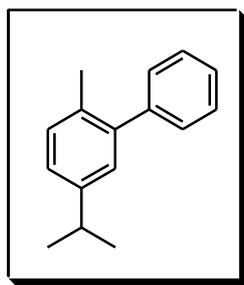
10-Acetoxy-8-angeloiloxi-guai-3-en-6,12-olida (43): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Arteaga, P. *Phytochemistry*. **1994**, *37*, 1351–1358.



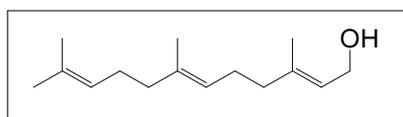
Naproxen análogo (44): [IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 3020, 29323, 2858, 1705, 1458, 1229, 1050, 832 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 179.3, 135.8, 134.1, 133.7, 131.6, 131.4, 127.9, 125.7, 125.1, 124.4, 122.8, 40.8, 22.2, 19.7, 18.1 ppm. HRMS (ESI-TOF) m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 227.1078 $[\text{M}-\text{H}]^+$, encontrada 227.1072.



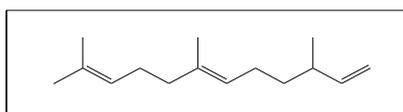
6-Metil-3-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-1-ol (45): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Amongero, M. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1017-1036.



5-Isopropil-2-metil-1,1'-bifenilo (46): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Klages, A. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1907**, *40*, 2360-73.

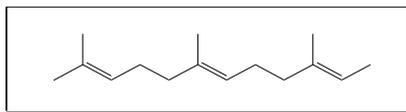


E, E-Farnesol (47): disponible comercialmente.

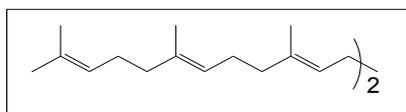


(E) -3,7,11 - Trimetildodeca - 1,6,10 - trieno (48): ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5.71 (dd, $J=6.9$ Hz, 9.7 Hz, 1H), 5.70 (ddd, $J=7.2$ Hz, 10.0 Hz, 17.4 Hz, 1H), 5.08-5.14 (m, 2H), 4.98 (bs 1H), 4.96 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.95 (br d, = 9.7 Hz, 1H), 4.92 (br d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.13 (sept, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.05-2.10 (m, 4H), 1.96-2.01 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.30-1.36 (m, 2H), 1.00 (d, J

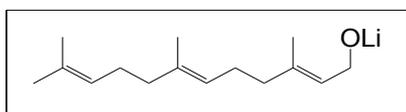
=7.0 Hz, 3H) and 0.98 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ 144.7, 134.8, 131.2, 124.5, 124.4, 112.4, 39.7, 37.3, 36.7, 26.6, 25.7, 25.6, 20.1, 17.6 and 15.9 ppm; HRFABMS: calculada $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{Na}$ [M + Na] 229.1932, encontrada 229.1930.



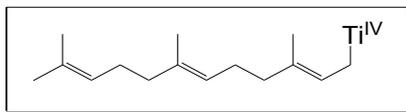
(6E,10E)-2,6,10-Trimetildodeca-2,6,10-trieno (49): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.22 (q, $J = 7.0$ Hz), 5.11 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 9H) and 1.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135.7, 134.9, 131.2, 124.4, 124.3, 118.2, 39.71, 39.71, 26.73, 26.61, 25.68, 17.66, 15.95, 15.64 and 13.33 ppm; HRFABMS: calculada $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{Na}$ [M + Na] 229.1932, encontrada 229.1928.



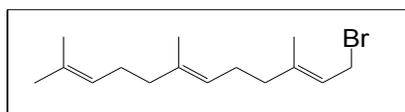
Escualeno (50): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.17-5.03 (m, 6H), 2.10-1.90 (m, 20H), 1.67 (s, 6H) and 1.58 (18H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 135.2, 135.0, 131.3, 124.5, 124.4, 124.3, 39.8, 28.3, 26.8, 26.7, 25.8, 17.8 and 16.1 ppm; HRFABMS: calculada $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{Na}$ [M + Na] 433.3811, encontrada 433.3813.



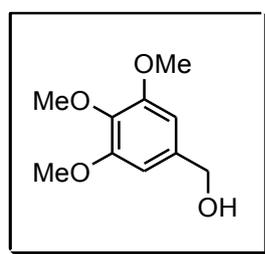
Compuesto (51): Compuesto intermedio.



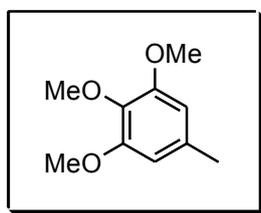
Compuesto (52): Compuesto intermedio



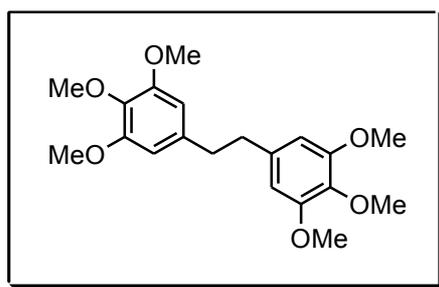
Bromuro de farnesilo (53): Disponible comercialmente.



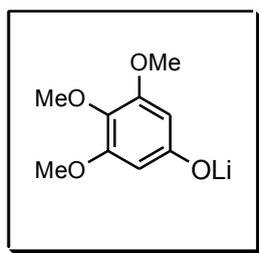
3,4,5-Trimetoxibencil alcohol (54): IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3401, 2942, 1594, 1505, 1460, 1424, 1331, 1237, 1128, 1058, 1009, 830 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.61 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.79 (s, 6 H), 3.76 (s, 3 H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.1 (C), 137.0 (C), 136.9 (C), 103.6 (CH), 65.0 (CH_2), 60.8 (CH_3), 56.0 (CH_3) ppm. EI-MS: m/z = 198 [M] $^+$.



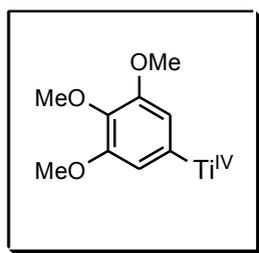
1,2,3-Trimetoxi-5-metilbenceno (55): IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2994, 2939, 2836, 1589, 1507, 1465, 1414, 1331, 1238, 1182, 1127, 1011, 968, 812, 778 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.39 (2H,s), 3.84 (6H, s), 3.82 (3H, s), 2.31 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.8, 135.5, 133.4, 105.7, 60.6, 55.7, 21.6 ppm.



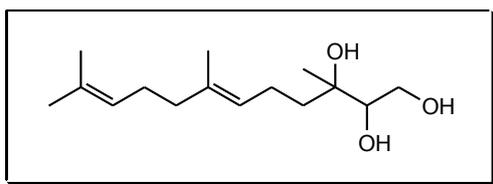
1,2-Bis(3,4,5-trimethoxyfenil)etano (56): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.85 (4H, s, 2CH₂), 3.83 (18H, s, 6CH₃), 6.36 (4H, s, 4_ArH) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 38.4 (2CH₂), 56.0 (6CH₃), 105.3 (4ArCH), 136.1(2ArC), 137.3, 153.0 (6ArCO). EI-MS: m/z = 362 (Mp, 32%), 181 (100).



