

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica

**DESARROLLO Y APLICACIONES DE NUEVOS MÉTODOS DE
SÍNTESIS PROMOVIDOS Y/O CATALIZADOS POR COMPLEJOS DE
TITANIO.**

TESIS DOCTORAL

ROSA ELENA ESTÉVEZ JIMÉNEZ

Granada

Mayo 2009

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Rosa Elena Estévez Jiménez
D.L.: GR 2297-2009
ISBN: 978-84-692-3101-2

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Memoria presentada por

ROSA ELENA ESTÉVEZ JIMÉNEZ

para optar al grado de DOCTORA EN QUÍMICA ORGÁNICA

DIRECTORES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Dr. D. Enrique Oltra Ferrero

Dr. D. Juan Manuel Cuerva Carvajal

Dr. D. Rafael Robles Díaz

El trabajo recogido en esta memoria se ha realizado en el grupo de investigación “Síntesis Orgánica” (FQM339) del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada desde el año 2004 al 2008.

AGRADECIMIENTOS:

Al Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos CTQ2005-08402/BQU y CTQ2008-06790/BQU) y a la Junta de Andalucía (proyectos P05.FQM-1111 y PO7.FQM.03213, y a las ayudas al grupo FQM339) por la financiación concedida.

Al Ministerio de Educación y Ciencia por la concesión de una beca FPU (AP-2004-5454) que ha facilitado el desarrollo de la presente Tesis Doctoral.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de formación de nuevos enlaces C-C son fundamentales en síntesis orgánica. Durante la segunda mitad del siglo XX los complejos de metales de transición demostraron ser una herramienta muy poderosa para llevar a cabo este tipo de reacciones. Además en los últimos años se ha observado un resurgimiento de la química de radicales libres, porque puede llevarse a cabo bajo condiciones muy suaves compatibles con numerosos grupos funcionales. Los complejos de titanoceno (III) se comportan como metales de transferencia monoelectrónica, combinando las ventajas de la química organometálica y la de radicales libres.

En la presente tesis doctoral se ha desarrollado nuevas reacciones de formación de enlaces C-C y de transferencia de H del agua promovidas/catalizadas por complejos de titanoceno (III). La presente memoria se ha dividido en dos partes, la primera (parte A) dedicada a nuevas reacciones de formación de enlaces C-C y la segunda (parte B) enfocada a nuevos procesos de reducción mediante transferencia de H del agua. También se adjunta un breve anexo sobre reacciones de ciclación transanular.

Una parte de los resultados generados por la presente tesis doctoral están recogidos en los siguientes artículos científicos:

- "Enantiospecific Strategy Towards Oxygen-Bridged Terpenoids: Tandem Transannular-Cyclization and Ring-Contraction Processes" Rosales, A.; **Estévez, R.E.**; Cuerva, J. M.; Oltra, J.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 319-322.

- "Stereocontrolled Coupling between Aldehydes and Conjugated Alkenals Mediated by Ti^{III}/H_2O " **Estévez, R. E.**; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433-5436.

- "Unprecedented Hydrogen Transfer from Water to Alkenes and Alkynes Mediated by $Ti(III)$ and Late Transition Metals" Campaña, A. G.; **Estévez, R. E.**; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J.M.; Buñuel, E.; Cardenas, D.; Oltra J.E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195-2198.

- "Ti-Catalyzed Reformatsky-Type Coupling between α -Halo Ketones and Aldehydes" **Estévez, R. E.**; Paradas, M.; Millán, A.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J.E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616-1619.

- "Ti-Catalyzed Barbier-type Allylations and Related Reactions" **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.

- "Unexpected Ti^{III}/Mn-Promoted Pinacol Coupling of Ketones" 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.* DoI:10.1021/jo9005238.

ÍNDICE

| | |
|--|-----|
| REACCIONES TIPO BARBIER PROMOVIDA Y/O CATALIZADAS POR Ti ^{III} | 17 |
| ANTECEDENTES | 19 |
| A.- REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS. | 25 |
| B.- REACCIONES DE CROTILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS. | 44 |
| C.- REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS. | 58 |
| D.- REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS. | 65 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 69 |
| 1.-REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO (III). | 75 |
| 1.1.- REACCIONES DE ALILACIÓN DE ALDEHÍDOS Y CETONAS. | 75 |
| 1.2.- ESTUDIO DEL ÁMBITO DE APLICACIÓN Y LIMITACIONES DE LA REACCIÓN. | 81 |
| 1.3.- ENSAYOS CON OTROS CATALIZADORES DE TITANIO. ALILACIONES ENANTIOSELECTIVAS. | 89 |
| 2.- REACCIONES DE CROTILACIÓN INTERMOLECULAR DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS. | 99 |
| 2.1.- REACCIONES DE CROTILACIÓN DE ALDEHÍDOS ALIFÁTICOS. | 101 |
| 2.2.- REACCIONES DE CROTILACIÓN DE ALDEHÍDOS AROMÁTICOS. | 117 |
| 2.3 REACCIONES DE CROTILACIÓN DE CETONAS. | 120 |
| 3.- REACCIONES INTRAMOLECULARES DE CROTILACIÓN TIPO BARBIER. CICLACIÓN ESTEREOCONVERGENTE DE HALUROS ALÍLICOS. | 121 |
| 4. REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO (III). | 136 |
| 4.1.-REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS ALIFÁTICOS PROMOVIDA POR Cp ₂ TiCl. | 136 |
| 4.2- REACCIONES DE PRENILACIÓN DE ALDEHÍDOS AROMÁTICOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti ^{III} . | 142 |
| 4.3.-REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS α.β-INSATURADOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti ^{III} . | 144 |
| 4.4.- ESTUDIO DE LA ESTEREOQUÍMICA EN LAS REACCIONES DE PRENILACIÓN PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti ^{III} . | 149 |
| 4.5.- PROPUESTA MECANÍSTICA. | 152 |
| 5.- APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES. | 157 |
| 5.1. SÍNTESIS DE SHILKALKINA. | 157 |
| 5.2.- SÍNTESIS DE 2-HIDROXIESCUALENO | 159 |
| 5.3.- SÍNTESIS DE HEDYCHIOL A. | 160 |
| 6.- REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS CATALIZADAS POR Cp ₂ TiCl. | 161 |
| | 11 |

| | |
|---|-----|
| 6.1.- REACCIONES DE PROPARGILACIÓN SOBRE ALDEHÍDOS Y CETONAS ALIFÁTICOS, AROMÁTICOS Y α,β -INSATURADOS CATALIZADAS POR Ti^{III} . | 161 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 169 |
| REACCIONES TIPO REFORMATSKY PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III} | 225 |
| ANTECEDENTES | 227 |
| A.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY MEDIADAS POR Cr. | 230 |
| B.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY MEDIADA POR Sm. | 231 |
| C.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY MEDIADA POR In. | 232 |
| D.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY MEDIADA POR Co. | 233 |
| E.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY MEDIADA POR TITANOCENO (III). | 235 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 237 |
| 1.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III} . | 240 |
| 2.- ESTUDIO DEL ÁMBITO DE APLICACIÓN Y LIMITACIONES DE LA REACCIÓN. | 245 |
| 3.- VERSIÓN ENANTIOSELECTIVA DE LA REACCIÓN. | 252 |
| REACCIONES TIPO MICHAEL PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III} | 267 |
| ANTECEDENTES | 269 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 273 |
| 1.-ADICIÓN TIPO MICHAEL DE ALDEHÍDOS A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS. | 275 |
| 1.1.-AUTOACOPLAMIENTO TIPO MICHAEL DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS PROMOVIDOS POR Ti^{III}/H_2O . PROPUESTA MECANÍSTICA. | 281 |
| 1.2.-ACOPLAMIENTO CRUZADO TIPO MICHAEL ENTRE ALDEHÍDOS ALIFÁTICOS Y ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS PROMOVIDOS POR Ti^{III}/H_2O . | 285 |
| 1.3.- ESTUDIO DEL ÁMBITO DE APLICACIÓN Y LIMITACIONES DEL ACOPLAMIENTO CRUZADO TIPO MICHAEL PROMOVIDO POR Ti^{III}/H_2O . | 289 |
| 2.- AUTOACOPLAMIENTOS Y ACOPLAMIENTOS CRUZADOS TIPO MICHAEL CATALIZADOS POR Ti^{III}/H_2O . | 291 |
| 3.-REACCIONES DE ADICIÓN TIPO MICHAEL INTRAMOLECULARES. | 296 |
| 4.-APLICACIÓN DEL MÉTODO A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES. | 300 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 307 |
| REACCIONES DE PINACOLIZACIÓN | 337 |
| ANTECEDENTES | 339 |
| A.- APLICACIÓN DE TITANOCENO(III) A ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS. | 341 |
| B.- ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS MEDIANTE METALES DE TRANSICIÓN RADICALARIOS. | 345 |
| C.- ENSAYOS RECIENTES DE ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS ASIMÉTRICOS. | 349 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 353 |
| 1.-HIPÓTESIS DE TRABAJO. | 355 |

| | |
|--|-----|
| 2.- REACCIONES DE PINACOLIZACIÓN PROMOVIDAS POR TITANOCENO (III)/Mn ⁰ . | 359 |
| 3.- REACCIONES DE PINACOLIZACIÓN CATALIZADAS POR TITANOCENO (III)/Mn ⁰ . | 366 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 371 |
| HIDROGENACIONES DE ALQUINOS | 383 |
| ANTECEDENTES | 385 |
| A.-APLICACIÓN DEL TITANOCENO (III) A LA APERTURA HOMOLÍTICA DE EPÓXIDOS. | 387 |
| 2.-PRECEDENTES SOBRE TRANSFERENCIAS DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO DESDE EL AGUA. | 389 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 393 |
| 1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO. | 395 |
| 2.-REACCIONES DE HIDROGENACIÓN DE ALQUENOS PROMOVIDAS POR TiIII/H ₂ O, REALIZADAS EN NUESTRO LABORATORIO. | 396 |
| 3.-REACCIONES DE HIDROGENACIÓN DE ALQUINOS PROMOVIDAS POR TiIII/H ₂ O. | 400 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 405 |
| ANEXOS | 409 |
| A.-ESTUDIOS SOBRE CICLACIONES TRANS ANULARES. | 411 |

PARTE A:

**NUEVOS MÉTODOS DE FORMACIÓN
DE ENLACES C-C.**

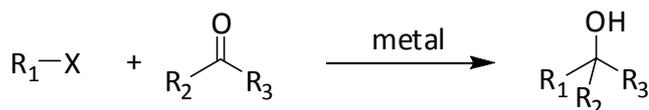
Capítulo I.

REACCIONES TIPO BARBIER PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III}

Capítulo I.

ANTECEDENTES

En 1899 Philippe Barbier¹ publicó la reacción de adición de ioduro de metilo sobre una cetona, la 6-metil-2-heptenona, en presencia de cantidades estequiométricas de Mg⁰, estableciendo las bases del proceso que hoy conocemos como reacción de Barbier.²



Esquema 1.- Reacción de Barbier.

La reacción de Barbier genera un nuevo enlace C-C en un solo paso, por lo que se diferencia de los procesos tipo Grignard que suponen la preparación previa de un reactivo organometálico y su posterior reacción con un derivado carbonílico. En algunas ocasiones las estrategias tipo Barbier son ventajosas con respecto a las estrategias tipo Grignard. Especialmente en el caso de reacciones de alilación, ya que los reactivos de tipo alil-metal no suelen ser fáciles de preparar.³

Sin embargo, la reacción de Barbier, promovida por Mg presenta una serie de inconvenientes derivados de la naturaleza heterogénea del proceso. Así, a menudo se presentan problemas derivados de la activación del metal (en fase sólida), la escasa reproducibilidad de resultados y, además, el desarrollo de versiones enantioselectivas es complicado.

Debido a la gran utilidad sintética de las reacciones de alilación tipo Barbier, se ha desarrollado en las últimas décadas reacciones de Barbier mediadas por otros metales de la Tabla Periódica, especialmente metales de transición,^{2,4} incluyendo Sn, Pb, In,

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

²(a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, 2001; part B, p 1210. (b) Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 2nd ed.; McGraw-Hill: New York, 2002; pp 580-581.

³ a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed.; kluwer academic/Plenum Publishers: New York, 2001; part B, p 458. (b) Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* **1997**, 18-30.

⁴ Para ver una lista de los metales capaces de promover reacciones de alilación tipo Barbier ver: Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New-York, 1999; pp 1126-1133.

Zn, Cr (alilación de Nozaki-Hiyama-Kishi)⁵ y SmI₂ (reacción de Barbier-samario).⁶ La mayor parte de estos procesos transcurren en fase homogénea, soslayando muchos problemas de la reacción de Barbier original. Las limitaciones que presentan estas reacciones derivan principalmente del uso de cantidades estequiométricas del metal, lo que en ocasiones supone un problema debido a su alta toxicidad ó elevado coste económico.

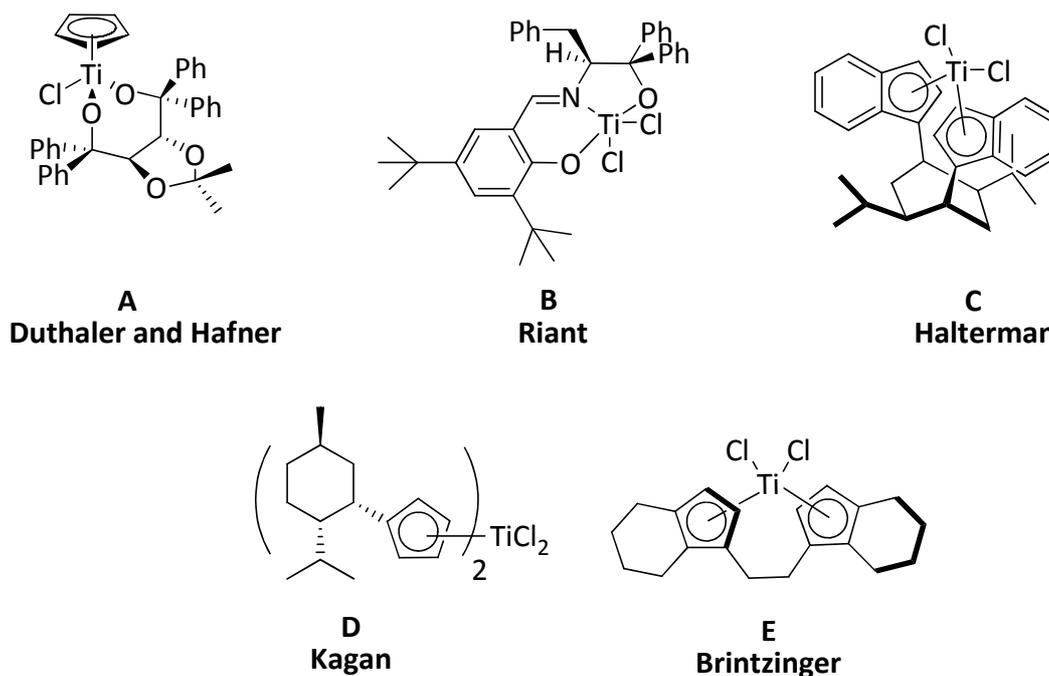
El titanio es el séptimo metal más abundante de la tierra, y es uno de los metales de transición más económicos y, además muchos de los compuestos de Ti no son tóxicos ni agresivos con el medio ambiente.⁷ Por otra parte se ha comprobado que los complejos de alil-Ti son capaces de reaccionar con compuestos carbonílicos con buena quimio-, regio-, diastereo-, e incluso enantioselectividad.^{7,8} De hecho, en los últimos años se han utilizado algunos complejos de Ti^{IV} para llevar a cabo procesos enantioselectivos, algunos de los cuales se muestran en la figura 1. Así por ejemplo se han utilizado para llevar a cabo diversas transformaciones enantioselectivas: Alilaciones (complejo A y C), acoplamiento pinacólicos (complejo B) o apertura de epóxidos (complejo D). Sin embargo, estos complejos suelen ser muy valiosos y en consecuencia, su utilización en proporciones estequiométricas, propias de estrategias tipo Grignard suelen estar desaconsejadas.

⁵Para una revisión de los métodos de formación de nuevos enlaces C-C basados en Cr, incluyendo la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi, ver: (a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045. Para alilaciones de aldehídos mediante Nozaki-Hiyama-Kishi asimétricas, ver: (b) Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C. A.; Schröder, M.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1032-1035.

⁶Para una revisión de la química del SmI₂, incluyendo las reacciones tipo Barbier promovidas por Sm, ver: (a) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372. Para detalles mecanísticos de esta reacción, ver: (b) Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Tottleben, M. J. *Synlett* **1992**, 943-961.

⁷Para una revisión de la síntesis enantioselectivas que utilizan Ti, ver: Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126-2208.

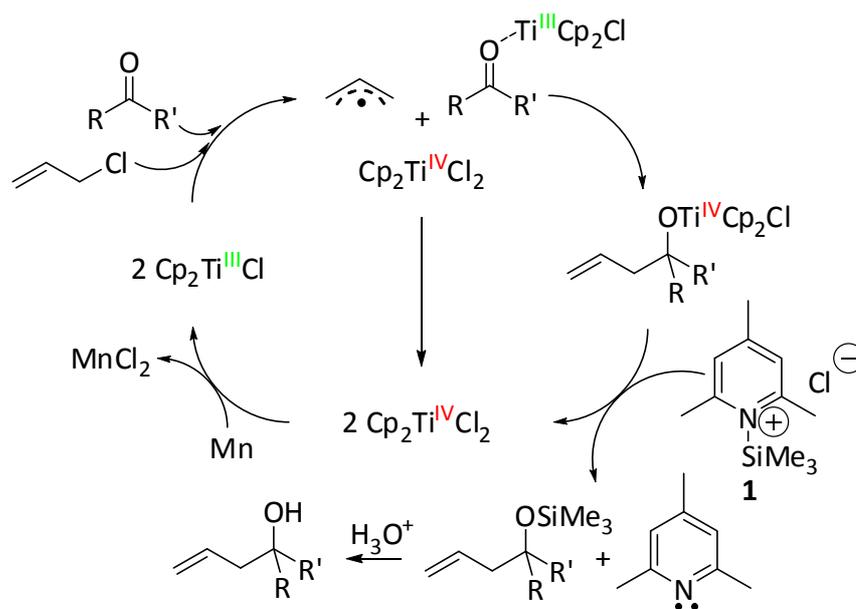
⁸Para una revisión de la síntesis y reactividad de derivados alilititanio ver: Szymoniak, J.; Moïse, C. In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002; pp 451-474.



En este contexto, en nuestro laboratorio se observó por vez primera que el complejo de Ti^{III} , bis(ciclopentadienil)titanio(III),⁹ era capaz de catalizar alilaciones de tipo Barbier con excelentes rendimientos, posiblemente a través del ciclo catalítico representado en el esquema 2.¹⁰

⁹ Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) , se genera in situ por agitación del compuesto comercial Cp_2TiCl_2 con Zn o Mn polvo en THF, donde existe como una mezcla en equilibrio del monomero Cp_2TiCl y del dímero $(Cp_2TiCl)_2$; ver: 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.; 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. Por razones de claridad en lo sucesivo nos referiremos a él como titanoceno(III) ó Cp_2TiCl .

¹⁰ Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629.



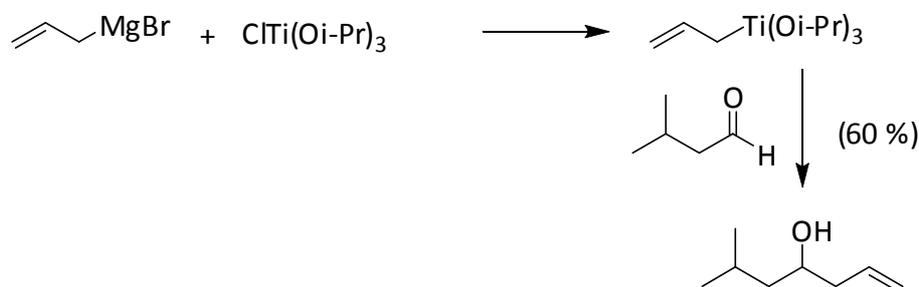
Esquema 2.- Reacción de Barbier catalizada por Ti.

En la presente Tesis Doctoral se ha estudiado con detalle esta reacciones, su mecanismo y su aplicación a la síntesis eficaz de productos naturales.

A- REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS.

A.1.- REACCIONES DE ALILACIÓN MEDIANTE COMPLEJOS DE ALIL-TITANIO.

Los primeros estudios de reactividad de complejos de alil-titanio con compuestos carbonílicos se desarrollaron en el grupo del profesor Reetz.¹¹ Estos complejos se prepararon a partir de alilmagnesianos y los correspondientes derivados de titanio(IV).



Esquema 3.- Reacciones de alilación mediante complejos de aliltitanio.

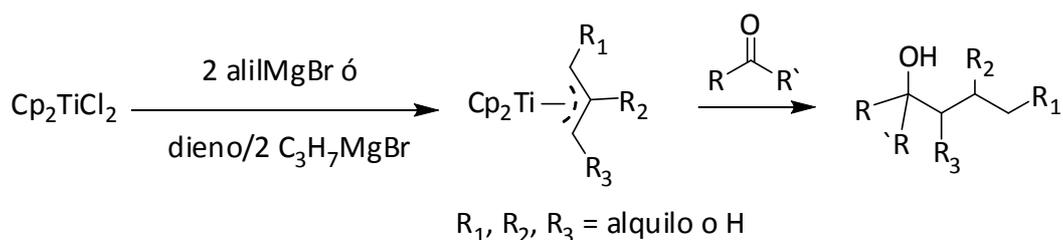
Sato y colaboradores han desarrollado alternativas para la preparación de estos complejos por reacciones de adición de complejos de titanoceno a dienos, así como a alcoholes y derivados alílicos.¹² Estos compuestos se han utilizado en reacciones de adición a grupos carbonilo, así como a otros grupos funcionales como iminas,¹³ o CO_2 .¹⁴

¹¹ a) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R. *Angew. Chem. Ed. Eng.* **1980**, *19*, 1011. b) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441. c) Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R.; Wenderoth, B.; Peter, R.; Ostarek, R.; Maus, S. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421.

¹² a) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 243. b) Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140. c) Sato, F.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921.

¹³ Okamoto, S.; Teng, X.; Fujii, S.; Takayama, Y.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3462.

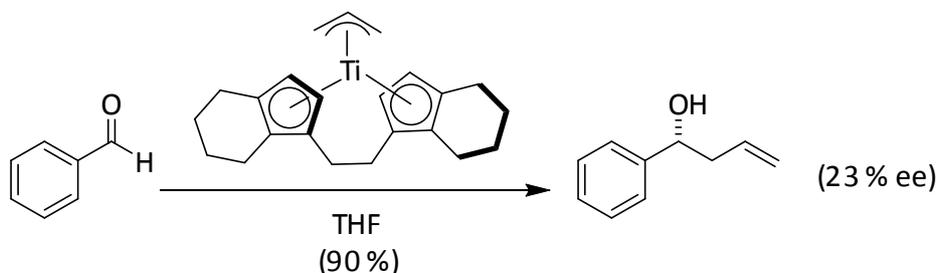
¹⁴ Gao, Y.; Iijima, S.; Urabe, H.; Sato, F. *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *222*, 145.



Esquema 4.- Adición de alilos a grupos carbonilo mediante complejos de alil-titanio.

El grupo de Sato también ha desarrollado un método utilizando $Ti(O-iPr)_4$, haluro de alilo e $i-PrMgBr$ como precursores del complejo de aliltitanio, obteniendo rendimientos superiores al 90 % en la alilación de benzaldehído.¹⁵ Una metodología muy similar se había empleado previamente en adiciones de aliltitanio a epóxidos con acoplamiento de alilo sobre el carbono más sustituido.¹⁶

Por otra parte el grupo de Collins realizó ensayos de alilación utilizando complejos de π -alil-titanoceno con sustituyentes quirales, obteniendo buenos rendimientos, aunque no una buena enantioselectión.¹⁷



Esquema 5.- Ensayos de alilación con complejos quirales de π -alil-titanoceno.

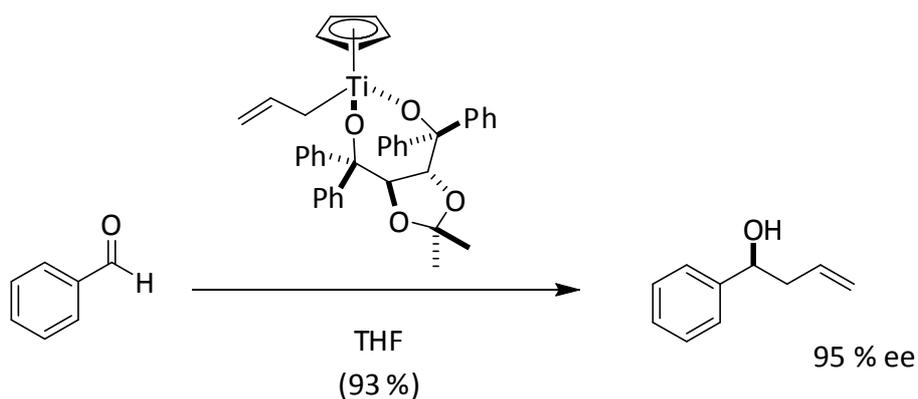
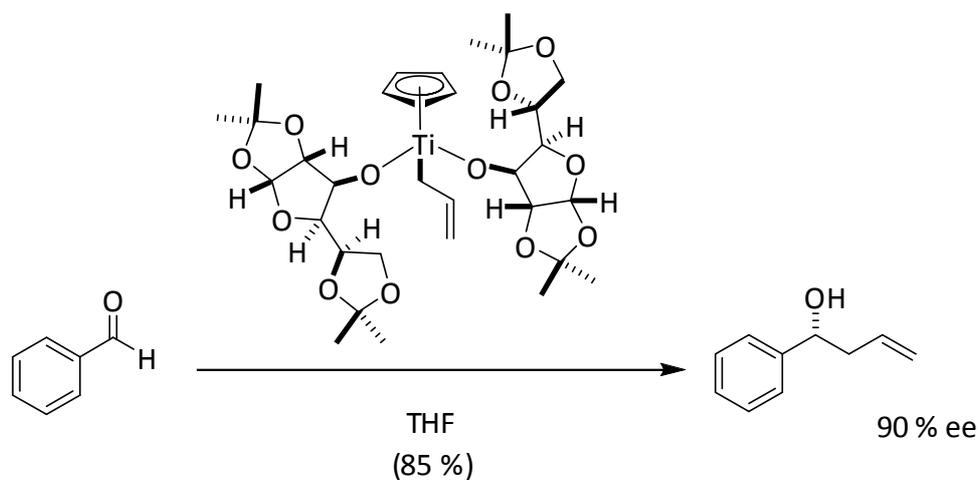
En 1992 el grupo de Hafner y Duthaler consiguió la adición enantioselectiva de haluros de alilo a compuestos carbonílicos mediante complejos de

¹⁵ a) Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881. b) Nakagawa, T.; Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *18*, 3207.

¹⁶ Tanaka, T.; Inoue, T.; Kamei, K.; Murakami, K.; Iwata, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 906.

¹⁷ Collins, S.; Kuntz, B. A.; Hong, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4154.

ciclopentadienildialcoxititanio obteniendo tanto buenos rendimientos como excesos enantioméricos considerables.¹⁸



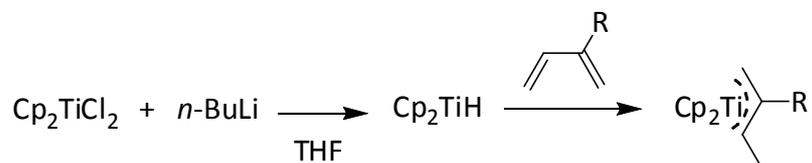
Esquema 6.- Ensayos de alilación enantioselectiva con los complejos de Hafner y Duthaler.

Un año después de nuestro trabajo pionero sobre alilaciones tipo Barbier catalizadas por Ti, Moïse y colaboradores publicaron un segundo artículo sobre alilación de aldehídos mediante el empleo de complejos de alititanio en cantidades subestequiométricas.¹⁹ Los autores sintetizan dicho complejo a partir de hidruro de

¹⁸ a) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494. b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321.

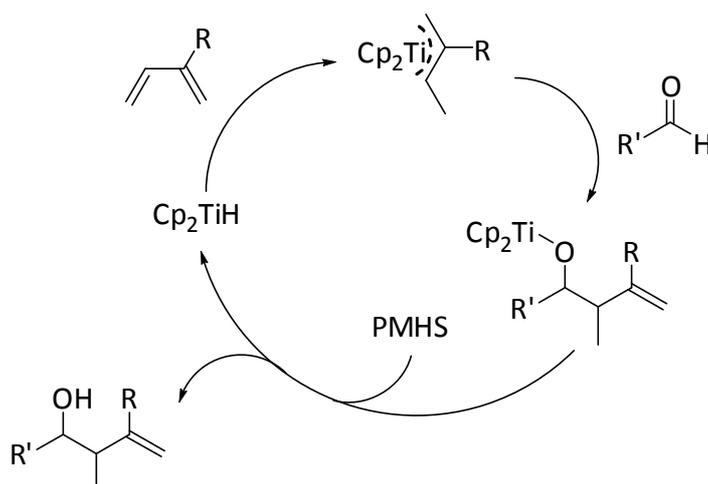
¹⁹ Bareille, L.; Le Gendre, P.; Moïse, C. *Chem. Commun.* **2005**, 775.

titanoceno, (preparado *in situ* a partir de Cp_2TiCl_2 con un magnesiano ó *n*-BuLi) y un dieno.



Esquema 7.- Preparación del complejo de alil-Ti(III) de Moïse *et al.*

En el ciclo catalítico propuesto (esquema 8) se utiliza polimetilhidroxisiloxano (PMHS) como agente regenerador de Cp_2TiH .



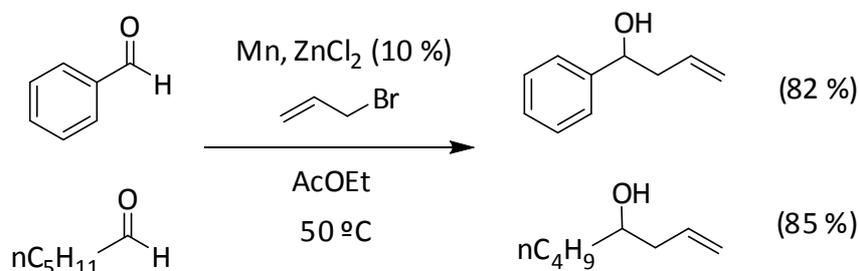
Esquema 8.- Ciclo catalítico para la alilitanación de aldehídos propuesta por Moïse y colaboradores.

A.2.- REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Mn.

Existen pocos ejemplos de adiciones de haluros de alilo a aldehídos o cetonas promovidos por Mn. En los trabajos pioneros de Cahiez *et al.*²⁰ se observaron rendimientos por debajo del 30 %. Sólo en algunos casos se obtuvieron buenos

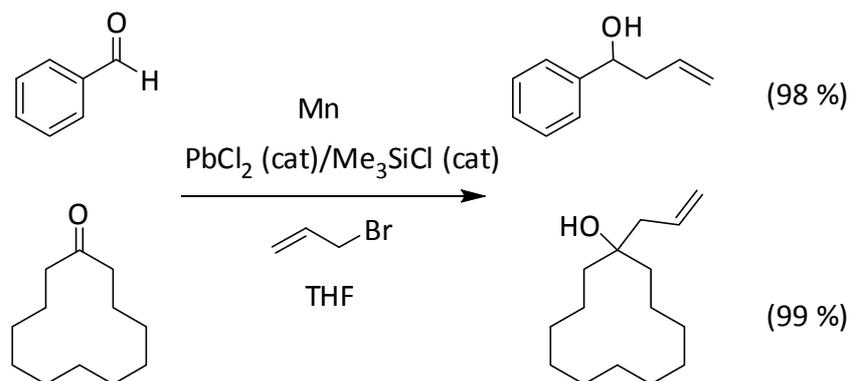
²⁰ Cahiez, G.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7373.

resultados utilizando AcOEt como disolvente y calentando a 50 °C. En este trabajo también se encontró que los rendimientos de reacción suben considerablemente con la adición de ZnCl₂ en una proporción del 10 %.



Esquema 9.- Reacciones de alilación promovidas por Mn/ZnCl₂

Siguiendo esta línea, Takai et al.²¹ describieron el acoplamiento tipo Barbier de bromuro de alilo a aldehídos utilizando como catalizador una combinación de PbCl₂ y Me₃SiCl como activantes del Mn.



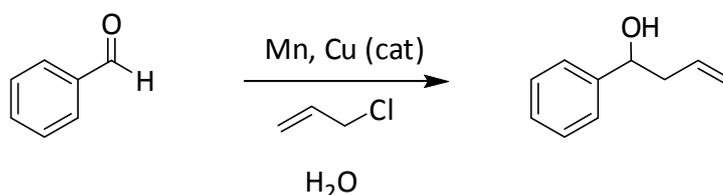
Esquema 10.- Reacciones de alilación mediadas por Mn y catalizadas por PbCl₂/Me₃SiCl.

El cobre también se ha mostrado como un buen activador del Mn. En 1998 Li et al.²² estudiaron el acoplamiento tipo de Barbier de cloruro de alilo a benzaldehído

²¹ Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 39, 7049.

²² Li, C. J.; Meng, Y.; Yi, X. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7498.

ensayando con diferentes proporciones de Cu, y obteniendo unos rendimientos considerables con cantidades subestequiométricas de dicho metal.



(95 %, 3 equiv. de Cu)

(83 %, 0.1 equiv. de Cu)

(92 %, 0.1 equiv. de CuCl₂)

Esquema 11.- Reacciones de alilación promovidas por Mn y catalizadas por Cu.

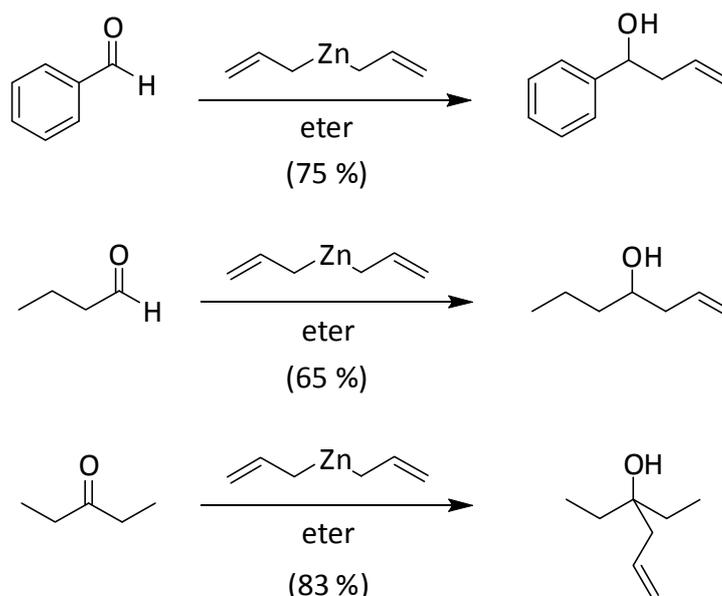
En este caso la reacción se llevó a cabo en agua, por lo que la solubilidad del cloruro de cobre contribuye a la mejora de los rendimientos.

A.3.- REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Zn.

Los ejemplos de alilaciones tipo Barbier con Zn son más numerosos que el caso anterior, posiblemente debido a la mayor reactividad de los derivados de alquil-Zn. Generalmente se considera que los haluros de alil-Zn presentan una reactividad frente a aldehídos y cetonas comparable a los reactivos de Grignard.²³

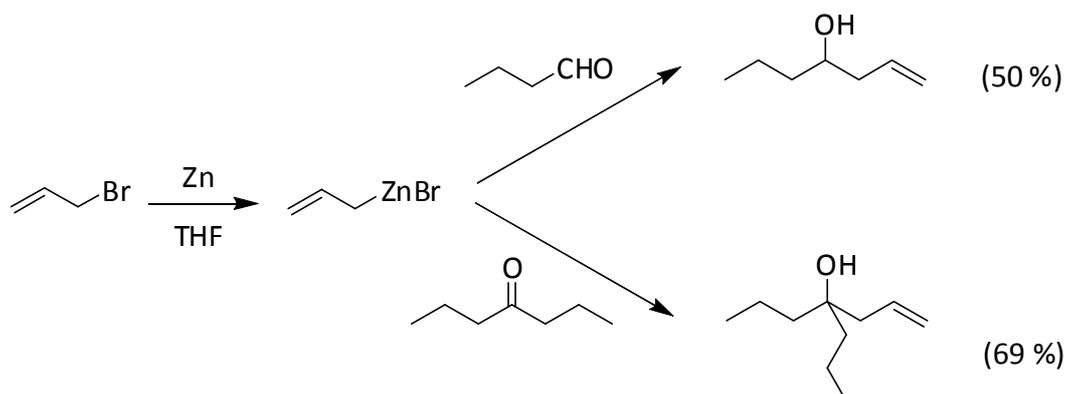


²³ a) Yamamoto, Y; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207. b) Abenhaïm, D.; Henry-Basch, E.; Freon, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 11, 4038.



Esquema 12.- Reacciones de alilación promovidas por complejos de dialil- Zn.

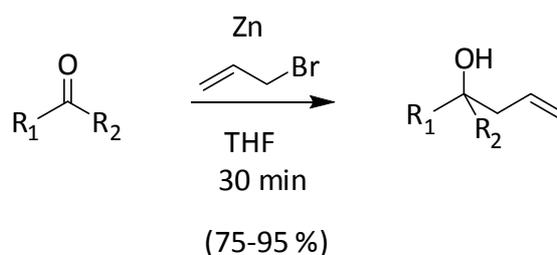
Los haluros de alil-Zn se pueden preparar *in situ* empleando metal y haluro de alilo sin necesidad de utilizar un magnesiano como intermedio. Picotin et al.²⁴ describen la formación *in situ* de dicho alil-Zn en THF inmediatamente antes de la adición del compuesto carbonílico.



Esquema 13.- Formación de bromuro de alilzinc y posterior adición a aldehídos y cetonas.

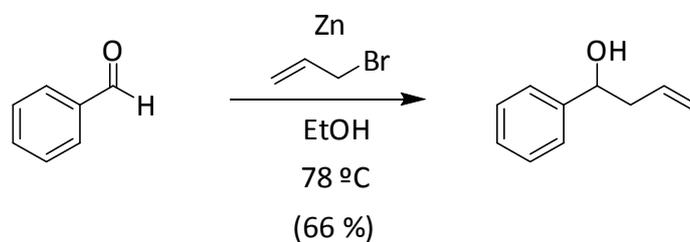
²⁴ Picotin, G.; Migianiac, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4551.

Otro caso significativo es el trabajo de Ranu y colaboradores²⁵ en el que describen la reacción tipo Barbier promovida por Zn siguiendo la misma metodología, para un buen número de sustratos de partida, incluyendo aldehídos y cetonas tanto alifáticos como aromáticos, donde los rendimientos oscilan entre un 75 y un 95 %.



Esquema 14.- Adición de bromuro de alilo a aldehídos y cetonas promovida por Zn.

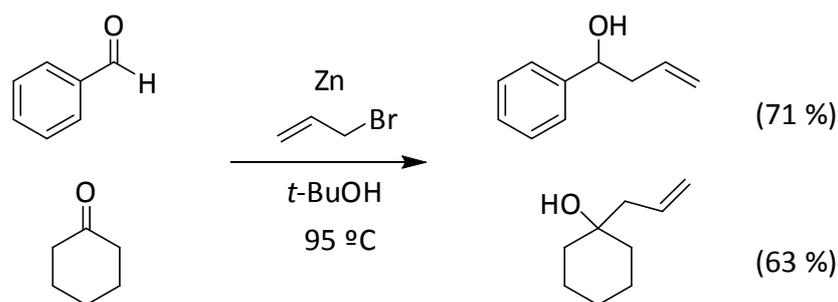
Como se ha visto, estos procesos se llevan a cabo generalmente en éter o THF pero también se pueden utilizar alcoholes (EtOH y/o *t*-BuOH) como disolvente, destacando los siguientes ejemplos:²⁶



Esquema 15.- Reacción de alilación de benzaldehído promovida por Zn en EtOH.

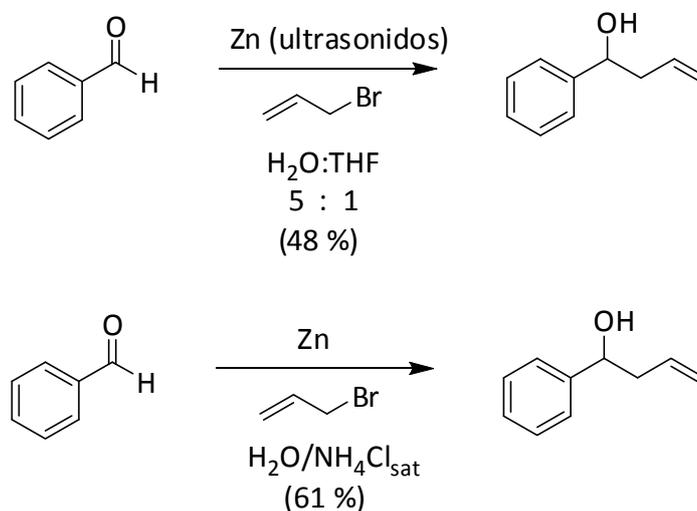
²⁵ Ranu, B. C.; Majee, A.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4885.

²⁶ Killinger, T. A.; Boughton, N. A.; Runge, T. A.; Wolinsky, J. J. *Organomet. Chem.* **1977**, 124, 131.



Esquema 16.- Reacción de alilación de benzaldehído y ciclohexanona promovida por Zn en *t*-BuOH.

Igualmente podemos encontrar en bibliografía ejemplos de reacciones tipo Barbier en medios acuosos, donde destacan los trabajos de Luche,²⁷ en los que, o bien hace uso de ultrasonidos para mejorar los rendimientos de reacción, o bien intercambia el H₂O por disoluciones saturadas de NH₄Cl. A continuación se muestran algunos ejemplos en los que se ha seguido dicha metodología.

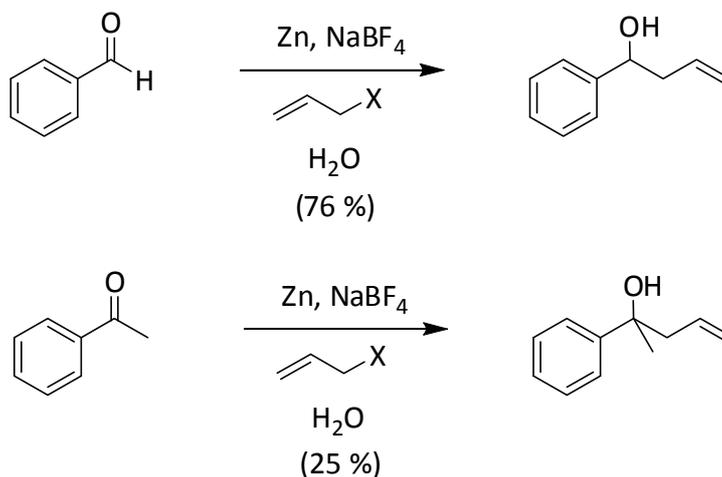


Esquema 17.- Reacciones de adición de bromuro de alilo promovidas por Zn en medio acuoso.

²⁷ a) Petrier, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1449. b) Petrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910. c) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177.

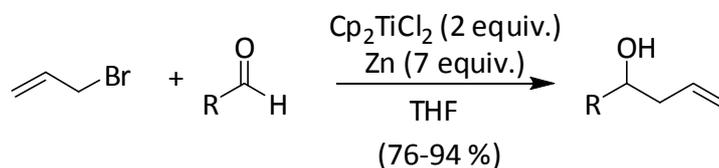
Luche y colaboradores también estudiaron la diferencia de reactividad de aldehídos frente a cetonas, siendo mucho mayor en el caso de los aldehídos.

Trabajos más recientes estudian otros aditivos.²⁸



Esquema 18.- Adición de haluro de alilo promovida por Zn y catalizada por NaBF₄.

El grupo de Roy describe la adición de bromuro de alilo a aldehídos en presencia de una cantidad estequiométrica de Cp₂TiCl₂.²⁹ Los autores utilizan un exceso considerable de Zn y, conociendo la reactividad de este metal, no es descabellado suponer que esté compitiendo con el titanio.



Esquema 19.- Adición de bromuro de alilo a aldehídos promovida por titanoceno(III) descrita por Roy *et al.*

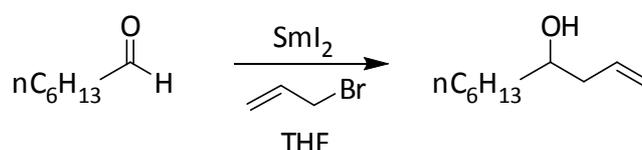
²⁸ Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1297.

²⁹ Jana, S.; Guin, C.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6575.

De hecho estos autores describen que cuando ensayan la reacción con decanona y acetofenona, éstas permanecen inalteradas. Como veremos más adelante estos resultados difieren considerablemente de los obtenidos en nuestro laboratorio.

A.4.- REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Sm.³⁰

Los derivados de Sm(II) han demostrado una notable capacidad para promover procesos radicalarios de formación de enlaces C-C, lo que les ha convertido en reactivos muy utilizados en síntesis orgánica.³¹ Entre 1980 y 1982 Kagan y colaboradores publicaron los primeros acoplamientos tipo Barbier de haluros de alilo con aldehídos³² y cetonas³³ promovidos por SmI₂ en THF.



Esquema 20.- Reacciones de adición de bromuros de alilo a aldehídos, promovidas por Sm(II).

Más adelante Curran y colaboradores³⁴ clarificaron varios aspectos del mecanismo de reacción. La observación más importante es la existencia de dos procesos diferentes. Por un lado la reacción se puede desarrollar en un solo paso (lo que los autores llaman “Barbier de samario”) o bien en dos etapas (lo que los autores denominan “Grignard de samario”). Éste segundo mecanismo presentaría algunas

³⁰ Para una visión general, ver review: Kagan, H. B. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10351.

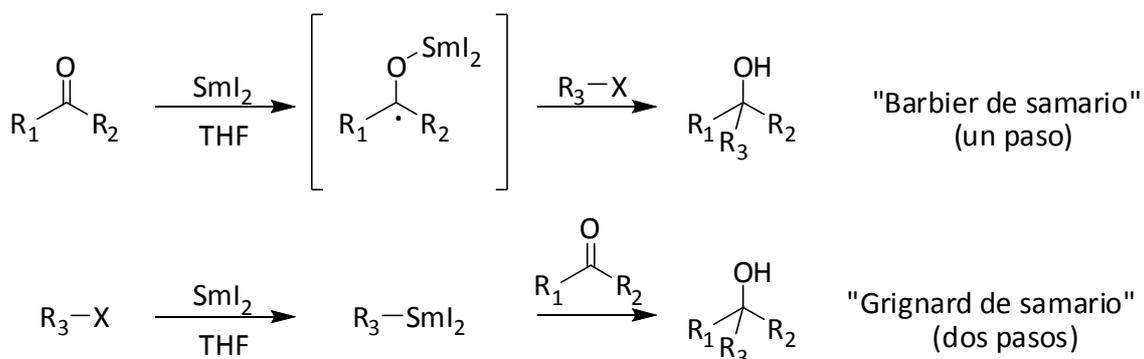
³¹ Krief, A.; Laval, A. M. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 745.

³² Soupe, J.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3497.

³³ Girard, P.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

³⁴ Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Tottleben, M. J. *Synlett*, **1999**, 943.

ventajas cuando el aldehído o cetona sea muy reactivo frente a SmI_2 y pueda dar lugar a productos colaterales como por ejemplo pinacoles.

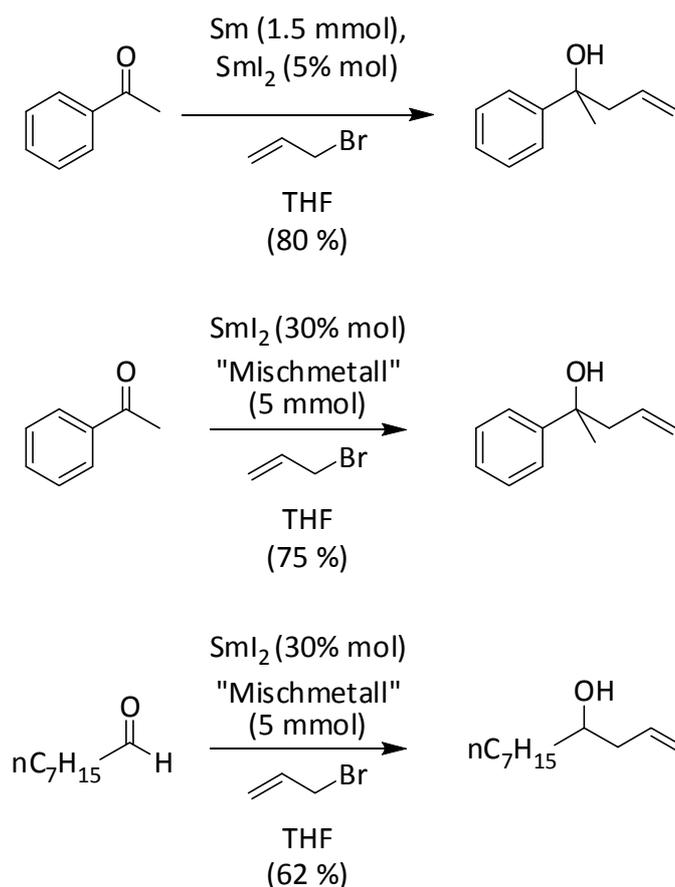


Esquema 21.- Mecanismo tipo "Barbier de samario" y mecanismo tipo "Grignard de samario".

Normalmente las reacciones con SmI_2 necesitan de 2 a 4 equivalentes de este costoso reactivo. Recientemente se han descrito en bibliografía trabajos en los que se utilizan cantidades catalíticas de Sm(II) en presencia de Sm metal³⁵ o de lo que algunos autores llaman "mischmetal",³⁶ una mezcla de metales lantánidos ligeros. En el siguiente esquema se muestran algunos de estos ejemplos:

³⁵ Basu, M. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 187.

³⁶ Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hilion, F.; Lannon, M. I.; Namy, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989.

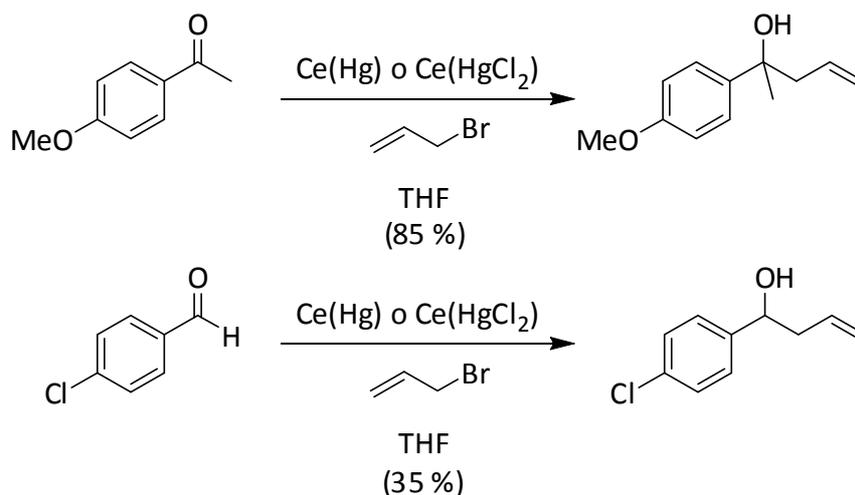


Esquema 22.- Reacciones de adición de haluros de alilo a aldehídos y cetonas catalizadas por SmI₂.

A.5.- REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR OTROS METALES (Cr, V, Mo, Fe, Sn, Cd, In).

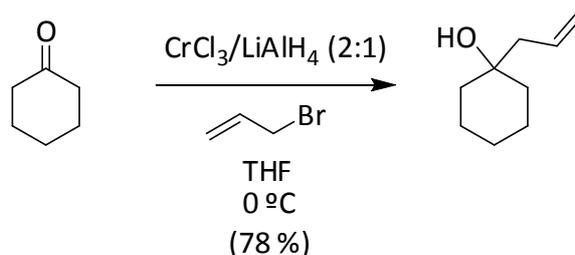
En bibliografía también se pueden encontrar reacciones de alilación tipo Barbier promovidas por otros metales de la serie de los lantánidos como el cerio, que actúa bien en forma de amalgama o combinado con cloruro de mercurio.³⁷

³⁷ Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokohama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904.



Esquema 23.- Reacciones de alilación de aldehídos y cetonas aromáticas promovidas por Ce.

Los procesos tipo Barbier promovidos por Cr, se conocen como la reacción de Nozaki-Hiyama o más recientemente como Nozaki-Hiyama-Kishi.³⁸ Los primeros trabajos los desarrolló el grupo del profesor Nozaki, utilizando cantidades estequiométricas de CrCl_2 .³⁹

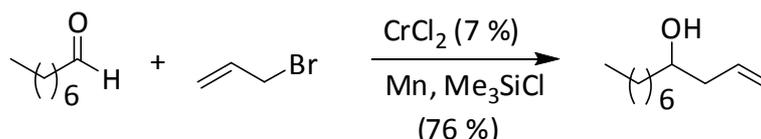


Esquema 24.- Reacción de adición de bromuro de alilo a ciclohexanona promovida por Cr(II).

³⁸ Kamijo, S.; Yamamoto, Y. En: *Multimetallic Catalysts in Organic Síntesis*; Eds. Shibasaki, M.; Yamamoto, Y.; Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004; p. 20-21.

³⁹ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.

Posteriormente, tanto el grupo de Nozaki como el grupo de Kishi descubrieron que la reacción se aceleraba con la adición de cantidades catalíticas de NiCl_2 o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.⁴⁰ El grupo de Fürstner desarrolló posteriormente una versión catalítica de la reacción que se puede llevar a cabo empleando proporciones subestequiométricas de CrCl_2 en presencia de cantidades estequiométricas de Mn y Me_3SiCl .⁴¹



Esquema 25.- Adición de bromuro de alilo a octanal catalizada por Cr(II).

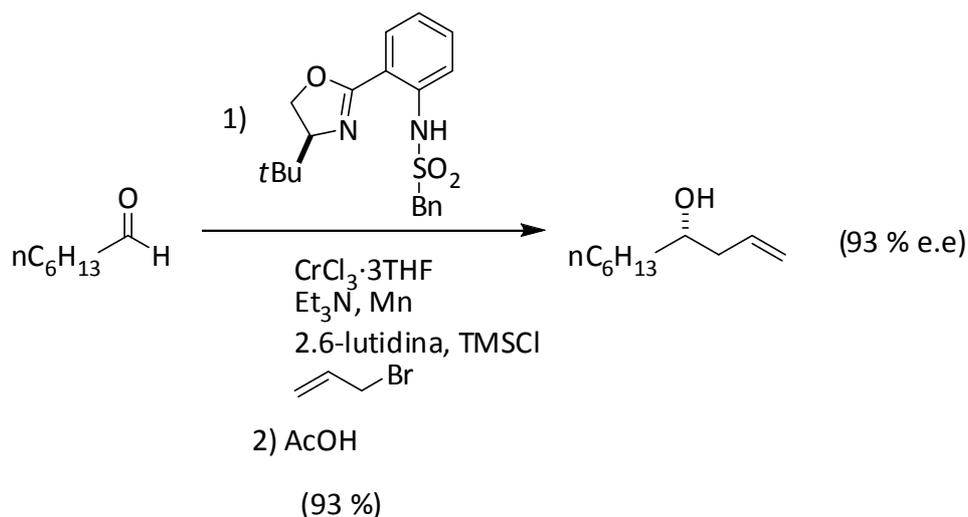
La introducción de ligandos quirales en los complejos de Cr permite llevar a cabo síntesis enantioselectivas. En este sentido el grupo de Kishi ha descrito síntesis asimétricas empleando el sistema Cr/Ni,⁴² metodología que posteriormente han aplicado otros autores.⁴³

⁴⁰ a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048. b) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644. c) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 243.

⁴¹ a) Fürstner, A.; Shi, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349. b) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991.

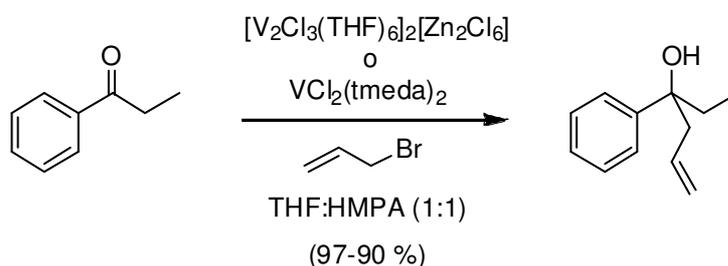
⁴² a) Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140. b) Kurosi, M.; Liu, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248. c) Choi, H.-W.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kang, F.-A.; Jun, H.-S.; Wang, Z.-K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4435. d) Wan, Z.-K.; Choi, H.-W.; Kang, F.-A.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 443.

⁴³ Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C. A.; Schröder, M.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1032.



Esquema 26.- Ejemplo de alilación asimétrica de Kishi.

Los complejos de V(II) en mezclas de THF/HMPA también dan lugar a procesos de alilación tipo Barbier.⁴⁴

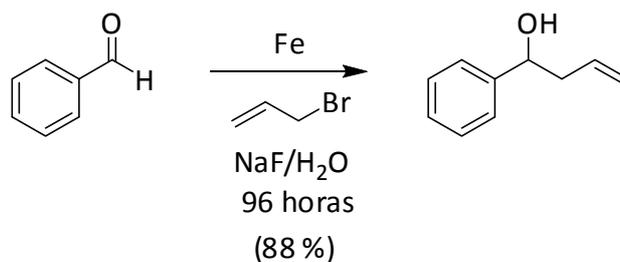


Esquema 27.- Reacciones de adición de bromuro de alilo a grupos carbonilo promovidas por V(II).

Por otro lado el hierro, metal de bajo coste y escasa toxicidad, promueve reacciones tipo Barbier, activado con NaF, y en agua como disolvente.⁴⁵

⁴⁴ Kataoka, Y.; Makihira, I.; Yamagata, T.; Tani, K. *Organometallics*, **1997**, *16*, 4788.

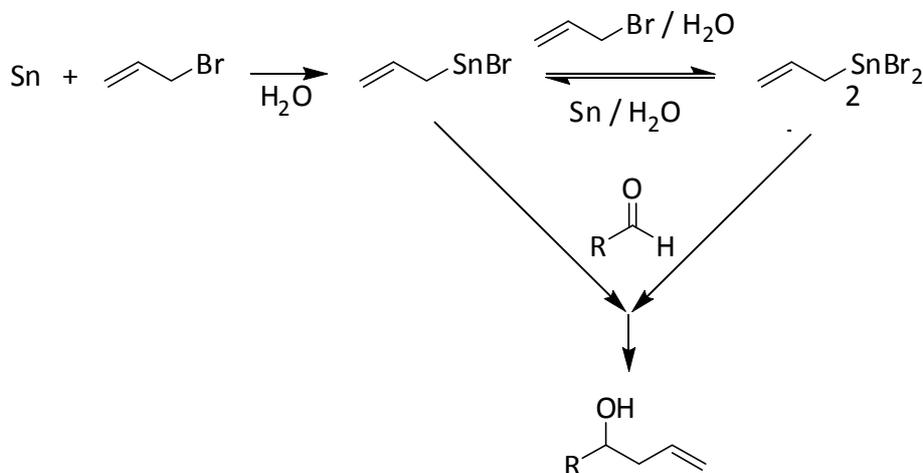
⁴⁵ Chan, T. C.; Lau, C. P.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4189.



Esquema 28.- Adición de bromuro de alilo a benzaldehído promovida por Fe metálico en medio acuoso.

El Sn metálico también da reacciones de alilación, aunque necesita pequeñas cantidades de HBr o aluminio metálico para llevar a cabo la reacción con buenos rendimientos, como muestran los trabajos preliminares de Nokami.⁴⁶

Posteriormente Chan y colaboradores describieron la alilación de compuestos carbonílicos utilizando Sn metal y bromuro de alilo en agua, consiguiendo unos rendimientos que oscilan entre el 70 y el 99 %.⁴⁷

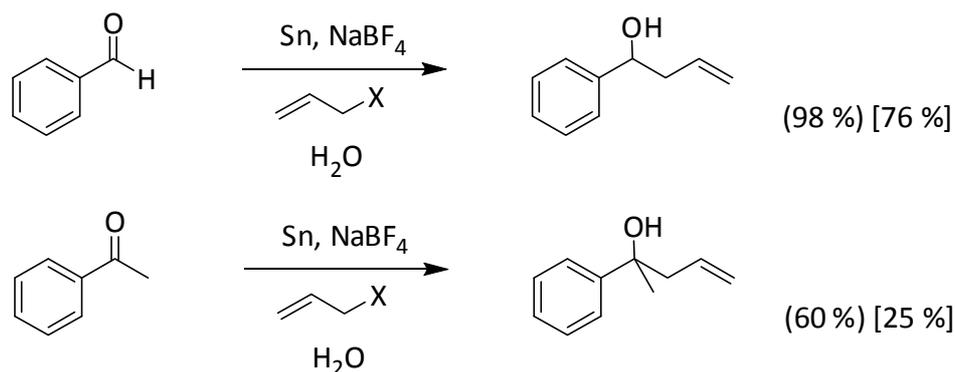


Esquema 29.- Adición de bromuro de alilo a aldehídos mediante bromuros de alilestano.

⁴⁶ a) Nokami, J.; Otera, J.; Suto, T.; Okawara, R. *Organometallics*, **1982**, 2, 191. b) Nokami, J.; Wakabayashi, S.; Okawara, R. *Chem. Lett.* **1984**, 869.

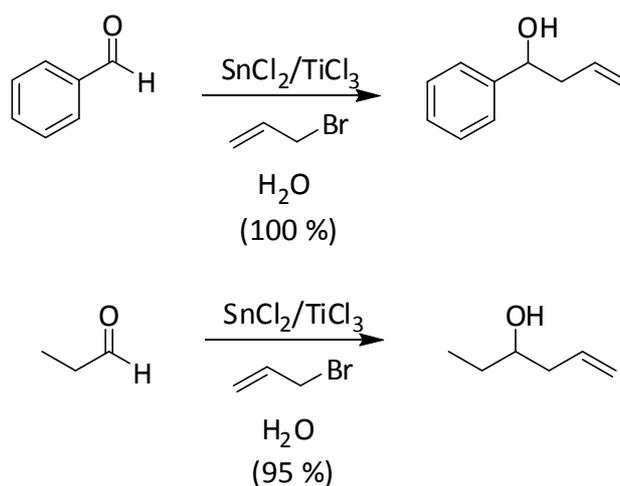
⁴⁷ Chan, T. H.; Yang, Y.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4452.

El estaño presenta una reactividad muy parecida al Zn, como se puede observar en el trabajo de Zha y colaboradores,²⁸ en el que el metal (indistintamente Zn o Sn) se activa con NaBF_4 sin necesidad de aislar el alilestannano intermedio. En dicho trabajo se observa cómo con Sn se obtienen rendimientos de reacción superiores al caso del Zn. Los ejemplos más significativos se muestran en el siguiente esquema.



Esquema 30.- Adición de haluros de alilo a grupos carbonilo promovidos por Sn activado con NaBF_4 (entre corchetes se citan los rendimientos obtenidos con Zn).

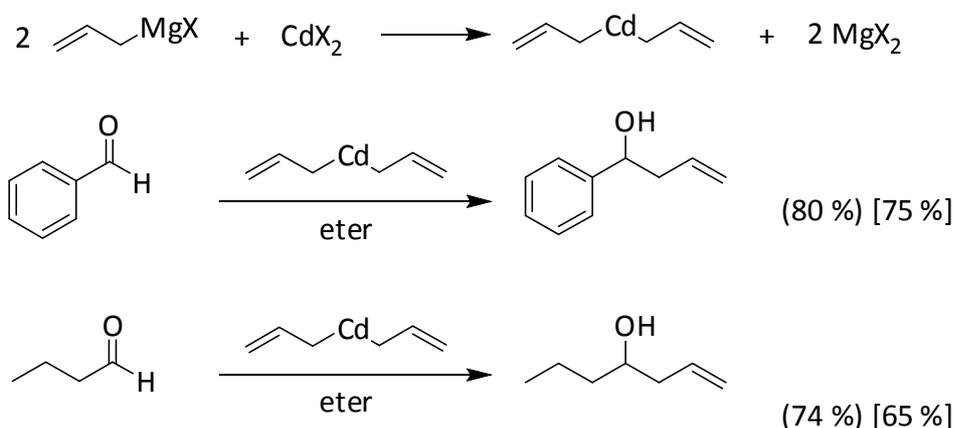
Las sales de Sn(II) también dan muy buenos resultados actuando como ácidos de Lewis, combinadas con TiCl_3 y utilizando agua como disolvente.⁴⁸



Esquema 31.- Adición de bromuro de alilo a aldehídos promovidos por Sn(II) .

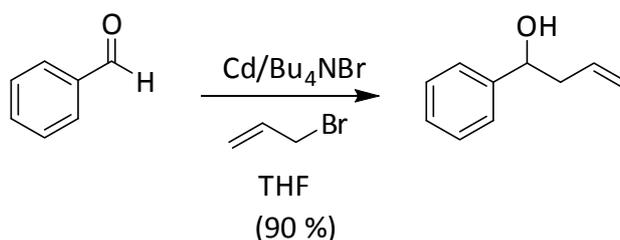
⁴⁸ Tan, X.; Shen, B.; Deng, W.; Zhao, H.; Liu, L.; Guo, Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1833.

El cadmio es otro metal con reactividad muy parecida al Zn. Abenhaïm y colaboradores,⁴⁹ ensayaron Cd frente a Zn, obteniendo mejores resultados con cadmio, como se puede observar en el siguiente esquema comparativo:



Esquema 32.- Reacciones de alilación de aldehídos y cetonas mediante complejos de dialilcadmio (entre corchetes los rendimientos obtenidos con Zn).

Posteriormente se han descrito ejemplos en los que no es necesario formar el alilcadmio, sino que simplemente con Cd metal en THF (proceso tipo Barbier) y con la adición de bromuro de tetrabutil amonio, junto con el haluro de alilo correspondiente se consiguen resultados similares.⁵⁰

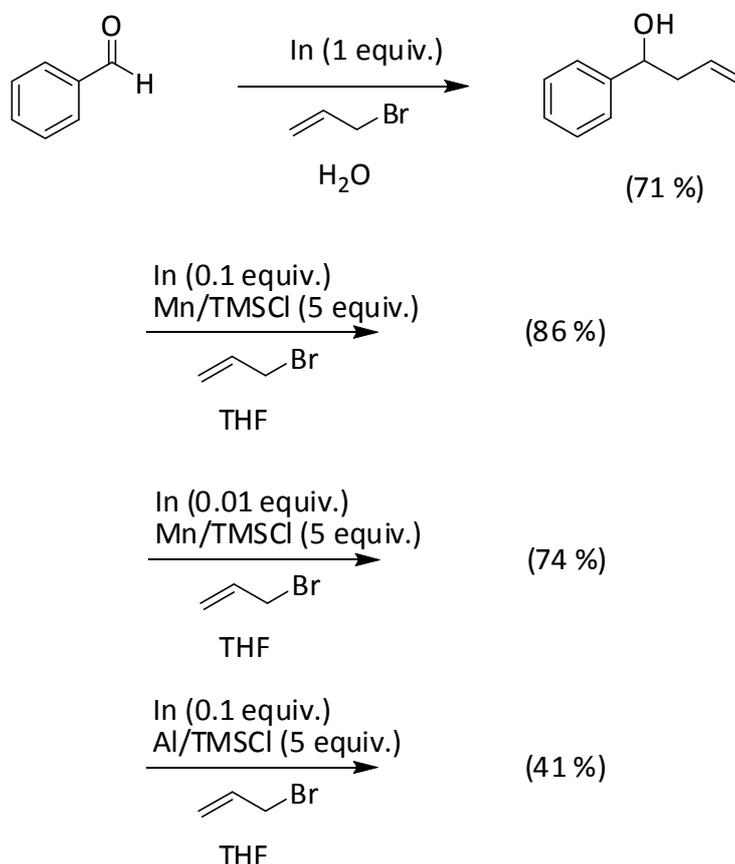


Esquema 33.- Adición de bromuro de alilo a benzaldehído promovida por Cd metal.

⁴⁹ Abenhaïm, D.; Henry-Basch, E.; Freon, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, *11*, 4038.

⁵⁰ Sain, B.; Prajapati, K.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *55*, 4795.

El indio es un metal que se ha empezado a utilizar recientemente por presentar una reactividad muy variada⁵¹ incluso en medios acuosos. El In es capaz de promover reacciones tipo Barbier tanto en cantidades estequiométricas⁵² como catalíticas utilizando en este caso como correductor Mn o Al.⁵³



Esquema 34.- Adición de bromuro de alilo a benzaldehído promovida y/o catalizada por In.

B.- REACCIONES DE CROFILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS.

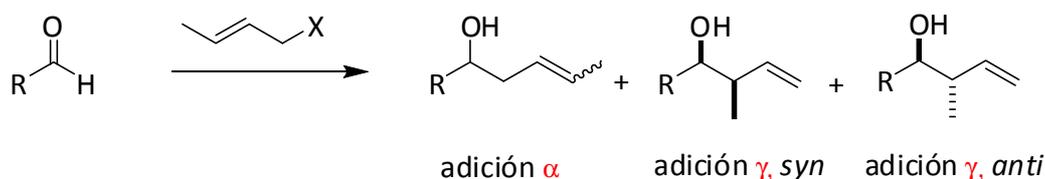
La reacción de crofilación tipo Barbier consiste en la adición de un haluro de crotilo a un compuesto carbonílico. Al igual que el resto de reacciones de alquilación tipo Barbier pueden llevarse a cabo con diferentes metales. En este caso nos encontramos

⁵¹ Para una visión general ver review: Cintas, P. *Synthesis*, **1995**, 1087.

⁵² Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.

⁵³ a) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Thiaw-Woaye, A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9245. b) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Marque, S.; Seghrouchni, L. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *679*, 79.

que la adición del haluro de crotilo sobre el compuesto carbonílico puede dar productos de adición diferentes: los productos de adición α (isómeros *E* o *Z*) y los productos de adición γ (estereoisómeros *syn* o *anti*) como se muestra en el esquema 35.



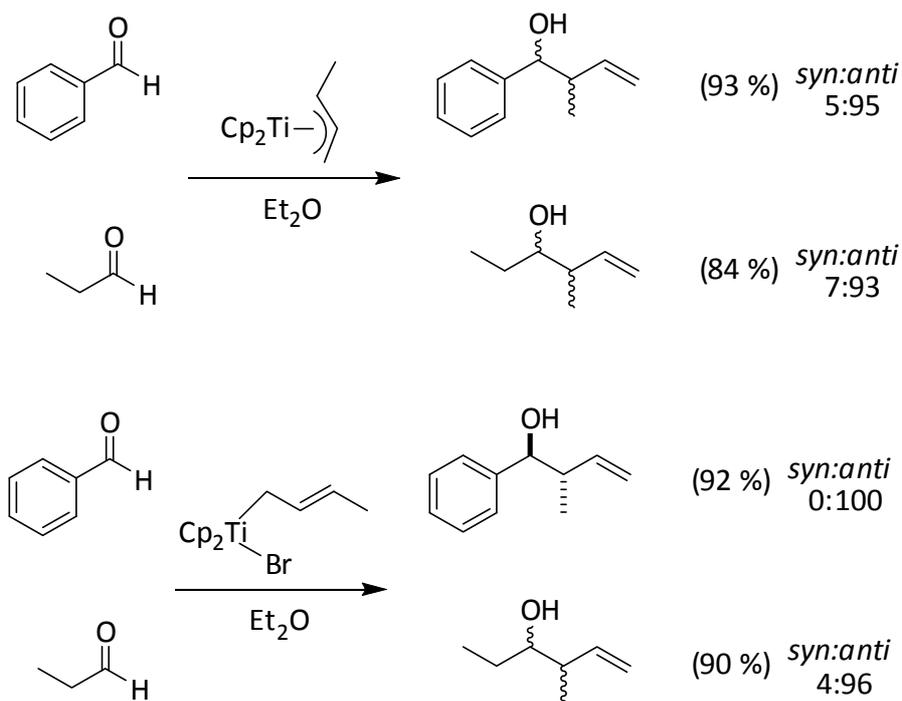
Esquema 35.- Diferentes posibilidades de adición de haluros de crotilo sobre un compuesto carbonílico.

Uno de los aspectos más interesantes de la reacción de crotilación, con vistas a su aplicación sintética, es conocer su regio y estereoselectividad ya que si la controlamos podremos obtener diferentes isómeros utilizando un mismo producto de partida, con solo modificar las condiciones de reacción. En este apartado nos centraremos en hacer un breve repaso por las principales reacciones de crotilación descritas en bibliografía y su regio- y estereoselectividad.

B.1.- REACCIONES DE CROTILACIÓN MEDIADAS POR COMPLEJOS DE CROTIL-TITANIO.

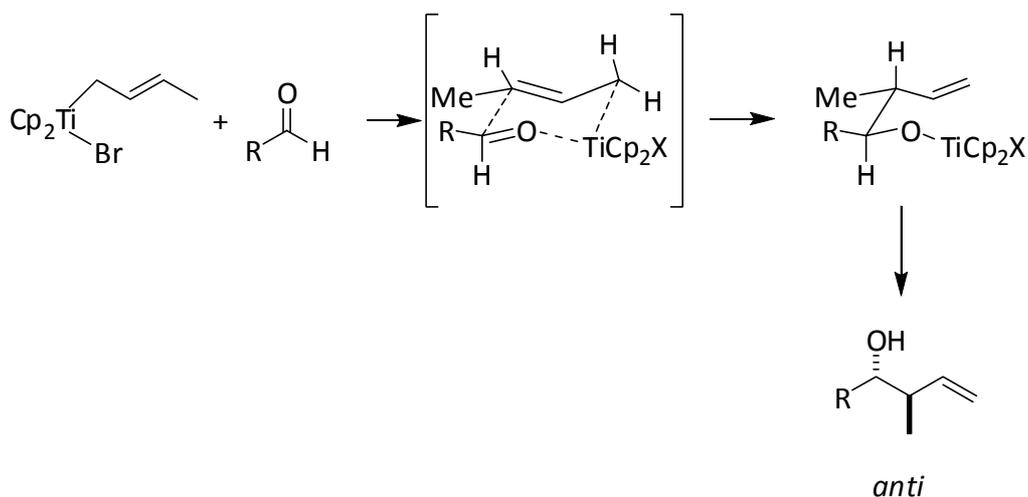
Entre 1981 y 1983 el grupo de Sato⁵⁴ describió la crotilación de aldehídos y cetonas por medio de complejos de π -aliltitanoceno(III) o but-2-eniltitanoceno(IV), preparados a partir de Cp_2TiCl_2 y crotilmagnesianos, obteniendo únicamente productos de adición γ .

⁵⁴ a) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 243. b) Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140. c) Sato, F.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921.



Esquema 36.- Adición de crotilo a aldehídos mediante complejos de Ti.

Los autores observaron la alta diastereoselección hacia isómeros *anti*, lo que justifican mediante un estado de transición cíclico en conformación tipo silla en la adición del complejo de crotilo titanio al compuesto carbonílico (ver esquema 37).



Esquema 37.- Estado de transición de Sato en la reacción de crotilo titanio con aldehídos.

En la actualidad, se acepta generalmente este estado de transición cíclico para justificar la adición de derivados organometálicos de crotilo (o prenilo) a compuestos carbonílicos.

Poco después, Reetz y colaboradores⁵⁵ consiguieron invertir la diastereoselección anti, obteniendo proporciones *syn:anti* de 85:15 aproximadamente, añadiendo BF₃ a la mezcla de reacción. Para explicarlo proponen que el ácido de Lewis se coordina con el átomo de oxígeno, provocando que el estado de transición sea abierto (en lugar de cíclico) como se muestra en la siguiente figura.

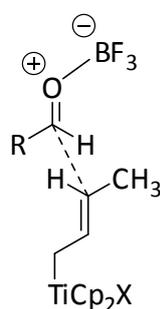
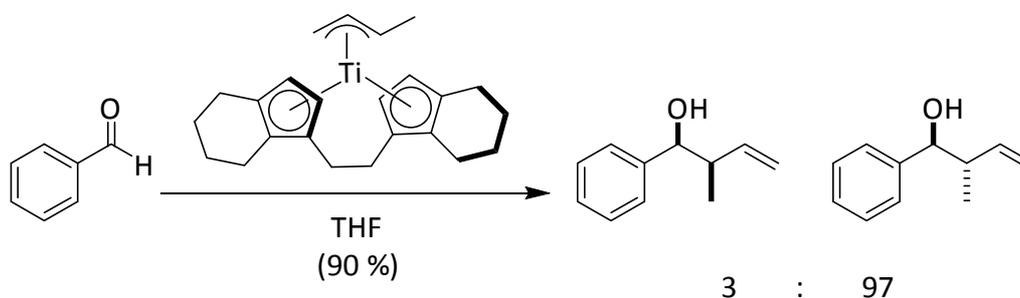


Figura 2.

Unos años más tarde el grupo de Collins estudió la influencia de la naturaleza de los sustituyentes sobre los ciclopentadienilos, encontrando correlación entre la diastereoselectividad y el aumento de tamaño del sustituyente.⁵⁶ Este mismo grupo intentó llevar a cabo la reacción utilizando el complejo de Brintzinger como precursor del alil-Ti en busca de enantioselectividad (la cual no se observó), obteniendo sin embargo una excelente diastereoselección hacia isómeros *anti*.⁵⁷



⁵⁵ Reetz, M. T.; Sauerwald, M. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 2293.

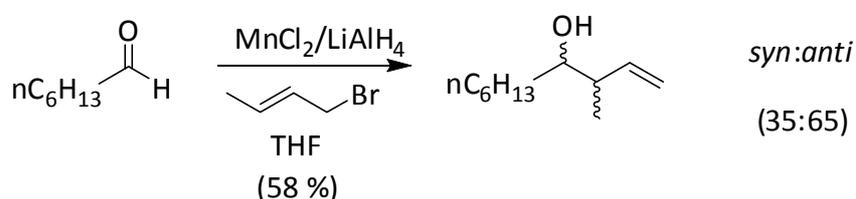
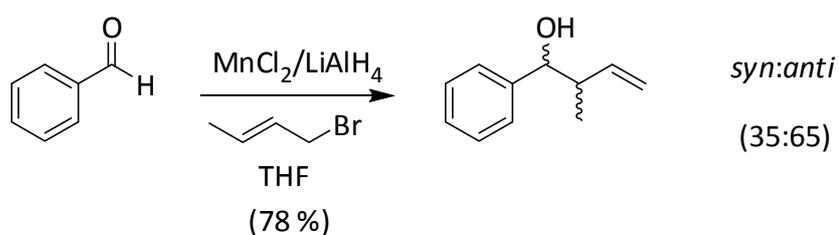
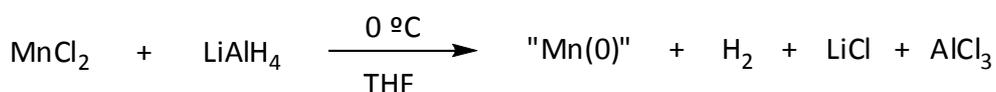
⁵⁶ Collins, S.; Dean, W. P.; Ward, D. G. *Organometallics*, **1988**, *7*, 2289.

⁵⁷ Collins, S.; Kuntz, B. A.; Hong, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4154.

Esquema 38.- γ -adición de crotilo a benzaldehído mediante complejos de Brintzinger crotilados.

B.2.- REACCIONES DE CROFILACIÓN PROMOVIDAS POR Mn.

El manganeso en polvo comercial no presenta la reactividad adecuada para promover reacciones de crofilación tipo Barbier. Sin embargo se ha descrito que el manganeso activado es capaz de promover dichas reacciones. Cuando una sal de Mn(II) se reduce con hidruro de aluminio y litio se genera Mn^0 *in situ*, que es capaz de llevar a cabo la reacción con buenos rendimientos. Hiyama *et al.* observaron que cuando se utilizan bromuros de crotilo sólo se obtienen los productos de adición γ con moderada estereoselección.⁵⁸

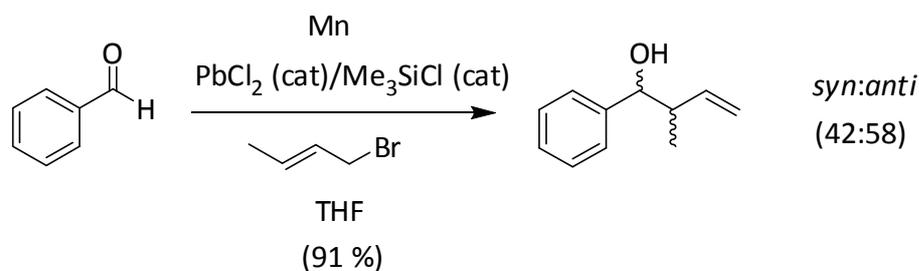


Esquema 39.- Adición de bromuro de crotilo a aldehídos promovida por “Mn(0)”.

⁵⁸ Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1249.

Un poco más tarde Cahiez *et al.* obtuvieron similares resultados en cuanto a regioselectividad, activando el Mn con ZnCl₂, aunque en su artículo no especifican las proporciones de diastereoisómeros obtenidos.⁵⁹

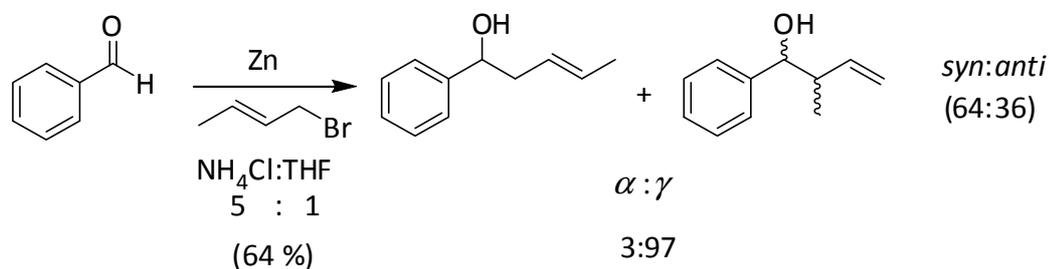
Otro resultado similar se encuentra en el trabajo de Takai y colaboradores en 1996⁶⁰ cuando el Mn se activa con PbCl₂ y Me₃SiCl.



Esquema 40.- Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Mn activado por PbCl₂/Me₃SiCl.

B.3.- REACCIONES DE CROFILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Zn.

Al igual que con Mn, también se han llevado a cabo ensayos de adiciones de haluros de crotilo a aldehídos y cetonas utilizando Zn. En 1996, el equipo de Tagliavini aplica la metodología descrita por Luche,²⁷ en adiciones de haluros de crotilo a aldehídos aromáticos, obteniendo una pequeña proporción de producto de adición α y una proporción de diastereoisómeros del producto de adición γ cercana a 1:1.⁶¹



⁵⁹ Cahiez, G.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7373.

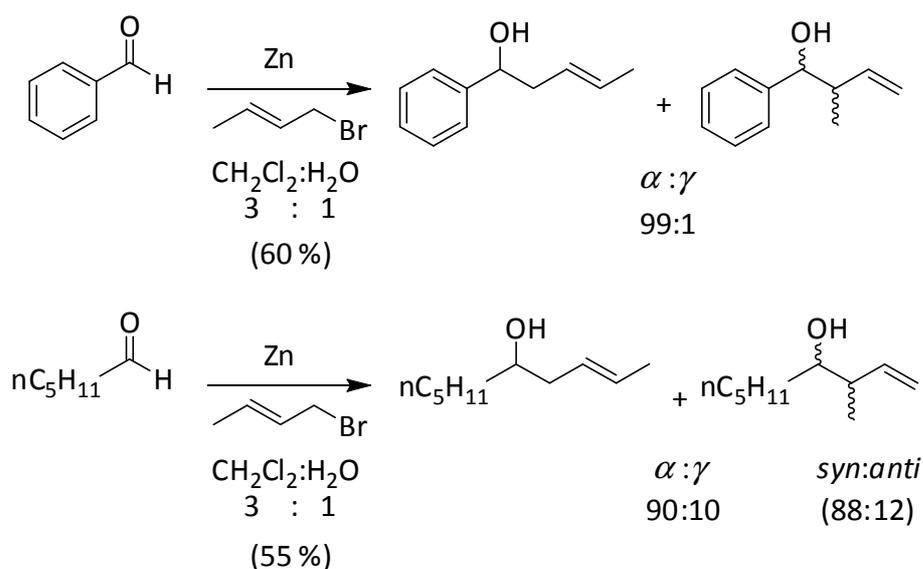
⁶⁰ Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 39, 7049.

²⁷ a) Petrier, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1449. b) Petrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910. c) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177.

⁶¹ Marton, D.; Stivanello, D.; Tagliavini, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2731.

Esquema 41.- Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Zn en medio acuoso.

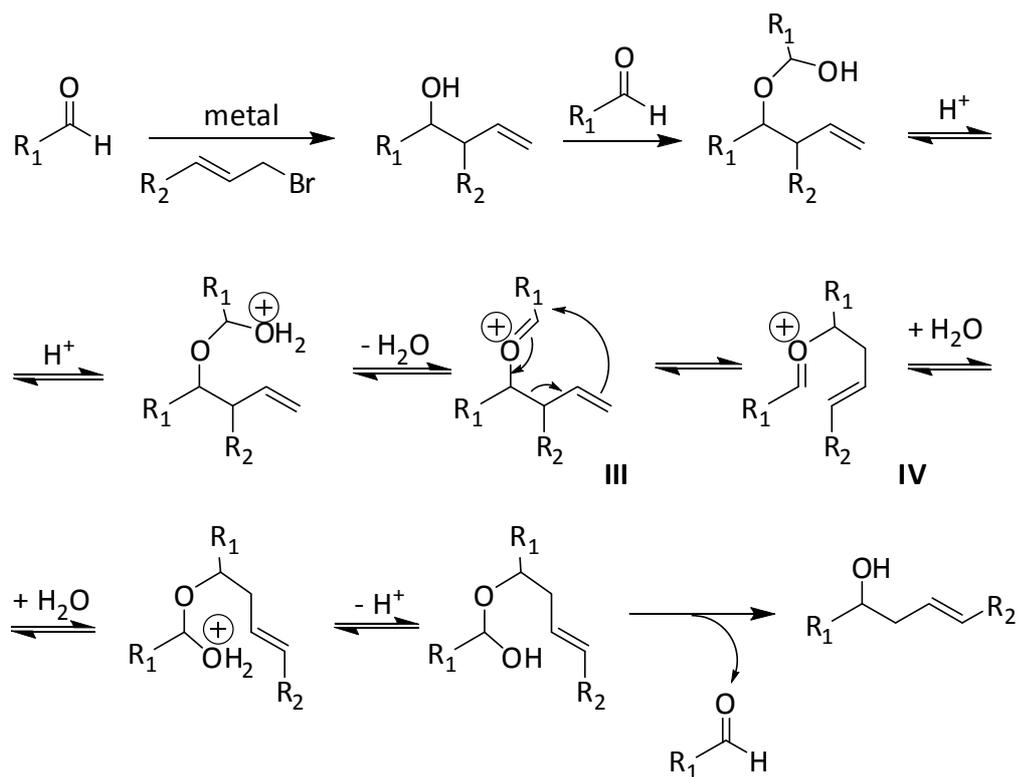
Otro ejemplo de ataques α promovidos por Zn, lo encontramos en los trabajos desarrollados por el equipo de Loh, que llevaron a cabo la reacción en medio acuoso, como se muestra en el ejemplo siguiente.⁶²



Esquema 42.- Adición α de bromuro de crotilo a aldehídos promovida por Zn en medios acuosos.

Los autores explican la regioselectividad α proponiendo que en primer lugar se obtiene el producto de adición γ , que con otra molécula de aldehído de partida forma el acetal correspondiente catalizado por las sales metálicas residuales. En medio acuoso (se requieren 6 equiv. de H_2O) se formaría el catión oxonio intermedio **III** que, mediante una reacción sigmatrópica-[3,3] da lugar al intermedio **IV**. Con el procesamiento final de la reacción se liberaría el producto de adición α de crotilo y el aldehído que se volvería a unir a otra molécula de producto de adición γ (esquema 43).

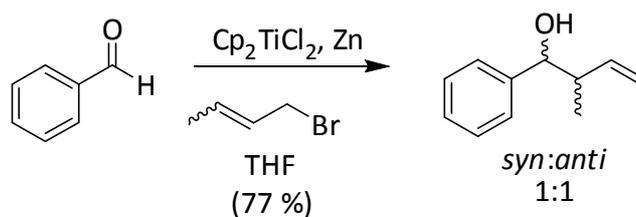
⁶² Tan, K. T.; Chug, S. S.; Cheng, H. S.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2958.



Esquema 43.- Mecanismo propuesto para la adición α de crotilo a aldehídos promovida por Zn en medio acuoso.

Loh y colaboradores observaron que la adición α mayoritaria puede conseguirse no solo con Zn, sino también con otros metales, como el indio y el estaño, en medio acuoso.

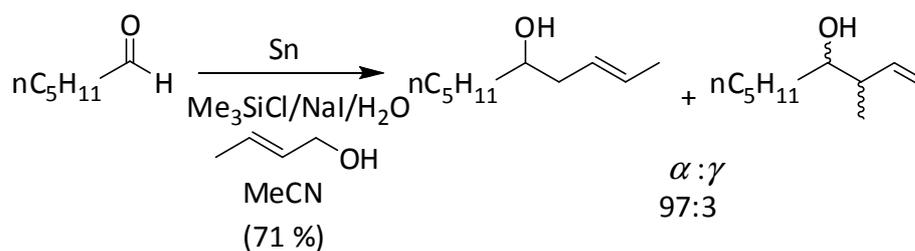
En el año 2004 Roy y colaboradores²⁹ ensayaron la reacción entre benzaldehído y bromuro de crotilo, en presencia de una mezcla de Cp_2TiCl_2 y Zn. Los autores describieron la obtención del producto de adición γ , como una mezcla de diastereoisómeros *syn:anti* (1:1). Los autores atribuyen la reacción al Cp_2TiCl formado por reducción de Cp_2TiCl_2 por Zn. Sin embargo, conociendo la reactividad del Zn en crotilaciones tipo Barbier, es posible que este metal este metal esté compitiendo con el complejo de Ti^{III}



Esquema 44.- Producto de crotilación de benzaldehído obtenido por Roy *et al.*

B.4.- REACCIONES DE CROTLACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR OTROS METALES (Sn, Sm, Cr, V, Mo, Fe, Cd, In).

Se han descrito otros procesos de adición α de crotilos utilizando Sn en presencia de TMSCl y NaI.⁶³

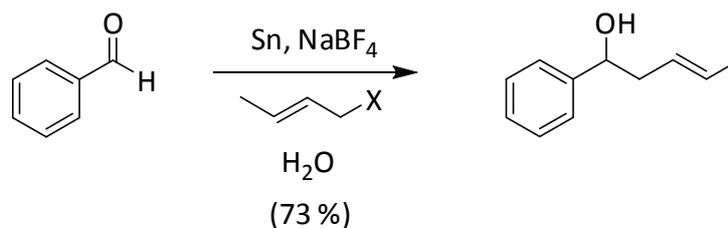


Esquema 45.- Adición α de crotilos promovida por Sn en presencia de $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NaI}$.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos recientemente por Wang y colaboradores, cuando activan el Sn con NaBF_4 .²⁸

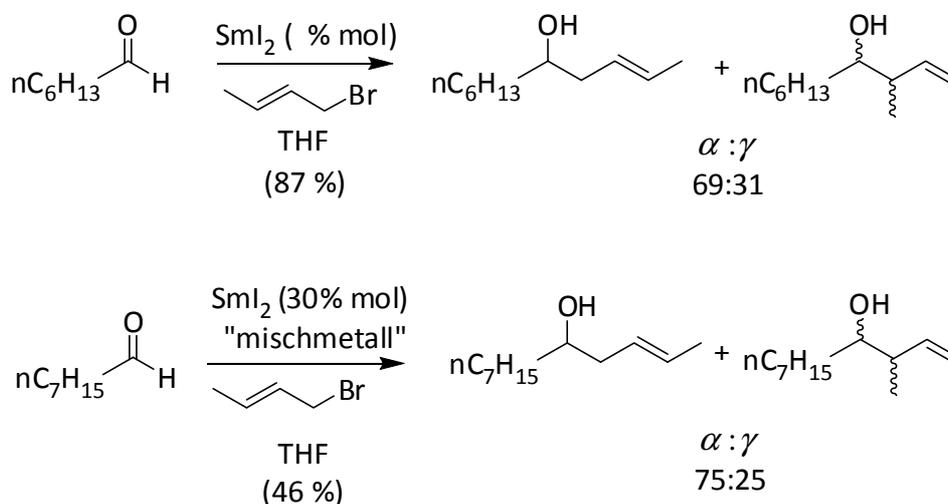
²⁸ Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. *New J. Chem.* **2003**, 27, 1297.

⁶³ Kamagama, Y.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6988.



Esquema 46 .- Adición α de crotilo a benzaldehído promovida por Sn/NaBF₄.

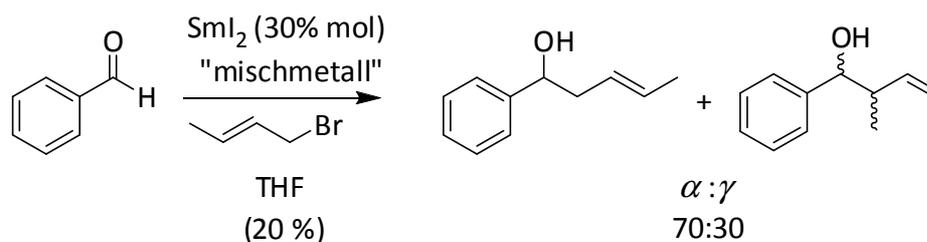
El Sm(II) induce crotilaciones tipo Barbier con muy buenos rendimientos. Cuando se ensayó su selectividad con haluros de crotilo se observó que presenta una cierta regioselectividad hacia productos de adición α , al contrario que ocurre con Mn y Zn en medio anhidro. Se observan resultados concordantes entre los trabajos de Kagan³² en 1982, utilizando SmI₂ en proporciones estequiométricas, y los trabajos de Namy³⁶ en 2002 utilizando proporciones subestequiométricas de SmI₂ y “mischmetall” como agente corrector estequiométrico (esquema 47):⁶⁴



³² Soupe, J.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3497.

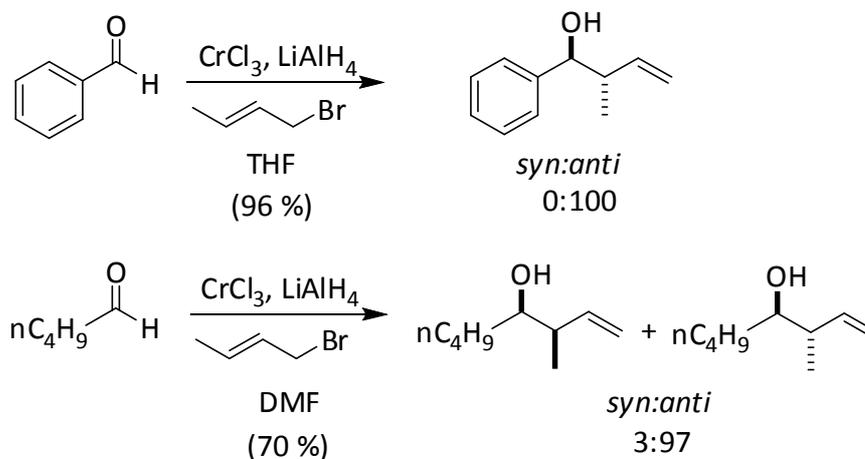
³⁶ Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hilion, F.; Lannon, M. I.; Namy, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989.

⁶⁴ En ninguno de los casos se especifica la proporción de diastereoisómeros del producto de adición γ .



Esquema 47.- Adición de bromuro de crotilo a aldehídos promovida o catalizada por SmI_2 .

Cuando se llevó a cabo la alilación de Nozaki-Hiyama-Kishi (procesos tipo Barbier promovidos por Cr) con haluros de crotilo³⁹ se obtuvieron los regioisómeros γ como únicos productos de adición. Con una alta diastereoselección *anti*.⁶⁵ A continuación se exponen un par de ejemplos:



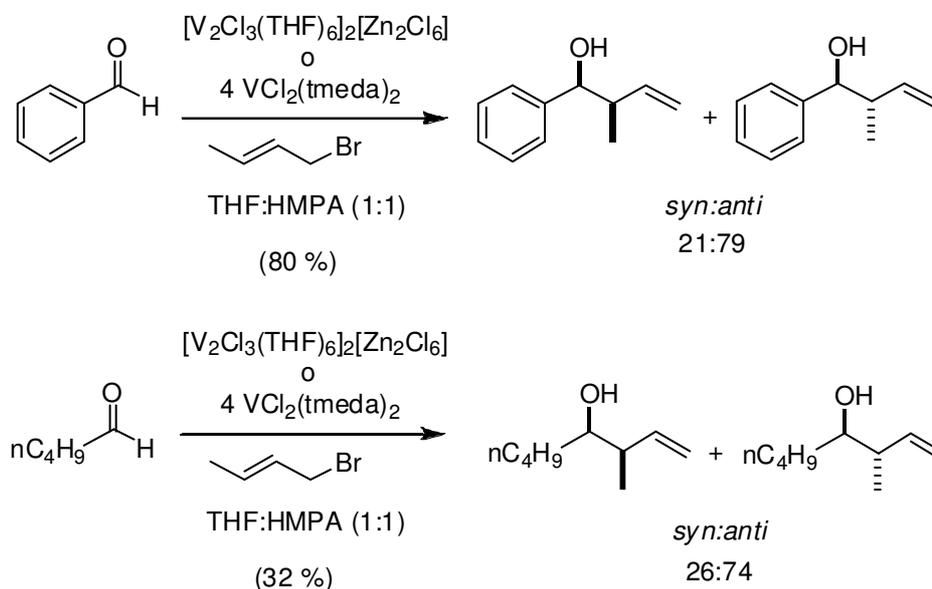
Esquema 48.- Adición y de bromuro de crotilo a aldehídos promovida por Cr(II).

Otros metales de transición con comportamiento parecido al cromo son el vanadio y el molibdeno. En el caso del V, al igual que en la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi, el único producto de adición de haluros de crotilo a aldehídos es el derivado del ataque γ .

³⁹ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.

⁶⁵ Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037.

La diferencia con el Cr, es que en este caso la diastereoselectividad no es tan alta, como se desprende del trabajo de Kataoka y Tani.⁴⁴

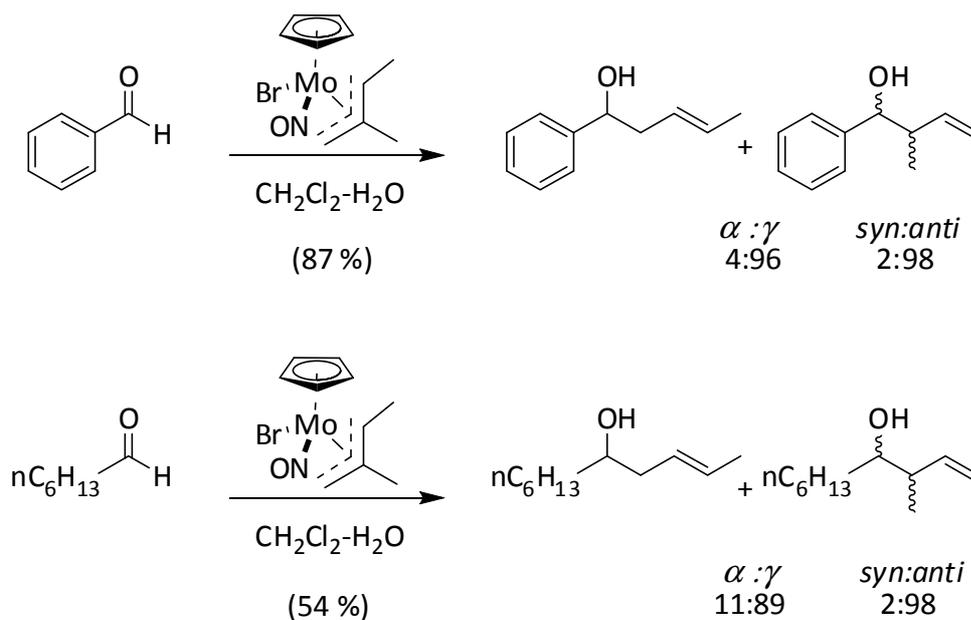


Esquema 49.- Adición γ de bromuro de crotilo promovida por V(II).

En el caso del Mo la diastereoselectividad se acerca al Cr, pero a costa de una pérdida de regioselectividad, aunque la proporción de producto de adición γ sigue siendo predominante. Estos resultados han sido recientemente comunicados por White y colaboradores.⁶⁶

⁴⁴ Kataoka, Y.; Makihira, I.; Yamagata, T.; Tani, K. *Organometallics*, **1997**, *16*, 4788.

