

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



Nuevos procesos sostenibles de formación de enlaces C-C catalizados por Ti(III). CpTiCl₂, un nuevo catalizador de transferencia monoelectrónica.

PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA

|

ESTHER MARÍA ROLDÁN MOLINA

GRANADA, 2019

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Esther María Roldán Molina
ISBN: 978-84-1306-550-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/63281>

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada con la financiación recibida a través de una beca pre-doctoral del Subprograma de Formación del Profesorado Universitario (FPU) dentro del Programa Estatal de Promoción del Talento y su Empleabilidad, procedente del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (ref. FPU14/01472)

Agradecimientos.

En primer lugar, quiero mostrar mi más profundo agradecimiento a mi director de Tesis J. Enrique Oltra Ferrero por acogerme en su grupo y brindarme la oportunidad de realizar este trabajo. Gracias por tener siempre palabras de apoyo, por su paciencia y por confiar incondicionalmente en mí.

También quiero mostrar mi agradecimiento a todos mis compañeros del grupo de investigación FQM-339 "Síntesis Orgánica". A Juan por enseñarme en mis inicios, a Natalia por ayudarme siempre que lo he necesitado y por sus consejos, a Nazaret por ser una estupenda compañera de laboratorio y por su ayuda. No puedo olvidarme de María, mi futura policía, por esos viernes de cafelito y música y por todos esos momentos que siempre recordaré aunque estemos lejos. Por último, y no menos importante, quiero mencionar a Marina, nuestra última incorporación. Muchas gracias a todos, sin vosotros esta experiencia no habría sido igual.

Mi agradecimiento a todos los miembros del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada así como a todo el personal del Centro de Instrumentación Científica por su inestimable ayuda y colaboración.

No puedo dejar de mencionar a todos los integrantes del "pasillo de Química General" y en especial a la "Becaría", por acogerme desde el principio y hacer que me sintiera como una más. Mil gracias Lucía y Alegría por responder a todas mis preguntas siempre con una sonrisa.

Quiero mostrar mi agradecimiento a los profesores Jorge A. Rodríguez Navarro y Miguel Quirós Olozábal del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias, por su inestimable colaboración y por solucionar mis dudas. En esta línea, también quiero dar las gracias al Prof. Luis Lezama de la Universidad del País Vasco, por su valiosa contribución en este trabajo.

De igual manera, quisiera agradecer al Prof. Norio Shibata del Instituto Tecnológico de Nagoya por brindarme la oportunidad de realizar mi estancia pre-doctoral en su laboratorio. Gracias a todos los miembros de su laboratorio, en especial a la Dra. Maeno y al Dr. Sumii por acogerme como una más y ayudarme siempre que lo necesité. A Jia y Danilo por su amistad y por hacer que esos tres meses hayan sido una de las mejores experiencias de mi vida. También quiero agradecer a Ismael toda su ayuda con el papeleo de la estancia, por sus consejos y por ser mi trocito de España en

Japón. Espero que en el futuro volvamos a desayunar “*pollitos flan*” y cenar “*giosas*” gigantes en los rascacielos de Nagoya.

Debo agradecer esta Tesis a las correspondientes Instituciones por su financiación a través de proyectos o ayudas, sin los cuales este trabajo habría sido imposible. Gracias al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (ref. FPU14/01472), al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (Estancias breves, ref. EST17/00372) y al MINECO (Proyecto CTQ2015-70724-R).

Mi más profundo agradecimiento a mis padres. Gracias por todo. Gracias por vuestro sacrificio y por apoyarme durante toda mi vida. Gracias por dejar que tome mis propias decisiones y por estar siempre ahí. Por mostrarme que con trabajo y esfuerzo se puede lograr lo que sea. Sé que no hay palabras en el mundo que puedan describir lo agradecida que estoy por todo lo que me habéis dado y enseñado. Sólo espero que esta Tesis os haga sentir orgullosos de mí.

A mi hermano Alex, mi pilar en esta vida. Gracias por tu apoyo y por estar siempre al pie del cañón. Gracias por todas las aventuras vividas y por ser no sólo mi hermano, sino mi mejor amigo. Por aguantarme cuando estaba de bajón y por siempre tener palabras de aliento. No importa lo lejos que estemos, siempre estaremos el uno para el otro.

A toda mi familia, en especial a mis abuelos y a mi tita Rosi. Sé que desde donde estéis me habéis estado cuidando y protegiendo. A mi tita Meli, a mi prima Bea y al resto de mi familia sevillana. Muchas gracias por vuestro apoyo.

A todos mis amigos: Cristinilla, Alberto, MJ, Selene, Cristi P., etc. Gracias por todos estos años de amistad y por ayudarme a desconectar cuando me hacía falta. Por recordarme que existe vida más allá del laboratorio y por esas conversaciones eternas sobre temas absurdos pero a la vez tan importantes para nosotros.

A Gertru y su familia, a los que considero como parte de mi familia. Gracias por todo vuestro apoyo y por esas mañanas tan intensas de paseos y “caza” por Granada.

Para finalizar, muchas gracias a todas las personas que han formado parte de mi vida durante este periodo de tiempo. Sé a ciencia cierta que todos, en mayor o menor medida, habéis contribuido a que esta Tesis sea una realidad.

“Soy de las que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas”.

Marie Curie.

A mis padres, M^a Dolores y José M^a.

A mi hermano Alex.

A mis abuelos.

Índice de contenidos.

ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS QUÍMICOS	21
RESUMEN	25
SUMMARY	31
PRIMERA PARTE “Desarrollo de nuevos métodos de formación de enlaces C-C catalizados por complejos de titanoceno(III)”	37
Introducción general	39
Capítulo 1 “Síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados catalizada por [Cp₂TiCl]”	41
1. Introducción	43
1.1 Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III).....	43
1.2 Alenos: historia y clasificación general	48
2. Objetivos	52
3. Resultados y discusión	52
3.1 Síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados catalizada por [Cp ₂ TiCl]	52
3.2 Estudio mecanístico.....	56
4. Conclusiones	60
5. Parte experimental.....	60
5.1 Síntesis y descripción de los precursores de heterociclos oxigenados.	60
5.1.1 Procedimientos generales.....	60
5.1.2 Síntesis de los compuestos 3-15	63
5.2 Síntesis y descripción de los alenos exocíclicos.....	72
5.2.1 Procedimientos generales.....	72
5.2.2 Síntesis de los productos 16-28	74

Capítulo 2 “Reducción selectiva de cetonas aromáticas en medio acuoso mediada por [Cp₂TiCl]”	79
1. Introducción y antecedentes	81
2. Objetivos	85
3. Resultados y discusión	86
4. Conclusiones	89
5. Parte experimental.....	89
5.1 Ensayos para la reducción de la acetofenona 36	90
5.1.1 Síntesis del alcohol 37	90
5.1.2 Síntesis del producto de pinacolización 38	90
5.1.3 Síntesis del alcohol deuterado 39	90
 Capítulo 3 “Propargilaciones y alilaciones intermoleculares catalizadas por [CpTiCl₂]: un nuevo reactivo de transferencia monoeléctronica”	93
1. Introducción: Dicloruro de ciclopentadieniltitanio(III).....	95
2. Objetivos	97
3. Resultados y discusión	98
3.1 Estudio de la configuración electrónica de [CpTiCl ₂] mediante EPR.....	98
3.2 Reacciones de propargilación y alilación catalizadas por [CpTiCl ₂]	100
4. Conclusiones	109
5. Parte experimental.....	109
5.1 EPR: condiciones experimentales	109
5.2 Propargilaciones y alilaciones intermoleculares	110
5.2.1 Procedimientos generales.....	110
5.2.2 Síntesis de los alcoholes homopropargílicos 49, 59-66 y la γ -lactona 67	111
5.2.3 Síntesis de los alcoholes homoalílicos 68-76 y la γ -lactona 77	115

5.3 Alilaciones intramoleculares	118
5.3.1 Procedimientos generales	118
5.3.2 Síntesis del compuesto 78	119
5.3.3 Síntesis de los productos 79 y (+)-80	120

Capítulo 4 “Acoplamientos de alquinos con cetonas catalizados por [CpTiCl₂]: un nuevo concepto en la síntesis de dienos conjugados funcionalizados”..... 123

1. Introducción	125
2. Objetivos	126
3. Resultados y discusión	127
3.1 Síntesis de dienos conjugados catalizada por [CpTiCl ₂].....	127
3.2 Estudio mecanístico.....	134
3.3 Reacciones de formación de enlaces C-C de dienos conjugados funcionalizados.....	136
3.3.1 Deshalogenación mediante reacciones tipo Grignard.....	137
3.3.2 Cicloadición de Diels-Alder.....	138
3.3.3 Reacción de Suzuki.....	142
3.3.4 Reacción de Sonogashira	146
4. Conclusiones	149
5. Parte experimental.....	150
5.1 Síntesis y descripción de los haluros de propargilo.....	150
5.1.1 Procedimientos generales.....	150
5.1.2 Síntesis de los precursores de carbociclos	152
5.1.3 Síntesis de los precursores de heterociclos nitrogenados	158
5.1.4 Síntesis de los precursores de heterociclos oxigenados.....	164
5.2 Síntesis y descripción de dienos conjugados funcionalizados.....	164
5.2.1 Procedimientos generales.....	164
5.2.2 Síntesis de los dienos 84 , 88 , 98-106	166
5.2.3 Síntesis de los alenos 83 , 87 y 108	170
5.3 Reacciones de formación de enlaces C-C de los dienos conjugados funcionalizados.....	171

5.3.1	Deshalogenación mediante reacciones tipo Grignard.....	171
5.3.1.1	Procedimientos generales.....	171
5.3.1.2	Síntesis de los compuestos 109 y 110	172
5.3.2	Cicloadición de Diels-Alder.....	172
5.3.2.1	Procedimientos generales.....	172
5.3.2.2	Síntesis de los compuestos 111-117 y 129	173
5.3.3	Reacciones tipo Suzuki	176
5.3.3.1	Procedimientos generales.....	176
5.3.3.2	Síntesis de los compuestos 122-128	177
5.3.4	Reacciones tipo Sonogashira.....	180
5.3.4.1	Procedimientos generales.....	180
5.3.4.2	Síntesis del alquino 132	181
5.3.4.3	Síntesis de los compuestos 131 , 133-136 y 138	182

SEGUNDA PARTE “Síntesis de productos naturales catalizada por complejos de titanoceno(III)” 185

Introducción general 187

Capítulo 5 “Síntesis de (±)-Aureol catalizada por complejos de titanoceno(III)” 189

1.	Introducción y antecedentes.....	191
2.	Objetivos.....	201
3.	Resultados y discusión	201
4.	Conclusiones	205
5.	Parte experimental.....	205
5.1	Síntesis de los compuestos de las etapas previamente descritas: 140-146	205
5.2	Síntesis de los compuestos de las etapas finales del proceso: 147 y 148	209

TERCERA PARTE: “Desarrollo de nuevas metodologías para la incorporación de átomos de flúor en Síntesis Orgánica”213

Introducción general215

Capítulo 6 “o-SF₅-piridinas: un nuevo concepto en reacciones de desoxofluoración”	219
1. Introducción	221
2. Objetivos	223
Resultados y discusión	223
3.1 Síntesis de o-SF ₅ -piridinas con grupos electroatrayentes	223
3.2 Síntesis de SF ₄ : optimización de las condiciones de reacción y aplicaciones	225
4. Conclusiones	238
5. Parte experimental.....	238
5.1 o-SF ₅ -piridinas: síntesis del compuesto 149	239
5.2 Reacciones de desoxofluoración y de intercambio OH-F.....	241
5.2.1 Procedimientos generales.....	241
5.2.2 Síntesis de los monofluoroalquenos 156, 163-165	242
5.2.3 Síntesis de los difluoruros geminales 166-168, 177-184	243
5.2.4 Síntesis de los fluoruros de acilo 192-197	245
CONCLUSIONES GENERALES	251
GENERAL CONCLUSIONS	255
ANEXOS	257
Materiales y métodos	259
Listado de publicaciones.....	263

Acrónimos y símbolos químicos.

A: Constante de acoplamiento hiperfina (EPR)

AIBN: Azobisisobutironitrilo.

AMCBP: ácido *m*-cloroperbenzoico.

BDE: Bond dissociation energy. (Energía de disociación de enlace)

Boc: *tert*-butoxicarbonilo.

br: broad (ancho, refiriéndose a las señales de RMN).

Cp: Ciclopentadienilo.

[Cp₂TiCl₂]: Dicloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(IV).

[CpTiCl₃]: Tricloruro de ciclopentadieniltitanio(IV).

[Cp₂TiCl]: Cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III).

[CpTiCl₂]: Dicloruro de ciclopentadieniltitanio(III.)

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno.

DEPT: Distortionless enhancement by polarization transfer (Mejora sin distorsión por transferencia de polarización).

DI: Deuterium incorporation (Incorporación de deuterio).

DIBAL-H: Diisobutylaluminium hydride (hidruro de diisobutilaluminio).

DMSO: Dimetilsulfóxido.

DMAP: 4-dimetilaminopiridina.

DME: 1,2-dimetoxietano.

DMF: N,N-Dimetilformamida.

Dn: Disolución.

ee: Exceso enantiomérico.

Acrónimos y símbolos químicos

EPR: Electron Paramagnetic Resonance (Resonancia paramagnética electrónica).

ES: Electrospray.

ESI: Electrospray ionization (Ionización por electrospray).

ETFE: Etileno-TetraFluoroEtileno.

FDA: Food and Drug Administration (Agencia de Alimentos y Medicamentos de EEUU).

FEP: Fluorinated Ethylene Propylene (Etileno-propileno fluorado).

