

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**



**FACULTAD DE CIENCIAS**

**Departamento de Química Orgánica**

**DESARROLLO DE NUEVAS REACCIONES DE  
PINACOLIZACIÓN Y DE ADICIÓN A GRUPOS  
CARBONILO MEDIADAS Y/O CATALIZADAS POR  
TITANOCENO(III).  
APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE  
GRANADAENO.**

**TESIS DOCTORAL**

**MIGUEL PARADAS PALOMO**

**Granada**

**Junio 2011**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Miguel Paradas Palomo  
D.L.: GR 4527-2011  
ISBN: 978-84-694-5723-8



# UNIVERSIDAD DE GRANADA



**MEMORIA** presentada por

**MIGUEL PARADAS PALOMO**

para optar al grado de **DOCTOR EN QUÍMICA.**

**DIRECTORES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL**

Dr. D. Juan M. Cuerva Carvajal

Prof. D. Rafael Robles Díaz

Dr. D. José R. Justicia Ladrón de Guevara



La redacción de la presente memoria de Tesis Doctoral se ha realizado utilizando como base las principales de publicaciones científicas resultantes del trabajo experimental durante el periodo predoctoral. Además se han incluido aquellos resultados que, si bien aún no han sido publicados, constituyen un objetivo importante en esta tesis doctoral. De esta manera, la memoria se ha dividido en dos capítulos principales.

El primer capítulo, titulado “Desarrollo de nuevas reacciones de pinacolización y de adición a grupos carbonilo mediadas y/o catalizadas por titanoceno(III)”, se encuentra estructurado en 3 partes. En el primer apartado se recoge una revisión general de la reactividad química y las aplicaciones del complejo de cloruro de bisciclopentadieniltitanio(III), un reactivo fundamental en el desarrollo de los dos apartados siguientes. El segundo apartado, titulado “Nuevas reacciones de formación de enlaces C-C”, muestra los resultados obtenidos referentes a dos nuevas metodologías para la formación de enlaces C-C en titanoceno(III). En el tercer y último apartado de este capítulo, titulado “El H<sub>2</sub>O como agente donador de átomo de H”, se recogen los estudios que se han llevado a cabo sobre las excelentes propiedades que presenta el agua como agente donador de átomo de H en presencia de titanoceno(III), a la hora de reducir radicales carbonados de distinta naturaleza.

El segundo capítulo, que incluye los trabajos no publicados, se titula “Aproximación a la síntesis de granadaeno”, en el que se desarrollan los trabajos realizados con el fin de sintetizar el producto natural granadaeno. Este capítulo se encuentra dividido en dos apartados. El primero se describe la importancia de dicho producto natural, resaltando sus implicaciones biológicas y médicas, así como la necesidad de realizar su síntesis a la hora de confirmar la estructura propuesta. En el segundo apartado se muestran los resultados obtenidos hasta la fecha en la síntesis de este compuesto y la ruta propuesta para llevar a cabo la síntesis total de granadaeno.

Por último, se han incluido otros resultados publicados obtenidos durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral, que se presentan a modo de anexos.

El trabajo recogido en esta memoria se ha llevado a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada entre los años 2006 y 2011. Dicho trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto CTQ2008-06790/BQU) y por la Junta de Andalucía (proyectos P05.FQM-1111 y P09.FQM.04571) y se ha realizado gracias a un contrato predoctoral contemplado dentro de un proyecto de excelencia de la Junta de Andalucía (proyecto P05.FQM-1111), bajo la dirección de los profesores Dr. Juan Manuel Cuerva Carvajal, Prof. Rafael Robles Díaz y Dr. José Justicia Ladrón de Guevara.

En la realización de este trabajo han colaborado la Dra. Elena Buñuel, la Dra. Araceli G. Campaña y el Prof. Diego J. Cárdenas, estudios computacionales, Departamento de Química orgánica C-I de la Universidad Autónoma de Madrid; la Dra. María Luisa Marcos, mediadas electroquímicas, Departamento de Química C-IX de la Universidad Autónoma de Madrid; el Dr. Manuel de la Rosa y el Dr. Javier Rodríguez, actividad biológica de granadaeno, Servicio de Microbiología del Hospital Virgen de la Nieves de Granada; y el Dr. Alí Haidour, estudios de RMN, Centro de instrumentación científica de la Universidad de Granada.







# INDICE

<b>CAPITULO I .....</b>	<b>15</b>
<b>DESARROLLO DE NUEVAS REACCIONES DE PINACOLIZACIÓN Y DE ADICIÓN A GRUPOS CARBONILO MEDIADAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).....</b>	<b>15</b>
<b>EL TITANOCENO(III) EN SÍNTESIS ORGÁNICA .....</b>	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>2. REACCIONES DE APERTURA HOMOLÍTICA DE EPÓXIDOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).....</b>	<b>23</b>
2.1. Reacción de desoxigenación de epóxidos .....	24
2.2. Síntesis de alcoholes vía reducción de epóxidos. ....	27
2.3. Reacción de adición intermolecular a olefinas activadas.....	28
2.4. Reacciones de ciclación. Ciclación radicalaria en cascada.....	28
<b>3. REACCIONES DE HALUROS ACTIVADOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).....</b>	<b>35</b>
3.1. Reacciones de acoplamiento tipo Wurtz.....	35
3.2. Reacciones de alilación tipo Barbier .....	36
3.3. Reacciones de crotilación tipo Barbier.....	39
3.4. Reacción de propargilación de aldehídos y cetonas. ....	41
<b>4. REACCIONES DE GRUPOS CARBONILO CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).....</b>	<b>43</b>
4.1. Reacciones de acoplamiento pinacolínico.....	43
4.2. Reacciones de reducción.....	46
4.3. Reacciones de adición tipo Michael.....	47
<b>5. REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C CATALIZADAS POR SISTEMAS MULTIMETÁLICOS Ti/Pd Y Ti/Ni.....</b>	<b>49</b>
5.1. Sistema multimetálico Ti/Pd y su aplicación en reacciones de alilación.....	49
5.2. Sistema multimetálico Ti/Ni y su aplicación en reacciones tipo Wurtz.....	51
5.3. Sistema multimetálico Ti/Pd y su aplicación en reacciones de propargilación.....	53
<b>NUEVAS REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C.....</b>	<b>55</b>
<b>1. Unexpected Ti<sup>III</sup>/Mn-Promoted Pinacol Coupling of Ketones.....</b>	<b>57</b>
1.1. Introducción.....	59
1.2. Resultados y discusión.....	61
1.3. Parte Experimental.....	68
<b>2. Ti-Catalyzed Reformatsky-Type Coupling between <math>\alpha</math>-Halo Ketones and Aldehydes .....</b>	<b>73</b>
2.1. Introducción.....	75
2.2. Resultados y discusión.....	77
2.3. Parte Experimental.....	85

<b>EL H<sub>2</sub>O COMO AGENTE DONADOR DE ÁTOMO DE H.</b> .....	<b>91</b>
<b>1. Unprecedented H-atom transfer from water to ketyl radicals mediated by Cp<sub>2</sub>TiCl</b> .....	<b>93</b>
<b>1.1. Introducción</b> .....	95
<b>1.2. Resultados y discusión</b> .....	98
<b>1.3. Parte Experimental</b> .....	109
<b>2. Understanding the Exceptional Hydrogen-Atom Donor Characteristics of Water in Ti<sup>III</sup>-Mediated Free-Radical Chemistry</b> .....	<b>113</b>
<b>2.1. Introducción</b> .....	115
<b>2.2. Resultados y Discusión</b> .....	118
<b>2.2.1. Estudio de la capacidad de coordinación de los potenciales donadores de átomo de hidrógeno con (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub></b> .....	118
<b>2.2.2. Energías de enlace</b> .....	125
<b>2.2.3. Perfil termodinámico del proceso HAT</b> .....	127
<b>2.2.4. Influencia del donador de átomo de H en la reducción de epóxidos mediada por titanoceno(III)</b> .....	129
<b>2.2.5. Reducción de otros radicales carbonados</b> .....	135
<b>2.3. Parte experimental</b> .....	142
<b>CAPITULO II</b> .....	<b>149</b>
<b>APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE GRANADAENO</b> .....	<b>149</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>151</b>
<b>2. Resultados y discusión</b> .....	<b>159</b>
<b>1.1. Objetivos</b> .....	<b>161</b>
<b>1.2. Resultados y discusión</b> .....	<b>164</b>
<b>1.3. Síntesis de análogos de granadaeno</b> .....	<b>169</b>
<b>1.4. Parte experimental</b> .....	<b>174</b>

<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>185</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>191</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>193</b>
<b>Ti-Catalyzed Barbier-Type Allylations and Related Reactions.....</b>	<b>193</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>215</b>
<b>Ti-Catalyzed Transannular Cyclization of Epoxygermacrolides. Synthesis of Antifungal (+)-Tuberiferine and (+)-Dehydrobrachylaenolide.....</b>	<b>215</b>
<b>Anexo 3 .....</b>	<b>225</b>
<b>Radical Reduction of Epoxides Using a Titanocene(III)/Water System: Synthesis of <math>\beta</math>-Deuterated Alcohols and Their Use as Internal Standards in Food Analysis.....</b>	<b>225</b>







# **CAPITULO I**

**DESARROLLO DE NUEVAS REACCIONES DE  
PINACOLIZACIÓN Y DE ADICIÓN A GRUPOS  
CARBONILO MEDIADAS Y/O CATALIZADAS  
POR TITANOCENO(III).**





## **EL TITANOCENO(III) EN SÍNTESIS ORGÁNICA.**

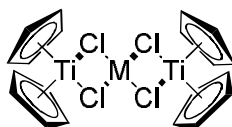
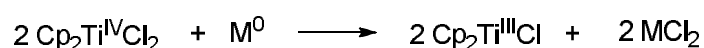


## 1. INTRODUCCIÓN.

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

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

De entre ellos cabe destacar el empleo de complejos de titanio en bajos estados de oxidación como agentes de transferencia monoeléctrica en reacciones radicalarias. Así por ejemplo, el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III)<sup>1</sup> ha encontrado multitud de aplicaciones gracias a sus características particulares. Este complejo se genera *in situ* por agitación de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> comercial con metales reductores como Mn,<sup>2</sup> Zn<sup>3</sup> o Mg,<sup>4</sup> (Esquema 1) cristalizando como especies trinucleares (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>MCl<sub>2</sub> (M = Mn, Zn, Mg).<sup>5</sup> Los resultados experimentales sugieren que dichas especies son características exclusivamente del estado sólido y no influyen en las propiedades en disolución.



**Esquema 1.** Generación de Cp<sub>2</sub>TiCl *in situ*.

<sup>1</sup> Green, M. L. H.; Lucas, C. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.

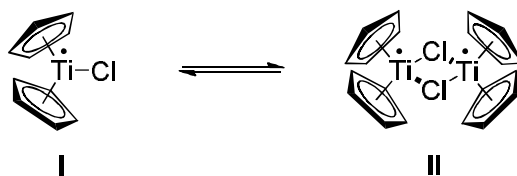
<sup>2</sup> Sekutowski, D. G.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192-2199.

<sup>3</sup> Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382.

<sup>4</sup> Stephan, D. W. *Organometallics* **1992**, *11*, 996-999.

<sup>5</sup> Sekutowski, D.; Jungst, R.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 1848-1855.

Así, se ha demostrado que cuando se utiliza como disolvente THF se encuentra como una mezcla en equilibrio entre la especie mononuclear  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (**I**) y su correspondiente dímero  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  (**II**).<sup>6</sup>



**Figura 1.** Equilibrio entre  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  **I** y  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  **II**.

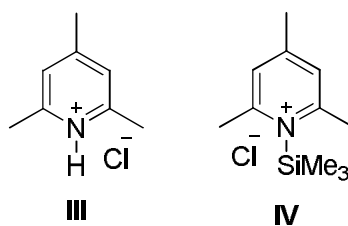
Tanto **I** como **II** poseen electrones desapareados lo que les confiere un carácter de reductor monoeléctrico suave ( $E^0 = -0.8 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}$ ).<sup>7</sup> Además **I** posee una vacante de coordinación que le permite coordinarse a heteroátomos y llevar a cabo procesos de transferencia monoeléctrica de esfera interna. Ambas características hacen del titanoceno(III) un agente capaz de promover diversos procesos radicalarios utilizando distintos sustratos, como son epóxidos, grupos carbonilos o haluros activados.

Una potencial limitación de este reactivo es su utilización en cantidades estequiométricas y a menudo en exceso. Una posible solución sería reutilizar en la reacción las especies de Ti(IV) derivadas de la oxidación del Ti(III). En ese caso la utilización de un regenerador de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  y un metal corrector cerrarían el ciclo catalítico. Esto ha impulsado el desarrollo de diversos agentes regeneradores de titanoceno(IV). El uso de clorosilanos o clorhidrato de 2,4,6-colidina (**III**, Fig. 2) permite la regeneración del complejo inicial de Ti(IV) a partir de especies alcoxi-Ti(IV).<sup>8</sup> La regeneración de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  a partir de otros derivados de Ti(IV) como  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{H}$  o  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{OAc}$  es posible gracias al derivado aprótico cloruro de 2,4,6-trimetil-1-trimetilsililpiridinio (**IV**, Fig. 2), generado a partir de la mezcla 2,4,6-colidina/TMSCl, desarrollado en nuestro laboratorio.<sup>8b</sup> Este derivado también permite la regeneración de titanoceno(IV) a partir de alcóxidos de Ti(IV).

<sup>6</sup> Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

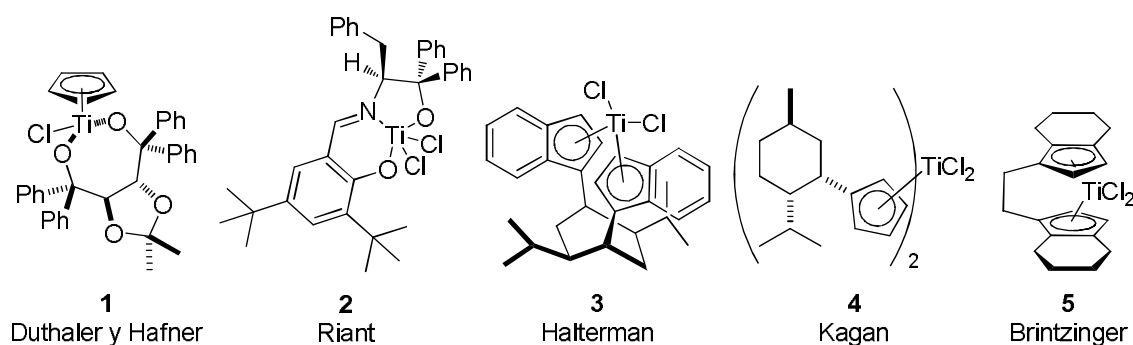
<sup>7</sup> Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 1866-1874.

<sup>8</sup> (a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103; (b) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.



**Figura 2.** Agentes regeneradores de titanoceno: clorhidrato de 2,4,6-colidina **III** y cloruro de 2,4,6-trimetil-1-trimetilsililpiridinio **IV**.

El uso de agentes regeneradores permite utilizar cantidades subestequiométricas de titanoceno, lo que es especialmente interesante para el desarrollo de versiones enantioselectivas ya que en este caso los complejos suelen ser caros o de difícil preparación. En la siguiente figura se muestran algunos complejos de Ti(IV) quirales utilizados en síntesis enantioselectiva.<sup>9</sup>



**Figura 3.** Complejos de Ti(IV) quirales.

<sup>9</sup> (a) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336; (b) Bensari, A.; Renaud, J. L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863-3865; (c) Chen, Z.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2276-2277; (d) Rosales, A.; Oller-Lopez, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629; (e) Wild, F. R. W. P.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233-247.



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

Los epóxidos son intermedios muy versátiles en síntesis orgánica ya que se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida muy accesibles como alquenos o compuestos carbonílicos.<sup>10</sup> Además, la existencia de distintos métodos de epoxidación asimétrica, como los desarrollados por Sharpless, Jacobsen, Shi y otros autores permite utilizarlos como sustratos en síntesis enantioselectiva.<sup>11</sup>

En presencia de agentes ácidos o nucleófilos, se produce la apertura heterolítica del anillo de oxirano. Entre 1988 y 1994 Rajanbabu y Nugent describieron el proceso de apertura homolítica de epóxidos mediado por titanoceno(III).<sup>12</sup> En presencia de un exceso de titanoceno(III) el enlace C-O de los oxiranos se rompe homolíticamente, dejando un carbono radical de manera análoga a lo que ocurre en la formación de radicales homoalílicos a partir de un radical ciclopropilmetilo (Fig. 4).

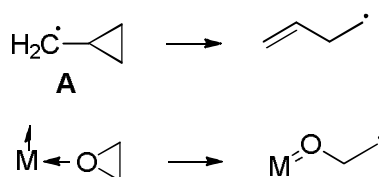


Figura 4.

La regioselectividad de la apertura del anillo de oxirano vendrá determinada tanto por las diferentes estabilidades de los radicales que se forman<sup>13</sup> como por las interacciones estéricas entre los ligandos del catalizador y el sustrato.<sup>14</sup>

Los ligandos ciclopentadienilo del titanio determinan la quimioselectividad de la reacción debido a la modulación que ejercen en las propiedades redox del complejo y a su volumen. Se ha sugerido que en el proceso de complejación del epóxido por el complejo titanoceno(III) se forma el aducto que evita las interacciones estéricas

<sup>10</sup> Larock, R. C. en *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley, New York, 1999, 2<sup>nd</sup> ed.

<sup>11</sup> Smith, M. B.; March, J. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, New York, 2007, 6<sup>th</sup> ed.

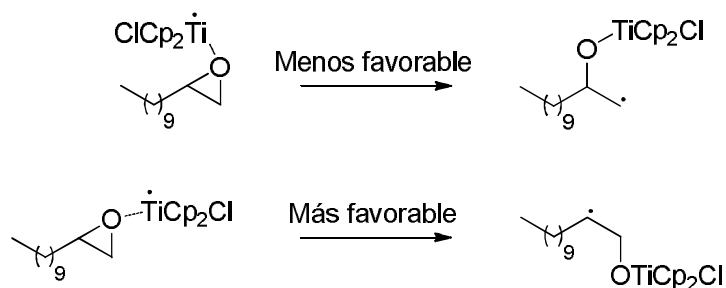
<sup>12</sup> (a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562; (b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527; (c) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A.; Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409; (d) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

<sup>13</sup> Zipse, H. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 163-189.

<sup>14</sup> 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.



desfavorables entre el complejo metálico y los sustituyentes voluminosos del epóxido, lo que generalmente da lugar a la formación del radical más sustituido<sup>15</sup> (Esquema 2).

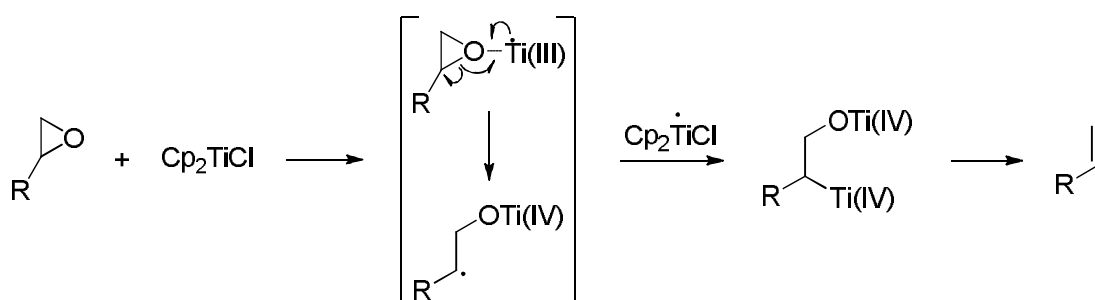


**Esquema 2.** Regioselectividad en la apertura del anillo de oxirano por titanoceno(III).

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

### 2.1. Reacción de desoxigenación de epóxidos

El complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  permite la desoxigenación de epóxidos de manera suave y selectiva.<sup>12c,d</sup> El proceso consiste en dos transferencias monoeléctricas consecutivas, a través de un intermedio estable  $\beta$ -titanoxiradical (Esquema 3).

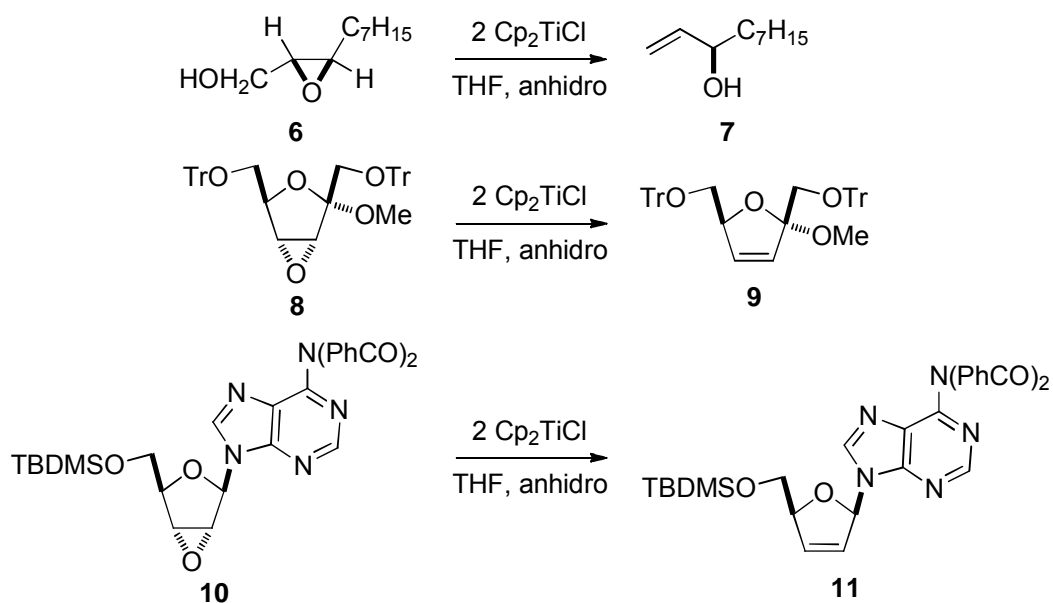


**Esquema 3.** Reacción de desoxigenación de epóxidos.

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

<sup>15</sup> Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.

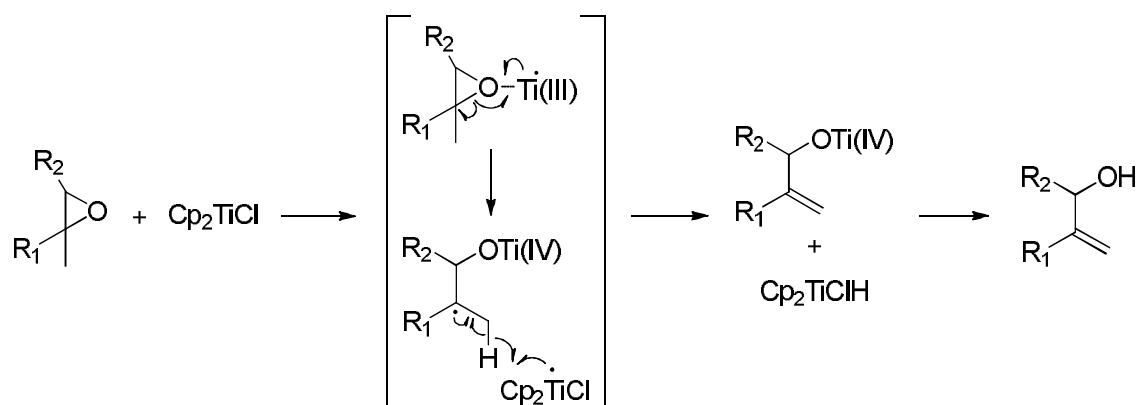
Una aplicación muy interesante de este método de desoxigenación es la síntesis de alcoholes alílicos ópticamente activos a partir de epoxialcoholes de Sharpless.<sup>12c,d</sup> También es de gran utilidad en la síntesis de distintos productos sensibles a ácidos, especialmente en la síntesis de desoxiazúcares y desoxinucleósidos.<sup>12c,d</sup>



**Esquema 4.**

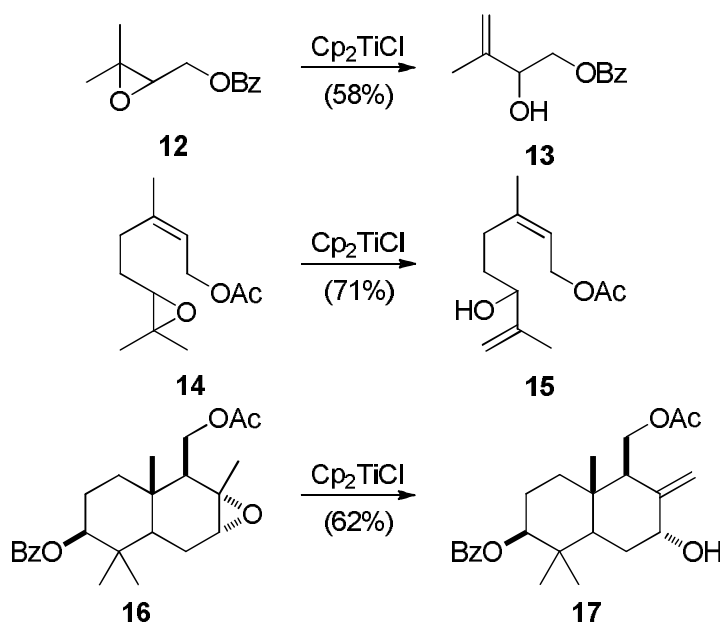
En el mecanismo propuesto para la desoxigenación de epóxidos, tras la apertura homolítica del anillo de oxirano, el radical intermedio es atrapado por otra especie de Ti(III). Sin embargo, recientes observaciones experimentales indican que, cuando el radical formado es trisustituido no tiene lugar la obtención del correspondiente producto de desoxigenación, sino que se forma un alcohol alílico. Eso es debido a que los radicales terciarios no son atrapados, o al menos tiene lugar lentamente, por especies voluminosas de titanoceno(III) para dar un intermedio organometálico de Ti(IV). En su lugar, se produce un proceso de desproporción mixta que conduce al correspondiente alcohol alílico (Esquema 5).<sup>16</sup>

<sup>16</sup> (a) Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526; (b) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadaño, A.; González-Coloma, A.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712-718; (c) Justicia, J.; Jiménez, T.; Morcillo, S. P.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10837-10841.



**Esquema 5.** Reacción de desproporción mixta de epóxidos.

Esta reacción puede considerarse como una alternativa a otros procesos de obtención de alcoholes alílicos a partir de epóxidos,<sup>10,17</sup> los cuales transcurren bajo condiciones de reacción más drásticas, evitándose mezclas de productos además de ser un método que ofrece una gran selectividad.



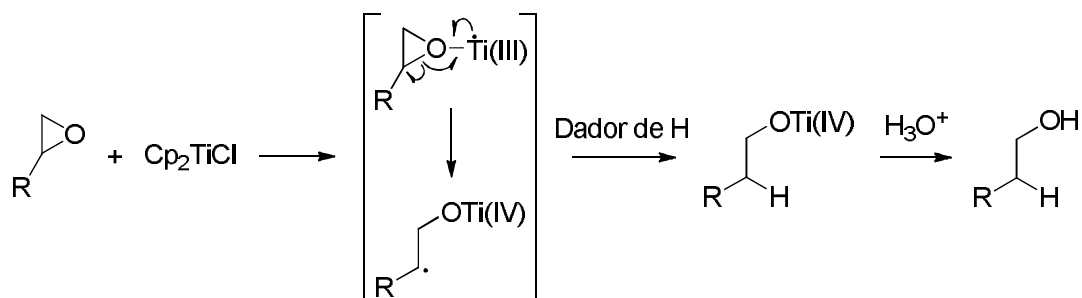
**Esquema 6.**

Por tanto, se puede llevar a cabo la desoxigenación o la formación de alcoholes alílicos a partir de epóxidos, dependiendo de la sustitución del epóxido de partida, empleando para ello titanoceno(III).

<sup>17</sup> Banerjee, A. K.; Poon, P. S.; Laya, M. S.; Vera, W. J. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, 73, 621-636.

## 2.2. Síntesis de alcoholes vía reducción de epóxidos.

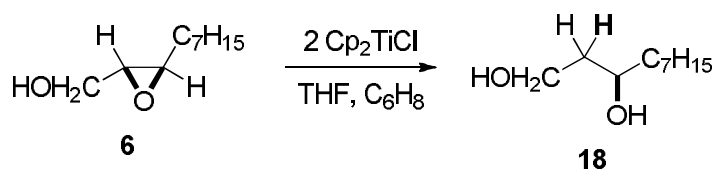
Una extensión muy interesante del proceso de desoxigenación es la reducción del radical  $\beta$ -titanoxi intermedio con dadores de hidrógeno atómico como ciclohexadienos, tioles o agua.<sup>12c,d,18</sup> De esta manera, antes de que se produzca la captura del radical intermedio por parte de otra molécula de titanoceno, se obtienen los correspondientes alcoholes (Esquema 7).



Esquema 7. Reacción de reducción de epóxidos.

Es de destacar que en este proceso la apertura del epóxido en la mayoría de los casos tiene lugar con la regioselectividad opuesta a la que se obtiene en las aperturas convencionales de epóxidos, tipo  $S_N2$ , con hidruros metálicos. Sobre estas últimas presenta además la ventaja de su gran quimioselectividad, siendo compatible con numerosos grupos funcionales, lo que hace que este método de reducción sea muy interesante en la síntesis de moléculas complejas.

Otro proceso destacable es la apertura reductora de epoxialcoholes quirales obtenidos por el método de Sharpless ya que en este caso se obtienen 1,3-dioles ópticamente activos de una manera muy sencilla.<sup>12c,d</sup>

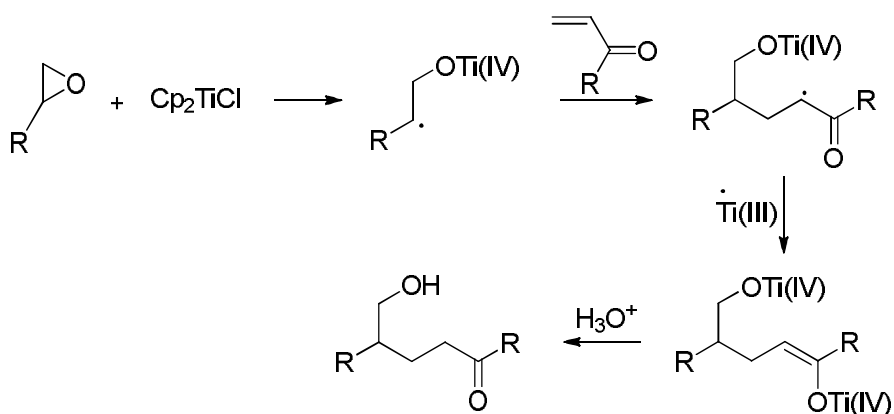


Esquema 8.

<sup>18</sup> (a) Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515; (b) Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14204-14205.

### 2.3. Reacción de adición intermolecular a olefinas activadas.

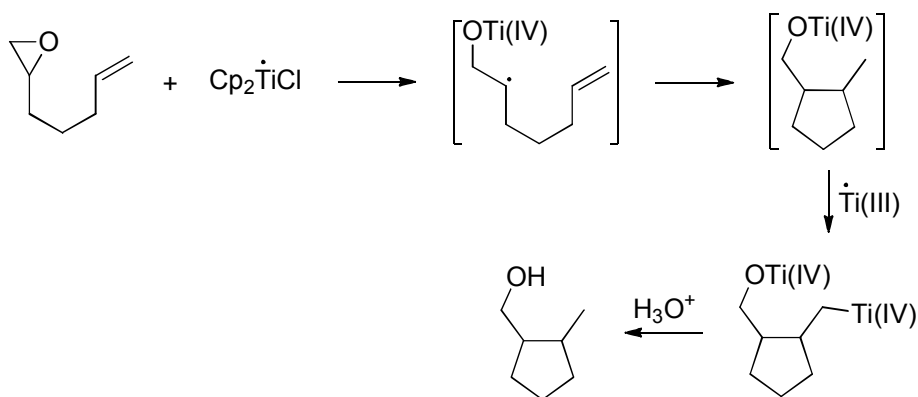
Desde el punto de vista sintético, las reacciones de formación de enlaces C-C son de gran interés. Modificaciones de este proceso de apertura homolítica de epóxidos han permitido desarrollar una gran cantidad de reacciones de formación de enlaces C-C. Así, tras la ruptura homolítica del enlace C-O del oxirano, el radical intermedio puede, por ejemplo, reaccionar con olefinas deficientes de electrones dando lugar a compuestos  $\delta$ -hidroxicarbonílicos.<sup>12b</sup>



Esquema 9. Adición sobre olefina deficiente en electrones.

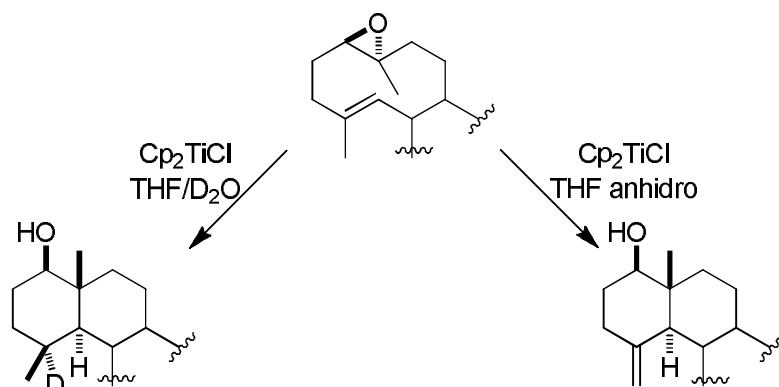
### 2.4. Reacciones de ciclación. Ciclación radicalaria en cascada.

La adición del radical a una olefina de manera intramolecular nos permite obtener productos cíclicos de una manera sencilla. De esta manera epóxidos insaturados como 6,7-epoxialquenos o 6,7-epoxialquinos son buenos sustratos para la reacción de ciclación iniciada por titanoceno(III). Este método permite la construcción de carbociclos de tamaño muy diverso a partir de distintas epoxiolefinas (Esquema 10).<sup>12a</sup>



Esquema 10. Reacción de ciclación radicalaria de epoxialquenos.

Además, en este contexto se han llevado a cabo estudios del efecto del agua y otros disolventes en la ciclación de epoxigermacrolidas promovida por titanoceno(III). Se ha encontrado que en disolventes anhidros y no halogenados como THF, benceno o tolueno la reacción da lugar a decalinas con doble enlace exocíclico. En presencia de H<sub>2</sub>O el producto mayoritario es la decalina reducida. El papel del agua es crucial en estas transformaciones puesto que es la fuente de átomos de hidrógeno, como pusieron de manifiesto experiencias de deuteración.<sup>19</sup>



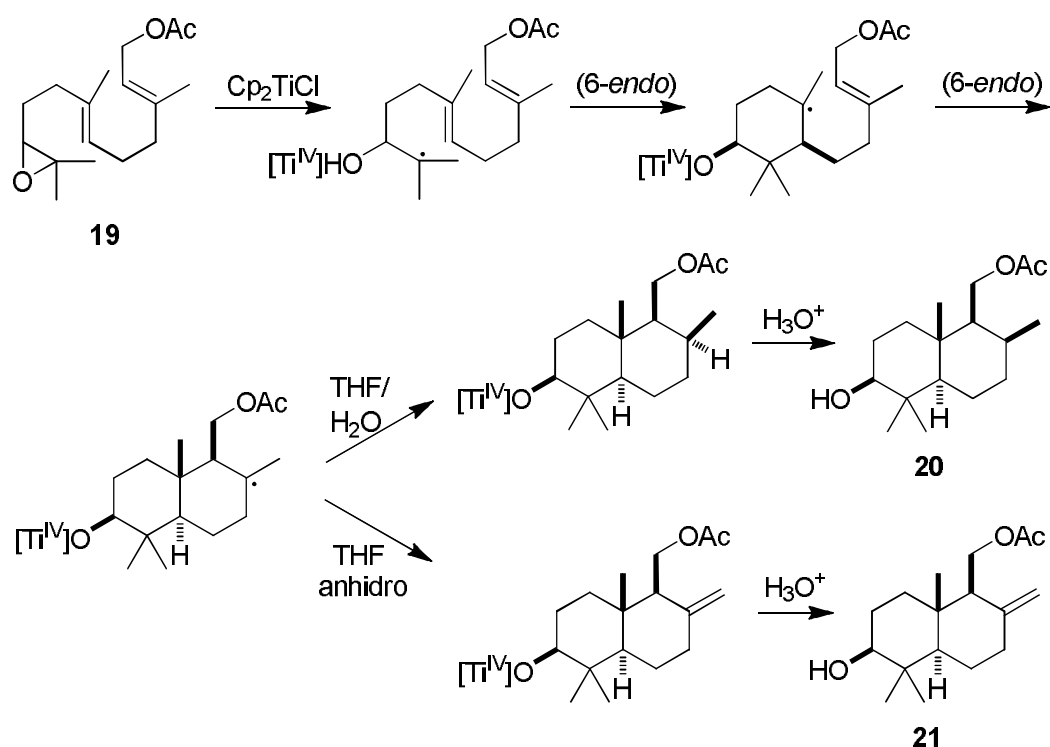
**Esquema 11.** Reacción de ciclación en presencia de H<sub>2</sub>O y en condiciones anhidras.

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

De nuevo es de destacar la influencia del agua en estas ciclaciones radicalarias. Se ha observado que la simple exclusión o adición de agua al medio de reacción permite controlar la etapa final del proceso, generando alquenos exocíclicos o los correspondientes productos de reducción (Esquema 12).<sup>20</sup>

<sup>19</sup> Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.

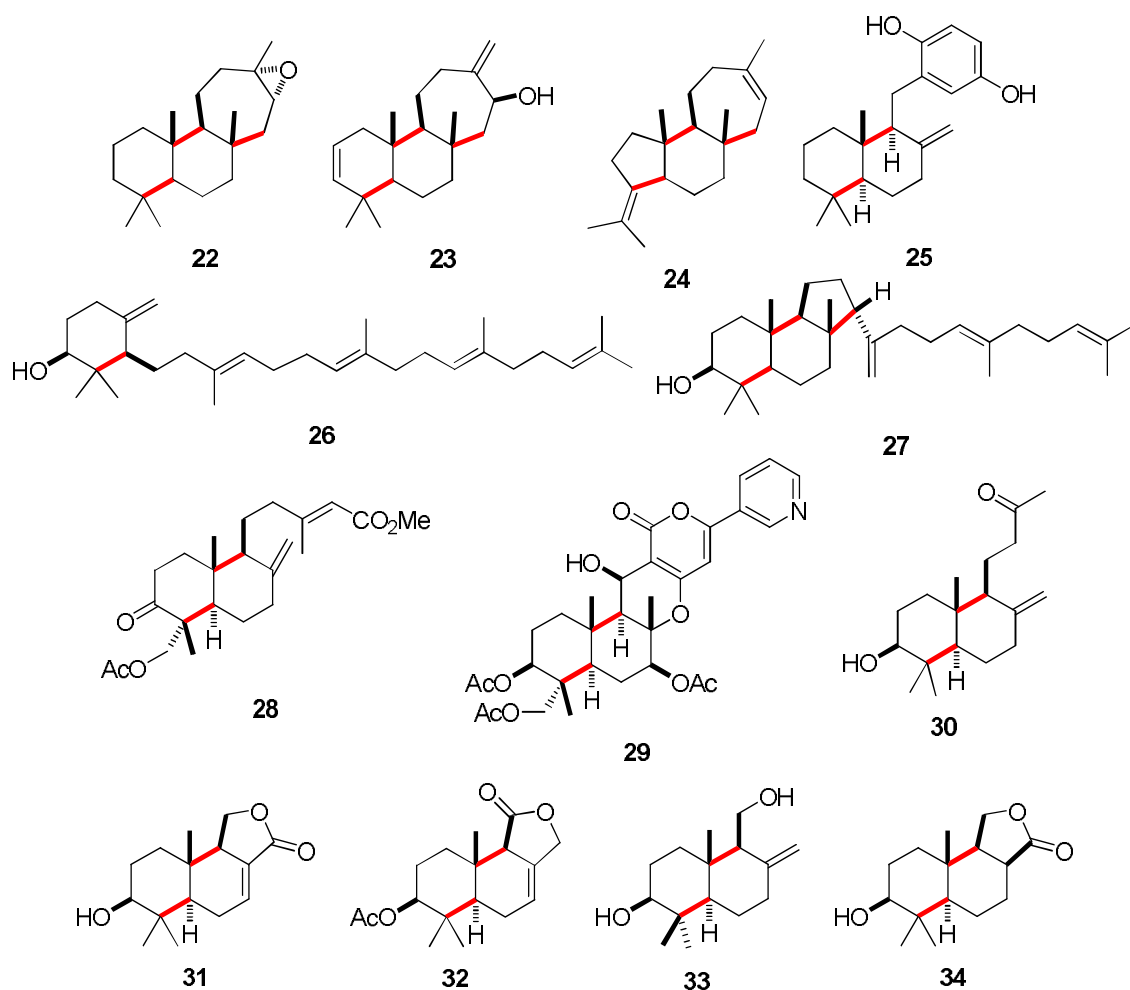
<sup>20</sup> (a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078; (b) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.



**Esquema 12.** Reacciones de ciclación radicalaria en cascada de epoxipoliprenos promovidas por titanoceno(III).

A continuación se muestran algunos de los productos naturales que se han preparado por este método indicando en color los enlaces C-C formados en las correspondientes ciclaciones radicalarias<sup>16b,18b,21</sup> (Fig. 5).

<sup>21</sup> (a) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. *J. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921; (b) Gansäuer, A.; Justicia, J.; Rosales, A.; Worgull, D.; Rinker, B.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115-4127; (c) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796; (d) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272; (e) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293-4296.

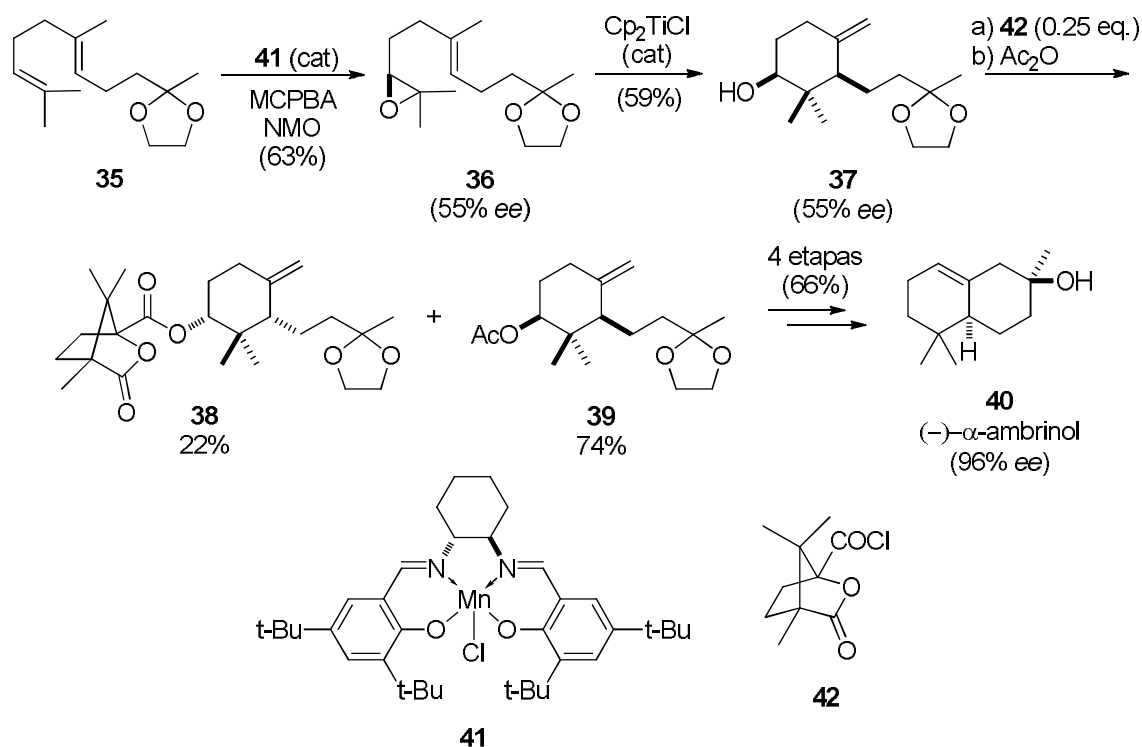


**Figura 5.** Productos obtenidos mediante reacciones de ciclación radicalaria.

Dentro de estos procesos de ciclación radicalaria en cascada promovida por titanoceno(III) de epoxipoliprenos, su combinación con métodos de epoxidación asimétrica permitiría llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de productos naturales, como se muestra en el caso de la síntesis enantioselectiva de (-)- $\alpha$ -ambrinol (Esquema 13) catalizada por Ti(III).<sup>22</sup>

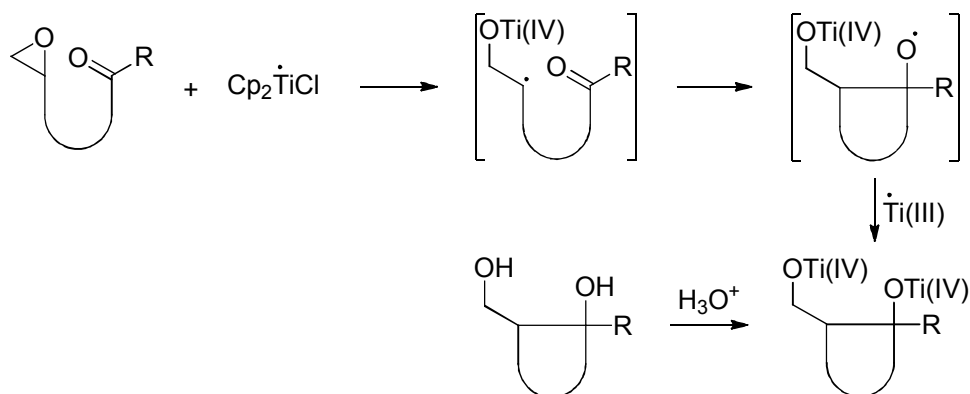
<sup>22</sup> Justicia, J.; Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571-576.





**Esquema 13.** Síntesis enantioselectiva de (-)-α-ambrinol (40).

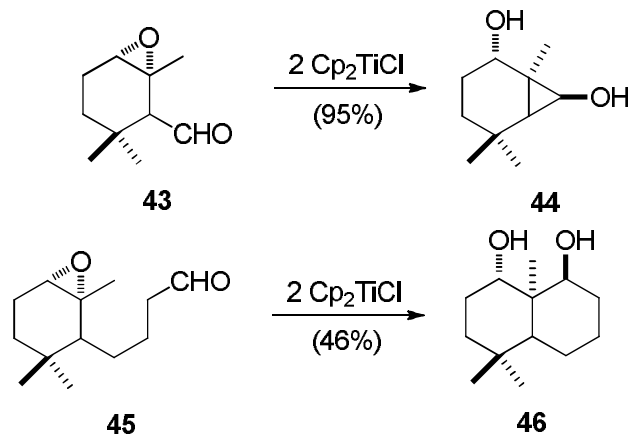
Un avance en estas reacciones de ciclación fue el desarrollo de la adición intramolecular de epóxidos a grupos carbonilo promovida por titanoceno(III).<sup>23</sup>



**Esquema 14.** Adición intramolecular de epóxidos a grupos carbonilo promovida por titanoceno(III).

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

<sup>23</sup> (a) Fernández-Mateos, A.; Martín de la Nava, E.; Pascual Coca, G.; Ramos Silvo, A.; Rubio González, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-609; (b) Fernández-Mateos, A.; Herrero Teijón, P.; Mateos Burón, L.; Rabanado Clemente, R.; Rubio González, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973-9982.



Esquema 15.



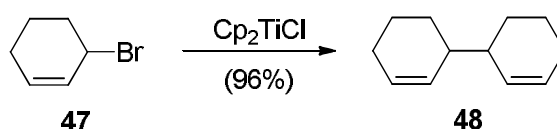
### 3. REACCIONES DE HALUROS ACTIVADOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) es capaz de reaccionar no sólo con epóxidos, sino también con haluros activados, como son haluros alílicos, propargílicos o bencílicos, y con  $\alpha$ -haloacetonas o  $\alpha$ -haloésteres. La reacción de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  con haluros alílicos permite obtener las correspondientes especies dímeras a través del acoplamiento tipo Wurtz. En presencia de grupos carbonilo, se pueden llevar a cabo las correspondientes reacciones de alilación tipo Barbier. Por su parte, la reacción con haluros de propargilo ha permitido el desarrollo de nuevas reacciones de propargilación de aldehídos y cetonas.

#### 3.1. Reacciones de acoplamiento tipo Wurtz

Las reacciones de dimerización de haluros de alilo tipo Wurtz, mediadas por numerosos metales, son bien conocidas.<sup>24</sup>

Desde 1990 también es conocido que  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  es capaz de promover el homoacoplamiento de haluros bencílicos y alílicos, como mostraron los trabajos de Yanlong.<sup>25</sup> Desafortunadamente la reacción está limitada a la preparación de productos simétricos.



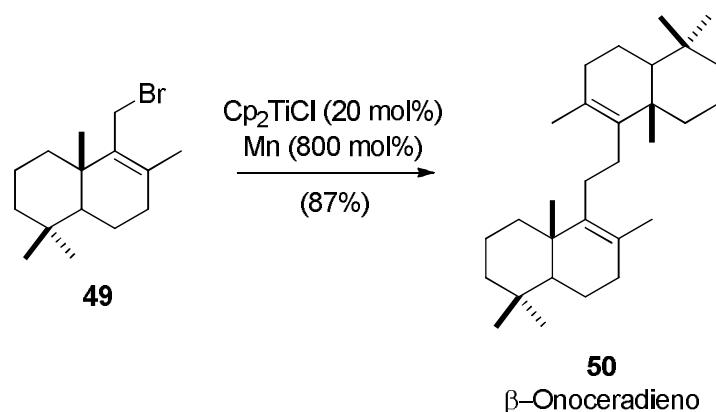
**Esquema 16.** Homoacoplamiento de haluros alílicos.

Recientemente se ha llevado a cabo el homoacoplamiento de haluros alílicos terpénicos catalizado por titanoceno(III), utilizándose como etapa clave para la síntesis de distintos terpenoides simétricos.<sup>26</sup>

<sup>24</sup> Baker, R. *Chem. Rev.* **1973**, 73, 487-530.

<sup>25</sup> Yanlong, Q.; Guisheng, L.; Huang, Y. Z. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 381, 29-34.

<sup>26</sup> 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.

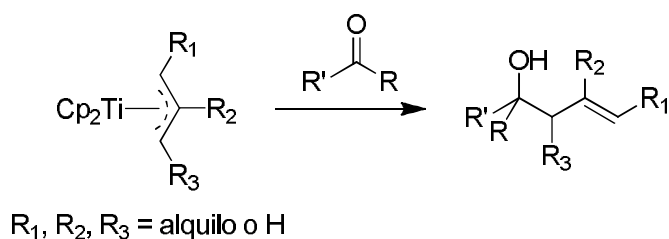


**Esquema 17.** Homoacoplamiento de haluros alílicos terpénicos catalizado por titanoceno(III); síntesis de  $\beta$ -onoceradieno.

### 3.2. Reacciones de alilación tipo Barbier

Como ya mostraron los trabajos pioneros del Prof. Reetz,<sup>27</sup> los complejos alititanio son de gran interés como especies capaces de realizar procesos de alilación, dando lugar a una alta quimio, regio, diastereo y enantioselectividad.

En el campo de los complejos de titanoceno, los grupos de Sato y de Teuben mostraron que las especies  $\eta^3$ -alilititanoceno se comportan como agentes nucleófilos,<sup>28</sup> lo que los convierte en intermedios muy interesantes en síntesis orgánica. Así, en presencia de electrófilos en el medio de reacción, como aldehídos o cetonas, tiene lugar la formación de un nuevo enlace C-C, obteniéndose el correspondiente alcohol homoalílico (Esquema 18).

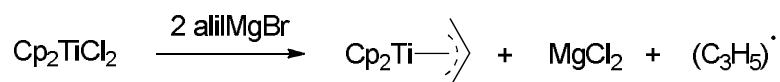


**Esquema 18.**

<sup>27</sup> (a) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R. *Angew. Chem. Ed. Eng.* **1980**, *19*, 1011-1012; (b) Reetz, M. T. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1.

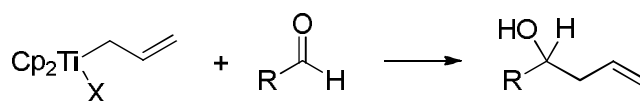
<sup>28</sup> (a) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 243-246; (b) Klei, E.; Teuben, J. H.; De Liefde Meijer, H. J.; Kwak, E. J.; Bruins, A. P. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *224*, 327-339.

Estos complejos  $\eta^3$ -aliltitanoceno(III),  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\eta^3\text{-alil})$ , se obtienen fácilmente por reacción de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  con alilmagnesianos.<sup>29</sup>



**Esquema 19.**

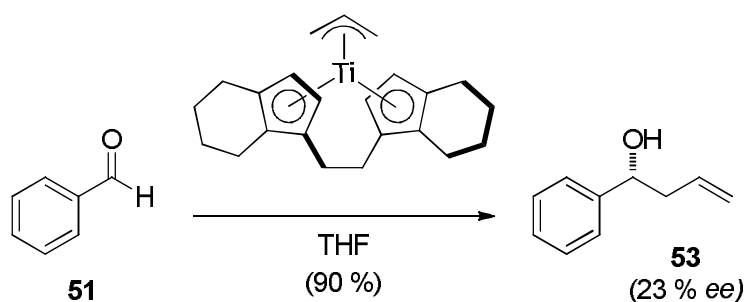
Los complejos  $\eta^1$ -aliltitanio(IV) se comportan de manera similar a los complejos  $\pi$ -aliltitanio(III) frente a aldehídos o cetonas dando lugar a los correspondientes alcoholes homoalíficos.



**Esquema 20.**

Los complejos  $\eta^1$ -aliltitanoceno(IV) se pueden preparar de forma muy sencilla por transmetalación del grupo alilo desde una especie alil-organometálica como organolitios, magnesios o derivados de cinc a especies de titanoceno(IV).<sup>30</sup>

El grupo de Collins fue pionero en el uso de complejos de  $\pi$ -alil-titanoceno(III) con sustituyentes quirales para llevar a cabo alilaciones enantioselectivas<sup>31</sup> (Esquema 21), aunque con bajos excesos enantioméricos.



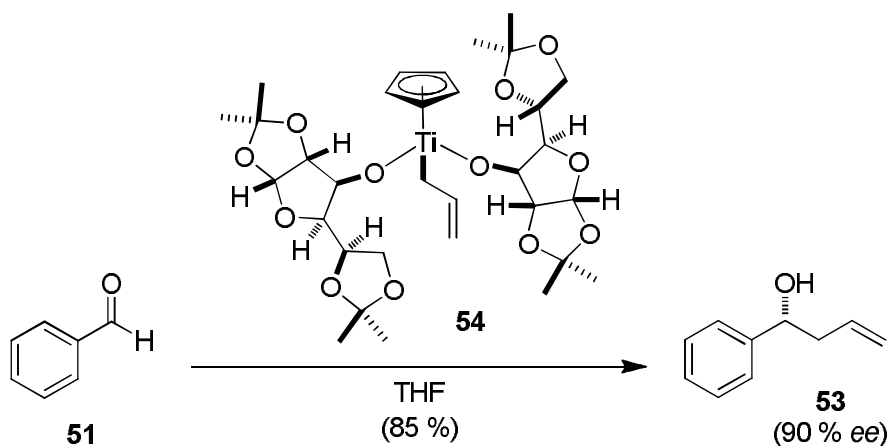
**Esquema 21.** Alilaciones enantioselectivas utilizando complejos de  $\pi$ -alil-titanoceno(III).

<sup>29</sup> (a) Martin, H. A.; Jellinek, F. J. *Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 115-128; (b) Martin, H. A.; Jellinek, F. J. *Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 149-161.

<sup>30</sup> Para otras síntesis de  $\eta^1$ -aliltitanoceno véase: (a) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835-2886; (b) Takeda, T.; Miura, I.; Horikawa, Y.; Fujiwara, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1495-1498.

<sup>31</sup> Collins, S.; Kuntz, B. A.; Hong, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4154-4158.

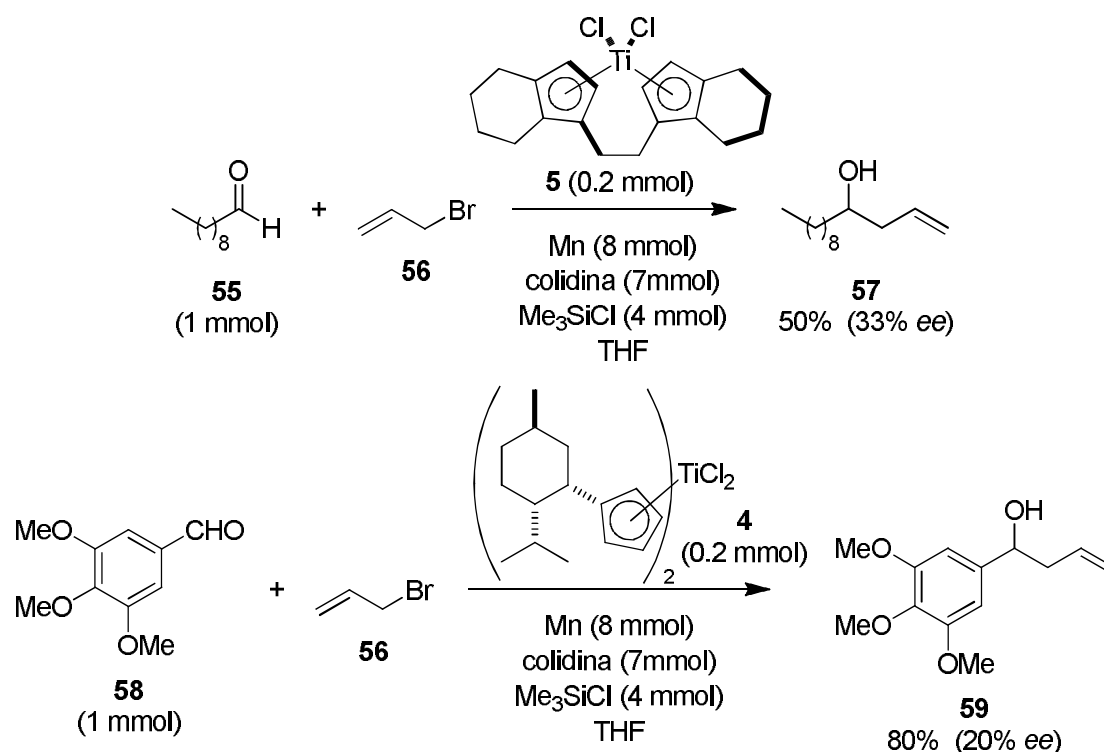
A partir de estos trabajos, el grupo de Hafner y Duthaler<sup>9a</sup> llevó a cabo la adición de haluros de alilo a compuestos carbonílicos mediante complejos  $\sigma$ -aliltitanio(IV) de tipo ciclopentadienildialcoxítitanio mejorando la enantioselectividad de la reacción (Esquema 22).



**Esquema 22.** Adición enantioselectiva de haluros de alilo a compuestos carbonílicos mediante complejos  $\sigma$ -aliltitanio(IV).

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

En este contexto, en trabajos previos de nuestro grupo de investigación se desarrollaron nuevos procesos tipo Barbier de alilación de compuestos carbonílicos catalizados por complejos de titanoceno(III). También se llevaron a cabo estudios preliminares sobre la versión enantioselectiva de dicha reacción mediante el uso de distintos catalizadores quirales de Ti (Esquema 23).<sup>9d</sup>



**Esquema 23.** Alilación enantioselectiva tipo Barbier de compuestos carbonílicos catalizadas por complejos de titanoceno(III).

### 3.3. Reacciones de crotilación tipo Barbier.

La adición regio- y estereoselectiva de crotil-metales a compuestos carbonílicos permite la creación de dos nuevos centros estereogénicos adyacentes en un solo paso (Esquema 24). En este contexto las reacciones tipo Barbier,<sup>32</sup> en las que el intermedio crotil-metal se genera "*in situ*" a partir de halogenuros de crotilo y el correspondiente metal, resultan ser más atractivas, desde el punto de vista práctico, ya que evita la preparación previa de los intermedios organometálicos. Se han desarrollado reacciones de crotilación tipo Barbier empleando diversos metales como Cr,<sup>33</sup> Sm,<sup>34</sup> Mn,<sup>35</sup> Zn,<sup>36</sup>

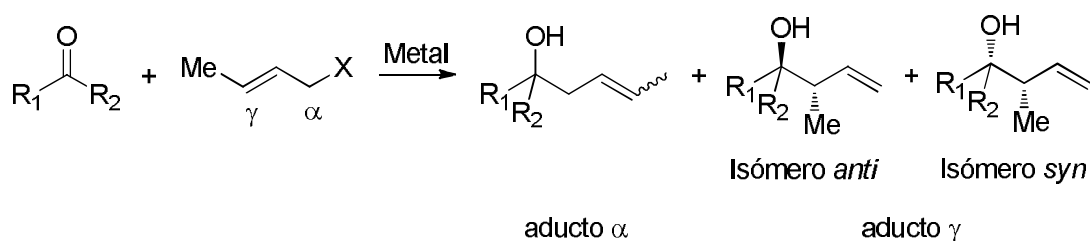
<sup>32</sup> Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, 128, 110-111.

<sup>33</sup> (a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3179-3181; (b) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12349-12357; (c) Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1140-1141; (d) Lee, J. -Y.; Miller, J. J.; Hamilton, S. S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1837-1839. Cr(II) con selectividad *syn*: (e) Bandani, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2327-2329. Para revisiones relevantes, véase: (f) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991-1045; (g) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2407-2424.

<sup>34</sup> El Sm(II) da generalmente mezclas de regioisómeros  $\alpha$  y  $\gamma$ : (a) Collin, J.; Bied, C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 629-630; (b) Hamann-Gaudinet, B.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6585-6588; (c) Di Scala, A.; Garbacia, S.; Héllion, F.; Lannou, M. I.; Namy, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989-2995; (d) Takaki, K.; Kusudo, T.; Uebori, S.; Nishiyama, T.; Kamata, T.; Yokoyama, M.; Takehira, K.; Makioka, Y.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4299-4304; (e) Basu, M. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 187-189.



Cd,<sup>37</sup> Sn,<sup>38</sup> o In.<sup>39</sup> Entre ellas destacan las que el metal se encuentra en fase homogénea pues ofrecen un mejor control de las condiciones de reacción y una mayor reproducibilidad, siendo un buen ejemplo la adición de crotilo estereoselectiva anti mediada por Cr(II),<sup>33</sup> aunque se da solo con aldehídos como electrófilos.



**Esquema 24.** Reacción de crotilación general tipo Barbier.

Basándose en la experiencia previa en el empleo de titanoceno(III) en reacciones tipo Barbier, nuestro grupo de investigación desarrolló un nuevo procedimiento de crotilación tipo Barbier tanto de aldehídos como cetonas mediado por Ti(III) (Esquema 25).<sup>40</sup> La reacción transcurre bajo condiciones suaves, siendo compatible con diversos grupos funcionales. En este caso se obtienen mezclas de los aductos  $\alpha$  y  $\gamma$ . Hay que indicar que pequeños cambios en las condiciones de reacción (temperatura o adición de LiBr) permiten la obtención selectiva del aducto  $\gamma$  con elevado rendimiento y estereoselectividad, con preferencia hacia el isómero *anti*.

<sup>35</sup> (a) Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics* **1982**, *1*, 1249-1251; (b) Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7049-7052.

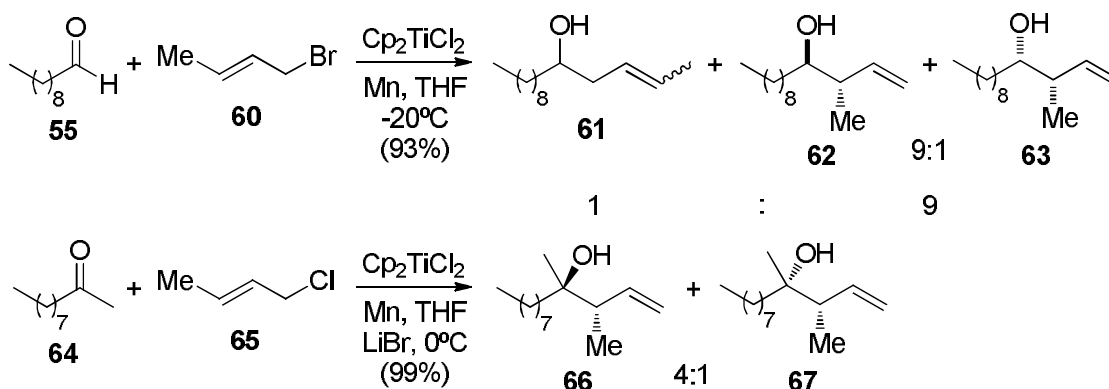
<sup>36</sup> (a) Pétrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910-912; (b) Marton, D.; Stivanello, D.; Tagliavini, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2731-2737; (c) Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1297-1300.

<sup>37</sup> Sain, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4795-4798.

<sup>38</sup> (a) Nokami, J.; Otera, J.; Sudo, T.; Okawara, R. *Organometallics* **1983**, *2*, 191-193; (b) Zha, Z.; Qiao, S.; Jiang, J.; Wang, Y.; Miao, Q.; Wang, Z. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2521-2527.

<sup>39</sup> (a) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831-1833; (b) Li, X. R.; Loh, T. P. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 1535-1538.

<sup>40</sup> Sancho-Sanz, I.; Miguel, D.; Millán, A.; Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Álvarez-Manzaneda, E.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Justicia, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 732-735.



**Esquema 25.** Reacción de crotilación tipo Barbier de decanal (**55**) y 2-decanona (**64**) bajo distintas condiciones.

La reacción de crotilación también puede llevarse a cabo con cantidades subestequiométricas de titanoceno(III), con resultados similares. Este método constituye una excelente alternativa a otros procesos de crotilación, como la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi, la cual no permite la utilización de cetonas como electrófilos.

### 3.4. Reacción de propargilación de aldehídos y cetonas.

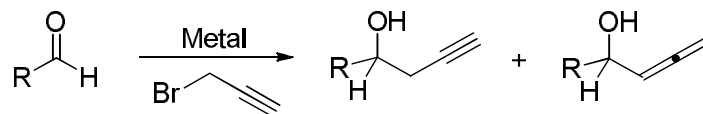
El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) también es capaz de reaccionar con haluros propargílicos. En este contexto, la adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos es un procedimiento sencillo para la síntesis de alcoholes homopropargílicos. Sin embargo, los reactivos organometálicos propargílicos son difíciles de preparar y manipular.<sup>41</sup> Para evitar este problema se han desarrollado protocolos tipo Barbier, principalmente con halogenuros propargílicos como pronucleófilos.<sup>42</sup> A pesar de que muchos metales, algunos de ellos caros y tóxicos, pueden promover esta transformación bajo condiciones heterogéneas, generalmente se obtienen mezclas de los regioisómeros propargílico y alénico.<sup>33f, 43</sup> Esta falta de regioselectividad constituye el principal inconveniente de este método. Por otro lado, las reacciones homogéneas presentan muchas ventajas, especialmente en lo que respecta al control de las condiciones de reacción. Un excelente ejemplo es la reacción propargilación homogénea de aldehídos mediada por Cr(II), utilizando condiciones tipo

<sup>41</sup> Acharya, H. P.; Miyoshi, K.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3535-3538, y referencias contenidas.

<sup>42</sup> Blomberg, C. en *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*, Springer, Berlin, 1993.