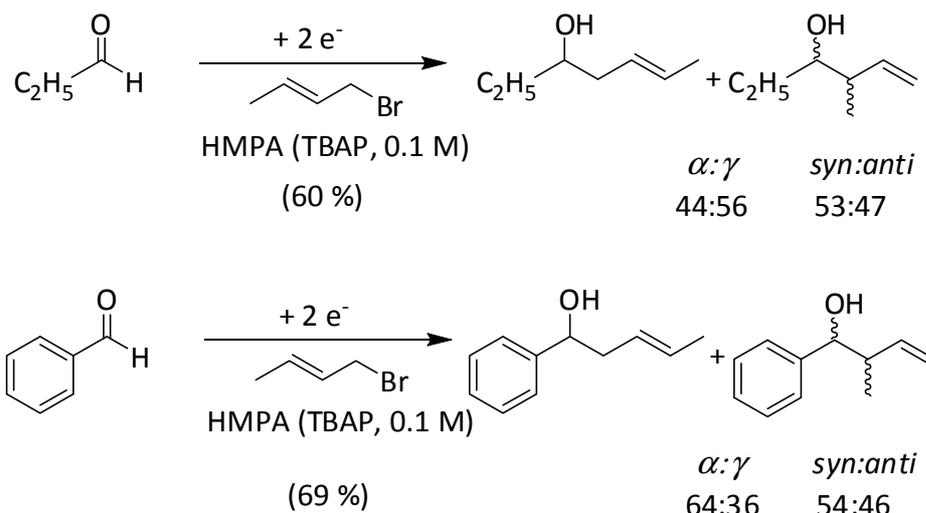
⁶⁶ Gable, K. P.; Shanmugham, M. S.; White, J. D. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 704.



Esquema 50.- Adición de crotilo a aldehídos promovida por complejos de η^3 -alil-molibdeno.

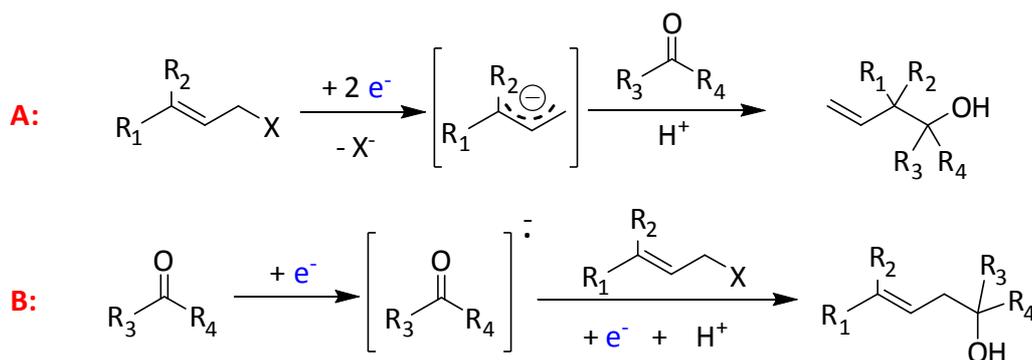
Finalmente también se pueden encontrar en bibliografía ejemplos de adiciones de haluros de crotilo a aldehídos alifáticos y/o aromáticos mediante métodos electroquímicos, usando disoluciones 0.1 M de perclorato de tetrabutilamonio en HMPA y electrodos de platino con diferentes voltajes.⁶⁷ En estos casos ni la regio ni la diastereoselectividad son elevadas.

⁶⁷ Tokuda, M.; Satoh, S.; Sugimoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5608.



Esquema 51.- Adición de haluros de crotilo a aldehídos mediante métodos electroquímicos.

Los autores justifican la baja regioselectividad proponiendo la posibilidad de dos mecanismos que llevan a dos isómeros diferentes. En uno de ellos (proceso **A**) el haluro de alilo se reduce generando el carbanión alílico, que se adiciona al compuesto carbonílico generando el producto de adición γ . En el otro caso (proceso **B**) el compuesto carbonílico es el primero que se reduce a un anión radical, que actúa como nucleófilo en una sustitución S_N2 del halógeno del haluro de alilo correspondiente, generando el producto de adición α .



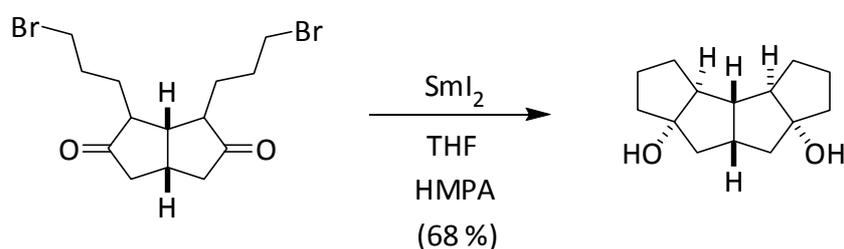
Esquema 52 .- Mecanismos en la adición de haluros de crotilo a compuestos carbonílicos mediante procesos electroquímicos.

A la vista de los antecedentes expuestos, se puede afirmar que en la mayor parte de las reacciones de crotilación tipo Barbier descritas en bibliografía predominan los

productos de adición γ , que normalmente se forman preferentemente con la configuración relativa *anti*.

B.5.- REACCIONES DE CROFILACIÓN INTRAMOLECULAR (CICLACIÓN) TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Sm.

Hasta la fecha los ejemplos más importantes de ciclaciones tipo Barbier son las promovidas por Sm. El SmI_2 se ha mostrado como una herramienta muy útil en crofilaciones intramoleculares, dando lugar a sistemas policíclicos interesantes para la síntesis de productos naturales. Un ejemplo de este tipo es la síntesis de poliquinanos mediante doble reacción de Barbier:⁶⁸



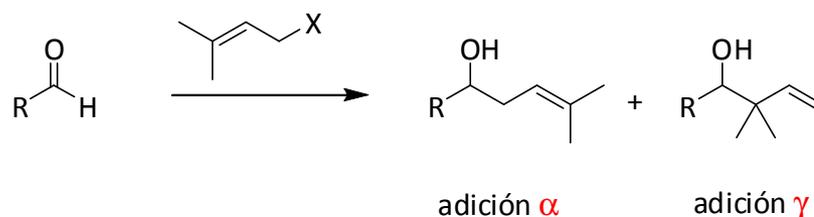
Esquema 53.- Síntesis de poliquinanos promovida por SmI_2 .

C.- REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS.

La reacción de prenilación tipo Barbier consiste en la adición de un haluro de prenilo a un compuesto carbonílico promovida por un metal ó derivado metálico. En este caso,

⁶⁸ Lannoye, G.; Sambasivarao, K.; Wehrli, S.; Cook, J. M.; Weiss, U. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2327.

también nos encontramos con que la adición del haluro de prenilo sobre el compuesto carbonílico puede dar dos regioisómeros diferentes, el producto de adición α o el γ , como se muestra en el esquema 54. Obviamente cada uno de los metales con los que se puede realizar la reacción influye en la regioselectividad de la misma.

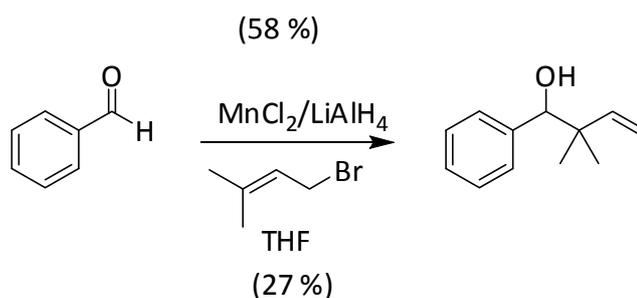


Esquema 54.- Diferentes posibilidades de adición de haluros de prenilo.

Los prenilos son la unidad básica de los terpenos naturales. Por tanto para que el método de prenilación tipo Barbier sea útil en la síntesis de terpenoides interesa controlar las condiciones de reacción para que se obtenga mayoritariamente el regioisómero derivado de la prenilación α . Sin embargo, la mayoría de los procedimientos descritos proporcionan mayoritariamente el producto de adición γ . En estos antecedentes vamos a hacer un breve repaso a las reacciones de prenilación tipo Barbier descritas hasta la fecha.

C.1.- REACCIONES DE PRENILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Mn.

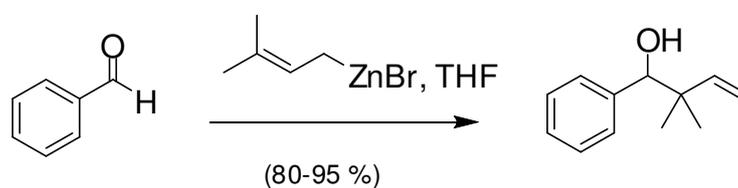
Como ya hemos comentado anteriormente cuando una sal de Mn(II) se reduce con hidruro de aluminio y litio se obtiene *in situ* Mn⁰, que es capaz de llevar a cabo la reacción de alquilación tipo Barbier con buenos rendimientos.⁵⁸ Cuando se utilizan bromuros de prenilo sólo se obtienen los productos de adición γ con un rendimiento moderado.



Esquema 55.- Adición de bromuro de prenilo a aldehídos promovida por Mn⁰.

C.2.- REACCIONES DE PRENILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Zn.

Yamamoto y colaboradores han descrito la adición de prenilo a compuestos carbonílicos mediante los correspondientes haluros de prenil-Zn. Se obtiene casi exclusivamente el producto de ataque γ .⁶⁹



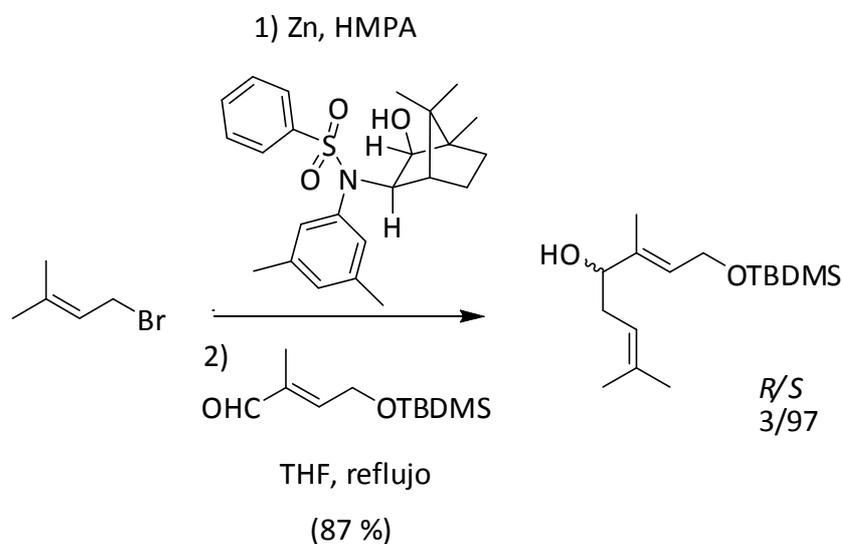
Esquema 56.- Adición de bromuro de prenil-Zn a benzaldehído

Aunque, de manera general, casi todas las adiciones de prenilos dan lugar a los regioisómeros γ , estudios recientes han puesto de manifiesto algún caso en el que se invierte esta regioselectividad. Según los trabajos de Hong *et al.*, añadiendo un aditivo

⁵⁸ Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1249.

⁶⁹ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5198.

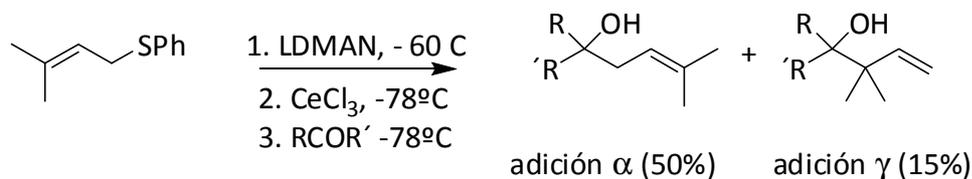
voluminoso y HMPA en THF a reflujo, el Zn puede dar adición de bromuros de prenilo con ataque mayoritario por la posición α .⁷⁰



Esquema 57.- Adición α de bromuro de prenilo a aldehídos promovida por Zn.

C.3.- REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS POR OTROS METALES (Ce, Sm, Ba, Cr, In, Cu, Sn).

Hace dos décadas, Cohen *et al.*⁷¹ desarrollaron un método que les permitía obtener mayoritariamente el producto de prenilación α , aunque la regioselectividad de la reacción no es muy buena.

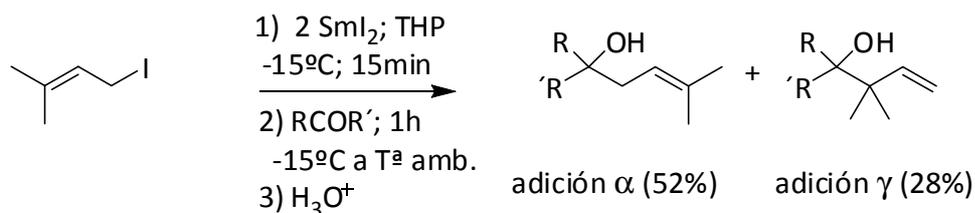


Esquema 58.- Adición de prenil-Ce(III) sobre compuestos carbonílicos.

⁷⁰ Hong, B.-C.; Hong, J.-H.; Tsai, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 468.

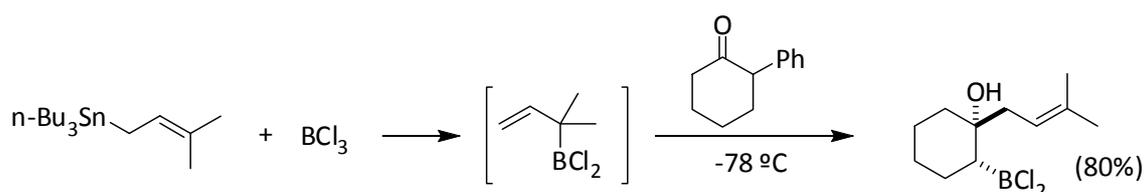
⁷¹ Guo, B. S.; Doubleday, W.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4710.

Kagan desarrolló reacciones de prenilación mediadas por Sm(II)^{72} en las que se obtenía una mezcla de ambos regioisómeros, sin poder llegar a obtener exclusivamente el producto de adición α .



Esquema 59.- Adición de ioduro de prenilo a compuestos carbonílicos promovida por Sm(II) .

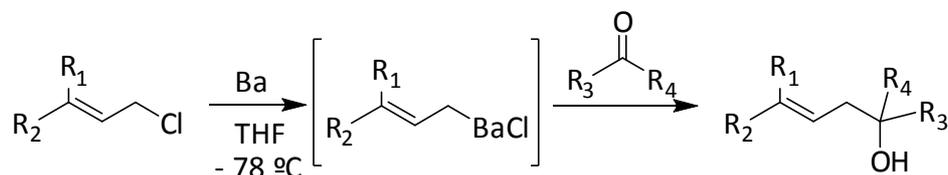
En la década de 1990 se desarrollaron métodos que permitían, bajo unas condiciones de reacción muy particulares, obtener únicamente el producto de adición α . Estos métodos están basados en la adición de una especie nucleófila, generada a partir de un prenilstannano, a un compuesto carbonílico⁷³



⁷²Hamann-Gaudinet, B.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 39.

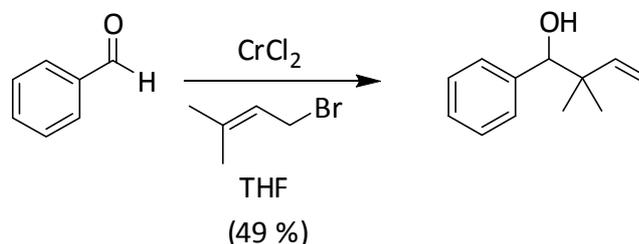
⁷³ a) Takuwa, A.; Shiigi, J.; Nishigaichi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3457. b) Depew, K. M.; Danishefsky, S. J.; Rosen, N.; Sepp-Lorenzino, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12463.

Otro ejemplo de adición α de prenilos regioselectiva nos lo proporcionan los reactivos de prenilbario preparados *in situ* a partir de Ba activado y cloruros de alilo en THF,⁷⁴ desarrollado por Yamamoto y colaboradores.



Esquema 60.- Alilación de compuestos carbonílicos mediante complejos de prenilbario.

Otras reacciones descritas más recientemente son las de adición de bromuro de prenilo a aldehídos aromáticos utilizando Cr(II) (reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi), pero en esta ocasión se obtiene como único producto el derivado de adición γ .⁷⁵

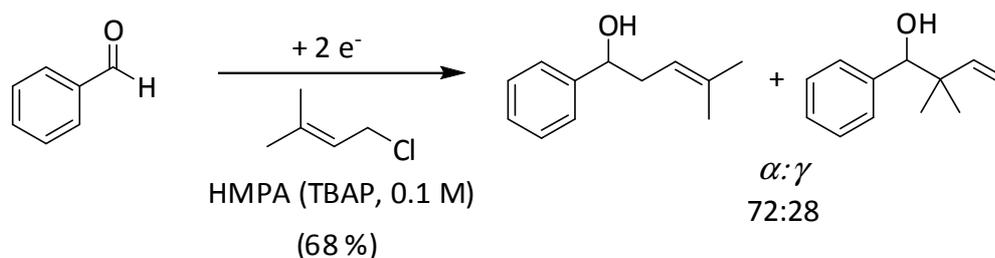


Esquema 61.- Adición γ de bromuro de prenilo a benzaldehído promovida por Cr(II)

También se pueden encontrar en bibliografía ejemplos de adiciones de haluros de prenilo a aldehídos alifáticos y/o aromáticos mediante métodos electroquímicos, usando disoluciones 0.1 M de perclorato de tetrabutilamonio en HMPA y electrodos de platino con diferentes voltajes.⁶⁷ En estos casos ni la regio ni la diastereoselectividad son elevadas.

⁷⁴ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130.

⁷⁵ Schrekker, H. S.; De Bolster, M. W. G.; Orru, R. V. A.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1975.



Esquema 62.- Adición de haluros de prenilo a aldehídos mediante métodos electroquímicos.

Los autores explican la baja regioselección proponiendo el mismo mecanismo que se representa en el esquema 43 para el caso de las crotilaciones.

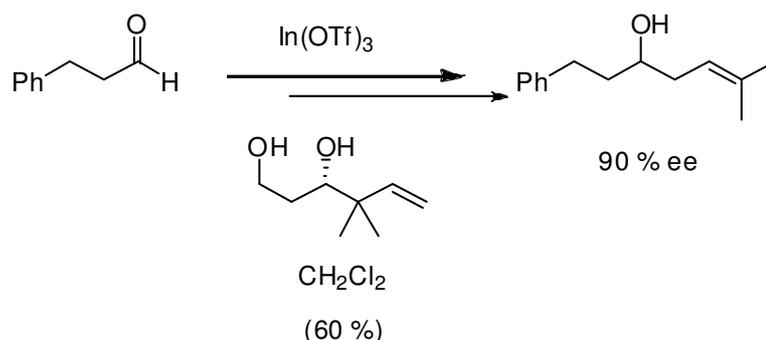
Posteriormente, se han llevado a cabo reacciones de prenilación mediadas por Zn generado electroquímicamente a partir de la reducción catódica de cantidades subestequiométricas de $ZnBr_2$ en MeCN, obteniendo en este caso únicamente producto de adición γ .⁷⁶

En 2003 Loh y colaboradores desarrollaron un método de α -prenilación regioselectiva promovida por $In(OTf)_3$ en CH_2Cl_2 , mediante transferencia de prenilo desde 4,6-dihidroxi-3,3-dimetilhexeno. Cuando los dioles empleados son ópticamente puros, se obtiene el producto de adición α con un exceso enantiomérico (ee) del 90%.⁷⁷

⁶⁹ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5198.

⁷⁶ Gosmini, C.; Rollin, Y.; Perichon, J.; Wakselman, C.; Tordeux, M.; Marival, L. *Tetrahedron*, **1997**, *17*, 6027.

⁷⁷ Cheng, H.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4990.



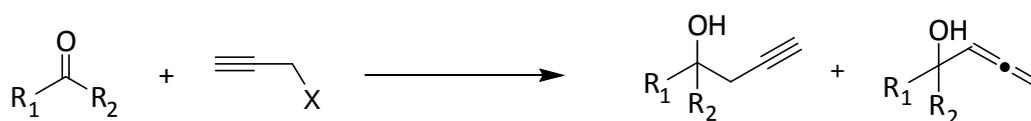
Esquema 63.- Adición α de prenilo a aldehídos promovida por In(OTf)_3

La reacción también se puede llevar a cabo con Cu(OTf)_3 o Sn(OTf)_3 , pero tanto los rendimientos como la enantioselectión son más bajos.

De los datos recogidos en bibliografía podemos destacar que los complejos de alilbario muestran un comportamiento químico excepcional ya que dan lugar a productos de adición α con elevada regioselectividad. En nuestra opinión, el desarrollo de nuevos métodos de α -prenilación, sigue siendo uno de los objetivos de mayor interés en síntesis de productos naturales.

D.- REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos.

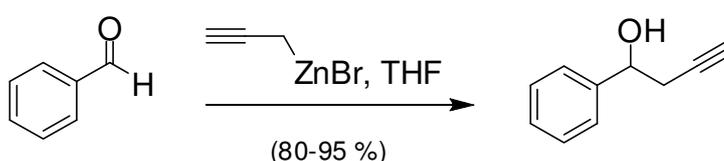
La reacción de adición tipo Barbier de haluros de propargilo a compuestos carbonílicos ha sido muy utilizada en síntesis orgánica. Al igual que el resto de alquilaciones tipo Barbier, varios metales pueden llevar a cabo esta reacción. Sin embargo algunos de ellos llevan a cabo la reacción en fase heterogénea, con los problemas que ello supone. Por otra parte, en muchas ocasiones se generan mezclas de isómeros propargílicos y alénicos (esquema 64)



Esquema 64.- Reacción de propargilación tipo Barbier.

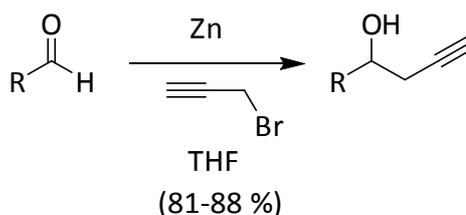
A continuación haremos una breve revisión sobre las reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos descritas en bibliografía.

Hace dos décadas, Yamamoto⁶⁹ y colaboradores describieron la adición de propargilo a compuestos carbonílicos mediante el correspondiente complejo de propargil-Zn, (estrategia tipo Grignard)



Esquema 65.- Adición de bromuro de propargil-Zn a benzaldehído.

También se encuentran en bibliografía ejemplos de adición de bromuros de propargilo a compuestos carbonílicos siguiendo una estrategia tipo Barbier. Esta metodología la aplican Chen y Crich a la adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovida por Zn en THF.⁷⁸

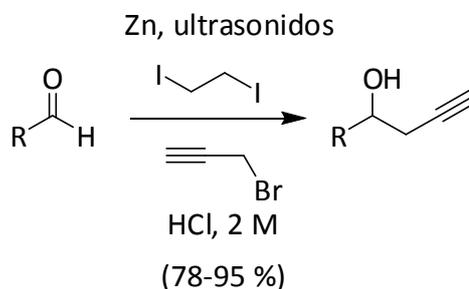


Esquema 66.- Adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovida por Zn.

³¹ Krief, A.; Laval, A. M. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 745.

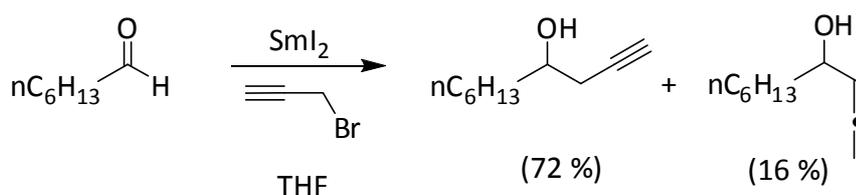
⁷⁸ Chen, C.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1289.

Otro ejemplo relacionado con las reacciones de propargilación, es la utilización de 1,2-diiodoetano y ultrasonidos en la propargilación de aldehídos tanto aromáticos como alifáticos.⁷⁹



Esquema 67.- Adición de bromuro de propargilo a aldehídos en medio acuoso

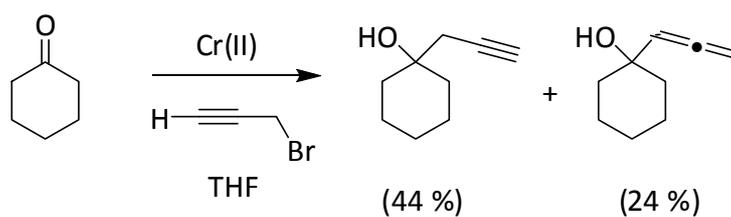
Los derivados de Sm(II) también han demostrado una notable capacidad para promover procesos radicalarios de formación de enlaces C-C.³¹ Entre 1980 y 1982 Kagan y colaboradores publicaron acoplamientos tipo Barbier de haluros de propargilo con aldehídos³² y cetonas³³ promovidos por SmI₂ en THF, con una cierta selectividad hacia el alcohol monopropargílico.



Esquema 68.- Reacciones de adición de bromuros de propargilo a aldehídos, promovidas por Sm(II).

El Cr(II) también da lugar a propargilaciones de aldehídos y cetonas, aunque generalmente se obtienen mezclas de alcohol monopropargílico y aleno.⁸⁰

⁷⁹ Lee, A. S.-Y.; Chu, S.-F.; Chang, Y.-T.; Wang, S.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1551.



Esquema 69.- Propargilación de cetonas mediada por Cr(II).

Recientemente se ha descrito un proceso de propargilación enantioselectiva mediada por Cr (esquema 70) introduciendo ligandos quirales en su esfera de coordinación.⁸¹

³² Soupe, J.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3497.

³³ Girard, P.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.

⁸⁰ Para una visión general ver referencia 30. Artículos seleccionados: a) Verniere, C.; Cazes, B.; Goré, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 103. b) Mannschreck, A.; Munninger, W.; Burgemeister, T.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron* **1986**, 42, 399. c) Place, P.; Verniere, C.; Goré, J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 1359.

⁸¹

Capítulo I.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El titanio constituye el séptimo metal más abundante en la tierra.⁸² Además, numerosos derivados de titanio son inocuos para la salud y respetuosos con el medio ambiente.⁸² Por otra parte, los complejos de titanoceno son solubles en disolventes orgánicos y admiten ligandos quirales en su esfera de coordinación, lo que facilita el desarrollo de reacciones enantioselectivas en fase homogénea. Así, parecía deseable el desarrollo de reacciones de alilación tipo Barbier catalizadas por titanio. En este contexto, concebimos la hipótesis siguiente, el cloruro de bisciclopentadienil-titanio(III) (Cp_2TiCl), un reductor monoelectrónico suave ($E^\circ = -0.8 \text{ V vs Fc/Fc}^+$) generado *in situ* a partir de Cp_2TiCl_2 comercial,^{83,84} podría ser capaz de generar radicales alilo a partir de bromuro de alilo (**1**) ó cloruro de alilo (**2**) puesto que las energías de disociación (EDE) de los enlaces C-X son relativamente bajas (**1**, $\text{EDE} = 47 \pm 2 \text{ Kcal/mol}$ ⁸⁵ y **2**, $\text{EDE} = 71 \pm 1 \text{ Kcal/mol}$),⁸⁶. Además, Cp_2TiCl posee vacantes de coordinación, pudiendo comportarse como un ácido de Lewis. Tras la formación del radical alilo el proceso de acoplamiento radicalario (ruta A del esquema 71) se vería favorecido por la coordinación de este con el complejo de Ti^{III} , generando el alcohol homoalílico deseado.⁸⁷ Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que el radical alilo sea atrapado por una segunda especie de Ti^{III} , que posee un electrón desapareado. En este caso se generaría un intermedio organometálico de alil- Ti^{IV} . Este intermedio podría atacar como nucleófilo al compuesto carbonílico, lo que también conduciría al alcohol homoalílico esperado (ruta B, esquema 71). Por último, el homoacoplamiento entre dos radicales alilo podría llevar a subproductos de tipo Wurtz, con la consiguiente reducción del rendimiento del alcohol homoalílico deseado. Esta reacción colateral podría minimizarse seguramente

⁸² Diego J. Ramón.; Miguel Yus. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126-2208.

⁸³ Enemaerke, R.J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T., Daasbjerg. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853-7864.

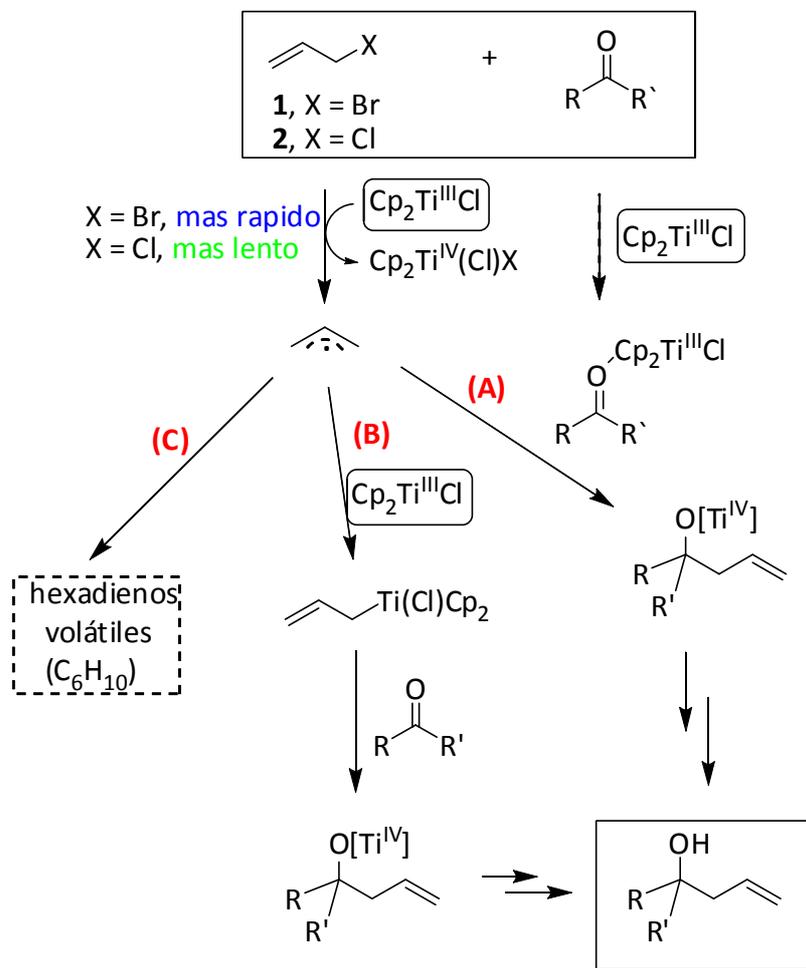
⁸⁴ Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), se genera *in situ* por agitación del compuesto comercial Cp_2TiCl_2 con Zn o Mn polvo en THF, donde existe como una mezcla en equilibrio del monomero Cp_2TiCl y del dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$; ver: a) Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, 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.; 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. Por razones de claridad en lo sucesivo nos referiremos a él como titanoceno(III) ó Cp_2TiCl .

⁸⁵ Szwarc, M.; Ghosh, B. N.; Sehon, A. H. *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 1142.

⁸⁶ Zavitsas, A. A. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 5573.

⁸⁷ Fernandez-Mateos, A.; Teijon, P. Herrero; Clemente, R. Rabanado; Gonzalez, R. Rubio. *Synlett* **2008**, *20*, 3208-3212.

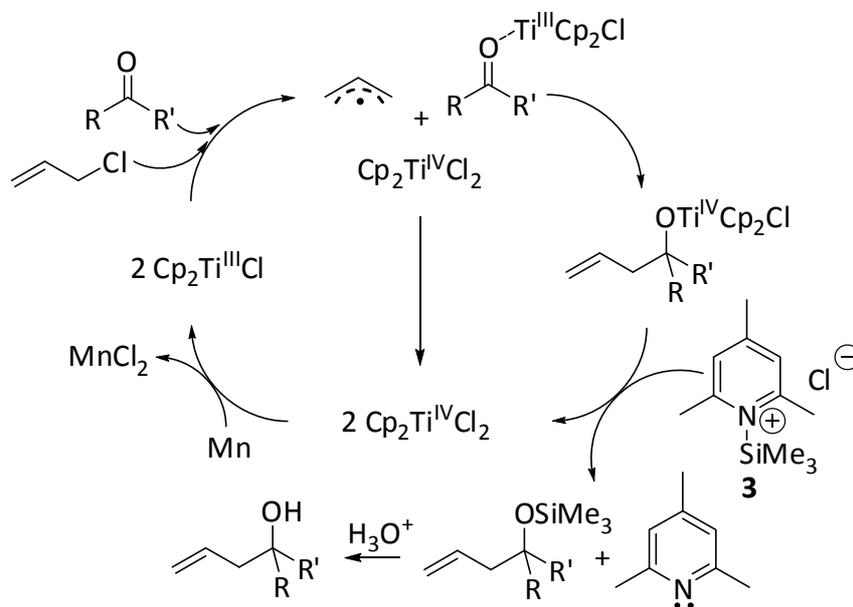
manteniendo una baja concentración de radicales alilo en el medio de reacción (adición lenta del haluro de alilo.)



Esquema 71.- Diferentes alternativas mecánísticas para la adición de haluros de alilo a compuestos carbonílicos aromáticos mediada por titanoceno(III).

En 1998, Gansäuer *et al.* describieron la primera versión catalítica de la apertura homolítica de epóxidos mediada por Cp₂TiCl, utilizando clorohidratos de piridina y derivados (especialmente HCl-2,4,6-collidina) como agentes regeneradores de titanoceno. Cinco años después, nuestro grupo desarrolló un nuevo agente regenerador no prótico mediante la combinación de Me₃SiCl/2,4,6-collidina **3**. Según nuestra hipótesis, este regenerador de titanoceno, sería capaz de reintroducir los

alcoxitanios intermedios en el ciclo catalítico. De esta forma se podría llevar a cabo reacciones de alilación tipo Barbier catalizadas por titanoceno (esquema 72). Esto permitiría utilizar proporciones subestequiométricas de valiosos catalizadores quirales de titanio, para desarrollar la versión enantioselectiva del proceso.



Esquema 72.- Ciclo catalítico propuesto para las reacciones de alilación de compuestos carbonílicos catalizadas por titanoceno (III).

Dado que observaciones preliminares realizadas en nuestro laboratorio apoyaban esta hipótesis,¹⁰ decidimos llevar a cabo un estudio detallado de la reacción, su ámbito de aplicación, sus limitaciones, su estereoquímica y los mecanismos implicados en el proceso. En esta memoria se presentan los resultados obtenidos, así como una discusión mecanística que los justifica racionalmente.

1.-REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO (III).

1.1.- REACCIONES DE ALILACIÓN DE ALDEHÍDOS Y CETONAS.

Comenzamos trabajando con sustratos modelo para tratar de optimizar las condiciones de reacción. Como sustratos modelo elegimos un aldehído y una cetona alifáticos (**4** y **5**), un aldehído y una cetona aromáticos (**6** y **7**) y un aldehído y una cetona α,β -insaturados (**8** y **9**)

En primer lugar se ensayó la reacción utilizando un exceso de Cp_2TiCl_2 (2.5 equiv.), 8 equivalentes de Mn y 2.5 equivalentes de bromuro de alilo (**1**). La reacción se llevó a cabo con otro halogenuro alílico como es el cloruro de alilo (**2**).

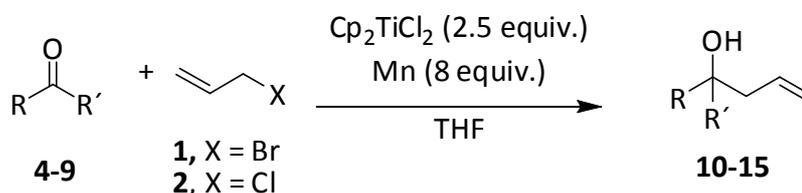
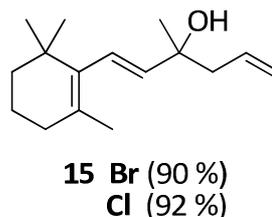
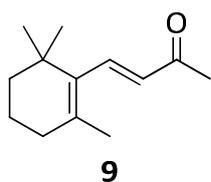
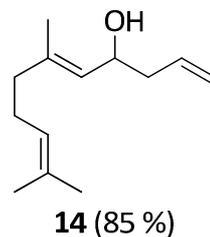
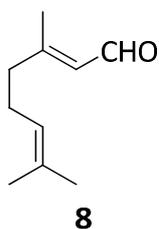
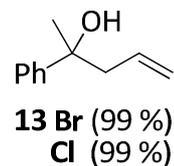
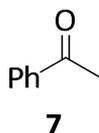
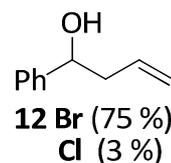
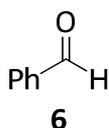
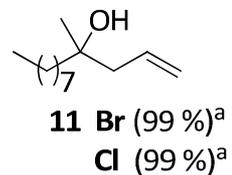
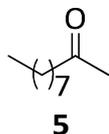
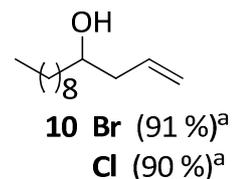
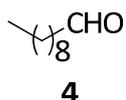


Tabla 1.- Productos de alilación de aldehídos y cetonas modelo, promovidos por titanoceno (III).

| Compuesto carbonílico | Productos de alilación. haluro(rendimiento) |
|-----------------------|---|
|-----------------------|---|



^a adición lenta del haluro de alilo disuelto en THF (1ml). ^b adición lenta del haluro de alilo y el compuesto carbonílico disuelto en THF (1ml).

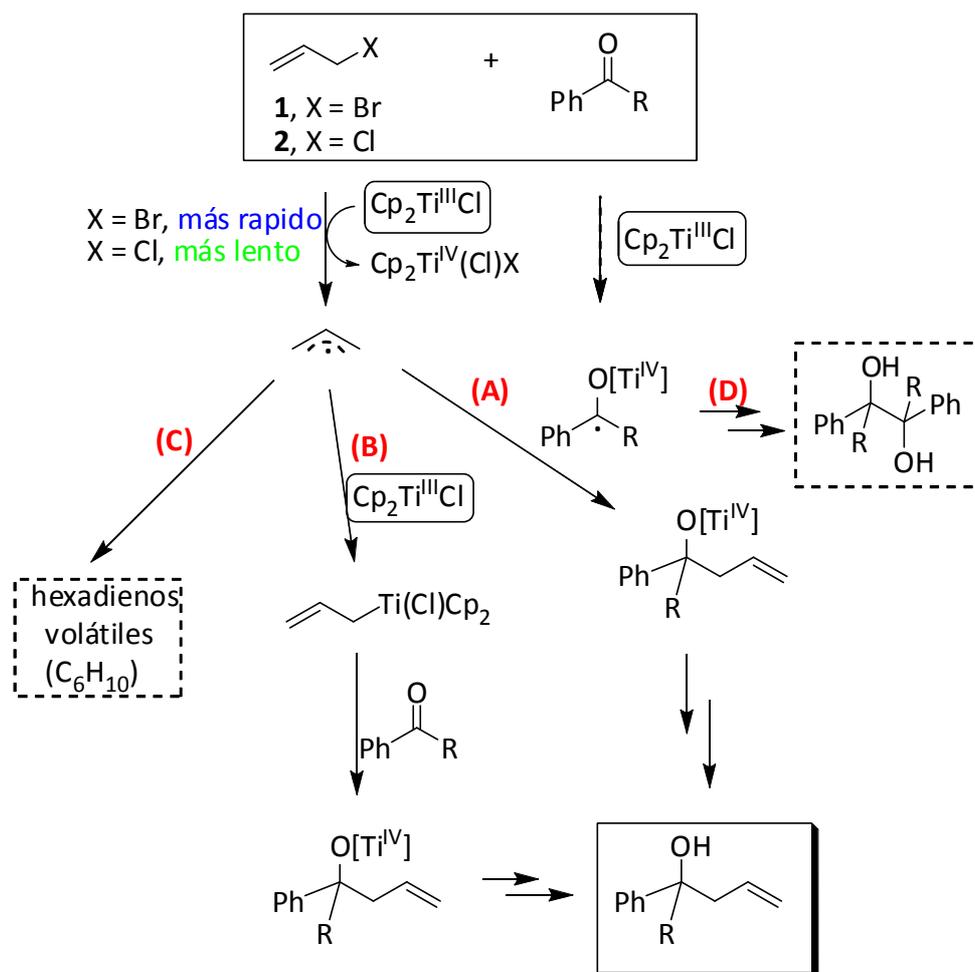
Los mejores resultados para los alcoholes **10** (91%) y **11** (99%) se consiguieron mediante una adición lenta del haluro de alilo, disuelto en THF, sobre una mezcla de Cp_2TiCl y el compuesto carbonílico en THF. Utilizando este método se obtiene el mismo resultado tanto con bromuro (**1**), como con el cloruro de alilo (**2**). Sin embargo los aldehídos y cetonas aromáticos o α,β -insaturados en presencia de Cp_2TiCl tienen

tendencia a pinacolizar.⁸⁸ En este sentido una adición lenta del haluro sobre una mezcla del compuesto carbonílico y Cp_2TiCl llevaría a la formación de subproductos de pinacolización del compuesto carbonílico. Por ello se ensayó un procedimiento diferente para los compuestos **6-9**. Los mejores resultados para los alcoholes **12** (75%), **13** (99%), **14** (85%) y **15** (92%) se obtuvieron añadiendo lentamente y de forma simultánea el haluro de alilo y el compuesto carbonílico disueltos en THF, sobre una disolución de Cp_2TiCl en THF. De esta forma se pudo minimizar la aparición de subproductos de pinacolización.

En los ensayos realizados observamos que el uso de bromuro (**1**) o cloruro de alilo (**2**) procuraba rendimientos similares, excepto a partir de los aldehídos conjugados **6** y **8**. En estos casos solo se obtenían buenos rendimientos con bromuro de alilo (**1**). Probablemente esto se deba a que la formación del radical alílico a partir de cloruro de alilo (EDE = 71 ± 1 Kcal/mol) **Error! Marcador no definido.** sea mucho más lenta que a partir de bromuro de alilo (EDE = 47 ± 2 Kcal/mol).⁸⁵ Por lo tanto si se utiliza cloruro de alilo (**2**) el rendimiento baja como consecuencia de la formación de subproductos de pinacolización.

Parece evidente que, al menos para el caso de aldehídos y cetonas conjugadas, se podría aplicar el esquema original de nuestra hipótesis (esquema 71) incluyendo una cuarta ruta potencial (ruta D esquema 73) que conduciría a subproductos de tipo pinacol, derivados del acoplamiento entre dos radicales cetónico.

⁸⁸ Para acoplamiento pinacolínico promovido por Cp_2TiCl , ver: **a)** Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717-5718. Y para los acoplamientos pinacolínicos catalizados por titanoceno (III), ver: **b)** Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458. **c)** Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070-2071. **d)** Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Murguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247-5248. **e)** Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125-131.



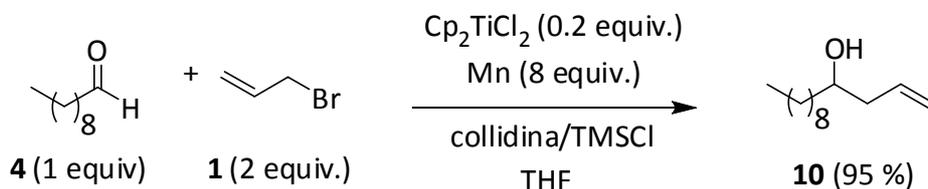
Esquema 73.- Diferentes rutas alternativas en la adición de haluros de alilo a compuestos carbonílicos conjugados mediada por titanoceno(III).

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la alilación de compuestos carbonílicos promovida por proporciones estequiométricas de titanoceno(III), se decidió ensayar la efectividad del método empleando proporciones subestequiométricas de catalizador con los mismos sustratos modelo. Como agente regenerador de titanoceno se utilizó la mezcla colidina/ Me_3SiCl previamente desarrollada en nuestro laboratorio.^{89,90} Así se obtuvo un 95% del alcohol homoalílico

⁸⁹ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

⁹⁰ El exceso de Mn y 2,4,6-collidina se puede recuperar al final del proceso mediante una filtración y posterior extracción ácido-base. Tanto en Mn como la 2,4,6-collidina recuperados pueden volver a utilizarse.

10, empleando proporciones de titanio inferiores en un orden de magnitud, con un rendimiento ligeramente superior al obtenido en la versión estequiométrica. Este resultado apoyó firmemente la validez del ciclo catalítico propuesto en el esquema 72.

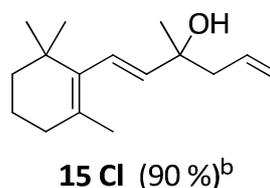
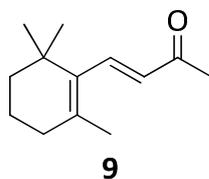
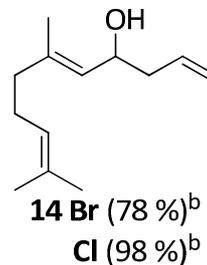
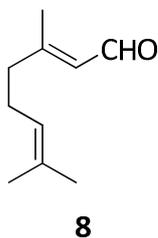
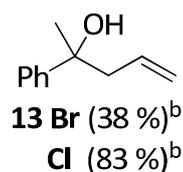
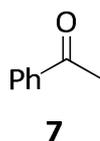


Esquema 74.- Reacción de alilación de decanal (**4**) con bromuro de alilo (**1**), utilizando como regenerado la mezcla colidina/Me₃SiCl.

Las alilaciones tipo Barbier de los aldehídos y cetonas modelo (**4-9**), catalizadas por Cp₂TiCl usando **3** como agente regenerador, se resumen en la tabal 2.

Tabla 2.- Productos de alilación de aldehídos y cetonas modelo, catalizados por titanoceno (III).

| Compuesto carbonílico | Productos de alilación. haluro(rendimiento) |
|-----------------------|---|
| <p>4</p> | <p>10 Br (95 %)^a Cl (95 %)^a</p> |
| <p>5</p> | <p>11 Br (99 %)^a Cl (99 %)^a</p> |
| <p>6</p> | <p>12 Br (80 %)^b</p> |



^a adición lenta del haluro de alilo disuelto en THF (a 1ml). ^b adición lenta del haluro de alilo y el compuesto carbonílico disuelto en THF (a 1ml).

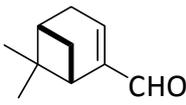
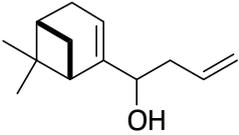
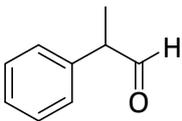
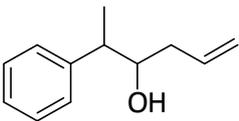
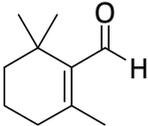
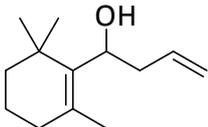
Estos resultados indican que la reacción puede llevarse a cabo con cantidades subestequiométricas de titanoceno sin un notable perjuicio en los rendimientos del proceso. Es más, en algunos casos (**10**, **12** y **14**) se mejoran los rendimientos obtenidos empleando proporciones estequiométricas del complejo de titanio, y se mantiene la estereoquímica del compuesto de partida (**14** y **15**).

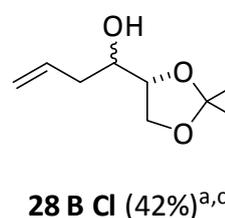
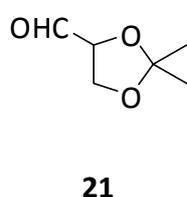
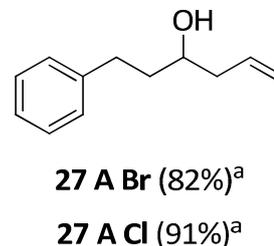
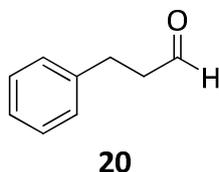
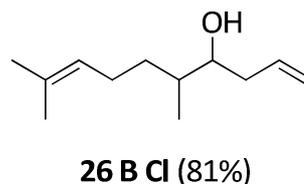
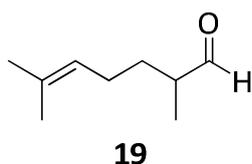
Los resultados obtenidos en estos primeros ensayos son especialmente interesantes desde el punto de vista sintético. No solo se ha desarrollado un método catalítico, lo cual supone un notable ahorro económico, sino que además se han podido realizar reacciones de alilación tipo Barbier sobre cetonas (**5**, **7** y **9**), lo cual es especialmente interesante, pues recientemente Roy y colaboradores han indicado que no es posible llevar a cabo reacciones de alilación tipo Barbier sobre cetonas utilizando Cp_2TiCl .²⁹

1.2.- ESTUDIO DEL ÁMBITO DE APLICACIÓN Y LIMITACIONES DE LA REACCIÓN.

Una vez comprobado el potencial sintético del proceso, decidimos estudiar el ámbito de aplicación y sus limitaciones. Para ello hemos llevado a cabo la reacción de alilación tipo Barbier promovida y/o catalizada por Cp_2TiCl sobre diverso aldehídos (**16-22**, tabla 3), cetonas (**30-38**, tabla 4) y derivados carbonílicos polifuncionales.

Tabla 3.- Reacciones de alilación de aldehídos promovidas y/o catalizadas por titanoceno (III)

| Aldehído | Productos de alilación. Método, haluro(rendimiento) |
|--|--|
|  <p>16</p> |  <p>23 A Br (65 %)^a 23 A Cl (34 %)^a 23 B Br (34 %)</p> |
|  <p>17</p> |  <p>24 A Br (84 %)^{a,b} 24 A Cl (92 %)^{a,b} 24 B Cl (71 %)^{a,b}</p> |
|  <p>18</p> |  <p>25 A Br (90 %)^a 25 A Cl (94 %)^a 25 B Cl (89 %)^a</p> |



A Proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl_2 (versión estequiométrica) **B** Proporciones subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 (versión catalítica) . ^a Adición lenta del haluro de halilo. ^b Mezcla *syn/anti*: 2/3. ^c Mezcla 1:1 de estereoisómeros.

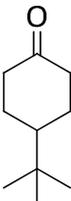
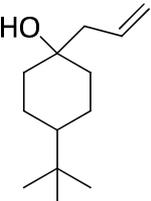
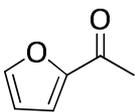
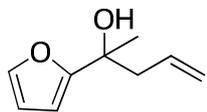
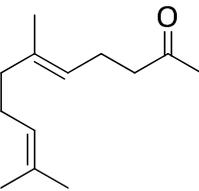
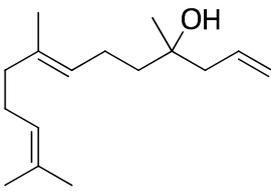
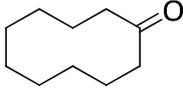
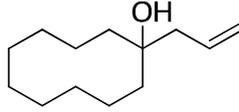
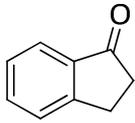
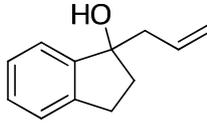
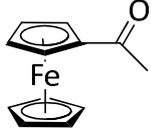
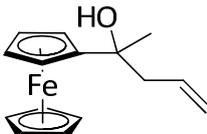
Los resultados que se recogen en tabla 3 confirman que nuestra reacción de alilación promovida y/o catalizada por Cp_2TiCl se puede aplicar a diferentes aldehídos, aparentemente sin ningún tipo de restricción. El proceso es adecuado incluso para aldehídos α,β -insaturados, como es el caso de β -ciclocitral (**18**) y mirtenal (**16**).

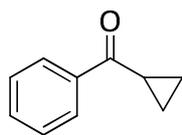
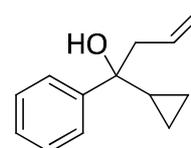
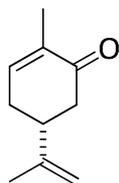
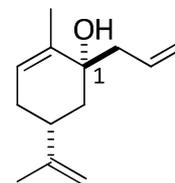
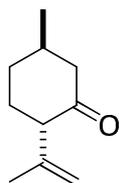
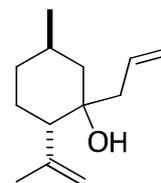
También se puede observar que la reacción presenta moderada estereoselectividad, como se muestra en el caso de la alilación del aldehído sustituido en posición α , 2-fenilpropanal (**17**). En este caso se obtuvo el producto **24** con una relación 3/2 de los productos *syn/anti*.

Los resultados detallados en la tabla 3 vuelven a corroborar que el proceso catalítico es operativo.

Los resultados obtenidos en la alilación tipo Barbier de las cetonas **30-38** se resumen en la tabla 4.

Tabla 4.- Reacciones de alquilación tipo Barbier de cetonas promovidas y/o catalizadas por titanoceno (III).

| Cetona | Productos de alilación. Método, haluro(rendimiento) |
|--|--|
|  <p>30</p> |  <p>39 A Br (82 %)^{a,b} 39 A Cl (84 %)^{a,b} 39 B Cl (98 %)^{a,b}</p> |
|  <p>31</p> |  <p>40 A Br (53 %)</p> |
|  <p>32</p> |  <p>41 B Br (98 %)</p> |
|  <p>33</p> |  <p>42 B Br (85 %)</p> |
|  <p>34</p> |  <p>43 B Cl (84 %)</p> |
|  <p>35</p> |  <p>44 B Br (67 %)</p> |

**36****45 B Br (86 %)****37****46 B Cl (90 %)^d****38****47 B Cl (62 %)^a**

A Proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl_2 (versión estequiométrica) **B** Proporciones subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 (versión catalítica) ^a Adición lenta del haluro de alilo. ^b mezcla de ataque axial ecuatorial en proporción 2:1. ^d Junto con el producto principal **50** se obtuvo un 8% del epímero en C-1.

Como se puede apreciar en la tabla 4, la reacción se puede llevar a cabo con cetonas alifáticas, aromáticas y α,β -insaturadas, tanto cíclicas como acíclicas. Además los rendimientos obtenidos utilizando cantidades subestequiométricas de Ti son similares a los obtenidos utilizando las correspondientes proporciones estequiométricas, demostrando una vez más la utilidad del proceso catalítico indicado en el esquema 72. Los procesos de alilación de Nozaki-Hiyama-Kishi,³⁹ la alilación Barbier de Sm,³³ así como los procesos que utilizan alil-Zn⁹¹ o alil-In,⁹² generan mayoritariamente productos que derivan del ataque ecuatorial. Como se muestra en la tabla 4 (productos **43** y **50**) nuestro procedimiento genera mayoritariamente el producto resultante del ataque axial. Este resultado es similar al obtenido por Reetz y

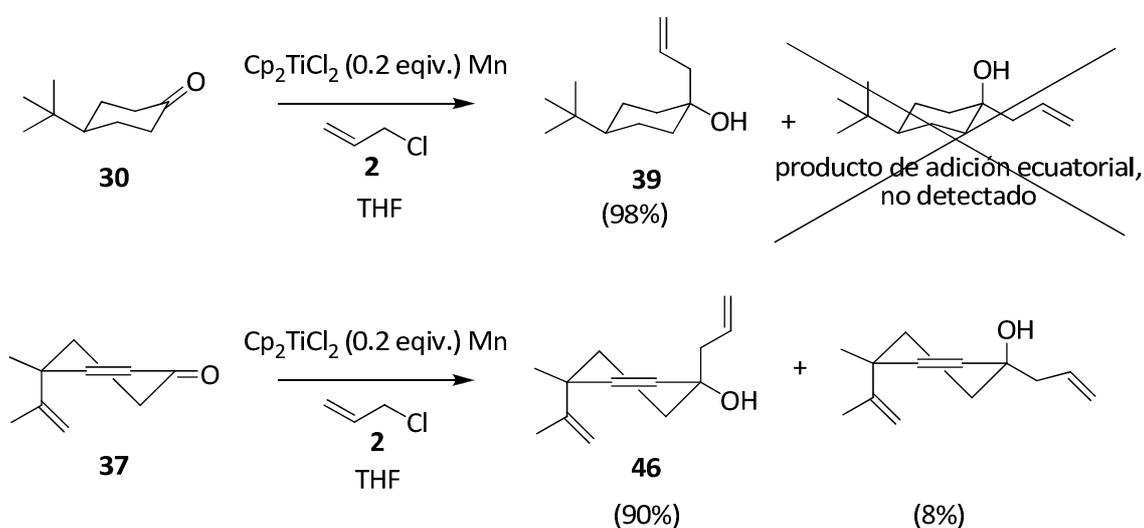
³³ Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

³⁹ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.

⁹¹ Gaudemar, M. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1689-1691.33

⁹² Paquette, L. A.; Lobben, P. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5604-5616.

colaboradores usando reactivos de alititanio preparados previamente.⁹³ El resultado obtenido para el compuesto **46** concuerda con los obtenidos al llevar a cabo la alilación de la ciclohexenona **30** con cantidades estequiométricas de especies de alilmagnesio y alilindio.⁹⁴ Estos hechos sugirieron por vez primera, al menos para la alilación intermolecular de cetonas, que un mecanismo alternativo al descrito en el esquema 72, vía formación de un intermedio organometálico del alil-Ti^{IV} y posterior ataque nucleofílico al grupo carbonilo (ruta B de los esquemas 71 y 73) no debía ser descartado.



Esquema 76.- Adición ecuatorial del cloruro de alilo a la cetona **30** y a la **37**.

Además hay que destacar que en el proceso de alilación de la ciclopropil cetona **36** no se detectaron productos de apertura del ciclopropilo.⁹⁵

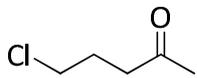
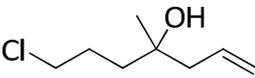
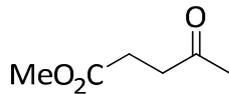
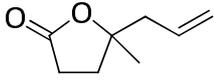
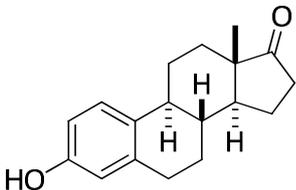
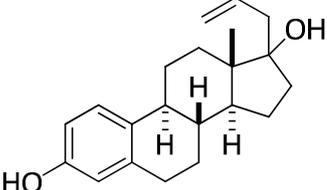
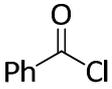
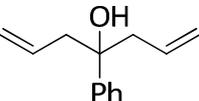
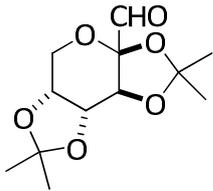
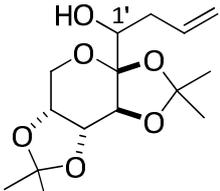
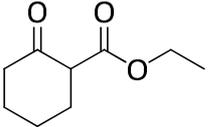
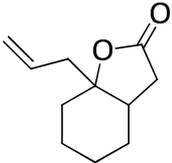
Para finalizar el estudio sobre el ámbito de aplicación de la reacción se ensayó la reacción sobre una serie de compuestos polifuncionales. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 5.

⁹³ Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441-1454.

⁹⁴ Zhao, L.; Burnell, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291-3294.

⁹⁵ Stevenson, J. P.; Woodward, F. J.; Tanko, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4271-4281.

Tabla 5.- Reacciones de alilación tipo Barbier sobre derivados polifuncionales (**48-53**), catalizadas por Titanoceno(III)

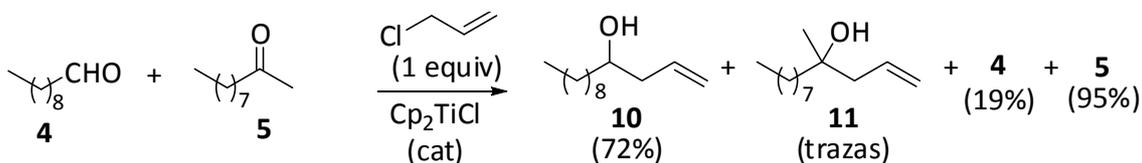
| Compuesto carbonílico | Producto de alilación.Método, haluro (rendimiento) |
|--|--|
|  <p>48</p> |  <p>54 A Cl (81 %)^a 54 B Cl (94 %)^a</p> |
|  <p>49</p> |  <p>55 B Cl (85 %)^a</p> |
|  <p>50</p> |  <p>56 B Cl (89 %)^{a,b}</p> |
|  <p>51</p> |  <p>57 A Cl (78 %) 57 B Cl (66 %)</p> |
|  <p>52</p> |  <p>58 B Cl (76 %)^{a,c}</p> |
|  <p>53</p> |  <p>59 B Cl (43 %)^a</p> |

^a adición lenta del haluro de alilo. ^b mezcla de los α y β -alil derivados en proporciones 2/1. ^c mezcla 3/2 de los epímeros *R* y *S*.

Los resultados obtenidos sugieren que las condiciones experimentales empleadas son compatibles con diferentes grupos funcionales, incluyendo cetales, cloruros de alquilo y fenoles. Además, el hecho de que tras la alilación del compuesto **49** y **53** se produzca la lactonización del alcohol resultante, sugiere que éste método se podría convertir en una herramienta útil para la síntesis de γ -lactonas. Finalmente cabe destacar que la reacción sobre cloruros de ácido (**51**) genera alcoholes bishomoalílicos como **57**.

Finalmente, se estudió el orden de reactividad de los diferentes grupos carbonilo ensayados. Así, se comprobó la reactividad relativa de aldehídos aromáticos frente a α,β -insaturados; aldehídos alifáticos frente a cetonas alifáticas y, por último, aldehídos aromático frente a cetonas aromáticas.

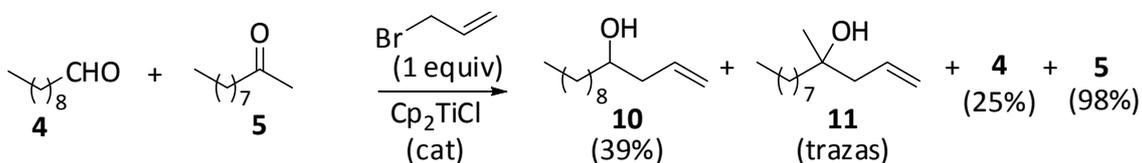
La primera prueba se hizo con un aldehído y cetona simultáneamente con los que ya habíamos trabajado, el decanal (**4**) y la 2-decanona (**5**). Se preparó una mezcla de un equivalente de cada uno de ellos y Cp_2TiCl (0.2 equiv.) en THF, y añadimos un equivalente de cloruro de alilo (**2**), los resultados obtenidos se resumen en el esquema 77:



Esquema 77.- Reacción de cloruro de alilo (**2**) sobre una mezcla equimolecular de decanal (**4**) y decanona (**5**), catalizada por titanoceno (III).

Como podemos observar, la alilación tipo Barbier catalizada por titanoceno (III) discrimina entre aldehídos y cetonas, ya que se produjo la alilación del aldehído, mientras que la cetona permaneció prácticamente inalterada. Este resultado indica que la alilación de aldehídos es mucho más rápida que la de cetona, quizás debido a factores estéricos.

Estas misma reacción se ensayó con bromuro de alilo (**1**) y el resultado obtenido fue similar pero con un menor rendimiento del decanal alilado (**10**, 39%). Es probable que al utilizar bromuro de alilo en lugar de cloruro, se produzca una mayor pérdida de haluro por dimerización.



Esquema 78.- Adición de bromuro de alilo (**1**) sobre una mezcla equimolecular de decanal (**4**) y decanona (**5**), catalizada por titanoceno (III).

El resto de los ensayos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6.- Productos de alilación de diferentes mezclas de compuestos carbonílicos.

| Mezcla de compuestos carbonílicos de partida | Haluro | Mezcla de productos |
|--|----------|--|
| <p>6 + 7</p> | 2 | <p>13 (76 %) + 62 (95 %)</p> |
| <p>6 + 60</p> | 1 | <p>12 (10 %)^a + 61 (90 %)</p> |

^a se obtuvo un 87% de producto de pinacolización (**64**).

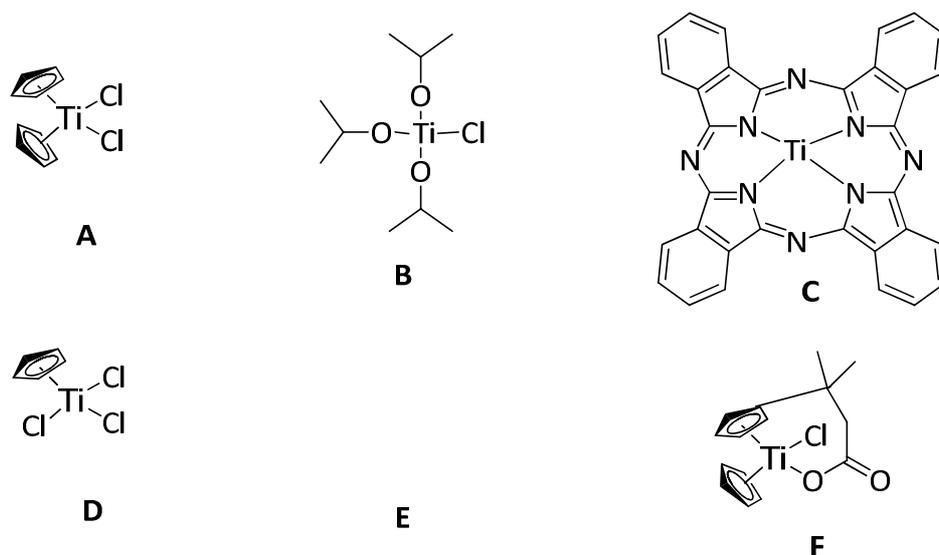
Cuando hicimos la reacción con aldehído y cetona aromática (**6** y **7**), solo obtuvimos el producto de alilación de la acetofenona, ya que el benzaldehído pinacoliza más rápidamente que la acetofenona de ahí que se obtuviese un 95% de **62**.

En el caso de benzaldehído (**6**) y citral (**60**) la presencia de grupos aromáticos estabilizantes disminuye la velocidad de adición. Además a la vista de los resultados obtenidos en el ensayo anterior decidimos trabajar con bromuro de alilo (**1**) ya que ambos sustratos (**6** y **60**) tienen tendencia a pinacolizar.

Por tanto podemos concluir que nuestro método nos permite llevar a cabo la alilación selectiva de aldehídos en presencia de cetonas siempre que seleccionemos adecuadamente las condiciones de reacción.

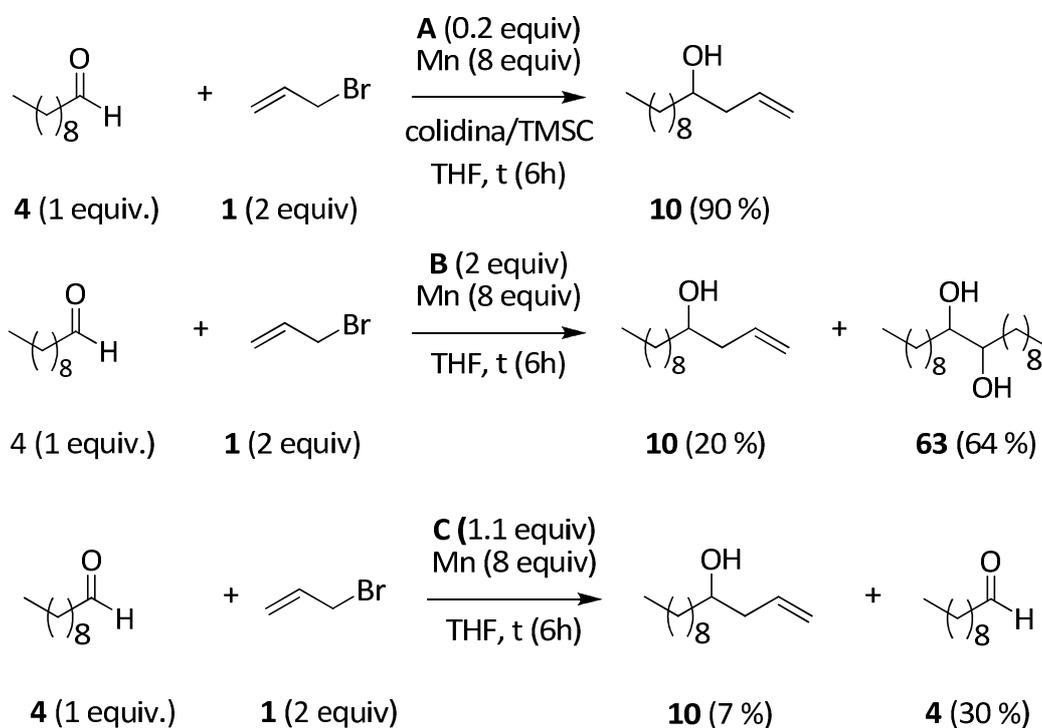
1.3.- ENSAYOS CON OTROS CATALIZADORES DE TITANIO. ALILACIONES ENANTIOSELECTIVAS.

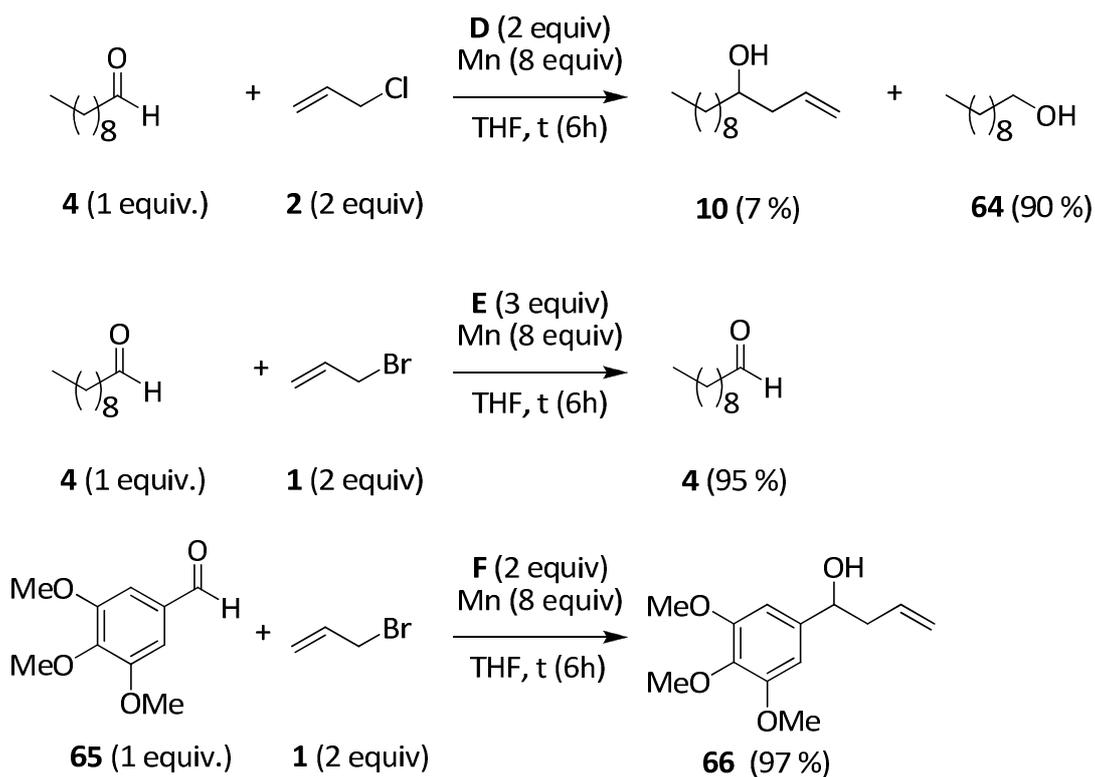
Una vez desarrollada la reacción decidimos comprobar si ésta se podría realizar con otros catalizadores de titanio con estructuras diferentes al que estamos utilizando (dicloro-bisciclopentadienil titanio (IV) (**A**)). En este sentido se seleccionaron los catalizadores de titanio siguientes (esquema 79) con los se ensayaron reacciones de alilación: clortriisopropoxititanio (**B**), dicloro-phthalocinidina titanio (IV) (**C**), triciclopentadienil Ti (IV) (**D**),⁹⁶ Catalizador de Gansäuer (**F**):



Esquema 79.- Catalizadores de Ti seleccionados.

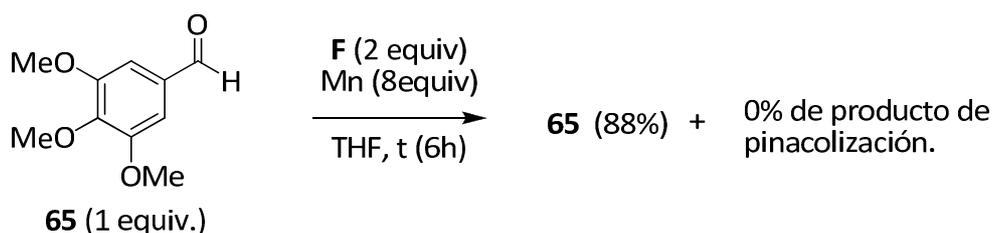
Los resultados obtenidos al llevar a cabo la alilación de aldehídos con estos catalizadores se muestra en el esquema 80:





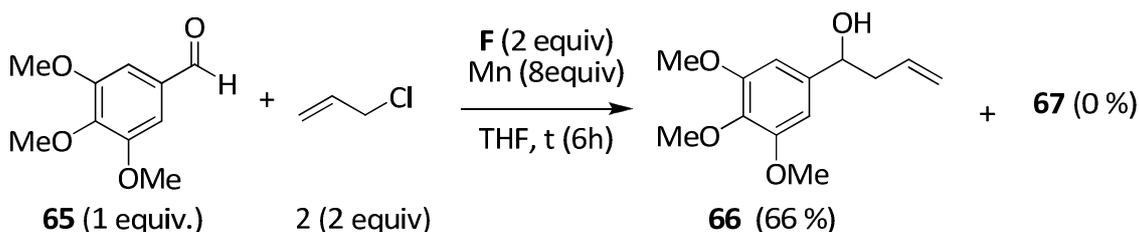
Esquema 80.- Reacciones de alilación de aldehídos promovidas por complejos de Ti.

Como podemos apreciar (esquema 80) los catalizadores de Ti que mejor funcionan son el **A** y el **F**, dando ambos el producto de alilación con un excelente rendimiento (superior al 90% en ambos casos). Es de destacar que cuando utilizamos el catalizador **F** no se obtuvo producto de acoplamiento pinacolínico del aldehído **65**. Este hecho sorprendente se confirmó al llevar a cabo el ensayo siguiente, en el cual solo se puso el aldehído (**65**) (1 equiv.), el catalizador **F** (2 equiv.), Mn (8 equiv.) y THF, recuperándose únicamente el producto de partida, no observándose nada del esperado producto de pinacolización. Este resultado confirmó que bajo las condiciones de reacción el catalizador de Ti **F** no es capaz de promover el acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos (esquema 81)

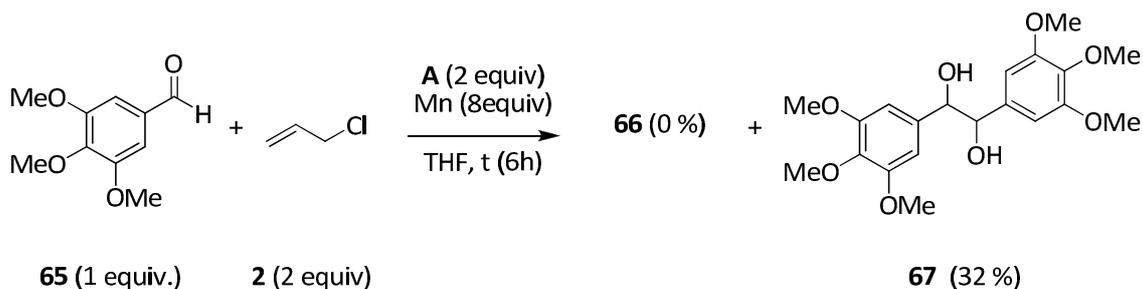


Esquema 81.- Intento de pinacolización del aldehído **65** con el catalizador de Ti **F**.

Esta quimioselectividad es muy interesante y sin ningún precedente en la química de titanoceno (III). Supone además una ventaja del catalizador **F** frente al **A** que si promueve el acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos.⁹⁷ Para confirmar este hecho y comparar ambos catalizadores ensayamos la reacción de alilación del aldehído **65** con cloruro de alilo (**2**), en condiciones estequiométricas, con cada uno de los catalizadores. En este caso el catalizador **F** llevó a cabo la reacción de alilación con un buen rendimiento (**70** 66%), mientras que con el catalizador **A** sólo dio lugar al producto de acoplamiento pinacolínico del aldehído (**71** 32%), sin observarse el producto de alilación (**70**) (esquema 82).



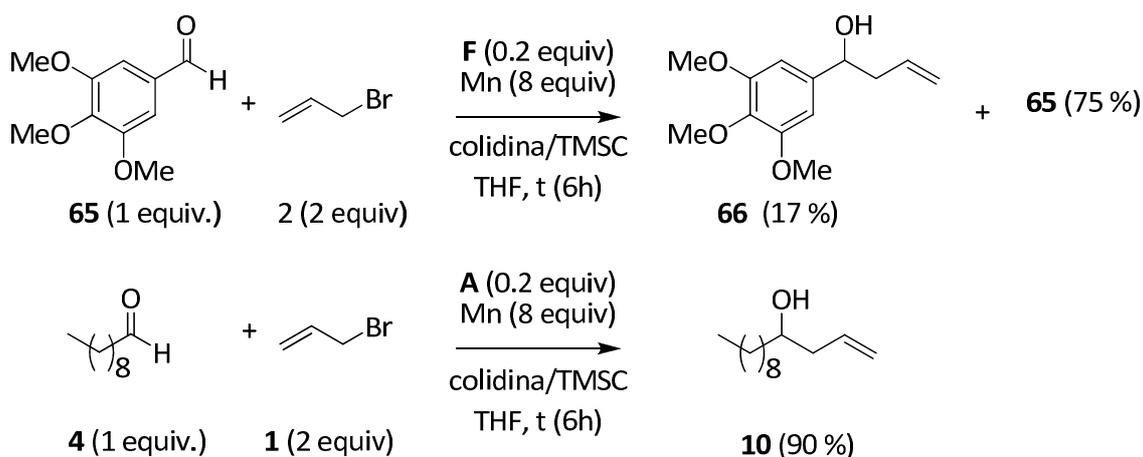
⁹⁷ Para acoplamiento pinacolínico promovido por Cp_2TiCl , ver: a) Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717-5718. Y para los acoplamientos pinacolínicos catalizados por titanoceno (III), ver: b) Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458. c) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2070-2071. d) Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247-5248. e) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125-131.



Esquema 82.- Reacciones de alilación de **65** con cloruro de alilo (**2**) promovidas por el catalizador **F** y por el **A** respectivamente.

Como hemos podido confirmar con estos ensayos, bajo las mismas condiciones de reacción el catalizador **F** solo promueve la reacción de alilación tipo Barbier, mientras que el catalizador **A** también promueve el acoplamiento pinacolínico del compuesto carbonílico, que entra en competencia con la reacción de alilación tipo Barbier disminuyendo el rendimiento del proceso de alilación, e incluso (como en este caso) impidiéndolo.

Por tanto, podemos concluir que bajo condiciones de reacción estequiométricas el catalizador **F** es más eficaz que el catalizador **A**. A continuación se ensayaron las reacciones de alilación con proporciones subestequiométricas de ambos complejos de titanio, ya que éste es un aspecto fundamental (esquema 83).



Esquema 83.- Reacciones de alilación de aldehídos utilizando proporciones subestequiométricas de los complejos **A** y **F**.

Los resultados que se muestran en el esquema 83 indican que el catalizador **F** no es capaz de regenerarse en las condiciones de reacción utilizadas, mientras que el catalizador **A**⁹⁸ sí, proporcionando el producto de alilación **10** con muy buen rendimiento.

Por lo tanto, ante la imposibilidad de regenerar el catalizador **F** decidimos utilizar en todos los ensayos posteriores el catalizador **A**, puesto que da buenos rendimientos tanto cuando se utilizan proporciones estequiométricas como cuando se utilizan proporciones subestequiométricas del mismo. El único inconveniente es que tenemos que modificar y controlar las condiciones de reacción para tratar de evitar al máximo la pérdida de compuesto carbonílico por pinacolización. Además de esta ventaja, se une el hecho de que durante los último veinte años el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III)⁹ ha demostrado ser uno de los agentes de transferencia monoelectrónica más útiles para promover y catalizar la apertura homolítica de epóxidos⁹⁹, el acoplamiento pinacolínico de aldehídos α,β -insaturados⁸⁸, acoplamiento

⁹ Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), se genera in situ por agitación del compuesto comercial Cp_2TiCl_2 con Zn o Mn polvo en THF, donde existe como una mezcla en equilibrio del monomero Cp_2TiCl y del dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$; ver: 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.; Barchuk, A.; Keller, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041-2044. c) 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. Por razones de claridad en lo sucesivo nos referiremos a él como titanoceno(III) ó Cp_2TiCl .

⁹⁸ Para agentes regeneradores de titanoceno (III) prácticos ver a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143-2144. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859. Para los apróticos ver: d) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

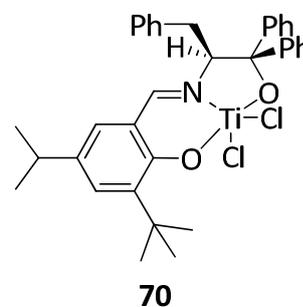
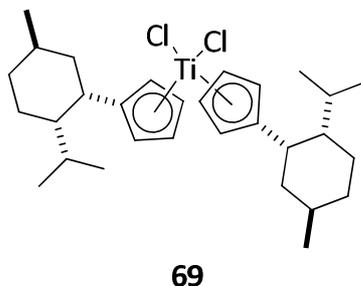
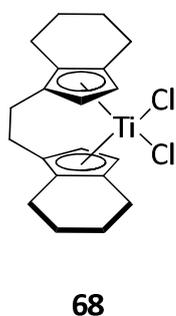
¹⁸ a) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494. b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321.

⁹⁹ Para apertura de epóxidos promovida por Cp_2TiCl , ver: a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997 and references therein. b) Fernández-Mateos, A.; Martín de la Nava, E.; Pascual-Coca, G.; Ramos-Silvo, A.; Rubio-González, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-609. c) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571. d) Leca, D.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4220-4222. e) 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. Para apertura de epóxidos catalizada por titanoceno (III), ver: f) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Bluhm, H.; Noltemeyer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910. g) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208. h) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542. i) Gansäuer, A.; Rinker, B.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687-3690. j) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E. Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.;

estereoselectivo entre aldehídos y alquenos conjugados¹⁰⁰ y muchas otras transformaciones relacionadas con la química de radicales libres, que lo han convertido en una herramienta muy poderosa en síntesis orgánica.

Un aspecto muy relevante en síntesis orgánica es el desarrollo de métodos catalíticos que permitan realizar síntesis enantioselectivas. En general, los complejos de titanio son capaces de coordinarse con ligandos quirales, lo que los convierte en reactivos adecuados para promover procesos enantioselectivos.¹⁰¹Ref de YUs De hecho se han obtenido productos de alilación ópticamente activos utilizando complejos quirales de alil-Ti generados a partir de reactivos de Grignard y complejos de Ti(IV).¹⁸ Estos antecedentes nos animaron a ensayar la adición de haluros de alilo (**1** y **2**) a aldehídos empleando diferentes complejos de Ti(IV) enantioméricamente puros.

Se emplearon por tanto los complejos de Ti(IV) enantioméricamente puros siguientes: el complejo de "Brintzinger" comercial (**68**), el complejo de Gansäuer (**69**),¹⁰² el complejo de Riant (**70**),¹⁰³ el complejo cloro ciclopentadienil [(4R,5R)-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tetrafenil 1,3-dioxolano-4,5- (**71**)¹⁰⁴ y los complejo **72** y **73**.¹⁰⁵



Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788. **k**) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Geich-Gimbel, D. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983-4990. **l**) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803-5806. **m**) Friedrich, J.; Dolg, M.; Gansäuer, A.; Geich-Gimbel, D.; Lauterbach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071-7077. **n**) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272. **o**) 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.

¹⁰⁰ Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433-5436.

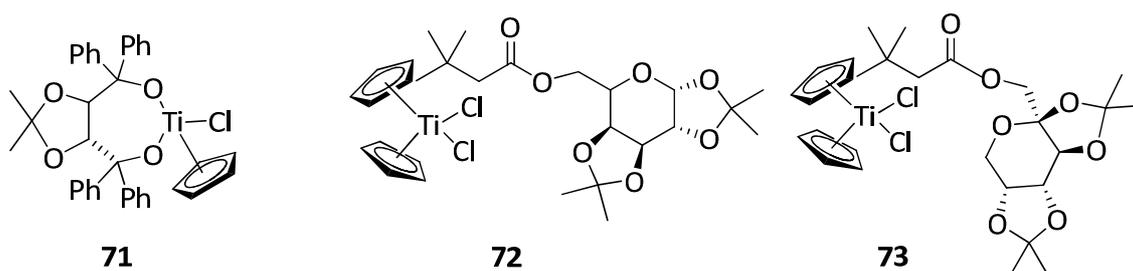
¹⁰¹

¹⁰² Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542

¹⁰³ Bensari, A. Tesis Doctoral **2000**. Université Paris-Sud, France.

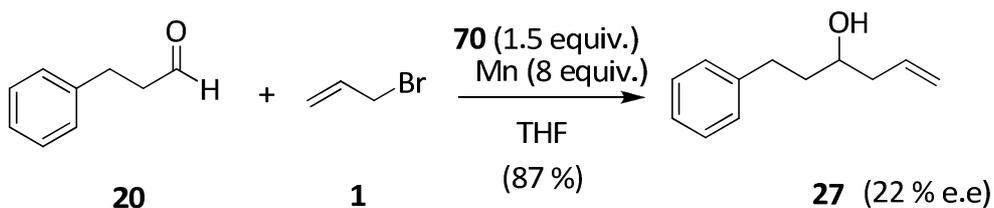
¹⁰⁴

¹⁰⁵ Preparados en nuestro laboratorio por el profesor Rafael Robles.



Esquema 84.- Complejos de titanio enantioméricamente puros.

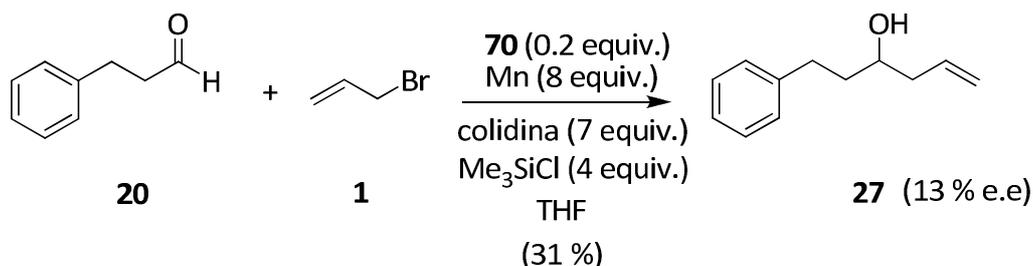
Cuando se ensayó el complejo **70** en condiciones estequiométricas con la reacción de adición de bromuro de alilo (**1**) a 3-fenilpropanal (**20**), se obtuvo un rendimiento aceptable de producto de alilación tipo Barbier (**27**), pero con un exceso enantiomérico moderado.



Esquema 85.- Reacción de alilación enantioselectiva de **20** promovida por el complejo.

70.

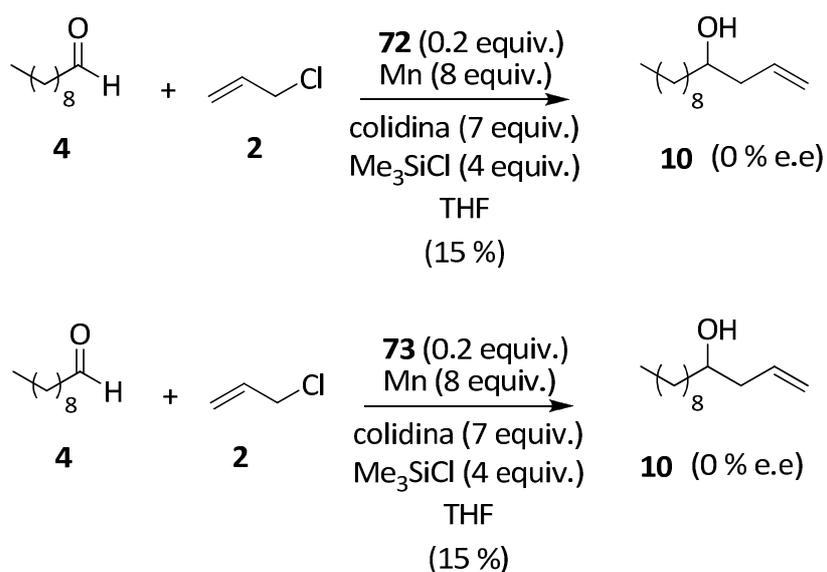
Con el objeto de consumir la menor cantidad posible de catalizador quiral, ensayamos la misma reacción utilizando proporciones subestequiométricas del complejo de titanio. Sin embargo esto condujo a una disminución considerable del rendimiento de producto de alilado (**26**), y también a una disminución del exceso enantiomérico.



Esquema 86.- Ensayo de alilación enantioselectiva de **20** catalizada por el complejo **70**.

El descenso en el rendimiento de la reacción posiblemente se debe a que el Me₃SiCl utilizado como precursor del agente regenerador de Ti(IV) rompe los enlaces O-Ti del complejo de titanio, provocando su descomposición.

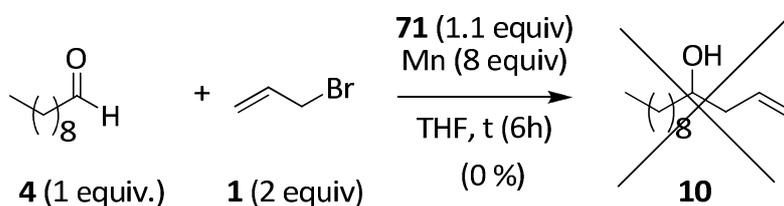
Los ensayos siguientes se realizaron con los complejos **72** y **73** (esquema 88).



Esquema 87.- Ensayos de alilación enantioselectiva de decanal (**4**) promovida por los complejos **72** y **73**.

En este caso los enlaces éster utilizados para unir el grupo ciclopentadieno al inductor quiral parecen no ser estables en las condiciones de reacción por lo que la inducción quiral es mínima. Esto provoca además la descomposición del catalizador dando lugar a bajísimos rendimientos.

También ensayamos la versión estequiométrica de la reacción de alilación de decanal (**4**), con el complejo **71**, pero sorprendentemente la reacción no tuvo lugar.



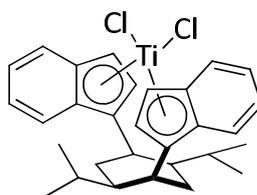
Esquema 88.- Reacción de alilación de decanal promovida por **71**.

A la vista de los resultados obtenidos, se decidió probar la alilación tipo Barbier enantioselectiva de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído (**65**) con complejo de “Brintzinger” (**68**), y de decanal (**4**) con el complejo de Ti-mentol (**69**). Ambos ensayos se realizaron empleando proporciones subestequiométricas del complejo quiral de Ti(IV) correspondiente (0.2 equiv.) y la mezcla 2,4,6-colidina/Me₃SiCl como agente regenerador. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 7:¹⁰

Tabla 7.-

| Aldehído | Complejo | Producto | Rendimiento (e.e.) |
|------------------|-----------|----------------------|--------------------|
| <p>4</p> | 69 | <p>(-)-10</p> | 50 % (20 % e.e.) |
| <p>65</p> | 68 | <p>(-)-66</p> | 80 % (33 % e.e.) |

Aunque los rendimientos de reacción podrían ser aceptables, los excesos enantioméricos son moderados en todos los ensayos realizados. Sin embargo, es de destacar que esta es la primera vez que se describe la reacción de alilación de aldehídos tipo Barbier de manera enantioselectiva, catalizada por complejos de titanio. Actualmente se está trabajando en nuestro laboratorio en la síntesis de complejos quirales más efectivos, como es el caso del complejo **74**, descrito por el grupo de Halterman,¹⁰⁶ que da excelentes excesos enantioméricos (superiores al 95 %) en reacciones de alilación de compuestos carbonílicos.¹⁰⁷

**74****Esquema 89.-** Catalizador de Halterman.

2.- REACCIONES DE CROFILACIÓN INTERMOLECULAR DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS.

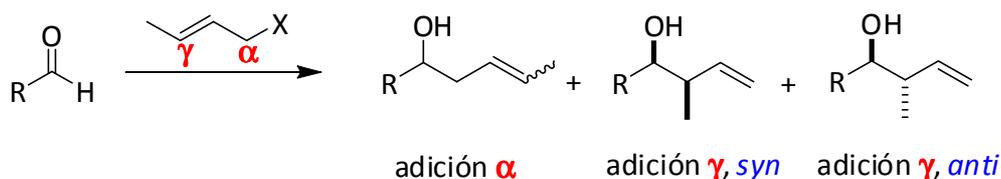
La reacción de crofilación tipo Barbier consiste en la adición de un haluro de crotilo sobre un aldehído o cetona y puede generar diferentes compuestos: los productos de adición α (isómeros E o Z) y los productos de adición γ (estereoisómeros *syn* o *anti*)¹⁰⁸ como se muestra en el siguiente esquema:

¹⁰ Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629

¹⁰⁶ a) Halterman, R. L.; Zhu, C.; Chen, Z.; Dunlap, M. S.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *Organometallics*, **2000**, *19*, 3824. b) Chen, Z.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2276.

¹⁰⁷ Urabe, H.; Yoshikawa, K.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5595.

¹⁰⁸ La nomenclatura *syn* y *anti* se toma por recomendación de E. L. Eliel frente a la nomenclatura *threo* (*syn*) y *erythro* (*anti*). En: Eliel, E. L. *Basic Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc. New York, 2001; p. 83.



Esquema 90.- Posibles productos de reacción de crotilación tipo Barbier de aldehídos.

Las reacciones de crotilación tipo Barbier mediadas por Cr(II)¹⁰⁹ o Sm(II)^{110,111} han sido muy utilizadas en los últimos años. Cabe destacar que las crotilaciones sobre compuestos carbonílicos mediadas por Cr(II) dan solamente los productos de adición γ con una gran regioselectividad anti, incluso cuando se trata de sustratos con cadena abierta y de estructura no rígida.^{112,113,114,115,116,117} Los complejos de crotil-Ti también

¹⁰⁹ Review: Fürstner, A. Chem. Rev. **1999**, 99, 991-1045.

¹¹⁰ El Sm(II) generalmente da mezcla de los regioisómeros α y γ : a) Collin, J.; Bied, C.; Kagan, H. B. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 629-630. b) Bied, C.; Collin, J.; Kagan, H. B. Tetrahedron 1992, 48, 3877-3890. c) Hamman-Gaudinet, B.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6585-6588. d) Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hélon, F.; Lannon, M.-I. Namy, J.-L. Eur. J. Org. Chem. 2002, 2989-2995.

¹¹¹ Cp₂Sm origina preferentemente los diastereoisómeros anti: Takaki, K.; Kusudo, T.; Uebori, S.; Nishiyama, T.; Kamata, T.; Yokoyama, M.; Takehira, K.; Mokioka, Y.; Fujiwara, Y. J. Org. Chem. 1998, 63, 4299-4304.

¹¹² a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 3179-3181. b) Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1037-1040. c) Fürstner, A.; Shi, N. J. Am. Chem. Soc. 118, 12349-12357. 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.

¹¹³ Cr(II) con selectividad syn: Bandani, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 2327-2329.

¹¹⁴ Para aplicaciones en síntesis ver: a) Fox, C. M. J.; Hiner, R. N.; Warrier, U.; White, J. D. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2923-2936. b) Mulzer, J.; Schulze, T.; Strecker, A.; Denzer, W. J. Org. Chem. 1988, 53, 4098-4103. c) Wang, Z.; Moloney, M. G. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 9629-9632.

¹¹⁵ Otros metales en condiciones no homogéneas dan pequeños excesos estereoméricos, véase por ejemplo el **Zn**: a) Avenian, D.; Henry-Basch, E.; Fréon, P. Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 4043-4046. b) Pétrier, C.; Luche, J.-L. J. Org. Chem. 1985, 50, 910-912. c) Pétrier, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1449-1452. d) Picotón, G. Migniac, P. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 4551-4552. e) Ranu, B. C.; Majee, A.; Das, A. R. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4885-4888. f) Maton, D.; Stivanello, D.; Tagliavini, G. J. Org. Chem. 1996, 61, 2731-2737. g) Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. New. J. Chem. 2003, 27, 1297-1300. h) LaCarrer-Le Goff, N.; Audin, P.; Paris, J.; Cazes, B. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6325-6328. **Sn**: a) Nakami, J.; Otera, J.; Suzio, T.; Okawara, R. Organometallics 1983, 2, 191-193. b) Zha, Z.; Quiao, S.; Jiang, J.; Wang, Y.; Miao, Q.; Wang, Z. Tetrahedron 2005, 61, 2521-2527. **Sb**: a) Butsugan, Y.; Ito, H.; Araki, S. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3707-3708. **In**: Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. J. Org. Chem. 1988, 53, 1831-1835. **Mn**: a) Cahiez, G.; Chavant, P.-Y. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7373-7376. b) Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 7049-7052. **Cd**: Sain, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 4795-4797. **Sm**: Basu, M. K.; Banik, B. K. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 187-189.

¹¹⁶ Otros metales en condiciones homogéneas dan pequeños excesos estereoméricos, véase por ejemplo el **Mn**: a) Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. Organometallics 1982, 1, 1249-1251. **Bi**: a) Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K.-y. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4771-4774. b) Fürstner, A.; Brunner, H. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 7009-7012. c) Kakiya, H.; Nishimae, S.; Shinokubo, H.; Oshima, K. Tetrahedron 2001, 57, 8807-8815. **Sb**: Wang, W.-B.; Shi, L.-L.; Xu, R.-H.; Huang, Y.-Z. J. Chem. Soc.

han mostrado buena selectividad anti en las reacciones de adición a compuestos carbonílicos,^{118, 119} aunque presentan inconvenientes. Sus condiciones de preparación no son suaves y por lo tanto no son compatibles con numerosos grupos funcionales. Nosotros hemos desarrollado un método que nos permite generar “in situ” y bajo condiciones suaves los complejos de crotil-Ti, basándonos en la adición oxidante de Cp₂TiCl a los haluros de crotilo. Además, esta reacción puede llevarse a cabo utilizando cantidades subestequiométricas del complejo de Ti(IV), que se regenera añadiendo al medio de reacción una mezcla de Me₃SiCl y colidina. **¡Error! Marcador no definido.**

2.1.- REACCIONES DE CROFILACIÓN DE ALDEHÍDOS ALIFÁTICOS.

Para comprobar la regio y estereoselectividad de los procesos de crofilación de aldehídos promovidos por titanoceno(III), realizamos ensayos sobre un aldehído alifático modelo, el decanal (**4**), a diferentes temperaturas.

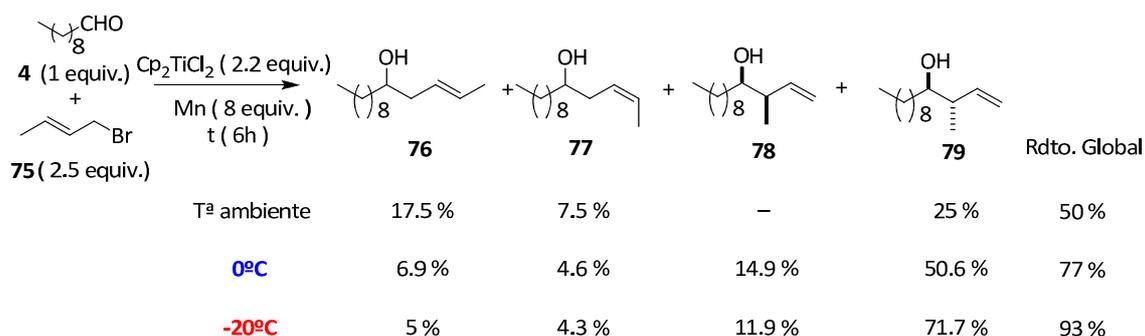
Perkin Trans. 1 1990, 424-425. **Zn**: Rollin, Y.; Derien, S.; Duñach, E.; Gebehenne, C.; Perichon, J. Tetrahedron 1993, 49, 7723-7732. **V**: Kataoka, Y.; Makihira, I.; Yamagata, T.; Tani, K. Organometallics 1997, 16, 4788-4795. **Mo**: Gable, K. P.; Shanmungham, M. S.; White, J. D. Can J. Chem. 2000, 704-707.

¹¹⁷ Otros metales en condiciones homogéneas que dan altos excesos estereoméricos: **In**, **Li**, **WX**-R.; Loh, T.-P. Tetrahedron: asym. 1996, 7, 1535-1538.

¹⁰ Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629.

¹¹⁸ Selectividad anti: a)Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. Chem. Ber. 1985, 118, 1441. b)Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1981, 1140-1141. c)Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 243. d) Sato, F.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 921-922. e)Collins, S.; Dean, W. P.; Ward, D. G. Organometallics 1988, 7, 2289-2293. f)Martin, S. F.; Li, W. J. Org. Chem. 1989, 54, 6129-6133. g)Collins, S.; Kuntz, B. A. Hong, Y. J. Org. Chem. 1989, 54, 4154. h)Urabe, H.; Yoshikawa, K.; Sato, F. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 5595-5598. i)Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3881-3882. j)Kuntz, B. A.; Ramachandran, R.; Taylor, N. J.; Guan, J.; Collins, S. J. Organometallic Chem. 1995, 497, 133-142. Selectividad Syn : a)Reetz, M. T.; Saurwald, M. J. Org. Chem. 1984, 49, 2292-2293. b)Dolle, R. E.; Nicolaou, K. C. 1985, 107, 1691-1694.