PFA: Perfluoroalcóxido.

g: Constante giroscópica.

g_{iso} : Constante giroscópica promedio.

g_{\parallel} : Constante giroscópica paralela.

g_{\perp} : Constante giroscópica perpendicular.

HAT: Hydrogen atom transfer (transferencia de átomo de hidrógeno)

HMPA: Hexametilfosforamida.

HMTA: Hexametilentetramina.

HPLC: High performance liquid chromatography (Cromatografía líquida de alta resolución).

HRMS: High resolution mass spectrometry (Espectrometría de Masas de Alta Resolución).

I: Espín nuclear.

IR: Infrarrojo.

J: Constante de acoplamiento (RMN)

MsCl: Cloruro de mesilo

m.p.: melting point (punto de fusión)

NOE: Nuclear Overhauser Effect (Efecto Nuclear Overhauser).

PCC: Pyridinium chlorochromate (Clorocromato de piridinio).

ppm: partes por millón.

p-TsOH: ácido *p*-toluensulfónico.

Py: Piridina.

QTOF: Quadrupole time of flight (cuadrupolo- tiempo de vuelo).

rt: Room temperature. (temperatura ambiente).

SET: Single-electron transfer. (transferencia monoelectrónica)

SF₅: grupo pentafluorosulfanilo.

S_N2: Sustitución nucleofílica bimolecular.

S_NAr: Sustitución nucleofílica aromática.

SRT: Sistema regenerador de titanoceno(III).

Tetraglyme : Tetraethylene glycol dimethyl ether (éter dimetílico del tetraetilenglicol).

TFA: ácido trifluoroacético.

THF: Tetrahidrofurano.

Resumen.

La memoria presentada en esta Tesis Doctoral se ha dividido en tres partes, siguiendo un esquema de organización común. En primer lugar, un breve resumen de los antecedentes más significativos relacionados con el contenido de esa parte sirve como introducción general a los capítulos incluidos en cada sección. Los capítulos, a su vez, comienzan con una breve introducción del tema a tratar en cada capítulo. A continuación, se presentan los objetivos propuestos y en el apartado “Resultados y Discusión” se detallan las pruebas realizadas y se discuten los resultados obtenidos. En la parte experimental, se recogen tanto los procedimientos empleados como la síntesis y descripción de los nuevos productos obtenidos (empleando técnicas como ^1H RMN, ^{13}C RMN y Espectrometría de Masas de Alta Resolución). Por último, cada capítulo finaliza con las conclusiones más relevantes obtenidas a partir del trabajo experimental.

En los últimos años, los reactivos de transferencia monoelectrónica de esfera interna (SET) han demostrado ser herramientas muy valiosas en Síntesis Orgánica. Algunos ejemplos de este tipo son SmI_2 (Reactivo de Kagan) o $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Este último, ha demostrado ser capaz de promover y/o catalizar numerosas reacciones al combinar las ventajas de la química de radicales libres con la organometálica, proporcionando una elevada quimio- regio- y estereoselectividad en reacciones que se llevan a cabo bajo suaves condiciones de reacción, compatibles con un gran número de grupos funcionales.

La **Primera Parte** de la Tesis Doctoral se titula “**Desarrollo de nuevos métodos de formación de enlaces C-C catalizados por complejos de titanoceno(III)**” y está formada por cuatro capítulos centrados en el uso de complejos de titanoceno(III), concretamente $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y $[\text{CpTiCl}_2]$, para promover y/o catalizar nuevas reacciones de formación de enlaces C-C. El Capítulo 1 “*Síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$* ” comienza con una introducción que recoge los avances más significativos de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y repasa la historia de los alenos, incluyendo su importancia en productos naturales. El objetivo de este capítulo era extender la metodología de síntesis, previamente desarrollada con éxito sobre carbociclos y heterociclos nitrogenados, a la formación de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados, partiendo de precursores con diferentes funcionalizaciones. Se obtuvieron los alenos exocíclicos **16-28**, con un

tamaño de anillo comprendido entre cinco y ocho miembros. Los productos **27** y **28** son los primeros ejemplos descritos en síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados de siete y ocho miembros. Además, se ha realizado un estudio que ha permitido establecer el hipotético mecanismo de reacción capaz de explicar los resultados obtenidos.

El estudio y conocimiento de los mecanismos de reacción involucrados en los procesos catalizados y/o promovidos por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ es imprescindible para conocer su funcionamiento y diseñar procesos más eficientes. En línea con esto, en el Capítulo 2 *“Reducción selectiva de cetonas aromáticas en medio acuoso mediada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ ”*, tomando como punto de partida los resultados previamente obtenidos por nuestro grupo y empleando marcaje isotópico, hemos realizado una revisión del mecanismo anteriormente propuesto para la reducción de cetonas, que se ajusta de forma más precisa a las evidencias experimentales, tanto a las ya existentes como a las nuevas, y que clarifica aún más el papel que desempeña cada uno de los reactivos ($[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, Mn y agua) en este proceso.

No obstante, a pesar de que se ha probado ampliamente la valía de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ en Síntesis Orgánica, presenta algunas limitaciones como son la ausencia de enantioselectividad o los altos requerimientos del metal reductor requerido (generalmente 8 equivalentes de Mn) para ser generado a partir del reactivo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$. También suele ser necesario el empleo de proporciones generalmente altas de los reactivos que forman los sistemas regeneradores de este catalizador. Por todo ello, decidimos centrarnos en desarrollar nuevos catalizadores de titanio que superasen esas limitaciones.

Debido a esto, en el Capítulo 3 *“Propargilaciones y alilaciones intermoleculares catalizadas por $[\text{CpTiCl}_2]$: un nuevo reactivo de transferencia monoeléctrica”*, se emplea $[\text{CpTiCl}_2]$ para llevar a cabo reacciones de propargilación y alilación intermoleculares entre cetonas y alquinos o alquenos. En primer lugar, en la introducción se describen las principales características de este nuevo complejo de titanoceno(III). A continuación, y en colaboración con el Prof. Luis Lezama de la Universidad del País Vasco UPV/EHU, se llevó a cabo la determinación de la configuración electrónica de $[\text{CpTiCl}_2]$ mediante el empleo de EPR (*Electron Paramagnetic Resonance*). Una vez confirmada la configuración electrónica de este complejo, nos centramos en el comportamiento catalítico de este complejo optimizando las proporciones de Mn y de $[\text{CpTiCl}_2]$ requeridas y

desarrollando un nuevo agente regenerador, Me_3SiBr , que fuese capaz de mantener un ciclo catalítico eficiente con este nuevo complejo de titanoceno(III).

Una vez optimizado el proceso y desarrollado un ciclo catalítico que explicaba el funcionamiento del complejo, $[\text{CpTiCl}_2]$ fue capaz de catalizar propargilaciones y alilaciones tipo Barbier de las cetonas **48**, **50-58** proporcionando los alcoholes homopropargílicos **49**, **59-66**, los alcoholes homoalílicos **68-76** y las γ -lactonas **67** y **77**, estas últimas formadas posiblemente por la ciclación catalizada por $[\text{CpTiCl}_2]$ del correspondiente precursor, el alcohol homopropargílico u homoalílico. Tras los excelentes resultados obtenidos decidimos extender dicha metodología a reacciones intramoleculares (ciclaciones) enantioselectivas empleando el sustrato **78** y el ligando bidentado quiral BOX (-)-**81**, obteniéndose una mezcla (3:2) de los diastereoisómeros **79** y (+)-**80** ($\alpha_D = +9$), este último con un moderado exceso enantiomérico (*ee*) del 14%.

Por otro lado, los dienos son un tipo de compuestos que presentan en su estructura dos enlaces dobles que pueden o no estar adyacentes entre sí. En caso de los dienos conjugados, la disposición de los dobles enlaces les confiere una reactividad muy diferente al resto y son utilizados como bloques de construcción fundamentales en Síntesis Orgánica. Por ejemplo, frente a reactivos dienófilos son capaces de experimentar la cicloadición de Diels-Alder, una de las reacciones químicas más importantes del último siglo por su inestimable utilidad en la síntesis de un gran número de productos naturales. Por ello, el Capítulo 4 *“Acoplamiento de alquinos con cetonas catalizados por $[\text{CpTiCl}_2]$: un nuevo concepto en la síntesis de dienos conjugados funcionalizados”* se centra en la síntesis de estos compuestos tan interesantes desde el punto de vista sintético. En primer lugar, el compuesto **82** fue sometido a las condiciones de reacción previamente desarrolladas para $[\text{CpTiCl}_2]$. No obstante, la falta de selectividad y reproducibilidad en los resultados obligó a introducir un aditivo, $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$, una sal que solucionó estos problemas e incrementó el rendimiento del dieno conjugado funcionalizado. Espectrometría de masas confirmó la presencia de un átomo de bromo sobre el doble enlace disustituido del dieno, independientemente de si el sustrato empleado era bromado (**82**) o clorado (**85**).

A continuación, se realizaron una serie de pruebas que permitieron establecer el mecanismo de reacción que explicaba la formación de los dienos conjugados bromados: en primer lugar se formaba el correspondiente α -hidroxialeno que, en presencia de Me_3SiBr , originaba la formación del

aleno sililado. Posteriormente, este aleno sililado experimentaba un ataque nucleofílico por parte del Br^- del bromuro de trietilamonio ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$) presente en el medio. Este ataque provocaba el reordenamiento electrónico que, finalmente, originaba la formación del dieno conjugado bromado. Gracias a este mecanismo, no solo se explicaría la presencia del halógeno sobre el doble enlace disustituido en el producto final, sino que también justificaría el motivo por el cual es siempre un producto bromado, independientemente del tipo de sustrato empleado, al ser $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ la fuente del halógeno del producto final. Bajo las nuevas condiciones de reacción, $[\text{CpTiCl}_2]$ fue capaz de catalizar la síntesis de los dienos conjugados bromados **84**, **88**, **98-106**.

Una vez sintetizados estos productos, se llevó a cabo un estudio sobre la formación de nuevos enlaces C-C, comenzando con la cicloadición de Diels-Alder, uno de los procesos más importantes en Síntesis Orgánica. No obstante, fue preciso un paso previo de deshalogenación para obtener los correspondientes dienos conjugados no funcionalizados. Optimizadas las condiciones de este proceso y empleando tetracianoetileno como dienófilo, esta cicloadición permitió la obtención del compuesto bicíclico **111**. A pesar de los buenos resultados obtenidos sobre dienos conjugados no funcionalizados, esta metodología tuvo que ser modificada para dienos conjugados funcionalizados. El cambio de disolvente, de benceno a xileno, fue la clave, permitiendo la obtención de los productos de cicloadición **112-117** a partir de los correspondientes dienos conjugados funcionalizados.

Después de lograr nuestro objetivo, decidimos centrarnos en la reacción de Suzuki, un tipo de acoplamiento cruzado entre un ácido borónico y un haluro de arilo, vinilo o alquínilo, catalizado por complejos de $\text{Pd}(0)$. Para llevar a cabo esta tarea, se trataron los dienos conjugados funcionalizados con diversos ácidos borónicos, obteniéndose los correspondientes productos **122-128** y confirmando la viabilidad del proceso. Es preciso mencionar que estos productos continúan siendo dienos conjugados y por tanto sustratos efectivos frente a la cicloadición de Diels-Alder (**129**). Para concluir el Capítulo 4, se ensayó la reacción de Sonogashira sobre diversos compuestos, obteniéndose los productos de acoplamiento **131**, **133**, **135**, **136** y **138**. Estos compuestos se caracterizan por presentar una mayor conjugación si se comparan con sus correspondientes sustratos de partida, por lo que podría convertirse en un nuevo método para la síntesis de productos altamente conjugados.

A la hora de desarrollar nuevas metodologías para la síntesis de productos naturales, uno de los principales puntos que se tienen en cuenta es su capacidad para generar compuestos con elevada complejidad estructural a partir de sustratos simples y económicos empleando procedimientos suaves y respetuosos con el medio ambiente.

La **Segunda Parte** titulada “**Síntesis de productos naturales catalizada por complejos de titanoceno(III)**” incluye el Capítulo 5 “*Síntesis de (\pm)-Aureol catalizada por complejos de titanoceno(III)*”. En este capítulo, se finaliza con éxito una nueva síntesis total para (\pm)-Aureol (**148**), un meroterpeno de origen marino con interesantes propiedades biológicas. Para ello, se ha tomado como punto de partida un proceso previamente iniciado por nuestro grupo y que presentaba dos etapas clave: la ciclación radicalaria en cascada catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ del epoxipolieno **141** para dar la decalina trans-fusionada **142** y una transposición estereoselectiva 1,2 de hidruro y metilo promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sobre el compuesto **144**. La desprotección de los grupos metoxilo presentes en la olefina tetrasustituida **145**, seguido de la ciclación carbocatiónica de la hidroquinona **147**, han permitido completar esta nueva síntesis total que consta de 8 etapas de reacción con un rendimiento total del 14%.

En la actualidad, la química del flúor se ha visto ampliamente desarrollada debido al papel clave de este elemento en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos y agroquímicos. De entre los distintos grupos funcionales fluorados descritos, destaca el grupo SF_5 , también llamado “supertrifluorometilo” debido a sus excepcionales propiedades.

La **Tercera Parte** de esta memoria se titula “**Desarrollo de nuevas metodologías para la incorporación de átomos de flúor en Síntesis Orgánica**”, e incluye el Capítulo 6 “*o-SF₅-piridinas: un nuevo concepto en reacciones de desoxofluoración*”. Los resultados aquí presentados se obtuvieron durante la estancia pre-doctoral realizada en el Instituto Tecnológico de Nagoya, bajo la supervisión del Prof. Norio Shibata. Este último capítulo comienza con la síntesis de la o-SF₅-piridina **149** a partir del tiol **150**, a través de un proceso que presentaba dos etapas clave. La primera de ellas era una clorotetrafluoración oxidativa (Cl_2/KF) sobre el disulfuro de o-piridina **151** para dar la o-SF₄Cl-piridina **152**. A continuación, **152** experimentaba una reacción de intercambio Cl-F empleando IF_5 , dando como resultado la formación del compuesto **149**.