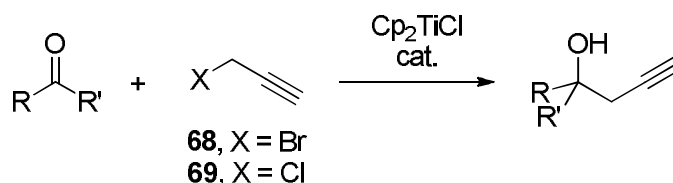
<sup>43</sup> (a) Place, P.; Delbecq, F.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3801-3802; (b) Hiyama, T.; Okude, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561-568; (c) Belyk, K.; Rozema, M. J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4070-4074; (d) Wipf, P.; Lim, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1654-1656.

Barbier (Esquema 26), aunque esta reacción produce mezclas de alcohol alénico y homopropargílico, además de no funcionar con cetonas.<sup>33g,43b,44</sup>



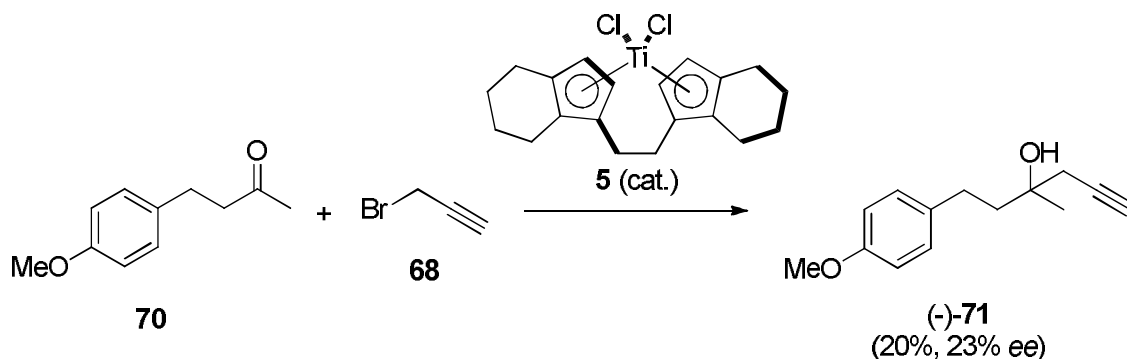
**Esquema 26.** Reacción general de propargilación bajo condiciones Barbier.

Basándonos en nuestros trabajos previos sobre reacciones de alilación tipo Barbier mediadas y/o catalizadas por titanoceno(III), extendimos esta metodología a la propargilación de aldehídos y sobre todo cetonas con haluros propargílicos catalizada por complejos de titanoceno(III).<sup>45</sup>



**Esquema 27.** Propargilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas catalizada por titanoceno(III).

También se llevaron a cabo estudios sobre la versión enantioselectiva de dicha reacción mediante el uso de catalizadores quirales de Ti(III) como el de Britzinger (Esquema 28). Aunque, tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico no son muy elevados, la actividad óptica presentada por **71** nos indica que se pueden llevar a cabo reacciones de propargilación enantioselectivas catalizadas por complejos de titanoceno quirales.



**Esquema 28.** Propargilación asimétrica de **70** catalizada por el complejo de Brintzinger.

<sup>44</sup> (a) Inoue, M.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2977-2980; (b) Inoue, M.; Nakada, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 252-255.

<sup>45</sup> Justicia, J.; Sancho-Sanz, I.; Álvarez-Manzaneda, E.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2295-2300.

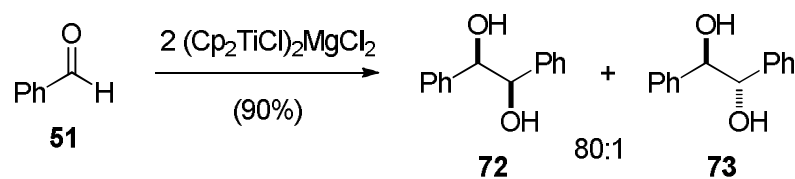
#### 4. REACCIONES DE GRUPOS CARBONILO CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

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

##### 4.1. Reacciones de acoplamiento pinacolínico.

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

Fue en 1987 cuando Inanaga y Handa presentaron sus trabajos de acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados promovidos por titanoceno(III),<sup>46</sup> encontrando que el complejo verde resultante de la reducción de titanoceno(IV) con reactivos de Grignard, postulado como  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{MgCl}_2$ , era capaz de acoplar aldehídos conjugados con altos rendimientos y altas diastereoselectividades. Bajo estas condiciones, aldehídos y cetonas alifáticas no reaccionan.



**Esquema 29.** Acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos promovido por titanoceno(III).

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

<sup>46</sup> Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717-5718.

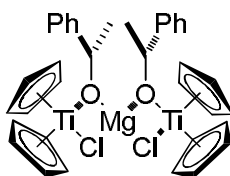


Figura 7.

Barden y Schwartz retomaron el estudio de los acoplamientos pinacolínicos promovidos por titanoceno(III), y propusieron que por reducción de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  con Al en THF se podía obtener una especie dímica de titanio(III),  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  (II, Fig. 8), que era también responsable de las altas diastereoselectividades en el acoplamiento pinacolínico de aldehídos.<sup>6,47</sup>

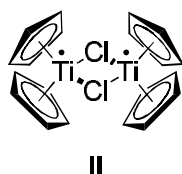
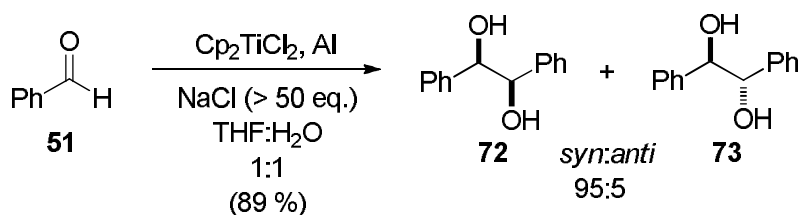


Figura 8.

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

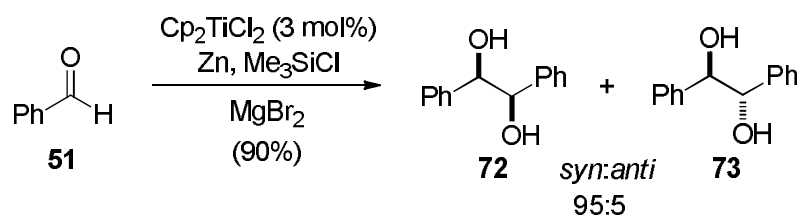


Esquema 30. Acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos en presencia de agua promovido por titanoceno(III).

La primera versión catalítica de la reacción fue presentada por el Prof. Gansäuer, al desarrollar un proceso de acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos catalizado por titanoceno(III), utilizando  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  y Zn como regenerador en presencia de  $\text{MgBr}_2$ .<sup>48</sup>

<sup>47</sup> Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485. El titanoceno(III) en disolución en THF se encuentra como una mezcla en equilibrio entre la especie mononuclear y el dímero. Véase ref. 7.

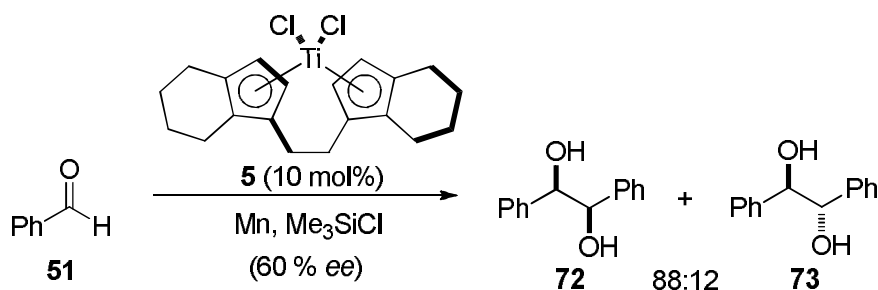
<sup>48</sup> Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458.



**Esquema 31.** Acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos catalizado por titanoceno(III).

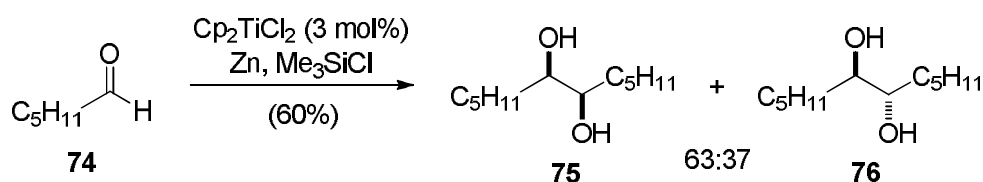
En este caso el complejo trinuclear propuesto por Inanaga y Handa parece ser el responsable de la alta diastereoselectividad de los 1,2-dioles obtenidos.

Por otra parte fueron Dunlap y Nicholas quienes consiguieron el primer acoplamiento pinacolínico enantioselectivo usando el complejo quiral de Brintzinger<sup>9e</sup> como catalizador (Esquema 32).<sup>49</sup>



**Esquema 32.** Acoplamiento pinacolínico enantioselectivo usando como catalizador el complejo quiral de Brintzinger.

El acoplamiento pinacolínico de aldehídos alifáticos fue descrito por el grupo de Hirao, utilizando el sistema catalítico  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , Zn y  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , aunque se obtuvieron diastereoselectividades considerablemente más bajas que en el caso del acoplamiento de aldehídos aromáticos<sup>50</sup> (Esquema 33).



**Esquema 33.** Acoplamiento pinacolínico de aldehídos alifáticos.

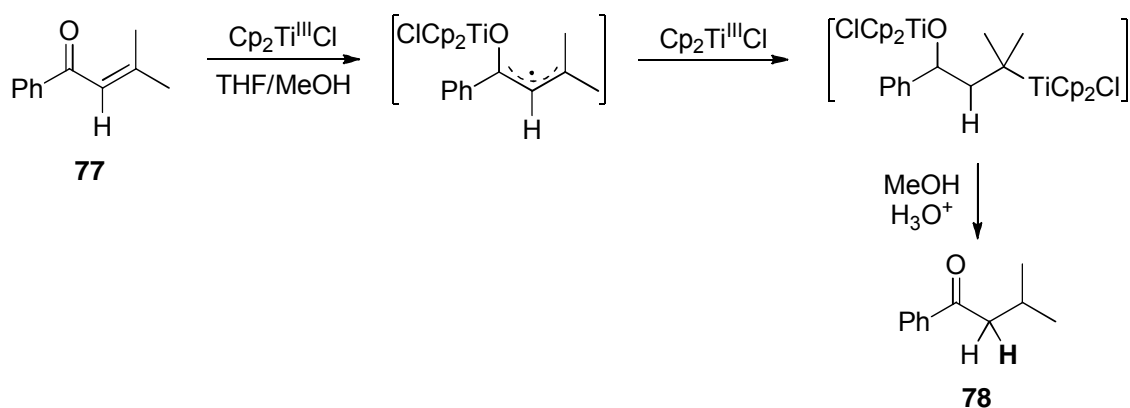
Esta baja estereoselectividad es probablemente debida a que los aldehídos son activados gracias al  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  presente en el medio que actúa como ácido de Lewis, de manera que los sililoxiradicales son los que se acoplan con baja diastereoselectividad.

<sup>49</sup> (a) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1097-1106; (b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125-131.

<sup>50</sup> Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247-5248.

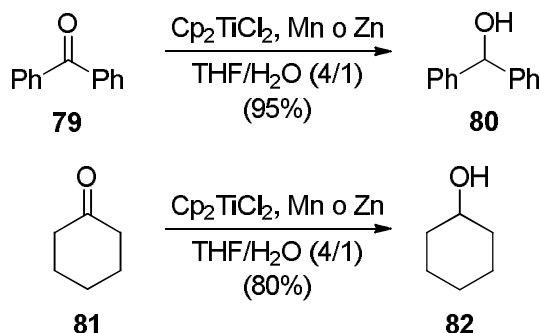
## 4.2. Reacciones de reducción.

La aplicación de titanoceno(III) a la reducción de cetonas es muy limitada. En 2002 el grupo de Doris describió la reducción selectiva de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas,<sup>51</sup> proponiendo el mecanismo de reacción mostrado en el siguiente esquema:



**Esquema 34.** Mecanismo de reducción selectiva de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas mediada por titanoceno(III).

Posteriormente, en nuestro laboratorio se han realizado estudios sobre la reducción de cetonas aromáticas y alifáticas cíclicas con titanoceno(III) en mezclas THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , obteniéndose los correspondientes alcoholes secundarios.<sup>52</sup>

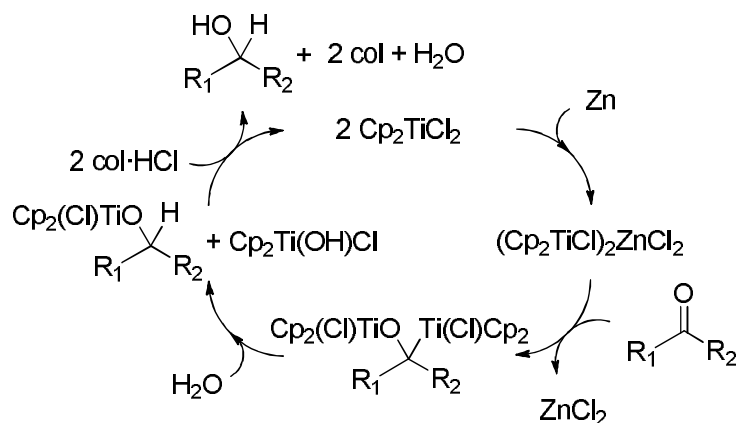


**Esquema 35.** Reducción de cetonas aromáticas y alifáticas cíclicas por titanoceno(III) en mezclas THF/ $\text{H}_2\text{O}$ .

En este estudio se desarrolló un proceso de reducción selectiva de cetonas en medio acuoso utilizando cantidades subestequiométricas de titanoceno(III). En el ciclo catalítico propuesto se asumió la formación de un alquil- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  y su posterior protonólisis (Esquema 36).

<sup>51</sup> Moisan, L.; Hardouin, C.; Rousseau, B.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2013-2015.

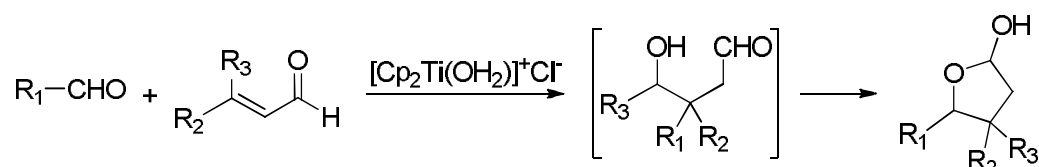
<sup>52</sup> Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079-1082.



**Esquema 36.** Ciclo catalítico para la reducción selectiva de cetonas en medio acuoso catalizado por titanoceno(III).

### 4.3. Reacciones de adición tipo Michael

La adición de Michael de agentes nucleofílicos a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados es uno de las reacciones más generales de formación de enlaces C-C. Sin embargo, los aldehídos son reactivos electrófilos y, por tanto, su adición a aceptores de Michael parece anti-intuitiva. Trabajos de nuestro grupo de investigación han demostrado que el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) es además capaz de promover la adición tipo Michael de aldehídos a enales conjugados en presencia de agua.<sup>53</sup>

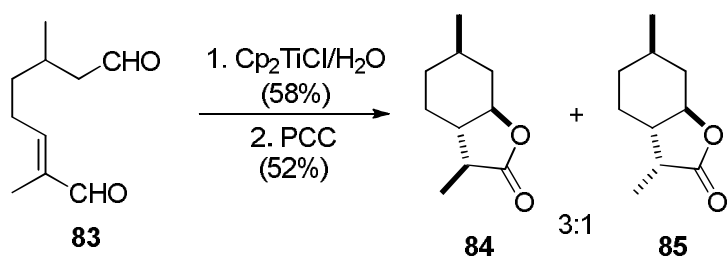


**Esquema 37.** Adición tipo Michael promovida por Ti(III) en medio acuoso.

El método es útil para reacciones inter e intramoleculares y se ha aplicado a la síntesis de productos de interés en perfumería como la *wine* lactona (Esquema 38). Además el proceso se puede llevar a cabo de manera enantioselectiva mediante el uso de complejos quirales de titanio.

<sup>53</sup> Estévez, R. E.; Oller-Lopez, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5433-5436.





Esquema 38. Síntesis de *wine* lactona.

## 5. REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C CATALIZADAS POR SISTEMAS MULTIMETÁLICOS Ti/Pd Y Ti/Ni.

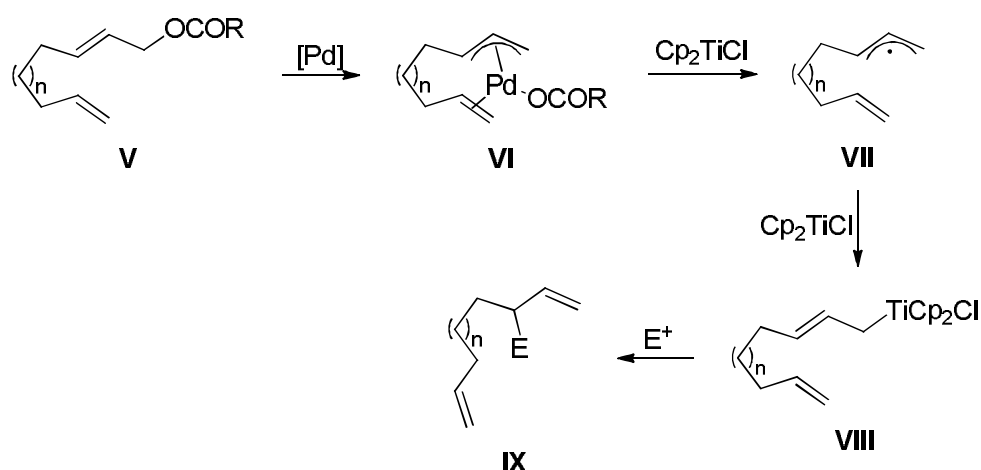
Una de las limitaciones de las reacciones mediadas por titanoceno(III) es que la generación de radicales está restringida al uso de sustratos de partida suficientemente activados, tales como epóxidos, grupos carbonilo aromáticos, haluros alílicos o haluros propargílicos. Una alternativa sería la utilización de carboxilatos alílicos o propargílicos como sustratos de partida, ya que éstos son estables y fáciles de preparar. Sin embargo, son compuestos menos electrófilos que los correspondientes halogenuros y, por tanto, los complejos de titanoceno(III) son incapaces de promover la ruptura homolítica del enlace C-O necesaria para formar la especie nucleófila de titanio(IV), lo que los inhabilita para su introducción en la química del  $Ti^{III}$ .

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

La combinación de Ti(III) con metales de transición en bajo estado de oxidación como Pd(0) y Ni(0) ha permitido a nuestro grupo de investigación el desarrollo de nuevas reacciones de alilación, carbociclación tipo Oppolzer y propargilación empleando para ello carboxilatos alílicos y propargílicos.

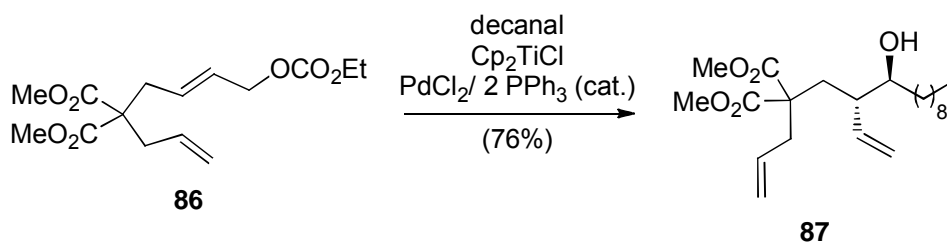
### 5.1. Sistema multimetálico Ti/Pd y su aplicación en reacciones de alilación.

Es conocido que los complejos de paladio son capaces de activar carbonatos y carboxilatos alílicos para dar lugar a los correspondientes complejos de  $\eta^3$ -alilpaladio **VI** (Esquema 39). La especie **VI** posteriormente podría ser reducida por un reactivo de transferencia monoeléctronica como  $Cp_2TiCl$ , para dar lugar al radical **VII**, el cual puede ser atrapado por otra especie de  $Cp_2TiCl$ , obteniéndose el complejo de aliltitanio(IV) **VIII**. Por último, el ataque nucleófilo del derivado **VIII** sobre un electrófilo conduciría al correspondiente producto de alilación **IX**.



**Esquema 39.**

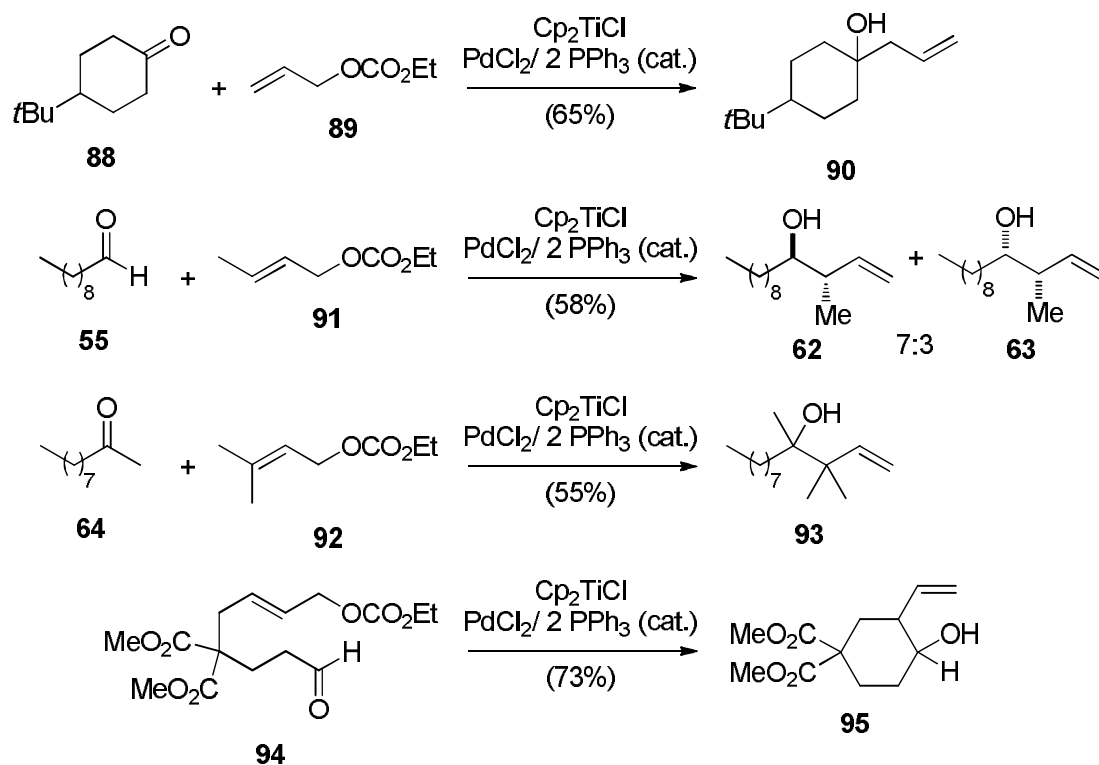
Al hacer reaccionar diferentes carbonatos alílicos frente a diversas cetonas o aldehídos (Esquema 40), en presencia del sistema multimetálico Ti/Pd, se obtienen los correspondientes productos de alilación con buena diastereoselectividad.<sup>54</sup>



**Esquema 40.** Reacción de alilación entre decanal y el carbonato alílico **86** catalizada por el sistema multimetálico Ti/Pd.

Hay que indicar que el proceso de alilación tolera sustituyentes alquilo en el carbonato alílico, permitiendo la obtención de los correspondientes productos de crotilación, prenilación y ciclación, con rendimientos de buenos a excelentes, obteniéndose en todos los casos el aducto  $\gamma$ . Además, la reacción resulta ser quimioselectiva, ya que es inactivo frente a ésteres.

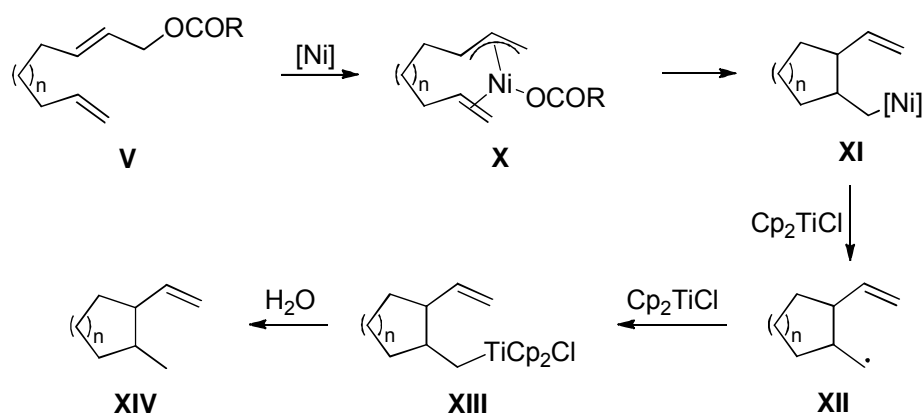
<sup>54</sup> (a) Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515-7519. (b) Millán, A.; Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Miguel, D.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Echavarren, A. M.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3985-3994.



**Esquema 41.** Alilación de compuestos carbonílicos con carbonatos alílicos catalizada por el sistema multimetálico Ti/Pd.

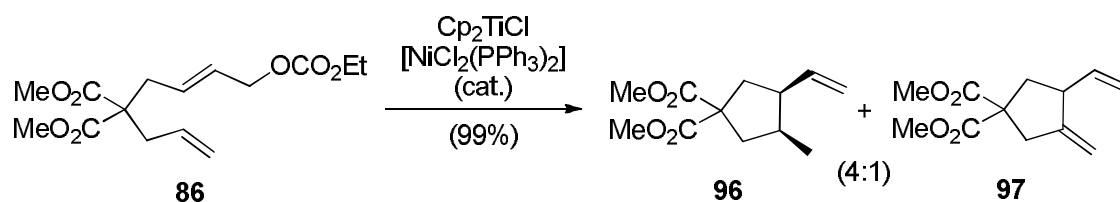
## 5.2. Sistema multimetálico Ti/Ni y su aplicación en reacciones tipo Wurtz.

Del mismo modo que los complejos de paladio, los complejos de níquel son capaces de activar carbonatos alílicos para dar lugar a los correspondientes complejos de  $\eta^3$ -alilníquel **X** (Esquema 42), pero en este caso tiene lugar, tras la formación del derivado **X**, una carbociclación rápida para dar **XI**. Posteriormente, el compuesto **XI** es reducido por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  hasta el radical primario **XII**, siendo atrapado por otra especie de Ti(III), el cual conduce finalmente al carbociclo **XIV**, tras la hidrólisis del alquiltitanio **XIII** formado.



**Esquema 42.**

De esta manera, se pudieron obtener los correspondientes productos de ciclación tipo Oppolzer, a partir de diferentes carbonatos alílicos utilizando el sistema multimetálico Ti(III)/Ni,<sup>54</sup> a temperatura ambiente y bajo condiciones sensiblemente más suaves que las descritas previamente para este tipo de ciclaciones.<sup>55</sup>



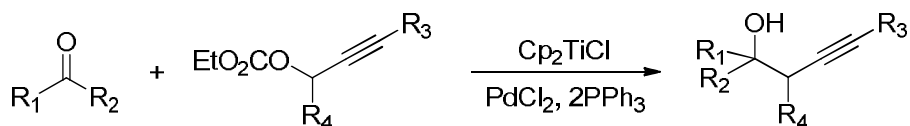
**Esquema 43.** Reacción de carbociclación tipo Oppolzer mediada por el sistema multimetálico Ti/Ni.

La reacción de ciclación tipo Oppolzer promovida por el sistema titanio/níquel da lugar a carbo- y heterociclos polisustituídos a temperatura ambiente, bajo condiciones de reacción compatibles con gran variedad de grupos funcionales y con excelente estereoselectividad. Además, modificando la proporción relativa de Ni y Ti empleada, la etapa final del proceso de ciclación puede ser reductiva (producto *cis*-sustituído) o no reductiva (alqueno exocíclico).

<sup>55</sup> Oppolzer, W. en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming Ed., Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 5.

### 5.3. Sistema multimetálico Ti/Pd y su aplicación en reacciones de propargilación.

Al igual que los carbonatos alílicos, los carbonatos propargílicos son inertes frente a titanoceno(III). Basándose en los precedentes del sistema multimetálico Ti/Pd para activar los carboxilatos alílicos para dar reacciones tipo Barbier, nuestro grupo de investigación desarrolló un nuevo método de propargilación entre etilcarbonatos propargílicos con diferente sustitución y aldehídos y cetonas. De esta forma se obtuvieron los correspondientes productos de acoplamiento con rendimientos de moderados a buenos, con completa regioselectividad hacia el alcohol homopropargílico.<sup>56</sup>



**Esquema 44.** Reacción de propargilación entre compuestos carbonílicos y carbonatos propargílicos catalizada por el sistema multimetálico Ti/Pd.

<sup>56</sup> Millán, A.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Martín-Lasanta, A.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 73-78.



## **NUEVAS REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C.**





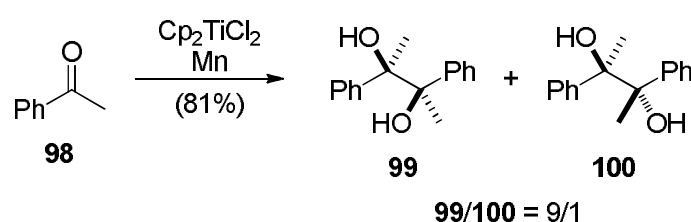
## 1. Unexpected $\text{Ti}^{\text{III}}$ /Mn-Promoted Pinacol Coupling of Ketones

Trabajo publicado en la revista "*The Journal of Organic Chemistry*" en el año **2009**,  
volumen 74, páginas 3616-3619.



## 1.1. Introducción.

Durante las últimas dos décadas, el cloruro de bis-(ciclopentadienil)titanio(III) ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ ), se ha convertido en una formidable herramienta en síntesis orgánica,<sup>15,57</sup> permitiendo la realización de transformaciones químicas sin precedentes tan útiles como las que se han indicado en el apartado anterior.<sup>8b,12d,16a,20b,21a,21d,53,54,58</sup> Por otra parte, como ya se ha mencionado anteriormente, varios autores han demostrado que el titanoceno(III) es capaz de promover el acoplamiento pinacolínico de aldehídos conjugados.<sup>46,48,49b,50,59</sup> Por el contrario, Barden y Schwartz mostraron que este reactivo presenta baja reactividad hacia el acoplamiento pinacolínico de cetonas aromáticas.<sup>47</sup>



**Esquema 45.** Acoplamiento pinacolínico de **98** promovido por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$ .

<sup>15</sup> Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.

<sup>57</sup> Para las revisiones pertinentes, véase: (a) Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, pp 207-220; (b) Gansäuer, A.; Narayan, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465-475; (c) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573; (d) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Oltra, J. E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63-91.

<sup>8b</sup> Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

<sup>12d</sup> RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

<sup>16a</sup> Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526.

<sup>20b</sup> Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

<sup>21a</sup> Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921.

<sup>21d</sup> Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272.

<sup>53</sup> Estévez, R. E.; Oller-Lopez, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433-5436.

<sup>54</sup> (a) Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515-7519; (b) Millán, A.; Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Miguel, D.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Echavarren, A. M.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3985-3994.

<sup>58</sup> (a) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859; (b) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803-5806; (c) Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 2628-2629; (d) Estévez, R. E.; Justicia, J.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J. M.; Robles, R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791.

<sup>46</sup> Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717-5718.

<sup>48</sup> Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458.

<sup>49b</sup> Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125-131.

<sup>50</sup> Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247-5248.

<sup>59</sup> (a) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070-2071; (b) Gansäuer, A.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673-2676.

<sup>47</sup> Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485.

Sin embargo, hemos encontrado que el tratamiento de acetofenona (**98**) con titanoceno(III), generado *in situ* por agitación de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  con un exceso de Mn en polvo,<sup>60,6,14</sup> da lugar a los productos de acoplamiento pinacolínico **99** y **100** con buen rendimiento global (81%) y considerable estereoselectividad (proporción *dl/meso* = 9/1) (Esquema 45).<sup>61</sup> El resultado anterior nos llamó la atención por la aparente discrepancia con las observaciones de Barden y Schwartz. Como valor añadido, es una reacción de formación de enlaces C-C con alta estereoselectividad.

---

<sup>60</sup> El reactivo de Nugent generado *in situ* por agitación de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  comercial con Zn o Mn en polvo en THF existe como un equilibrio de la especie monomérica  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  y la dinuclear  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ ; véase: Daasbjerg, K.; Svith, H.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Keller, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041-2044 y referencias 6 y 14.

<sup>6</sup> Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

<sup>14</sup> 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.

<sup>61</sup> Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Synthesis* **2005**, 2619-2622.

## 1.2. Resultados y discusión.

Para aclarar esta discrepancia, preparamos el complejo  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  sólido siguiendo un procedimiento descrito,<sup>47</sup> y tratamos la cetona modelo **98** con esta forma dinuclear de titanoceno(III). De esta manera, se obtuvo sólo un 10% de la mezcla de **99/100** (*dl/meso* = 2/1), confirmando la relativamente baja reactividad del dímero  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  frente a cetonas aromáticas. Posteriormente, cuando tratamos la cetona **98** con  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  y un exceso de Mn en polvo, en estas condiciones, similares a las empleadas en la reacción con titanoceno(III) generado *in situ*, obtuvimos los productos **99** y **100** con un rendimiento global del 72% y una estereoselectividad *dl/meso* de 16/1, resultados muy parecidos a los descritos en el Esquema 45. Por otra parte, la combinación de  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  y Zn en polvo, dio también lugar a resultados muy similares.<sup>62</sup> Otro dato interesante es que el rendimiento (74-82%) y la estereoselectividad (*dl/meso* = 15/1) también se mantuvo cuando la cantidad de  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  fue de sólo 0.3 equiv frente a los 0.5 equiv teóricamente necesarios. Finalmente, en experimentos control con Mn o Zn, en ausencia de titanio, no se detectan los productos de acoplamiento pinacolínico, recuperando la cetona **98** inalterada.<sup>62</sup> La alta estereoselección obtenida en el proceso de acoplamiento pinacolínico sugiere que un complejo de titanoceno(III) voluminoso está directamente implicado.<sup>63, 64</sup> Vale la pena señalar que hay pocos ejemplos de acoplamientos pinacolínicos de derivados de acetofenona con alta estereoselección.<sup>65</sup>

Aunque se ha descrito que  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  es capaz de promover la pinacolización de aldehídos aromáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados,<sup>46</sup> a través de transferencias electrónicas de esfera interna generando los correspondientes titanoxiradicales, nuestros resultados experimentales sugieren que, en este caso, un agente reductor suave como es el

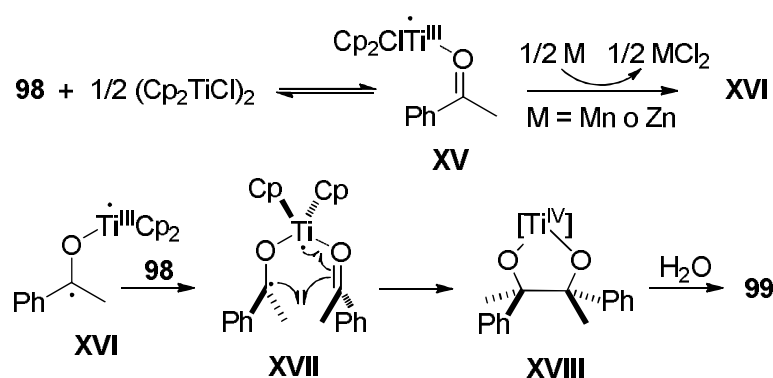
<sup>62</sup> Para más detalles, incluidos los datos experimentales, véase la parte experimental.

<sup>63</sup> Para una discusión útil sobre la estereoselectividad en pinacolizaciones mediadas por Ti(III), véase: Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Hjøllund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 1252-1262.

<sup>64</sup> Para revisiones recientes sobre reacciones de acoplamiento pinacolínico estereoselectivas, véase: Chatterjee, A.; Joshi, N. N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12137-12158.

<sup>65</sup> (a) Nishiyama, Y.; Shinomiya, E.; Kimura, S.; Itoh, K.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3705-3708; (b) Ogawa, A.; Takeuchi, H.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7113-7114; (c) Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 287-288; (d) Aspinall, H. C.; Greeves, N.; Valla, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1919-1922.

(Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> ( $E^0$  para Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>/Cp<sub>2</sub>TiCl es -0.8 V vs Fc<sup>+</sup>/Fc)<sup>66</sup> no puede actuar como un simple donador de electrones. Por otra parte, el Mn en polvo, un agente reductor más fuerte<sup>67</sup> que está presente en el medio de reacción, también fue incapaz de promover por sí solo la reacción de pinacolización de **98**. En este contexto, es conocido que metales con carácter de ácido de Lewis son capaces de disminuir los valores de  $E^0$  en la reducción electroquímica de compuestos carbonílicos.<sup>68</sup> De hecho, mezclas de Zn/ZnCl<sub>2</sub> son capaces de pinacolizar acetofenona en THF acuoso a 70° C con un rendimiento del 50%, aunque sin buena estereoselección.<sup>69</sup>



**Esquema 46.** Mecanismo propuesto para el acoplamiento de **98** mediado por (Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>/Mn).

Basándonos en estos antecedentes, los resultados experimentales se pueden explicar fácilmente mediante el mecanismo que se muestra en el Esquema 46.<sup>70</sup> En dicho mecanismo, el titanio desempeña un doble papel: (i) como ácido de Lewis para coordinarse con la cetona **98**, facilitando la transferencia monoeléctrica del metal reductor (Mn o Zn) al grupo carbonilo, y (ii) como responsable de la estereoselectividad observada. El carácter ácido de Lewis del titanoceno(III) y su capacidad para influir en la estereoselectividad de los procesos está bien documentado.<sup>58d,58f,71</sup> De hecho, una alta estereoselección *dl* se ha asociado con la presencia de intermedios unidos a metal como

<sup>66</sup> Las voltametrías cíclicas de diferentes especies de titanoceno(III) determinadas en THF indicaron valores de potencial mucho menos negativo que el de SmI<sub>2</sub>, uno de los reactivos de transferencia monoeléctrica más comúnmente utilizados, véase: Enemærke, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **1999**, 343-344.

<sup>67</sup> El valor descrito de  $E^0$  para Mn<sup>2+</sup>/Mn es de -1.18 vs electrodo de hidrógeno: *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Lide, D. R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, 2004; pp 8-25-8-26.

<sup>68</sup> (a) Douch, J.; Mousset, G. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 549-556; (b) Fournier, F.; Fournier, M. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 881-890.

<sup>69</sup> Tanaka, K.; Kishigami, S.; Toda, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2981-2983.

<sup>70</sup> Junto con el mecanismo de acoplamiento nucleofílico representado en el Esquema 46, posiblemente coexiste el mecanismo de acoplamiento pinacolínico bimolecular radical-radical convencional,<sup>46,48,49b,50,59</sup> pero sobre todo en las condiciones con proporciones subestequiométricas de titanio, el primero probablemente prevalece.

<sup>71</sup> Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1140-1141.

**XVII.**<sup>64</sup> Estos resultados son la primera evidencia descrita hasta la fecha que sugiere que los complejos de titanoceno(III) pueden facilitar una transferencia electrónica de esfera externa entre un metal heterogéneo y una cetona coordinada.

Basándonos en estos resultados alentadores, ampliamos esta reacción estereoselectiva de homoacoplamiento pinacolínico mediada por Ti(III)/M(0) a otras cetonas aromáticas y  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Tabla 1, entradas 1-4).<sup>72</sup>

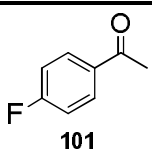
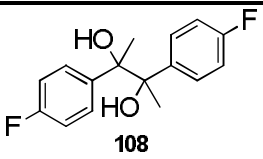
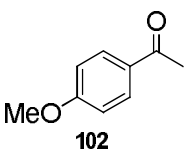
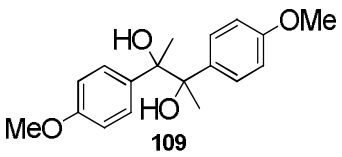
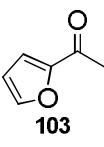
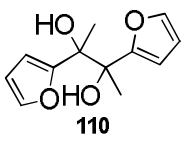
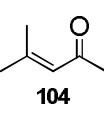
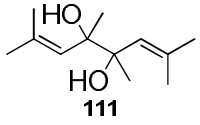
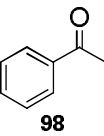
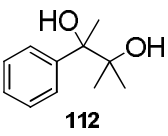
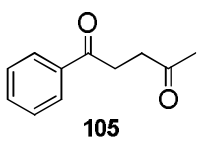
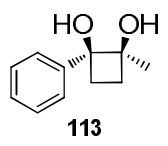
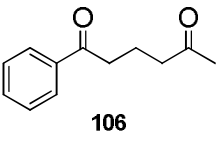
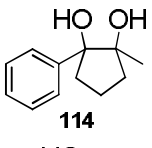
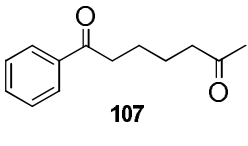
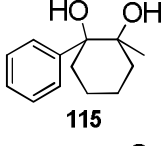
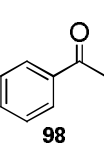
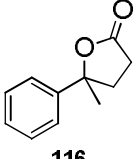
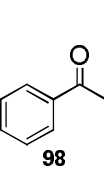
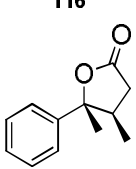
Como era de esperar, se obtuvieron los productos de homoacoplamiento pinacolínico de diferentes cetonas aromáticas (entradas 1-3) y del óxido de mesitilo (entrada 4) con rendimientos de buenos a moderados manteniendo la estereoselectividad *dl*. Aunque el efecto de los sustituyentes no se ha estudiado en profundidad, no parece afectar de manera sustancial a la estereoselectividad. También comprobamos la capacidad de titanoceno(III) para promover el acoplamiento pinacolínico entre cetonas diferentes. Inicialmente, se agitó acetofenona **98** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (1,1 mmol) en mezclas THF/acetona durante 1 hora a temperatura ambiente. De esta manera, se obtuvo el producto de acoplamiento cruzado intermolecular, 2,3-dihidroxi-2-metil-3-fenilbutano **112** (entrada 5), con un rendimiento del 83%. Este resultado mostró que, en nuestras condiciones de reacción los radicales cetilo derivados de cetona pueden atacar a cetonas alifáticas para dar un diol asimétrico. Una versión intramolecular de esta reacción podría conducir a dioles vecinales cíclicos. Con esta idea en mente, preparamos los sustratos **105-107**,<sup>62</sup> que se sometieron a las condiciones de reacción estándar. De esta manera obtuvimos los productos de acoplamiento cruzado intramolecular **113** a **115** con rendimientos moderados (50-80%), confirmando definitivamente nuestra hipótesis.

---

<sup>72</sup> Las cetonas alifáticas resultaron ser inertes frente a estas condiciones de reacción.



**Tabla 1.** Reacciones de formación de enlaces C-C mediadas por Cp<sub>2</sub>TiCl/M.<sup>a</sup>

Entrada	Cetona	Producto	Rendimiento (%) ( <i>dl:meso</i> )
1	 101	 108	91 (85:15)
2	 102	 109	68 (95:5)
3	 103	 110	91 (7:3)
4	 104	 111	55 (65:35)
5 <sup>b</sup>	 98	 112	83
6 <sup>c</sup>	 105	 113	50
7 <sup>c</sup>	 106	 114	84 <sup>d</sup>
8	 107	 115	67 <sup>e</sup>
9 <sup>f</sup>	 98	 116	72
10 <sup>g</sup>	 98	 117	80 <sup>h</sup>

<sup>a</sup>Compuesto carbonílico (1 mmol), Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (1.1 mmol), Mn (8 mmol). <sup>b</sup>Se adicionaron 100 equiv de acetona. <sup>c</sup>Se usó Zn en lugar de Mn. <sup>d</sup>Mezcla 1:1 de estereoisómeros *cis/trans*. <sup>e</sup>Mezcla 3:1 de estereoisómeros *cis/trans*. <sup>f</sup>Se adicionaron 20 equiv de acrilato de metilo. <sup>g</sup>Se adicionaron 20 equiv de crotonato de metilo. <sup>h</sup>Mezcla 1:7 de estereoisómeros *cis/trans*.

Con respecto a la estereoquímica de esta reacción de pinacolización intramolecular sólo se detectó el isómero *cis* del ciclobutano **113**, mientras que los anillos de cinco y seis miembros se obtuvieron en forma de mezclas de diastereómeros *cis/trans* (**114**, 1:1; **115**, 3:1). La preferencia por el *cis*-ciclohexanodiol **115-cis** tiene valor sintético, ya que es complementaria a la selectividad *trans* observada en el acoplamiento pinacolínico de 1,6-diales catalizada por el complejo voluminoso Cp<sub>2</sub>TiPh.<sup>73</sup> Cabe señalar que otros métodos de síntesis publicados recientemente sólo pueden dar lugar a isómeros *trans*.<sup>74</sup>

Esta estereoselectividad *cis* observada para ciclaciones promovidas por Ti<sup>III</sup>/Mn de las dicetonas **105** y **107** se puede explicar mediante los modelos de estado de transición **XIX** y **XX**, respectivamente (Fig. 9). En el intermedio **XIX**, la geometría del anillo de ciclobutano impone una configuración *cis* que conduce al diol *cis* **113**. En el estado de transición **XX-cis**, sólo uno de los sustituyentes voluminosos (fenilo o metilo) se encuentra en posición axial, minimizando así las interacciones 1,3-diaxiales desfavorables. En el hipotético intermedio **XX-trans**, sin embargo, ambos grupos fenilo y metilo se encuentran en disposición axial, lo que aumenta la energía de activación y, por consiguiente, reduciendo la velocidad de reacción hacia el isómero *trans* **107**. La mayor flexibilidad conformacional de los anillos de cinco miembros permitiría energías similares para ambos estados de transición *cis* y *trans*, y por lo tanto, los isómeros *cis* y *trans* se forman en proporciones similares.

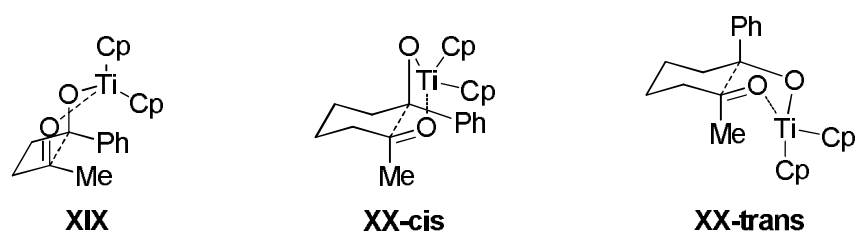


Figura 9. Modelos de los estados de transición cerrados **XIX** y **XX**.

<sup>73</sup> Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Miwa, T.; Nakagai, Y. I.; Kubota, T.; Yamamoto, C.; Okamoto, Y.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3865-3870.

<sup>74</sup> (a) Fujiwara, T.; Tsuruta, Y.; Arizono, K. I.; Takeda, T. *Synlett* **1997**, *1997*, 962-964; (b) Balskus, E. P.; Méndez-Andino, J.; Arbit, R. M.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6695-6704.

Los radicales cetilo<sup>75</sup> generados por esta mezcla de Ti/Mn en polvo se pueden utilizar también en otra reacción de formación de enlaces C-C como es la adición tipo Michael de radicales cetilo a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. Estas reacciones se han realizado abundantemente utilizando  $\text{SmI}_2$  como promotor del radical cetilo intermedio.<sup>76</sup> Sin embargo, el  $\text{SmI}_2$  tiene algunos inconvenientes a menudo asociados con su quimioselectividad, su alto peso molecular, y su precio.<sup>76</sup> En nuestro caso utilizamos 20 equiv de acrilato de metilo y crotonato de metilo obteniendo las lactonas **116** (Tabla 1, entrada 9) y **117** (Tabla 1, entrada 10), respectivamente, en rendimientos aceptables. La estereoquímica *cis/trans* 7:1 obtenida para la lactona **107** esta correlacionada con la completa estereoquímica *E* del crotonato de metilo de partida, mostrando que la pérdida de estereoquímica es mínima durante la reacción de adición.

También es interesante destacar que la reacción de acoplamiento pinacolínico de acetofenona (**98**) y cetonas similares puede llevarse a cabo utilizando sólo 0.2 mmol de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  y 3.0 mmol de Mn en polvo con la ayuda de un agente regenerador de titanoceno (Tabla 2). En este caso, se utilizó como agente regenerador la mezcla de cloruro de trimetilsilano (1.5 mmol) y 2,4,6-colidina (3.0 mmol) desarrollada en nuestro laboratorio,<sup>77</sup> dando lugar, por ejemplo, a los correspondientes productos de acoplamiento de la acetofenona (**98**), **99** y **100**, con rendimientos y estereoselectividades similares a los obtenidos en condiciones estequiométricas. Los experimentos control demostraron que la mezcla de Mn, cloruro de trimetilsilano y 2,4,6-colidina no es capaz de promover tales acoplamientos pinacolínicos por si sola. También encontramos que la relación molar entre el titanoceno y el cloruro de trimetilsilano era fundamental para conservar la estereoselectividad. Así, por ejemplo, un aumento de la cantidad de cloruro de trimetilsilano (4 mmol) dio una mezcla 4:1 de estereoisómeros *dl/meso* (73%), probablemente debido a una ruptura prematura del enlace titanio-oxígeno en especies tipo **XVI** por el agente regenerador. También vale la pena señalar que, para nuestro

<sup>75</sup> En castellano, la palabra “cetilo” tiene dos acepciones. La primera define “cetilo” como el anión radical con estructura general C-O<sup>•</sup>, en la que un radical oxígeno está unido directamente al carbono (en otra estructura mesómera el radical se encuentra sobre el carbono y la carga negativa sobre el oxígeno). La segunda acepción define “cetilo” como el sustituyente alquílico  $-\text{C}_{16}\text{H}_{33}$  derivado del alcohol cetílico. En la presente tesis doctoral, la palabra “cetilo” hace referencia a la primera de las dos acepciones.

<sup>76</sup> Para revisiones recientes, véase: Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372.

<sup>77</sup> Para otros agentes regeneradores, véase: (a) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542; (b) Fuse, S.; Hanochi, M.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1961-1963; (c) Ref. 57a: Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, pp 207-220; (d) Ref. 57c: Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573.

conocimiento, es la primera vez que la acetofenona (**98**) y compuestos similares han sido pinacolizados con alta estereoselección utilizando cantidades subestequiométricas de un catalizador metálico.<sup>78</sup>

**Tabla 2.** Reacciones de pinacolización catalizadas por la mezcla Cp<sub>2</sub>TiCl/Mn.

Entrada	Cetona	Producto ( <i>dl/meso</i> )	Rendimiento (%)
1	<b>98</b>	<b>99:100</b> (9:1)	83
2	<b>101</b>	<b>108</b> (9:1)	75
3	<b>102</b>	<b>109</b> (9:1)	71
4	<b>103</b>	<b>110</b> (7:3)	60
5	<b>104</b>	<b>111</b> (7:3)	75

En resumen, hemos demostrado que, en contraste con la baja reactividad que (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> muestra por sí solo, la combinación de titanoceno(III) con un metal reductor (Mn o Zn) es capaz de promover el acoplamiento pinacolínico de cetonas aromáticas y α,β-insaturadas con buenos rendimientos y estereoselectividades. Esta reacción presenta importantes detalles mecanísticos como el papel desempeñado por el titanoceno(III) coordinado al grupo carbonilo en la transferencia electrónica inicial desde el metal heterogéneo. El intermedio nucleófilo así generado puede ser explotado para el acoplamiento cruzado intramolecular (ciclación) de dicetonas.

<sup>78</sup> Para un sistema basado en titanio(III) relacionado, véase: Ref. 50: Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247-5248.

### 1.3. Parte Experimental

**Detalles generales:** Para todas las reacciones con titanoceno(III), los disolventes y los aditivos se desoxigenaron estrictamente antes de su uso. Los productos se purificaron mediante cromatografía flash en columna con gel de sílice Merck 50. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se registraron en espectrómetros de RMN Variant 400 L900 y Variant 500 L900 usando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los datos son descritos como sigue: desplazamiento químico en ppm, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, triplete = t, q = cuadruplete y m = multiplete) constante de acoplamiento (Hz), integración e interpretación. Las asignaciones de los picos se hicieron con la ayuda del método DEPT.

Los siguientes compuestos descritos fueron aislados como muestras puras y sus espectros de RMN resultaron ser idénticos a los datos publicados: **99**,<sup>79</sup> **105**,<sup>80</sup> **106**,<sup>81</sup> **107**,<sup>74b</sup> **109**,<sup>82</sup> **111**,<sup>83</sup> **112**,<sup>84</sup> **113**,<sup>85</sup> **114**,<sup>85</sup> **115**,<sup>85</sup> **116**,<sup>86</sup> y **117**.<sup>87</sup> Los siguientes complejos se prepararon siguiendo procedimientos descritos:  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ ,<sup>3</sup>  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{ZnCl}_2$ ,<sup>2</sup> y  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{MnCl}_2$ .<sup>2</sup> Son compuestos sensibles al aire, por lo que es necesario trabajar en caja de guantes.

<sup>79</sup> (a) Fürstner, A.; Csuk, R.; Rohrer, C.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1729-1734;

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

<sup>80</sup> Gooßen, L. J.; Ghosh, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254-3267.

<sup>81</sup> Li, L. Z.; Xiao, B.; Guo, Q. X.; Xue, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7762-7771.

<sup>82</sup> Balu, N.; Nayak, S. K.; Banerji, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5932-5937.

<sup>83</sup> Pons, J. M.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 877-884.

<sup>84</sup> Kobayashi, S.; Endo, M.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11229-11230.

<sup>85</sup> Kise, N.; Shiozawa, Y.; Ueda, N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3415-5426.

<sup>86</sup> Garnier, J. M.; Robin, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3281-3291.

<sup>87</sup> Fang, J. M.; Hong, B. C.; Liao, L. F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 855-861.

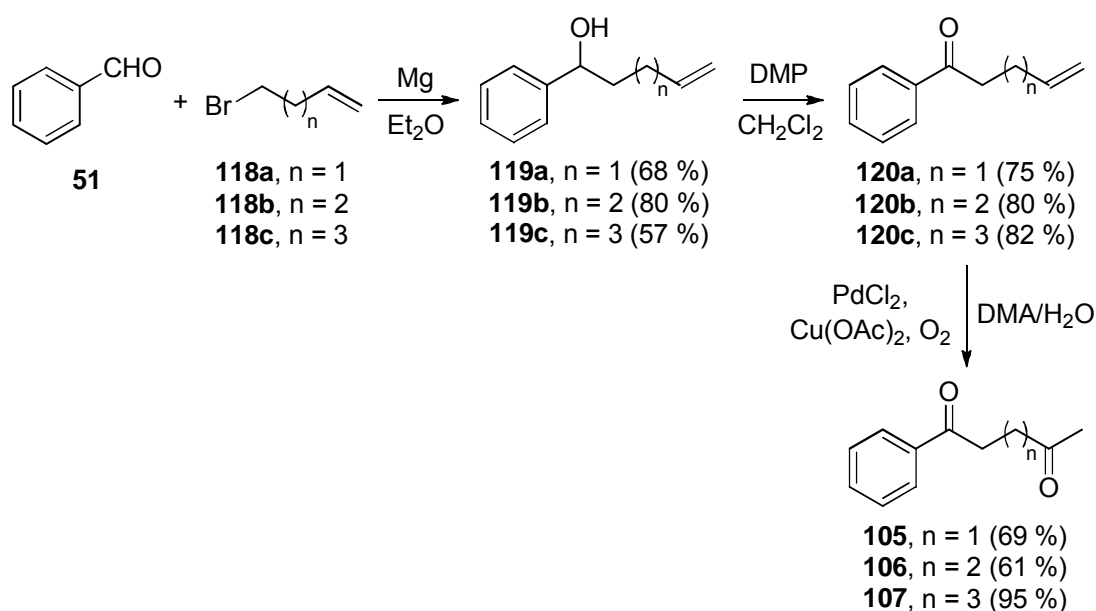
<sup>3</sup> Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382.

<sup>2</sup> Sekutowski, D. G.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192-2199.

**Procedimiento general para la reacción mediada por Ti(III)/M(0).** THF (20 ml) estrictamente desoxigenado se añadió a una mezcla de los compuestos comerciales  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (1.1 mmol) y Mn o Zn en polvo (8.0 mmol) bajo atmósfera de Ar, y la suspensión se agitó hasta que adquirió un color verde lima (5 min aproximadamente). Posteriormente se agregó una disolución del compuesto carbonílico (1.0 mmol), y el aditivo de ser necesario, en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h (Esquema 45, Tabla 1, entradas 1-4) o 16 h (Tabla 1, entradas 5-10). A continuación se diluyó con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (Hexano/AcOEt) y los productos aislados se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas.

**Procedimiento General para la reacción de homoacoplamiento pinacólico catalizada por Ti(III)/Mn(0).** THF (15 ml) estrictamente desoxigenado se añadió a una mezcla de los compuestos comerciales  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (0.2 mmol) y Mn en polvo (8.0 mmol) bajo atmósfera de Ar, y la suspensión se agitó hasta que adquirió un color verde lima (15 min aproximadamente). Posteriormente, se agregó por un lado una disolución del compuesto carbonílico (1.0 mmol) y 2,4,6-colidina (8.0 mmol) en THF (2 ml) y por otro lado  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (1.5 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h. A continuación se diluyó con AcOEt, se lavó con una disolución acuosa al 10% de HCl y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (Hexano/AcOEt) y los productos aislados se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas.

**Procedimiento general para los experimentos control.** THF (25 ml) estrictamente desoxigenado se añadió a una mezcla de los compuestos ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ ) (0.3 mmol) y los aditivos, si son necesarios, bajo atmósfera de Ar. A continuación se añadió una disolución de acetofenona (**98**) (0.6 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 13 h. Posteriormente se diluyó con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (Hexano/AcOEt) y los productos aislados se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas.



**Esquema 47.** Síntesis de los compuestos de partida **105**, **106** y **107**.

**Procedimiento general para la síntesis de los alcoholes 119a-c.** El correspondiente bromoalquino **118** (1.0 mmol) se añadió a una mezcla de Mg (1.2 mmol) en THF (10 ml) y se agitó durante 30 min. A continuación se añadió benzaldehído (1.0 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (mezclas Hexano/AcOEt) dando los correspondientes alcoholes **119**, que mostraron espectros de RMN idénticos a los descritos en bibliografía: **119a**,<sup>88</sup> **119b**,<sup>89</sup> **119c**.<sup>90</sup>

**Procedimiento general para la síntesis de las cetonas 120a-c.** A una disolución del alcohol **119** correspondiente se añadió Dess-Martin Periodinane (DMP) (1.5 mmol) (1.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se lavó con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> en proporción 1:1, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía flash (Hexano/AcOEt 9/1) para dar la cetona **120** correspondiente, cuyos espectros de RMN fueron idénticos a los descritos en bibliografía: **120a**,<sup>91</sup> **120b**,<sup>92</sup> **120c**.<sup>74b</sup>

<sup>88</sup> Heuger, G.; Kalsow, S.; Göttlich, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 1848-1854.

<sup>89</sup> Von Dem Bussche-Hünnefeld, J. L.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5719-5730.

<sup>90</sup> Trahanovsky, W. S.; Fox, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7968-7974.

<sup>91</sup> Zhang, Y.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15964-15965.

<sup>92</sup> Hok, S.; Schore, N. E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1736-1738.

**Procedimiento general para la síntesis de las dicetonas 105, 106 y 107.** El correspondiente alqueno **120** (1.0 mmol) se añadió a una mezcla de PdCl<sub>2</sub> (0.1 mmol) y Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.2 mmol) en *N,N'*-dimetilacetamida:H<sub>2</sub>O (7:1) (16 ml). La mezcla resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente en atmósfera de O<sub>2</sub>. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se eliminó. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash (Hexano/AcOEt 4/1) dando la correspondiente dicetona descrita.

**Compuesto 108:** aceite amarillento; (*dl*) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.14 (m, 4H), 6.85-6.95 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 1.48 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT) δ 162.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>) 245.0 Hz, C), 139.3 (C), 129.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>) 7.0 Hz, CH), 114.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>) 21.0 Hz, CH), 78.8 (C), 25.1 (CH<sub>3</sub>); (*meso*) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19-7.21 (m, 4H), 1.56 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT) δ (sólo señales distintivas) 128.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>) 7.0 Hz, CH), 78.6 (C), 25.3 (CH<sub>3</sub>); ESHRMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Na *m/z* 301.1010, encontrado *m/z* 301.1020.

**Compuesto 110:** aceite incoloro; (*dl*) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (bs, 2H), 6.36 (bs, 2H), 6.24 (bs, 2H), 1.48 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT) δ 156.8 (C), 141.8 (CH), 110.5(CH), 107.3(CH), 76.7(C), 22.6(CH<sub>3</sub>); (*meso*) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (bs, 2H), 6.24 (bs, 2H), 6.04 (bs, 2H), 1.60 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT) δ 156.9 (C), 141.6 (CH), 110.3 (CH), 106.5 (CH), 76.6 (C), 21.7 (CH<sub>3</sub>); ESHRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Na *m/z* 245.0784, encontrado *m/z* 245.0788.





## **2. Ti-Catalyzed Reformatsky-Type Coupling between $\alpha$ -Halo Ketones and Aldehydes**

Trabajo publicado en la revista "*The Journal of Organic Chemistry*" en el año **2008**, volumen *73*, páginas 1616-1619.



## 2.1. Introducción.

En 1887, Reformatsky presentó el acoplamiento entre  $\alpha$ -haloacetatos de etilo y aldehídos o cetonas promovido por polvo de zinc, estableciendo así las bases de la reacción de Reformatsky.<sup>93</sup> En la actualidad, la reacción de Reformatsky se considera, en un sentido amplio, como el proceso que resulta de la inserción de un metal en un enlace carbono-halógeno activado por un grupo carbonilo, un derivado carbonílico o relacionado con el grupo carbonilo en posición vecinal (o viníloga), seguido por el acoplamiento del enolato así formado con aldehídos, cetonas, u otro tipo de electrofilos.<sup>93a</sup> En los últimos años, la reacción de Reformatsky ha sido objeto de renovado interés, debido principalmente a la sustitución del polvo de zinc heterogéneo por metales en fase homogénea, que han contribuido a mejorar el pobre control estereoquímico de la reacción de Reformatsky clásica y han facilitado el desarrollo de versiones catalíticas en el metal.<sup>94, 95</sup> En este contexto, Little y colaboradores introdujeron el uso de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , un agente de transferencia monoelectrónica suave en fase homogénea,<sup>6,12d,14,60</sup> para promover la reacción tipo Reformatsky entre  $\alpha$ -halo ésteres y aldehídos.<sup>96</sup> Este método transcurre a temperatura ambiente, bajo condiciones de reacción suaves y ofrece buenos rendimientos (78-95%) de  $\alpha$ -hidroxiésteres, pero requiere proporciones estequiométricas de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ . Posteriormente, Cozzi y colaboradores desarrollaron una versión catalítica en titanio del proceso, utilizando  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  como regenerador, dando rendimientos moderados de los correspondientes

<sup>93</sup> Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210-1211.

<sup>94</sup> Para revisiones recientes, véase: (a) Ocampo, R.; Dolbier Jr, W. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325-9374; Para publicaciones recientes sobre reacciones tipo Reformatsky catalizadas por  $\text{SmI}_2$ ,  $[\text{CIMn}(\text{salen})]$ , Fe en bajo estado de oxidación y  $\text{CoI}$ , véase: (b) Lannou, M. I.; Hélicon, F.; Namy, J. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10551-10565; (c) Orsini, F.; Lucci, E. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1909-1911; (d) Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2951-2954; (e) Durandetti, M.; Périchon, J. *Synthesis* **2006**, 1542-1548; (f) Lombardo, M.; Gualandi, A.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 465-468.

<sup>95</sup> Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2568-2571.

<sup>6</sup> El cloruro de Bis(ciclopentadienil)titanio(III) (reactivo de Nugent) se puede generar fácilmente *in situ* por agitación del complejo comercial  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  con polvo de Zn o Mn en THF, donde se encuentra como una mezcla en equilibrio de las especies monomérica  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  y dinuclear  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ ; véase: (a) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864; (b) ref. 12d; ref. 14d; ref. 60.

<sup>12d</sup> RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

<sup>14</sup> 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.

<sup>60</sup> Daasbjerg, K.; Svith, H.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Keller, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041-2044.

<sup>96</sup> Parrish, J. D.; Shelton, D. R.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3615-3617.

$\alpha$ -hidroxiéster.<sup>97</sup> En el presente trabajo hemos ampliado el procedimiento basado en titanoceno(III) para el acoplamiento tipo Reformatsky entre  $\alpha$ -halocetonas y aldehídos dando lugar a  $\alpha$ -hidroxicetonas (productos tipo aldólico) en condiciones neutras. La reacción se cataliza con proporciones subestequiométricas del complejo de titanoceno, usando Mn en polvo como reductor estequiométrico y una combinación de Me<sub>3</sub>SiCl y 2,4,6-colidina, desarrollada en nuestro laboratorio, como agente regenerador de titanoceno.<sup>8b,58a</sup>

---

<sup>97</sup> Sgreccia, L.; Bandini, M.; Morganti, S.; Quintavalla, A.; Umani-Ronchi, A.; Cozzi, P. G. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3191-3197.

<sup>8b</sup> Para la combinación de Me<sub>3</sub>SiCl/2,4,6-collidine como agente regenerador de titanoceno, véase: Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938; Para trabajos pioneros sobre clorhidratos de colidina y otros derivados hidroclorados de piridina, véase: ref. 58a.

<sup>58a</sup> Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.

## 2.2. Resultados y discusión.

El polvo de Mn (a diferencia del Zn) no promueve reacciones tipo Reformatsky.<sup>96,97</sup> De hecho, después de agitar decanal (**55**) y cloroacetona (**121**) (2 equiv), polvo de manganeso (8 equiv), 2,4,6-colidina (8 equiv), y Me<sub>3</sub>SiCl (4 equiv) durante 6 h en ausencia de Ti se recuperó **55** con un rendimiento del 81%, y sólo se detectaron trazas del producto de acoplamiento **122**. En comparación, en presencia de titanoceno(III) (entrada 1, Tabla 3), dio un 80% de rendimiento de la  $\alpha$ -hidroxicetona (**122**) después del mismo tiempo de reacción. Todo esto indica que en nuestras condiciones la posible reacción de Reformatsky promovida por Mn/Me<sub>3</sub>SiCl sería sustancialmente más lenta que el proceso catalizado por Ti. Por ello elegimos este metal para generar Cp<sub>2</sub>TiCl en nuestros experimentos, evitando así los procesos de competencia derivados del Zn, que podrían complicar la interpretación de los resultados.<sup>96,97,98</sup> Por lo tanto, basándonos en nuestra propia experiencia con las reacciones catalizadas por Ti,<sup>9d,20b,53,58b,21a</sup> anticipamos el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 48.

Según nuestra hipótesis, una  $\alpha$ -halocetona como **XXI** reaccionaría con dos equivalentes de Cp<sub>2</sub>Ti<sup>III</sup>Cl para dar un enolato de titanio(IV) **XXII**, liberando un equivalente de Cp<sub>2</sub>Ti<sup>IV</sup>Cl<sub>2</sub> (Esquema 48). El enolato **XXII**, posteriormente, podría reaccionar con un aldehído (**XXIII**) para dar el aducto **XXIV**. El agente regenerador de titanoceno **IV**, derivado presumiblemente de la mezcla Me<sub>3</sub>SiCl/colidina utilizada,<sup>8b</sup> generaría Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> a partir de **XIV**, liberando **XXV**, que después del procesado ácido final daría la  $\alpha$ -hidroxicetona deseada **XXVI**. Finalmente, el Mn presente en el medio reduciría el Cp<sub>2</sub>Ti<sup>IV</sup>Cl<sub>2</sub> a Cp<sub>2</sub>Ti<sup>III</sup>Cl, cerrando así el ciclo catalítico.

<sup>98</sup> Se puede suponer que no solo el Cp<sub>2</sub>TiCl sino también el Zn desempeñan un papel importante en reacciones Reformatsky promovidas por Zn/Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>; véase: (a) Ding, Y.; Zhao, Z.; Zhou, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2899-2906; (b) Chen, L.; Zhao, G.; Ding, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2611-2614.