¹¹⁹ Algunos complejos crotil-Zr han mostrado una estereoselectividad anti:syn interesante: Fujita, K.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. J. Org. Chem. 2004, 69, 3302-3307.



Esquema 91.- reacción de adición de bromuro de crotilo (**75**) a decanal (**4**), a distintas temperaturas.

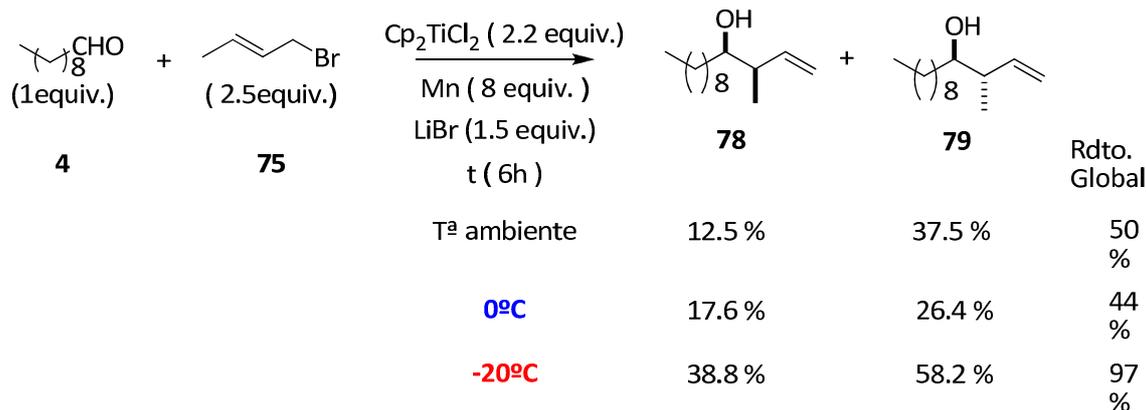
Como podemos observar en el esquema 91, a medida que se disminuye la temperatura se mejora el rendimiento global de la reacción. La regioselectividad del proceso también se mejora de forma notable cuando la reacción se lleva a cabo a -20°C obteniéndose mayoritariamente el regioisómero γ , con predominio del estereoisómero *anti* en proporciones (15:75).

La estructura y estereoquímica de los productos **76**, **77**,¹²⁰ **78** y **79**¹²¹ se determinó por comparación de sus datos espectroscópicos con los datos descritos en bibliografía.

Dado que el interés fundamental de una reacción química es que sea completamente selectiva decidimos estudiar condiciones de reacción que redujesen la formación de isómeros minoritarios. Así al añadir al medio de reacción una sal de Li (LiBr), observamos una total regioselectividad, obteniendo únicamente el regioisómero γ , y mayoritariamente el estereoisómero *anti*.

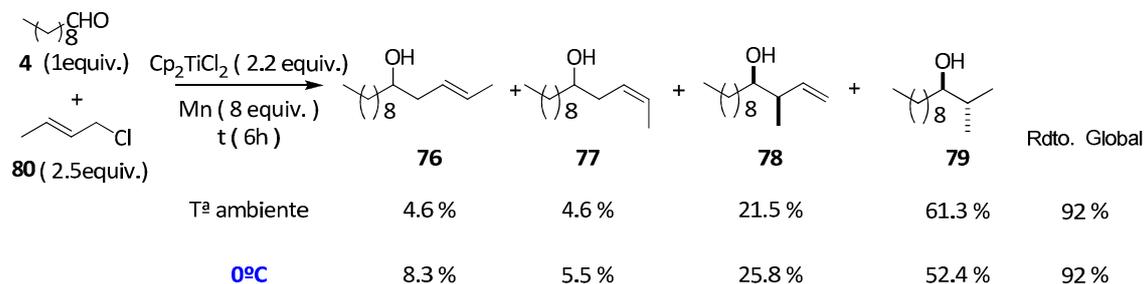
¹²⁰ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1565.

¹²¹ Fujita, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 917.



Esquema 92.- Adición de bromuro de crotilo (**75**) sobre decanal (**4**), en presencia de LiBr a T^a ambiente, a 0°C y a -20°C.

Estas mismas experiencias también se realizaron con cloruro de crotilo (**80**), obteniéndose los siguientes resultados:

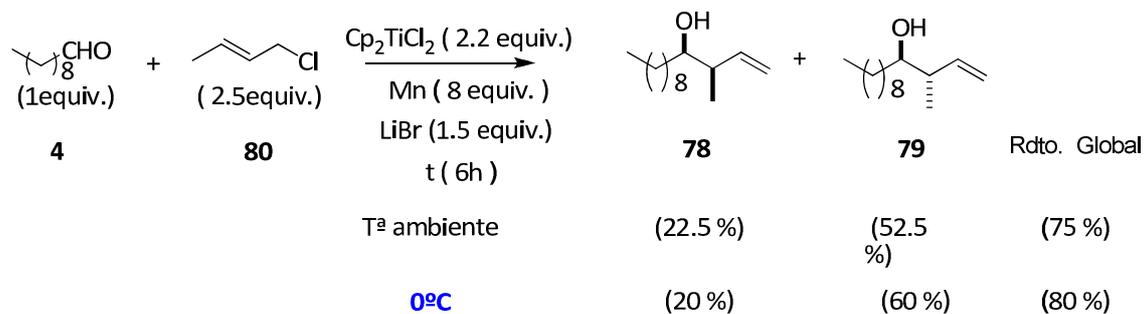


Esquema 93.- Adición de cloruro de crotilo (**80**) sobre decanal (**4**) a distintas temperaturas.

En este caso conseguimos un aumento notable del rendimiento y de la regioselectividad hacia el producto de adición γ -anti a temperatura ambiente.

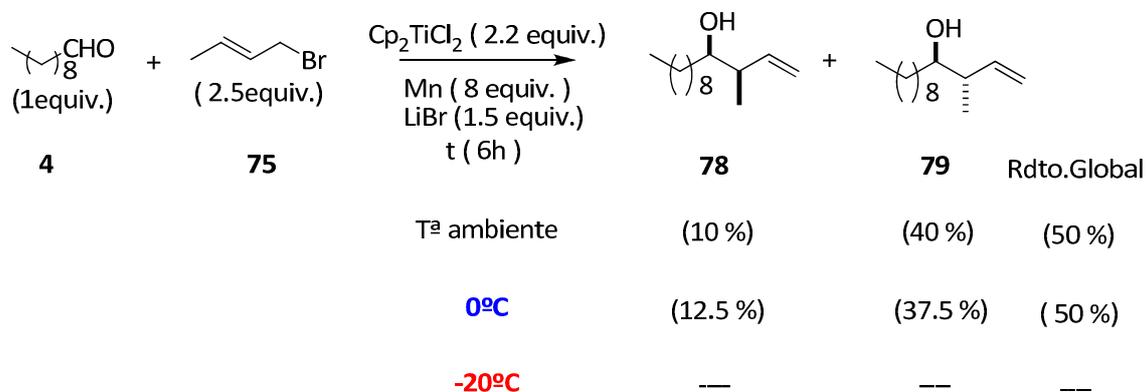
A -20°C la reacción no tiene lugar, probablemente porque a esta temperatura no existe energía suficiente para formar el radical crotilo a partir del cloruro correspondiente. Por el contrario la EDE del enlace Br-C permite que la reacción con bromuro de crotilo (**75**) sí transcurra a esa temperatura.

También se ensayó en este caso la reacción en presencia de LiBr a temperatura ambiente y a 0°C, obteniendo en ambas reacciones mejor rendimiento que cuando utilizamos el bromuro de crotilo (**75**). De nuevo se obtuvo también una regioselectividad hacia el regioisómero y con estereoquímica *anti* (esquema 95).



Esquema 94.- Adición de cloruro de crotilo (**80**) sobre decanal (**4**) en presencia de LiBr, a temperatura ambiente y a 0°C.

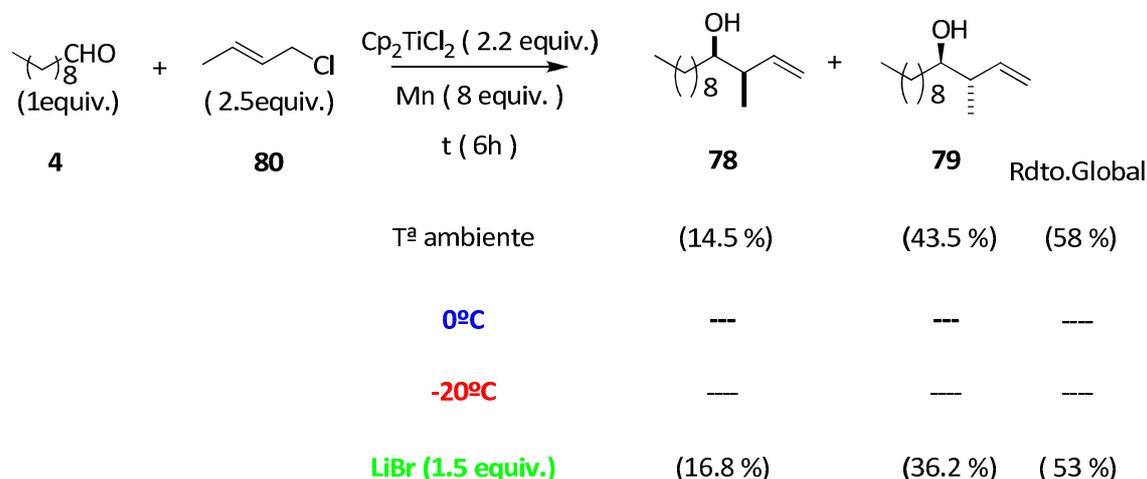
A la vista de los resultados obtenidos, y basándonos en nuestra experiencias con las alilaciones tipo Barbier de compuestos carbonílicos, decidimos ensayar estas mismas reacciones haciendo una adición lenta del haluro de crotilo, con el fin de disminuir la pérdida de éste por dimerización y obtener así mejores rendimientos. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:



Esquema 95.- Adición lenta de bromuro de crotilo (**81**) disuelto a 1ml con THF, sobre decanal (**4**) a T^a ambiente, a 0°C, a -20°C y en presencia de LiBr.

Como podemos ver (esquema 95) al realizar la adición lenta de bromuro de crotilo (**75**) sobre decanal a temperatura ambiente, el rendimiento de la reacción se mantiene (50 %), pero la regioselectividad aumenta notablemente, pasando de una proporción de regioisómeros $\alpha:\gamma$ de 24:76 (adición normal) a una de 0:100 (adición lenta).

Cuando estas mismas experiencias se llevaron a cabo con cloruro de crotilo (**80**) los resultados fueron peores ya que a temperatura ambiente, el rendimiento fue menor (92% a 58%) y la reacción no tiene lugar ni a 0°C ni a -20°C. La adición de LiBr dio lugar a resultados similares en cuanto a rendimiento y estereoselección. Estos resultados son explicables puesto que en las condiciones originales el cloruro de crotilo (**80**) forma lentamente el radical y prácticamente no sufre pérdidas por dimerización del haluro, por lo que su adición lenta al medio de reacción no supone ningún beneficio.

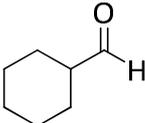
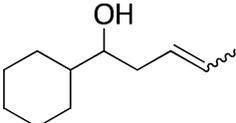
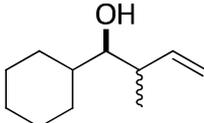
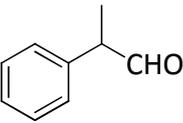
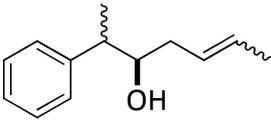
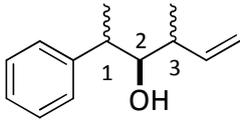
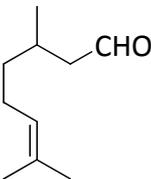
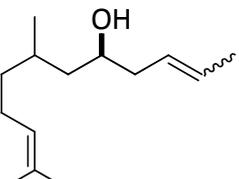
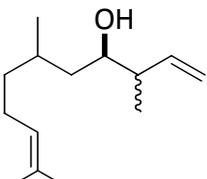


Esquema 96.- Adición lenta de cloruro de crotilo (**80**) diluido a 1ml con THF, sobre decanal (**4**) a temperatura ambiente, a 0°C, a -20°C y en presencia de LiBr.

Una vez comprobado el potencial sintético de la reacción, el siguiente paso fue estudiar con más detalle el ámbito de aplicación de la reacción y sus limitaciones. Así,

se ha llevado a cabo la reacción de crotilación tipo Barbier promovidas por Cp_2TiCl sobre diferentes aldehídos alifáticos (**81**, **92**, **17** y **92**, tabla 8).

Tabla 8.- Reacciones de crotilación de aldehídos promovidas por titanoceno (III)

| Aldehído Haluro empleado | Productos de adición α (E:Z) | Productos de adición γ (<i>syn</i> : <i>anti</i>) | Rendimiento (α : γ) |
|--|---|---|--|
|  81 Br ^d Br ^{a,d} Cl ^d Cl ^{a,d} |  83 ----- ----- ----- ----- |  84/85 (20:80) (22:78) (27:73) (21:79) | 34 % (0:100) 44 % (0:100) 56 % (0:100) 54 % (0:100) |
|  17 Br Br ^a Cl Cl ^a |  89 () ^e ----- () ^e --- |  90/91 (0:100:0) ^f (0:80:20) ^f (0:80:20) ^f (0:62:38) ^f | 16 % (37:63) 86 % (0:100) 70 % (24:76) 87 % (0:100) |
|  92 Br Br ^a Cl Cl ^a |  93 ----- ----- ----- ----- |  94 (30:70) (20:80) ----- (20:80) | 76 % (0:100) 75 % (0:100) 0 % 61 % (0:100) |

^a La reacción se lleva a cabo a 0°C. ^b Se añade LiBr (0.961 mmol). ^c La reacción se lleva a cabo a -20°C. ^d Se hace la adición lenta durante 1 h del haluro de crotilo disuelto a 1 mL en THF. ^e No se ha determinado la proporción de estereoisómeros. ^f Las proporciones se refieren a isómeros 1,2 *syn*; 1,2 *anti*; 2,3 *anti*.

En general se observa la misma tendencia que en el caso del decanal (**4**). La reacción de crotilación suele ser selectiva hacia el regioisómero γ y estereoselectiva *anti*. Así el ciclohexil carboxaldehído (**81**) observamos que en todos los casos se obtuvieron únicamente los isómeros γ . Este resultado indica que el mayor impedimento estérico que presenta este aldehído influye en el mecanismo de la reacción. Los productos **83** y **85** se han identificado por comparación de los datos sus espectroscópicos con los descritos en bibliografía.¹²²

En el caso del pivalaldehído (**82**) observamos que el rendimiento de la reacción no es satisfactorio, obteniéndose solo un 15 % de producto cuando se hace la adición lenta de bromuro de crotilo (**75**) a 0°C. El aumento del impedimento estérico parece dificultar la reacción de adición, favoreciéndose procesos colaterales.

El 2-fenilpropanal (**17**) dio lugar de forma satisfactoria al producto de adición anti utilizando tanto bromuro (**75**) como cloruro de crotilo (**80**) a baja temperatura. Por otro lado el estereoisómero mayoritario de los productos de adición γ es el 1,2-*anti*, 2,3-*anti*. La estereoquímica 2,3-*anti* es la favorable en la adición γ de crotilos a aldehídos como se ha comentado en los antecedentes, mientras que la estereoquímica 1,2-*anti* concuerda con la regla de *Cram*.¹²³ Los productos obtenidos **89**¹²⁴ y **90** y **91**¹²⁵ se han identificado por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía.

Cuando trabajamos con un aldehído alifático sustituido en β , como es el citronelal (**92**) sólo se obtuvieron productos de adición γ (**88**) identificados por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía.¹²⁶ Esta buena estereoselección hacia isómeros γ vuelve a sugerir que el mecanismo de reacción está influenciado por la sustitución del aldehído de partida.

¹²² Coxon, J. M.; Van Eric, S. J.; Steel, P. J. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1029.

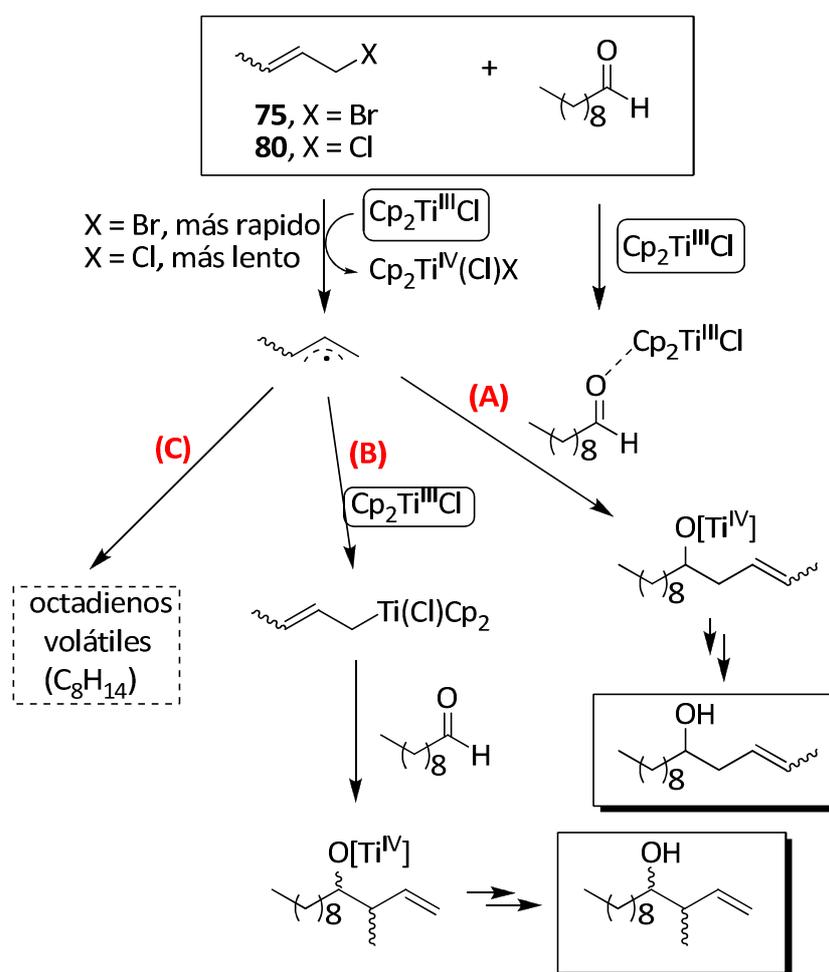
¹²³ March, J. En: *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Ed; John Wiley & Sons, New York, 1992; p. 117.

¹²⁴ Nokami, J.; Ohga, M.; Nakamoto, H.; Matsubara, T.; Hussain, J.; Kataoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9168.

¹²⁵ Abbayes, H.; Clement, J. C.; Laurent, P.; Tanguy, G.; Thilmont, N. *Organometallics*, **1988**, *7*, 2293.

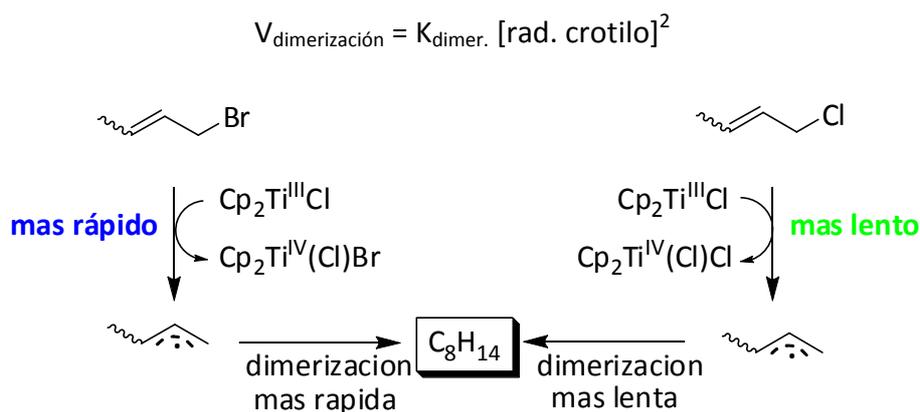
¹²⁶ Furlani, D.; Marton, D.; Taglianni, G.; Zordan, M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 345.

Como se ha podido observar en los ensayos realizados, hemos obtenido en algunos ensayos proporciones considerables de los productos de adición α . Estas proporciones se podrían atribuir a un mecanismo puramente radicalario ya que Sato *et al.* no detectaron este tipo de productos cuando utilizaron complejos de crotilo-Ti. Así pues, los resultados de estas reacciones de crotilación sugieren que en este proceso participan simultáneamente dos mecanismos, el que transcurre vía complejos de alquil-Ti(IV) (proceso **B**), que generaría productos de adición γ , y el puramente radicalario, que daría productos de adición α (proceso **A**). Al igual que hemos descrito para adiciones de haluros de alilo, también se puede producir un proceso colateral de dimerización del radical crotilo formado a partir del haluro correspondiente (proceso **C**).



Esquema 97.- Probables mecanismos “radicalario” y “organometálico” implicados en la adición de haluro de crotilo a aldehídos alifáticos tipo “Barbier” promovidas por titanoceno(III).

El notable incremento en el rendimiento total de productos de adición observado en el caso del cloruro de crotilo (esquema 93 y 94) sugiere una notable disminución en la formación de subproductos (octadienos isómeros) derivados de la dimerización del radical crotilo. Este fenómeno se puede racionalizar considerando que, a causa de la mayor energía de disociación del enlace C-Cl⁸⁵, la formación de radicales crotilo en este caso debe ser más lenta. Ahora bien, una vez formados los radicales crotilo, las constantes de velocidad de los procesos que los consumen son iguales en ambos casos. En esta situación, la concentración de radicales crotilo presentes en un instante dado debe ser superior en el caso de los bromuros. Una disminución en la concentración de radicales crotilo afectaría especialmente a los procesos de dimerización pues en su ecuación de velocidad, la concentración de radicales figura elevada al cuadrado.



Esquema 98.- Dimerización de radicales crotilo formados a partir de bromuro (**75**) y cloruro de crotilo (**80**).

De esta manera, la formación lenta de radicales provoca que éstos se consuman más lentamente en procesos colaterales de dimerización y se incremente el rendimiento en productos de adición tipo "Barbier". En este sentido, se confirma que para los procesos de crotilación de compuestos carbonílicos alifáticos son más convenientes los cloruros de crotilo que los correspondientes bromuros.

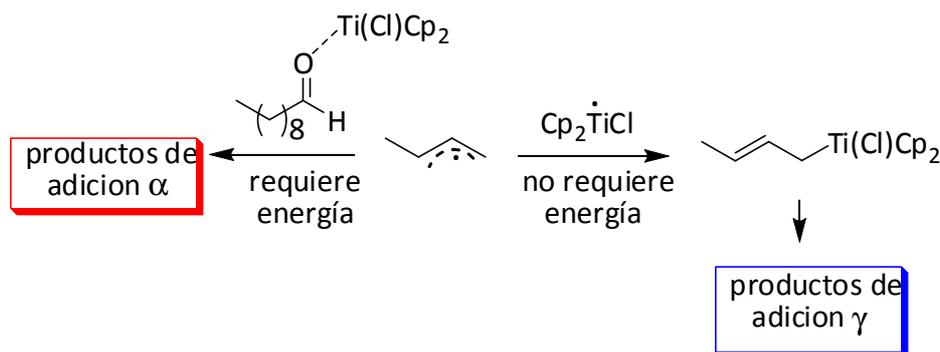
Asimismo los resultados observados cuando disminuimos la temperatura son perfectamente explicables a la luz del mecanismo propuesto.

El hecho de que a medida que disminuimos la temperatura mejore el rendimiento de la reacción, así como se regioselectividad hacia el regioisómero γ , (la relación *syn:anti* cercana a (10:90) puede considerarse aceptable) probablemente deriva de la ralentización en la formación de radicales a partir del halogenuro inicial. De esta manera, disminuiría la concentración de radicales crotilo en el medio y, por lo tanto, se reduciría exponencialmente la velocidad de los procesos colaterales de dimerización, incrementándose así el rendimiento en productos de adición de Barbier.

Esto se puede observar en el caso de la crotilación de decanal con bromuro de crotilo (esquema 92). En este ejemplo podemos apreciar como a medida que disminuye la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción va mejorando notablemente el rendimiento (pasa de 50% a temperatura ambiente a 93% a una temperatura de -20°C). Por el contrario cuando utilizamos cloruro de crotilo (esquema 94), no se aprecia mejora en el rendimiento al disminuir la temperatura puesto que la formación del radical crotilo es ya de por si lenta, y a -20°C no existe energía suficiente para que se forme el radical crotilo.

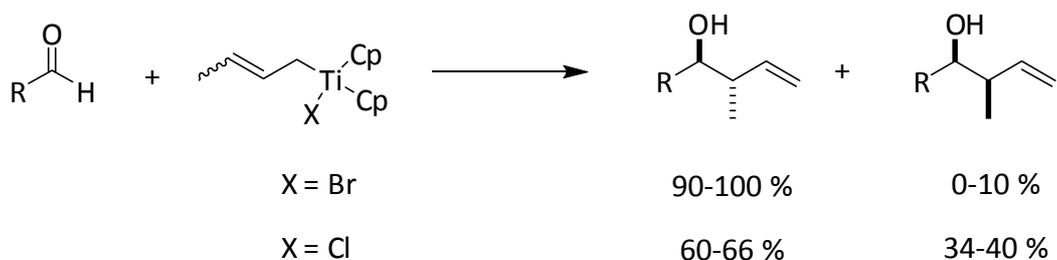
La mejora observada en la regioselectividad hacia productos de adición γ (a medida que disminuye la temperatura) puede atribuirse a un descenso en la velocidad de adición de los radicales crotilo al decanal (adición α). Esta reacción requiere cierta energía de activación (EA) y, por tanto, al disminuir la temperatura se reduce su velocidad. Por el contrario, el acoplamiento entre un radical crotilo y un titanio radical no requiere prácticamente energía de activación,¹²⁷ con lo que se ve afectada en menor grado por la temperatura y se convierte en el proceso preferente a baja temperatura. Esto se puede comprobar con el ejemplo de la crotilación de decanal con bromuro de crotilo (**75**). En este caso se consigue una mejora notable de la regioselectividad hacia el regioisómero γ cuando disminuimos la temperatura (de 24:76 a 10:90).

¹²⁷ Generalmente se asume que las reacciones de acoplamiento entre radicales libres no requieren prácticamente energía de activación puesto que en ellas sólo se da formación y no rotura de enlaces. Véase: Morrison, R. T.; Boyd, R. N. *Química Orgánica*, 5ª Ed.; Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington, USA, 1990; p. 55.



Esquema 99.- Energías de activación de los diferentes procesos que ocurren a partir del radical crotilo.

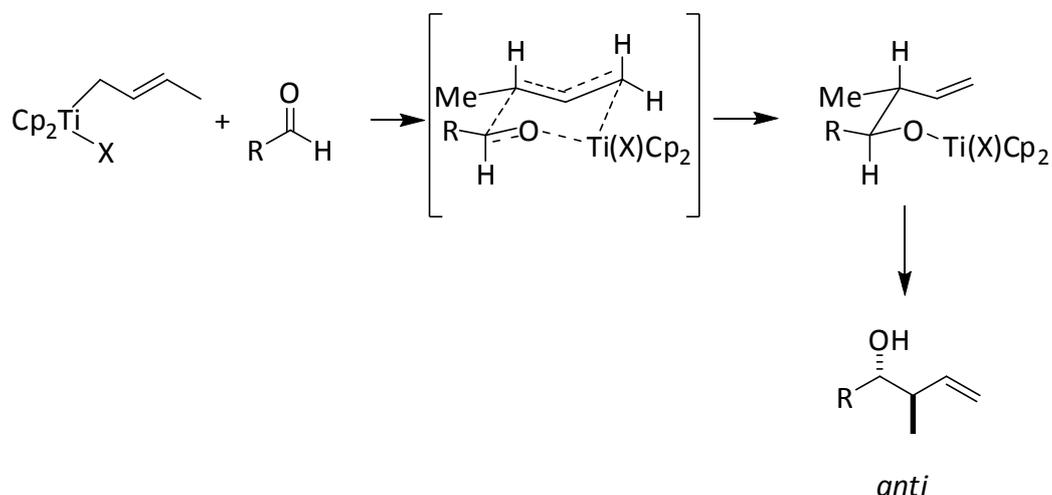
En todos los casos se observó una preferencia por el estereoisómero *anti*. Esta notable estereoselectividad observada en todos los procesos, especialmente cuando trabajamos con bromuro de crotilo, sugiere la participación de complejos de 2-butenil-titanio(IV) en el proceso. De hecho, Sato *et al.* prepararon complejos de este tipo y los hicieron reaccionar con diferentes aldehídos, obteniendo exclusivamente productos de adición γ , con estereoselección notable hacia el isómero *anti*.^{54b} La estereoselectividad fue superior en el caso de los bromuros.



Esquema 100.- Reacción entre complejos de 2-butenil-titanio(IV) y aldehídos descrita por Sato y colaboradores.⁵⁴

Sato y colaboradores, sugirieron que la preferencia por el estereoisómero *anti* en la adición γ probablemente deriva de un estado de transición cíclico como la

representada en el esquema 101, con los sustituyentes voluminosos en disposición ecuatorial.



Esquema 101.- Estado de transición en la reacción de complejos de crotiltitanio con aldehídos.^{54b}

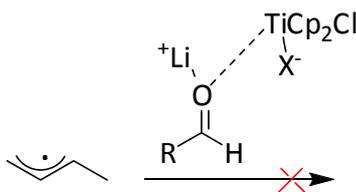
Sin embargo este modelo no explica la diferencia de estereoselectividad entre los derivados bromados y clorados, observada por los propios autores, aunque el volumen estérico del intermedio es diferente cuando $X = \text{Cl}$ o $X = \text{Br}$.

A partir de estos resultados es lógico pensar que se puede llevar a cabo un control sobre la regioselectividad del proceso modificando la temperatura y la concentración de catalizador.

- A temperaturas bajas y alta proporción de titanoceno(III), se debe favorecer la producción de aductos γ .
- A temperaturas altas y baja proporción (proporciones subestequiométricas) de titanoceno(III), se debe favorecer la producción de aductos α .

También se ha ensayado el efecto que produce una sal de litio (LiBr) (1.5 equiv.) sobre la adición de haluro de crotilo a decanal (esquemas 92 y 94, tabla 8^b). En este caso, se obtienen únicamente productos de adición γ , con rendimientos totales similares a los obtenidos previamente. Este aumento de regioselectividad probablemente se debe a que el catión actúa como el ácido de Lewis compitiendo con

las moléculas de Cp_2TiCl para coordinarse con el átomo de oxígeno. A su vez el anión compite con la cetona como ligando del Cp_2TiCl . Esta falta de coordinación Ti-cetona favorece que la reacción transcurra a través del mecanismo “organometálico” frente al mecanismo puramente “radicalario”, con lo cual tenemos únicamente los productos de adición γ (esquema 97).

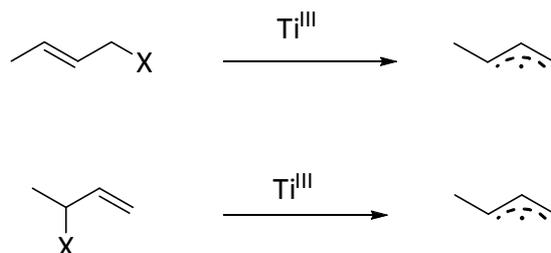


Esquema 102- Influencia del haluro de Li añadido en la coordinación del aldehído con Cp_2TiCl .

El hecho de que los rendimientos de las reacciones mejoren cuando hacemos una adición lenta del bromuro de crotilo (**75**) es perfectamente explicable a la luz del mecanismo propuesto (esquema 97). Durante este proceso en todo momento tenemos en el medio de reacción una alta concentración de Cp_2TiCl y una baja concentración del bromuro, por lo que los radicales crotilo que se forma en el medio se consume rápidamente al unirse a otra molécula de Cp_2TiCl .

El mecanismo propuesto también explica los resultados obtenidos con los otros aldehídos alifáticos. En el caso de los aldehídos **81** y **92** la formación mayoritaria de los productos de adición γ (tabla 8) se debe a una ralentización del mecanismo “radicalario”, a causa del impedimento estérico que presentan estos aldehídos, a favor del mecanismo “organometálico”.

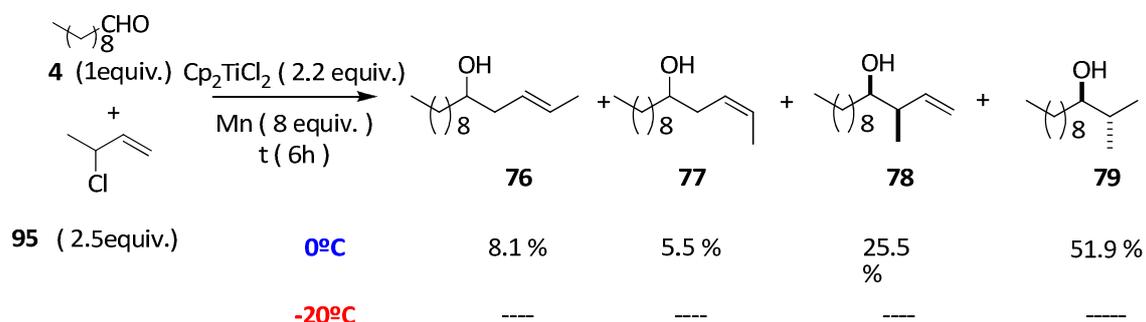
Finalmente decidimos confirmar la presencia del radical crotilo intermedio propuesto. Para ello seleccionamos dos haluros de alquilo diferentes que deben proporcionar el mismo radical al ser tratados con Ti^{III} (esquema 104).



Esquema 103.- Radicales formados al tratar haluro de crotilo y metil-alil haluro con Ti^{III} .

Si dicho radical es un intermedio clave al tratar decanal con ambos haluros en las mismas condiciones de reacción deberíamos obtener exactamente los mismos productos. Así, cuando se trató una mezcla de decanal (**4**) (1 equiv.) y 2-cloro-1-buteno (**95**) (2.5 equiv.) con Cp_2TiCl (2.2 equiv.) durante 6 horas a $0^\circ C$ se obtuvo un rendimiento global del 91% de una mezcla de productos adición α y γ en proporciones (15:25). Las proporciones de isómeros α/γ y *syn:anti* fueron las siguientes, **76** y **77**, (*E:Z* 60:40), y **78** y **79** (33:67). Si comparamos este experimento con el obtenido al realizar la misma reacción utilizando cloruro de crotilo como halogenuro, observamos que en ambos casos los resultados son prácticamente idénticos en cuanto a rendimiento, regio y estereoselectividad (esquemas 93 y 104). Esto nos confirmó que el radical formado al tratar ambos halogenuros con Ti^{III} es el mismo.

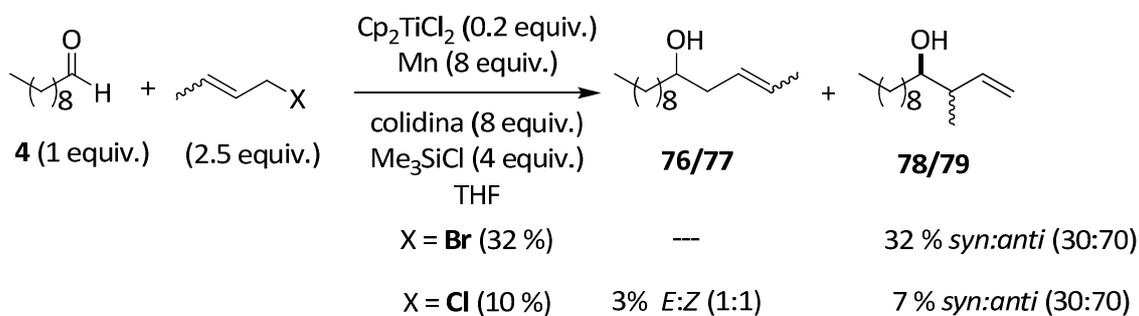
Cuando esta misma reacción se repitió a $-20^\circ C$ al igual que en el caso de utilizar cloruro de crotilo, no se detectó producto de crotilación, sólo decanal (**4**) de partida.



Esquema 104.- Adición de cloruro de metil-alilo (**95**) sobre decanal (**4**) a distintas temperaturas.

Tal y como se ha comentado anteriormente una de las ventajas fundamentales derivadas de uso de Cp_2TiCl es la posibilidad de llevar a cabo las reacciones con

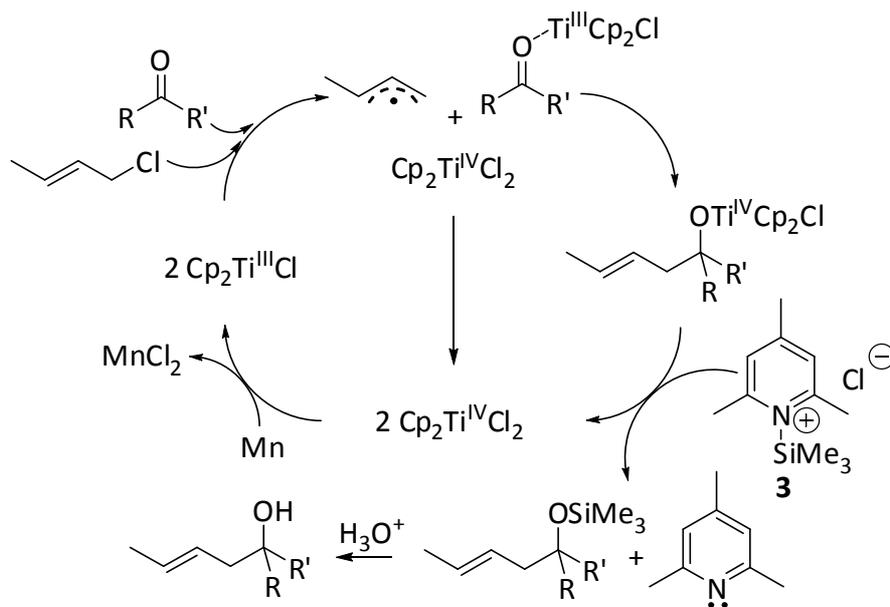
cantidades subestequiométricas del complejo metálico. Así repetimos a reacción de crotilación de decanal (**4**) utilizando proporciones subestequiométricas del complejo de Ti, en presencia del regenerador antes mencionado.



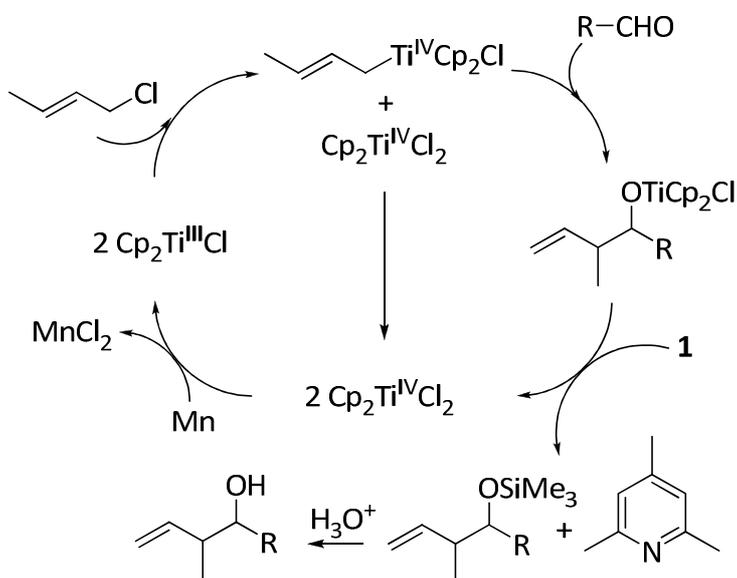
Esquema 105.- Crotilación de decanal (**4**) catalizada por titanoceno(III).

En este caso el rendimiento de reacción baja considerablemente (esquemas 91, 92 y 105), aunque las proporciones relativas de productos se mantienen. Este resultado puede ser debido a que en estas condiciones la reacción es más lenta, ya que la concentración de titanoceno(III) baja un orden de magnitud. En cualquier caso este resultado demuestra que la reacción puede llevarse a cabo utilizando proporciones subestequiométricas del complejo de titanoceno (III), aunque se deben mejorar las condiciones de reacción.

Por analogía a los ciclos descritos anteriormente proponemos los ciclos catalíticos siguientes:



Esquema 106.- Ciclo catalítico propuesto para las reacciones de crotilación radicalarias catalizadas por titanoceno (III).



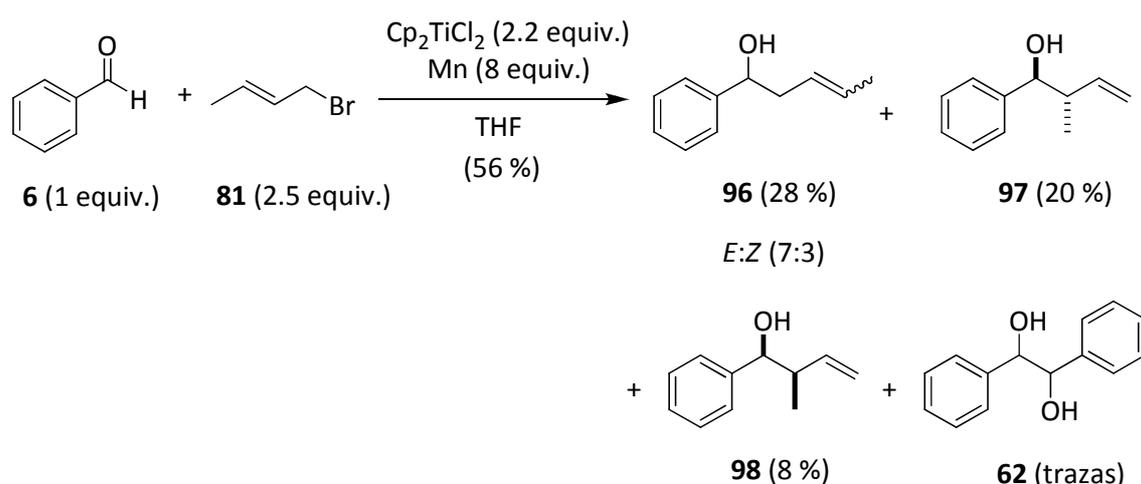
Esquema 107.- Ciclo catalítico propuesto para las reacciones de crotilación organometálicas catalizadas por titanoceno (III).

2.2.- REACCIONES DE CROFILACIÓN DE ALDEHÍDOS AROMÁTICOS.

Como aldehído aromático modelo elegimos el benzaldehído (**6**). Cuando se trató una mezcla de **6** (1 equiv.) y bromuro de crotilo (**75**) (2.5 equiv.) con Cp_2TiCl_2 (2.2 equiv.) durante 6 horas a temperatura ambiente se obtuvo una mezcla de productos de adición α , **96**, (*E*:*Z* 75:25), y γ , **97** y **98** junto al producto de acoplamiento pinacolínico (**62**).

La estructura y estereoquímica de **96**, **97** y **98** fue asignada por comparación de sus datos espectroscópicos con los datos descritos en bibliografía.¹²⁸

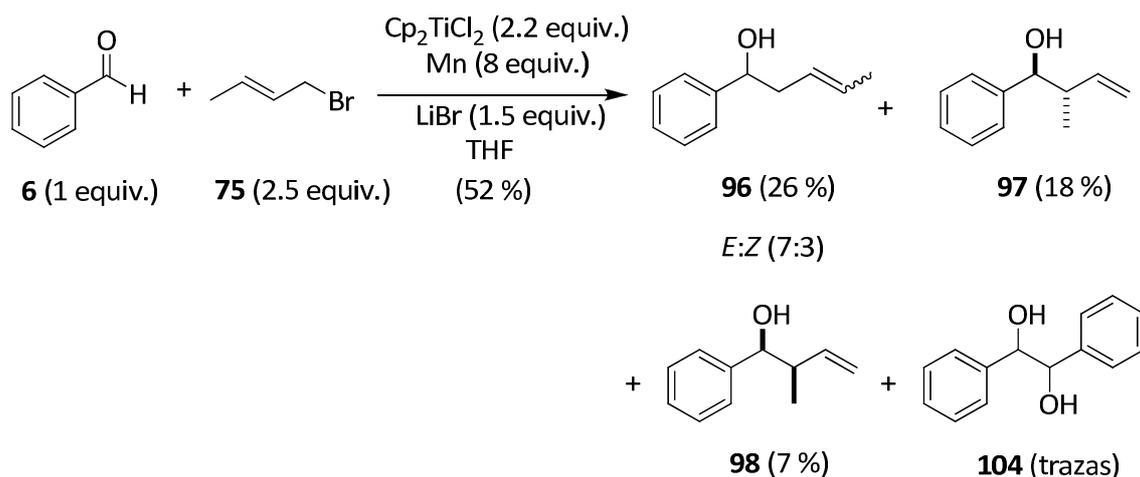
El rendimiento total fue moderado (56 %) a causa de que parte del aldehído se consume hacia subproductos de pinacolización. Por otra parte, también es probable que una parte del radical crotilo formado se consuma en la formación de dímeros de tipo octadieno.



Esquema 108.- Adición de bromuro de crotilo (**81**) a benzaldehído (**6**) promovida por titanoceno (III).

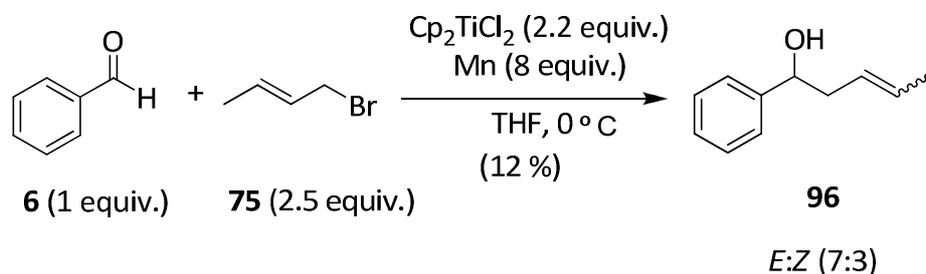
Esta misma reacción se repitió utilizando las variaciones en las condiciones de reacción que empleamos con los aldehídos alifáticos. Así, cuando añadimos sales de litio al medio de reacción los resultados obtenidos fueron prácticamente iguales (esquema 109).

¹²⁸ Coxon, J. M.; Van Eric, S. J.; Steel, P. J. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1029.



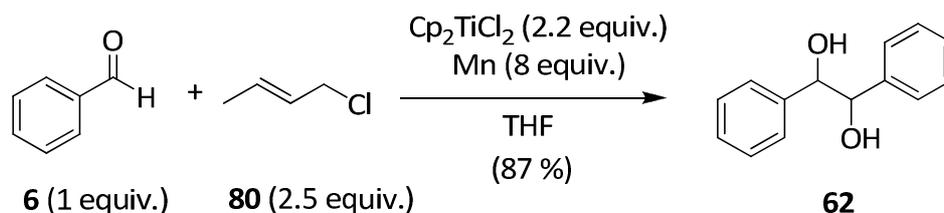
Esquema 109.- Adición de bromuro de crotilo (**75**) a benzaldehído (**6**) promovida por titanoceno (III), en presencia de LiBr.

Al llevar a cabo la reacción a 0 °C obtuvimos únicamente el producto de crotilación α , aunque con un rendimiento muy bajo (12%) (esquema 110).



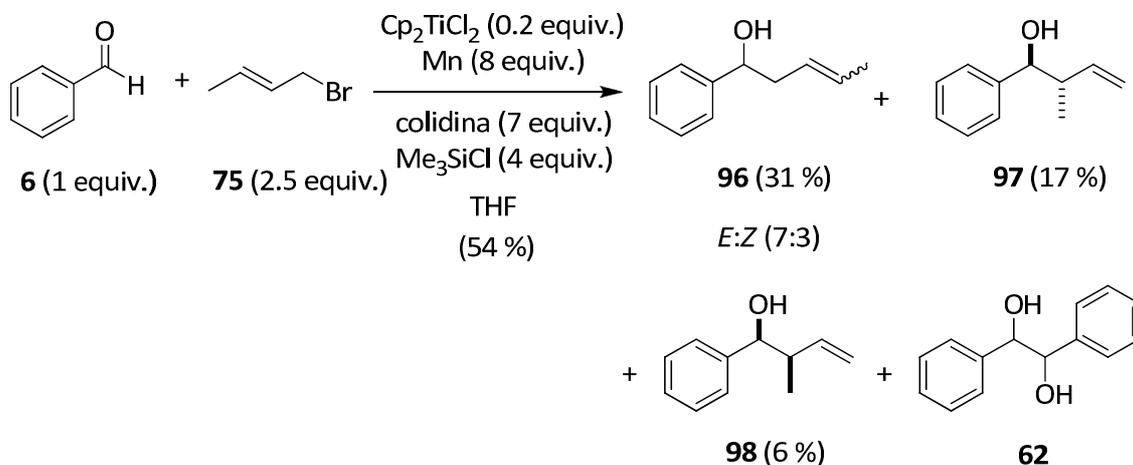
Esquema 110.- Adición de bromuro de crotilo (**75**) a benzaldehído (**6**) promovida por titanoceno (III), a 0°C.

Como esperábamos, cuando se empleó cloruro de crotilo (**86**) en lugar de bromuro (**75**), tan sólo se obtuvo el producto de condensación pinacolínica **62** y no se detectaron productos de adición (esquema 111). Parece evidente que, en este caso, la lenta generación de los radicales crotilo no puede competir con el proceso de acoplamiento pinacolínico, relativamente rápido, al igual que ocurría en las adiciones de cloruro de alilo a aldehídos o cetonas aromáticas.



Esquema 111.- Adición de cloruro de crotilo (**80**) a benzaldehído (**6**) promovida por titanoceno (III).

Cuando se llevó a cabo la crotilación del aldehído aromático utilizando proporciones subestequiométricas de titanoceno (III), tanto el rendimiento de la reacción como la distribución relativa de productos y su estereoquímica son similares a los del proceso estequiométrico. Este resultado indica que los procesos de crotilación tipo Barbier de aldehídos aromáticos pueden llevarse a cabo utilizando proporciones subestequiométricas del complejo de titanio sin que ello suponga una desventaja con respecto al empleo de proporciones estequiométricas de titanoceno(III) (esquema 112).



Esquema 112.- Crotilación de benzaldehído (**6**) catalizada por titanoceno(III).

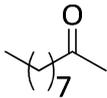
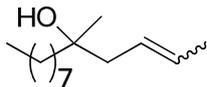
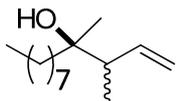
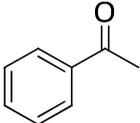
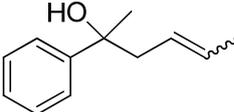
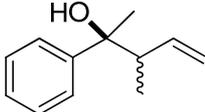
En todas las experiencias de crotilación del benzaldehído (**6**) se ha obtenido mayoritariamente el producto de adición α , lo cual indica que el mecanismo “radicalario” predomina sobre el mecanismo “organometálico” (esquema 97) sugiriendo que el acoplamiento entre el radical crotilo y un aldehído aromático es

rápido e irreversible, disminuyendo la posibilidad de que los radicales crotilo sean atrapados por Cp_2TiCl y sigan el mecanismo “organometálico”.

2.3 REACCIONES DE CROFILACIÓN DE CETONAS.

También se ensayó la reacción utilizando cetonas como sustratos de partida. Las cetonas modelo seleccionadas fueron una cetona alifática (2-decanona (**5**)) y una aromática (acetofenona (**7**)). Los resultados obtenidos al tratar una mezcla de cetona (**5** ó **7**) (1 equiv.) y bromuro o cloruro de crotilo (**75** ó **80**) (2.5 equiv.) con Cp_2TiCl (2.2 equiv.) durante 6 horas a 0°C son los que se resumen en la tabla 9.

Tabla 9.- Reacciones de crotilación de cetonas promovidas por titanoceno (III).

| Cetona Haluro empleado | Productos de adición α (E:Z) | Productos de adición γ (<i>syn</i> : <i>anti</i>) | Rendimiento (α : γ) |
|---|---|--|--|
|  5 |  99 |  100/101 | |
| Br^a | ----- | (29:71) | 70 % (0:100) |
| Cl^a | ----- | (25:75) | 68 % (0:100) |
|  7 |  102 |  103/104 | |
| Br^a | ----- | (47:53) | 82 % (0:100) |
| Cl^a | ----- | (27:73) | 93 % (0:100) |

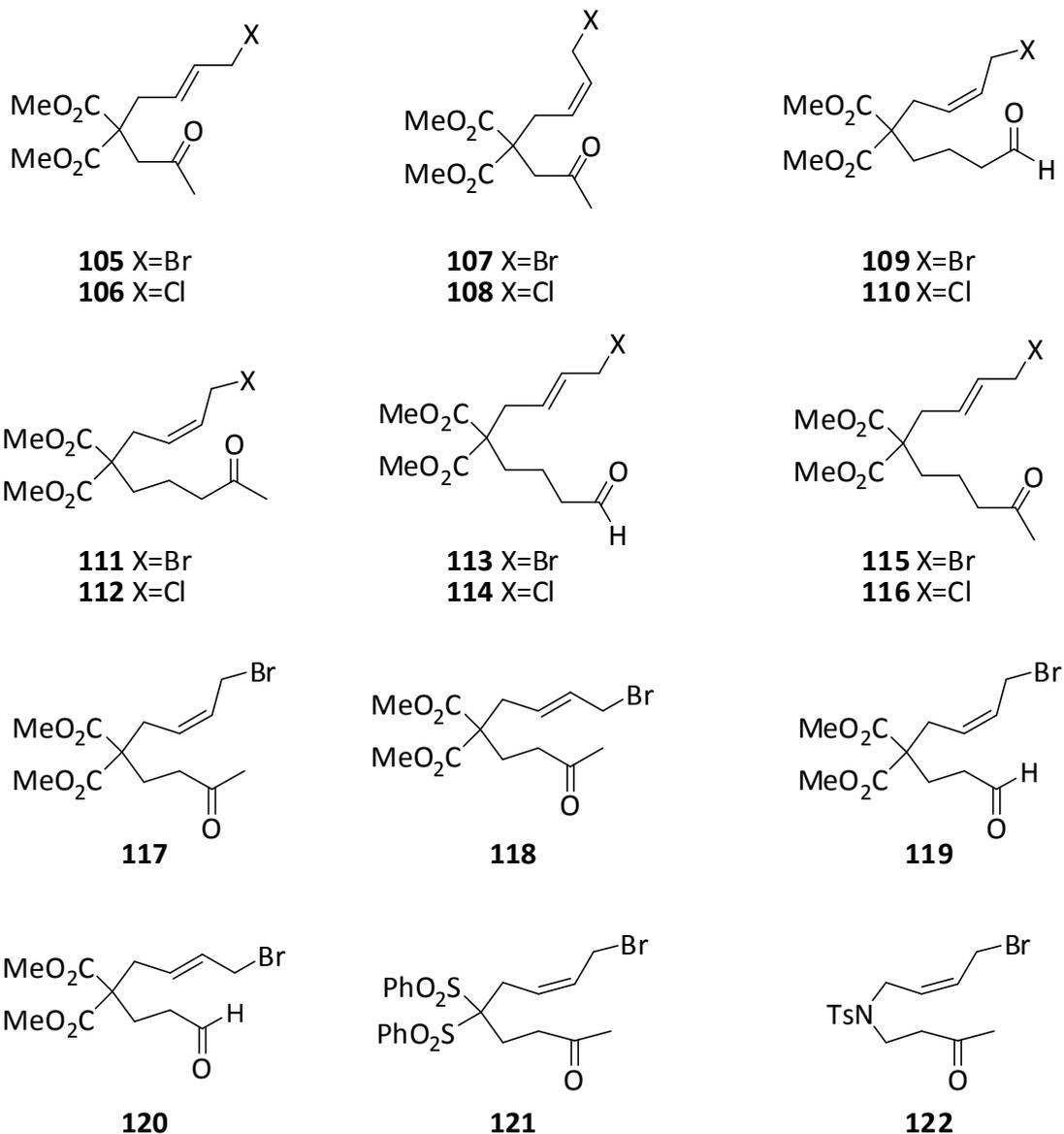
^a La reacción se lleva a cabo a 0°C.

Como podemos apreciar en la tabla ambas reacciones transcurren con buen rendimiento tanto con bromuro como con cloruro de crotilo, puesto que al realizarse a 0°C se minimiza la pérdida de haluro por dimerización. En todos los casos se obtiene únicamente los productos de adición γ , ya que a 0°C el mecanismo organometálico está favorecido (esquema 97), observándose de nuevo un predominio del estereoisómero *anti*.

3.- REACCIONES INTRAMOLECULARES DE CROFILACIÓN TIPO BARBIER. CICLACIÓN ESTEREOCONVERGENTE DE HALUROS ALÍLICOS.

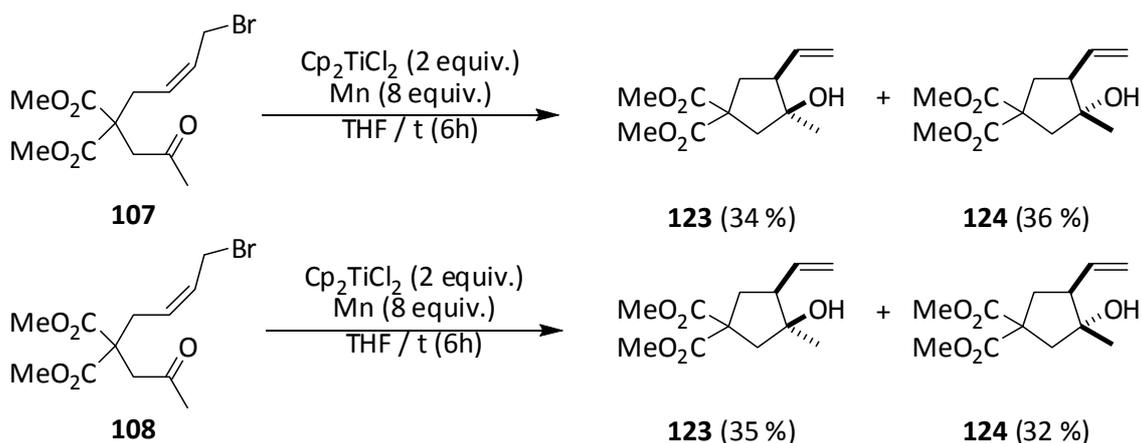
Como se ha podido comprobar en los antecedentes, existen amplios precedentes sobre el estudio de reacciones de crofilación tipo Barbier intermoleculares, utilizando proporciones estequiométricas de crotiltitanio. Es conocido que estas reacciones transcurren con regioselectividad γ y una considerable diastereoselectividad *anti*.^{57(Reetz joc1984)ref42bartículo.}

Sin embargo a día de hoy no existen precedentes de reacciones de crofilación tipo Barbier intramoleculares (ciclaciones) promovidas o catalizadas por Ti. Por este motivo decidimos ensayar la versión intramolecular del proceso de crofilación tipo Barbier que hemos desarrollado. Para ello seleccionamos varios sustratos, de forma que obtuviésemos anillos de cinco, seis y siete miembros como resultado del proceso de ciclación. Los compuestos seleccionados fueron los siguientes:



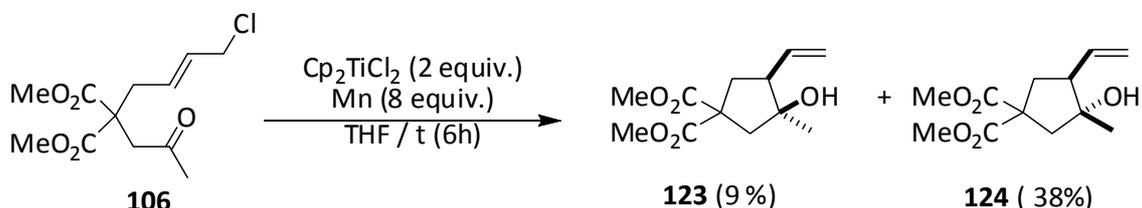
Esquema 113- Productos seleccionados para ensayar la reacción de crotilación tipo Barbier intramolecular.

Los primeros ensayos se realizaron sobre los compuestos **105** y **106**, que darían lugar a ciclopentanos. Al llevar a cabo las reacciones observamos (esquema 114) que en ambos casos se obtuvo el producto deseado, tanto con el bromuro (**105**) como con el cloruro (**106**), con un rendimiento y estereoselectividad muy parecidos.



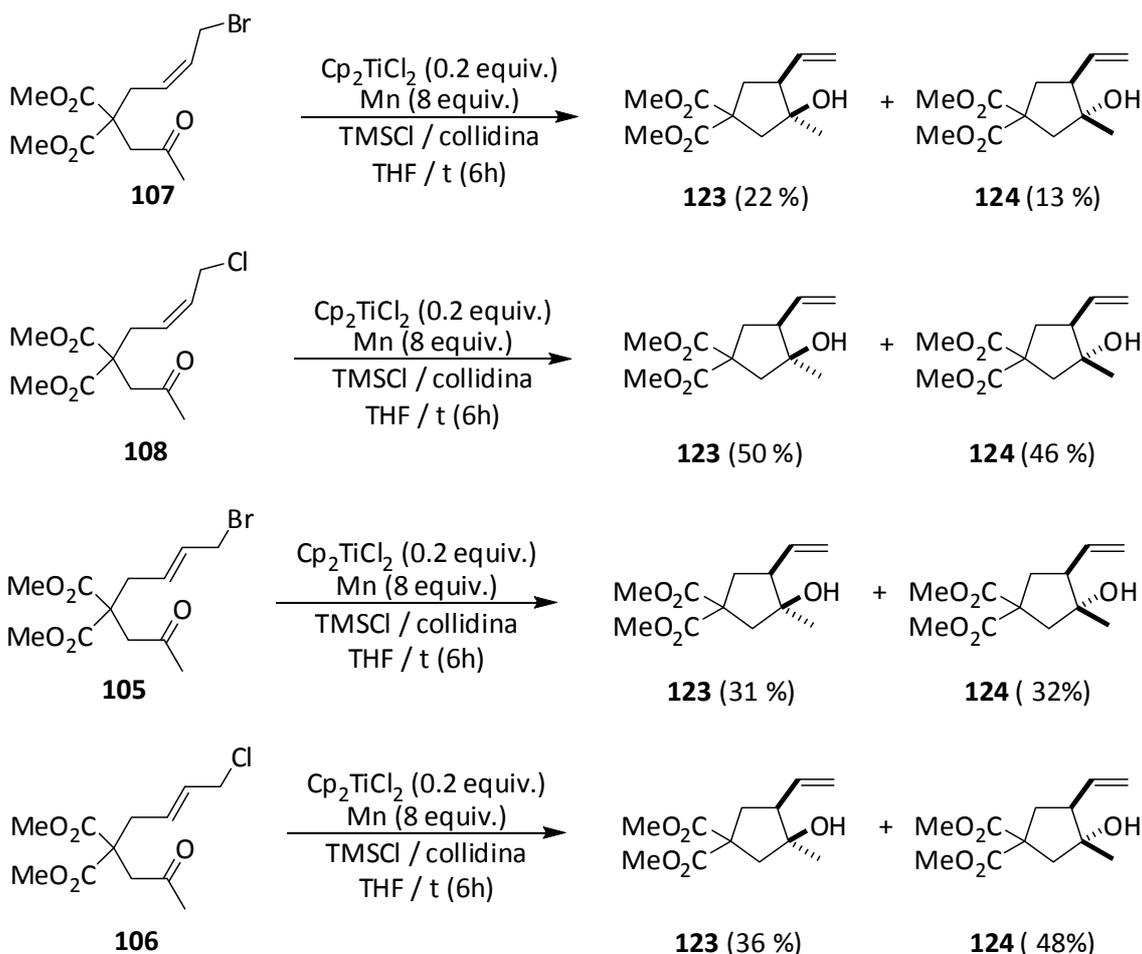
Esquema 114.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre los compuestos **107** y **108**, promovidas por Ti^{III} .

Para comprobar la posible influencia de la estereoquímica del doble enlace en el transcurso de la reacción ensayamos la reacción con el estereoisómero *E* del compuesto **106**. Al llevar a cabo la reacción observamos que en este caso obteníamos mayoritariamente uno de los estereoisómeros aunque con menor rendimiento global.



Esquema 115.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre el compuesto **106**, promovida por Ti^{III} .

Estos resultados no parecen indicar a priori que exista una gran influencia de la estereoquímica del doble enlace en la reacción ya que como comprobaremos posteriormente la reacción transcurre a través de un radical intermedio que es común en ambos casos. Continuamos el trabajo llevando a cabo las mismas reacciones con cantidades subestequiométricas del complejo de titanio. En el siguiente esquema se recoge los resultados obtenidos:



Esquema 116.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre los compuestos **107**, **108**, **105** y **106** catalizadas por Ti^{III} .

Como podemos apreciar en el esquema 116, cuando realizamos las reacciones con cantidades subestequiométricas del complejo de titanio, los resultados obtenidos en cuanto a rendimiento y estereoselectividad son muy parecidos a los obtenidos en los ensayos utilizando cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl_2 . Al realizar estos ensayos no se aprecian diferencias significativas en cuanto a la estereoselectividad de los diferentes isómeros *E-Z* (**105** y **106**, **107** y **108**). Hemos de resaltar que en todas las reacciones anteriores obtuvimos una proporción considerable de un producto derivado de un proceso de lactonización que puede revertirse fácilmente al diéster metílico con tratamiento con $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ (fiura 3).

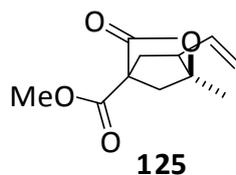
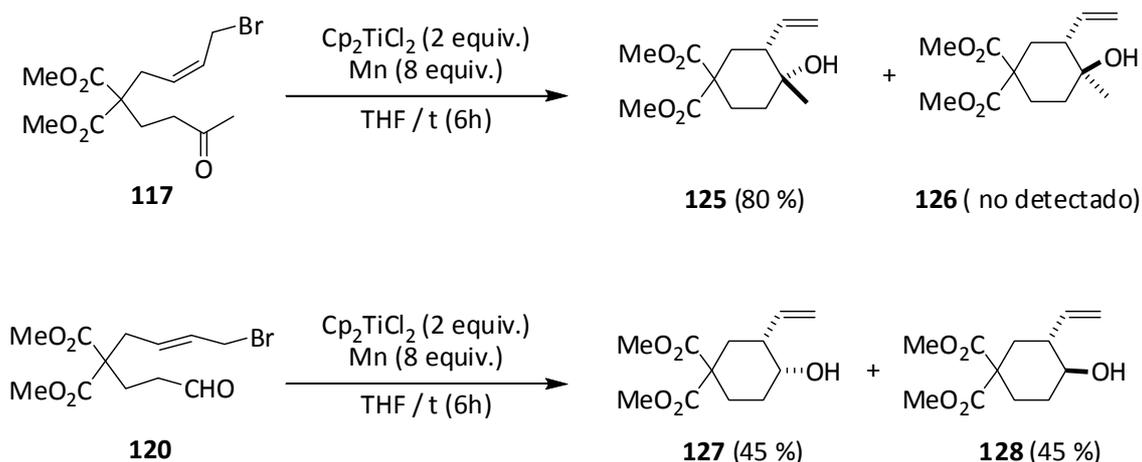


Figura 3

Una vez ensayadas las ciclaciones 5-exo, continuamos el estudio con ciclaciones 6-exo. Para ello utilizamos los sustratos **117**, **115**, **119** y **120**.¹²⁹

Cuando se trataron los compuestos **117** y **120** que conducen a carbociclos de seis miembros, con cantidades estequiométricas de titanoceno (III) se obtuvieron los siguientes resultados:

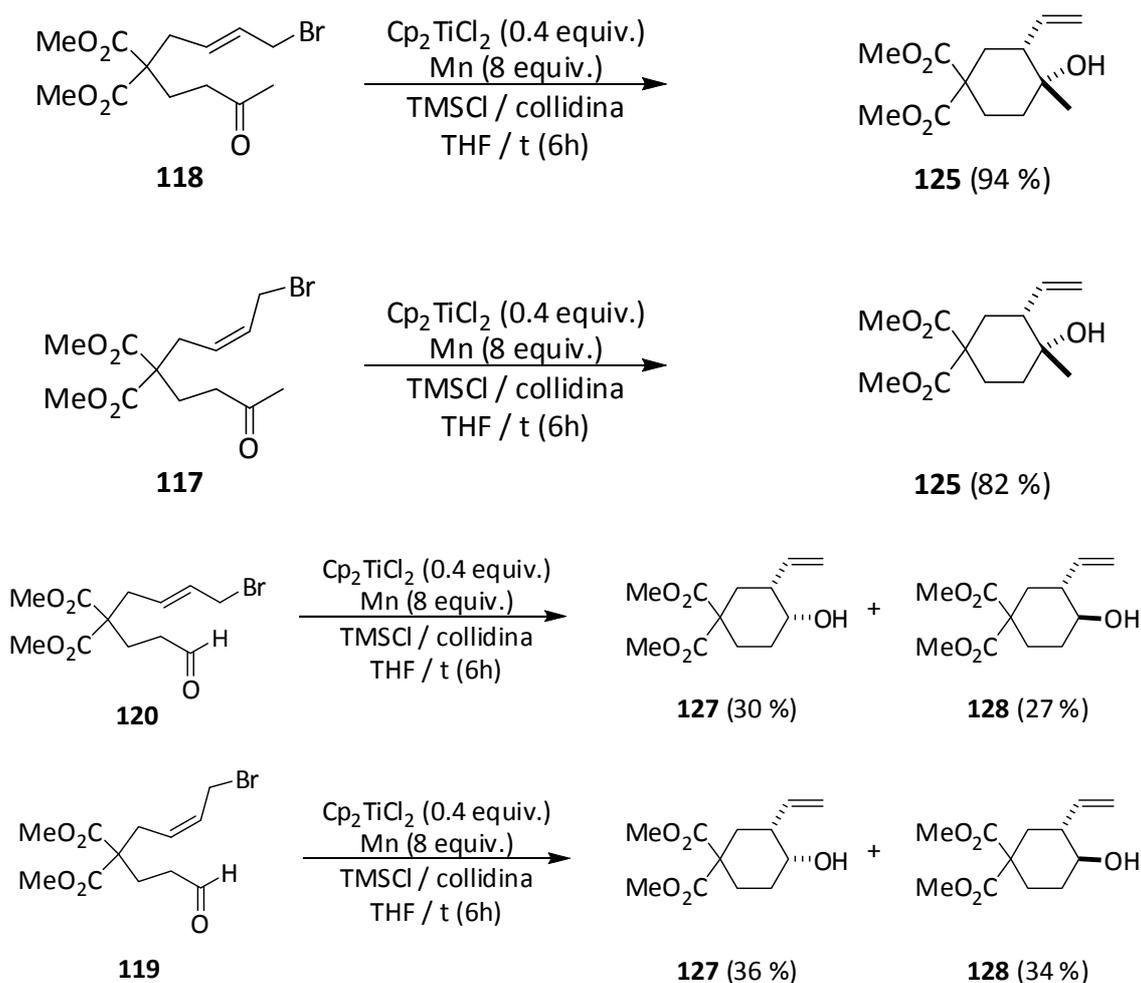


Esquema 117.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre los compuestos **117** y **120** promovidas por Ti^{III} .

Como podemos apreciar en el esquema 117. El rendimiento obtenido en la ciclación de la metilcetona (**117**) es excelente al igual que la estereoselectividad. Por el contrario, la estereoselectividad se pierde en el caso del aldehído **120**, lo cual hace pensar que el metilo de la cetona controla la estereoquímica de la ciclación.

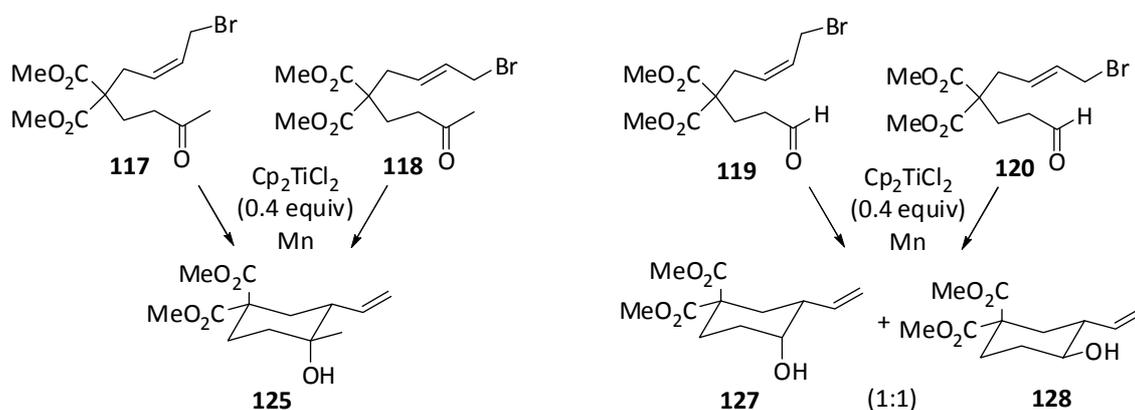
¹²⁹ Sintetizados por la Lda. Noelia Fuentes. N. Fuentes, Tesis Doctoral en curso. Universidad de Granada.

Estos mismos compuestos y sus correspondientes estereoisómeros fueron sometidos al proceso de ciclación utilizando cantidades subestequiométricas del complejo de titanio. En esta ocasión observamos que en el caso de los compuestos **117** y **118** ambos estereoisómeros originaban el mismo cicloalcohol vinílico **125**, con buen rendimiento y buena estereoselectividad, puesto que el diastereoisómero $1S^*,2R^*$ (**126**) no se detectó. Sin embargo los aldehídos **120** y **119** nos proporcionaron una mezcla 1:1 de los isómeros **127** y **128** con un rendimiento algo menor al obtenido con las cetonas.



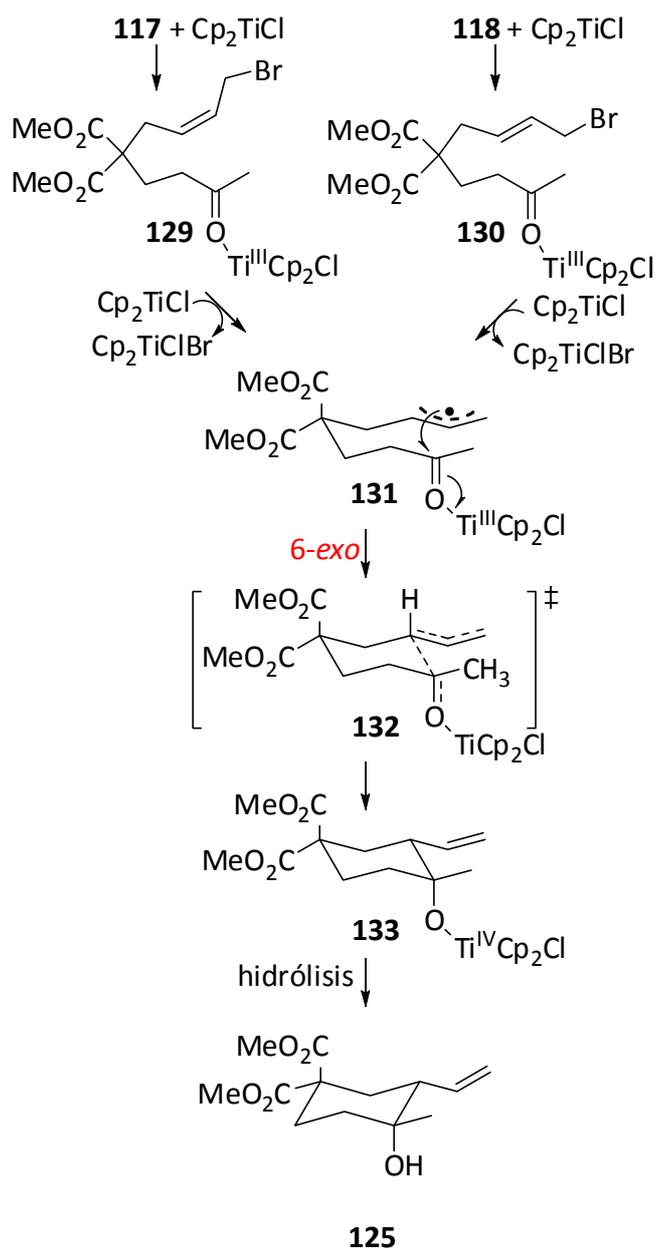
Esquema 118.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre los compuestos **117**, **118**, **119** y **120** catalizadas por Ti^{III} .

Como se deduce en ambos casos la reacción es estereoconvergente, puesto que obtenemos los mismos productos finales a partir ambos estereoisómeros de partida.



Esquema 119.- Estereoconvergencia de las reacciones tipo Barbier intramolecular sobre los compuestos **117**, **118**, **119** y **120** catalizadas por Ti^{III} .

El hecho de que la estereoselectividad de la reacción disminuya considerablemente al utilizar aldehídos en vez de cetonas sugiere que el grupo metilo presente en las cetonas juega un papel importante en el control de la estereoquímica del proceso de ciclación. Para racionalizar los resultados proponemos el siguiente mecanismo de reacción:

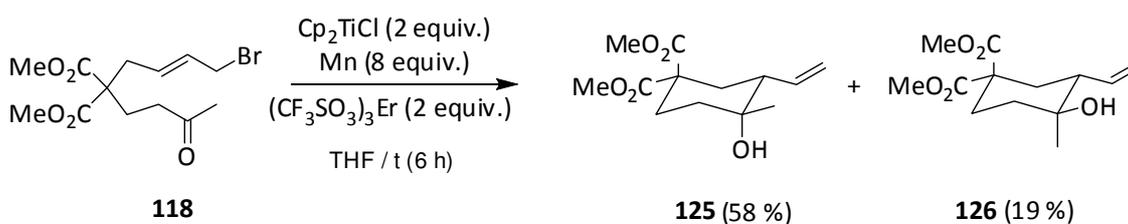


Esquema 120.- Mecanismo propuesto para las reacciones de ciclación tipo Barbier de cetonas, promovidas y/o catalizadas por Ti^{III} .

El mecanismo de reacción comienza con la coordinación entre el compuesto carbonílico y el Cp_2TiCl oxofílico. Las especies coordinadas que se forman (**129** y **130**) conducen al mismo radical **131**, lo cual justifica la naturaleza estereoconvergente del proceso. Una vez formado el radical intermedio **131**, se produce una ciclación radicalaria 6-exo. En este caso la coordinación inicial del complejo de Ti^{III} con el

carbonilo facilita el proceso haciéndolo rápido e irreversible¹³⁰ (generalmente la adición de radicales a grupos carbonilo son procesos reversibles desfavorecidos). La estereoquímica de la ciclación está determinada por la posición pseudo-ecuatorial del metilo en el estado de transición (**132**), ya que este metilo fuerza que el ataque del radical se produzca por la cara Si de la cetona. En el caso de los aldehídos **119** y **120** no existe este grupo metilo, por lo cual el ataque del radical a la cetona se puede producir por cualquiera de sus caras proquirales, lo cual nos proporciona una mezcla aproximadamente 1:1 de ambos diastereoisómeros, como hemos podido observar en los esquemas 117 y 118.

De acuerdo con el mecanismo que hemos propuesto el Ti^{III} juega un triple papel: por un lado actúa como ácido de Lewis coordinándose con el grupo carbonilo, también interviene en la captura de los haluros para generar el radical alilo y por último actúa como un terminador de radicales. Todo esto nos llevó a pensar que la presencia de otro ácido de Lewis en el medio de reacción, provocaría una competición con el Cp₂TiCl por la coordinación con el grupo carbonilo, lo cual hará que la ciclación 6-exo tenga cierto carácter reversible.¹³¹ Al mismo tiempo el Cp₂TiCl libre es atrapado por el radical alilo formando una especie organometálica de crotil-Ti^{IV}. Es conocido que en presencia de un ácido de Lewis, la reacción entre los complejos de crotil-Ti^{IV} y compuestos carbonílicos proporcionan mezclas de diastereoisómeros.^{ref de Reetz JOc1984 ya está es mi 55.} Para comprobar esta hipótesis tratamos el compuesto **118** con cantidades estequiométricas de Cp₂TiCl (2 equiv.) en presencia de un ácido de Lewis como el (CF₃O₃)₃Er (2 equiv.). De este modo obtuvimos una mezcla de los compuestos **125** y **126** en proporciones dr: 3/1.



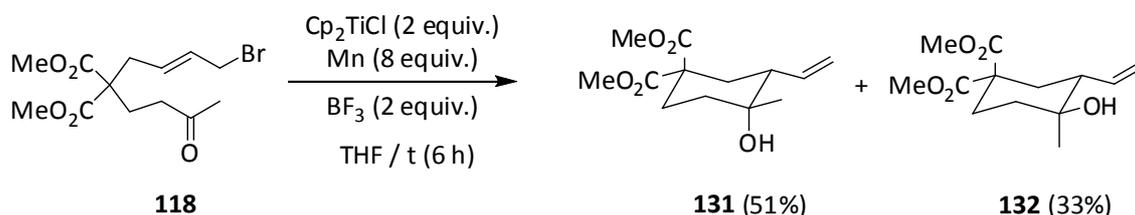
⁵⁵ Reetz, M. T.; Sauerwald, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2293.

¹³⁰ A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973-9982.

Esquema 121.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre el compuesto **118**, promovida por Ti^{III} en presencia de $(CF_3O_3S)_3Er$.

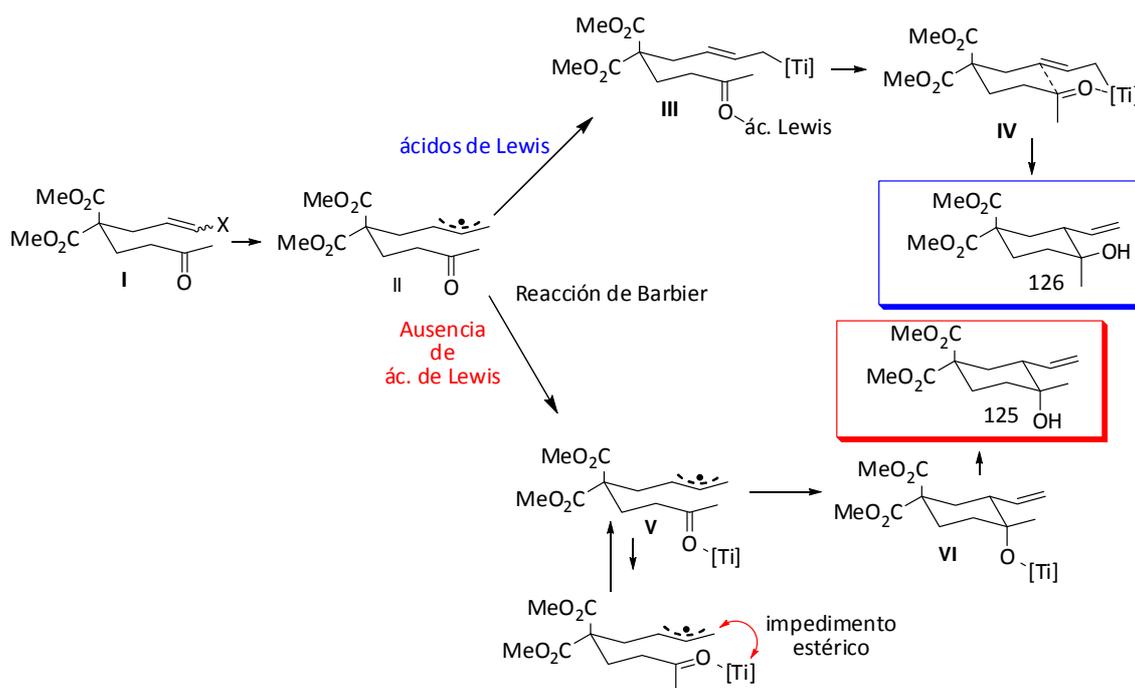
Este resultado apoya nuestra hipótesis mecanística, pues en presencia de un ácido de Lewis se produce una pérdida de estereoselectividad como consecuencia de la competencia entre el mecanismo puramente radicalario (ver esquema ---) y el organometálico.

Cuando se repitió la reacción utilizando BF_3 , un ácido de Lewis más fuerte que el anterior, tal y como esperábamos se produjo una pérdida mayor de estereoselectividad, obteniendo una proporción de diastereoisómeros 1.5/1. Este resultado vuelve a apoyar la idea de que la adición de un ácido de Lewis desplaza el mecanismo de ciclación desde el mecanismo radicalario descrito en el esquema 106, al ataque nucleófilo del intermedio crotil- Ti^{IV} .¹³¹



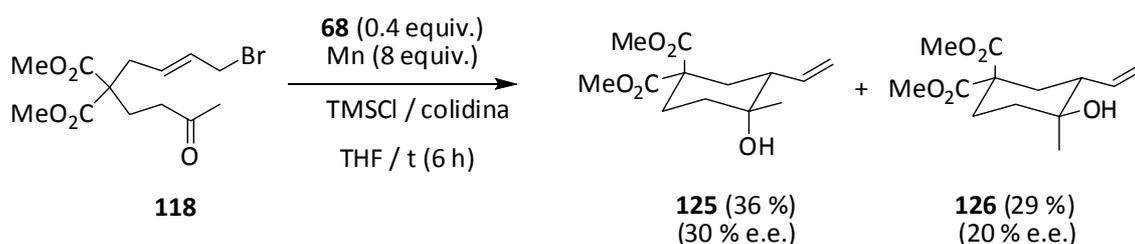
Esquema 122.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre el compuesto **118**, promovida por Ti^{III} en presencia de BF_3 .

¹³¹ Es posible que la mayor cantidad de diastereoisómero minoritario aparecida con BF_3 sea debida no solo al aumento de la acidez sino a la disminución del volumen del complejo carbonilo-ác. de Lewis, que haga que la disposición ecuatorial se esté tan favorecida.



Esquema 123.- Mecanismo en presencia y en ausencia de ácidos de Lewis.

Ante los buenos resultados obtenidos decidimos probar la versión enantioselectiva de la reacción. Para ello tratamos el compuesto **118**, con cantidades subestequiométricas del complejo quiral (*R, R*)-etilenebis(4, 5, 6, 7-tetrahidro-1-indenil)titanio(IV) (**68**), y como resultado de la reacción obtuvimos una mezcla de los compuestos **125** y **126** en proporciones dr = 1.2/1.

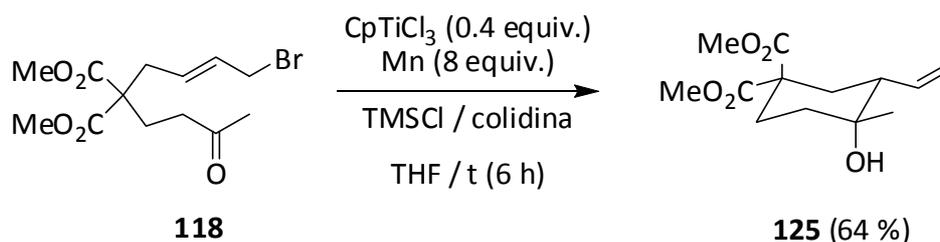


Esquema 124.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre el compuesto **118**, catalizada por el complejo de Britzinger (**68**) (comercial).

Los resultados son muy parecidos a los obtenidos cuando realizamos la reacción con Cp_2TiCl en presencia de BF_3 , lo cual sugiere que los complejos de Ti^{III} voluminosos tienen menos capacidad para coordinarse con el carbonilo que los complejos de Ti^{III}

poco voluminosos. En cualquier caso este experimento demuestra que la reacción de ciclación tipo Barbier catalizada por Ti puede llevarse a cabo de forma enantioselectiva.

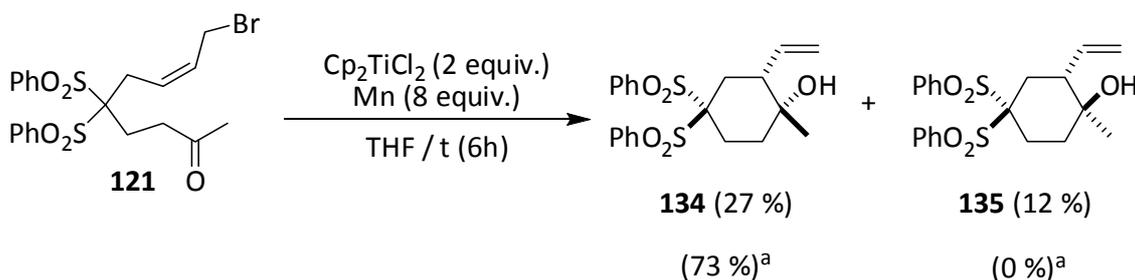
Una prueba adicional de que los complejos de Ti^{III} poco voluminosos se coordinan bien con el carbonilo y por tanto solo se da la ciclación mediante el mecanismo radicalario, la obtuvimos al realizar la reacción con un complejo de Ti poco voluminoso como es el CpTi^{IV}Cl₃, con el cual obtuvimos únicamente el estereoisómero **125**.



Esquema 125.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre el compuesto **118**, catalizada por CpTi^{IV}Cl₃.

Para obtener más información sobre al ámbito de aplicación de la reacción y sus limitaciones decidimos llevar a cabo la reacción con las cetonas **121** y **122**.

Cuando se trató la cetona **121** con proporciones estequiométricas de Cp₂TiCl₂ obtuvimos el siguiente resultado:

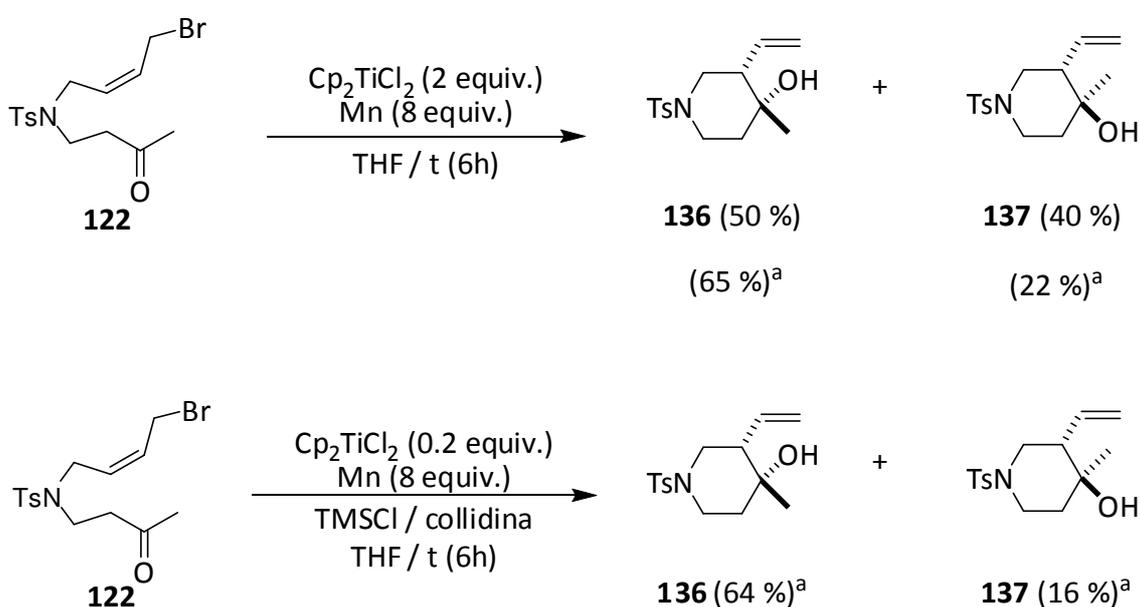


^a adición lenta del compuesto durante 15 minutos, diluido a 5 ml con THF.

Esquema 126.- Reacción tipo Barbier intramolecular sobre el compuesto **121** promovida por Ti^{III}.

Como podemos apreciar en el esquema 126 el mejor resultado en cuanto a estereoselectividad y rendimiento se obtiene cuando hacemos una adición lenta del compuesto diluido en THF. De esta manera conseguimos una total regioselectividad hacia el producto **134** y una mejora notable en el rendimiento.

Cuando se ensayaron estas mismas reacciones con la cetona **122**, se obtuvieron mezclas de los productos **136** y **137**, consiguiéndose mejorar la estereoselección solo mediante una adición lenta del producto. Esto nos está indicando que la naturaleza del precursor de la ciclación influye en la estereoselectividad del proceso.



^a adición lenta del compuesto durante 15 minutos, diluido a 5 ml con THF.

Esquema 127.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre el compuesto **122** promovidas y catalizadas por Ti^{III} .

Estos resultados nos confirman la generalidad del proceso descrito, ya que no sólo es útil para la síntesis estereoselectiva de de cicloalcanoles sino también de derivados piperidínicos.

El alcohol terciario **134** pudo ser cristalizado de éter etílico, lo cual nos permitió establecer su estructura de forma inequívoca mediante análisis por difracción de Rayos-X, (figura 4)

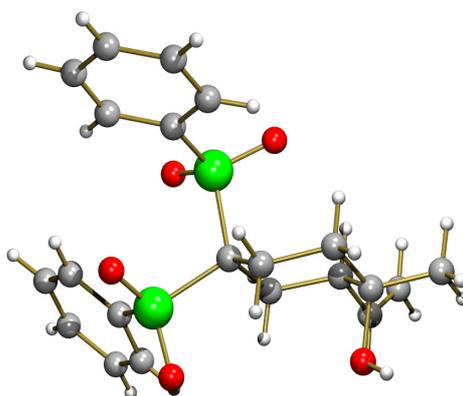
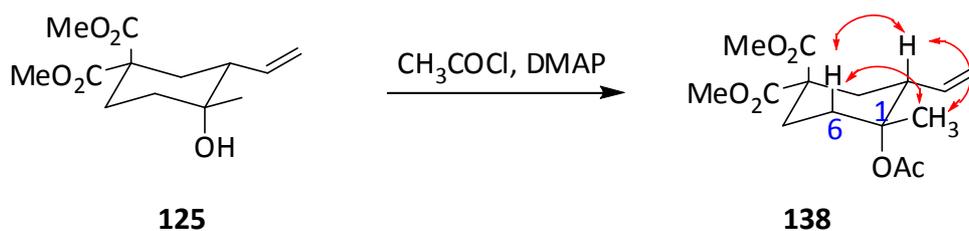


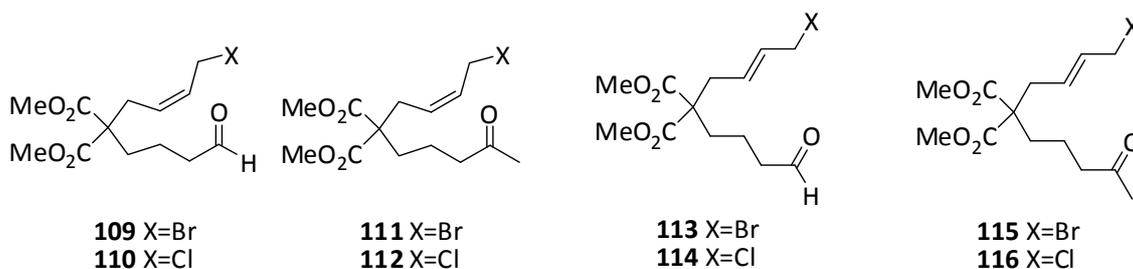
Figura 4.- Estructura tridimensional del alcohol **134**, determinada mediante un análisis por difracción de Rayos-X. C = gris, H = blanco, O = rojo y S = verde.

El conocimiento de esta estructura nos llevó a asignar inequívocamente la estereoquímica relativa del alcohol terciario **125**, por comparación del desplazamiento químico del metilo en posición ecuatorial, con el correspondiente de la sulfona **134**. Esta estereoquímica se confirmó adicionalmente por los NOEs observados entre el grupo metilo axial y los hidrógenos H-2 y H-6 β del derivado acetilado **138**.



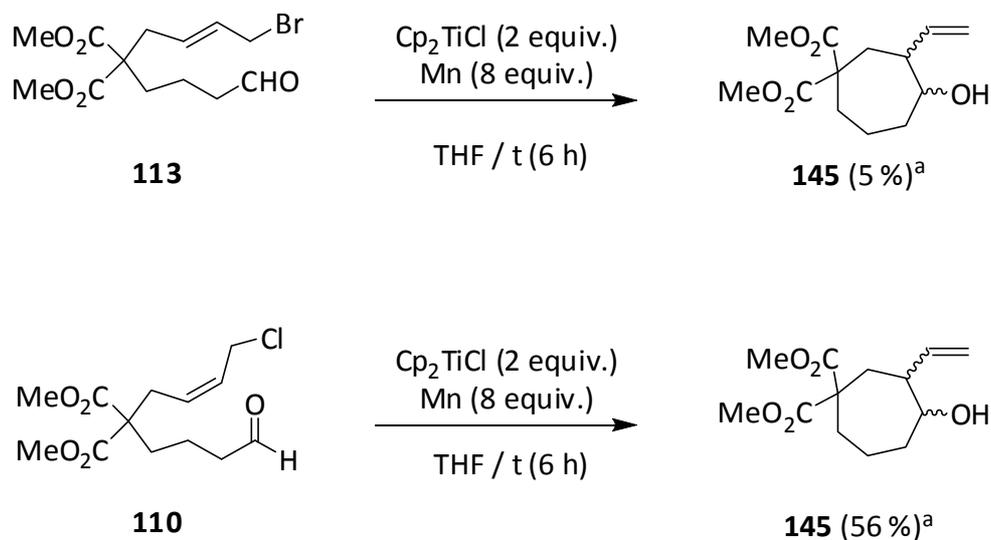
Esquema 128.- Acetilación del compuesto **125**, las flechas indican los NOEs observados en el compuesto **138**.

Finalmente decidimos ensayar la reacción con sustratos como **109**, **110**, **111**, **112**, **113**, **114**, **115** y **116** que nos permitiesen obtener ciclos de siete miembros.



Esquema 129.- Compuestos seleccionados obtener ciclos de siete carbonos mediante reacciones de ciclación tipo Barbier.

Estos sustratos se ensayaron utilizando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl , detectándose solo el producto de ciclación en dos de ellas:



^a proporción de diastereoisómeros sin determinar.

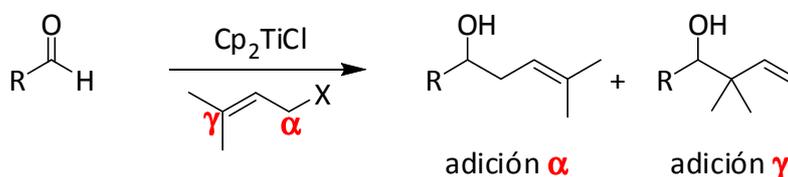
Esquema 130.- Reacciones tipo Barbier intramolecular sobre los compuestos **110** y **113** promovidas por Ti^{III} .

Probablemente el poco éxito de estas reacciones se deba a la mayor dificultad descrita en la formación de ciclos de siete miembros.

4. REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBÓNÍLICOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO (III).

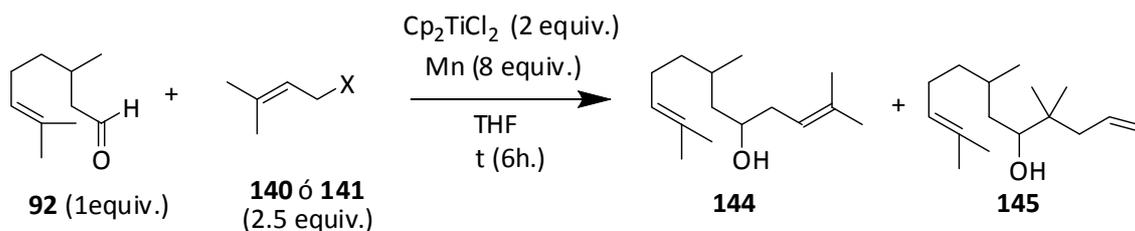
Los prenilos son la unidad básica de los terpenos naturales. Uno de los métodos más sencillos para la introducción de estas unidades en la síntesis de un producto natural podría ser la adición regioselectiva del correspondiente prenil-metal a un grupo carbonilo. Sin embargo tal y como se ha mencionado en los antecedentes este tipo de adición regioselectiva es infrecuente. Ejemplos de la mayoría de los prenil-metales conducen a adiciones a la posición γ , mientras que adiciones en la posición α son escasas.

Por este motivo hemos llevado a cabo el estudio de la adición de haluros de prenilo a compuestos carbonílicos mediante titanoceno(III), ensayando tanto proporciones estequiométricas como subestequiométricas de Cp_2TiCl .



Esquema 131.- Posibles productos de reacción tipo Barbier en la adición de haluro de prenilo a compuestos carbonílicos.

4.1.-REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBÓNÍLICOS ALIFÁTICOS PROMOVIDA POR Cp_2TiCl .