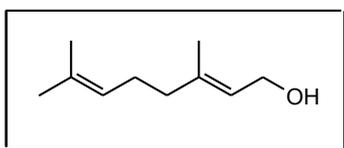
3,4,5-Trimetoxifenolato de litio (57): Compuesto intermedio



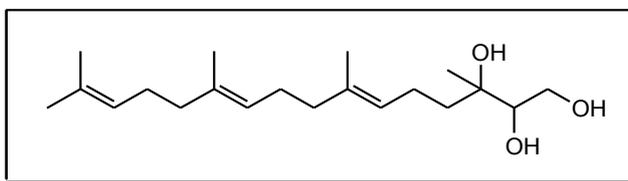
Cloruro de biseiclopentadienil,(3,4,5-Trimetoxifenil)titanio(IV) (58):
Compuesto intermedio



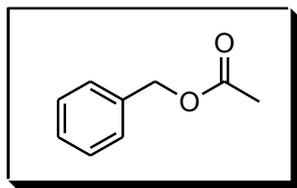
6,10-Dodecadiene-1,2,3-triol,3,7,11-trimethyl (59): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz): $\delta = 5.24-5.05(m, 2H)$, $3.75(m, 2H)$, $3.54(m, 1H)$, $2.05(m, 6H)$, $1.68(s, 3H)$, $1.64(s, 3H)$, $1.61(s, 3H)$, $1.19(s, 3H)$, $1.4(m, 2H)$. $^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz): $\delta = 136.2$, 135.7 , 131.5 , 127.8 , 127.4 , 126.9 , 76.3 , 75.9 , 63.6 , 39.8 , 37.1 , 26.5 , 26.1 , 25.9 , 24.3 , 23.1 , 19.3 , 17.2 . MS (EI): $m/z = 257.2105$ ($[\text{M}+1]^+$). S20HRMS: $m/z = 257.2105$ $[\text{M}]^+$ Calculada $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_3$: 256.2117



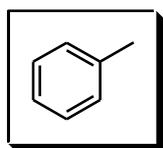
Geraniol (60): Disponible comercialmente.



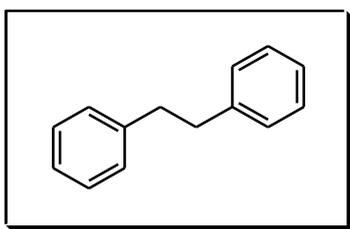
(6E, 10E) 3,7,11,15-Tetramethylhexadeca-6,10,14-trieno-1,2,3-triol (61): $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz): $\delta = 5.25-5.03(m, 3H)$, $3.77(m, 2H)$, $3.53(m, 1H)$, $2.05(m, 10H)$, $1.69(s, 3H)$, $1.66(s, 3H)$, $1.63(s, 3H)$, $1.61(s, 3H)$, $1.19(s, 3H)$, $1.4(m, 2H)$. $^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz): $\delta = 136.2$, 135.7 , 131.5 , 127.8 , 127.4 , 126.9 , 76.3 , 75.9 , 63.6 , 39.8 , 37.1 , 26.5 , 26.1 , 25.9 , 24.3 , 23.1 , 19.3 , 17.2 . HRMS: $m/z = 325.2749$ ($[\text{M}+1]^+$) Calculada $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_3$: 325.2743.



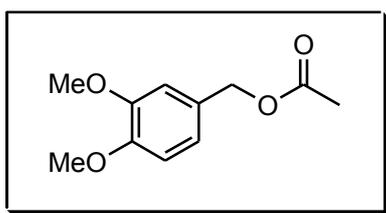
Acetato de bencilo (63): ¹H-RMN (400 MHz): δ= 7.38-7.34 (*m*, 5 H), 5.12 (*s*, 2 H), 2.11 (*s*, 3 H) ppm. ¹³C-RMN (100MHz): δ= 170.8, 135.9, 128.5, 128.2, 128.2, 66.3, 21.0 ppm. MS (EI): *m/z* = 150 ([M]⁺).S20HRMS: *m/z* = [M]⁺ Calculada para C₉H₁₀O₂: 150.0681, encontrada 150.0681.



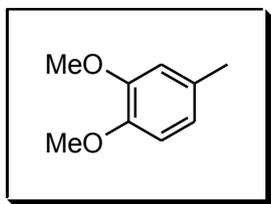
Tolueno (64): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Baldwin, John E. *Organic Letters*. **2002**, 4, 3305-3307.



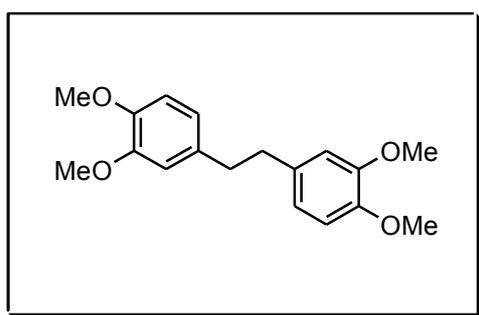
1,2-Difeniletano (65): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Black, Phillip J. *Eur. J. Org.Chem.* **2006**, 19, 4367-4378



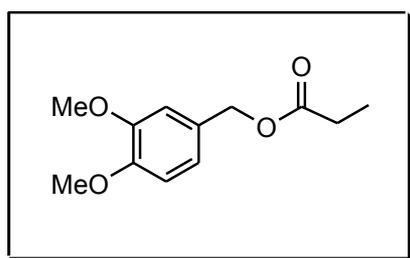
Acetatode 3,4-dimetoxibencilo (66): ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) $\delta=2.08$ (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.83-6.93 (m, 3H) ppm; ^{13}C RMN (100MHz, CDCl_3) $\delta = 21.3, 56.1, 66.7, 111.2, 112.1, 121.6, 128.6, 149.2, 149.4, 171.2$ ppm.



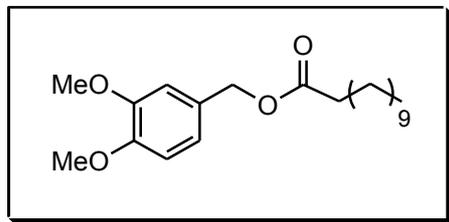
1,2-Dimetoxi-4-metilbenceno (67): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta= 2.32$ (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.69–6.81 (m, 3H_{Ar}) ppm. ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta= 21.1, 55.9, 56.1, 111.5, 112.7, 120.9, 130.5, 147.0, 148.9$ ppm. EI-MS: $m/z = 152$ (M^+), 137, 109, 91, 77, 65.