A continuación, decidimos estudiar la capacidad del compuesto **149** para actuar como fuente de SF₄, un agente de desoxofluoración muy útil en Síntesis Orgánica. Nuestra hipótesis de partida se basó en la siguiente premisa: el tratamiento de la *o*-SF₅-piridina **149** con un nucleófilo permitiría llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) en la que se liberaría un anión pentafluorosulfanilo. Este anión, debido a su inestabilidad, rápidamente se descompondría generando en el propio medio de reacción SF₄ y F⁻. La formación de SF₄, en el propio medio de reacción, solventaría una de las principales limitaciones de este agente de desoxofluoración: la manipulación directa de este gas debido a su alta toxicidad.

Una vez comprobada la hipótesis de partida, se optimizaron las condiciones del proceso para poder llevar a cabo reacciones de desoxofluoración sobre cetonas (**155, 157-162**) y aldehídos (**169-176**), obteniéndose monofluoroalquenos (**156, 163-165**) o difluoruros geminales (**166-168, 177-184**). La obtención de estos productos dependía tanto de la presencia de hidrógenos en posición α con respecto al grupo carbonilo como del impedimento estérico. También se ha aplicado con éxito a la síntesis de fluoruros de acilo (**192-197**), empleando ácidos carboxílicos como sustratos de partida (**186-191**).

Al final de esta memoria se describen las conclusiones generales que resumen todos los resultados obtenidos en cada una de las partes de la Tesis Doctoral, junto con un anexo que engloba los “Materiales y Métodos” usados para el desarrollo de esta memoria y el “Listado de publicaciones relacionadas con la Tesis Doctoral”

Summary.

The dissertation presented in this PhD Thesis has been divided in three parts, following a common organizational scheme. Firstly, a brief summary of the most significant precedents related with the content of that part serves as general introduction to the chapters included in each section. The chapters, in turn, begin with a brief introduction of the topic that is going to be treated in each chapter. Next, the proposed objectives are presented and, in the section “Results and Discussion”, there are the details of the tests that have been performed and the obtained results get discussed. The experimental section includes the procedures that were employed as well as the synthesis and description of the obtained products (employing techniques such as ^1H NMR, ^{13}C NMR, and High Resolution Mass Spectrometry). Finally, each chapter ends with the most relevant conclusions obtained from the experimental work.

In the last years, inner-sphere single-electron transfer (SET) reagents have proved to be valuable tools in organic synthesis. Some examples of this kind are SmI_2 (Kagan reagent) or $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. The last one has proved to be able to promote and/or catalyze numerous reactions, as it combines the advantages of free radical chemistry and organometallic chemistry, offering high quimio- regio- and stereoselectivity in reactions performed under mild reaction conditions, compatible with a great number of functional groups.

The **First Part** of this PhD Thesis has the title “**Development of new methods for C-C bond formation catalyzed by titanocene(III) complexes**” and consists of four chapters centered around the use of titanocene(III) complexes, specifically $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ and $[\text{CpTiCl}_2]$, to promote and/or catalyze C-C bond formation reactions. Chapter 1 “*Synthesis of exocyclic allenes on oxygen heterocycles catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$* ” begins with an introduction that gathers the most significant advancements of $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ and reviews the history of allenes, including its importance in natural products. The objective of this chapter was extending the synthesis methodology, previously developed with success on carbocycles and nitrogenated heterocycles, to the formation of exocyclic allenes on oxygenated heterocycles, starting from precursors with different functionalizations. Exocyclic allenes **16-28** were obtained, with a ring size ranging between five and eight members. The products **27** and **28** are the first instances described in synthesis of exocyclic allenes over oxygenated

Summary

heterocycles with seven and eight members. In addition, a study has been performed that has allowed to establish the hypothetical reaction mechanism that is able to explain the results obtained.

The study and knowledge of the reaction mechanisms involved in processes catalyzed and/or promoted by $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ is indispensable to know how it works and design more efficient processes. In line with this, in Chapter 2 "*Selective reduction of aromatic ketones in aqueous medium mediated by $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$* " taking as starting point results previously obtained by our group and using isotopic labeling, we have carried out a revision of the mechanism previously proposed for the reduction of ketones, which fits more precisely to experimental evidences, and that further clarifies the role played by each of reagents ($[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, Mn and water) in this process.

However, in spite of $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ having widely proved its value in Organic Synthesis, it presents some limitations such as the absence of enantioselectivity or the high requirements of the required reducing metal (generally 8 equivalents of Mn) in order to be generated from the commercial reagent $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$. It is also frequently necessary to employ generally high proportions of the reagents that form the regenerating systems of this catalyst. For all these reasons, we decided to focus on new titanium catalysts that overcame these limitations.

Due to this, in Chapter 3 "*Intermolecular propargylations and allylations catalyzed by $[\text{CpTiCl}_2]$: a new single-electron transfer reagent*", $[\text{CpTiCl}_2]$ is employed to carry out intermolecular propargylation and allylation reactions between ketones and alkynes or alkenes. Firstly, in the introduction, the main characteristics of this new titanocene(III) complex are described. Then, in collaboration with Prof. Luis Lezama, from Universidad del País Vasco UPV/EHU (University of the Basque Country), the determination of the electronic configuration of $[\text{CpTiCl}_2]$ was carried out utilizing EPR (Electron Paramagnetic Resonance). Once the electronic configuration of this complex was confirmed, we focused on the catalytic behavior of this complex optimizing the required proportions of Mn and $[\text{CpTiCl}_2]$ and developing a new regenerating agent, Me_3SiBr , that was able to maintain an efficient catalytic cycle with this new complex of titanocene(III).

Once the process was optimized and a catalytic cycle that explained how the complex worked had been developed, $[\text{CpTiCl}_2]$ was able to catalyze Barbier-type propargylations and allylations of the ketones **48**, **50-58** providing homopropargylic alcohols, **49**, **59-66** homoallylic alcohols, **68-76** and the γ -lactones **67** and **77**, the latter possibly formed by the cyclization catalyzed by $[\text{CpTiCl}_2]$ of

the corresponding precursor of the homopropargylic or homoallylic alcohol. After the excellent results obtained, we decided to extend the aforementioned methodology to enantioselective intramolecular reactions (cyclizations) employing the substrate **78** and the chiral bidentate ligand BOX (-)-**81**, obtaining a mixture (3:2) of the diastereoisomers **79** and (+)-**80** ($\alpha_D = +9$), the latter with a moderate enantiomeric excess (ee) of 14%.

Moreover, the dienes are a type of compounds that present in their structure two double bonds that can be either adjacent to each other or not. In the case of conjugated dienes, the disposition of the double bonds provides them with a reactivity that is very different to the rest and they are used as fundamental building blocks in Organic Synthesis. For instance, in front of dienophile reagents, they are able to undergo the Diels-Alder cycloaddition, one of the most important chemical reactions of the last century for its invaluable usefulness in the synthesis of a great number of natural products. Due to this, chapter 4 "*Couplings of alkynes with ketones catalyzed by [CpTiCl₂]: a new concept in the synthesis of functionalized conjugated dienes*" focuses on the synthesis of these compounds that are so interesting from the synthetic point of view. Firstly, the compound **82** was subjected to the reaction conditions previously developed for [CpTiCl₂]. However, the lack of selectivity and reproducibility in the results forced us to introduce an additive, Et₃N·HBr, a salt that solved these problems and increased the performance of the functionalized conjugated diene. Mass spectrometry confirmed the presence of an atom of bromine over the disubstituted double bond of the diene, irrespective of the employed substrate being brominated (**82**) or chlorinated (**85**).

Then, a series of trials were performed that allowed to establish the reaction mechanism that explained the formation of the brominated conjugated dienes: first, the corresponding α -hydroxyallene was formed. This, in the presence of Me₃SiBr, originated the formation of the silylated allene. After that, this silylated allene underwent a nucleophilic attack by the Br⁻ of the triethylammonium bromide (Et₃N·HBr) present in the medium. This attack provoked the electronic rearrangement that, finally, originated the formation of the brominated conjugated diene. Thanks to this mechanism, it would be possible to explain not only the presence of the halogen over the disubstituted double bond in the final product, but it would also justify the reason why it is always a brominated product regardless of the type of substrate employed, as Et₃N·HBr is the source of the halogen of the final product. Under the new reaction conditions, [CpTiCl₂] was able to catalyze the synthesis of the brominated conjugated dienes **84**, **88** and **98-106**.

Summary

Once these products were synthesized, a study was carried out about the formation of the new C-C bonds, starting with the Diels-Alder cycloaddition, one of the most important processes in Organic Synthesis. However, a previous dehalogenation step was performed to obtain the corresponding non-functionalized conjugated dienes. Once the conditions for this process had been optimized and employing tetracyanoethylene as dienophile, this cycloaddition allowed us to obtain the bicyclic compound **111**. Despite the good results obtained on non-functionalized conjugated dienes, this methodology had to be modified for functionalized conjugated dienes. The change of solvent, from benzene to xylene, was the key, allowing the obtainment of the cycloaddition products **112-117** starting from the corresponding functionalized conjugated dienes.

After achieving our objective, we decided to focus on the Suzuki reaction, a type of cross-coupling reaction between a boronic acid and an aryl, vinyl, or alkynyl halide, catalyzed by complexes of Pd(0). To perform this task, the functionalized conjugated dienes were treated with diverse boronic acids, obtaining the corresponding products **122-128**, and confirming the viability of the process. It is necessary to mention that these products are still conjugated dienes, and thus, effective substrates in the Diels-Alder cycloaddition (**129**). To conclude Chapter 4, the Sonogashira reaction was assayed over diverse compounds, obtaining the coupling products **131**, **133**, **135**, **136** and **138**. These compounds are characterized by presenting a greater conjugation when compared to the corresponding substrates from which they come from, so this could become a new method for the synthesis of highly conjugated products.

When it comes to developing new methodologies for the synthesis of natural products, one of the main aspects that are taken into account is their ability to generate compounds with an elevated structural complexity starting from simple and economical substrates and employing mild and environmentally respectful procedures.

The **Second Part**, titled **“Synthesis of natural products catalyzed by titanocene(III) complexes”**, includes Chapter 5 **“Synthesis of (±)-Aureol catalyzed by titanocene(III) complexes”**. In this chapter, we complete a new total synthesis for (±)-Aureol (**148**), a meroterpene of marine origin with interesting biological properties. We have taking as starting point a process previously initiated by our group and that presented two key steps: the cascade radicalary cyclization catalyzed by [Cp₂TiCl] of the compound **141** to provide trans-fused decalin **142**, and the stereoselective 1,2

hydride and methyl shift promoted by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ on the compound **144**. The deprotection of the methoxy groups present in the tetrasubstituted olefin **145**, followed by the carbocationic cyclization of hydroquinone **147**, have allowed this new total synthesis to be completed, consisting of 8 reaction steps with an overall yield of 14%.

Currently, fluorine chemistry has been widely developed due to the key role of this element in the design and development of new drugs and agrochemicals. Among the different fluorinated functional groups described, the SF_5 group (also called super-trifluoromethyl) stands out due to its exceptional properties.

The **Third Part** of this dissertation is titled “**Development of new methodologies for the incorporation of fluorine atoms in organic synthesis**”, and includes Chapter 6 “*o-SF₅-pyridines: a new concept in deoxofluorination reactions*”. The results presented here were obtained during the predoctoral stay realized in the Nagoya Institute of Technology, under the supervision of Prof. Norio Shibata. This last chapter begins with the synthesis of the *o*-SF₅-pyridine **149** starting from thiol **150**, through a process that presented two key steps. The first of them was an oxidative chlorotetrafluorination (Cl_2/KF) over the disulfide of *o*-pyridine **151** to provide the *o*-SF₄Cl-pyridine **152**. Then, **152** experimented a Cl-F exchange reaction employing IF_5 , giving as a result the formation of the compound **149**.