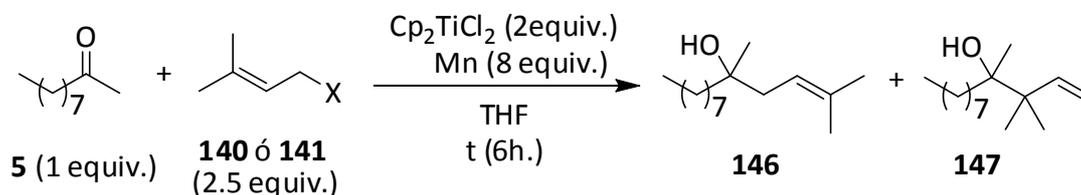
| Haluro | Rendimiento global | Regioisómeros ($\alpha:\gamma$) (144:145) |
|---------------|--------------------|--|
| Br^b | 92% | (35:65) |
| Br^c | 97% | (35:65) |
| Cl^b | 97% | (40:60) |
| Cl^c | 94% | (20:80) |

^b Adición lenta del haluro de prenilo (1.64M en THF). ^c Adición lenta del haluro de prenilo (0.85 M en THF).

En contraste con los procesos de alilación y crotilación comentados anteriormente, el proceso de prenilación de aldehídos alifáticos generó mayoritariamente el producto de adición α (ver tablas 10 y 11). Al variar las condiciones experimentales (naturaleza del haluro y velocidad de adición de haluro de prenilo en el medio), vemos como varía tanto el rendimiento de la reacción (mejorándolo a medida que disminuye la velocidad de adición del haluro), como la proporción de regioisómeros (aumentando la proporción de regioisómero γ , a medida que disminuye la velocidad de adición del haluro). A medida que disminuye la concentración de radical prenilo presente en el medio de reacción, lo cual se consigue con una adición lenta del mismo, va mejorando el rendimiento de la reacción, seguramente debido a que disminuye la pérdida de radical prenilo por dimerización. Simultáneamente se mejora la regioselectividad hacia el producto de adición γ , llegando a obtenerse este regioisómero en proporciones sintéticamente interesantes (2:8).

Una vez realizados los ensayos con los aldehídos alifáticos modelo se repitieron las ensayos con una cetona alifática: 2-decanona (**5**).

Tabla 12.- Reacción entre decanona (**5**) (1 equiv.) y haluro de prenilo (**146** ó **147**) (2.5 equiv.) promovida por Cp_2TiCl .



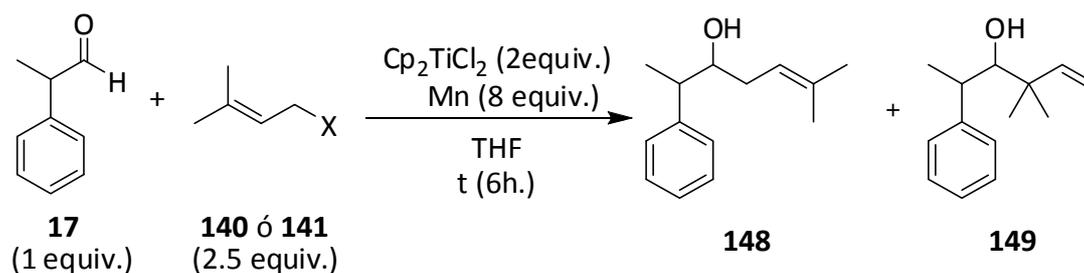
| Haluro | Rendimiento global | Regioisómeros ($\alpha:\gamma$) (146:147) |
|-----------------|--------------------|--|
| Br | 0% | -- |
| Br ^c | 66% | (0:100) |
| Cl | 0% | -- |
| Cl ^c | 63% | (0:100) |

^c Adición lenta del haluro de prenilo (0.85 M en THF)

En este caso comprobamos que la adición rápida del haluro de prenilo no da lugar a la reacción de prenilación, lo cual es de esperar puesto que las cetonas tienen un mayor impedimento estérico que los aldehídos, por lo que el ataque del radical prenilo será más lento, perdiéndose el radical en procesos de dimerización. Por el contrario, si hacemos una adición lenta del haluro habrá en todo momento una alta concentración de Cp_2TiCl , por lo que se favorecerá la formación de prenil-Ti y por tanto la formación de regioisómeros γ .

Este resultado concuerda con los resultados obtenidos con un aldehído alifático más impedido que **4** y **92**, el 2-fenilpropanal (17). En este caso la adición directa del radical prenilo está desfavorecida siendo el proceso de adición γ el mayoritario en todos los casos.

Tabla 13.- Reacción entre 2-fenilpropanal (17) (1 equiv.) y haluro de prenilo (**140** ó **141**) (2.5 equiv.) promovida por Cp_2TiCl .



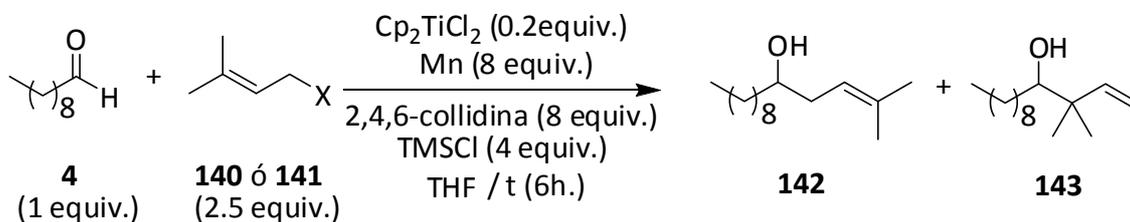
| Haluro | Rendimiento global | Proporción Regioisómeros ($\alpha:\gamma$) (148:149) |
|-----------------|--------------------|---|
| Br ^a | 85% | (15:85) |
| Br ^d | 70% | (01:99) |
| Cl ^c | 65% | (40:60) |

^a Adición lenta del haluro de prenilo. ^c Adición lenta del haluro de prenilo (0.85 M en THF)

^d Adición lenta del haluro de orenilo (0.6 M en THF)

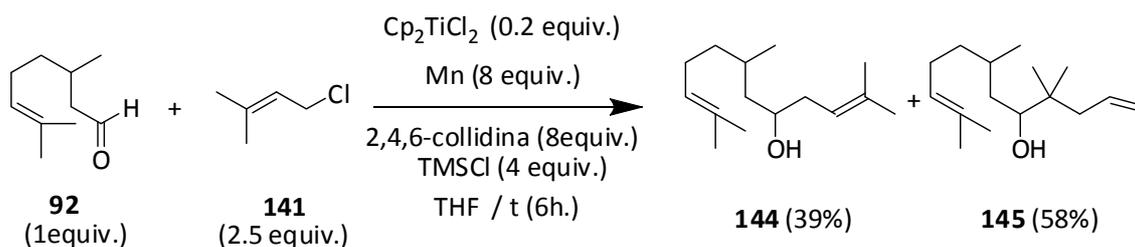
Los ensayos de prenilación con los aldehídos alifáticos modelo (decanal (**4**) y citronelal (**92**)) y con la cetona alifática modelo (2-decanona (**5**)), también se realizaron con cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 .

Tabla 14.- Reacción entre decanal (**4**) (1 equiv.) y haluro de prenilo (**140 ó 141**) (2.5 equiv.) catalizada por Cp_2TiCl_2 .



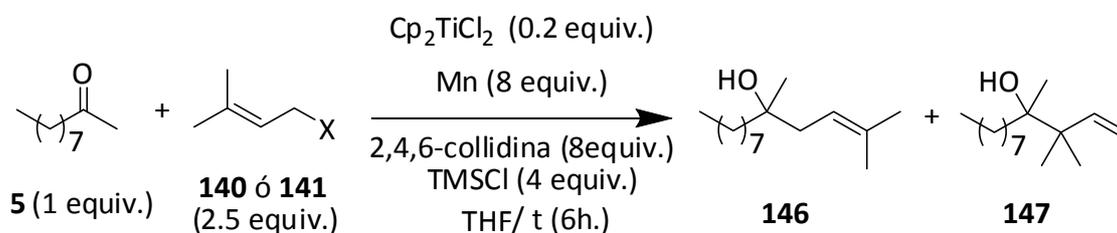
| Haluro | Rendimiento global | Regioisómeros ($\alpha:\gamma$) (142:143) |
|-----------------|--------------------|--|
| Br ^c | 54% | (7:3) |
| Cl ^c | 20% | (100:0) |

^c Adición lenta del haluro de prenilo (0.85 M en THF)



Esquema 132.- Reacción entre citronelal (**92**) y cloruro de prenilo (**141**)(1.64 M en THF).

Tabla 15.- Reacción entre 2-decanona (**5**) (1 equiv.) y haluro de prenilo (**140** ó **141**) (2.5 equiv.) catalizada por Cp_2TiCl .



| Haluro | Rendimiento global | Regioisómeros ($\alpha:\gamma$) (146:147) |
|-------------------|--------------------|--|
| Br^c | 15% | (0:100) |
| $\text{Cl}^{c,e}$ | 0% | (--) |

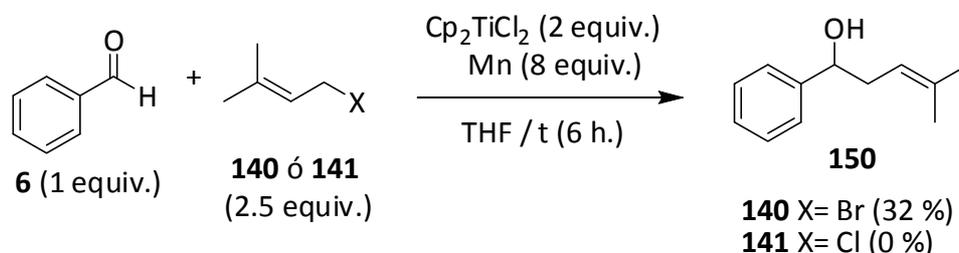
^c Adición lenta del haluro de prenilo (0.85 M en THF).^e probada también con t (24h).

Quando la reacción se llevó a cabo con proporciones subestequiométricas de Cp_2TiCl (0.2 equiv.), empleando colidina/ Me_3SiCl como agente regenerador, se obtuvieron los productos con rendimientos similares a los obtenidos al realizar la reacción con cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl , excepto para la cetona, indicando que en el caso de aldehídos alifáticos el proceso puede llevarse a cabo bajo condiciones catalíticas rebajando un orden de magnitud las proporciones de titanoceno(III). La

regioselectividad se mantiene en el caso de citronelal (**92**) y la 2-decanona (**5**), en el caso del decanal la regioselectividad se invierte.

4.2- REACCIONES DE PRENILACIÓN DE ALDEHÍDOS AROMÁTICOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III} .

Los aldehídos aromáticos modelo elegidos para realizar los ensayos de prenilación fueron el benzaldehído (**6**) y el 2,5-dimetoxi-benzaldehído (**151**). Los resultados obtenidos con benzaldehído (**6**) se resumen en el siguiente esquema:



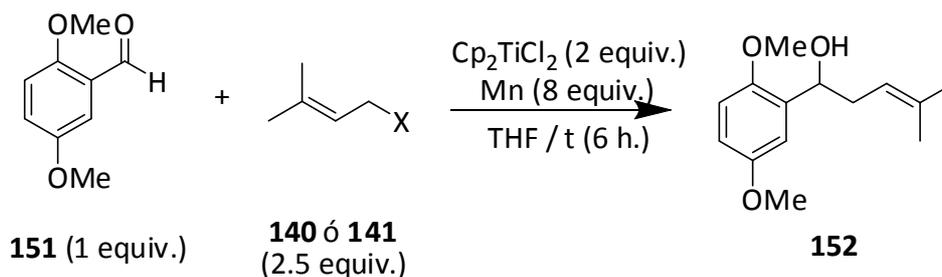
Esquema 133.- Prenilación de benzaldehído (**6**) promovida por titanoceno(III).

Como podemos observar la reacción generó exclusivamente el producto de adición α (**150**), aunque el rendimiento de la reacción es bajo, debido probablemente a la formación de subproductos derivados de procesos de dimerización del radical y pinacolización del aldehído aromático. La ausencia de reacción con cloruro de prenilo (**141**) se debe de nuevo a la gran tendencia del benzaldehído (**6**) a pinacolizar. La regioselectividad obtenida representa un resultado notable puesto que todas las reacciones de Barbier, con la notable excepción de las mediadas por Ba,⁷⁴ conducen casi exclusivamente a productos de adición γ , lo cual las inhabilita para la síntesis de muchos poliprenos naturales.

Esta misma reacción se repitió utilizando cantidades subestequiométricas del complejo de titanio y bromuro de prenilo, obteniéndose de nuevo el producto de prenilación α (**150**) con un 19% de rendimiento.

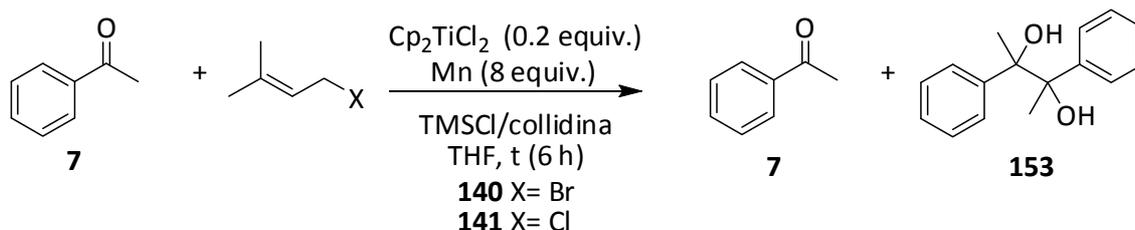
Cuando se utilizó el 2,5-dimetoxi-benzaldehído (**151**), con menor tendencia a pinacolizar debido a su impedimento estérico, se obtuvo nuevamente como un único regioisómero el producto de adición α (**152**) con rendimiento del 87-92%

Tabla 16.- Prenilación de 2,5-dimetoxi-benzaldehído (**151**) promovida por titanoceno(III).



| Haluro | Rendimiento global | Regioisómeros ($\alpha:\gamma$) |
|--------|--------------------|-----------------------------------|
| Br | 92% | (100:0) |
| Cl | 87% | (100:0) |

Se han ensayado también reacciones de prenilación sobre cetonas aromáticas como la acetofenona (**7**), obteniéndose únicamente el producto de partida y el producto de pinacolización, lo cual indica que el proceso de pinacolización es mucho más rápido que la adición del haluro de prenilo.

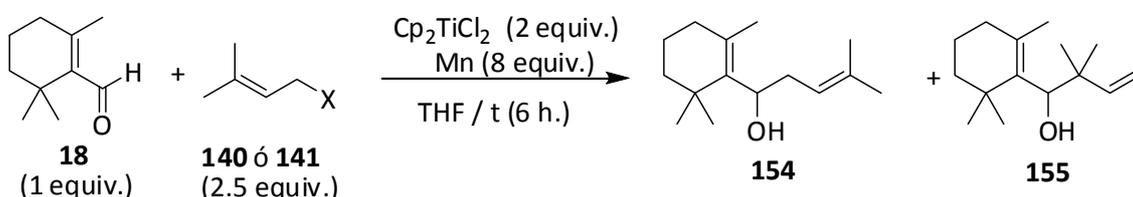


Esquema 134.- Prenilación de acetofenona (**7**) catalizada por titanoceno(III).

4.3.-REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos α,β -INSATURADOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III} .

Los resultados obtenidos nos animaron a estudiar los procesos de prenilación de aldehídos α,β -insaturados que, en nuestra opinión, podrían comportarse de forma similar a los aldehídos aromáticos. En primer lugar probamos como sustrato modelo el β -ciclocitral (**18**).

Tabla 17.- Prenilación de β -ciclocitral (**18**) promovida por titanoceno(III).



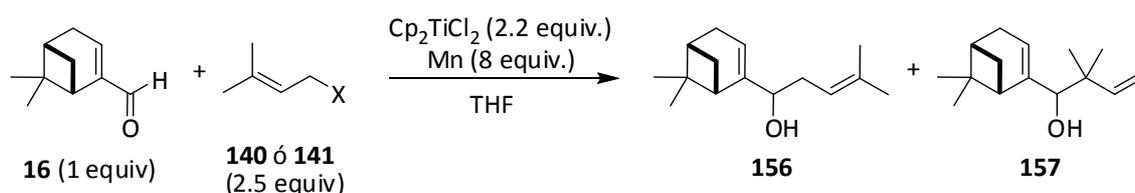
| Haluro | Rendimiento global | Propc. Regioisómeros ($\alpha:\gamma$) (154:155) |
|-----------------|--------------------|---|
| Br | 0% | — |
| Br ^a | 89% | (100:0) |
| Br ^c | 75% | (90:10) |
| Br ^d | 68% | (70:30) |
| Cl ^a | 88% | (100:0) |
| Cl ^c | 83% | (45:55) |

^a Adición lenta del haluro de prenilo. ^b Adición lenta del haluro de prenilo (1.64M en THF). ^c Adición lenta del haluro de prenilo (0.85 M en THF). ^d Adición lenta del haluro de prenilo (0.6 M en THF)

De nuevo podemos ver como se mantiene una regioselectividad casi exclusiva hacia el producto de adición α (**154**). Solamente cuando se disminuye la velocidad de adición se pierde parte de la regioselectividad α , apareciendo mezclas de productos, tal y como se observó en los aldehídos alifáticos. El rendimiento pasa de 0% cuando se hace la adición rápida del haluro al 89% cuando se hace la adición lenta.

También estudiamos la reacción de prenilación del mirtenal (**16**). Al igual que en el caso anterior se obtuvo de manera exclusiva el regioisómero α cuando se hace una adición rápida del haluro de prenilo. A medida que vamos disminuyendo la velocidad de adición o la temperatura aumenta la proporción de regioisómero γ .

Tabla 18.- Prenilación de mirtenal (**16**) promovida por titanoceno (III).



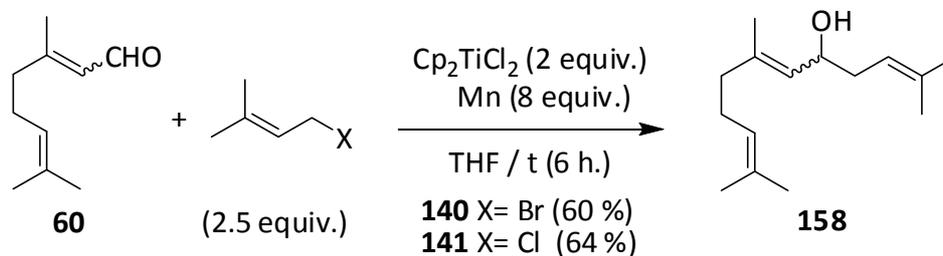
| Haluro | Rendimiento | Propc. Regioisómeros (α : γ) (156:157) |
|-----------------------|-------------|---|
| Br | 47 % | (100 ^b :0) |
| Cl | 63 % | (100 ^b :0) |
| Cl, 0°C | 84 % | (85 ^b :15) |
| Cl ^a , 0°C | 78 % | (50 ^b :50) |

^a Adición lenta del haluro de prenilo. ^b 1:1 mezcla de diastereoisómeros.

Los resultados obtenidos con el cloruro de prenilo (**141**) son mejores que los obtenidos con el bromuro (**140**), debido a que el cloruro forma el radical más lentamente, y éste se pierde menos por dimerización.

Otro aldehído ensayado fue el citral (**60**) (el citral comercial es una mezcla 7:3 de estereoisómeros *E:Z*). Tal como esperábamos, la reacción entre citral (**60**) y haluro de prenilo, proporcionó únicamente el producto de adición α (**158**) con un rendimiento aceptable. El producto **158** se obtuvo como una mezcla de estereoisómeros *E:Z* en proporciones similares (7:3) a las que presentaba el producto de partida, lo que

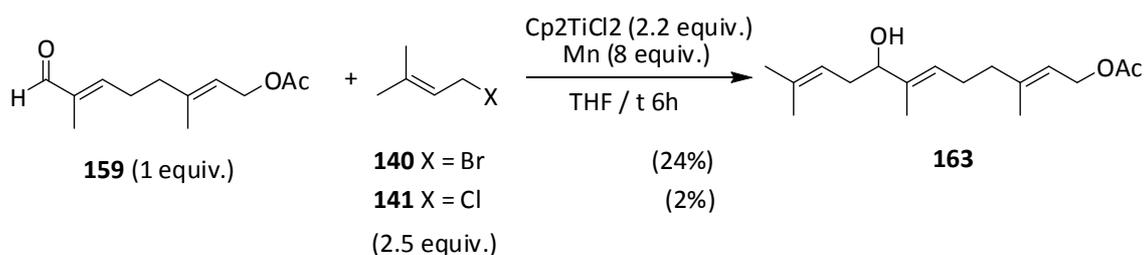
sugiere que en estas condiciones de reacción no se produce isomerización del doble enlace conjugado. Este aspecto estereoquímico lo veremos más ampliamente en el estudio de la estereoquímica de la reacción.



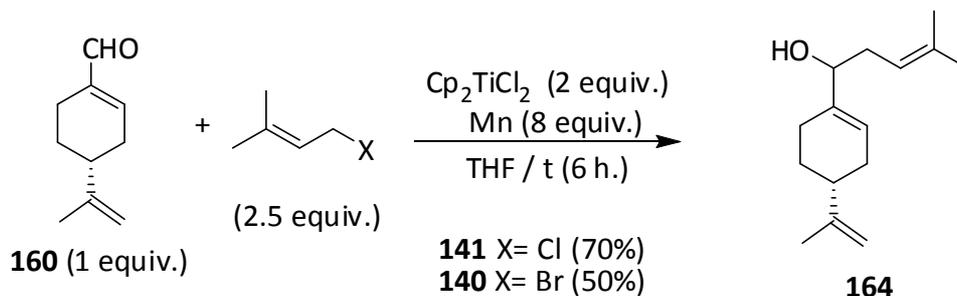
Esquema 135.- Prenilación de citral (**60**) promovida por titanoceno(III).

Otras reacciones de prenilación de aldehídos α,β -insaturados con haluros de prenilo que llevamos a cabo fueron las prenilaciones de los compuestos **159**, **160**, **161** y **162**.

Como podemos ver en los esquemas 136 y 137 la prenilación de los aldehídos **159** y **160** conduce únicamente el regioisómero α . En el caso del perillaldehído (**160**) el rendimiento obtenido es mucho mejor, pero en ambos casos el producto que queda sin prenilar se ha perdido en forma de pinacol.

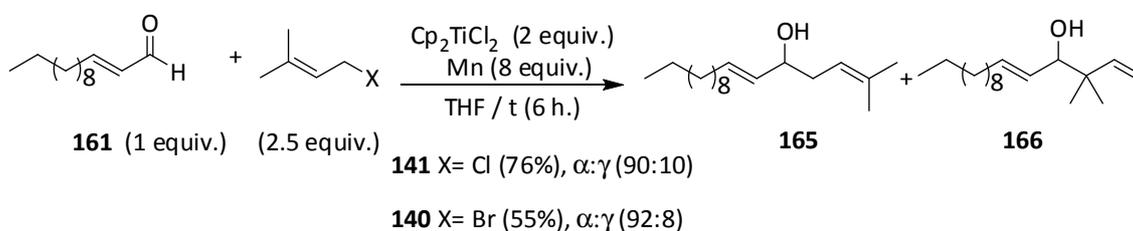


Esquema 136.- Prenilación de **159** promovida por titanoceno(III).

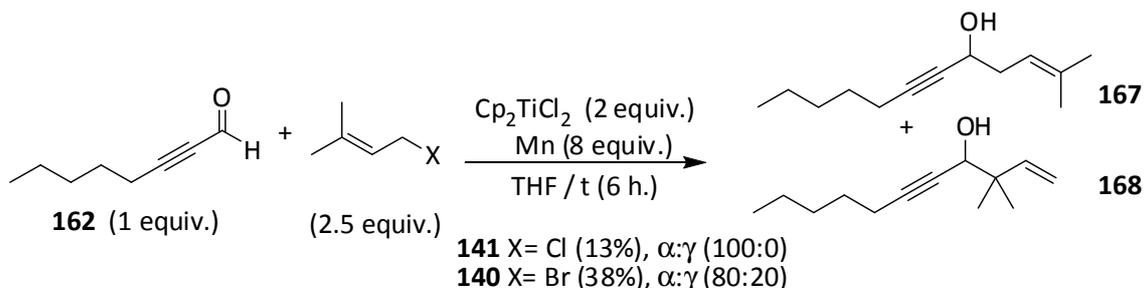


Esquema 137.- Prenilación de perillaldehído (**160**) promovida por titanoceno(III).

En el caso de la prenilación de 2-tridecenal (**161**) y 2-octinal (**162**) (esquemas 138 y 139) observamos que se sigue obteniendo mayoritariamente el regioisómero α . En el caso del 2-octinal (**162**) los rendimientos son bajos, pero es un ejemplo que demuestra que el proceso de prenilación tipo Barbier es compatible con la presencia de triples enlaces conjugados en el carbonilo.

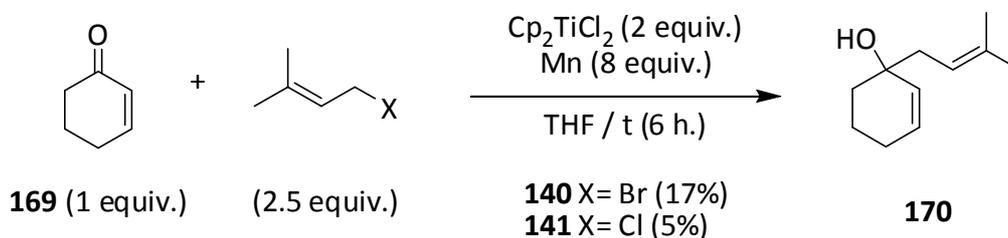


Esquema 138.- Prenilación de 2-tridecenal (**161**) promovida por titanoceno (III).



Esquema 139.- Prenilación de 2-octinal (**162**) promovida por titanoceno (III).

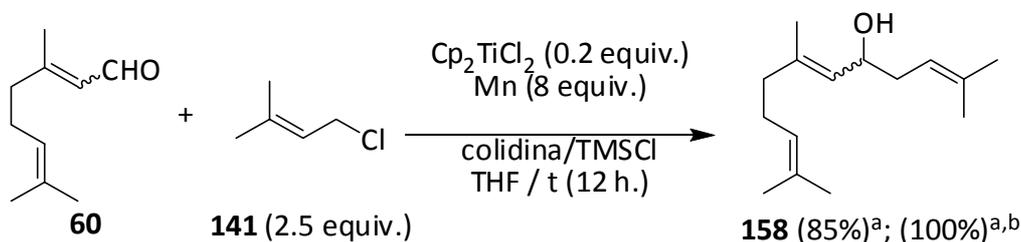
También se ensayaron reacciones de prenilación de cetonas α,β -insaturadas, como es el caso de la ciclohexenona (**169**), obteniendo únicamente el regioisómero α (**170**), aunque con rendimientos muy bajos.



Esquema 140.- Prenilación de ciclohexenona (**169**) promovida por titanoceno (III).

También ensayamos las reacciones de prenilación de cetonas α,β -insaturadas acíclicas. La cetona elegida fue la β -ionona (**9**), no se obtuvo nada de producto de prenilación, ni con Cl ni con Br de prenilo.

Algunas de las experiencias anteriores también se repitieron utilizando cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 . Aquí se muestra un ejemplo representativo en el cual las condiciones óptimas de reacción involucran una adición lenta del haluro de prenilo y del compuesto carbonílico.

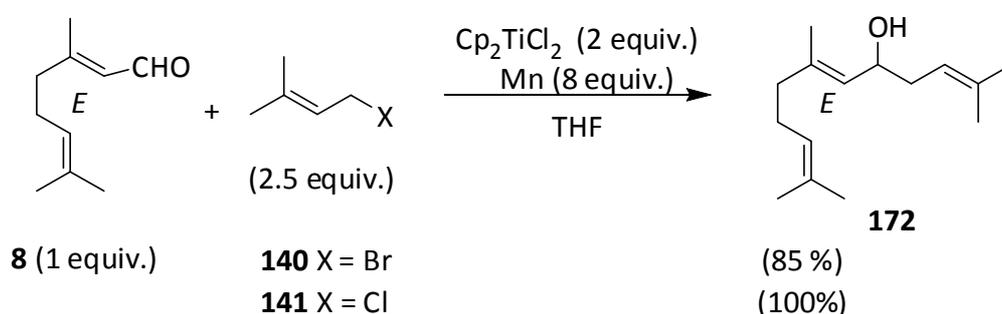


^a Adición lenta del haluro de prenilo. ^b Adición lenta del compuesto carbonílico

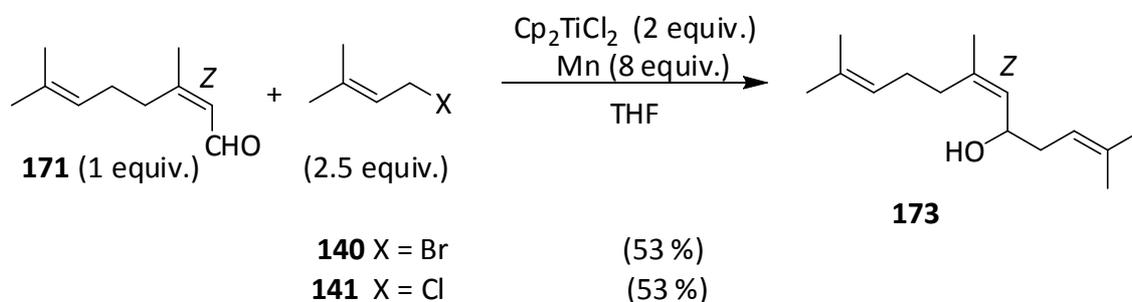
Esquema 141.- Prenilación de citral (**60**) catalizada por titanoceno (III).

4.4.- ESTUDIO DE LA ESTEREOQUÍMICA EN LAS REACCIONES DE PRENILACIÓN PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III}.

Para estudiar la estereoespecificidad del proceso decidimos llevar a cabo una serie de experiencias utilizando tanto aldehídos α,β -insaturados como haluros alílicos estereodefinidos en este caso preparamos muestras estereoisoméricamente puras de geranial (**8**) y neral (**171**). Los resultados se muestran a continuación:



Esquema 142.- Adición de haluro de prenilo a geranial (**8**)

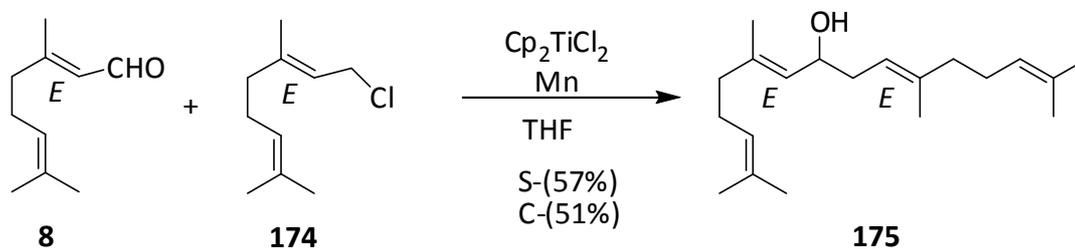


Esquema 143.- Adición de haluro de prenilo a neral (**171**)

En ambos casos comprobamos que el único producto de reacción es el regioisómero α , como cabía esperar de un aldehído α,β -insaturado, y que se produce una retención completa de la estereoquímica E o Z del aldehído α,β -insaturado de partida.

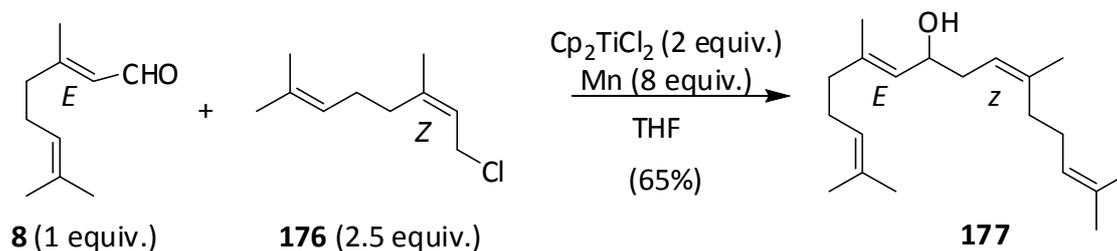
Tras este resultado inicial nos interesamos en la estereoquímica del haluro alílico así, llevamos a cabo a continuación otras experiencias utilizando haluros estereodefinidos

para comprobar el grado de estereoselección en el haluro. Los ensayos realizados se muestran a continuación:

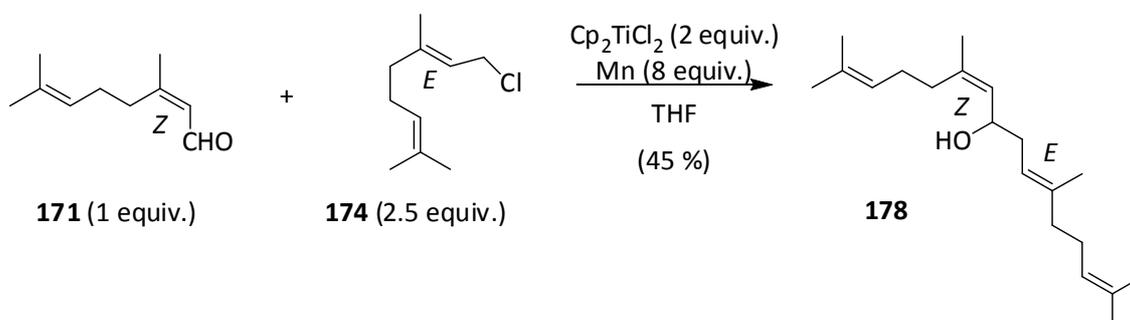


S: Cp_2TiCl_2 (2 equiv.), Mn (8 equiv.), compuesto carbonílico (1 equiv.) y Haluro de prenilo (2.5 equiv) (6h). **C:** Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.), 2,4,6-collidine (8 equiv.), TMSCl (4 equiv.), compuesto carbonílico (1 equiv.) y Haluro de prenilo (2.5 equiv) (12h).

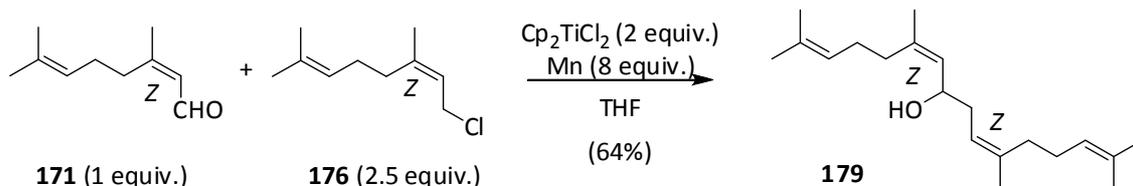
Esquema 144.- Adición de cloruro de geranilo (**174**) sobre geranial (**8**)



Esquema 145.- Adición de cloruro de nerilo (**176**) sobre geranial (**8**).



Esquema 146.- Adición de cloruro de geranilo (**174**) sobre neral (**171**).



Esquema 147.- Adición de cloruro de nerilo (**176**) sobre neral (**171**).

La reacción, que transcurre con rendimientos aceptables, resultó ser también estereoespecífica en cuanto al haluro de partida, obteniéndose en cada caso solo uno de los cuatro posibles estereoisómeros. Estos resultados son especialmente relevantes porque nos permiten llevar a cabo la síntesis de poliprenos con la estereoquímica deseada, que posteriormente se pueden ciclar siguiendo procesos de ciclación descritos por nuestro grupo, pudiéndose obtener diferentes productos naturales^{990,132} ef68,69DEA. Hasta el momento, como se puede comprobar en los antecedentes, hay muy pocos ejemplos de reacciones que permitan introducir de manera eficaz restos prenilo mediante procesos de adición.

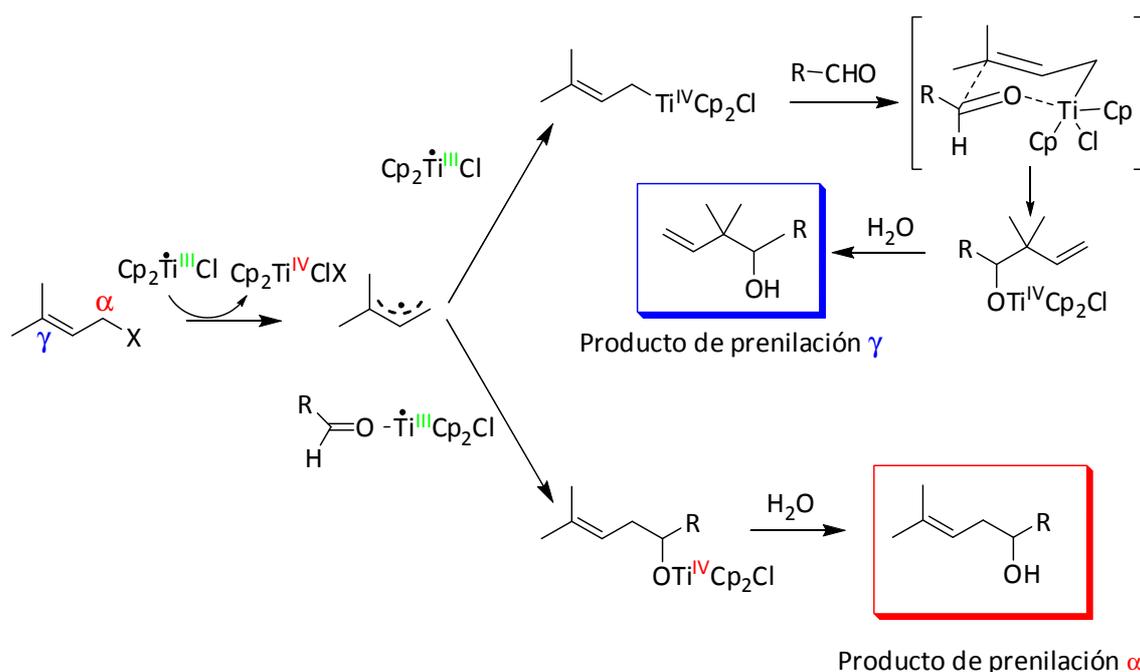
Como también hemos comentado anteriormente, los prenilos son las unidades básicas de los terpenos naturales y, por tanto, el método aquí descrito es una de las formas más rápidas y eficaces de introducir ésta subunidad en una estructura. Lo que también sería de utilidad en la síntesis de productos naturales. Varias aplicaciones de esta metodología se constatan a continuación.

¹³² Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J.L.; Valdivia, M. V.; Haïdour, A.; Oltra, J.E; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J. Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1778-1788

4.5.- PROPUESTA MECANÍSTICA.

Los resultados obtenidos confirman que, en contraste con los procesos de alilación y crotilación, las reacciones tipo Barbier de prenilación de compuestos carbonílicos promovidos o catalizados por titanoceno(III), obedecen a un alto grado de regioselectividad, con preferencia prácticamente absoluta por los productos de adición α , cuando se utilizan aldehídos α,β -insaturados o aromáticos como sustratos.

Además de la sorprendente regioselectividad, los productos **172**, **173**, **175**, **177**, **178** y **179** son poliprenos estructuralmente complejos que se pueden utilizar para la síntesis de productos terpénicos utilizando aperturas radicalarias de epóxidos descritas en nuestro laboratorio ¹³², ¹³³, ¹³⁴pg 67 DEA. Para explicar los resultados experimentales obtenidos proponemos el siguiente mecanismo:



Esquema 148.- Mecanismo propuesto para las prenilaciones promovida por titanoceno(III).

¹³³ a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074. b) Justicia, J. **2004**. *Reacciones de ciclación de epoxipoliprenos catalizadas por el complejo Cp_2TiCl . Aplicaciones a la síntesis de productos naturales*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

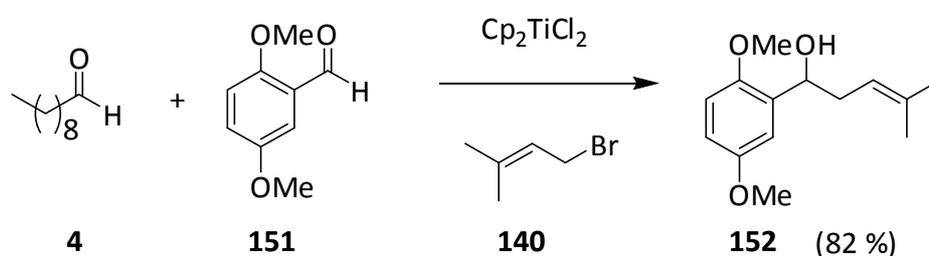
¹³⁴ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935.

Las diferencias de regioselectividad entre compuestos carbonílicos alifáticos y aromáticos y la dependencia de la misma de la concentración de haluro de prenilo, se puede explicar fácilmente basándonos en la hipótesis de que la velocidad de adición del radical a los compuestos carbonílicos aromáticos es mayor que a los alifáticos. Bajo condiciones estándar, alta concentración de haluro de prenilo, lo que tenemos es una alta concentración de radical prenilo, con la consecuente disminución en la concentración de Cp_2TiCl en el medio de reacción. En esta situación, si la velocidad de la reacción de adición del radical prenilo al compuesto carbonílico es mayor que la velocidad de la reacción de adición del radical prenilo a una molécula de Cp_2TiCl , el producto que se obtiene es el regioisómero- α , como podemos observar con los compuestos carbonílicos aromáticos y α,β -insaturados. Con los aldehídos y cetonas alifáticos la velocidad de adición del radical al compuesto carbonílico debe ser más lenta que en el caso anterior, y el acoplamiento mixto de radicales se convierte en un proceso competitivo importante que conduce finalmente al regioisómero- γ vía un prenil-Ti. Por lo que tanto los aldehídos y cetonas alifáticos se obtiene una mezcla de regioisómeros- α y γ .

Basándonos en este razonamiento una baja concentración de radical prenilo y una alta concentración de Cp_2TiCl debe favorecer el acoplamiento entre el radical prenilo y una molécula de Cp_2TiCl , en lugar de la desfavorecida adición del radical al compuesto carbonílico alifático, obteniéndose como producto principal de reacción el regioisómero- γ . Estas condiciones de reacción pueden lograrse con una adición lenta del cloruro de alilo a una mezcla de reacción que contiene el compuesto carbonílico y el Cp_2TiCl , y de nuevo, con estas condiciones hemos observado un notable incremento de la regioselectividad hacia el regioisómero γ , siendo éste el único regioisómero obtenido en el caso de la 2-decanona (**5**).

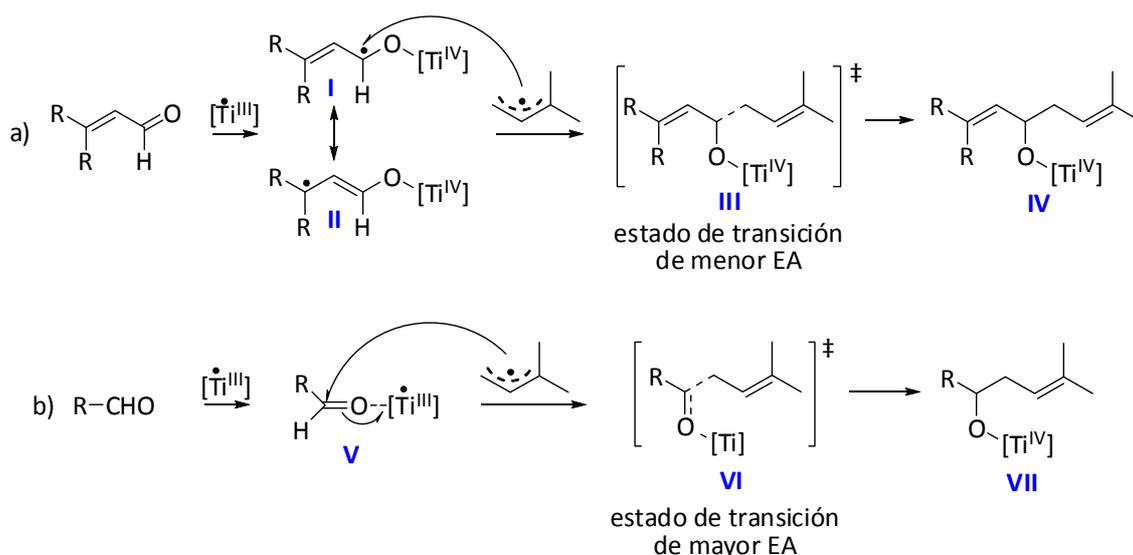
Para confirmar nuestra hipótesis de que la adición del radical alilo es más rápida en el caso de compuestos carbonílicos aromáticos que en el de los alifáticos, llevamos a cabo el siguiente experimento. Una mezcla de decanal (**4**) (1 mmol) y 2,5-

dimetoxibenaldehído (**151**) (1 mmol), se trató con bromuro de prenilo (**140**) (1 mmol) y Cp_2TiCl_2 (2 mmol), bajo las condiciones estándar de reacción. En este caso obtuvimos exclusivamente el regioisómero- α (**152**) del producto de prenilación del 2,5-dimetoxibenaldehído, lo que sugiere que la adición no es un ataque nucleófilo, porque en ese caso lo que cabría esperar sería la prenilación del decanal. La obtención del regioisómero α parece también descartar la presencia de especies organometálicas del tipo prenil-Ti ya que estas hubiesen conducido a la formación del regioisómero γ . Por lo que podemos concluir que la adición radicalaria ocurre con más facilidad en el aldehído aromático que en el alifático.



Esquema 149.- Adición de bromuro de prenilo (**140**) a una mezcla 1:1 de decanal (**4**) y 2,5-dimetoxibenaldehído (**151**).

Cuando la misma experiencia que la del esquema 149 se realizó con cloruro de prenilo se obtuvo el mismo producto, pero con un rendimiento algo inferior (67%), quizás debido a la pérdida del aldehído por pinacolización.



Esquema 150.- Supuestos intermedios de reacción envueltos en el acoplamiento radicalario de aldehídos conjugados (a) y aldehídos alifáticos.

Creemos que los aldehídos conjugados se reducen en presencia de Cp_2TiCl formando un radical cetónil como **I**, que se estabiliza con la forma resonante **II**. Este radical es el que está implicado en el acoplamiento pinacolínico de estos aldehídos en presencia de titanoceno (**III**).⁹⁷ Así, el acoplamiento radicalario de los aldehídos conjugados (esquema 150-a) puede considerarse como un simple acoplamiento radicalario, con una energía de activación (EA) muy baja.¹³⁵

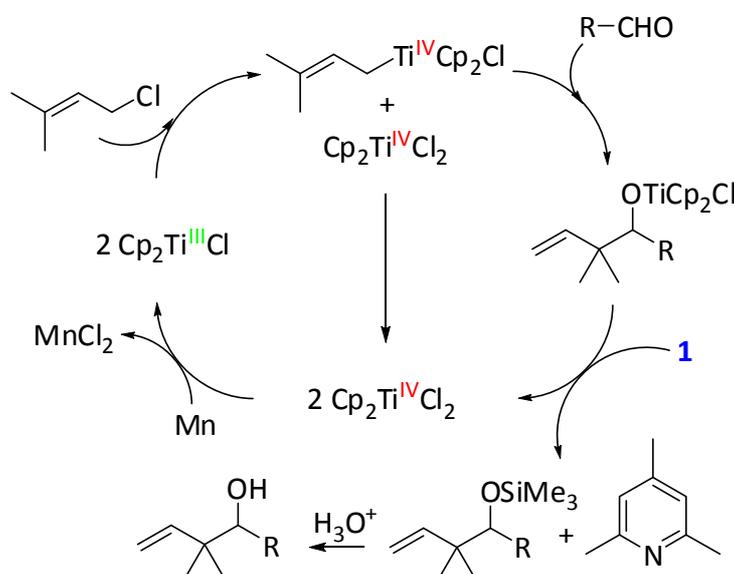
Por otro lado el Cp_2TiCl no es capaz de promover el acoplamiento pinacolínico de aldehídos alifáticos, probablemente porque no es capaz de reducir a estos compuestos para formar el correspondiente radical cetónil, ya que estos no se pueden estabilizar por resonancia. En el paso de acoplamiento radicalario de los aldehídos alifáticos (esquema 150 b) el enlace π del Ti^{III} coordinado con el grupo carbonilo no se puede romper, por lo cual la energía del estado de transición **VI** aumenta. Así, en las reacciones de prenilación de aldehídos alifáticos el Ti^{III} se encuentra participando en

⁹⁸ Para acoplamiento pinacolínico promovido por Cp_2TiCl , ver: a) Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717-5718. Y para los acoplamientos pinacolínicos catalizados por titanoceno (**III**), ver: b) Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458. c) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2070-2071. d) Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Murguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247-5248. e) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125-131.

¹³⁵ T.H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 2nd ed., Harper & Row, New York, **1987**, p.738

tres procesos: por un lado actúa como ácido de Lewis para debilitar el enlace π del carbonilo y así facilitar su ruptura, por otro lado forma los radicales prenilo y finalmente actúa como capturador de radicales.

Para las reacciones de prenilación tipo Barbier de aldehídos alifáticos catalizadas por Cp_2TiCl , proponemos dos ciclos catalíticos. Uno análogo al que aparece en el esquema 72 para las reacciones de alilación, que transcurre mediante un acoplamiento irreversible entre el radical prenilo y el compuesto carbonílico coordinado al Ti^{III} , y que sería el que nos proporcionaría los productos de adición α . El otro transcurriría mediante la formación de un intermedio prenil- Ti^{IV} , que realiza un ataque nucleófilo sobre el carbonilo formando el producto de adición γ .



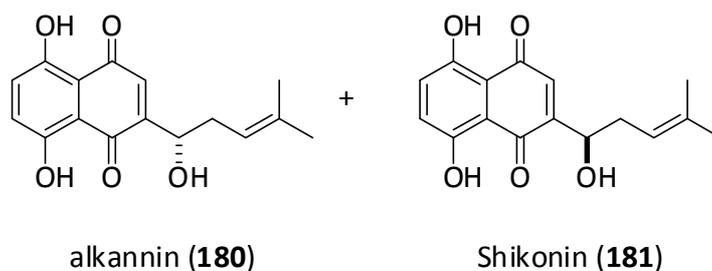
Esquema 151.- Ciclo catalítico propuesto para las reacciones de prenilación tipo Barbier de aldehídos alifáticos.

5.- APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.

Para demostrar el potencial de esta transformación hemos elegido tres moléculas objetivo el Shilkalkin ¹³⁶ (**182**) (ver esquema 154) , el hidroxiescualeno (**189**) aislado por Poulter¹³⁷ (ver esquema 155), y el Hedychiol A¹³⁸ (**192**)(ver esquema 156).

5.1. SINTESIS DE SHILKALKINA.

El Shikalkin es una mezcla racémica de alkannin (**180**) y shikonin (**181**) que se usa para el tratamiento de las úlceras de la piel cuya síntesis total ha sido realizada por diferentes grupos, entre ellos el de Nicolau.¹³⁶ En concreto el acetato (**185**), ha sido utilizado como intermedio en una de las síntesis totales.¹³⁹ Nosotros nos propusimos acceder a él mediante nuestra reacción de prenilación, que permite introducir directamente el grupo prenilo, simplificando en 3 pasos la síntesis original. El resultado se muestra en el esquema 154 en el que se observa como la reacción es completamente regioselectiva y transcurre con un rendimiento de aceptable a bueno en función del catalizador de Ti utilizado.



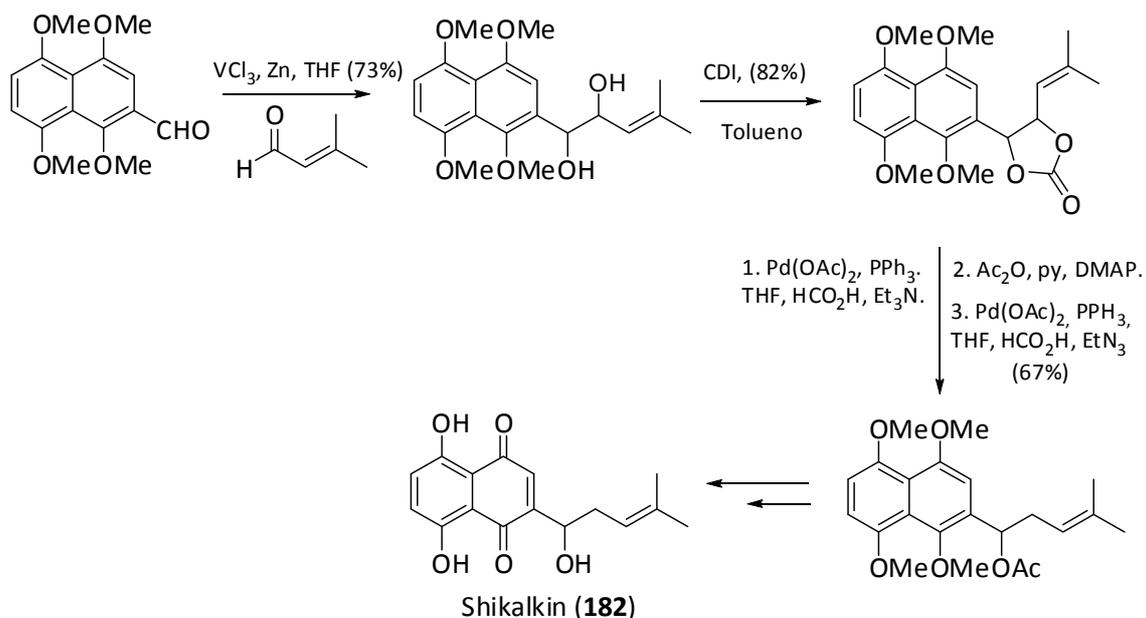
Esquema 152- alkannin y Shikonin.

¹³⁶ Papageorgiou, V.; Assimopoulou, A. N.; Couladouros, E. A.; Hepworth, D.; Nicolau, K. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 270.

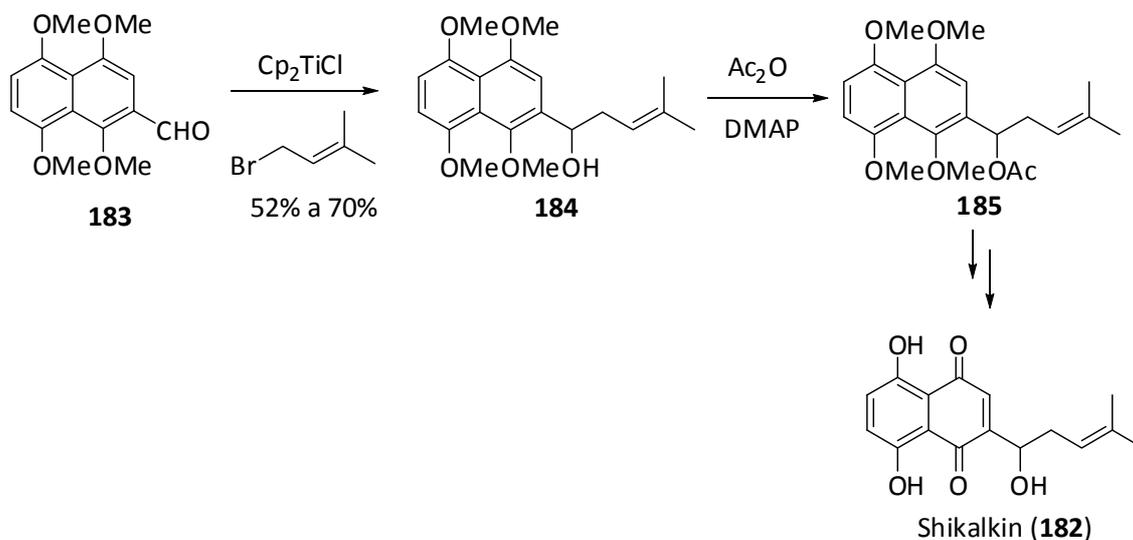
¹³⁷ Jarstfer, B. M.; Zhang D. L.; Poulter D. C.J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8834.

¹³⁸ Morikawa, T.; Matsuda, H.; Sakamoto, Y.; Ueda, K.; Yoshikawa, M; *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50(8), 1045-1049.

¹³⁹ Terada, A.; Tanque, Y.; Hatada, A.; Sakamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 205.



Esquema 153- Síntesis "original" de Shikalkina.



Esquema 154- Síntesis de Shikalkina (182).

El rendimiento del 52 % se obtuvo utilizando Cp_2TiCl (2 equiv.). El rendimiento aumentado (70 %) obtuvo utilizando el catalizador de Gansäuer (186), con el cual hemos comprobado que se minimiza la pinacolización del compuesto carbonílico, tal y como vimos en el apartado

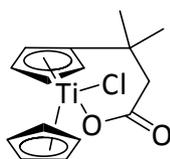
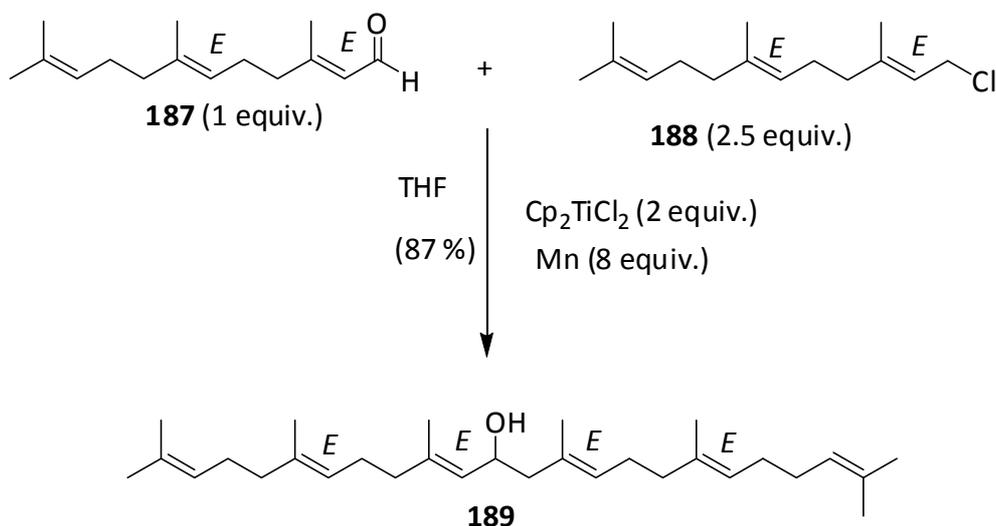


Figura 5.- Catalizador de Gansäuer (**186**).

Esta misma experiencia se realizó utilizando cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl , obteniéndose un 72% de rendimiento de **184** en forma de silileter que se desprotege posteriormente por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio.

5.2.- SÍNTESIS DE 2-HIDROXIESCUALENO

El alcohol (**189**) fue aislado por el grupo de Poulter¹³⁷ en estudios sobre la biosíntesis enzimática del escualeno. En nuestro caso hemos obtenido el producto en una sola etapa de síntesis mediante la adición del cloruro de farnesilo a farnesal, con retención de la configuración en todos los dobles enlaces.

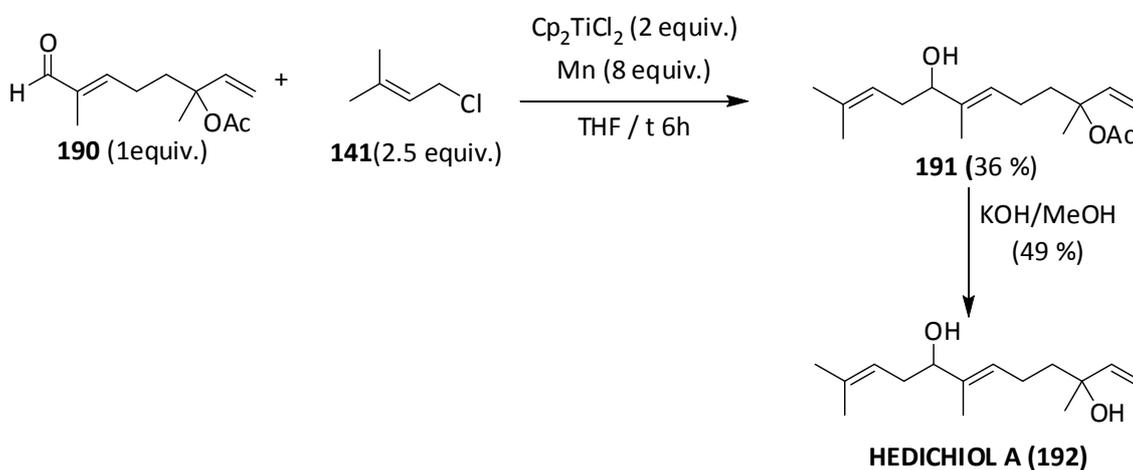


Esquema 155.- Adición de cloruro de trans, trans-farnesilo (**188**) sobre trans, trans-farnesal (**187**).

Esta misma experiencia se realizó utilizando cantidades subestequiométricas del complejo de Ti, utilizando como regenerador de Ti (IV) una mezcla de 2,4,6-colidina y TMSCl, obteniéndose el alcohol **189** con un 76% de rendimiento.

5.3.- SÍNTESIS DE HEDYCHIOL A.

El Hedychiol A es un producto natural sintetizado por Yoshikawa y colaboradores,¹³⁷ en 2002.



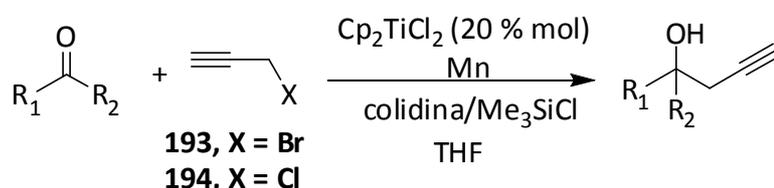
Esquema 156.- Adición de cloruro de prenilo (**141**) sobre el compuesto **190** promovida por Cp_2TiCl .

6.- REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos CATALIZADAS POR Cp_2TiCl .

Una vez llevado a cabo el estudio de las reacciones de adición de haluros de alilo, crotilo y prenilo a compuestos carbonílicos, decidimos comprobar si el método era extensible a otros haluros activados como los de propargilo. Como ya habíamos comprobado que en muchos casos las reacciones utilizando cantidades estequiométricas y subestequiométricas del complejo de Ti daban en mismo resultado, en este último apartado decidimos llevar a cabo todas las reacciones utilizando cantidades subestequiométricas de Ti, con las ventajas que ello supone.

6.1.- REACCIONES DE PROPARGILACIÓN SOBRE ALDEHÍDOS Y CETONAS ALIFÁTICOS, AROMÁTICOS Y α,β -INSATURADOS CATALIZADAS POR Ti^{III} .

Las reacciones se llevaron a cabo utilizando aldehídos y cetonas alifáticos, aromáticos y α,β -insaturados. Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes tablas:



Esquema 157.- Reacción de propargilación tipo Barbier catalizada por Cp_2TiCl .

Tabla 19.- Productos de propargilación de aldehídos catalizadas por Cp_2TiCl .

| Aldehidos | Haluro de propargilo | Productos (rendimientos) |
|-----------|----------------------|--------------------------|
|-----------|----------------------|--------------------------|

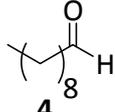
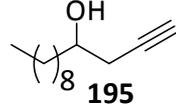
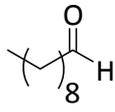
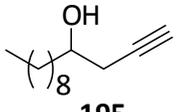
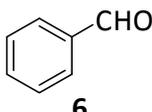
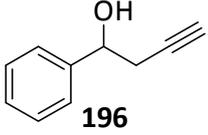
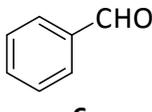
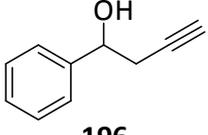
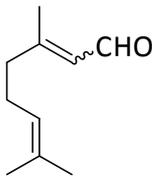
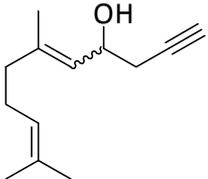
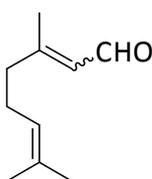
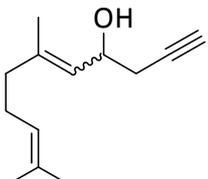
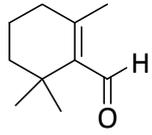
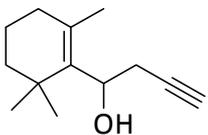
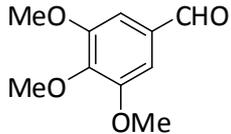
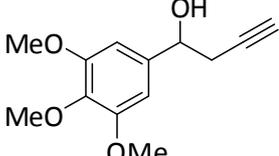
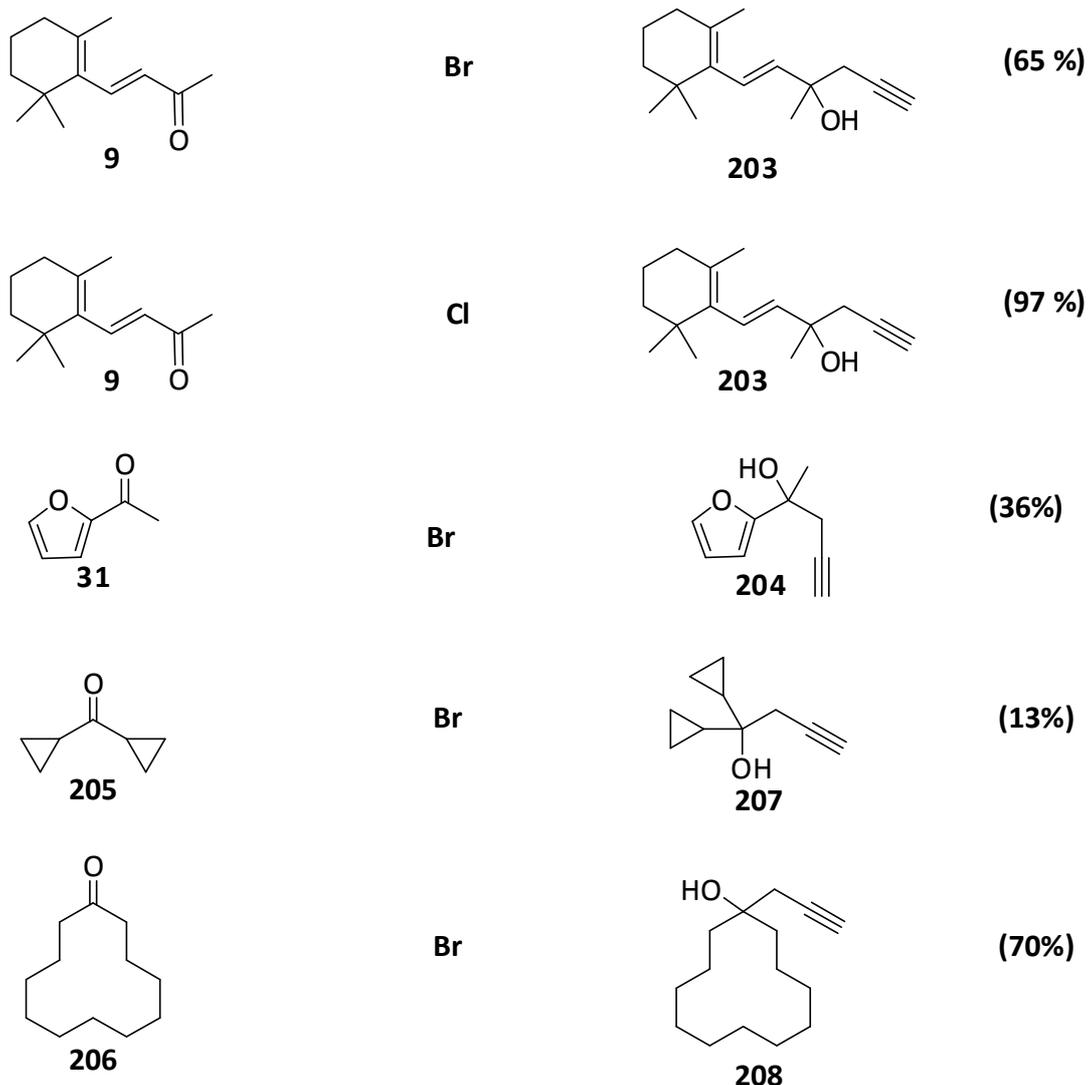
| | | | |
|--|----|--|--------|
|  4 | Br |  195 | (96 %) |
|  4 | Cl |  195 | (94 %) |
|  6 | Br |  196 | (63 %) |
|  6 | Cl |  196 | (19 %) |
|  | Br |  197 | (72 %) |
|  60 | Cl |  197 | (54%) |
|  18 | Br |  198 | (65 %) |
|  65 | Br |  199 | (90 %) |

Tabla 20.- Productos de propargilación de cetonas catalizadas por Cp_2TiCl .

| Cetonas | Haluro de propargilo | Productos (rendimientos) |
|-----------|----------------------|--------------------------------------|
| <p>5</p> | Br | <p>200</p> <p>(60%)</p> |
| <p>5</p> | Cl | <p>200</p> <p>(91%)</p> |
| <p>7</p> | Br | <p>201</p> <p>(62 %)</p> |
| | Cl | <p>201</p> <p>(80 %)</p> |
| <p>30</p> | Br | <p>202</p> <p>(64 %)^a</p> |
| <p>30</p> | Cl | <p>202</p> <p>(83%)^a</p> |



^aMezcla de diastereoisómeros (alcohol ecuatorial: alcohol axial) (2:1). ¹⁴⁰ ref270 JL

Los resultados de las tablas 19 y 20 ponen de manifiesto tanto la viabilidad sintética de los procesos de propargilación de compuestos carbonílicos catalizados por titanoceno(III), como su elevada regioselectividad. Hay que resaltar que en todas las reacciones reflejadas en las tablas sólo se obtuvieron alcoholes homopropargílicos y no se detectó la formación de alenos. Estos resultados contrastan con las reacciones de propargilación promovidas por SmI_2 ,^{32,33} en las que se obtienen proporciones considerables de los correspondientes alenos.

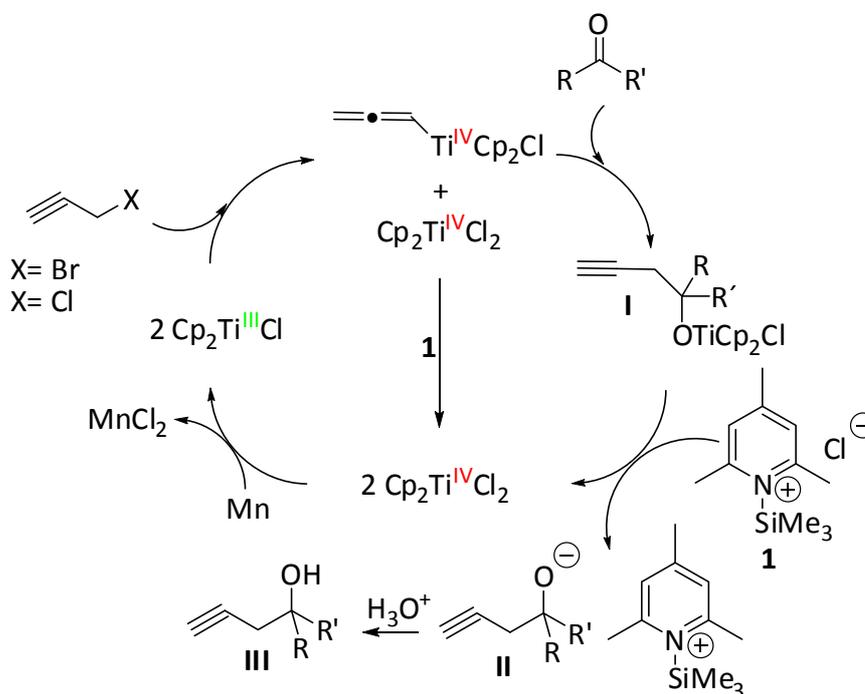
¹⁴⁰ La identificación de los dos diastereoisómeros de **202** se ha realizado por comparación de sus datos espectroscópicos y su índice de retención (Rf) en capa fina, con los de los diastereoisómeros del producto de alilación de -- y --, pag.---).

En la tabla 19 se recogen las reacciones de propargilación sobre aldehídos. En todos los casos observamos mejor resultado cuando se utilizó bromuro de propargilo (**193**). Este hecho se repite tanto con aldehídos alifáticos, como con aromáticos y α,β -insaturados. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo utilizando cetonas como compuesto carbonílico observamos el comportamiento contrario, obteniéndose mejores resultados con el cloruro de propargilo.

En el caso de cetonas muy impedidas como son la dicitopropil cetona (**207**), el impedimento estérico es grande y el rendimiento disminuyó considerablemente.

En estos ensayos no llevamos a cabo la adición lenta del haluro de propargilo puesto que comprobamos que en el caso del decanal (**4**) y citral (**60**) (aldehídos alifáticos que no pinacolizan) los resultados obtenidos eran los mismos que con adición rápida, por lo tanto todas las reacciones se hicieron con adición rápida del haluro de propargilo.

El ciclo catalítico que proponemos para las reacciones de propargilación de compuesto carbonílicos catalizada por Cp_2TiCl es el que se presenta en el esquema 158.



Esquema 158.- Ciclo catalítico de las reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos catalizadas por Cp_2TiCl .

En presencia del agente regenerador **1** (derivado de la mezcla Me_3SiCl /colidina), el enlace O-Ti^{IV} del intermedio **I** se rompe generando Cp_2TiCl_2 (que se reintegra al ciclo catalítico) y el alcóxido **II** que, tras el procesado final de la reacción rinde el alcohol **III**.

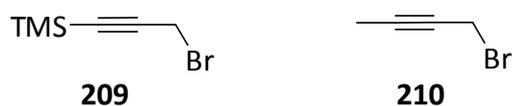
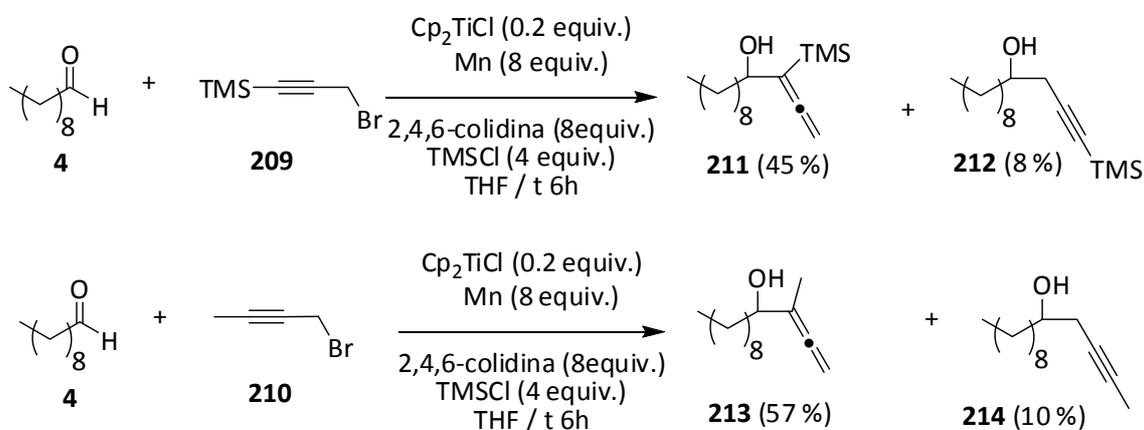
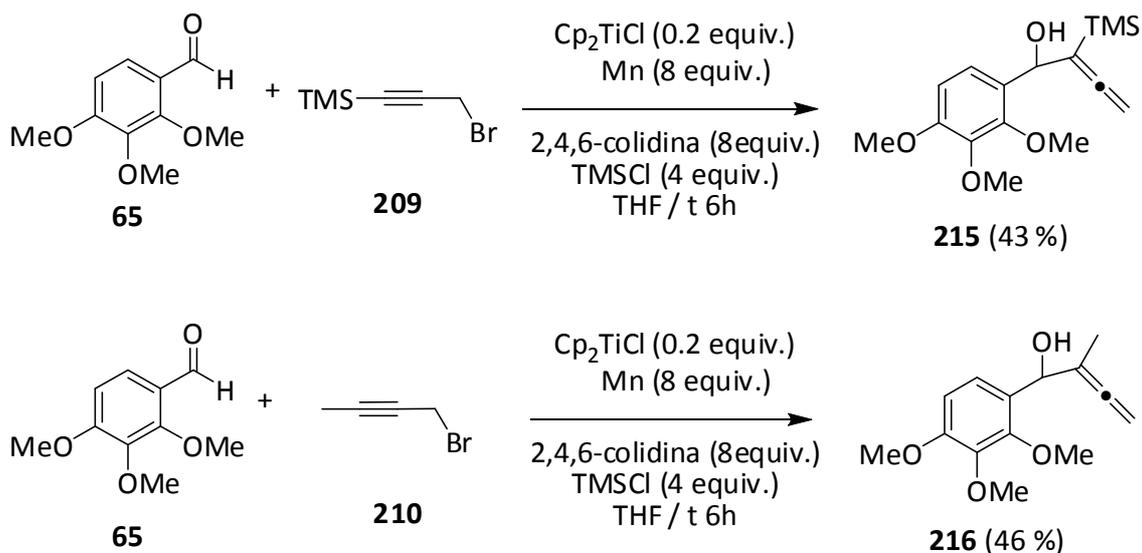


Figura 6.- Haluros de propargilo sustituidos.

Animados por los buenos resultado decidimos probar la reacción con haluro de propargilo sustituidos, como el **209**, y el **210**. En el caso de los aldehídos **4** y **65** obtuvimos con un rendimiento moderado el aleno **211** y cantidades menores del producto de propargilación **212**. Por el contrario las cetonas resultaron inertes a estas condiciones de reacción.



Esquema 159.- Reacciones de propargilación de decanal (**4**) con **209** y **210** catalizadas por Cp_2TiCl .



Esquema 160.- Reacciones de propargilación de 2,3,4-trimetoxibenzaldehído (65) con 209 y 210 catalizadas por Cp_2TiCl .

Estos resultados sugieren un mecanismo alternativo a la reacción, que con este número limitado de ejemplos no es posible establecer.

En resumen se ha conseguido desarrollar un proceso de propargilación tipo Barbier, catalizado por Cp_2TiCl , que nos permite obtener como único regioisómero de la reacción, el alcohol homopropargílico. La utilización de propargilo sustituidos conduce a alenos como producto mayoritario. En la actualidad nos encontramos desarrollando la versión enantioselectiva de la reacción.

[Escribir texto]

Ç

Capitulo I

PARTE EXPERIMENTAL

[Escribir texto]

TÉCNICAS GENERALES

A.-INSTRUMENTACIÓN

A.1 Puntos de fusión.

Para la determinación de los puntos de fusión se utilizó un microscopio de pletina caliente REICHERT.

A.2 Rotación óptica

Para la determinación de las rotaciones ópticas se utilizó un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 341, usando una cubeta de 10 cm de longitud. El disolvente empleado se indica en cada caso. La concentración de la disolución (c) se expresa en cg/ml.

A.3 Espectros de infrarrojo

La espectroscopia infrarroja se realizó con un espectrómetro Satellite FTIR. El soporte empleado se indica en cada caso y sólo se indican las bandas más significativas.

A.4 Espectros de ^1H RMN

Los espectros se llevaron a cabo en espectrómetros BRUKER AM 300 (300 MHz), BRUKER AMX 300 (300 MHz) y BRUKER ARX 400 (400 MHz), utilizando trimetilsilano (TMS) como referencia interna. El disolvente empleado se indica en cada caso. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete). Cuando la señal es ancha se indica con la

letra “a”. Las experiencias NOE de esta memoria son NOE-diferencia y se han realizado en el espectrómetro Bruker ARX 400.

A.5 Espectros de ^{13}C RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros BRUKER AMX 300 (75 MHz) y BRUKER ARX 400 (100 MHz) usando TMS como referencia interna, y CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en ppm. El grado de sustitución de los carbonos se establece con la secuencia de pulsos DEPT.

A.6 Espectros de masas

Los espectros de masas de baja resolución se realizaron en un espectrómetro de masas HEWLETT-PACHARD 5972. Las muestras se introducen a través de un Cromatógrafo de Gases HEWLETT-PACKARD 5890A. La ionización se realiza mediante impacto electrónico, empleando una energía de 70 eV y una temperatura en la fuente de ionización de 178 °C (EMIE). Los espectros de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro AutoSpec-Q VG-Analytical (HRMS), utilizando la técnica de impacto electrónico (EI) o la espectrometría de masas por bombardeo atómico rápido (FAB), en la que se usan matrices de tioglicerol o glicerol dopadas con un 1 % de NaI.

A) CROMATOGRAFÍA

B.1 Disolventes

Como eluyentes se usan hexano, *t*-BuOMe, CH_2Cl_2 , AcOEt y acetona purificados mediante destilación.

B.2 Cromatografía en Capa Fina (CCF).

Para la cromatografía en capa fina, se utilizan placas MERCK DC-Alufolien (Kiesegel 60 F₂₅₄) visualizando las manchas por exposición a luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRON A/70) y/o por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolíbico al 7 % en peso y posterior revelado por calentamiento.

B.3 Cromatografía en columna

La separación y purificación de los productos obtenidos se lleva a cabo mediante cromatografía a presión utilizando gel de sílice MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.040 mm (230-240 mallas ASTM), empleando de 10 a 20 gramos de gel de sílice por gramo de muestra a cromatografía, y con una presión de 2.5 PSI. El diámetro de la columna y la cantidad de eluyente empleado son los que vienen detallados en bibliografía para la cromatografía flash.¹⁴¹ Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen. La elución se lleva a cabo en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina (CCF).

Gel de sílice al 20 % de AgNO₃: Se toma una proporción de AgNO₃ de un 20 % respecto al total de fase estacionaria a utilizar, y se disuelve en la mínima cantidad de agua. En un mortero, se prepara una suspensión de gel de sílice acuosa utilizando la mínima cantidad de agua posible. Esta suspensión se mezcla con la disolución acuosa de AgNO₃ y se remueve hasta obtener una suspensión homogénea. A continuación esta mezcla se lleva a sequedad mediante evaporación del agua a vacío y posteriormente se mantiene a 120 °C un mínimo de 24 horas. Siempre se trabaja al abrigo de la luz en la medida de lo posible, tanto en la preparación de la fase estacionaria como en la propia cromatografía.

B) DETERMINACIÓN DE EXCESOS ENANTIOMÉRICOS

¹⁴¹ Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923

C.1 Reactivos de desplazamiento químico

Para la determinación de excesos enantioméricos se utilizó como reactivo quiral de desplazamiento químico, tris-((trifluorometil)hidroximetil)-*d*-camphorato de europio(III), siguiendo la metodología descrita en bibliografía. 2. HPLC.

Para la determinación de excesos enantioméricos mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución se utiliza un cromatógrafo Knauer acoplado a un Detector WellChrom Dioden Array K-2800. El cromatógrafo va equipado con una columna "Chiralcel OD" (\emptyset = 0.46 cm, L = 25 cm), marca Daicel. Las muestras se inyectan por medio de un inyector automático marca Knauer. En todas las corridas se utilizó el mismo método:

- temperatura: 25 °C
- velocidad de flujo: 1 ml/min
- eluyente: n-heptano/2-propanol (95/5)
- tiempo: 30 min.
- Volumen de inyección: 1 μ l.

C) REACTIVOS Y DISOLVENTES

El reactivo oxidante periodinano de Dess-Martin se prepara según se describe en bibliografía^{ref360JL}

Los disolventes anhidros utilizados en la presente Tesis Doctoral (THF, CH₂Cl₂, piridina, DMF, MeCN, MeOH, benceno) se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en literatura^{ref 361JL}

D) REACCIONES EN ATMÓSFERA INERTE.

Tanto los matraces de reacción como los disolventes empleados en reacciones en ausencia de oxígeno, se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 15 minutos. Intercaladamente se aplica vacío (1 minuto x 2 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión de argón hasta su finalización.

E) REACCIONES GENERALES.

F.1.-Oxidación de alcoholes con el reactivo de Dess-Martin

A una disolución del alcohol (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (30 ml) se le añade reactivo de Dess-Martin (1.5 equiv). Al cabo de 2 horas de agitación a t^a ambiente se procesa la reacción, diluyendo en CH_2Cl_2 (30 ml) y lavando, primero con una mezcla de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % y NaHCO_3 saturada en agua (1:1) (20 ml), y segundo, con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío, quedando un residuo que se cromatografía en columna. Con una mezcla AcOEt: hexano, en función de la polaridad del producto.

F.2.- Oxidación de wacker de dobles enlaces.

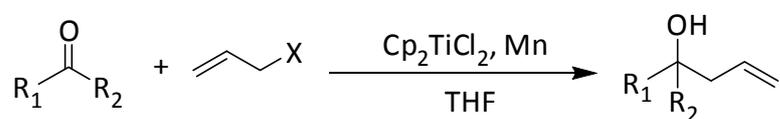
A una disolución de PdCl_2 (0.1 equiv.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (02 equiv.) en 12 ml de una mezcla AcNMe/ H_2O (7/1), se añade el producto (1 equiv) y se le pasa una corriente de O_2 . La reacción se deja agitando durante 2 días a t^a ambiente. Transcurrido este tiempo se procesa la reacción, diluyendo AcOEt (30 ml) y lavando con salmuera (20 ml) y unas gotas de HCl (10%). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío, quedando un residuo que se cromatografía en columna, con una mezcla AcOEt: hexano en función de la polaridad del producto.

F.3. Ozonolisis.

El producto a transformar (1 equiv) se disuelve en CH_2Cl_2 (15 ml) con piridina (0.05 equiv) y se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A esta disolución se le burbujea una corriente de ozono hasta que se observa coloración azul. Se corta la corriente de O_3 y se pasa una corriente de Ar hasta desaparición de la tonalidad azul. Entonces se añade PPh_3 (1.2 equiv) y la reacción se agita durante 12 horas dejando subir la temperatura a t^a ambiente. Finalmente se evapora el disolvente y el crudo se cromatografía en columna, eluyendo el producto con la mezcla AcOEt: hexano precisa.

1.- REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

1.1- PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES ESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).



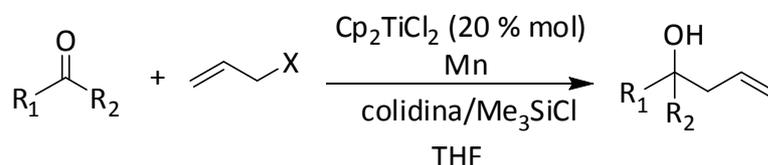
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (320 mg, 1.291 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF desoxigenado (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol) y bromuro de alilo (**1**) (0.14 ml, 1.602 mmol) o cloruro de alilo (**2**) (0.13 ml, 1.602 mmol) en THF desoxigenado (2 ml).¹⁴² La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con salmuera (40 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

En los casos en que se realiza la adición lenta del haluro de alilo, la única diferencia con respecto al procedimiento anterior es que el haluro se diluye en la cantidad de THF desoxigenado correspondiente (según la molaridad que deseemos). Se cogen con una jeringa desoxigenada, y se añaden lentamente durante 1 h. (siempre bajo atmósfera de Ar)

¹⁴² En algunos ensayos, el haluro de alilo se ha adicionado "lentamente". En ese caso, el bromuro o cloruro de alilo se añade al matraz de reacción mediante jeringa, gota a gota durante aproximadamente 1 hora.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento se recogen en las tablas 1, 3, 4 y 5.

1.2-PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).

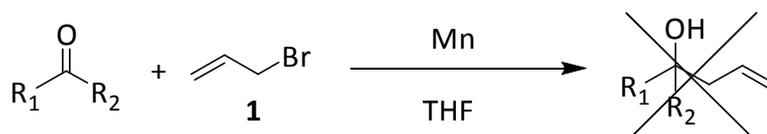


Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (32 mg, 0.129 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol), colidina (0.55 ml, 4.485 mmol) y bromuro de alilo (**1**) (0.14 ml, 1.602 mmol) ó cloruro de alilo (**2**) (0.13 ml, 1.602 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (0.33 ml, 2.564 mmol).¹⁴² La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (20 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de NaHSO_4 (20 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. En los casos en los que el grupo alcohol del producto de alilación se encuentra en forma de trimetilsilil éter (se comprueba mediante CCF), el residuo obtenido anteriormente se disuelve en MeOH (10 ml) y se agita con KF (481 mg, 8.305 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la reacción se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El

residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

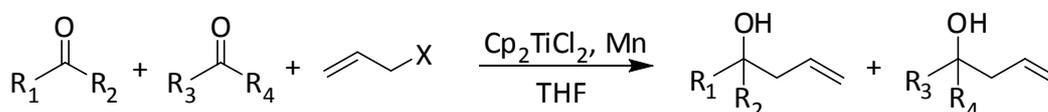
Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento se recogen en las tablas 2, 3, 4 y 5, y en los esquemas 74 y 76.

1.3.- PROCEDIMIENTO GENERAL EN AUSENCIA DE TITANOCENO(III) (BLANCO DE REACCIÓN CON Mn).



El procedimiento a seguir es idéntico al descrito en el apartado 1.3.A.1. , con la salvedad de que no se añade Cp_2TiCl_2 al matraz de reacción.

1.4.- ESTUDIO DEL ÁMBITO DE APLICACIÓN Y LIMITACIONES DE LA REACCIÓN.



Para obtener información sobre la cinética del proceso se prepararon mezclas equimoleculares de dos sustratos carbonílicos diferentes (0.641 mmol) y se trataron con Cp_2TiCl_2 (320 mg, 1.291 mmol), Mn (282 mg, 5.155 mmol) y haluro de alilo (**1** ó **2**) (0.06 ml, 0.705 mmol o 0.05 ml, 0.705 mmol), siguiendo el procedimiento detallado en

el apartado **1.3.B.1.1**. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 6, y en los esquemas 77 y 78. Los rendimientos se determinan, bien mediante peso de sustancia pura aislada por cromatografía en columna, o bien mediante integración de señales equivalentes sobre el correspondiente espectro de ^1H RMN de la mezcla.

1.5.- ENSAYOS CON OTROS CATALIZADORES DE TITANIO. ALILACIÓN ENANTIOSELECTIVA.

Se han realizado ensayos de alilación con diferentes sustratos siguiendo los métodos detallados en los apartados **1.1.** (condiciones estequiométricas) y **1.2.** (condiciones catalíticas), sustituyendo Cp_2TiCl_2 por los complejos **A, B, C, D, E, F, 69, 70, 71, 72 ó 73**, o el complejo de “Brintzinger” comercial (**68**) según cada caso. Los excesos enantioméricos se han calculado mediante técnicas de ^1H RMN utilizando reactivos de desplazamiento químico o bien mediante HPLC equipado con columna quiral, según se describe en el apartado **Técnicas Generales** de la presente Parte Experimental. Tanto los rendimientos como los excesos enantioméricos obtenidos se resumen en los esquemas 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87 y 88, y en la Tabla 7.

1.6. DATOS PARA LOS PRODUCTOS DE ALILACIÓN AISLADOS.

10,¹⁴³ **12,**¹⁴⁴ **13,**¹⁴⁵ **15,**¹⁴⁶ **23,**¹⁴⁷ **24,**¹⁴⁸ **27,**¹⁴⁹ **39,**¹⁵⁰ **43,**¹⁵¹ **44,**¹⁵² **46,**¹⁵³ **54,**¹⁵⁴ **55,**¹⁵⁵ **56,**¹⁵⁶ **57,**¹⁵⁷
66.¹⁵⁸

¹⁴³ Ishiyama, T.; Ahiko, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414-12415.

¹⁴⁴ T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414-12415.

¹⁴⁵ Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881-3882.

¹⁴⁶ Oroshnik, W.; Karmas, G.; Mallory, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2325-2329.

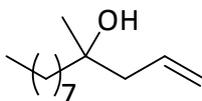
¹⁴⁷ Nagano, Y.; Orita, A.; Otera, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 643-646.

¹⁴⁸ Guyon, R.; Villa, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1375-1384.

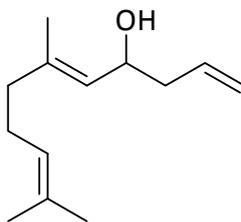
¹⁴⁹ Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620-6628.

¹⁵⁰ Trost, B. M.; Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321-5334.

¹⁵¹ Kim, J.G.; Waltz, K. W.; García, I. F.; Kwiatkowski, D.; Walsh, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580-12585.

**11**

Compuesto 11. Aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.45-1.26 (m, 14H), 1.16 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 134.1 (CH), 118.4 (CH_2), 72.1 (C), 46.2 (CH_2), 41.8 (CH_2), 31.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.6 (CH_3), 23.8 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3); HRMS (FAB) m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{ONa}$ 221.1875, encontrado 221.1867.

**14**

Compuesto 14. Aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 (bt, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.13 (bt, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 137.7 (C), 133.5 (CH), 130.6 (C), 126.0 (CH), 122.9 (CH), 116.8 (CH_2), 66.7 (CH), 41.2 (CH_2), 38.5 (CH_2), 25.34 (CH_2), 24.7 (CH_3), 16.7 (CH_3), 15.6 (CH_3). HRMS (FAB) m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ONa}$ 217.1724, encontrado 217.1567.

¹⁵² Jomg, S. P.; Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3533-3537.

¹⁵³ Zhao, L.; Burnell, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3291-3294

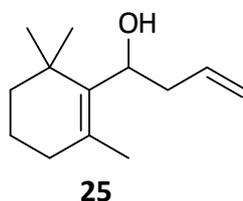
¹⁵⁴ Molander, A.G.; David, J. S.; Jean, Jr. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3861-3865.

¹⁵⁵ Baskaran, S.; Islam, I.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 891-895.

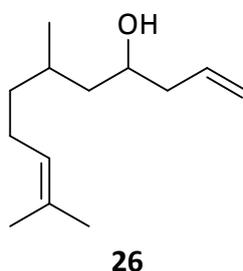
¹⁵⁶ Dionne, P.; Ngatchat, B. T.; Poirier, D. *Steroids*, **1997**, *62*, 674-681.

¹⁵⁷ Barluenga, J.; Pérez-Sánchez, I.; Suero, M.G.; Rubio, E.; Flórez, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7225-7235.

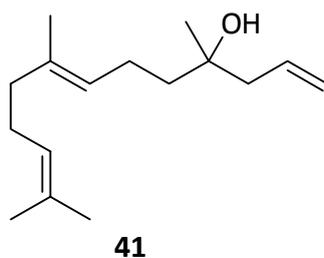
¹⁵⁸ Aspinall, H. C.; Bissett, J. S.; Greeves, N.; Levin, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 319-321.



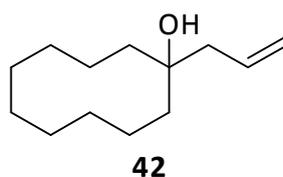
Compuesto 25. Aceite amarillento; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.58 (ddt, $J = 16.4, 10.6, 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 16.38$ Hz, 1H), δ 5.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 138.3 (C), 135.4 (CH), 130.6 (C), 116.2 (CH_2), 69.2 (CH), 40.4 (CH_2), 38.9 (CH_2), 33.6 (C), 33.0 (CH_2), 27.6 (CH_3), 27.0 (CH_3), 20.1 (CH_3), 18.3 (CH_2); HRMS (FAB) m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ONa}$ 217.3058, encontrado 217.0932.



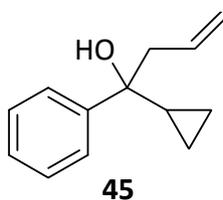
Compuesto 26. (mezcla 1:1 de diastereoisómeros). Aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (ddt, $J = 16.5, 10.7, 7.4$ Hz, 1H), 5.15-5.03 (m, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.30-1.94 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.50-1.17 (m, 5H), 0.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, en diastereoisómero), 0.84 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, el otro diastereoisómero); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 134.9 (CH), 131.5 (C), 124.8 (CH), 118.1 (CH_2), 68.7 (CH), 44.3 (CH_2), 42.2 (CH_2), 37.9 (CH_2), 28.9 (CH), 25.7 (CH_3), 25.4 (CH_2), 20.2 (CH_3), 17.7 (CH_3); HRMS (FAB) m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{ONa}$ 219.1724, encontrado m/z 219.1718.



Compuesto 41. Aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (ddd, $J = 20, 14, 10$ Hz, 2H), 5.16 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 2.73 (bd, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.08 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.21 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 135.58 (C), 134.31 (CH), 131.60 (C), 124.50 (CH), 124.49 (CH) 118.74 (CH_2), 72.42 (C), 46.63 (CH_2), 41.81 (CH_2), 39.91 (CH_2), 26.90 (CH_3), 25.87 (CH_3), 22.75 (CH_2), 17.88 (CH_3), 16.18 (CH_3), (una señal de carbono no se observa); HRMS (FAB) m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{ONa}$ 259.3861, encontrado 259.2132.

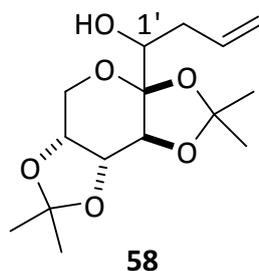


Compuesto 42. Aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (ddt, $J = 17.3, 10.3, 7.7$ Hz, 1H), 5.13 (da, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.10 (da, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.80-1.40 (m, 18H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 134.0 (CH), 118.7 (CH_2), 75.6 (C), 34.1 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.4 (CH_2), 23.7 (CH_2), 23.5 (CH_2), 21.2 (CH_2). HRMS (FAB) m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{ONa}$ 219.1827, encontrado 219.1833.



Compuesto 45. Aceite amarillento; IR (film, cm^{-1}) 3472, 3007; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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,

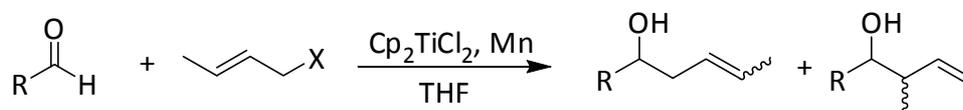
$J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.7, 8.1$ Hz, 1H), 1.32 (quint, $J = 7.1$ Hz, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.37 (dt, $J = 10.9$ Hz, 7.3 Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 146.3 (C), 133.8 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 119.4 (CH_2), 47.3 (CH_2), 21.7 (CH), 1.6 (CH_2), 0.6 (CH_2); HRMS (EI) m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$ [$\text{M}^+ - \text{H}^+$] 187.1123, encontrado 187.1122.



Compuesto 58. Aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.03$ -5.86 (m, 2 H), 5.21-5.10 (m, 4 H), 4.68-4.59 (m, 2 H), 4.54 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H)*, 4.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 4.28-4.25 (m, 4 H), 3.98-3.62 (m, 3 H), 2.51-2.25 (m, 4 H), 1.60 (sa, 2 H, both OH), 1.59 (s, 3 H)*, 1.58 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H)*, 1.50 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H)*, 1.39 (s, 3 H)*, 1.38 ppm (s, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): $\delta = 136.2$ (CH)*, 135.6 (CH), 117.9 (CH_2), 116.7 (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 (CH_2), 61.2 (CH_2)*, 35.9 (CH_2), 35.7 (CH_2)*, 26.6 (CH_3), 26.5 (CH_3)*, 26.0 (CH_3), 26.0 (CH_3)*, 25.9 (CH_3)*, 25.8 (CH_3), 24.2 (CH_3), 24.0 ppm (CH_3)* (algunas señales de carbon no se observan) (las señales con asterisco corresponden al diastereoisómero minoritario); HRMS FAB: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 323.3386; encontrado: 323.3382.

2- REACCIONES DE CROFILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

2.1.- PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES ESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).

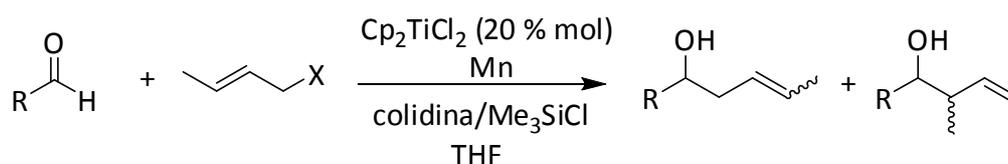


Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (320 mg, 1.291 mmol) y Mn (283 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente en atmósfera inerte hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol) en THF (2 ml), bromuro de *trans*-crotilo (**75**) (0.19 ml, 1.602 mmol) o cloruro de *trans*-crotilo (**80**) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t^a ambiente. Se observa que el color verde lima inicial torna a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

En los casos en que se realiza la adición lenta del haluro de crotilo, la única diferencia con respecto al procedimiento anterior es que el haluro se diluye en 0.8 mL de THF desoxigenado. Se cogen con una jeringa desoxigenada, y se añaden lentamente durante 1 h. (siempre bajo atmósfera de Ar)

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento se recogen en los esquemas 91, 92, 93, 94, 95, 96, 104, 108, 109, 110 y 111, y en las tablas 8 y 9.

2.2.- PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).



Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (32 mg, 0.129 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol), colidina (0.55 ml, 4.485 mmol), bromuro de *trans*-crotilo (**75**) (0.19 ml, 1.602 mmol) o cloruro de *trans*-crotilo (**80**) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (0.33 ml, 2.564 mmol). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de NaHSO_4 (20 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. En los casos en los que el grupo alcohol del producto de alilación se encuentra en forma de trimetilsilil éter (se comprueba mediante CCF), el residuo obtenido anteriormente se disuelve en MeOH (10 ml) y se agita con KF (481 mg, 8.305 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la reacción se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

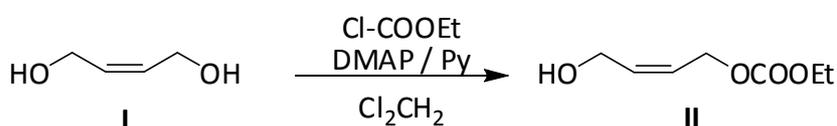
En los casos en que se realiza la adición lenta del haluro de crotilo, la única diferencia con respecto al procedimiento anterior es que el haluro se diluye en 0.8 mL de THF desoxigenado. Se cogen con una jeringa desoxigenada, y se añaden lentamente durante 1 h. (siempre bajo atmósfera de Ar)

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento se recogen en los esquemas 105 y 112.