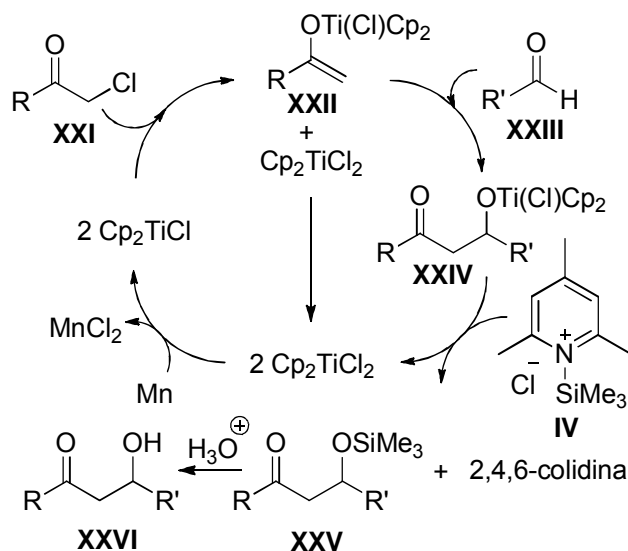
<sup>9d</sup> Rosales, A.; Oller-Lopez, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629.

<sup>20b</sup> Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

<sup>53</sup> Estévez, R. E.; Oller-Lopez, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433-5436.

<sup>58b</sup> Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803-5806.

<sup>21a</sup> Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921.



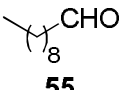
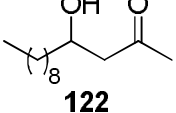
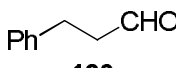
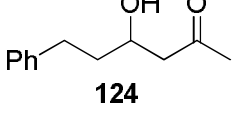
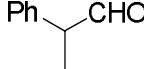
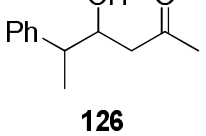
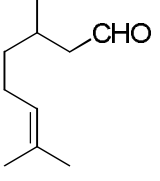
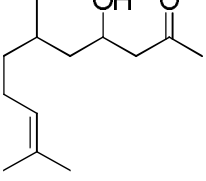
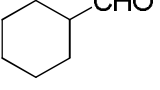
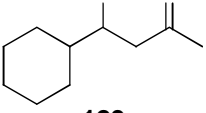
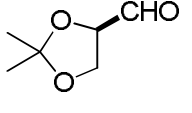
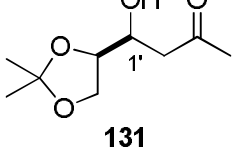
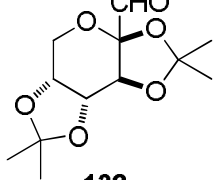
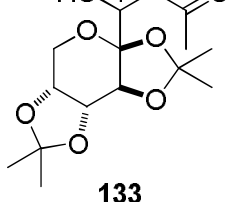
**Esquema 48.** Ciclo catalítico previsto para el acoplamiento tipo Reformatsky entre  $\alpha$ -halocetonas y aldehídos mediado por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .

Para comprobar nuestra hipótesis, tratamos decanal (**55**) con cloroacetona (**121**) (2 equiv), una proporción subestequiométrica de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (0.2 equiv), Mn en polvo (8 equiv), 2,4,6-colidina (8 equiv), y  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (4 equiv) en THF a temperatura ambiente. Así, después de 6 h de agitación se obtuvo un rendimiento del 80% del compuesto 4-hidroxitridecan-2-ona (**122**) (Tabla 3). No se detectó la formación de la alquenona conjugada correspondiente (producto de deshidratación) en las suaves condiciones de reacción empleadas. Este resultado preliminar, que apoya nuestra hipótesis, nos animó a estudiar el acoplamiento tipo Reformatsky catalizado por Ti entre **121** y otros aldehídos alifáticos (**123**, **125**, **83**, **128**, **130** y **132**) en las mismas condiciones (Tabla 3). Así, obtuvimos las  $\alpha$ -hidroxicetonas esperadas (**124**, **126**, **127**, **129**, **131** y **133**) con rendimientos que van desde un moderado 58% a un excelente 92%. El acoplamiento catalizado por Ti entre **121** y **125** dio una mezcla 7/3 de los productos de adición Cram/anti-Cram, mostrando una moderada selectividad diastereofacial. Por otra parte, el acoplamiento catalizado por Ti de **121** con el derivado de carbohidrato **132** dio una mezcla 9/1 de los epímeros 1'R y 1'S de **133**. Por el contrario, el acoplamiento catalizado por Ti entre **121** y citronelal (**83**), cuyo estereocentro está más alejado del centro reactivo que en el compuesto **125**, no mostró estereoselección alguna. Tampoco se observó estereoselección para el acoplamiento de **121** con el derivado de gliceraldehído **130**.

**Tabla 3.** Acoplamiento catalizado por Ti entre cloroacetona (**121**) y los aldehídos alifáticos **55**, **123**, **125**, **83**, **128**, **130** y **132**.

$$\text{R-CHO} + \text{Cl-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_3 \xrightarrow[\text{THF, 25 }^\circ\text{C, 6h}]{\text{Cp}_2\text{TiCl (cat)}} \text{R-CH(OH)-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_3$$

**121**

Aldehído	Producto	Rendimiento
 <b>55</b>	 <b>122</b>	80%
 <b>123</b>	 <b>124</b>	92%
 <b>125</b>	 <b>126</b>	69% <sup>a</sup>
 <b>83</b>	 <b>127</b>	91% <sup>b</sup>
 <b>128</b>	 <b>129</b>	68%
 <b>130</b>	 <b>131</b>	58% <sup>b</sup>
 <b>132</b>	 <b>133</b>	61% <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Mezcla de diastereómeros<sup>99</sup> 4*R*\*,5*R*\* y 4*S*\*,5*R*\* en proporción 7/3. <sup>b</sup>Mezcla 1/1 de estereoisómeros <sup>c</sup>Mezcla de los epímeros<sup>99</sup> 1'*R* y 1'*S* en proporción 9/1.

<sup>99</sup> Las asignaciones estereoquímicas fueron realizadas por comparación de los datos de RMN con los descritos previamente. Para el producto **131** véase: (a) Heathcock, C. H.; Flippin, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1667-1668. Para el producto **133** véase: (b) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Mota, A. J.; Franco, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 2749-2754.



**Tabla 4.** Acoplamiento mediado por Ti entre cloroacetona (**121**) y los aldehídos alifáticos **55**, **123**, **125**, **83**, **128**, **130** y **132**.

$$\text{R-CHO} + \text{Cl-CH}_2\text{-CO-CH}_3 \xrightarrow[\text{THF, 25 }^\circ\text{C, 6h}]{\text{Cp}_2\text{TiCl (2 equiv)}} \text{R-CH(OH)-CH}_2\text{-CO-CH}_3$$

Aldehído	Producto	Rendimiento
 <b>55</b>	 <b>122</b>	81%
 <b>123</b>	 <b>124</b>	60%
 <b>125</b>	 <b>126</b>	65% <sup>a</sup>
 <b>83</b>	 <b>127</b>	69% <sup>b</sup>
 <b>128</b>	 <b>129</b>	56%
 <b>130</b>	 <b>131</b>	58% <sup>b</sup>
 <b>132</b>	 <b>133</b>	79% <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Mezcla de diastereómeros<sup>99</sup> 4*R*\*,5*R*\* y 4*S*\*,5*R*\* en proporción 7/3. <sup>b</sup>Mezcla 1/1 de estereoisómeros <sup>c</sup>Mezcla de los epímeros<sup>99</sup> 1'*R* y 1'*S* en proporción 9/1.

Las reacciones de acoplamiento tipo Reformatsky catalizadas por titanoceno, empleando proporciones subestequiométricas del catalizador metálico, dieron lugar a las correspondientes  $\beta$ -hidroxicetonas con rendimientos similares o incluso mayores que los obtenidos al utilizar proporciones estequiométricas del catalizador de Ti (Tabla 4).

Posteriormente, estudiamos el acoplamiento catalizado por Ti entre decanal (**55**) y diferentes  $\alpha$ -halocetonas (**134**, **136**, **137**, **139**, **141**, **142** y **144**) (Tabla 5). De esta manera, se obtuvieron las  $\alpha$ -hidroxicetonas **135**, **138**, **140**, **143**, y **145** en rendimientos que van desde un aceptable 61% hasta un máximo del 94% (Tabla 3). Cabe señalar que las clorocetonas **134** y **139** y las bromocetonas **136** y **141** dieron resultados similares, lo que sugiere que la naturaleza del átomo de halógeno es irrelevante para nuestro proceso, por lo menos en lo referente a los cloruros y bromuros. Por otra parte, el acoplamiento catalizado por titanoceno entre la 2-clorociclohexanona (**144**) y **55** dio principalmente el estereoisómero  $2R^*,1'R^*$  de **145**. La estereoselectividad aumentó desde una proporción 4/1 hasta 8/1 de  $2R^*,1'R^*$  y  $2S^*,1'R^*$  cuando llevamos a cabo la reacción a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  utilizando proporciones estequiométricas de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (1.1 equiv). Esta estereoselectividad es similar a la observada para enolatos de bis(ciclopentadienil)titanio.<sup>100</sup> Sin embargo, no se observó estereoselección para el acoplamiento catalizado por titanoceno de las halocetonas acíclicas **139**, **141** y **142** con decanal (**55**) (Tabla 5).

Cuando las reacciones de acoplamiento tipo Reformatsky entre decanal (**55**) y las diferentes  $\alpha$ -halocetonas se realizaron empleando proporciones estequiométricas del complejo de Ti, los rendimientos de las correspondientes  $\alpha$ -hidroxicetonas (Tabla 6) fueron muy similares a los obtenidos cuando se utilizaron proporciones subestequiométricas de Ti.

<sup>100</sup> Murphy, P. J.; Procter, G.; Russell, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2037-2039.

**Tabla 5.** Acoplamiento catalizado por Ti entre decanal (**55**) y las  $\alpha$ -halocetonas **134**, **136**, **137**, **139**, **141**, **142** y **144**.

$$\text{Decanal (55)} + \text{Cl-CH(R}_1\text{)-C(=O)-R}_2 \xrightarrow[\text{THF, 25 }^\circ\text{C, 6h}]{\text{Cp}_2\text{TiCl (cat)}} \text{R-CH(OH)-CH}_2\text{-C(=O)-R}_2$$

Aldehído	Producto	Rendimiento
<p><b>134</b></p>	<p><b>135</b></p>	93%
<p><b>136</b></p>	<b>135</b>	94%
<p><b>137</b></p>	<p><b>138</b></p>	80%
<p><b>139</b></p>	<p><b>140</b></p>	72% <sup>a</sup>
<p><b>141</b></p>	<b>29</b>	74% <sup>a</sup>
<p><b>142</b></p>	<p><b>143</b></p>	61% <sup>a</sup>
<p><b>144</b></p>	<p><b>145</b></p>	72% <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Mezcla 1/1 de estereoisómeros. <sup>b</sup>Mezcla de los diastereómeros<sup>101</sup> 2*R*\*,1'*R*\* y 2*S*\*,1'*R*\* en proporción 4/1.

<sup>101</sup> Las asignaciones estereoquímicas se realizaron por comparación de los datos de RMN con los descritos previamente para el compuesto similar 2-(1-hidroxibutil)-ciclohexanona; véase: Le Roux, C.; Gaspard-Iloughmane, H.; Dubac, J.; Jaud, J.; Vignaux, P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1835-1839.

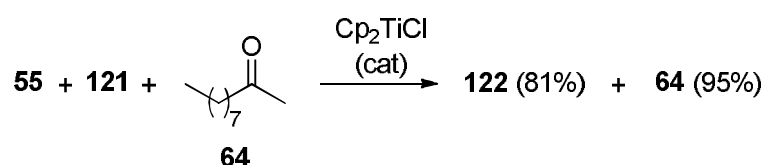
**Tabla 6.** Acoplamiento mediado por Ti entre decanal (**55**) y las  $\alpha$ -haloacetonas **134**, **136**, **137**, **139**, **141**, **142** y **144**.

$$\text{Decanal (55)} + \text{Cl-CH(R}_1\text{)-C(=O)-R}_2 \xrightarrow[\text{THF, 25 }^\circ\text{C, 6h}]{\text{Cp}_2\text{TiCl (2 equiv)}} \text{R-CH(OH)-CH}_2\text{-C(=O)-R}_2$$

Aldehído	Producto	Rendimiento
 <b>134</b>	 <b>135</b>	49%
 <b>136</b>	<b>24</b>	47%
 <b>137</b>	 <b>138</b>	81%
 <b>139</b>	 <b>140</b>	86% <sup>a</sup>
 <b>141</b>	<b>29</b>	96% <sup>a</sup>
 <b>142</b>	 <b>143</b>	59% <sup>a</sup>
 <b>144</b>	 <b>145</b>	72% <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Mezcla 1/1 de estereoisómeros. <sup>b</sup>Mezcla de los diastereómeros<sup>101</sup> 2*R*\*,1'*R*\* y 2*S*\*,1'*R*\* en proporción 4/1.

En contraste con los resultados descritos anteriormente para aldehídos alifáticos, los aldehídos aromáticos no resultaron ser sustratos adecuados para nuestra reacción, ya que son propensos a sufrir reacciones de pinacolización en presencia de Cp<sub>2</sub>TiCl.<sup>46,48,49b,59a</sup> De hecho, cuando se trató una mezcla de benzaldehído y cloroacetona bajo nuestras condiciones de reacción no se detectó la formación de 4-hidroxi-4-fenilbutan-2-ona. Además, otros sustratos, tales como cetonas (2-decanona, acetofenona), ésteres (benzoato de etilo, acetoacetato de etilo), y nitrilos (cianuro de bencilo), demostraron ser inertes en nuestras condiciones de reacción. Estas observaciones sugieren que nuestro procedimiento puede ser quimioespecífico para aldehídos. Así, cuando tratamos una mezcla equimolecular de decanal (**55**) (1 equiv) y 2-decanona (**64**) (1 equiv) con cloroacetona (**121**) (2 equiv) y una proporción subestequiométrica de Cp<sub>2</sub>TiCl (0.2 equiv) se obtuvo un rendimiento del 81% de la α-hidroxicetona **122**, recuperándose la 2-decanona inalterada, y en consecuencia, no se detectó la 4-hidroxi-4-metildodecan-2-ona (Esquema 49).



**Esquema 49.** Ensayo competitivo entre el aldehído **55** y la cetona **64** en el acoplamiento catalizado por Ti con la α-halocetona **121**.

Esta discriminación entre un aldehído y una cetona es digna de ser mencionada, sobre todo porque no ha sido observada para reacciones tipo Reformatsky catalizadas por otros metales.<sup>93b-f</sup>

En conclusión, en el presente artículo describimos la primera reacción de acoplamiento tipo Reformatsky catalizada por titanoceno entre α-halocetonas y aldehídos. La reacción conduce a α-hidroxicetonas con rendimientos que van desde medios a excelentes, a temperatura ambiente, en condiciones de reacción suaves y neutras, compatibles con cetonas y otros electrófilos. Las evidencias estereoquímicas apoyan la idea de que el ciclo catalítico transcurre a través de enolatos de bis-(ciclopentadienil)titanio.

<sup>46</sup> Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717-5718.

<sup>48</sup> Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458.

<sup>49b</sup> Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125-131.

<sup>59a</sup> Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2070-2071.

### 2.3. Parte Experimental.

Los siguientes compuestos fueron aislados como muestras puras y sus espectros de RMN coincidieron con los descritos previamente en bibliografía: **124**,<sup>102</sup> **126**,<sup>99a</sup> **129**,<sup>103</sup> y **133**.<sup>99b</sup>

**Procedimiento general para el acoplamiento catalizado por Ti entre  $\alpha$ -halocetonas y aldehídos.** THF (20 ml) estrictamente desoxigenado se añadió a una mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (0,2 mmol) y Mn en polvo (8 mmol) bajo atmósfera de Ar y la suspensión se agitó hasta que adquirió un color verde lima (15 min. aproximadamente). Posteriormente, se agregó por un lado una disolución del aldehído (1 mmol), la  $\alpha$ -halocetona (2 mmol) y 2,4,6-colidina (8 mmol) en THF (2 ml) y por otro lado  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (4 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 h. A continuación, se añadió una disolución saturada de  $\text{KHSO}_4$  (40 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (Hexano/AcOEt) y los productos aislados se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas. Cuando se utiliza agua en lugar de una solución de  $\text{KHSO}_4$ , se obtiene una  $\alpha$ -trimetilsilaniloxicetona (véase compuesto **146**).

**Procedimiento general para el acoplamiento promovido por Ti entre  $\alpha$ -halocetonas y aldehídos.** THF (20 ml) estrictamente desoxigenado se añadió a una mezcla de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (2 mmol) y Mn en polvo (8 mmol) bajo atmósfera de Ar y la suspensión se agitó hasta que adquirió un color verde lima (15 min. aproximadamente). Posteriormente, se agregó lentamente una disolución del aldehído (1 mmol) y la  $\alpha$ -halocetona (2 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 6 h. A continuación, se añadió una disolución saturada de  $\text{KHSO}_4$  (40 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (Hexano/AcOEt) y los productos aislados se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas.

---

<sup>102</sup> Shulman, H.; Makarov, C.; Ogawa, A. K.; Romesberg, F.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10743-10753.

<sup>99a</sup> Heathcock, C. H.; Flippin, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1667-1668.

<sup>103</sup> Tang, Z.; Yang, Z. H.; Chen, X. H.; Cun, L. F.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285-9289.

<sup>99b</sup> Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Mota, A. J.; Franco, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 2749-2754.

**Acoplamiento quimioespecífico catalizado por Ti de cloroacetona (121) con decanal (55) en presencia de 2-decanona (64).** THF (20 ml) estrictamente desoxigenado se añadió a una mezcla de los compuestos comerciales  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (31 mg, 0,13 mmol) y Mn en polvo (282 mg, 3.84 mmol) bajo atmósfera de Ar y la suspensión se agitó hasta que adquirió un color verde lima (15 min aproximadamente). Posteriormente, se agregó por un lado una disolución de decanal (55) (100 mg, 0.64 mmol), 2-decanona (64) (100 mg, 0.64 mmol), cloroacetona (121) (118 mg, 1.28 mmol) y 2,4,6-colidina (542 mg, 4.48 mmol) en THF (2 ml) y por otro lado  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (278 mg, 2.56 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 h. A continuación, se añadió una disolución saturada de  $\text{KHSO}_4$  (40 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (Hexano/AcOEt) dando la  $\alpha$ -hidroxicetona **122** (101 mg, 81%) y la 2-decanona (64) (95 mg, 95%).

**Compuesto 122:** aceite incoloro;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.10-3.95 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J = 13.2, 6.0$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J = 13.2, 2.1$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.20 (m, 16H), 0.85 (t,  $J = 5.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  210.3 (C), 67.7 (CH), 50.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), (no se observó una señal de carbono); IR (film) 3391, 1637  $\text{cm}^{-1}$ ; FABHRMS calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$   $m/z$  237.1830, encontrado  $m/z$  237.1832.

**Compuesto 127:** Aceite incoloro; mezcla 1:1 de estereoisómeros;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.00 (sa, 1H, OH), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.40-1.00 (m, 5H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  210.1 (C), 131.3 (C), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 65.9 (CH), 65.4 (CH), 50.9 ( $\text{CH}_2$ ), 50.4 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_3$ ), 29.2 (CH), 28.8 (CH), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5( $\text{CH}_3$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_2$ ), (algunas señales de carbono no fueron detectadas); FABHRMS calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$   $m/z$  235.1674, encontrado  $m/z$  235.1673.

**Compuesto 131:** Aceite incoloro; mezcla 1:1 de estereoisómeros;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12-4.08 (m, 3H, estereoisómero a), 4.01 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, estereoisómero a), 3.98-3.90 (m, 3H, estereoisómero b), 3.84 (dd,  $J = 8, 6$  Hz, 1H, estereoisómero b), 3.14 (sa, 1H, OH, estereoisómero a), 2.84 (dd,  $J = 17.4, 2.0$  Hz, 1H, estereoisómero a), 2.75 (sa, 1H, OH, estereoisómero b), 2.70 (dd,  $J = 17.4, 8.2$  Hz, 1H, estereoisómero b), 2.60 (dd,  $J = 17.4, 8.2$  Hz, 1H, estereoisómero a), 2.57 (dd,  $J = 17.4, 3.0$  Hz, 1H, estereoisómero b), 2.20 (s, 3H), 1.44 (s, 3H, estereoisómero a), 1.39 (s, 3H, estereoisómero b), 1.35 (s, 3H, estereoisómero a), 1.33 (s, 3H, estereoisómero b);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  209.8 (C), 208.2(C), 109.7 (C), 109.6 (C), 77.8 (CH), 77.6 (CH), 69.2 (CH), 67.9 (CH), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 65.7 ( $\text{CH}_2$ ), 46.6 ( $\text{CH}_2$ ), 46.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.9 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ); FABHRMS calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$   $m/z$  211.0946, encontrado  $m/z$  211.0946.

**Compuesto 135:** Sólido blanco; mp 97-98 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.56 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.29 (sa, 1H, OH), 3.14 (dd,  $J = 17.6, 2.8$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 17.6, 8.8$  Hz, 1H), 1.62-1.25 (m, 16H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  201.0 (C), 136.8 (C), 133.5 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 67.8 (CH), 45.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), (una señal de carbono no se observó); FABHRMS calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$   $m/z$  299.1987, encontrado  $m/z$  299.1987.

**Compuesto 138:** Aceite incoloro;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94-3.88 (m, 1H), 3.12 (sa, 1H, OH), 2.60 (dd,  $J = 17.8, 2.4$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 17.8, 9.1$  Hz, 1H), 1.48-1.16 (m, 16H), 1.06 (s, 9H), 0.80 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  218.0 (C), 68.0 (CH), 44.5 (C), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), (dos señales de carbono no se observaron); FABHRMS calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$   $m/z$  279.2300, encontrado  $m/z$  279.2301.



**Compuesto 140:** Aceite incoloro; mezcla de estereoisómeros *syn:anti*;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.90 (m, 1H, isómero *syn*), 3.64 (m, 1H, isómero *anti*), 2.85-2.70 (m, 1H, OH), 2.58 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 1H, isómero *anti*), 2.53 (dq,  $J = 7.3, 3.3$  Hz, 1H, isómero *syn*), 2.23 (s, 3H), 1.53-1.16 (m, 14H), 1.10 (d,  $J = 7.3$ , 3H, isómero *syn*), 1.08 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, isómero *anti*), 0.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  213.9 (C), 213.8 (C), 76.8 (CH), 70.1 (CH), 52.3 (CH), 51.0 (CH), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 10.2 ( $\text{CH}_3$ ), (algunas señales de carbono no fueron observadas); FABHRMS calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$   $m/z$  251.1987, encontrado  $m/z$  251.1988.

**Compuesto 143:** Aceite incoloro; mezcla 1:1 estereoisómeros;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98-7.90 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.42-7.18 (m, 7H), 4.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, isómero a), 4.54 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H, isómero b), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.90 (sa, 1H, OH) 1.42-1.16 (m, 16H), 0.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  201.2 (C), 201.0 (C), 137.0 (C), 136.7 (C), 136.5 (C), 135.2 (C), 133.4 (CH), 133.3 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 73.8 (CH), 72.6 (CH), 60.9 (CH), 58.8 (CH), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), (Algunas señales de carbono no fueron observadas); FABHRMS calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$   $m/z$  375.2300, encontrado  $m/z$  375.2298.

**Compuesto 145:**<sup>104</sup> Aceite incoloro; mezcla de estereoisómeros *syn:anti*;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.15 (m, 1H, isómero *syn*), 3.72 (m, 1H, isómero *anti*), 3.41 (d,  $J = 4.0$ , 1H, OH, isómero *anti*), 2.45-1.21 (m, 25H), 0.83 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H); IR (film) 3464, 1701  $\text{cm}^{-1}$ .

**Compuesto 146:** Aceite incoloro;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.15-4.10 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J = 15.5, 8.0$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 15.5, 4.5$  Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.11 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT)  $\delta$  208.2 (C), 69.5 (CH), 51.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 1.8 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.79 ( $\text{CH}_2$ ), 29.74 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 4.2 ( $\text{CH}_3$ ), 0.4 ( $\text{CH}_3$ ); IR (film) 1717  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>104</sup> Findlay, J. A.; Desai, D. N.; Macaulay, J. B. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 3303-3304.





**EL H<sub>2</sub>O COMO AGENTE DONADOR  
DE ÁTOMO DE H.**



**1. Unprecedented H-atom transfer from water to ketyl radicals  
mediated by Cp<sub>2</sub>TiCl.**

Trabajo publicado en la revista "*Dalton Transactions*" en el año **2010**, volumen *39*,  
páginas 8796-8800.



## 1.1. Introducción.

El agua se considera un compuesto inerte frente a radicales carbonados debido a la alta energía de disociación de enlace (BDE) que presenta el enlace H-OH (BDE alrededor de  $118 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>105</sup> Sin embargo, nuestro grupo de investigación, además de otros autores, ha demostrado que el agua puede actuar como un excelente agente donador de átomo de hidrógeno hacia estos radicales en presencia de titanoceno(III)<sup>16a, 106</sup> o trialquilboranos.<sup>18a</sup> Para explicar nuestros resultados experimentales se propuso que el enlace H-OH se debilita debido a la coordinación con titanoceno(III), actuando el correspondiente acuocomplejo como un eficiente donador de átomo de hidrógeno. La energía de reacción para este proceso se calculó a nivel DFT, mostrando que en realidad la reacción de ruptura homolítica del enlace O-H se ve extraordinariamente favorecida por la coordinación del H<sub>2</sub>O a Cp<sub>2</sub>Ti<sup>III</sup>Cl. La energía de la reacción disminuye desde el valor calculado de  $108.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  para el H<sub>2</sub>O a  $49.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  para **XXXIII**. Este hecho fue fuertemente apoyado por medidas cinéticas. De acuerdo con nuestra propuesta, Newcomb *et al.* han determinado la constante de velocidad para la reacción de transferencia de átomo de hidrógeno desde el acuocomplejo Cp<sub>2</sub>TiCl-H<sub>2</sub>O a radicales alquilo secundarios utilizando métodos cinéticos indirectos ( $k_{25} = 1,0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>18a</sup> Cabe destacar, que este valor es sólo un orden de magnitud menor que el correspondiente para HSnBu<sub>3</sub> ( $k = 1.4 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>107</sup>

Este interesante comportamiento del agua también nos permitió el desarrollo de un método eficaz de síntesis de alcoholes y alcoholes β-deuterados a partir de la apertura de epóxidos con regioquímica anti-Markovnikov,<sup>16a</sup> el control de la etapa final en reacciones de ciclación radicalaria catalizadas por titanoceno(III) en la síntesis de terpenoides policíclicos complejos,<sup>8b,19,20b,21a,21d</sup> y el desarrollo de una nueva reacción de

<sup>105</sup> Ruscic, B.; Wagner, A. F.; Harding, L. B.; Asher, R. L.; Feller, D.; Dixon, D. A.; Peterson, K. A.; Song, Y.; Qian, X.; Ng, C. Y.; Liu, J.; Chen, W.; Schwenke, D. W. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 2727-2747.

<sup>16a</sup> Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526.

<sup>106</sup> Jiménez, T.; Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Paradas, M.; Arráez-Román, D.; Segura-Carretero, A.; Fernández-Gutiérrez, A.; Oltra, J. E.; Robles, R.; Justicia, J.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4288-4295.

<sup>18a</sup> Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515.

<sup>107</sup> Newcomb, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151-1176.

<sup>8b</sup> Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

<sup>19</sup> Barrero, A. F.; Enrique Oltra, J.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.



hidrogenación de alquenos y alquinos basada en un proceso HAT sin precedentes desde el agua a un catalizador de hidrogenación común (Pd/C, Rh/C, catalizador de Wilkinson...), evitando el uso de hidrógeno gas, potencialmente peligroso.<sup>108</sup> Estos antecedentes sugieren que los mecanismos de otras reacciones de reducción basadas en metales en medios próticos podrían ser reinterpretados. Más importante aún, esta información mecanística podría utilizarse para desarrollar nuevas transformaciones útiles.

En este contexto, nos interesamos en la reducción de compuestos carbonílicos mediante el empleo de "metales en disolución", un proceso clave en Química Orgánica. En 1972, House propuso un mecanismo basado en dos etapas consecutivas de transferencia de electrón-transferencia de protón (Esquema 50, mecanismo de House),<sup>109</sup> en el que el compuesto carbonílico se reduce por acción del metal en disolución, en primer lugar, para formar un radical cetilo (**XXVIII**). A continuación éste es protonado por el alcohol presente en el medio de reacción, siendo dicho alcohol la fuente de protones, para dar un  $\alpha$ -hidroxi radical (**XXX**). El  $\alpha$ -hidroxi radical sufre una nueva reducción, de nuevo efectuada por el metal en disolución, formándose un  $\alpha$ -hidroxicarbanión (**XXXI**), que finalmente es protonado por el alcohol, obteniéndose el compuesto reducido final (**XXXII**) correspondiente. Este mecanismo fue posteriormente modificado por otros autores, tales como Huffman<sup>110</sup> y Rautenstrauch,<sup>111</sup> para un mejor acomodamiento de todos los resultados experimentales. Sin embargo, algunos pasos clave del mecanismo de House aún no han sido aclarados. Así, la protonación del radical cetilo (**XXVIII**), esencial para el segundo paso de reducción, parece improbable ya que el  $\alpha$ -hidroxi radical (**XXX**) generado es más ácido que los alcoholes que actúan como fuente de protones.<sup>112</sup> Por otra parte, se ha descrito que los cationes metálicos dan lugar a cambios inesperados en la estereoquímica de estas

<sup>20b</sup> Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

<sup>21a</sup> Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921.

<sup>21d</sup> Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272.

<sup>108</sup> Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195-2198.

<sup>109</sup> House, H. O. en *Modern Synthetic Reactions*, Benjamin, W. A. Ed., Menlo Park, CA, 1972, 2<sup>nd</sup> ed.

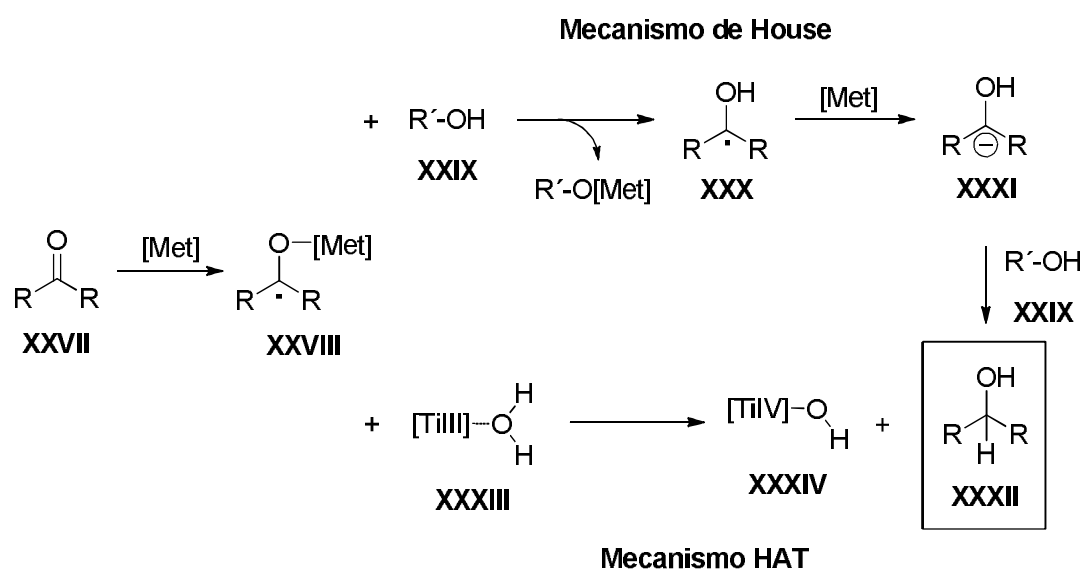
<sup>110</sup> (a) Huffman, J. W.; Desai, R. C.; LaPrade, J. E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1474-1479; (b) Huffman, J. W. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 399-405.

<sup>111</sup> Rautenstrauch, V.; Geoffroy, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6280-6286.

<sup>112</sup> Laroff, G. P.; Fessenden, R. W. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 1283-1288.

reducciones.<sup>113</sup> Además, también pueden estar involucrados intermedios organometálicos en lugar de especies aniónicas puras.

Recientemente hemos descubierto que las mezclas  $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{M}$  ( $\text{M} = \text{Mn}$  o  $\text{Zn}$ ) pueden generar radicales cetilo a partir de cetonas aromáticas, obteniéndose productos de acoplamiento pinacolínico en medio anhidro<sup>114,59</sup> o productos de reducción (alcoholes) en presencia de agua.<sup>52</sup> Estos productos de reducción se atribuyeron inicialmente a un mecanismo convencional de reducción de House. Sin embargo, aquí presentamos sólidas evidencias que apoyan que lo que realmente tiene lugar es una transferencia de átomo de hidrógeno (HAT) sin precedentes desde el agua a radicales cetilo, mediada por acuocomplejos de titanoceno(III) (Esquema 50, mecanismo HAT). También incluimos datos experimentales que apoyan la existencia de tales acuocomplejos.



**Esquema 50.** Mecanismos de House y HAT.

<sup>113</sup> Giordano, C.; Perdoncin, G.; Castaldi, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 499-500.

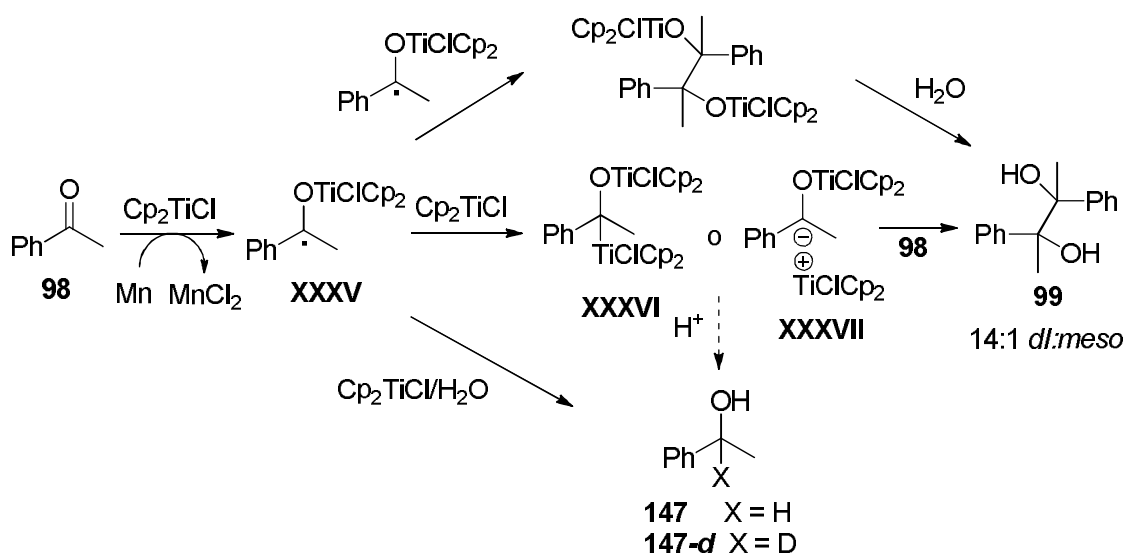
<sup>114</sup> Para una discusión completa sobre el papel del Mn y del  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  en la reducción de acetofenona y otras cetonas aromáticas, véase: Paradas, M.; Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616-3619.

<sup>59</sup> Para otros acoplamientos pinacolínicos catalizados por titanoceno, véase también: (a) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070-2071; (b) Gansäuer, A.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673-2676.

<sup>52</sup> Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079-1082.

## 1.2. Resultados y discusión.

Elegimos acetofenona (**98**) como sustrato modelo para nuestro estudio. En primer lugar, llevamos a cabo un experimento control utilizando una mezcla del dímero (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> previamente preparado<sup>3</sup> (2 equiv) y Mn en polvo (8 equiv) en THF seco, obteniendo el producto de pinacolización **99** (81%) como una mezcla 14:1 de isómeros *dl/meso*. Como se ha indicado en el apartado anterior, las reacciones de acoplamiento pinacolínico promovidas por titanoceno(III) parecen transcurrir a través de titanoxiradicales voluminosos, como el intermedio **XXXV**, que son responsables de la alta estereoselectividad observada.<sup>114,63</sup> Por otra parte, no se detectó la formación del compuesto **147**, lo cual no es compatible con una HAT desde el disolvente (THF) hasta **XXXV** en las condiciones anhidras empleadas. Además, la existencia de un par iónico (**XXXVII**) derivado de la reducción de **XXXV** por Ti<sup>III</sup> parecía poco probable debido al relativamente bajo valor de  $E^\circ$  (-0.8 V vs. Fc<sup>+</sup>/Fc) descrito para Cp<sub>2</sub>TiCl<sup>115,6</sup> y nuestro valor de  $E_p$  medido para la acetofenona (**98**) (-2.56 V vs. Fc<sup>+</sup>/Fc (CV, 0.1 V s<sup>-1</sup>)).



**Esquema 51.** Posibles mecanismos para la reacción de Cp<sub>2</sub>TiCl con acetofenona (**98**).

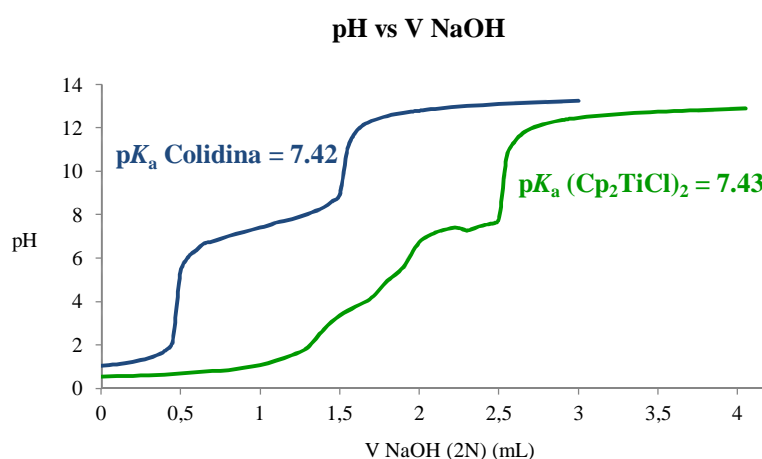
<sup>3</sup> Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375-382.

<sup>63</sup> Para una discusión extensa sobre la estereoselectividad en reacciones de pinacolización mediadas por Ti(III), véase: Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Hjøllund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 1252-1262.

<sup>115</sup> La existencia de especies bimetalicas similares de Li o Na fue descartada previamente: Ref. 108.

<sup>6</sup> Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

Posteriormente, llevamos a cabo la misma reacción en presencia de agua (100 equiv), y sólo se obtuvo el producto de reducción **147** (67%). Por otra parte, cuando usamos D<sub>2</sub>O en lugar de H<sub>2</sub>O, obtuvimos el alcohol deuterado **147-d** (87% incorporación de D),<sup>52</sup> lo que confirma de nuevo que el átomo de H procede del agua y no del disolvente. Un posible mecanismo de obtención de estos alcoholes es la formación y posterior hidrólisis de especies organometálicas de alquil-Ti<sup>IV</sup> como **XXXVI**,<sup>52</sup> ya que se conoce que incluso un ácido débil como el agua es capaz de hidrolizar complejos de alquil-Ti<sup>IV</sup>. Teniendo también en cuenta el carácter ácido de Lewis del titanoceno(III), la acidez real del medio de reacción podría ser mayor. Por ello procedimos a determinar el p*K*<sub>a</sub> aparente de la pareja (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O. El valor de p*K*<sub>a</sub> se determinó usando técnicas estándar de valoración ácido-base (Fig. 10), obteniéndose un valor de 7.43 para (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O.<sup>116</sup>



**Figura 10.** Determinación p*K*<sub>a</sub> (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> y 2,4,6-colidina en H<sub>2</sub>O.

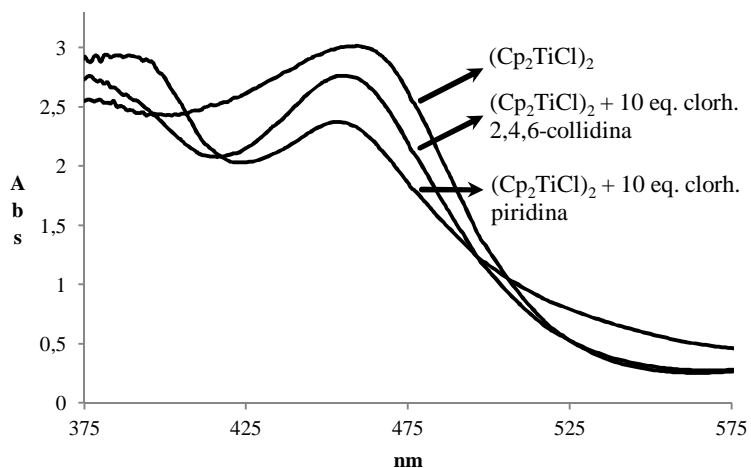
A pesar de ello, hemos encontrado serias inconsistencias en esta hipótesis. Nos interesamos en llevar a cabo la reacción con donadores de protones con acidez mayor o igual que la pareja (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, tales como clorhidrato de piridina (p*K*<sub>a</sub> = 5.25), o clorhidrato de 2,4,6-colidina (p*K*<sub>a</sub> = 7.43), respectivamente, ya que en este caso debería aumentar el rendimiento del producto de reducción. Además, estos donadores de protones se seleccionaron debido a que se han empleado ampliamente en la química de titanoceno(III), y son incapaces de interactuar de forma significativa con complejos

<sup>116</sup> Como experimento control, determinamos el p*K*<sub>a</sub> de la 2,4,6-colidina y, dentro del error experimental, se obtuvo un valor similar al descrito (valor descrito de p*K*<sub>a</sub> = 7,43, valor medido de p*K*<sub>a</sub> = 7,42).

de titanoceno(III).<sup>58a</sup> Este hecho se confirmó al llevar a cabo una serie de análisis de UV-vis de disoluciones de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> en presencia de estos aditivos (Fig. 11). Este es un punto clave, ya que hay que tener en cuenta que la interpretación de los datos experimentales sólo es posible si los aditivos no cambian significativamente la naturaleza de las especies de titanoceno(III), más allá de un simple proceso de coordinación. Por otra parte, para excluir otros tipos de interacciones, se realizaron una serie de experimentos control utilizando mezclas de Mn en polvo y los diferentes aditivos, recuperándose la acetofenona (**98**) de partida inalterada. Ambos donadores de protones dieron una mezcla 7:3 *dl:meso* del pinacol **99** en lugar del esperado alcohol **147** (Tabla 7, entradas 1 y 4). También se usaron otros aditivos tales como ácido benzoico ( $pK_a = 4.19$ ) y fenol ( $pK_a = 9.95$ ) (Tabla 7, entradas 2 y 3).<sup>117</sup> La ausencia de **147** es poco compatible con un mecanismo basado en intermedios organometálicos o carbaniónicos como **XXXVI** y **XXXVII**. La influencia de la relación molar entre el agua y la acetofenona también nos dio información mecanística. Observamos que un aumento de la mencionada relación correspondía con un aumento en la proporción de alcohol **147**. En esta situación, la cantidad de titanoceno(III) no unido a agua se vería disminuida, impidiendo la reducción de **XXXV** a **XXXVI** y, en consecuencia, la obtención de **147** a través de estos intermedios. Curiosamente, cuando se disminuyó la cantidad de agua (40 equiv) el proceso de reducción resultó ser ineficiente, aislándose una mezcla del alcohol **147** (53%) y del pinacol **99** (14%, 7:3 *dl:meso*). La baja estereoselección observada en el producto de pinacolización **99** en este experimento se puede atribuir a una reacción de acoplamiento pinacolínico a través de intermedios menos impedidos, probablemente derivados de la protonólisis del enlace O-Ti. En esta situación, el pinacol **99** no puede derivar de especies bimetálicas como **XXXVI** o **XXXVII**, ya que la protonólisis selectiva de los enlaces O-Ti en presencia de enlaces Ti-C, más reactivos, parece poco probable. En consecuencia, los intermedios **XXXVI** o **XXXVII** no parecen ser los precursores del alcohol **147**.

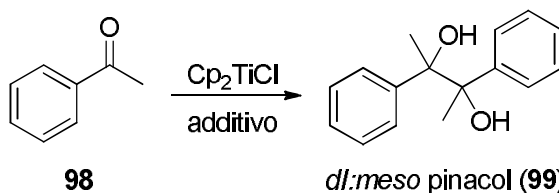
<sup>58a</sup> Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859. Véase también las ref. 114 y 59.

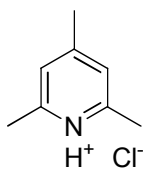
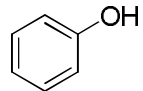
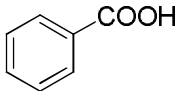
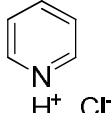
<sup>117</sup> En este caso no se puede excluir una interacción entre el aditivo y el titanoceno(III).



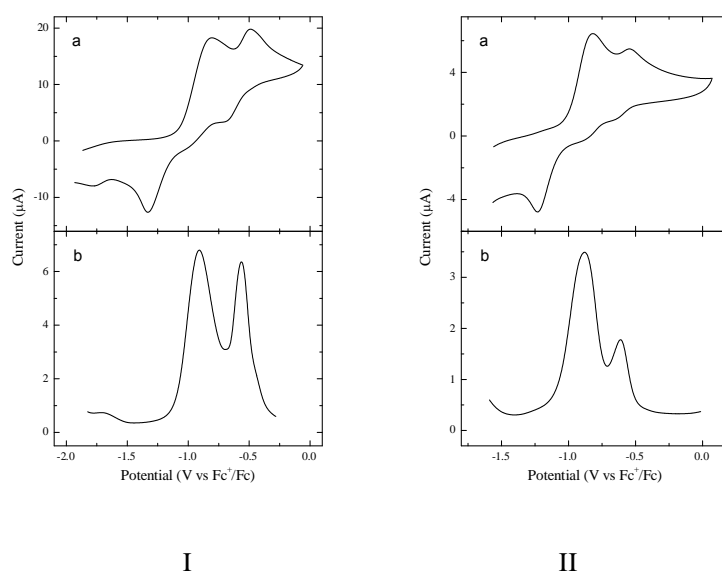
**Figura 11.** Espectro UV-vis de  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  (II) en THF, con 10 equiv de clorhidrato de 2,4,6-collidina y con 10 equiv de clorhidrato de piridina.

**Tabla 7.** Pinacolización de la acetofenona (**98**) en presencia de diferentes potenciales donadores de átomo de H.



Entrada	Aditivo	Rendimiento (%) ( <i>dl/meso</i> )
1	 H <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	89 (7:3)
2		60 (3:2)
3		48 (7:3)
4	 H <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	46 (65:35)

También hay que excluir un cambio en el potencial de reducción del Cp<sub>2</sub>TiCl en presencia de agua para evitar así nuevas posibilidades mecanísticas basadas en procesos de reducción de esfera externa. De hecho, se conoce que la adición de agua a SmI<sub>2</sub>, un reactivo de transferencia monoelectrónica muy relacionado, cambia su potencial de reducción, lo que lo convierte en una especie más reductora.<sup>118</sup> En nuestro caso, las mezclas (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O mostraron el mismo potencial de reducción relativamente bajo ( $E_p$  (CV a 0,1 V s<sup>-1</sup>) = -0.82 V vs. Fc<sup>+</sup>/Fc),<sup>119</sup> determinado por voltametría cíclica y de onda cuadrada, como la descrita para (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>/Cp<sub>2</sub>TiCl en THF (Fig. 12),<sup>6</sup> apoyando la idea de que la pareja (Cp<sub>2</sub>TiCl)/H<sub>2</sub>O es probablemente incapaz de reducir **XXXV** a **XXXVII**.



**Figura 12.** Voltamogramas cíclicos (a) y de onda cuadrada (b) de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (4 mmol) en THF: (I) condiciones anhidras; (II) con 10 equiv de agua.

Los resultados anteriores se pueden explicar fácilmente mediante una transferencia de hidrógeno desde el agua al radical cetilo **XXXV** mediada por un acuocomplejo de titanoceno(III) (**XXXIII**). De hecho, el efecto isotópico de esta transformación ( $k_H/k_D = 4.76$ ) es coherente con que la transferencia del protón sea el paso determinante en la velocidad de reacción. Esta hipótesis se apoya también en los sólidos precedentes sobre la capacidad de estos acuocomplejos para mediar en procesos de transferencia de átomo de hidrógeno desde agua a radicales alquilo.<sup>16a,107</sup> La formación de acuocomplejos de titanoceno(III) en presencia de agua fue propuesta originalmente por Barden y

<sup>118</sup> Shabangi, M.; Sealy, J. M.; Fuchs, J. R.; Flowers II, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4429-4432.

<sup>119</sup> Véase la parte experimental.

Schwartz<sup>47</sup> y posteriormente aceptada por nuestro grupo<sup>16a</sup> y otros autores,<sup>107</sup> pero no se habían presentado hasta la fecha evidencias espectroscópicas que apoyen la existencia de acuocomplejos del tipo de **XXXIII**.

La capacidad de coordinación del agua a complejos de titanoceno(III) se puede evaluar experimentalmente mediante espectroscopia UV-vis.<sup>120</sup> La única limitación podría ser que la interacción entre el agua y los complejos de titanoceno(III) diera lugar a la descomposición y/o un cambio en el estado de oxidación de la especie final. Sin embargo, se sabe que (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> es completamente estable en la presencia de agua.<sup>121</sup> Por lo tanto, el dímero (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (**II**), caracterizado mediante difracción de rayos-X,<sup>3</sup> se trató con H<sub>2</sub>O desoxigenada. Como resultado, en el espectro UV-vis se observa que la absorción a 456 nm, característica de **II**, desapareció de forma gradual al aumentar la cantidad de agua, lo que indica la formación de un nuevo complejo de titanoceno(III) (Fig. 13). La saturación se alcanzó en todos los casos con cantidades relativamente bajas de agua (8 equiv).<sup>122</sup> De acuerdo con este hecho, los cálculos DFT mostraron que la coordinación del H<sub>2</sub>O a Cp<sub>2</sub>TiCl es más fuerte que la del THF ( $\Delta\Delta G = 8.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) (Tabla 8).

<sup>47</sup> Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485.

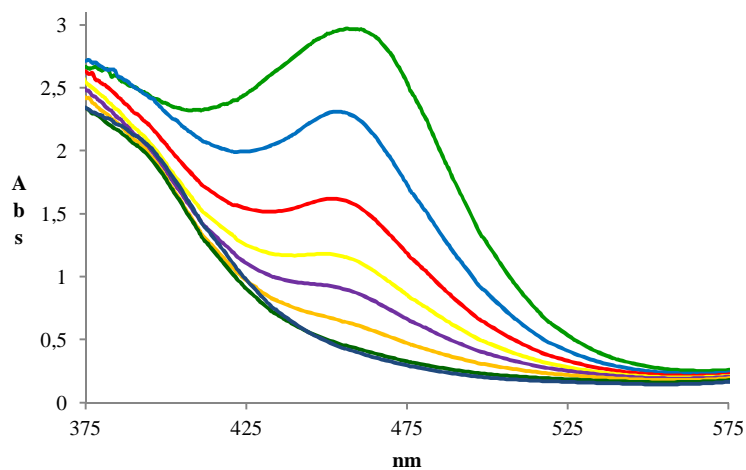
<sup>16a</sup> Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526.

<sup>120</sup> Para referencias recientes, véase: Pérez, Y.; López, V.; Rivera-Rivera, L.; Cardona, A.; Meléndez, E. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2005**, *10*, 94-104. El autor también describe un estudio electroquímico de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> en agua, dando un valor de  $E^0$  de -0.48 V vs Ag/AgCl el cual es similar al valor descrito en medio anhidro.

<sup>121</sup> (a) Dang, Y. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *135-136*, 93-128; (b) Coutts, R.; Wailes, P. C. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1967**, *3*, 1-5; (c) Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 1579.

<sup>122</sup> Teniendo en cuenta que (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> es un dímero, un equiv de agua significa una proporción molar (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>: H<sub>2</sub>O de 1:2.



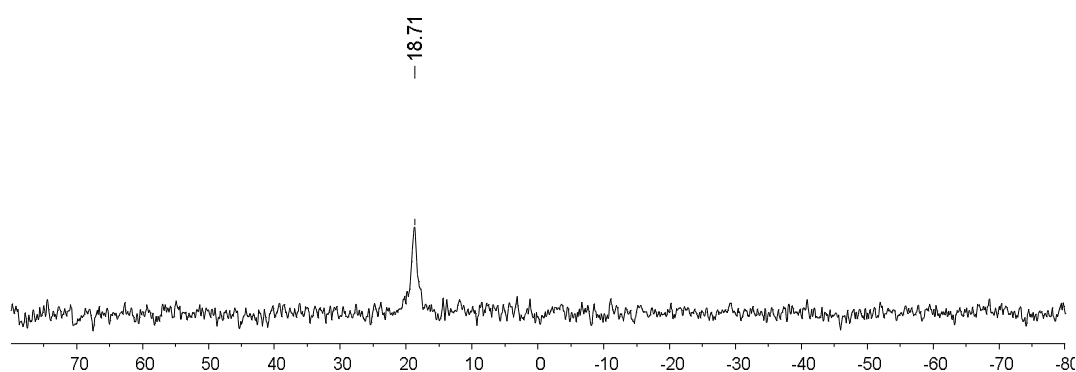


**Figura 13.** Espectro de absorción UV-vis de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (0.01M) en THF en presencia de diferentes cantidades de agua: anhidro (verde), 0.5 equiv (azul), 1 equiv (rojo), 1.5 equiv (amarillo), 2 equiv (púrpura), 3 equiv (naranja), 6 equiv (verde oscuro) y 8 equiv (azul oscuro).

**Tabla 8.** Energía de reacción calculada para la coordinación de H<sub>2</sub>O o THF con Cp<sub>2</sub>TiCl.

<p><b>I</b> <span style="margin-left: 100px;"><b>148</b></span></p>	<p><b>I</b> <span style="margin-left: 100px;"><b>149</b></span></p>	
	$\Delta(E+ZPE)$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
H <sub>2</sub> O	-12.2	-0.8
THF	-4.5	+9.0

La RMN de  $^{17}\text{O}$  se puede utilizar también para obtener información acerca del entorno químico del núcleo de oxígeno, siendo una excelente elección para determinar si el agua está interactuando con una especie tipo ácido de Lewis. Inicialmente, se determinó el desplazamiento químico de  $^{17}\text{O}$  en mezclas THF-agua. Se obtuvieron dos señales a 18.71 y -13.89 ppm, que se asignaron a las señales residuales  $^{17}\text{O}$ -tetrahidrofurano y  $^{17}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  respectivamente (Fig. 15).<sup>123,124</sup> La adición de tan sólo 4 equiv. de  $^{17}\text{OH}_2$  a una disolución de  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  sólido (0.05 mM en THF), provocó la desaparición de la señal correspondiente a  $^{17}\text{OH}_2$  mientras que la señal de  $^{17}\text{O}$ -THF se mantuvo (Fig. 16). Este hecho sugiere que se produce un ensanchamiento de la señal de  $^{17}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  debido a un intercambio rápido entre el agua coordinada y la no coordinada. Este ensanchamiento no se puede asignar al paramagnetismo del dímero  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ <sup>125</sup> porque la señal  $^{17}\text{O}$ -tetrahidrofurano permanece prácticamente inalterada. La adición de 16 equiv de agua dio lugar a la detección de una señal muy ancha entre 5 y -45 ppm (Fig. 17). El promedio en el desplazamiento químico en este rápido equilibrio está desplazado hacia el agua no coordinada presente en una relación molar 15:1. No se pudieron llevar a cabo experimentos a temperatura variable debido a la baja solubilidad del titanoceno(III) en THF a bajas temperaturas. Todos estos experimentos sugieren fuertemente que lo que se produce es una interacción entre la especie paramagnética titanoceno(III) y el  $^{17}\text{OH}_2$ . También se intentaron llevar a cabo estudios de  $^1\text{H}$ -NMR y DOSY, pero el paramagnetismo de la muestra hizo que los resultados no fueran concluyentes.

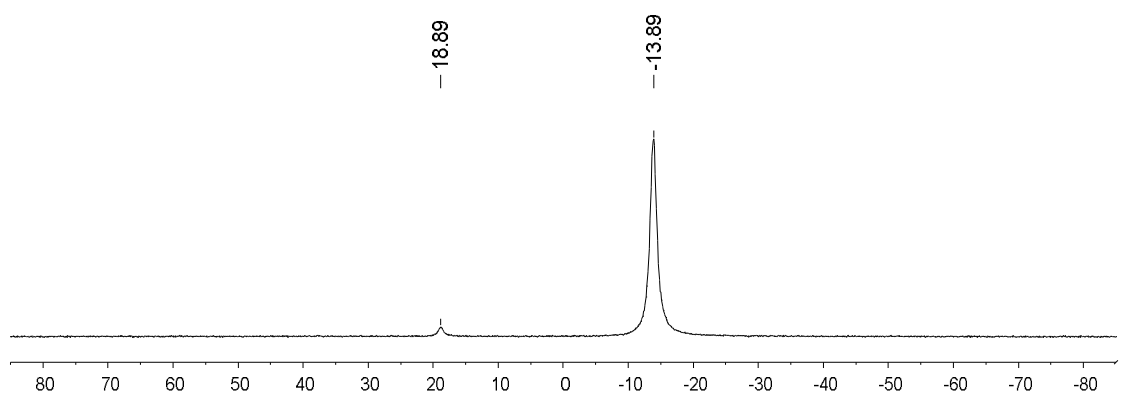


**Figura 14.** Copia del espectro de RMN de  $^{17}\text{O}$  del THF.

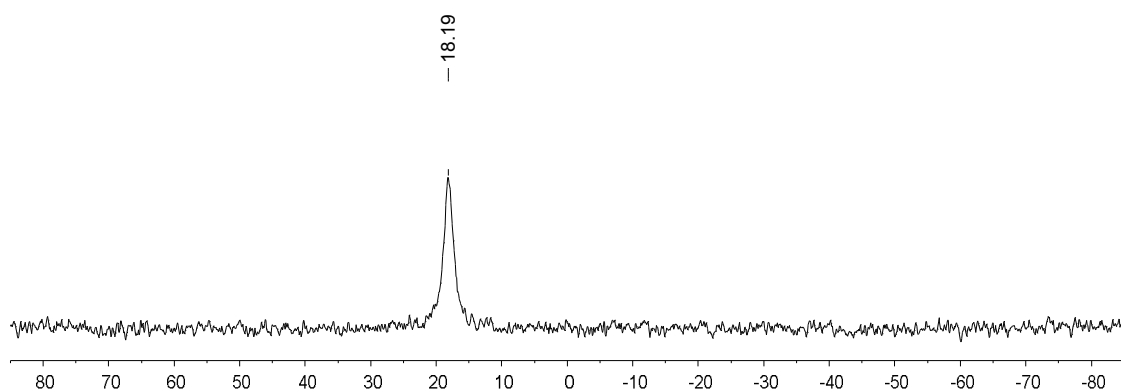
<sup>123</sup> El valor de desplazamiento químico de  $^{17}\text{O}$  para  $^{17}\text{O}$ -tetrahidrofurano no se encontró en bibliografía. Se realizó un experimento control utilizando sólo THF dando el mencionado valor de 18.71 ppm.

<sup>124</sup> Este valor de -13.89 ppm es muy similar al descrito para  $^{17}\text{OH}_2$  en THF (-15 ppm): Mäemets, V.; Koppel, I. *J. Chem. Research (S)* **1994**, 480-481.

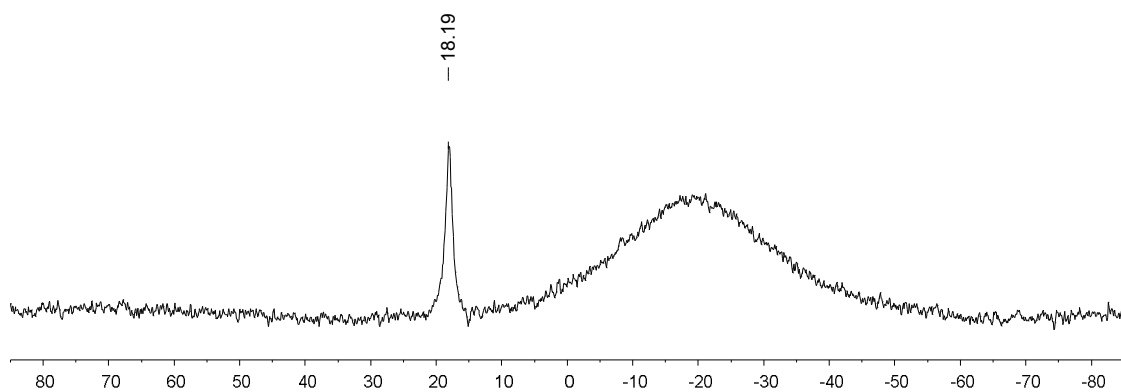
<sup>125</sup> Los valores descritos para la susceptibilidad paramagnética de compuestos sólidos de Ti(III) esta entorno a 1.6  $\mu\text{B}$  a temperatura ambiente: Hagadorn, J. R.; Arnold, J. *Organometallics* **1998**, *17*, 1355-1368.



**Figura 15.** Copia del espectro de RMN de <sup>17</sup>O de la mezcla THF/<sup>17</sup>OH<sub>2</sub>.

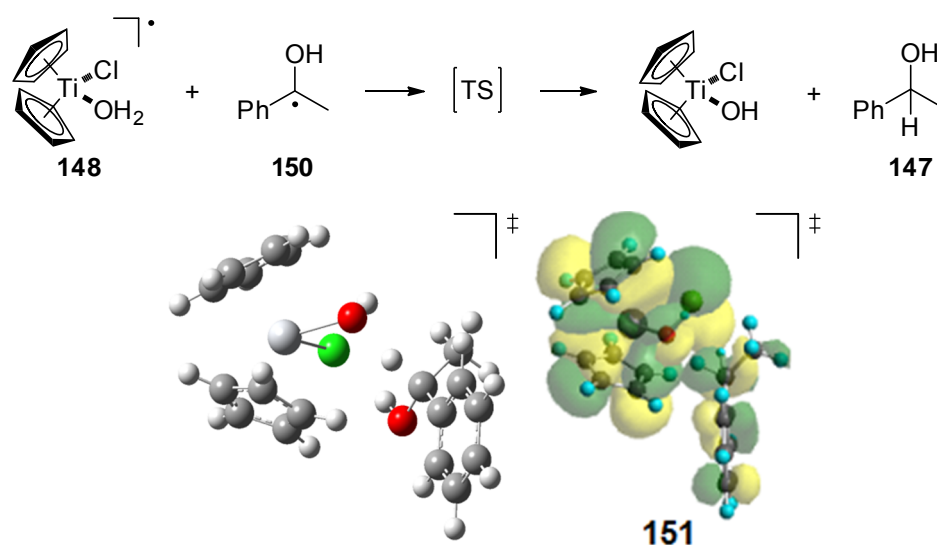


**Figura 16.** Copia del espectro de RMN de <sup>17</sup>O de la mezcla del complejo **II** y <sup>17</sup>OH<sub>2</sub> (4 equiv).



**Figura 17.** Copia del espectro de RMN de <sup>17</sup>O de la mezcla del complejo **II** y <sup>17</sup>OH<sub>2</sub> (16 equiv).

Como hemos comentado anteriormente, la única explicación simple para esta reacción de reducción es un mecanismo de transferencia acoplada de protón y electrón (PCET). Los procesos PCET evitan intermedios altamente energéticos como carbaniones o carbocationes derivados de una etapa de transferencia de un electrón o un protón. Se realizaron estudios computacionales a nivel DFT (Density Functional Theory), por parte de la Dra. Araceli G. Campaña, del Prof. Diego J. Cárdenas y de la Dra. Elena Buñuel, de la Universidad Autónoma de Madrid, para explorar la viabilidad de este mecanismo de transferencia desde un acuocomplejo como **148** a radicales similares a **150**. Para nuestra satisfacción, se encontró un estado de transición triplete de baja energía (TS) para este proceso ( $E_a = 11.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Teniendo en cuenta que la transferencia de átomo de H (HAT) se considera como una subfamilia de las reacciones PCET,<sup>126</sup> nos preguntamos si este proceso pertenecería a esa categoría. El análisis del orbital SOMO de este TS (**151**) muestra un plano nodal entre el átomo de H que se transfiere y el átomo de O. No se ha encontrado interacción entre los electrones no apareados del átomo de oxígeno o el fragmento correspondiente a los orbitales del metal con el radical alquilo. Así, el protón y el electrón se transfieren implicando el mismo conjunto de orbitales atómicos, lo que se corresponde con el proceso denominado HAT.<sup>127</sup>



**Figura 18.** Estado de transición calculado para la transferencia de átomo de H desde **148** al radical **150** (nivel DFT).

<sup>126</sup> (a) Mayer, J. M. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2004**, *55*, 363-390; (b) Huynh, M. H. V.; Meyer, T. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5004-5064.

<sup>127</sup> Para análisis similares de estados de transición, véase: DiLabio, G. A.; Johnson, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6199-6203.

En resumen, en el presente trabajo hemos demostrado que la reducción de compuestos carbonílicos mediada por (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O se puede describir de manera más correcta como un proceso HAT, lo cual no tiene precedentes. Esta conclusión apoya la idea de que las reducciones de grupos carbonilo mediante "metales en disolución" en medios próticos a menudo podrían proceder a través de mecanismos HAT. Por otra parte, como el agua es el medio universal en las reacciones biológicas, es razonable suponer que las reducciones enzimáticas en las que participen metaloenzimas podrían proceder a través de este nuevo mecanismo. Actualmente estamos extendiendo este estudio a otros reactivos de transferencia monoeléctrica comunes, como Cr(II), Co(II) o Sm(II).<sup>128</sup>

---

<sup>128</sup> Para una discusión interesante sobre reacciones de reducción de grupos carbonilo empleando Sm(II)/agua, véase: (a) Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008-5010; (b) Chopade, P. R.; Prasad, E.; Flowers Ii, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44-45.

### **1.3. Parte Experimental.**

**Datos generales.** Los productos de pinacolización **99** son compuestos descritos y fueron aislados como muestras puras, cuyos espectros de RMN fueron idénticos a los presentes en bibliografía.<sup>114</sup>

**Procedimiento general para los experimentos control.** THF estrictamente desoxigenado (20 ml) se añadió bajo atmósfera de Ar a una mezcla de titanoceno(III) (0,3 mmol) y del correspondiente aditivo, si es necesario. A continuación se añadió una disolución de acetofenona (**98**) (0.6 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó durante 13 h y luego se diluyó con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía flash (mezclas Hexano/AcOEt) para dar lugar a los correspondientes productos.

**Espectros UV-vis Control.** En un experimento típico, preparamos disoluciones madre de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> a una concentración de 1x10<sup>-2</sup> M en THF. Se añadieron alícuotas de la correspondiente disolución de agua (1 M en THF) a la disolución de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> y se registraron los correspondientes espectros UV-vis a temperatura ambiente utilizando para ello un espectrómetro Helyos- $\alpha$ . En el espectro UV-vis de **II** en THF con 10 equiv de clorhidrato de 2,4,6-colidina (Fig. 11) y 10 equiv de clorhidrato de piridina (Fig. 11) se mantiene la absorción a la longitud de onda de 456 nm, característica de **II**. En este caso los aditivos se adicionaron en el interior de una caja de guantes, bajo atmósfera de Ar. Por otra parte, ambas sales son parcialmente insolubles en THF a estas concentraciones por lo que no se pudieron obtener disoluciones completamente transparentes.

**Experiencias de RMN de <sup>17</sup>O.** En todos los experimentos se utilizó agua enriquecida con <sup>17</sup>O (10% <sup>17</sup>O). Los espectros de RMN de oxígeno-17 se realizaron en una unidad de 400 MHz (54.219 MHz para <sup>17</sup>O). Para simplificar, los experimentos se llevaron a cabo con desacoplamiento en el canal de <sup>1</sup>H.