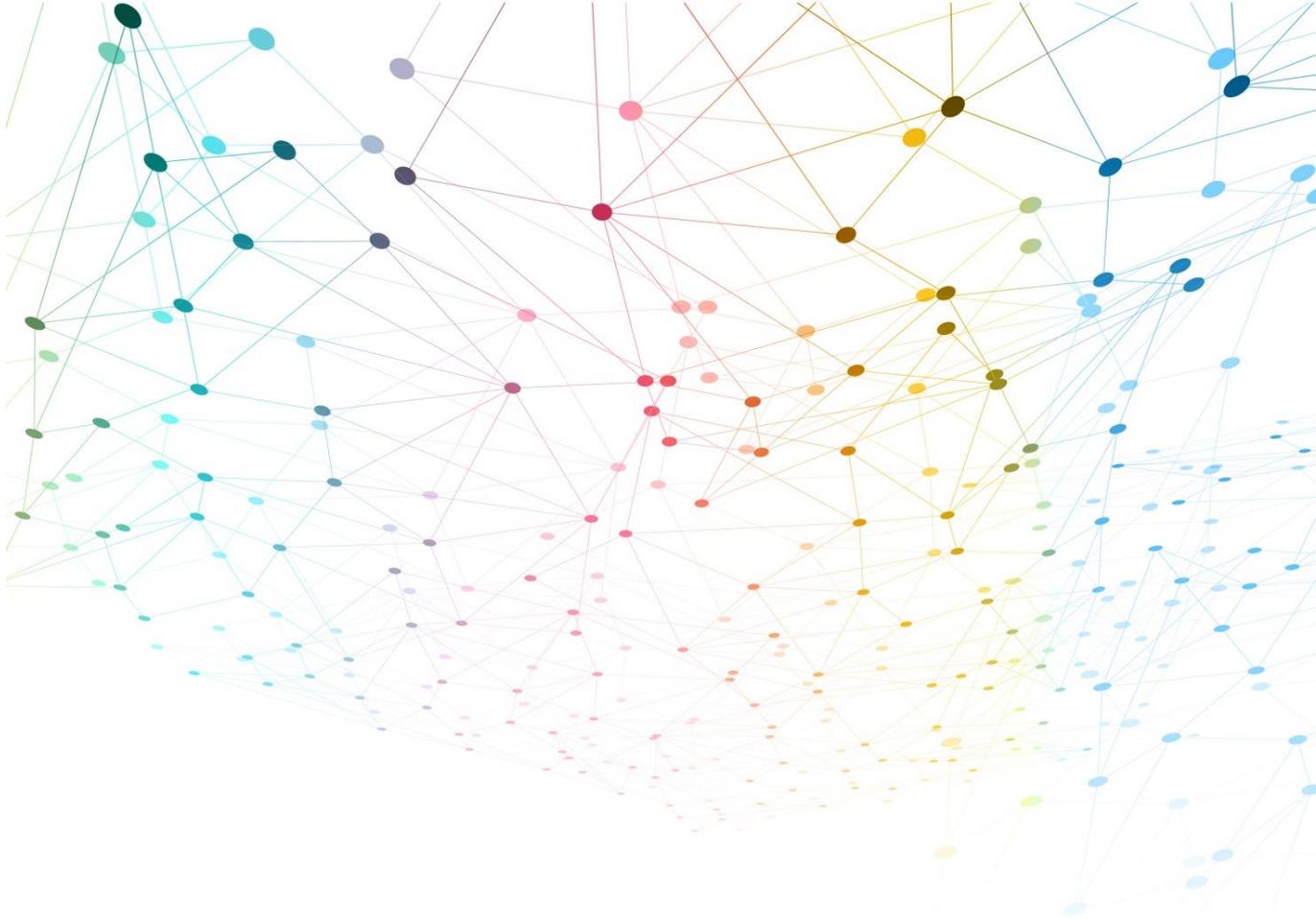
After this, we decided to study the ability of the compound **149** to act as a source of SF_4 , a deoxofluorination agent that is very useful in Organic Synthesis. Our initial hypothesis was based on the following premise: the treatment of *o*-SF₅-pyridine **149** with a nucleophile would allow us to carry out an aromatic nucleophilic substitution reaction ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) in which a pentafluorosulfanyl anion would be released. This anion, due to its instability, would quickly decompose, generating in the reaction medium itself SF_4 and F^- . The formation of SF_4 in the reaction medium itself would solve one of the main limitations of the deoxofluorination agent: the direct manipulation of this gas, due to its high toxicity.

Once the initial hypothesis was verified, we optimized the conditions of the process in order to be able to perform deoxofluorination reactions on ketones (**155**, **157-162**) and aldehydes (**169-176**), obtaining monofluoroalkenes (**156**, **163-165**) or geminal difluorides (**166-168**, **177-184**). The obtainment of these products depended on the presence of hydrogen atoms in α position regarding

Summary

the carbonyl group as well as on the steric hindrance. It has also been successfully applied to the synthesis of acyl fluorides (**192-197**), employing carboxylic acids as starting substrates (**186-191**).

At the end of this dissertation, there is a description of the general conclusions that summarize all the results obtained in each one of the parts of the PhD Thesis, along with an annex that comprises the “Materials and Methods” used for the development of this dissertation and the “List of publications related to the PhD Thesis”.



Primera parte

*"Desarrollo de nuevos métodos
de formación de enlaces C-C
catalizados por complejos de
titanoceno(III)"*

INTRODUCCIÓN GENERAL.

El desarrollo de nuevas metodologías para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo continúa siendo, a día de hoy, uno de los principales retos en Síntesis Orgánica. Entre los métodos descritos, han adquirido un papel destacado las reacciones promovidas y/o catalizadas por metales de transición,¹ debido a su gran eficacia. En este aspecto, la química de radicales libres facilita la formación de nuevos enlaces C-C, en reacciones catalizadas por metales de transición con bajo estado de oxidación² y bajo suaves condiciones de reacción compatibles con un gran número de grupos funcionales.³

El titanio es el séptimo metal más abundante en la corteza terrestre.⁴ Este metal, además de presentar un precio económico, es respetuoso con el medio ambiente⁵ y es inocuo para la salud.⁶ Todo esto, ha permitido que los complejos de titanio hayan experimentado una importante evolución en química de radicales libres y que sean considerados dentro de la Síntesis Orgánica como reactivos aptos en Química Verde al permitir procesos de química sostenible, tan importantes en la actualidad.

La Primera Parte de la presente Tesis Doctoral consta de cuatro capítulos. Los Capítulos 1 y 2, **“Síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados catalizada por [Cp₂TiCl]”** y **“Reducción selectiva de cetonas aromáticas en medio acuoso mediada por [Cp₂TiCl]”**, están dedicados al estudio de reacciones catalizadas por cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), [Cp₂TiCl]. Los Capítulos 3 y 4, **“Propargilaciones y alilaciones intermoleculares catalizadas por [CpTiCl₂]: un nuevo reactivo de transferencia monoeléctronica”** y **“Acoplamiento de alquinos con cetonas catalizados por [CpTiCl₂]: un nuevo concepto en la síntesis de dienos conjugados funcionalizados”**, se centran en el desarrollo de nuevas reacciones catalizadas por el nuevo complejo: dicloruro de ciclopentadieniltitanio(III) o [CpTiCl₂].

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

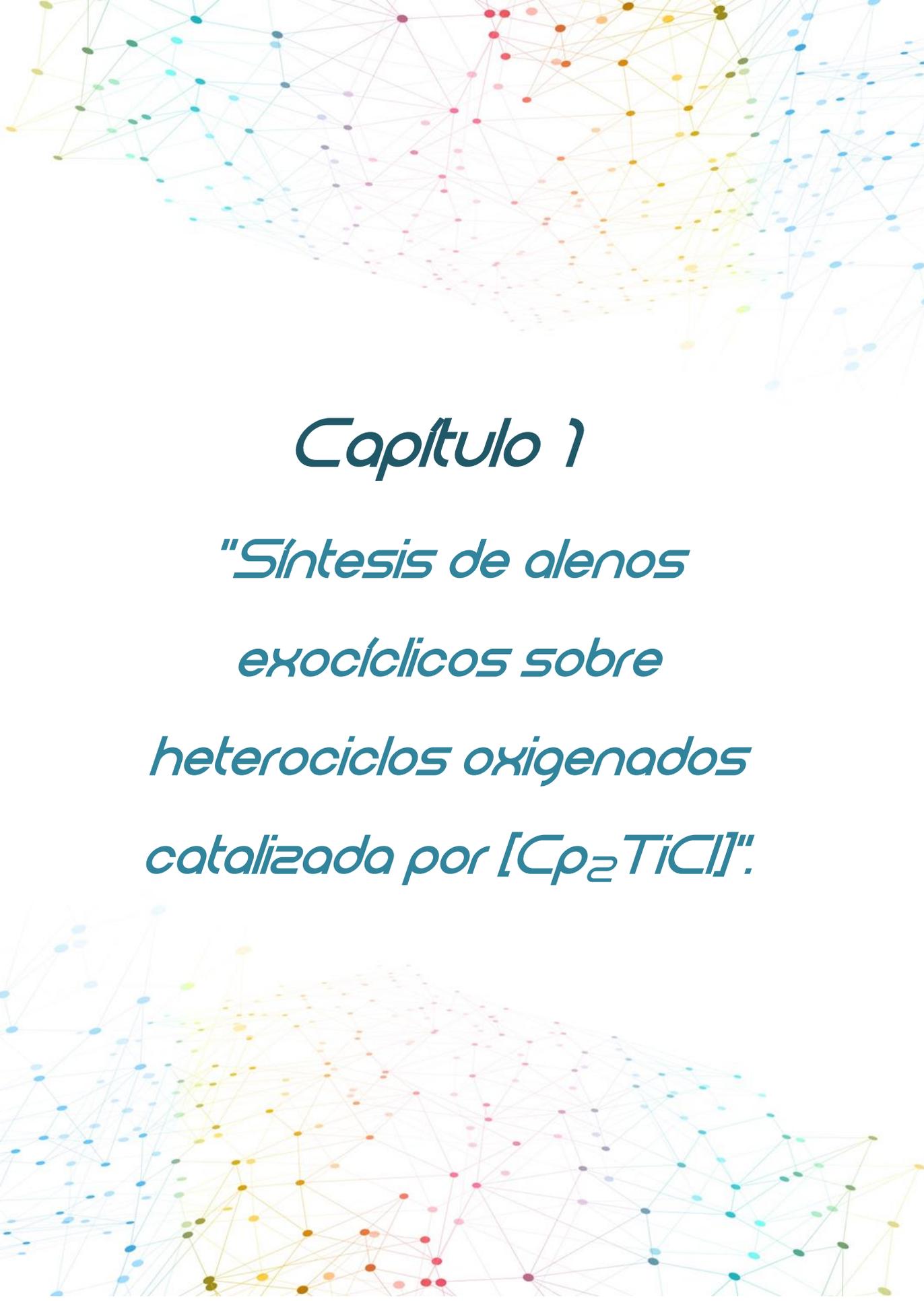
² J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 519.

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

⁴ P. Enghag, *Encyclopedia of the Elements*, **2004**, Ed. Wiley-VHC, cap. 18, 493.

⁵ D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2126.

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



Capítulo 1

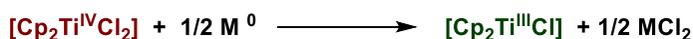
*"Síntesis de alenos
exocíclicos sobre
heterociclos oxigenados
catalizada por $[Cp_2TiCl]$ ".*

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 CLORURO DE BIS(CICLOPENTADIENIL)TITANIO(III).

El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$,⁷ también conocido como “reactivo de Nugent”,⁸ es uno de los complejos de titanio más empleados como catalizador en las últimas décadas en Síntesis Orgánica. También es considerado uno de los reactivos de transferencia monoeléctrica (SET) más relevantes al ser capaz de combinar las ventajas de la química radicalaria y la organometálica.⁹

Se prepara *in situ* mediante simple agitación, bajo atmósfera inerte, del reactivo comercial, dicloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(IV) o $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$, con metales reductores como Zn, Mn, etc. (Esquema 1).¹⁰



M= Mn, Zn, etc.

Esquema 1. Preparación de la especie activa $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.

Este complejo presenta 15 electrones en la capa de valencia, con un electrón *d* desapareado localizado sobre el titanio, siendo este último el responsable del carácter reductor monoeléctrico suave de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ (E^0 frente al ferrocenio/ferroceno de -0.8 y -0.4 V).⁷ Debido al número de electrones que presenta este complejo en la capa de valencia, sólo dispone de una única vacante de coordinación libre que es necesaria para poder coordinarse con el heteroátomo del sustrato

⁷ a) M. L. H. Green, C. R. J. Lucas, *Dalton Trans.* **1972**, 1000. b) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853; c) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041.

⁸ a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561; b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.

⁹ P. Renaud, M. P. Sibi, *Radicals Organic Synthesis*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol 1-2.

¹⁰ a) J. M. Birmingham, A. K. Fischer, G. Wilkinson, *Naturwissenschaften* **1955**, *42*, 96; b) R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375; c) D. J. Sekutowski, G. D. Stucky, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192; d) D. W. Stephan, *Organometallics*, **1992**, *11*, 996.

¹¹ A. Cangönül, M. Behlendorf, A. Gansäuer, M. van Gastel, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 11859.

antes de que se produzca la transferencia monoeléctrica de esfera interna característica de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.¹¹

Este complejo fue empleado por primera vez por Nugent y RajanBabu en 1988⁸ para llevar a cabo la apertura homolítica de epóxidos empleando cantidades estequiométricas de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Este alto requerimiento limitó el uso de este complejo durante bastante tiempo. No obstante, el posterior desarrollo de una serie de agentes regeneradores permitió el empleo de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ en cantidades catalíticas (Figura 1).

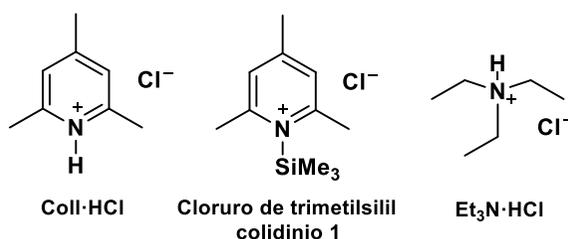


Figura 1. Principales agentes regeneradores descritos.

El grupo del Prof. Gansäuer¹² publicó el primer agente regenerador práctico de este complejo, el hidrocloreto de 2,4,6-colidina (Coll-HCl). En el año 2003, el grupo del Prof. Oltra,¹³ describió el cloruro de trimetilsilil colidinio **1** como agente regenerador no práctico para $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$. Posteriormente, han aparecidos otros regeneradores prácticos, como por ejemplo el hidrocloreto de trietilamina ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$).¹⁴

El desarrollo de estos agentes regeneradores unido al hecho de que tanto los productos de hidrólisis como muchos de los productos que se generan no son tóxicos, especialmente si se compara con la toxicidad de algunos complejos que emplean metales de transición como Cr, Pb entre otros,¹⁵ ha permitido mostrar la gran versatilidad de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ a la hora de catalizar y/o promover una gran variedad de reacciones químicas de forma eficiente, saludable y respetuosa con

¹² A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 110, 107.