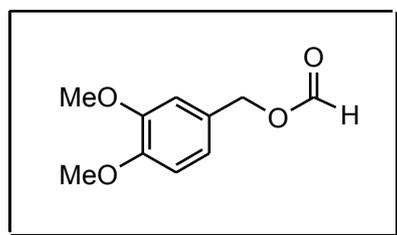
1,2-Bis(3,4-dimetoxifenil)-etano (68): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.12$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 12H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.4$ (2), 148.7 (2), 124.7 (2), 115.7 (2), 114.2 (2), 111.1 (2), 88.0 (2), 55.9 (4) ppm. EI-MS: $m/z = 299$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (ESI) m/z 299.1270 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (299.1270 calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4+\text{H}$).



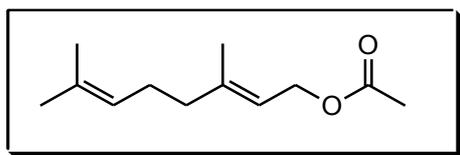
Propionato de 3,4-dimetoxibencilo (69): ^1H RMN (300 MHz, cdCl_3) δ = 7.04 – 6.69 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 3.88 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 1.34 – 1.15 (m, 4H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.



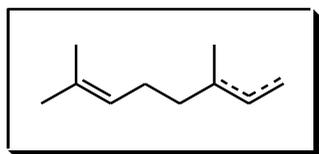
Dodecanoato de 3,4-Dimetoxibencilo (70): Disponible comercialmente



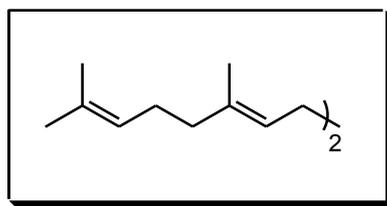
Formiato de 3,4-dimetoxibencilo (71): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Tieqiang, *Z.Chem. Commun.* **2009**, 41, 6249-6251.



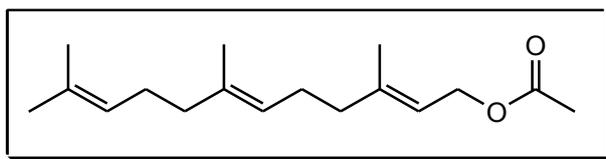
Acetato de geranilo (72): ^1H RMN (CDCl_3 ; 400 MHz) δ = 1.61 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.08–2.15 (4H, m), 4.60 (2H, d, J = 7 Hz), 5.09 (1H, t, J = 7 Hz), 5.35 (1H, t, J = 7 Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 ; 100 MHz) δ = 171.5, 142.6, 132.2, 124.5, 118.6, 61.8, 39.9, 26.7, 26.1, 21.4, 18.1, 16.8; ν_{max} (film)/ cm^{-1} (neat) 2968, 2919, 2857, 1739, 1443, 1365, 1227, 1021, 953 and 607; MS (EI) m/z 196 (M^+); HRMS (ES, NH_3) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ 214.1802, encontrada ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ 214.1802.



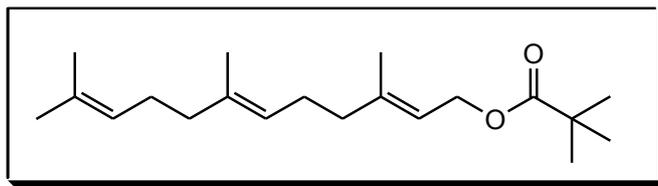
3,7 Dimetoxilocta-1,6-dieno (73): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.98 (d, 3H, C10H₃, 3J₁₀₋₃ = 6.7); 1.25–1.35 (m, 2H, C4H₂); 1.61 (s, 3H, C8H₃); 1.67 (m, 3H, C9H₃); 2.05–2.25 (m, 3H, C5H₂ C3H); 5.08–5.15 (m, 1H, C6H); 4.91 (d, 1H, C1HH, 3J₁₋₂ = 11.0); 5.00 (d, 1H, C1HH, 3J₁₋₂ = 18.0); 5.69 (ddd, 1H, C2H, 3J₂₋₁ = 18.0, 3J₂₋₁ = 11.0, 3J₂₋₃ = 5.0). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): : 17.60 (C8), 20.18 (C10), 25.70 (C9), 36.84 (C4), 26.61 (C5), 37.44 (C3), 112.50 (C1), 125.18 (C6), 131.25 (C7), 144.77 (C2).



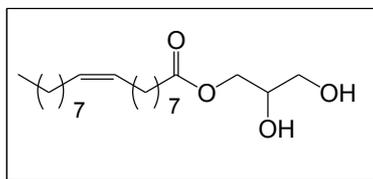
(6E,10E)-2,6,11,15-Tetrametilhexadeca-2,6,10,14-tetraeno (74): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Diéguez, H.; López, A.; Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Dobado, J. A.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254 – 259.



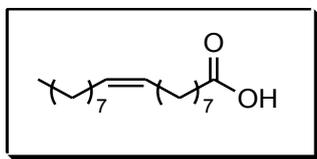
Acetato de farnesilo (75): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (td, $J = 1.2, 7.1, 1\text{H}$), 5.09 (ddd, $J = 1.7, 5.3, 6.8, 2\text{H}$), 4.58 (d, $J = 7.1, 2\text{H}$), 2.20 – 2.06 (m, 5H), 2.05 (s, 3H), 2.04 – 1.92 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 142.5, 135.7, 131.5, 124.5, 123.8, 118.4, 61.6, 39.9, 39.7, 26.9, 26.3, 25.9, 21.2, 17.9, 16.7, 16.3.



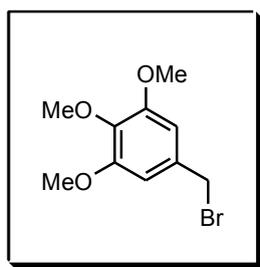
Pivalato de (2E,6E)-3,7,11-Trimetildodeca-2,6,10-trien-1-ilo (76): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Abraham, W. R. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **1993**,9,319-22.



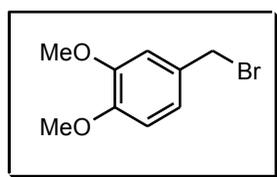
Dimodan (77): Disponible comercialmente.



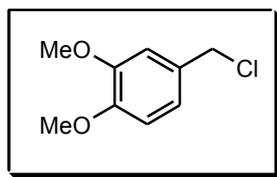
Ácido oleico (78): Disponible comercialmente.



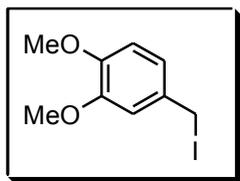
Bromuro de 3,4,5-trimetoxibenzilo (79): IR (KBr): 2940, 2837, 1589, 1506, 1463, 1424, 1329, 1244, 1207, 1125, 989, 830, 780, 664, 596, 545 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.54 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 3.80 (s, 6 H), 3.77 (s, 3 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 153.2 (C), 138.1 (C), 133.1 (C), 106.1 (CH), 60.9 (CH_3), 56.2 (CH_3), 34.4 (CH_2). EI-MS: m/z = 262 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 181 [$\text{M} - \text{Br}$] $^+$.