2.3.- REACCIONES DE CROFILACIÓN TIPO BARBIER INTRAMOLECULARES PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III}.

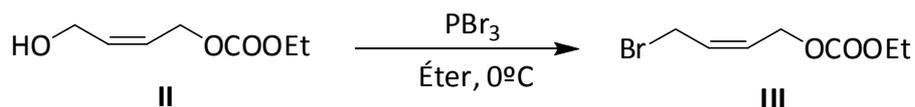
Preparación de los productos de partida.

2.3.1. Obtención del compuesto II



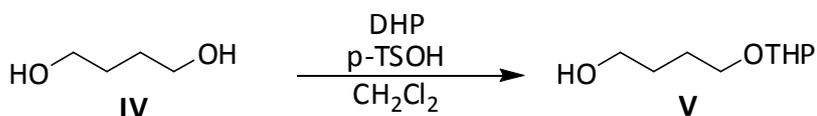
A una disolución de 2-buten-1,4-diol (I) (5000 mg, 56747 mmol) y DMAP (1040 mg, 8512 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) le añadimos la Piridina (6733 mg, 85121 mmol) y a continuación el Cl-COOEt (6158 mg, 56747 mmol) poco a poco. A continuación agitamos la mezcla de reacción durante 4h, la reacción se sigue por TLC. Finalizada la reacción, se diluye con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lava primero con HCl (10%) (15 ml) para quitar la Py, a continuación con disolución acuosa saturada de NaOH (15 ml) para quitar el Cl-COOEt y finalmente con salmuera (20 ml) . La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, con AcOEt/hexano (4:6) eluye el compuesto (II) (6814 mg, 75 %).

2.3.2. Obtención del compuesto C a partir de B.



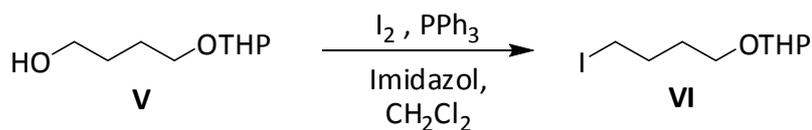
A una disolución de **II** (1000 mg, 6.250 mmol) en éter (50 ml) a 0°C le añadimos el PBr₃ (3384 mg, 12.500 mmol) gota a gota. A continuación agitamos la mezcla de reacción durante 3h a t^a ambiente, la reacción se sigue por TLC. Finalizada la reacción, se diluye con éter (30 ml) y se lava con H₂O (30 ml), al principio el agua se añade gota a gota, con mucho cuidado para destruir el PBr₃ sobrante. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, con AcOEt/hexano (1:9) eluye el compuesto (**III**) (906 mg, 65 %).

2.3.3. Obtención del compuesto V



A una disolución de 1,4-butanodiol (3214 mg, 35.714 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) le añadimos dihidropirano (DHP) (3000 mg, 35.714 mmol) y ácido paratoluensulfónico (p-TSOH) (340 mg, 1.786 mmol). A continuación agitamos la mezcla de reacción durante 1h a t^a ambiente, la reacción se sigue por TLC. Finalizada la reacción, se diluye con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lava con salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, con AcOEt/hexano (4:6) eluye el compuesto (**V**) (3157 mg, 51 %).

2.3.4. Obtención del compuesto VI.



Se disuelve el I₂ (1490 mg, 5.868 mmol) en la mínima cantidad posible de CH₂Cl₂, cuando tenemos todo el I₂ disuelto añadimos el PPh₃ (1539 mg, 5.868 mmol) y la disolución pasa de morada a amarilla. A continuación añadimos el imidazol (850 mg, 14.669 mmol) y la disolución se torna transparente, apareciendo un precipitado blanco. Esta disolución se añade sobre un matraz que contiene el producto **V** (1021 mg, 5.868 mmol) disuelto en 20 ml de CH₂Cl₂. Agitamos la mezcla de reacción durante 15 min a t^a ambiente. Finalmente la mezcla de reacción se lava primero una sola vez con agua (30 ml), la fase orgánica que obtenemos se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se extrae tres veces con hexano, el extracto hexánico se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, con AcOEt/hexano (2:8) eluye el compuesto (**VI**) (1243 mg, 66 %).

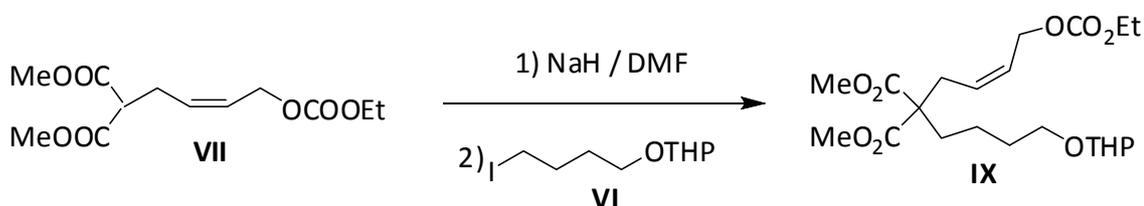
2.3.5. Obtención del compuesto VIII.



En un matr az de 100 ml colocamos NaH 60% (1064 mg, 26.599 mmol), desoxigenamos el matr az pasando una corriente de Ar durante 5 min. A continuación añadimos DMF anhidra, y poco a poco vamos añadiendo el malonato de dietilo (**VII**, 5267 mg, 39.898 mmol) ponemos varias salidas para expulsar el H₂ que se desprende. Cuando termina el desprendimiento de H₂ añadimos el bromuro **C** (2967 mg, 13.299 mmol). Agitamos la mezcla de reacción durante 3h a t^a ambiente, la reacción se sigue por TLC. Finalizada la reacción, se diluye con éter (50 ml) y se lava con HCl (10%) (40 ml), para protonar la DMF sobrante y eliminarla. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄

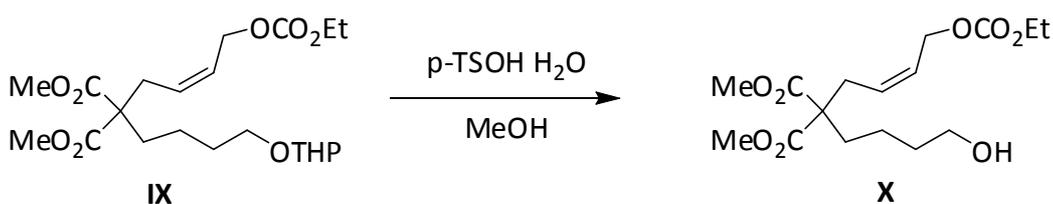
anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, con AcOEt/hexano (1:9) eluye el compuesto (**VIII**) (3461 mg, 95 %).

2.3.6. Obtención del compuesto IX.



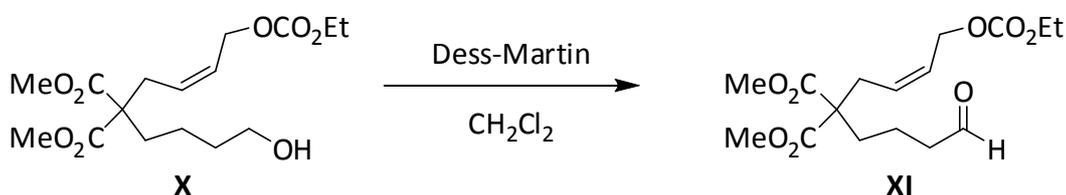
En un matr az de 50 ml colocamos NaH 60% (73 mg, 1.825 mmol), desoxigenamos el matr az pasando una corriente de Ar durante 5 min. A continuación añadimos DMF (20 ml) anhidra, y poco a poco vamos añadiendo el compuesto **VIII** (500 mg, 1.825 mmol) ponemos varias salidas para expulsar el H₂ que se desprende. Cuando termina el desprendimiento de H₂ añadimos el ioduro **VI** (700 mg, 2.189 mmol). Agitamos la mezcla de reacción durante 2h a t  ambiente, la reacción se sigue por TLC. Finalizada la reacción, se diluye con éter (30 ml) y se lava con HCl (10%) (20 ml), para protonar la DMF sobrante y eliminarla. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, con AcOEt/hexano (3:7) eluye el compuesto (**IX**) (624 mg, 77 %).

2.3.7. Obtención del compuesto X.



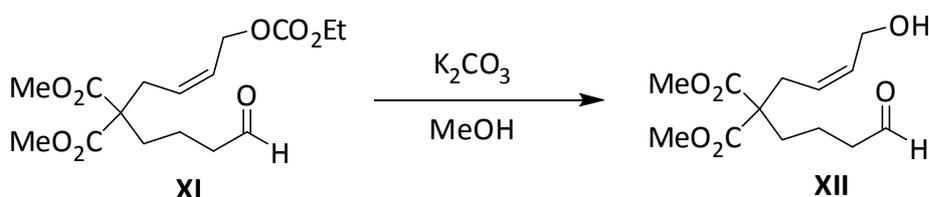
A una disolución de **IX** (592 mg, 1.377 mmol) en MeOH (20 ml) le añadimos ácido paratoluensulfónico (p-TSOH H₂O) (26 mg, 0.138 mmol). A continuación agitamos la mezcla de reacción durante 2h a t^a ambiente, la reacción se sigue por TLC. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (30 ml) y se lava con salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, con AcOEt/hexano (1:1) eluye el compuesto (**X**) (452 mg, 95 %).

2.3.8. Obtención del compuesto XI.



Oxidación del alcohol **X**, con el reactivo de Dess-Martin siguiendo el procedimiento descrito en el apartado F.1 de Técnicas generales. En la cromatografía en columna, con AcOEt/hexano (25:75) eluye el aldehído (**XI**) (307 mg, 82 %).

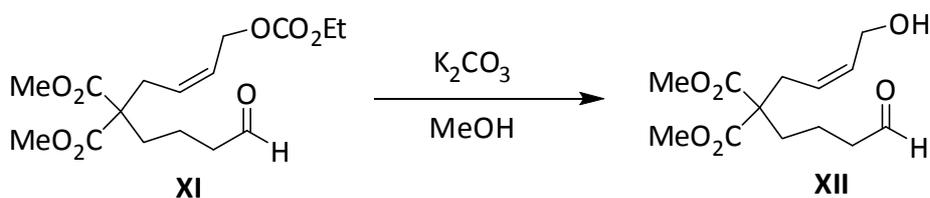
2.3.9. Obtención del compuesto XII.



A una disolución del aldehído (**XI**) (117 mg, 0.340 mmol) en MeOH (20 ml) se le añade K₂CO₃ (47 mg, 0.340 mmol). Al cabo de 15 minutos de agitación a t^a ambiente se

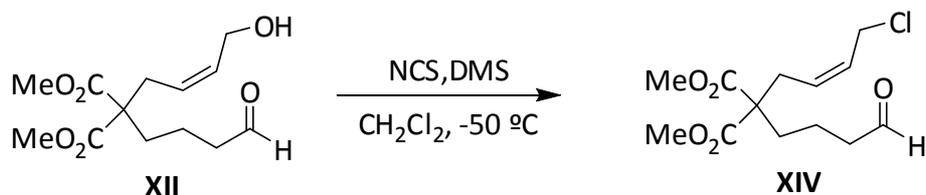
procesa la reacción, diluyendo en AcOEt (30 ml) y lavando con salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío, quedando un residuo que se cromatografía en columna. Con AcOEt/hexano (1:1) eluye el compuesto **XII** (67 mg, 72 %).

2.3.10. Obtención del compuesto XIII.



A una disolución de **XII** (297 mg, 1.091 mmol) en éter (20 ml) a 0°C le añadimos el PBr_3 (591 mg, 2.184 mmol) gota a gota. A continuación agitamos la mezcla de reacción durante 3h a t^a ambiente, la reacción se sigue por TLC. Finalizada la reacción, se diluye con éter (20 ml) y se lava con H_2O (20 ml), al principio el agua se añade gota a gota, con mucho cuidado para destruir el PBr_3 sobrante. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido no se somete a cromatografía.

2.3.11. Obtención del compuesto XIV.

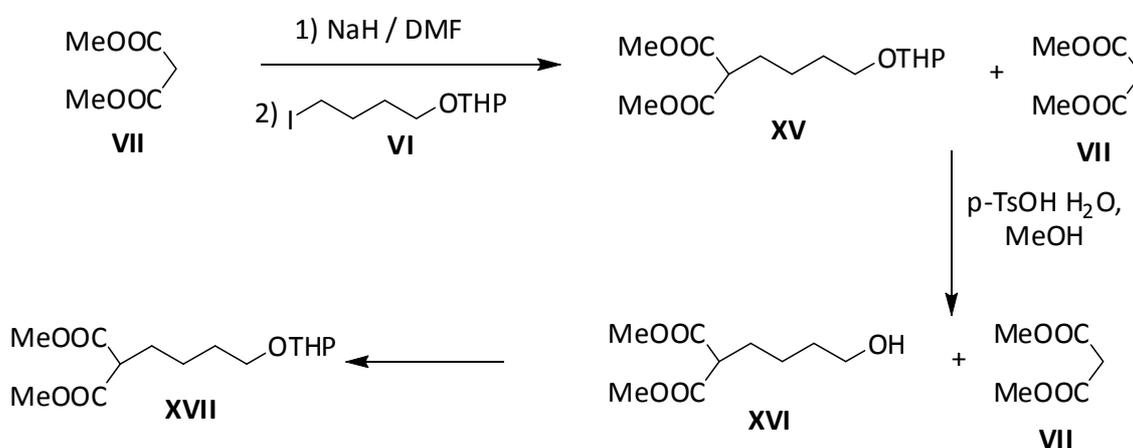


A una disolución de N-clorosuccinimida (NCS) (177 mg, 1.325 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a -10°C le añadimos el sulfuro de dimetilo (DMS) (112 mg, 1.806 mmol, disuelto en CH_2Cl_2) gota a gota durante 30 minutos. La suspensión se enfría a -50°C y le añadimos

el producto **XII** (246 mg, 0.860 mmol, disuelto en CH₂Cl₂) gota a gota durante 30 minutos. Calentamos la mezcla de reacción hasta 0 °C y la agitamos durante 3h, la reacción se sigue por TLC. Finalizada la reacción, se diluye con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lava con salmuera fría (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido no se somete a cromatografía.

Para destruir el DMS lavamos todos los utensilios que han entrado en contacto con él con lejía.

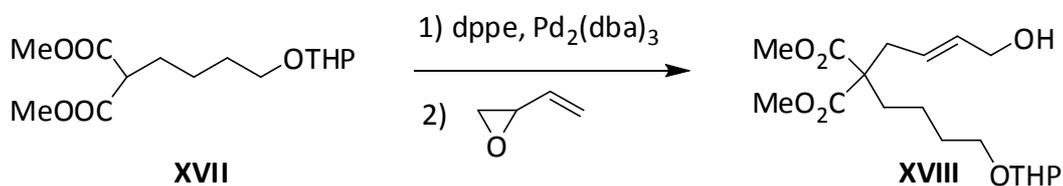
2.3.12. Obtención del compuesto **XVII**.



La obtención del compuesto **XV** se hace siguiendo el mismo procedimiento descrito en el apartado **1.3.B.2.3.6.** con la diferencia de que aquí utilizamos malonato de dietilo (**VII**) (500 mg, 3.787 mmol).

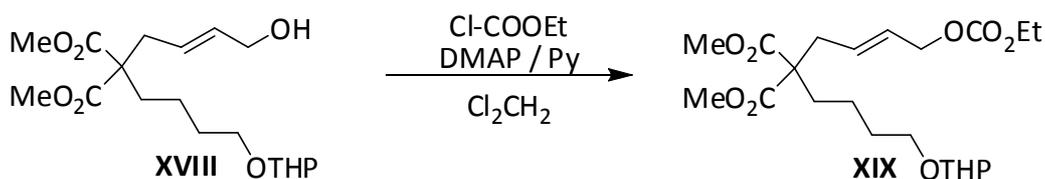
El producto **XV** aparece mezclado con malonato de dietilo de partida, y ambos son inseparables por cromatografía de columna, por lo cual para separarlos llevamos a cabo sobre la mezcla obtenida el procedimiento descrito en el apartado **1.3.B.2.3.7.** y así obtenemos el alcohol **XVI** que ya si se puede separar del malonato de dietilo (**VII**) por cromatografía en columna. El alcohol **XVI** se transforma de nuevo en el producto **XVII** siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **1.3.B.2.3.3.**

2.3.13. Obtención del compuesto XVIII.



A una mezcla desoxigenada de dppe (18.72 mg, 0.047 mmol) y Pd₂(dba)₃ se le añade THf desoxigenado (15 ml) agitamos la mezcla de reacción a t^o ambiente hasta que adquiere color verde, en este momento añadimos el producto **XVII** (250 mg, 0.954 mmol) y a continuación el 1,3-butadieno monóxido (67 mg, 0.954) . Agitamos la reacción durante 20h, la reacción se sigue por TLC. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se somete a cromatografía. Con AcOEt/hexano (4:6) eluye el compuesto **XVIII** (330 mg, 97 %).

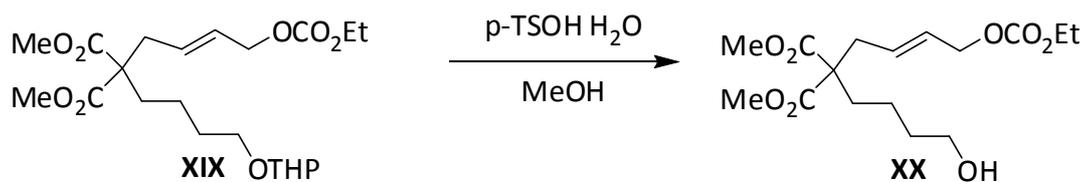
2.3.14. Obtención del compuesto XIX.



El compuesto **XIX** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado

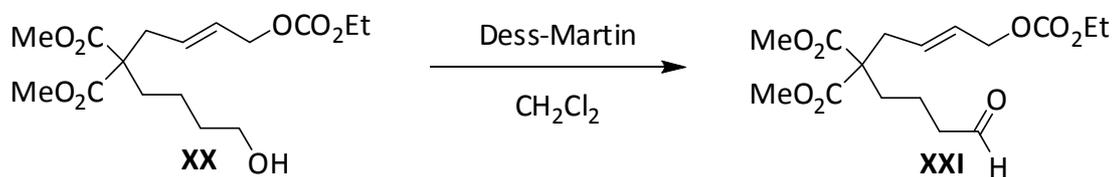
2.3.1.

2.3.15. Obtención del compuesto XX.



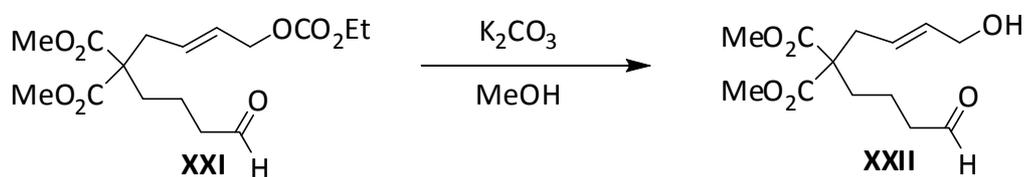
El compuesto **XX** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.7.**

2.3.16. Obtención del compuesto XXI.



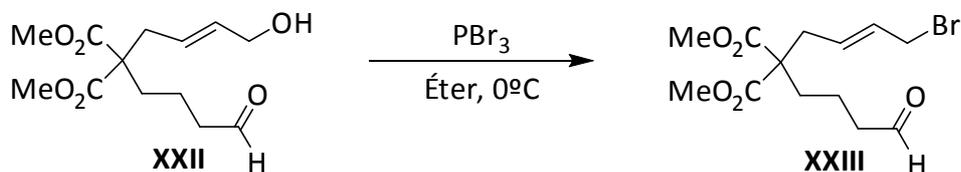
El compuesto **XXI** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.8.**

2.3.17. Obtención del compuesto XXII.



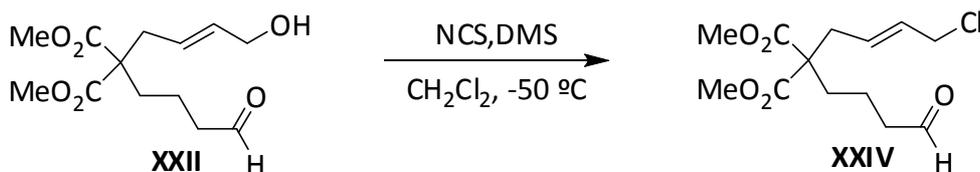
El compuesto **XXII** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.9.**

2.3.18. Obtención del compuesto XXIII.



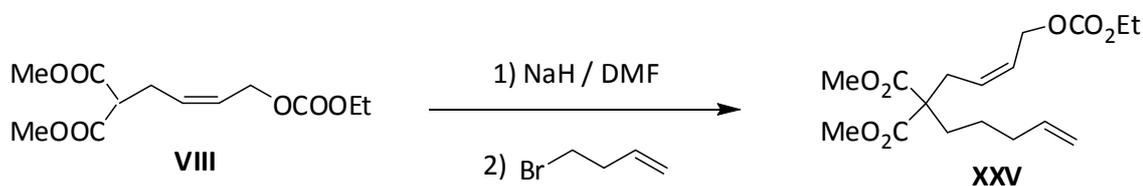
El compuesto **XXIII** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.10**.

2.3.19. Obtención del compuesto XXIV.



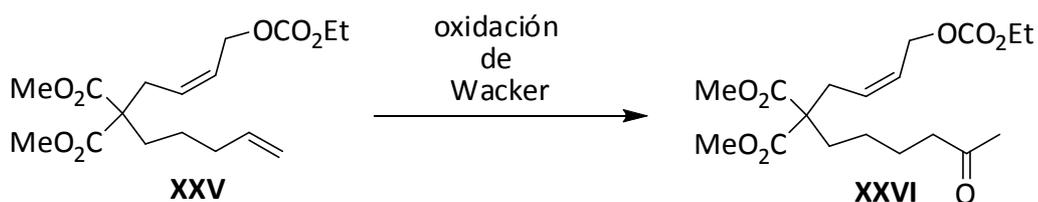
El compuesto **XXIV** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.11**.

2.3.20. Obtención del compuesto XXV.



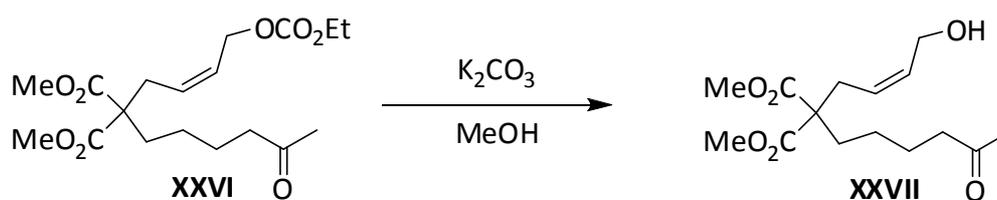
El compuesto **XXV** se obtiene a partir del compuesto **VIII** siguiendo el proceso descrito en el apartado **2.3.6** con la única diferencia de que en vez de utilizar el ioduro **VI** utilizamos el 1-bromo-3-buteno (comercial).

2.3.21. Obtención del compuesto XXVI.



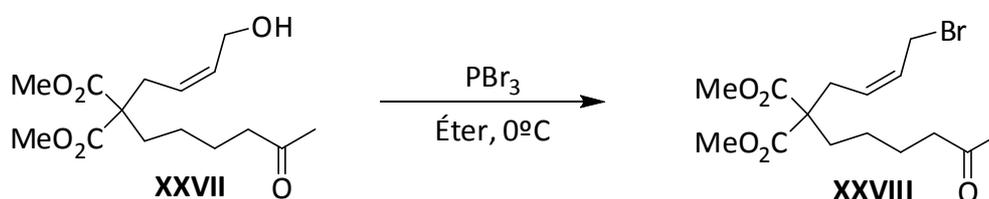
El compuesto **XXVI** se obtiene a partir del compuesto **XXV** siguiendo el proceso descrito en el apartado F.2 de Técnicas generales. En la cromatografía en columna, con AcOEt/hexano (----) eluye la cetona (**Y**) (---- mg, ---- %).

2.3.22. Obtención del compuesto **XXVII**.



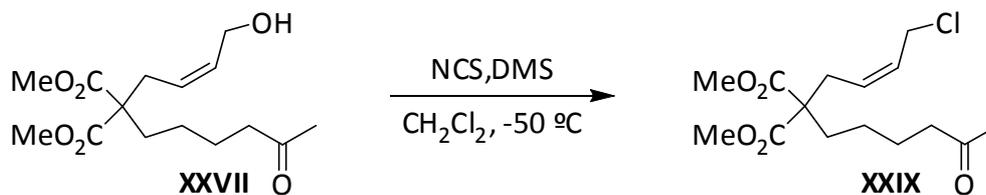
El compuesto **XXVII** se obtiene a partir del compuesto **XXVI** siguiendo el proceso descrito en el apartado 1.3.B.2.3.9.

2.3.23. Obtención del compuesto **XXVIII**.



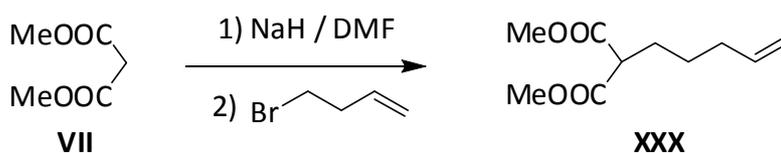
El compuesto **XXVIII** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 2.3.10.

2.3.24. Obtención del compuesto XXIX.



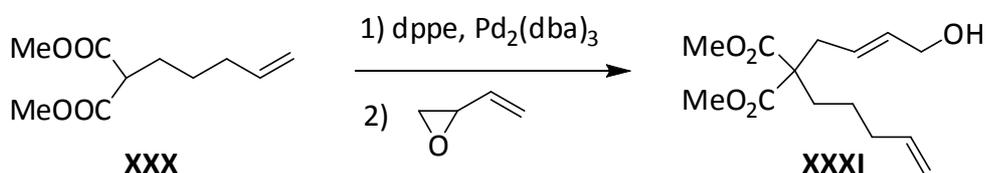
El compuesto **XXIX** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.11.**

2.3.25. Obtención del compuesto XXX.



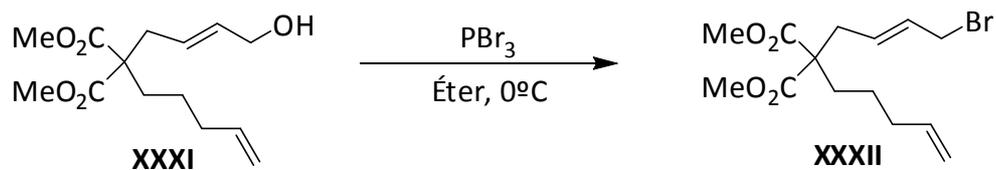
El compuesto **XXX** se obtiene a partir del compuesto **VII** siguiendo el proceso descrito en el apartado **2.3.6.**

2.3.26. Obtención del compuesto XXXI.



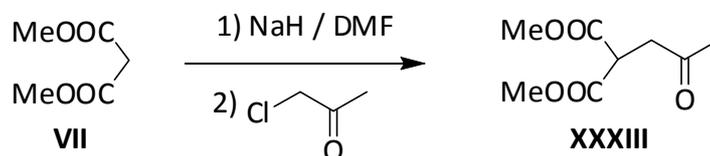
El compuesto **XXXI** se obtiene a partir del compuesto **XXX** siguiendo el proceso descrito en el apartado **2.3.13.**

2.3.27. Obtención del compuesto XXXII.



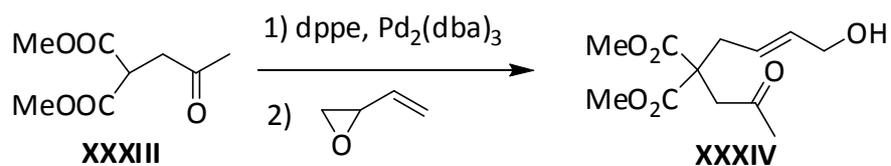
El compuesto **XXXII** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.10**.

2.3.28. Obtención del compuesto XXXIII.



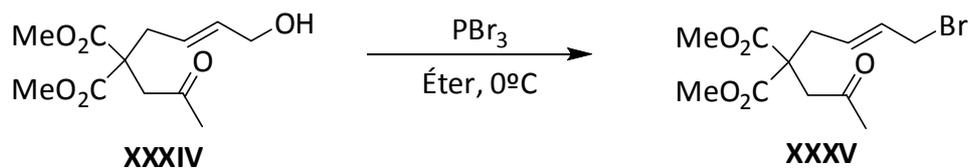
El compuesto **XXXIII** se obtiene siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.6**.

2.3.28. Obtención del compuesto XXXIV.



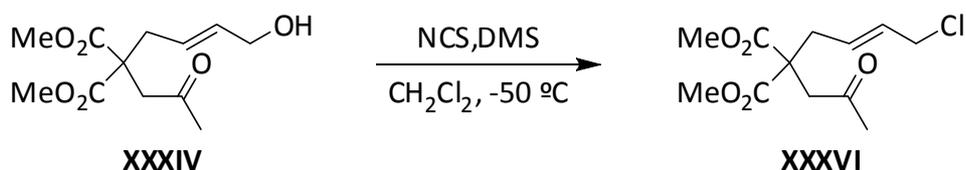
El compuesto **XXXIV** se obtiene a partir del compuesto **XXXIII** siguiendo el proceso descrito en el apartado **2.3.13**.

2.3.29. Obtención del compuesto XXXV.



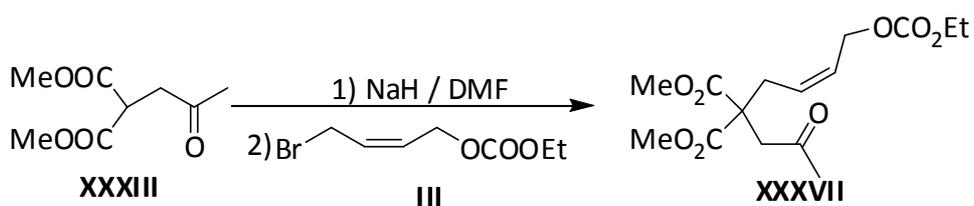
El compuesto **XXXV** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.10.**

2.3.30. Obtención del compuesto XXXVI.



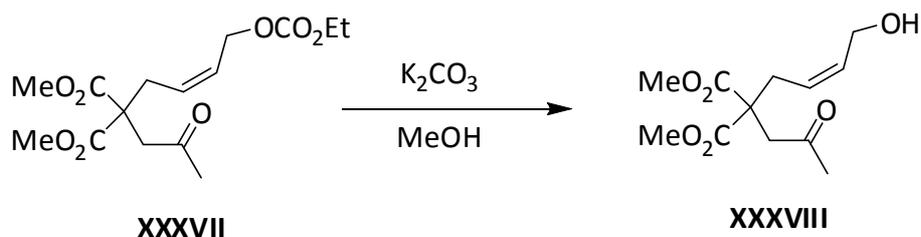
El compuesto **XXXVI** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.11.**

2.3.31. Obtención del compuesto XXXVII.



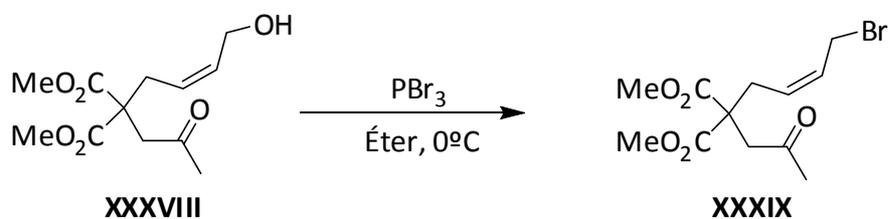
El compuesto **XXXVII** se obtiene siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.6.**

2.3.32. Obtención del compuesto XXXVIII.



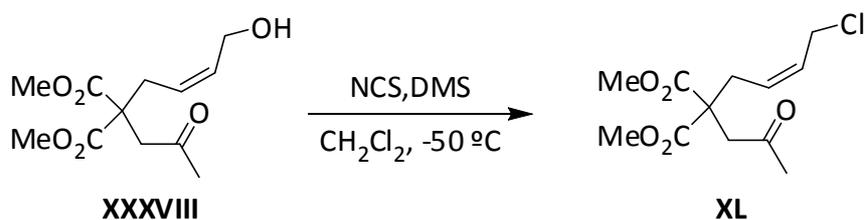
El compuesto **XXXVIII** se obtiene a partir del compuesto **XXXVII** siguiendo el proceso descrito en el apartado **2.3.9**.

2.3.33. Obtención del compuesto XXXIX.



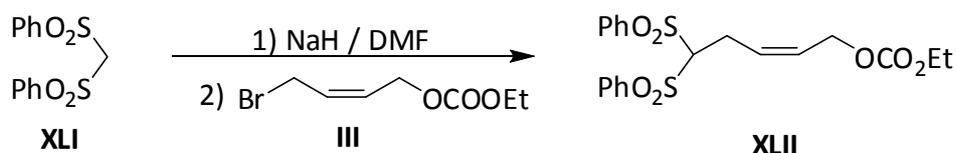
El compuesto **XXXIX** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.10**.

2.3.34. Obtención del compuesto XL.



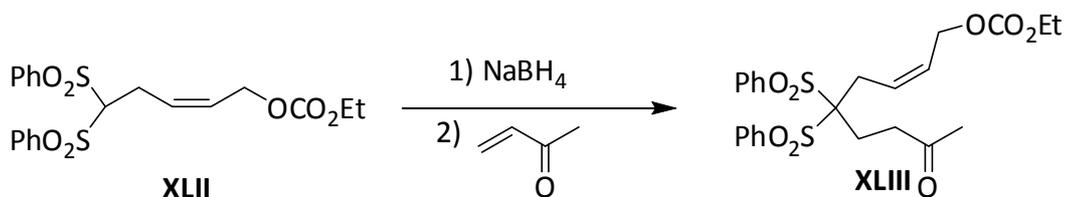
El compuesto **XL** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.11**.

2.3.35. Obtención del compuesto XLII.



El compuesto **XLII** se obtiene siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.6**. (AcOEt/hexano, 3/7) eluyó **XLII** (547 mg, 74 %) como un aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 4 H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 4 H), 5.77-5.61 (m, 2 H), 4.67 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 1.31 ppm (t, J = 6.8 Hz, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 157.5 (C), 138.9 (C), 137.3 (CH), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 83.7 (CH), 64.3 (CH_2), 62.9 (CH_2), 23.9 (CH_2), 14.2 ppm (CH_3).

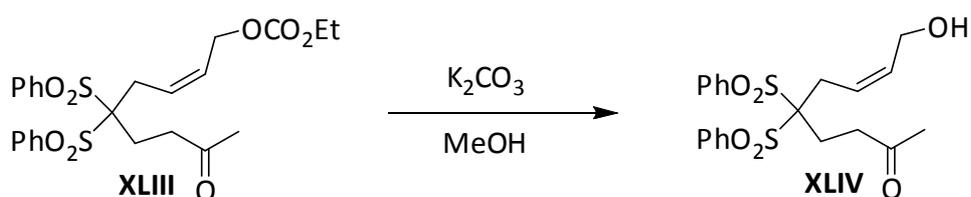
2.3.36. Obtención del compuesto XLIII.



A una disolución de **XLII** (438 mg, 0.999 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añade NaBH_4 (7 mg, 0.18 mmol) y pasamos una corriente de Ar durante 5 minutos. A continuación añadimos mediante una jeringa la metil-vinilcetona (420 mg, 5.999 mmol). Agitamos la mezcla de reacción durante 58h a t^a ambiente, se elimina el disolvente a vacío, quedando un residuo que se cromatografía en columna. Con AcOEt/hexano (3/7) eluye el compuesto **XLIII** (375 mg, 73 %) como un aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.02 (d, J = 8 Hz, 4 H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 4 H), 5.78-5.66 (m, 2 H), 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.97-2.92 (m, 2 H), 2.49 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.31 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz,

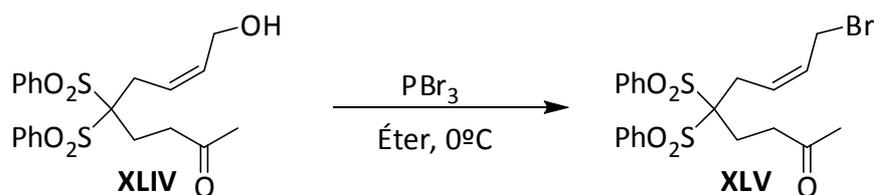
CDCl₃; DEPT): δ = 206.0 (C), 154.9 (C), 136.6 (C), 134.8 (CH), 131.3 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (CH), 125.9 (CH), 89.3 (C), 64.3 (CH₂), 62.7 (CH₂), 37.8 (CH₂), 30.0 (CH₃), 28.7 (CH₂), 23.6 (CH₂), 14.3 ppm (CH₃).

2.3.37. Obtención del compuesto XLIV.



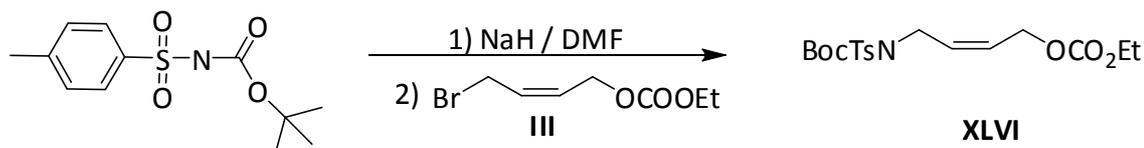
El compuesto **XLIV** se obtiene a partir del compuesto **XLIII** siguiendo el proceso descrito en el apartado **2.3.9**. Con una mezcla AcOEt/hexano (3/7) eluye el compuesto **XLIV** como un aceite incoloro; (246 mg, 71%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (d, J = 8 Hz, 4 H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 4 H), 5.72-5.67 (m, 1 H), 5.55-5.52 (m, 1 H), 4.5 (d, J = 6 Hz, 2 H), 2.93-2.89 (m, 3 H), 2.47 (bt, J = 8 Hz, 2 H), 2.09 ppm (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 206.3 (C), 136.7 (C), 134.8 (CH), 133.4 (CH), 131.3 (CH), 128.8 (CH), 122.7 (CH), 89.8 (C), 58.3 (CH₂), 37.9 (CH₂), 30.0 (CH₃), 28.6 (CH₂), 24.8 ppm (CH₂).

2.3.38. Obtención del compuesto XLV.



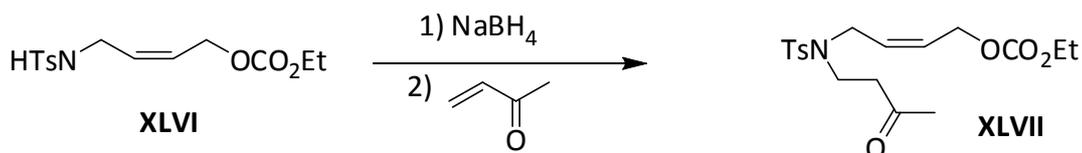
El compuesto **XLV** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.10**.

2.3.39. Obtención del compuesto XLVI.



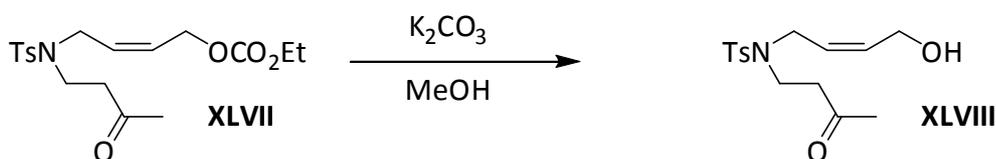
El compuesto **XLVI** se obtiene a partir del compuesto **III** siguiendo el proceso descrito en el apartado **2.3.6**. Con una mezcla AcOEt/hexano (1/4) eluye el compuesto **XLVI** (644 mg, 78 %) como un aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (d, J = 8 Hz, 2 H) 7.27 (d, J = 8 Hz, 2 H), 5.76 (t, J = 4.4 Hz, 2 H), 4.82 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H), 1.28 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 154.9 (C), 150.6 (C), 144.2 (C), 137.9 (C), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 84.5 (C), 64.0 (CH_2), 63.1 (CH_2), 43.5 (CH_2), 27.8 (CH_3), 21.5 (CH_3), 14.2 ppm (CH_3).

2.3.40. Obtención del compuesto XLVII.



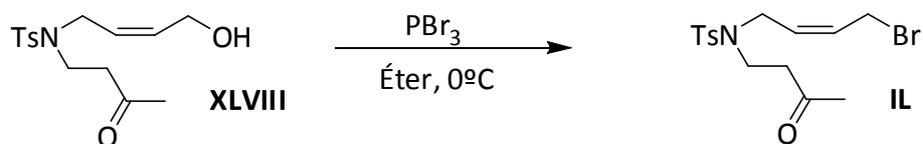
El compuesto **XLVII** se obtiene siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.36**. Con una mezcla AcOEt/hexano (1/1) eluye el compuesto **XLVII** (270mg, 44 %) como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.62 (m, 1 H), 5.43 (m, 1 H), 4.58 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.86 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.26 (t, J = 7 Hz, 2 H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.22 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 206.8 (C), 155.1 (C), 143.7 (C), 136.4 (C), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 64.3 (CH_2), 62.5 (CH_2), 45.9 (CH_2), 43.6 (CH_2), 42.9 (CH_2), 30.3 (CH_3), 21.6 (CH_3), 14.3 ppm (CH_3).

2.3.41. Obtención del compuesto XLVIII.



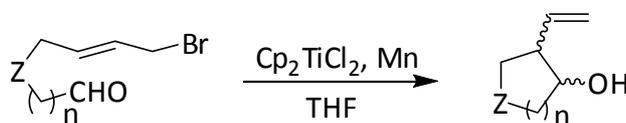
El compuesto **XLVIII** se obtiene a partir del compuesto **XLVII** siguiendo el proceso descrito en el apartado **2.3.9**. Con una mezcla AcOEt/hexano (1/1) eluye el compuesto **XLVII** (1637 mg, 69%) como un aceite incoloro; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 8.3, 2 H) 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 5.69 (m, 1 H), 5.29 (m, 1 H), 4.09 (d, J = 7 Hz, 2 H), 3.81 (d, J = 7.1 Hz, 2 H-*cis*), 3.27 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.09 ppm (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 207.7 (C), 143.7 (C), 136.8 (C), 132.9 (CH), 132.4 (CH), 129.9 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 58.1 (CH_2), 45.9 (CH_2), 43.9 (CH_2), 42.7 (CH_2), 30.5 (CH_3), 21.6 ppm (CH_3); HRMS ES: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS}$ $[\text{M}]^+$: 311.3989; encontrado: 312.1268.

2.3.42. Obtención del compuesto IL.



El compuesto **IL** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **2.3.10**.

3.3- PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES ESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).



Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (2.1 equivalentes) y Mn (8 equivalentes) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución del producto de partida sintetizado (1 equivalente) disuelto en THF (2 ml) desoxigenado. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a t° ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

En los casos en que se realiza la adición lenta del producto, la única diferencia con respecto al procedimiento anterior es que el producto se diluye en 5 ml de THF

desoxigenado. Se cogen con una jeringa desoxigenada, y se añaden lentamente durante 15 minutos. (Siempre bajo atmósfera de Ar).

Si hacemos adición lenta del producto la única diferencia con respecto al procedimiento anterior es que el producto diluido a 5 ml con THF desoxigenado, desde adición desde una jeringa durante 15 min.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento se recogen en los esquemas 114, 115, 117, 121, 122, 126, 127 y 130.

3.4.- PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).



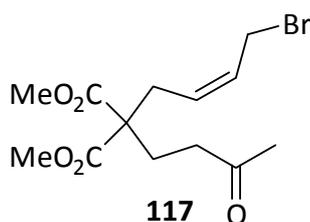
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (0.2 equivalentes)¹⁵⁹ y Mn (8 equivalentes) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, una disolución del producto de partida sintetizado (1 equivalente) y 2,4,6-colidina (8 equivalentes) disueltos en THF (2 ml) desoxigenado se añade al matraz de reacción bajo atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (0.33 ml, 2.564 mmol). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t° ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de NaHSO_4 (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

¹⁵⁹ Cuando la cantidad de Cp_2TiCl_2 es inferior a 10 mg, se añaden 0.4 equivalentes.

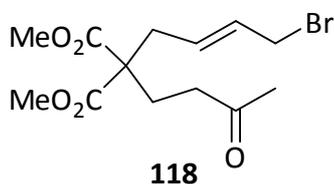
Si hacemos adición lenta del producto la única diferencia con respecto al procedimiento anterior es que el producto diluido a 5 ml con THF desoxigenado, desde adición desde una jeringa durante 15 min.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento se recogen en los esquemas 116, 118, 119, 124 y 125.

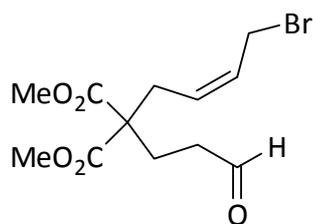
3.5.- DATOS PARA LOS PRODUCTOS DE CROFILACIÓN AISLADOS.



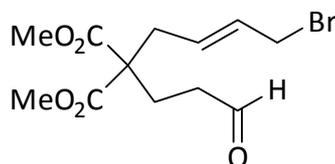
Compuesto 117. se obtuvo como un aceite incoloro (48 mg, 70 %); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.75-5.70 (m, 1 H), 5.39-5.33 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.70 (s, 6 H), 2.65 (d, J = 8 Hz, 2 H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.12 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.11 ppm (s, 3 H). Este compuesto no es lo suficientemente estable como para hacerle ^{13}C RMN ni espectro RMN.



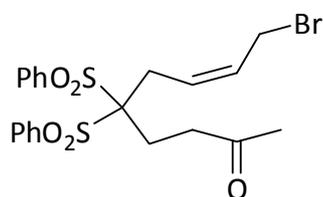
Compuesto 118. se obtuvo como un aceite incoloro (226 mg, 75 %); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.70 (dt, J = 15.0, 5.7 Hz, 1 H), 5.52 (dt, J = 15.0, 5.7 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.70 (s, 6 H), 2.62 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.44 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.11 ppm (t, J = 7.5 Hz, 2 H). Este compuesto no es lo suficientemente estable como para hacerle ^{13}C RMN ni espectro RMN.

**119**

Compuesto 119. se obtuvo como un aceite incoloro (65 %); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.76$ (s, 1 H), 5.79-5.72 (m, 1 H), 5.42-5.37 (m, 1 H), 3.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 6 H), 2.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.21 (t, $J = 8.4$ Hz, 2 H). Este compuesto no es lo suficientemente estable como para hacerle ^{13}C RMN ni espectro RMN.

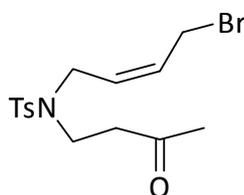
**120**

Compuesto 120. se obtuvo como un aceite incoloro (72 %); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.75$ (s, 1 H), 5.76-5.69 (m, 1 H), 5.57-5.49 (m, 1 H), 3.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.76 (s, 6 H), 2.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.19 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H). Este compuesto no es lo suficientemente estable como para hacerle ^{13}C RMN ni espectro RMN.

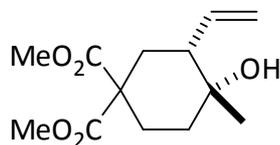
**121**

Compuesto 121. se obtuvo como un aceite incoloro (126 mg, 82%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.01$ (da, $J = 7.5$ Hz, 4 H), 7.72 (ta, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 4 H), 5.86 (m, 1 H), 5.73 (m, 1 H), 3.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 2.98 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2 H), 2.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.50 (ta, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.14 ppm (s, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT): $\delta = 206.1$ (C),

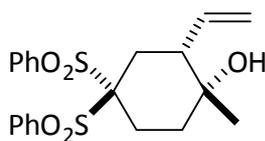
136.7 (C), 135.1 (CH), 131.6 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 126.4 (CH), 89.4 (C), 38.0 (CH₂), 30.2 (CH₃), 28.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 23.8 ppm (CH₂).

**122**

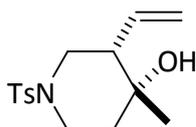
Compuesto 122. se obtuvo como un aceite incoloro (476 mg, 80%); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J* = 8.3, 2 H) 7.24 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 5.78 (m, 1 H-*cis*), 5.32 (m, 1 H), 3.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 3.84 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 3.25 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.07 ppm (s, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 206.8 (C), 143.7 (C), 136.2 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 127.3 (CH), 45.3 (CH₂), 43.6 (CH₂), 42.9 (CH₂), 30.3 (CH₃), 25.5 (CH₂), 21.6 ppm (CH₃).

**125**

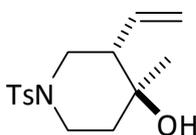
Compuesto 125. se obtuvo como un aceite incoloro ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.91 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.2 Hz, 1 H), 5.21 (dd, *J* = 10.2, 0.9 Hz, 1 H), 5.15 (dd, *J* = 17.1, 0.9 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 2.40-1.98 (m, 5 H), 1.73 (dt, *J* = 14.1, 3.3 Hz, 1 H), 1.54 (td, *J* = 14.1, 4.5 Hz, 1 H), 1.20 ppm (s, 3 H); experiencias NOE-diff.: irradiación de protones, (NOEs observados): H-7, (H₂-8, H₃-9); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃; DEPT): δ = 172.7 (C), 171.8 (C), 137.9 (CH), 117.6 (CH₂), 69.4 (C), 54.9 (C), 52.9 (CH₃), 52.7 (CH₃), 46.7 (CH), 36.3 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.4 (CH₃), 26.6 ppm (CH₂); HRMS ES: *m/z* calcd. para C₁₃H₂₀O₅Na [M+Na]⁺: 279.1202; encontrado: 279.1192. La configuración relativa del producto **125** se estableció en base al NOE-diff. realizado sobre el derivado acetilado **138**.

**134**

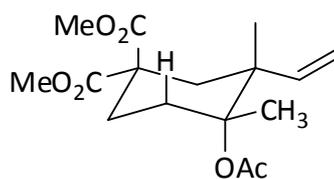
Compuesto 134: se obtuvo como un aceite incoloro, ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.69 (m, 2 H), 7.58 (m, 4 H), 5.80 (m, 1 H), 5.19 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.15 (d, J = 17.4 Hz, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.68 (dt, J = 14.1, 5.1 Hz, 1 H), 2.62 (t, J = 12.8 Hz, 1 H), 2.31 (dt, J = 13.8, 4.5 Hz, 1 H), 2.20 (dd, J = 14.8, 2.1 Hz, 1 H), 2.08 (dt, J = 14.4, 3.2 Hz, 1 H), 1.72 (ddd, J = 8.8, 5, 2 Hz, 1 H), 1.24 ppm (s, 3 H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 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).

**136**

Compuesto 136: se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.83 (m, 1 H), 5.20 (m, 2 H), 3.28 (dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 2.90 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.08 ppm (s, 3 H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 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_3); HRMS FAB: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 318.1139; encontrado: 318.1137.

**137**

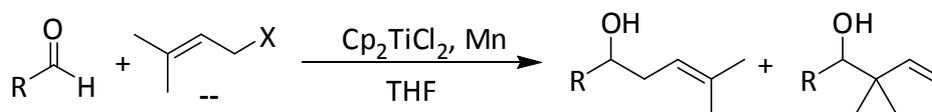
Compuesto 137: se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8 Hz, 2 H), 5.70 (m, 1 H), 5.18 (dd, J = 10.5, 1.3 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 17.4 Hz, 1 H), 3.53 (td, J = 13.4, 2.1 Hz, 1 H), 3.48 (ddd, J = 11.3, 4.3, 1.7 Hz, 1 H), 2.61 (dt, J = 11.8, 3.24 Hz, 1 H), 2.48 (t, J = 11.4 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.26 (ddd, J = 12, 8.5, 4.4 Hz, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.15 ppm (s, 3 H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 143.7 (C), 134.7 (CH), 133.6 (C), 129.9 (CH), 127.8 (CH), 119.4 (CH_2), 116.9 (CH), 68.3 (CH), 49.6 (CH), 46.3 (CH_2), 42.3 (CH_2), 38.6 (CH_2), 28.7 (CH_3), 21.7 ppm (CH_3) (no se observa una señal de carbono); HRMS FAB: m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 318.1139; encontrado: 318.1137.

**138**

Compuesto 138: se obtuvo como un aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.83-5.68 (m, 1 H), 5.22-5.10 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.02 (dt, J = 14.8, 3.2 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.26-2.19 (m, 2 H), 2.15 (dt, J = 11.2, 3.2 Hz, 1 H), 2.03-1.93 (m, 1 H), 1.86-1.77 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.41 ppm (td, J = 14.8, 3.6 Hz, 1 H); experiencias NOE-diff.: protón irradiado, (NOEs observed): H-6 β , (H₃-9, H-2, H-6 α), H₃-9, (H-2, H-6 α , H-6 β), H-6 α , (H-6 β , H₃-9); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 ; DEPT): δ = 172.3 (C), 171.6 (C), 167.3 (C), 137.0 (CH), 118.1 (CH₂), 83.2 (C), 54.4 (C), 52.9 (CH₃), 52.9 (CH₃), 49.2 (CH), 32.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.6 (CH₃), 24.2 ppm (CH₃).

3.- REACCIONES DE PRENILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

3.1- PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES ESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).



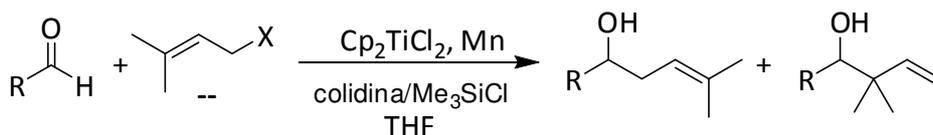
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (320 mg, 1.291 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol) y bromuro de prenilo (**140**) (0.14 ml, 1.602 mmol) o cloruro de prenilo (**141**) (0.13 ml, 1.602 mmol) en THF (2 ml) desoxigenado. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

En los casos en que se realiza la adición lenta del haluro de prenilo y/o del compuesto carbonílico, la única diferencia con respecto al procedimiento anterior es que el/los compuestos que se van a añadir lentamente se diluyen en la cantidad de THF

desoxigenado correspondiente (según la molaridad que deseemos). Se cogen con una jeringa desoxigenada, y se añaden lentamente durante 1 h. (siempre bajo atmósfera de Ar)

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento se recogen en las tablas 10, 11, 12, 13, 16, 17 y 18, y en los esquemas 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 145, 146 y 147.

3.2- PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).



Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (32 mg, 0.129 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol), colidina (0.55 ml, 4.485 mmol) y bromuro de prenilo (**140**) (0.14 ml, 1.602 mmol) ó cloruro de prenilo (**141**) (0.13 ml, 1.602 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (0.33 ml, 2.564 mmol). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t° ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de KHSO_4 (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. En los casos en los que el grupo alcohol del producto de alilación se encuentra en forma de trimetilsilil éter (se comprueba mediante CCF), el residuo obtenido anteriormente se disuelve en MeOH (10 ml) y se agita con KF (481 mg, 8.305 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la reacción se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El

residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

En los casos en que se realiza la adición lenta del haluro de prenilo y/o del compuesto carbonílico, la única diferencia con respecto al procedimiento anterior es que el/los compuestos que se van a añadir lentamente se diluyen en la cantidad de THF desoxigenado correspondiente (según la molaridad que deseemos). Se cogen con una jeringa desoxigenada, y se añaden lentamente durante 1 h. (siempre bajo atmósfera de Ar)

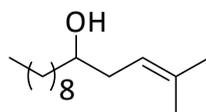
Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento se recogen en las tablas 14 y 15, y en los esquemas 132, 134 y 141.

3.3. ESTUDIO DE LA CINÉTICA DEL PROCESO.

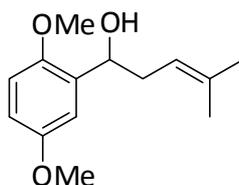
Para obtener información sobre la cinética del proceso se prepararon mezclas equimoleculares de dos sustratos carbonílicos diferentes (0.641 mmol) y se trataron con Cp_2TiCl_2 (320 mg, 1.291 mmol), Mn (282 mg, 5.155 mmol), y bromuro de prenilo (**140**) (0.06 ml, 0.641 mmol), siguiendo el procedimiento detallado en el apartado **3.1**. Los resultados obtenidos se resumen en el esquema 149. Los rendimientos se determinan, bien mediante peso de sustancia pura aislada por cromatografía en columna, o bien mediante integración de señales equivalentes sobre el correspondiente espectro de ^1H RMN de la mezcla.

3.4. DATOS PARA LOS PRODUCTOS DE PRENILACIÓN AISLADOS.

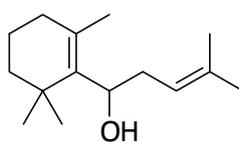
Los datos espectroscópicos de los productos aislados coinciden con los descritos en bibliografía **143**,¹⁶⁰ **149**,¹⁶¹ **147**.¹⁶²

**142**

Compuesto 142: Aceite amarillento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (sa, 16H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

**152**

Compuesto 152: Aceite amarillento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ = 6.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 5.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 4.87 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 2.61 (d, *J* = 5.8 Hz 1 H), 2.42 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.60 ppm (s, 3 H); ¹³C RMN (CDCl₃, 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 (CH₂), 36.3 (CH₂), 25.9 (CH₃), 17.9 ppm (CH₃); HRMS FAB: *m/z* calcd para C₁₄H₂₀O₃Na [M+Na]⁺: 259.1412; encontrado: 259.1407.

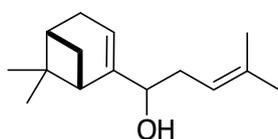
**154**

¹⁶⁰ T. Tsuji, S. Usugi, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2002**, 1, 2-3.

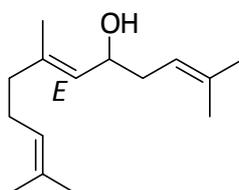
¹⁶¹ C. Gosmini, Y. Rollin, J. Perichon, C. Wakselman, M. Tordeux, L. Marival, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6027-6034

¹⁶² A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7515-7519.

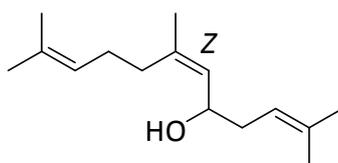
Compuesto 154: Aceite amarillento, IR (película) ν_{\max} 3447 (OH), 2927 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.24 (t, $J = 6.8$, 1H), 4.23 (dd, $J = 10.6$, 3.2 Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 14.7$, 9.4, 5.3 Hz, 1H), 2.14 (da, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 139.6 (s), 134.5 (s), 131.4 (s), 121.9 (d), 71.1 (d), 40.0 (t), 35.8 (t), 34.7 (s), 34.1 (t), 28.7 (q), 28.1 (q), 26.0 (q), 21.2 (q), 19.4 (t), 18.1 (q). HREIMS m/z 205.1958 (calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O} - \text{OH}$ m/z 205.1956). EIMS m/z (int. relat.) 204 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] (23), 189 [$M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$] (33), 148 (100), 133 (80), 107 (78).

**156**

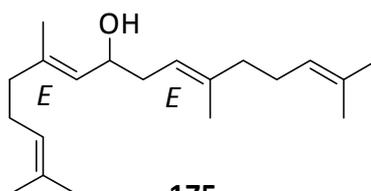
Compuesto 156: Aceite amarillento, ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.43 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 149.9 (s), 134.5 (s), 120.3 (d), 117.7 (d), 74.4 (d), 42.3 (d), 41.1 (d), 37.8 (s), 33.8 (t), 31.9 (t), 31.2 (t), 26.2 (q), 25.9 (q), 21.5 (q), 18.0 (q).

**172**

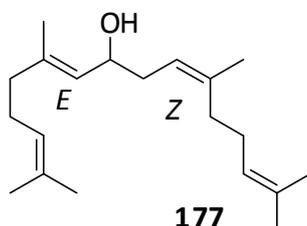
Compuesto 172: Aceite amarillento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.21 (d, $J = 8.5$, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.36 (ddd, $J = 14.1$, 7.6, 1.29 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 145.3 (s), 138.5 (s), 134.9 (s), 127.44 (d), 124.5 (d), 119.9 (d), 68.6 (d), 39.6 (t), 36.6 (t), 26.5 (t), 26.0 (q), 25.8 (q), 18.1 (q), 17.8 (q), 16.7 (q).

**173**

Compuesto 173: Aceite amarillento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.21 (d, $J = 8.9$, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.36 (ddd, $J = 13.5$, 7.4, 1.35 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (m, 5H), 1.71 (s, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.7 (s), 134.6 (s), 132.2 (s), 128.5 (d), 124.0 (d), 120.0 (d), 68.0 (d), 36.4 (t), 32.4 (t), 26.6 (t), 25.9 (q), 25.7 (q), 23.4 (q), 18.0 (q), 17.7 (q).

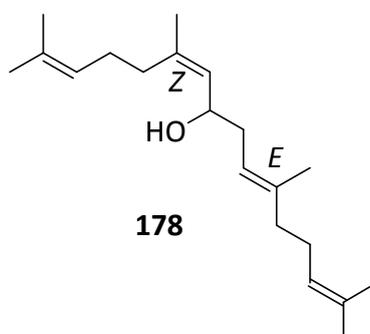
**175**

Compuesto 175: Aceite amarillento. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.19 (d, $J = 8.5$, 1H), 5.07 (m, 3H), 4.35 (qa, $J = 7.02$ Hz, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.07 (m, 8H), 1.68 (s, 12H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.5 (s), 138.3 (s), 131.6 (s), 127.4 (d), 124.3 (d), 124.1 (d), 119.8 (d), 68.5 (d), 39.9 (t), 39.6 (t), 36.5 (t), 26.6 (t), 26.5 (t), 25.7 (q), 17.7 (q), 16.7 (q), 16.3 (q).

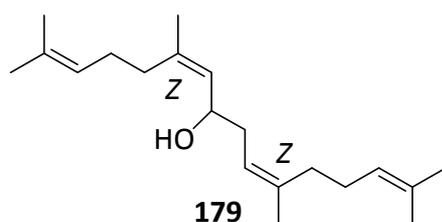
**177**

Compuesto 177: Aceite amarillento. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.21 (d, $J = 8.7$, 1H), 5.11 (m, 3H), 4.32 (qa, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.07 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.57 (s, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.5 (s), 138.3 (s), 131.8 (s),

131.6 (s), 127.5 (d), 124.1 (d), 124.0 (d), 120.6 (d), 68.6 (d), 39.6 (t), 36.3 (t), 32.1 (t), 26.6 (t), 26.4 (t), 23.6 (q), 17.7 (q), 17.6 (q), 16.7 (q).



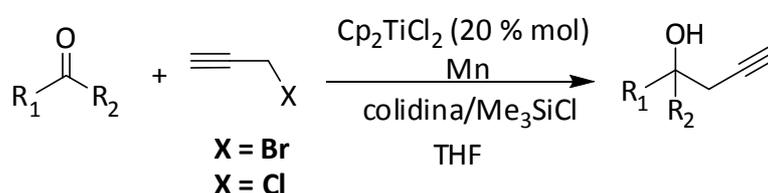
Compuesto 178: Aceite amarillento. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.21 (d,d $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.10 (m, 3H), 4.32 (d,d,d, $J = 16.1, 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.08 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.7 (s), 138.5 (s), 132.3 (s), 131.6 (s), 128.4 (d), 124.3 (d), 124.1 (d), 119.9 (d), 68.0 (d), 39.9 (t), 36.4 (t), 32.5 (t), 26.7 (t), 26.6 (q), 25.7 (q), 25.7 (q), 23.4 (q), 17.7 (q), 16.3 (q).



Compuesto 179: Aceite amarillento. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.21 (d $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.12 (m, 3H), 4.32 (d,d,d, $J = 14.5, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.09 (m, 8H), 1.72 (s, 6H), 1.71 (s, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.8 (s), 138.5 (s), 132.4 (s), 131.8 (s), 128.6 (d), 124.2 (d), 124.0 (d), 120.6 (d), 68.1 (d), 36.2 (t), 32.4 (t), 32.1 (t), 26.7 (t), 26.6 (t), 25.8 (q), 23.6 (q), 23.4 (q), 17.7 (q).

4.- REACCIONES DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBÓNICOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

4.1- PROCEDIMIENTO GENERAL EMPLEANDO PROPORCIONES SUBESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).



Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (32 mg, 0.129 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol), colidina (0.55 ml, 4.485 mmol) y bromuro de propargilo (**193**) (0.18 ml, 1.602 mmol) ó cloruro de propargilo (**194**) (0.27 ml, 1.602 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me_3SiCl (0.33 ml, 2.564 mmol). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de NaHSO_4 (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. En los casos en los que el grupo alcohol del producto de alilación se encuentra en forma de trimetilsilil éter (se comprueba mediante CCF), el residuo obtenido anteriormente se disuelve en MeOH (10 ml) y se agita con KF (481 mg, 8.305 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la reacción se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El

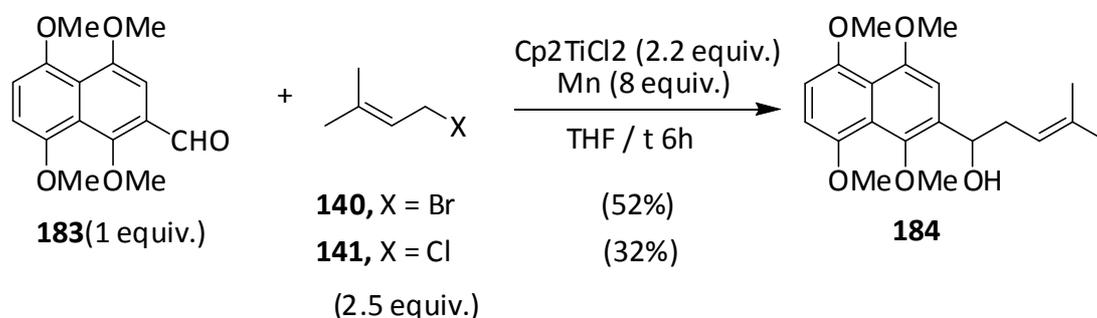
residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento se recogen en los esquemas 157, 159 y 160, y en las tablas 19 y 20.

5.-SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.

5.1. SINTESIS DE SHILKALKINA.

El alcohol **184** se obtuvo utilizando el procedimiento descrito en el apartado 3.1., y el descrito en el apartado 3.2., con la adición lenta del compuesto carbonílico y el haluro al mismo tiempo.



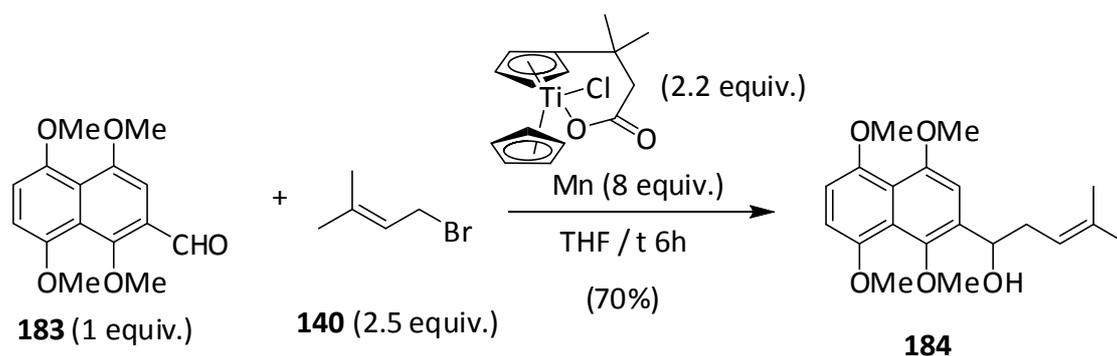
Esquema i- Obtención del producto **184** utilizando proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl_2 y con adición rápida del compuesto carbonílico y el haluro al mismo tiempo.

Tabla I- Rendimientos de reacción en función del método y condiciones empleados:

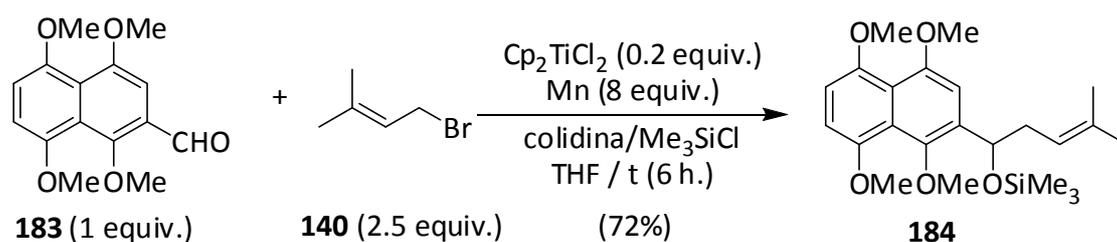
| Método | Haluro | Condiciones de reacción | Rendimiento del producto - --- |
|--------|--------|---|-----------------------------------|
| A | Br | Adición rápida de los dos al mismo tiempo. Tiempo de reacción: 6 horas | (52%) |
| A | Cl | Adición rápida de los dos al mismo tiempo. Tiempo de reacción: 6 horas | (32%) |
| A | Br | Adición lenta del bromuro. | (15%) |

| | | | |
|-----------------------------------|----|--|-------|
| <i>Tiempo de reacción: 6 hora</i> | | | |
| A | Br | Adición rápida de los dos al mismo tiempo. 1.2 equiv. de Ti. Tiempo de reacción: 6 horas | (29%) |
| A | Cl | Adición lenta de los dos al mismo tiempo. Tiempo de reacción: 6 hora | (32%) |
| A | Br | Adición lenta de los dos al mismo tiempo. Tiempo de reacción: 6 hora | (28%) |

Método A es el descrito en el apartado 3.1.



Esquema ii- Obtención del producto **184** utilizando proporciones estequiométricas del compuesto de Gansäuer y con adición rápida del compuesto carbonílico y el haluro al mismo tiempo.



Esquema iii.- Obtención del producto **184** utilizando proporciones subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 y con adición rápida del compuesto carbonílico y el haluro al mismo tiempo.

Tabla II.- Rendimientos de reacción en función del método y condiciones empleados:

| Método | Haluro | Condiciones de reacción | Rendimiento del producto - --- |
|--------|--------|---|-----------------------------------|
| B | Br | Adición rápida de los dos al mismo tiempo. Tiempo de reacción: 6 horas | (72%) |
| B | Br | Adición lenta de los dos al mismo tiempo. Tiempo de reacción: 6 hora | (75%) ^a |
| B | Br | Adición lenta de los dos al mismo tiempo. Tiempo de reacción: 6 hora | (43%) |

Método B es el descrito en el apartado 3.2. ^a producto diluido

La acetilación del producto **184** se hizo siguiendo el proceso descrito por Sakamoto.¹³⁹

5.2.- SÍNTESIS DE 2-HIDROXIESCUALENO

El alcohol (**189**) se obtuvo siendo el proceso descrito en el apartado 3.1.

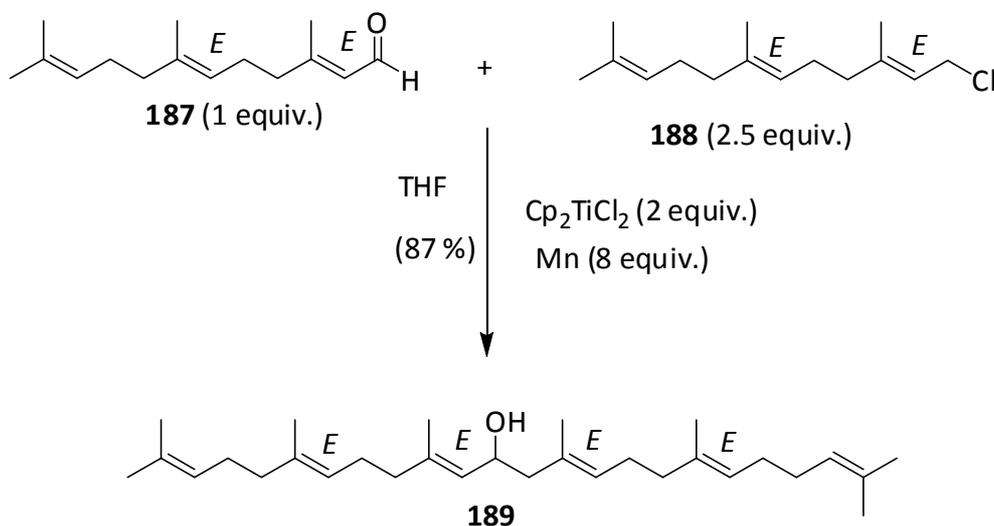


Tabla III.- Rendimientos de reacción en función del método y condiciones empleados:

| Método | Condiciones de reacción | Rendimiento del producto -- |
|--------|---|-----------------------------|
| A | Adición rápida de los dos al mismo tiempo. Tiempo de reacción: 6 horas | (87%) |
| B | Adición rápida de los dos al mismo tiempo. Tiempo de reacción: 6 horas | (76%) |
| B | Adición rápida de los dos al mismo tiempo. | (37%) |

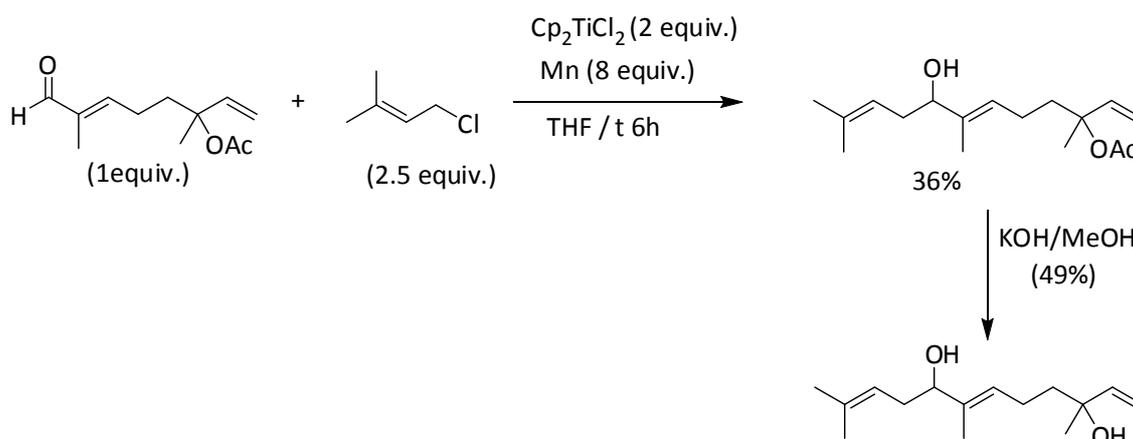
| | | |
|---|--|-------|
| | <i>Tiempo de reacción: 1 hora</i> | |
| B | <i>Adición lenta de los dos al mismo tiempo.</i> | (67%) |
| | <i>Tiempo de reacción: 6 horas</i> | |
| B | <i>Adición lenta de los dos al mismo tiempo.</i> | (43%) |
| | <i>Tiempo de reacción: 1 hora</i> | |

Método A es el descrito en el apartado 1.3.C.1; Método B es el descrito en el apartado 1.3.C.2.

El producto **189** se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en bibliografía.¹³⁷

5.3.- SÍNTESIS DE HEDYCHIOL A.

El alcohol **192** se obtuvo por adición de cloruro de prenilo (**141**) sobre el aldehído **190** siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 3.1., con la adición rápida del aldehído y el cloruro al mismo tiempo.



El aldehído **190** se obtuvo a partir de acetato de linalilo, por oxidación alílica con SeO_2 .

A una disolución del producto en CH_2Cl_2 (20 ml) y el acetato de linalilo (500 mg, 2.732 mmol) le añadimos el SeO_2 (303 mg, 2,732 mmol). Agitamos la reacción durante 24h. Transcurrido ese tiempo, la reacción se diluye con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lava con salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, eluyendo con AcOEt /hexano (2:8) el producto esperado **190** (110 mg, 20 %).

El producto **192** se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en bibliografía.¹³⁸

[Escribir texto]

Capítulo II.

REACCIONES TIPO REFORMATSKY PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III}

[Escribir texto]

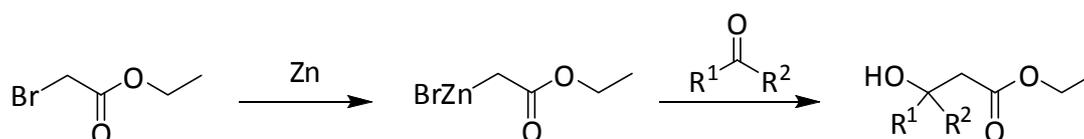
[Escribir texto]

Capítulo II.

ANTECEDENTES

[Escribir texto]

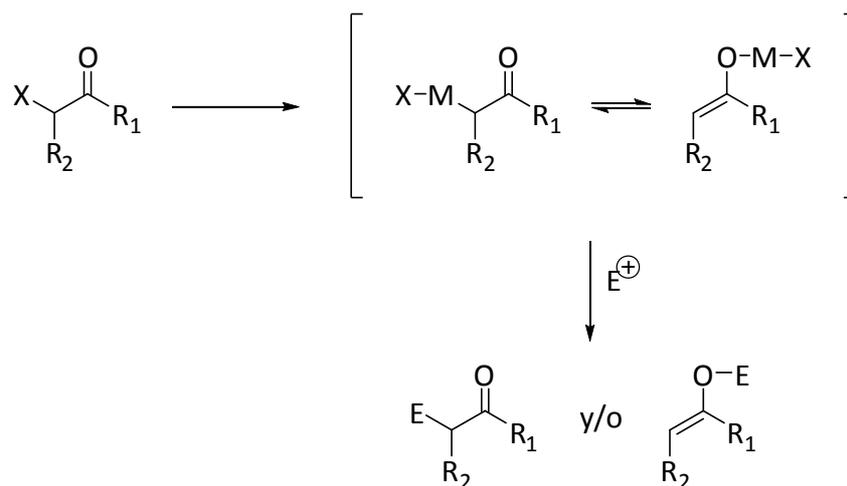
En 1887 Sergei N. Reformatsky llevó a cabo el acoplamiento entre α -haloacetatos de etilo y aldehídos o cetonas promovido por Zn, una reacción que permite formar un nuevo enlace C-C en un solo paso y que se conoce actualmente como la reacción de Reformatsky.^{ref1artículo}



Esquema 161.- Reacción publicada por Reformatsky en 1887.

La reacción de Reformatsky, tal como fue desarrollada originalmente presenta una serie de inconvenientes principalmente derivados de que se lleva a cabo en fase heterogénea (al igual que ocurría con la reacción de Barbier). Presenta problemas a causa de la activación de la superficie del metal y a la hora de realizar estudios mecanísticos y/o la versión enantioselectiva de la reacción. Estos problemas han hecho que durante mucho tiempo la reacción de Reformatsky haya permanecido relativamente poco utilizada. Pero en los últimos años ha vuelto a surgir el interés por esta reacción, ya que se ha logrado sustituir el Zn por otros metales en diversos estados de oxidación que permiten llevar a cabo la reacción en fase homogénea (solucionando los problemas anteriormente mencionados) y permitiendo obtener una mejor control de la reacción.

Actualmente se considera como reacción tipo Reformatsky aquellas reacciones que transcurren mediante la inserción de un metal en un enlace carbono-halógeno activado por un grupo carbonílico (o derivado carbonilo) vecinal, seguido del acoplamiento de este enolato con un aldehído, cetona o cualquier otro electrófilo.

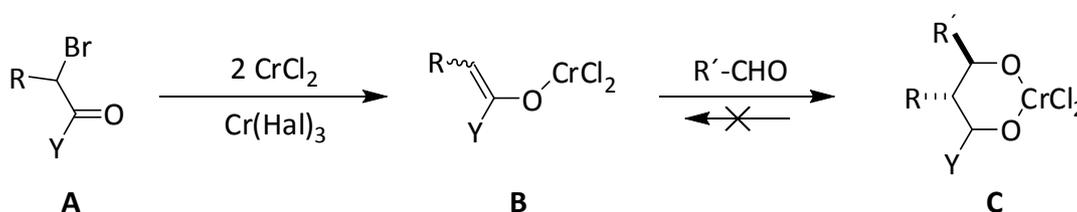


Esquema 162.- Esquema general de la reacción de Reformatsky

Una de las principales ventajas de la reacción de Reformatsky es que transcurre bajo condiciones neutras, a diferencia de otras reacciones de condensación, como la condensación aldólica, en las cuales generalmente necesitamos utilizar una base para generar el enolato o un ácido para activar el nucleófilo.

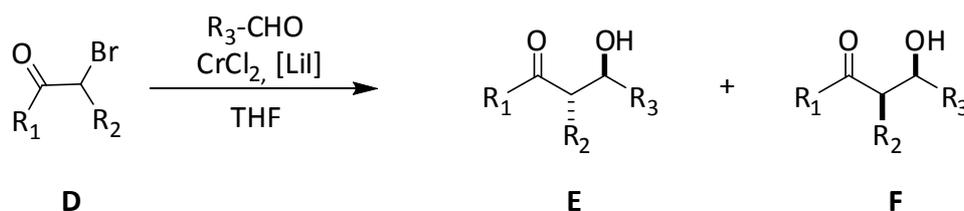
A.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY MEDIADAS POR Cr.¹⁶³

Las α -halocetonas, los α -halogenoésteres y los α -halogenonitrilos y en general otros sustratos tipo Reformatsky como **A**, reaccionan con sales de Cr(II), generalmente dicloruro de cromo, para dar los intermedios **B** y **C** que en presencia de un compuesto carbonílico dan lugar a los compuestos **D** y **E** con una alta regioselectividad hacia el producto de condensación¹⁶⁴ (ver esquema 163).



¹⁶³ Review sobre Cr(II) y Cr(III) en síntesis orgánica, incluyendo la Reacción tipo Reformatsky mediada por Cr, véase: a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045. b) Wessjohann, L.A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, *1*, 1-36.

¹⁶⁴ a) Wessjohann, L. A.; Wild, H. *Synthesis* **1997**, 512-514. b) Wessjohann, L. A.; Wild, H. *Synlett* **1997**, *6*, 731-733.



Esquema 163.-

La reacción generalmente se realiza a temperatura ambiente en THF, DMF o acetonitrilo, y los derivados halogenados más reactivos son la α -halo cetonas. Los haluros de alquilo, alqueno y arilo no son sustratos adecuados. Los aldehídos son los electrófilos que dan mejores resultados. Otros electrófilos como los nitrilos, ésteres, amidas, iminas, imidas y sulfoxidos no reaccionan.

La reacción presenta una importante diastereoselectividad hacia el producto *syn* (F) cuando se utilizan aldehídos como electrófilo.^{164,165} Pero si utilizamos auxiliares quirales podemos obtener el compuesto *anti* (E).¹⁶⁶

Si añadimos LiI y utilizamos como disolvente acetonitrilo en lugar de THF, se consigue aumentar el rendimiento de la reacción hasta aproximadamente un 90%.^{poner ref del revw,167}

B.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY MEDIADA POR Sm.

Debido a su marcado carácter oxofílico este lantánido divalente juega un papel importante en el paso de reducción, dando lugar a la formación de productos con una alta diastereoselectividad.¹⁶⁸

¹⁶⁷ a) Wessjohann, L. A.; Wild, H. *Synthesis* **1997**, 512–514. b) Wessjohann, L. A.; Wild, H. *Synlett* **1997**, 6, 731–733.

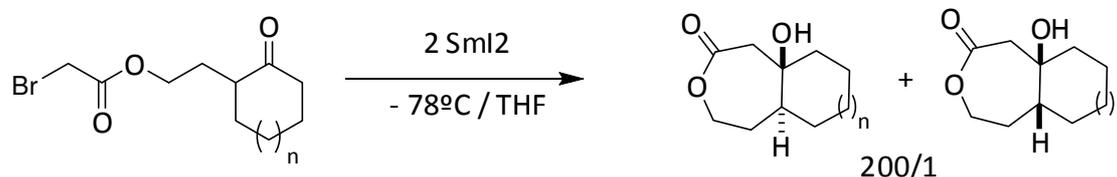
¹⁶⁵ a) Buse, C. T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1685. b) Mainz, J.; Arrieta, A.; Lopez, X.; Ugalde, J. M.; Cossio, F. P.; Lecea, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6111–6114. c) Wessjohann, L. A.; Wild, H. *Synlett* **1997**, 731.

¹⁶⁶ Gabriel, T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1363–1366. b) Gabriel, T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4387–4388.

¹⁶⁷ Wessjohann, L. A.; Gabriel, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3772–3774.

¹⁶⁸ Park, H. S.; Lee, I. S.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1673–1674. b) Fukuzawa, S.; Mutoh, K.; Tsuchimoto, T.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5400–5405.

El SmI_2 se ha utilizado ampliamente y de forma efectiva en reacciones tipo Reformatsky intramoleculares obteniendo carbociclos de tamaño medio-grande, con gran estereoselectividad.¹⁶⁹



Esquema 164.- Reacción intramolecular tipo Reformatsky promovida por SmI_2 .

El SmI_2 o el Sm metálico puede utilizarse en combinación con otros metales, proporcionando β -hidroxicetonas con buenos rendimientos. Algunos de estos metales son Cd(II) ¹⁷⁰ y el Bi(III) .¹⁷¹

El SmI_2 también se ha utilizado para catalizar las reacciones tipo Reformatsky de α -halocetona, α -haloésteres, α -halonitrilos y α -halofosfonatos con compuestos carbonílicos, obteniendo muy buenos resultados.¹⁷²

C.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY MEDIADA POR In.

La utilización del In en las reacciones tipo Reformatsky ha supuesto un gran avance puesto que los organoindios no son reducidos por los grupos hidroxilo, por lo que la reacción puede llevarse a cabo en medio acuoso.¹⁷³ Y además, cuando tenemos una mezcla de aldehído y cetona en el medio, la reacción evoluciona de forma quimioselectiva con adición exclusiva al aldehído.¹⁷⁴

La reacción de Reformatsky de aldehídos y cetonas con α -bromoésteres en presencia de In proporciona los β -hidroxiésteres con muy buenos rendimientos y bajo

¹⁶⁹ Molander, G. A.; Etter, J. B.; Harring, L. S.; Thorel, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8036–8045.

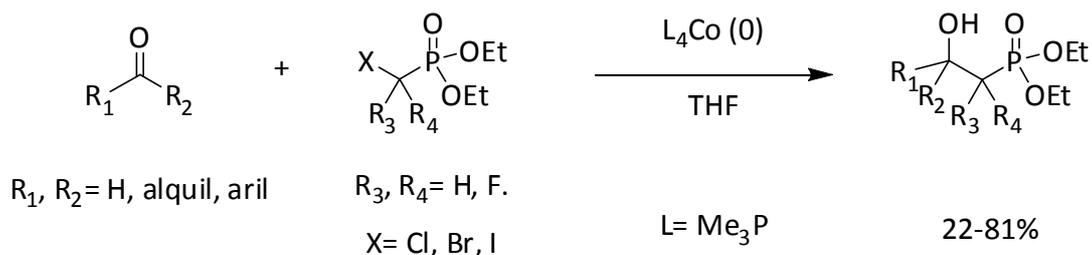
¹⁷⁰ Xu, X. L.; Lu, P.; Zhang, Y.-M. *Chin. Chem. Lett.* **1999**, *10*, 729–730.

¹⁷¹ Zhang, J.-M.; Zhang, Y.-M. *Chin. J. Chem.* **2002**, *20*, 111–113.

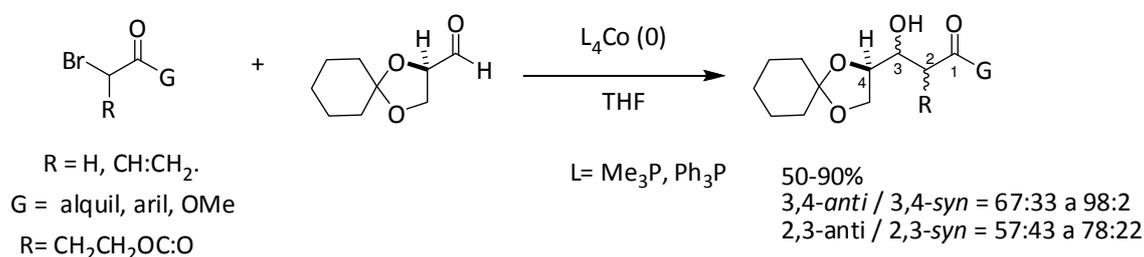
¹⁷² Orsini, F.; Lucci, E. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1909–1911.

¹⁷³ Chung, W. J.; Higashiya, S.; Welch, J. T. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 343–347.

¹⁷⁴ Bang, K.; Lee, K.; Park, Y. K.; Lee, P. H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1272–1276.



Esquema 166.- Reacción tipo Reformatsky entre α -halofosfonatos y grupos carbonilo mediada por Co.



Esquema 167.- Reacción tipo Reformatsky entre α -halocarbonilos y 2,3-O-ciclohexiliden-D-gliceraldehido mediada por Co.

Esta reacción puede llevarse a cabo de forma estereoespecífica si utilizamos auxiliares quirales.¹⁷⁹

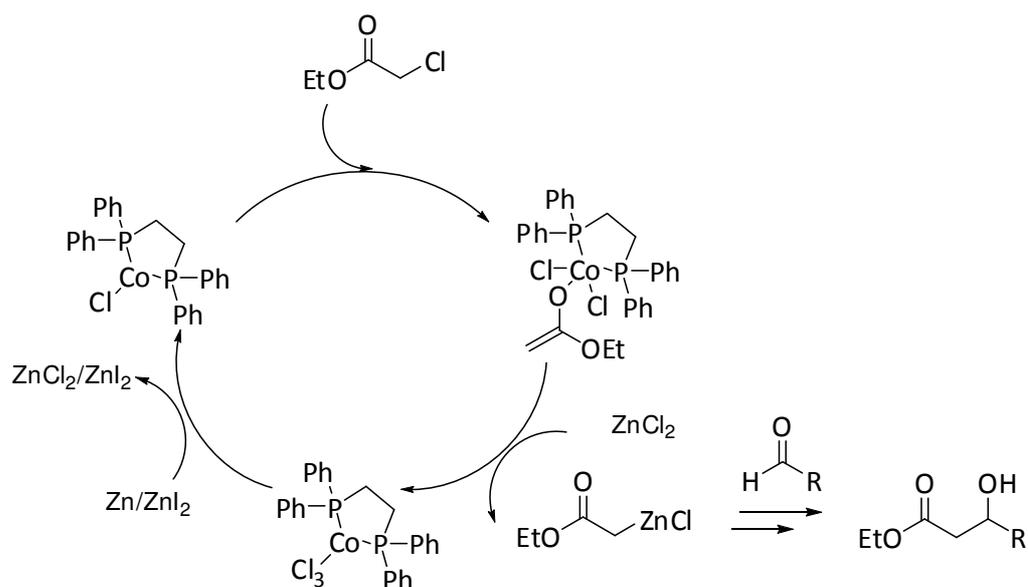
Recientemente el grupo de Trombini ha desarrollado una reacción tipo Reformatsky catalizada por CoCl_2 y dppe,¹⁸⁰ que permite obtener de forma eficiente el β -hidroxiéster resultante de la adición de un α -cloroéster sobre un compuesto carbonílico. El ciclo catalítico propuesto para esta reacción es el que aparece en el

¹⁷⁹ a) Pettit, G. R.; Grealish, M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8640–8642. b) Duffield, J. J.; Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 472–479.

¹⁸⁰ Lombardo, M.; Gualandi, A.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 465–468.

esquema

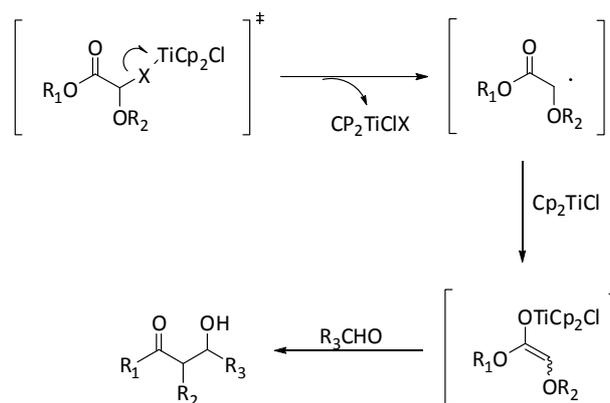
168.



Esquema 168.- Ciclo catalítico propuesto por el grupo de Trombini.

E.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY MEDIADA POR TITANOCENO (III).

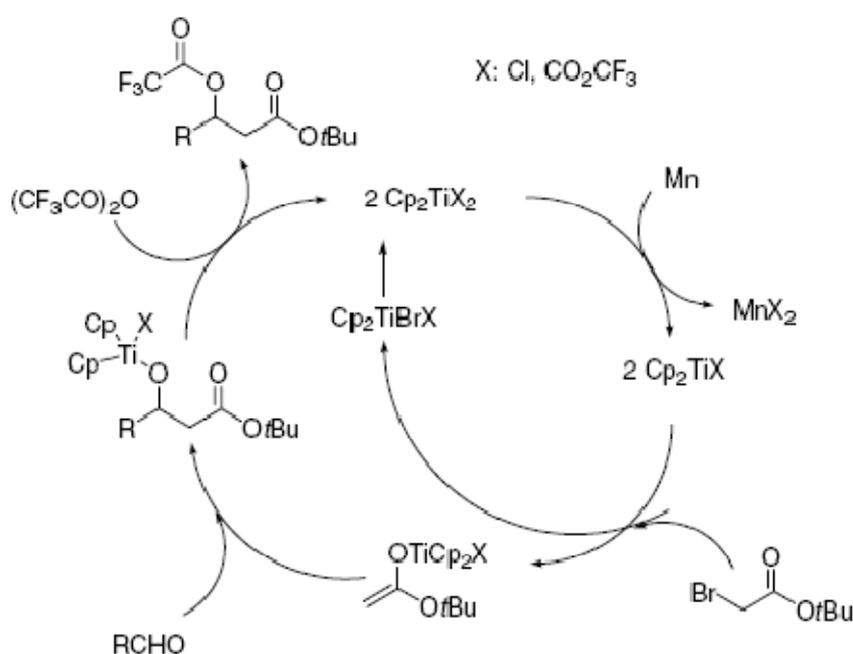
Little y colaboradores introdujeron el uso de Cp₂TiCl en reacciones tipo Reformatsky, utilizándolo para promover el acoplamiento entre α-haloésteres y aldehídos. Esta reacción transcurre a T^a ambiente bajo condiciones de reacción suaves, proporcionando β-hidroxiésteres con buenos rendimientos (78-95%). El problema que presenta este método es que necesita cantidades estequiométricas del complejo de Ti.



Esquema 169.- Mecanismo de reacción tipo Reformatsky promovida por Cp₂TiCl.

Como ya hemos visto en el apartado anterior, el Cp_2TiCl se caracteriza por ser un reactivo de transferencia monoeléctrica que permite llevar a cabo la reacción en condiciones suaves y homogéneas, y que se sintetiza in situ por agitación del complejo comercial Cp_2TiCl_2 con Mn o Zn (polvo) en THF.⁹ ES MI ref 9.

Recientemente el grupo de Cozzi ha desarrollado una versión catalítica del proceso utilizando $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ como regenerador de titanoceno, obteniendo los β -hidroxi ésteres con rendimientos moderados. El ciclo catalítico que proponen para esta reacción es el que aparece en el esquema 170.



Esquema 170.- Ciclo catalítico propuesto por el grupo de Cozzi para las reacciones tipo Reformatsky catalizadas por Cp_2TiCl .

Capítulo II.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Nosotros vamos a emplear la reacción de Reformatsky entre α -halocetonas y aldehídos, llegando así a β -hidroxicetonas, productos de gran interés en síntesis orgánica.

Antes de entrar a estudiar la reacción se debe prestar atención a la obtención del complejo de titanoceno (III). Como ya hemos visto anteriormente el complejo de titanoceno(III) (Cp_2TiCl), se puede obtener in situ mediante reducción monoelectrónica del precursor Cp_2TiCl_2 con un metal de transición, normalmente polvo de Mn o Zn..



Esquema 171.- Generación de titanoceno (III) a partir de titanoceno (IV).

El Zn, es capaz de promover procesos tipo Reformatsky, por lo que pueden competir con el Ti (III) para dar lugar al mismo producto.^{181,182,183} Frente al Zn, el Mn no promueve la reacción de Reformatsky,^{184, 185, 184} por lo tanto elegimos el Mn como reductor del Cp_2TiCl_2 .

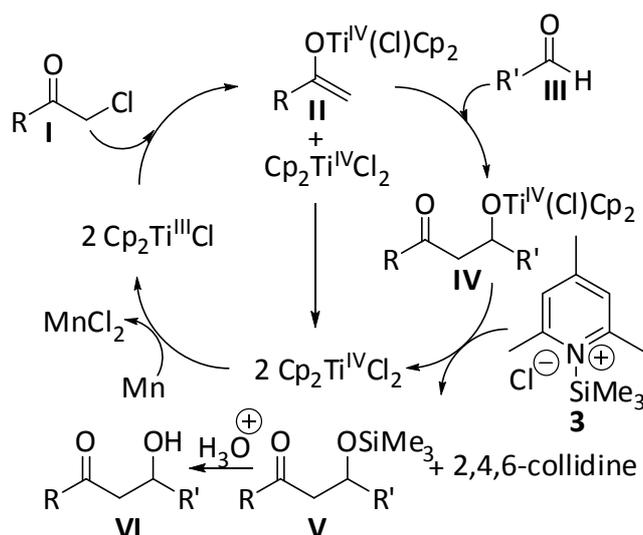
Basándonos en nuestra experiencia anterior con las reacciones catalizadas por titanoceno (III), planteamos una hipótesis de trabajo, que se presenta en el esquema 172:

¹⁸¹ Parrish, J. D.; Shelton, D. R.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3615-3617.

¹⁸² Sgreccia, L.; Bandini, M.; Morganti, S.; Quintavalla, A.; Umani-Ronchi, A.; Cozzi, P. G. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3191-3197.

¹⁸³ Se cree que tanto el Cp_2TiCl como el Zn desempeñan un papel importante en las reacciones tipo Reformatsky promovidas por Zn/ Cp_2TiCl_2 ; 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.

¹⁸⁴ De hecho tras agitar durante 6 horas una mezcla de decanal (**4**) con cloroacetona (**217**) (2 equiv.) Mn (8 equiv.), 2,4,6-collidine (8 equiv.), y Me_3SiCl (4 equiv) en ausencia de Ti, se recuperó un 81% de **4** inalterado, y sólo se observaron trazas del producto de acoplamiento **218**.

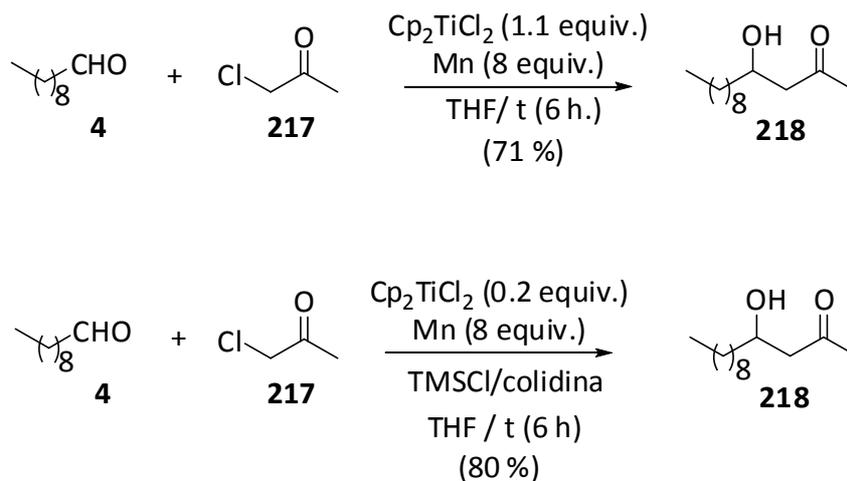


Esquema 172.- Ciclo propuesto para el acoplamiento tipo Reformatsky entre α -halocetonas y aldehídos, catalizado por Cp_2TiCl .

Según nuestra hipótesis la α -halocetona I reacciona con 2 equivalentes de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, para formar el enolato de titanio(IV) II, liberando 1 equivalente de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$. El enolato II reacciona con un aldehído (III) para formar el compuesto IV. El agente regenerador de titanoceno 3, derivado de la combinación de Me_3SiCl y 2,4,6-colidina desarrollada en nuestro laboratorio,^{ref mi 10} regenera $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ a partir del intermedio IV, liberando al mismo tiempo el O-silil derivado V, que tras un procesado ácido libera la β -hidroxi cetona VI. Finalmente el Mn presente en el medio reduce el $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ a $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ cerrando el ciclo catalítico.

1.- REACCIONES TIPO REFORMATSKY PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR Ti^{III} .

En primer lugar comprobamos que la reacción funcionaba tanto utilizando cantidades estequiométricas del complejo de Ti, como subestequiométricas. Para ello ensayamos la reacción de adición de cloroacetona (**217**) sobre decanal (**4**), trabajando en condiciones estequiométricas y catalíticas de reacción. Los resultados obtenidos se presentan en el esquema 173.