**Medidas electroquímicas.** Las medidas electroquímicas se realizaron con un sistema electroquímico AUTOLAB PGSTAT30. Los estudios de voltametría cíclica y de onda cuadrada (CV y SWV, respectivamente) se realizaron en una celda de tres electrodos en atmósfera de nitrógeno en condiciones anhidras, THF desoxigenado que contenía una concentración de 0.15 M de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (TBAPF<sub>6</sub>) como electrolito soporte. Pt policristalino se utilizó como electrodo de trabajo, siendo el electrodo de referencia un alambre de plata cuasi-electrodo de referencia. Se utilizó Ferroceno (Fc) como patrón interno y todos los potenciales de este trabajo se referencian a la pareja Fc<sup>+</sup>/Fc (abreviatura de ferrocenio/ferroceno). Estas medidas electroquímicas se realizaron por parte de la doctora María Luisa Marcos, del departamento de Química de la Universidad Autónoma de Madrid.

**Métodos computacionales.** Los cálculos se realizaron con el programa GAUSSIAN 03.<sup>129</sup> Las geometrías de todos los complejos se optimizaron a nivel DFT utilizando el híbrido funcional B3LYP,<sup>130</sup> empleando la base estándar 6-31G(d) que se establece para C, H, O y Cl. La base estándar LANL2DZ, que incluye un pseudopotencial relativista, se utilizó para Ti. B3LYP sin restricciones se utilizó para las especies radicalarias. Los estados de transición se encontraron de forma gráfica. Las frecuencias armónicas se calcularon en el mismo nivel teórico para caracterizar los puntos estacionarios y para determinar las energías del punto cero (ZPE).

---

<sup>129</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03* **2003**, 303.

<sup>130</sup> (a) Becke, A. D. *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.* **1988**, *38*, 3098-3100; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter.* **1988**, *37*, 785-789.







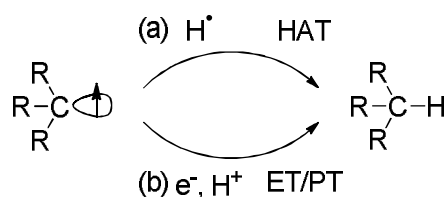
**2. Understanding the Exceptional Hydrogen-Atom Donor  
Characteristics of Water in Ti<sup>III</sup>-Mediated Free-Radical Chemistry.**

Trabajo publicado en la revista “*Journal of the American Chemical Society*” en el año  
**2010**, volumen *132*, páginas 12748-12756.



## 2.1. Introducción.

La reducción de radicales carbonados es un proceso esencial y ampliamente extendido en Química Orgánica (Esquema 52).<sup>131</sup> Es una etapa clave en muchas reacciones fundamentales en síntesis orgánica, como la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie, las ciclaciones radicalarias reductoras, la reducción de grupos carbonilo con metales en bajo estado de oxidación, etc. Se han propuesto fundamentalmente dos mecanismos para llevar a cabo este proceso: (a) una transferencia directa de átomo de hidrógeno (HAT) desde donadores comunes (1,4-ciclohexadieno (1,4-CHD), tioles, ácido hipofosforoso y sus sales,  $\text{HSnR}_3$ , y derivados basados en silicio) hacia el radical carbonado<sup>126</sup> o (b) una transferencia secuencial de electrón y protón (ET/PT).<sup>132</sup> Los métodos sintéticos basados en el primer proceso se ven limitados por la disponibilidad de donadores de átomo de hidrógeno apropiados, los cuales suelen ser inestables, tóxicos, caros, y/o malolientes, lo que restringe seriamente su aplicación a gran escala.



**Esquema 52.** Mecanismos comúnmente aceptados para la reducción de radicales carbonados.

En este contexto, el agua sería un reactivo HAT notable, seguro y barato. Sin embargo, como se comentó anteriormente, la alta energía de disociación (BDE) del enlace H-OH ( $117.59 \pm 0.07 \text{ kcal mol}^{-1}$ )<sup>105</sup> impediría cualquier potencial reacción HAT hacia radicales carbonados. Pero como hemos visto, en presencia de

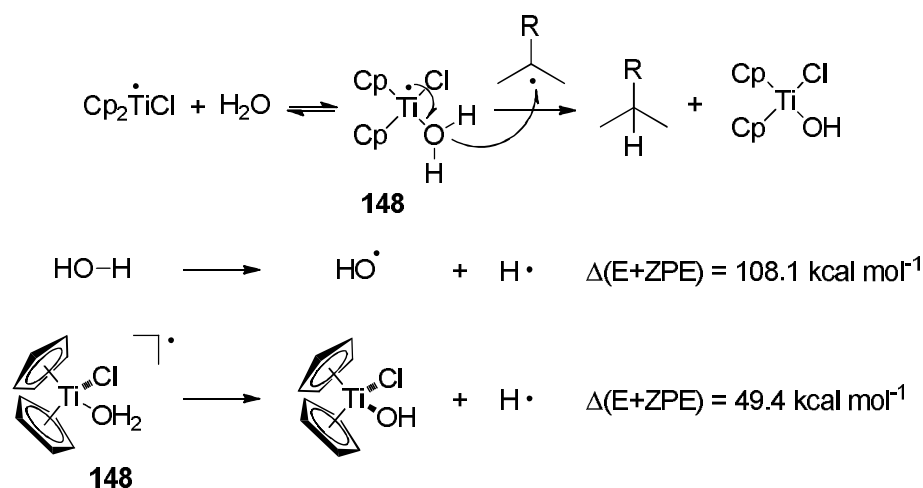
<sup>131</sup> (a) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. en *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: Weinheim, 1996; p4; (b) Curran, D. P. en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. F., M. E. Semmelhack, Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, p 715-777.

<sup>126</sup> El mecanismo HAT es una subfamilia del mecanismo general de PCET (transferencia acoplada de protón y electrón): (a) Mayer, J. M. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2004**, *55*, 363-390; (b) Huynh, M. H. V.; Meyer, T. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5004-5064.

<sup>132</sup> Los compuestos organometálicos, derivados de un heteroacoplamiento radicalario entre un radical carbonado y una especie metálica, pueden estar implicados en la etapa inicial de reducción, conduciendo al proceso global de ET/PT tras la correspondiente protonólisis.

<sup>105</sup> Ruscic, B.; Wagner, A. F.; Harding, L. B.; Asher, R. L.; Feller, D.; Dixon, D. A.; Peterson, K. A.; Song, Y.; Qian, X.; Ng, C. Y.; Liu, J.; Chen, W.; Schwenke, D. W. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 2727-2747.

bis(ciclopentadienil)titanio(III) (Cp<sub>2</sub>TiCl),<sup>6</sup> el agua se comporta como un excelente donador de átomo de hidrógeno hacia radicales carbonados alifáticos.<sup>16a,18a,106,133</sup> Ello es posible debido al debilitamiento del enlace H-OH al coordinarse con titanoceno(III), actuando el correspondiente acuocomplejo como un eficiente donador de átomo de hidrógeno (Esquema 53). Este hecho ha sido apoyado fuertemente por medidas cinéticas llevadas a cabo por Newcomb *et al.*<sup>107,134</sup>



**Esquema 53.** Mecanismo para la reducción de radicales carbonados por el acuocomplejo **148** y energía de reacción calculada para la ruptura homolítica del enlace H-OH.

<sup>6</sup> El reactivo de transferencia monoeléctronica cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) puede ser generado *in situ* por agitación del compuesto comercial Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> con Mn en polvo en THF, donde se encuentra como una mezcla de las especies mononuclear Cp<sub>2</sub>TiCl y dinuclear (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>; véase: Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864. Para simplificar, en este artículo presentamos este complejo generado *in situ* como Cp<sub>2</sub>TiCl. Para simplificar, en este artículo presentamos este complejo generado *in situ* como Cp<sub>2</sub>TiCl.

<sup>16a</sup> Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526.

<sup>18a</sup> Para otros precedentes del agua actuando como reactivo HAT: Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515.

<sup>106</sup> Jiménez, T.; Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Paradas, M.; Arráez-Román, D.; Segura-Carretero, A.; Fernández-Gutiérrez, A.; Oltra, J. E.; Robles, R.; Justicia, J.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4288-4295.

<sup>133</sup> Esta observación fue extendida también a la reducción de radicales cetilo: Paradas, M.; Campaña, A. G.; Marcos, M. L.; Justicia, J.; Haidour, A.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8796-8800.

<sup>107</sup> Newcomb, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151-1176.

<sup>134</sup> Jin, J.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7901-7905.

Este excepcional comportamiento del agua nos permitió su empleo en el desarrollo de una serie de reacciones basadas en procesos HAT desde acuocomplejos de titanoceno(III).<sup>8b,19,20b,21a,21d,105,108</sup> Estos resultados nos indican que, desde un punto de vista práctico, el agua se puede utilizar como un reactivo HAT seguro y barato, en lugar de los actuales.

A pesar de su interés, el alcance general de esta reacción de reducción radicalaria poco común es desconocido. Los radicales alquílicos simples parecen ser sustratos adecuados para esta transformación, pero los radicales alilo o bencilo relacionados, así como radicales alqueno y arilo pueden también experimentar el mismo proceso. Además, se han descrito reacciones de reducción de radicales carbonados similares utilizando metanol activado por alquilcatecolboranos.<sup>18b</sup> Teniendo en cuenta nuestra hipótesis mecanística y este resultado, otros compuestos con enlaces hidrógeno-heteroátomo, capaces de coordinarse con el complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , también podrían ser potenciales reactivos reductores de radicales. Teniendo en cuenta esta idea, en este trabajo presentamos un estudio profundo del excepcional comportamiento del agua como agente donador de átomo de hidrógeno hacia diferentes radicales carbonados en presencia de titanoceno(III), en comparación con otros posibles donadores de átomo de hidrógeno que contienen enlaces hidrógeno-heteroátomo.

---

<sup>8b</sup> Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

<sup>19</sup> Barrero, A. F.; Enrique Oltra, J.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.

<sup>20b</sup> Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

<sup>21a</sup> Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921.

<sup>21d</sup> Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272.

<sup>108</sup> Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195-2198.

<sup>18b</sup> Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14204-14205.

## 2.2. Resultados y Discusión.

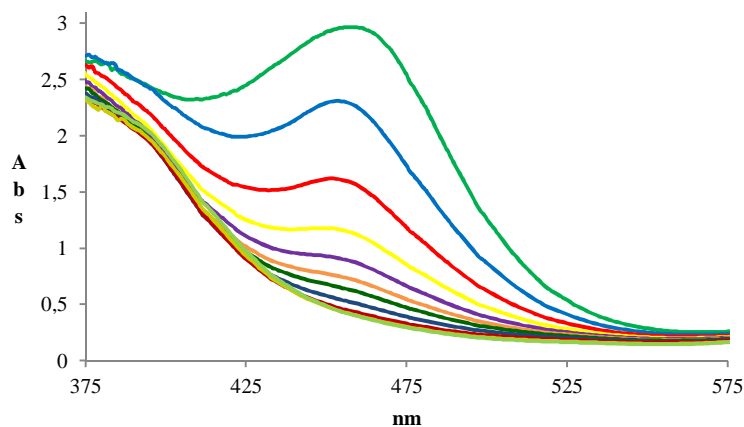
Basándonos en nuestra hipótesis mecanística, dos factores clave parecen controlar el éxito del proceso de reducción: (i) la coordinación del potencial donador de átomo de hidrógeno al complejo de titanoceno(III) y (ii) la eficiencia del proceso HAT. Es interesante el hecho de que el estudio de la influencia de ambos factores es accesible tanto desde el punto de vista experimental como teórico.

### 2.2.1. Estudio de la capacidad de coordinación de los potenciales donadores de átomo de hidrógeno con (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>.

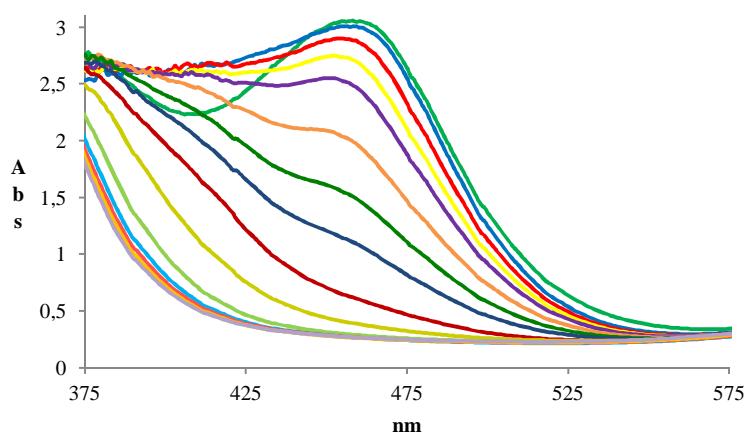
El complejo (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (II), que es altamente sensible al aire, se puede preparar de forma aislada. Las capacidades de coordinación de los diferentes donadores de átomo de hidrógeno potenciales hacia este complejo se evaluaron experimentalmente mediante espectroscopia UV-vis, de forma similar a la realizada en el apartado anterior en lo referente a la capacidad de coordinación de II hacia H<sub>2</sub>O. En nuestro estudio, se seleccionaron ligandos con enlaces H-O, como el agua, metanol y fenol, y con enlaces H-N, como los de aminas primarias (N-octilamina) y secundarias (N,N-dibutilamina). Se excluyó el amoníaco gas debido a que es difícil de manejar de forma adecuada y de reproducir las condiciones en caja de guantes. Inicialmente se eligió tetrahidrofurano (THF) como disolvente, ya que es el habitual en reacciones mediadas por Cp<sub>2</sub>TiCl.

La adición de agua y de aminas primarias o secundarias (N-octilamina y N,N-dibutilamina, respectivamente) a disoluciones 10 mM de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> en THF provocó grandes cambios en los correspondiente espectros de UV-vis (Figs. 19-21). En el caso del agua, la desaparición de la banda de absorción a 456 nm, característica del complejo II, se observa tras la adición de una cantidad de aditivo relativamente baja (8 equiv de agua),<sup>135</sup> tal y como habíamos mencionado en el apartado anterior. Una tendencia similar se observó utilizando ambas aminas (1 equiv).

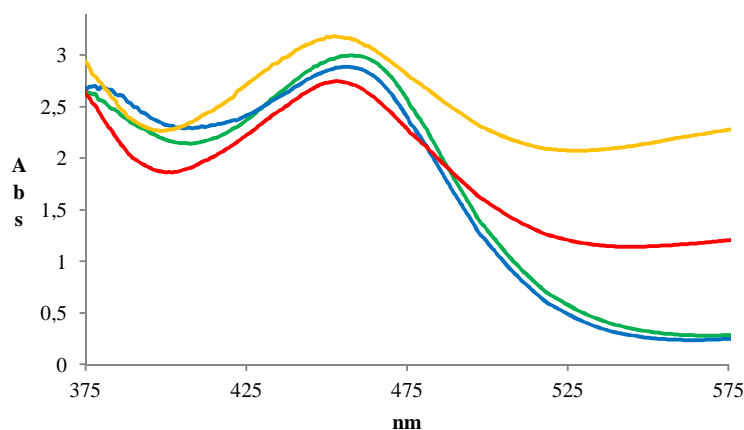
<sup>135</sup> Teniendo en cuenta que (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (II) es un dímero, un equivalente de agua hace referencia a una proporción molar (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O de 1:2.



**Figura 19.** Espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de H<sub>2</sub>O: 0.5 equiv (azul), 1 equiv (rojo), 1.5 equiv (amarillo), 2 equiv (púrpura), 2.5 equiv (naranja), 3 equiv (verde oscuro), 4 equiv (azul oscuro), 6 equiv (rojo oscuro), 9 equiv (amarillo oscuro), y 13 equiv (verde claro).



**Figura 20.** Espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de *N*-octilamina: 0.05 equiv (azul), 0.1 equiv (rojo), 0.15 equiv (amarillo), 0.2 equiv (púrpura), 0.3 equiv (naranja), 0.4 equiv (verde oscuro), 0.5 equiv (azul oscuro), 0.7 equiv (rojo oscuro), 0.9 equiv (amarillo oscuro), y 1.2 equiv (verde claro), 1.5 (azul claro), 2 (rojo claro), y 3 (púrpura claro).

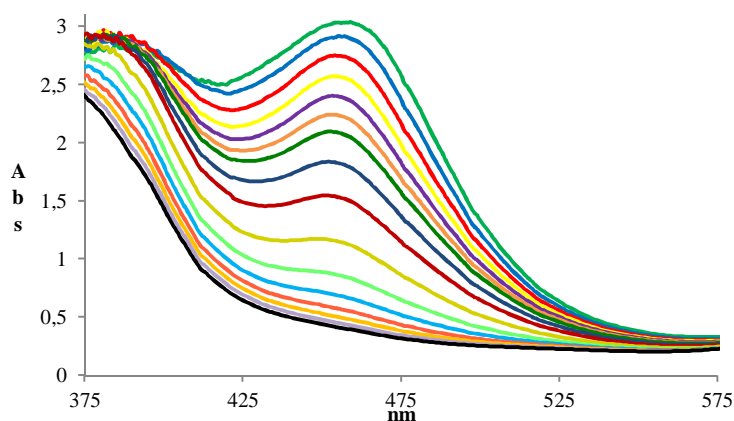


**Figura 21.** Espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de *N,N*-dibutilamina: 0.1 equiv (azul), 0.9 equiv (rojo), y 2 equiv (naranja).

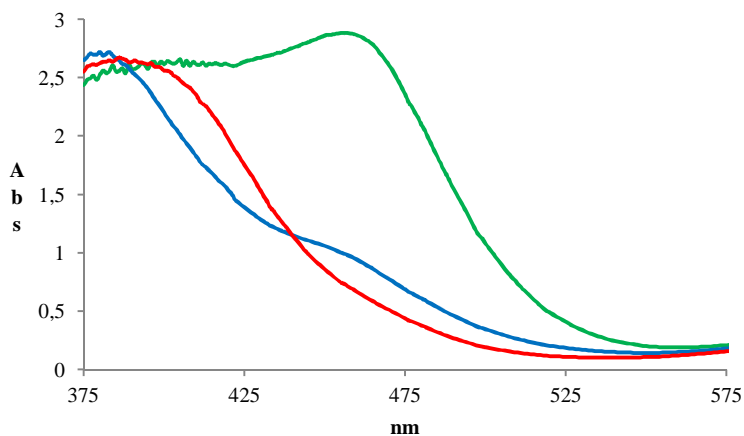


Por otro lado, la adición de metanol o fenol en las mismas condiciones sólo produjo ligeras variaciones en el espectro UV-vis (Figs. 22 y 24). En el caso del metanol, son necesarios hasta 17 equiv de aditivo para producir cambios similares a los observados con el agua o las aminas. Con el fenol, sólo obtuvimos pequeños cambios en el espectro UV-vis. Los experimentos de competitividad también confirmaron que el agua tiene una mejor capacidad de coordinación con Ti(III) que metanol y fenol. La adición de 8 equiv de agua a una mezcla 1:8 de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>/metanol y (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>/fenol dio el mismo espectro UV-Vis que el obtenido para el complejo **II** en presencia de las mismas cantidades de agua (Figs. 23 y 25).

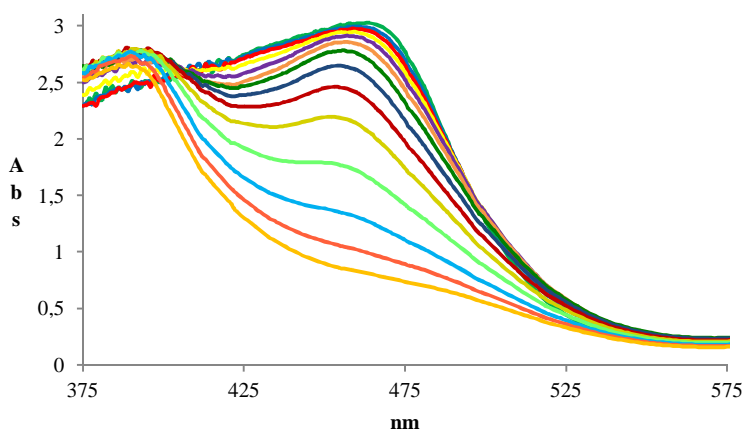
Un estudio similar de los espectros UV-vis con metanol y fenol se llevó a cabo en benceno para evitar cualquier proceso de coordinación competitiva por parte del disolvente (Figs. 26 y 27). El agua se excluyó de este estudio debido a su inmiscibilidad con el benceno. El comportamiento de ambos aditivos en benceno y THF fue muy similar. Este hecho sugiere que, al menos, el THF no es un ligando competitivo cuando se utiliza metanol como aditivo. Por otra parte, la independencia en el comportamiento de los aditivos con el disolvente utilizado apoya fuertemente el hecho de que el titanoceno(III) tiene una estructura similar en ambas disoluciones a estas concentraciones. Por tanto, parece plausible una estructura dimérica, (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>, en disoluciones del complejo en benceno, debido a la baja capacidad de coordinación del benceno. Más notable es que la estructura dimérica se mantiene en disoluciones de THF incluso en presencia de un gran exceso de un ligando potencial, como es el THF (Fig. 28). Teniendo esto en cuenta, pudimos obtener las correspondientes constantes de asociación.



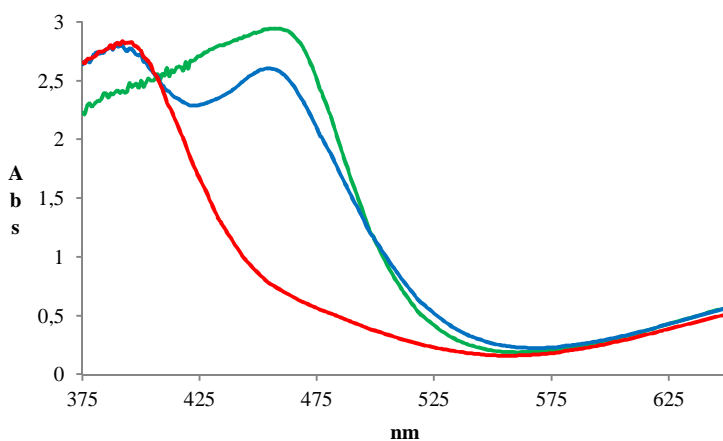
**Figura 22.** Espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de MeOH: 0.5 equiv (azul), 1 equiv (rojo), 1.5 equiv (amarillo), 2 equiv (púrpura), 2.5 equiv (naranja), 3 equiv (verde oscuro), 4 equiv (azul oscuro), 6 equiv (rojo oscuro), 10 equiv (amarillo oscuro), y 15 equiv (verde claro), 21 (azul claro), 28 (rojo claro), 45 (púrpura claro) y 55 (negro).



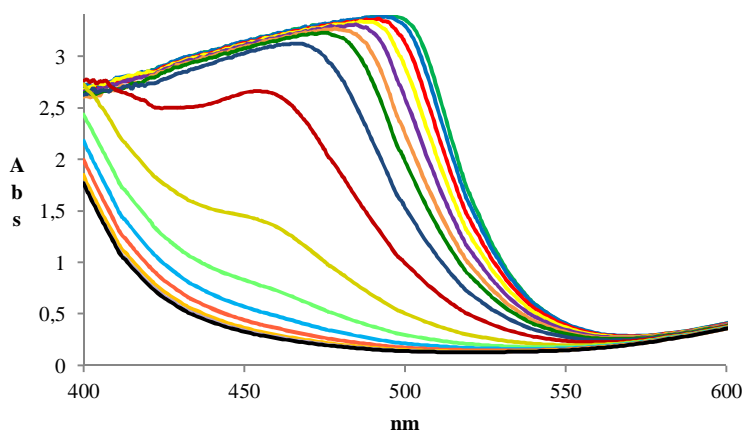
**Figura 23.** Experimento de competitividad: espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M), **II** + 13 equiv de MeOH (azul), y **II** + 13 equiv de MeOH y agua (rojo).



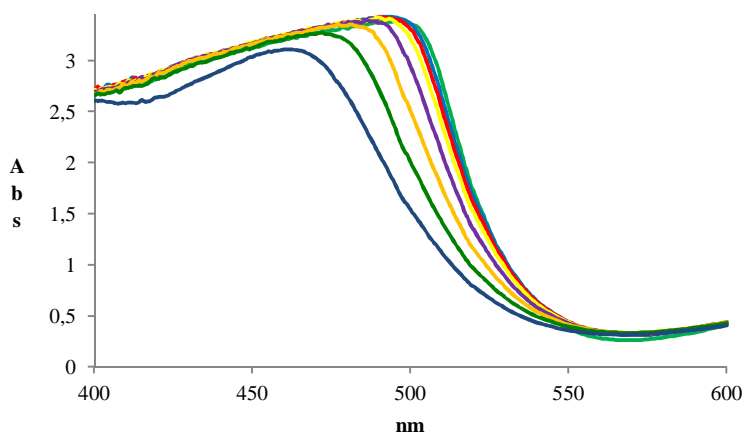
**Figura 24.** Espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M) con cantidades crecientes de PhOH: 0.5 equiv (azul), 1 equiv (rojo), 2 equiv (amarillo), 4 equiv (púrpura), 8 equiv (naranja), 14 equiv (verde oscuro), 22 equiv (azul oscuro), 32 equiv (rojo oscuro), 47 equiv (amarillo oscuro), y 77 equiv (verde claro), 122 (azul claro), 182 (rojo claro), 262 (naranja claro).



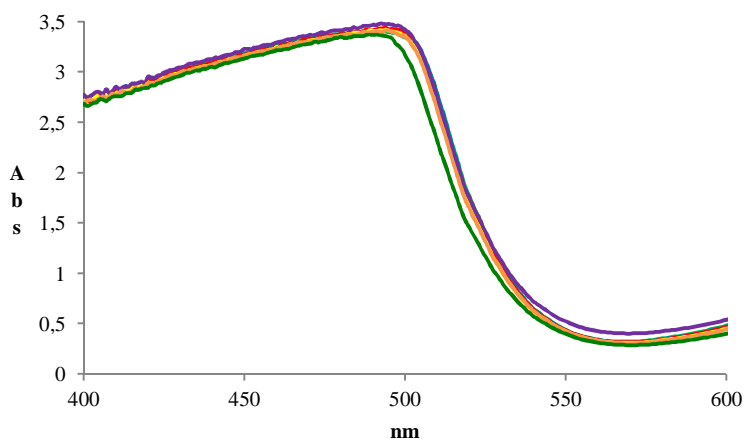
**Figura 25.** Experimento de competitividad: espectro UV-vis de **II** (verde) en THF (0.01 M), **II** + 13 equiv de PhOH (azul), y **II** + 13 equiv de PhOH y agua (rojo).



**Figura 26.** Espectro UV-vis de **II** (verde) en benceno (0.01 M) con cantidades crecientes de MeOH: 0.5 equiv (azul), 1 equiv (rojo), 1.5 equiv (amarillo), 2 equiv (púrpura), 2.5 equiv (naranja), 3 equiv (verde oscuro), 4 equiv (azul oscuro), 6 equiv (rojo oscuro), 10 equiv (amarillo oscuro), y 15 equiv (verde claro), 21 (azul claro), 28 (rojo claro), 45 (púrpura claro) y 55 (negro).

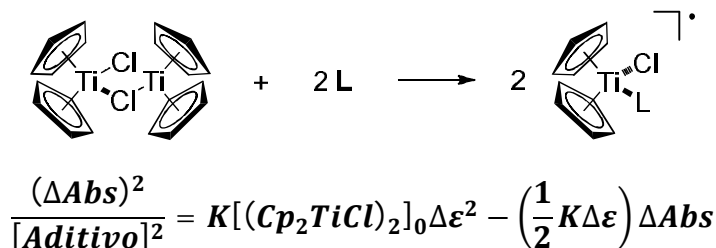


**Figura 27.** Espectro UV-vis de **II** (verde) en benceno (0.01 M) con cantidades crecientes de PhOH: 22 equiv (azul), 32 equiv (rojo), 47 equiv (amarillo), y 77 equiv (púrpura), 122 (naranja), 182 (verde oscuro), 262 (azul oscuro).



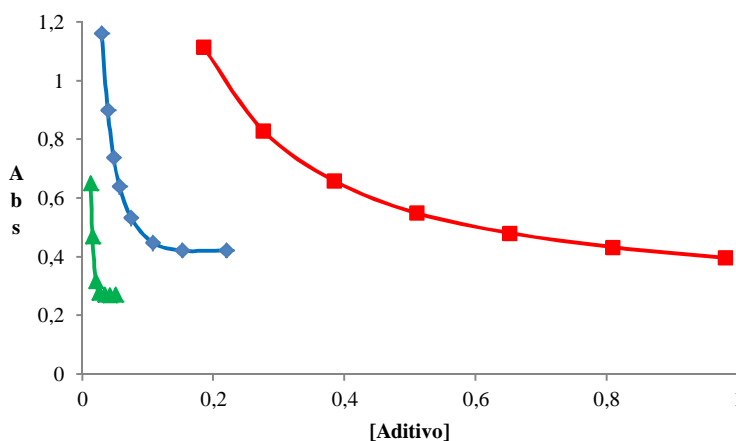
**Figura 28.** Espectro UV-vis de **II** (verde) en benceno (0.01 M) con cantidades crecientes de THF: 1 equiv (azul), 4 equiv (rojo), 8 equiv (amarillo), 16 equiv (púrpura), 32 equiv (naranja) y 100 equiv (verde oscuro).

La determinación de las constantes de asociación entre  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  (**II**) y los distintos aditivos se llevó a cabo mediante la realización de las correspondientes valoraciones UV-Vis<sup>136</sup> y la utilización posterior de una representación de Scatchard,<sup>137</sup> con una estequiometría  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ :Aditivo de 1:2.



**Figura 11.** Ecuación de reacción entre  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  (**II**) y los diferentes aditivos. Ecuación de Scatchard empleada.

De acuerdo con los espectros UV-vis, la mayor constante de asociación en THF corresponde a la *N*-octilamina ( $K_{N\text{-octilamina}} = 1412 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>138</sup> El agua y el metanol tienen un valor de 101.6 y 2.5  $\text{M}^{-1}$ , respectivamente. Para el fenol sólo hemos podido determinar que la constante de asociación está en un rango de  $10^{-2} \text{ M}^{-1}$ .<sup>139</sup> Asimismo pudimos determinar la constante de asociación del metanol en benceno, la cual aumenta hasta un valor de 6.7  $\text{M}^{-1}$ .



**Figura 30.** Abs vs [Aditivo]: *n*-octilamina (verde), H<sub>2</sub>O (azul) y MeOH (rojo) en THF a 456 nm.

<sup>136</sup> El complejo  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  (**II**) es un compuesto muy sensible al aire por lo que las curvas de valoración a concentraciones menores a 0.01 M resultaron ser irreproducibles. Debido a que los valores de absorbancia mayores a 1 contienen un error considerable, realizamos los correspondientes Scatchard-plots utilizando solo los datos con valor de absorbancia menor a 1. En esos casos mejoraron las aproximaciones realizadas en el proceso de linealización.

<sup>137</sup> Segel, I. H. en *Enzyme Kinetics. Behavior and analysis of rapid equilibrium and steady state enzyme system*; John Wiley & Sons Ed.; New York, 1975, pp 218-220.

<sup>138</sup> No pudimos obtener la curva de valoración para la *N,N*-dibutilamina.

<sup>139</sup> Cuando se usó fenol como aditivo no pudimos obtener un valor de absorbancia correspondiente a la saturación. Por tanto, sólo pudimos obtener un valor límite de la constante de asociación.

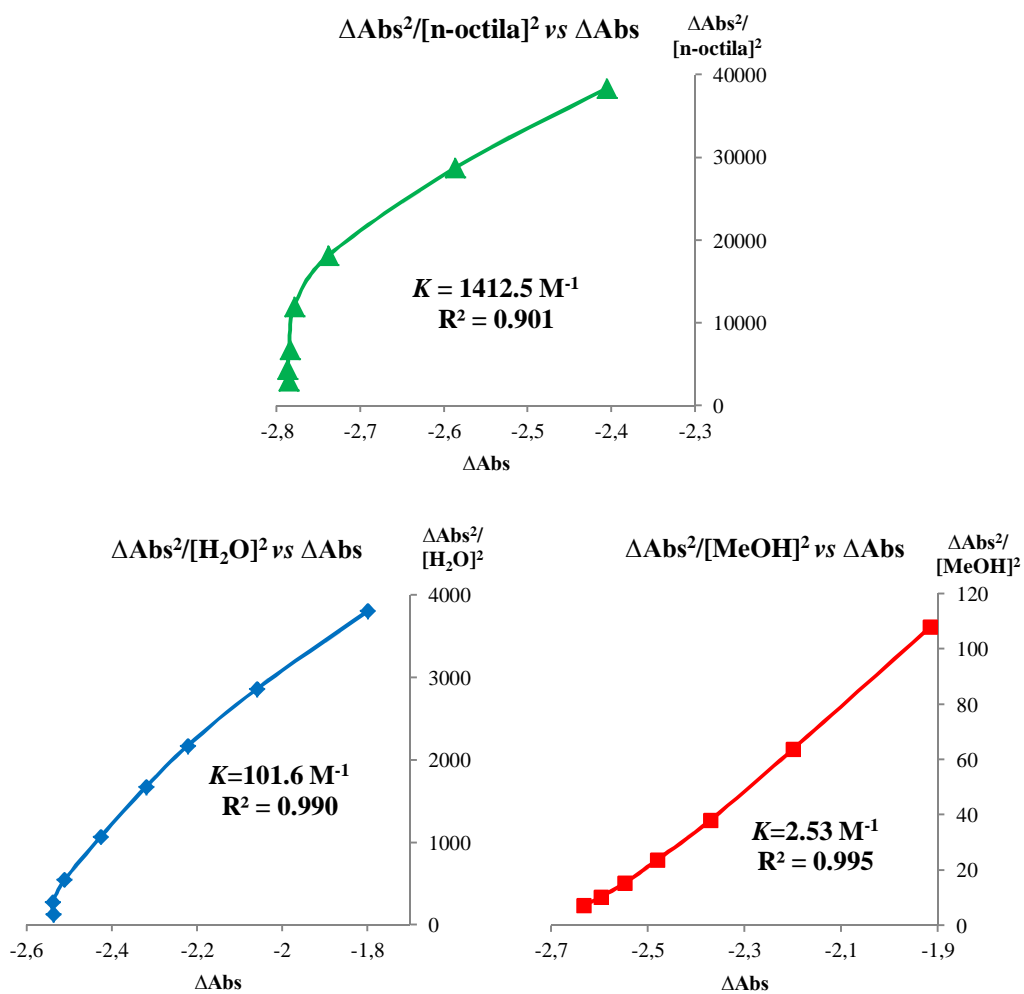


Figura 31.  $\Delta Abs^2/[Aditivo]^2$  vs  $[\Delta Abs]$ : n-octilamina (verde), H<sub>2</sub>O (azul) y MeOH (rojo) en THF a 456 nm.

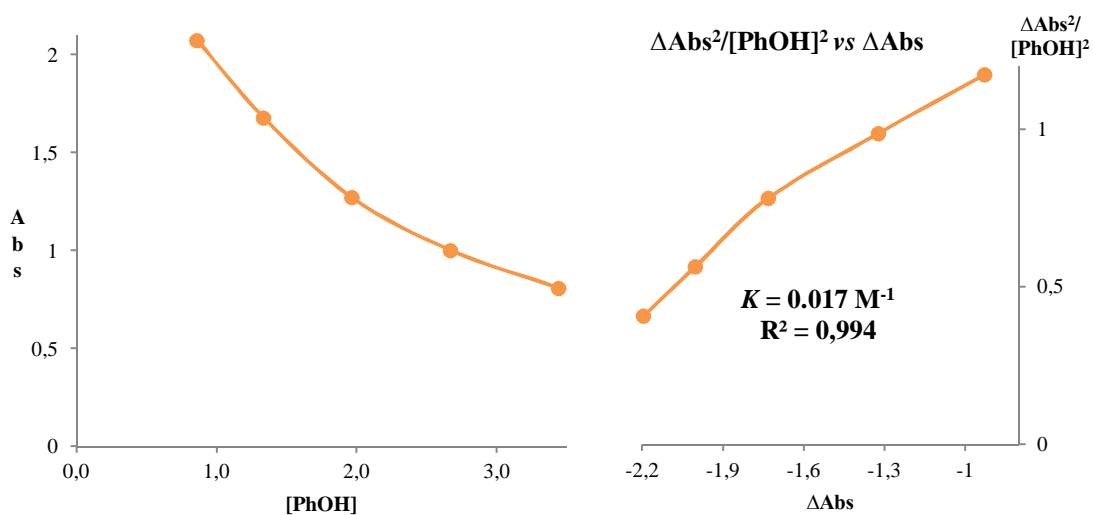
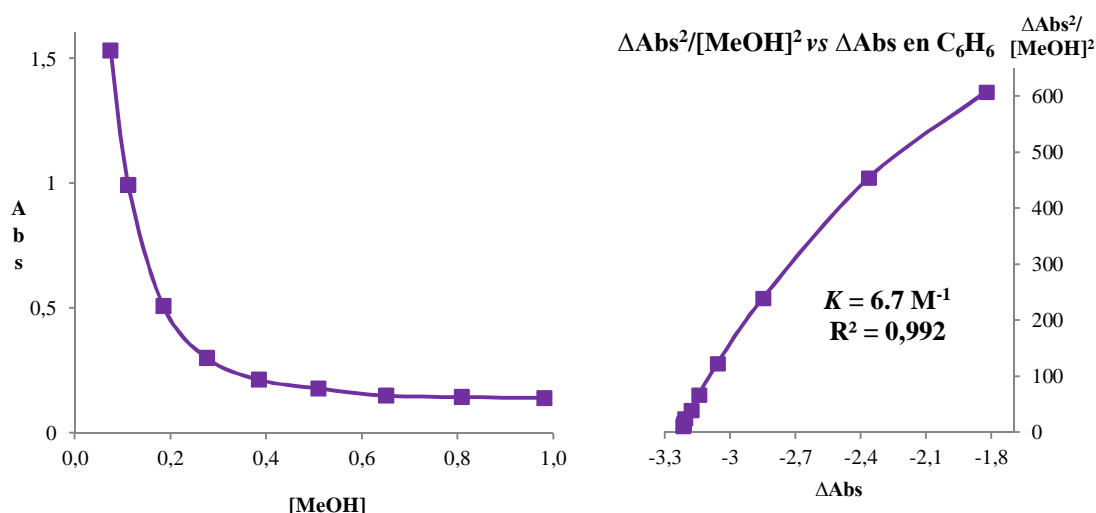


Figura 32. Abs vs [PhOH] y  $\Delta Abs^2/[PhOH]^2$  vs  $[\Delta Abs]$  en THF a 456 nm.



**Figura 33.** Abs vs [PhOH] y  $\Delta \text{Abs}^2 / [\text{PhOH}]^2$  vs  $[\Delta \text{Abs}]$  en benceno a 500 nm.

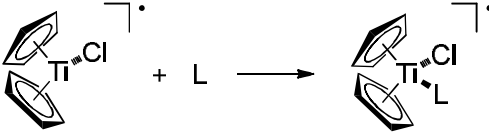
### 2.2.2. Energías de enlace.

Los resultados experimentales indican que sólo el agua, las aminas, y, en menor medida, el metanol son capaces de disociar el dímero  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ . Para aclarar este punto clave, así como otros parámetros clave relativos a este trabajo, se realizaron estudios computacionales a nivel DFT (Density Functional Theory), por parte de la Dra. Araceli G. Campaña, del Prof. Diego J. Cárdenas y de la Dra. Elena Buñuel, de la Universidad Autónoma de Madrid. Las energías relativas de coordinación del agua y los demás potenciales donadores de átomo de hidrógeno a  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  se calcularon en el nivel B3LYP/6-31G(d). En este estudio teórico incluimos el agua, el metanol, fenol, y metil- y dimetilamina como estructuras simplificadas de aminas primarias y secundarias. El amoníaco y el THF también se han incluido para su comparación. La energía de enlace del dímero  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  también se calculó, ya que es otro parámetro esencial para la comprensión de la naturaleza de la especie donadora de átomo de hidrógeno en la disolución.

Observamos que los resultados teóricos encajaban perfectamente con los experimentales (Tabla 9). Claramente pudimos determinar que el amoníaco y la metilamina tienen energías de enlace de  $-13.6$  y  $-12.1 \text{ Kcal mol}^{-1}$  respectivamente, similares a la del agua ( $-12.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). El metanol ( $-6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) y fenol ( $-4.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) poseen una capacidad de coordinación cercana a la del THF ( $-4.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), mientras que una amina secundaria, como dimetilamina, presenta valores intermedios ( $-8.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Es interesante el hecho de que la energía de enlace del dímero de

titanoceno(III) (-10.4 kcal mol<sup>-1</sup>) está comprendida entre la energía calculada para el agua y para el metanol o el fenol.

**Tabla 9.** Energías de enlace de los potenciales donadores de átomo de hidrógeno a Cp<sub>2</sub>TiCl.<sup>140</sup>



Ligando (L)	$\Delta(\text{E}+\text{ZPE})$ kcal mol <sup>-1</sup>
H <sub>2</sub> O	-12.3
D <sub>2</sub> O	-12.8
Cp <sub>2</sub> TiCl	-10.4
MeOH	-6.4
PhOH	-4.6
NH <sub>3</sub>	-13.6
MeNH <sub>2</sub>	-12.1
Me <sub>2</sub> NH	-8.7
THF	-4.6

Estos valores relativos de energías de enlace podrían explicar el perfil de los experimentos de valoración. Es decir, la especie dimérica (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> es estable en presencia de metanol y fenol, por lo que en estos casos se esperan bajas concentraciones de las correspondientes especies donadoras de átomo de hidrógeno activas Cp<sub>2</sub>TiCl(HXR). En consecuencia, la velocidad del proceso HAT para el metanol y el fenol estará enmascarada por este desfavorable paso previo de coordinación. En el caso de fenol, la situación es aún menos favorable debido a la competencia de las moléculas de THF hacia los sitios de unión. De acuerdo con los valores calculados, el agua y las aminas primarias son capaces de dar lugar a las estructuras monoméricas, lo que explica los grandes cambios en el espectro UV-vis. Sin embargo, la interpretación de los espectros UV-vis de las mezclas de titanoceno(III) y aminas puede no ser tan sencilla, ya que un paso de desprotonación de los aminocomplejos iniciales podría conducir a los correspondientes amidocomplejos.<sup>141</sup> Cabe destacar que el óxido de deuterio tiene una capacidad de coordinación un poco mejor que el H<sub>2</sub>O, y este hecho podría tener alguna

<sup>140</sup> Este estudio se ha restringido a Cp<sub>2</sub>TiCl. Sin embargo, se ha descrito que cambios en la sustitución del anillo Cp en los complejos de titanoceno(III) dan lugar a variaciones significativas en la reactividad química y consecuentemente la capacidad de coordinación puede verse afectada: Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807-832. De hecho, las energías de coordinación calculadas para el agua y (tBuCp)<sub>2</sub>TiCl y Cp<sub>2</sub>\*TiCl son respectivamente -10.63 kcal mol<sup>-1</sup> y -8.30 kcal mol<sup>-1</sup>.

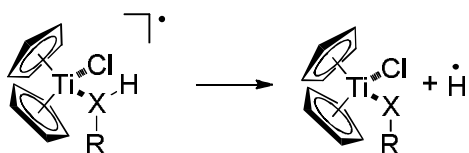
<sup>141</sup> Para una referencia reciente, véase: Paniagua, C.; Mosquera, M. E. G.; Jacobsen, H.; Jiménez, G.; Cuenca, T. *Organometallics* **2009**, *28*, 6975-6980.

influencia al comparar los experimentos realizados con H<sub>2</sub>O con los realizados utilizando D<sub>2</sub>O. En este sentido, la concentración de titanoceno(III) libre será menor en los experimentos con D<sub>2</sub>O, y por lo tanto se esperan velocidades de reacción un poco más lentas.

### 2.2.3. Perfil termodinámico del proceso HAT.

El segundo parámetro clave a considerar es la capacidad intrínseca de los aditivos estudiados para dar lugar al proceso HAT, tras la coordinación a titanoceno(III). Anteriormente sugerimos que la capacidad del agua como donador de átomo de hidrógeno se debe a una disminución de la BDE del enlace H-OH favorecida por la coordinación con el complejo Cp<sub>2</sub>Ti<sup>III</sup>Cl. En este sentido, nos preguntamos si los sistemas mencionados anteriormente, ya sean aminas, alcoholes o fenoles, y que son muy similares al sistema Cp<sub>2</sub>Ti<sup>III</sup>Cl/H<sub>2</sub>O, mostrarían la misma tendencia. Mediante cálculos teóricos obtuvimos los valores relativos de BDE para las especies HXR libres y para los correspondientes complejos Cp<sub>2</sub>TiCl(HXR), lo cual nos permitió estimar el debilitamiento de enlace H-X. Los resultados se resumen en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Valores de BDE para los enlaces X-H en los complejos Cp<sub>2</sub>TiCl(HXR).



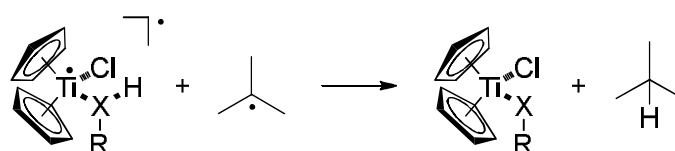
HXR	BDE kcal mol <sup>-1</sup>	Cp <sub>2</sub> TiCl(HXR)	BDE kcal mol <sup>-1</sup>	Δ(BDE) kcal mol <sup>-1</sup>
H <sub>2</sub> O	108.1	H <sub>2</sub> O	49.4	58.6
D <sub>2</sub> O	110.3	D <sub>2</sub> O	51.4	58.8
MeOH	93.5	MeOH	42.6	50.9
PhOH	74.3	PhOH	39.6	34.7
NH <sub>3</sub>	100.4	NH <sub>3</sub>	65.0	35.4
MeNH <sub>2</sub>	92.4	MeNH <sub>2</sub>	63.7	28.7
Me <sub>2</sub> NH	86.7	Me <sub>2</sub> NH	67.6	19.1



Como se puede ver en la tabla, el agua es la especie que muestra el valor más alto en cuanto a debilitamiento de enlace al coordinarse a Cp<sub>2</sub>TiCl ( $\Delta(\text{BDE}) = 58.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). De los otros dos sistemas oxigenados estudiados, sólo el metanol tiene un comportamiento similar ( $\Delta(\text{BDE}) = 50.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). El fenol, el amoníaco y las aminas primarias y secundarias mostraron un significativamente menor debilitamiento de enlace ( $\Delta(\text{BDE}) = 19.1\text{-}35.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

Sin embargo, la viabilidad de la reacción HAT está relacionada no sólo con el debilitamiento de enlace, sino también con el que la reacción global sea exotérmica. En ese caso, ha de tenerse en cuenta la formación del nuevo enlace H-C. En consecuencia, la disociación endotérmica del enlace H-X en el complejo de titanoceno(III) puede ser superada más fácilmente con valores bajos de BDE. Según este razonamiento, el metanol (BDE para Cp<sub>2</sub>TiCl(MeOH) = 42.6 kcal mol<sup>-1</sup>) y el fenol (BDE para Cp<sub>2</sub>TiCl(PhOH) = 39.6 kcal mol<sup>-1</sup>) serían los mejores reactivos HAT y no el agua. En este sentido, hemos calculado la variación de entalpía para una reacción HAT modelo. Para simplificar, hemos seleccionado la reducción del radical *t*-butilo con el correspondiente complejo de Ti(III). En todos los casos, la reacción resultó ser exotérmica, y como esperábamos, basándonos en los valores de la Tabla 11, el fenol y el metanol mostraron ser los que presentaban los procesos más exotérmicos.

**Tabla 11.**  $\Delta H$  para la reducción del radical *t*-butilo por los complejos Cp<sub>2</sub>TiCl(HXR).



HXR	$\Delta H$ kcal mol <sup>-1</sup>
H <sub>2</sub> O	-42.1
D <sub>2</sub> O	-42.2
MeOH	-48.9
PhOH	-54.9
NH <sub>3</sub>	-26.5
MeNH <sub>2</sub>	-27.8
Me <sub>2</sub> NH	-23.2

Todos estos resultados teóricos sugieren que el agua, el metanol, y el fenol deben ser buenos reactivos HAT en la reducción de radicales terciarios, siendo mejores el fenol o el metanol. Sin embargo, las capacidades de coordinación descritas anteriormente deben tenerse en cuenta en experimentos reales.

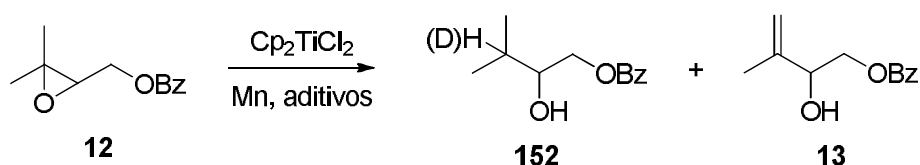
#### 2.2.4. *Influencia del donador de átomo de H en la reducción de epóxidos mediada por titanoceno(III).*

Afortunadamente, estos resultados teóricos se pudieron demostrar experimentalmente. En una comunicación preliminar,<sup>16a</sup> elegimos acetato de 6,7-epoxinerilo como sustrato modelo de estudio para generar radicales terciarios debido a que presentaba algunas características únicas que nos ayudaron a discernir entre diferentes mecanismos de reacción. Sin embargo, obtuvimos mezclas de productos ciclado y no ciclado complicando la comparación entre experimentos. En este caso, seleccionamos el epóxido **12** como sustrato modelo<sup>142</sup> y realizamos una serie de experimentos para garantizar que se llevaba a cabo una reacción HAT desde acuocomplejos de titanio(III) (Esquema 54). Bajo condiciones anhidras estándar (Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>/Mn), el producto mayoritario es el alcohol alílico **13** (58%) y no el producto de desoxigenación esperado derivado de un potencial intermedio organometálico de Ti(IV).<sup>16c</sup> Sin embargo, cuando tratamos el epóxido **12** en presencia de D<sub>2</sub>O (10 equiv) en las condiciones estándar, se obtuvo el producto de reducción **152** (69%, 83% de incorporación de deuterio). Este resultado indica que la reducción mediada por agua del radical terciario fue más rápida que la potencial captura radicalaria por parte de una segunda especie de Cp<sub>2</sub>TiCl. Además, cuando se repitió el experimento en presencia de una mezcla equimolecular de D<sub>2</sub>O y de 1,4-CHD (10 equiv cada uno), se obtuvo **152** (78%) con una incorporación de deuterio del 83%, revelando que la transferencia de deuterio a partir de D<sub>2</sub>O fue incluso más rápida que la de hidrógeno desde 1,4-CHD. Este resultado cinético descartó la posibilidad de que **152** se formase por la hidrólisis de un complejo de alquil-Ti(IV). Se realizó un experimento control empleando 1,4-CHD (10 equiv) como reactivo HAT, el cual dio una mezcla de **152** (40 %) y **13** (32 %).

<sup>142</sup> El grupo benzoato se introdujo para evitar pérdidas por evaporación, garantizando la homogeneidad de los resultados además de utilizarlo como marcador UV para facilitar la detección mediante técnicas analíticas.

<sup>16c</sup> Aunque se ha descrito que el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), generado *in situ* por agitación del compuesto comercial Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> con Mn en polvo en THF anhidro, se encuentra como una mezcla en equilibrio de las especies mononuclear Cp<sub>2</sub>TiCl y dinuclear (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> nosotros postulamos que la especie activa es la mononuclear Cp<sub>2</sub>TiCl en el proceso de desproporción mixta: Justicia, J.; Jiménez, T.; Morcillo, S. P.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10837-10841.

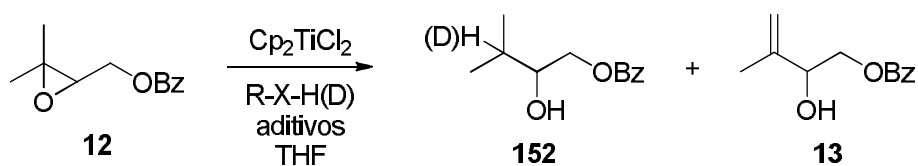
Aunque los valores cinéticos calculados para el radical *t*-butilo y 1,4-CHD ( $\Delta H = -21.6$  kcal mol<sup>-1</sup>,  $E_a = 6.9$  kcal mol<sup>-1</sup>) sugieren que ha de ser mejor agente donador que el agua, hay que tener en cuenta que no se puede coordinar a Cp<sub>2</sub>TiCl. En esta situación, la concentración de Cp<sub>2</sub>TiCl libre es suficientemente alta para promover reacciones secundarias como procesos de desoxigenación. Por otro lado, tampoco deben descartarse procesos de preasociación entre los acuocomplejos y el radical terciario.<sup>143</sup>



**Esquema 54.** Estudios mecanísticos de la reducción mediada por titanoceno(III) del epóxido **12**.

Exploramos la reactividad del epóxido **12** (1 mmol) con el complejo **II** (1 mmol) pre-generado y los diferentes potenciales agentes donadores de átomo de H (5 mmol) en THF. La cantidad de aditivo se seleccionó para garantizar la presencia de titanoceno(III) libre en el medio de reacción, el cual es esencial para la apertura radicalaria del epóxido. En las condiciones experimentales usuales, han de tenerse en cuenta las interferencias propias de la presencia de Mn en polvo (requerido generalmente para la generación *in situ* de titanoceno(III) a partir del precursor de titanoceno(IV)) y proporciones estequiométricas de MnCl<sub>2</sub> (formado a raíz de la oxidación del co-reductor metálico). Para poder comparar, llevamos a cabo los mismos experimentos en presencia de Mn en polvo o MnCl<sub>2</sub> obteniéndose resultados similares. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 12.

<sup>143</sup> (a) Hammerum, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8627-8635. Véase también: (b) Miyazaki, S.; Kojima, T.; Mayer, J. M.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11615-11624.

**Tabla 12.** Rendimiento de los compuestos **152** y **13** empleando diferentes donadores de átomo de hidrógeno y condiciones experimentales en THF.

Entrada	R-X-H(D)	Yield (%)	4:5	D inc. (%)
1	H <sub>2</sub> O	84	100:0	-
2	D <sub>2</sub> O	87	90:10	84
3	MeOH	83	55:45	-
4	MeOD	80	33:66	58
5	PhOD	85	20:80	47
6	Bu <sub>2</sub> NH	71	0:100	-
7	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub> <sup>a</sup>	81	20:80	-

<sup>a</sup> Se usó una proporción molar 1:2 de CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>:**II** para asegurar la presencia de **II**. Cuando se usó una proporción molar 10:1 de CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>:**II**, solo se recuperó material de partida.

Aunque las reacciones no son cuantitativas, los rendimientos totales de los compuestos aislados son similares y consistentes. Por lo tanto, pueden asumirse las correspondientes conclusiones derivadas de la proporción relativa entre **152** y **13**. En primer lugar, los resultados muestran claramente que no hay una particular relación entre la acidez del donador de átomo de hidrógeno y la eficiencia del proceso de reducción, aunque se debería esperar si una etapa de protonólisis de un intermedio de alquiltitanio estuviese implicada. En tal caso, de acuerdo con los valores de p*K*<sub>a</sub>, se esperaría una mayor cantidad de producto en la reacción con fenol, comparado con el agua. Sin embargo, los rendimientos obtenidos siguen un camino opuesto (17% y 84%, respectivamente). Como podemos ver, el agua es el mejor donador de átomo de hidrógeno entre los compuestos ensayados, y su comportamiento es muy diferente en comparación con los compuestos estrechamente relacionados MeOH y PhOH. Esta aparente contradicción con los resultados teóricos se explica fácilmente teniendo en cuenta que las concentraciones de los correspondientes complejos de titanoceno(III) con metanol y fenol en THF debe ser muy baja en comparación a la de titanoceno (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> libre, como hemos determinado previamente. Estos resultados experimentales sugieren que el notable comportamiento del agua como reactivo HAT en la química de Ti(III) es debido no sólo el debilitamiento del enlace H-OH sino también a la gran afinidad del agua hacia los complejos de Ti(III).

El óxido de deuterio dio rendimientos similares a nivel global, aunque también pudieron aislarse pequeñas cantidades del alqueno **13**. Este es un resultado relevante, ya que sugiere que la transferencia de átomo de hidrógeno es la etapa más lenta en el mecanismo global de reacción. De hecho, pudimos determinar un efecto isotópico estimado de 4.7, lo cual es consistente con nuestra propuesta.

La situación fue diferente cuando se utilizó fenol deuterado como aditivo. La baja incorporación de deuterio en el compuesto **152** mostró que el producto de la reducción no puede proceder exclusivamente de una HAT desde el complejo titanoceno(III):fenol. Esto también es consistente con la ausencia de esas especies como hemos determinado previamente mediante espectroscopia UV-vis y los cálculos teóricos. En estas condiciones, podría tener lugar una reacción HAT desde el disolvente. Newcomb *et al.* han descrito que bajo condiciones similares se dan reacciones HAT significativas desde el THF ( $2\text{-}4\cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>134</sup> Tampoco ha de excluirse una reacción de desproporción entre los correspondientes radicales terciarios.

Tanto la energía de unión a Cp<sub>2</sub>TiCl como la energía de disociación del enlace H-N indican que las aminas podrían ser buenos candidatos. Por lo tanto, se llevó a cabo la reacción con las aminas modelo primaria (*N*-octilamina) y secundaria (*N,N*-dibutilamina). En el primer caso, el epóxido de partida fue recuperado inalterado. La superior capacidad de coordinación de los ligandos nitrogenados en comparación con los oxigenados dio lugar a que la *N*-octilamina y el (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> formaran un complejo estable, y en consecuencia, la cantidad de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> libre era tan baja que la apertura radicalaria inicial del epóxido no podía ocurrir. Con el fin de observar el comportamiento de la *N*-octilamina como reactivo HAT, se cambiaron las condiciones de reacción reduciendo la cantidad de amina por debajo de la concentración de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>. Bajo estas nuevas condiciones, la reacción pudo llevarse a cabo, pero sólo se obtuvo un rendimiento bajo del producto **152**. La *N,N*-dibutilamina se pudo utilizar en la proporción estándar, pero como en el caso de *N*-octilamina, el alcohol alílico **13** fue el producto principal. Estos experimentos nos indican que las aminas no se pueden utilizar como eficaces donadores de átomo de hidrógeno en esta reacción, a pesar de su excelente capacidad de coordinación.

La constante de unión del MeOH a titanoceno(III) en benceno mostrada anteriormente sugiere que la cantidad de la especie activa,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{MeOH})$ , en ese disolvente debe ser mayor. Por lo tanto, cabría esperar un aumento en el rendimiento del alcohol saturado **152**. Aunque el benceno no se puede utilizar directamente como disolvente en transformaciones mediadas por titanoceno(III), debido a la imposibilidad de generar el complejo en este disolvente, se pudieron llevar a cabo los experimentos con  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  generado previamente. Pudimos observar que, en benceno, el alcohol **152** es el único producto cuando se utiliza el MeOH como aditivo. El MeOD mostró el mismo comportamiento, confirmando que el átomo de hidrógeno también proviene del metanol cuando se usa benceno como disolvente. Cuando se utilizó como aditivo fenol- $d_6$  en benceno, se aislaron pequeñas cantidades del alcohol deuterado **152**. Este resultado puede explicarse teniendo en cuenta que también puede ocurrir un proceso HAT directo desde el fenol no coordinado, el cual se ha descrito previamente.<sup>144</sup> Vale la pena señalar que la deuteración incompleta puede correlacionarse con un aumento del alqueno **13**, el cual puede derivar de un proceso directo de desproporción (Tabla 13).

**Tabla 13.** Rendimiento de los compuestos **153** y **154** empleando diferentes donadores de átomo de hidrógeno y condiciones experimentales en benceno.

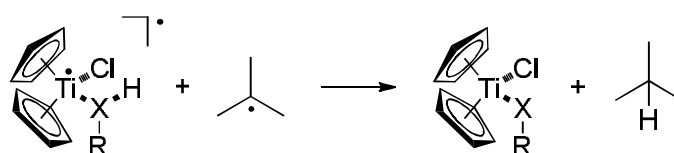
Entrada	R-X-H(D)	Yield (%)	4:5	D inc. (%)
1	H <sub>2</sub> O	77	100:0	-
2	D <sub>2</sub> O	86	78:22	92
3	MeOH	84	100:0	-
4	MeOD	75	60:40	73
5	PhOD	60	40:60	72

Los estudios teóricos se pueden utilizar de nuevo para entender los resultados experimentales. Con este fin, se calcularon las correspondientes energías de activación ( $E_a$ ) para el estado de transición triplete (TS) (Tabla 14). Hay una correlación entre la entalpía y la  $E_a$  de todas las reacciones, como predice la ecuación de Evans-Polanyi. Las mayores entalpías se correlacionan con las menores energías de activación. Por lo tanto,

<sup>144</sup> Franchi, P.; Lucarini, M.; Pedulli, G. F.; Valgimigli, L.; Lunelli, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 507-514.

el fenol mostró una energía de activación de sólo 4.02 kcal mol<sup>-1</sup>, mientras que el proceso HAT que tiene lugar con la dimetilamina tiene una energía de activación de 15.33 kcal mol<sup>-1</sup>. La energía de activación para el agua tiene un valor intermedio de 8.82 kcal mol<sup>-1</sup>. También calculamos los principales parámetros termodinámicos y cinéticos de la reacción HAT desde el THF al radical *t*-butilo, ya que en principio no puede excluirse ( $\Delta H = -2.1$  kcal mol<sup>-1</sup>,  $E_a = 11.9$  kcal mol<sup>-1</sup>). Estos valores sugieren que el proceso HAT desde el THF no puede competir de manera eficiente con los complejos de Cp<sub>2</sub>TiCl y agua, metanol o fenol, incluso en presencia de una alta relación molar.

**Tabla 14.** Energías de activación para la reducción de radicales *t*-butilo por los complejos Cp<sub>2</sub>TiCl(HXR).

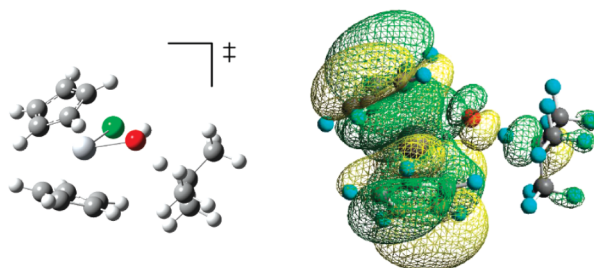


HXR	$\Delta E_a$ kcal mol <sup>-1</sup>
H <sub>2</sub> O	8.8
D <sub>2</sub> O	9.8
MeOH	7.9
PhOH	4.0
NH <sub>3</sub>	14.7
MeNH <sub>2</sub>	12.4
Me <sub>2</sub> NH	15.3

Si comparamos los valores de  $E_a$  para la reducción del radical *t*-butilo con óxido de deuterio o agua, también podemos concluir que esta transformación tiene un alto efecto isotópico, estimado en 5.08 basado en los valores calculados a 298 K (asumiendo el mismo factor de frecuencia). Los valores experimentales de efecto isotópico de esta transformación son 3.35,<sup>16a</sup> 4.4,<sup>106</sup> y 4.7 obtenidos en la reducción de los radicales primarios, secundarios y terciarios (en el presente trabajo), respectivamente, que están de acuerdo con lo calculado.

Las reacciones HAT se consideran como una subfamilia de los procesos PCET. Aunque los procesos de PCET evitan intermedios altamente energéticos, como carbaniones, derivados de una transferencia electrónica por etapas, en este caso, una cuidadosa inspección del orbital SOMO del TS sugiere un mecanismo HAT en lugar que un PCET. La densidad de electrones entre el O y el H y la ausencia de conexión

entre el complejo metálico y el carbono radicalario implican que el protón y el electrón se transfieren con la participación de los mismos orbitales atómicos.<sup>127</sup>



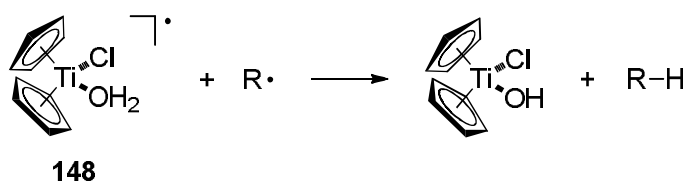
**Figura 34.** Estado de transición calculado para la transferencia de átomo de H desde **148** hacia el radical t-butilo (nivel DFT).

### 2.2.5. Reducción de otros radicales carbonados.

Considerando los resultados expuestos anteriormente, ahora sabemos que hay dos factores clave para el éxito del agua como donador de átomo de hidrógeno en la química de titanoceno(III): la fuerte coordinación entre el agua y el titanoceno(III) y la baja energía de activación (estimada en menos de  $8.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  basándonos en los valores calculados). Sin embargo, poco se sabe acerca de la generalidad de esta reacción, ya que no se ha realizado hasta la fecha un estudio sistemático de la naturaleza de los radicales carbonados. Por esa razón, nos propusimos realizar un estudio de la reactividad de **148** hacia diferentes radicales carbonados para determinar el alcance de la reacción. Teniendo en cuenta la sólida concordancia observada hasta el momento entre los resultados teóricos y los experimentales, llevamos a cabo cálculos teóricos sobre una gama de reacciones HAT desde el acuocomplejo **148** a diferentes radicales carbonados (Fig. 34). Hemos usado radicales hidroxilo en lugar de las correspondientes titanoxi-especies en la modelización del proceso por conveniencias computacionales. Los resultados se resumen en la Tabla 15.

<sup>127</sup> Para un análisis similar del estado de transición, véase: DiLabio, G. A.; Johnson, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6199-6203.



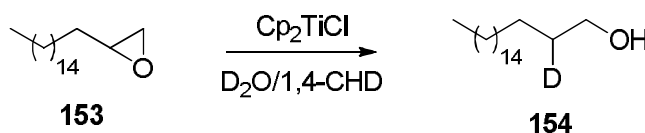
**Tabla 15.** Entalpías y energías de activación para la reducción de diferentes radicales carbonados por Cp<sub>2</sub>TiClOH<sub>2</sub> (**148**).

Entrada	R	$\Delta H$ kcal mol <sup>-1</sup>	$\Delta E_a$ kcal mol <sup>-1</sup>
1	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	-48.5	6.3
2	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub>	-51.6	5.5
3	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>	-45.0	7.2
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	-42.1	8.8
5	CH <sub>2</sub> OH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	-43.5	8.4
6	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	-34.2	16.1
7	CH <sub>2</sub> =CH	-58.3	0.4
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-59.6	3.0
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	-37.2	12.4
10	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	-37.1	12.2
11	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	-36.9	7.5
12	<i>p</i> -OAc-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	-37.0	12.1
13	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> Me-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	-36.6	13.9

Los valores teóricos muestran que un aumento en la estabilización de los radicales da lugar a un aumento en la energía de activación. La reducción de radicales fenilo y vinilo (entradas 7 y 8) tendrá lugar esencialmente sin barrera energética (0.4-3.0 kcal mol<sup>-1</sup>). La energía de activación para radicales alquílicos sencillos también es baja (6.3-8.8 kcal mol<sup>-1</sup>, entradas 1, 3, y 4), siendo compatible con altas velocidades de reacción. A pesar de que hemos considerado principalmente moléculas no polares, es decir, sin heteroátomo colocado cerca del radical carbonado, en la apertura radicalaria de epóxidos hay un átomo de oxígeno en posición  $\alpha$ , por lo que debe considerarse. En este caso, los valores de  $E_a$  son ligeramente inferiores a las correspondientes a los radicales no polares (entradas 2 y 5). Se observa una disminución de 0.8 y 0.4 kcal mol<sup>-1</sup> en los radicales primario y terciario, respectivamente. El valor más alto de  $E_a$  calculado se obtuvo en el proceso HAT hacia el radical alilo (16.1 kcal mol<sup>-1</sup>). También se estudiaron radicales bencilo, mostrando valores de  $E_a$  entre los calculados para los radicales alquilo y alilo (12.1 kcal mol<sup>-1</sup>). En este caso, la sustitución en posición *para* podría afectar a la  $E_a$  a causa de una interacción  $\pi$  entre el radical tipo  $\pi$  y el anillo aromático. En bibliografía hay algunos ejemplos de correlación entre la energía de activación en procesos HAT y parámetros como la  $\sigma$  Hammett. En ese caso las energías de activación,

las densidades de spin y los niveles HOMO del TS se correlacionan bien con los parámetros  $\sigma$ .<sup>145</sup> Sin embargo, no pudimos encontrar una relación sencilla entre la entalpía de la reacción o cualquier otro parámetro y la  $E_a$ . Todos los valores de  $E_a$  están en el rango de 12.1-13.9 kcal mol<sup>-1</sup>, con excepción del radical bencilo *p*-OMe sustituido la cual es de 7.5 kcal mol<sup>-1</sup>. Este valor anormalmente bajo sugiere que el TS se ve afectado por importantes efectos polares o que se está llevando a cabo un cambio en el mecanismo. Una vez más, la inspección del orbital SOMO y del correspondiente TS sugiere un mecanismo HAT en lugar de una PCET.