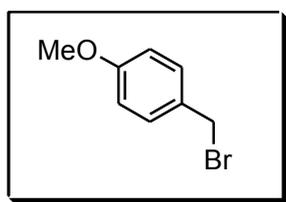
Bromuro de 3,4-Dimetoxibenzilo (80): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.96-6.93 (m, 1 H), 6.90 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 4.50 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.3, 149.1, 130.3, 121.6, 112.1, 111.1, 55.9, 34.4 ppm.



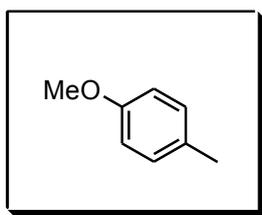
Cloruro de 3,4-dimetoxibenzilo (81): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.94-6.88 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ = 149.1, 149.0, 129.9, 121.0, 111.6, 110.9, 55.8, 55.8, 46.6 ppm.



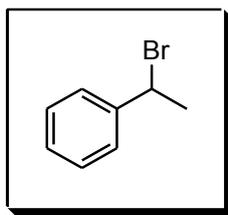
Ioduro de 3,4-dimetoxibenzilo (82): ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ = 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (s, 2H, CH_2I), 6.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, 6-H), 6.93 (s, 1H, 3-H), 6.99 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H, 5-H) ppm. ^{13}C RMN (50M Hz, CDCl_3) δ = 7.6 (t, CH_2), 56.3 (q, OCH_3), 111.5 (d, C-3), 112.2 (d, C-6), 121.5 (d, C-5), 132.1 (s, C-4), 149.2 (s, C-1), 149.4 (s, C-2) ppm.



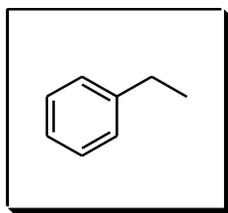
Bromuro de 4-Metoxibenzilo (83): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.81 (s, 3H, OMe), 4.53 (s, 2H, CH_2Br), 6.90 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H, aromatico H), 7.35 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H, aromatico H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 33.9, 55.0, 113.9, 129.7



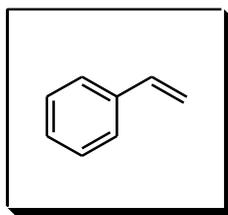
4-Metoxitolueno (84): IR (KBr) 3000, 2940, 2820, 1610, 1505, 1455, 1290, 1170, 1030, 805 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.78 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2 H), 6.78 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H).



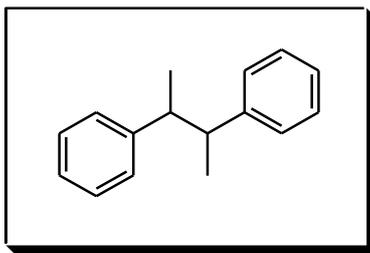
1-Bromoetil benceno (85): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.487.28 (m, 5H, ArH), 5.25 (q, J = 6.9 Hz, 1H, ClCH), 2.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 143.3, 128.7, 128.4, 126.9, 49.6, 26.9 ppm.



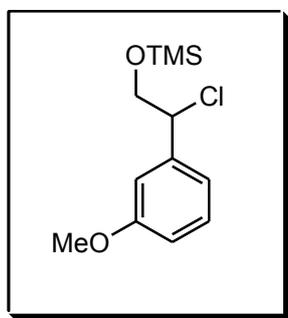
Etil benceno (86): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Ratheesh Kumar, Venugopal. *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52, 3102-3105.



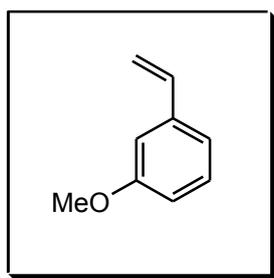
Estireno (87): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Itoh, Kuniaki. *Helvetica Chimica Acta*. **2004**, 87, 292-302.



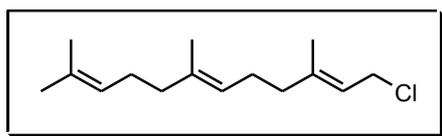
2,3-difenilbutano (88): Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Yungwan, K. *Macromolecules*. **2004**, *37*, 4434-4440.



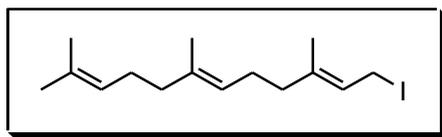
2-Cloro-2-(3-metoxifenil)-1-trimetilsililoxietano (89): Se diluyó óxido de 3 - metoxiestireno (1,5 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó a 0 °C tras 5 min, luego se añadió TMSCl (1.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 min (seguimiento por TLC) . Después se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con HCl ac. saturada de NaHCO₃ y salmuera, se concentraron a presión reducida para proporcionar el correspondiente derivado de cloro **89** que se utilizó posteriormente sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Knipe, A. C. *Phys. Org. Chem.***1973**, *5*, 589–595.



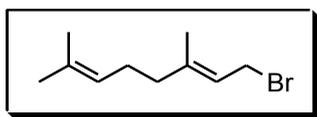
3-Metoxiestireno (90): De acuerdo con el método general descrito para la deshalogenación de reducción mediada por Ti, el producto bruto resultante de la reacción de **89** se purificó por cromatografía en columna (hexano / t- BuOMe , 20 : 1) en gel de sílice para producir **90** , siendo el rendimiento calculado a partir de las integrales ^1H RMN y la comparación con estándares comerciales.



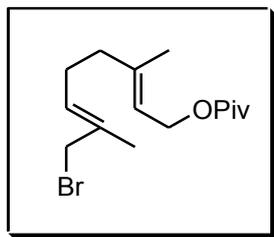
Cloruro de farnesilo (91): Disponible comercialmente.



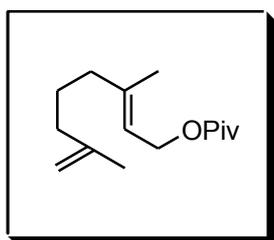
Ioduro de farnesilo (92): Disponible comercialmente.



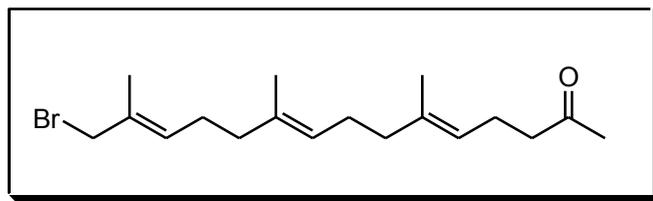
Bromuro de geranilo (93): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): dH (400 MHz, CDCl_3) 8.07 (s, 1H, N]CH), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.30–7.26 (m, 3H), 4.95–4.90 (m, 2H), 3.83 (dd, $J_{\text{H}} 8.3, 5.4$ Hz, 1H, H2), 3.63 (s, 3H, OMe), 2.52–2.48 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).