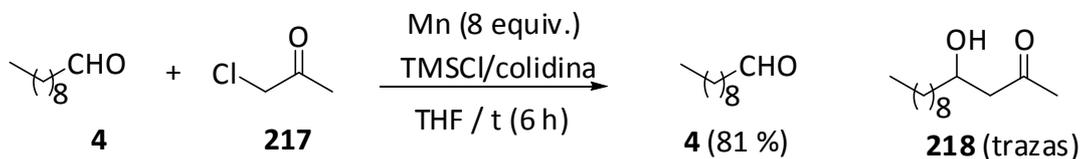


Esquema 173.- Acoplamiento entre cloroacetona (**217**) y decanal (**4**) promovido y catalizado por titanoceno (III).

Como podemos observar en el esquema 173 en ambos casos obtenemos la 4-hidroxitridecan-2-ona (**218**) y no se observa formación del producto de crotonización, gracias a las suaves condiciones de reacción empleadas. Cuando comprobamos que la reacción transcurría bien tanto cuando utilizamos cantidades subestequiométricas del complejo de Ti como cuando utilizamos cantidades estequiométricas, nos decidimos por el método catalítico que es más conveniente desde el punto de vista de la economía de átomos.

Posteriormente se realizó una experiencia control en ausencia de Ti, para asegurarnos que en las condiciones de reacción utilizadas, el Ti es el responsable del acoplamiento. Para ello se llevó a cabo una reacción con: decanal (**4**) (1 equiv.), cloroacetona (**217**) (2 equiv.), Mn (8 equiv.), 2,4,6-colidina (8 equiv.) y TMSCl (4 equiv.) en THF. Dejamos la

mezcla reacción agitando durante 6 horas y al cabo de ese tiempo recuperamos un 81 % del decanal de partida y sólo trazas del producto **218**.



Esquema 174.- Acoplamiento entre cloroacetona (**217**) y decanal (**4**) en ausencia de Ti.

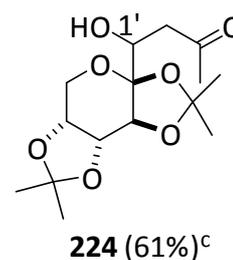
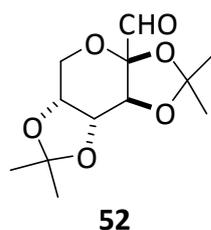
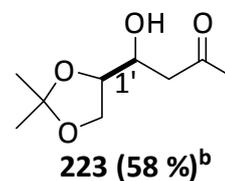
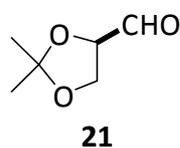
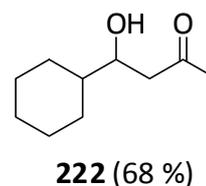
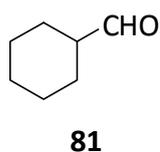
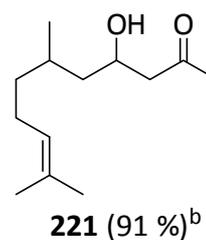
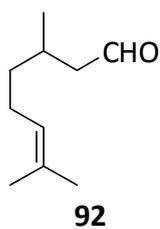
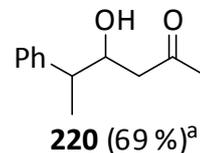
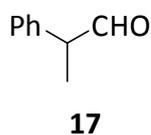
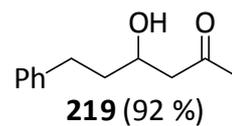
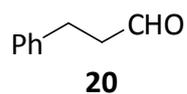
Si comparamos el resultado obtenido en ausencia de Ti con el obtenido para la misma reacción en presencia de Ti (ver esquema 173), podemos afirmar que bajo nuestras condiciones, la reacción tipo Reformatsky promovida por Mn/Me₃SiCl es mucho más lenta que la catalizada por Ti.

Una vez establecidas las condiciones de reacción y comprobado que los resultados obtenidos verifican la hipótesis mecanística propuesta, decidimos ensayar esta misma reacción con diferentes aldehídos. Para ello inicialmente seleccionamos una serie de aldehídos alifáticos con diferentes características (**17**, **20**, **21**, **52**, **81** y **92**). Aplicamos las mismas condiciones de reacción catalíticas que en el caso del decanal: cloroacetona (**217**) (2 equiv.), Cp₂TiCl₂ (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.), 2,4,6-colidina (8 equiv.) y Me₃SiCl (4 equiv.) en THF a T^a ambiente. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla ...:

Tabla 21.- Acoplamiento entre cloroacetona (**217**) y aldehídos alifáticos (**17**, **20**, **21**, **52**, **81**, y **92**) catalizado por titanoceno (III).

Aldehído

Producto (rendimiento)



^a Mezcla de diastereoisómeros 4*R**,5*R** y 4*S**,5*R** en proporción 7/3. ^b 1/1 mezcla de estereoisómeros. ^c Mezcla de epímeros 1'*R* y 1'*S* en proporción 9/1.

Como podemos apreciar en la tabla 21, en todos los casos obtuvimos las β-hidroxicetonas deseadas (**219**, **220**, **221**, **222**, **223** y **224**), con rendimientos que van desde un moderado 58% a un excelente 92%.

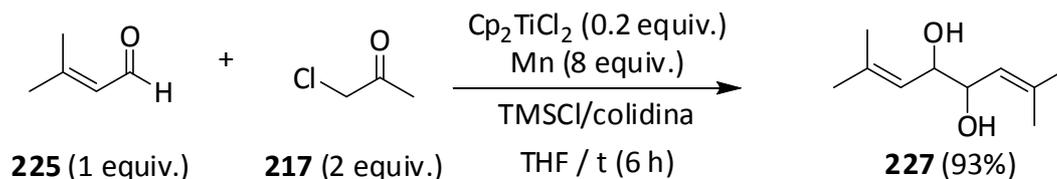
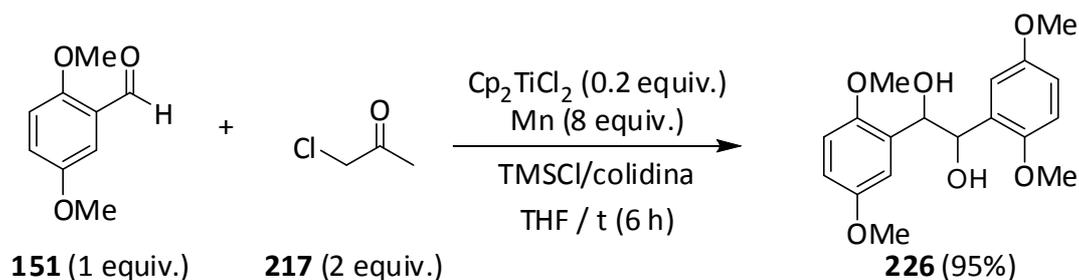
Podemos observar que en el caso de aldehídos alifáticos poco impedidos estéricamente obtenemos resultados muy buenos (del orden del 90%), como ocurre en los casos de los aldehídos **4**, **20** y **92**. Sin embargo cuando trabajamos con aldehídos que presentan un mayor impedimento estérico, a medida que aumenta este impedimento va disminuyendo el rendimiento de la reacción, como podemos apreciar en el caso del 2,3,O-isopropiliden-D-gliceraldehído (**224**).

Para obtener información sobre la estereoquímica de la reacción seleccionamos aldehídos que poseen estereocentros en C-2 (**17**, **21** y **52**) y en C-3 (**92**). Cuando realizamos la reacción entre cloroacetona (**217**) y 2-metilfenilacetaldehído (**17**), el obtuvimos el producto **220** como una mezcla de los productos de adición Cram/anti-Cram en proporciones 7/3,¹⁸⁵ con estereoselectividad moderada. Además, cuando se realizó la reacción con 2,3:4,5-di-O-isopropiliden-β-D-hex-2-ulo-arabinopiranososa (**52**) obtuvimos una mezcla 1'R y 1'S en proporciones 9/1.¹⁸⁵ Sin embargo al realizar la misma reacción con **92** (que posee el estereocentro más alejado que en los anteriores casos) y el compuesto **21** no observamos estereoselección alguna, pues en ambos casos obtuvimos una mezcla 1/1 de estereoisómeros.

Todos los resultados obtenidos concuerdan con la hipótesis mecanística propuesta en el esquema 172.

Una vez comprobados los resultados obtenidos con aldehídos alifáticos decidimos aplicar el método a aldehídos aromáticos y α,β-insaturados. Para ello seleccionamos 2,5-dimetoxibenzaldehído (**151**) y senecialdehído (**225**). Como se sabe, estos aldehídos son propensos a pinacolizar en presencia de Cp₂TiCl.^{ref16} artículo ya está puesta antes Para evitar la pinacolización realizamos la adición lenta de los dos compuestos simultáneamente diluidos en THF. Pero en ningún momento obtuvimos la β-hidroxicetona deseada, tan solo obtuvimos el producto de pinacolización. Los ensayos realizados se pueden ver en el esquema 175:

¹⁸⁵ La estereoquímica se asignó por comparación de los datos de RMN obtenidos con los de los productos ya descritos. Para el producto **220**: a) Heathcock, C. H.; Flippin, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1667-1668. For product **22** see: (b) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Mota, A.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2749-2754.

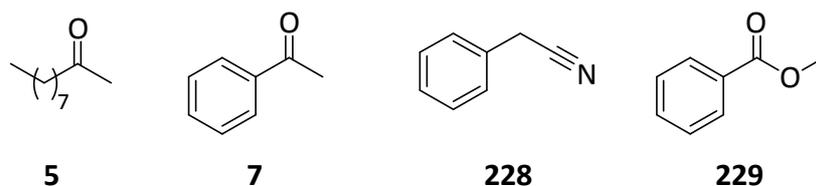


Esquema 175.- Intento de acoplamiento entre cloroacetona (**217**), un aldehído aromático (**151**) y un aldehído α,β -insaturado (**225**).

2.- ESTUDIO DEL ÁMBITO DE APLICACIÓN Y LIMITACIONES DE LA REACCIÓN.

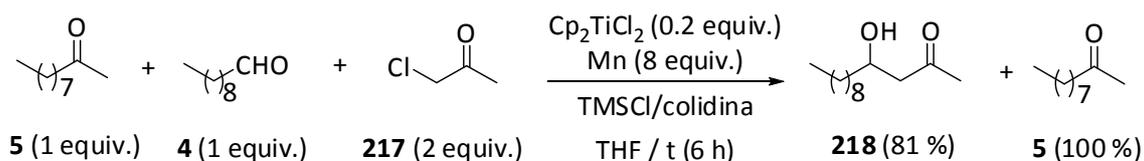
Una vez comprobado que la reacción funciona bien con aldehídos alifáticos y no con aldehídos aromáticos ni α,β -insaturados, se amplió el estudio para conocer el ámbito de aplicación de la reacción y sus limitaciones.

Para comenzar se comprobó si la reacción tenía lugar con compuestos carbonílicos que no fuesen aldehídos. Para ello seleccionamos cetonas (2-decanona (**5**) y acetofenona (**7**)), ésteres (benzoato de etilo (**229**)) y nitrilos (ciano bencilo (**228**)). Al llevar a cabo la reacción de adición de cloroacetona (**217**) sobre estos compuestos, empleando proporciones subestequiométricas de titanoceno, se obtuvo que estos sustratos eran inertes bajo las condiciones de reacción empleadas.



Esquema 176.- Diferentes compuestos sobre los que se realizó la reacción de adición de cloroacetona, catalizada por titanoceno (III).

Los resultados obtenidos sugieren que la reacción es quimioespecífica. Para verificar la quimioespecificidad de la reacción se trató una mezcla equimolecular de decanal (**4**) (1 equiv.) y 2-decanona (**5**) (1 equiv.) con cloroacetona (**217**) (2 equiv.) en presencia de Cp_2TiCl (0.2 equiv.), obteniéndose únicamente el producto **218** (resultado de la adición de la cloroacetona sobre el decanal) y la decanona de partida.



Esquema 177.- Adición de cloroacetona (**217**) sobre una mezcla equimolecular de 2-decanona (**5**) y decanal (**4**), catalizado por titanoceno (III).

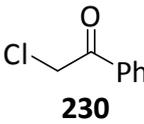
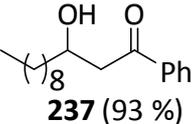
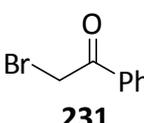
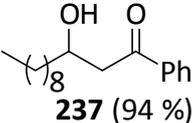
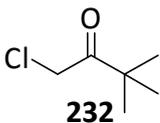
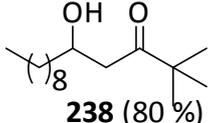
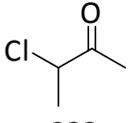
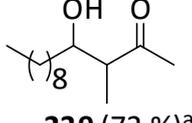
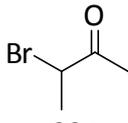
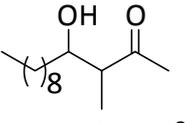
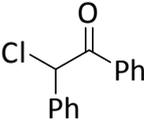
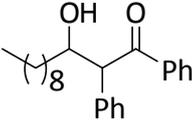
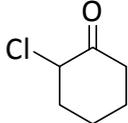
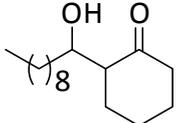
El hecho de que la cloroacetona (**217**) discrimine entre el aldehído y la cetona es especialmente interesante puesto que ésto no sucede en las reacciones tipo Reformatsky catalizadas por otros metales.¹⁸⁶

Una vez demostrada la quimioespecificidad de la reacción pasamos a comprobar si otras α -halocetonas, diferentes de la cloroacetona (**217**), podían llevar a cabo la reacción. Para este propósito se seleccionaron α -halocetonas con distinto grado de sustitución e incluso con distinto haluro. Las α -halocetonas seleccionadas fueron **230**, **231**, **232**, **233**, **234**, **235** y **236**. Se estudió el acoplamiento entre decanal (**4**) y estas α -halocetonas. Las condiciones de reacción empleadas fueron: α -halo cetona (2 equiv.),

¹⁸⁶ Lannou, M. I.; Hélicon, F.; Namy, J. L. *Tetrahedrom*, **2003**, *59*, 10551-10565. b) Orisini, F.; Licci, E. M. *Tetrahedrom Lett.*, **2005**, *46*, 1909-1911; c) Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2951-2954. d) Durandetti, M.; Périchon, J. *Synthesis Chem. Int. Ed.* **2006**, 1542-1548. e) Lombardo, M.; Gualandi, A.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 465-468.

Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.), 2,4,6-colidina (8 equiv.) y Me_3SiCl (4 equiv.) en THF a T^a ambiente. Se hizo una adición lenta de la α -haloacetona durante 1 hora diluida a 1 mL con THF. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 22- Acoplamiento catalítico entre decanal (**4**) y las haloacetonas **230**, **231**, **232**, **233**, **234**, **235** y **236**.

| α -Haloacetona | Producto (rendimiento) |
|---|---|
|  <p>230</p> |  <p>237 (93 %)</p> |
|  <p>231</p> |  <p>237 (94 %)</p> |
|  <p>232</p> |  <p>238 (80 %)</p> |
|  <p>233</p> |  <p>239 (72 %)^a</p> |
|  <p>234</p> |  <p>239 (74 %)^a</p> |
|  <p>235</p> |  <p>240 (61 %)^a</p> |
|  <p>236</p> |  <p>241 (72 %)^b</p> |

^a mezcla 1/1 de estereoisómeros . ^b Mezcla de diastereoisómeros 2*R**,1'*R** y 2*S**,1'*R** en proporciones 4/1.¹⁸⁷

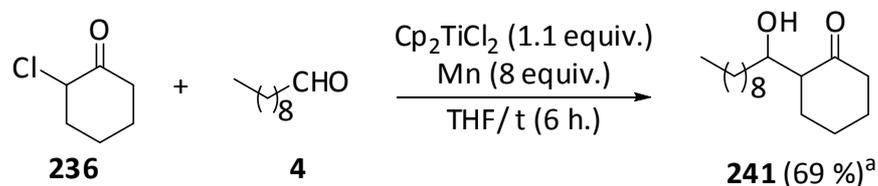
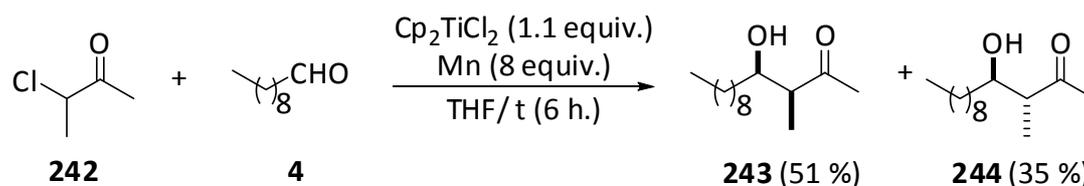
Como se puede apreciar en la tabla 22 al realizar la reacción tipo Reformatsky entre distintas α -halo cetonas y decanal (**4**), en todos los casos se obtuvieron las β -hidroxi cetonas correspondientes (**237**, **238**, **239**, **240** y **241**), con rendimientos que van desde un aceptable 61% a un excelente 94%. Además, hay que destacar que tanto las cloro (**230** y **233**) como la bromo cetonas (**231** y **234**) proporcionan resultados similares, lo que indica que en nuestro proceso la naturaleza del halógeno es irrelevante.

La adición de 2-clorociclohexanona (**236**) a decanal (**4**) originó el compuesto **241** con una alta estereoselectividad *anti*, obteniéndose muy mayoritariamente el estereoisómero 2*R**,1'*R**.^{ref anterior} Esta estereoselectividad es muy parecida a la observada cuando se utilizan enolatos de bis(ciclopentadienil)titanio.¹⁸⁸ Sin embargo no observamos estereoselección en las reacciones de acoplamiento de las α -halocetonas **233**, **234** y **235** con el decanal (**4**).

La reacción de acoplamiento de 2-clorociclohexanona (**236**) y 3-clorometilbutanona (**235**) con decanal (**4**) se realizó de nuevo empleando cantidades estequiométricas del complejo de Ti, para comprobar si se mantenía la estereoselectividad de la reacción. Los resultados obtenidos se presentan en el siguiente esquema.

¹⁸⁷ La estereoquímica se asignó comparando los datos de RMN con los descritos en bibliografía para el producto 2-(1-hidroxibutil)-ciclohexanona, véase: Le Roux, C.; Gaspard-Iloughmane, H.; Dubac, J.; Jaud, J.; Vignaux, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1835-1839.

¹⁸⁸ Murphy, P.J.; Procter, G.; Russell, A.T. *Tetrahedrom Lett.*, **1987**,*28*, 2037-2040.

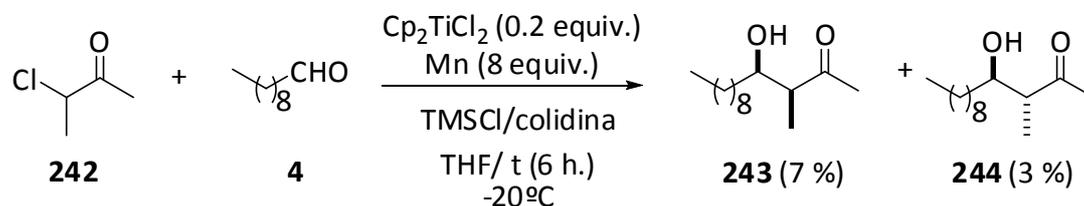


^a Mezcla de diastereoisómeros 2*R**,1'*R** y 2*S**,1'*R** en proporciones 4/1. ref13 artículo ya esta puesta.

Esquema 178.- Reacciones de acoplamiento de 2-clorociclohexanona (**242**) y 3-clorometilbutanona (**236**) con decanal (**4**), promovidas por titanoceno (III).

Si comparamos los resultados que aparecen en el esquema 178 con los de la tabla 22 constatamos que tanto el rendimiento como la estereoselectividad de las reacciones son prácticamente iguales.

Basándonos en los resultados obtenidos con las reacciones de crotilación tipo Barbier (ver apartado ...) se pensó que quizás realizando la reacción a -20°C conseguiríamos una mayor estereoselección. Por lo que se repitió la reacción de acoplamiento entre 2-clorobutanona (**242**) y decanal (**4**), catalizada por Cp₂TiCl a -20°C.

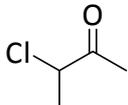
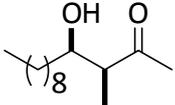
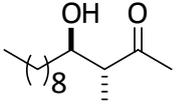
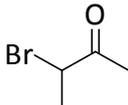
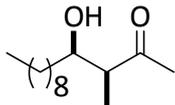
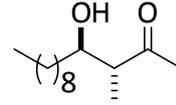
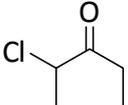
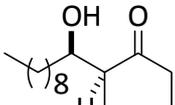
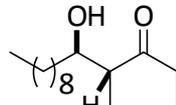


Esquema 179.- Reacciones de acoplamiento de 2-clorociclohexanona con decanal (**4**), catalizada por titanoceno (III) a -20°C.

Al disminuir la temperatura se consiguió mejorar la estereoselectividad (de 1:1 a 7:3), pero se produjo una disminución acusada del rendimiento de la reacción, por lo que

decidimos realizar las reacciones a -20°C y utilizar cantidades estequiométricas del complejo de Ti, las condiciones empleadas fueron: α -halo cetona (2 equiv.), Cp_2TiCl_2 (1.1 equiv.), Mn (8 equiv.) en THF a -20°C . Se realizó una adición lenta del la α -halocetona durante 1 hora diluida a 1 mL con THF. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 23:

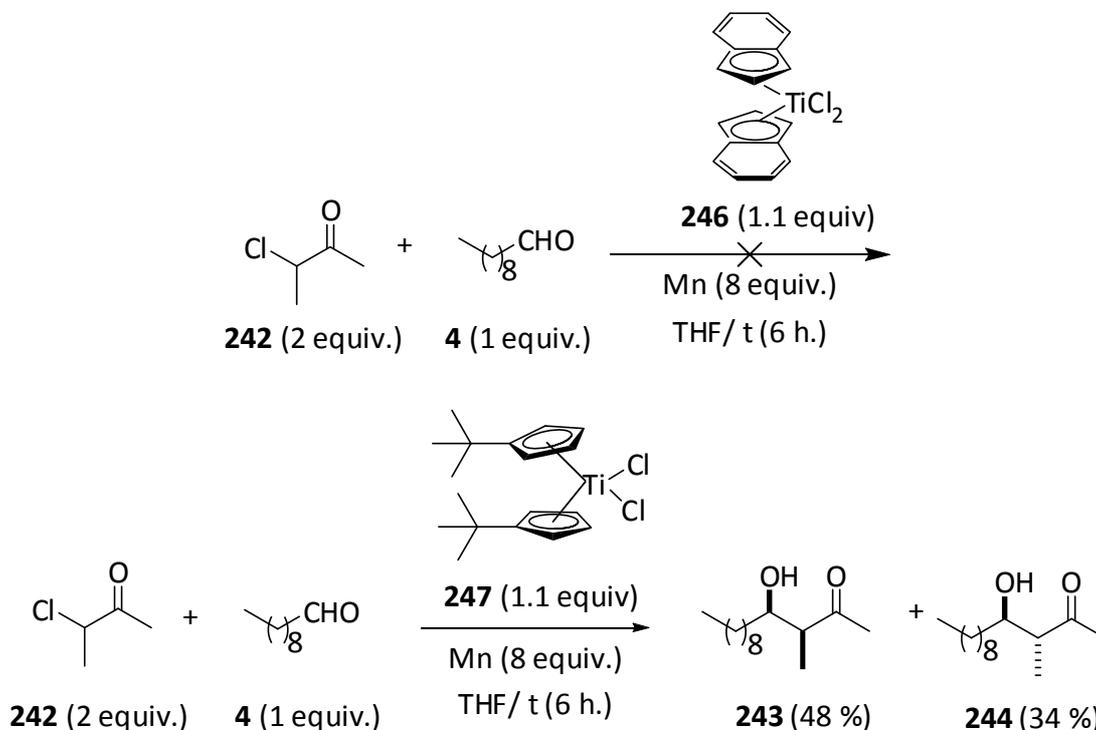
Tabla 23- Acoplamiento entre decanal (**4**) y las halocetonas **236**, **242** y **245** a -20°C .

| α -Halocetona | Productos (rendimiento) | |
|---|--|--|
|  <p>242</p> |  <p>243 (69 %)</p> |  <p>244 (23 %)</p> |
|  <p>245</p> |  <p>243 (14 %)</p> |  <p>244 (7 %)</p> |
|  <p>236</p> |  <p>241 (50 %)</p> |  <p>241' (7 %)</p> |

Como aprecia en la tabla 23 al disminuir la temperatura se consigue un aumento notable de la regioselectividad de la reacción, este aumento es especialmente considerable en el caso del producto 241, que pasa de tener una mezcla de diastereoisómeros $2R^*,1'R^*$ y $2S^*,1'R^*$ en proporciones 4/1 a T^{a} ambiente (esquema 178) a una mezcla 8/1 a -20°C (tabla 23).

Para finalizar el estudio de la estereoselectividad de la reacción se decidió ensayar la reacción utilizando catalizadores de Ti más voluminosos que el Cp_2TiCl_2 , pues está descrito en bibliografía que los catalizadores de Ti voluminosos proporcionan una mayor estereoselectividad. ^{preguntar ref a JM} Con esta finalidad repetimos la reacción de

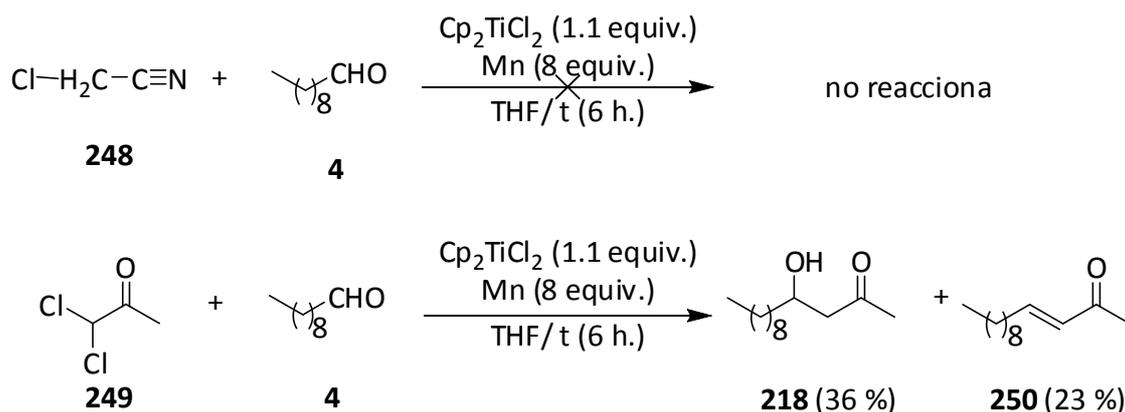
acoplamiento entre la 3-clorobutanona (**242**) y el decanal (**4**) promovida por estos nuevos catalizadores de Ti voluminosos. Los resultados obtenidos se muestran en el esquema 180:



Esquema 180.- Reacciones de acoplamiento de 2-clorociclohexanona (**242**) con decanal (**4**), promovidas por complejos de Ti voluminosos.

Al llevar a cabo la reacción con los catalizadores de Ti voluminosos se encontró que uno de ellos, el **246** no da la reacción. Y el **247** si da la reacción pero tanto el rendimiento como la proporción de estereoisómeros que obtenemos es prácticamente igual a la que obtenemos utilizando el Cp_2TiCl_2 , lo cual hace a pensar que quizás no sea el enolato de Ti el que esté llevando a cabo la reacción si no el enolato de Mn.

Como última indagación se seleccionaron haluros diferentes a las α -halo cetonas, el α -halo nitrilo: cloroacetonitrilo (**248**) y la α -dihalo cetona: dicloroacetona (**249**), para comprobar si con ellos se puede llevar a cabo la reacción. Se ensayó la adición de estos haluros sobre decanal bajo las condiciones estequiométricas estándar y los resultados obtenidos fueron los siguientes:



Esquema 181.- Reacciones de acoplamiento de cloroacetonitrilo (**248**) y dicloroacetona (**249**), con decanal (**4**), promovidas por titanoceno (III).

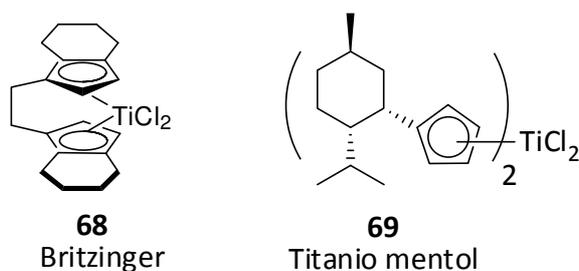
Como se puede apreciar en el esquema el cloroacetonitrilo (**248**) no lleva a cabo la reacción de acoplamiento con el decanal, y la dicloroacetona (**249**) se adiciona al decanal, pero con un rendimiento bajo y originando el producto de crotonización e incluso el de hidrohlogenación. Por lo que se concluye que los haluros más convenientes son las α -halo cetonas.

3.- VERSIÓN ENANTIOSELECTIVA DE LA REACCIÓN.

El último paso del estudio de la reacción consiste en intentar llevar a cabo la versión enantioselectiva de la misma. Para ello se seleccionaron dos catalizadores de Ti quirales: el complejo de Brintzinger (**68**) (comercial) con el que ya hemos trabajado anteriormente y que nos ha proporcionado excesos enantioméricos moderados, y el complejo de Ti mentol (**69**),¹⁸⁹ es JOrganomet. Chem. 1978,162,297-309. que ha sido utilizado con éxito en síntesis enantioselectiva por el grupo del profesor Gansäuer.¹⁹⁰poner ref.

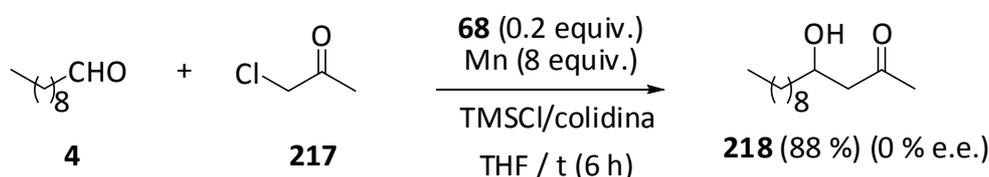
189

190



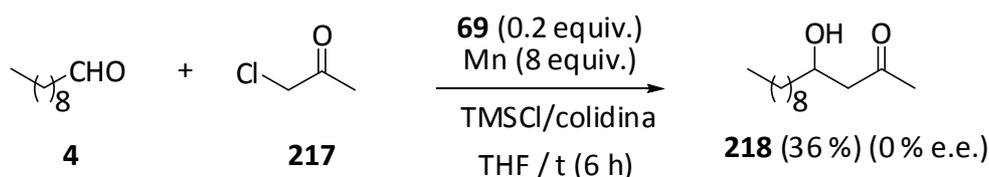
Esquema 182.- Catalizadores quirales de Ti.

Basándonos en nuestra hipótesis de trabajo se hizo la adición lenta de la cloroacetona (**217**) (diluida en 1 mL de THF) durante una hora sobre una mezcla de reacción que contenía Britzinger (**68**) (0.2 equiv), Mn (8 equiv.), 2,4,6-colidina (8 equiv), TMSiCl (4 equiv.) y decanal (**4**) (2 equiv.) en THF. Se esperaba que la cloroacetona (**217**) en presencia del catalizador quiral de Ti y la mezcla Mn/ M_3SiCl /colidina formase un enolato de Ti^{IV} quiral. Este enolato quiral reaccionaría con el decanal formando una β -hidroxicetona quiral. Pero para nuestra sorpresa lo que obtuvimos fue la β -hidroxicetona con buen rendimiento (88%) y sin enantioselección.



Esquema 183.- Reacciones de acoplamiento de cloroacetona (**217**) con decanal (**4**), catalizada por el complejo de Britzinger (**68**).

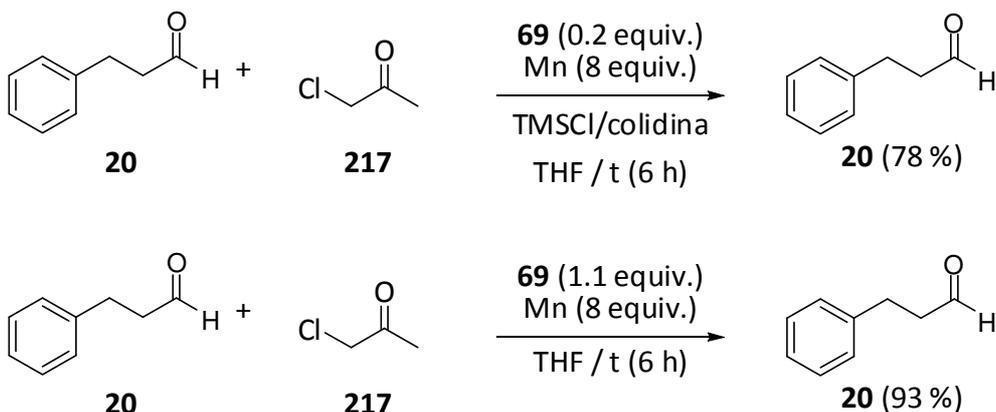
Esta misma reacción se repitió exactamente igual utilizando como catalizador el Titanio Mentol (**69**), y al igual que en el caso anterior obtuvimos el compuesto **218** sin enantioselección y con un rendimiento bajo (36%).



Esquema 184.- Reacciones de acoplamiento de cloroacetona (**217**) con decanal (**4**), catalizada por el complejo de Kagan (**69**).

Estos datos vuelven a indicar que quizás el enolato de Ti no sea el que lleva a cabo la reacción, a pesar de que las evidencias estereoquímicas apoyan el planteamiento inicial de que el mecanismo transcurre mediante la formación de enolatos de bis(ciclopentadienil)titanio.

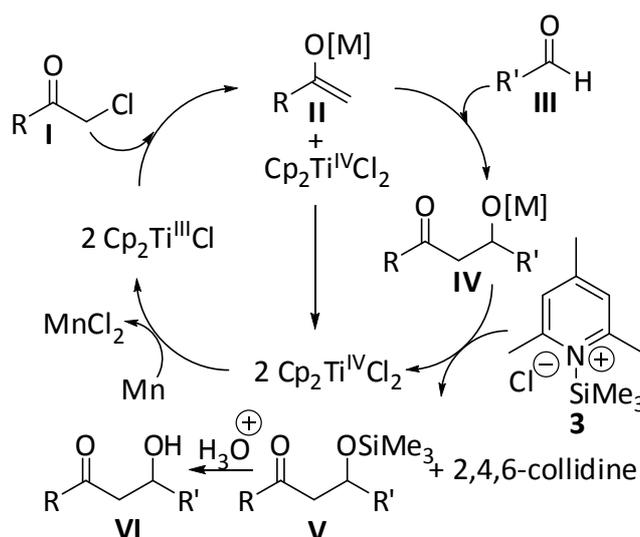
El catalizador de Kagan (**69**) también se utilizó para realizar el acoplamiento entre la cloroacetona (**217**) y el 3-fenilpropanal (**20**), se emplearon tanto cantidades estequiométricas como subestequiométricas del complejo, y en ambos casos obtuvimos únicamente el producto de partida y nada de la β -hidroxicetona deseada.



Esquema 185.- Reacciones de acoplamiento de cloroacetona (**217**) con 3-fenilpropanal (**20**), catalizada y promovida por el catalizador de Kagan.

Con esta nueva información mecanística y con el fin de explicar todos los resultados obtenidos, propusimos un ciclo catalítico análogo al de la hipótesis. Este mecanismo está basado en la formación de un intermedio enolato de titanio(IV) (**II**), por la

reacción de la α -halo cetona (**I**) con Cp_2TiCl . Este paso inicial se confirma con los resultados obtenidos en el experimento realizado en ausencia de Mn. Estos enolatos de Ti son lo suficientemente nucleófilos para adicionarse al compuesto carbonílico **III**,¹⁹¹ pero en las condiciones de reacción se puede producir una transmetalación con los complejos de Mn(II) presentes en el medio (MnCl_2) y se formarían enolatos de Mn(II). Se ha descrito que estos enolatos son especies activas en la formación de aldoles. El agente regenerador del titanoceno **3**, derivado de la combinación de Me_3SiCl y 2,4,6-colidina desarrollada en nuestro laboratorio,^{ref ya puestami 10} regenera $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ a partir del intermedio **IV**, liberando al mismo tiempo el compuesto **V**, que tras un procesado ácido libera la β -hidroxi cetona **VI**. Finalmente el Mn presente en el medio reduce el $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ a $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ cerrando el ciclo catalítico.



Esquema 186.- Ciclo propuesto para el acoplamiento tipo Reformatsky entre α -halo cetonas y aldeídos.

A modo de resumen podemos decir que con nuestro trabajo hemos desarrollado una reacción tipo Reformatsky entre α -halo cetonas y aldeídos, que puede llevarse a cabo bajo condiciones suaves de reacción, a T^a ambiente y utilizando cantidades subestequiométricas de titanoceno (III).

¹⁹¹ Stille, J. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1664-1665.

Todo este trabajo se ha realizado en colaboración con el Ldo. Miguel Paradas, y actualmente seguimos trabajando para elucidar completamente el mecanismo de reacción y conseguir desarrollar la versión enantioselectiva de la reacción.

Capítulo II.

PARTE EXPERIMENTAL

1-REACCIONES TIPO REFORMATSKY PROMOVIDAS POR Ti^{III}. PROCEDIMIENTO GENERAL.

Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (175 mg, 0.795 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución desoxigenada del aldehído (0.641 mmol) en THF (2 ml) y a continuación se hace la adición lenta de la α-halocetona (1.282 mmol) disuelta en 1 mL con THF, durante una hora (siempre bajo atmósfera de Ar). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a T^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con salmuera (40 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento son las que aparecen en los esquemas: 173, 178 y 181 y en la tabla: 23.

2-REACCIONES TIPO REFORMATSKY CATALIZADAS POR Ti^{III}. PROCEDIMIENTO GENERAL.

Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (32 mg, 0.128 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución del aldehído (0.641 mmol), 2,4,6-colidina (5.155 mmol) en THF desoxigenado (2 ml), a continuación añadimos TMSCl (2.577 mmol) y se hace la adición lenta de la α-halocetona (1.282 mmol) disuelta en 1 mL de THF, durante una hora (siempre bajo atmósfera de Ar). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a T^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de KHSO₄ (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (40 ml) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento son las que aparecen en las tablas 21 y 22, y en los esquemas: 173, 175 y 179.

3 ACLOPAMIENTO QUIMIOESPECÍFICO DE CLOROACETONA CON DECANAL EN PRESENCIA DE DECANONA CATALIZADO POR Ti^{III}.

Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (32 mg, 0.128 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución de decanal (100 mg, 0.641 mmol), 2-decanona (100 mg, 0.641 mmol) y cloroacetona (118 mg, 1.282 mmol) en THF (2 ml) desoxigenado, a continuación añadimos 2,4,6-colidina (5.155 mmol) y TMSCl (2.577 mmol). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a T^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt y se lava con disolución acuosa saturada de KHSO₄. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexano (1:4), recogemos por orden de elución β-hidroxicetona ---- (101 mg, 81%) y 2-decanona inalterada (95 mg, 95%).

La reacción realizada siguiendo este procedimiento es la que aparece en el esquema 177 .

4.-REACCIONES DE ACOPLAMIENTO TIPO REFORMATSKY CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Ti QUIRALES.

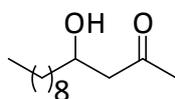
Una suspensión del complejo quiral de Ti (0.128 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución desoxigenada del aldehído (0.641 mmol), 2,4,6-colidina (5.155 mmol) en THF (2 ml), a continuación añadimos TMSCl (2.577 mmol) y se hace la adición lenta de la α-halocetona (1.282 mmol) disuelta en 1 mL de THF, durante una hora (siempre bajo atmósfera de Ar). La mezcla resultante se agita durante 6 horas a T^a ambiente. Finalizada la reacción, se

diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de KHSO_4 (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (40 ml) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento son las que aparecen en los esquemas: 180, 183, 184 y 185.

5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS PARA LOS PRODUCTOS AISLADOS.

Los siguientes compuestos conocidos, fueron aislados como muestras puras y sus espectros de RMN coinciden con los descritos en bibliografía: **219**,¹⁹² **220**,^{185a} **222**¹⁹³ y **224**.^{185b}



218

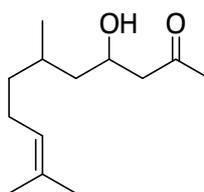
Compuesto 218: Aceite incoloro; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 4.10-3.95 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 13.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.20 (m, 16H), 0.85 (t, $J = 5.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 210.3 (C), 67.7 (CH), 50.1 (CH_2), 36.6 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.0 (CH_3), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.9 (CH_2), 14.3 (CH_3), (una señal de C no se observa); IR (película) 3391, 1637 cm^{-1} ; HRFABMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 237.1830, encontrado m/z 237.1832.

^{188a} Heathcock, C. H.; Flippin, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1667-1668.

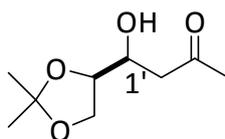
^{188b} Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Mota, A.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2749-2754.

¹⁹² Shulman, H.; Markarov, C.; Ogawa, A. K.; Romesberg, F.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10743-10753.

¹⁹³ Tang, Z.; Yang, Z. Chen, X.; Cun, L.; Mi, A.; Jing, Y.; Gong, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285-9289.

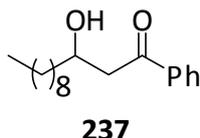
**221**

Compuesto 221: Aceite incoloro; mezcla 1:1 de esteroisómeros; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.00 (brs, 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}C NMR (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 210.1 (C), 131.3 (C), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 65.9 (CH), 65.4 (CH), 50.9 (CH₂), 50.4 (CH₂), 44.0 (CH₂), 43.9 (CH₂), 37.0 (CH₂), 36.8 (CH₂), 30.9 (CH₃), 29.2 (CH), 28.8 (CH), 25.8 (CH₃), 25.6 (CH₂), 25.5 (CH₃), 20.2 (CH₃), 19.2 (CH₃), 17.8 (CH₃), 17.8 (CH₂), (algunas señales de C no se observan); IR (película) 3426, 1636 cm^{-1} ; HRFABMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 235.1674, encontrada m/z 235.1673.

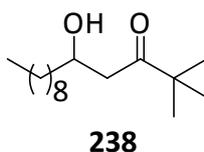
**223**

Compuesto 223: Aceite incoloro; Mezcla 1:1 de estereoisómeros; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.12-4.08 (m, 1.5H, isomero a), 4.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 0.5H, isomero a), 3.98-3.90 (m, 1.5H, isomero b), 3.84 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 0.5H, isomero b), 3.14 (brs, 0.5H, OH, isomero a), 2.84 (dd, $J = 17.4, 2.0$ Hz, 0.5H, isomero a), 2.75 (brs, 0.5H, OH, isomero b), 2.70 (dd, $J = 17.4, 8.2$ Hz, 0.5H, isomero b), 2.60 (dd, $J = 17.4, 8.2$ Hz, 0.5H, isomero a), 2.57 (dd, $J = 17.4, 3.0$ Hz, 0.5H, isomero b), 2.20 (s, 3H), 1.44 (s, 1.5H, isomero a), 1.39 (s, 1.5H, isomero b), 1.35 (s, 1.5H, isomero a), 1.33 (s, 1.5H, isomero b); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 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 (CH₂), 65.7 (CH₂), 46.6 (CH₂), 46.4

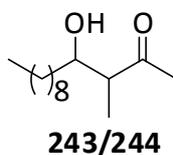
(CH₂), 31.0 (CH₃), 30.9 (CH₃), 26.8 (CH₃), 26.5 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.2 (CH₃); IR (película) 3428, 1637 cm⁻¹; HRFABMS calcd. para C₉H₁₆O₄Na *m/z* 211.0946, encontrado *m/z* 211.0946.



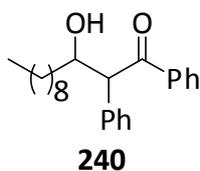
Compuesto 237: Sólido blanco: pf 97-98 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.29 (brs, 1H, OH), 3.14 (dd, *J* = 17.6, 2.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 17.6, 8.8 Hz, 1H), 1.62-1.25 (m, 16H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 201.0 (C), 136.8 (C), 133.5 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 67.8 (CH), 45.1 (CH₂), 36.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃), (una señal de C no se observa); IR (KBr) 3378, 1679 cm⁻¹; HRFABMS calcd para C₁₈H₂₈O₂Na *m/z* 299.1987, encontrado *m/z* 299.1987.



Compuesto 238: Aceite incoloro; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.94-3.88 (m, 1H), 3.12 (brs, 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃; DEPT) δ 218.0 (C), 68.0 (CH), 44.5 (C), 43.2 (CH₂), 36.6 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 26.4 (CH₃), 25.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.2 (CH₃), (dos señales de C no se observan); IR (película) 3433, 1638 cm⁻¹; HRFABMS calcd para C₁₆H₃₂O₂Na *m/z* 279.2300, encontrado *m/z* 279.2301.

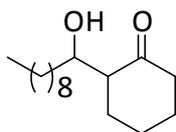


Compuestos 243/244: Aceite incoloro; Aproximadamente mezcla 1:1 de estereoisómeros *syn/anti*; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (m, 0.5H, isómero *syn*), 3.64 (m, 0.5H, isómero *anti*), 2.85-2.70 (m, 1H, OH), 2.58 (quint, $J = 7.3$ Hz, 0.5H, isómero *anti*), 2.53 (dq, $J = 7.3, 3.3$ Hz, 0.5H, isómero *syn*), 2.23 (s, 3H), 1.53-1.16 (m, 14H), 1.10 (d, $J = 7.3$, 1.5H, isómero *syn*), 1.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1.5H, isómero *anti*), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 213.9 (C), 213.8 (C), 76.8 (CH), 70.1 (CH), 52.3 (CH), 51.0 (CH), 34.6 (CH_2), 34.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.7 (CH_3), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.1 (CH_3), 26.0 (CH_2), 25.5 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.7 (CH_3), 10.2 (CH_3), (algunas señales de C no se observaron); IR (película) 3414, 1698, 1635 cm^{-1} ; HRFABMS calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 251.1987, encontrado m/z 251.1988.



Compuesto 240: Aceite incoloro; mezcla 1:1 de estereoisómeros; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 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, 0.5H, isómero a), 4.54 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.5H, isómero b), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.90 (brs, 1H, OH) 1.42-1.16 (m, 16H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 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 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2),

26.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.3 (CH₃), (algunas señales de C no se observaron); IR (film) 3430, 1637 cm⁻¹; HRFABMS calcd para C₂₄H₃₂O₂Na *m/z* 375.2300, encontrado *m/z* 375.2298.



241

Compuesto 241¹⁹⁴: Aceite incoloro; mezcla de esteroisómeros *syn/anti*; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (m, 0.5H, isómero *syn*), 3.72 (m, 0.5H, isómero *anti*), 3.41 (d, *J* = 4.0, 0.5H, OH, isómero *anti*), 2.45-1.21 (m, 25H), 0.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H); IR (película) 3464, 1701 cm⁻¹.

¹⁹⁴ Findlay, J. A.; Desai, D. N.; Macaulay, J. B. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 3303-3304.

[Escribir texto]

Capítulo III.

REACCIONES TIPO MICHAEL PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TiIII

[Escribir texto]

[Escribir texto]

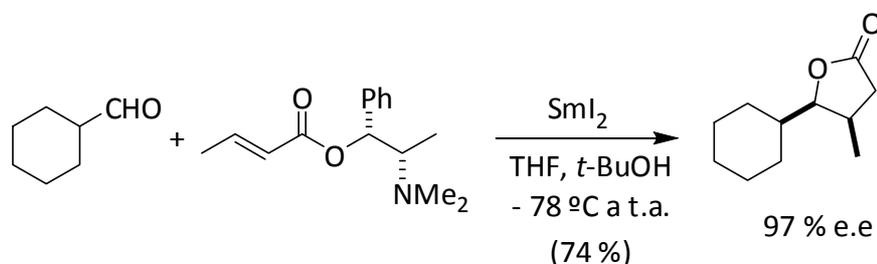
Capítulo III.

ANTECEDENTES

[Escribir texto]

La reacción de adición de reactivos nucleofílicos a sistemas carbonílicos α,β -insaturados conocida comúnmente como “adición de Michael”, es una de las reacciones más generales para la formación de enlaces C-C.¹⁹⁵ Los nucleófilos empleados van desde simples carbaniones hasta reactivos como organolitios, organocobres, sulfuros, silanos, o iluros de nitrógeno.¹⁹⁶

Sin embargo, la adición de aldehídos o cetonas a priori es contraintuitiva debido a las características electrofílicas que presentan estos grupos funcionales. Para promover esta adición se han desarrollado algunos métodos consistentes en la reducción monoeléctrica de compuestos carbonílicos a los correspondientes radicales cetonilos mediante metales de transición.¹⁹⁷ Más concretamente, la mayoría de estos procesos se llevan a cabo utilizando el reactivo de Kagan, SmI_2 , aunque éste se ha empleado básicamente en adiciones de aldehídos o cetonas a ésteres α,β -insaturados para dar lactonas.¹⁹⁸ Esta reacción da muy buenos resultados en síntesis asimétricas cuando se utilizan como sustratos de partida ésteres ópticamente puros, como se muestra en el siguiente esquema:¹⁹⁹



Esquema 186.- Adición de ciclohexilformaldehído a ésteres α,β -insaturados promovidas por Sm(II) .

¹⁹⁵ Carey, F. A.; Sundberg, R. *Advanced Organic Chemistry, Part B, 3^a Ed*; Plenum Press, New York, 2001; p. 39.

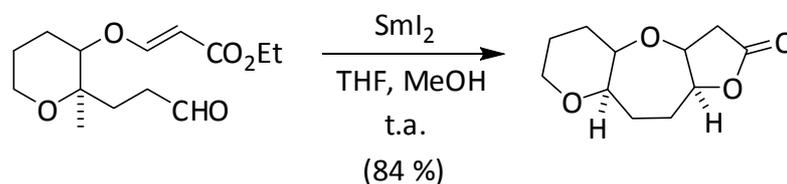
¹⁹⁶ Smith, M. B. *Organic Synthesis*; McGraw-Hill Companies Inc. New York, 2002; Cap. 8 y 9.

¹⁹⁷ Newcomb, M. En: *Radicals in Organic Synthesis, Vol 1*; Eds. Renaud, P.; Sibi, M. P.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2001; p. 165-174.

¹⁹⁸ Fukuzawa, S.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482.

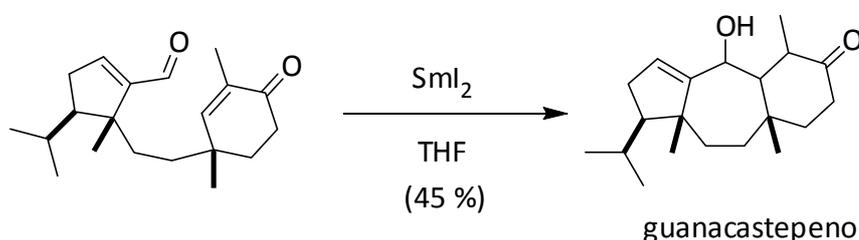
¹⁹⁹ a) Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L. J.; Lin, G. Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3953. b) Mikami, K.; Yamaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137. c) Wang, W.; Xu, M.-H.; Lei, X.-S.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3773.

Siguiendo estas mismas condiciones experimentales se pueden llevar a cabo ciclaciones generando ciclos de 4,²⁰⁰ 5,²⁰¹ 6,²⁰² 7²⁰³ y 8²⁰⁴ miembros.



Esquema 187.- Ciclaciones por medio de adición de Michael intramolecular.

Sin embargo se han descrito muy pocos ejemplos de adiciones a aldehídos o cetonas α,β -insaturados, puesto que generalmente las reacciones de pinacolización de dichos aceptores de Michael transcurren más rápidamente que la reacción de adición. Una excepción la encontramos en la síntesis del guanacastepeno en la que la reacción ocurre de manera intramolecular vía adición tipo Michael.²⁰⁵



Esquema 188.- Síntesis de guanacastepeno promovida por Sm(II).

Aunque existe cierta similitud entre la reactividad del samario(II) y la del titanoceno(III), como por ejemplo en las reacciones tipo Barbier, no se ha descrito hasta la fecha ningún ejemplo de empleo de titanoceno(III) para promover adiciones tipo Michael de aldehídos y cetonas sobre compuestos α,β -insaturados.

²⁰⁰ a) Weingens, K.; Schmidbauer, S. B.; Shick, H. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1305. b) Johnston, D.; McCusker, C. K.; Procter, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4913.

²⁰¹ Angle, S. R.; Rainier, J. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6883.

²⁰² a) Hon, Y.-S.; Lu, L.; Chu, K.-P. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1981. b) Kito, M.; Sakai, T.; Yamada, K., Matsuda, F.; Shirahama, H. *Synlett*, **1992**, 158.

²⁰³ a) Nori, H.; Matsujura, H.; Nakata, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1099. b) Hori, N.; Matsukura, H.; Matsuo, G.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8859.

²⁰⁴ Monovich, L. G.; Le Huérou, Y.; Ron, M.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 52.

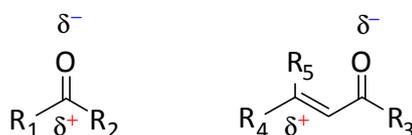
²⁰⁵ Nguyen, T. M.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4033.

Capítulo III.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.-ADICIÓN TIPO MICHAEL DE ALDEHÍDOS A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS.

La adición de Michael es uno de los procesos más útiles para la formación de enlaces C-C en síntesis orgánica.²⁰⁶ Las propiedades electrófilas características de aldehídos o cetonas sugieren que su hipotética adición tipo Michael a compuestos carbonílicos α,β -insaturados debe ser desfavorable.



Esquema 189.- Densidad de carga en compuestos carbonílicos.

Ahora bien, cuando los compuestos carbonílicos se reducen monoelectrónicamente mediante metales de transición se generan radicales cetoniilo que pueden dar lugar a dicha adición. En este contexto el reactivo de Kagan (SmI_2) ha mostrado capacidad como promotor de reacciones intramoleculares de adición radicalaria de aldehídos y cetonas a ésteres y nitrilos α,β -insaturados.²⁰⁷ Sin embargo el acoplamiento radicalario entre aldehídos alifáticos y α,β -insaturados, ha permanecido prácticamente inexplorado hasta hoy.²⁰⁸

Como ya hemos visto anteriormente, el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio puede generarse *in situ* por reducción de Cp_2TiCl_2 con Mn o Zn en THF anhidro, y se encuentra como una mezcla en equilibrio entre la especie monómera Cp_2TiCl y el

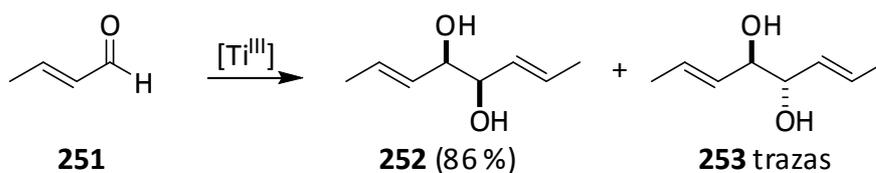
²⁰⁶ a) Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th ed. Cambridge University Press: Cambridge, 2004, pp 19-27. (b) Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 2nd ed. McGraw-Hill: Boston, 2002, pp 794-798.

²⁰⁷ Para una revisión ver: Molander, G. A. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim: 2001; vol 1, pp 165-174.

²⁰⁸ a) Sato, A.; Masuda, T.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2231-2233. b) Nguyen, T. C.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4033-4036. c) Barba, F.; de la Fuente, J. L.; Galakhov, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5831-5838. d) Johnston, J. C.; Faulkner, J. D.; Mandell, L.; Day, R. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2611-2614.

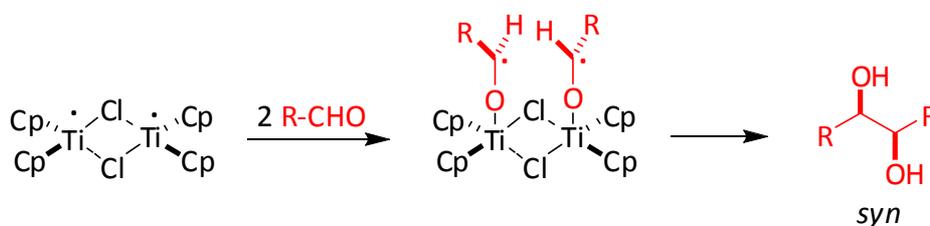
dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$, poner rf cruzada^{ref280JLesmi83}, que es considerablemente más reactivo,^{ref11c,dJLesmi83}.

Cuando el Cp_2TiCl así generado se hace reaccionar con un aldehído conjugado (aromático ó α,β -insaturado) se obtiene el producto de acoplamiento pinacolínico con acusada estereoselección por el isómero *syn*.²⁰⁹



Esquema 190.- Acoplamiento pinacolínico de crotonaldehído (**1**) mediante titanoceno(III) descrito por Inanaga y Handa. ^{de la ref anterior la e 209e}

Esta elevada estereoselectividad fue atribuida por Dunlap y Nicholas a que la reacción de pinacolización procede fundamentalmente a través de la especie dímera $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$.²¹⁰

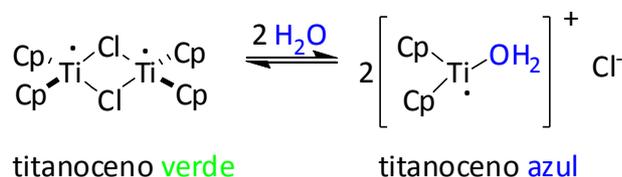


Esquema 191.- Propuesta de Dunlap y Nicholas para la formación preferente del diastereoisómero *syn*.¹⁷⁷

²⁰⁹ a) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Hjøllund, G. T.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 1252-1262. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125-131. c) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070-2071. d) Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458. e) Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717-5718.

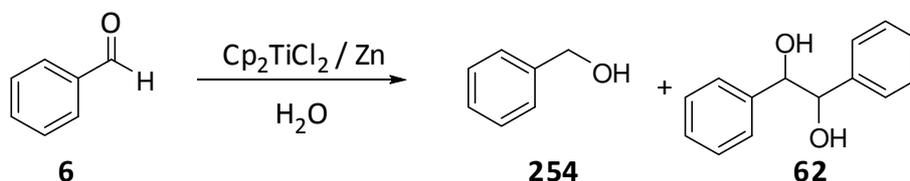
²¹⁰ a) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* **1999**, *27*, 1097. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125.

En 1996, Barden y Schwartz observaron que, en presencia de agua, las especies de titanoceno(III) (de color verde lima en THF anhidro) se hidrolizan a una especie azul marino para la que los autores propusieron la estructura $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H}_2\text{O})]^+\text{Cl}^-$.²¹¹



Esquema 192.- Generación de titanoceno(III) azul en medio acuoso propuesta por Barden y Schwartz.¹⁷⁸

Según los autores, la especie azul se mostró inactiva frente a benzaldehído (**6**). Sin embargo, posteriormente en nuestro laboratorio, se observó que los aldehídos aromáticos y α,β -insaturados en presencia de Ti^{III} y H_2O daban lugar a una mezcla del producto de reducción y del producto de acoplamiento pinacolínico.²¹²



Esquema 193.- Reducción de benzaldehído (**6**) mediante el sistema $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{H}_2\text{O}$.

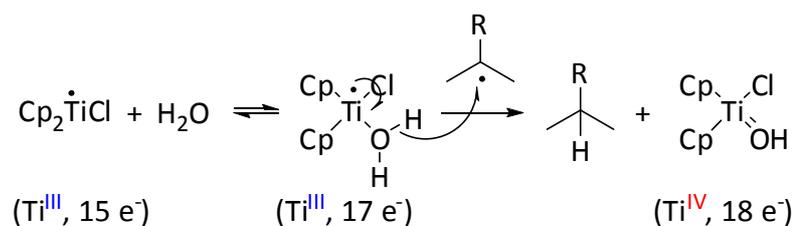
Posteriormente nuestro grupo de investigación comprobó que esta especie es capaz de promover también la reducción de radicales alifáticos.^{refAngw Ara 2006, ya lo he puesto antes}

177

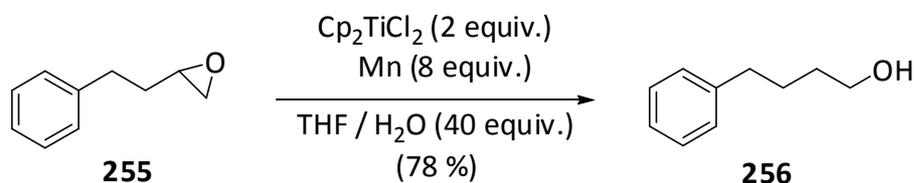
178

²¹¹ Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484.

²¹² Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Synthesis*, **2005**, 2619-2622.



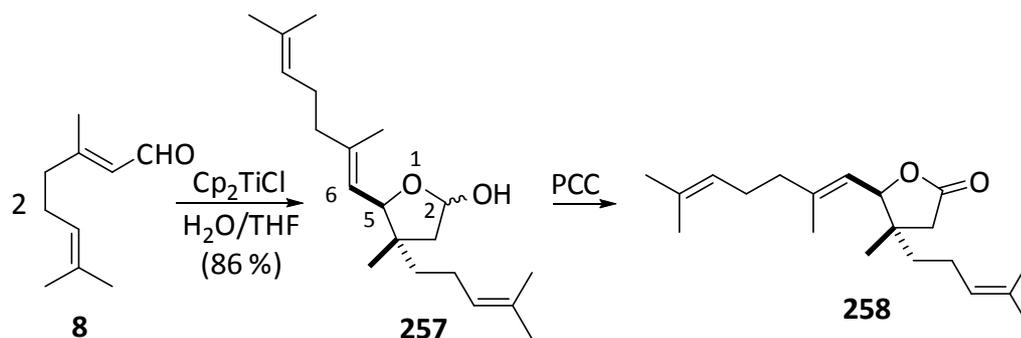
Esquema 194.- Mecanismo propuesto para la reducción de radicales utilizando la mezcla $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{H}_2\text{O}$.



Esquema 195.- Apertura reductora de epóxidos promovida por la mezcla $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{H}_2\text{O}$.

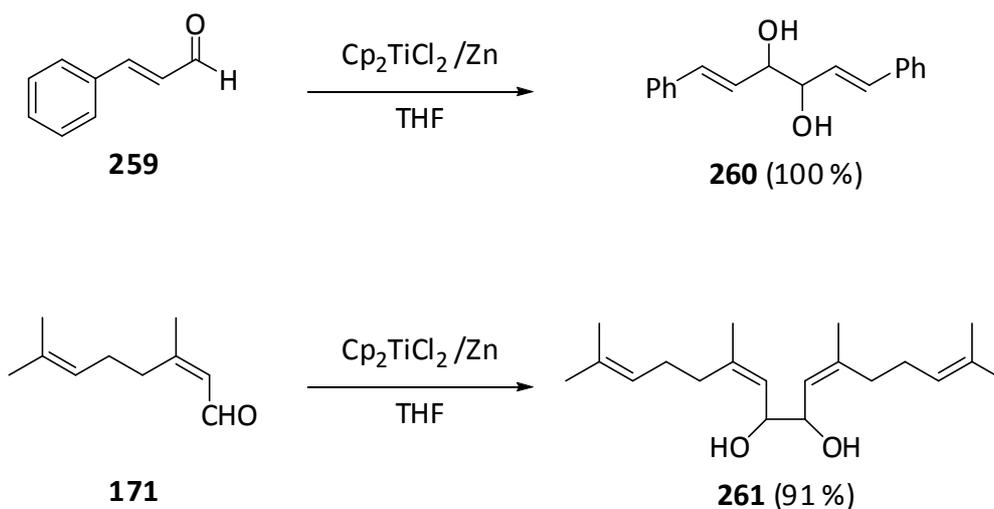
A la luz de estas observaciones, nos planteamos la posibilidad de extender esta nueva metodología de reducción de radicales libres a la reducción de radicales cetónico derivados de aldehídos α,β -insaturados.

Para nuestra sorpresa cuando tratamos geranial (**8**) (1 equiv.) con una proporción estequiométrica de Cp_2TiCl_2 (1.1 equiv.), Zn (8 equiv.), y H_2O (100 equiv) obtuvimos como producto mayoritario el γ -lactol 4R*, 5S* **257** (mezcla 5:1 de epímeros en C-2) y trazas del estereoisómero 4R*, 5R*. Este producto deriva de la adición tipo Michael de la función aldehído de una molécula de geranial sobre el doble enlace α,β -insaturado de otra. Posteriormente se produce una reacción de acetalización intramolecular para generar el aldol observado (**257**).



Esquema 196.- Autoacoplamiento tipo Michael de geranial (**8**) promovido por Ti^{III} / H_2O .

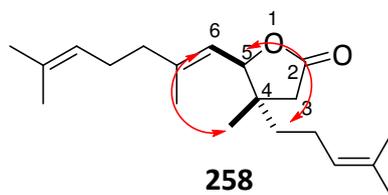
Se realizaron una serie de experimentos control para determinar la importancia de la presencia de agua en la reacción. En su ausencia se obtuvo de forma mayoritaria el producto de pinacolización, lo que implica una participación de la misma en alguna etapa de la reacción.



Esquema 197.- Autoacoplamiento tipo Michael de cinamaldehído (**259**) y neral (**171**) promovido por Ti^{III} en ausencia de H_2O .

La estructura y estereoquímica del lactol **258** se determinó utilizando técnicas espectroscópicas, entre las que se incluyen experiencias NOE. La estructura y estereoquímica también se confirmaron mediante la oxidación del γ -lactol **257** a la γ -lactona **258** utilizando PCC. Debido a que **257** se obtiene como mezcla de lactoles

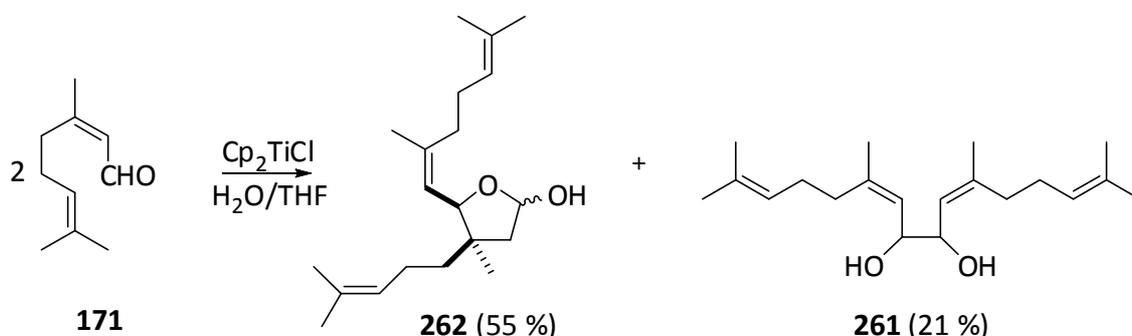
epímeros, su oxidación a la lactona correspondiente simplificó las señales. Así se pudo comprobar inequívocamente la disposición trans de las cadenas preniladas.



Esquema 198.- NOes observados en la lactona **258**.

Aunque la autocondensación de geranial (**8**) había sido descrita previamente mediante un procedimiento electroquímico,²¹³ éste es el primer método puramente químico descrito para este tipo de adiciones tipo Michael entre aldehídos α,β -insaturados. Además, esta reacción promovida por Ti^{III}/H_2O presenta una mayor regioselectividad que la correspondiente reacción electroquímica del geranial (**8**), en la cual se obtienen mezclas del γ -lactol (cola-cabeza) y del producto de acoplamiento pinacolínico (cabeza-cabeza).

Ya que el ejemplo descrito en bibliografía se había descrito con geranial (**8**) llevamos a cabo la reacción de adición tipo Michael promovida por Ti^{III}/H_2O , sobre el neral (**171**) (isómero del geranial) con las mismas condiciones de reacción. En este caso obtuvimos el γ -lactol 4R*, 5R*(mezcla 5:1 de epímeros en C-2) junto con una pequeña cantidad (9%) del producto de acoplamiento pinacolínico, y trazas del estereoisómero 4R*, 5S* (esquema...), lo cual demuestra que la reacción no solo es regioselectiva si no también estereoespecífica, reteniéndose la información estereoquímica del doble enlace α,β -insaturado.

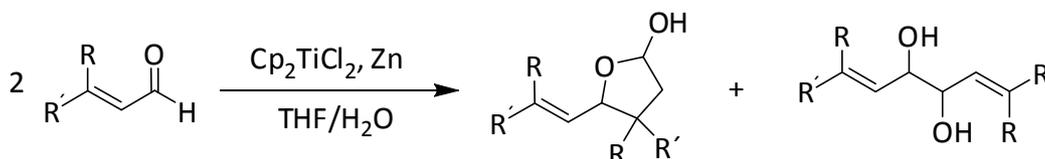


²¹³ Johnston, J. C.; Faulkner, J. D.; Mandell, L.; Day, R. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2611-2614.

Esquema 199.- Autoacoplamiento tipo Michael de neral (**171**) promovido por Ti^{III}/H_2O .

1.1.-AUTOACOPLAMIENTO TIPO MICHAEL DE COMPUESTOS CARBÓNÍLICOS α,β -INSATURADOS PROMOVIDOS POR Ti^{III}/H_2O . PROPUESTA MECANÍSTICA.

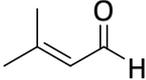
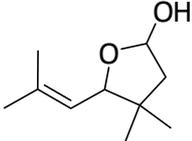
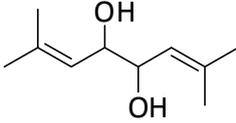
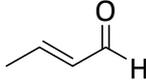
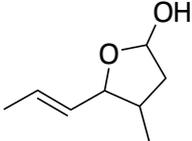
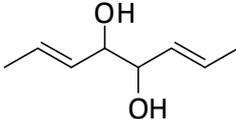
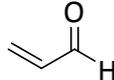
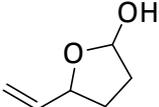
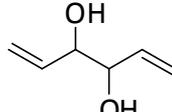
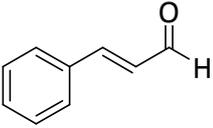
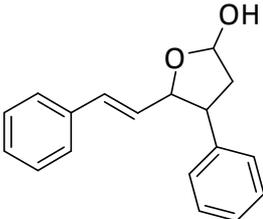
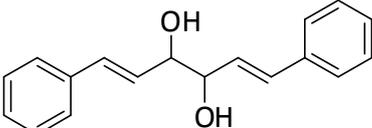
A partir de estos buenos resultados preliminares nos dispusimos a estudiar esta nueva reacción con diferentes aldehídos α,β -insaturados.



Esquema 200.- Esquema general de reacción de autoacoplamiento tipo Michael de aldehídos α,β -insaturados promovido por el acuacomplejo de titanoceno.

La reacción se ensayó utilizando cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl_2 y diferentes aldehídos: senecialdehído ($R_1 = R_2 = Me$) (**225**), crotonaldehído ($R_1 = H$, $R_2 = Me$) (**251**), acroleína ($R_1 = R_2 = H$) (**263**) y cinamaldehído ($R_1 = H$, $R_2 = Ph$) (**259**). Los resultados obtenidos se indican en la siguiente tabla:

Tabla 24.- Productos de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados promovido por $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{H}_2\text{O}$.

| Aldehído de partida | Productos de autoacoplamiento (rendimiento) |
|---|---|
|  <p>225</p> |  <p>264 (75 %)</p>  <p>227 (7 %)</p> |
|  <p>251</p> |  <p>265 (21 %)</p>  <p>252 (59 %)</p> |
|  <p>263</p> |  <p>266 (no detectado)</p>  <p>267 (33 %)</p> |
|  <p>259</p> |  <p>268 (41 %)</p>  <p>260 (57 %)</p> |

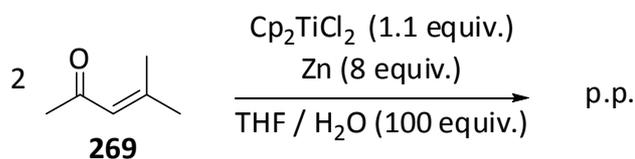
Los lactoles **264** y **265** fueron identificados y caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas (IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN y Espectrometría de Masas de Alta Resolución). Los datos espectroscópicos de los dioles **227**,²¹⁴ **252**²¹⁵ y **267**²¹⁶ concuerdan con los descritos en bibliografía.

²¹⁴ Johnston, J. C.; Faulkner, J. D.; Mandell, L.; Day, R. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2611.

Los resultados de la tabla 24 indican que el autoacoplamiento tipo Michael promovido por titanoceno es el proceso principal en medio acuoso cuando se parte de aldehídos conjugados β,β -disustituidos, como senecialdehído (**255**). En el caso de aldehídos monosustituidos en la posición β , como crotonaldehído (**251**) y cinamaldehído (**259**), el acoplamiento pinacolínico convencional compite ventajosamente y en el caso de la acroleína (**263**), sin sustituyentes en β , no se detecta la formación de productos de adición tipo Michael. Estos resultados sugieren que la sustitución en posición β del aldehído α,β -insaturado influye en la regioselectividad de la reacción.

Tras comprobar los resultados obtenidos con aldehídos α,β -insaturados, decidimos ensayar la misma reacción utilizando cetonas α,β -insaturadas: el oxido de mesitilo (**269**) y la carvona (**270**).

Cuando realizamos el autoacoplamiento del oxido de mesitilo (**269**), no se obtuvo ningún producto de reacción, recuperándose el producto de partida inalterado.

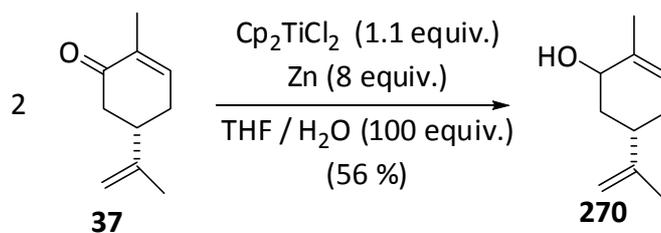


Esquema 201.- Autoacoplamiento del oxido de mesitilo promovido por $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{H}_2\text{O}$.

Por otro lado, realizamos la reacción utilizando como sustrato de partida carvona (**37**), se obtuvo únicamente el producto de reducción (**270**).

²¹⁵ Mandell, L.; Miller, D.; Day, R. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1683.

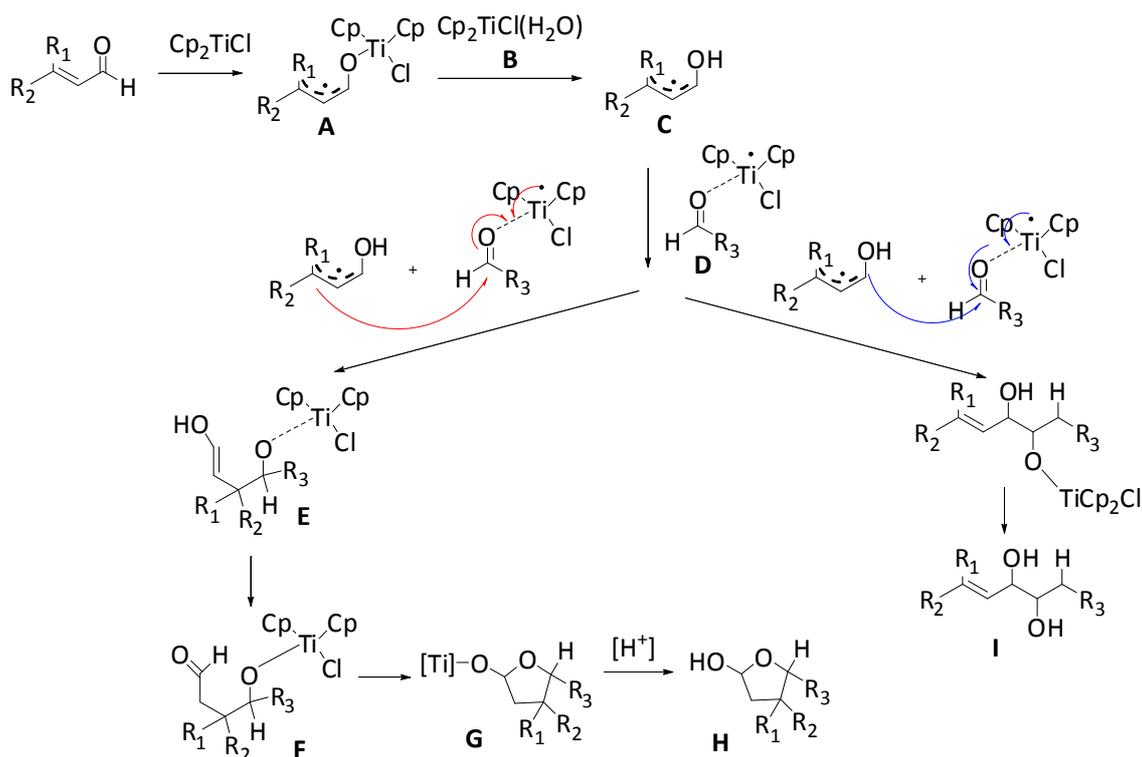
²¹⁶ Gianni, M.; Saavedra, J.; Myhalyk, R.; Wursthorn, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 210.



Esquema 202.- Reacción de la carbona con $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{H}_2\text{O}$.

Estos resultados nos indican que las reacciones de autoacoplamiento tipo Michael promovidos por $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{H}_2\text{O}$ no tienen lugar cuando se utilizan cetonas α,β -insaturadas como sustratos de partida, dando lugar a resultados satisfactorios fundamentalmente con aldehídos α,β -insaturados que posean sustituyentes en posición β .

A la vista de estos resultados el mecanismo que proponemos es el que se muestra en el esquema siguiente:



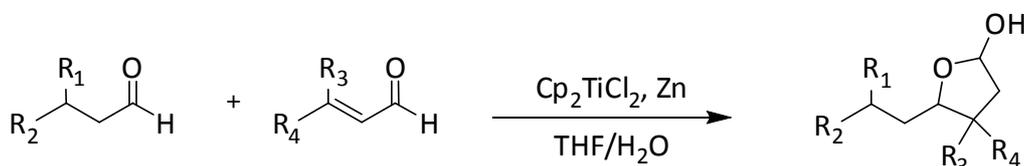
Esquema 203.- Mecanismo de reacción.

Inicialmente el compuesto carbonílico α,β -insaturado en presencia de Cp_2TiCl_2 , generado a partir de una mezcla de Cp_2TiCl_2 y Zn, da lugar en un proceso de reducción monoelectrónica al cetonil radical **A**. El enlace O-Ti de este cetonil radical se hidroliza

en presencia de agua y una especie ácida como el acuacomplejo **B** ($pK_a \approx 7$) dando lugar al hidroxiradical **C** este radical puede adicionarse sobre un segundo compuesto carbonílico (**D**) presente en el medio. La regioquímica de la adición de dependerá del grado de sustitución del radical. Así el compuesto carbonílico α,β -insaturado está sustituido en posición β , esta sustitución estabilizará el radical favoreciendo el ataque por el primer camino, el cual da lugar al intermedio **E** que evoluciona hasta el **F**, sufriendo un proceso de acetalización que da lugar al compuesto **G** y tras la hidrólisis de este se obtiene el lactol **H**.

Sin embargo si el compuesto está poco o nada sustituido en posición β la posición oxigenada es aparentemente más reactiva, favoreciendo el segundo camino, que conduce hacia el producto de pinacolización (**I**).

1.2.-ACOPLAMIENTO CRUZADO TIPO MICHAEL ENTRE ALDEHÍDOS ALIFÁTICOS Y ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS PROMOVIDOS POR Ti^{III}/H_2O .



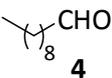
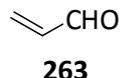
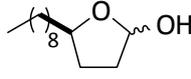
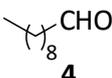
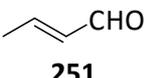
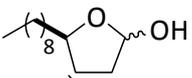
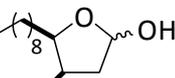
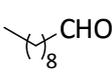
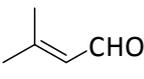
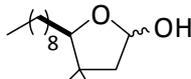
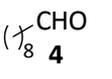
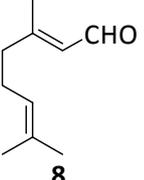
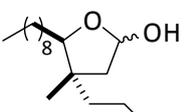
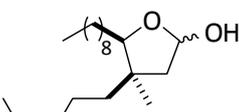
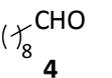
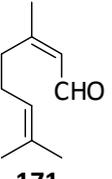
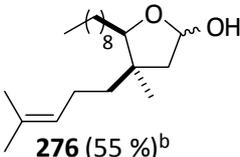
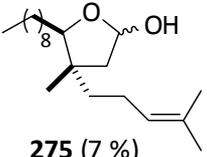
Esquema 204.- Esquema general de reacción de acoplamiento cruzado tipo Michael entre aldehídos alifáticos y α,β -insaturados promovido por Ti^{III}/H_2O .

Dado que en el mecanismo propuesto solo es necesario que uno de los grupos carbonilo esté α,β -insaturado decidimos ensayar acoplamientos cruzados promovidos por Ti^{III}/H_2O .

Como sustratos modelo elegimos aldehídos alifáticos como decanal (**4**) y 3-fenilpropanal (**21**), 2-fenilpropanal (**17**), fenilacetaldehído (-) y α,β -insaturados geranial (**8**), neral (**171**), crotonaldehído (**251**), mirtenal (**17**), citral (**16**), y senecialdehído (**225**). También se probó la reactividad de un aldehído aromático típico como el benzaldehído (**6**).

Las reacciones se llevaron a cabo utilizando Cp_2TiCl_2 (1.2 mmol), Zn (9.5 mmol), aldehído (2.4 mmol), compuesto carbonílico α,β -insaturado (1.2 mmol) y H_2O (119 mmol). Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 25 y 26.

Tabla 25.-Reacciones de acoplamiento cruzado entre decanal (**4**) y aldehídos α,β -insaturados (**8**, **171**, **251**, **255** y **263**) promovidas por $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{H}_2\text{O}$.

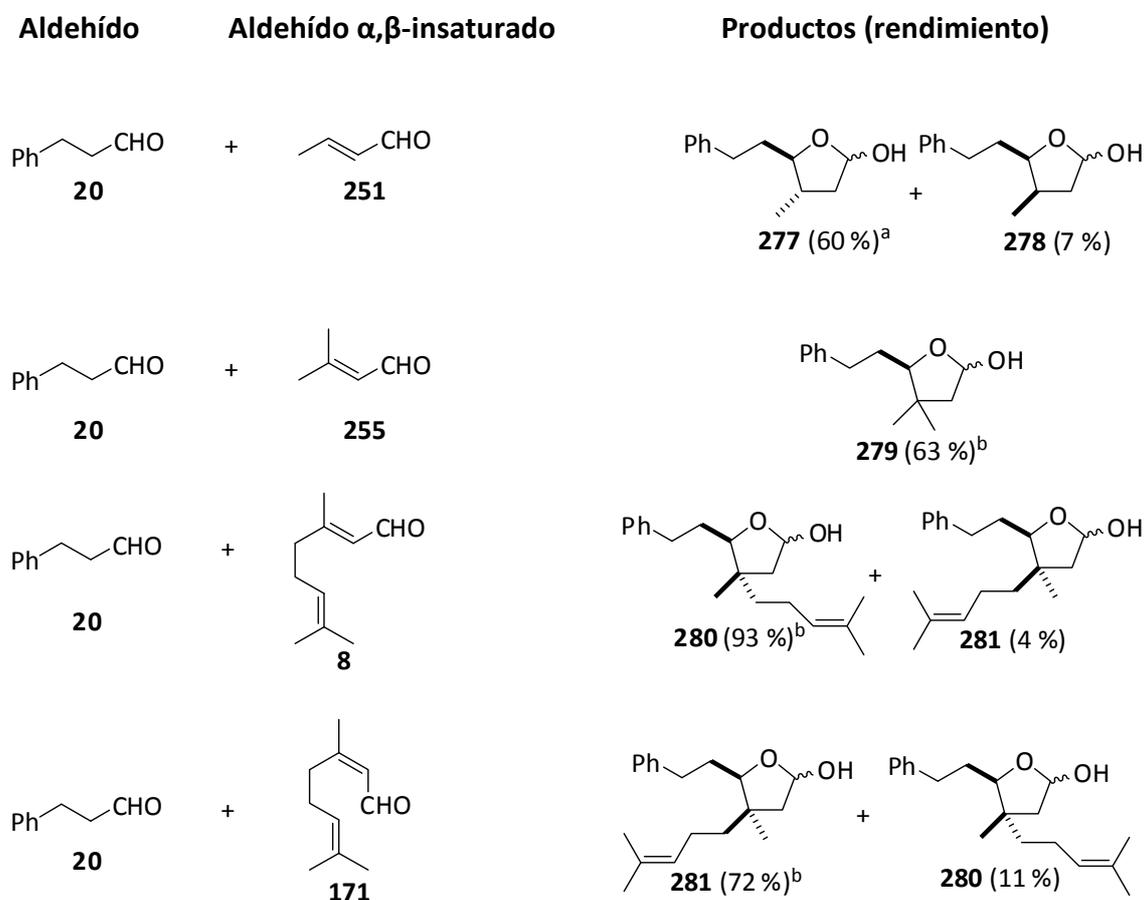
| Aldehído | Aldehído α,β -insaturado | Productos (rendimiento) |
|---|---|---|
|  |  |  271 (20 %) |
|  |  |  +  272 (56 %) ^a 273 (7%) |
|  |  |  274 (72 %) ^b |
|  |  |  +  275 (62 %) ^b 276 (5 %) |
|  |  |  +  276 (55 %) ^b 275 (7 %) |

^a mezcla 1:1 de epímeros en C-2, ^b mezcla 5:1 de epímeros en C-2.

Como se puede apreciar en la tabla 25 a medida que aumenta la sustitución en β del aldehído α,β -insaturado el rendimiento del lactol mejora, debido fundamentalmente a que se disminuye la pérdida de reactivo por pinacolización (entradas 1, 2 y 3).

En el caso de geranial (**8**) y neral (**171**) observamos que la reacción es regioselectiva.

Tabla 26.-Reacciones de acoplamiento cruzado entre 3-fenilpropanal (**20**) y aldehídos α,β -insaturados (**8**, **171**, **251** y **255**) promovidas por Ti^{III}/H_2O .

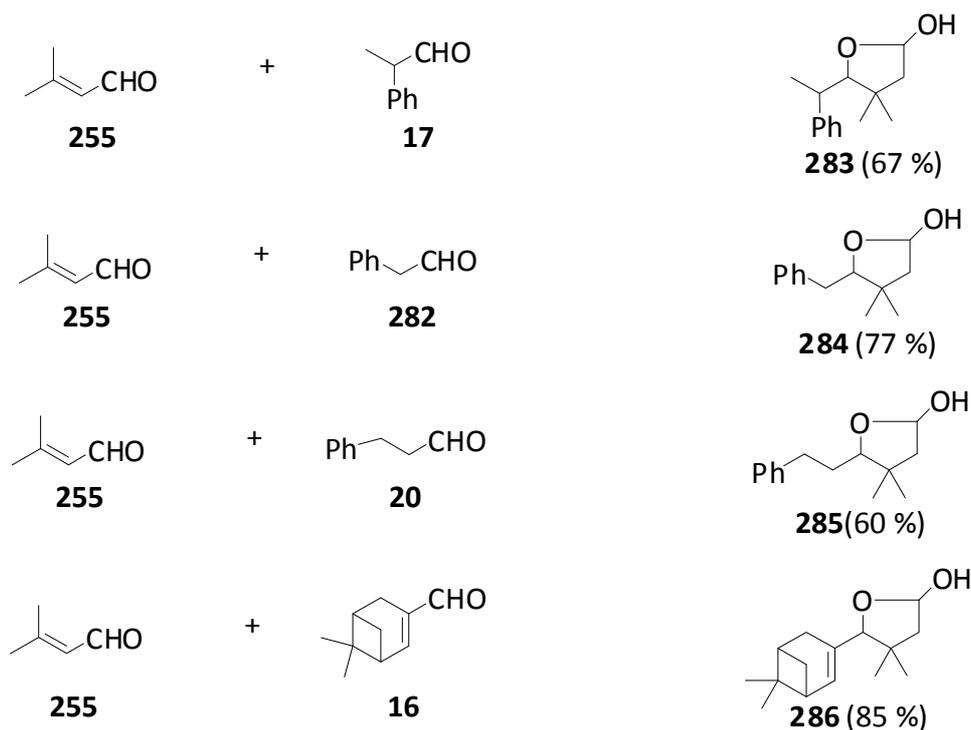


^b mezcla 5:1 de epímeros en C-2.

En la tabla 26 se muestran solamente los ejemplos utilizando aldehídos α,β -insaturados sustituidos en β . Como podemos observar en todos los casos obtuvimos el lactol deseado con buenos rendimientos y con una buena estereoselección. Podemos apreciar también que los acoplamientos cruzados se producen con proporciones 9:1 a favor de los diastereoisómeros $4R^*$, $5S^*$ (**271**, **274**, **276** y **280**) cuando utilizamos aldehídos α,β -insaturados E (trans) **8** ó **251**.

Tabla 27.-Reacciones de acoplamiento cruzado entre senecialdehído (**1**) y distintos aldehídos (poner números) promovidas por Ti^{III}/H_2O .

| Aldehído α,β -insaturado | Aldehído | Productos (rendimiento) |
|-------------------------------------|----------|-------------------------|
|-------------------------------------|----------|-------------------------|



Al igual que en las experiencias anteriores al tratar senecialdehído (**225**) con distintos compuestos carbonílicos obtuvimos los lactoles deseados con buenos rendimientos. La cuarta entrada de la tabla muestra que cuando ambos compuestos carbonílicos son α,β -insaturados se forma el hidroxiradical más favorecido, en este caso el del senecialdehído.

Los resultados obtenidos confirman la viabilidad del método para llevar a cabo la síntesis selectiva de γ -lactoles sustituidos, y consecuentemente de γ -lactonas. Además, ambos tipos de productos son compuestos naturales de tipo terpenoide con actividad biológica.²¹⁷ Por tanto, este método podría ser adecuado para la síntesis de productos naturales.

Los rendimientos obtenidos van desde un aceptable 62% en el caso de los productos **275** más **276** hasta un excelente 97% obtenido para los productos **280** más **281**. Estos rendimientos se consiguen haciendo una adición lenta del aldehído α,β -insaturado, diluido en THF, sobre una disolución del aldehído alifático en THF con el Ti^{III} y H_2O .

²¹⁷ Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*; Chapman & Hall: London, 1991.

Hay que indicar que en todos los casos se obtiene una pequeña cantidad (siempre inferior al 10%) del aldehído alifático reducido. Esto puede deberse a que parte del exceso de aldehído alifático empleado en la reacción se reduce con la mezcla Ti^{III}/H_2O .

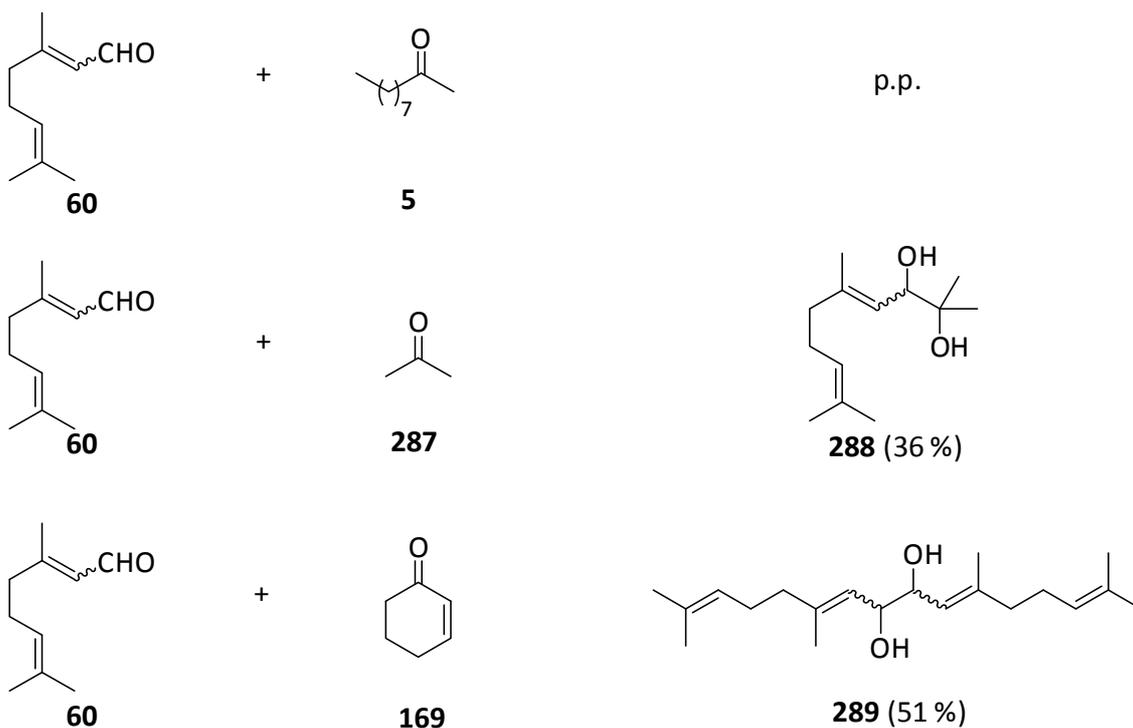
1.3.- ESTUDIO DEL ÁMBITO DE APLICACIÓN Y LIMITACIONES DEL ACOPLAMIENTO CRUZADO TIPO MICHAEL PROMOVIDO POR Ti^{III}/H_2O .

Como se puede apreciar en los ejemplos anteriores, los acoplamientos cruzados entre aldehídos funcionan adecuadamente. Por lo tanto decidimos comprobar la viabilidad de la reacción en acoplamientos cruzados con otros compuestos carbonílicos. Como sustratos modelo elegimos diferentes aldehídos alifáticos, (decanal (**4**)), aldehídos α,β -insaturados (cital (**60**)), cetonas alifáticas (2-decanona (**5**) y acetona (**287**)) y cetona α,β -insaturadas (carvona (**37**), oxido de mesitilo (**269**) y ciclohexenona (**169**)).

En primer lugar ensayamos el acoplamiento entre un aldehído α,β -insaturado como es el citral (**60**) y cetonas tanto alifáticas (**5** y **287**) como α,β -insaturadas (**169**).

Tabla 28-Reacciones de acoplamiento cruzado entre citral (**16**) y cetonas (**5**, **169** y **285**) promovidas por Ti^{III}/H_2O .

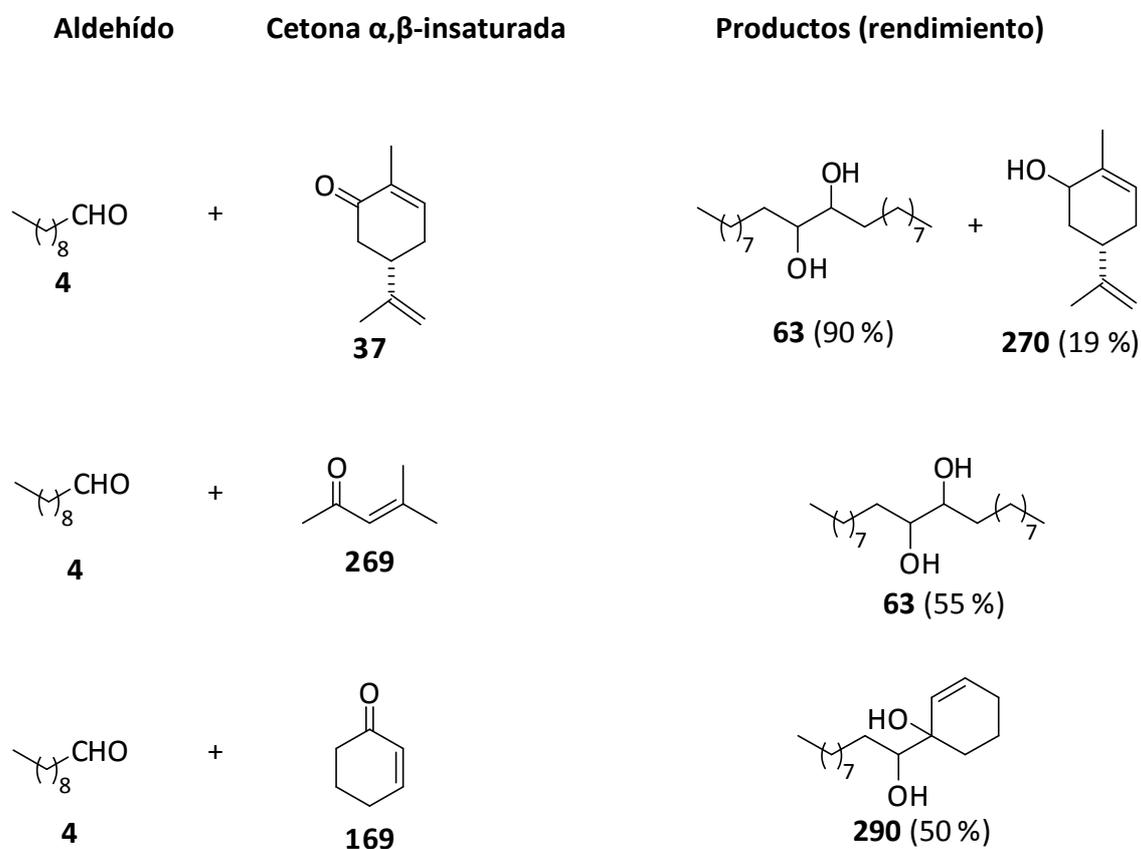
| Aldehído α,β- insaturado | Cetona | Productos (rendimiento) |
|---|---------------|--------------------------------|
|---|---------------|--------------------------------|



Como se puede observar en la tabla en ninguno de los casos obtuvimos los productos deseados, lo cual concuerda con el mecanismo propuesto. En este caso el hidroxiradical inicial se adiciona lentamente sobre cetonas por la posición β debido al impedimento estérico, transcurriendo la reacción transcorre por el segundo camino, originándose los productos de acoplamiento pinacolínico.

Una vez comprobado este hecho decidimos ensayar la reacción utilizando como compuesto carbonílicos cetonas α,β -insaturadas. Los ensayos realizados son los que se muestran en la siguiente tabla:

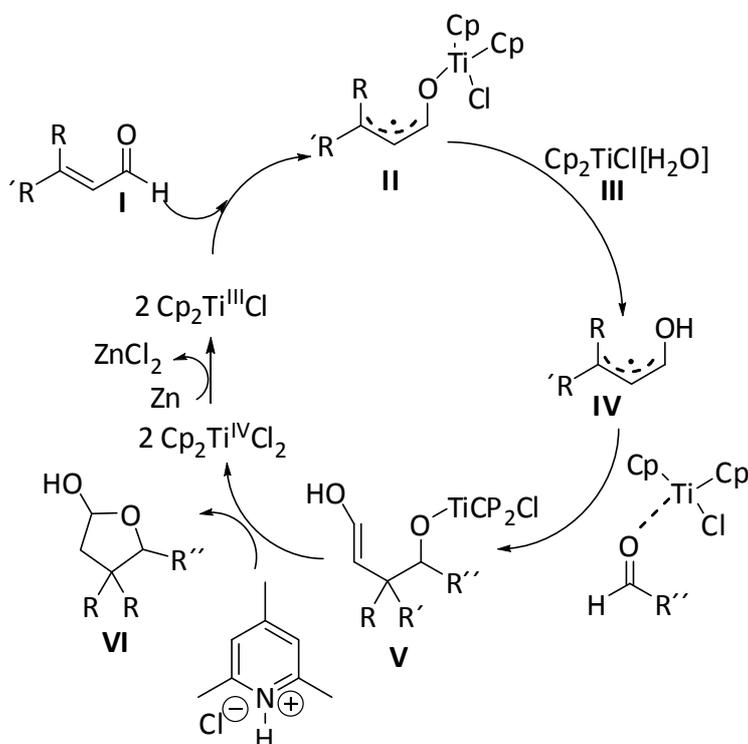
Tabla 29.-Reacciones de acoplamiento cruzado entre decanal (**4**) y cetonas α,β -insaturados (**37**, **169** y **268**) promovidas por Ti^{III}/H_2O .



Al igual que ocurre en el caso de los acoplamientos entre aldehídos α,β -insaturados y cetonas, los acoplamientos cruzados entre aldehídos y cetonas α,β -insaturadas promovidos por Ti^{III}/H_2O no tienen lugar. En su lugar se obtuvieron los productos de acoplamiento pinacolínico, los productos de reducción o incluso los compuestos de partida, pero en ningún caso los lactoles deseados.

2.- AUTOACOPLAMIENTOS Y ACOPLAMIENTOS CRUZADOS TIPO MICHAEL CATALIZADOS POR Ti^{III}/H_2O .