Si nuestra hipótesis mecanística basada en procesos HAT desde el acuocomplejo de titanoceno es correcta, todos los resultados experimentales deben ajustarse a estas predicciones teóricas. Las bajas  $E_a$  deben correlacionarse con eficientes procesos HAT a temperatura ambiente. Sin embargo, en estos casos los experimentos son complicados de llevar a cabo por el hecho de que con algunos sustratos las reacciones secundarias pueden llegar a ser la reacción principal. Mientras que en el estudio de radicales terciarios podría evitarse la interferencia de reacciones secundarias, en el caso del estudio de radicales primarios y secundarios la situación es más compleja. A modo de ejemplo, los radicales primarios pueden ser capturados eficientemente por una molécula de Cp<sub>2</sub>TiCl, por lo que una posterior hidrólisis del intermedio de alquil-Ti(IV) puede enmascarar un mecanismo HAT real. En nuestra comunicación preliminar,<sup>16a</sup> pudimos demostrar de manera inequívoca que el acuocomplejo de titanoceno(III) es capaz de promover una reacción HAT desde el agua coordinada a un radical alquilo primario generado mediante una reacción de ciclación de óxido de cariofileno. Es importante indicar que este resultado se ajusta a la  $E_a$  prevista calculada para la transferencia HAT a radicales primarios.



**Esquema 55.** Reducción del epóxido **153**.

<sup>145</sup> Wang, Y.; Kumar, D.; Yang, C.; Han, K.; Shaik, S. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 7700-7710.

La reducción de radicales secundarios, con un valor de  $E_a$  de 7.2 kcal mol<sup>-1</sup>, también puede ocurrir por un mecanismo HAT. Cuando se usó el epóxido **153** como sustrato modelo, no se pudo realizar un razonamiento cinético similar al del compuesto **153**. Aunque el alcohol **154** es el único producto aislable en presencia de agua (Esquema 55), el 1,4-CHD no es capaz de promover tal reducción y los experimentos de competitividad entre D<sub>2</sub>O y 1,4-CHD no fueron concluyentes. Sin embargo, el efecto isotópico de esta reducción fue de 4.4, el cual es similar al descrito para este proceso HAT.

Relacionado con este resultado está el de Newcomb *et al.* que, en 2008,<sup>134</sup> determinaron experimentalmente la  $E_a$  de la reacción HAT desde Cp<sub>2</sub>TiClOH<sub>2</sub> a un radical secundario. El valor obtenido (5.5 kcal mol<sup>-1</sup>) es muy parecido al calculado (7.2 kcal mol<sup>-1</sup>), dentro del error esperado para los cálculos.

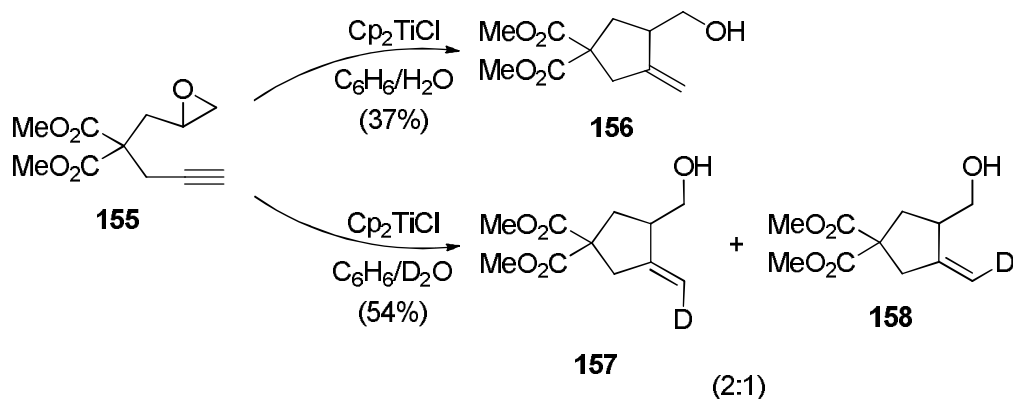
Los procesos HAT hacia radicales fenilo y vinilo suelen ser reacciones muy rápidas, con  $E_a$  muy bajas, como predicen los cálculos teóricos. En esta situación la reacción HAT desde el THF toma una gran importancia, pudiendo enmascarar el proceso HAT desde el acuocomplejo **148** en THF. De hecho, la  $E_a$  calculada para la transferencia desde el THF a estos radicales está en un rango que va desde las 2.0 kcal mol<sup>-1</sup> para el vinílico, hasta prácticamente sin barrera energética (0.1 kcal mol<sup>-1</sup>) para el radical fenilo.<sup>146</sup> La generación de estos radicales empleando (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (**II**) no es una tarea simple. Sin embargo, los radicales vinílicos se pueden obtener después de una ciclación de epoxialquinos mediada por titanoceno(III) en THF.<sup>147</sup> Para evitar cualquier potencial reacción HAT desde el THF,<sup>148</sup> decidimos llevar a cabo la reacción de ciclación en benceno utilizando (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>. La ciclación del epoxialquino modelo **155** en presencia de agua (10 equiv) en benceno dio el producto de ciclación **156** aunque con un rendimiento moderado (37%, Esquema 56).

---

<sup>146</sup> Cp<sub>2</sub>TiClOD<sub>2</sub> mostró un comportamiento similar hacia radicales vinilo:  $E_a = 1.51$  Kcal mol<sup>-1</sup>  $\Delta H = 58.1$  Kcal mol<sup>-1</sup>.

<sup>147</sup> Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208.

<sup>148</sup> Cuando la reacción se lleva a cabo en THF, sólo obtenemos los productos no deuterados en presencia de D<sub>2</sub>O, lo cual sugiere que la HAT desde el THF es la reacción principal.



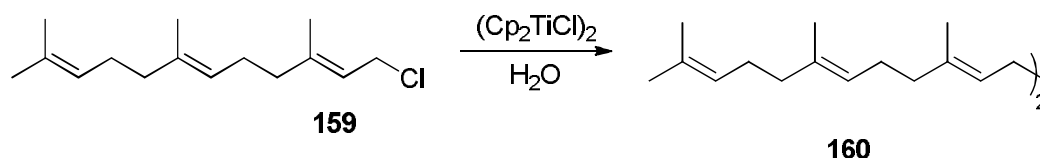
**Esquema 56.** Ciclación del epoxialquino **155** promovida por  $\text{Ti}^{\text{III}}$  en presencia de  $\text{H}_2\text{O}$  o  $\text{D}_2\text{O}$ .

Cuando se usó  $\text{D}_2\text{O}$  en lugar de  $\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron los isotopómeros **157** y **158** con una incorporación de deuterio del 92% (Esquema 56), confirmando que el átomo de hidrógeno procedía del agua. Las observaciones anteriores sugieren fuertemente un mecanismo de reacción a través de una transferencia de átomo de hidrógeno sin precedentes desde el agua a un carbono radical  $\text{sp}^2$ , mediada por  $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}(\text{OH}_2)\text{Cl}$  (**148**). Además, se descartó un posible mecanismo alternativo a través de la formación y posterior hidrólisis de un intermedio organometálico vinilo- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  mediante los siguientes experimentos. El epóxido **155** se trató con  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  en condiciones anhidras hasta que todo el material de partida se consumió (5 h, análisis TLC). A continuación, se añadió  $\text{D}_2\text{O}$ , obteniéndose el compuesto **156** (66%) sin incorporación de deuterio, la cual habría tenido lugar a raíz de una deuterólisis de un hipotético intermedio organometálico (o carbaniónico).

Basándonos en los valores calculados de  $E_a$ , la reducción de radicales alílicos debe ser difícil a temperatura ambiente. Tales radicales pueden ser generados por  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  a partir de haluros alílicos. Seleccionamos como sustrato modelo el cloruro de farnesilo (**159**). Consecuentemente con los valores de  $E_a$ , no pudimos observar cantidades significativas del correspondiente producto de reducción, incluso en presencia de altas concentraciones de agua (20 equiv). El homodímero **160** fue el único producto (71%; Esquema 57).<sup>149</sup> Este resultado está de acuerdo con la constante de velocidad de dimerización descrita para radicales alilo ( $4.0\text{-}8.3 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>150</sup>

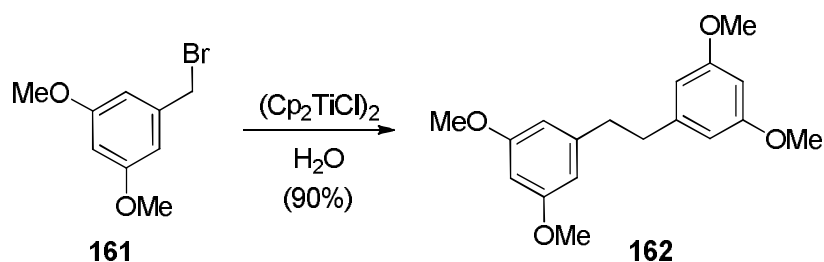
<sup>149</sup> Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez Del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Diéguez, H. R.; Sánchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2988-2995.

<sup>150</sup> Throssell, J. J. *Int. J. Chem. Kinetics* **1972**, *4*, 273-276.



**Esquema 57.** Dimerización del cloruro de farnesilo (**159**) en presencia de agua.

Las energías de activación previstas para la reducción de radicales bencílicos son también compatibles con una reacción rápida. Sin embargo, la constante de velocidad descrita para la dimerización del radical bencilo está en torno a  $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .<sup>151</sup> Por lo tanto, los productos esperados en la reducción de los diferentes bromuros bencílicos por  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  serían los correspondientes homodímeros, incluso en presencia de un exceso de agua. De hecho, cuando se llevó a cabo la reacción con el bromuro de bencilo funcionalizado **161** en presencia de 20 equiv de agua se obtuvo exclusivamente el dímero **162** (90%; Esquema 58).<sup>152,153</sup>



**Esquema 58.** Dimerización de bromuro del bencilo **161** en presencia de agua.

Curiosamente, se han descrito productos derivados de la homodimerización de radicales bencílicos en química de titanoceno(III) cuando se utilizan como productos de partida óxidos de estireno.<sup>154</sup> A modo de ejemplo, la apertura reductora de óxido de estireno (**163**) mediada por  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  en condiciones anhidras dio el correspondiente dímero **164**, el cual se aisló como una mezcla de estereoisómeros *meso:dl* 1:2 (48%; Esquema 59). El aislamiento del dímero garantiza que en esas condiciones de reacción no están involucrados intermedios organometálicos. Cuando la reacción se repitió en presencia de agua pudimos obtener el alcohol **165** (43%) el cual no puede derivar de la protonólisis de un compuesto organotitanio. En esta situación, podría tener lugar un proceso HAT. Este estudio se extendió a los óxidos de estireno *p*-sustituídos **166** y **167**

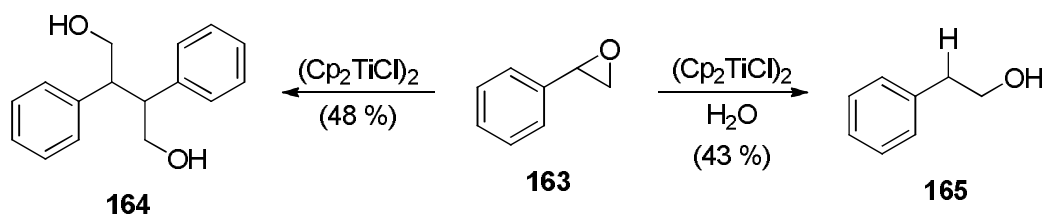
<sup>151</sup>  $k = 4.6 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ; Claridge, R. F. C.; Fischer, H. J. *Phys. Chem.* **1983**, *87*, 1960-1967.

<sup>152</sup> Se eligió este compuesto funcionalizado para obtener un producto de reducción que no fuese volátil.

<sup>153</sup> Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Del Moral, J. F. Q.; Arteaga, P.; Akssira, M.; El Hanbali, F.; Arteaga, J. F.; Diéguez, H. R.; Sánchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2251-2254.

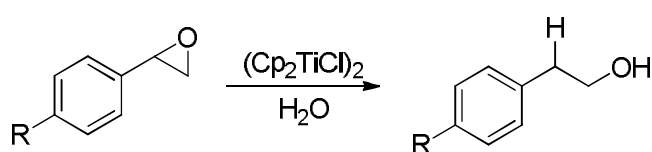
<sup>154</sup> (a) Gansäuer, A.; Ndene, N.; Lauterbach, T.; Justicia, J.; Winkler, I.; Mück-Lichtenfeld, C.; Grimme, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11839-11845; (b) Fernández-Mateos, A.; Encinas Madrazo, S.; Herrero Teijón, P.; Rubio González, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913-3918.

y, por lo que se observa, el proceso de reducción se lleva a cabo incluso cuando se utilizan sustratos con una alta  $E_a$  (Tabla 16).



**Esquema 59.** Dimerización y reducción de óxido de estireno (**163**).

**Tabla 16.** Entalpías, energías de activación y rendimientos para la reducción de diferentes radicales derivados de estireno por  $Cp_2TiClOH_2$ .



Epoxido	R	$\Delta H$ kcal mol <sup>-1</sup>	$\Delta E_a$ kcal mol <sup>-1</sup>	Alcohol	Rendimiento (%)
<b>163</b>	H	-36.1	13.9	<b>165</b>	43
<b>166</b>	F	-36.1	13.7	<b>168</b>	52
<b>167</b>	OAc	-39.9	18.2	<b>169</b>	48

Podemos concluir que, en el presente estudio, hemos demostrado que nuestra hipótesis inicial de que los acuocomplejos de titanoceno(III) son una clase única de reactivos HAT es correcta. Son capaces de reducir de manera eficiente radicales carbonados de diversa naturaleza. El éxito de esta transformación se basa en dos características principales: (a) una excelente capacidad de coordinación del agua hacia titanoceno(III) y (b) una baja energía de activación para la etapa HAT. Por tanto, la reactividad observada puede ser explicada en el marco de una reacción HAT sin precedentes desde el agua. Las predicciones teóricas se ajustan a los resultados experimentales y pueden ayudar a encontrar más ejemplos de esta notable reacción radicalaria. Actualmente estamos trabajando en la obtención de una completa base teórica de este fenómeno y en la extensión de estos estudios a otros metales como Sm, Cr, o Co.

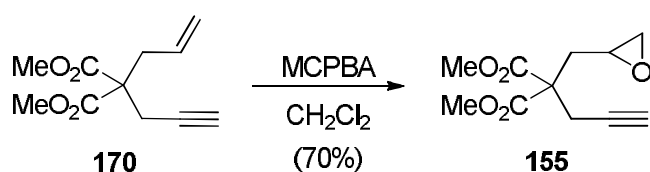
### 2.3. Parte experimental.

**Detalles generales:** Los espectros UV-vis se registraron utilizando un espectrómetro Helyos  $\alpha$  a T = 298 K. La estimación de los correspondientes efectos isotópicos se llevó a cabo basándose en la incorporación de deuterio final utilizando mezclas H<sub>2</sub>O:D<sub>2</sub>O.

Los siguientes compuestos descritos se aislaron como muestras puras y sus espectros de RMN resultaron ser idénticos a los datos publicados: **12**,<sup>155</sup> **13**,<sup>16c</sup> **152**,<sup>106</sup> **152-d**,<sup>106</sup> **154**,<sup>106</sup> **162**,<sup>156</sup> **164**,<sup>155b</sup> **167**,<sup>157</sup> y **169**.<sup>158</sup>

**Procedimiento general para la apertura de epóxidos mediada por Ti<sup>III</sup> con diferentes aditivos como potenciales fuentes de hidrógeno (GP 1):** THF o benceno estrictamente desoxigenado (20 ml) se añadió bajo atmósfera de Ar a un matraz que contenía (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (1 mmol). A continuación, se añadió una disolución del epóxido (1 mmol) y del aditivo (10 mmol) en THF o benceno (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 h y luego se diluyó con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (mezclas Hexano/AcOEt) para dar lugar a los correspondientes productos **152**, **152-d**, **13**, **154**, **156**, **157**, **158**, **165**, **168**, **169**, los cuales fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas.

#### Preparación del compuesto 155.



Esquema 30. Preparación del compuesto 155.

<sup>155</sup> Osprian, I.; Stampfer, W.; Faber, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3779-3785.

<sup>156</sup> Saá, J. M.; Dopico, M.; Martorell, G.; García-Raso, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 991-995.

<sup>157</sup> Kang, B.; Kim, M.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6721-6727.

<sup>158</sup> Guo, Z. X.; Cammidge, A. N.; Horwell, D. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5169-5175.

**Compuesto 155:** A una disolución del compuesto **170**<sup>159</sup> (250 mg, 1.12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se le añadió AMCPB (380 mg, 2.84 mmol, 70% de pureza). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta completa desaparición del material de partida. A continuación, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con una disolución 2N de NaOH, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (AcOEt/Hexano 2/8) para dar el epóxido **155** (207 mg, 77%): aceite incoloro, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), δ 3.00-2.97 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.18–2.06 (m, 1H), 2.04 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT) δ 170.1 (C), 170.1 (C), 78.5 (C), 71.8 (CH), 55.7 (C), 53.0 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 48.2 (CH), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>); HRMS (FAB) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 226.0841, encontrado 226.0847.

**Procedimiento general para la ciclación mediada por Ti<sup>III</sup> de 155 en presencia de H<sub>2</sub>O o D<sub>2</sub>O como fuente de hidrógeno/deuterio (GP 2):** Benceno estrictamente desoxigenado (20 ml) se añadió bajo atmósfera de Ar a un matraz que contenía (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (1 mmol). A continuación, se añadió una disolución del epóxialquino **155** (1 mmol) y H<sub>2</sub>O o D<sub>2</sub>O (10 mmol) en benceno (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 h y luego se diluyó con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (mezclas AcOEt/hexano 3:7) para dar lugar a los correspondientes productos **156**, **157** y **158**, los cuales se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas.

**Compuesto 156:** (37%). Aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.98–2.93 (m, 2H), 2.84–2.74 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 13.3, 8.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT) δ 172.2 (C), 172.2 (C), 116.9 (C), 108.1 (CH<sub>2</sub>), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (C), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>); HRMS (FAB) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 228.0998, encontrado 228.0986.

<sup>159</sup> Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4753-4755.



**Mezcla de los compuestos 157 y 158:** (54%). Aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.99–2.92 (m, 2H), 2.84–2.73 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 13.3, 8.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT) δ 172.2 (C), 172.2 (C), 116.9 (C), 108.0 (CHD), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 58.8 (C), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>); HRMS (FAB) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>DO<sub>5</sub>Na [M<sup>+</sup>+Na] 229.1061, encontrado 229.1053.

**Procedimiento general para el homoacoplamiento mediado por Ti<sup>III</sup> de 159 o 161 en presencia de H<sub>2</sub>O como fuente de hidrógeno (GP 3):** THF estrictamente desoxigenado (20 ml) se añadió bajo atmósfera de Ar a un matraz que contenía (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (1 mmol). A continuación, se añadió una disolución del bromuro correspondiente (1 mmol) y H<sub>2</sub>O (10 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, luego se adicionó una disolución saturada de KHSO<sub>4</sub> y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (mezclas AcOEt/hexano) para dar lugar a los correspondientes productos **160** y **162**.

**Apertura del epóxido 163 mediada por Ti<sup>III</sup> en condiciones anhidras:** THF estrictamente desoxigenado (20 ml) se añadió bajo atmósfera de Ar a un matraz que contenía (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (1 mmol). A continuación, se añadió una disolución de óxido de estireno (**163**) (1 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, luego se adicionó una disolución saturada de KHSO<sub>4</sub> y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo se sometió a cromatografía flash (mezclas AcOEt/hexano) para dar lugar a los productos descritos **164** y **165**.<sup>155b</sup>

**Estimación de las constantes de unión de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> hacia agua, metanol, fenol y *N*-octilamina a través de valoraciones UV-vis.** En un experimento típico, preparamos disoluciones madre de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (**II**) a una concentración de 1x10<sup>-2</sup> M en THF o benceno. Se añadieron alícuotas de la correspondiente disolución de aditivo (1 M en THF/benceno para agua, metanol y *N*-octilamina, 10 M en el caso del fenol) a la disolución de (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (**II**) y se registraron los correspondientes espectros UV-vis a temperatura ambiente utilizando para ello un espectrómetro Helyos-α.

**Métodos computacionales.** Los cálculos se realizaron con el programa GAUSSIAN 03.<sup>129</sup> Las geometrías de todos los complejos se optimizaron a nivel DFT utilizando el híbrido funcional B3LYP,<sup>160</sup> empleando la base estándar 6-31G(d) que se establece para C, H y O. Se usó para el Ti el set básico LANL2DZ, que incluye un potencial de núcleo efectivo relativista (EPC) de Hay y Wadt y que emplea un set básico (doble- $\zeta$ ).<sup>161</sup> Las frecuencias armónicas se calcularon al mismo nivel teórico para caracterizar los puntos estacionarios y para determinar las energías del punto cero (ZPE). Las geometrías aproximadas de partida para los estados de transición (TS) se determinaron gráficamente. Se llevaron a cabo estudios de IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) para confirmar la relación del estado de transición con el mínimo correspondiente.

<sup>129</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03* 2003, 303.

<sup>160</sup> (a) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627; (b) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974-12980; (c) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270-283; (d) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299-310; (e) Wadt, W. R.; Hay, P. J. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284-298.

<sup>161</sup> (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100; (c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.







## **CAPITULO II**

### **APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE GRANADAENO**



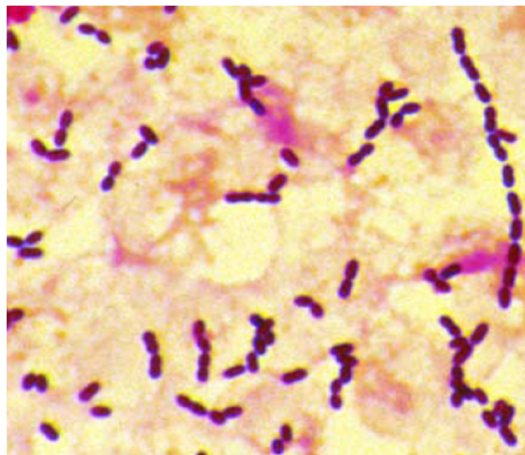
## **1. Introducción.**





En los países desarrollados el *Streptococcus agalactiae*, estreptococo del grupo B (GBS por sus siglas en inglés) de Lancefield, es el principal agente de infección bacteriana aguda del recién nacido. Esta infección se puede evitar mediante la administración de antibióticos a la madre durante el parto.<sup>162</sup>

*Streptococcus agalactiae* es un estreptococo grampositivo,  $\beta$ -hemolítico, catalasa y oxidasa negativo, anaerobio facultativo, que suele formar cadenas de longitud variable. Presenta, además del antígeno polisacárido común que le caracteriza como perteneciente al grupo B de Lancefield, antígenos polisacáridos específicos y antígenos proteicos, que permiten su clasificación en serotipos.



**Figura 35.** Cadenas de *Streptococcus agalactiae*.

En condiciones adecuadas,<sup>163</sup> GBS produce un pigmento poliénico de color naranja-rojo que permite su detección e identificación mediante cultivo de muestras clínicas.<sup>163</sup> La estructura de este pigmento ha sido recientemente asignada y se le ha dado el nombre común de “Granadaeno”.<sup>164</sup>

<sup>162</sup> Edwards, M. S.; Nizet, V.; Bake, C. J. en *Group B streptococcal infections*; Elsevier (Saunders Co.): Philadelphia, 2006, pp 403-464.

<sup>163</sup> Rosa-Fraile, M.; Rodríguez-Granger, J.; Cueto-Lopez, M.; Sampedro, A.; Gaye, E. B.; Haro, J. M.; Andreu, A. *J. Clin. Microbiol.* **1999**, *37*, 2674-2677.

<sup>164</sup> Rosa-Fraile, M.; Rodríguez-Granger, J.; Haidour-Benamin, A.; Cuerva, J. M.; Sampedro, A. *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 6367-6370.

GBS forma parte de la flora normal del tracto gastrointestinal, desde donde puede colonizar vagina y tracto urinario. En España, del 11 al 13% de las gestantes son portadoras vaginales o rectales del GBS. La colonización vaginal puede ser intermitente, transitoria o crónica, por lo que los cultivos realizados con anterioridad a cinco semanas no son fiables para predecir el estado del portador actual. La transmisión vertical de la madre al recién nacido sucede al comienzo del parto, más raramente intraútero o tras rotura de las membranas. La frecuencia de transmisión a neonatos desde madres colonizadas es del orden del 50% y una alta intensidad de colonización de la madre incrementa el riesgo de contagio del recién nacido y su propensión a desarrollar la infección.

Actualmente, GBS es la principal causa de sepsis neonatal. Sin medidas de prevención, su incidencia es de, aproximadamente, tres casos por mil nacidos vivos (entre el 1 y el 2% de los recién nacidos colonizados por GBS). La infección suele manifestarse, en las primeras horas de vida, bajo la forma de neumonía, sepsis o meningitis, con una mortalidad próxima al 10% (0,2-0,5 casos por mil nacidos vivos).

El GBS es, también, una causa importante de infecciones en gestantes y púerperas: corioamnionitis, endometritis postparto, infección de la herida quirúrgica tras cesárea e infección del tracto urinario. La bacteriuria por GBS durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de parto pretérmino y rotura prematura de membranas, probablemente reflejo de un mayor inóculo vaginal.

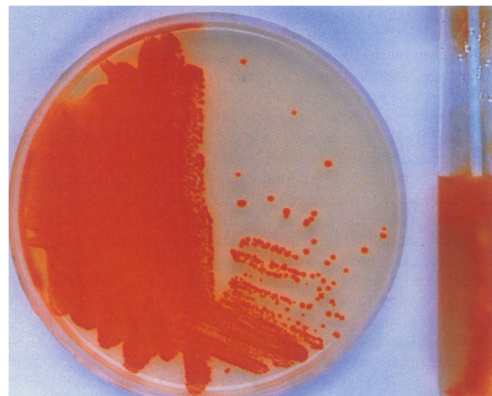
La administración endovenosa de antibióticos intraparto a las gestantes portadoras de GBS, iniciada cuatro horas o más antes del nacimiento, es la única medida eficaz actualmente aceptada para interrumpir la transmisión vertical de GBS y evitar la sepsis neonatal. La administración de antibióticos durante la gestación resulta ineficaz para erradicar la colonización vaginal, ya que, al suprimir el tratamiento, la vagina vuelve a colonizarse a partir del recto.<sup>165</sup>

---

<sup>165</sup> Schrag, S.; Gorwitz, R.; Fultz-Butts, K.; Schuchat, A. *MMWR* **2002**, *51*, 1-22.

Para el estudio de las gestantes portadoras de GBS, se recomienda la toma conjunta de muestra vaginal y anorrectal en la semana 35-37 de gestación. Como técnica de cultivo, tradicionalmente, se ha recomendado el empleo de caldos de enriquecimiento selectivos (por ejemplo, el caldo Todd-Hewitt con colistina y ácido nalidíxico, o gentamicina y ácido nalidíxico), con posterior subcultivo en agar sangre e identificación de GBS a partir de las colonias aisladas, mediante la detección del antígeno o por la prueba CAMP.

En el Documento del Consenso Español para la prevención de la infección neonatal por GBS, como alternativa al cultivo tras enriquecimiento, se recomienda el empleo del medio Granada<sup>163,166</sup> (Biomedics, Alcobendas, Madrid), que es un medio específico, selectivo y diferencial basado en la detección del pigmento antes mencionado. Este medio permite la identificación directa de GBS y presenta una sensibilidad igual a la del cultivo tras enriquecimiento.

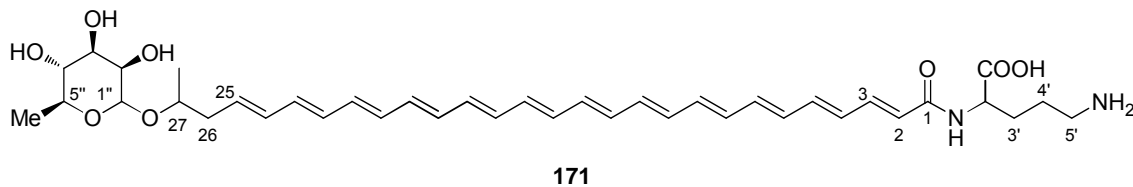


**Figura 36.** Apariencia de *Streptococcus agalactiae* de una muestra vaginal fuertemente colonizada después de 18h de incubación anaeróbica en el Medio Granada (placa) e incubación aeróbica (tubo).

En el año 2006, merced a una colaboración surgida entre el grupo de investigación del Dr. Manuel de la Rosa, del hospital “Virgen de las Nieves”, el Dr. Alí Haidour, del Centro de Instrumentación Científica, y nuestro grupo de investigación, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, se determinó, a través de los datos que se obtuvieron mediante las distintas técnicas espectroscópicas, que el pigmento segregado por GBS es un “ornitina glicopolieno”, al cual se le dio el nombre vulgar de “granadaeno”, siendo el primer glicopolieno observado en bacterias gram positivas.<sup>164</sup>

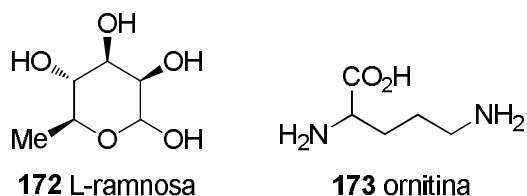
<sup>166</sup> Rosa-Fraile, M.; Rodríguez-Granger, J.; Camacho-Muñoz, E.; Sampedro, A. *J. Clin. Microbiol.* **2005**, *43*, 1989-1991.

En concreto, el pigmento de GBS es un ornitina ramnopolieno, con una cadena excepcionalmente larga, responsable de su color, que posee doce dobles enlaces conjugados, todos ellos presumiblemente con configuración *E* (Fig. 37).



**Figura 37.** Estructura propuesta para granadaeno (**171**).

En la estructura propuesta para el pigmento hay algunos puntos que no pudieron ser confirmados, como por ejemplo la configuración del carbono C-27, la estereoquímica del carbono anomérico (1''), así como la serie enantiomérica tanto del aminoácido ornitina como del carbohidrato (L-ramnosa). Estas incógnitas en cuanto a la estructura de este producto natural se podrían resolver mediante su síntesis química y posterior correlación con los datos espectroscópicos obtenidos.



**Figura 38.** Estructuras del carbohidrato L-ramnosa (**172**) y del aminoácido ornitina (**173**).

Además, el pigmento de GBS se considera como un factor de virulencia de la bacteria, ya que siempre viene asociado con la presencia de hemolisina/citolisina.<sup>167</sup> La hemolisina de GBS no se ha caracterizado aún<sup>167b</sup> pero los cromosomas que codifican su actividad han sido identificados y asignados,<sup>168</sup> incluyendo genes homólogos a los que codifican los enzimas involucrados en la biosíntesis de ácidos grasos<sup>167a</sup> y de polienos.<sup>169</sup>

<sup>167</sup> (a) Liu, G. Y. H.; Nizet, V. *Frontiers in Bioscience* **2004**, *9*, 1794-1802; (b) Liu, G. Y.; Doran, K. S.; Lawrence, T.; Turkson, N.; Puliti, M.; Tissi, L.; Nizet, V. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 14491-14496.

<sup>168</sup> Spellerberg, B.; Pohl, B.; Haase, G.; Martin, S.; Weber-Heynemann, J.; Lütticken, R. *J. Bacteriol.* **1999**, *181*, 3212-3219.

<sup>169</sup> Goel, A. K.; Rajagopal, L.; Nagesh, N.; Sonti, R. V. *J. Bacteriol.* **2002**, *184*, 3539-3548.

Recientemente se ha identificado que el pigmento segregado por *Propionibacterium jensenii*, bacteria gram-positiva con un alto contenido G-C y que se agrupa junto con otras bacterias lácteas, como *Propionibacterium freudenreichii*, *Propionibacterium thoenii* y *Propionibacterium acidipropionici*, es idéntico al segregado por *Streptococcus agalactiae*, es decir, que el pigmento segregado es granadaeno, además de que las dos bacterias también muestran similares actividades hemolíticas.<sup>170</sup>

La confirmación de que el pigmento segregado por *Streptococcus agalactiae* y *Propionibacterium jensenii* no es un caroteno, sino un polieno, a través de su síntesis química, ayudaría a elucidar cómo tiene lugar su biosíntesis y los aspectos que relacionan la actividad hemolítica y la secreción del pigmento.

---

<sup>170</sup> Vanberg, C.; Lutnaes, B. F.; Langsrud, T.; Nes, I. F.; Holo, H. *Applied and Environmental Microbiology* **2007**, *73*, 5501-5506.



## **2. Resultados y discusión.**



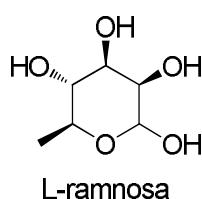


## 1.1. Objetivos.

En la estructura propuesta para granadaeno (**171**) hay ciertos aspectos que no se han podido determinar mediante el empleo de técnicas espectroscópicas. Su síntesis química permitiría confirmar dicha estructura de forma inequívoca. Para ello, se partirá de precursores accesibles comercialmente y se utilizarán transformaciones químicas conocidas. La correlación de los datos espectroscópicos que poseemos sobre granadaeno (**171**) con los que se obtengan de la estructura conseguida mediante síntesis permitirá la asignación definitiva de este compuesto. Como ya se ha comentado anteriormente, la estructura propuesta para **171** es la que se representa en la Fig. 37.

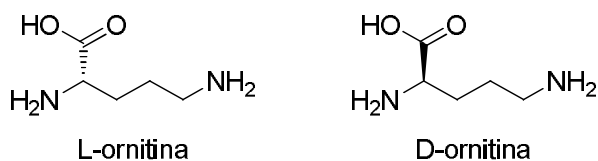
Debido a la complejidad de la estructura propuesta para este compuesto, algunas asignaciones estereoquímicas no se pudieron llevar a cabo o se hicieron de forma tentativa. En concreto:

1. Se debe confirmar la presencia del carbohidrato L-ramnosa.



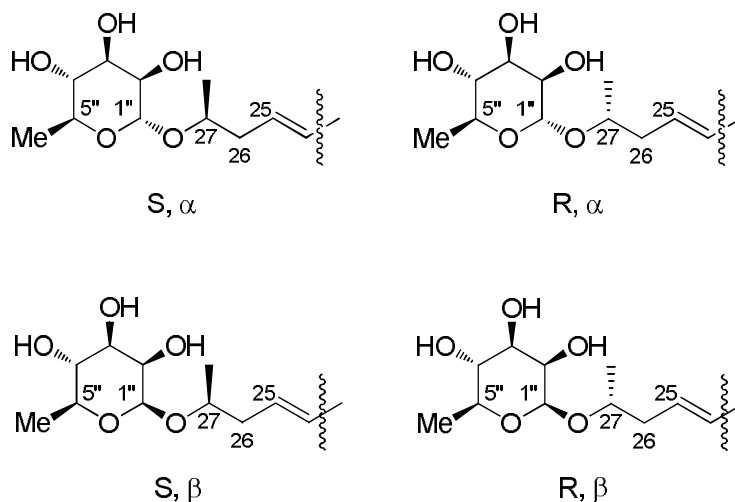
**Figura 39.** L-ramnosa.

2. Se debe confirmar la serie enantiomérica a la que pertenece el aminoácido ornitina, así como su modo de unión al polieno.



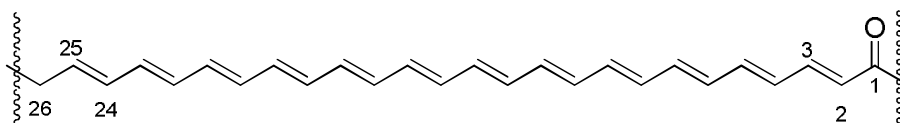
**Figura 40.** Enantiómeros de la ornitina.

3. Se ha de establecer la configuración absoluta en el carbono asimétrico 27 y la estereoquímica del carbono anomérico 1''.



**Figura 41.** Posibilidades estereoquímicas en C-1'' y C-27.

4. Se ha de determinar la configuración (*E/Z*) de la cadena de dobles enlaces en la estructura de granadaeno.



**Figura 42.** Cadena poliénica de la estructura de granadaeno con configuración *E* en los 12 dobles enlaces.

Para determinar o confirmar algunas de estas asignaciones estereoquímicas no es necesaria la síntesis de la molécula completa. Si observamos la estructura de granadaeno (**171**), podemos ver que los puntos sobre los que estamos interesados (aminoácido, carbohidrato y carbono en posición 27) se encuentran en posiciones distintas de la molécula, por lo que a la hora de realizar análisis espectroscópicos las señales de cada uno de ellos no solapan con las de los otros. Así por ejemplo, no se hace necesaria la presencia en la estructura de la ornitina en el carbono C-1 para confirmar la presencia de la ramnosa y su forma de unión al carbono C-27.

Una vez que se hayan resuelto las incógnitas estructurales que presenta granadaeno (171) por separado, se sintetizará una molécula análoga a la propuesta, la cual contendrá tanto la ornitina como la ramnosa, además de la configuración que se haya establecido para C-27 y C-1". Esta estructura presentaría un menor número de dobles enlaces con configuración *E*, pero con esa estructura análoga más sencilla se podrían resolver casi completamente las dudas sobre la estructura.

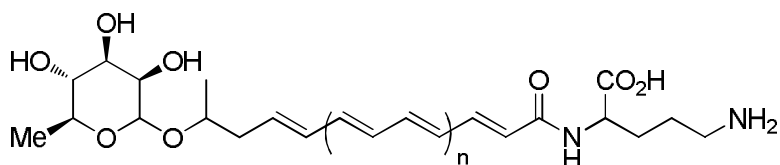
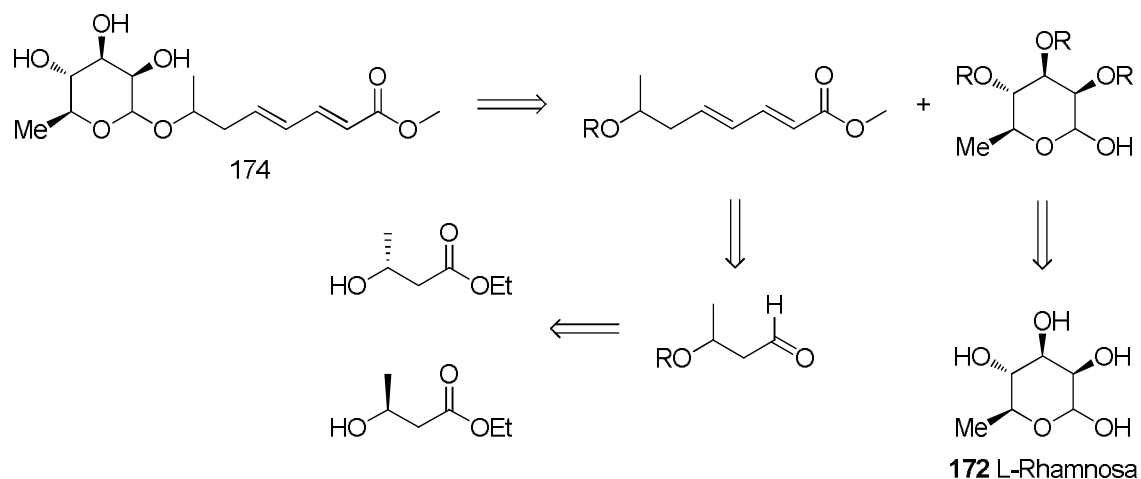


Figura 43.

Sin embargo, es poco probable que esta estructura simplificada presente propiedades biológicas (si las hay) similares al polieno completo, por lo que también es necesaria la síntesis de la estructura natural. En este punto nos encontramos con la problemática de sintetizar una cadena poliénica de una elevada longitud y en la que todos los dobles enlaces presentan la misma configuración, en este caso *E*. Además, los compuestos poliénicos son muy sensibles, produciéndose isomerizaciones o la descomposición de los mismos con mucha facilidad, siendo mayor la sensibilidad de la cadena cuanto mayor sea ésta. La síntesis de la una estructura simplificada de granadaeno ayudará a la posterior síntesis de la cadena poliénica completa, ya que pondrá a prueba la metodología que se empleará en la consecución de ese objetivo.

## 1.2. Resultados y discusión.

Para determinar tanto la presencia del carbohidrato como la configuración absoluta del carbono C-27 y del carbono anomérico, nos planteamos la preparación del compuesto **174**, según lo propuesto en el siguiente esquema retrosintético, donde podemos elegir, a la hora de la síntesis, la configuración absoluta que poseerá C-27 desde el inicio de la síntesis.



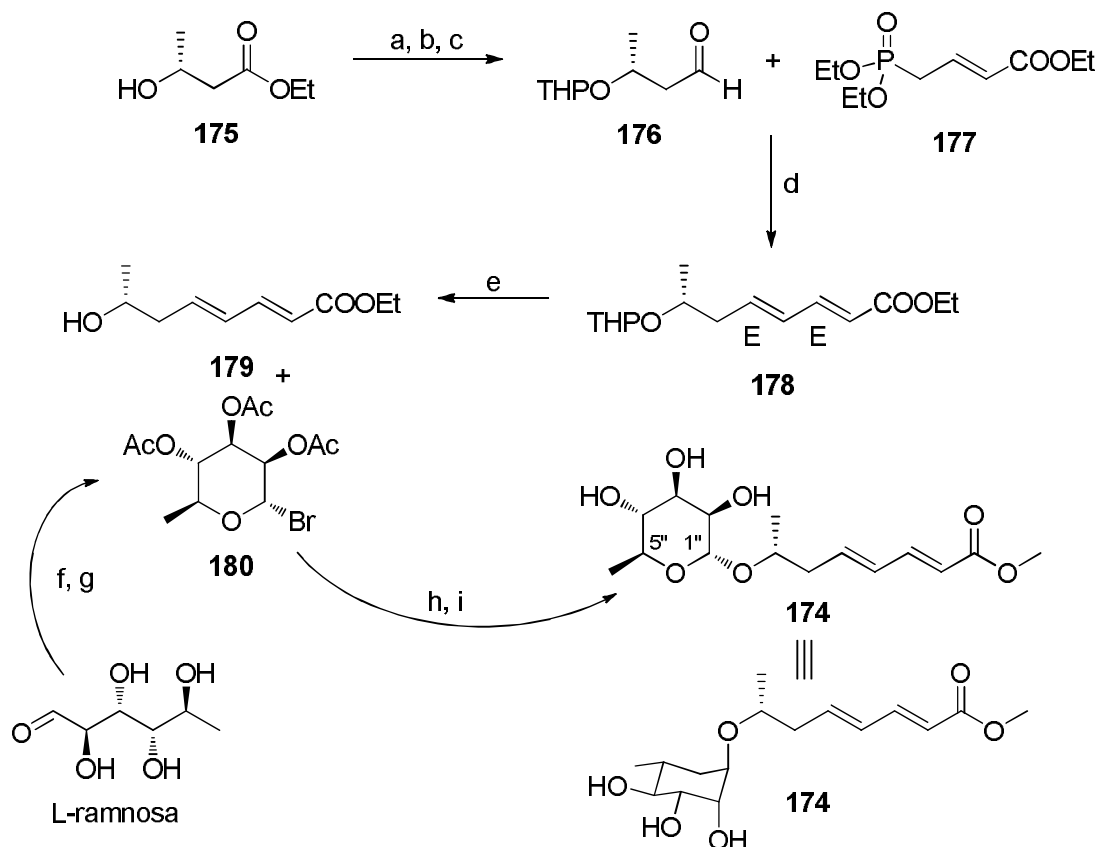
**Esquema 31.** Esquema retrosintético para la obtención de **174**.

Seleccionamos como objetivo la molécula con configuración R en C-27, por lo que el producto de partida fue el compuesto comercial **175**, que presenta dicha configuración R. En primer lugar, se protege el grupo hidroxilo y el grupo éster se reduce a aldehído, obteniéndose **176**. Sobre este aldehído se llevó a cabo una reacción de Horner-Emmonds,<sup>171</sup> con el fin de introducir dos dobles enlaces en la molécula. Utilizamos el fosfonato comercial **177**, el cual se desprotona mediante el empleo de la mezcla DMPU/*n*-BuLi que actúa como base. Para controlar la estereoquímica en este proceso, es necesario llevar a cabo la reacción a baja temperatura (-78 °C), formándose el producto **178** con los dos dobles enlaces con configuración *E*, con buen rendimiento (75%). A continuación, se procedió a realizar una reacción de glicosidación,<sup>172</sup> con el objetivo de introducir la subestructura de ramnosa. Para ello se desprotegió el grupo hidroxilo, mediantetratamiento en medio ácido, para hacerlo reaccionar con el derivado de ramnosa **180**, convenientemente protegido y con el C anomérico activado en forma de bromuro. El producto de glicosidación obtenido se corresponde con el anómero  $\alpha$ , que tras la desacetilación de los hidroxilos presentes en la subestructura de ramnosa, dio

<sup>171</sup> Bennani, Y. L.; Boehm, M. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1195-1200.

<sup>172</sup> Bebault, G. M.; Dutton, G. G. S.; Warfield, C. K. *Carbohydr. Res.* **1974**, *34*, 174-179.

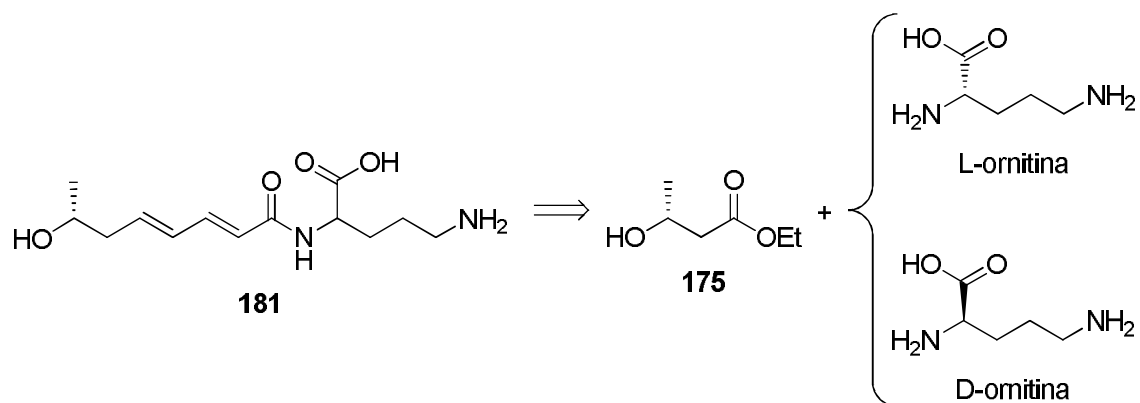
el compuesto **174**, con un rendimiento global del 29%. Este compuesto es un heterósido, exactamente un  $\alpha$ -L-ramnopiranosído, con configuración *R* en el carbono 1 del aglicón (análogo de C-27 en granadaeno), tal como se muestra en el Esquema 32.



**Esquema 32.** a) DHP, *p*-TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (95%); b) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C a 25 °C (56%); c) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82%); d) DMPU, *n*-BuLi, THF, Ar, -74 °C a 25 °C (75%); e) *p*-TsOH, EtOH (97%); f) Piridina, Ac<sub>2</sub>O, 25 °C, 5h (90%); g) AcOH glacial, BrH en AcOH (30-32%), CHCl<sub>3</sub>, 0 °C, 3h, (73%); h) Hg(CN)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 3h (94%); i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, (98%).

Los datos obtenidos de los correspondientes análisis espectroscópicos de la molécula **174** (Tabla 17), nos indican que las señales asignadas al carbohidrato y al carbono C-27 coinciden con las que presenta nuestro compuesto. Por tanto, podemos decir que la molécula de granadaeno posee el carbohidrato L-ramnosa en su estructura, que la configuración absoluta en el carbono 27 es *R* y que la estereoquímica en el carbono anomérico es  $\alpha$ .

Para determinar la presencia de la ornitina y su modo de unión al polieno nos propusimos preparar el compuesto **181**, al cual se puede acceder en pocos pasos a partir de **175**, el cual posee la configuración que hemos determinado que tiene granadaeno, y de derivados comerciales de ornitina (Esquema 33).

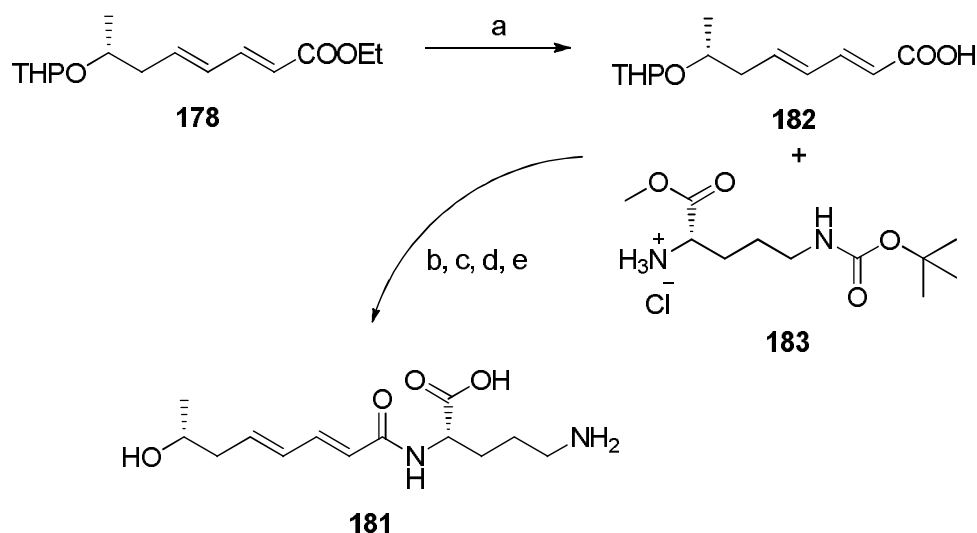


**Esquema 33.** Esquema retrosintético propuesto para la obtención de **181**.

La síntesis del compuesto **181** comenzaría a partir de **178**, obtenido tal y como se indicó anteriormente. Tras transformarla en el correspondiente ácido (**182**), se lleva a cabo la reacción de amidación, reacción que fue descrita en nuestro laboratorio,<sup>173</sup> con el derivado de ornitina (**183**). En este caso se eligió el derivado procedente de la L-ornitina ya que es el que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Una vez formada la amida, se eliminaron los grupos protectores, obteniéndose el compuesto **181**, el cual posee en su estructura L-ornitina unida a la cadena poliénica a través del grupo amino en  $\alpha$  del ácido (Esquema 34).

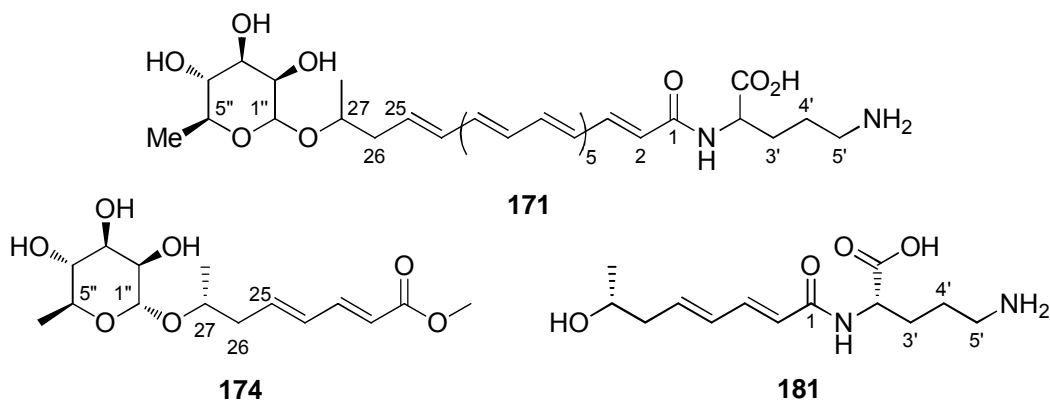
La comparación de los datos espectroscópicos del compuesto **183** con los procedentes de granadaeno (**173**) indicó que existía plena coincidencia (Tabla 17), por lo que podemos afirmar que en la estructura de **173** el resto de aminoácido presente se corresponde a L-ornitina, teniendo lugar la unión a través del nitrógeno en posición 2.

<sup>173</sup> Morcillo, S. P.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Mota, A. J.; Justicia, J.; Robles, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2277-2281.



**Esquema 34.** a) KOH, MeOH<sub>ac</sub> (58%); b) I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50%); c) *p*-TsOH, MeOH (97%); d) NaOH 1M (74%); e) CF<sub>3</sub>COOH (93%).

**Tabla 17.** Comparación entre las señales de <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos sintéticos **174** y **181** con las del natural **171**.

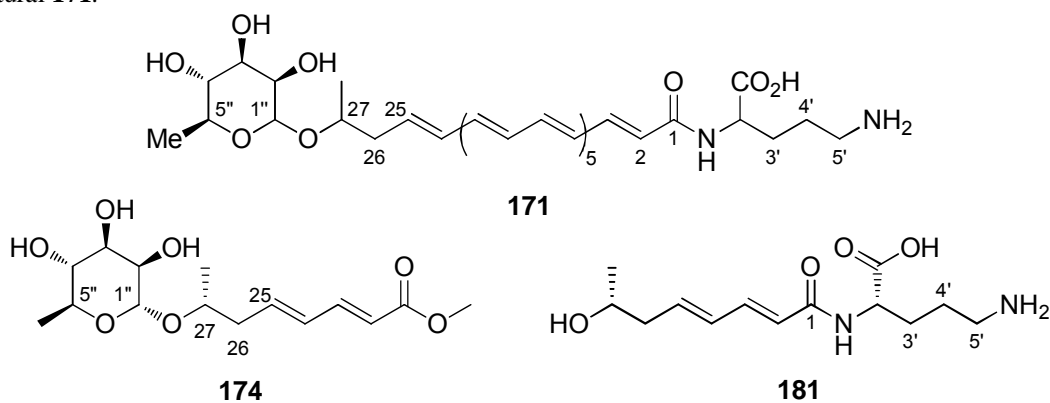


C	171 <sup>a</sup>	174 <sup>a</sup>	181 <sup>a</sup>
1''	4.63 (1H; d; 1.5 Hz)	4.63 (s, 1H)	
2''	3.52 (1H; dd; 1.5, 3.0 Hz)	3.50 (s, 1H)	
3''	3.39 (1H; dd; 3.0, 9.0 Hz)	3.41-3.34 (m, 2H)	
4''	3.16 (1H; t; 9.0 Hz)	3.18-3.10 (m, 1H)	
5''	3.43 (1H; dd; 6.0, 9.0 Hz)	3.41-3.34 (m, 2H)	
6''	1.09 (3H; d; 6.0 Hz)	1.07 (d, 6.1 Hz, 3H)	
25	5.72 (1H; dt; 7.2, 14.5 Hz)	5.86 (d, 15.3 Hz, 1H)	
26	2.25 (1H; m)	2.33-2-27 (m, 2H)	
27	3.69 (1H; sext; 6.1 Hz)	3.73 (dd, 12.0, 5.9 Hz, 1H)	
28	1.03 (3H; d; 6.1 Hz)	1.04 (d, 6.1 Hz, 3H)	
2'	4.32 (1H; dd; 5, 8.9 Hz)		4.52 (d, 7.5 Hz, 1H)
3'	1.64 (1H; m), 1.80 (1H; m)		1.95-1.72 (m, 2H)
4'	1.59 (2H; m) 1.63 (2H; m)		1.62-1.47 (m, 2H)
5'	2.77 (2H; t; 6.7 Hz)		2.93 (s, 2H)

<sup>a</sup>Señal de <sup>1</sup>H-RMN, ppm (DMSO-D<sub>6</sub>, 0.1% TFA-d)



**Tabla 18.** Comparación entre las señales de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos sintéticos **174** y **181** con las del natural **171**.

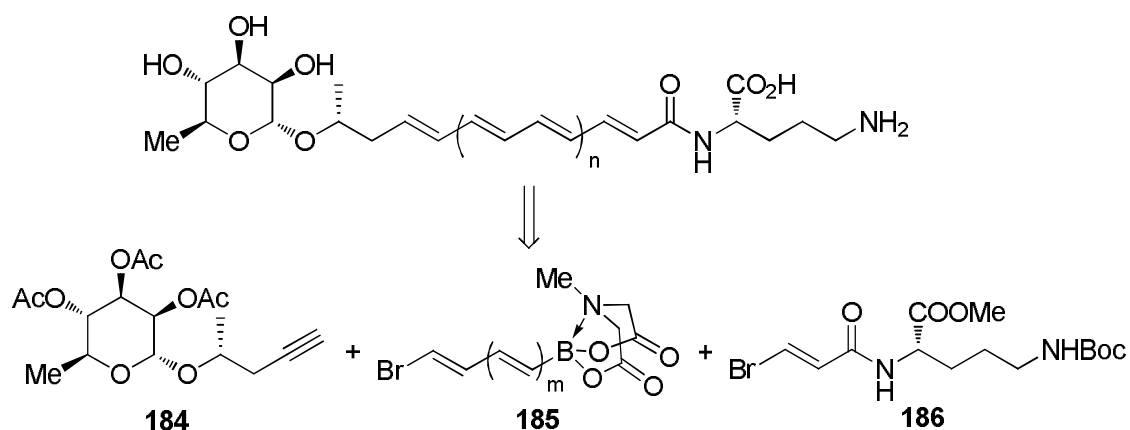


C	171 <sup>a</sup>	174 <sup>a</sup>	181 <sup>a</sup>
1''	97.42	97.58	
2''	70.82	70.68	
3''	70.55	70.65	
4''	71.79	71.89	
5''	68.77	68.75	
6''	17.68	17.79	
25	131.72	130.28	
26	39.9	39.92	
27	70.96	70.99	
28	18.68	18.83	
2'	51.15		50.95
3'	27.95		27.90
4'	23.48		23.15
5'	38.10		38.17

<sup>a</sup>Señal de  $^{13}\text{C}$ -RMN, ppm (DMSO-D<sub>6</sub>, 0.1% TFA-d)

### 1.3. Síntesis de análogos de granadaeno.

Una vez confirmada la presencia, tanto de la L-ramnosa como de la L-ornitina, así como despejadas las incógnitas de tipo estereoquímico sobre la estructura de granadaeno (**171**), procedimos a sintetizar un análogo de dicho compuesto. Este integraría en su estructura el carbohidrato y el aminoácido, además de la configuración adecuada en C-27 y en el C anomérico. La síntesis de **171**, junto con otros derivados de granadaeno con un número variable de dobles enlaces conjugados puede llevarse a cabo siguiendo una estrategia convergente, tal y como se muestra en el Esquema 35. Para ello hemos seleccionado una modificación del acoplamiento de Suzuki-Miyaura,<sup>174</sup> desarrollado recientemente por Burke *et al.*,<sup>175</sup> para la construcción de la cadena poliénica con el número deseado de dobles enlaces. Esta metodología también permite la incorporación de los fragmentos que contienen las subunidades de ramnosa (**184**) y de ornitina (**186**) en el momento que se desee.



**Esquema 35.** Análisis retrosintético propuesto para la síntesis de compuestos de la familia del granadaeno.

Para comprobar la viabilidad de nuestra estrategia propuesta, nos centramos en la síntesis del miembro más simple de la familia, granadaeno[2] (**187**,  $n = 0$ ).<sup>176</sup> Este compuesto, que presenta solo dos dobles enlaces en la cadena poliénica, posee todos los motivos estructurales de granadaeno, por lo que sería útil para confirmar aún más las determinaciones estructurales anteriormente indicadas, así como poner en relieve la

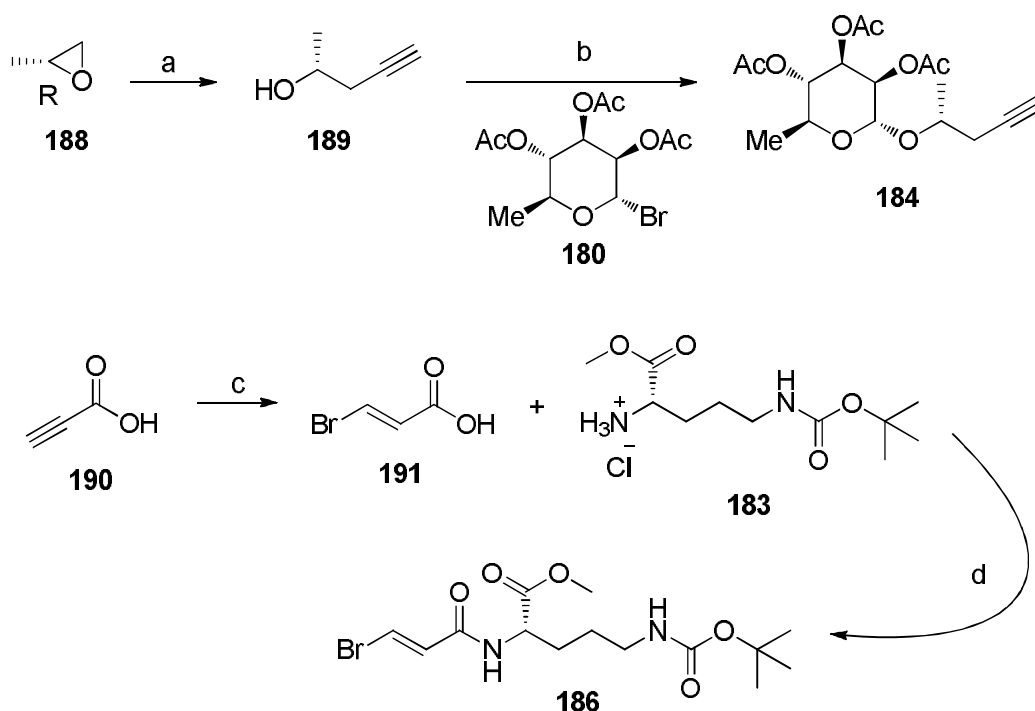
<sup>174</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

<sup>175</sup> (a) Suk, J. L.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466-468; (b) Lee, S. J.; Anderson, T. M.; Burke, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8860-8863.

<sup>176</sup> Para la nomenclatura de los análogos de granadaeno seleccionamos el nombre general de granadaeno, seguido del número de dobles enlaces de la cadena poliénica entre paréntesis. Por tanto, el granadaeno natural **1** se corresponde con el granadaeno[12].

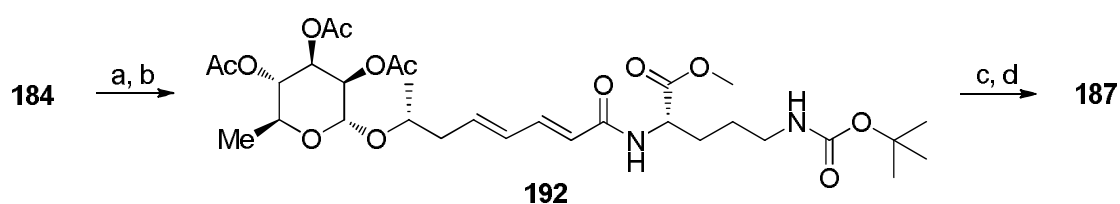
utilidad o no de nuestra estrategia. En este caso, el acoplamiento directo de Suzuki-Miyaura de los fragmentos **184** y **186**, tras la posterior desprotección, conduciría al compuesto deseado **187**.

Los fragmentos **184** y **186** son fáciles de preparar en pocos pasos, con un control completo sobre la estereoquímica final de estos (Esquema 36). En el caso del fragmento **184**, partimos del epóxido enantiopuro **188**, sobre el cual llevamos a cabo una apertura nucleófila estereoselectiva, con el complejo acetiluro de litio/EDTA, que generó el alquino **189** en un rendimiento moderado (42%). Una vez obtenido el alquino **189**, ya sólo quedaría realizar la correspondiente reacción de glicosidación, tras la cual se obtuvo, de forma cuantitativa, el derivado **184** (99%), el cual posee configuración *R* en el C análogo a C-27 y la L-ramnosa en forma de su anómero  $\alpha$ . Por otra parte, para obtener el fragmento **186**, en primer lugar se realizó la hidrobromación del ácido propiólico (**190**), generándose el intermedio **191** con rendimiento moderado (63%). A continuación, el bromoácido **191** se unió al derivado de L-ornitina **183** mediante una reacción de amidación, obteniéndose el intermedio **186**.



**Esquema 36.** Preparación de los fragmentos **184** y **186**. a) Acetiluro de Li:EDTA, DMSO, 0 a 25 °C (42%); b) Hg(CN)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 4h (88%); c) HBr (45% v/v), 100°C, 3h (63%); d) I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (53%).

La unión de los fragmentos **184** y **186** se llevó a cabo mediante una reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura,<sup>174</sup> para la cual el alquino **184** se hidroboró con catecolborano neto,<sup>177</sup> realizándose el acoplamiento posterior con el bromuro **186**, sin aislamiento previo del producto de hidroboración. Tras la reacción de acoplamiento se obtuvo el dieno **192**, el cual posee el esqueleto principal de **171**. Por último, tras dos etapas de desprotección (saponificación y eliminación del grupo Boc) se obtuvo el granadaeno[2] (**187**) con un rendimiento global del 10.8%. De nuevo los desplazamientos químicos de las subunidades de ramnosa y ornitina, así como del resto de la molécula; coincidieron con los descritos en bibliografía para el compuesto natural **171** (Tablas 19 y 20).



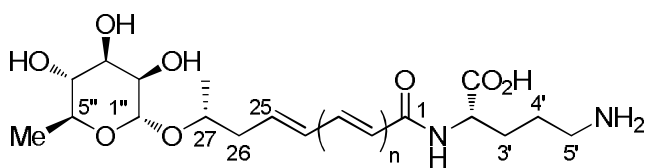
**Esquema 37.** Preparación de **189**. a) Catecolborano, 70 °C, Ar, 3h; b) **188**, Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, THF, Ar, 70 °C, 48h (50%); c) NaOH 1M (68%); d) CF<sub>3</sub>COOH (95%).

**Tabla 19.** Comparación entre las señales de <sup>1</sup>H-RMN del análogo sintético de granadaeno **187** y el natural **171**.