Pivalato de (2E, 6E)-8-bromo-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ilo (94): Siguiendo el método del procedimiento general para la bromación alcoholes, se obtuvo el compuesto **94** a partir de (2E, 6E) pivalate -8 -hidroxi- 3,7 - dimetilocta - 2,6 -dien- 1 - ilo y posteriormente usó sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Diéguez, H.; López, A.; Domingo, V.; Arteaga, J. F.; Dobado, J. A.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Barrero, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254 – 259.

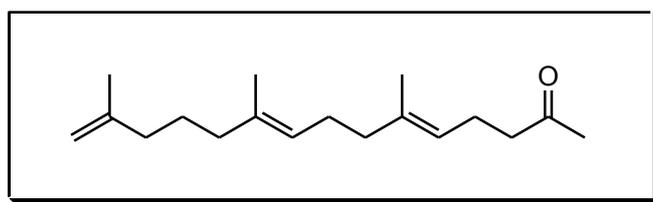


Pivalato de 3,7-dimetilocta-2,7-dien-1-ilo (95): De acuerdo con el procedimiento general de reducción de deshalogenación mediada por Ti, el compuesto **95** se obtuvo después de someter el producto bruto de reacción resultante a purificación por cromatografía en columna (hexano / *t*- BuOMe , 8 : 1 , 6 : 1) sobre gel de sílice · ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ =5,32 (t, *J* = 7.0 Hz , 1H), 4,70 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,55 (qt, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1,18 (s, 9H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 178.5, 145.7, 141.7, 118.8, 109.9, 61.3, 38.9, 38.8, 37.2, 27.2 (3C), 25.4, 22.3, 16.3 ppm.

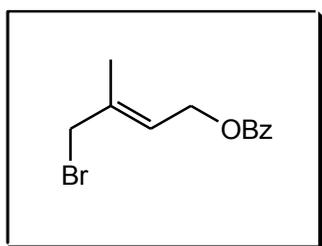


(5E,9E,13E)-15-Bromo-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona (96):

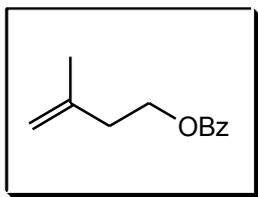
Siguiendo el método del procedimiento general para la bromación de alcoholes, el compuesto **96** se obtuvo a partir de (5E,9E,13E)-15-hidroxi-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona- y posteriormente sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Reddy, P.; Urban, S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1441–1446.



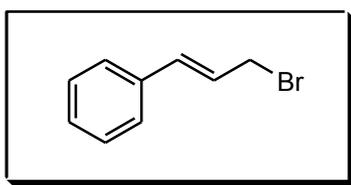
(5E, 9E) -6,10,14- trimetilpentadeca-5,9,14-trien-2-ona (97): De acuerdo con el procedimiento general de reducción de deshalogenación mediada por Ti, se obtuvo el compuesto **97** después de someter el producto bruto de reacción resultante a purificación por cromatografía en columna (hexano / *t*-BuOMe , 6 : 1 , 3 : 1) sobre gel de sílice . ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 4,96 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 2,33 (t, *J* = 7.4 Hz , 2H), 2,15 (t, *J* = 7.4 Hz , 2H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 7.4 Hz , 2H), 1,85 (m, 6H), 1,59 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H) , 1,39 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 208.7, 145.9, 136.2, 134.9, 124.1, 122.5, 109.7, 43.7, 39.6, 39.2, 37.3, 29.8, 26.4, 25.9, 22.4, 22.3, 15.9, 15.8 ppm. HRFABMS (m / z): [M + H]⁺ calculada para C₁₈H₃₀ONa 285,2194 285,2191 encontrada.



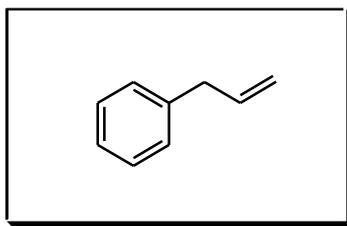
Benzoato (E)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo (98): Siguiendo el método del procedimiento general para la bromación alcoholes, el compuesto **98** se obtuvo a partir de (E) benzoato-4-hidroxi-3-metilbut-2-en-1-ilo y utilizó posteriormente sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Garner, A. L.; Koide, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5235–5238.



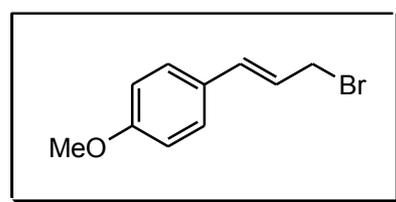
3-Metilbut-3-en-1-ilo benzoato (99): De acuerdo con el procedimiento general de reducción de deshalogenación mediada por Ti, el compuesto **99** se obtuvo después de someter el producto bruto de reacción resultante a purificación por cromatografía en columna (hexano/*t*-BuOMe, 8:1, 4:1) sobre gel de sílice. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.03 (dd, *J* = 1.1 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.55 (tt, *J* = 1.1 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.43 (br t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.84 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ = 166.5, 141.7, 132.8, 129.5, 128.3, 112.4, 63.1, 29.6, 14.1 ppm. HRFABMS (*m/z*): [M + H]⁺ calculada para C₁₂H₁₄O₂Na 213.0891 encontrada 213.0888



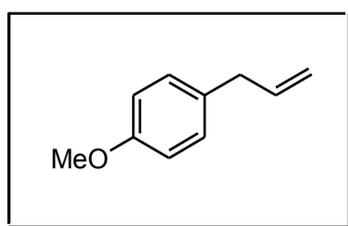
(E)-(3-bromoprop-1-en-1-ilo) benceno (100): Siguiendo el método del procedimiento general para la bromación alcoholes, **100** se obtuvo a partir de alcohol de cinamilo disponible en el mercado y se utiliza posteriormente sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Alajarin, M.; Cabrera, J.; Sanchez-Andrada, P.; Bautista, D.; Pastor, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 7500–7511.



Alilbenceno (101): De acuerdo con el método general descrito para la deshalogenación de reducción mediada por Ti, el producto bruto resultante de la reacción de **100** se purificó por cromatografía en columna (hexano) en gel de sílice para proporcionar **101** cuyo rendimiento se calculó a partir integrales ^1H RMN y la comparación con los estándares comerciales.