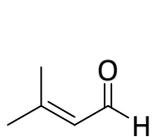
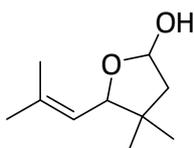
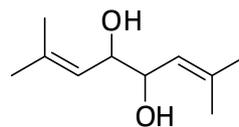
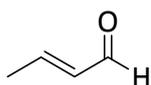
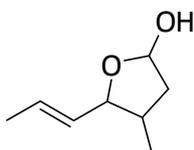
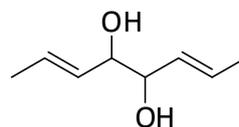
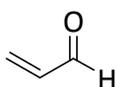
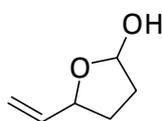
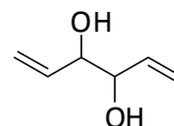
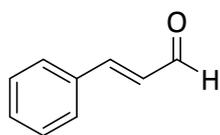
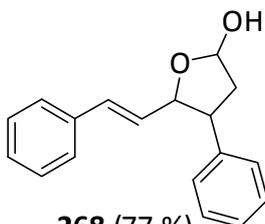
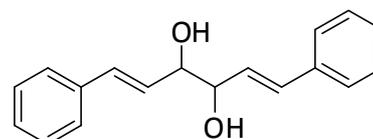
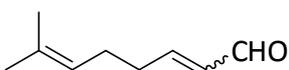
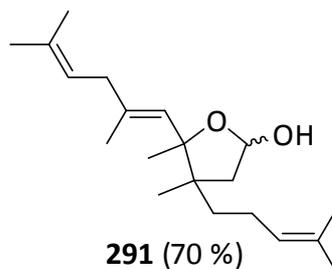
El grupo de investigación tiene experiencia en el desarrollo de versiones subestequiométricas con Ti(III) de muchas transformaciones. Para ello es necesario reintroducir en el ciclo catalítico los complejos de Ti(IV) que se generan tras la reacción de adición. En primer lugar debe romperse el alcóxido de titanio (IV) (II) con un agente regenerador para dar lugar al complejo inicial Cp_2TiCl_2 . Éste, en presencia de un exceso de Zn metal, vuelve a generar Cp_2TiCl cerrando el ciclo catalítico. Como agente regenerador del titanoceno (III) se utilizó clorohidrato de colidina, que es un agente regenerador compatible con el agua. Así, se ensayaron algunas de la reacciones anteriores en las siguientes condiciones: Cp_2TiCl_2 , 0.2 equiv.; Zn, 8 equiv.; clorohidrato de colidina, 3 equiv. ; H_2O , 10 equiv. Los resultados se muestran en la tabla 30.



Esquema 205.- Ciclo propuesto.

Tabla 30.- Productos de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados catalizados por Ti^{III} en presencia de H_2O .

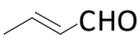
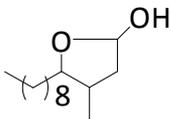
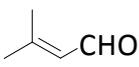
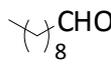
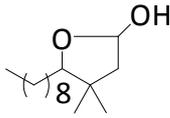
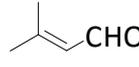
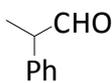
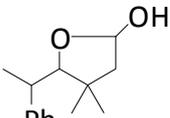
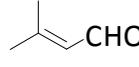
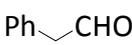
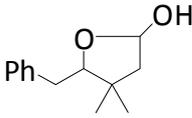
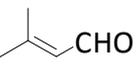
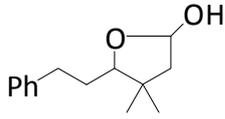
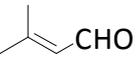
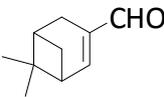
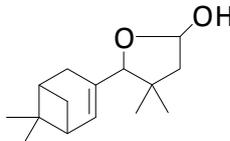
| Aldehído de partida | Productos de autoacoplamiento (rendimiento) |
|---------------------|---|
|---------------------|---|

**255****264 (48 %)****227 (11 %)****251****256 (14 %)****252 (59 %)****263****266 (no detectado)****267 (15 %)****259****268 (77 %)****260 (20 %)****60****291 (70 %)**

Si comparamos los resultados obtenidos en las reacciones de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados catalizados por Ti^{III}/H_2O (ver tabla 30) con los obtenidos para las mismas reacciones promovidas por Ti^{III}/H_2O (ver tabla 24), podemos comprobar que los resultados solo mejoran en el caso del cinamaldehído (**259**) y el citral (**60**), siendo en el resto de los casos sensiblemente inferiores.

También se repitieron las reacciones de acoplamiento cruzado utilizando las cantidades subestequiométricas de titanoceno. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 31.

Tabla 31.- Reacciones de acoplamiento cruzado entre aldehídos alifáticos (**4**, **16**, **17**, **20** y **282**) y aldehídos α,β -insaturados (**251** y **225**) catalizados por Ti^{III} en presencia de H_2O .

| Reactivos | | Productos (rendimiento) |
|---|---|--|
|  | +  |  272/273 (7%) |
|  | +  |  274 (64 %) |
|  | +  |  283 (55 %) |
|  | +  |  284 (75 %) |
|  | +  |  279 (95 %) |
|  | +  |  286 (30 %) |

Aquí nuevamente, si se compara con los resultados obtenidos para las reacciones promovidas por Ti^{III}/H_2O que aparecen en la tabla 31, con los presentados en las tablas 26 y 27, observamos que los rendimientos obtenidos son inferiores en algunos casos. La excepción la representa la reacción entre **225** y **20**, en la cual se obtiene un excelente rendimiento (95%).

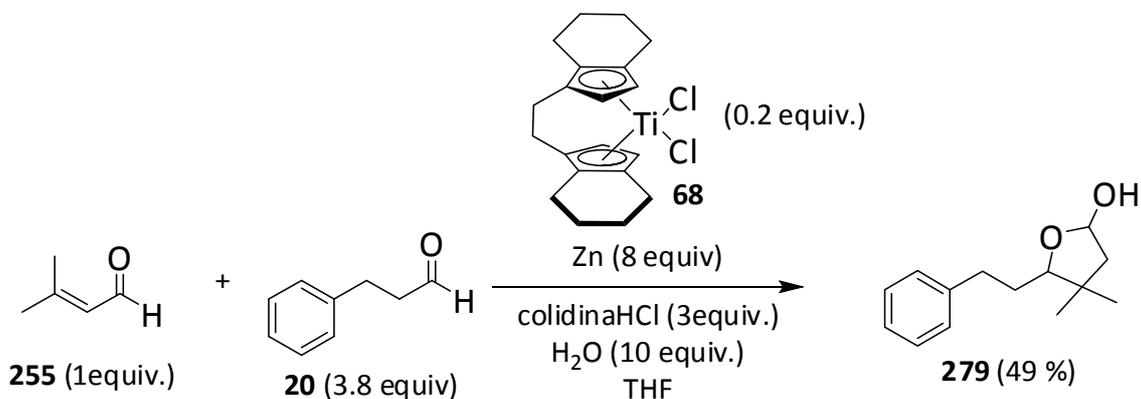
La versión catalítica de este procedimiento parece ser en general menos efectiva que el proceso estequiométrico. Los rendimientos de los cetoles **272/273** y **286** disminuyeron considerablemente, aunque no se detectó un incremento proporcional en los rendimientos de los productos de adición pinacolínica. Es posible que, en presencia de agua, la regeneración del catalizador de titanoceno se vea desfavorecida.

A pesar de que los rendimientos obtenidos con el método catalítico son menores que los obtenidos con el método estequiométrico, el método catalítico proporciona unos rendimientos aceptables, e incluso en algunas ocasiones muy buenos (producto **279**) por lo cual consideramos que se podría aplicar este método en la versión enantioselectiva de la reacción. Para ello, es necesario utilizar un complejo de Ti quiral. En este caso por simplicidad elegimos el dicloro[(R,R)-etilenbis(4,5,6,7-tetrahidro-1-indenil)]-titanio(IV), conocido como catalizador de Brintzinger (**68**). La reacción elegida para comprobar la viabilidad del proceso fue la adición de senecialdehído (**225**), sobre 3-fenilpropanal (**20**), puesto que es la que mejor resultado da cuando utilizamos cantidades subestequiométricas del complejo de Ti. En estas nuevas condiciones obtuvimos el producto (+)-**279** ($[\alpha]_D^{25} = +8.47$) con un rendimiento del 49% y un 33% de exceso enantiomérico. El exceso enantiomérico se determinó sobre el derivado acetilado de (+)-**279**, con la ayuda de un reactivo de desplazamiento quiral,²¹⁸. El exceso enantiomérico obtenido no fue muy elevado pero es del orden de magnitud de los obtenidos en las reacciones tipo Barbier en las que se utiliza este mismo catalizador

¹⁰ Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629.

²¹⁸ El exceso enantiomérico (ee) se determine sobre el derivado acetilado de (+)-**279** mediante la adición de reactivos de desplazamiento quiral; ver: Sweeting, L. M.; Crans, D. C.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2273-2276.

de Brintzinger¹⁰. Además de abrir un camino a la utilización de otros complejos de Ti(IV) quirales con mejores prestaciones, este resultado es una evidencia mecanística de que el complejo de Ti (III) participa en la etapa de formación del enlace C-C, tal y como hemos propuesto en el mecanismo de la reacción



Esquema 206.- Reacción de de acoplamiento cruzado tipo Michael entre senecialdehído (**225**) y 3-fenilpropanal (**20**), catalizada por el complejo de Brintzinger (**68**).

En conclusión, los rendimientos obtenidos en la versión catalítica de la reacción no son excelentes, pero sí que ponen de manifiesto que se puede llevar a cabo acoplamientos tipo Michael catalizados por Ti^{III} en presencia de H₂O, proceso sin precedentes hasta el momento.

Además, se puede desarrollar la versión enantioselectiva de la reacción, utilizando un catalizador de Ti quiral adecuado. Actualmente estamos trabajando en el desarrollo de un catalizador de Ti quiral que nos proporcione mejores rendimientos y excesos enantioméricos.

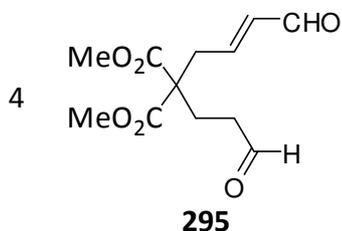
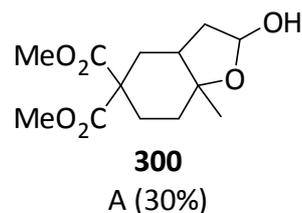
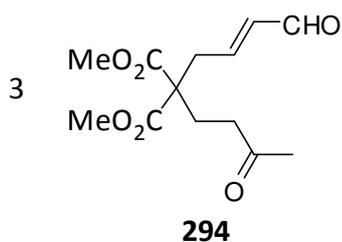
3.-REACCIONES DE ADICIÓN TIPO MICHAEL INTRAMOLECULARES.

Una vez hecho el estudio de las reacciones de adición tipo Michael intermoleculares, el siguiente objetivo de esta tesis doctoral fue ampliar la metodología al estudio de las reacciones de adición tipo Michel intramoleculares. Esta versión intramolecular tiene un valor añadido desde el punto de vista sintético puesto que nos puede conducir en un solo paso a varios ciclos fusionados.

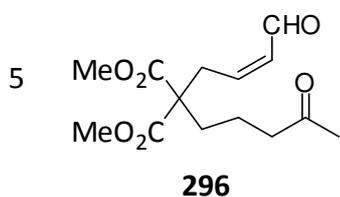
Para llevar a cabo este estudio se prepararon varios dialdehídos y cetoaldehídos (ver parte experimental), que fueron tratados bajo las condiciones estándar de reacción, indicadas anteriormente. Los resultados obtenidos se pueden ver en la siguiente tabla:

Tabla 32.- Reacciones de acoplamiento intramolecular.

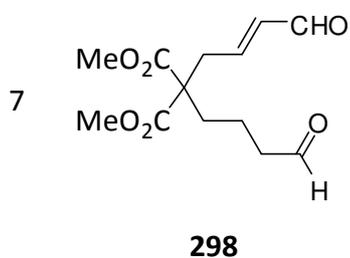
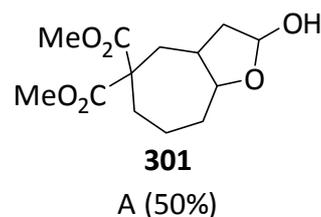
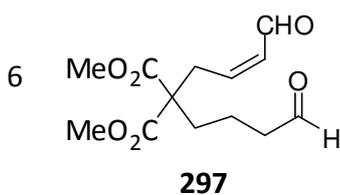
| | Reactivos | Productos, método (rendimiento) |
|---|-------------------|--|
| 1 | <p>292</p> | <p>299 A (63%) B (57%) C (38%)</p> |
| 2 | <p>293</p> | <p>299 A (38%) B (41%) C (10%) D (trazas)</p> |



A (0%)



A (0%)



A (0%)

A: Cp₂TiCl₂, 1.1 equiv.; Zn, 8 equiv.; H₂O, 100 equiv.

B: Cp₂TiCl₂, 0.2 equiv.; Zn, 8 equiv.; clorohidrato de colidina, 3 equiv.; H₂O, 10 equiv.

C: Cp₂TiCl₂, 1.1 equiv.; Zn, 8 equiv.

D: Cp₂TiCl₂, 0.2 equiv.; Zn, 8 equiv.; clorohidrato de colidina, 3 equiv.

*Mezcla de producto de partida y producto final.

Al someter el compuesto **292** a las condiciones estequiométricas de reacción (A) obtuvimos el producto de acoplamiento intramolecular con un rendimiento aceptable (63%). Al repetir la reacción empleando cantidades subestequiométricas del complejo de Ti (B), de nuevo obtuvimos el producto deseado con un rendimiento muy similar al obtenido empleando las condiciones estequiométricas (A). Cuando la reacción se ensayó sin adicionar agua en el medio de reacción (C) el rendimiento disminuyó

notablemente. Este resultado confirma de nuevo que el agua juega un papel decisivo en la reacción.

La utilización de tiempos más largos de reacción con objeto de aumentar el rendimiento sólo condujo a productos de descomposición. Es también de destacar que aunque las reacciones intermoleculares no permiten el uso de cetonas como sustratos, las reacciones intramoleculares sí lo permiten.

Animados por este resultado, decidimos ensayar la reacción sobre el mismo compuesto pero con el doble enlace *E*, para comprobar si la estereoquímica del doble enlace tenía alguna influencia en la estereoquímica de la reacción (segunda entrada de la tabla). Al llevar a cabo la reacción con el compuesto **293** tanto con cantidades estequiométricas (A) como subestequiométricas (B) de Ti, obtuvimos el mismo producto de ciclación que con el compuesto **292**, indicando que en este caso la estereoquímica del doble enlace no afecta al curso de esta reacción.

De nuevo al eliminar el agua del medio de reacción (C y D), los rendimientos obtenidos disminuyeron considerablemente.

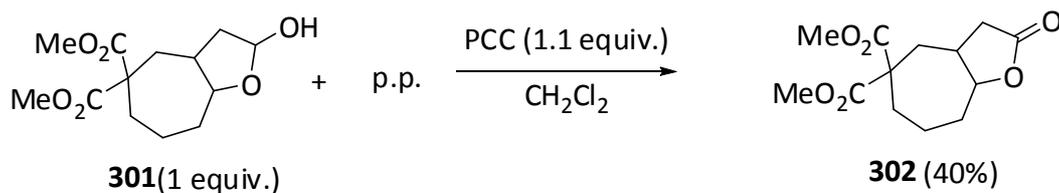
Para completar el estudio de las reacciones de adición tipo Michael intramoleculares decidimos sintetizar compuestos que nos permitieran obtener ciclos de 6 y 7 miembros. Así elegimos los compuestos **294**, **295**, **296**, **297** y **298** como modelos para estudiar estos procesos de ciclación.

La Lda. Noelia Fuentes colaboró en este trabajo sintetizando los compuestos **294** y **295**. Así como realizando la reacción de ciclación de los mismos. Como podemos apreciar (tercera y cuarta entrada de la tabla 32), la reacción tiene lugar con el compuesto **294**, aunque el rendimiento es bajo. De manera sorprendente la reacción no tiene lugar con el compuesto **295**. En principio cabría esperar que ambas reacciones nos proporcionaran el producto deseado, ya que los ciclos de 6 tienen una estabilidad mayor a la de los ciclos de 5.

Cuando se ensayaron los sustratos **296**, **297** y **298** (entradas 5, 6 y 7 de la tabla 32) que deben conducir a la obtención de carbociclos de siete miembros, nos

encontramos un único resultado satisfactorio (entrada 6) con un rendimiento bajo (50% de una mezcla del sustrato (**297**) y del producto de ciclación (**301**))

Los compuestos **301** no pudieron ser separados por cromatografía, por lo que sometimos la mezcla a oxidación con PCC para separar la lactona del compuesto de partida.



Esquema 207.- Oxidación del lactol **301** por tratamiento con PCC.

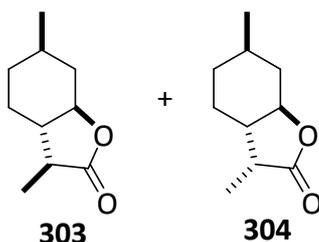
Los ensayos preliminares sobre adiciones tipo Michael intramoleculares demuestran que se pueden llevar a cabo ciclaciones aplicando nuestra metodología. Estas ciclaciones pueden ser útiles en el campo de la síntesis orgánica pero aún se debe encontrar las condiciones de reacción adecuadas.

4.-APLICACIÓN DEL MÉTODO A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.

Como se ha indicado anteriormente, nuestro método nos proporciona γ -lactoles como resultado del acoplamiento radicalario entre aldehídos y aldehídos α,β -insaturados en presencia de agua. Estos γ -lactoles se pueden transformar en las correspondientes γ -

lactonas mediante una simple oxidación. Dentro de la familia de los terpenos existen numerosos productos naturales bioactivos que poseen un anillo de γ -lactol o γ -lactona fusionado al resto de la molécula, con una estereoquímica definida en la unión interanular, y su preparación ha atraído el interés de los químicos orgánicos en los últimos años.^{219,220} En este contexto, consideramos que la versión intramolecular del acoplamiento radicalario entre aldehídos y aldehídos α,β -insaturados promovida o catalizada por Ti^{III}/H_2O puede ser una herramienta útil que nos permita sintetizar de forma directa, sencilla y bajo condiciones suaves de reacción estos productos naturales.

El producto natural que elegimos fue la mentanolactona ----(epímeros en C-3) que es uno de los componentes del aceite de menta negra (*Menta piperita*) y tiene propiedades olfativas muy interesantes.²²¹



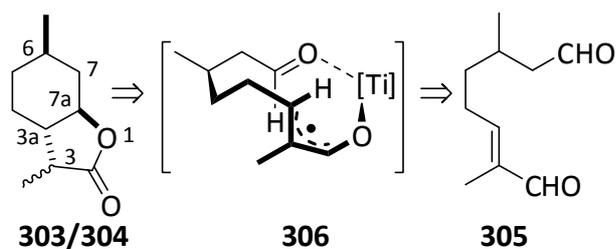
Esquema 208.- Mentano-lactona.

Para determinar la estructura del compuesto precursor de la adición mediante acoplamiento tipo Michael planteamos el esquema retrosintético, reconstruyendo el intermedio que daría lugar a la mentanolactona **303 + 304**, a partir de su análogo al intermedio A que aparece en el esquema 209. Así encontramos que el producto sobre el cual debíamos llevar a cabo la adición radicalaria era el compuesto **305**.

²¹⁹ Fukuzawa, S.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482.

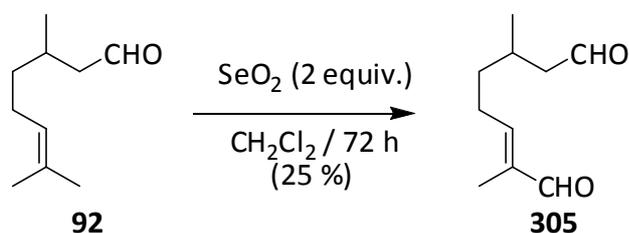
²²⁰ Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*; Chapman & Hall: London, 1991.

²²¹ Gaudin, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4769-4776 y referencias que se encuentran en la publicación.



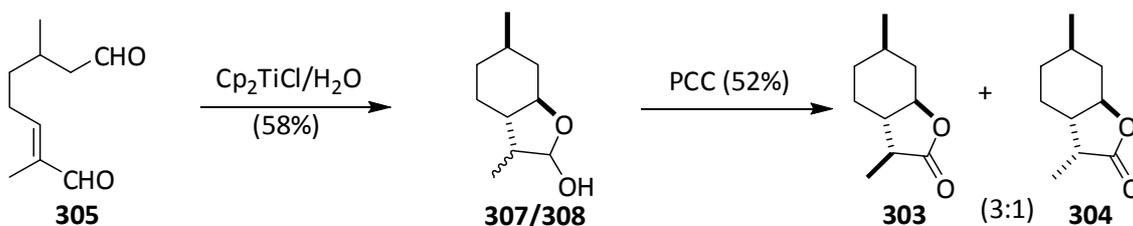
Esquema 209.- retrosíntesis de **303 + 304** basada en el intermedio **306**.

En primer lugar preparamos el compuesto **305** a partir de citronelal (**92**) comercial, por tratamiento de éste con SeO_2 en CH_2Cl_2 ^{ref322JL}, oxidando uno de los metilos alílicos.



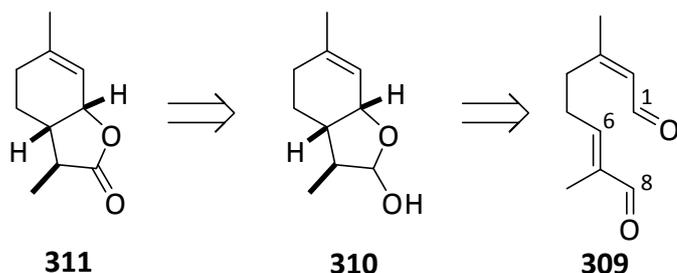
Esquema 210.- Obtención del producto **305** por tratamiento de citronelal (**92**), con SeO_2 en CH_2Cl_2 .

Una vez obtenido el dialdehído **305**, lo tratamos con las condiciones estándar de reacción: Cp_2TiCl (1 equiv.), Zn (8 equiv.) y H_2O (100 equiv.) y obtuvimos el γ -lactol **307/308** (58%), que posteriormente oxidamos a las γ -lactonas correspondientes por tratamiento con PCC, obteniendo un 52% de rendimiento de las dos γ -lactonas **307** y **308** con una proporción 3:1. Los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C obtenidos para las γ -lactonas **307** y **308**, coinciden con los descritos en bibliografía para los productos naturales.^{ref anterior}



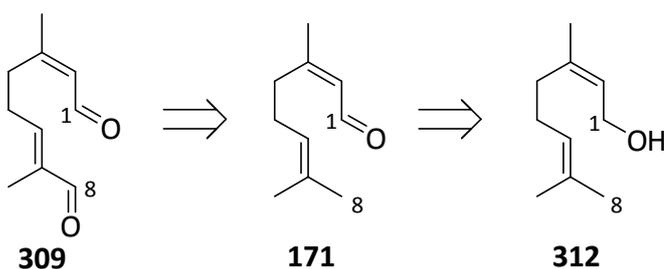
Esquema 211.- Síntesis de de las mentano-lactonas **303** y **304**.

También se llevó a cabo la síntesis del compuesto natural “wine lactona” (**311**), un producto natural con estructura relativamente sencilla, que según el análisis retrosintético del esquema 212 también puede obtenerse mediante adición tipo Michael intramolecular de aldehídos. “Wine lactona” (**311**) es un componente de diferentes variedades de vino blanco, a los que confiere un aroma afrutado especial.²²²



Esquema 212.- Análisis retrosintético de “wine lactona” (**311**) a partir del dialdehído **309**.

El dialdehído **309** presenta una geometría adecuada para la adición tipo Michael entre C-1 y C-6, formándose un ciclo de 6 miembros, que puede evolucionar fácilmente hacia el lactol bicíclico **310**. Mediante oxidación posterior se obtendría la molécula objetivo en sólo dos etapas desde el dialdehído de partida. Éste, a su vez, se puede preparar fácilmente a partir de nerol (**312**) comercial, mediante oxidación a neral (**171**) y posterior oxidación alílica sobre C-8.

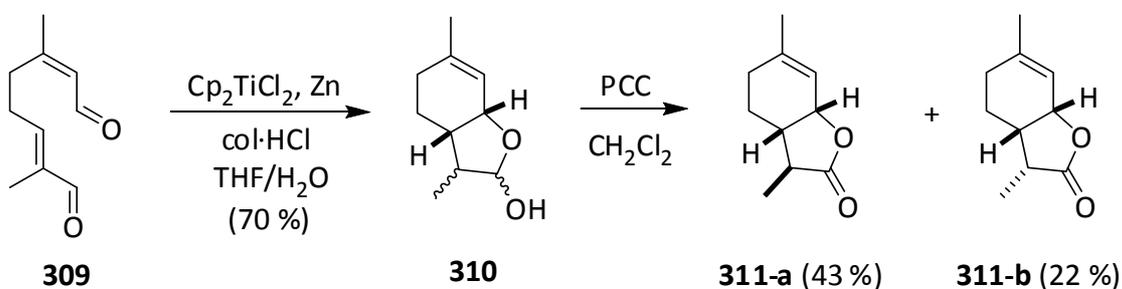


Esquema 213.- Análisis retrosintético de a partir de nerol (**312**).

²²² a) Guth, H. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 1559. b) Guth, H. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 3022. c) Guth, H. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 3027.

De esta forma se podría obtener “wine lactona” (**311**) en 4 pasos a partir del alcohol comercial **312**, que es fácilmente accesible.

En primer lugar se llevó a cabo la oxidación de nerol (**312**) con el reactivo de Dess-Martin, obteniendo neral (**171**) con alto rendimiento (95 %). El neral (**171**) obtenido se trató con SeO_2 (2 equiv.) en CH_2Cl_2 y obtuvimos el correspondiente dialdehído con un 25% de rendimiento. El dialdehído **309** se trató con las condiciones catalíticas anteriormente desarrolladas y obtuvimos una mezcla de 4 estereoisómeros del lacto **310**. Dicha mezcla se oxidó con PCC y obtuvimos dos epímeros en C-3, la 4a-wine lactona^{ref180JL} (**311-a**) y la 4b-wine lactona²²³ (**311-b**), en una proporción 2:1 y un rendimiento global del 65%.



Esquema 214.- Síntesis de **311-a** y **311-b** mediante adición intramolecular tipo Michael de **309** catalizada por titanoceno(III) y posterior oxidación.

En conclusión, se han llevado a cabo las síntesis de dos isómeros naturales diferentes de dos mentanolactonas (**303** y **304**) y “wine lactona” (**311-a** y **311-b**) en solo 3 y 4 pasos respectivamente, empleando como etapa clave una adición intramolecular tipo Michael de un dialdehído α,β -insaturado. Por tanto, hemos demostrado que la reacción de adición tipo Michael promovida y/o catalizada por titanoceno es una herramienta útil en el campo de la síntesis de productos naturales que presentan una agrupación lactona en su estructura.

²²³ Chavan, S. P.; Kharul, R. K.; Sharma, K. A.; Chavan, S. P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2985.

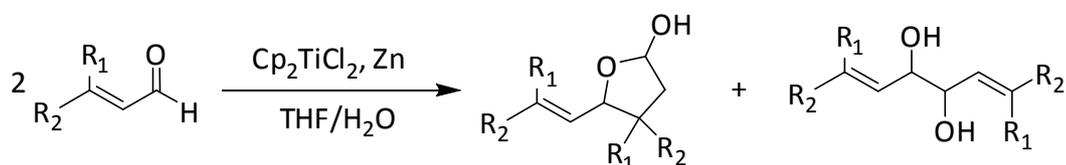
[Escribir texto]

Capítulo III.

PARTE EXPERIMENTAL

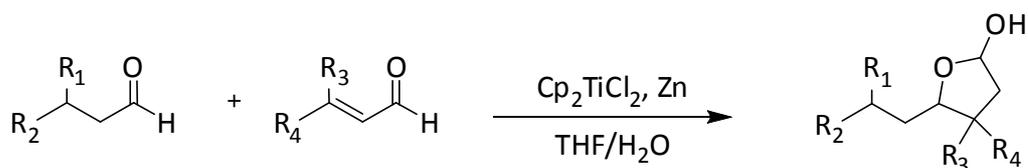
[Escribir texto]

1.- REACCIONES DE AUTOACOPAMIENTO DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS PROMOVIDAS POR TITANOCENO (III).



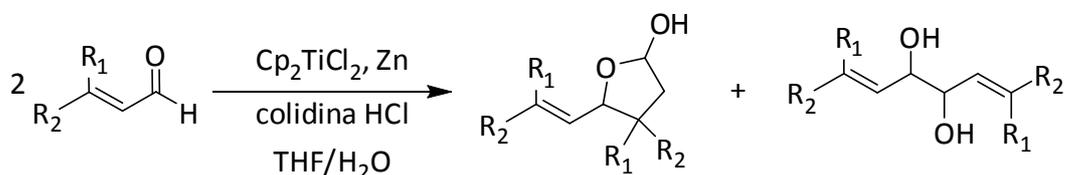
Una disolución de Cp_2TiCl_2 (298 mg, 1.199 mmol) y Zn (619 mg, 9.524 mmol) en THF (50 ml) se agita bajo atmósfera de Ar y a T° ambiente hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. A continuación se añade una disolución del aldehído correspondiente (1.199 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (2.14 ml, 119.047 mmol) desoxigenada, y la mezcla resultante se agita durante 6 horas. A los 5 minutos se observa cambio de color de la suspensión a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con H_2O (30 ml) y se extrae con AcOEt (40 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/hexano, en las proporciones convenientes en cada caso. Eluyen consecutivamente el lactol producto de autoacoplamiento tipo Michael y el pinacol producto de acoplamiento cabeza-cabeza. Las reacciones realizadas mediante este procedimiento son las que aparecen en los esquemas: 193, 196, 197 y 199.

2.- REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE COMPUESTOS CARBÓNÍLICOS α,β -INSATURADOS PROMOVIDAS POR TITANOCENO (III).



Una disolución de Cp_2TiCl_2 (298 mg, 1.199 mmol) y Zn (619 mg, 9.524 mmol) en THF (50 ml) se agita bajo atmósfera de Ar y a T° ambiente hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. Una disolución del aldehído saturado correspondiente (2.398 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (2.14 ml, 119.047 mmol) desoxigenada, se añade. A continuación añadimos gota a gota durante una hora, una disolución del compuesto carbonílico α,β -insaturado (1.199 mmol) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agita durante 6 horas. A los 5 minutos se observa cambio de color de la suspensión a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con H_2O (30 ml) y se extrae con AcOEt (40 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/hexano, en las proporciones convenientes en cada caso para eluir el correspondiente γ -lactol. Las reacciones realizadas mediante este procedimiento son las que aparecen en los esquemas: 201 y 202, y en las tablas 24, 25, 26, 27, 28 y 29.

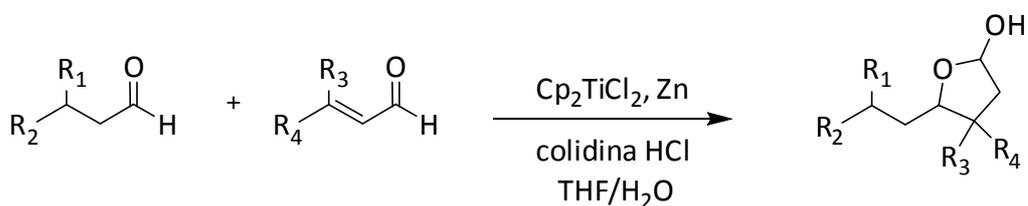
3.- REACCIONES DE AUTOACOPLAMIENTO DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS CATALIZADAS POR TITANOCENO (III).



Una disolución de Cp_2TiCl_2 (59 mg, 0.239 mmol), Zn (619 mg, 9.524 mmol) y clorohidrato de colidina (482 mg, 3.57 mmol) en THF (20 ml) se agita bajo atmósfera de Ar y a T^a ambiente hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. Una disolución del aldehído correspondiente (1.199 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (2.14 ml, 119.047 mmol) desoxigenada se añade y la mezcla resultante se agita durante 15 horas. A los 5 minutos se observa cambio de color de la suspensión a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de KHSO₄ y salmuera (40 ml). La fase orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/hexano, en las proporciones convenientes en cada caso. Eluyen consecutivamente el lactol producto de autoacoplamiento tipo Michael y el pinacol producto de acoplamiento cabeza-cabeza.

Las reacciones realizadas mediante este procedimiento son las que aparecen en la tabla 30.

4.- REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE COMPUESTOS CARBÓNÍCOS CATALIZADAS POR TITANOCENO (III).



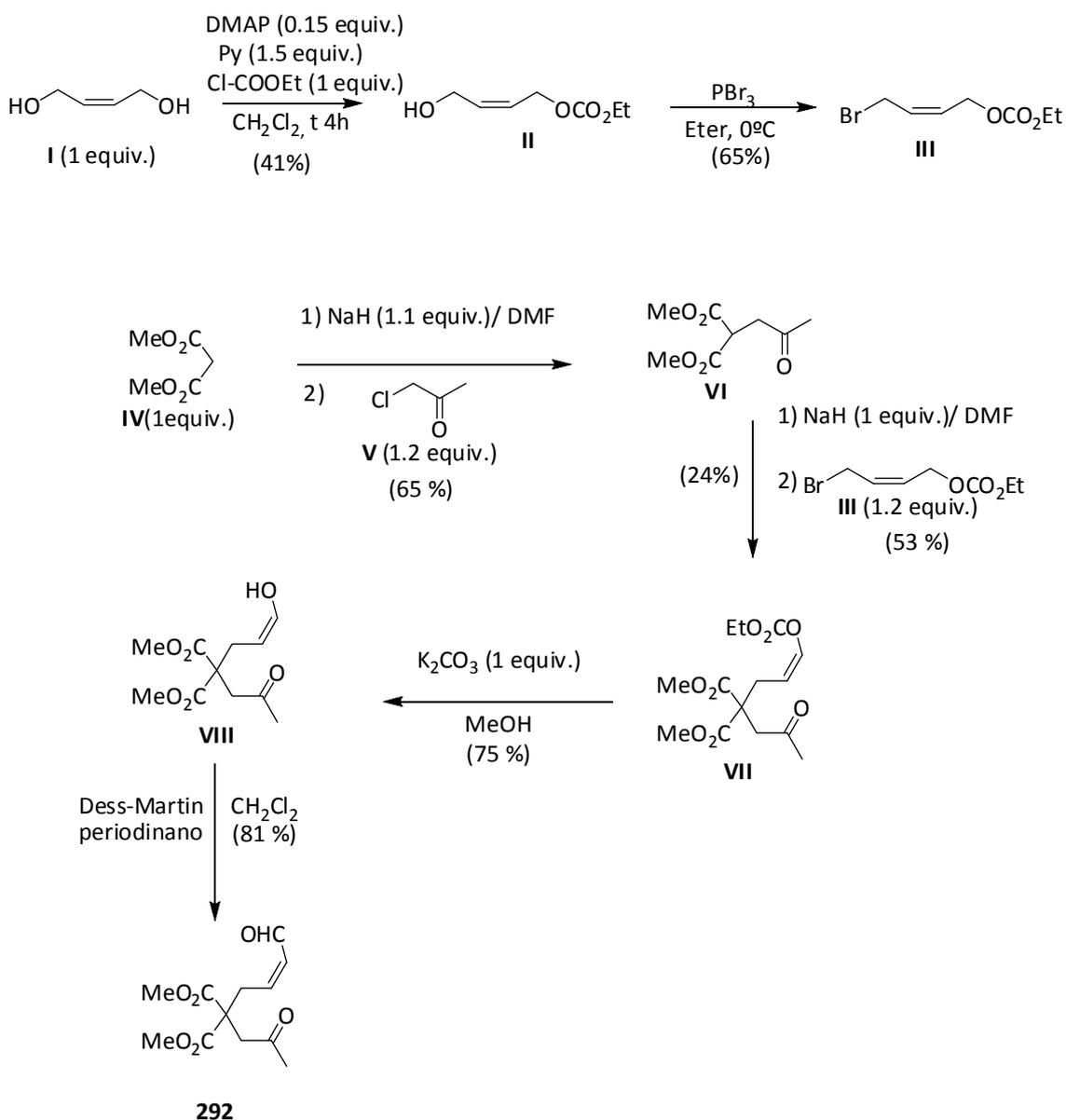
Una disolución de Cp_2TiCl_2 (59 mg, 0.239 mmol), Zn (619 mg, 9.524 mmol) y clorhidrato de colidina (482 mg, 3.57 mmol) en THF (20 ml) se agita bajo atmósfera de Ar y a T^a ambiente hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. Añadimos una disolución del aldehído saturado correspondiente (2.398 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (2.14 ml, 119.047 mmol) desoxigenada. A continuación añadimos gota a gota durante una hora, una disolución del compuesto carbonílico α,β -insaturado (1.199 mmol) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agita durante 15 horas. A los 5 minutos se observa cambio de color de la suspensión a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de KHSO₄ y salmuera (40 ml). La fase orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/hexano, en las proporciones convenientes en cada caso para eluir el correspondiente γ -lactol.

Las reacciones realizadas mediante este procedimiento son las que aparecen en el esquema: 206, y en la tabla 31.

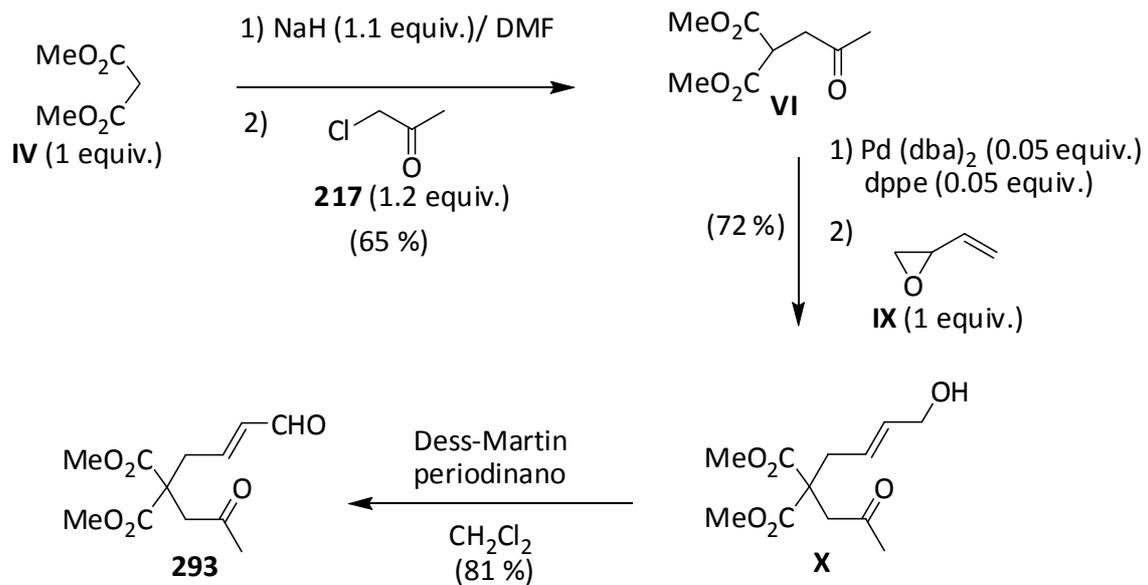
5.- REACCIONES DE ADICIÓN TIPO MICHAEL INTRAMOLECULARES PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO (III).

Síntesis de los productos de partida

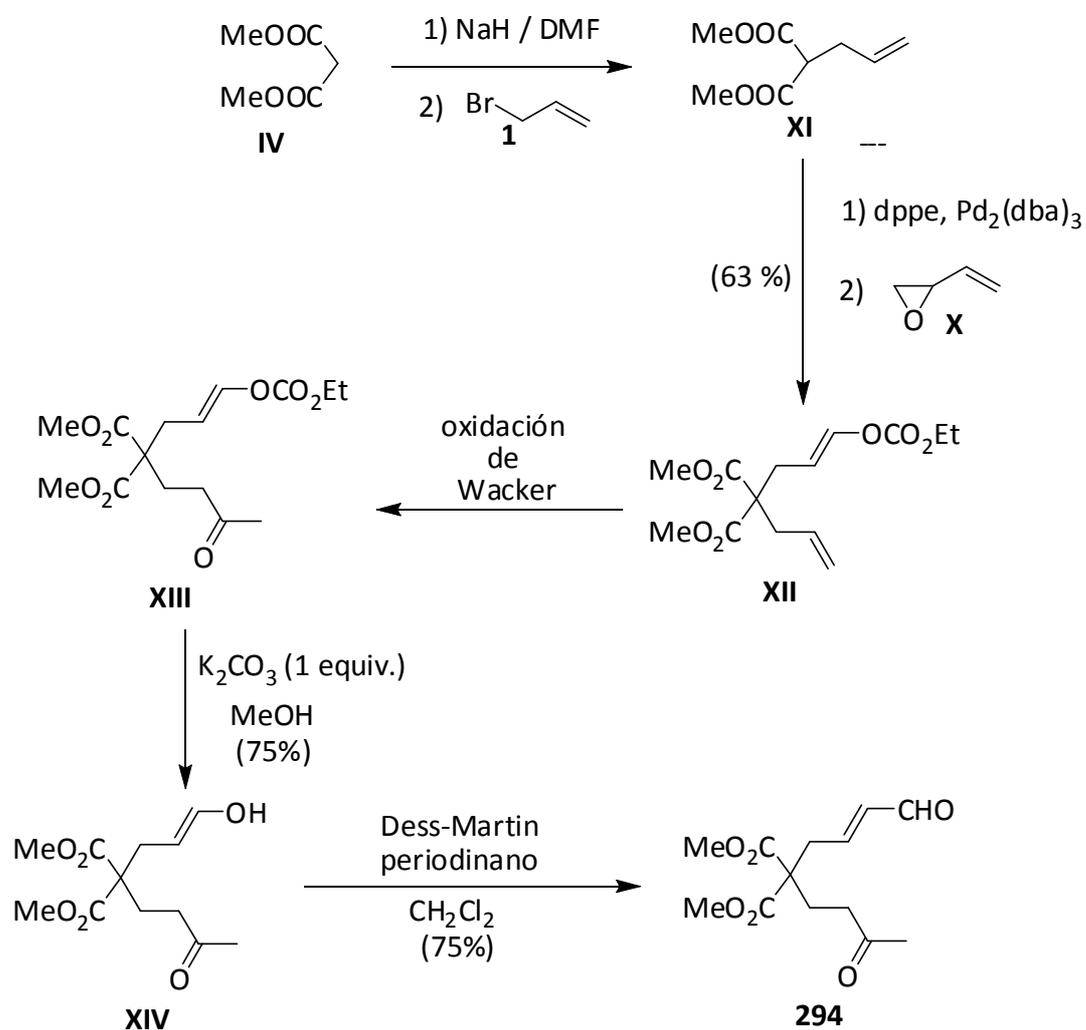
- Preparación del compuesto **292** a partir de 2-buten-1,4-diol (**I**), cloroacetona (**217**) y malonato de dietilo (**IV**), comerciales.



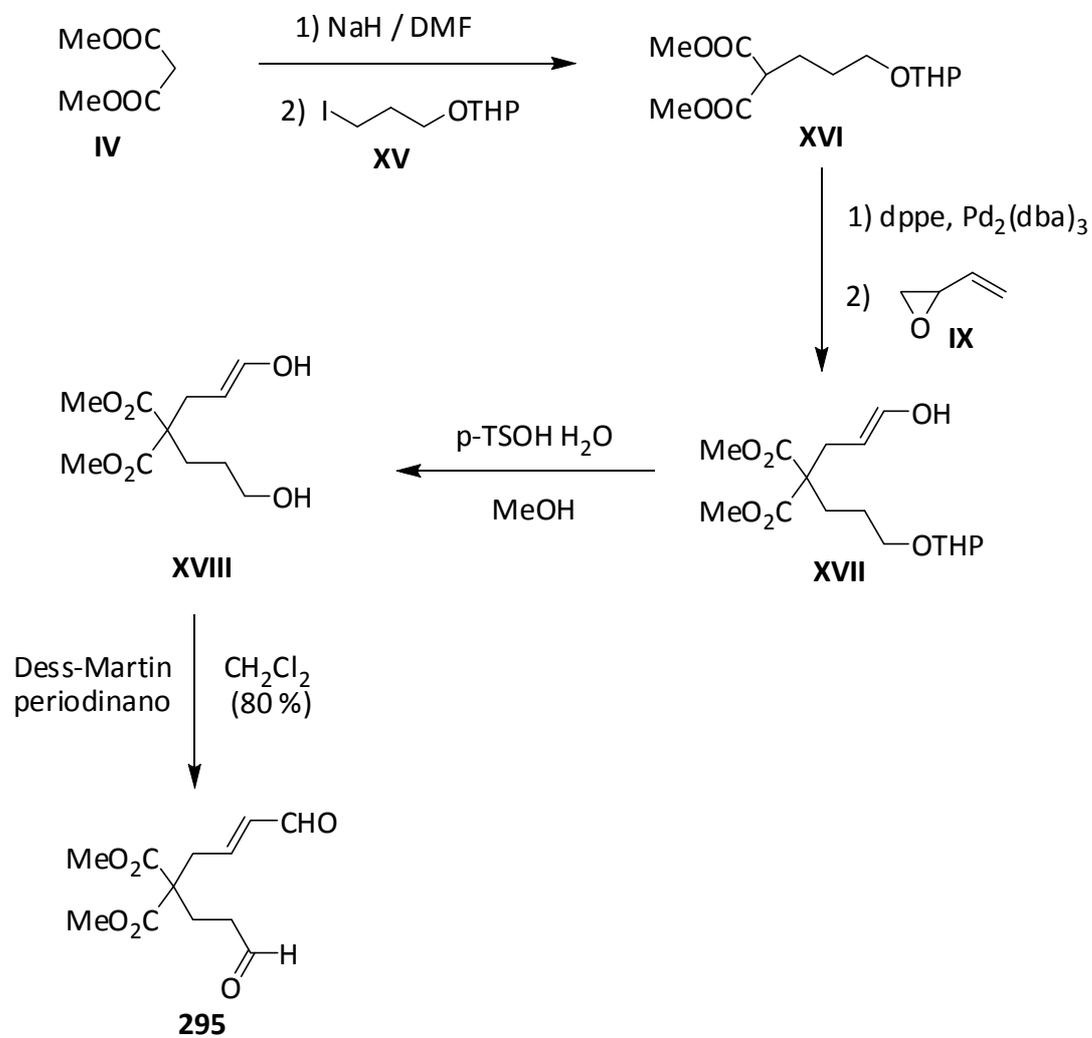
- Preparación del compuesto **293** a partir de malonato de dietilo (**IV**), cloroacetona (**217**) y 1,3-butadieno monóxido (**X**) comerciales.



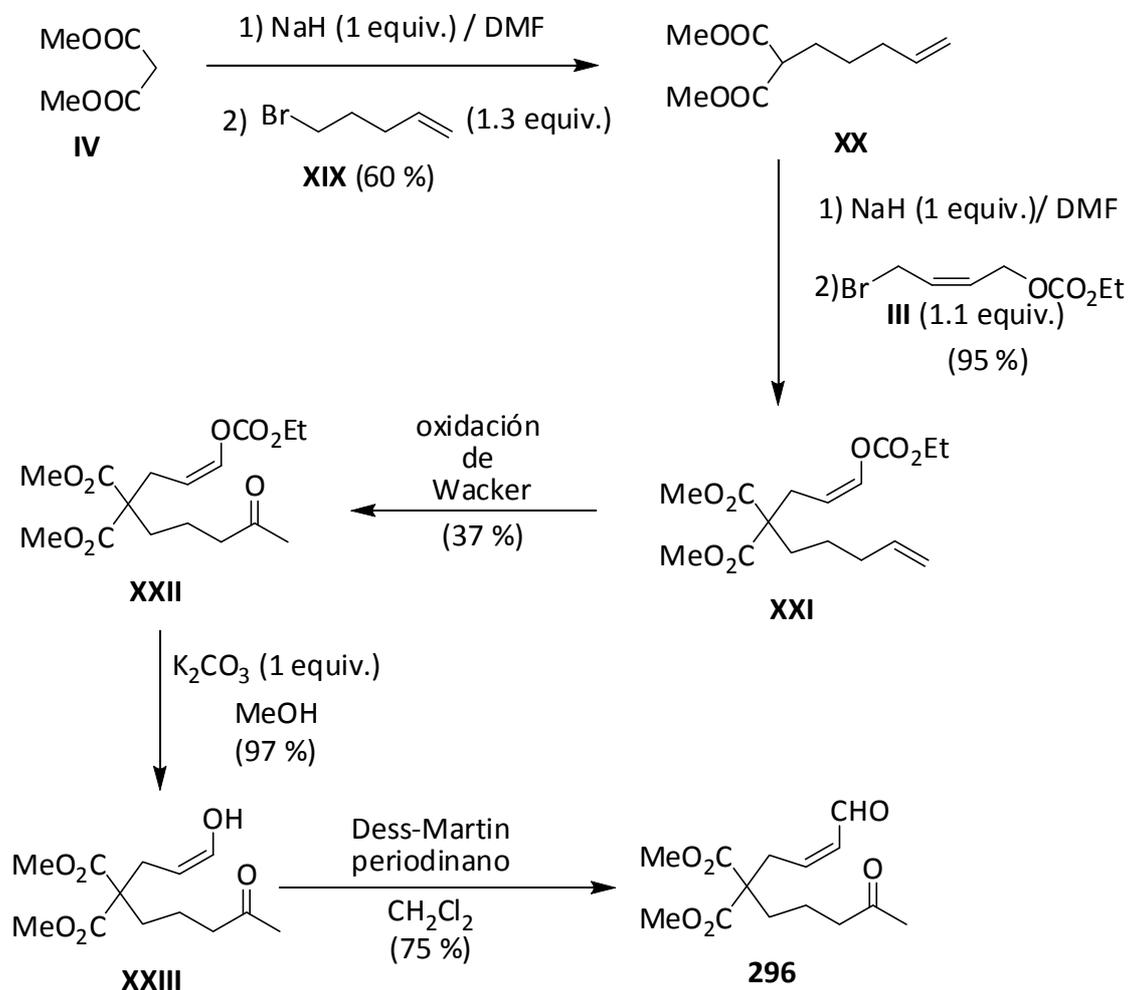
Preparación del compuesto **294** a partir de malonato de dietilo (**313**), bromuro de alilo (**1**) y 1,3-butadieno monóxido (**320**) comerciales.



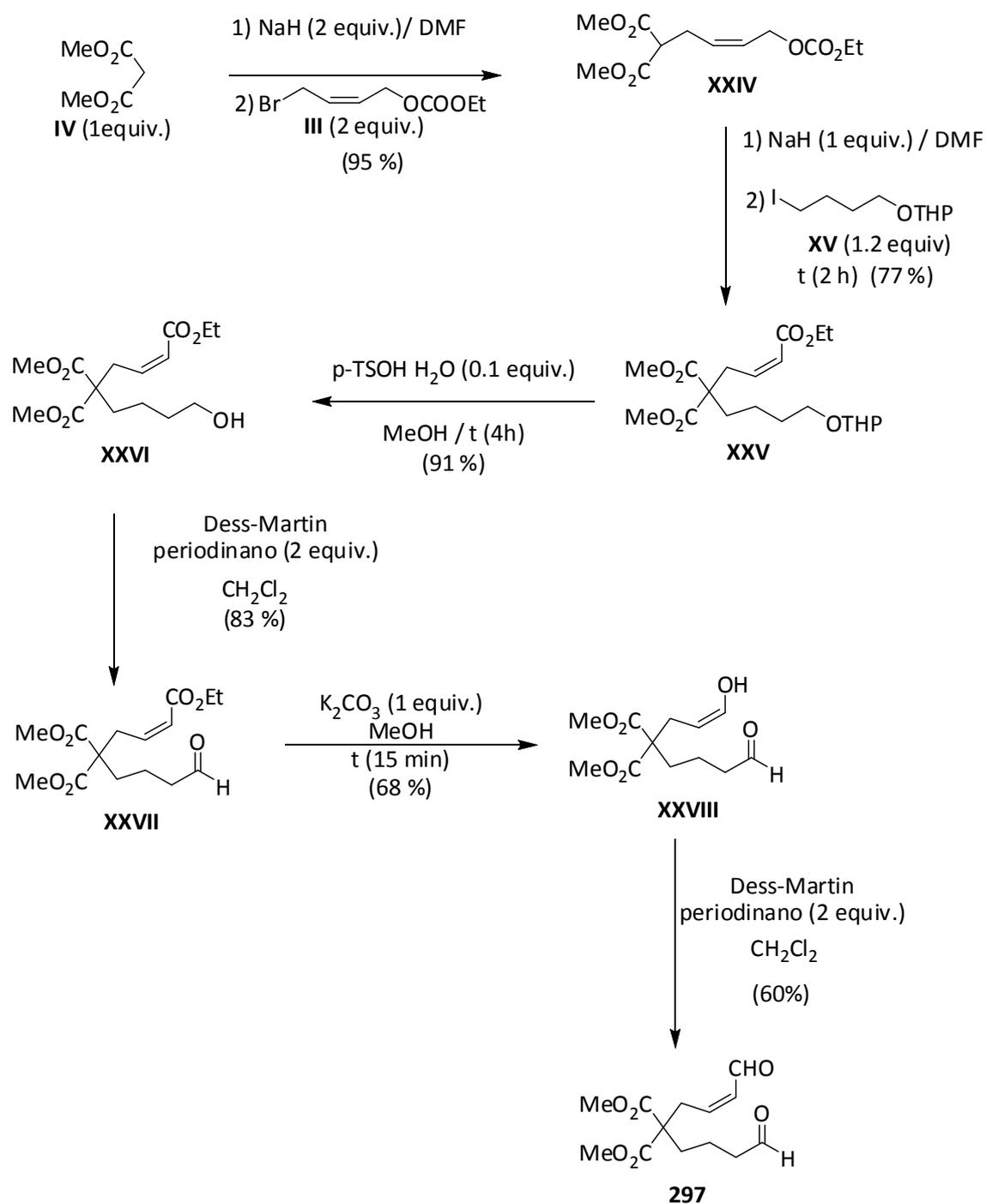
- Preparación del compuesto **295** a partir de malonato de dietilo (**IV**), 1,3-propanodiol (**XV**) y 1,3-butadieno monóxido (**IX**) comerciales.



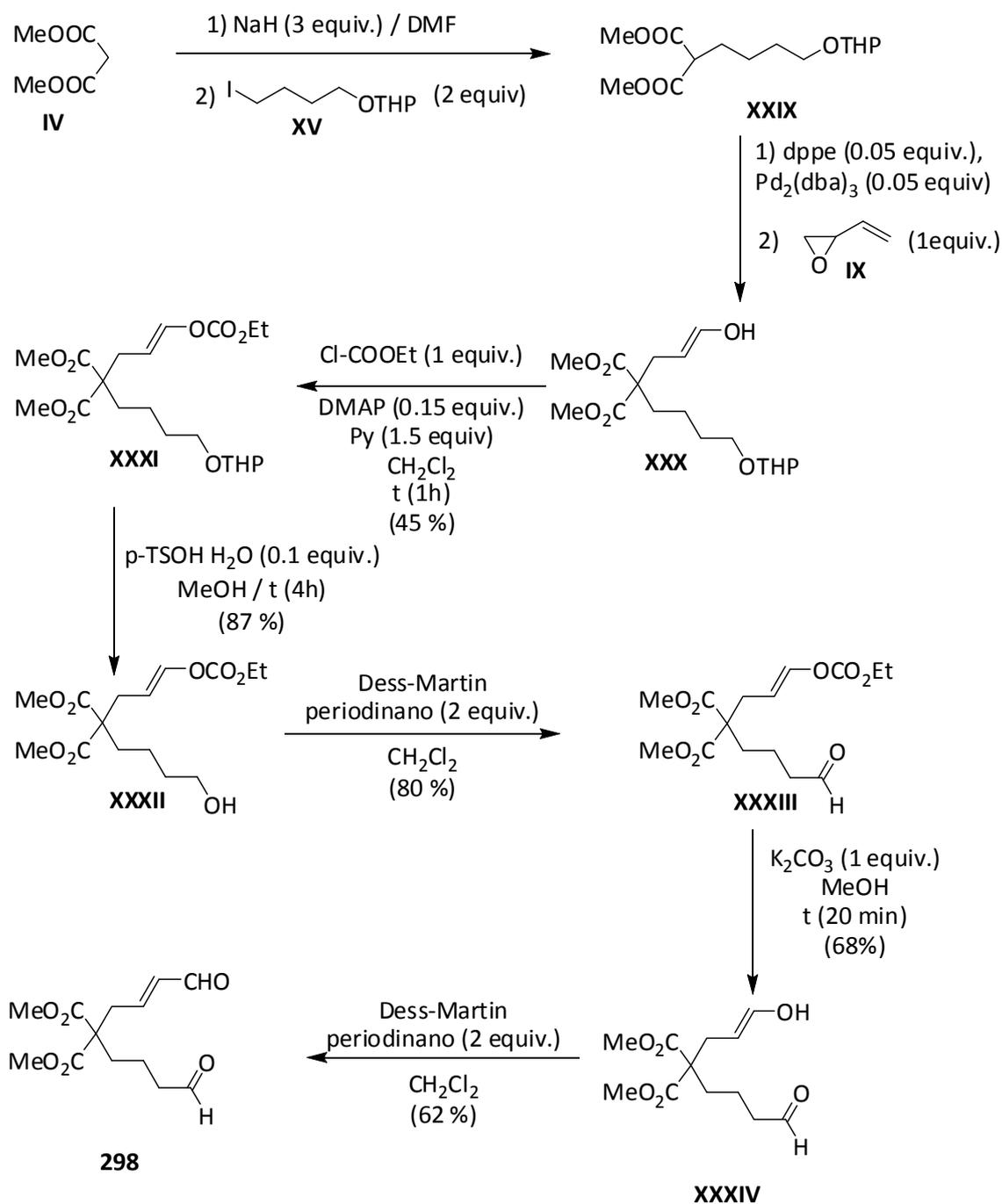
Preparación del compuesto **296** a partir de malonato de dietilo (**IV**), 1-bromopenteno (**XIX**) y 1,3-butadieno monóxido (**IX**), comerciales.



- Preparación del compuesto **297** a partir de malonato de dietilo (**IV**), 1,4-trans-butenodiol (**III**) y 1,4-butanodiol (**II**), comerciales.



- Preparación del compuesto **298** a partir de malonato de dietilo (**IV**), 1,4-butanodiol () y 1,4-transbutenodiol () comerciales.



Reacciones Promovidas por titanoceno (III)

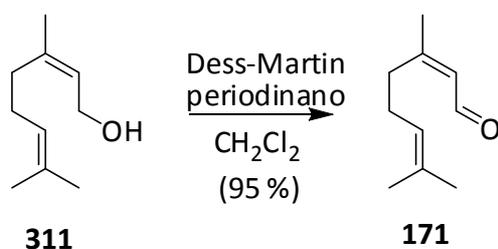
Una disolución de Cp_2TiCl_2 (298 mg, 1.199 mmol) y Zn (619 mg, 9.524 mmol) en THF (50 ml) se agita bajo atmósfera de Ar y a T° ambiente hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. Una disolución del aldehído correspondiente (1.199 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (2.14 ml, 119.047 mmol) desoxigenada, se añade y la mezcla resultante se agita durante 6 horas. A los 5 minutos se observa cambio de color de la suspensión a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con H_2O (30 ml) y se extrae con AcOEt (40 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/hexano, en las proporciones convenientes en cada caso.

Las reacciones realizadas mediante este procedimiento son algunas de las que aparecen en la tabla 32.

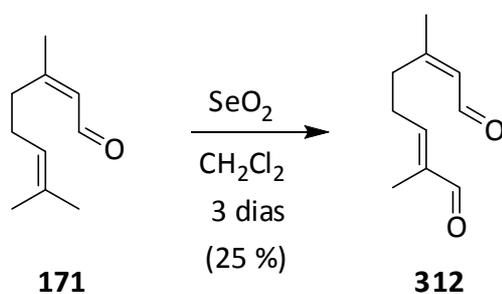
Reacciones Catalizadas por titanoceno (III)

Una disolución de Cp_2TiCl_2 (59 mg, 0.239 mmol), Zn (619 mg, 9.524 mmol) y clorhidrato de colidina (482 mg, 3.57 mmol) en THF (20 ml) se agita bajo atmósfera de Ar y a T° ambiente hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. Añadimos una disolución del compuesto correspondiente (2.398 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (2.14 ml, 119.047 mmol) desoxigenada. La mezcla resultante se agita durante 6 horas. A los 5 minutos se observa cambio de color de la suspensión a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de KHSO_4 y salmuera (40 ml). La fase orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/hexano, en las proporciones convenientes en cada caso para eluir el correspondiente γ -lactol.

Las reacciones realizadas mediante este procedimiento son algunas de las que aparecen en la tabla 32.

6.- APLICACIÓN DEL MÉTODO A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.**6.A.- Síntesis de la "wine lactona"**1.- Preparación de neral (**171**).

Se obtiene a partir de nerol comercial (**311**, 1g, 6.493 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el apartado F1. Los datos espectroscópicos del neral obtenido coinciden con los descritos en bibliografía.²²⁴

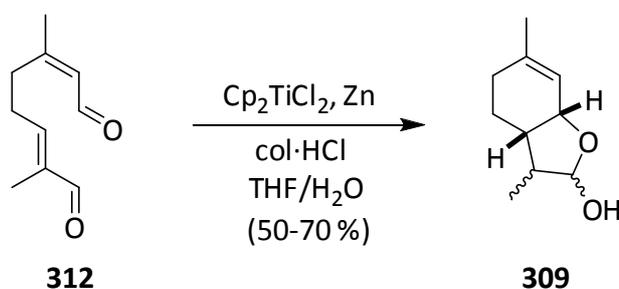
2.- Obtención del dialdehído **312** a partir de neral (**171**).

Se obtiene a partir del neral (**171**) (900 mg, 5.921 mmol) por oxidación de la posición alílica con SeO₂ en CH₂Cl₂ siguiendo el procedimiento descrito en

²²⁴ Otsuru, M.; Teraoka, M.; Tori, K.; Takeda, K. *J. Chem Soc. Section B. Phys. Org.* **1967**, *10*, 1033.

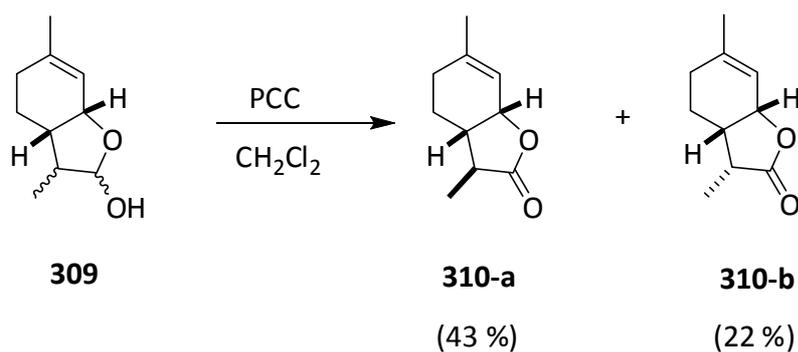
bibliografía.^{poner ref} Los datos espectroscópicos del dialdehído concuerdan con los detallados en bibliografía.²²⁵

3.- Ciclación del dialdehído **312** catalizada por titanoceno(III).



El compuesto se obtuvo por ciclación del dialdehído **312**, sometiéndolo a las condiciones de reacción descritas en el apartado 5.

4.- Síntesis de “wine lactona” (**310-a** y **310-b**).

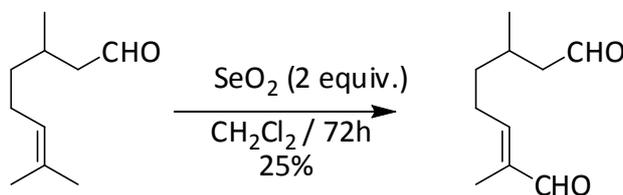


²²⁵ Santangelo, E. M.; Rotticci, D.; Liblikas, I.; Norin, T.; Unelius, C. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5384.

La mezcla de estereoisómeros del lactol **309** (100 mg, 0.595 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (10 ml) se añade PCC (256 mg, 1.190 mmol) y se agita durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El residuo resultante se filtra sobre celita y se cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (9:1) eluye el producto deseado (64 mg, 65 %) como una mezcla de dos estereoisómeros, (-)-a-wine lactona (**310-a**) y (+)-b-wine lactona (**310-b**), en una proporción de 2:1. La mezcla de isómeros se separa mediante cromatografía flash utilizando como eluyente hexano:Et₂O (85:15). Los datos espectroscópicos de los dos isómeros puros concuerdan con los descritos en bibliografía.^{refqueyaestánpuestas}

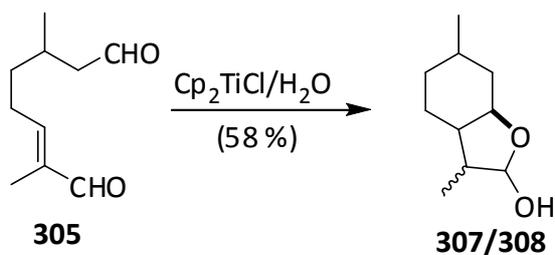
6.B.-Síntesis de la mentano lactona 303/304.

1.- Preparación de el dialdehído (**312**).



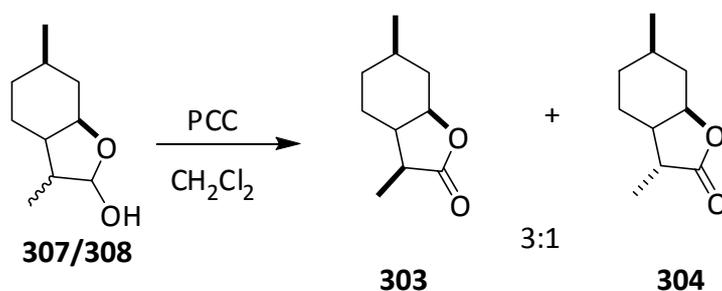
El dialdehído **312** se obtiene a partir de citronelal comercial (**92**), por tratamiento de este con SeO_2 en CH_2Cl_2 siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.

2.- Ciclación del dialdehído **305** promovida por titanoceno(III).



El compuesto **307/308** se obtuvo por ciclación del dialdehído **305**, sometiéndolo a las condiciones de reacción descritas en el apartado 4.3.A.

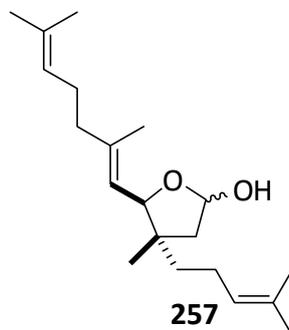
3.- Síntesis de la mentano-lactona **303** y **304**.



La mezcla de estereoisómeros del lactol **307/308** (93 mg, 0.547 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (10 ml) se añade PCC (129 mg, 0.602 mmol) y se agita durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El residuo resultante se filtra sobre celita y se cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (9:1) eluye el producto deseado (49 mg, 52 %) como una mezcla de dos estereoisómeros, **303** y **304**, en una proporción de 3:1. Los datos espectroscópicos de los dos isómeros concuerdan con los descritos en bibliografía.

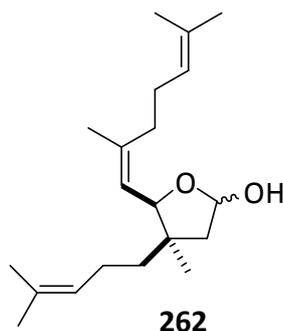
7.- DATOS PARA LOS PRODUCTOS AISLADOS.

Los datos espectroscópicos del compuesto **252**²²⁶ coinciden con los descritos previamente en bibliografía.

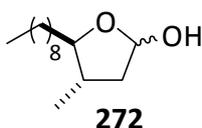


γ -Lactol 257. Aceite incoloro; mezcla en proporciones 5:1 de epímeros en C-2 ; epímero mayoritario: ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 5.49 (m, 1H), 5.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 0.86 (s, 3H); experimentos de NOE-dif: protones irradiados (NOE observados), CH₃-C-4 (H-6), H-5 (CH₃-C-7), H-6 (CH₃-C-4); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 141.3 (C), 131.7 (C), 124.8 (CH), 124.7 (CH), 120.8 (CH), 97.5 (CH), 81.7 (CH), 47.6 (CH₂), 45.6 (C), 40.2 (CH₂), 38.6 (CH₂), 26.4 (CH₂), 25.8 (CH₃), 23.8 (CH₂), 20.0 (CH₃), 17.7 (CH₃), 17.6 (CH₃), 16.7 (CH₃), (dos señales de carbono no se observan); HRMS calcd. para C₂₀H₃₄O₂Na m/z 329.2456, encontrado m/z 329.2450; Epímero minoritario (solo se indican señales distintivas): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 140.4 (C), 131.4 (C), 122.4 (CH), 98.0 (CH), 84.5 (CH), 46.9 (C).

²²⁶ Johnston, J. C.; Faulkner, J. D.; Mandell, L.; Day, R. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2611.

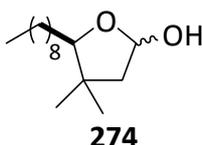


γ -Lactol 262. Aceite incoloro; mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 5:1 ; epímero mayoritario: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.44 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 1.03 (s, 3H); experimentos de NOE diferencial: protones irradiados (NOE observados), H-5 (CH_3 -C-4), CH_3 -C-4 (H-5); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 141.5 (C), 131.1 (C), 125.0 (CH), 124.2 (CH), 121.2 (CH), 97.5 (CH), 82.9 (CH), 45.9 (CH_2), 44.6 (C), 35.4 (CH_2), 32.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.5 (CH_3), 24.2 (CH_3), 23.5 (CH_2), 23.2 (CH_3), 17.9 (CH_3), (algunas señales de carbono no se observan); HRMS calcd. Para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 329.2456, encontrado m/z 329.2456; Epímero minoritario (solo señales distintivas): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.40 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

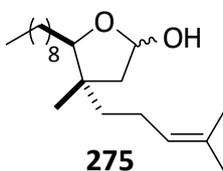


γ -Lactol 272. (AcOEt/hexano, 1/9). Mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 1:1 : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.48 (m, 1H, epímero a), 5.40 (m, 1H, epímero b), 3.65 (dt, $J = 8.1, 3.7$ Hz, 1H, epímero a), 3.44 (dt, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 1H, epímero b), 3.11 (br d, 1H), 2.91 (br s, 1H), 2.33 (ddd, $J = 14.1, 9.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, epímero a), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, epímero b), 0.86 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H); experimentos de NOE- dif: protones irradiados (NOE observados) , H-5 epímero a (CH_3 -C-4 epímero a), H-5 epímero b (CH_3 -C-4 epímero b); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) señales significativas a δ 98.1 (CH, epímero a), 97.8 (CH, epímero b), 87.3 (CH, epímero a); 84.6 (CH, epímero

b), 42.6 (CH₂), 42.5(CH₂), 38.8 (CH), 36.5 (CH), 35.9 (CH₂), 33.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.48 (CH₂), 26.43 (CH₂), 22.8 (CH₂), 17.2 (CH₃, epímero a), 16.8 (CH₃, epímero b), 14.2 (CH₃); HRMS calcd. para C₁₄H₂₇O *m/z* 211.2061, encontrada *m/z* 211.2059.

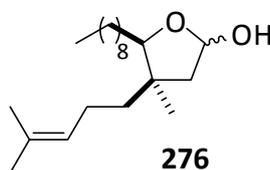


γ-Lactol 274: (AcOEt/hexano, 1/9). Aceite incoloro; mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 5:1 ; epímero mayoritario: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.49 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 13.3, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (dd, *J* = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.86 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 96.7 (CH), 85.6 (CH), 49.7 (CH₂), 41.3 (C), 31.9 (CH₂), 29.88 (CH₂), 29.83 (CH₂), 29.61 (CH₂), 29.35 (CH₂), 29.23 (CH₂), 27.3 (CH₂), 24.8 (CH₃), 22.7 (CH₂), 22.2 (CH₃), 14.1 (CH₃); HRMS calcd. para C₁₅H₃₀O₂ *m/z* 242.2245, encontrada *m/z* 242.2247; Epímero minoritario (solo señales distintivas): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (br dt, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.39 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 13.3, 5.7 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 97.3 (CH), 88.3 (CH), 48.4 (CH₂), 39.7 (C), 30.9 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.8 (CH₃), 22.6 (CH₃).

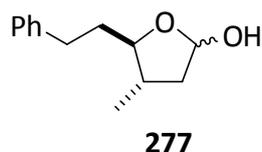


γ-Lactol 275: (AcOEt/hexano, 1/9). Aceite incoloro; mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 5:1 ; Epímero mayoritario: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.44 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.86 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H); experimentos de NOE diferencial: protones irradiados (NOE

observados), H-2 (CH₃-C-4); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 131.3 (C), 124.7 (CH), 97.0 (CH), 87.0 (CH), 47.9 (CH₂), 45.0 (C), 39.0 (CH₂), 32.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.66 (CH₂), 29.64 (CH₂), 29.42 (CH₂), 29.39 (CH₂), 27.7 (CH₂), 25.8 (CH₃), 23.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 19.9 (CH₃), 17.6 (CH₃), 14.2 (CH₃); HRMS calcd. para C₂₀H₃₈O₂Na *m/z* 333.2761, encontrado *m/z* 333.2769; Epímero minoritario (solo señales distintivas): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.41 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H).

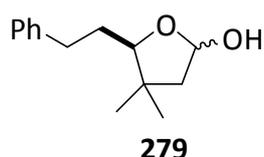


γ-Lactol 276: (AcOEt/hexano, 1/9). Aceite incoloro; mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 5:1 ; Epímero mayoritario : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.39 (m, 1H), 5.01 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.86 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H); Experimentos de NOE diferencial: protones irradiados (NOE observados), H-5 (CH₃-C-4); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 131.2 (C), 124.8 (CH), 97.2 (CH), 87.2 (CH), 47.9 (CH₂), 45.0 (C), 39.0 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.66 (CH₂), 29.64 (CH₂), 29.40 (CH₂), 29.39 (CH₂), 27.7 (CH₂), 25.8 (CH₃), 23.9 (CH₂), 23.8 (CH₃), 22.7 (CH₂), 17.8 (CH₃), 14.2 (CH₃); HRMS calcd. para C₂₀H₃₈O₂Na *m/z* 333.2761, encontrado *m/z* 333.2769; Epímero minoritario (solo señales distintivas): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (s, 3H).

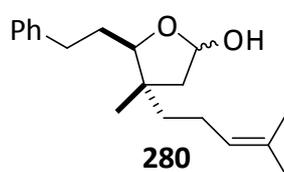


γ-Lactol 277: (AcOEt/hexano, 1/9). Aceite incoloro; mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 1:1 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.10 (m, 5H), 5.48 (m, 1H, epímero

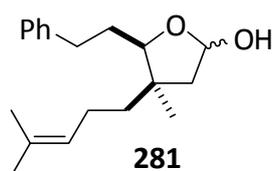
a), 5.38 (m, 1H, epímero b), 3.65 (dt, $J = 8.0, 3.5$ Hz, 1H, epímero a), 3.41 (dt, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H, epímero b), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, epímero a), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, epímero b); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) señales significativas a δ 142.1 (C), 128.36 (CH), 128.30 (CH), 125.8 (CH), 97.7 (CH, epímero a), 97.6 (CH, epímero b), 87.3 (CH, epímero a); 83.7 (CH, epímero b), 42.4 (CH_2), 42.3 (CH_2), 38.7 (CH), 37.3 (CH_2), 36.4 (CH), 34.1 (CH_2), 32.0 (CH_2), 16.9 (CH_3 , epímero a), 16.7 (CH_3 , epímero b); HRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 229.1204, encontrado m/z 229.1204. El lactol **277** estaba acompañado de una pequeña cantidad de (10% de la mezcla) de su epímero en C-4 **278**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) señales significativas a δ 0.78 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).



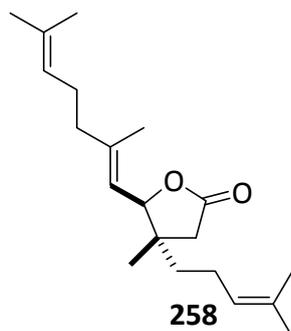
γ -Lactol **279**: (AcOEt/hexano, 1/9). Aceite incoloro; mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 5:1 ; Epímero mayoritario : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.10 (m, 5H), 5.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.10 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 142.3 (C), 128.47 (CH), 128.43 (CH), 125.9 (CH), 97.0 (CH), 85.1 (CH), 49.9 (CH_2), 41.5 (C), 33.8 (CH_2), 31.5 (CH_2), 24.9 (CH_3), 22.4 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 243.1361, encontrado m/z 243.1362; Epímero minoritario (solo señales distintivas): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.52 (br d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.3, 3.0$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 13.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 97.8 (CH), 87.6 (CH), 48.5 (CH_2), 40.0 (C), 33.5 (CH_2), 33.13 (CH_2), 26.9 (CH_3), 22.8 (CH_3).



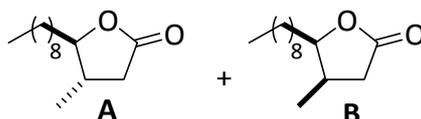
γ -Lactol 280: (AcOEt/hexano, 1/9). Aceite incoloro; mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 5:1 ; Epímero mayoritario: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.10 (m, 5H), 5.50 (m, 1H), 5.00 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 13.6, 5.8$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 140.4 (C), 131.3 (C), 128.40 (CH), 128.35 (CH), 125.7 (CH), 124.7 (CH), 97.2 (CH), 87.0 (CH), 47.9 (CH_2), 45.0 (C), 34.4 (CH_2), 33.8 (CH_2), 31.2 (CH_2), 25.8 (CH_3), 23.9 (CH_2), 19.9 (CH_3), 17.6 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 311.1987, encontrado m/z 311.1988; Epímero minoritario (solo señales distintivas): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.46 (dd, $J = 11.0, 2.6$ Hz, 1H), 0.81 (s, 3H).



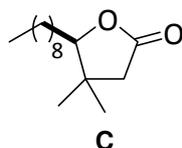
γ -Lactol 281: (AcOEt/hexano, 1/9). Aceite incoloro; mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 5:1 ; Epímero mayoritario: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.10 (m, 5H), 5.50 (m, 1H), 5.00 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 13.6, 5.8$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); Experimentos de NOE diferencial: protones irradiados (NOE observados), CH_3 -C-4 (H-5); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 140.4 (C), 131.4 (C), 128.44 (CH), 128.37 (CH), 125.8 (CH), 124.6 (CH), 97.1 (CH), 86.4 (CH), 45.5 (CH_2), 44.3 (C), 34.5 (CH_2), 33.8 (CH_2), 31.2 (CH_2), 25.7 (CH_3), 23.2 (CH_2), 22.8 (CH_3), 17.8 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 311.1987, encontrado m/z 311.1984; epímero minoritario (solo señales distintivas): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H).



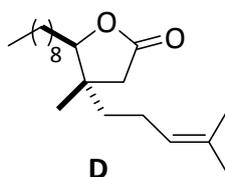
γ -Lactona **258** (AcOEt/hexano, 5/95). Aceite incoloro; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 0.94 (s, 3H); Experimentos de NOE diferencial: protones irradiados (NOE observados), CH_3 -C-4 (H-6), H-5 (CH_3 -C-7), H-6 (CH_3 -C-4); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 175.5 (C), 142.4 (C), 131.2 (CH), 132.0 (CH), 122.60 (CH), 122.58 (CH), 117.5 (CH), 83.61 (CH), 43.1 (C), 41.9 (CH_2), 38.8 (CH_2), 37.5 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.70 (CH_3), 24.66 (CH_3), 22.4 (CH_2), 18.3 (CH_3), 16.68 (CH_3), 16.63 (CH_3), 15.9 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 327.2300, encontrado m/z 327.2298.



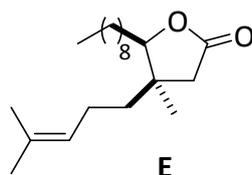
γ -Lactona de **272 (A)** y **273 (B)** (AcOEt/hexano, 5/95). Aceite incoloro obtenido por oxidación del lactol **272** con PCC; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.94 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 178.6 (C), 86.5 (CH), 36.1 (CH_2), 35.1 (CH), 33.0 (CH_2), 30.8 (CH_2), 28.47 (CH_2), 28.44 (CH_2), 28.38 (CH_2), 28.27 (CH_2), 24.7 (CH_2), 21.7 (CH_2), 16.5 (CH_3), 13.1 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 249.1830, encontrado m/z 249.1829. La lactona **A** se obtuvo junto con una pequeña proporción (11% de la mezcla) de su epímero en C-4, **B** (presumiblemente derivado de la oxidación de **273**): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) señales significativas a δ 4.36 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).



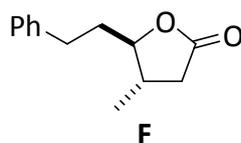
γ -Lactona de 274 (C) (AcOEt/hexano, 5/95). Aceite incoloro obtenido por oxidación del lactol **274** con PCC; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.81 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 176.6 (C), 89.3 (CH), 44.9 (CH_2), 39.38 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.69 (CH_2), 29.67 (CH_2), 29.48 (CH_2), 29.35 (CH_2), 27.0 (CH_2), 25.5 (CH_3), 22.8 (CH_2), 21.6 (CH_3), 14.3 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 263.1987, encontrado m/z 263.1984. Su análisis por cromatografía de gases dio un cromatograma con sólo un pico (RT = 18.03 min).



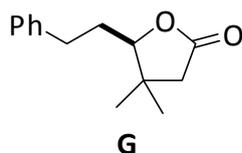
γ -Lactona de 275 (D) (AcOEt/hexano, 5/95). Aceite incoloro obtenido por oxidación del lactol **275** con PCC; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.81 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 176.4 (C), 132.4 (C), 123.6 (CH), 88.6 (CH), 43.2 (CH_2), 42.6 (C), 38.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.59 (CH_2), 29.55 (CH_2), 29.50 (CH_2), 29.44 (CH_2), 27.0 (CH_2), 25.7 (CH_3), 23.7 (CH_2), 22.7 (CH_2), 19.1 (CH_3), 17.7 (CH_3), 14.2 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 331.2613, encontrado m/z 331.2616.



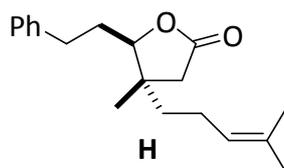
γ -Lactona de 276 (E) (AcOEt/hexano, 5/95). Aceite incoloro obtenido por oxidación del lactol **276** con PCC; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.81 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 175.4 (C), 131.2 (C), 123.6 (CH) 90.0 (CH), 42.1 (C), 41.5 (CH_2), 34.3 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.48 (CH_2), 29.30 (CH_2), 29.10 (CH_2), 29.04 (CH_2), 26.6 (CH_2), 25.6 (CH_3), 23.4 (CH_3), 23.2 (CH_2), 19.4 (CH_3), 14.2 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 331.2613, encontrado m/z 331.2608.



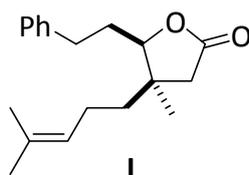
γ -Lactona de 277 (F) (AcOEt/hexano, 5/95). Aceite incoloro obtenido por oxidación del lactol **277** con PCC; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.10 (m, 5H), 3.92 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); Experimentos de NOE diferencial: protones irradiados (NOE observados), CH_3 -C-4 (H-5), H-5 (CH_3 -C-4); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 175.5 (C), 140.9 (C), 128.5 (CH), 128.41 (CH), 126.1 (CH), 86.3 (CH), 37.1 (CH_2), 36.3 (CH), 35.8 (CH_2), 32.2 (CH_2), 17.3 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 227.1048, encontrado m/z 227.1052. La lactona **F** se obtuvo junto con una pequeña proporción (10% de la mezcla) de su epímero en C-4 (presumiblemente derivado de la oxidación de **278**): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) señales significativas a δ 4.36 (ddd, $J = 10.1, 8.6, 5.0$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).



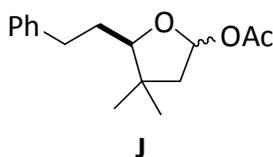
γ -Lactona de **279 (G)** (AcOEt/hexano, 5/95). Sólido blanco obtenido por oxidación del lactol **279** con, punto de fusión (mp) 72-74°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.00 (m, 5H), 3.98 (dd, $J = 10.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 14.2, 9.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 176.2 (C), 141.2 (C), 128.62 (CH), 128.55 (CH), 126.3 (CH), 87.9 (CH), 44.8 (CH_2), 39.2 (C), 32.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 29.3 (CH_3), 21.6 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 241.1204, encontrado m/z 241.1208.



γ -Lactona de **280 (H)** (AcOEt/hexano, 5/95). Aceite incoloro obtenido por oxidación del lactol **280** con PCC; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.00 (m, 5H), 4.99 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 10.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 13.9, 9.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 176.4 (C), 141.3 (C), 132.4 (C), 128.78 (CH), 128.72 (CH), 126.4 (CH), 123.6 (CH), 87.4 (CH), 43.2 (CH_2), 42.6 (C), 38.8 (CH_2), 33.1 (CH_2), 31.7 (CH_2), 25.9 (CH_3), 23.7 (CH_2), 19.4 (CH_3), 17.9 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 309.1830, encontrado m/z 309.1829.



γ -Lactona de **281 (I)** (AcOEt/hexano, 5/95). Aceite incoloro obtenido por oxidación del lactol **281** con PCC; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.00 (m, 5H), 4.99 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 176.5 (C), 141.3 (C), 132.5 (C), 128.76 (CH), 128.72 (CH), 126.4 (CH), 123.7 (CH), 88.9 (CH), 43.2 (C), 42.3 (CH_2), 34.6 (CH_2), 33.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 25.9 (CH_3), 23.7 (CH_3), 23.5 (CH_2), 17.9 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 309.1830, encontrado m/z 309.1833.



Derivados acetilados del (+)-lactol **279 (J)** (AcOEt/hexano, 5/95). Aceite incoloro; mezcla de epímeros en C-2 en proporciones 5:1; Epímero mayoritario: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.10 (m, 5H), 6.20 (dd, $J = 6.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 15.1, 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.10 (dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); la adición de europio(III) tris[3-(trifluorometilhidroximetileno)-*d*camphorate] divide la señal de H-5 en dos dobles dobletes a δ 3.75 y 3.80 con una intensidad relativa de aproximadamente 2 a 1 respectivamente; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 170.9 (C), 142.3 (C), 128.67 (CH), 128.59 (CH), 126.1 (CH), 97.9 (CH), 86.8 (CH), 48.3 (CH_2), 41.1 (C), 33.7 (CH_2), 31.4 (CH_2), 25.2 (CH_3), 22.7 (CH_3), 21.7 (CH_3); HRMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 285.1466, encontrado m/z 285.1464; epímero minoritario (solo señales distintivas): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.15 (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.3, 3.0$ Hz, 1H); la adición de europio(III) tris[3-(trifluorometilhidroximetileno)-*d*camphorate] divide la señal de H-5 en dos dobles dobletes a δ 3.90 y 3.95 con una intensidad relativa de 2 a 1

respectivamente; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 98.3 (CH), 88.9 (CH), 47.2 (CH₂), 39.9 (C).

[Escribir texto]

Capítulo IV.

REACCIONES DE PINACOLIZACIÓN

[Escribir texto]

[Escribir texto]

Capítulo IV.

ANTECEDENTES

[Escribir texto]

El acoplamiento pinacolínico entre dos compuestos carbonílicos, bien intramolecular o intermolecular, ha sido en sus 130 años de existencia uno de los métodos más utilizados para la síntesis de 1,2-dioles, y continuamente se describen nuevos y mejores métodos para llevarlo a cabo.²²⁷ El número de procesos, reactivos y ejemplos de acoplamientos pinacolínicos descritos hasta la fecha es extenso, empleándose muchos de ellos como pasos clave de síntesis de productos naturales.²²⁸ En estos antecedentes nos vamos a centrar sólo en aquellos aspectos que nos resultan más interesantes, como son los acoplamientos pinacolínicos mediados por titanoceno (III), las reacciones mediadas por metales de transición radicalarios y síntesis asimétricas recientes de glicoles.

A.- APLICACIÓN DE TITANOCENO(III) A ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS.

Los primeros trabajos de acoplamientos pinacolínicos promovidos por titanoceno(III) fueron desarrollados por Inanaga y Handa en 1987.²²⁹ Trataron Cp_2TiCl_2 con un magnesiano en THF, y el complejo resultante, que formularon como $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{MgCl}_2$, acopló aldehídos aromáticos con una diastereoselectividad de 98:2 a favor del pinacol *syn* frente al pinacol *anti*. Para explicar esta elevada diastereoselectividad los autores propusieron un intermedio en el que cada radical cetónico se encuentra coordinado con un átomo de Ti y el átomo de Mg, por lo que los sustituyentes más voluminosos se

²²⁷ a) Robertson, G. M. En: *Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 3*. Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.; Pattenden, G.; Pergamon Press: Oxford, 1991, p. 563. b) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 61.

²²⁸ a) McMurry, J. E.; Rico, J. G.; Shih, Y. N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1173. b) McMurry, J. E.; Dushin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6942. c) Nicolau, K. C.; Yang, Z.; Sorensen, E. J.; Nakada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1024. d) Nicolau, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630.

²²⁹ Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 5717.

encuentran lo más alejados posible minimizando las interacciones estéricas, como se puede observar en la siguiente figura.

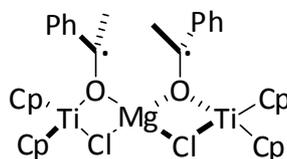
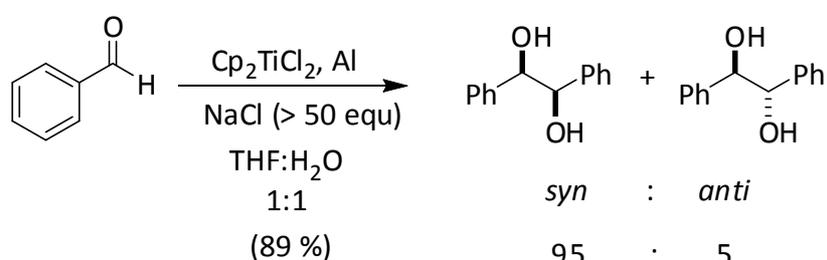


Figura 7

Casi 10 años después, Barden y Schwartz,²³⁰ obtuvieron el complejo de Ti(III) por reducción de Cp_2TiCl_2 con Al. En este caso propusieron la especie dímica $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ que es de color verde como responsable de la alta estereoselectividad. Lo más interesante de este trabajo es que la reacción se puede llevar a cabo en presencia de agua sin pérdida considerable de estereoselectividad, pero para ello se requiere la presencia de más de 50 equivalentes de NaCl. Cuando no se añade NaCl, la disolución de titanoceno(III) pierde el color verde, ya que en presencia de agua la especie $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ se hidroliza generando el complejo $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H}_2\text{O})]^+\text{Cl}^-$, que es de color azul.²³¹ Según Barden y Schwartz, mientras la disolución presenta color azul, el benzaldehído de partida permanece inalterado. Al añadir el exceso de NaCl, la disolución retorna a color verde y, entonces se obtiene pinacol con rendimiento y diastereoselectividad parecida a cuando la reacción se lleva a cabo en medio anhidro.



Esquema 215.- Acoplamientos pinacolínicos en medio acuoso.

²³⁰ Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484.

²³¹ Wailes, P. C.; Coutts, R. S. P. Wiegold, H. *Organometallic Chemistry of Titanium, Zirconium, and Hafnium*; Academic Press: New York, 1974; p. 206 y referencias citadas.

Posteriormente el grupo del profesor Gansäuer desarrolló un proceso subestequiométrico en Cp_2TiCl_2 utilizando como regenerador la combinación de Me_3SiCl y Mn .²³² En este caso es necesario añadir MgBr_2 para generar la estructura trinuclear propuesta por Inanaga y Handa. También se observa que la pinacolización de benzaldehído tiene lugar en ausencia de titanoceno(III), pero con rendimientos bajos y con pérdida considerable de diastereoselectividad. Sin embargo cuando se utilizó acetofenona como sustrato se obtuvieron los mismos resultados en la reacción con y sin catalizador de titanoceno.

En la misma línea, Nicholas y Dunlap ensayaron el mismo sistema sustituyendo el Zn por Mn como metal reductor.²³³ La reacción se llevó a cabo con diferentes catalizadores de titanoceno(III) sobre benzaldehído y ciclohexil carbaldehído, obteniendo los mejores resultados con Cp_2TiCl_2 . Estos autores aislaron tanto la especie trinuclear como la dinuclear y concluyeron que la especie real que interviene en el proceso es la segunda,²³⁴ lo que concuerda con la propuesta del profesor Skrydstrup²³⁵ Nicholas y Dunlap consiguieron también el primer acoplamiento pinacólico enantioselectivo utilizando el complejo quiral de Brintzinger,²³⁶ que es comercial. Así, obtuvieron excesos enantioméricos aceptables pero con una diastereoselectividad más baja que la obtenida con Cp_2TiCl_2 .^{ref cruzada JL233a}

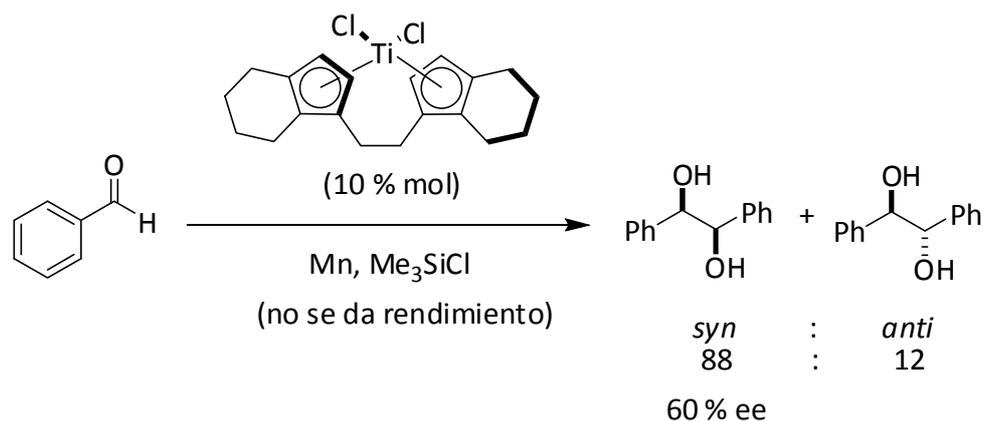
²³² a) Gansäuer, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 457. b) Gansäuer, A.; Moschioni, M.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923.

²³³ a) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* **1999**, 27, 1097. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125.

²³⁴ a) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* **1999**, 27, 1097. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125.

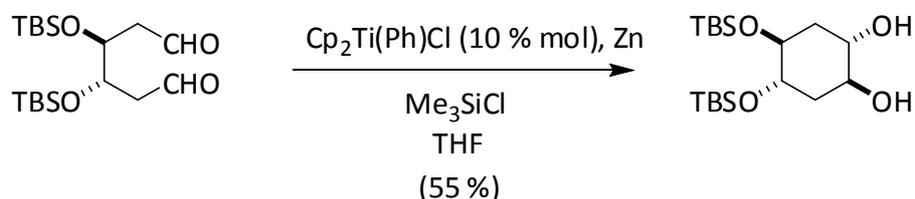
²³⁵ a) Enemærke, R. J.; Hjöllund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *C. R. Acad. Sci.* **2001**, 4, 435. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125. c) Referencia 3: Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7853. d) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Hjöllund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics*, **2005**, 24, 1252.

²³⁶ Wild, F. R. W. P.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 232, 233.



Esquema 216.- Acoplamiento pinacolínico enantioselectivo catalizado por el complejo de Brintzinger.

Al mismo tiempo, el grupo de Itoh, comprobó la capacidad del complejo de bis-ciclopentadienil, fenil-Ti(III) para inducir diastereoselectividad en la ciclación de 1,6-dialdehídos quirales.²³⁷



Esquema 217.- Ciclación diastereoselectiva de 1,6-dialdehídos quirales.

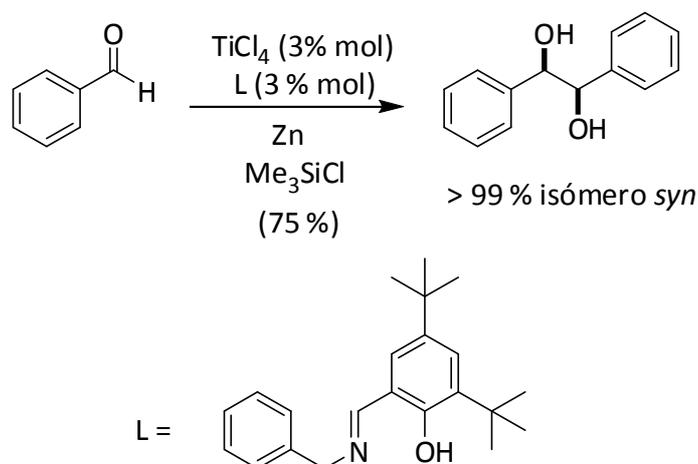
Independientemente el grupo de Hirao²³⁸ describió el acoplamiento pinacolínico de aldehídos alifáticos utilizando el sistema catalítico Cp₂TiCl₂/Zn/Me₃SiCl, siendo las diastereoselectividades más bajas que para aldehídos aromáticos. El Me₃SiCl es un ácido de Lewis fuerte que activa el aldehído, facilitando la reducción del mismo al correspondiente cetil radical por parte del complejo de Ti(III). Dichos radicales cetilos sililados se acoplan con baja diastereoselectividad.

²³⁷ Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Miwa, T.; Nakagai, Y.; Kubota, T.; Yamamoto, C.; Okamoto, Y.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3865.

²³⁸ Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Mugaruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247.

B.- ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS MEDIANTE METALES DE TRANSICIÓN RADICALARIOS.

Como ya hemos podido comprobar por el apartado anterior, los complejos de titanio(III) han sido ampliamente utilizados en acoplamiento pinacolínico, mostrando una elevada quimioselectividad hacia compuestos carbonílicos aromáticos o α,β -insaturados. De entre ellos destaca el TiCl_3 , bien preparado in situ a partir de TiCl_4 y un reductor,²³⁹ o bien comercial como disolución en THF/ CH_2Cl_2 ,²⁴⁰ que ha sido utilizado tanto en procesos intermoleculares como intramoleculares.²⁴¹ Posteriormente se han desarrollado procesos catalíticos en TiCl_3 , empleando Me_3SiCl como regenerador.²⁴² Hemos destacado el trabajo del profesor Cozzi que emplea ligandos tipo “salen” que aumentan considerablemente la diastereoselectividad de los productos obtenidos aunque con una baja enantioselectividad.²⁴³



Esquema 218.- Acoplamiento pinacolínico de benzaldehído (**6**) catalizado por Ti(III) empleando ligandos tipo “salen”.

²³⁹ a) Raubenheimer, H. G.; Seebach, D. *Chimia* **1986**, *40*, 12. b) Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1825.

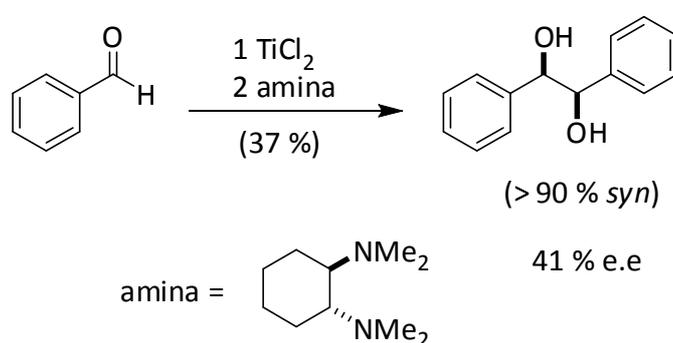
²⁴⁰ Clerici, A.; Clerici, L.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3035.

²⁴¹ McMurry, J. E.; Siemers, N. O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7891.

²⁴² Lipski, T. A.; Hilfiker, M. A.; Nelson, S. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4566.

²⁴³ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Morganti, S.; Umami-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1997.

Otro reactivo de titanio relevante para este tipo de procesos es el Ti(II), empleado inicialmente por Mukaiyama *et al.* este reactivo es capaz de acoplar tanto cetonas como aldehídos aromáticos y alifáticos, con excelente diastereoselectividad. En estos procesos el Ti(II) se utiliza combinado con aditivos como Zn, Cu, o pivalonitrilo.²⁴⁴ En este contexto, el grupo de Matsubara ha observado que la adición de diaminas mejora la reactividad del Ti(II), obteniendo además una enantioselectión que se puede considerar aceptable.²⁴⁵



Esquema 219.- Pinacolización de benzaldehído (6) empleando Ti(II) y aminas quirales.

Además de titanio hay otros metales de transición que dan acoplamientos pinacolínicos, destacando el cromo, el vanadio o el niobio. Dentro de la química del Cr(II), destacan los procesos catalíticos utilizando alquilclorosilanos como regeneradores del complejo de Cr.²⁴⁶ Utilizando esta química se consiguen acoplamientos cruzados entre compuestos carbonílicos α,β -insaturados y aldehídos alifáticos,²⁴⁷ así como acoplamientos pinacolínicos intramoleculares.²⁴⁸

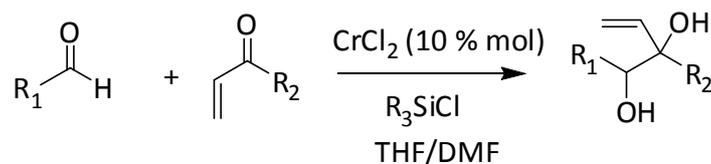
²⁴⁴ a) Mukaiyama, T.; Kagayama, A.; Shiina, I.; *Chem. Lett.* **1998**, 1107. b) Mukaiyama, T.; Kagayama, A.; Igarashi, K.; *Chem. Lett.* **2000**, 336. c) Mukaiyama, T.; Yoshimura, N.; Igarashi, K.; Kagayama, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 2499.