C	<b>171</b> <sup>a</sup> (n=11)	<b>187</b> <sup>a</sup> (n=1)
1''	4.63 (1H; d; 1.5 Hz)	4.65 (s, 1H)
2''	3.52 (1H; dd; 1.5, 3.0 Hz)	3.51 (s, 1H)
3''	3.39 (1H; dd; 3.0, 9.0 Hz)	3.43-3.33 (m, 2H)
4''	3.16 (1H; t; 9.0 Hz)	3.18-3.15 (m, 1H)
5''	3.43 (1H; dd; 6.0, 9.0 Hz)	3.45-3.37 (m, 2H)
6''	1.09 (3H; d; 6.0 Hz)	1.08 (d, 6.3 Hz, 3H)
25	5.72 (1H; dt; 7.2, 14.5 Hz)	5.76 (d, 15.8 Hz, 1H)
26	2.25 (1H; m)	2.33-2-24 (m, 2H)
27	3.69 (1H; sext; 6.1 Hz)	3.73-3.66 (m, 1H)
28	1.03 (3H; d; 6.1 Hz)	1.06 (d, 6.4 Hz, 3H)
2'	4.32 (1H; dd; 5, 8.9 Hz)	4.52 (d, 7.5 Hz, 1H)
3'	1.64 (1H; m) 1.80 (1H; m)	1.98-1.71 (m, 2H)
4'	1.59 (2H; m) 1.63 (2H; m)	1.60-1.43 (m, 2H)
5'	2.77 (2H; t; 6.7 Hz)	2.83 (s, 2H)

<sup>a</sup>Señal de <sup>1</sup>H-RMN, ppm (DMSO-D<sub>6</sub>, 0.1% TFA-d)

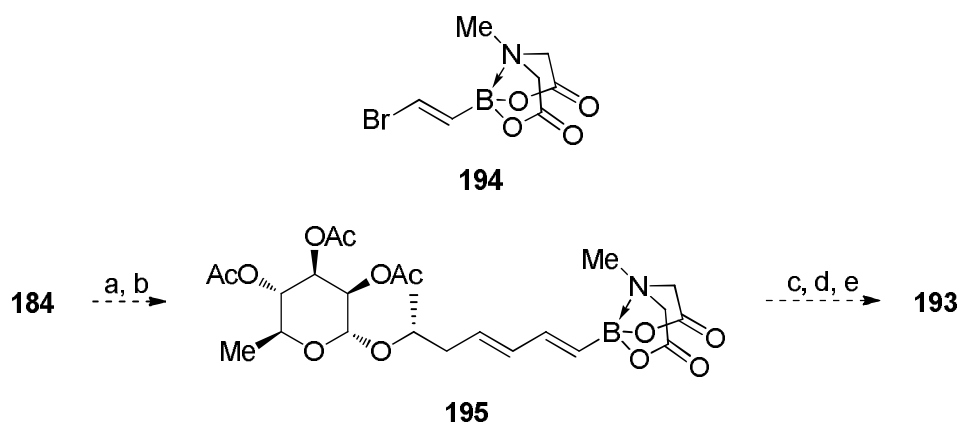
<sup>177</sup> Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249-5255.

**Tabla 20.** Comparación entre las señales de  $^{13}\text{C}$ -RMN del análogo sintético de granadaeno **187** y el natural **171**.

C	<b>171<sup>a</sup></b> (n=11)	<b>187<sup>a</sup></b> (n=1)
1''	97.42	97.54
2''	70.82	70.65
3''	70.55	70.68
4''	71.79	71.83
5''	68.77	68.69
6''	17.68	17.74
25	131.72	131.28
26	39.9	39.97
27	70.96	70.81
28	18.68	18.70
2'	51.15	51.25
3'	27.95	27.85
4'	23.48	23.35
5'	38.10	38.08

<sup>a</sup>Señal de  $^{13}\text{C}$ -RMN, ppm (DMSO- $\text{D}_6$ , 0.1% TFA-d)

Una vez confirmada, de forma conjunta, la presencia de la  $\alpha$ -L-ramnosa, de la L-ornitina y la estereoquímica del C anomérico y C-27, mediante la comparación de los datos espectroscópicos de ambos compuestos (Tablas 19 y 20), así como la utilidad del acoplamiento de Suzuki-Miyaura para la construcción de este tipo de agrupaciones, decidimos ensayar la validez de la metodología de Burke para llevar a cabo el alargamiento de la cadena poliénica central. Para ello, seleccionamos granadaeno[3] (**193**) como objetivo. En este caso se requiere obligatoriamente la utilización del MIDA-borano funcionalizado de Burke **194**. El acoplamiento secuencial de las subunidades **184** y **186** con este compuesto, seguido de las pertinentes etapas de desprotección, generaría el correspondiente producto final. Desafortunadamente, hasta el momento esta reacción de acoplamiento no ha transcurrido con rendimientos aceptables.



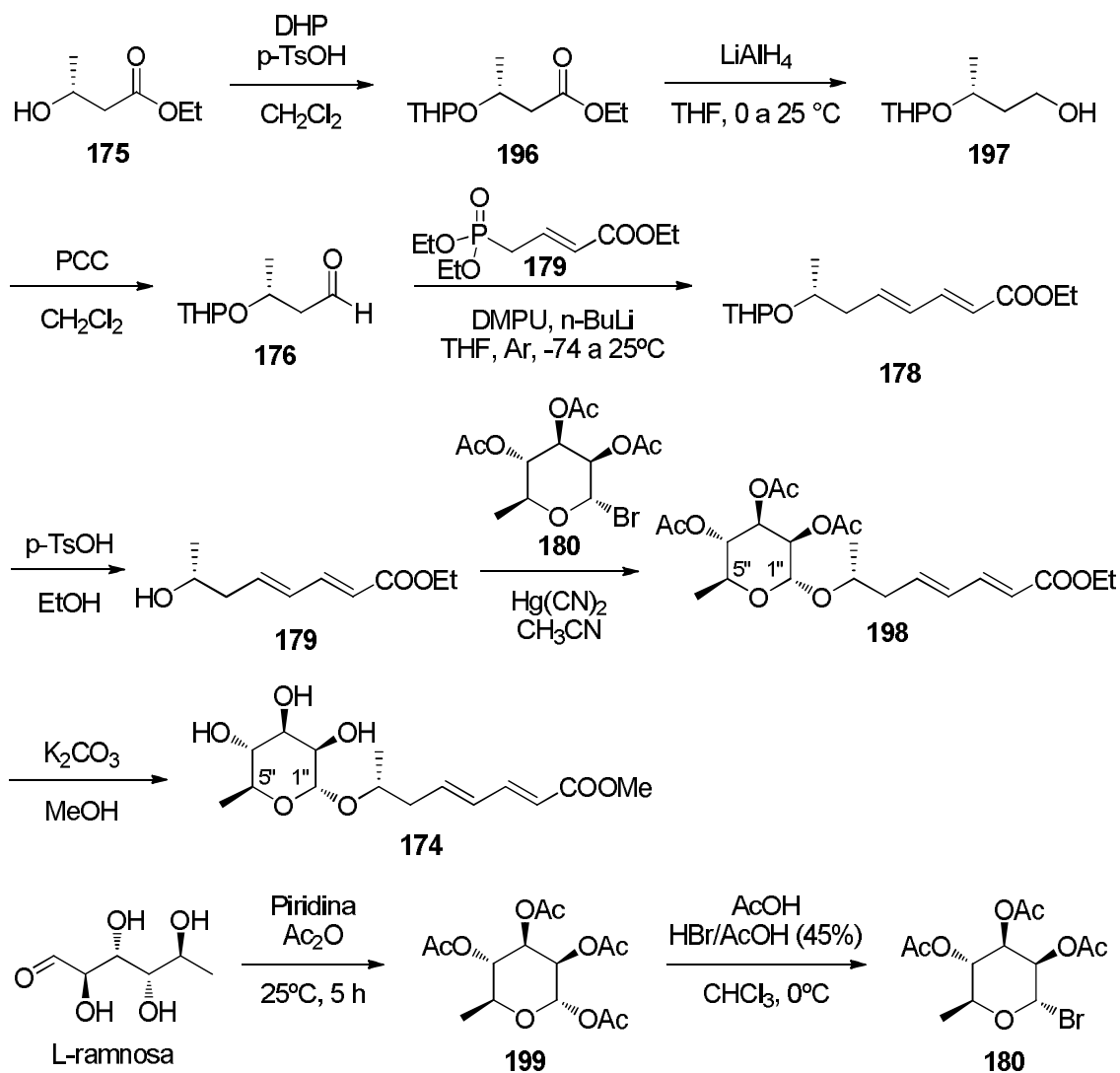
**Esquema 38.** Preparación del derivado granadaeno[3] (**193**). a) Catecolborano, 70 °C, Ar, 3h; b) **195**, Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, THF, Ar, 70 °C; c) **186**, Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, Ar, 70 °C; d) NaOH 1M; e) CF<sub>3</sub>COOH.

En conclusión, en el presente capítulo hemos llevado a cabo la confirmación de la estructura del compuesto natural granadaeno (**171**) propuesta por nuestro grupo de investigación, confirmando la presencia tanto de la L-ramnosa como la de L-ornitina en la estructura de **171**. Además hemos establecido la configuración en el carbono anomérico y en el carbono 27, que permanecían desconocidas hasta la fecha. Por otro lado, hemos llevado a cabo las primeras reacciones para desarrollar una aproximación modular y flexible a los compuestos de la familia del granadaeno, basada en reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura y en el empleo de la metodología desarrollada por el grupo de Burke.

## 1.4. Parte experimental.

Los siguientes compuestos descritos fueron aislados como muestras puras y sus espectros de RMN resultaron ser idénticos a los datos publicados: **176**,<sup>178</sup> **180**,<sup>172</sup> **189**,<sup>179</sup> **191**,<sup>180</sup> **196**,<sup>180b,181</sup> **197**<sup>180b</sup> y **199**.<sup>172</sup>

### Esquema sintético del compuesto **174**.



Esquema 39. Preparación de **176**.

<sup>178</sup> (a) Mori, K.; Gupta, A. K. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5295-5299; (b) Kobayashi, Y.; Matsumi, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7221-7224.

<sup>179</sup> Dimitriadis, C.; Gill, M.; Harte, M. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2153-2158.

<sup>180</sup> Just, G.; Ouellet, R. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 2925-2934.

<sup>181</sup> Mori, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 299-303.

**Éster 196.** A una mezcla de (R)-3-hidroxi-butanoato de etilo (**175**) (1 g, 7.57 mmol) y dihidropirano (762 mg, 9.08 mmol) disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 mL), se le añadió ácido *p*-toluensulfónico (15 mg, 0.076 mmol) y se dejó bajo agitación durante 3 h. Tras ese tiempo, la disolución se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó tres veces con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 85/15) obteniéndose **196** (1331mg, 81%).<sup>180b,181</sup>

**Alcohol 197.** A una disolución del éster **196** (1331 mg, 6.16 mmol) disuelto en THF seco (25 mL) a 0°C, se adicionó lentamente DIBALH (13.55 mmol, 7.8 mL, 25% w/w en hexano) y se dejó bajo agitación durante 7 h a 25 °C. Una vez transcurrido ese tiempo, se adicionó una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl muy lentamente hasta que la mezcla de reacción dejó de burbujear. A continuación, se extrajo con Et<sub>2</sub>O, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 6/4) obteniéndose **197** (744 mg, 69%).<sup>181</sup>

**Aldehído 176.** En un matraz con tamiz molecular en polvo (1.1 g) se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 mL) y se dejó bajo agitación durante 5 minutos. Posteriormente se adicionó el alcohol **197** (744 mg, 4.27mmol) y PCC (1.1 g, 5.13 mmol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitando durante 16 h. Tras ese tiempo, el disolvente se evaporó hasta la mitad de su volumen y la mezcla se diluyó abundantemente con Et<sub>2</sub>O, formándose una suspensión, la cual se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 7/3) obteniéndose **176** (352 mg, 48%).<sup>180a</sup>

**Éster 178.** A una disolución del fosfonato **177** (916 mg, 3.66 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C, se añadió DMPU (913 mg, 7.12 mmol, 0.87 mL) y n-BuLi (4.07 mmol, 1.63 mL, 2.5 M en hexano) y se dejó bajo agitación durante 30 min. Transcurrido ese periodo de tiempo, se enfrió a -78 °C y se adicionó lentamente (15 min.) una disolución del aldehído **176** (350 mg, 2.03 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C durante 1h para después calentar hasta 0°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó. La purificación se realizó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt



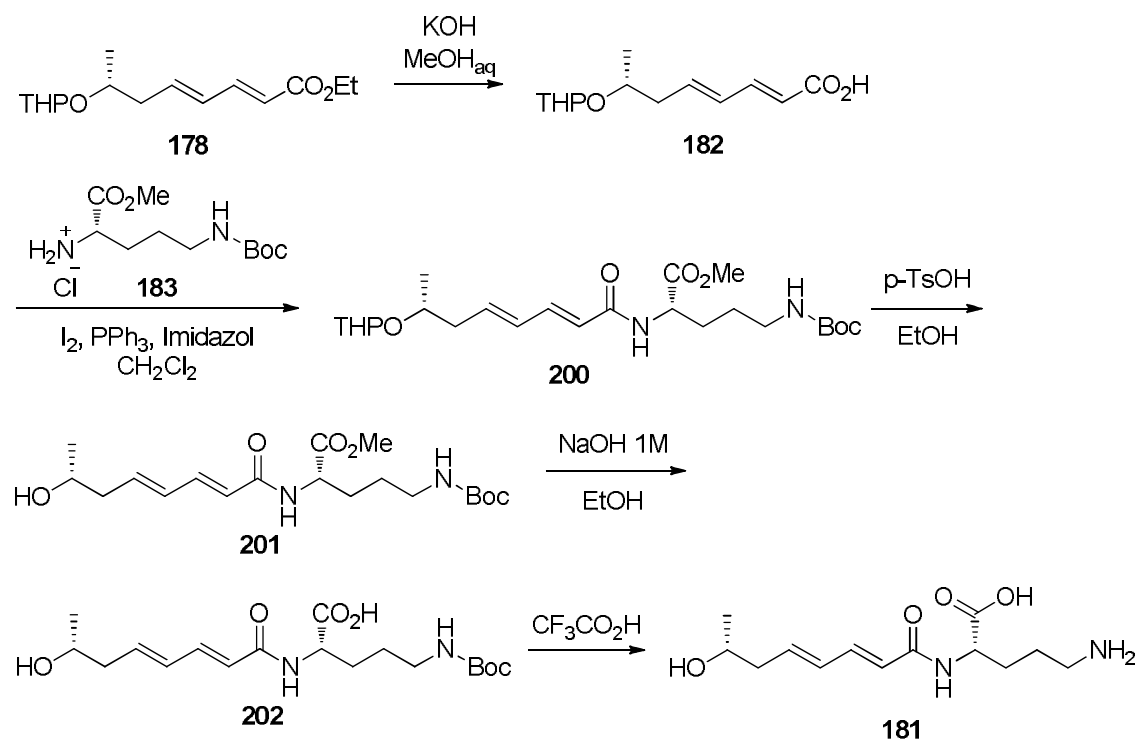
8/2) obteniéndose **178** (393 mg, 72%). Aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.19 (m, 2H), 6.28 – 6.04 (m, 4H), 5.80 (d,  $J = 15.4$  Hz, 2H), 4.72 – 4.69 (m, 1H), 4.66 – 4.63 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 4H), 3.95 – 3.81 (m, 4H), 3.42-3.50 (m, 2H), 2.26-2.48 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 3H), 1.46-1.58 (m, 8H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 1.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.2$ , 3H).

**Alcohol 179.** A una disolución del éster **178** (60 mg, 0.224 mmol) en EtOH (10 mL), se le añadió ácido *p*-toluensulfónico (3 mg, 0.011 mmol) y se dejó bajo agitación durante 16 h. Tras ese periodo de tiempo, la disolución se diluyó con abundante AcOEt y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 7/3) obteniéndose el producto **179** (40 mg, 97%). Aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 – 7.21 (m, 1H), 6.26 (dd,  $J = 15.2, 10.8$  Hz, 1H), 6.17 – 6.08 (m, 1H), 5.83 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 13.6, 6.5$  Hz, 2H), 3.92 (dd,  $J = 12.0, 6.3$  Hz, 1H), 2.34 (dd,  $J = 12.8, 6.4$  Hz, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H).

**Éster etílico 198.** A una disolución del alcohol **179** (40 mg, 0.22 mmol) y cianuro mercúrico (50 mg, 0.20 mmol), en acetonitrilo seco (3 mL), se añadió el bromuro **180** (115 mg, 0.33 mmol) en porciones durante 3 h. A continuación, se dejó bajo agitación durante 4 h más. Transcurrido dicho periodo de tiempo, el disolvente se eliminó. El residuo resultante se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para, a continuación, lavar dos veces con una disolución 1M de KBr,  $\text{H}_2\text{O}$ , una disolución saturada  $\text{NaHCO}_3$  y por último dos veces con  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 7/3) obteniéndose **198** (90 mg, 91%). Aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.25 (dd,  $J = 14.8, 11.2$  Hz, 1H), 6.13 – 6.04 (m, 1H), 5.83 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 11.4$ , 2H), 5.18 (s, 1H); 5.09 – 5.02 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.19 (dd,  $J = 14.2, 7.1$  Hz, 2H), 3.85 (dt,  $J = 12.4, 6.0$  Hz, 1H), 2.38 (dddd,  $J = 25.6, 19.0, 13.0, 6.3$  Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.28 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.25 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H).

**Éster metílico 174.** A una disolución de **198** (90 mg, 0.2 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó  $K_2CO_3$  (136 mg, 1 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Tras ese periodo de tiempo, se añadió salmuera y se extrajo tres veces con AcOEt, obteniéndose cuantitativamente **174** (65 mg, 98%), sin necesidad de purificación. Aceite incoloro.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.18 (ddd,  $J = 15.7, 10.4, 5.6$  Hz, 1H), 6.35-6.13 (m, 2H), 5.86 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 12.0, 5.9$  Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.41- 3.34 (m, 2H), 3.18- 3.10 (m, 1H), 2.33- 2.27 (m, 2H), 1.07 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, DMSO; DEPT)  $\delta$  166.68 (C), 144.92 (CH), 130.27 (CH), 119.05 (CH), 71.89 (CH), 70.99 (CH), 70.68 (CH), 68.75 (CH), 51.21 (CH<sub>3</sub>), 39.92 (CH<sub>2</sub>), 18.83 (CH<sub>3</sub>), 17.79 (CH<sub>2</sub>).

#### Esquema sintético del compuesto 181.



#### Esquema 40. Preparación de 181.

**Ácido 182.** El compuesto **178** (150 mg, 0.559 mmol) se trató con KOH/MeOH<sub>ac</sub> (5%) (15 mL). Una vez finalizada la reacción, se adicionó HCl al 10% hasta pH 6, se diluyó con AcOEt en abundancia y se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó, obteniéndose el ácido carboxílico **182** (77 mg, 58%). Aceite incoloro.  $^1H$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (m, 1H), 6.08-6.32 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.22-2.50 (m, 2H); 1.44-1.96 (m, 6H), 1.18 (s, 3H).

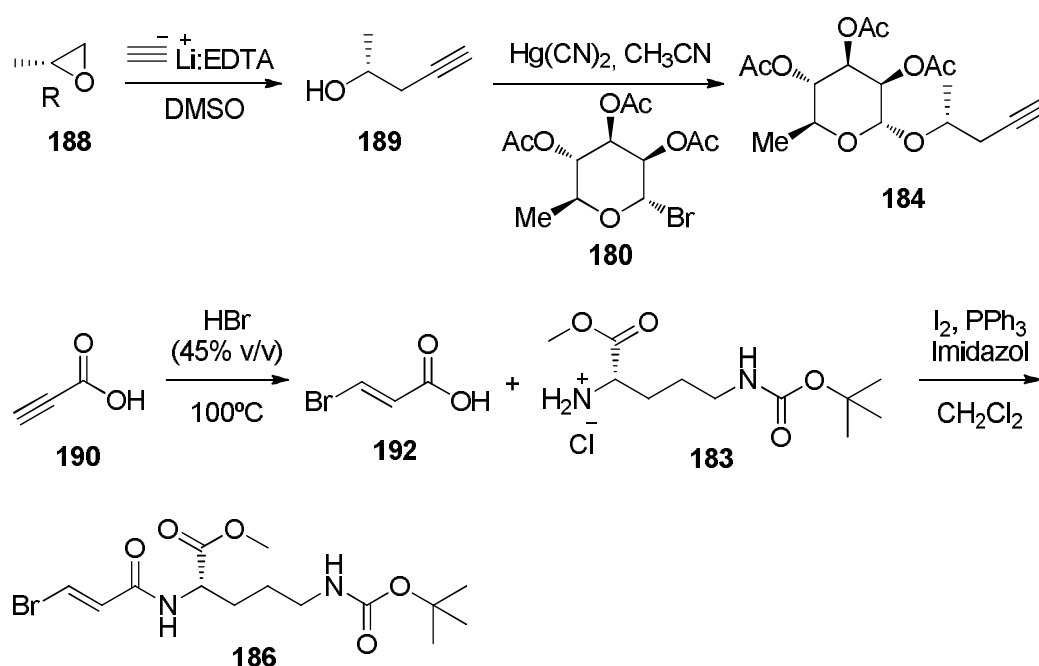
**Éster metílico 200.** En un matraz redondo se disolvió I<sub>2</sub> (94 mg, 0.37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). A continuación se añadió PPh<sub>3</sub> (97 mg, 0.37 mmol) seguido de imidazol (89 mg, 1.28 mmol), dejando bajo agitación hasta la aparición de un precipitado blanco. En este punto se adicionó el ácido **182** (69 mg, 0.29 mmol) y se agitó durante 5 min. Por último se añadió el derivado de L-ornitina **183** (86 mg, 0.35 mmol), y se dejó bajo agitación. Una vez finalizada la reacción, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó dos veces con HCl 1 N. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 1/1) obteniéndose **200** (68 mg, 50%). Aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (m, 1H), 5.90-6.20 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.80 (m, 2H); 3.68 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.20-2.45 (m, 2H), 1.60-1.84 (m, 8H), 1.38 (s, 10H), 1.00-1.36 (m, 7H).

**Alcohol 201.** A una disolución del éster metílico **200** (65 mg, 0.14 mmol) en EtOH (10 mL), se le añadió ácido *p*-toluensulfónico (1.3 mg, 0.0069 mmol) y se agitó durante 24 h. Tras ese periodo de tiempo, la disolución se diluyó con abundante AcOEt y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (AcOEt) obteniéndose **201** (54 mg, 97%). Aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (dd, *J* = 14.8, 10.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 15.2, 10.8 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.80 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H); 3.68 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.20-2.45 (m, 2H), 1.60-1.84 (m, 8H), 1.38 (s, 9H), 1.21 (d, 6.2 Hz, 3H).

**Ácido 202.** En un matraz redondo se disolvió el alcohol **201** (54 mg, 0.14 mmol) en MeOH (10 mL) y se adicionó NaOH 1M (0.28 mL, 0.28 mmol), dejando bajo agitación durante 16 h. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se añadió amberlita hasta pH neutro, se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (AcOEt/MeOH 8/2) obteniéndose **202** (38 mg, 74%). Aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.11 (dd, *J* = 15.0, 10.8 Hz, 1H), 6.29-6.20 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.87- 3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (dd, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.3, 4.9 Hz, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

**Amina 181.** A un vial en el que se encuentra el ácido **202** (38 mg, 0.10 mmol) y equipado con un agitador magnético se adicionó ácido trifluoroacético (0.2 mL) y se dejó bajo agitación durante 15 min. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se eliminó cuidadosamente el exceso de ácido a presión reducida, obteniéndose la amina **181** (25 mg, 93%). Aceite incoloro.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.15 (dd,  $J = 15.1, 10.6$  Hz, 1H), 6.32-6.21 (m, 1H), 6.18-6.04 (m, 1H), 6.00 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.62-1.47 (m,  $J = 20.8$  Hz, 2H), 1.13 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H).

### Síntesis de los compuestos **184** y **186**.



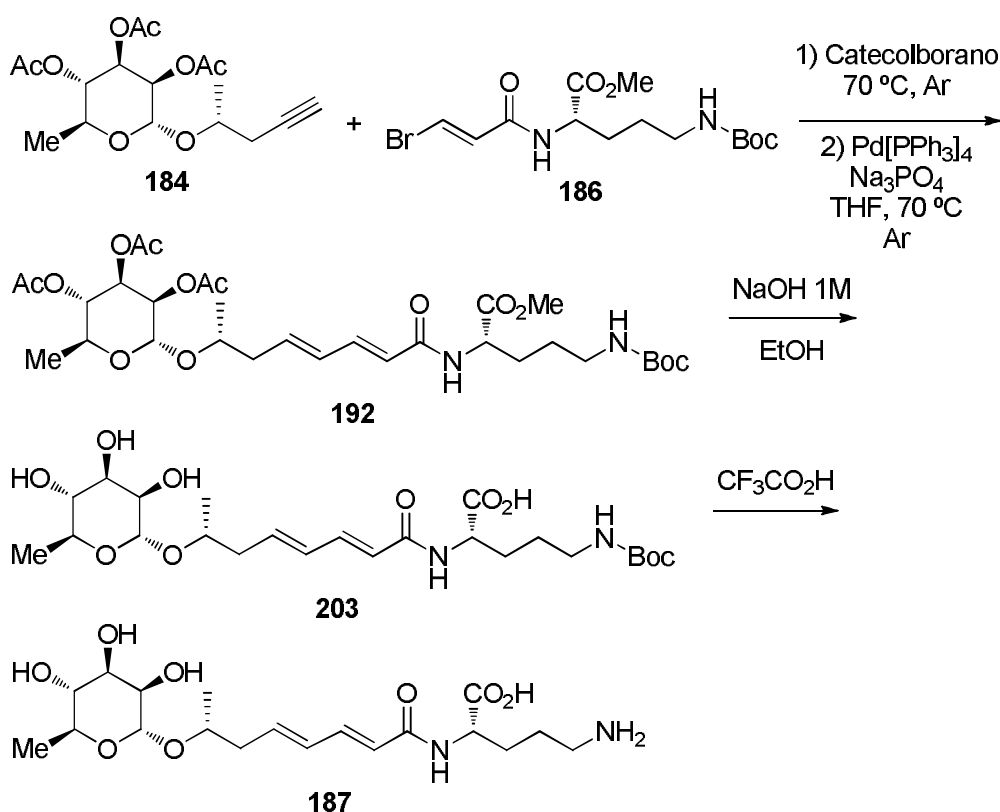
Esquema 41. Preparación de **184** y **186**.

**Alcohol 189.** Sobre una disolución del complejo  $\text{LiC}\equiv\text{CH}:\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  (10.4 g, 113.63 mmol) en DMSO (100 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió el epóxido **188** de configuración *R* (5.5 g, 94.69 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido dicho periodo de tiempo, se adicionó hielo y se extrajo tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se eliminó cuidadosamente. La purificación se llevó a cabo mediante destilación, obteniéndose **189** (3.35 g, 42%, b.p.  $126^\circ\text{C}$ ).<sup>179</sup>

**Alquino 184.** A una disolución del alcohol **189** (300 mg, 3.57 mmol) y cianuro mercúrico (812 mg, 2.21 mmol), en acetonitrilo seco (6 mL), se añadió el bromuro **180** (1.89 g, 5.36 mmol) en porciones durante 3 h. A continuación, se dejó bajo agitación durante 4 h más. Transcurrido dicho periodo de tiempo, el disolvente se eliminó. El residuo resultante se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para, a continuación, lavar dos veces con una disolución 1M de KBr, H<sub>2</sub>O, una disolución saturada NaHCO<sub>3</sub> y por último dos veces con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 7/3) obteniéndose el compuesto **185** (1.23 g, 97%). Aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.32 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.10 (dt, *J* = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 3.91 (dq, *J* = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.44 (qdd, *J* = 16.8, 6.1, 2.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

**Ácido 191.** A un matraz redondo con ácido propiólico (**190**) se adicionó HBr (48% w/w en H<sub>2</sub>O) y se calentó a 100 °C durante 2 h. Posteriormente, se dejó a 4 °C otras 16 h. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se filtró, lavando con H<sub>2</sub>O helada, se disuolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó, obteniéndose **191** (2.7 g, 63%).<sup>180</sup>

**Amida 186.** En un matraz redondo se disolvió I<sub>2</sub> (404 mg, 1.59 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). A continuación se añadió PPh<sub>3</sub> (417 mg, 1.59 mmol) seguido de imidazol (324 mg, 4.66 mmol), dejando bajo agitación hasta la aparición de un precipitado blanco. En este punto se añadió el ácido **189** (176mg, 1.17mmol) y se agitó durante 5 min. Por último se adicionó el derivado de ornitina **182** (300mg, 1.06mmol), y se dejó bajo agitación. Una vez finalizada la reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó dos veces con HCl (5%). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 6/4) obteniéndose **186** (214 mg, 53%). Aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.21-3.06 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Síntesis de **187**.Esquema 42. Preparación de **187**.

**Dieno 192.** A un matraz con el alquino **184** (307 mg, 0.88 mmol) se adicionó catecolborano (105 mg, 0.88 mmol, 0.09 mL) bajo Ar y se agitó durante 3 h a 70 °C. Transcurrido dicho periodo de tiempo, la mezcla de reacción se disolvió con THF (5 mL) seco y estrictamente desoxigenado y se adicionó sobre una suspensión del bromuro **186** (120 mg, 0.33 mmol), Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (19 mg, 0.017 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (162 mg, 0.99 mmol) en THF (5 mL) bajo Ar y en un matraz Schlenck. La mezcla se agitó durante 48 h a 70 °C. Una vez finalizada la reacción, se adicionó salmuera y se extrajo tres veces con AcOEt en abundancia. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 7/3) obteniéndose **192** (110 mg, 55%). Aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.19 (dd, *J* = 14.9, 10.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 14.9, 11.0 Hz, 1H), 6.09-5.99 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.03 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.65 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 3.84 (ddd, *J* = 24.9, 12.5, 6.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.38 (dtd, *J* = 20.6, 14.1, 6.8 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.87 (dd, *J* = 14.2, 6.1 Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

**Ácido 203.** En un matraz redondo se disolvió el dieno **192** (110 mg, 0,18 mmol) en MeOH (10 mL) y se adicionó NaOH 1M (1.26 mL, 1.26 mmol), dejando bajo agitación durante 16 h. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se añadió amberlita hasta pH neutro, se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (AcOEt/MeOH 9/1) obteniéndose **203** (51 mg, 55%). Aceite incoloro.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.11 (dd,  $J = 15.0, 10.8$  Hz, 1H), 6.29-6.20 (m, 1H), 6.10 (dd,  $J = 14.8, 7.3$  Hz, 1H), 6.02 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.87- 3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.61 (dd,  $J = 9.3, 3.3$  Hz, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.03 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.36 (dd,  $J = 12.9, 6.5$  Hz, 2H), 1.86 (dd,  $J = 12.3, 4.9$  Hz, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

**Granadaeno(2) 187.** A un vial en el que se encuentra el ácido **203** (51 mg, 0.10 mmol) y equipado con un agitador magnético se adicionó ácido trifluoroacético (0.3 mL) y se dejó bajo agitación durante 15 min. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se eliminó cuidadosamente el exceso de ácido a presión reducida, obteniéndose la amina **187** (37 mg, 91%). Aceite incoloro.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  7.15 (dd,  $J = 15.1, 10.6$  Hz, 1H), 6.32-6.21 (m, 1H), 6.18-6.04 (m, 1H), 6.00 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.60 (dd,  $J = 8.9, 3.6$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 11.8, 6.5$  Hz, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.62-1.47 (m,  $J = 20.8$  Hz, 2H), 1.21 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H).







# CONCLUSIONES



Del trabajo que se encuentra recogido en la presente memoria podemos concluir lo siguiente:

1. En contraste con la baja reactividad que  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$  muestra por sí solo, su combinación con un metal reductor (Mn o Zn) es capaz de promover el acoplamiento pinacolínico de cetonas conjugadas con buenos rendimientos y estereoselectividad considerable. En esta reacción, el titanoceno(III) se coordina al grupo carbonilo, facilitando la transferencia electrónica inicial desde el metal en fase heterogénea. El intermedio nucleófilo así generado puede utilizarse para el acoplamiento cruzado intramolecular (ciclación) de dicetonas.

2. Se ha descrito la reacción de acoplamiento tipo Reformatsky catalizada por Ti(III) entre  $\alpha$ -halocetonas y aldehídos. La reacción conduce a  $\alpha$ -hidroxicetonas, compuestos de tipo aldólico, con rendimientos que van desde medios a excelentes, a temperatura ambiente, en condiciones de reacción suaves y neutras, compatibles con cetonas y otros electrófilos. Las evidencias estereoquímicas apoyan la idea de que el ciclo catalítico transcurre a través de enolatos de bis-(ciclopentadienil)titanio. Mirarlo en la última corrección.

3. Se ha demostrado que la reducción de compuestos carbonílicos mediada por  $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2/\text{H}_2\text{O}$  se puede describir de manera más correcta como un proceso HAT sin precedentes. Esta conclusión apoya la idea de que la reducción de grupos carbonilo mediante "metales en disolución" en medios próticos a menudo podría proceder a través de mecanismos tipo HAT.

4. Los acuocomplejos de titanoceno(III) son una clase única de reactivos HAT, pues son capaces de reducir de manera eficiente radicales carbonados de distinta naturaleza, basándose su éxito en la excelente capacidad de coordinación del agua hacia titanoceno(III) y en la baja energía de activación para la etapa HAT.

5. Se ha descrito una aproximación modular y flexible a los compuestos de la familia del granadaeno. Se ha podido determinar la configuración absoluta en C-27 y la estereoquímica del carbono anomérico de la subunidad de ramnosa, así como se han preparado una serie de derivados de menor tamaño de granadaeno. En estos momentos estamos trabajando en la síntesis total de granadaeno (173).







# ANEXOS





# ANEXO 1

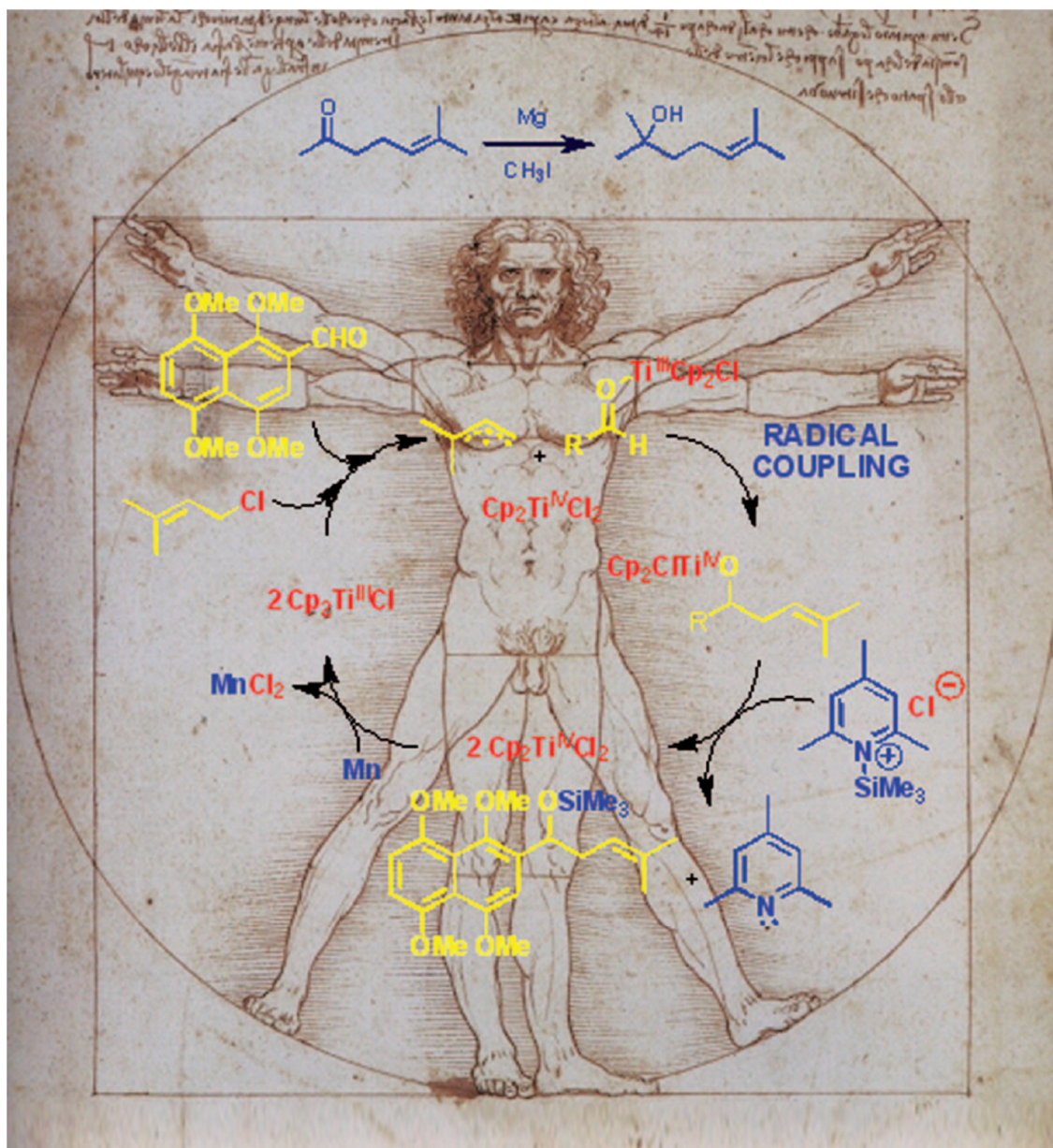
## **Ti-Catalyzed Barbier-Type Allylations and Related Reactions**

Trabajo publicado en la revista “*Chemistry a European Journal*” en el año **2009**,  
volumen *15*, páginas 2774-2791.



## Ti-Catalyzed Barbier-Type Allylations and Related Reactions

Rosa E. Estévez,<sup>[a]</sup> José Justicia,<sup>[a]</sup> Btissam Bazdi,<sup>[a]</sup> Noelia Fuentes,<sup>[a]</sup> Miguel Paradás,<sup>[a]</sup>  
 Duane Choquesillo-Lazarte,<sup>[b]</sup> Juan M. García-Ruiz,<sup>[b]</sup> Rafael Robles,<sup>[a]</sup>  
 Andreas Gansäuer,<sup>[c]</sup> Juan M. Cuerva,<sup>\*,[a]</sup> and J. Enrique Oltra<sup>\*,[a]</sup>



**Abstract:** Titanocene(III) complexes, easily generated in situ from commercial  $Ti^{IV}$  precursors, catalyze Barbier-type allylations, intramolecular crotylations (cyclizations), and prenylations of a wide range of aldehydes and ketones. The reaction displays surprising and unprecedented mechanistic subtleties. In cyclizations a fast and irreversible addition of an allyl radical to a  $Ti^{III}$ -coordinated carbonyl group seems to occur. Intermolecular additions to con-

jugated aldehydes proceed through a coupling of a  $Ti^{IV}$ -bound ketyl radical with an allyl radical. Reactions of ketones with allylic halides take place by the classical addition of an allylic organometallic reagent. The radical coupling processes enable transformations

such as the highly regioselective  $\alpha$ -prenylation that are otherwise difficult to achieve. The mild reaction conditions and the possibility to employ titanocene complexes in only catalytic quantities are highly attractive features of our protocol. These unusual properties have been taken advantage of for the straightforward synthesis of the natural products rosiridol, shikalkin, and 12-hydroxysqualene.

**Keywords:** allylation · homogeneous catalysis · natural products · synthetic methods · titanium

As long ago as 1899 Phillippe Barbier reported a coupling reaction between a ketone (6-methyl-5-hepten-2-one) and an alkyl halide ( $CH_3I$ ) in the presence of a stoichiometric quantity of magnesium metal,<sup>[1]</sup> thus establishing the basis for the one step C–C bond-forming process currently known as the Barbier reaction.<sup>[2]</sup> The one-step strategy of this reaction is often more convenient than the two-step one (involving the preparation of the organometallic reagent and subsequent coupling with the carbonyl derivative) characteristic of Grignard-type processes. This is especially so in two cases. First, with allylic halides the Grignard reagent can be difficult to prepare in high yields.<sup>[3]</sup> Second, cyclization reactions can in principle be carried out efficiently only under the Barbier-type conditions.

Due to the considerable synthetic relevance of allylation reactions,<sup>[4]</sup> different transition metals have been assayed in Barbier-type allylations,<sup>[2,5]</sup> including Sn, Pb, In, Zn, Cr (the Nozaki–Hiyama–Kishi allylation),<sup>[6]</sup> and  $SmI_2$  (the samarium Barbier reaction).<sup>[7]</sup> Nevertheless, the use of stoichiometric proportions of many of these metals has serious limitations due to their toxicity, low solubility causing problems in the reproducibility of results and/or high costs. Therefore, the development of novel, safer, and more sustainable reactions for the realization of Barbier-type allylations and related reactions remains an attractive and important goal.

Titanium, the seventh most abundant metal on earth, is one of the cheapest transition metals and a lot of titanium compounds are nontoxic and environmentally friendly.<sup>[8]</sup> Moreover, allyltitanium complexes have proven to be capable of reacting with carbonyl compounds with considerable chemo-, regio-, diastereo-, and even enantioselectivity.<sup>[8,9]</sup> These reactions, however, require stoichiometric quantities of the titanium complex, which is disadvantageous in the case of enantioselective additions. Moreover, due to the closed transition state of allylation reactions with organotitanium complexes,  $\alpha$ -prenylations, which are important in natural product synthesis, cannot be realized.

In this context we deemed that titanocene(III) complexes (such as  $[TiClCp_2]$  and others)<sup>[10]</sup> might be used in a Barbier-type strategy to transform allyl halides into allyl radicals, which would subsequently react with a carbonyl compound present in the medium. In this manner, new reactivity manifolds for addressing these regioselectivity issues might become available.

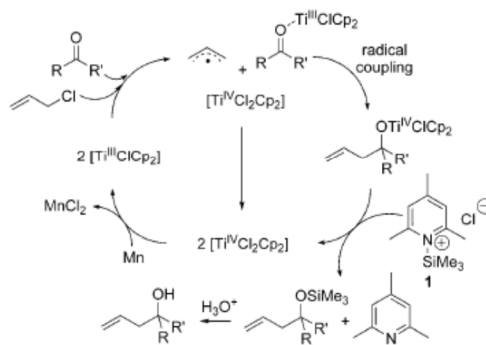
Additionally, with the aid of titanocene-regenerating agents such as **1** (generated by mixing  $Me_3SiCl$  and 2,4,6-collidine),<sup>[11]</sup> the process should become catalytic in titanium (Scheme 1).<sup>[12]</sup> Such a procedure is highly attractive for the

[a] R. E. Estévez, Dr. J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, Dr. R. Robles, Dr. J. M. Cuerva, Prof. J. E. Oltra  
Department of Organic Chemistry  
University of Granada, Faculty of Sciences  
C. U. Fuentenueva s/n 18071 Granada (Spain)  
Fax: (+34)958-248437  
E-mail: joltra@ugr.es

[b] Dr. D. Choquesillo-Lazarte, Prof. J. M. García-Ruiz  
Laboratorio de Estudios Cristalográficos  
IACT, CSIC-University of Granada  
P. T. Ciencias de la Salud, 18100, Granada (Spain)

[c] Prof. A. Gansäuer  
Kekulé Institut für Organische Chemie und Biochemie  
University of Bonn, Gerhard Domagk Strasse 1  
53121 Bonn (Germany)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200802180>.



Scheme 1. Anticipated catalytic cycle for Ti-induced Barbier-type allylations.

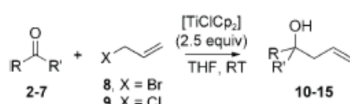
development of enantioselective Barbier-type allylations with enantiomerically pure titanium catalysts.

Here, we disclose a comprehensive study of our novel C–C bond-forming process that features Barbier-type allylation, intramolecular crotylation (cyclization), and prenylation reactions catalyzed by titanocene(III) reagents. We also describe the straightforward synthesis of the natural products rosiridol, shikalkin, and 12-hydroxysqualene via  $\alpha$ -prenylations that are unprecedented with titanium.

## Results and Discussion

**Barbier-type allylations promoted and catalyzed by titanocene(III) complexes:** For the last twenty years bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride<sup>[10]</sup> has proven to be a useful single-electron-transfer agent to promote and catalyze the homolytic ring opening of epoxides,<sup>[13]</sup> pinacol couplings of conjugated aldehydes,<sup>[14]</sup> stereoselective couplings between aldehydes and conjugated alkenals,<sup>[15]</sup> Reformatsky-type processes,<sup>[16]</sup> divergent C–C bond-forming reactions with modulation by Ni or Pd,<sup>[17]</sup> and other free-radical-based transformations, thus becoming a formidable tool in organic synthesis.<sup>[18]</sup> [TiClCp<sub>2</sub>] can be prepared by reaction between TiCl<sub>3</sub> and thallium cyclopentadienide,<sup>[13a]</sup> or simply generated in situ by stirring commercially available [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] with Zn or Mn dust,<sup>[10,13a]</sup> which is often the most convenient procedure from a practical point of view. It is known, however, that Zn is capable of promoting not only Reformatsky reactions,<sup>[19]</sup> but also Barbier-type allylations<sup>[5]</sup> and consequently might interfere in the titanium-mediated process. So, as it is believed that without an activating agent such as iodine or ZnCl<sub>2</sub>, Mn does not promote Barbier-type allylations in THF,<sup>[20,21]</sup> we chose this metal to generate [TiClCp<sub>2</sub>] in situ for the experiments described in this report.

We started by exploring the experimental conditions suitable for optimizing the yields for the allylation of model carbonyl compounds, including aliphatic (2, 3), aromatic (4, 5), and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes and ketones (6, 7), with allyl halides 8 and 9, promoted by an excess of [TiClCp<sub>2</sub>] (2.5 equiv) at room temperature (Scheme 2).



Scheme 2. Barbier-type allylation of carbonyl compounds 2–7 promoted by [TiClCp<sub>2</sub>].

The best yields<sup>[22]</sup> for alcohols 10 (91%) and 11 (99%) were obtained by adding the allylic halide slowly into a previously prepared solution of [TiClCp<sub>2</sub>] and the corresponding carbonyl compound (2 or 3) in THF (8 and 9 provided similar yields; the best being set out in Table 1). This is

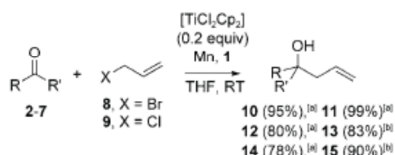
Table 1. Barbier-type allylation of carbonyl compounds 2–7 promoted by stoichiometric proportions of [TiClCp<sub>2</sub>].

Electrophile	Halide	Product (yield)
	8	 10 (91%)
	8 or 9	 11 (99%)
	8	 12 (75%)
	8 or 9	 13 (99%)
	8	 14 (85%)
	9	 15 (92%)

probably because the slow addition of the halide partner minimizes the concentration of allyl radicals and thus reduces the possibility of radical–radical homocoupling side reactions, which would lead to undesirable Wurtz-type by-products.<sup>[23]</sup> It is known, however, that aromatic and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes are prone to pinacol coupling in the presence of [TiClCp<sub>2</sub>];<sup>[14]</sup> a side reaction that might also occur with conjugated ketones, although presumably at a slower rate due to steric factors. Therefore, we deemed that the experimental procedure should be changed for substrates 4–7. In fact the best yields for alcohols 12 (75%), 13 (99%), 14 (85%), and 15 (92%; Table 1) were obtained by the simultaneous addition of allyl halide and carbonyl compound into a solution of [TiClCp<sub>2</sub>] in THF. In this way the formation of pinacol-coupling byproducts was minimized. Allyl bromide (8) and allyl chloride (9) provided similar yields for tertiary alcohols 13 and 15. In contrast, the use of chloride 9 instead of bromide 8 provided substantially lower yields for secondary alcohols 12 and 14, possibly because the formation of an allyl radical from chloride 9 (BDE = 71.3 kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>[24]</sup> was slower than from bromide 8 (BDE = 56.7 kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>[24]</sup> and thus the fast pinacol coupling of conjugated aldehydes 4 and 6 predominated.

Organometallic catalysis plays an important role in both laboratory and industrial organic synthesis.<sup>[25]</sup> Therefore we decided to assay a Ti-catalyzed version of our allylation process. To this end we treated carbonyl compounds 2–7 with halides 8 or 9 in the presence of a mixture of a substoichiometric proportion of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (0.2 equiv),<sup>[10]</sup> relatively

cheap Mn dust (8 equiv), and a combination of Me<sub>3</sub>SiCl (4 equiv) and 2,4,6-collidine (7 equiv) to form the titanocene-regenerating agent **1**.<sup>[26]</sup> Thus we obtained good-to-excellent yields of homoallylic alcohols **10–15** (Scheme 3). A control experiment in the absence of titanium did not provide any coupling product.



Scheme 3. Titanocene-catalyzed allylation of **2–7**. [a] Yield obtained employing **8**. [b] Yield obtained employing **9**.

The results summarized in Scheme 3, obtained with titanocene quantities one order of magnitude lower than in the stoichiometric procedure, supported the viability of the catalytic version and pointed to the potential synthetic value of the Ti-catalyzed Barbier-type allylation process. The high yields obtained for allylation of ketones **3**, **5**, and **7** were especially intriguing, because some years ago Roy et al. reported that ketones did not react in Barbier-type allylations promoted by [TiClCp<sub>2</sub>] under the reaction conditions they used.<sup>[27]</sup> Our results demonstrate however that under our conditions [TiClCp<sub>2</sub>] can promote and catalyze the Barbier-type allylation of ketones to produce good yields of tertiary homoallylic alcohols.

Once we were confident about the synthetic potential of the Ti-catalyzed method we decided to explore its scope, limitations, and stereochemical behavior in more detail. To this end we assayed the [TiClCp<sub>2</sub>]-catalyzed reaction of aldehydes **16–21** (Table 2), ketones **28–34** (Table 3), and functionalized carbonyl derivatives **42–46** (Table 4) with allylic halides **8** and **9**.

The results summarized in Table 2 suggested that the Ti-catalyzed procedure might become a general method for the allylation of aldehydes, including the selective 1,2-addition to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes such as **20** and **21**, with good yields. Additionally, a modest stereoselectivity was observed for the allylation of the  $\alpha$ -substituted aldehyde **17** (*syn/anti*-isomers ratio 3:2). Moreover, the yields we obtained for these reactions employing stoichiometric proportions of [TiClCp<sub>2</sub>] were roughly similar to those presented in Table 2, lending weight to the idea that this catalytic cycle is effective.<sup>[28]</sup>

The results summarized in Table 3 confirmed that the procedure was also useful for the allylation of aliphatic, aromatic, and  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones, including cyclic and acyclic ones. Additionally, the yields obtained from Ti-catalyzed reactions were roughly similar to those obtained employing stoichiometric proportions of [TiClCp<sub>2</sub>],<sup>[28]</sup> highlighting once more the usefulness of the catalytic version. It is known that in the allylation of 4-*tert*-butylcyclohexanone (**30**) by

Table 2. Titanocene(III)-catalyzed Barbier-type allylation of aldehydes **16–21**.

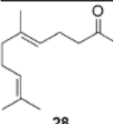
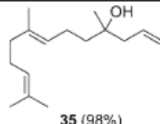
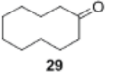
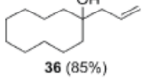
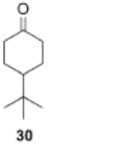
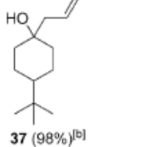
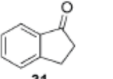
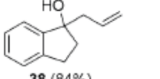
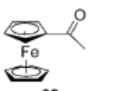
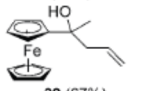
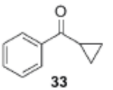
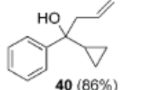
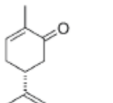
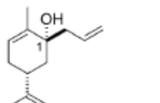
Aldehyde	X <sup>[a]</sup>	Product (yield)
	<b>8</b>	 <b>22</b> (84%)
	<b>9</b>	 <b>23</b> (71%) <sup>[b]</sup>
	<b>9</b>	 <b>24</b> (81%) <sup>[c]</sup>
	<b>8</b>	 <b>25</b> (70%)
	<b>8</b>	 <b>26</b> (89%)
	<b>8</b>	 <b>27</b> (81%) <sup>[c]</sup>

[a] Alkyl halide that provided the best yield. [b] Mixture *syn/anti* 2:3. [c] 1:1 mixture of diastereomers.

Nozaki–Hiyama–Kishi<sup>[29]</sup> and samarium Barbier<sup>[30]</sup> procedures, or with allylzinc<sup>[31]</sup> and allylindium<sup>[32]</sup> reagents, the equatorial attack prevails. Our Ti-catalyzed allylation of **30**, on the other hand, led mainly to the product derived from axial attack, which is comparable to the results obtained by Reetz et al. using previously prepared allyltitanium reagents.<sup>[33]</sup> This observation suggested that, for the intermolecular allylation of ketones at least, an alternative mechanism via an allyl-Ti<sup>IV</sup> intermediate and subsequent nucleophilic attack to the carbonyl group could not be ruled out. As we will see later, this seems to be the case for the intermolecular prenylation of ketones (for a detailed mechanistic discussion see the above section devoted to Barbier-type prenylation reactions). Additionally, the considerable stereoselectivity observed for the Ti-catalyzed synthesis of **41** followed the same trend as the recently reported allylation of cyclohexenone **34** with stoichiometric proportions of allylmagnesium and allylindium species.<sup>[34]</sup> Our Ti-catalyzed procedure has the advantage that it does not require the preparation of stoichiometric quantities of any organometallic reagent. Finally, it should be noted that no cyclopropane rearrangement products were detected in the allylation of cyclopropyl ketone **33**.<sup>[35]</sup>

The results summarized in Table 4 indicate that under the mild conditions used the Ti-catalyzed procedure is compati-

Table 3. Titanocene(III)-catalyzed Barbier-type allylation of ketones 28–34.

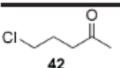
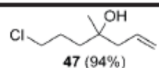
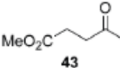
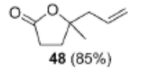
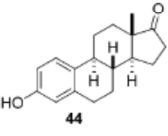
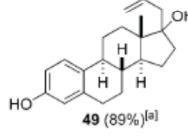
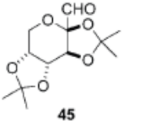
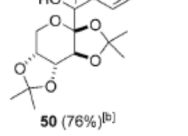
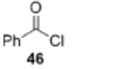
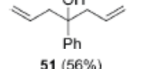
Ketone	X <sup>[a]</sup>	Product (yield)
	8	 <b>35</b> (98%)
	9	 <b>36</b> (85%)
	9	 <b>37</b> (98%) <sup>[b]</sup>
	9	 <b>38</b> (84%)
	8	 <b>39</b> (67%)
	8	 <b>40</b> (86%)
	9	 <b>41</b> (90%) <sup>[c]</sup>

[a] Alkyl halide. [b] Mixture of axial and equatorial attack products in a 2:1 ratio. [c] Together with the main product **41**, a minor proportion (8%) of its C-1 epimer was obtained.

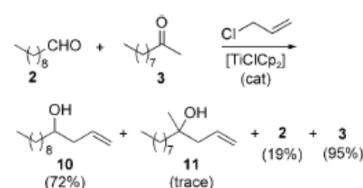
ble with different functional groups, including alkyl halides, phenols, and ketals. Moreover, the easy lactonization that occurred after the allylation of keto ester **43** suggested that this procedure might become a useful tool for the synthesis of  $\gamma$ -lactones. Finally, the Ti-catalyzed allylation of benzoyl chloride **46** gave an acceptable 56% yield of the considerably labile, benzylic tertiary alcohol **51**, thus highlighting the mildness of our method.

Selectivity is one of the most desirable properties for novel methods in organic synthesis.<sup>[36]</sup> Therefore we assayed the capacity of this procedure for discriminating between aldehydes and ketones. The results of the competing experiment depicted in Scheme 4 indicated that the Ti-catalyzed allylation of aldehyde **2** was much faster than that of ketone **3**. This phenomenon might be advantageously exploited for the selective allylation of aldehydes in the presence of ketones.

Table 4. Titanocene(III)-catalyzed Barbier-type allylation of functionalized carbonyl derivatives 42–46.

Substrate	X	Product (yield)
	9	 <b>47</b> (94%)
	9	 <b>48</b> (85%)
	9	 <b>49</b> (89%) <sup>[a]</sup>
	9	 <b>50</b> (76%) <sup>[b]</sup>
	9	 <b>51</b> (56%)

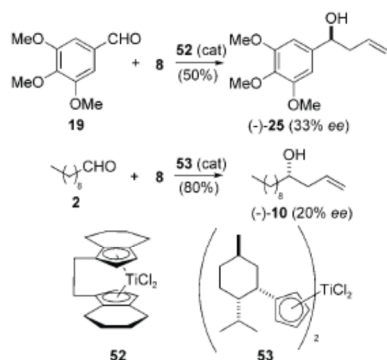
[a] Mixture of  $\alpha$  and  $\beta$ -allyl derivatives at a ratio of 2:1. [b] 3:2 mixture of *R* and *S* epimers at C-1'.

Scheme 4. Chemoselective Ti-catalyzed allylation of aldehyde **2** in the presence of ketone **3**.

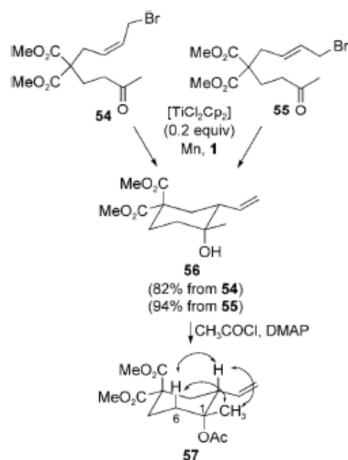
Asymmetric catalysis plays a crucial role in contemporary organic synthesis.<sup>[37]</sup> Therefore, we decided to assay some enantiomerically pure titanium catalysts to check the possibility of achieving enantioselective allylation processes using our Ti-catalyzed method. To this end we chose the commercial Brntzinger complex dichloro(*R,R*)-ethylenebis(4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)titanium(IV) (**52**) and Kagan's complex **53** prepared in our laboratory.<sup>[38]</sup>

Allylation of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**19**) catalyzed by **52** gave a 50% yield of (*S*)-(-)-**25**,<sup>[39]</sup> with a 33% enantiomeric excess (*ee*) (Scheme 5).<sup>[40]</sup> Moreover, the allylation of **2** catalyzed by **53** afforded an 80% yield of (*S*)-(-)-**10**,<sup>[41]</sup> with a 20% *ee*.<sup>[40]</sup> Despite these moderate *ee* values, the optical activity observed for products (-)-**10** and (-)-**25** demonstrated for the first time that Ti-catalyzed Barbier-type allylations can be conducted in an enantioselective manner by using chiral titanium catalysts.<sup>[12]</sup>



Scheme 5. Ti-catalyzed enantioselective allylations of **2** and **19**.

**Ti-catalyzed intramolecular Barbier-type crotylations—stereoconvergent cyclization of allylic halides:** The  $\gamma$ -regioselectivity and considerable diastereoselectivity of intermolecular carbonyl allylations with stoichiometric proportions of crotyltitanium reagents are well documented.<sup>[3,42]</sup> To the best of our knowledge, however, there is no precedent for intramolecular Barbier-type crotylations (cyclizations) catalyzed by any metal. In this context, we decided to assay the intramolecular version of our Ti-catalyzed procedure. Thus we prepared isomeric crotyl-type bromides **54** and **55**, and treated them with a substoichiometric proportion of  $[\text{TiClCp}_2]$  at room temperature (Scheme 6). In both cases

Scheme 6. Ti-catalyzed Barbier-type intramolecular allylation (cyclization) of **54** and **55** (double arrows indicate reciprocal NOEs observed for **57**).

we obtained good yields of vinyl cycloalkanol **56** (82 and 94% respectively) with excellent stereoselectivity (the  $1S^*,2R^*$  diastereomer **73** was not detected). The relative configuration of **56** was assigned by comparing the chemical

shift of its equatorial methyl group with that of sulfone **62** (vide infra)<sup>[43]</sup> and was confirmed by the NOE signals observed between the equatorial methyl group and the axial hydrogen atoms H-2 and H-6 $\beta$  of acetyl derivative **57** (Scheme 6). These results revealed the stereoconvergent character of this Ti-catalyzed cyclization process.

To gain information about the scope and limitations of the cyclization process we prepared ketones **58** and **59** together with isomeric aldehydes **60** and **61** and treated them with  $[\text{TiClCp}_2]$  (Table 5).

Table 5. Ti-promoted/catalyzed Barbier-type cyclization of aldehydes and ketones.

Substrate	Products (yield)	

[a] A stoichiometric proportion of  $[\text{TiClCp}_2]$  was used in this case. [b] A substoichiometric proportion of  $[\text{TiClCp}_2]$  was used in this case.

Ti-catalyzed cyclization of ketones **58** and **59** led mainly to products **62** and **63** respectively (Table 5), confirming the usefulness of this procedure for the stereoselective synthesis of not only cycloalkanol, but also piperidine derivatives. Additionally, tertiary alcohol **62** crystallized from diethyl ether and thus its structure and relative configuration could be established unambiguously by X-ray diffraction analysis (Figure 1). Moreover, the cyclization of sulfone **58** promoted by a substoichiometric quantity of  $[\text{TiClCp}_2]$  gave a 38% yield of **62** together with a minor proportion of **67**, its C-1 epimer (12%). Therefore, we could compare the physical properties of both diastereomers, including their NMR data.<sup>[43]</sup>

Intriguingly, the Ti-catalyzed cyclization of aldehydes **60** and **61** gave roughly 1:1 mixtures of isomers **65** and **66** with an almost complete loss of stereoselectivity. These results strongly suggested that the methyl groups of ketones **54**, **55**, **58**, and **59** played a crucial role in controlling the stereo-

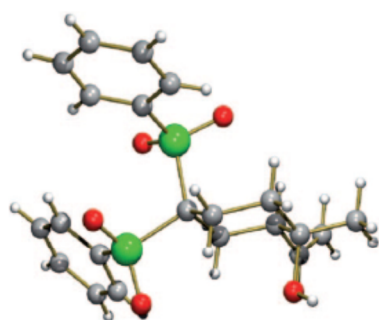
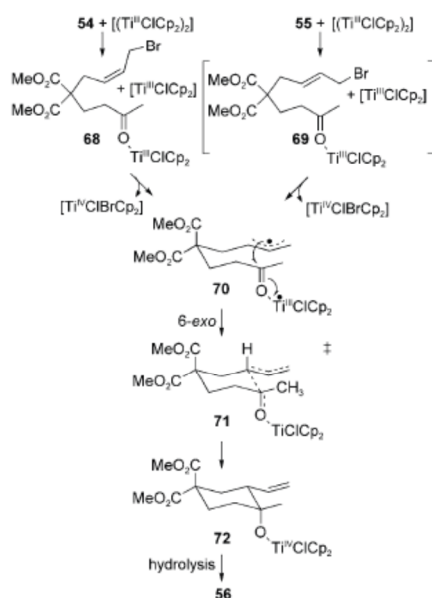


Figure 1. Three-dimensional structure of alcohol **62** established by X-ray diffraction analysis: C = gray, H = white, O = red, S = green.

chemistry of the cyclization process. The above observations are the basis for our mechanistic proposal in Scheme 7 outlined for isomeric ketones **54** and **55**.



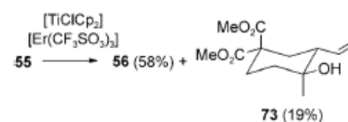
Scheme 7. Proposed mechanism for Ti-catalyzed Barbier-type cyclization of ketones (outlined for isomers **54** and **55**).

Our analysis commences with the coordination of the carbonyl group by the dimer species  $[(\text{TiClCp}_2)_2]$  with the concomitant release of a monomer  $[\text{TiClCp}_2]$  species in close proximity to the corresponding allylic halide.<sup>[10]</sup> Thus, despite of using substoichiometric proportions of the titanium catalyst, the dimer species can account for both carbonyl coordination and the subsequent halogen-atom abstraction processes. Ti-carbonyl coordination is essential for the activation of the carbonyl group and for the irreversible termination of the 6-*exo* radical cyclization,<sup>[44]</sup> which takes place

immediately after the formation of the allylic radical **70**. Formation of the same radical intermediate (**70**) from both coordinated species **68** and **69** results in the stereoconvergent nature of our process. Finally, the stereoselectivity of the cyclization is governed by the pseudo-equatorial disposition of the methyl group in the transition state **71**. This enforces the radical attack from the *si* face of the ketone. In the case of aldehydes **60** and **61**, which lack the methyl group, radical attack can take place from both prochiral faces of the carbonyl group, resulting in an unselective overall reaction.

According to the above mechanism,  $\text{Ti}^{\text{III}}$  plays a triple role: it acts as a Lewis acid for carbonyl coordination, as a halogen-atom-trapping reagent for the generation of allylic radicals, and finally enforces the reductive termination of the overall process.

In this context it is interesting to use a second, redox-inactive, Lewis acid to compete with  $[\text{TiClCp}_2]$  for carbonyl coordination, thus making the radical cyclization process reversible.<sup>[44]</sup> In this case, the allylic radical formed by  $\text{Ti}^{\text{III}}$  abstraction of the halogen atom could be trapped by a second  $\text{Ti}^{\text{III}}$  species, giving rise to an organometallic crotyl- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  intermediate. It is known that in the presence of a Lewis acid the reaction between crotyl- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  complexes and carbonyl compounds provides mixtures of diastereomers.<sup>[42a]</sup> Therefore, the decrease in stereoselectivity in the cyclization of a model ketone such as **55** can be regarded as a probe indicating the participation of an alternative mechanism via a crotyl- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  intermediate, followed by nucleophilic attack on the carbonyl group. As we expected, the treatment of **55** with a stoichiometric proportion of  $[\text{TiClCp}_2]$  (2 equiv)<sup>[45]</sup> in the presence of the Lewis acid  $[\text{Er}(\text{CF}_3\text{O}_3\text{S})_3]$  (2 equiv) gave a mixture of isomers **56** (58% yield) and **73** (19%; d.r. = 3:1; Scheme 8). The minor isomer arises from the cyclization of



Scheme 8. Ti-promoted cyclization of **55** in the presence of  $\text{Er}^{\text{III}}$ .

a crotyl- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  intermediate. Moreover, when we treated **55** with  $[\text{TiClCp}_2]$  in the presence of  $\text{BF}_3$  etherate, a harder Lewis acid than  $[\text{Er}(\text{CF}_3\text{O}_3\text{S})_3]$ ,<sup>[46]</sup> we obtained a mixture of **56** (51%) and an increased proportion of **73** (33%; d.r. = 1.5:1), supporting the idea that the addition of Lewis acids can shift the cyclization mechanism from the radical coupling depicted in Scheme 7 to a nucleophilic  $\gamma$ -attack by a preformed crotyl- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  intermediate. The experiments described above allowed us to isolate the equatorial alcohol **73** and compare its physical properties, including NMR data, with those of the axial isomer **56**.<sup>[43]</sup>

We subsequently assayed the cyclization of model ketone **55** with other titanium catalysts. Thus, the cyclization of **55** catalyzed by  $[\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}_2\text{Cp}]$  (generated in situ by stirring com-



to form the titanocene-regenerating agent **1**.<sup>[26]</sup> In this way we obtained prenylation products **76**, **77**, **82–84**, and **88** (Table 7). The yields and regiochemical trends ( $\alpha/\gamma$ -addition

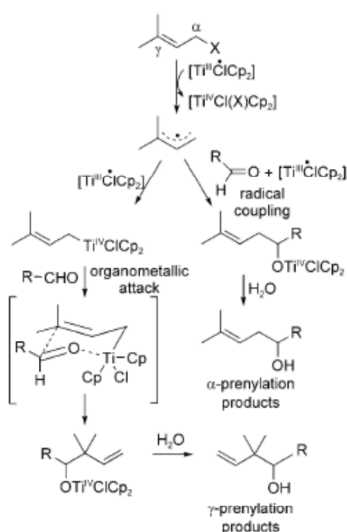
Table 7. Ti-catalyzed Barbier-type prenylation of aldehydes.

S <sup>[a]</sup>	X <sup>[b]</sup>	Products (yield)	Y <sup>[c]</sup>
<b>2</b>	<b>74</b>	<b>76</b> (38%) + <b>77</b> (16%)	7:3
<b>18</b>	<b>75</b>	<b>82</b> (36%) <sup>[d]</sup> + <b>83</b> (55%) <sup>[d]</sup>	2:3
<b>6</b>	<b>74</b> <sup>[e]</sup>	<b>84</b> (83%)	1:0
<b>79</b>	<b>74</b> <sup>[e]</sup>	<b>88</b> (89%)	1:0

[a] S = substrate. [b] X = halide employed. [c] Y =  $\alpha/\gamma$ -prenylation products ratio. [d] 1:1 mixture of diastereomers. [e] A mixture of aldehyde and prenyl halide in THF was slowly added into a THF solution of a sub-stoichiometric proportion of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>], Mn dust, and **1**.

ratios) were similar to those obtained by using stoichiometric amounts of [TiClCp<sub>2</sub>] (Table 6), thus confirming the validity of the Ti-catalyzed procedure. What is more, the Ti-catalyzed version provided a slightly higher proportion of the preferred  $\alpha$ -prenylated isomer **76**.