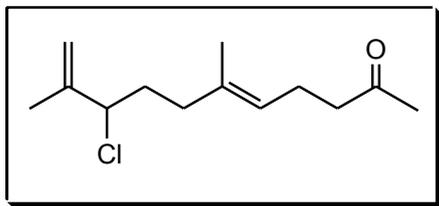


(E) 4(3-bromoprop-1-en-1-il) metoxibenceno (102): Siguiendo el método del procedimiento general para la bromación alcoholes, el compuesto **102** se obtuvo a partir de *p*-metoxicinnamil alcohol disponible en el mercado y se utiliza posteriormente sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Kim,T.; Mirafzal, G. A.; Liu, J.; Bauld, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7653–7664

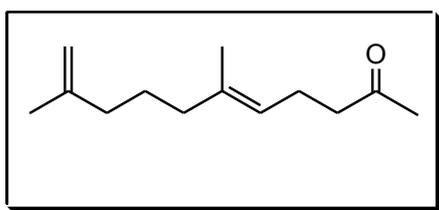


Alilbenceno (103): De acuerdo con el método general descrito para la deshalogenación de reducción mediada por Ti, el producto bruto resultante de la reacción de **102** se purificó por cromatografía en columna (hexano / *t*-BuOMe, 10 :

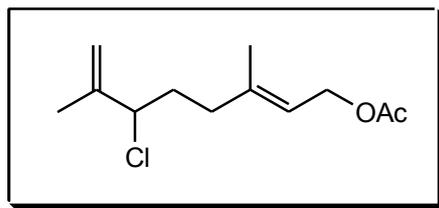
1) en gel de sílice para proporcionar **103** cuyo rendimiento se calculó a partir integrales ^1H RMN y la comparación con estándares comerciales



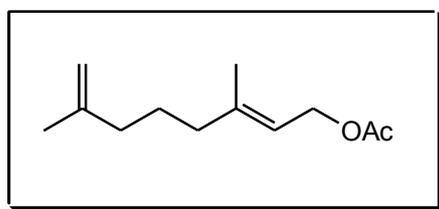
(E)-9-cloro-6,10-dimethylundeca-5,10-dien-2-ona (104): Siguiendo el procedimiento general para la cloración alílico **104** se obtuvo después de someter el producto bruto de reacción resultante a purificación por cromatografía en columna (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) sobre gel de sílice. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 5.07 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.77-2.05 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 208.3, 144.3, 134.7, 123.8, 114.1, 66.2, 43.5, 36.6, 34.7, 29.9, 22.4, 17.0, 15.9 ppm. HRFABMS (m / z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{OClNa}$ 251,1179 encontrada 251,1177.



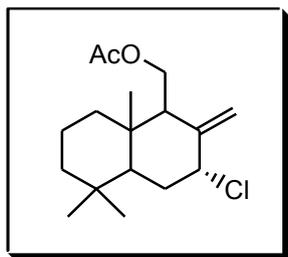
(E)-5,9-Dimetilundeca-4,9-dien-2-ona (105): ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ =5.08 (t, 1H, J =7.0 Hz), 4.67 (d, 2H, J =21.8 Hz), 2.45 (t, 2H, J =7.4 Hz), 2.27 (q, 2H, J =7.2 Hz), 2.13 (s, 3H), 1.96 (bt, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.51 (2H, t, J =7.6 Hz) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 211.4, 148.6, 139.0, 125.3, 112.4, 46.4, 41.8, 40.0, 32.5, 28.5, 25.1, 25.0, 18.5 ppm. FABHRMS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 217.1568, encontrada 217.1570.



Acetato de (*E*)-6-Cloro-3,7-dimetilocta-2,7-dien-1-ilo (106): Siguiendo el procedimiento general para la cloración alílico del compuesto **106** se obtuvo después de someter el producto bruto de reacción resultante a purificación por cromatografía en columna (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) en gel de sílice. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 5.37 (tq, J = 1,5 y 7,1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.74 (s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 171.2, 141.3, 127.8, 127.4, 119.1, 61.4, 37.4, 34.1, 21.9, 21.1, 20.3, 16.7 ppm. HRFABMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{ClNa}$ 253.0971 encontrada 253.0967.

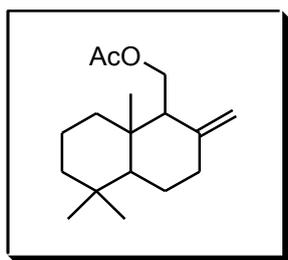


Acetato de (*E*)-3,7-dimetilocta-2,7-dien-1-ilo (107): De acuerdo con el procedimiento general de reducción de deshalogenación mediada por Ti, el compuesto **107** se obtuvo después de someter el producto bruto de reacción resultante a purificación por cromatografía en columna (hexano/*t*-BuOMe, 10:1) sobre gel de sílice: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz). HRFABMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ 219.1361 encontrada 219.1376.



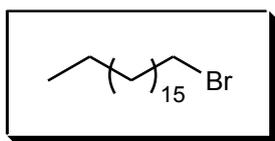
((1R,8aS)-3-Chloro-5,5,8a-trimetil-2-metilene-1-acetoximetil

decahidronaftaleno (108): Siguiendo el procedimiento general para la cloración alílico el compuesto **108** se obtuvo por reacción de albicanil de etilo y utilizado posteriormente sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Delgado, V.; Armstrong, V.; Cortés, M.; Barrero, A. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1258–1263.

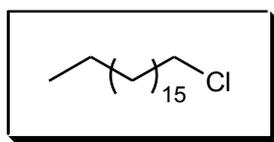


((1S,8aS)-5,5,8a-Trimetil-2-metilenedecahidro-1-acetoximetilnaftaleno

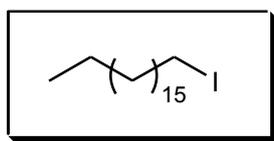
(109): De acuerdo con el procedimiento general de reducción de deshalogenación mediada por Ti, **39** se obtuvo después de someter la reacción resultante en bruto a purificación por cromatografía en columna (hexano/*t*-BuOMe, 10:1) en gel de sílice. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Delgado, V.; Armstrong, V.; Cortés, M.; Barrero, A. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1258–1263



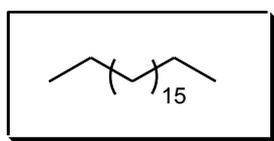
1-Bromo octadecano (110): Disponible comercialmente.



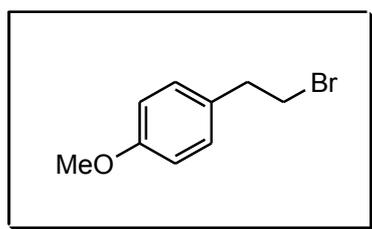
1-Cloro octadecano (111): Disponible comercialmente.



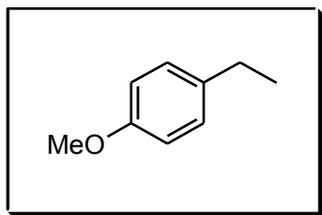
1-Iodo octadecano (112): Disponible comercialmente.



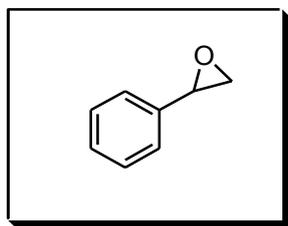
Octadecano (113): De acuerdo con el procedimiento general de reducción de deshalogenación mediada por Ti, el compuesto **113** se obtuvo después de someter el producto bruto de reacción resultante a purificación por cromatografía en columna (hexano) sobre gel de sílice. El rendimiento se calculó a partir integrales ^1H RMN y la comparación con los estándares comerciales.