¹³ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, 5(11), 1935.

¹⁴ J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8661.

¹⁵ a) M. W. England, J. E. Turner, B. E. Hingerty, K. B. Jacobson, *Health Phys.*, **1989**, 57, 115; b) A. K. Pandey, S. D. Pandey, V. Misra, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2002**, 52, 92; c) K. Wah, K. L. Chow, *Aquat. Toxicol.* **2002**, 61, 53-64; (d) Petrauskienė, L. *Environ. Toxicol.* **2004**, 19, 336; (e) D. Montvydiene, D. Mareilunione, *Environ. Toxicol.* **2004**, 19, 351.

el medio ambiente. Entre ellas podemos mencionar la apertura radicalaria de epóxidos^{8,13,16,17} y ozónidos,¹⁸ acoplamientos inter e intramoleculares de aldehídos conjugados,^{19,20} reducciones de cetonas aromáticas,²¹ pinacolizaciones,^{22,23,24} alenilaciones,²⁴ ciclaciones tipo Barbier²⁵ y de epoxipolienos,²⁶ propargilaciones,²⁴ alilaciones^{27,28,29} y reacciones de crotilación,³⁰ acoplamientos tipo Wurtz^{31,32} e hidrogenaciones de alquenos y alquinos por transferencia de átomos de hidrógeno del agua (Esquema 2).³³

¹⁶ T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Amer. Chem. Soc.* **1990**, *11*, 6408.

¹⁷ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierebon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849; b) J. Justicia, T. Jiménez, S. P. Morcillo, J.M. Cuerva, J. E. Oltra, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10837; c) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858.

¹⁸ A. Rosales, J. Muñoz-Bascon, C. López-Sánchez, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4171.

¹⁹ R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*(24), 5433.

²⁰ J. Streuff, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5507.

²¹ a) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079; b) M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8796.

²² a) Y. Handa, J. Inaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 5717; b) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 5, 457.

²³ a) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *Synth. Commun.* **1999**, *29*(7), 1097; b) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125.

²⁴ J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, A. Rosales, J. E. Oltra. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14479.

²⁵ J. Muñoz-Bascón, C. Cervantes, N. M. Padial, M. Álvarez-Corral, A. Rosales, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 801.

²⁶ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074.

²⁷ a) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westerman, R. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *92*, 1044; b) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1; c) M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 494; d) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321.

²⁸ A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Comm.* **2004**, *22*, 2628.

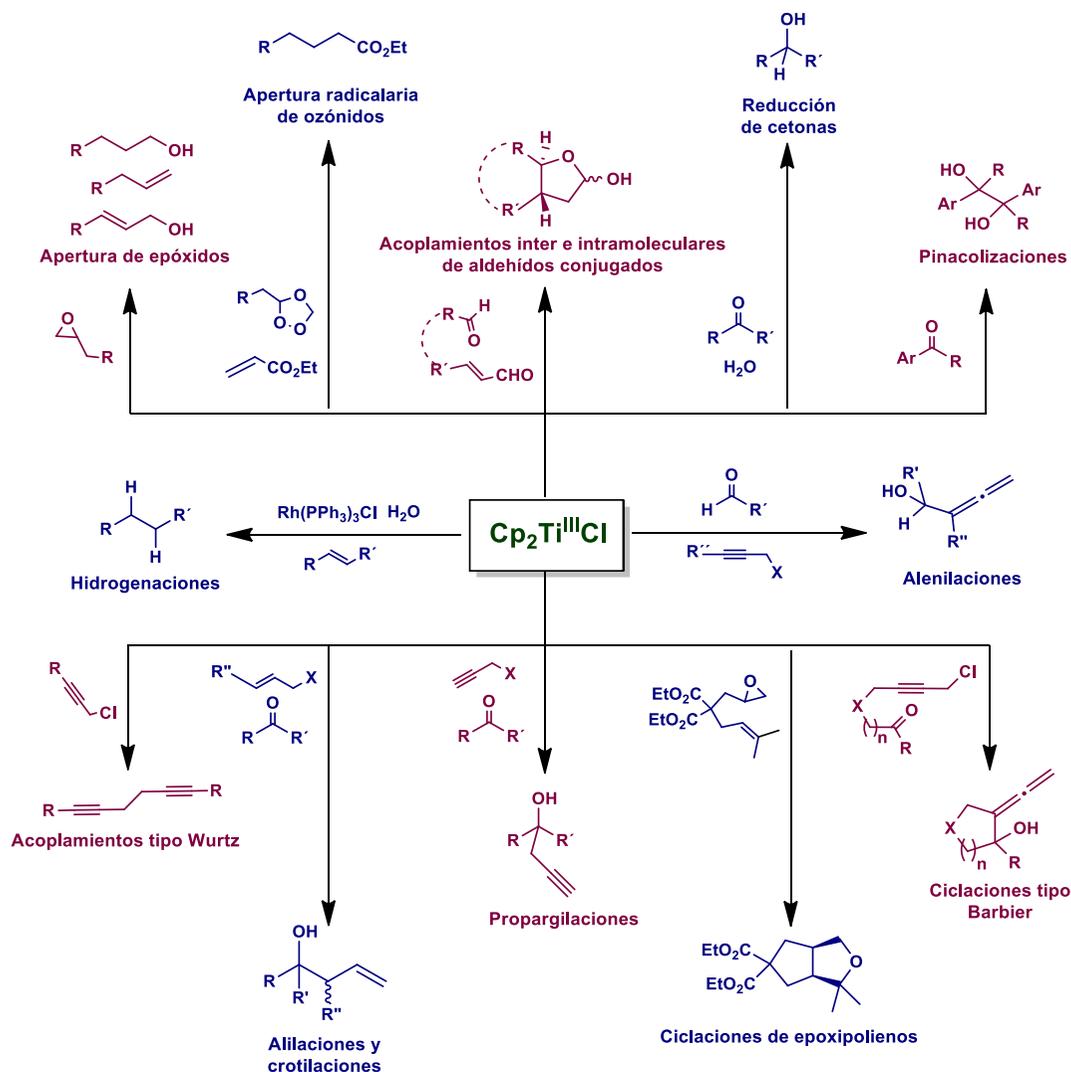
²⁹ R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chemistry*, **2009**, *15*, 2774.

³⁰ I. Sancho-Sanz, D. Miguel, A. Millán, R. E. Estévez, J. L. Oller-López, E. Álvarez-Manzaneda, R. Robles, J. M. Cuerva, J. Justicia, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 732.

³¹ Q. Yanlong, L. Guisheng, Y. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, 29.

³² A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quilez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, *7*(12), 2301.

³³ a) J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Synthesis*, **2005**, 2619; b) A. G. Campaña, R. E. Estévez, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. Cárdenas, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2007**, *9*(11), 2195.



Esquema 2. Reacciones catalizadas y/o promovidas por $[Cp_2TiCl]$.

Además de las reacciones mencionadas anteriormente, $[Cp_2TiCl]$ sigue siendo un complejo muy empleado, a día de hoy, como catalizador en nuevos procedimientos. Entre ellos podemos mencionar la síntesis de monoterpenos iridoides,³⁴ isobenzofuranonas *vía* alilación de aldehídos,³⁵ hidroaminación de derivados de estireno,³⁶ obtención de cetonas cíclicas C_5-C_6 y furanos

³⁴ H. P. A. Khan, D. Das, T. K. Chakraborty, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6086.

³⁵ S. Mukherjee, S. C. Roy, *Indian Journal of Chemistry*, **2018**, 57B, 85.

³⁶ X. Luo, S. Wanh, C. Xi, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1184.

tetrasustituidos,³⁷ 1*H*-pirroles 2,3,5-sustituidos a partir de acetilenos terminales,³⁸ preparación de aminas N-heterocíclicas³⁹ y síntesis de alcaloides tipo eritrina.⁴⁰

Por último, hay que destacar que el uso de este complejo en cantidades catalíticas ha permitido abordar nuevas líneas de investigación centradas en el desarrollo de reacciones enantioselectivas⁵ catalizadas por nuevos complejos de titanio con ligandos quirales, capaces de generar inducción asimétrica. Entre ellos, destacan los de Riant, Halterman, Duthaler y Hafner, Brintzinger o Kagan (Figura 2).

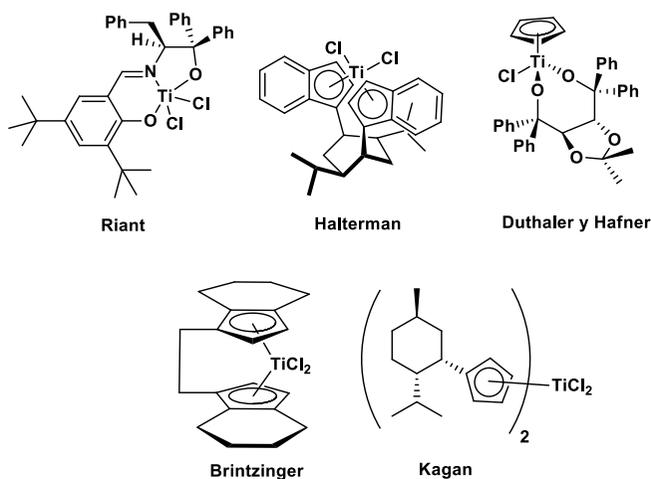


Figura 2. Complejos de titanio empleados en reacciones enantioselectivas.

³⁷ L. O. Khafizova, N. M. Chobanov, M. G. Shaibakova, N. R. Popod'ko, T. V. Tyumkina, U. M. Dzhemilev., *Tetrahedron*, **2018**, 74, 2482.

³⁸ L. O. Khafizova, M. G. Shaibakova, N. A. Rikhter, T. V. Tyumkina, U. M. Dzhemilev., *Tetrahedron*, **2019**, 75, 906.

³⁹ L. H. Leijendekker, J. Weweler, T. M. Leuther, D. Kratzert, J. Streuff, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 3382.

⁴⁰ H.T. Luu, J. Streuff, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 139.

1.2 ALENOS: HISTORIA Y CLASIFICACIÓN GENERAL.

Los alenos son la clase más simple de cumulenos que existen. Este tipo de compuestos presentan 2 enlaces contiguos C=C de forma que la insaturación se distribuye a lo largo de 3 átomos de carbono. Este hecho les confiere unas propiedades físico-químicas únicas y los convierte en una diana muy atractiva en Síntesis Orgánica. Sin embargo, los alenos fueron considerados durante mucho tiempo curiosidades químicas⁴¹ y hay que remontarse a finales del siglo XIX para encontrar las primeras referencias sobre ellos. Concretamente, en 1875, Van't Hoff⁴² describió las estructuras correctas de los alenos y cumulenos. No obstante, la comunidad científica consideraba este tipo de compuestos altamente inestables, por lo que cuestionaron los resultados publicados por Van't Hoff. Tal era el recelo sobre su existencia, que la primera síntesis de alenos documentada fuera en realidad un intento de corroborar su no existencia.⁴³

En esa época, las herramientas disponibles para llevar a cabo la determinación estructural eran limitadas e incapaces de diferenciar entre los alenos y los alquinos correspondientes, lo que dificultaba aún más probar su existencia. Solo cuando la espectroscopía Infrarroja (IR) y Raman se incluyeron dentro de este abanico de herramientas y gracias a sus características propiedades espectroscópicas, se pudo probar que ese intento fallido era en realidad la confirmación de la existencia de este tipo de compuestos (Figura 3).⁴⁴

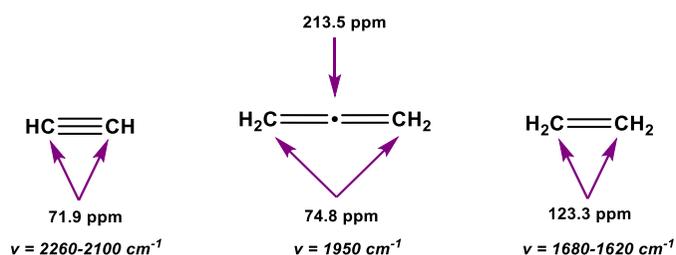


Figura 3. Algunas propiedades espectroscópicas de los alenos, alquenos y alquinos.

⁴¹ *Modern Allene Chemistry*, Vol. 1 (Eds.: N. Krause, S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

⁴² J. H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, 1875.

⁴³ B. S. Burton, H. v. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 145.

⁴⁴ a) E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208; b) D. H. Williams, I. Fleming in *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, McGraw-Hill Publish Company, Berkshire, 1995.

En la actualidad, se conocen aproximadamente más de 145 productos naturales que presentan estructura alénica.⁴⁵ Una característica común de muchos de ellos, es que su correcta determinación estructural se hizo mucho después de que se aislaran por primera vez. Uno de los ejemplos más sorprendentes es el caso de la peridinina, un carotenoide aislado en 1890 cuya estructura correcta se determinó casi un siglo después, en 1971.⁴⁶

La mayoría de los productos naturales alénicos pueden calificarse en alenos lineales, carotenos y terpenos alénicos y bromoalenos.^{45,47}

- Alenos lineales.

Son los más sencillos desde el punto de vista estructural y lo componen más 30 compuestos naturales.⁴⁸ Proviene de un gran número de fuentes diversas como microorganismos, hongos, insectos o aceites de semillas, entre otros. Dentro de este grupo podemos destacar mycomycina⁴⁹ y marasina,⁵⁰ ambos con elevada actividad antibiótica, o el aminoácido **2**, uno de los escasos ejemplos de aminoácidos alénicos encontrados en la naturaleza (Figura 4).^{51,52}

⁴⁵ La base de datos Beilstein BS0302PR generó 194 resultados. Tras considerar las entradas redundantes o incorrectas y varios compuestos no incluidos en esta base de datos, quedaron 146 productos alénicos naturales (38 alenos lineales, 46 carotinoides y terpenos alénicos, 33 bromoalenos, 29 fuera de esa clasificación anterior) y 4 productos naturales con estructura tipo cumuleno.