The dichotomy of the reaction is easily rationalized. The  $\alpha$ -prenylation products are derived from the coupling between a prenyl radical and a carbonyl compound,<sup>[30]</sup> whereas  $\gamma$ -prenylation products originate from the nucleophilic attack of an organometallic prenyl-Ti<sup>IV</sup> intermediate, via a cyclic transition state analogous to that reported by Sato et al. (Scheme 10).<sup>[51]</sup>

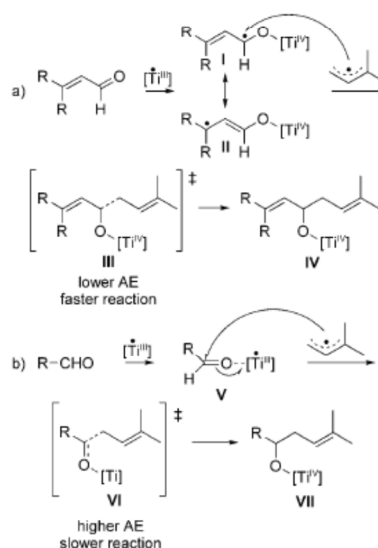


Scheme 10. Divergent pathways towards  $\alpha$ - and  $\gamma$ -addition products from Ti-promoted Barbier-type prenylations.

Prenyl radical coupling to conjugated aldehydes is postulated to be fast and irreversible. Thus, prenyl radicals would not have the opportunity to be trapped by [TiClCp<sub>2</sub>] to form prenyl-Ti<sup>IV</sup> derivatives and so only  $\alpha$ -prenylation products were obtained. Prenyl radical coupling to nonconjugated al-

dehydes, and especially to those sterically hindered by  $\alpha$ -substitution, such as **17**, may be assumed to be considerably slower than with conjugated aldehydes. Therefore, prenyl radicals could accumulate and be eventually trapped by [TiClCp<sub>2</sub>] to form prenyl-Ti<sup>IV</sup> intermediates. Consequently, mixtures of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -prenylation products would be obtained, as was in fact observed.

The higher reactivity of conjugated aldehydes was confirmed by the following experiment. When we treated an equimolar mixture of decanal (1 equiv) and conjugated aldehyde **79** (1 equiv) with prenyl bromide (1 equiv) in the presence of [TiClCp<sub>2</sub>], we obtained only **88** (82% yield), the  $\alpha$ -prenylation product from **79**. Products **76** and **77**, potentially deriving from the prenylation of decanal, were not detected. This difference in reactivity must be put down to a substantial difference between the activation energies (AEs) of the radical coupling steps for conjugated and nonconjugated aldehydes. In turn, the difference in AE may well derive from the different nature of the reactive intermediates involved in each coupling step (Scheme 11).

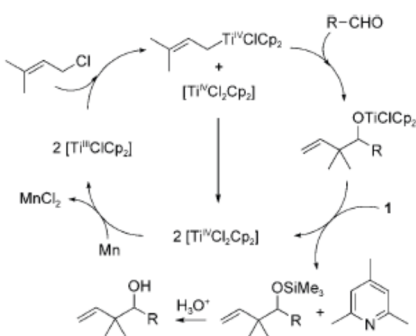


Scheme 11. Hypothetical reactive intermediates involved in the radical coupling step for a) conjugated and b) non-conjugated aldehydes.

It is believed that conjugated aldehydes are reduced by [TiClCp<sub>2</sub>] to mesomerically stabilized ketyl-type radicals that are also involved in the pinacol coupling reaction undergone by these aldehydes in the presence of titanocene(III).<sup>[14]</sup> Therefore, the prenyl radical coupling of conjugated aldehydes (Scheme 11a) could have the character of a very fast radical-radical coupling, with a very low AE.<sup>[52]</sup> On the other hand, [TiClCp<sub>2</sub>] does not promote pinacol couplings of nonconjugated aldehydes because the corresponding ketyl-type radicals are not formed through single-electron transfer from Ti<sup>III</sup>. Therefore, in the radical coupling step of

nonconjugated aldehydes (Scheme 11b) the  $\pi$ -bond of the  $\text{Ti}^{\text{III}}$ -coordinated carbonyl group has to be broken and consequently the energy of transition state **VI** increases. So it seems that in the prenyl radical coupling of nonconjugated aldehydes  $\text{Ti}^{\text{III}}$  also plays a triple role: it serves as a Lewis acid to activate the aldehydes towards radical attack, as a halide-abstrating reagent to generate prenyl radicals, and finally serves as a radical terminator to render the radical coupling step irreversible. In  $\alpha$ -substituted aldehydes, such as **17**, carbonyl- $\text{Ti}^{\text{III}}$  coordination is less favored due steric factors. Consequently the carbonyl  $\pi$ -bond is stronger and the radical coupling step slower, thus providing an increased proportion of  $\gamma$ -prenylation products.

At this point, the possibility of two competing catalytic cycles for Ti-mediated Barbier-type prenylations (and probably also for simple allylations) of nonconjugated aldehydes should be considered. One of these, closely related to that depicted in Scheme 1, would proceed through the irreversible coupling between prenyl radicals and  $\text{Ti}^{\text{III}}$ -coordinated aldehydes, thus providing  $\alpha$ -prenylation products. Another would proceed via a prenyl- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  intermediate and subsequent nucleophilic attack upon the carbonyl group, thus generating  $\gamma$ -prenylation isomers (Scheme 12).



Scheme 12. Alternative catalytic cycle for Barbier-type prenylation of non-conjugated aldehydes.

We were subsequently interested in the regiochemistry of Ti-promoted prenylation of ketones, which are intrinsically subject to higher steric hindrance than aldehydes. Therefore we treated 2-decanone (**3**) with prenyl bromide (**74**) in the presence of a stoichiometric proportion of  $[\text{TiClCp}_2]$ . In this way we obtained only  $\gamma$ -prenylation product **89** (66% yield; Scheme 13), whereas the corresponding  $\alpha$ -prenylation isomer was not detected.

This result did not surprise us. It seems that carbonyl- $\text{Ti}^{\text{III}}$  coordination in ketones is weaker than in nonconjugated aldehydes. Therefore, prenyl radical coupling is much slower and prenyl radicals are trapped by  $[\text{TiClCp}_2]$  to form prenyl- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  derivatives. In consequence,  $\alpha$ -prenylation products cannot be formed and this represents one of the main limitations of the Ti-promoted  $\alpha$ -prenylation method.



Scheme 13. Ti-promoted Barbier-type prenylation of ketone **3**.

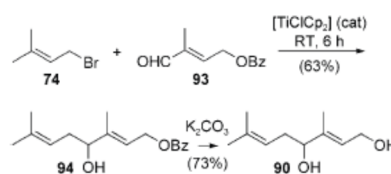
Finally, we assayed the  $\alpha$ -prenylation of conjugated aldehyde **79** by using commercial complex **52** as a chiral titanium pre-catalyst. In this way we obtained a 21% yield of alcohol (**-88**) (29% *ee*).<sup>[47]</sup> No  $\gamma$ -prenylation product was detected. The optical activity observed for (**-88**) confirmed that the titanium catalyst actually participated in the crucial C-C bond-forming step of the intermolecular coupling process.

To the best of our knowledge the Ti-catalyzed  $\alpha$ -prenylation procedure described above is the first metal-catalyzed  $\alpha$ -prenylation method reported so far. The reaction proceeds at room temperature under mild conditions and in many cases might be more convenient than the previously reported carbonyl prenylation methods,<sup>[30,49]</sup> which require stoichiometric proportions of metal complexes that are not always easy to prepare. Moreover, in the case of conjugated aldehydes, the Ti-catalyzed method exclusively provides the desired  $\alpha$ -addition product (regiospecificity), which is unusual among previously reported methods.

**Ti-catalyzed synthesis of rosiridol, shikalkin, and 12-hydroxy-squalene:** The synthesis of natural products constitutes one of the most demanding tests of the viability of a new method in organic synthesis. Therefore we decided to try out Ti-catalyzed prenylation procedure by synthesizing some natural products. To this end we chose rosiridol (**90**), shikalkin (**91**), and 12-hydroxy-squalene (**92**) as target molecules.

Rosiridol (**90**), a monoterpene isolated from different plants, has in the past been synthesized by heating to reflux a preformed prenyl-zinc complex with an isoprenic aldehyde closely related to **93** in THF (b.p. 66 °C) for 72 h.<sup>[53a]</sup> Shorter reaction times or lower temperatures provided a  $\gamma$ -prenylation product instead of the desired  $\alpha$ -prenylation one, suggesting that the coupling reaction gave the  $\gamma$ -addition product, which, subject to prolonged heating, rearranged itself into the  $\alpha$ -addition isomer.<sup>[53a]</sup> More recently, Lindel et al. have synthesized rosiridol through a  $\text{BCl}_3$ -promoted coupling between isoprenic aldehydes and a stoichiometric quantity of a previously prepared (from halides **74** or **75**) prenyl-tin complex at  $-78^\circ\text{C}$ .<sup>[53b]</sup>

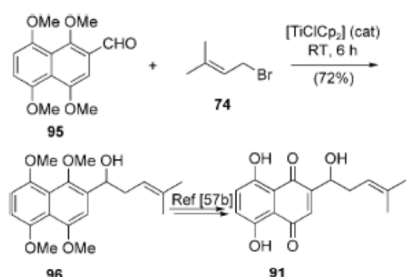
Using our novel method, we directly obtained rosiridol from halide **74** and aldehyde **93** (Scheme 14). The key Ti-



Scheme 14. Ti-catalyzed synthesis of rosiridol (**90**).

catalyzed, regioselective  $\alpha$ -prenylation step took place in 6 h at room temperature. To the best of our knowledge this is the first metal-catalyzed synthesis of rosinidol that proceeds at room temperature and does not require stoichiometric quantities of any organometallic reagent. This result highlights the usefulness of this procedure in constructing “head-to-tail” isoprene linkages for the synthesis of terpenoids.

Shikalkin (**91**) is a racemic mixture of (*R*)-shikonin and (*S*)-alkannin, metabolites derived from the roots of the oriental medicinal herb *Lithospermum erythrorhizon*<sup>[54]</sup> and the European plant *Alkanna tinctoria*.<sup>[55]</sup> These products have proved to possess a plethora of pharmacological uses, including anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, antitumoral, analgesic and antipyretic, antithrombotic, immunostimulatory, angiostatic, and wound healing properties.<sup>[56]</sup> They have, therefore, been synthesized by several researchers.<sup>[55–57]</sup> One of the most convenient syntheses, conducted by Torii et al.,<sup>[57b]</sup> proceeds via alcohol **96**, prepared from the well-known aldehyde **95**<sup>[57a]</sup> in three steps and produces an overall yield of 46%. In contrast, the Ti-catalyzed prenylation of **95** directly provided a 72% yield of **96**. Thus we completed the formal synthesis of shikalkin (Scheme 15) and improved

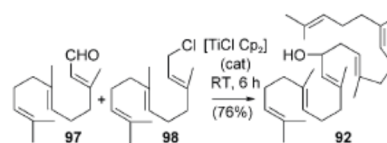


Scheme 15. Ti-catalyzed formal synthesis of shikalkin (**91**).

considerably upon Torii's procedure.

12-Hydroxysqualene (**92**), the major product from the biotransformation of presqualene diphosphate catalyzed by the enzyme squalene synthase in the absence of NADPH, is apparently produced by water attack upon the carbocation intermediate precursor of squalene biosynthesis.<sup>[58]</sup> Yamamoto and co-workers are responsible for the only chemical synthesis of **92** described to date, by treating (*E,E*)-farnesal (**97**) with a stoichiometric proportion of the preformed allylic barium complex derived from (*E,E*)-farnesyl chloride (**98**).<sup>[49b]</sup> This reaction demands a very low temperature ( $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) and affords a 75% yield of **92**.

In our laboratory, Ti-catalyzed Barbier-type coupling between **97** and **98** at room temperature, directly provided a 76% yield of (*E,E,E,E*)-12-hydroxysqualene (**92**; Scheme 16). No regio- or stereoisomers were detected, thus demonstrating the regio- and stereospecific character of the process. To the best of our knowledge, this is the first metal-



Scheme 16. Ti-catalyzed synthesis of 12-hydroxysqualene (**92**).

catalyzed synthesis of 12-hydroxysqualene, which proceeds at room temperature and does not require stoichiometric quantities of any organometallic reagent. This result confirms that our method can be employed for the coupling not only of simple isoprene units, but also more complex polyprenylene moieties. This capacity might be usefully exploited for the synthesis of higher terpenoids

## Conclusion

We have demonstrated that titanocene(III) complexes, easily generated in situ from commercial  $\text{Ti}^{\text{IV}}$  precursors, can promote and catalyze Barbier-type allylations, intramolecular crotylations (cyclizations), and prenylations of carbonyl compounds, including a wide range of aldehydes and ketones. These reactions take place at room temperature under mild conditions compatible with many functional groups, provide good yields of open-chain and cyclic homoallylic alcohols, including heterocyclic derivatives, afford moderate-to-high diastereoselectivity, and can be conducted enantioselectively by using chiral titanium catalysts.

Ti-catalyzed Barbier-type cyclizations and intermolecular reactions with conjugated aldehydes seem to be relatively fast and irreversible radical-coupling processes. The former probably proceeds through intramolecular coupling between a crotyl-type radical and a  $\text{Ti}^{\text{III}}$ -coordinated carbonyl group. The latter possibly occurs by intermolecular coupling between an allylic and a  $\text{Ti}^{\text{IV}}$ -bonded ketyl-type radical. Intermolecular reactions with ketones are the slowest processes described here. Their mechanism presumably proceeds via the generation of an organometallic allyl- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  intermediate followed by nucleophilic attack upon the carbonyl derivative. Intermolecular reactions with nonconjugated aldehydes are medium-rate processes in which both radical coupling and organometallic attack (summarized in Schemes 1 and 12 respectively) would seem to participate.

As a probable consequence of the radical coupling mechanism, the Ti-catalyzed  $\alpha$ -prenylation of conjugated aldehydes is regioselective. This unusual property was advantageously exploited for the straightforward synthesis of the natural products rosinidol, shikalkin, and 12-hydroxysqualene.

In recent years the development of enantioselective allylation reactions has become an important goal in chemical synthesis.<sup>[59]</sup> In this work we have paved the way to Ti-catalyzed, enantioselective Barbier-type allylation, cyclization, and prenylation reactions. Nevertheless, currently

available titanium complexes only afforded moderate *ee*. At the moment, we are engaged in the rational design and synthesis of novel, more efficient chiral titanium catalysts.

## Experimental Section

**General details:** For all reactions with titanocene, solvents and additives were thoroughly deoxygenated prior to use. The following known compounds were isolated as pure samples and showed NMR spectra matching those of the reported compounds: **10**,<sup>[66]</sup> **11**,<sup>[17]</sup> **12**,<sup>[66]</sup> **13**,<sup>[42b]</sup> **15**,<sup>[61]</sup> **22**,<sup>[62]</sup> **23**,<sup>[63]</sup> **24**,<sup>[17]</sup> **25**,<sup>[64]</sup> **27**,<sup>[65]</sup> **37**,<sup>[66]</sup> **38**,<sup>[67]</sup> **39**,<sup>[68]</sup> **41**,<sup>[34]</sup> **47**,<sup>[69]</sup> **48**,<sup>[70]</sup> **49**,<sup>[71]</sup> **51**,<sup>[72]</sup> **65**,<sup>[17]</sup> **66**,<sup>[17]</sup> **73**,<sup>[17]</sup> **77**,<sup>[73]</sup> **81**,<sup>[74]</sup> **89**,<sup>[17]</sup> **90**,<sup>[53]</sup> **92**,<sup>[58]</sup> **95**,<sup>[56]</sup> and **96**.<sup>[75]</sup>

**General procedure for Ti<sup>III</sup>-mediated Barbier-type allylations of nonconjugated aldehydes and ketones (GP1):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde (1 mmol) in THF (1 mL) was added. Subsequently, a solution of allylic halide (2 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 1 h and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 1 (products **10** and **11**) and in the Supporting Information (products **22–24**, **35–37**, and **47–50**).

**General procedure for Ti<sup>III</sup>-mediated Barbier-type allylations of conjugated aldehydes and ketones (GP2):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde (1 mmol) and allylic halide (2 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 1 h and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Products were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 1 (products **12–15**) and in the Supporting Information (products **25–27**, **38–41**, and **51**).

**General procedure for Ti<sup>III</sup>-catalyzed Barbier-type allylations of nonconjugated aldehydes and ketones (GP3):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde (1 mmol) and 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (1 mL), and Me<sub>3</sub>SiCl (4 mmol) were added. Subsequently, allylic halide (2 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 1 h and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of KHSO<sub>4</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Products **10–11**, **22–24**, **35–37**, and **47–50** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Scheme 3 and Tables 2–4. In some experiments, trimethylsilyl derivatives were observed. In these cases, the residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu<sub>4</sub>NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine, and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed.

**General procedure for Ti<sup>III</sup>-catalyzed Barbier-type allylations of conjugated aldehydes and ketones (GP4):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (0.2 mmol) and Mn dust (8.0 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde (1 mmol), 2,4,6-collidine (7 mmol), and allylic halide (2 mmol) in THF (2 mL), and Me<sub>3</sub>SiCl (4 mmol) were slowly added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated

solution of KHSO<sub>4</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Products **12–15**, **25–27**, **38–41**, and **51** were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Scheme 3 and Tables 2–4. In some experiments, trimethylsilyl derivatives were observed. In these cases, the residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu<sub>4</sub>NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed.

**Ti-catalyzed chemospecific coupling of allyl chloride with decanal in the presence of 2-decanone:** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (32 mg, 0.13 mmol) and Mn dust (282 mg, 5.13 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of decanal (100 mg, 0.64 mmol), 2-decanone (100 mg, 0.64 mmol), and 2,4,6-collidine (621 mg, 5.13 mmol) in THF (2 mL), and Me<sub>3</sub>SiCl (279 mg, 2.56 mmol) were added. Subsequently, allyl chloride (49 mg, 0.64 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 1 h and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of KHSO<sub>4</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 9:1) to yield **10** (97 mg, 72%), **11** (trace) and the starting materials **2** (19 mg, 19%) and **3** (95 mg, 95%).

**Preparation of compound 14:** Following GP2 and GP4, compound **14** was obtained as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.84 (ddd, *J* = 19.2, 13.6, 9.6 Hz, 2H), 5.14 (m, 3H), 4.41 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.31 (brt, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.13 (brt, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.63 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 137.7 (C), 133.5 (CH), 130.6 (C), 126.0 (CH), 122.9 (CH), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 66.7 (CH), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 25.34 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 15.6 ppm (CH<sub>3</sub>); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 217.1724; found: 217.1567.

**Preparation of compound 26:** Following GP2 and GP4, compound **26** was obtained as a pale yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.58 (ddd, *J* = 16.4, 10.6, 6.8 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), δ 5.12 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 2.67–2.59 (m, 1H), 2.32–2.26 (m, 1H), 1.96–1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.47–1.39 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.00 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 138.3 (C), 135.4 (CH), 130.6 (C), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 69.2 (CH), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (C), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 18.3 ppm (CH<sub>2</sub>); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 217.3058; found: 217.0932.

**Preparation of compound 35:** Following GP1 and GP3, compound **35** was obtained as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.90 (ddd, *J* = 20, 14, 10 Hz, 2H), 5.16 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 2.73 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.08 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.21 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 135.6 (C), 134.3 (CH), 131.6 (C), 124.5 (CH), 124.5 (CH), 118.7 (CH<sub>2</sub>), 72.4 (C), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 16.2 ppm (CH<sub>3</sub>), (one carbon signal was not observed); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 259.3861; found: 259.2132.

**Preparation of compound 36:** Following GP1 and GP3, compound **36** was obtained as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.88 (ddd, *J* = 17.3, 10.3, 7.7 Hz, 1H), 5.13 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.10 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.80–1.40 ppm (m, 18H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 134.0 (CH), 118.7 (CH<sub>2</sub>), 75.6 (C), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 21.2 ppm (CH<sub>2</sub>); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 219.1827; found: 219.1833.

**Preparation of compound 40:** Following GP2 and GP4, compound **40** was obtained as a pale yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.71 (ddt, *J* = 13.7, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 13.7, 8.1 Hz, 1H), 1.32 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.37 ppm (dt, *J* = 10.9 Hz,

7.3 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT):  $\delta$  = 146.3 (C), 133.8 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 119.4 ( $\text{CH}_2$ ), 47.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 (CH), 1.6 ( $\text{CH}_2$ ), 0.6 ppm ( $\text{CH}_2$ ) (one carbon signal was not observed); IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  = 3472, 3007  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS EI:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}$  [ $M-\text{H}$ ] $^+$ : 187.1123; found: 187.1122.

**Preparation of compound 50 (3:2 mixture of diastereomers):** Following GP1 and GP3, compound 50 was obtained as a colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.03–5.86 (m, 2H), 5.21–5.10 (m, 4H), 4.68–4.59 (m, 2H), 4.54 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H)\*, 4.39 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 4.28–4.25 (m, 4H), 3.98–3.62 (m, 3H), 2.51–2.25 (m, 4H), 1.60 (brs, 2H; both OH), 1.59 (s, 3H)\*, 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)\*, 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)\*, 1.39 (s, 3H)\*, 1.38 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT):  $\delta$  = 136.2 (CH)\*, 135.6 (CH), 117.9 ( $\text{CH}_2$ ), 116.7 ( $\text{CH}_2$ )\*, 109.4 (C)\*, 109.2 (C), 108.7 (C), 108.5 (C)\*, 104.8 (C), 104.4 (C)\*, 75.4 (CH), 72.8 (CH)\*, 72.3 (CH), 71.1 (CH), 70.8 (CH)\*, 70.6 (C), 70.2 (CH)\*, 61.5 ( $\text{CH}_2$ ), 61.2 ( $\text{CH}_2$ )\*, 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2$ )\*, 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ )\*, 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ )\*, 25.9 ( $\text{CH}_3$ )\*, 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 24.0 ppm ( $\text{CH}_3$ )\* (one carbon signal was not observed) (signals with asterisk correspond to the minor diastereomer); HRMS FAB:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$  [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ : 323.3386; found: 323.3382.

**General procedure for the synthesis of allylic bromides 54, 55, and 58–61 (GP5):**  $\text{PBr}_3$  (2 mmol) was added to a solution of the corresponding allylic alcohol (1 mmol); for the preparation of these allylic alcohols see Supporting Information) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 4 h. Then, the mixture was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , washed with brine, and dried (anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and the solvent was removed. The residue was used in the next step without further purification.

**Preparation of allylic bromide 54:** Following GP5, compound 54 was obtained as a colorless oil (48 mg, 70%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.75–5.70 (m, 1H), 5.39–5.33 (m, 1H), 3.99 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.65 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 2.44 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 2.11 ppm (s, 3H). This compound is quite unstable and we could obtain neither  $^{13}\text{C}$  NMR nor HRMS data.

**Preparation of allylic bromide 55:** Following GP5, compound 55 was obtained as a colorless oil (226 mg, 75%);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.70 (dt,  $J$  = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (dt,  $J$  = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 3.91 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.62 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.11 ppm (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H). This compound is quite unstable and we could obtain neither  $^{13}\text{C}$  NMR nor HRMS data.

**Preparation of allylic bromide 58:** Following GP5, compound 58 was obtained as a colorless oil (126 mg, 82%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.01 (br d,  $J$  = 7.5 Hz, 4H) 7.72 (br t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 4H), 5.86 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.83 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 2.98 (dd,  $J$  = 6.4, 1.6 Hz, 2H), 2.92 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (br t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.14 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT):  $\delta$  = 206.1 (C), 136.7 (C), 135.1 (CH), 131.6 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 126.4 (CH), 89.4 (C), 38.0 (CH $_2$ ), 30.2 (CH $_2$ ), 28.1 (CH $_2$ ), 25.8 (CH $_2$ ), 23.8 ppm (CH $_2$ ).

**Preparation of allylic bromide 59:** Following GP5, compound 59 was obtained as a colorless oil (476 mg, 80%);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.61 (d,  $J$  = 8.3, 2H) 7.24 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 5.78 (m, 1 H-*cis*), 5.32 (m, 1H), 3.89 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (d,  $J$  = 7 Hz, 2H), 3.25 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H), 2.76 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT):  $\delta$  = 206.8 (C), 143.7 (C), 136.2 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 127.3 (CH), 45.3 (CH $_2$ ), 43.6 (CH $_2$ ), 42.9 (CH $_2$ ), 30.3 (CH $_2$ ), 25.5 (CH $_2$ ), 21.6 ppm (CH $_2$ ).

**Preparation of allylic bromide 60:** Following GP5, compound 60 was obtained as a colorless oil (72%);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.75 (s, 1H), 5.76–5.69 (m, 1H), 5.57–5.49 (m, 1H), 3.91 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.66 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.19 ppm (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H). This compound is quite unstable and we could obtain neither  $^{13}\text{C}$  NMR nor HRMS data.

**Preparation of allylic bromide 61:** Following GP5, compound 61 was obtained as a colorless oil (65%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.76 (s, 1H), 5.79–5.72 (m, 1H), 5.42–5.37 (m, 1H), 3.96 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.74 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.51 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.21 (t,  $J$  =

8.4 Hz, 2H). This compound is quite unstable and we could obtain neither  $^{13}\text{C}$  NMR nor HRMS data.

**General procedure for Barbier-type cyclizations promoted by  $[\text{TiCl}_4\text{Cp}_2]$  (GP6):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of  $[\text{TiCl}_4\text{Cp}_2]$  (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of substrate 58 (1 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 15 min and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and the solvent was removed. Product 62 (73%) was purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 8:2) and characterized by spectroscopic techniques.

**General procedure for Barbier-type cyclizations catalyzed by  $[\text{TiCl}_4\text{Cp}_2]$  (GP7):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of  $[\text{TiCl}_4\text{Cp}_2]$  (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol), and  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (4 mmol) were added. Finally, a solution of the corresponding substrate (54, 55, and 58–61; 1 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 15 min and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and the solvent was removed. Products 56, and 62–67 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 5 and the body text.

**Preparation of compound 56:** Following GP7, compound 56 was obtained as a colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.91 (ddd,  $J$  = 17.1, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J$  = 10.2, 0.9 Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J$  = 17.1, 0.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.40–1.98 (m, 5H), 1.73 (dt,  $J$  = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 1.54 (td,  $J$  = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 1.20 ppm (s, 3H); NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-7, (H $_2$ -8, H $_3$ -9);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT):  $\delta$  = 172.7 (C), 171.8 (C), 137.9 (CH), 117.6 (CH $_2$ ), 69.4 (C), 54.9 (C), 52.9 (CH $_3$ ), 52.7 (CH $_3$ ), 46.7 (CH), 36.3 (CH $_2$ ), 31.8 (CH $_2$ ), 29.4 (CH $_3$ ), 26.6 ppm (CH $_2$ ); HRMS ES:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$  [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ : 279.1202; found: 279.1192; the relative configuration of 56 was established on the basis of NOE-diff. experiments performed on its acetyl derivative 57.

**Preparation of compound 57:** Treatment of 56 with acetyl chloride in the presence of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) generated compound 57 as a colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.83–5.68 (m, 1H), 5.22–5.10 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (dt,  $J$  = 14.8, 3.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26–2.19 (m, 2H), 2.15 (dt,  $J$  = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41 ppm (td,  $J$  = 14.8, 3.6 Hz, 1H); NOE-diff. experiment: proton irradiated, (NOEs observed): H-6 $\beta$ , (H $_3$ -9, H-2, H-6 $\alpha$ ), H $_3$ -9, (H-2, H-6 $\alpha$ , H-6 $\beta$ ), H-6 $\alpha$ , (H-6 $\beta$ , H $_3$ -9);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT):  $\delta$  = 172.3 (C), 171.6 (C), 167.3 (C), 137.0 (CH), 118.1 (CH $_2$ ), 83.2 (C), 54.4 (C), 52.9 (CH $_3$ ), 52.9 (CH $_3$ ), 49.2 (CH), 32.7 (CH $_2$ ), 31.3 (CH $_2$ ), 26.7 (CH $_3$ ), 25.6 (CH $_3$ ), 24.2 ppm (CH $_3$ ).

**Preparation of disulfone 62:** Following GP6 and GP7, compound 62 was obtained as a colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.10 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 8.00 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 5.80 (m, 1H), 5.19 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 5.15 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.68 (dt,  $J$  = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 2.62 (t,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 2.31 (dt,  $J$  = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.20 (dd,  $J$  = 14.8, 2.1 Hz, 1H), 2.08 (dt,  $J$  = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 1.72 (ddd,  $J$  = 8.8, 5, 2 Hz, 1H), 1.24 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT):  $\delta$  = 139.6 (CH), 139.2 (C), 138.7 (C), 137.1 (CH), 136.9 (CH), 134.1 (CH), 133.7 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 120.8 (CH $_2$ ), 90.3 (C), 71.2 (C), 48.0 (CH), 37.6 (CH $_2$ ), 31.3 (CH $_3$ ), 29.8 (CH $_2$ ), 24.9 ppm (CH $_2$ ).

**Preparation of piperidine 63:** Following GP7, compound 63 was obtained as a colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.64 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 5.83 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 3.28 (dd,  $J$  = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.90 (dd,  $J$  = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.08 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; DEPT):  $\delta$  = 143.6 (C), 135.3 (CH), 133.5 (C), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 118.8 (CH $_2$ ), 69.6 (CH), 50.9 (CH), 47.3 (CH $_2$ ), 43.2 (CH $_2$ ), 36.8 (CH $_2$ ), 29.8 (CH $_2$ ), 25.1 (CH $_3$ ), 21.6 ppm



(CH<sub>2</sub>); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 318.1139; found: 318.1137.

**Preparation of piperidine 64:** Following GP7, compound 64 was obtained as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.70 (m, 1H), 5.18 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 13.4, 2.1 Hz, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 11.3, 4.3, 1.7 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J* = 11.8, 3.24 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (ddd, *J* = 12, 8.5, 4.4 Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.15 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 143.7 (C), 134.7 (CH), 133.6 (C), 129.9 (CH), 127.8 (CH), 119.4 (CH<sub>2</sub>), 116.9 (CH), 68.3 (CH), 49.6 (CH), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 ppm (CH<sub>3</sub>) (one carbon signal was not observed); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 318.1139; found: 318.1137.

**Preparation of disulfone 67:** Following GP7, compound 67 was obtained as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 5.75 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (dt, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 2.50–2.25 (m, 3H), 1.80–1.50 (m, 1H), 1.30–1.20 (m, 2H), 1.10 ppm (s, 3H).

**Ti-promoted Barbier-type cyclizations of model allylic bromide 55 in the presence of Lewis acids:** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of substrate 55 (1 mmol) and the Lewis acid ([Er(CF<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>S]<sub>2</sub> or BF<sub>3</sub> etherate; 2 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Products 56 and 73 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 8:2) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in the body text.

**Barbier-type cyclizations of model allylic bromide 55 catalyzed by [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>]:** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol), and Me<sub>3</sub>SiCl (4 mmol) were added. Finally, a solution of 55 (1 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 15 min and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Product 56 (64% yield) was purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 8:2).

**Barbier-type cyclizations of model allylic bromide 55 catalyzed by the Brintzinger's complex 52:** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial Brintzinger's complex (52; 0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol), and Me<sub>3</sub>SiCl (4 mmol) were added. Finally, a solution of 55 (1 mmol) in THF (1 mL) was slowly added over a period of 15 min and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 8:2) yielding products (–)-56 (36% yield, 20% ee) and (–)-73 (29% yield, 19% ee).<sup>[4]</sup>

**General procedure for Barbier-type prenylations of nonconjugated aldehydes and ketones promoted by Ti<sup>III</sup> (GP8):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of carbonyl compound (1 mmol) in THF (1 mL) was added. Subsequently, prenyl halide (2 mmol) in THF (1 mL) was slowly added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Products 76, 77, and 80–83 and 89 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spec-

troscopic techniques. Yields obtained are reported in Scheme 9 and Scheme 13, and in Table 6.

**General procedure for Barbier-type prenylations of nonconjugated aldehydes catalyzed by Ti<sup>III</sup> (GP9):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of carbonyl compound (1 mmol) and 2,4,6-collidine (7 mmol) in THF (2 mL), and Me<sub>3</sub>SiCl (4 mmol) were added. Subsequently, prenyl halide (2 mmol) was slowly added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Products 76, 77, 82, and 83 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 7. In some experiments, trimethylsilyl derivatives were observed. In these cases, the residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu<sub>4</sub>NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed, thus obtaining the corresponding homoallylic alcohols.

**General procedure for Barbier-type prenylations of conjugated aldehydes promoted by Ti<sup>III</sup> (GP10):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (2.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of carbonyl compound (1 mmol) and prenyl halide (2 mmol) in THF (2 mL) was slowly added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Products 84–88 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 6.

**General procedure for Barbier-type prenylations of conjugated aldehydes catalyzed by Ti<sup>III</sup> (GP11):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol) and Me<sub>3</sub>SiCl (4 mmol) were added. Subsequently, a solution of carbonyl compound (1 mmol) and prenyl halide (2 mmol) in THF (2 mL) was slowly added over a period of 1 h and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. Products 84 and 88 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields obtained are reported in Table 7. In some experiments, trimethylsilyl derivatives were observed. In these cases, the residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu<sub>4</sub>NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed, thus obtaining the corresponding homoallylic alcohols.

**Ti-catalyzed chemospecific coupling of prenyl bromide (74) with 2,5-dimethoxybenzaldehyde (79) in the presence of decanal (2):** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] (299 mg, 1.2 mmol) and Mn dust (264 mg, 4.81 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at RT until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of 2 (94 mg, 0.60 mmol), 79 (100 mg, 0.60 mmol), and 74 (90 mg, 0.60 mmol) in THF (2 mL) was slowly added and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and the solvent was removed. Prenylation product 88 (82% yield) and unchanged decanal were isolated by flash chromatography (hexane/EtOAc, 8:2).

**Preparation of compound 76:** Following GP8 and GP9, compound 76 was obtained as a pale yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.26 (brs, 16H), 0.89 ppm (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 135.2 (C), 120.3 (CH), 71.8 (CH), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 25.9

(CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>), 14.2 ppm (CH<sub>2</sub>); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 249.2194; found: 249.2196.

**Preparation of compound 80 (9:1 mixture of diastereomers):** Following GP8, compound 80 was obtained as a colorless oil. Only signals for the major isomer are described; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.22 (m, 5H), 5.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.70 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.27 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 144.7 (C), 135.2 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 126.3 (CH), 120.2 (CH), 76.1 (CH), 45.3 (CH), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 16.4 ppm (CH<sub>3</sub>); MS (70 eV): *m/z* (%): 204 (5) [M]<sup>+</sup>, 186 (5), 171 (4), 143 (8), 135 (47), 117 (48), 106 (93), 91 (94), 81 (84), 70 (100).

**Preparation of compound 82 (7:3 mixture of diastereomers):** Following GP8 and GP9, compound 82 was obtained as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 5.16 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.20–1.90 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.50–1.06 (m, 4H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) 0.90 ppm (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)\*; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 135.3 (C)\*, 131.3 (C), 124.9 (CH), 120.3 (CH)\*, 120.3 (CH), 69.9 (CH), 69.5 (CH)\*, 44.5 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>)\*, 38.0 (CH<sub>2</sub>)\*, 37.1 (CH<sub>2</sub>)\*, 36.9 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>)\*, 26.0 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>)\*, 25.5 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>)\*, 18.1 (CH<sub>3</sub>)\*, 17.7 ppm (CH<sub>3</sub>) (signals with asterisk correspond to the minor diastereomer); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O [M-H]<sup>+</sup>: 223.2061; found: 223.2065.

**Preparation of compound 83 (1:1 mixture of diastereomers):** Following GP8 and GP9, compound 83 was obtained as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 5.81 (dd, *J* = 10.8, 2 Hz, 1H), 5.09 (m, 2H), 3.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.10–1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.50–1.10 (m, 4H), 1.00 (s, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 145.5 (CH), 131.1 (C), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 113.3 (CH<sub>2</sub>), 76.0 (CH), 75.6 (CH), 41.7 (C), 41.5 (C), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 17.6 ppm (CH<sub>3</sub>) (some carbon signals were not observed); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O [M-H]<sup>+</sup>: 223.2061; found: 223.2065.

**Preparation of compound 84:** Following GP10 and GP11, compound 84 was obtained as a pale yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 5.21 (d, *J* = 8.5, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.36 (ddd, *J* = 14.1, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.60 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz; DEPT): δ = 145.3 (C), 138.5 (C), 134.9 (C), 127.4 (CH), 124.5 (CH), 119.9 (CH), 68.6 (CH), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 16.7 ppm (CH<sub>3</sub>); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 245.1881; found: 245.1876.

**Preparation of compound 85:** Following GP10, compound 85 was obtained as a pale yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 14.7, 9.4, 5.3 Hz, 1H), 2.14 (brd, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.97–1.91 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.63–1.38 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.95 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 139.6 (C), 134.5 (C), 131.4 (C), 121.9 (CH), 71.1 (CH), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (C), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 18.1 ppm (CH<sub>3</sub>); IR (film) ν<sub>max</sub> = 3447, 2927 cm<sup>-1</sup>; HRMS EI: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O [M]<sup>+</sup>: 222.1984; found: 222.1986.

**Preparation of compound 86:** Following GP10, compound 86 was obtained as a pale yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.43 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.43–2.08 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.83 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 149.9 (C), 134.5 (C), 120.3 (CH), 117.7 (CH), 74.4 (CH), 42.3 (CH), 41.1 (CH), 37.8 (C), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 18.0 ppm (CH<sub>3</sub>); MS (70 eV): *m/z* (%): 202 (32) [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 187 (12), 159 (30), 151 (62), 131 (46), 117 (75), 105 (76), 91 (100).

**Preparation of compound 87 (1:1 mixture of diastereoisomers):** Following GP10, compound 87 was obtained as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.66 (brs, 1H), 5.10 (br t, *J* = 10 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.93 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 1.73–2.24 (m, 9H), 1.71 (s, 6H), 1.62 ppm (s, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 149.9 (C), 149.8 (C), 139.4 (C), 139.2 (C), 134.97 (C), 134.8 (C), 122.7 (CH), 121.7 (CH), 120.3 (CH), 120.1 (CH), 108.6 (CH<sub>2</sub>), 75.7 (CH), 75.5 (CH), 41.4 (CH), 41.2 (CH), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 ppm (CH<sub>3</sub>) (two carbon signals were not observed); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 243.1724; found: 243.1724.

**Preparation of compound 88:** Following GP10 and GP11, compound 88 was obtained as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 6.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.60 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz; DEPT): δ = 153.8 (C), 150.6 (C), 134.7 (C), 133.6 (C), 120.5 (CH), 112.9 (CH), 112.4 (CH), 111.4 (CH), 70.3 (CH), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 17.9 ppm (CH<sub>3</sub>); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 259.1412; found: 259.1407.

**Barbier type α-prenylation of conjugated aldehyde 79 catalyzed by the Bräntzinger's complex 52:** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of commercial complex 52 (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (7 mmol) and Me<sub>2</sub>SiCl (4 mmol) were added. Subsequently, a solution of 79 (1 mmol) and 74 (2 mmol) in THF (2 mL) was slowly added over a period of 1 h and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. The residue was solved in THF (20 mL) and stirred with Bu<sub>4</sub>NF (10 mmol) for 2 h. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with brine, and dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc, 8:2) yielding product (–)-88 (21% yield, 29% ee).<sup>147</sup>

**Preparation of aldehyde 93:** A sample of MnO<sub>2</sub> (188 mg, 2.16 mmol) was added to a solution of (*E*)-4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl benzoate (150 mg, 0.72 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), and the mixture was stirred for 8 h at RT. Then, the solution was filtered and the solvent was removed. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 8:2) to yield aldehyde 93 (147 mg, 100%) as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.47 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 6.22 (dt, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 1.85 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 194.2 (C), 166.2 (C), 145.8 (CH), 140.6 (C), 133.4 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 9.6 ppm (CH<sub>3</sub>).

**Ti-catalyzed prenylation of 93:** Following the general procedure GP11, alcohol 94 was obtained (84 mg, 63%) as a colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.09 (dd, *J* = 10, 1.2 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 5.77 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.68 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.6 (C), 143.1 (C), 135.4 (C), 132.9 (CH), 130.5 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 119.7 (CH), 119.5 (CH), 76.3 (CH), 61.5 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 12.6 ppm (CH<sub>3</sub>); HRMS FAB: *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 297.1469; found: *m/z* 297.1463.

**Synthesis of rosidirol (90):** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160 mg, 1.16 mmol) was added to a solution of alcohol 94 (84 mg, 0.3 mmol) in MeOH (5 mL), and the mixture was stirred for 24 h at RT. Then, AcOEt was added and the mixture was washed with water, dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and the solvent was removed. The crude was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 1:1) to yield rosidirol (90)<sup>151</sup> (38 mg, 73%).

**Ti-catalyzed prenylation of 95:** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of [TiCl<sub>4</sub>Cp<sub>2</sub>] (27 mg, 0.11 mmol) and Mn dust (239 mg, 4.35 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, a solution of aldehyde 95 (150 mg, 0.54 mmol), 2,4,6-collidine (527 mg, 4.35 mmol), and 74 (162 mg, 1.09 mmol) in THF (2 mL), and Me<sub>2</sub>SiCl (232 mg, 2.14 mmol) were simultaneously added and the solution was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic

layer was washed with brine and dried (anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc, 7:3) to give **96** (153 mg, 72 %).

**Synthesis of aldehyde 97:** Dess-Martin periodinane (771 mg, 1.82 mmol) was added to a solution of *trans,trans*-farnesol (200 mg, 0.909 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL). The suspension was stirred for 4 h at RT. Then, the solvent was partially removed,  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) was added and the mixture was washed with a 1:1 mixture of saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  and 10 %  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and dried (anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc, 85:15) to give **97** (164 mg, 82 %) as a colorless oil.

**Ti-catalyzed "head to head" coupling between 97 and 98.** **Synthesis of 92:** Strictly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of  $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$  (23 mg, 0.09 mmol) and Mn dust (198 mg, 3.6 mmol) under an Ar atmosphere and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). Then, 2,4,6-collidine (436 mg, 3.6 mmol) in THF (1 mL) and  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (232 mg, 2.14 mmol) were simultaneously added. Subsequently, a solution of **97** (100 mg, 0.45 mmol) and commercial **98** (217 mg, 0.9 mmol) in THF (2 mL) were slowly added and the mixture was stirred for 6 h. The reaction was then quenched with saturated  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried (anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc, 8:2) to give **92** (145 mg, 76 %) as a colorless oil.

### Acknowledgements

We thank the Spanish Ministry of Education and Science (MEC) (projects CTQ2005-08402 and "Factoría de Cristalización, Consolider-Ingenio-2010") and the "Junta de Andalucía" (JA) (project P05-FQM-1111 and aids to the group FOM339) for financial support. R.E.E. thanks MEC for her fellowship. J.J. thanks MEC and the University of Granada for his "Juan de la Cierva" contract. N.F. and M.P. thank JA for their fellowships. D.C.L. thanks CSIC-EU for his BP postdoctoral research contract. We thank our English colleague Dr. J. Trout for revising our English text.

[1] P. Barbier, *Compt. Rend.* **1899**, *128*, 110–111.

[2] a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., Wiley, New York, **2001**, p. 1210; b) M. B. Smith, *Organic Synthesis*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, **2002**, pp. 580–581.

[3] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B*, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum, New York, **2001**, p. 458; b) C. Blomberg, F. A. Hartog, *Synthesis* **1977**, 18–30.

[4] Allylation reactions not only form C–C bonds, but also incorporate into products a new double bond that can be subsequently functionalized.

[5] For a list of metals capable of promoting Barbier-type allylations, see: R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **1999**, pp. 1126–1133.

[6] For an excellent review of Cr-based C–C bond-forming methods, including Nozaki–Hiyama–Kishi reactions, see: a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991–1045; for a recent review of asymmetric Nozaki–Hiyama–Kishi reactions, see: b) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407–2424.

[7] For a review of  $\text{SmI}_2$  chemistry, including the samarium Barbier reaction, see: a) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372; for detailed mechanistic aspects of this reaction, see: b) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *Synlett* **1992**, 943–961.

[8] For a recent review of Ti-based enantioselective synthesis, see: D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126–2208.

[9] For a recent overview of synthesis and reactivity of allyltitanium derivatives, see: J. Szymoniak, C. Moise in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* (Ed.: I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 451–474.

[10] Bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride, generated in situ by stirring commercial  $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$  with Zn or Mn dust in THF, exists as an equilibrium mixture of the monomer  $[\text{TiClCp}_2]$  and the dinuclear species  $[\text{TiClCp}_2]_2$ ; see: a) R. J. Enemark, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864; b) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2095–2098; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044; c) A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371; for clarity's sake we usually represent this complex as  $[\text{TiClCp}_2]$ , except in the case in which the dimer character of the species involved is relevant (see Scheme 7 and related discussion).

[11] For protic titanocene-regenerating agents, see: a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107–109; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Commun.* **1998**, 2143–2144; c) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859. For aprotic ones, see: d) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938.

[12] A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628–2629.

[13] For selected reports on epoxide openings promoted by stoichiometric  $[\text{TiClCp}_2]$ , see: a) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997, and references therein; b) A. Fernández-Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual-Coca, A. Ramos-Silvo, R. Rubio-González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607–609; c) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566–2571; d) D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4316–4318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4220–4222; e) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5648–5652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526; for selected reports on titanocene-catalyzed epoxide openings, see reference [11] and: f) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3112–3114; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909–2910; g) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3341–3343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206–3208; h) A. Gansäuer, B. Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3815–3818; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687–3690; i) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; j) A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983–4990; k) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803–5806; l) J. Friedrich, M. Dolg, A. Gansäuer, D. Geich-Gimbel, T. Lauterbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071–7077; m) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8272; n) J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921.

[14] For pinacol couplings promoted by stoichiometric  $[\text{TiClCp}_2]$ , see: a) Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717–5718; for titanocene(III)-catalyzed pinacol couplings, see: b) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457–458; c) A. Gansäuer, D. Bauer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070–2071; d) A. Gansäuer, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673–2676; e) T. Hirao, B. Hatano, M. Asahara, Y. Muruguma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247–5248; f) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125–131.

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

[16] a) J. D. Parrish, D. R. Sheldon, R. D. Little, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3615–3617; b) L. Sgreccia, M. Brandini, S. Morganti, A. Quintavalla, A. Umami-Ronchi, P. G. Cozzi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3191–3197; c) R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616–1619.

- [17] A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. Echavarren, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7625–7629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515–7519.
- [18] For pertinent reviews, see: a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771–2788; b) A. Gansäuer, M. Pierobon in *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 207–220; c) A. Gansäuer, B. Rinker, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7017–7026; d) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465–475; e) A. Gansäuer, B. Rinker in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* (Ed.: I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 435–450; f) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5714–5731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573; g) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, B. Bazdi, J. E. Oltra, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23–35; h) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–91; i) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piester, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52.
- [19] M. W. Rathke, P. Weipert in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 277–299.
- [20] G. Cahiez, P. Y. Chavant, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7373–7376.
- [21] Additionally, we performed a control experiment in the absence of titanium by treating benzaldehyde with allyl bromide and Mn dust in THF at RT, in which we recovered the starting aldehyde unchanged, thus confirming that under our conditions Mn dust does not promote Barbier-type allylations.
- [22] All yields reported in this paper refer to isolated products.
- [23] In analogy with that which occurs with  $\text{SmI}_2$  (see ref. [7b]), the reaction between  $[\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}(\text{Cp})_2]$  and an allylic halide presumably leads first to  $[\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}(\text{X})\text{Cp}_2]$  (X = Cl or Br) and an allylic radical. In this way, high concentrations of allylic radicals might facilitate radical-radical homocouplings leading to Wurtz-type byproducts, with the consequent fall in the yield of the desired carbonyl allylation product.
- [24] L. Yu-Ran, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press, Boca Raton, **2003**.
- [25] For an excellent overview of the use of organometallic species in organic synthesis, see: a) L. S. Hege, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books, Sausalito, **1999**; for recent overviews on organometallic catalysis, see: b) *Multimetallic Catalysts in Organic Synthesis* (Eds.: M. Shibasaki, Y. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) *Catalysts for Fine Chemical Synthesis. Metal Catalysed Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions, Vol. 3* (Eds.: S. M. Roberts, J. Xiao, J. Whittall, T. E. Pickett), Wiley, New York, **2004**.
- [26] It should be noted that both the excess of Mn and 2,4,6-collidine can be recovered at the end of the experiments by filtering and simple acid-base extraction respectively. Subsequently, both recovered collidine and Mn dust can be employed in further experiments.
- [27] S. Jana, C. Guin, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6575–6577.
- [28] For the yields obtained in the allylation of aldehydes **16–21** and ketones **28–34** promoted by stoichiometric proportions of  $[\text{TiClCp}_2]$ , see Supporting Information.
- [29] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181.
- [30] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
- [31] M. Gaudemar, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1689–1691.
- [32] L. A. Paquette, P. C. Lobben, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5604–5616.
- [33] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, B. Wenderoth, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441–1454.
- [34] L. Zhao, D. J. Burnell, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291–3294.
- [35] For an interesting discussion on the rearrangement of cyclopropane substituted ketyl radicals, see: J. P. Stevenson, F. J. Woodward, J. M. Tanko, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4271–4281.
- [36] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [37] For a Nobel Lecture on this topic, see: a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; for recent reviews highlighting the growing impact of asymmetric catalysis, see: b) B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 59–72; c) T. Ooi, K. Maruoka, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 77–86; for recent reviews on enantioselective radical processes, see: d) M. P. Sibi, S. Manyem, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263–3295; e) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7280–7286.
- [38] A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531–542.
- [39] The absolute *S* configuration of (–)-**25** was tentatively assigned by comparing its optical rotation with those of (*R*)-(+)-1-phenyl-but-3-en-1-ol, (*R*)-(+)-1-(3-methoxyphenyl)-but-3-en-1-ol, and (*R*)-(+)-1-(4-methoxyphenyl)-but-3-en-1-ol; see: A. V. Malkov, P. Ramírez-López, L. Biedermannová, L. Ruliek, L. Dufková, M. Kotora, F. Zhu, P. Kočovský, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341–5348.
- [40] Enantiomeric excess was roughly determined with the aid of chiral lanthanide NMR shift reagents; see: L. M. Sweeting, D. C. Crans, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2273–2276.
- [41] W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. C. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4109–4117.
- [42] a) M. T. Reetz, M. Sauerwald, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2292–2295; b) A. Kasatkin, T. Nakagawa, S. Okamoto, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881–3882, and references therein.
- [43] Equatorial methyl groups of products **56** (1.20 ppm) and **62** (1.24 ppm) came into resonance at lower fields than axial methyl groups of the respective isomers **73** (1.13 ppm) and **67** (1.10 ppm). Moreover, equatorial alcohols **73** and **67** showed higher polarity than axial alcohols **56** and **62**.
- [44] Intramolecular additions of radicals to carbonyl groups generally are unfavourable, reversible processes. Nevertheless, carbonyl coordination with  $\text{Ti}^{\text{III}}$  makes the process relatively fast and irreversible. For an interesting discussion on this subject, see: A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973–9982.
- [45] In this experiment we used an stoichiometric proportion of  $[\text{TiClCp}_2]$  to facilitate allylic radical trapping by this reagent.
- [46] a) For an overview on the hard-soft acid-base theory, see reference [2b] pp. 84–93; for seminal works on this item, see: b) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539; c) R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827–1836.
- [47] Enantiomeric excess measured by chiral HPLC.
- [48] For an overview of the chemistry and biosynthesis of terpenoids, see: J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*, Longman Scientific & Technical, Essex, **1994**, pp. 289–359.
- [49] a) B.-S. Guo, W. Doubleday, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4710–4711; b) A. Yanagisawa, S. Habaue, K. Yasue, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130–6141; c) B. Hamann-Gaudinet, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 39–47; d) S. Matsukawa, Y. Funabashi, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1007–1010.
- [50] It is known that prenyl radicals are prone to react at the  $\alpha$ -position; see: S. Yamago, M. Hashidume, J. Yoshida, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6805–6813.
- [51] F. Sato, K. Iida, S. Ijima, H. Moriya, M. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140–1141.
- [52] Activation energies for radical-radical coupling reactions (in which one C–C bond is formed but none is broken) are very low (near to zero for small alkyl radicals); see: T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed., Harper & Row, New York, **1987**, p. 738.
- [53] For previously reported synthesis of rosiridol, see: a) B.-C. Hong, J.-H. Hong, Y.-C. Tsai, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 482–484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 468–470; b) E. Schöttner, K. Simon, M. Friedel, P. G. Jones, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5580–5582.
- [54] a) R. Majima, C. Kuroda, *Acta Phytochim.* **1922**, *1*, 43–65; b) H. J. Brockmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *521*, 1–47.
- [55] S. R. Pulley, B. Czako, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5511–5514.

- [56] E. A. Couladouros, A. T. Strongilos, V. P. Papageorgiou, Z. F. Plyta, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1795–1803, and references therein.
- [57] a) A. Terada, Y. Tanoue, A. Hatada, H. Sakamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 205–213; b) S. Torii, K. Akiyama, H. Yamashita, T. Inokuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 2917–2922; c) K. C. Nicolaou, D. Hepworth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 864–866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 839–841; d) Q. Lu, W. Liu, J. Ding, J. Cai, W. Duan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1375–1378; e) Q. Lu, H. L. Tang, Q. S. Shao, J. C. Cai, *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 172–174.
- [58] a) D. Zhang, C. D. Poulter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1641–1642; b) H.-U. Humpf, N. Berova, K. Nakanishi, M. B. Jarstfer, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3539–3542; c) M. B. Jarstfer, D.-L. Zhang, C. D. Poulter, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8834–8845.
- [59] For a recent overview of asymmetric allylation reactions, see: a) R. W. Hoffman in *Asymmetric Synthesis—The Essentials* (Eds.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 27–31; for a recent report on Ir-catalyzed enantioselective allylations, see: b) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340–6341.
- [60] T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414–12415.
- [61] W. Oroshnik, G. Karmas, R. A. Mallory, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2325–2329.
- [62] S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620–6628.
- [63] R. Guyon, P. Villa, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1375–1384.
- [64] H. C. Aspinall, J. S. Bissett, N. Greeves, D. Levin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 319–321.
- [65] Y. Nagano, A. Orita, J. Otera, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 643–646.
- [66] B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321–5334.
- [67] J. G. Kim, K. W. Waltz, I. F. García, D. Kwiatkowski, J. P. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580–12585.
- [68] S. P. Jong, J. M. Fang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3533–3537.
- [69] G. A. Molander, D. J. St. Jean, Jr., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3861–3865.
- [70] S. Baskaran, I. Islam, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 891–895.
- [71] P. Dionne, B. T. Ngatchat, D. Poirier, *Steroids* **1997**, *62*, 674–681.
- [72] J. Barluenga, I. Pérez-Sánchez, M. G. Suero, E. Rubio, J. Flórez, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7225–7235.
- [73] T. Tsuji, S. Usugi, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 2–3.
- [74] C. Gosmini, Y. Rollin, J. Perichon, C. Wakselman, M. Tordeux, L. Marival, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6027–6034.

Received: October 21, 2008  
Published online: January 21, 2009





## **ANEXO 2**

### **Ti-Catalyzed Transannular Cyclization of Epoxygermacrolides. Synthesis of Antifungal (+)-Tuberiferine and (+)-Dehydrobrachylaenolide.**

Trabajo publicado en la revista "*Tetrahedron*" en el año **2008**, volumen *64*, páginas 11938-11943.







## Ti-catalyzed transannular cyclization of epoxygermacrolides. Synthesis of antifungal (+)-tuberiferine and (+)-dehydrobrachylaenolide

José Justicia, Luis Álvarez de Cienfuegos, Rosa E. Estévez, Miguel Paradás, Ana M. Lasanta, Juan L. Oller, Antonio Rosales, Juan M. Cuerva\*, J. Enrique Oltra\*

Department of Organic Chemistry, University of Granada, Faculty of Sciences, Campus Fuentenueva s/n, E-18071 Granada, Spain

### ARTICLE INFO

*Article history:*  
Received 15 July 2008  
Accepted 19 August 2008  
Available online 24 September 2008

### ABSTRACT

We present a divergent strategy for the stereoselective synthesis of both eudesmanolides (+)-tuberiferine and (+)-brachylaenolide starting from the accessible germacrolide (+)-costunolide. The key steps of these syntheses are the Ti-catalyzed transannular cyclization of a 1,4-epoxygermacrolide in the presence or absence of water, respectively. The catalytic cycle operating in the presence of water probably involves the reduction of a tertiary radical by H-atom transfer from aquacomplex  $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}(\text{OH}_2)\text{Cl}$ . The catalytic cycle under anhydrous conditions presumably occurs through mixed disproportionation between a tertiary radical and  $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ . Synthetic (+)-tuberiferine and (+)-brachylaenolide displayed an antifungal potency against *Phycomyces blakesleeensis* comparable or even higher than amphotericin B, the gold standard for antifungal therapy.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

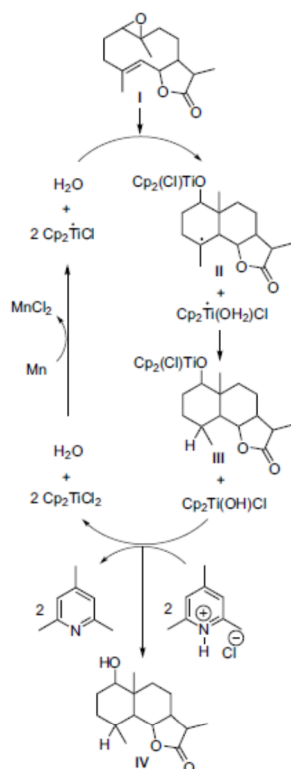
### 1. Introduction

Since the pioneering work by RajanBabu and Nugent on  $\text{Ti}^{\text{III}}$ -promoted homolytic epoxide opening,<sup>1</sup> bicyclopentadienyl titanium chloride<sup>2</sup> ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ ) has become a formidable tool in organic synthesis,<sup>3</sup> especially after the catalytic version developed by Gansäuer et al., who used 2,4,6-collidine hydrochloride as titanocene-regenerating agent.<sup>4</sup> Subsequently we developed an alternative, non-protic titanocene-regenerating agent, the couple  $\text{Me}_3\text{SiCl}/2,4,6\text{-collidine}$ , which in situ presumably forms *N*-(trimethylsilyl)-collidinium chloride, the actual titanocene-regenerating reagent.<sup>5</sup> Ti-catalyzed homolytic epoxide opening has proven to be one of the most convenient procedures to initiate radical cascade cyclizations, which have been intensively exploited for the straightforward synthesis of terpenoids, including monoterpenoids such as karahanaenone,<sup>6</sup> sesquiterpenoids such as *trans*-4(11),8-daucadiene,<sup>6</sup> isodrimenediol,<sup>7</sup> 3 $\beta$ -hydroxydihydroconfertifolin<sup>7</sup> and (–)- $\alpha$ -ambrinol,<sup>8</sup> diterpenoids such as 3 $\beta$ -hydroxymanool,<sup>9</sup> rostratone,<sup>10</sup> barekoxide,<sup>6</sup> laukarlaool<sup>6</sup> and sclareol oxide,<sup>11</sup> meroterpenoids such as zonarone and zonarol,<sup>12</sup> and triterpenoids such as 3 $\beta$ -hydroxymalabarica-14(26),17E,21-triene<sup>9</sup> and achilleol A.<sup>13</sup> In contrast, Ti-catalyzed epoxide opening has been scarcely applied to achieve radical transannular cyclizations.<sup>5,14</sup>

The transannular cyclization of medium-sized rings contributes to the enhancement of molecular rigidity and structural complexity,

two properties often associated with biological activity in small molecules.<sup>15</sup> Therefore, we decided to explore the transannular cyclization of the 10-membered ring of germacrolides, sesquiterpene lactones with a germacrane skeleton.<sup>16</sup> We first assayed the cationic cyclization of germacrolides, 1,10-epoxygermacrolides and 4,5-epoxygermacrolides initiated by Brønsted and Lewis acids.<sup>14a,17</sup> Thus, we obtained mixtures of isomeric eudesmanolides<sup>14a,17b</sup> (sesquiterpene lactones with an eudesmane skeleton),<sup>16</sup> oxidized eudesmanolides<sup>17a</sup> or ring-contraction products,<sup>17c</sup> depending on the nature of the substrate and the acid employed. We subsequently began the study of radical cyclizations of 1,10-epoxygermacrolides catalyzed by  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .<sup>5,14a</sup> Thus, we unexpectedly found that water exerted a dramatic effect on the termination step of the radical cyclization process. In fact, whereas under anhydrous conditions an eudesmanolide with an exocyclic double bond was selectively obtained, in the presence of water the corresponding reduction product was only formed.<sup>5,14a</sup> As at that time the reduction of a free radical by hydrogen-atom transfer from water seemed counterintuitive, the water effect observed was explained via trapping of a tertiary radical by a  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  species and subsequent hydrolysis of the organometallic alkyl- $\text{Ti}^{\text{IV}}$  intermediate formed.<sup>5</sup> Nevertheless, we have recently found that, possibly due to steric factors, tertiary radicals are not trapped by  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  under the conditions employed.<sup>14b</sup> Moreover, we have provided theoretical and experimental evidence supporting the idea that free radicals can be effectively reduced by hydrogen-atom transfer from the aquacomplex  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{OH}_2)\text{Cl}$ .<sup>14b</sup> Therefore, the catalytic cycle originally postulated<sup>5</sup> should be modified as depicted in Scheme 1.

\* Corresponding authors. Tel.: +34 958248091; fax: +34 958248437.  
E-mail addresses: [jmcuerva@ugr.es](mailto:jmcuerva@ugr.es) (J.M. Cuerva), [joltra@ugr.es](mailto:joltra@ugr.es) (J.E. Oltra).



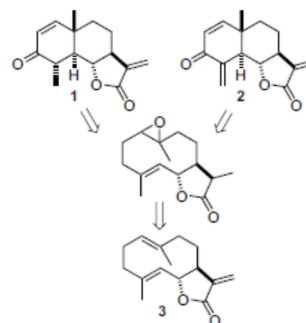
**Scheme 1.** Revised catalytic cycle for  $Ti^{III}$ -catalyzed transannular cyclization of 1,10-epoxygermacrolides in the presence of water.

Natural product synthesis constitutes one of the most demanding tests to prove the utility of novel synthetic methods. Therefore, once we were confident about the possibility of controlling the termination step of Ti-catalyzed transannular cyclizations of epoxygermacrolides, by means of the water effect observed, we decided taking advantage of this phenomenon for the straightforward synthesis of potentially antifungal (vide infra) eudesmanolides scarce in nature. As target molecules we chose (+)-tuberiferine (**1**), a metabolite from the plant *Sonchus tuberosus*,<sup>18</sup> and (+)-dehydrobrachylaenolide (**2**), isolated from the roots of *Brachylaena transvaalensis*.<sup>19</sup>

## 2. Results and discussion

To the best of our knowledge, synthetic procedures previously reported for the preparation of tuberiferin (**1**)<sup>20</sup> and dehydrobrachylaenolide (**2**)<sup>21</sup> are restricted to chemical transformations of other eudesmanolides. In contrast, our retrosynthetic analysis for both products (Scheme 2) converged to the germacrolide (+)-costunolide (**3**), which can be obtained in (multi)gram quantities from the commercially available extract *Costus Resinoid*.<sup>22</sup>

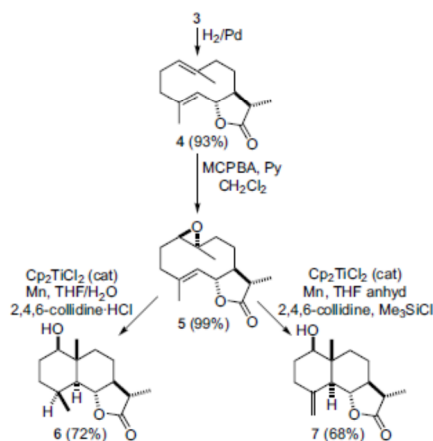
Therefore, the synthesis began with the selective reduction of the conjugated double bond of **3** to avoid potential complications with a reactive Michael-acceptor system. This double bond can easily be restored at the end of the synthetic sequence. Thus, catalytic hydrogenation of **3** by our previously described procedure<sup>22</sup> took place regio- and stereoselectively, giving a 93% yield of (+)-11 $\beta$ ,13-dihydrocostunolide (**4**) (Scheme 3).



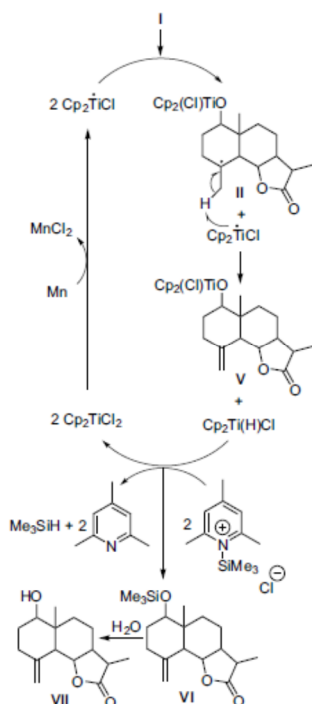
**Scheme 2.** Convergent retrosynthetic analysis from **1** and **2** to **3**.

Selective oxidation of **4** with *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA) in the presence of pyridine provided an excellent yield (99%) of epoxide **5**.<sup>14a</sup> At this point we took advantage of the different behaviour of the  $Ti(III)$ -catalyzed cyclization of epoxygermacrolide **5** in the presence or absence of water. Thus, the key intermediate **6** was prepared in 72% yield by stirring epoxide **5** with a sub-stoichiometric amount of  $Cp_2TiCl_2$  (0.2 mmol), Mn dust (7 mmol),  $H_2O$  (5 mmol), 2,4,6-collidine (5 mmol) and 2,4,6-collidine hydrochloride (5 mmol) in THF. On the other hand, treatment of **5** with  $Cp_2TiCl_2$  (0.2 mmol), Mn (7 mmol), 2,4,6-collidine (7 mmol) and trimethylsilyl chloride (4 mmol) in anhyd THF gave exocyclic alkene **7** (68% yield). Its physical properties, including optical rotation and NMR data, matched those described for natural (+)-11 $\beta$ ,13-dihydroreynosin isolated from the plant *Michelia compressa*,<sup>24</sup> supporting the usefulness of our procedure for the stereoselective synthesis of natural eudesmanolides.

It is obvious that transannular cyclization of **5** to **7**, catalyzed by  $Cp_2TiCl_2$  under anhydrous conditions, cannot be explained by the water-based catalytic cycle depicted in Scheme 1. We have recently demonstrated that, under anhydrous conditions, tertiary radicals are transformed into alkenes by a mixed disproportionation process promoted by  $Cp_2TiCl_2$ .<sup>14b</sup> In this scenario, anhydrous Ti-catalyzed cyclization of 1,10-epoxygermacrolides (such as model compound **1**) to eudesmanolides with an exocyclic double bond (such as model **VII**) can be rationalized by the catalytic cycle depicted in Scheme 4.



**Scheme 3.**  $Ti^{III}$ -catalyzed synthesis of intermediates **6** and **7**.

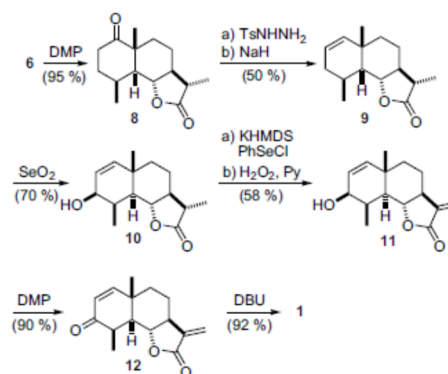


**Scheme 4.** Hypothetical catalytic cycle for  $Ti^{III}$ -catalyzed transannular cyclization of 1,10-epoxygermacrolides under anhydrous conditions.