²⁴⁵ a) Hashimoto, Y.; Okano, T.; Utimoto, K. *Synlett* **1999**, 1411. b) Hashimoto, Y.; Mizuno, U.; Matsuoka, H.; Miyahara, T.; Takahura, M.; Yoshimoto, M.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1503.

²⁴⁶ Svatos, A.; Boland, W. *Synlett* **1998**, 549.

²⁴⁷ a) Takai, K.; Morita, R.; Toratsu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1116. b) Jung, M.; Groth, U. *Synlett* **2002**, 2015.

²⁴⁸ Groth, U.; Jung, M.; Vogel, T. *Synlett* **2004**, 1054.



Esquema 220.- Acoplamiento pinacolínico cruzado catalizado por Cr(II).

Los complejos de vanadio también promueven la pinacolización de compuestos carbonílicos alifáticos obteniéndose diastereoselectividades elevadas.²⁴⁹ El grupo de Hirao ha desarrollado procesos catalizados por complejos de vanadio basados, como en el caso del cromo, en alquilclorosilanos, sin pérdida de diastereoselectividad.²⁵⁰

En esta misma línea el Nb(III) presenta una reactividad similar bien como NbCl₃²⁵¹ o bien generado *in situ* a partir de NbCl₅ y Zn.²⁵²

El acoplamiento pinacolínico es también una de las aplicaciones de la amplia química del samario(II). El reactivo de Kagan, SmI₂, lleva a cabo la reacción con diastereoselectividades generalmente bajas,^{ref73deJL rew Kagan} pero se han llevado a cabo modificaciones con ligandos voluminosos que mejoran dicha selectividad,²⁵³ (esquema anterior). Recientemente el grupo del profesor Skrydstrup ha descrito que la adición de poliéteres a la mezcla de reacción promueve la formación del pinacol *anti* a partir de aldehídos aromáticos, mientras que la formación de pinacol *syn* es la favorecida a partir de aldehídos alifáticos.^{ref a anterior pero solo la a.}

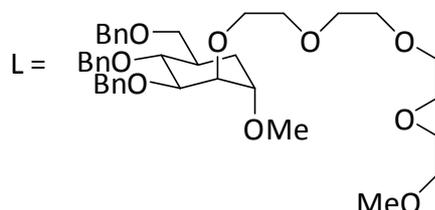
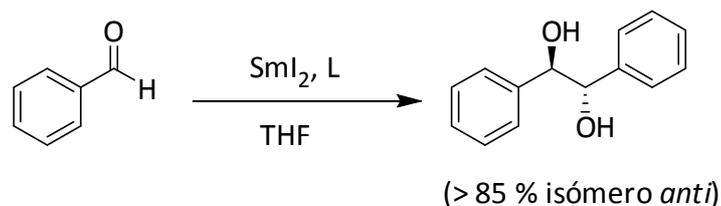
²⁴⁹ a) Freudenberg, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8014. b) Konradi, A. W.; Kemp, S. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1316.

²⁵⁰ a) Hirao, T.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2812. b) Hirao, T.; Hatano, B.; Imamoto, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3230.

²⁵¹ Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moïse, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2841.

²⁵² Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 287.

²⁵³ a) Pedersen, H. L.; Christensen, T. B.; Enemaerke, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 565. b) Christensen, T. B.; Riber, D.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 2051.



Esquema 221.- Acoplamiento pinacolínico promovido por Sm(II) y ligandos voluminosos.

Los complejos de Sm(II) también se han utilizado en ciclaciones estereoselectiva hacia dioles *syn*.²⁵⁴

Igualmente se ha desarrollado el correspondiente proceso catalítico en Sm(II) empleando Me₃SiCl como regenerador,²⁵⁵ o más recientemente “mischmetall”.²⁵⁶

Existen otros ejemplos de acoplamiento pinacolínico con metales de la serie de los lantánidos, como es el ejemplo del sistema Yb/Me₃SiCl desarrollado por el grupo de Hirao.²⁵⁷

²⁵⁴ a) Chiara, J. L.; Cabri, W.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1125. b) Uenishi, J.; Masuda, S.; Wakabayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5097. c) Kan, T.; Hosokawa, S.; Nara, S.; Oikawa, M.; Ito, S.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5532.

²⁵⁵ Nomura, R.; Matsuno, T.; Endo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11666.

²⁵⁶ Hélon, F.; Lannou, M.-I.; Namy, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5507.

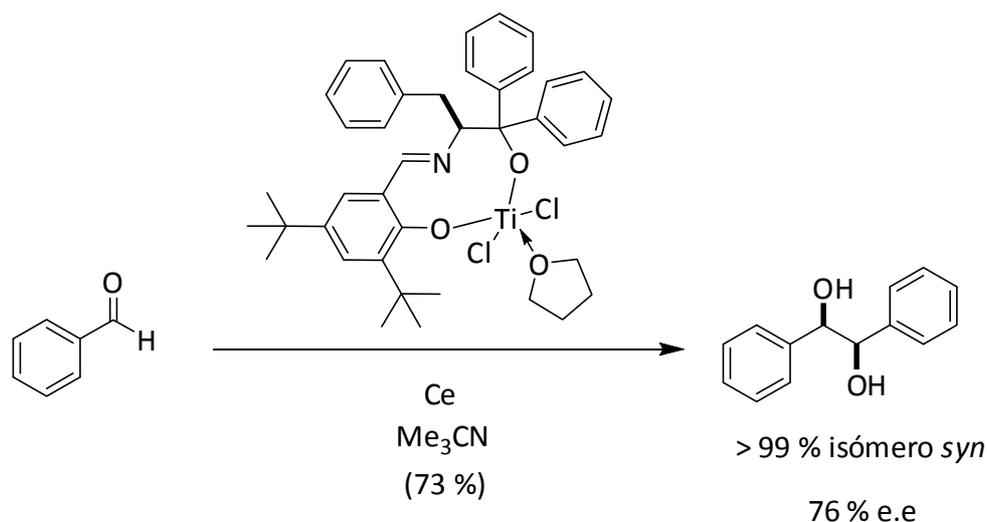
²⁵⁷ Ogawa, A.; Takeuchi, H.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7113.

C.- ENSAYOS RECIENTES DE ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS ASIMÉTRICOS.²⁵⁸

En un apartado anterior hemos comentado los intentos del profesor Matsubara para llevar a cabo la síntesis de pinacoles enantioméricamente puros mediante adición de diaminas en presencia de Ti(II).^{refque apareceall 138JL}

En 2000, Enders y Ullrich consiguieron mejorar los resultados obtenidos por el grupo de Matsubara, utilizando $TiCl_2$ en presencia de aminas o hidracinas quirales. La diastereoselectividad es similar, pero ahora se obtuvieron excesos enantioméricos cercanos al 65 %.²⁵⁹

Por otro lado, Cozzi y colaboradores habían intentado lograr enantioselectividad utilizando ligandos tipo “salen” con complejos de titanio(III).²⁴³ En 2001, el grupo de Riant preparó complejos de Ti(IV) utilizando como ligandos bases de Schiff quirales, que posteriormente son reducidos *in situ* por un metal a complejos de Ti(III). En el caso de la pinacolización del benzaldehído los mejores resultados se obtuvieron cuando se usó cerio como metal reductor, dando lugar al correspondiente pinacol con excesos enantioméricos aceptables.²⁶⁰



²⁵⁸ Para acoplamiento pinacolínico asimétrico promovido por complejos de titanoceno(III) ver apartado 1.

²⁵⁹ Enders, D.; Ullrich, E. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 3861.

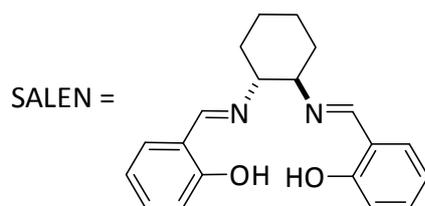
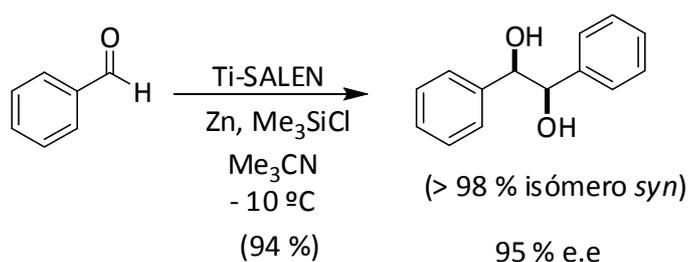
²⁴⁵ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Morganti, S.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1997.

²⁶⁰ Bensari, A.; Renaud, J.-L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *24*, 3863.

Esquema 222.- Acoplamiento pinacolínico de benzaldehído catalizado por complejos quirales de Ti(III) con bases de Schiff como ligandos.

El proceso se puede llevar a cabo bajo condiciones catalíticas empleando únicamente un 10 % mol. de catalizador quiral y Me₃SiCl como regenerador, sin merma en la enantioselectividad. Los resultados obtenidos son muy similares a los obtenidos por el grupo de You²⁶¹ utilizando un complejo de Ti(IV) con un ligando con estructura parecida y una metodología similar.

En 2003, Joshi y colaboradores mejoraron estos resultados preparando complejos de Ti(IV) con ligandos tipo “salen”. Se emplea Me₃SiCl como regenerador de titanio(IV) en un proceso con proporciones subestequiométricas de Ti(III) y Zn como metal reductor. En este caso se obtienen excesos enantioméricos que alcanzan el 95 %.²⁶²



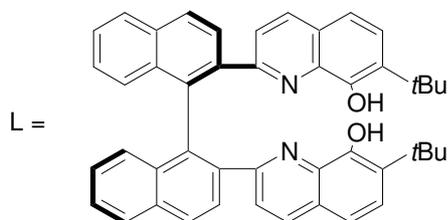
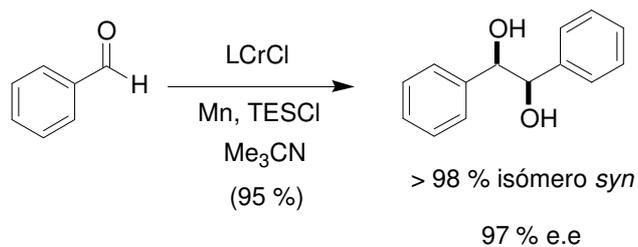
Esquema 223.- Acoplamiento pinacolínico de benzaldehído catalizado por complejos de Ti(III) con ligando “salen”.

Recientemente se ha descrito un método de acoplamiento pinacolínico asimétrico y catalítico basado en complejos de Cr(II) desarrollado por el equipo de Yamamoto,²⁶³ en el que los rendimientos son del 95 %, la diastereoselectividad mayor del 98 % hacia el isómero *syn*, y con excesos enantioméricos entre el 95 y el 98 %.

²⁶¹ Li, Y.-G.; Tian, Q.-T.; Zhao, J.; Feng, Y.; Li, M.-J.; You, T.-P. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, 1707.

²⁶² Chatterjee, A.; Bennur, T. H.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5668.

²⁶³ Takenaka, N.; Xia, G.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13198.



Esquema 224.- Acoplamiento pinacólico asimétrico catalizado por complejos quirales de Cr(II).

[Escribir texto]

Capítulo IV.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

[Escribir texto]

1.-HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Como hemos podido comprobar a lo largo de los antecedentes, los derivados de Ti pueden promover el acoplamiento pinacolínico estereoselectivo de compuestos carbonílicos²⁶⁴ y según sus autores este proceso transcurre a través de intermedios titanopinacolato.²⁶⁵

También hemos visto que el acoplamiento pinacolínico de compuestos carbonílicos es una reacción especialmente interesante, ya que con ella no sólo conseguimos formar un nuevo enlace C-C sino que podemos formar dos nuevos estereocentros. En los antecedentes aparecen diversos complejos de Ti^{III} que recientemente se han utilizado para catalizar el acoplamiento pinacolínico de aldehídos con una alta diastereoselectividad,²⁶⁶ e incluso se han obtenido excesos enantioméricos cuando se han utilizado complejos de Ti quirales.²⁶⁷ Sin embargo las cetonas apenas han sido empleadas, a pesar de que también conducen a la formación dos nuevos carbonos terciarios tetrasustituídos, dos posibles estereocentros.

A la vista de estos antecedentes y basándonos en nuestro conocimiento del Cp₂TiCl,⁹ un reactivo de transferencia monoeléctrica suave²⁶⁸ pensamos que éste sería capaz

²⁶⁴ a) Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717; b) J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1513; c) A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4468; d) M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5484; e) A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2442; f) A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 567; g) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2771.

²⁶⁵ a) C. Villiers, M. Ephritikhine, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3043; b) J. V. Kingston, O. V. Ozerov, S. Parkin, C. P. Brock, F. T. Ladipo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12217.

²⁶⁶ a) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457; b) A. Gansäuer, D. Bauer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2070; c) Y. Yamamoto, R. Hattori, K. Itoh, *Chem. Commun.* **1999**, 825.

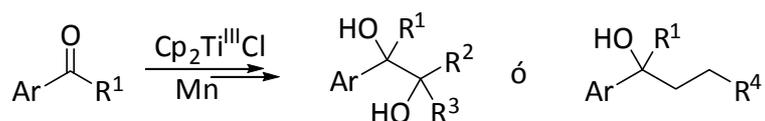
²⁶⁷ a) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1097; b) R. L. Halterman, C. Zhu, M. S. Dunlap, M. Khan, K. M. Nicholas, *Organometallics* **2000**, 19, 3824; c) A. Bensari, J. L. Renaud, O. Riant, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3863. d) A. Chatterjee, T. H. Bennur, N. N. Joshi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5668.

²⁶⁸ Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Synthesis* **2005**, 2619-2622.

⁹ Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) , se genera in situ por agitación del compuesto comercial Cp₂TiCl₂ con Zn o Mn polvo en THF, donde existe como una mezcla en equilibrio del monomero Cp₂TiCl y del dímero (Cp₂TiCl)₂; ver: 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.; 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. Por razones de claridad nos referimos a él como titanoceno(III) ó Cp₂TiCl.

de formar radicales cetonilo a partir de cetonas. Estos radicales cetonilo son intermedios de reacción interesantes en síntesis orgánica, ya que participan en diferentes transformaciones (véase esquema 225), como por ejemplo en las reacciones de pinacolización, en las adiciones a enlaces múltiples C-C o en las reducciones. De hecho, en nuestro grupo se observó que el titanoceno(III) es capaz de reducir acetofenona y otras cetonas aromáticas en presencia de agua, pero no así las cetonas alifáticas. Sin embargo, como hemos visto en los antecedentes, Schwartz publicó que Cp_2TiCl no era capaz de llevar a cabo la pinacolización de cetonas (acetofenona y cetonas alifáticas), sugiriendo que este complejo de Ti(III) no podía formar el radical cetonilo necesario para llevar a cabo la reacción.

Basándonos en nuestro conocimiento del Cp_2TiCl y en nuestra propia experiencia, nos propusimos desarrollar un método que nos permitiese formar radicales cetilo a partir de cetonas aromáticas, y utilizar estos radicales cetilo para formar nuevos enlaces C-C.



Esquema 225.- Posibles evoluciones de los radicales cetonilo.

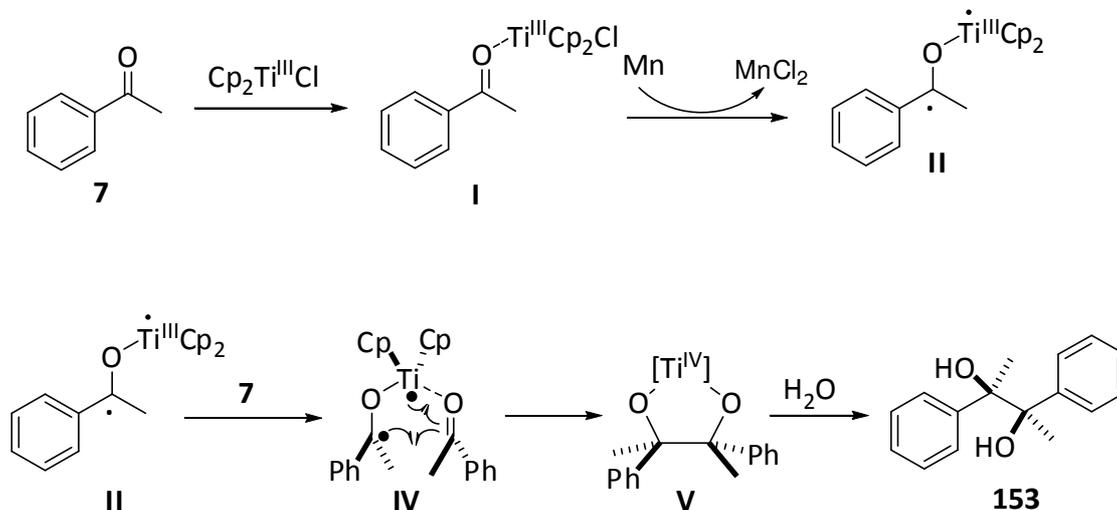
Para comenzar este estudio se seleccionó como sustrato modelo una cetona aromática, la acetofenona (**7**). Según los trabajos de Schwartz la reacción de pinacolización de la acetofenona (1 mmol) en presencia de Cp_2TiCl (1.1 mmol)²⁶⁹ y THF rinde únicamente la cetona de partida. Sin embargo cuando repetimos esta reacción utilizando Cp_2TiCl generado in situ, por agitación de Cp_2TiCl_2 (1.1 mmol) con exceso de Mn (8 mmol) inesperadamente el producto de pinacolización (**8**) con un rendimiento del 81% y como una mezcla *dl:meso* en proporciones 9:1.

²⁶⁸ Enemaerk, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Chem. Comm.* **1999**, 343; b) Enemaerk, R. J.; Hjollund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Compt. Rend. Acad. Sc. II*, **2001**, 4, 435

²⁶⁹ El Cp_2TiCl generalmente se prepara a partir del precatalizador Cp_2TiCl_2 por reducción de este con Mn en polvo. Pero podemos obtener una disolución de Cp_2TiCl libre de Mn por decantación de este.

benzaldehído, a través de la generación vía transferencia electrónica de esfera interna de un radical titanoxicetilo. El Mn es un agente reductor fuerte (E^0 para Mn^{+2}/Mn es de -1.18 vs electrodo de hidrógeno) que está presente en el medio de reacción, aunque por si solo incapaz de promover la pinacolización de la acetofenona. Pero por otro lado, se sabe que los ácidos de Lewis metálicos disminuyen los valores de E^0 en la reducción electroquímica de compuestos carbonílicos.²⁷³ Además, es conocido que las mezcla de Zn:ZnCl₂ pueden promover la pinacolización de la acetona en THF acuoso a 70°C.²⁷⁴ Basándonos en todos estos precedentes proponemos que en el acoplamiento pinacolínico de cetonas aromáticas el titanoceno (III) está actuando inicialmente como ácido de Lewis y no como agente de transferencia monoeléctrica, lo cual hace posible que el Mn reduzca el compuesto carbonílico activado.

Éstas evidencias experimentales y nuestra experiencia con el titanoceno (III) nos lleva a proponer el siguiente mecanismo para la reacción de pinacolización de la acetofenona promovida por Ti^{III}/Mn:



Esquema 228.- Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de pinacolización promovida por Ti^{III}/Mn⁰.

Es este mecanismo el Ti “juega” un doble papel actuando como una ácido de Lewis al coordinarse con la cetona (**I**), facilitando así la transferencia monoeléctrica desde el

²⁷³ a) Douch, J.; Mousset, G. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 549-556. b) Fournier, F.; Fournier, M. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 881-890

²⁷⁴ Tanaka, K.; Kishigami, S.; Toda, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2981-2983.

metal al grupo carbonilo coordinado. Y como plantilla responsable de la estereoespecificidad observada, además es el responsable último de la reducción de la segunda molécula de acetofenona (**7**). La capacidad del titanoceno (III) para actuar como ácido de Lewis y como plantilla está bien acreditada,²⁷⁵ y de hecho la alta estereoselectividad de la reacción hacia el producto *dl* se asocia a con el puente metálico que se observa en el intermedio **IV**.

Junto con este mecanismo propuesto puede coexistir el acoplamiento pinacólico convencional, pero creemos que el mecanismo propuesto es el que prevalece, especialmente, cuando se utilizan proporciones subestequiométricas del complejo de titanio.

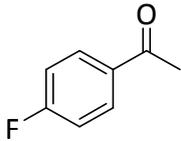
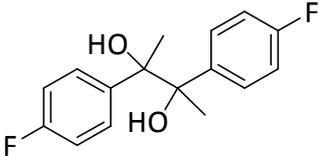
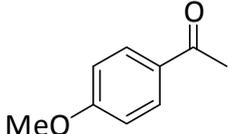
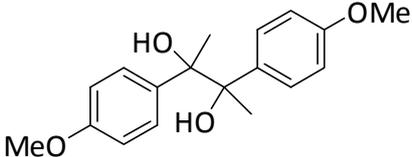
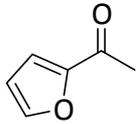
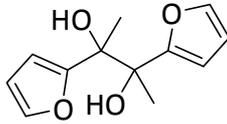
2.- REACCIONES DE PINACOLIZACIÓN PROMOVIDAS POR TITANOCENO (III)/Mn⁰.

Tras los buenos resultados obtenidos se decidió realizar reacciones pinacolización sobre otras cetonas aromáticas.²⁷⁶ Las cetonas seleccionadas fueron la cetona **31**, la 4-fluoroacetofenona (**313**) y la 4-metoxiacetofenona (**314**). Al tratar estas cetonas bajo las condiciones estándar de reacción: compuesto carbonílico (1 mmol), Cp₂TiCl₂ (1.1 mmol) y Mn (8 mmol) en THF a t^a ambiente durante 24 horas, obtuvimos los correspondientes productos de pinacolización con buenos rendimientos y manteniendo la estereoselectividad *dl*.

Tabla 33.- Reacciones de pinacolización de cetonas aromáticas promovidas por Ti^{III}/Mn⁰.

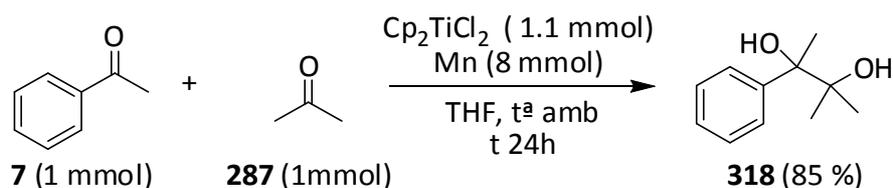
²⁷⁵ a) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803-5806. b) Estévez, R. E.; Justicia, J.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Choquesillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J. M.; Robles, R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791. Sato, F.; K. Iida, Ijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *Chem. Commun.* **1981**, 1140-1141.

²⁷⁶ Las cetonas alifáticas son inertes bajo estas condiciones de reacción.

| Cetona | Producto (rendimiento) (<i>dl:meso</i>) |
|---|--|
|  313 |  315 (75 %) (7:3) |
|  314 |  316 (71 %) (95:5) |
|  31 |  317 (91 %) (7:3) |

Aunque no se ha hecho un estudio detallado de los efectos que produce en la reacción la presencia de sustituyentes en el anillo aromático, las dos primeras reacciones realizadas sugieren que la sustitución del anillo aromático no influye de forma sustancial en la estereoselectividad de la reacción.

Una vez realizados estos ensayos de auto acoplamiento pinacolínico se decidió comprobar cómo funcionaba la reacción de acoplamiento entre dos cetonas diferentes. Para ello se agitó una mezcla, acetona (**287**) (100 mmol), Cp_2TiCl_2 (1.1 mmol) y Mn (8 mmol) en THF a t^a ambiente y se fue añadiendo lentamente durante una hora la acetofenona (**7**) (1mmol) diluida a 1 mL con THF. Se mantuvo la agitación durante 1 hora. Tras este tiempo se obtuvo el producto de acoplamiento pinacolínico cruzado 2,3-dihidroxi-2-metil-3-fenilbutano (**318**) con un 85% de rendimiento.

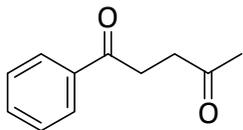
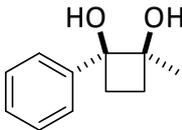
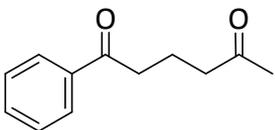
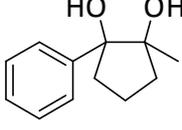
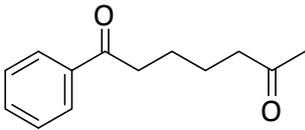
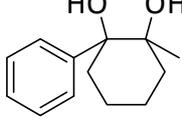


Esquema 229.- Reacción de acoplamiento pinacolínico entre acetofenona (**7**) y acetona (**287**), promovida por Ti^{III}/Mn^0 .

Este resultado muestra que bajo nuestras condiciones de reacción los radicales cetónico derivados de cetonas aromáticas pueden atacar a cetonas alifáticas dando lugar a la formación de un diol. Al hacer la adición lenta de la cetona aromática se está favoreciendo la obtención de los productos de acoplamiento cruzado, puesto que en todo momento el radical cetónico que se forma se encuentra con una gran cantidad de acetona favoreciendo de este modo su adición sobre ella y evitando los procesos de autoacoplamiento y dimerización.

Los resultados hacen pensar que si se llevase a cabo la versión intramolecular de la reacción se podría obtener vic-cicloalcanodiolos. Para materializar esta propuesta se sintetizaron los sustratos **319**, **320** y **321**, y se sometieron a las condiciones estándar de reacción mencionadas anteriormente. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 34.

Tabla 34.- Reacciones de acoplamiento pinacolínico intramolecular promovidas por Ti^{III}/Mn^0 .

| Cetona | Producto (rendimiento) (<i>dl:meso</i>) |
|---|--|
|  <p>319</p> |  <p>322 (50 %)^a</p> |
|  <p>320</p> |  <p>323 (80 %)^b</p> |
|  <p>321</p> |  <p>324 (67 %)^c</p> |

^aSe utilizó Zn en lugar de Mn. ^bmezcla 1:1 de estereoisómeros *cis:trans*. ^cmezcla 3:1 de estereoisómeros *cis:trans*

Tal y como esperábamos obtuvimos los productos de acoplamiento intramolecular con rendimientos aceptables.

Para el anillo de cuatro miembros **322** solamente detectamos el isómero *cis*, pero para los anillos de cinco y seis miembros detectamos la formación tanto del isómero *cis* como del *trans* (**323**, 1:1, **324**, 3:1). La preferencia por el isómero *cis* en el caso del ciclohexanodiol tiene interés sintético puesto que difiere de la selectividad *trans* observada en el caso del acoplamiento pinacolínico de 1,6-dioles catalizada por el voluminoso complejo Cp₂TiPh.²⁷⁷ Este resultado sugiere que la química del titanoceno(III) es una herramienta útil a la hora de sintetizar 1,2-ciclohexanodiolos con control sobre la estereoquímica de la reacción

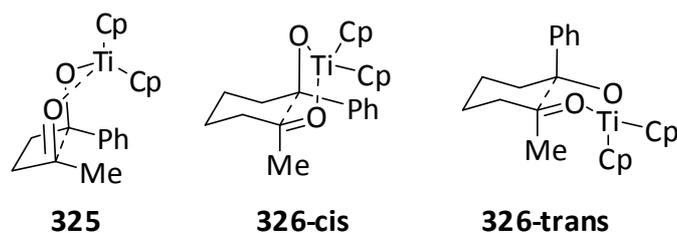
Además otros métodos de síntesis publicados recientemente solamente proporcionan el isómero *trans*.²⁷⁸

El comportamiento estereoquímico de la reacción podría parecer a priori contra intuitivo, pero se puede explicar si suponemos que los intermedios titanocetil radicales formados en cada caso son intermedios de Ti^{III} activados. Estos intermedios son los siguientes:

²⁷⁷ Para referencias recientes ver: d) 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. (e) Leca, D.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4220-4222. (f) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803-5806. (g) Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629. (h) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921. (i) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272. (j) Friedrich, J.; Dolg, M.; Gansäuer, A.; Geich-Gimbel, D.; Lauterbach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071-7077. (k) Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Rosales, A.; Robles, R.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526. (l) Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433-5436 (m) 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. (n) Campaña, A. G.; Estevez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cardenas, D.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195-2198. (o) M. Paradas, R. E. Estévez, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra *J. Org. Chem.*, *accepted*.

²⁷⁷ a) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457; b) A. Gansäuer, D. Bauer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070; c) Y. Yamamoto, R. Hattori, K. Itoh, *Chem. Commun.* **1999**, 825.

²⁷⁸ a) T. Fujiwara, Y. Tsuruta, K. Arizono, T. Takeda, *Synlett*, **1997**, 962; b) E. P. Balskus, J. Méndez-Andino, R. M. Arbit, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6695.



Esquema 230.- Intermedios titanoxicetil radical propuestos.

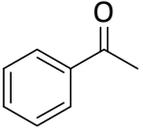
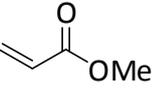
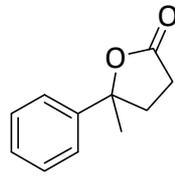
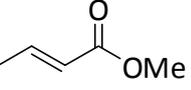
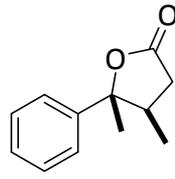
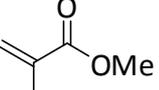
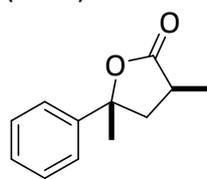
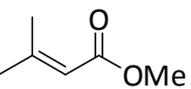
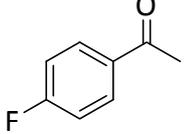
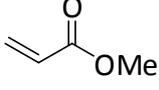
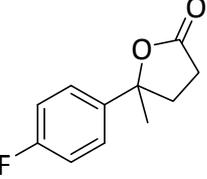
La estereoselectividad *cis* observada en las ciclaciones de las dicetonas, se explica por los estados de transición propuestos **325** y **326** (esquema 230). En el intermedio **325** la geometría del anillo de ciclobutano es la que impone la configuración *cis*, sin dejar opción a la configuración *trans*, por lo que en este caso solo se obtiene el diol ^{mi274}. En el estado de transición **326-cis** solamente uno de los sustituyentes voluminosos (fenilo o metilo) se encuentra en posición axial, lo cual minimiza las interacciones 1,3-diaxial. Sin embargo en el intermedio **326-trans** tanto el grupo fenilo como el metilo tienen que estar en disposición axial, lo cual hace que aumente la energía de activación del estado de transición con la consecuente ralentización del camino que lleva al isómero *trans* del compuesto **321**. En el caso de los anillos de cinco miembros los sustituyentes pseudoecuatoriales y pseudoaxiales no tienen una gran diferencia de estabilidad lo que conduce a que los isómeros *cis* y *trans* se obtengan en proporciones similares.

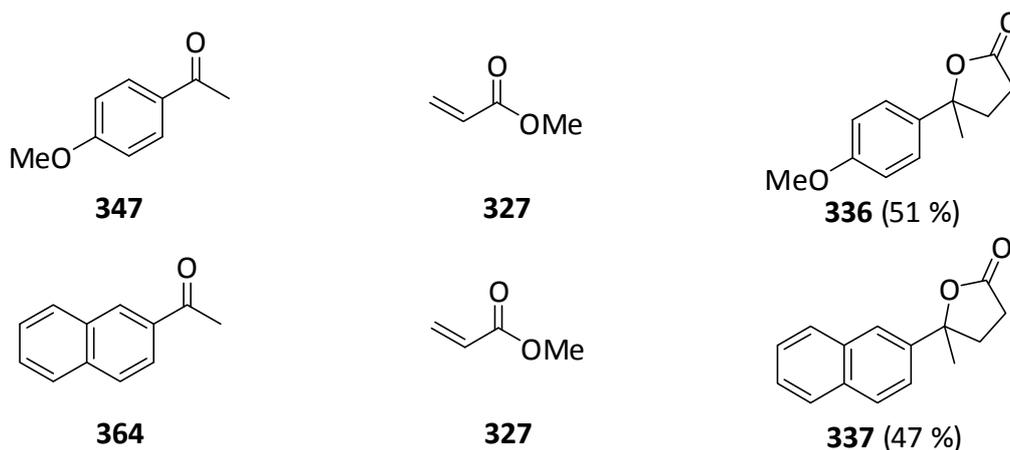
Viendo los resultados obtenidos hasta el momento y basándonos en nuestra experiencia con las reacciones tipo Michael promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III) (véase apartado ----) se pensó que los radicales cetono formados en el medio de reacción podían utilizarse para formar nuevos enlaces C-C mediante una adición tipo Michael de estos radicales sobre ésteres α,β -insaturados. Este tipo de reacciones ya se conocen utilizando Sml_2 como promotor de los radicales cetilo. Pero el Sml_2 presenta ciertos problemas asociados a su quimioselectividad y su precio.

Para realizar los ensayos se utilizaron 20 equivalentes de los correspondientes ésteres α,β -insaturados siguientes: acrilato de metilo (**327**), trans-crotonato de metilo (**328**), metacrilato de metilo (**329**) y(**330**) para que actuaran atrapando a los

radicales cetilo que se formasen el medio de reacción. Además de poner este gran exceso de éster α,β -insaturado se hace una adición lenta de la cetona (diluida a 1 mL con THF), para que en todo momento el radical cetilo que se forme se encuentre con una gran cantidad de éster α,β -insaturado, evitándose así los procesos de autoacoplamiento pinacolínico. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

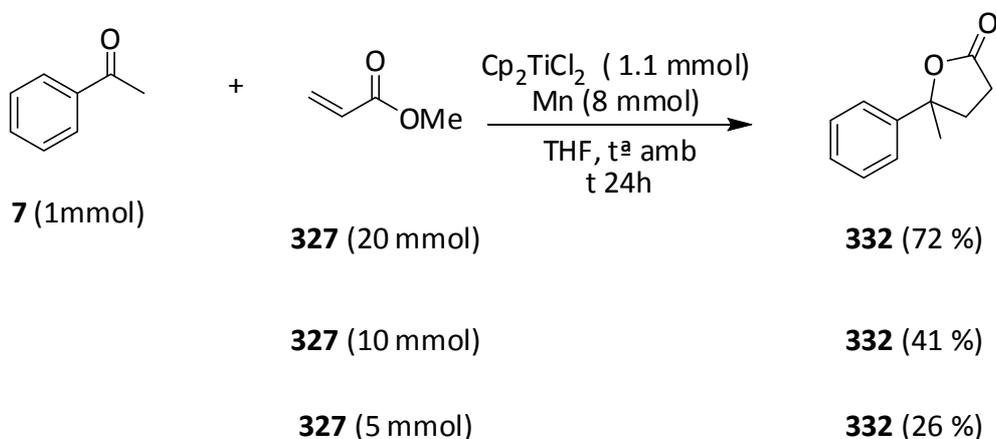
Tabla 35.- Reacciones de acoplamiento pinacolínico entre cetonas y ésteres α,β -insaturados.

| Cetona | Éster α,β -insaturado | Producto (rendimiento) |
|---|---|---|
|  7 |  327 |  332 (72 %) |
| 7 |  328 |  333 (80 %) <i>cis:trans</i> (1:7) |
| 7 |  329 |  334 (10 %) |
| 7 |  330 | p.p. |
|  346 |  327 |  335 (43 %) |

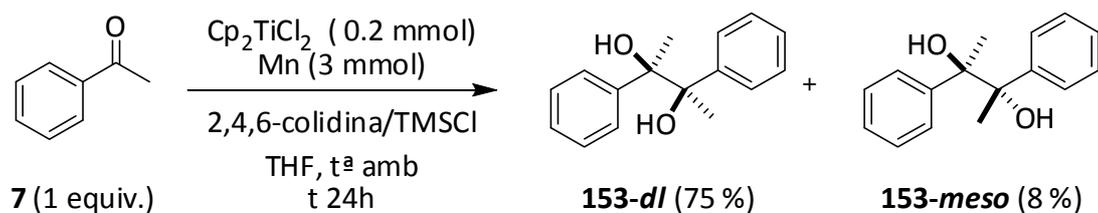


Como se observa en la tabla, en la mayoría de los casos se obtuvieron las lactonas deseadas con rendimientos aceptables. Cuando el éster α,β -insaturado presenta gran impedimento estérico, los rendimientos bajan considerablemente, llegando a no darse la reacción cuando se utiliza el compuesto (**330**). En la reacción de adición del radical cetilo de la acetofenona sobre el *trans*-crotonato de metilo (**327**), da lugar a una mezcla de las lactonas *cis:trans* (**333**) en proporciones 1:7, que no está correlacionada totalmente con la estereoquímica completamente *trans* del producto de partida.

Cuando se intentó reducir la cantidad de éster presente en el medio de reacción de 20 equivalentes a 5 equivalentes, el rendimiento disminuyó pasando de 72% (20 equiv. de **327**) a un 26% (5 equiv. de **327**). Si en vez de reducir la cantidad de acrilato de metilo (**327**) a la cuarta parte se reduce a la mitad (10 equiv.) el rendimiento obtenido es sólo del 41%.



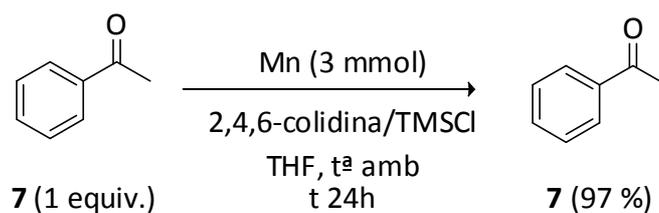
Esquema 231.- Reacciones de acoplamiento entre acetofenona (**7**) y acrilato de metilo (**327**) variando la cantidad de acrilato de metilo.



Esquema 232.- Reacción de pinacolización de la acetofenona (**7**) catalizada por $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{Mn}^0$.

En este caso la proporción de Cp_2TiCl_2 y TMSCl es importante para mantener la estereoselectividad de la reacción. Si se aumenta la proporción de TMSCl a 4 equivalentes se observa una disminución de la estereoselectividad de la reacción, obteniéndose una mezcla 8:2 *dl:meso* de estereoisómeros con un rendimiento del 73%. El mecanismo de reacción propuesto (véase esquema 229) explica este comportamiento, puesto que al aumentar la proporción de TMSCl en el medio lo que ocurre es que éste promueve la ruptura del enlace Ti-O de las especies **I** y **V** lo cual conduce a una disminución de la estereoselectividad.

Al igual que en los casos anteriores se realizaron experimentos de control, los cuales mostraron que la mezcla $\text{Mn}/\text{TMSCl}/2,4,6\text{-colidina}$ no es capaz de promover el acoplamiento pinacolínico de la acetofenona.

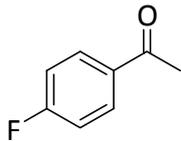
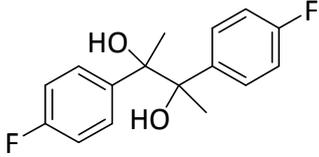
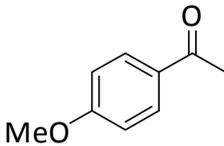
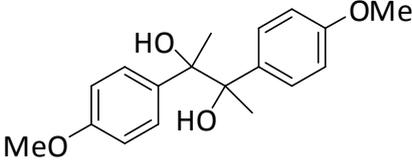
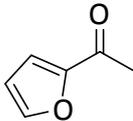
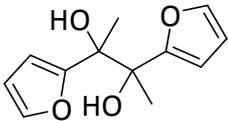
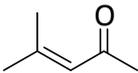
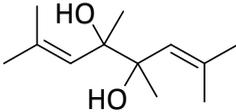


Esquema 233.- Blanco de Ti.

Para nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se ha conseguido pinacolizar la acetofenona (**7**) con alta estereoselectividad y utilizando proporciones subestequiométricas del complejo de Ti.²⁷⁹

Una vez comprobado que el proceso catalítico proporciona resultados muy similares al estequiométrico, se decidió aplicarlo a algunos de los sustratos empleados anteriormente. Las condiciones de reacción empleadas son las mismas que para la acetofenona. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

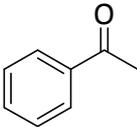
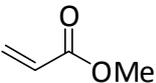
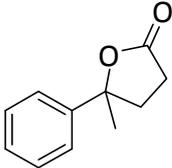
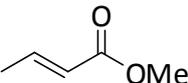
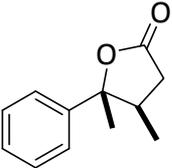
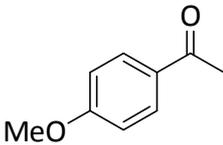
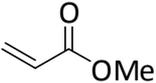
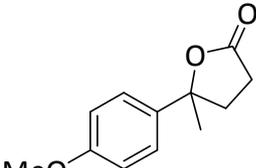
Tabla 37.- Reacciones de pinacolización de cetonas aromáticas catalizadas por titanoceno(III).

| Cetona | Producto (rendimiento) (<i>dl:meso</i>) |
|---|---|
|  <p>313</p> |  <p>315 (75 %) (9:1)</p> |
|  <p>314</p> |  <p>316 (71 %) (9:1)</p> |
|  <p>31</p> |  <p>317 (60 %) (7:3)</p> |
|  <p>269</p> |  <p>273 (75 %) (7:3)</p> |

²⁷⁹ Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247-5248.

Cuando se ensayaron las reacciones de acoplamiento entre acetofenona y ésteres α,β -insaturados utilizando proporciones subestequiométricas del complejo de titanio, tan solo se obtuvo en algunos casos trazas de los productos deseados.

Tabla 38.- Reacciones de acoplamiento pinacolínico entre aldehídos y ésteres α,β -insaturados catalizadas por titanoceno (III).

| Aldehído | Éster α,β -insaturado | Productos (rendimiento) |
|---|---|--|
|  7 |  317 |  332 (trazas) |
| 7 |  328 |  333 (trazas) |
|  314 |  327 |  336 (trazas) |

Actualmente estamos trabajando para optimizar las condiciones de reacción y aplicarlo a la versión enantioselectiva.

Con este trabajo hemos desarrollado un método sencillo, que transcurre bajo condiciones de reacción suaves y que nos permite obtener productos de acoplamiento pinacolínico inter e intramolecular. Además queda demostrado que el Cp_2TiCl , que generalmente se usa como agente de transferencia monoelectrónica, también puede actuar como ácido de Lewis, lo que por otra parte es lógico, pues posee vacantes de coordinación.

[Escribir texto]

Capítulo IV.

PARTE EXPERIMENTAL

[Escribir texto]

1.- REACCIONES DE AUTOACOPLAMIENTO PINACOLÍNICO PROMOVIDAS POR TITANOCENO(III)/M⁰.

Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (1.1 mmol) y Mn (8 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución del compuesto carbonílico (1 mmol) disuelto en THF (2 ml) desoxigenado. La mezcla resultante se agita de 1 hora (tabla 33) a 16 horas (tabla 34) a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento son las que aparecen en la tabla 33 y 34.

2.- REACCIONES DE ACOPLAMIENTO PINACOLÍNICO INTERMOLECULAR PROMOVIDAS POR TITANOCENO (III)/M⁰.

Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (1.1 mmol) y Mn (8 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución de acetona (**287**) (1 mmol) disuelta en THF (2 ml) desoxigenado. A esta mezcla de reacción le añadimos lentamente durante una hora una disolución de acetofenona (**7**), disuelta en un mL de THF. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexano, en proporciones 8/2, con la que eluye el producto **318** (85%).

La reacción realizada siguiendo este procedimiento es la que aparecen en el esquema: 229.

3.- REACCIONES DE ACOPLAMIENTO PINACOLÍNICO ENTRE COMPUESTOS CARBONÍLICOS Y ÉSTERES α,β -INSATURADOS PROMOVIDAS POR TITANOCENO(III)/Mn⁰.

Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (1.1 mmol) y Mn (8 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución del éster α,β -insaturado (20 mmol) disuelta en THF (2 ml) desoxigenado. A esta mezcla de reacción le añadimos lentamente durante una hora una disolución del compuesto carbonílico (1 mmol), disuelto en un mL de THF. La mezcla resultante se agita durante 24 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con salmuera (30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento son las que aparecen en el esquema 231 y en las tablas 35 y 36.

4.- REACCIONES DE PINACOLIZACIÓN CATALIZADAS POR TITANOCENO (III)/Mn⁰.

Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (0.2 mmol) y Mn (3 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución del compuesto carbonílico (1 mmol), 2,4,6-colidina (3 mmol) en THF (2 ml) desoxigenado, a continuación añadimos TMSCl (1.5mmol). La mezcla resultante se agita durante 24 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de

KHSO₄ (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (30 ml) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento son las que aparecen en la tabla 37 y en el esquema: 232

5.- REACCIONES DE ACOPLAMIENTO PINACOLÍNICO ENTRE COMPUESTOS CARBONÍLICOS Y ÉSTERES α,β -INSATURADOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)/Mn⁰.

Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (0.2 mmol) y Mn (8 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, se añade una disolución del éster α,β -insaturado (20 mmol), 2,4,6-colidina (3 mmol) en THF (2 ml) desoxigenado, y TMSCl (1.5mmol). A continuación hacemos la adición lenta durante una hora, del compuesto carbonílico (1mmol) diluido a un mL con THF. La mezcla resultante se agita durante 24 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de KHSO₄ (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (30 ml) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano, en proporciones dependientes de cada caso.

Las reacciones realizadas siguiendo este procedimiento son las que aparecen en la tabla 38

9.-BALNCO DE TITANIO PARA LAS REACCIONES DE ACOPLAMEINTO PINACOLÍNICO ENTRE COMPUESTOS CARBONÍLICOS Y ÉSTERES α,β -INSATURADOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)/Mn⁰.

A una suspensión de Mn (8 mmol) en THF (20 ml) le añadimos una disolución del éster α,β -insaturado (20 mmol), 2,4,6-colidina (3 mmol) en THF (2 ml) desoxigenado, y TMSCl (1.5mmol). A continuación hacemos la adición lenta durante una hora, del compuesto carbonílico (1mmol) diluido a un mL con THF. La mezcla resultante se agita durante 24 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt (40 ml) y se lava con disolución acuosa saturada de KHSO₄ (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (30 ml) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexano (1:9), con la que eluye la acetofenona **7** (97 %).

La reacción realizada siguiendo este procedimiento es la que aparecen en el esquema: 233.

10.- DATOS PARA LOS PRODUCTOS AISLADOS.

Los datos espectroscópicos de **153**,²⁸⁰ **273**,²⁸¹ **316**,²⁸² **319**,²⁸³ **320**,²⁸⁴ **321**,²⁸⁵ **322**,²⁸⁶ **323**,²⁸⁸ **324**,²⁸⁸ **332**,²⁸⁷ **33**,²⁸⁸ coinciden con los de los productos descritos en bibliografía.

²⁸⁰ a) Fürstner, A.; Csuk, R.; Rohrer, C.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1729-1734. (b) Seebach, D.; Oie, H. A.; Daum, H. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2316-2333.

²⁸¹ Pons, J-M.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 877-884.

²⁸² Balu, N.; Nayak, S. K.; Banerji, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5932-5937.

²⁸³ Gooßen, L, J.; Ghosh, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254-3267

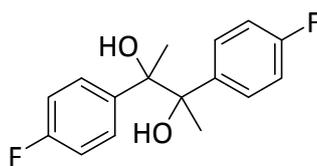
²⁸⁴ Li, L-Z.; Xiao, B.; Guo, Q-Z.; Xue, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7762-7771.

²⁸⁵ Balskus, E. P.; Méndez-Andino, J.; Arbit, R. M.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6695-6704.

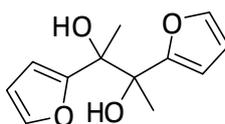
²⁸⁶ Kise, N.; Shiozawa, Y.; Ueda, N. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3415-5426.

²⁸⁷ Garnier, J. M.; Robin, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3281-3291.

²⁸⁸ Fang, J-M.; Hong, B-C.; Liao, L-F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 855-861.

**315**

Compuesto 315.- Aceite amarillento; (*dl*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); 7.10-7.14 (m, 4H), 6.85-6.95 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 1.48 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT); 162.1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 245.0$ Hz, C), 139.3 (C), 129.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.0$ Hz, CH), 114.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.0$ Hz, CH), 78.8 (C), 25.1 (CH_3). (*meso*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) \square 7.19-7.21 (m, 4H), 1.56 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT); (solo señales significativas) 128.9 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.0$ Hz, CH), 78.6 (C), 25.3 (CH_3); ESHRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{F}_2\text{Na}$ m/z 301.1010, encontrado m/z 301.1020).

**317**

Compuesto 317.- Aceite incoloro; (*dl*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); 7.36 (bs, 2H), 6.36 (bs, 2H), 6.24 (bs, 2H), 1.48 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT); 156.8 (C), 141.8 (CH), 110.5(CH), 107.3(CH), 76.7(C), 22.6(CH_3). (*meso*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); 7.36 (bs, 2H), 6.24 (bs, 2H), 6.04 (bs, 2H), 1.60 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) \square 156.9 (C), 141.6 (CH), 110.3 (CH), 106.5 (CH), 76.6 (C), 21.7 (CH_3); ESHRMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ m/z 245.0784, encontrado m/z 245.0788.

[Escribir texto]

PARTE B:

NUEVOS PROCESOS DE REDUCCIÓN MEDIANTE TRANSFERENCIA DE HIDRÓGENO DESDE EL AGUA.

[Escribir texto]

El agua presenta numerosas ventajas frente a los reactivos y los disolventes usados habitualmente en el laboratorio. A su precio y accesibilidad, se une el hecho de que no es tóxica y es respetuosa con el medio ambiente²⁸⁹. A pesar de su probada reactividad frente a intermedios carbaniónicos o carbocatiónicos, generalmente se ha creído que el agua es inerte frente a radicales libres²⁹⁰, debido a su elevada energía de enlace H-OH ($117.59 \pm 0.07 \text{ kcal mol}^{-1}$)²⁹¹. El desarrollo de métodos que permitieran que el agua actuara como un donador de átomos de hidrógeno en condiciones de reacción suaves permitiría sustituir a otros reactivos utilizados habitualmente en química de radicales libres, como ciclohexadienos, estannanos o tioles, que son tóxicos y malolientes.

²⁸⁹ (a) Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2771. (b) DonoughMc, W.; Braungart, M.; Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. *Env. Sci. Tech.* **2003**, 435A-441A.

²⁹⁰ Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radicals Reactions*; VCH: Weinheim, 1996.

²⁹¹ 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.* **2002**, *106*, 2727-2747.

[Escribir texto]

[Escribir texto]

Capítulo I.

HIDROGENACIONES DE ALQUINOS

[Escribir texto]

[Escribir texto]

Capítulo I.

ANTECEDENTES

[Escribir texto]

A.-APLICACIÓN DEL TITANOCENO (III) A LA APERTURA HOMOLÍTICA DE EPÓXIDOS.

El proceso de apertura homolítica del anillo de oxirano inducido por Cp_2TiCl fue introducido por Rajanbabu y Nugent.²⁹² 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 (Figura 3).

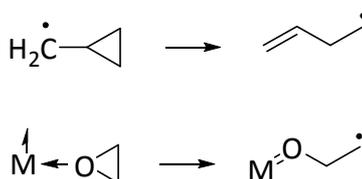
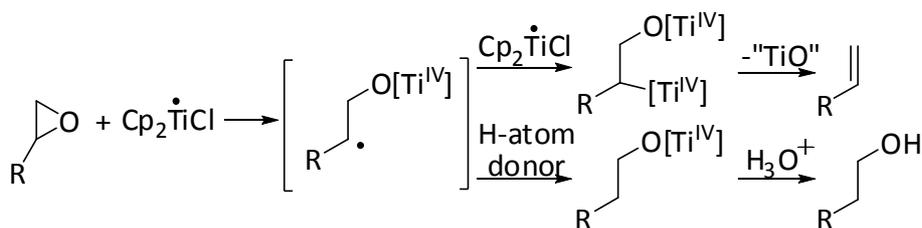


Figura 8.-

En este proceso se genera el radical β -titanoxi más sustituido (el de menor energía), que puede reducirse al correspondiente alcohol o proporcionar un doble enlace en una reacción de desoxigenación (Esquema 237).²⁹⁴ LAMISMADE ANTES DE JACS 1994,116

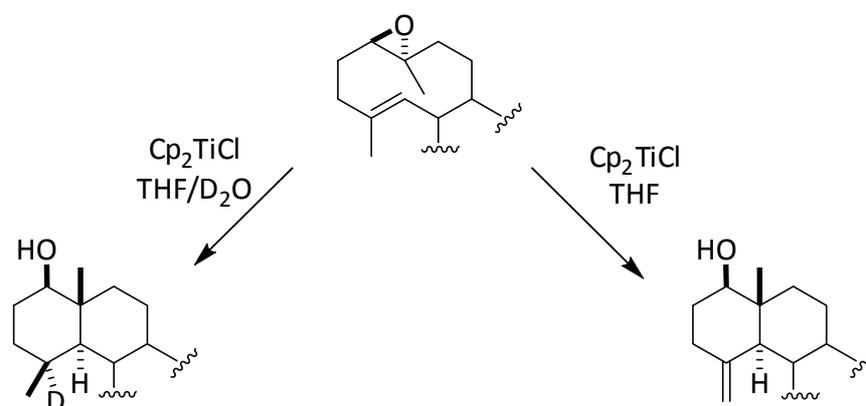


Esquema 237.- Desarrollo propuesto

En nuestro laboratorio se encontró que en presencia de Cp_2TiCl y H_2O se pueden reducir eficazmente radicales carbonados terciarios. En este contexto, se llevaron a

²⁹² Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

cabo estudios del efecto de agua y otros disolventes en la ciclación de epoxigermacrolidas promovida por titanoceno(III) y se encontró que mientras en disolventes anhidros y no halogenados como THF, benceno o tolueno la reacción daba lugar a decalinas con doble enlace exocíclico, en presencia de H₂O el producto mayoritario era la decalina reducida (Esquema 238).²⁹³ 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.

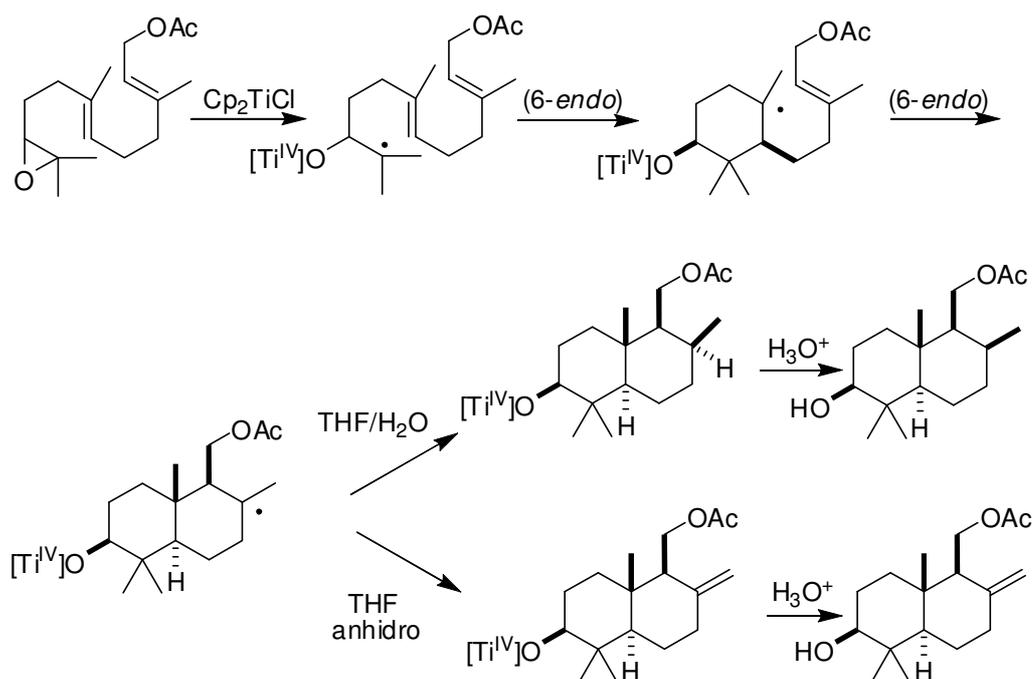


Esquema 238.- Incorporación de deuterio en presencia de agua pesada.

Además se realizaron ciclaciones radicalarias en cascada promovidas por titanoceno(III),²⁹⁴ observándose que la simple exclusión o adición de agua al medio permite controlar la etapa final de la reacción hacia alquenos exocíclicos o hacia los correspondientes productos de reducción (esquema 239).

²⁹³ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.

²⁹⁴ a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074. 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. c) 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.



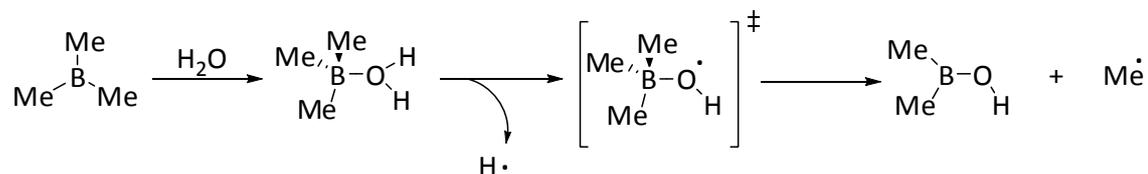
Esquema 239.- Ciclaciones radicalarias en cascada promovidas por titanoceno(III).

2.-PRECEDENTES SOBRE TRANSFERENCIAS DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO DESDE EL AGUA.

Estudios que consideren la posibilidad de que el agua pueda actuar como donador de hidrógeno atómico son escasos y recientes. No fue hasta el año 2005, cuando el grupo del profesor Wood describió que el agua podía usarse como fuente de hidrógeno en variantes de la reacción de Barton-McCombie mediadas por trialquilboranos.²⁹⁵ Mediante cálculos teóricos, confirmaron que la energía requerida para la homólisis del enlace O-H en el complejo $\text{Me}_3\text{B}\cdot\text{OH}_2$ era de 73 kcal/mol, mucho menor que la correspondiente para el agua libre (~ 108 kcal/mol) (esquema 240). Cálculos análogos para el complejo $\text{Me}_3\text{Al}\cdot\text{OH}_2$ no mostraron esta disminución en la energía de

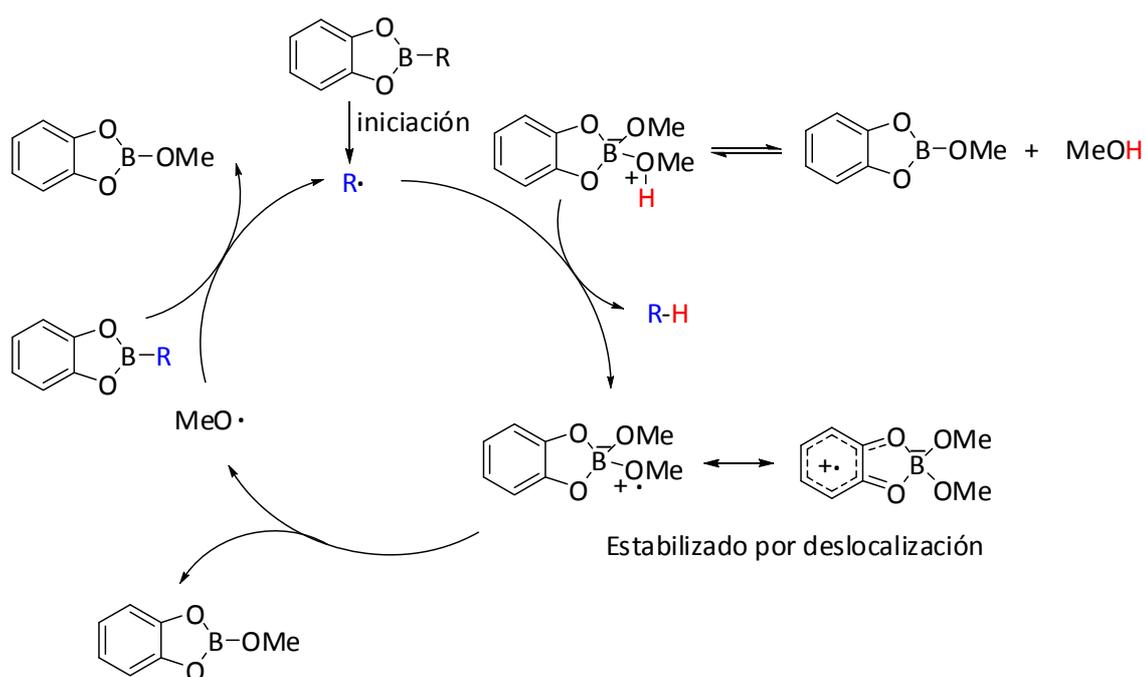
²⁹⁵ Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, M. R.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515.

disociación del enlace O-H, obteniéndose un valor de 116 kcal/mol, con lo que se propuso que esta tendencia sería única para sistemas trialquilborano-agua.



Esquema 240.- Homólisis del enlace O-H en el complejo $\text{Me}_3\text{B}\cdot\text{OH}_2$.

Poco después, el grupo de Renaud²⁹⁶ mostró como un hecho sorprendente la posible transferencia de átomo de hidrógeno de alcoholes complejados con ácidos de Lewis, desarrollando un nuevo método para la reducción de organoboranos con alcoholes bajo condiciones suaves (esquema 241).



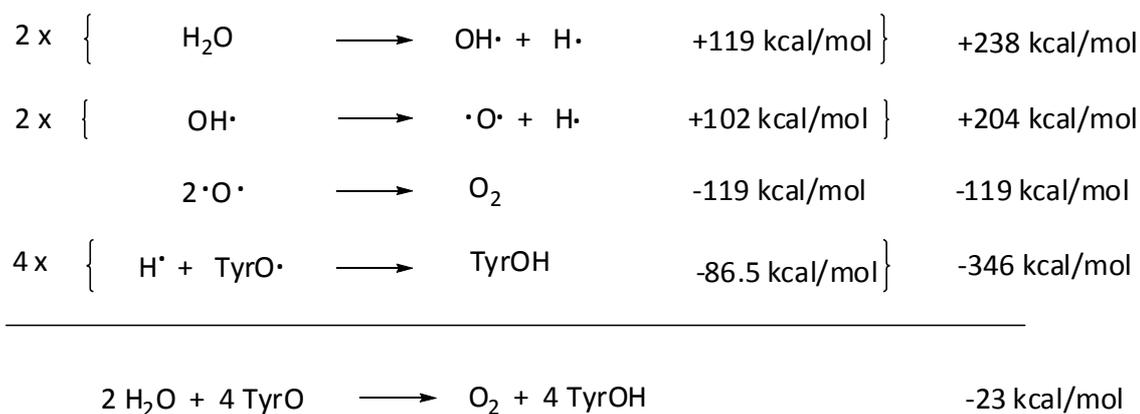
Esquema 241.- Mecanismo propuesto para la reducción de organoboranos mediada por radicales.

²⁹⁶ Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4204-14205.

Recientemente, Fleming y Gudipati²⁹⁷ han sugerido que podría ocurrir la transferencia de un átomo de hidrógeno desde un complejo ZnI_2-OH_2 a radicales estabilizados asimilándolo al sistema trialquilborano-agua descrito por Wood.

Aunque no existen más precursores de la transferencia de átomos de hidrógeno a radicales carbonados, esta transformación es una etapa clave en el proceso de la fotosíntesis. Algas verdes y plantas producen la mayor parte del oxígeno molecular de la atmósfera mediante oxidación de agua a oxígeno usando energía solar. Este proceso se da en un centro metaloradical del llamado fotosistema II que consta de un radical tirosilo y un "cluster" tetranuclear de manganeso que enlaza agua como sustrato. En el modelo propuesto por Babcock el radical tirosilo abstrae un átomo de hidrógeno del agua coordinada y actúa como ligando de 2 de los 4 átomos de Mn. El O_2 se produce en el paso final en el que la transferencia del átomo de H y la formación del enlace O-O ocurren simultáneamente en un proceso concertado.²⁹⁸

Aunque la reacción neta es exotérmica, la transferencia de un átomo de hidrógeno desde el agua libre hasta el radical tirosilo es endotérmica (Esquema 7).



Esquema 242.- Balance energético del proceso global de oxidación de H_2O a O_2 .

²⁹⁷ Fleming, F. F.; Gudipati, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1557-1559.

²⁹⁸ Hoganson, C. W.; Babcock, G. T. *Science.* **1997**, *277*, 1953-1956.

Se han realizado estudios en acuacomplejos de Mn y se ha observado que la energía de disociación del enlace O-H en ellos disminuye considerablemente. (Ej.: para el $\text{Mn}_2\text{L}_2\text{OH}_2$, BDE(O-H): 82-89 kcal/mol).^{299, 300} Estos resultados sugieren que el papel del cluster de Mn en el fotosistema II puede ser clave para coordinar el H_2O y permitir la abstracción de H atómico.

²⁹⁹ Hoganson, C. W.; Babcock, G. T. *Science*. **1997**, *277*, 1953-1956.

³⁰⁰ L: 2-hidroxi-1,3-bis(3,5-di-X-salicilamino)propano; X: H, Cl o *t*-butilo.

[Escribir texto]

Capítulo I.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

[Escribir texto]

1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Hasta el momento la hidrogenación catalítica de alquenos y alquinos es una de las reacciones más importantes y más utilizadas en síntesis orgánica, y generalmente se ha realizado utilizando H₂ gaseoso.³⁰¹ Los procesos de hidrogenación promovidos por metales que posibilitan la transferencia de hidrógeno desde donores de hidrógeno, se ha utilizado para la reducción de diversos grupos funcionales.³⁰² Así por ejemplo se ha llevado a cabo con éxito la transferencia de hidrógeno proveniente del agua mediada por Sml₂,³⁰³ o por titanoceno(III)³⁰⁴ para la reducción de cetonas. Sin embargo este proceso no se ha utilizado nunca para la hidrogenación de alquenos y alquinos. Hasta el momento la hidrogenación de enlaces múltiples C-C se ha basado en el uso de hidruros metálicos, tradicionalmente generados por adición oxidante de diferentes metales de transición a hidrógeno molecular.

Basándonos en las experiencias realizadas anteriormente en nuestro laboratorio,³⁰⁵ nos planteamos que este sistema agua-titanoceno(III) podría transferir los átomos de hidrógeno a metales de transición que se usan generalmente como catalizadores en las hidrogenaciones. Esto nos permitiría generar hidruros metálicos capaces de hidrogenar enlaces múltiples C-C, y de esta forma evitaríamos el uso del hidrógeno gaseoso. El mecanismo que proponemos es el que aparece en el esquema 243. El acuacomplejo **341** transferiría un átomo de hidrógeno al metal de transición (I), para formar la especie II.³⁰⁶ Este hidruro metálico se inserta en el enlace múltiple C-C (alqueno o alquino) originando finalmente el producto de reducción correspondiente.

³⁰¹ a) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, 2001; pp 1002-1007. b) Smith, M. B. *Organic Synthesis*, 2nd ed.; McGraw-Hill: New York, 2002; pp 369-382. c) Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th ed.; Cambridge University Press: Cambridge, 2004; pp 405-414.

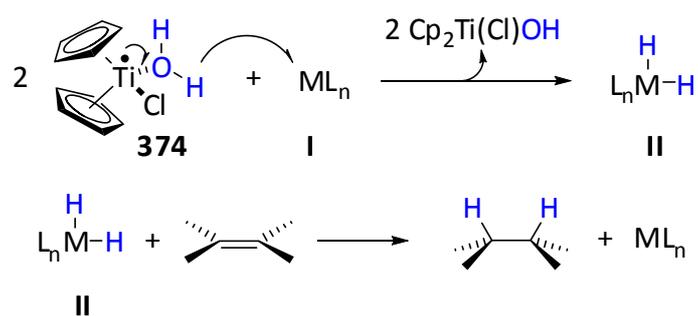
³⁰² Samec, J. S. M.; Éll, a. H.; Áberg, J. B.; Privalov, T.; Eriksson, L.; Bäckval, J. E. *J. Am. Soc.* **2006**, *128*, 14293-14305.

³⁰³ Ref3 del artículo

³⁰⁴ Ref 4 artículo

³⁰⁵ Ref 6 artículo Angew agua

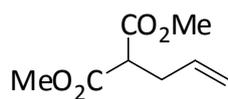
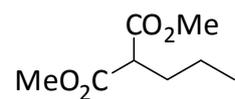
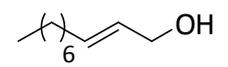
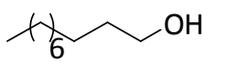
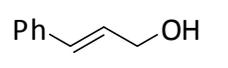
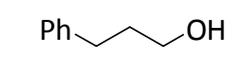
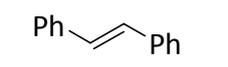
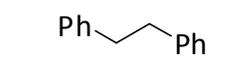
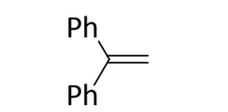
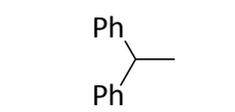
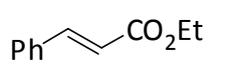
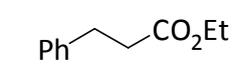
³⁰⁶ Para catalizadores homogéneos de hidrogenación vease: a) Takaya, H.; Noyori, R. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 8, pp 443-469. Para los



Esquema 243.- Propuesta de transferencia de hidrógeno desde el complejo $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{H}_2\text{O}$ a un enlace múltiple C-C catalizado por metales de transición.

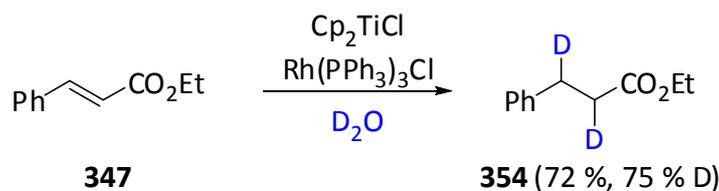
2.-REACCIONES DE HIDROGENACIÓN DE ALQUENOS PROMOVIDAS POR $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{H}_2\text{O}$, REALIZADAS EN NUESTRO LABORATORIO.

catalizadores heterogéneos vease: b) Siegel, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 8, pp 417-442

| | | |
|---|----------------------|---|
|  | Pd/C |  |
| 342 | | 348 (88 %) |
| 342 | Pd/alumina | 348 (62 %) |
| 342 | Rd/alumina | 348 (70 %) |
| 342 | Pd(dba) ₂ | 348 (53 %) |
|  | Pd/C |  |
| 343 | | 349 (53 %) |
|  | Pd/C |  |
| 344 | | 350 (56 %) |
| 344 | Pd(dba) ₂ | 350 (42 %) |
|  | Pd/C |  |
| 345 | | 351 (37 %) |
| 345 | Pd/alumina | 351 (38 %) |
| 345 | Pd(dba) ₂ | 351 (99 %) |
|  | Pd/C |  |
| 346 | | 353 (27 %) |
|  | wilkinson |  |
| 347 | | 353 (52 %) |

Estos ensayos fueron realizados por la Lda. Araceli González Campaña.

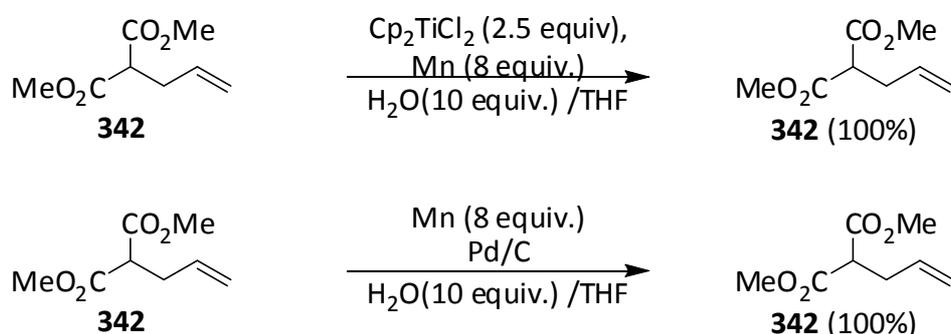
Estos resultados corroboran el mecanismo propuesto (esquema 243). Para verificar que los átomos de H que se incorporan al doble enlace provienen del agua presente en el medio de reacción, repetimos una de las experiencias utilizando D₂O.



Esquema 245.- Hidrogenación del alqueno **347** promovida por $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{D}_2\text{O}$

El resultado obtenido verificó que, tal y como se propuso, el H que se adiciona al doble enlace proviene del agua. Además este resultado abre la puerta a la utilización de catalizadores quirales de rodio para llevar a cabo hidrogenaciones enantioselectivas.³⁰⁸

Para obtener más información sobre el mecanismo se realizaron varios blancos de reacción. Por un lado se trató el alqueno **342** con $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{H}_2\text{O}$ en ausencia de catalizador de hidrogenación, y se recuperó el alqueno de partida, lo cual demuestra que los catalizadores de hidrogenación juegan un papel muy importante, transportando el átomo de hidrógeno. Y por otro lado se hizo el blanco de titanio, tratando el alqueno **342** con Pd/C , Mn^0 y agua y nuevamente se recuperó el producto de partida. Esta segunda experiencia confirmó que no solo es necesario el metal de transición para que se lleve a cabo la reacción, sino que también es necesaria la formación de acuacomplejo de titanio **341**. Esto corrobora que el mecanismo propuesto basado en una transferencia de hidrógeno explica los resultados experimentales (esquema 243).

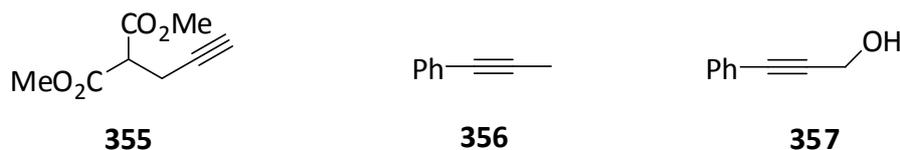


Esquema 246.- Blancos de reacción.

³⁰⁸ Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.

3.-REACCIONES DE HIDROGENACIÓN DE ALQUINOS PROMOVIDAS POR Ti^{III}/H₂O.

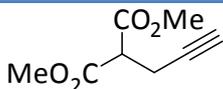
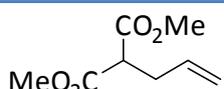
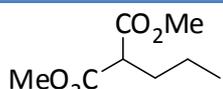
Viendo los buenos resultados obtenidos en la reducción de alquenos, decidimos ensayar la reacción también con alquinos. Como sustratos modelo escogimos alquinos análogos a los alquenos ensayados. Los alquinos seleccionados fueron los siguientes:



Esquema 247.- Alquinos seleccionados.

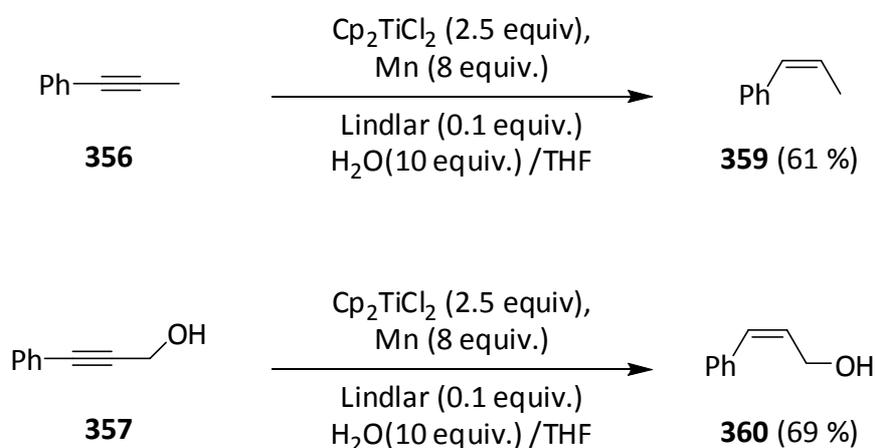
Los catalizadores ensayados fueron los mismos utilizados para los alquenos. El primero de los alquinos ensayados fue el **355** y los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 40.- Hidrogenaciones de **355** promovidas por Ti^{III}/H₂O.

| Alquino | Catalizador | Productos (rendimiento) | |
|---|----------------------|--|---|
|  | |  |  |
| 355 | Lindlar | 358 (79 %) | + 348 (0 %) |
| 355 | Pd/C | 358 (61 %) | + 348 (12 %) |
| 355 | Pt/C | 358 (37 %) | + 348 (14 %) |
| 355 | Wilkinson | 358 (37 %) | + 348 (19 %) |
| 355 | Pd(dba) ₂ | 358 (54 %) | + 348 (31 %) |

Como podemos observar el único catalizador que nos permite obtener de forma selectiva el alqueno es, como cabía esperar, el catalizador de Lindlar. El resto de catalizadores dan lugar a mezclas del alqueno y el alcano correspondientes.

Una vez comprobado que el catalizador que da mejores resultados es el catalizador de Lindlar, decidimos ensayar la reacción de los otros dos alquinos (**356** y **357**) con este catalizador (esquema 248). En ambos casos obtuvimos los alquenos deseados y no se detectó la formación del alcano correspondiente. La configuración *cis* de los alquenos **359** y **360** coincide con la configuración esperada para la hidrogenación convencional de alquinos con el catalizador de Lindlar. Además este resultado nos proporciona información que apoya la hipótesis planteada inicialmente (esquema 243) según la cual el proceso transcurre mediante la transferencia de un átomo de hidrógeno desde el metal de transición y no a través de una transferencia electrónica desde el Ti^{III} al alquino, seguida de una transferencia de protón, ya que este último proceso conduciría a la formación del alqueno *trans*, tal y como ocurre en la reducción de alquinos mediada por metales en disolución.³⁰⁹

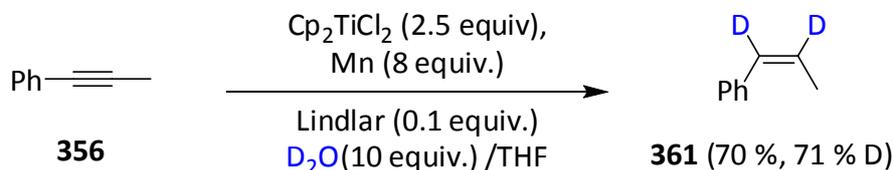


Esquema 248.- Reacciones de reducción de alquinos promovidas por Lindlar/ Ti^{III} / H_2O .

Al igual que en el caso de los alquenos, para confirmar que los hidrógenos que se incorporan al triple enlace provienen del agua, repetimos la reacción de hidrogenación del compuesto **356** utilizando D_2O en lugar de agua. En estas condiciones se obtuvo el

³⁰⁹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed.; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 2001; part B, p 295.

compuesto **361** con un 70% de rendimiento y un 71% de incorporación de deuterio. Verificando una vez más el mecanismo propuesto.



Esquema 249.- Hidrogenación del alquino **356** promovida por Lindlar/Ti^{III}/D₂O.

A la vista de los resultados todo parece indicar que el mecanismo que mejor explica estos procesos de hidrogenación es el que aparece en el esquema 243. Hasta el momento no existen precedentes de la transferencia de un átomo de hidrógeno desde **374** a un metal de transición. Por lo tanto decidimos hacer un estudio teórico para estudiar la viabilidad de este proceso. En concreto se estudió la transferencia de un átomo de hidrógeno desde el complejo del titanio coordinado con el agua (**374**) al Pd bajo condiciones homogéneas de reacción. Para estos cálculos teóricos se utilizó Pd(acroleína)₂, como modelo para el Pd(dba)₂, de forma que así se evitan las dificultades que implica trabajar con metales en fase heterogénea en estudios teóricos. Los cálculos DFT determinaron un estado de transición (figura ---) con una energía de activación moderada (17.3 Kcal/mol), lo que sugiere que este transferente de átomo de hidrógeno, puede ser el paso limitante en el proceso de hidrogenación. Para el análogo a 1 pero con D₂O se obtuvo una barrera de energía más alta, lo que sugiere que el efecto isotópico es mayor de 7 a 298 K, de acuerdo con los resultados experimentales observados.

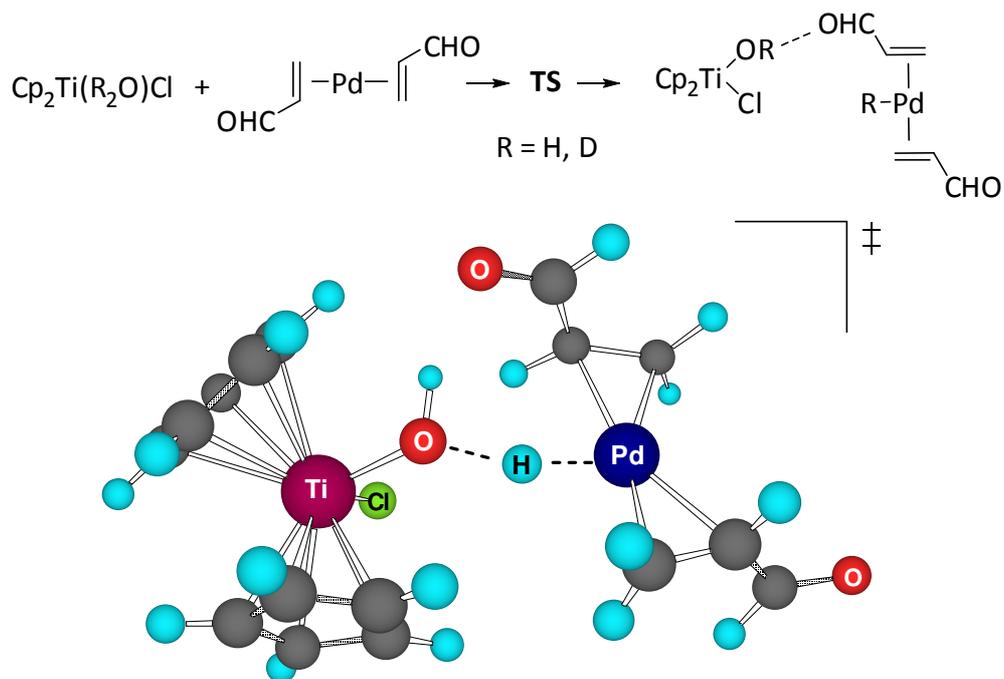


Figura 9.- Estado de transición calculado para la transferencia de átomo de hidrógeno desde **341** a Pd(acroleína)₂.

La concordancia entre los cálculos teóricos del efecto isotópico y los resultados experimentales obtenidos están de acuerdo con el mecanismo propuesto en el esquema 243, especialmente porque el proceso de hidrogenación mediante hidrógeno gaseoso tiene un $K_{\text{H}}/K_{\text{D}}$ de aproximadamente 1.

[Escribir texto]

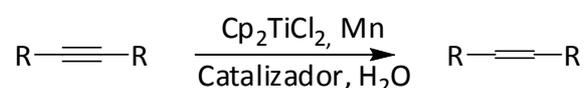
Capítulo I.

PARTE EXPERIMENTAL

[Escribir texto]

Los datos espectroscópicos de los productos **357**,³¹⁰ **348**,¹⁶ **349**,¹⁶ **350**,³¹¹ **351**,³¹² **353**,³¹³ and **361**.³¹⁴ coinciden con los descritos en bibliografía.

1.-PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIONES DE HIDROGENACIÓN PROMOVIDAS POR Ti^{III}/H₂O.



Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (1.2 mmol), Mn (4 mmol) y el catalizador correspondiente (0.05 mmol) en THF anhidro (20 ml) se agita bajo atmósfera inerte, hasta que toma color verde lima. Una mezcla del alquino correspondiente (0.5 mmol) y H₂O (5 mmol) se disuelve en THF (2 ml) desoxigenado, se añade a la mezcla de reacción y se agita durante 24 h a t^a ambiente. Finalizada la reacción se diluye en AcOEt (40 ml) y se lava con salmuera (40 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna. Y se eluye con AcOEt/hexano (1/9) el producto de reducción correspondiente.

Siguiendo este procedimiento se realizaron las reacciones que aparecen en el esquema 248, y en la tabla 40.

³¹⁰ Base de datos de Sigma-Aldrich.

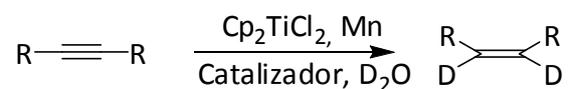
³¹¹ Johnson, C. R.; Elliot, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7041-7044.

³¹² Jankowski, P.; Marczak, S.; Masnyk, M.; Wicha, J. *J. Organometallic Chem.* **1991**, *403*, 49-62.

³¹³ a) Gibson, J. S.; Herbert, J. M. *J. Label Comp. Radiopharm.* **2003**, *46*, 531-537. b) Concellon, J. M.; Huerta, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4714-4719.

³¹⁴ Neimert-Anderson, K.; Blomberg, E.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3746-3752.

2.-PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIONES DE DEUTERACIÓN PROMOVIDAS POR Ti^{III}/D_2O .



Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (1.2 mmol), Mn (4 mmol) y el catalizador correspondiente (0.05 mmol) en THF anhidro (20 ml) se agita bajo atmósfera inerte, hasta que toma color verde lima. Una mezcla del alquino correspondiente (0.5 mmol) y D_2O (5 mmol) se disuelve en THF (2 ml) desoxigenado, se añade a la mezcla de reacción y se agita durante 60 h a t^a ambiente. Finalizada la reacción se diluye en AcOEt (40 ml) y se lava con salmuera (40 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna. Y se eluye con AcOEt/hexano (1/9) el producto deuterado correspondiente.

Siguiendo este procedimiento se realizaron las reacciones que aparecen en el esquemas 249.

[Escribir texto]

ANEXOS

[Escribir texto]

Tandem Reactions

Enantiospecific Strategy Towards Oxygen-Bridged Terpenoids: Tandem Transannular-Cyclization and Ring-Contraction Processes**

*Antonio Rosales, Rosa E. Estévez, Juan M. Cuerva, and J. Enrique Oltra**

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.^[1] In fact, there are several naturally occurring terpenoids with a transannular oxygen

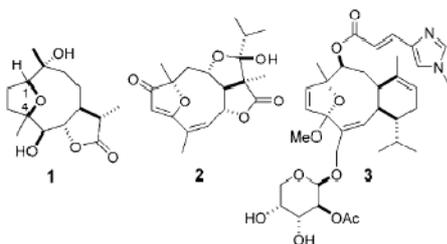
[*] Dr. A. Rosales, R. E. Estévez, Dr. J. M. Cuerva, Dr. J. E. Oltra
Department of Organic Chemistry
Faculty of Sciences
Campus Fuentenueva s/n
University of Granada
18071 Granada (Spain)
Fax: (+34) 958-248-437
E-mail: joltra@ugr.es

[**] This work was supported by the "Junta de Andalucía" (PAI group FQM339). We also thank Dr. A. F. Barrero for his collaboration during the early stage of the work as well as our English colleague Dr. J. Trout for revising our text.

 Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.angewandte.org> or from the author.

Communications

bridge in their 1,4-epoxycyclodecane system, such as dihydroparthenolide diol (**1**),^[2] eremantholide A (**2**),^[3] and



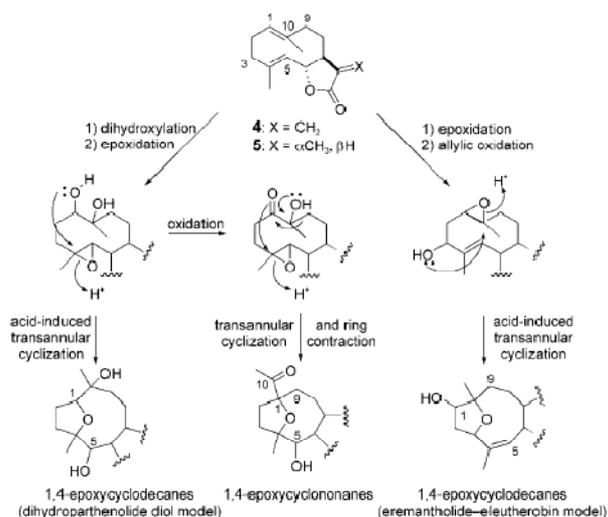
eleutherobin (**3**),^[4] all of which show interesting pharmacological properties. The 1,4-epoxycyclononane system, however, is considerably less widespread among natural products, although some examples have been reported.^[5] Bioactive terpenoids with the 1,4-epoxycyclodecane motif have attracted the attention of chemists, and different total syntheses of **2**^[6] and **3**^[7] have been described. Moreover, some procedures for the synthesis of 1,4-epoxycyclononanes have been developed,^[8] and other tetrahydrofuran derivatives have recently been prepared by radical tandem reactions.^[9] These total syntheses, however, are generally restricted to the preparation of only one or a few specific compounds, require numerous steps and generally give low overall yields.

Hemisynthesis can be a valuable alternative to total synthesis, especially when nature provides sufficient quantities of homochiral raw materials that can easily be isolated from renewable sources. This is true of germacrolides (+)-costunolide (**4**) and (+)-11 β ,13-dihydrocostunolide (**5**, see Scheme 1), which can be obtained in (multi)-gram quantities from the commercially available extract *Costus Resinoid*.^[10] Additional amounts of these compounds can also be obtained by chemical synthesis.^[11] We therefore deemed that accessible germacrolides might well be a suitable starting material for the enantiospecific synthesis of both 1,4-epoxycyclodecanes and 1,4-epoxycyclononanes as they require relatively simple but selective chemical transformations based on the different reactivity shown by the double bonds located at Δ^1 ^[10] and Δ^4 of the cyclodecadiene ring (Scheme 1).^[12]

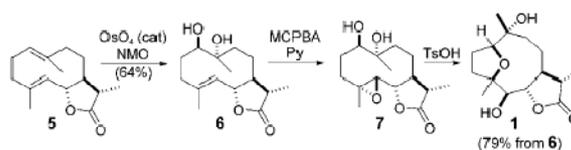
To prove our hypothesis, we selected (+)-dihydroparthenolide diol (**1**) as the first synthetic target. To determine the absolute stereochemistry of natural **1**, we started the synthesis with homochiral (+)-11 β ,13-dihydrocostunolide (**5**), which was obtained from commercial *Costus Resinoid*.^[10b] Selective dihydroxylation of **5** by using the Upjohn procedure^[13] allowed us to obtain diol **6**^[14] with a yield of 64%. Treatment

of **6** with MCPBA (*m*-chloroperbenzoic acid) in the presence of pyridine furnished epoxide **7**, which was submitted to the next step without further purification. Thus the acid-induced transannular cyclization of crude **7** provided (+)-dihydroparthenolide diol (**1**) in 79% yield (from **6**). The spectroscopic data for synthetic **1** as well as optical rotation measurements^[15] agreed with those reported for natural (+)-dihydroparthenolide diol, thus confirming the chemical structure of this metabolite. As the absolute stereochemistry of (+)-11 β ,13-dihydrocostunolide (**5**) is known,^[16] the chemical synthesis of **1** from **5** suggests that the absolute configuration of natural **1** is that as depicted in Scheme 2.

We subsequently approached the second part of our hypothesis, that is, a tandem reaction combining transannular-



Scheme 1. Hypothetical strategy for the synthesis of oxygen-bridged terpenoids from accessible germacrolides.

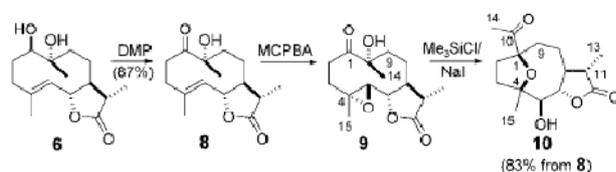


Scheme 2. Enantiospecific synthesis of **1** from **5**. NMO = *N*-methylmorpholine *N*-oxide, MCPBA = *m*-chloroperbenzoic acid, Py = pyridine, Ts = *p*-toluenesulfonyl.

cyclization and ring-contraction processes that we hoped would lead to 1,4-epoxycyclononanes. Owing to both entropy and enthalpy factors, the synthesis of nine-membered carbocycles by ring-closing procedures is rendered quite difficult.^[8a,17] Nine- and ten-membered rings, however, have similar total strain levels,^[18] and therefore ring-contraction processes from cyclodecanes to cyclononanes should not be

seriously hindered by thermodynamic phenomena. Surprisingly, synthetic chemists have not yet exploited this procedure probably owing to the lack of a suitable technique.^[9] Within this context we considered that with the anchimeric assistance provided by an OH group located at C-10, an epoxyketone such as **9** might undergo acid-induced transannular cyclization followed by a ring-contraction process that leads to 1,4-epoxycyclononanes (see Scheme 1), and thus open a novel synthetic way towards nine-membered carbocycles.

To this end we prepared crude **9** (Scheme 3) and treated it without further purification with a substoichiometric quantity of Me₃SiCl/NaI. In this manner, we obtained oxygen-bridged cyclononane **10** with a yield of 83% (from **8**).^[20] Analysis of HRMS and ¹³C NMR spectra of **10** supported the tricyclic nature of this product, and the IR spectrum showed bands assignable to alcohol, ketone, and γ -lactone groups. Moreover, in the ¹H NMR spectrum, signals at δ = 3.75 (d, J = 8.9 Hz, H-5) and 4.30 (t, J = 9.0 Hz, H-6) indicated that the



Scheme 3. Enantiospecific synthesis of **10** from **6**. DMP = Dess–Martin periodinane.

OH group was equatorially juxtaposed to the *trans*-fused γ -lactone. The signal for the hydrogen atoms of a methyl ketone unit also appeared in this spectrum at δ = 2.19 (s, 3H, H-14) together with those of two other methyl groups at δ = 1.36 (s, 3H, H-15) and 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-13). The chemical shifts and multiplicities of the protons of these two methyl groups indicate that the former (δ = 1.36) is attached to an oxygenated quaternary carbon center and that the latter (δ = 1.20) is coupled to H-11 (δ = 2.32, dq, J = 6.9, 12.0 Hz). The ¹³C NMR spectrum showed signals for quaternary oxygenated carbon centers at δ = 86.0 (C-4) and 89.0 (C-1), which correspond to the heads of the oxygenated bridge. Furthermore, the HMBC (heteronuclear multiple-bond correlation) spectrum showed correlations between H-5 and C-4, between H-15 and C-4, and between H-14 and C-1, and firmly support structure **10**. Finally, the NOE observed between H-15 and H-6 may be explained by assuming a 1*S*,4*S*,6*S* stereochemistry in which H-6 and the oxygen bridge are situated on the same side of the cyclononane ring (see Figure 1).^[21]

The chemical transformation of **9** into **10** represents an unprecedented tandem reaction that provides a straightforward synthetic means of obtaining the otherwise elusive nine-membered carbocycles. This method works well at room temperature under mild conditions, needs only catalytic proportions of Me₃SiCl/NaI, and conforms to the principles of selectivity and atom- and step-economy required in contemporary chemistry.^[22] The reaction also produces a substantial increase in molecular rigidity and structural

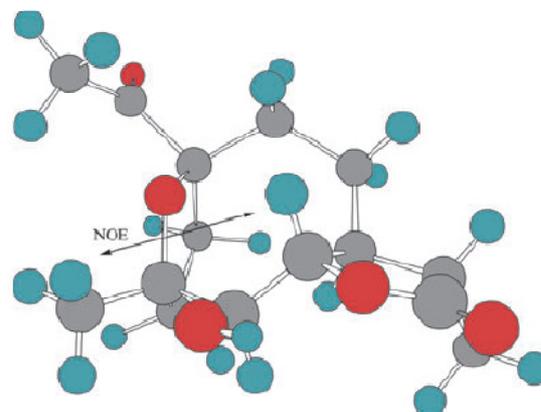


Figure 1. Minimized energy conformation of **10**. NOE between H-6 and H-15. O = red, C = gray, H = blue.

complexity in only one step, thus proving itself to be a potentially useful tool for diversity-oriented synthesis.^[1]

Finally, we embarked upon the preparation of (–)-1 β ,10 α -epoxy-11 β ,13-dihydrocostunolide (**11**) by the selective epoxidation of **5**.^[10b] The results obtained in the synthesis of **1** (Scheme 2) suggest that the allylic oxidation at C-3 of **11** followed by the acid-induced transannular cyclization of the corresponding epoxy-alcohol (see Scheme 1) will give the 1,4-epoxycyclodecane model shown by eremantholide A (**2**) and eleutherobin (**3**), a task we are currently engaged on.

In summary, we present an enantiospecific strategy for the synthesis of oxygen-bridged terpenoids from accessible gem-macrolides. This method has proved to be useful for obtaining antimycobacterial (+)-dihydroparthenolide diol (**1**) and 1,4-epoxycyclononane **10**. The synthesis of **10** employs a novel tandem reaction that combines a transannular cyclization with a ring-contraction process and opens up a new approach to nine-membered carbocycles.

Received: July 6, 2004

Keywords: carbocycles · cyclization · epoxidation · ring contraction · synthetic methods

- [1] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- [2] Dihydroparthenolide diol, a scarce metabolite from the Chinese plant *Carpesium longifolium*, has antimycobacterial activity: a) C. Yang, C. Yuan, Z. Jia, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1554–1557; b) J. K. Rugutt, F. R. Fronczek, S. G. Franzblau, I. M. Warner, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2001**, *57*, 323–325.
- [3] For an exhaustive review on furanoheliosangelides, including eremantholide A and other bioactive oxygen-bridged sesquiterpenoids, see: D. S. Brown, L. A. Paquette, *Heterocycles* **1992**, *34*, 807–834.
- [4] Eleutherobin, isolated from an Australian soft coral of the genus *Eleutherobia*, showed antitumor properties closely related to

- those of Taxol; see: a) I. Ojima, S. Chakravarty, T. Inoue, S. Lin, L. He, S. B. Horwitz, S. D. Kuduk, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 4256–4261; b) T. Lindel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 806–808; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 774–776; c) T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744–8745.
- [5] a) R. Durán-Patrón, J. Aleu, R. Hernández-Galán, I. G. Collado, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 44–47; b) J. Jakupovic, F. Jeske, T. Morgenstern, F. Tschritzis, J. A. Marco, W. Berendsohn, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1583–1600.
- [6] Total synthesis of eremantholide A: a) K. Takao, H. Ochiai, K. Yoshida, T. Hashizuka, H. Koshimura, K. Tadano, S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8179–8193; b) J. R. Boeckman Jr., S. K. Yoon, D. K. Heckendorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9682–9684; Other synthetic studies on furanoheliangolides: c) D. S. Brown, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4512–4521.
- [7] Total synthesis of eleutherobin: a) X. T. Chen, S. K. Bhattacharya, B. Zhou, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6563–6579; b) S. K. Bhattacharya, X. T. Chen, C. E. Gutteridge, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3313–3316; c) K. C. Nicolaou, T. Ohshima, S. Hosokawa, F. L. van Delft, D. Vourloumis, J. Y. Xu, J. Pfefferkorn, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8674–8680; d) X. T. Chen, B. Zhou, S. K. Bhattacharya, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 835–838; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 789–792; e) K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2630–2634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2520–2524; More recent approaches: f) R. Beumer, P. Bayón, P. Bugada, S. Ducki, N. Mongelli, F. R. Sirtori, J. Telser, C. Gennari, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8803–8820; g) K. P. Kaliappan, N. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 379–381; h) C. Sandoval, E. Redero, M. A. Mateos-Timoneda, F. A. Bermejo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6521–6524.
- [8] a) G. A. Molander, C. Köllner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8333–8339; b) J. L. Mascareñas, A. Rumbo, L. Castedo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8620–8621.
- [9] a) A. Gansäuer, B. Rinker, N. Ndene-Schiffer, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337–2351; b) 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.
- [10] a) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935–1938; b) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566–2571; c) A. F. Barrero, J. E. Oltra, M. Álvarez, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5461–5469.
- [11] For a review on the synthesis of costunolide, 11 β ,13-dihydrocostunolide, and other germacrane sesquiterpenoids, see: A. J. Minnaard, B. P. A. W. Joannes, A. de Groot, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2115–2146.
- [12] Owing to both steric and electronic factors, the double bond at Δ^4 is considerably less reactive than that at $\Delta^{1(0)}$. Carbon-atom numbering corresponds to the germacrane system.
- [13] a) K. Bergstad, S. Jonson, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10424–10425; b) V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973–1976.
- [14] All of the products obtained, except **7** and **9**, were isolated by flash chromatography and characterized by spectroscopic techniques including high resolution mass spectrometry and NMR spectroscopy.
- [15] Data for synthetic **1**: gold-colored syrup; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.1$ ($c = 0.90$, CH_2Cl_2); HR(FAB)MS: m/z : calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$: 307.1521; found: 307.1516 [$M+\text{Na}$] $^+$; ^1H and ^{13}C NMR spectra matched those reported for the natural product.^[2a]
- [16] The absolute stereochemistry of (+)-11 β ,13-dihydrocostunolide (**5**) was established by chemical correlation with (+)-costunolide (**4**).^[10b]
- [17] A. Deiters, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2189–2192; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2105–2107.
- [18] E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*, Wiley, New York, **2001**, pp. 429–433.
- [19] For a rare example of ring contraction reactions from ten- to nine-membered carbocycles, see: X. Lei, C. Doubleday, Jr., N. J. Turro, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4675–4678.
- [20] For experimental details, see Supporting Information.
- [21] The interatomic distance between H-6 and H-15 of **10** is 3.789 Å in the minimized energy conformation shown in Figure 1 (CS Chem3D Pro, MOPAC).
- [22] a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281; b) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.