⁴⁶ a) F. Schütt, *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* **1890**, 8, 9; b) H. H. Strain, W. A. Svec, K. Aitzetmüller, M. C. Grandolfo, J. J. Katz, H. Kjosen, S. Norgard, S. Liaaen-Jensen, F. T. Haxo, P. Wegfahrt, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1823.

⁴⁷ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1196.

⁴⁸ a) C. H. Robinson, D. F. Covey, *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds* (Ed.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1980**, 451; b) S. R. Landor, *The Chemistry of the Allenes* (Ed.: S. R. Landor), Academic Press, London, **1982**, 679; c) A. Claesson, *The Chemistry of the Allenes* (Ed.: S. R. Landor), Academic Press, London, **1982**, 709

⁴⁹ a) E. A. Johnson, K. L. Burdon, *J. Bacteriol.* **1947**, 54, 281; b) W. D. Celmer, I. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1870; c) W. D. Celmer, I. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2245; d) W. D. Celmer, I. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3838.

⁵⁰ a) G. Bendz, *Arkiv. Kemi.* **1959**, 14, 305; b) G. Bendz, *Arkiv. Kemi.* **1959**, 14, 475; c) F. Bohlmann, P. Herbst, H. Gleinig, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 948; d) R. C. Cambie, A. Hirschberg, E. R. H. Jones, G. Lowe, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4120; e) R. J. D. Evans, S. R. Landor, J. P. Regan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1974**, 552; f) S. R. Landor, B. J. Miller, J. P. Regan, A. R. Tatchell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1974**, 557; g) W. de Graaf, A. Smits, J. Boersma, G. van Koten, W. P. Hoekstra, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 6699.

⁵¹ a) W. S. Chilton, G. Tsou, L. Kirk, R. G. Benedict, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 6283; b) S. I. Hatanaka, Y. Niimura, K. Takishima, J. Sugiyama, *Phytochemistry*, **1998**, 49, 573.

⁵² a) D. K. Black, S. R. Landor, *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 281; D. K. Black, S. R. Landor, *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 283; b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, A. Basak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1284; c) B. Cazes, D. Djahanbini, J. Goré, J. P. Genet, J.-M. Gaudin, *Synthesis*, **1988**, 983; d) M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, J. Pietruszka, D. Turner, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2210.

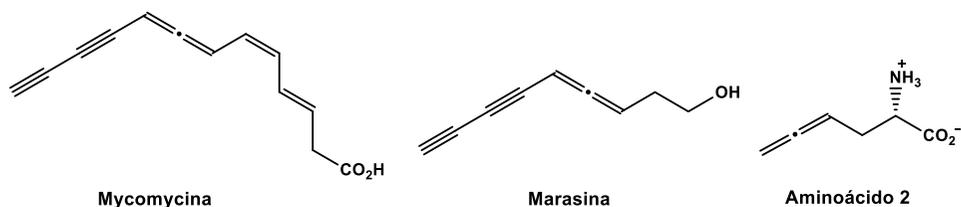


Figura 4. Ejemplos y estructura química de alenos lineales.

- Carotenos y terpenos alénicos.

Actualmente es el grupo más numeroso, con más de 40 compuestos diferentes descritos. Presentan características estructurales comunes como es la presencia, en muchos de ellos, de un anillo de ciclohexilideno y se diferencian unos de otros tanto por la estructura del segundo anillo como por sus grupos funcionales periféricos. A este grupo pertenecen la fucoxantina,⁵³ el caroteno más abundante, la paracentrona,⁵⁴ la peridinina^{46,55} o la “grasshopper ketone” (cetona aislada del saltamontes *Romalea microptera*) (Figura 5).^{56,57}

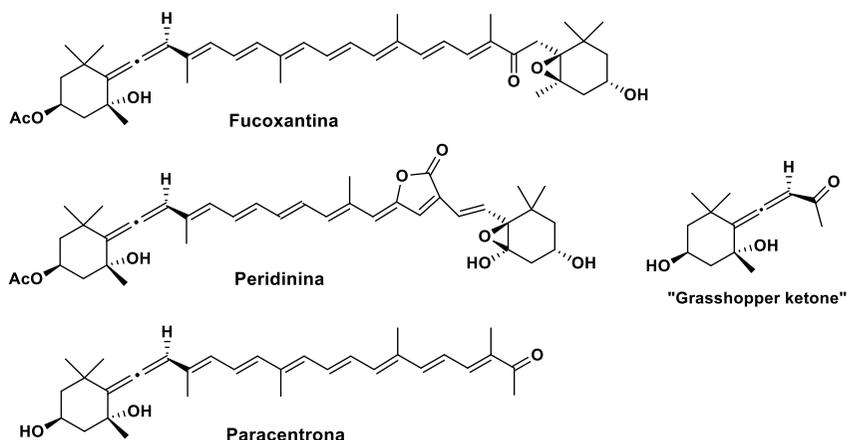


Figura 5. Ejemplos y estructura química de carotenos y terpenos alénicos.

⁵³ a) R. Willstätter, H. J. Page, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, 404, 237; b) R. Bonnett, A. A. Spark, J. L. Tee, B. C. L. Weedon, *Proc. Chem. Soc. London*, **1964**, 419; c) Y. Yamano, M. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 410; d) Y. Yamano, C. Tode, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1995**, 1895.

⁵⁴ a) G. Galasko, J. Hora, T. P. Toube, B. C. L. Weedon, D. Andre, M. Barbier, E. Lederer, V. R. Villanueva, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 1264; b) J. A. Haugan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3887; c) J. A. Haugan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2731.

⁵⁵ N. Furuichi, H. Hara, T. Osaki, H. Mori, S. Katsumura, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1023.

⁵⁶ a) J. Meinwald, K. Erickson, M. Hartshorn, Y. C. Meinwald, T. Eisner, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2959; b) T. E. DeVille, M. B. Hursthouse, S. W. Russell, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 754; c) M. Ito, Y. Yamano, S. Sumiya, A. Wada, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 939.

⁵⁷ A. Baumeler, W. Brade, A. Haag, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 700.

- Bromoalenos.

Lo componen más de 30 compuestos naturales y es el grupo que presenta mayor variedad estructural. La mayoría de ellos presentan un esqueleto C₁₅-dioxapolicíclico con un apéndice de bromoaleno y se obtienen principalmente de moluscos y distintos tipos de algas.⁵⁸ Algunos ejemplos dentro de esta categoría son el panaceno,⁵⁹ el primero de este grupo aislado, o el kumausaleno (Figura 6).⁶⁰

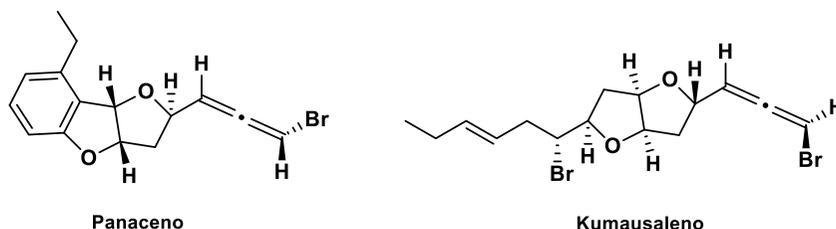


Figura 6. Ejemplos y estructura química de bromoalenos.

Muchos de los productos naturales alénicos descritos en bibliografía presentan actividad biológica.^{47,48,61} Por este motivo, no es de extrañar, que actualmente las investigaciones sobre este tipo de compuestos se centren en cómo la presencia de este grupo puede influir en la actividad de compuestos farmacológicamente activos. Los resultados obtenidos hasta la fecha en este campo, a pesar de no ser muy abundantes, son prometedores. También se ha demostrado su utilidad como “bloques de construcción” en la síntesis de otros productos naturales, como es el caso de la síntesis de la Stemoamida.^{62,25}

Todo lo mencionado anteriormente ha permitido por fin que la comunidad científica deje de ver a los alenos como algo más que simples curiosidades químicas y los trate como compuestos con propiedades únicas muy atractivos en Química Orgánica.

⁵⁸ T. Rezanka, V. M. Dembitsky, *Phytochemistry*, **2001**, 56, 869.

⁵⁹ a) R. Kinnel, A. J. Duggan, T. Eisner, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3913; b) K. S. Feldman, C. C. Mechem, L. Nader, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4011; c) J. G. Stuart, K. M. Nicholas, *Heterocycles*, **1991**, 32, 949.

⁶⁰ a) T. Suzuki, K. Koizumi, M. Suzuki, E. Kurosawa, *Chem. Lett.* **1983**, 1639; b) M. Suzuki, E. Kurosawa, *Phytochemistry*, **1985**, 24, 1999; c) P. A. Evans, V. S. Murthy, J. D. Roseman, A. L. Rheingold, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3175.

⁶¹ a) A. P. Roszkowski, G. L. Garay, S. Baker, M. Schuler, H. Carter, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1986**, 239, 382; b) G. van Koten, W. de Graaf, A. Smits, J. Boersma, W.P.M. Hoekstra, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 6699.

⁶² Y. Wang, L. Zhu, Y. Zhang, R. Hong, *Angew Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2787.

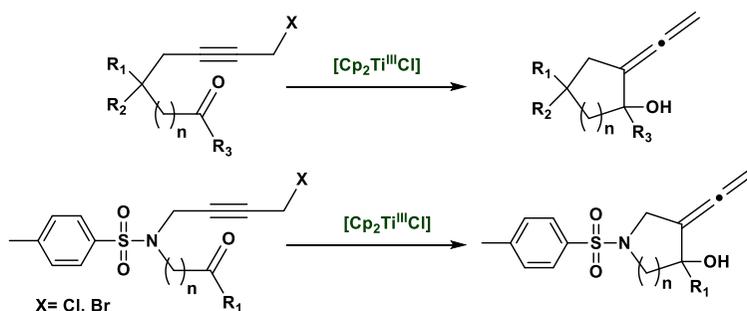
2. OBJETIVOS.

Nuestro grupo recientemente ha descrito un nuevo procedimiento que permite, a través de la ciclación tipo Barbier de haluros de propargilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, la obtención de manera directa de alenos exocíclicos sobre carbociclos y heterociclos nitrogenados con buenos rendimientos.²⁵ El objetivo del Capítulo 1 es probar que esta nueva metodología puede extenderse a la síntesis de alenos en posición exocíclica sobre heterociclos oxigenados con un tamaño de anillo comprendido entre cinco y ocho miembros.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1 SÍNTESIS DE ALENOS EXOCÍCLICOS SOBRE HETEROCICLOS OXIGENADOS CATALIZADA POR $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.⁶³

Nuestro grupo de investigación, en 2014, describió una metodología que permitía sintetizar de manera directa alenos exocíclicos sobre carbociclos y heterociclos nitrogenados mediante ciclaciones tipo Barbier catalizadas por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.²⁵ Esta metodología era compatible con numerosos grupos funcionales, podía llevarse a cabo bajo condiciones de reacción suaves y proporcionaba buenos rendimientos de los alenos esperados (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de alenos exocíclicos catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.

Alentados por los buenos resultados obtenidos en el pasado, decidimos intentar extender esta metodología a la obtención de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados empleando las

⁶³ Este apartado se hizo en colaboración con la Dra. Natalia Muñoz Padial y el Dr. Juan Muñoz Bascón de la Universidad de Granada y con la Dra. Carmen Hernández Cervantes de la Universidad de Almería.

mismas condiciones de reacción descritas para los carbociclos y heterociclos anteriormente sintetizados.

Para empezar con nuestra investigación, seleccionamos la cetona **3** como compuesto modelo para realizar sobre ella todas las pruebas iniciales y la tratamos con una cantidad catalítica del reactivo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$, Mn en polvo y una mezcla de Me_3SiCl y 2,4,6-colidina para formar el cloruro de trimetilsilil colidinio **1**, agente regenerador no prático de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ desarrollado por nuestro grupo.¹³ Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo el alcohol alénico terciario **16** con un rendimiento aceptable del 65% (Tabla 1, Entrada 1). A continuación, bajo las mismas condiciones descritas, el aldehído **4** proporcionó el compuesto bicíclico **17** con un excelente rendimiento del 92% (Tabla 1, Entrada 2).

Con la obtención de los compuestos **16** y **17**, confirmamos la utilidad de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ para catalizar la síntesis de alenos exocíclicos sobre anillos de cinco y seis miembros. Estos resultados nos permitieron continuar con la investigación, centrada en el estudio de los grupos funcionales compatibles con esta metodología. El tratamiento de los aldehídos dihalogenados **5-8** dio los correspondientes derivados **18-21** con buenos rendimientos (Tabla 1, Entradas 3-6). Esto confirmaba la compatibilidad de esta metodología con la presencia de cloruros o bromuros de arilo. La cetona **9** generó con un excelente rendimiento del 94% el alcohol alénico terciario **22** (Tabla 1, Entrada 7).

La obtención de los compuestos **23-26** probaba la suavidad de las condiciones experimentales de esta metodología ya que a pesar de los moderados rendimientos obtenidos, comprendidos entre el 57% y el 66%, el producto aislado era un alcohol bencílico y terciario relativamente inestable en posición α con respecto al aleno exocíclico (Tabla 1, Entradas 8-11). Además, el derivado fluorado **24**, demostraba su compatibilidad con la presencia de fluoruros de arilo (Tabla 1, Entrada 9).