Moreover, the high regioselectivity observed for the formation of exocyclic alkene **7** suggest that hydrogen-atom abstraction by the bulky  $Cp_2TiCl$  species from the methyl group of a tertiary radical such as **II** is much faster than from the methylene or the methyne groups located at the  $\alpha$ -positions of the carbon-centred free radical. At the moment, we do not know what are the factors responsible for these different reaction rates.

Intermediate **6** was subsequently transformed into (+)-tuberiferine (**1**) in a sequence of seven steps (Scheme 5). Oxidation of secondary alcohol **6** with Dess–Martin periodinane (DMP) yielded the corresponding ketone **8** (95%). At this point, we chose the Shapiro elimination of the tosylhydrazone derived from **8** to form the  $\Delta^{1,2}$  double bond characteristic of tuberiferine. In this way, we obtained the desired alkene **9** in 50% yield (two steps). Subsequent allylic oxidation of **9** provided a 70% yield of pseudo-equatorial alcohol **10**. The C-11–C-13 double bond was then restored in a one-pot reaction applying a slight modification of the selenium-based, two-step protocol described by Grieco and Nishizawa.<sup>23</sup> Thus, we obtained a 58% yield of conjugated lactone **11**.<sup>25</sup> Oxidation of alcohol **11** with DMP provided conjugated ketone **12** (90% yield). Finally, base-catalyzed epimerization of the methyl group at C-4 led to the target molecule (+)-tuberiferine (**1**) (92%). Physical and spectroscopic data, including optical rotation, of synthetic **1** were in agreement with those described for the natural product.<sup>18</sup> Thus, we completed the synthesis of **1** from **3** in 10 steps and an 11% overall yield.

The synthesis of (+)-dehydrobrachylaenolide (**2**), from the key intermediate **7** (Scheme 6), was performed using a synthetic sequence closely related to that employed for the synthesis of **1**. Thus, DMP-based oxidation of **7** gave an 89% yield of ketone **13**. Interestingly, the Shapiro reaction of **13** gave the expected diene **14**



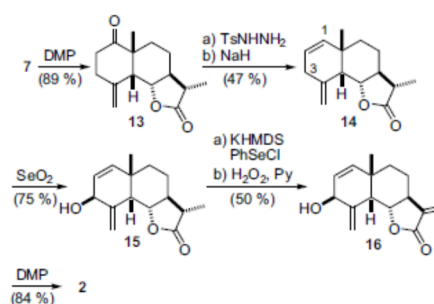
**Scheme 5.** Synthesis of (+)-tuberiferine (**1**).

(47%) without apparent isomerization of the exocyclic double bond. Allylic oxidation of the doubly activated C-3 position of **14** yielded allylic alcohol **15** (75%). Subsequently, the modified Grieco's protocol provided a moderate 50% yield of conjugated lactone **16**. This lactone is the C-3 epimer of (+)-brachylaenolide isolated from *B. transvaalensis*.<sup>19</sup> In natural brachylaenolide H-3 resonates at 4.72 ppm whereas H-3 of **16** appears at 4.43 ppm. Finally, oxidation of alcohol **16** with DMP yielded the second target molecule, (+)-dehydrobrachylaenolide (**2**). Physical and spectroscopic data of synthetic **2**, including optical rotation, were in agreement with those described for the natural product.<sup>19</sup> Thus, we completed the synthesis of **2** from **3** in nine steps and an 8% overall yield.

Divergent stereoselective synthesis of both eudesmanolides (+)-tuberiferine (**1**) and (+)-dehydrobrachylaenolide (**2**) from germacrolide **3** highlights the synthetic utility of Ti-catalyzed radical transannular cyclizations of 1,10-epoxygermacrolides.

### 3. Antifungal activity of (+)-tuberiferine (**1**) and (+)-dehydrobrachylaenolide (**2**)

In the last decades, a considerable increase of fungal infections has been observed worldwide, with special incidence of opportunistic infections in immunodeficient patients and individuals infected by multidrug-resistant fungal strains.<sup>26</sup> Therefore, the development of novel, more effective antifungal drugs is desirable.<sup>26</sup> In this context, Oltra et al. observed that sesquiterpene lactones require a relatively low polarity and, at least, one Michael-acceptor system to display antifungal activity.<sup>27</sup> As both sesquiterpene lactones **1** and **2** fitted these requirements, we decided to check their



**Scheme 6.** Synthesis of (+)-dehydrobrachylaenolide (**2**).

potential antifungal properties. For this purpose, we chose *Phycomyces blakesleeanus*, a filamentous fungus the metabolites of which were previously analyzed in our laboratory.<sup>28</sup> *Phycomyces* was incubated in minimal medium<sup>29</sup> (control experiment) and in minimal media supplemented with different concentrations of (+)-tuberiferine (**1**), (+)-brachylaenolide (**2**) and a reference antifungal drug, amphotericin B, which is considered the 'gold standard' for antifungal therapy.<sup>26</sup> At the end of the incubation period (7 days), mycelia were filtered off from culture broths, lyophilized and weighted. Comparison of the biomass weights of mycelia from cultures containing antifungal products with that of the control experiment allowed the determination of the concentration required to achieve a 50% of fungal growth inhibition (GI<sub>50</sub>). Thus, we determined the following values: GI<sub>50</sub>=12 µg/mL for amphotericin B, GI<sub>50</sub>=12 µg/mL for (+)-tuberiferine and GI<sub>50</sub>=6 µg/mL for (+)-brachylaenolide. Despite of a more in-depth antifungal analysis is obviously needed; the above values indicate that, at least for *P. blakesleeanus*, lactones **1** and **2** have an antifungal potency comparable or even higher than amphotericin B.

#### 4. Conclusions

We have developed a divergent procedure for the stereoselective synthesis of the eudesmanolides (+)-tuberiferine (**1**) and (+)-brachylaenolide (**2**), which are scarce in nature, starting from the accessible germacrolide (+)-costunolide (**3**). The key steps of these syntheses were the Ti-catalyzed transannular cyclizations of 1,4-epoxygermacrolide **5** in the presence or absence of water, respectively. The catalytic cycle operating in the presence of water probably involves the reduction of a tertiary radical by H-atom transfer from aquacomplex Cp<sub>2</sub>Ti<sup>III</sup>(OH<sub>2</sub>)Cl. The catalytic cycle under anhydrous conditions presumably occurs through mixed disproportionation between a tertiary radical and Cp<sub>2</sub>Ti<sup>III</sup>Cl. Synthetic (+)-tuberiferine (**1**) and (+)-brachylaenolide (**2**) displayed an antifungal potency against *P. blakesleeanus* comparable or even higher than amphotericin B.

At the moment, we are engaged in the study of Ti-catalyzed transannular cyclizations of 4,5-epoxygermacrolides and in a more in-depth study of the antifungal activity of lactones **1** and **2**.

#### 5. Experimental section

##### 5.1. General details

For all reactions employing titanocene, solvents and additives were thoroughly deoxygenated prior to use. The numbering used corresponds to the germacrane and eudesmane sesquiterpene systems and not to the IUPAC nomenclature.<sup>16</sup> (+)-Costunolide (**3**) can be obtained in (multi)gram quantities from the commercially available extract Costus Resinoid (Pierre Chauvet S.A., Seillans, France) as described elsewhere.<sup>17b</sup> We followed previously described procedures for the preparation of (+)-11β,13-dihydrocostunolide<sup>22</sup> (**4**), (+)-1,10-epoxy-11β,13-dihydrocostunolide<sup>14a</sup> (**5**), and the key intermediates **6** and **7**.<sup>5</sup>

##### 5.2. Synthesis of ketone **8**

Water (100 µL) and Dess–Martin periodinane (DMP) (1.84 g, 4.3 mmol) were added to a solution of compound **6** (900 mg, 3.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125 mL). The mixture was stirred at rt for 1 h, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with a 1:1 mixture (50 mL) of saturated solutions of NaHCO<sub>3</sub> and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, and with brine. The organic layer was dried over anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (*t*-BuOMe) to provide ketone **8** (85 mg, 95%). IR (film) ν<sub>max</sub> 1767, 1703 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.04 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.73

(ddd, *J*=15.6, 11.7, 5.5 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.25 (dt, *J*=15.0, 5.3 Hz, 1H), 2.10–1.75 (m, 5H), 1.60–1.40 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (d, *J*=7.7 Hz, 3H), 1.21 (d, *J*=5.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ 214.2 (C), 179.2 (C), 79.4 (CH), 52.9 (CH), 49.9 (CH), 41.6 (CH), 36.9 (C), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (FABMS): *m/z* 273.1460 [M+Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na: 273.1466.

##### 5.3. Synthesis of alkene **9**

A sample of *p*-toluenesulfonyl hydrazide (290 mg, 1.85 mmol) was added to a solution of **8** (420 mg, 1.68 mmol) in MeOH (10 mL). The mixture was stirred under reflux for 30 min and at 25 °C for 14 h. The solvent was then removed and the residue dissolved in *t*-BuOMe and washed with brine. The organic layer was dried with anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed to give the hydrazone intermediate. To this intermediate (130 mg, 0.36 mmol) dissolved in anhyd toluene (28 mL), NaH (260 mg, 10.8 mmol) was added under an argon atmosphere. The mixture was stirred at 90 °C for 2 h, diluted with *t*-BuOMe (50 mL) and washed with brine. The organic layer was dried over anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solvent was removed and the residue was submitted to flash chromatography (*t*-BuOMe/hexane 1:4) to give alkene **9** (50 mg, 50% after two steps). IR (film) ν<sub>max</sub> 2936, 1768 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.04 (s, 2H), 4.01 (dd, *J*=11.5, 9.7 Hz, 1H), 2.40–1.20 (m, 10H), 1.19 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (d, *J*=6.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ 179.8 (C), 136.9 (CH), 123.4 (CH), 80.2 (CH), 54.1 (CH), 49.2 (CH), 41.9 (CH), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (C), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (FABMS): *m/z* 257.1516 [M+Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na: 257.1517.

##### 5.4. Synthesis of alcohol **10**

Under an argon atmosphere, SeO<sub>2</sub> (72 mg, 0.63 mmol) was added to a solution of **9** (50 mg, 0.21 mmol) in anhyd dioxane (10 mL). The mixture was stirred at 100 °C for 3 h, diluted with *t*-BuOMe and washed with brine. The organic layer was dried over anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (*t*-BuOMe/hexane 1:1) to provide alcohol **10** (35 mg, 70%). IR film ν<sub>max</sub> 3418, 1768 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.70 (d, *J*=10 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J*=10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J*=11.1, 10.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.18 (br s, 1H(OH)), 2.01 (dd, *J*=11.7, 4.4 Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70–1.20 (m, 4H), 1.12 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (d, *J*=7.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ 179.9 (C), 140.7 (CH), 124.8 (CH), 79.6 (CH), 69.9 (CH), 54.0 (CH), 44.5 (CH), 41.8 (CH), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (C), 35.7 (CH), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (FABMS): *m/z* 273.1463 [M+Na]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na: 273.1466.

##### 5.5. Synthesis of conjugated lactone **11**

A solution of compound **10** (30 mg, 0.12 mmol) in anhyd THF (3 mL) was cooled until –78 °C under argon. KHMDS (192 mg, 0.48 mmol) was added and the mixture was stirred at –78 °C for 30 min. Then, PhSeCl (93 mg, 0.42 mmol) was added and the mixture was stirred at –78 °C for 2 h. The mixture was diluted with *t*-BuOMe and washed with brine. The organic layer was dried over anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed under vacuum. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) and pyridine (1 mL) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 mL, 30% w/w) were added. The mixture was heated under reflux for 10 min, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with a 10% HCl solution (10 mL) and brine. The organic layer was dried over anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (*t*-BuOMe/hexane 3:7) to afford **11** (17 mg, 58%). IR (film) ν<sub>max</sub> 3423, 1766 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.04 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 5.74 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J*=10.0, 4.2 Hz, 1H),

5.37 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 3.98 (t,  $J=11.0$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 2.55 (tq,  $J=11.1$ , 3.2 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.16 (dd,  $J=11.7$ , 4.4 Hz, 1H), 2.03 (dq,  $J=13.3$ , 3.6 Hz, 1H), 1.53 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (d,  $J=7.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  171.0 (C), 140.6 (CH), 139.9 (C), 124.8 (CH), 116.6 (CH<sub>2</sub>), 79.9 (CH), 69.9 (CH), 51.4 (CH), 45.0 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (C), 35.6 (CH), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (FABMS):  $m/z$  271.1313  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ : 271.1310.

### 5.6. Synthesis of conjugated ketone 12

DMP (103 mg, 0.24 mmol) was added to a solution of **11** (50 mg, 0.20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/10  $\mu\text{L}$ ). The mixture was stirred at rt for 1.5 h, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with a 1:1 mixture (20 mL) of saturated solutions of  $\text{NaHCO}_3$  and  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , and with brine. The organic layer was dried over anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed. The residue was purified by flash chromatography (*t*-BuOMe/hexane 3:2) to afford ketone **12** (45 mg, 90%). IR film  $\nu_{\text{max}}$  1768, 1668  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.78 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 5.43 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J=11.1$  Hz, 1H), 2.86 (quint,  $J=7.5$  Hz, 1H), 2.54 (tq,  $J=14.0$ , 3.1 Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J=11.6$ , 6.4 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.73–1.55 (m, 3H), 1.29 (d,  $J=7.8$  Hz, 3H), 1.23 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  201.3 (C), 170.3 (C), 158.2 (CH), 139.0 (C), 127.1 (CH), 117.4 (CH<sub>2</sub>), 79.0 (CH), 50.5 (CH), 48.6 (CH), 40.2 (CH), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (C), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (FABMS):  $m/z$  269.1156  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ : 269.1153.

### 5.7. Synthesis of (+)-tuberiferine (1)

DBU (0.24 mL) was added to a solution of **12** (40 mg, 0.16 mmol) in anhyd toluene (8 mL) under an argon atmosphere. The mixture was stirred at 60 °C for 1.5 h and at 25 °C for 10 h. The mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with a 10% HCl solution (20 mL) and brine. The organic layer was dried over anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , the solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (*t*-BuOMe/hexane 3:2) to afford **1** (37 mg, 92%). Spectroscopic properties, including IR and NMR data, and optical rotation were in agreement with those previously described for (+)-tuberiferine.<sup>18,20c</sup>

### 5.8. Synthesis of ketone 13

A sample of DMP (920 mg, 2.15 mmol) was added to a solution of **7** (450 mg, 1.8 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (70 mL/50  $\mu\text{L}$ ). The mixture was stirred at rt for 1 h, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with a 1:1 mixture (30 mL) of saturated solutions of  $\text{NaHCO}_3$  and  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , and with brine. The organic layer was dried over anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (*t*-BuOMe) to give ketone **13** (400 mg, 89%). IR film  $\nu_{\text{max}}$  2936, 1782, 1708  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.21 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.12 (t,  $J=10.5$  Hz, 1H), 2.74–2.57 (m, 2H), 2.46–2.30 (m, 4H), 1.95 (dq,  $J=12.9$ , 3.0 Hz, 1H), 1.85 (dt,  $J=14.4$ , 3.2 Hz, 1H), 1.75 (td,  $J=12.9$ , 4.2 Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.47 (td,  $J=12.6$ , 3.8 Hz, 1H), 1.24 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.12 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, DEPT):  $\delta$  212.0 (C), 178.9 (C), 140.8 (C), 112.6 (CH<sub>2</sub>), 78.6 (CH), 52.2 (CH), 51.8 (CH), 50.2 (C), 41.0 (CH), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (FABMS):  $m/z$  271.1307  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ : 271.1310.

### 5.9. Synthesis of diene 14

A sample of *p*-toluenesulfonyl hydrazide (193 mg, 1.23 mmol) was added to a solution of **13** (280 mg, 1.12 mmol) in MeOH (10 mL). The mixture was stirred under reflux for 30 min and, subsequently, at 25 °C for 14 h. The solvent was removed and the residue was dissolved in *t*-BuOMe and washed with brine. The organic layer was

dried with anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed to give the corresponding hydrazone intermediate. NaH (260 mg, 10.8 mmol) was added to this intermediate (130 mg, 0.36 mmol) in anhyd toluene (28 mL) under an argon atmosphere. The mixture was stirred at 90 °C for 2 h, diluted with *t*-BuOMe (50 mL) and washed with brine. The organic layer was dried over anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , the solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (*t*-BuOMe/hexane 1:4) to provide diene **14** (47 mg, 47% after two steps). IR film  $\nu_{\text{max}}$  1770  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.52 (s, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.07 (dd,  $J=10.9$ , 10.4 Hz, 1H), 2.94–2.69 (m, 2H), 2.39 (d,  $J=11.7$  Hz, 1H), 2.34 (dq,  $J=13.6$ , 6.9 Hz, 1H), 1.87–1.43 (m, 5H), 1.22 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.80 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  179.4 (C), 141.4 (C), 137.2 (CH), 123.9 (CH), 109.4 (CH<sub>2</sub>), 79.3 (CH), 52.8 (CH), 52.3 (CH), 41.2 (CH), 39.4 (C), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (FABMS):  $m/z$  255.1358  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ : 255.1361.

### 5.10. Synthesis of alcohol 15

To a solution of **14** (80 mg, 0.34 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL),  $\text{SeO}_2$  (20 mg, 0.17 mmol) and *t*-BuOOH (0.28 mL, 6 M in decane) were added. The mixture was stirred at 25 °C for 4 h, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and washed with brine. The organic layer was dried over anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , the solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (*t*-BuOMe/hexane 1:1) to give alcohol **15** (56 mg, 75%). IR film  $\nu_{\text{max}}$  3421, 1768  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.72 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 5.66 (dd,  $J=9.8$ , 3.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.38 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 4.05 (t,  $J=10.5$  Hz, 1H), 2.66 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H), 2.33 (dq,  $J=13.5$ , 6.8 Hz, 1H), 1.98 (s, 1H(OH)), 1.88–1.50 (m, 5H), 1.20 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  179.3 (C), 145.1 (C), 141.5 (CH), 125.4 (CH), 115.6 (CH<sub>2</sub>), 78.7 (CH), 69.1 (CH), 52.7 (CH), 48.2 (CH), 41.2 (CH), 40.0 (C), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (FABMS):  $m/z$  271.1304  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ : 271.1310.

### 5.11. Synthesis of $\alpha,\beta$ -unsaturated lactone 16

Compound **15** (90 mg, 0.36 mmol) was dissolved in anhyd THF (9 mL) under an argon atmosphere and the solution was cooled at –78 °C. KHMDS (504 mg, 2.52 mmol) was added to this solution and the mixture was stirred at –78 °C for 30 min. Then, PhSeCl (242 mg, 1.26 mmol) was added and the mixture was stirred at –78 °C for 2 h. The mixture was diluted with *t*-BuOMe and washed with brine. The organic layer was dried over anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed under vacuum. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL), and pyridine (1 mL) and  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1 mL, 30% w/w) were added. The mixture was heated under reflux for 10 min, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with a 10% HCl solution (10 mL) and brine. The organic layer was dried over anhyd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , the solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (*t*-BuOMe/hexane 3:7) to afford **16** (45 mg, 50%). IR film  $\nu_{\text{max}}$  3402, 1763  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.09 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J=9.9$  Hz, 1H), 5.70 (dd,  $J=9.9$ , 3.2 Hz, 1H), 5.41 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.43 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 4.05 (t,  $J=10.9$  Hz, 1H), 2.81 (d,  $J=11.1$  Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.75–1.60 (m, 3H), 0.84 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  171.6 (C), 144.8 (C), 141.4 (CH), 139.1 (C), 125.4 (CH), 117.1 (CH<sub>2</sub>), 114.0 (CH<sub>2</sub>), 78.9 (CH), 69.2 (CH), 50.0 (CH), 48.6 (CH), 40.2 (C), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (FABMS)  $m/z$  269.1153  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ : 269.1153.

### 5.12. Synthesis of (+)-dehydrobrachylaenolide (2)

Water (10  $\mu\text{L}$ ) and DMP (72 mg, 0.16 mmol) were added to a solution of compound **16** (30 mg, 0.12 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). The mixture was stirred at rt for 1.5 h, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed

with a 1:1 mixture (10 mL) of saturated solutions of  $\text{NaHCO}_3$  and  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , and with brine. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent removed. The residue was submitted to flash chromatography (*t*-BuOMe/hexane 1:1) to give **2** (25 mg, 84%). Optical rotation,  $^1\text{H}$ , and  $^{13}\text{C}$  NMR data of **2** matched those previously described.<sup>19,21</sup>

### 5.13. Antifungal analysis

Freshly harvested spores of the NRRL1555 wild strain of the filamentous fungus *P. blakesleanus*<sup>28b</sup> were inoculated ( $7 \times 10^5$  spores/L) in several 250 mL Erlenmeyer flasks, each containing 50 mL of sterile minimal medium.<sup>29</sup> Immediately afterwards, THF solutions (1 mL) with different concentrations of products **1** and **2** and amphotericin B were added in order to reach effective concentrations in the media ranging from 100 to 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . The cultures were incubated at 23 °C with orbital shaking (200 rpm), under the light of four 40 W fluorescent lamps, for 7 days. The cultures were then filtered and the mycelia were lyophilized, weighted and compared with a control culture incubated following the same procedure (including THF addition) but without any antifungal agent. All the experiments were performed in duplicate and the results given herein correspond to the arithmetical media of weights measured in each case.

### Acknowledgements

We thank the Spanish Ministry of Education and Science (MEC) (projects CTQ2005-08402) and the 'Junta de Andalucía' (JA) (projects P05-FQM-1111 and P07-FQM.03213 and aids to the group FQM339) for financial support. R.E.E. thanks MEC for her fellowship. J.J. thanks 'Juan de la Cierva' program for his contract. M.P. thanks JA for its fellowship. L.A.C. thanks JA for his postdoctoral research contract.

### References and notes

- (a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562; (b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525–4527; (c) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A.; Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409; (d) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.
- Bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride can be generated in situ by stirring commercial  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  with Zn or Mn dust in THF, where it exists as an equilibrium mixture of the monomer  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  and the dinuclear species  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]_2$ , see: (a) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864; (b) Daasbjerg, K.; Svith, H.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gansäuer, A.; Barchuck, A.; Keller, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041–2044; (c) Gansäuer, A.; Barchuck, A.; Keller, F.; Schmitt, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daasbjerg, K.; Svith, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371. For the sake of clarity, we usually represent this complex herein as  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .
- For pertinent reviews, see: (a) Gansäuer, A.; Blum, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771–2788; (b) 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; (c) Gansäuer, A.; Rinker, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7017–7026; (d) Gansäuer, A.; Narayan, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465–475; (e) Gansäuer, A.; Rinker, B. In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002; pp 435–450; (f) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573; (g) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Bazdi, B.; Oltra, J. E. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23–35; (h) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Oltra, J. E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–91.
- (a) Gansäuer, A.; Blum, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143–2144; (b) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Blum, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103; (c) Gansäuer, A.; Blum, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859.
- Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938.
- Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921.
- Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadaño, A.; González-Coloma, A.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712–718.
- Justicia, J.; Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571–576.
- Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788.
- (a) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293–4296; (b) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8270.
- Gansäuer, A.; Worgull, D.; Justicia, J. *Synthesis* **2006**, 2151–2154.
- Gansäuer, A.; Justicia, J.; Rosales, A.; Worgull, D.; Rinker, B.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115–4127.
- Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793–2796.
- (a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566–2571; (b) Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526.
- Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- For an overview on the biosynthesis and chemistry of terpenes, see: Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J. B. *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*; Longman Scientific & Technical: Essex, 1994; pp 289–359.
- (a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Morales, V.; Álvarez, M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1034–1035; (b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1401–1404; (c) Rosales, A.; Estévez, R. E.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 319–322.
- Bermejo-Barrera, J.; Bretón, J. L.; Fajardo, M.; González, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3475–3476.
- Bohlman, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 647–651.
- (a) Yamakawa, K.; Nishitani, K.; Tominaga, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2829–2832; (b) Grieco, P. A.; Nishizawa, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 582–583; (c) Ando, M.; Wada, T.; Kusaka, H.; Takase, K.; Hirata, N.; Yanagi, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4792–4796.
- Higuchi, Y.; Shimoma, F.; Koyanagi, R.; Suda, K.; Mitsui, T.; Kataoka, T.; Nagai, K.; Ando, M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 588–594.
- Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5461–5469.
- Grieco, P. A.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1717–1720.
- Ogura, M.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 957–961.
- Merkhatuly, N.; Zhokdzhanova, S. K.; Balmagambetova, L. T.; Adekenov, S. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 1345–1346.
- (a) Georgopapadakou, N.; Walsh, T. J. *Science* **1994**, *264*, 371–373; (b) Odds, F. C.; Brown, J. P.; Gow, N. A. R. *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272–279; (c) Abad, M. J.; Ansuategui, M.; Bermejo, P. *ARKIVOC* **2007**, 116–145.
- Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M.; Raslan, D. S.; Saúde, D. A.; Akssira, M. *Fito-terapia* **2000**, *71*, 60–64.
- (a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Poyatos, J. A. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1427–1433; (b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Poyatos, J. A.; Jiménez, D.; Oliver, E. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1491–1496; (c) Weinkove, D.; Poyatos, J. A.; Greiner, H.; Oltra, J. E.; Avalos, J.; Fukshansky, L.; Barrero, A. F.; Cerdá-Olmedo, E. *Fungal Genet. Biol.* **1998**, *25*, 196–203; (d) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Robinson, J.; Burke, P. V.; Jiménez, D.; Oliver, E. *Steroids* **2002**, *67*, 403–409.
- Cerdá-Olmedo, E. In *Phycomycetes*; Cerdá-Olmedo, E.; Lipson, E. D., Eds.; Cold Spring Harbor Laboratory: Plainview, NY, 1987; pp 337–340.







## **Anexo 3**

### **Radical Reduction of Epoxides Using a Titanocene(III)/Water System: Synthesis of $\beta$ -Deuterated Alcohols and Their Use as Internal Standards in Food Analysis.**

Trabajo publicado en la revista "*European Journal of Organic Chemistry*" en el año **2010**, volumen *2010*, páginas 4288-4295.



## FULL PAPER

DOI: 10.1002/ejoc.201000487

## Radical Reduction of Epoxides Using a Titanocene(III)/Water System: Synthesis of $\beta$ -Deuterated Alcohols and Their Use as Internal Standards in Food Analysis

Tania Jiménez,<sup>[a]</sup> Araceli G. Campaña,<sup>[a]</sup> Btissam Bazdi,<sup>[a]</sup> Miguel Paradas,<sup>[a]</sup> David Arráez-Román,<sup>[b]</sup> Antonio Segura-Carretero,<sup>[b]</sup> Alberto Fernández-Gutiérrez,<sup>[b]</sup> J. Enrique Oltra,<sup>[a]</sup> Rafael Robles,<sup>[a]</sup> José Justicia,<sup>\*[a]</sup> and Juan M. Cuerva<sup>\*[a]</sup>

**Keywords:** Titanium / Water chemistry / Radicals / Reduction / Natural products

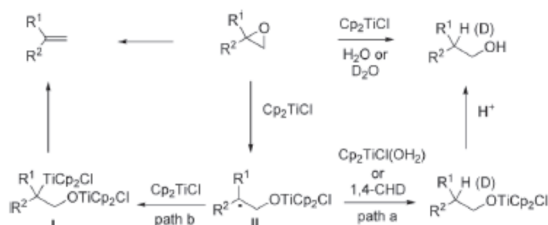
We describe a comprehensive study into the  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ -mediated reductive epoxide ring opening using either water as a hydrogen source or deuterium oxide as a deuterium source. The remarkable chemical profile of this reaction allows access to alcohols with anti-Markovnikov regiochemistry from

different epoxides. The use of  $\text{D}_2\text{O}$  as a deuterium source leads to an efficient synthesis of  $\beta$ -deuterated alcohols, including a deuterated sample of tyrosol, a bioactive compound contained in the leaves of the olive, which was successfully applied as an internal standard in food analysis.

### Introduction

In the early 1990s, RajanBabu and Nugent described the synthesis of alcohols from epoxides mediated by a titanium(III) complex ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ ) in the presence of 1,4-cyclohexadiene (1,4-CHD), a common hydrogen-atom donor.<sup>[1]</sup> This protocol usually yields less-substituted alcohols under mild reaction conditions (Scheme 1, path a).<sup>[1,2]</sup> Nevertheless, their reported yields ranged from excellent (95%) to poor (6%), depending upon the substitution pattern of the starting epoxides, which tended to limit the synthetic viability of this procedure. In the reduction reaction of monosubstituted epoxides the deoxygenating side reaction generally becomes the preferred pathway (Scheme 1, path b). Another limitation of this transformation is the toxic, expensive, and/or foul-smelling nature of the hydrogen-atom donor used, such as 1,4-CHD,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , or *tert*-butyl thiol. Although the reaction was improved by Gansäuer et al.,<sup>[2]</sup> its main drawbacks remain.

We reported in a recent publication that water, a ubiquitous source of hydrogen atoms, can transfer hydrogen atoms to carbon-centered radicals in the presence of titanocene(III) complexes.<sup>[3]</sup> To explain this process, we assume that (aqua)titanocene(III) complexes, generated in situ, are



Scheme 1. Radical epoxide opening mediated by  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .

the real hydrogen-atom donors. This idea is supported by theoretical calculations,<sup>[3]</sup> and Newcomb et al. have determined a rate constant of  $1.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  for the reduction of secondary radicals by titanocene(III)/water mixtures<sup>[4a]</sup> that is only one order of magnitude lower than that corresponding to  $\text{HSnBu}_3$  ( $k = 1.4 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>[4b]</sup>

The use of water as a safe, inexpensive alternative to conventional hydrogen-atom donors in this transformation entails advantages from both practical and economic points of view. It is also worth noting that the use of deuterium oxide, a relatively inexpensive, commercially available deuterium source,<sup>[5]</sup> affords  $\beta$ -deuterated alcohols, which are not easily obtained by other methods, in a very simple and straightforward way.<sup>[6]</sup>

Additionally, the use of water can also overcome the formation of undesired deoxygenated compounds. The formation of these byproducts is commonly related to the presence of bimetallic species I in the reaction medium (Scheme 1), which are derived from a heterocoupling radical process between carbon-centered radical II and  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ . This process can, therefore, be avoided by lower-

[a] Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, C. U. Fuentenueva s/n, 18071 Granada, Spain  
Fax: +34-958-248437  
E-mail: jjusti@ugr.es  
jmcuerva@ugr.es

[b] Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, C. U. Fuentenueva s/n, 18071 Granada, Spain

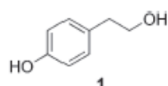
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201000487>.

ing the concentration of free  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  and by increasing the concentration of the hydrogen-atom-transfer (HAT) reagent. Within this context, we have recently reported that titanocene(III) reacts almost quantitatively with water to form an aqua complex, which consequently decreases the concentration of free  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .<sup>[3]</sup>

In view of all these precedents we have focused our study upon the remarkable capacity of titanocene(III)/water mixtures to synthesize alcohols by the reductive radical opening of epoxides. We also describe an easy, efficient synthesis of  $\beta$ -deuterated alcohols by using  $\text{D}_2\text{O}$  as a deuterium-atom source. These deuterated derivatives, which present almost the same physical and chemical properties as their non-deuterated analogues, have many potential applications. For example, they are used as internal standards in the analysis of complex mixtures, which is of great interest to the food and pharmaceutical industries.<sup>[7]</sup> They are also used in the study of mechanisms, kinetics, and metabolic routes in chemistry and biochemistry.<sup>[8]</sup> Therefore, the development of simple and efficient methods to introduce deuterium atoms into organic molecules is an important goal in organic synthesis.<sup>[8]</sup>

Olive leaves have traditionally been used as a folk remedy for combating fevers and other diseases such as malaria and thus the characterization, biosynthesis, and biotransformation of phenolic and other polar compounds from the leaves and fruit of the olive tree is of considerable interest nowadays in research into natural plant profiles. With this in mind, we also report on an initial study into the use of a  $\beta$ -deuterated alcohol, synthesized according to the method described here, as an internal standard in the analysis of extracts from olive-tree leaves.

We initially turned our attention to tyrosol (**1**, Scheme 2), a phenolic antioxidant that has been related to lower the incidence of heart disease and certain cancers.<sup>[9]</sup> For our needs we chose high-performance liquid chromatography (HPLC) allied with mass spectrometry (MS) detection, using electrospray ionization (ESI) as an interface, because of its extremely efficient resolution and characterization of a wide range of polar compounds.

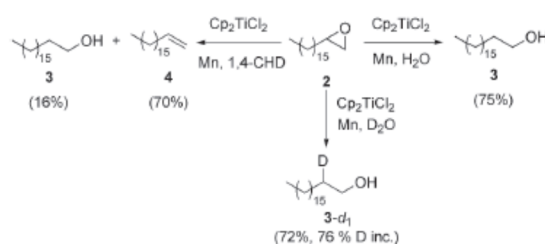


Scheme 2. Chemical structure of tyrosol (**1**).

## Results and Discussion

Initially we chose simple monosubstituted epoxide **2** to find the best reaction conditions for this transformation despite the fact that it is considered an unsuitable substrate for the reduction reaction. In fact, when we reduced epoxide **2** under the conditions described by RajanBabu and Nugent<sup>[11]</sup> using 1,4-CHD as the hydrogen-atom donor, we obtained desired alcohol **3** at a yield of only 16% (Scheme 3). The main product was alkene **4** (70%), which is derived

from a deoxygenation reaction.<sup>[10]</sup> A 75% yield of alcohol **3** could be obtained on the other hand under our aqueous conditions by using an optimized mixture of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (2.5 equiv.), Mn dust (8 equiv.), and water (10 equiv.; Scheme 3).<sup>[11]</sup> It is worth noting that under these new conditions alkene **4** was not detected. These results support the idea that our procedure is safer, cheaper, and more efficient than that of RajanBabu and Nugent<sup>[11]</sup> for this kind of substrate and thus overcomes some of their main drawbacks. Epoxide **2** can also be deuterated with our protocol by using deuterium oxide instead of water. Both the yield (72%) and incorporation of deuterium (76%) obtained indicate that this process represents an efficient way of preparing  $\beta$ -deuterated alcohols.



Scheme 3. Study of the reductive opening of **2** by using  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ , or 1,4-cyclohexadiene (1,4-CHD) as hydrogen-/deuterium-atom sources.

With this valuable information in our hands we prepared epoxides **5–18** to study the scope of this reduction reaction by using water as the hydrogen source or deuterium oxide as the deuterium source. We conducted the corresponding reactions under the optimized conditions described above (Table 1).<sup>[11]</sup>

In all cases the yields for the epoxide reductions were good to excellent (70–98%) with the only exception of substrate **18** (Table 1, Entry 14). Mono- (Table 1, Entries 1, 13, and 14), di- (Table 1, Entries 2–8, 10, and 12), and trisubstituted epoxides (Table 1, Entries 9 and 11) could be used as starting materials, showing that our method is not conditioned by the substitution pattern in the starting epoxides. The only limitation seems to be the susceptibility of the phenyl-substituted epoxides to cationic opening due to the  $\text{p}K_{\text{a}}$  value of 6.76 that was determined for the mixture of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , water, and  $\text{MnCl}_2$ .<sup>[11,13]</sup> Thus, **18** gave only a low yield of corresponding alcohol **32**. Another important feature of this reaction is that less-substituted alcohols are always obtained (Table 1, Entries 1, 7–14), showing anti-Markovnikov regiochemistry. Therefore, this method may be considered as offering a successful alternative to the hydroboration/oxidation reaction. This is due to the formation of the more stable radical in the Ti-mediated epoxide opening in most cases.<sup>[14]</sup> When asymmetric 1,2-disubstituted epoxides were used the same trend was observed. For example, for substrate **9** (Table 1, Entry 5) we obtained the alcohol derived from the reduction of the benzylic position. Nevertheless, when differences in the stability of both potential radicals were not significant a mixture of products could be

## FULL PAPER

J. Justicia, J. M. Cuerva et al.

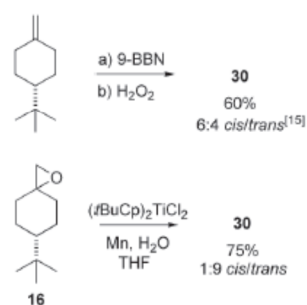
Table 1. Ti<sup>III</sup>-mediated epoxide ring opening in the presence of H<sub>2</sub>O or D<sub>2</sub>O.

Entry	Substrate	Product	% Yield <sup>[a]</sup>	% Yield <sup>[b]</sup> (% D inc.)
1			79	40 (87)
2			95	97 (55) <sup>[d]</sup>
3			88	56 (94)
4			79	92 <sup>[d]</sup>
5			98	78 (70)
6			71	50 (86)
7			89	100 (39) <sup>[d]</sup>
8			75	89 (84)
9			77	69 (88)
10			87	81 (68)
11			82	44 (71)
12			70 <sup>[d]</sup>	73 <sup>[d]</sup> (64) <sup>[d]</sup>
13			82	30 (74)
14			27	36 (85)

[a] Epoxide (1 mmol), Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (2.5 mmol), Mn dust (8 mmol), and water (10 mmol). [b] Epoxide (1 mmol), Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (2.5 mmol), Mn dust (8 mmol), and D<sub>2</sub>O (10 mmol). [c] Deuterium incorporation was determined on the basis of the [M - 18]<sup>+</sup> peak (see ref.<sup>[12]</sup>). [d] A good mass spectrum for the determination of D-incorporation could not be obtained. [e] A 3:7 mixture of *cis/trans* stereoisomers.

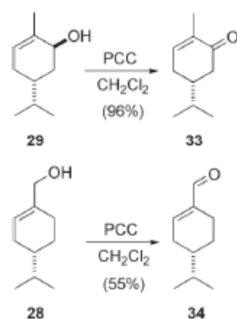
expected. In these cases, the presence of functional groups may exert a template effect and direct the homolytic opening to one sole position, yielding only one product (Table 1, Entry 6).

It is noteworthy that the main product in the reduction of epoxide **16** was anti-Markovnikov alcohol **30** (Scheme 4) as a 3:7 mixture of *cis/trans* stereoisomers.<sup>[2e]</sup> This alcohol presents the opposite stereochemistry to those obtained by hydroboration/oxidation reaction of the corresponding alkene.<sup>[15]</sup> Changes in the reaction conditions did not improve this remarkable stereochemistry, but the use of a bulkier titanocene(III) complex [(*t*BuCp)<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>] did provide an excellent yield (75%) and stereoselectivity (1:9, *cis/trans*). This result opens the possibility of developing new titanocene(III) complexes to synthesize alcohols from epoxides, which not only offers an alternative to the hydroboration/oxidation reaction but also provides complementary stereochemistry, which is difficult to achieve using other methods.

Scheme 4. Hydroboration/oxidation vs. reductive Ti<sup>III</sup> epoxide opening to yield **30**.

When the radical generated was vicinal to a four-membered ring (Table 1, Entries 10 and 11) epoxide opening products **28** and **29** were obtained, which are derived from the opening of the four-membered rings and subsequent reduction of the stabilized tertiary radicals. This suggests that under our aqueous conditions the reaction rate for four-membered ring cleavage in epoxides **14** and **15** is faster than the corresponding reduction processes. Recently, Fernández-Mateos et al. were able to determine the rate constant for the ring opening of a bicyclic cyclobutylcarbonyl model that generates a trisubstituted radical. The value,  $k = 1.1 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ , corresponds to a fast reaction.<sup>[16]</sup> The rate constant for the reduction by a (aqua)titanocene(III) complex of trisubstituted radicals is not available for comparison, but previous results reported by Newcomb et al. indicate that the rate constant for the reduction of a disubstituted radical by titanocene/water mixtures is  $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,<sup>[4a]</sup> which is smaller than that for the opening of the bicyclic four-membered ring and which would justify our results. Interestingly, alcohols **28** and **29** (carvotanacetol) are valuable compounds in the foodstuffs and pharmaceutical industries,<sup>[17]</sup> imparting as they do an intense mint flavor/odor. Some simple derivatives, such as carvotanacetone (**33**)<sup>[18]</sup> and phellandral (**34**),<sup>[19]</sup> are also natural prod-

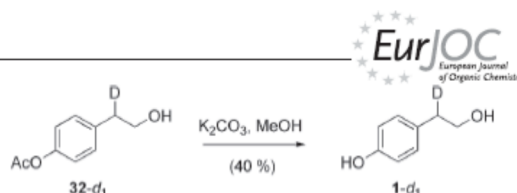
ucts appreciated by these industries. From alcohols **28** and **29**, odorous compounds **33** and **34** (Scheme 5) can be obtained by simple oxidation with PCC.<sup>[11]</sup>



Scheme 5. Preparation of carvotanacetone (**33**) and phellandral (**34**).

To our satisfaction, the results obtained in the reductive epoxide ring opening mediated by Cp<sub>2</sub>TiCl using D<sub>2</sub>O as the deuterium source were on the whole quite good, with yields only slightly lower than those obtained using water as the hydrogen source. The incorporation of deuterium was excellent in many examples (Table 1, Entries 1, 3, 6, 8, 9, and 14) despite the relatively high isotopic effects associated with these reactions. Nevertheless, the reasons for the observed variations in deuterium incorporation are still not clear. The non-deuterated products are apparently derived from HAT processes from the solvent (i.e., THF).<sup>[20]</sup> In fact, HAT side processes from the solvent (i.e., THF) to secondary radicals have been described under very similar reaction conditions.<sup>[21]</sup> The efficiency of HAT from the Cp<sub>2</sub>TiCl(D<sub>2</sub>O) complex is also expected to vary for different substrates, and as a consequence, deuterium incorporation will also vary as a result of the fact that in HAT reactions a relationship exists between the activation energy of the process and the nature of the C–H bond formed.<sup>[22]</sup> Nevertheless, steric and polar effects also have to be taken into account. In any case, these reaction conditions constitute an excellent procedure for the preparation of various kinds of β-deuterated alcohols.

Although the yield of deuterated **32-d**<sub>1</sub> was not completely satisfactory, we focused our attention on it. A simple deacetylation reaction (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/HOME, 40%) yielded deuterated tyrosol (**1-d**<sub>1</sub>)<sup>[6b]</sup> from commercial acetoxystyrene in only three steps in an overall yield of 10.5%. As mentioned above, tyrosol (**1**) is very important to the food industry, and so analytical chemists have become interested in its use in food analysis. We went on to use deuterated tyrosol (**1-d**<sub>1</sub>) in a real analysis of olive-leaf extracts (Scheme 6). The results expressed in mg analyte/g of dry weight olive-leaves was 0.2 ± 0.05 mg/g of **1** in the leaf extracts.<sup>[11]</sup> It is the first time that the concentration of this bioactive compound has been determined in an olive-leaf extract by using a deuterated internal standard.



Scheme 6. Preparation of deuterated tyrosol (**1-d**<sub>1</sub>).

It is noteworthy that the reduction reaction can also be carried out with the use of only substoichiometric amounts of the titanocene(III) complex. In this case, a titanocene(III) regenerating agent is required. Among these, only the combination of 2,4,6-coll·HCl and Mn dust, developed by the group of Gansäuer,<sup>[2,23]</sup> gave satisfactory results (Table 2). For deuteration experiments, 2,4,6-coll·DCl, prepared from 2,4,6-collidine and DCI/7.6 N D<sub>2</sub>O, was used as the regenerating agent. The catalytic process seems to take place with the same trends as the stoichiometric protocol. The yields in many cases are similar (Table 2, Entries 1, 4 and 6) or even better (Table 2, Entry 7) than those conducted under stoichiometric conditions. The results also showed that the catalytic version works with mono- (Table 2, Entries 1 and 2), di- (Table 2, Entries 3–6), and tri-substituted epoxides (Table 2, Entry 7). The isolation of the corresponding deuterated alcohols with good-to-high deuterium incorporation highlighted once again the fact that our method constitutes an efficient deuteration procedure for the synthesis of β-deuterated alcohols, resulting in some cases in better deuterium incorporation than under stoichiometric conditions. Although the reasons for this are not clear, the presence of undetermined quantities of adventitious deuterium oxide in 2,4,6-coll·DCl might offer an explanation. Also worth remarking upon is the fact that excellent yields of odorous compounds **28** and **29** were obtained at gram scale (86 and 89%, respectively, from 1 g of starting material).<sup>[11]</sup>

Table 2. Epoxide ring opening catalyzed by Ti<sup>III</sup> in the presence of H<sub>2</sub>O or D<sub>2</sub>O.

Entry	Substrate	Product	% Yield <sup>[a]</sup>	% Yield <sup>[b]</sup>	(% D inc.)
1	<b>2</b>	<b>3</b>	78	60	(65)
2	<b>5</b>	<b>19</b>	56	61	(80)
3	<b>6</b>	<b>20</b>	46	40	(85)
4	<b>7</b>	<b>21</b>	86	61	(96)
5	<b>12</b>	<b>26</b>	60	48	(78)
6	<b>14</b>	<b>28</b>	87	60	(53)
7	<b>15</b>	<b>29</b>	91	54	(62)

[a] Epoxide (1 mmol), Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (0.2 mmol), Mn dust (8 mmol), water (10 mmol), and 2,4,6-coll·HCl (2 mmol). [b] Epoxide (1 mmol), Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (0.2 mmol), Mn dust (8 mmol), D<sub>2</sub>O (10 mmol), and 2,4,6-coll·DCl (2 mmol).

## Conclusions

We have described a comprehensive study of radical reductive epoxide ring opening promoted by Cp<sub>2</sub>TiCl under mild reaction conditions by using innocuous, inexpensive water or deuterium oxide as the hydrogen or deuterium source. The remarkable chemical profile of this reaction al-

lowed us to access alcohols with anti-Markovnikov regio-chemistry from epoxides with different substitution patterns, thus improving upon the previously reported methods. The stereochemistry obtained by using this protocol is also complementary to that obtained with the hydroboration/oxidation reaction. Moreover, the use of D<sub>2</sub>O as the deuterium source allows efficient synthesis of β-deuterated alcohols, improving the known procedures for the preparation of these kinds of compounds. We went on to follow this procedure for the preparation of a deuterated sample of tyrosol (1-*d*<sub>1</sub>), used as an internal standard in the analysis of foodstuffs, from olive-leaf extract. We have also described an efficient catalytic protocol by using substoichiometric quantities of Ti<sup>III</sup> to prepare multigrams of the odorous compounds carvotanacetone (33) and phellandral (34), thus opening the way for possible industrial applications of our procedure.

## Experimental Section

**General Details:** Solvents and additives were thoroughly deoxygenated prior to all reactions with titanocene. Water was purified with a Milli-Q system. Products were purified by flash chromatography on Merck silica gel 50. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with 400 and 500 MHz spectrometers in CDCl<sub>3</sub>. Data are reported as follows: chemical shift in ppm, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, and m = multiplet), coupling constant (Hz), and integration. Peak assignments were made with the aid of the DEPT method. The stereochemistry of the new stereogenic centers derived from the inclusion of a deuterium atom in the structure was not determined.<sup>[24]</sup> The following known compounds were isolated as pure samples and showed <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra matching those of the reported compounds; 5,<sup>[25]</sup> 7,<sup>[26]</sup> 8,<sup>[27]</sup> 9,<sup>[28]</sup> 11,<sup>[28]</sup> 13,<sup>[10]</sup> 16,<sup>[10]</sup> 18,<sup>[29]</sup> 21-*d*<sub>1</sub>,<sup>[26a]</sup> 22,<sup>[30]</sup> 23,<sup>[31]</sup> 24,<sup>[32]</sup> 25,<sup>[33]</sup> 26,<sup>[34]</sup> 27,<sup>[35]</sup> 28,<sup>[36]</sup> 31-*d*<sub>1</sub>,<sup>[37]</sup> 32,<sup>[38]</sup> 33,<sup>[18]</sup> 34,<sup>[19]</sup> and 1-*d*<sub>1</sub>.<sup>[6b]</sup>

**General Procedure for the Epoxidation of Alkenes with *m*-CPBA:** A sample of *m*-CPBA (2 mmol, 70% purity) was added to a solution of alkene (1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), and the mixture was stirred at room temperature until the starting material was consumed (checked by TLC). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was then added, and the solution was washed with 2 N NaOH, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Products 5–10, 13, and 18 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques.

**Epoxide 10:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.31 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1 H, CHHOAc), 3.88 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1 H, CHHOAc), 2.94–2.89 (m, 1 H, CHO-), 2.80 (td, *J* = 5.5, 2.0 Hz, 1 H, CHO-), 2.05 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 2.06 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.53 (dd, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.45–1.34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.32–1.17 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 0.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 170.7 (C), 64.8 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH), 55.3 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 215.1647; found 215.1638.

**General Procedure for the Preparation of Epoxides from Ketones:** To a solution of ketone (1 mmol) and CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (2 mmol) in THF (15 mL) cooled to –78 °C was dropwise added BuLi (2.5 M in hexane, 1.1 mmol) for 5 min. The mixture was stirred for 5 min at

–78 °C and then for 24 h at room temperature. AcOEt was added, and the organic layer was washed with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Products 11, 12, and 16 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopy.

**Epoxide 12:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.57 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 1.64–1.46 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 1.37–1.25 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 0.90 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 59.7 (C), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 157.1592; found 157.1587.

**General Procedure for Ti<sup>III</sup>-Mediated Epoxide Ring Opening with H<sub>2</sub>O as Hydrogen Source (GP 1):** Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (2.5 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). A solution of epoxide (1 mmol) and H<sub>2</sub>O (10 mmol) in THF (1 mL) was added, and the mixture was stirred for 24 h, after which the reaction was quenched with a saturated solution of KHSO<sub>4</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Products 3 and 19–32 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopy. Yields are reported in the text and set out in Table 1.

**General Procedure for Ti<sup>III</sup>-Mediated Epoxide Ring Opening with D<sub>2</sub>O as Deuterium Source (GP 2):** Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (2.5 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). A solution of epoxide (1 mmol) and D<sub>2</sub>O (10 mmol) in THF (1 mL) was added, and the mixture was stirred for 24 h, after which the reaction was quenched with a saturated solution of KHSO<sub>4</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Deuterated products 3-*d*<sub>1</sub> and 19-*d*<sub>1</sub>–32-*d*<sub>1</sub> were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopy. Yields are reported in the text and set out in Table 1.

**General Procedure for Ti<sup>III</sup>-Catalyzed Epoxide Ring Opening with H<sub>2</sub>O as Hydrogen Source (GP 3):** Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). A solution of epoxide (1 mmol), collidine·HCl (7 mmol), and H<sub>2</sub>O (10 mmol) in THF (1 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h, after which the reaction was quenched with a saturated solution of KHSO<sub>4</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Products 3, 19–21, 26, 28, and 29 were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopy. Yields are reported in the text and set out in Table 2.

**General Procedure for Ti<sup>III</sup>-Catalyzed Epoxide ring Opening with D<sub>2</sub>O as Deuterium Source (GP 4):** Thoroughly deoxygenated THF (20 mL) was added to a mixture of Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (0.2 mmol) and Mn dust (8 mmol) under an Ar atmosphere, and the suspension was stirred at room temperature until it turned lime green (after about 15 min). A solution of epoxide (1 mmol), collidine·DCl (7 mmol), and D<sub>2</sub>O (10 mmol) in THF (1 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h, after which the reaction was quenched with a saturated solution of KHSO<sub>4</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Deuterated products 3-*d*<sub>1</sub>,



19-*d*<sub>1</sub>-21-*d*<sub>1</sub>, 26-*d*<sub>1</sub>, 28-*d*<sub>1</sub>, and 29-*d*<sub>1</sub> were purified by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc) and characterized by spectroscopic techniques. Yields are reported in the text and set out in Table 2.

**Compound 3-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 1.60–1.48 (m, 1 H, CHD), 1.35–1.20 (m, 30 H, CH<sub>2</sub>), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 63.1 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (m, CHD), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>D [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 253.2880; found 253.2906.

**Compound 19-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31–7.26 (m, 2 H, aromatic CH), 7.21–7.16 (m, 3 H, aromatic CH), 3.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 2.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.73–1.57 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHD) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 142.4 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 125.9 (CH), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (m, CHD), 27.6 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>DO [M]<sup>+</sup> 151.1107; found 151.1114.

**Compound 20-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.64 (br. s, 1 H, CHOH), 1.74–1.55 (m, 1 H, CHD), 1.54–1.21 (m, 20 H, CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 69.2 (CH), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (m, CHD), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>DO [M]<sup>+</sup> 185.1890; found 185.1888.

**Compound 22-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.90–3.75 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>O), 3.55 (ddd, *J* = 16.5, 10.0, 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 1.73–1.57 (m, 1 H, CHD), 0.89 [s, 18 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 0.01 (m, 12 H, CH<sub>3</sub>Si) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 70.9 (CH), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (m, CD), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (C), 18.4 (C), –5.2 (CH<sub>3</sub>), –5.2 (CH<sub>3</sub>), –5.3 (CH<sub>3</sub>), –5.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**Compound 23-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40–7.11 (m, 5 H, aromatic CH), 4.22–3.90 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>OAc and CHOH), 2.84–2.71 (m, 1 H, PhCHD), 2.09 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 171.3 (C), 137.3 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 70.7 (CH), 67.8 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (m, CHD), 20.9 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>DO<sub>2</sub> [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 177.0900; found 177.0910.

**Compound 24-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.11 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1 H, CHHOAc), 3.93 (dd, *J* = 11.3, 7.5 Hz, 1 H, CHHOAc), 3.80 (br. s, 1 H, CHOH), 2.07 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.48–1.38 (m, 1 H, CHD), 1.35–1.18 (m, 12 H, CH<sub>2</sub>), 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 171.4 (C), 70.0 (CH), 68.9 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (m, CHD), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>DO<sub>2</sub> [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 199.1698; found 199.1699.

**Compound 25-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.42 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, CHHOH), 3.32 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, CHHOH), 1.26–1.13 (m, 14 H, CH<sub>2</sub>), 0.86–0.75 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 68.4 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (m, CD), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. LRMS (ESI+): *m/z* (%) = 155 (3) [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 154 (8), 127 (4), 112 (9), 98 (15), 70 (65), 57 (100), 55 (86).

**Compound 26-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.51 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 1.39–1.17 (m, 12 H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT):

δ = 65.8 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm (one carbon signal was not observed). HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>D [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 140.1550; found 140.1560.

**Compound 27:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, aromatic CH), 7.55 (m, 1 H, aromatic CH), 7.42 (t, *J* = 11.1 Hz, 2 H, aromatic CH), 4.44 (ddd, *J* = 11.5, 3.0, 1.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OBz), 3.72 (m, 1 H, CHOH), 1.90–1.79 [m, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 167.0 (C), 133.2 (CH), 130.0 (C), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 74.9 (CH), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 209.1178; found 209.1171.

**Compound 27-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic CH), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, aromatic CH), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, aromatic CH), 4.44 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1 H, CHHOBz), 4.29 (dd, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1 H, CHHOBz), 3.72 (dd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 1 H, CHOH), 2.30 (br. s, 1 H, OH), 1.01 (s, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 3 H, CHCH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 167.0 (C), 133.2 (CH), 130.0 (C), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 74.8 (CH), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (m, CD), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>DO<sub>2</sub> [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 191.1057; found 191.1063.

**Compound 28-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.66 (br. s, 1 H, CH=C), 3.97 (br. s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 2.42–1.90 (m, 3 H, CH<sub>2</sub> and CH), 1.80–1.35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.30–1.15 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 137.5 (C), 123.0 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH)\*, 40.2 (CH), 32.3 (CH), 31.7 (m, CD), 28.7 (CH<sub>2</sub>)\*, 28.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>)\*, 26.1 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>)\*, 19.9 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>)\*, 19.6 (CH<sub>3</sub>) ppm (asterisks refer to minor isomers). HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>DO [M]<sup>+</sup> 155.1420; found 155.1422.

**Compound 29-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.57–5.50 (m, 1 H, CH=C), 3.95 (br. s, 1 H, CHOH), 2.01 (dd, *J* = 12.9, 9.0 Hz, 1 H, CHH), 1.85 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, CHH), 1.76 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.73–1.57 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.45 (dd, *J* = 12.0, 9.6 Hz, 1 H, CHH), 1.33 (ddd, *J* = 12.9, 3.8, 2.9 Hz, 1 H, CHH), 0.88 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 134.6 (C), 125.8 (CH), 68.8 (CH), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (m, CD), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>DO [M]<sup>+</sup> 155.1420; found 155.1420.

**Compound 30-*d*<sub>1</sub>:** Mixture of 3:7 *cis/trans* isomers. Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.61 (s, 2 H, *cis* isomer, CH<sub>2</sub>OH), 3.41 (s, 2 H, *trans* isomer, CH<sub>2</sub>), 1.84–1.73 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.61–1.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.08–0.85 (m, 5 H, CH<sub>2</sub> and CH), 0.83 [s, 9 H, *trans* isomer, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 0.82 [s, 9 H, *cis* isomer, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C] ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 68.8 (CH<sub>2</sub>, *trans* isomer), 63.8 (CH<sub>2</sub>, *cis* isomer), 48.5 (CH<sub>2</sub>, *cis* isomer), 48.4 (CH<sub>2</sub>, *trans* isomer), 40.7 (CH), 40.5 (m, CD), 32.7 (C, *cis* isomer), 32.6 (C, *trans* isomer), 30.1 (CH<sub>2</sub>, *cis* isomer), 30.0 (CH<sub>2</sub>, *trans* isomer), 27.7 (CH<sub>3</sub>, *trans* isomer), 27.6 (CH<sub>3</sub>, *cis* isomer), 27.5 (CH<sub>2</sub>, *cis* isomer), 26.9 (CH<sub>2</sub>, *trans* isomer), 22.2 (CH<sub>2</sub>) ppm. LRMS (ESI+): *m/z* (%) = 153 (3) [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 138 (5), 114 (22), 96 (81), 82 (32), 67 (35), 57 (100), 55 (46).

**Compound 32-*d*<sub>1</sub>:** Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, aromatic CH), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, aromatic CH), 3.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CHDCH<sub>2</sub>OH), 2.86–2.77 (m, 1 H, CHDCH<sub>2</sub>OH), 2.28 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; DEPT): δ = 169.8 (C), 149.3 (C), 136.3 (C), 130.1 (CH), 121.7 (CH), 63.5 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (m, CHD), 21.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>DO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 181.0849; found 181.0852.

## FULL PAPER

J. Justicia, J. M. Cuerva et al.

**Oxidation of 28 and 29 with PCC:** A solution of allylic alcohol (1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was treated with a sample of PCC (2 mmol) for 3 h at room temperature.  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) was added, and the mixture was washed with 2 N NaOH (2 $\times$ ), 2 N HCl (2 $\times$ ) and then with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ . The organic layer was dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent was removed. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc, 9:1) to yield ketone 33<sup>[15]</sup> (146 mg, 96%) or aldehyde 34<sup>[19]</sup> (84 mg, 55%).

**Synthesis of Deuterated Tyrosol (1- $d_4$ ):** A sample of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (82 mg, 0.58 mmol) was added to a solution of alcohol 32- $d_1$  (36 mg, 0.2 mmol) in MeOH (5 mL), and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. AcOEt (20 mL) was added, and the organic layer was washed with water, dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was submitted to flash chromatography (hexane/EtOAc, 1:1) to give 1- $d_4$ <sup>[61]</sup> (13 mg, 40%) as a colorless oil.

**Supporting Information** (see footnote on the first page of this article): Optimization of reaction conditions, analysis of tyrosol, and <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of all described and new compounds.

## Acknowledgments

We thank the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN) for its support with projects CTQ2008-06790, AGL2008-05108-CO3-03/ALI, and AGL2007-60778/ALI. We also thank the Regional Government of Andalucía for its support with projects P06-FQM-01726, P07-FQM3213, and P07-AGR-02619, and for financial aid to research group FQM339. T. J. is grateful to MICINN for her FPU fellowship. D. A.-R. and M. P. thank the Regional Government of Andalucía for their contracts. J. J. thanks MICINN and the University of Granada for his "Juan de la Cierva" contract. We also thank New Developments in Nutraceuticals, Inc. for providing us with the olive-leaf extracts. Finally, we thank Dr. J. Trout of the University of Granada Scientific Translation Service for revising our English text.

- [1] a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562; b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525–4527; c) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409; d) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.
- [2] a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859; c) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909–2910; d) A. Gansäuer, H. Bluhm, B. Rinker, S. Narayan, M. Schick, T. Lauterbach, M. Pierobon, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531–542; e) A. Gansäuer, A. Barchuk, D. Fielenbach, *Synthesis* **2004**, 2567–2573; f) A. Gansäuer, C. A. Fan, F. Priestert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6916–6917; g) A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989–16999.
- [3] a) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526; b) For related studies using trialkylboranes complexes, see: D. A. Spiegel, K. B. Wiberg, L. N. Schacherer, M. R. Medeiros, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513–12515.
- [4] a) J. Jin, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7901–7905; b) M. Newcomb, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151–1176.
- [5] Deuterated 1,4-CHD is not commercially available. The typical price for  $\text{D}_2\text{O}$  (99.90 atom-% D, 100 mL) is approximately €47.70, whereas  $\text{DSnBu}_3$  (95 atom-% D, 5 g, €239.00),  $\text{NaBD}_4$  (98 atom-% D, 5 g, €176),  $\text{LiAlD}_4$  (98 atom-% D, 5 g, €90.30), and  $\text{D}_2$  (99.9 atom-% D, 25 L, €221.50) are considerably more expensive.
- [6] Some methods for the preparation of  $\beta$ -deuterated alcohols have been reported, leading normally to mixtures of  $\alpha$ - and  $\beta$ -deuterated compounds. See: a) D. A. Evans, G. C. Fu, B. A. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679–6685; b) C. H. Scaman, M. M. Palcic, *Biochemistry* **1992**, *31*, 6829–6841; c) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8971–8993; d) R. C. Todd, M. M. Hossain, K. V. Josyula, P. Gao, J. Kuoc, C. T. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2335–2337.
- [7] a) R. G. Lewis, C. R. Fortune, R. D. Willis, D. E. Camann, J. T. Antley, *Environ. Health Perspect.* **1999**, *107*, 721–726; b) R. A. Rudel, D. E. Camann, J. D. Spengler, L. R. Korn, J. G. Brody, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 4543–4553; c) E. Stokvis, H. Rosing, J. H. Beijnen, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2005**, *19*, 401–407; d) Y. Suzuki, T. Korenaga, Y. Chikaraishi, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 532–533.
- [8] a) D. E. Stevenson, M. Akhtar, D. Gani, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5661–5664; b) T. Furuta, H. Takahashi, Y. Kasuya, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3633–3636; c) D. J. Porter, F. L. Boyd, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 3205–3213; d) S. Murray, A. M. Lynch, M. G. Knize, M. J. Gooderham, *J. Chromatogr. B* **1993**, *616*, 211–219; e) M. Okazaki, N. Uchino, N. Nozaki, K. Kubo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1024–1029; f) K. H. Gardner, L. E. Kay, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7599–7600; g) T. Junk, W. J. Catallo, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 401–406; h) K. Liu, J. Williams, H. Lee, M. M. Fitzgerald, G. M. Jensen, D. B. Goodin, A. E. McDermott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10199–10202; i) H. Nakazawa, S. Ino, K. Kato, T. Watanabe, Y. Ito, H. Oka, *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **1999**, *732*, 55–64; j) B. Chandramouli, D. Harvan, S. Brittain, R. Hass, *Organohalogen Compd.* **2004**, *66*, 244–250; k) D. M. Marcus, M. J. Hayman, Y. M. Blau, D. R. Guenther, J. O. Ehresmann, P. W. Kletnieks, J. F. Haw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1933–1935; l) J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744–7765.
- [9] K. L. Tuck, H.-W. Tan, P. J. Hayball, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 4087–4090.
- [10] J. Justicia, T. Jiménez, S. P. Morcillo, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10837–10841.
- [11] Detailed experimental procedures and spectroscopic data for all products described in this paper can be found in the Experimental Section and Supporting Information.
- [12] The incorporation of higher quantities of deuterium cannot be ruled out because fragmentations involving the  $[\text{M} - \text{DHO}]^+$  ion are possible. For general rules in mass fragmentation, see: M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7th ed. Thieme, Stuttgart, **2005**.
- [13]  $\text{MnCl}_2$  is formed in stoichiometric quantities during the in situ generation of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  from  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  and Mn dust.
- [14] In disubstituted epoxides not only radical stability but other factors have to be taken into consideration as well. See: A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359–1371.
- [15] a) J. Klein, D. Lichtenberg, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2654–2656; b) H. C. Brown, R. Liotta, L. Brenner, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3427–3432; c) for stereochemical studies in radical chemistry, see: D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [16] A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *Synlett* **2008**, 3208–3212.
- [17] M. Chastrette, E. Rallet, *Flavour Frag. J.* **1998**, *13*, 5–18.
- [18] X. He, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5684–5689.
- [19] G. Guella, M. Cavazza, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1248–1253.

- [20] The presence of trace amounts of adventitious water cannot be ruled out.
- [21] Newcomb et al. determined an isotopic effect of 4.4 in the reduction of secondary radicals by  $\text{Cp}_2\text{TiClOH}_2$ . In the same paper, the authors observed a significant HAT transfer from THF ( $2\text{--}4 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ); see ref.<sup>[4a]</sup> In a previous paper we determined that the isotopic effect in the reduction of primary radicals by the same reagent was 3.35; see ref.<sup>[3]</sup> The use of  $[\text{D}_8]$ -THF as solvent did not give the expected results. Apparently, the isotopic effect of HAT from  $[\text{D}_8]$ -THF also seems to be very high and side reactions (deoxygenation reactions) become important, leading to a consequent decrease in yield. Other solvents for radical reactions, such as *t*BuOMe, DMF, benzene, or trifluorotoluene, could not be used because the in situ generation of titanocene(III) does not take place.
- [22] J. M. Tedder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 401–410.
- [23] For examples of the use of other  $\text{Ti}^{\text{III}}$  regenerating agents, see: a) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788; this catalytic version has been used in several reactions, see: b) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293–4296; c) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803–5806; d) J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911–14921; e) J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma, J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712–718; f) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265–8270; g) J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazdi, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571–576; h) A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515–7519; i) R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774–2791; j) J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2295–2300; for a relevant review, see: k) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63–91.
- [24] We tried to determine the stereochemistry of deuterated compounds **20–23** by using  $^{13}\text{C}$  and/or  $^2\text{H}$  NMR spectroscopy. Nevertheless, the diastereomeric excess was in the range of 0 to 33% *de*. Moreover, the stereochemical assignment could not be made unambiguously.
- [25] J. Nokami, K. Maruoka, T. Souda, N. Tanaka, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9016–9022.
- [26] a) T. Sagae, S. Ogawa, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4043–4046; b) R. Srinivasan, M. Chandrasekharam, P. V. S. N. Vani, A. Seema Chida, A. K. Singhy, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1853–1858.
- [27] M. Klawonn, M. K. Tse, S. Bhor, C. Döbler, M. Beller, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *218*, 13–19.
- [28] I. Osprian, W. Stampfer, K. Faber, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3779–3785.
- [29] B. Kang, M. Kim, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6721–6727.
- [30] K. Akiyama, S. Yamamoto, H. Fujimoto, M. Ishibashi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1827–1833.
- [31] T. Ema, H. Yagasaki, N. Okita, M. Takeda, T. Sakai, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6143–6149.
- [32] S. Uemura, K. Ohe, S.-I. Fukuzawa, S. R. Patil, N. Sugita, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, 67–78.
- [33] H. Shimamura, T. Sunazuka, T. Izuhara, T. Hirose, K. Shiomi, S. Ohmura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 65–67.
- [34] K. Deng, J. Chalker, A. Yang, T. Cohen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3637–3640.
- [35] a) R. O. Hutchins, D. Kandasamy, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2530–2533; b) T. Idas, H. Araki, M. Kikuchi, *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 2471–2473.
- [36] G. A. DiLabio, K. U. Ingold, M. D. Roydhouse, J. C. Walton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4319–4322.
- [37] H. Esaki, F. Aoki, M. Umemura, M. Kato, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4052–4063.
- [38] Z.-X. Guo, A. N. Cammidge, D. C. Horwell, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5169–5175.

Received: April 9, 2010

Published Online: June 15, 2010