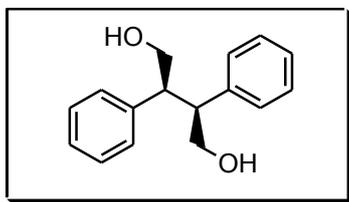
1-(2-Bromoetil)-4-metoxibenceno (114): De acuerdo con el método para la bromación general de alcoholes, el compuesto **114** se preparó a partir disponible comercialmente alcohol 4 - metoxifenetilo y se sometió a la reacción de reducción de deshalogenación sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Blackwell, L. F.; Buckley, P. D.; Jolley, K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *48*, 4271–4274



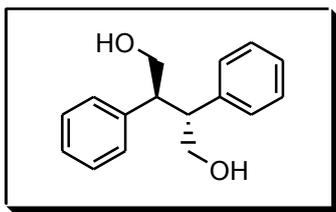
1-Metoxi-4-etilbenceno (115): De acuerdo con el procedimiento general de reducción de deshalogenación mediada por Ti, el compuesto **115** se obtuvo después de someter el producto bruto de reacción resultante a purificación por cromatografía en columna (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) sobre gel de sílice. El rendimiento se calculó a partir integrales ^1H RMN y la comparación con los estándares comerciales. Los datos espectroscópicos para este compuesto fueron idénticos a los reportados en la literatura: Ahubelem, N.; Altarawneh, M.; Dlugogorski, B. Z. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4860–4868



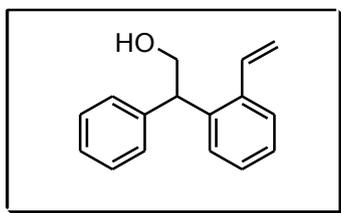
Feniloxirano (116): Disponible comercialmente



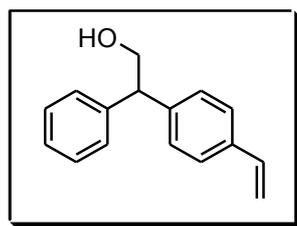
(±)(2*S*,3*S*)-2,3-Difenilbutano-1,4-diol (117a): (Hexano/*t*-BuOMe, 2:3); Aceite amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16\text{--}7.09$ (6H, m), 6.96 (4H, d), 3.99–3.89 (4H, ddd), 3.25(2H, t) ppm; ^{13}C RMN (100MHz, CDCl_3): $\delta = 140.6, 128.6, 128.1, 126.5, 65.6, 51.0$ ppm.



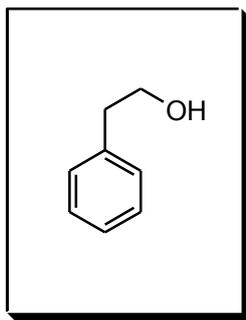
2,3-Difenilbutano-1,4-diol (117b): (Hexano/*t*-BuOMe, 2:3); Sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.22(6\text{H}, \text{m}), 7.18(4\text{H}, \text{m}), 3.48\text{-}3.36(4\text{H}, \text{m}), 2.96(2\text{H}, \text{m})$ ppm; ^{13}C RMN (100MHz, CD_3OD): $\delta = 142.0, 128.4, 128.1, 126.3, 64.5, 50.7$ ppm.



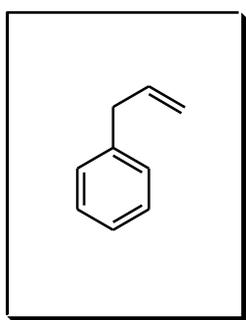
2-Fenil-2-(2-vinilfenil)etanol (118a): (Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48(1\text{H}, \text{d}, J=7.3 \text{ Hz}), 7.30\text{-}7.22(8\text{H}, \text{m}), 7.01(1\text{H}, \text{dd}, J=14.2 \text{ Hz}, J=9 \text{ Hz}), 5.57(1\text{H}, \text{dd}, J=14.5, J=1\text{Hz}), 5.28(1\text{H}, \text{dd}, J=9 \text{ Hz}, J=1\text{Hz}), 4.53(1\text{H}, \text{t}, J=6\text{Hz}), 4.16(2\text{H}, \text{d}, J=6\text{Hz})$ ppm; ^{13}C RMN (125MHz, CDCl_3): $\delta = 140.6, 137.3, 131.3, 131.1, 130.6, 129.7, 129.6, 129.4, 119.4, 68.6, 51.8$ ppm.



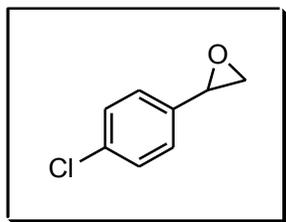
2-Fenil-2-(4-vinilfenil)etanol (118b): (Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{-}7.15(9\text{H}, \text{m}), 6.61(1\text{H}, \text{dd}, J=17 \text{ Hz}, J=11 \text{ Hz}), 5.64(1\text{H}, \text{d}, J=17 \text{ Hz}), 5.14(1\text{H}, \text{d}, J=11 \text{ Hz})$ ppm; ^{13}C RMN (125MHz, CDCl_3): $\delta = 141.4, 141.1, 136.5, 136.4, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.8, 127.5, 126.9, 126.6, 113.8, 66.2, 53.5$ ppm.



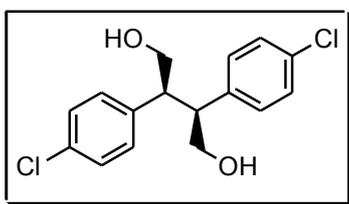
2-Feniletanol (119): Disponible comercialmente.



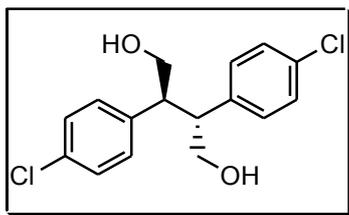
Alilbenceno (120): Disponible comercialmente.



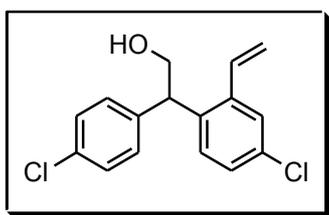
(4-Clorofenil) oxirano (121): Compuesto intermedio preparado por epoxidación.



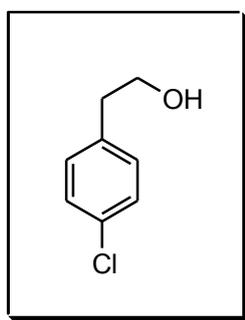
(+/-)-(2S, 3S)-2,3-Bis(4-clorofenil)butano-1,4-diol (122a): (Hexano/*t*-BuOMe, 2:3); Aceite amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.12 (4H, d, *J*=8.4Hz), 6.87 (4H, d, *J*=8.4Hz), 3.89(4H, d), 3.18(2H, t) ppm; ¹³C RMN (100MHz, CDCl₃): δ = 139.1, 132.4, 129.8, 128.4, 65.2, 50.2 ppm.