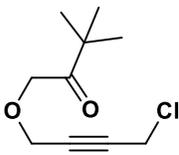
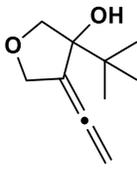
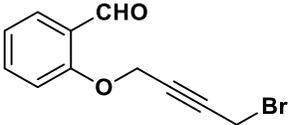
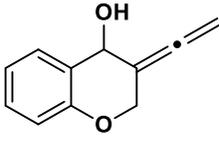
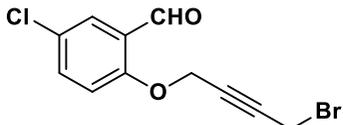
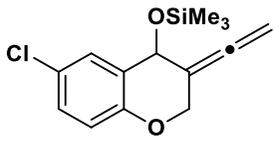
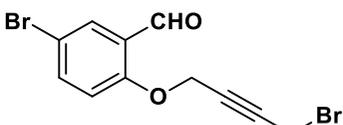
Los anillos de siete miembros pueden encontrarse en la naturaleza,⁶⁴ con bastante frecuencia, formando parte de esqueletos de diversos alcaloides, etc.⁶⁵ No obstante, y pesar de su abundancia,

⁶⁴ E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*. Wiley-Interscience: New York, 2001.

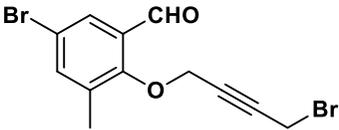
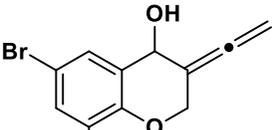
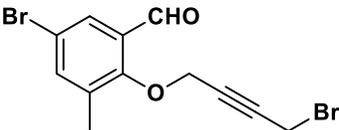
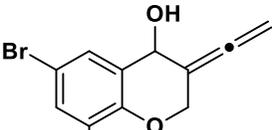
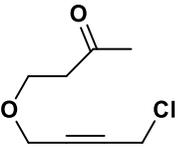
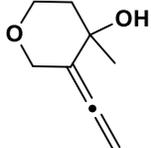
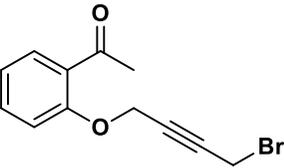
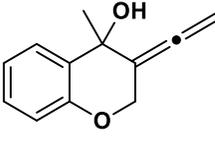
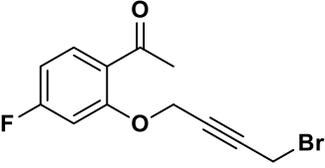
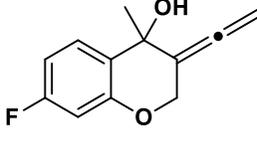
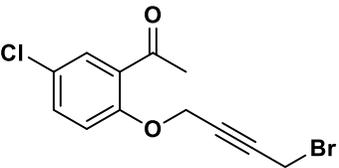
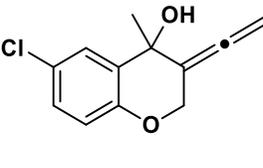
⁶⁵ J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, *Natural Products: their Chemistry and Biological Significance*, Longman Scientific & Technical: Harlow, U.K., 1994.

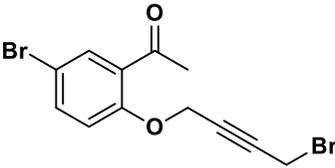
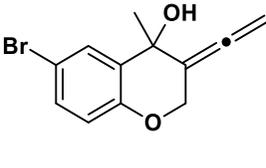
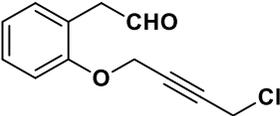
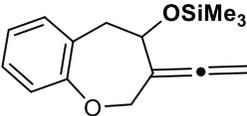
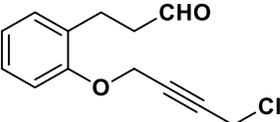
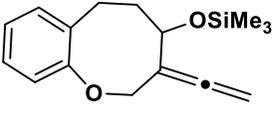
los métodos para sintetizar este tipo de anillos siguen siendo limitados.⁶⁶ En el caso de los anillos de ocho miembros, los factores entálpicos y entrópicos son los responsables de dificultar la obtención de este tipo de anillos mediante reacciones de ciclación. Teniendo en cuenta esto, los compuestos bicíclicos **27** y **28**, obtenidos con un rendimiento del 83% y 95% son, en nuestro conocimiento, los primeros ejemplos descritos de síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados de siete y ocho miembros respectivamente (Tabla 1, Entradas 12-13). Estos resultados sugieren que esta metodología podría aplicarse en la síntesis eficaz de anillos de tamaño medio.

Tabla 1. Ciclaciones catalizadas por [Cp₂TiCl]: sustratos oxigenados y productos.^a

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^b
1	 <p>3</p>	 <p>16</p>	65
2	 <p>4</p>	 <p>17</p>	92
3	 <p>5</p>	 <p>18</p>	92
4	 <p>6</p>	 <p>19</p>	96

⁶⁶ J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911.

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^b
5	 <p>7</p>	 <p>20</p>	95
6	 <p>8</p>	 <p>21</p>	84
7	 <p>9</p>	 <p>22</p>	94
8	 <p>10</p>	 <p>23</p>	63
9	 <p>11</p>	 <p>24</p>	60
10	 <p>12</p>	 <p>25</p>	57

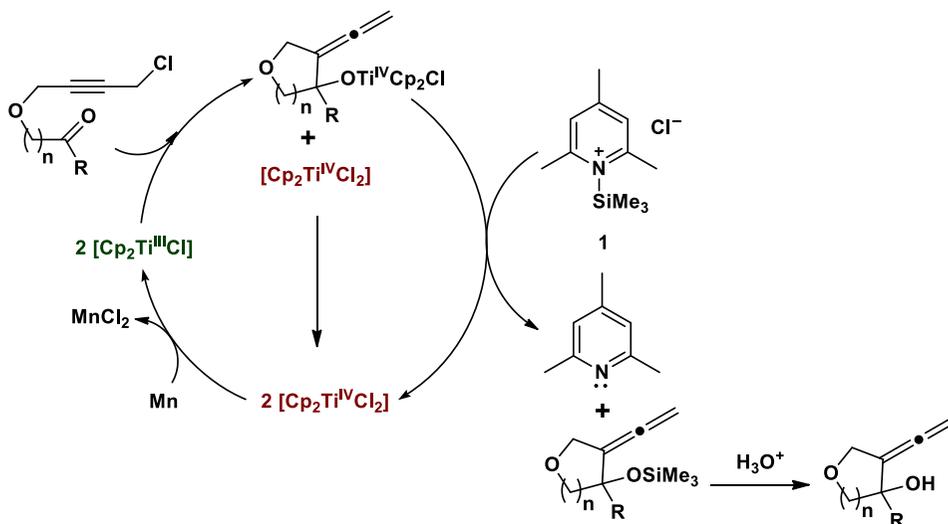
Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^b
11	 <p>13</p>	 <p>26</p>	66
12	 <p>14</p>	 <p>27</p>	83
13	 <p>15</p>	 <p>28</p>	95

^a Todas las reacciones fueron llevadas cabo bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 6 horas, empleando THF como disolvente, 0.2 equiv. (20 mol%) del reactivo comercial $[Cp_2TiCl_2]$, 8 equiv. de Mn, 4 equiv. de Me_3SiCl y 7 equiv. de 2,4,6-colidina. ^b Rendimiento determinado mediante 1H RMN.

Como se puede apreciar en la tabla 1, algunos de los productos obtenidos se aislaron forma de derivados sililados (Tabla 1, Entradas 3-4, 12-13). Incluso en los casos en los que el producto principal es el alcohol esperado, este derivado puede aparecer acompañándolo en pequeña proporción. La existencia de este derivado sililado es consistente con el ciclo catalítico de este proceso que será desarrollado en detalle más adelante. No obstante, el tratamiento del mismo con fluoruro de tetrabutilamonio permite obtener de manera sencilla y rápida el alcohol alénico deseado.

3.2 ESTUDIO MECANÍSTICO.

Una vez se había probado la efectividad de esta metodología en la síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados, nuestra siguiente tarea fue establecer, teniendo en cuenta las evidencias experimentales, un hipotético ciclo catalítico (Esquema 4).

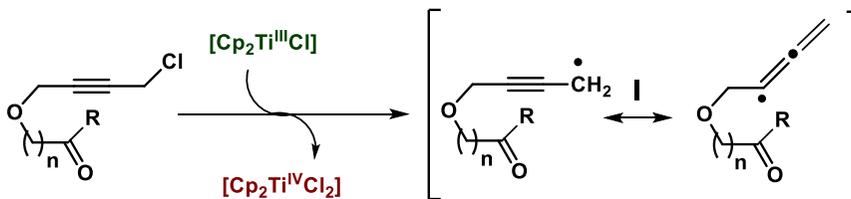


Esquema 4. Hipotético ciclo catalítico para la síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados.

En el Esquema 4 aparece recogido el hipotético ciclo catalítico para la formación de los alenos exocíclicos. Se trataría de un proceso radicalario que se inicia con la generación de la especie activa $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ a partir de la agitación con Mn en polvo de cantidades catalíticas del reactivo comercial $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2]$. $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ genera la formación de un nuevo enlace C-C y del alcoxido-Ti^{IV}. Para concluir el proceso, el ciclo catalítico se cierra gracias a la actuación del agente regenerador 1 y el aleno exocíclico esperado se obtiene tras un tratamiento ácido final.

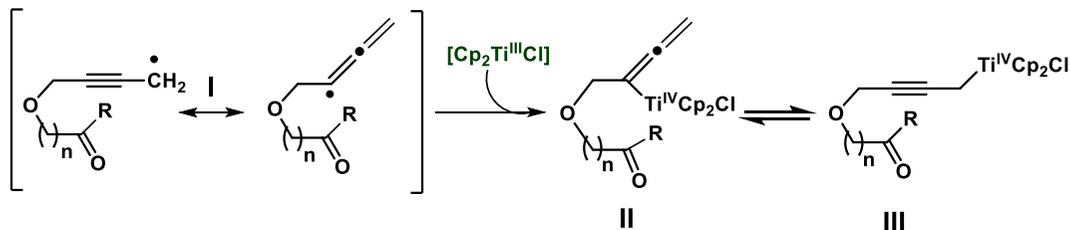
Teniendo en cuenta nuestra experiencia previa en este tipo de procesos, pudimos establecer que el mecanismo hipotético de reacción tendría lugar en tres etapas claramente diferenciadas y que concuerdan con las descritas previamente para carbociclos y heterociclos nitrogenados:^{24,25}

a) Formación del radical I a partir de $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ (Esquema 5).



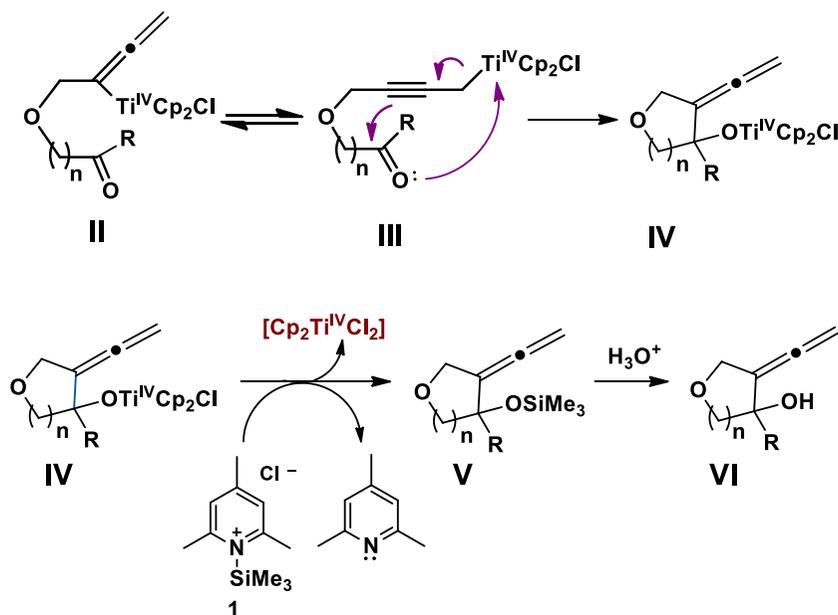
Esquema 5. Formación del radical I.

- b) A continuación, una segunda especie de $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ se acopla de forma radicalaria para generar los complejos alenil- Ti^{IV} II y propargil- Ti^{IV} III, los cuales se encuentran en equilibrio metalotrópico (Esquema 6).⁶⁷



Esquema 6. Equilibrio metalotrópico.

- c) Adición nucleófila sobre el grupo carbonilo para finalizar la ciclación. Esta adición se encuentra favorecida por la coordinación del par de electrones presentes en el oxígeno del carbonilo al titanio compensando así la deficiencia de carga y promoviendo un movimiento electrónico que finaliza con la formación de un nuevo enlace C-C y generando el alcoxi- Ti^{IV} IV (Esquema 7).

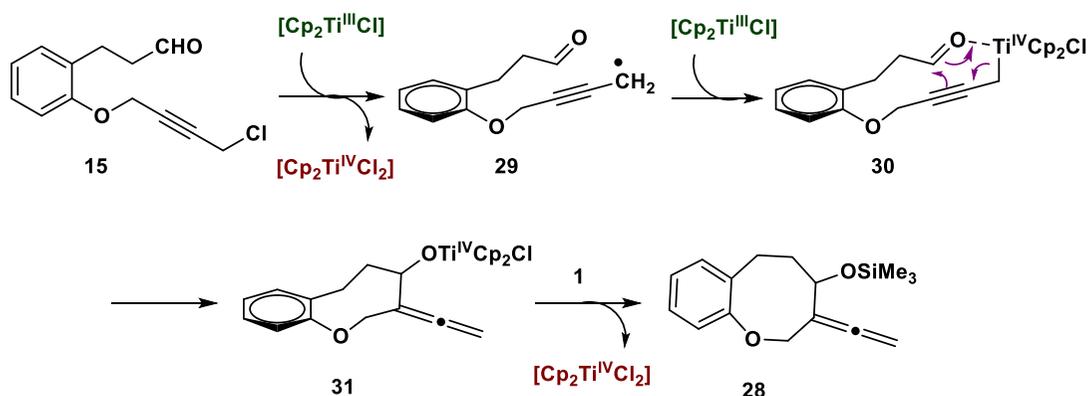


Esquema 7. Formación del alcoxi- Ti^{IV} IV y del producto VI.