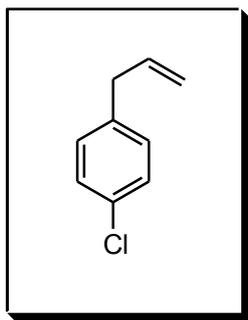
2,3-Bis(4-clorofenil)butano-1,4-diol (122b): (Hexano/*t*-BuOMe, 2:3); Sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.21$ (8H, m), 3.46-3.36 (4H, m), 2.98(2H, t) ppm; ^{13}C RMN (100MHz, CD_3OD): $\delta = 140.6, 132.0, 130.0, 128.1, 64.0, 49.8$ ppm.



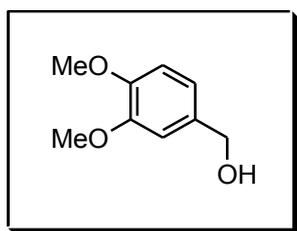
2-(4-Cloro-2-vinilfenil)-2-(4-clorofenil)etanol (123): (Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48$ (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.32-7.21 (6H, m), 7.01(1H, dd, $J=17.4$ Hz, $J=10.9\text{Hz}$), 5.57(1H, d, $J=17.3\text{Hz}$), 5.28(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 4.53(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.16(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$) ppm; ^{13}C RMN (150MHz, CDCl_3): $\delta = 144.3, 140.8, 140.6, 137.3, 132.6, 131.3, 131.1, 130.6, 129.7, 129.6, 129.4, 119.5, 68.6, 51.8$ ppm.



2-(4 Clorofenil)etanol (124): Disponible comercialmente.



1-allyl-4-Chlorobenceno (125): Disponible comercialmente.



3,4-Dimetoxibencil alcohol (126): Disponible comercialmente

V. CONCLUSIONES

1.-Se ha desarrollado una nueva metodología sintética para la formación de biarilos, a base de reactivos de iodo molecular, a partir de fenilciclohexenoles sintetizados fácilmente desde las correspondientes ciclohexenonas, por adición del correspondiente arillitio o arilmagnesio. El proceso utiliza 0.2 moles de I_2 y 5 moles de DMSO y tiene lugar a reflujo de tolueno entre 30-150 minutos, con altos rendimientos. En nueve ejemplos se han desarrollado síntesis de bifenilos, fenilpiridina, fenilfurano y feniltiofenoderivados con rendimientos entre el 94-71%. Se trata de un método suave y tolerado por un amplio rango de grupos funcionales.

2.-De forma similar a la anterior se han llevado a cabo aromatizaciones de fenilciclohexanoles, preparados a partir desde las correspondientes ciclohexanonas por adición de un arillitio. El proceso con idéntico reactivo es ahora más lento (30-72 horas), pero también transcurre con buenos rendimientos (6 ejemplos 85-95%).

3.-Se ha propuesto un mecanismo de reacción para la aromatización de fenilciclohexanoles que empieza por la deshidratación del alcohol bencílico seguida de adición de iodo y formación de yoduro alílico y HI. La eliminación de HI origina entonces un dieno conjugado que mediante un nuevo proceso de adición eliminación conduce a la aromatización. Durante este proceso se pone de manifiesto que el DMSO ejerce una función regeneradora de I_2 a partir del HI e HOI formados.

4.-El proceso de síntesis de bifenilos es aplicable utilizando fenilciclohexenos no conjugados, con rendimientos del 65-72%.

5.-El estudio de la aromatización del sesquiterpeno drimenol con I_2 y diferentes condiciones de reacción, permite seleccionar como óptimas el empleo de 1.0 mol de I_2 , tolueno a reflujo y 5 horas. En esas condiciones se obtiene un 95%

de aromatización en el anillo B proceso que incluye reordenamientos y/o eliminación de metilo.

6.- Se ha generalizado el método de aromatización de terpenos sobre 10 compuestos diferentes y rendimientos entre 61-95%. En dos casos terpineol y limoneno, hubo que adicionar un 50% de DDQ para alcanzar un rendimiento óptimo. Hay que destacar que esta nueva metodología para la aromatización de terpenos ciclohexánicos es más económica, menos corrosiva, más eco-compatible, sencilla y rápida que las ya existentes y tolerada por un amplio rango de grupos funcionales.

7.- Alcoholes activados y los correspondientes alcóxidos de litio pueden participar en reacciones de homoacoplamiento, mediante el uso de cantidades equimoleculares de Ti(III) calentando sus disoluciones a reflujo de THF. Se ha puesto de manifiesto la participación de radicales deslocalizados que se dimerizan a lo largo del proceso.

8.- Mediante reacción de 1,2,3-trihidroxiderivados de farnesol y geranilgeraniol con un gran exceso de Ti(III) ($\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$, 3.0/8.0 moles) se produce la desoxigenación total de los tres grupos hidroxilo con rendimientos del 64 y 61 %. Se ha comprobado que el proceso transcurre vía el alcohol primario alílico resultante de la desoxigenación de los hidroxilos 2 y 3.

9.- Se han estudiado y puesto a punto nuevas reacciones de desoxigenación a partir de ésteres de alcoholes activados. El proceso a reflujo de THF es lento, dando buenos rendimientos con ésteres de alcoholes bencílicos (75-63%) mientras que los alílicos muestran una tendencia a la dimerización (62-29%).

10.- Se ha estudiado el comportamiento de los derivados halogenados con exceso de Cp_2TiCl en presencia de diferentes ácidos de Brønsted. Se ha puesto a punto de una metodología monoetapa para la deshalogenación-reducción de derivados halogenados alifáticos, alílicos y bencílicos mediante Cp_2TiCl , basada en una primera etapa de deshalogenación con formación de un radical intermedio que

evoluciona hacia un organitanio que es finalmente protonado por el ácido presente. La reacción funciona con cloro, bromo y iodo derivados y en el caso de halógenos bencílicos primarios los rendimientos son de buenos a excelentes (95-67%). Los secundarios bencílicos tienen tendencia a la dimerización y para alílicos los rendimientos oscilan entre moderados a buenos (72-42%).

11.-Esta metodología sintética conduce regioselectivamente a olefinas terminales para varios haluros alílicos. En tales casos, el empleo de una reacción de cloración alílica de olefinas trisustituídas en presencia de NCS, junto con la metodología de dehalogenación reductiva antes mencionada, constituye un método excelente y suave para la isomerización de olefinas hacia posiciones terminales.

12.-Se ha desarrollado una metodología para la dimerización de epoxi-estirenos, mediada por Ti(III). El estudio de diferentes parámetros de reacción permitió conseguir buena selectividad hacia la dimerización α,α' , con rendimientos aceptables siendo los productos formados herramientas útiles como auxiliares quirales en Síntesis Asimétrica.