⁶⁷ A. B. Ruiz-Muelle, P. Oña-Burgos, M. A. Ortuño, J. E. Oltra, I. Rodríguez-García, I. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2427.

Solo el propargil-Ti^{IV} III es capaz de dar este proceso, ya que el alenil-Ti^{IV} II daría lugar a la formación de un alquino endocíclico con elevada tensión angular. Tras completarse la ciclación, la especie **1** regenera al catalizador y **VI** se obtiene mediante el tratamiento ácido final del derivado sililado **V** (Esquema 7).

Teniendo en cuenta el mecanismo anteriormente mostrado, la formación del oxaciclo de ocho miembros **28** podría justificarse como se muestra en el esquema 8.



Esquema 8. Mecanismo hipotético para la obtención de **28**.

En una primera etapa, se produciría la abstracción de un átomo de cloro de **15** por parte de $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ formándose el radical propargílico **29**. Este radical sería atrapado por una segunda especie de $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ generando el propargil-Ti^{IV} **30**. En este intermedio clave, la coordinación entre el titanio y el oxígeno carbonílico forma un anillo de doce miembros, superando los factores entálpicos potencialmente desfavorables. Además, es posible que el anillo bencénico plano pueda ejercer cierto efecto plantilla, facilitando la posterior ciclación para dar **31** por un descenso en la entropía del proceso. Por último, el ataque nucleofílico sobre el grupo carbonilo proporciona el alcoxi-Ti^{IV} **31**, que en presencia de **1**, da el producto **28**.

4. CONCLUSIONES.

En resumen, hemos demostrado que la ciclación catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ de haluros de propargilo también puede extenderse de manera eficaz a la síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados de cinco, seis, siete y ocho miembros. Hemos probado que puede llevarse a cabo bajo suaves condiciones de reacción, es compatible con numerosos grupos funcionales y proporciona buenos rendimientos. Finalmente, en la presente Tesis Doctoral se recogen las primeras síntesis descritas de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados con anillos de siete y ocho miembros, abriendo una nueva vía metodológica para la síntesis de productos naturales con este tipo de esqueletos.

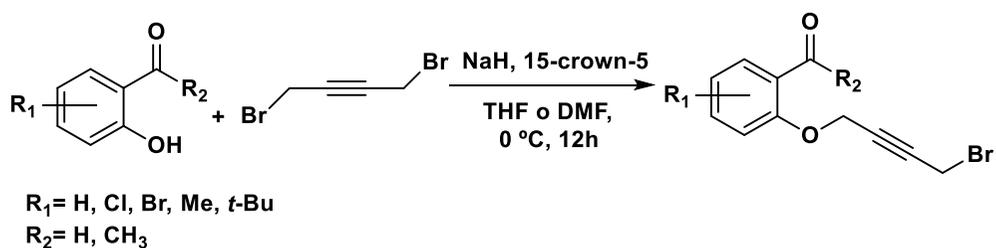
5. PARTE EXPERIMENTAL.

Todo el material de laboratorio debe encontrar seco y emplear disolventes anhidros. En las reacciones que precisen atmósfera inerte, se llevará a cabo un proceso de desoxigenación consistente en el paso y/o burbujeo de una corriente de argón durante 10-15 minutos intercalado con un vacío de 1-2 minutos (esto último solamente se aplica a los matraces de reacción). Este ciclo debe repetirse al menos en dos ocasiones para garantizar la ausencia total de oxígeno y de humedad.

5.1 SÍNTESIS Y DESCRIPCIÓN DE LOS PRECURSORES DE HETEROCICLOS OXIGENADOS.

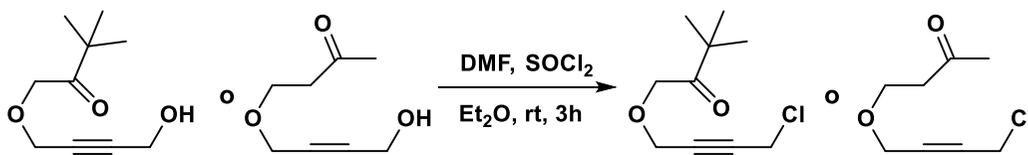
5.1.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES.

Procedimiento general A para reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$. Síntesis de 4-8 y 10-13.



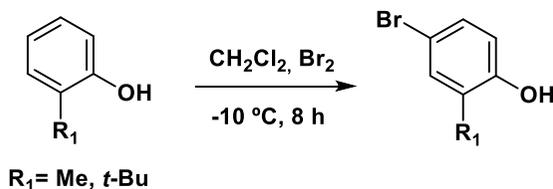
El derivado de salicilaldehído o de 2-hidroxiacetofenona (1 equiv.) se adiciona a un matraz que contiene NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv.) en DMF o THF (3 mL/mmol) anhidro a 0°C bajo atmósfera inerte. A continuación, se añade éter corona 15-crown-5 (1.2 equiv.) y la mezcla se agita durante 15 minutos, tras los cuales se adiciona 1,4-dibromobutino (1.2 equiv.). Al completar la adición se deja que la temperatura suba y la mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se añade una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor, purificándose el producto obtenido por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt)

Procedimiento general B para la síntesis de 3 y 9.



SOCl₂ (100 equiv.) y DMF (una gota) se adicionan al matraz que contiene el sustrato (1 equiv.) disuelto en Et₂O (10 mL/mmol). La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se vierte sobre una mezcla de hielo/agua y AcOEt. A continuación, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de KHSO₄, salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Finalmente se filtra, se elimina el disolvente en el rotavapor y el producto obtenido se purifica por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt).

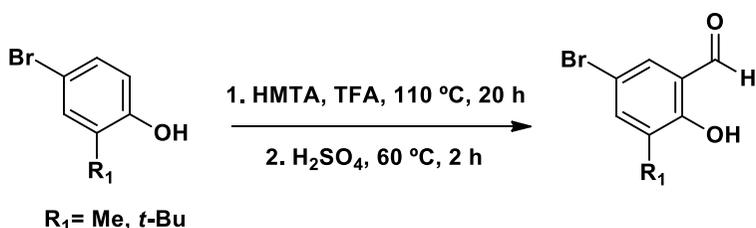
Procedimiento general C para la bromación de 2-alkilfenoles. Síntesis de 7a y 8a.



El alquilfenol correspondiente (1 equiv.) se introduce en un matraz y se disuelve con CH₂Cl₂ anhidro (1 mL/mmol). A continuación, se enfría la mezcla a -10°C y se adiciona gota a gota Br₂ (1

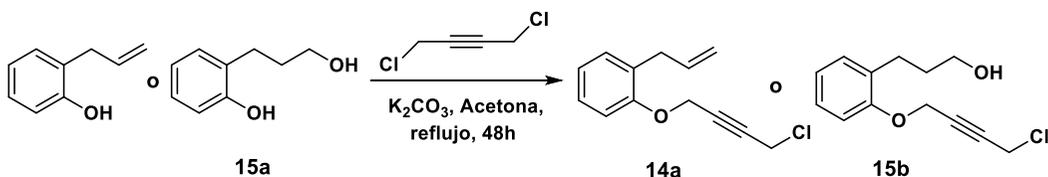
equiv.). Completada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 horas, tras la cuales se añade agua (10 mL) y una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 mL). La mezcla se extrae varias veces con CH_2Cl_2 y la fase orgánica resultante se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Por último, tras el filtrado, el disolvente se elimina en el rotavapor y el producto se purifica por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt).

Procedimiento general D para la formilación de fenoles. Síntesis de 7b y 8b.



En un matraz de dos bocas se adicionan disueltos en TFA (1 mL/mmol) 2-alkil-4-bromofenol (1 equiv.) y HMTA (2 equiv.). La mezcla resultante se agita durante 20 horas a 110 °C. Posteriormente, se enfría a 60 °C, se añade H_2SO_4 (33 %, 0.5 mL/mmol) y se calienta durante 2 horas a reflujo. Transcurrido ese tiempo, se enfría y se vierte sobre una mezcla hielo/agua, lavándose la fase orgánica con agua y salmuera. Por último, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente con el rotavapor, purificándose el producto obtenido por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt).

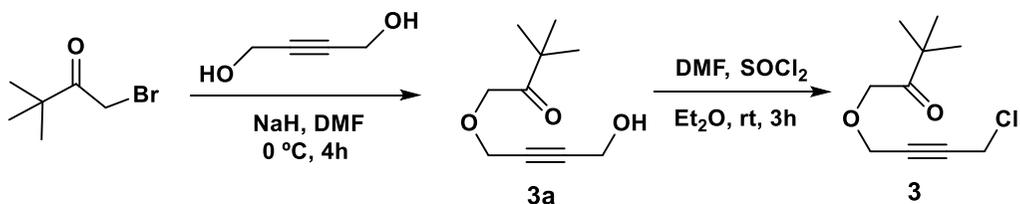
Procedimiento general E para la síntesis de 14a y 15b.



K_2CO_3 (1 equiv.) y 1,4-diclorobutino (1.6 equiv.) se adicionan en un matraz de dos bocas que contiene el sustrato (1 equiv.) disuelto en acetona y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se añade una disolución de HCl (5%) y se extrae con Et_2O . La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtra. El disolvente se elimina en el rotavapor, purificándose el producto por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt).

5.1.2 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 3-15.

Haluro de propargilo 3.



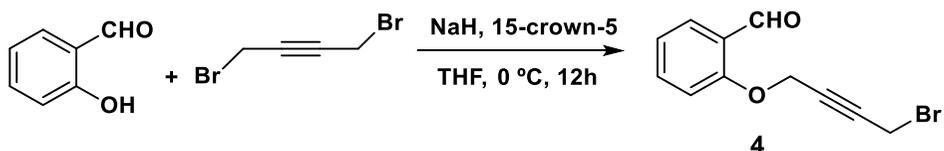
- **Compuesto 3a.**

A una disolución de 1,4-butanodiol (1 g, 11.62 mmol) en DMF anhidro (30 mL) a 0°C se le adiciona gota a gota NaH (95% en aceite mineral, 280 mg, 11.63 mmol) en DMF anhidro (5 mL) y la mezcla resultante se agita durante 1 hora. A continuación, se añade 1-bromopinacolona (2.30 g, 12.80 mmol) y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se adiciona una disolución saturada de KHSO₄ y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra. Finalmente, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt, 85:15), obteniéndose el compuesto **2a** (1.08 g, 46 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.42 (s, 2H), 4.31 (s, 4H), 1.18 (s, 9H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 211.3 (C), 85.5 (C), 80.9 (C), 69.7 (CH₂), 58.4 (CH₂), 51.0 (CH₂), 42.9 (C), 26.2 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₀H₁₇O₃ [M+H]⁺ 185.1177; obtenido: 185.1153.

- **Compuesto 3.**

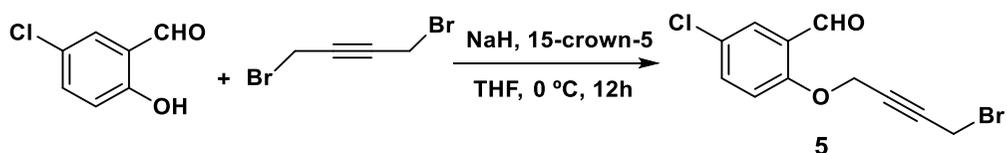
La reacción del compuesto **3a** (500 mg, 2.70 mmol) siguiendo el procedimiento general **B** proporcionó el compuesto **3** (534 mg, 98%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.41 (br s, 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 1.16 (s, 9H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 211.1 (C), 82.0 (C), 81.7 (C), 69.6 (CH₂), 58.3 (CH₂), 42.9 (C), 30.2 (CH₂), 26.2 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₀H₁₆ClO₂ [M+H]⁺ 203.0839; obtenido: 203.0835.

Haluro de propargilo 4.



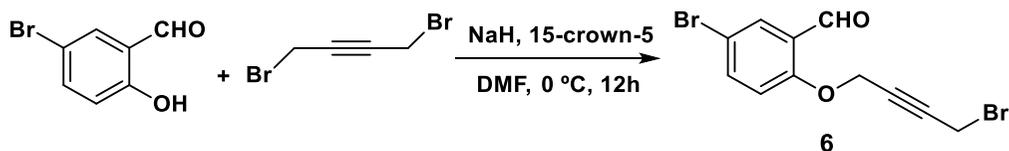
La reacción entre salicilaldehído (600 μ L, 4.12 mmol) y 1,4-dibromobutino en THF siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **4** (530 mg, 51%, sólido blanco). IR (film): $\nu = 2871, 2252, 1684, 1474, 1208, 1121, 1000, 728 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.46$ (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.8, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.10–7.05 (m, 2H), 4.88 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.92 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 189.3$ (CH), 159.7 (C), 135.7 (CH), 128.5 (CH), 125.5 (C), 121.6 (CH), 113.2 (CH), 83.3 (C), 80.6 (C, 1 C), 56.6 (CH_2), 13.5 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.9864; obtenido: 252.9857.

Haluro de propargilo 5.



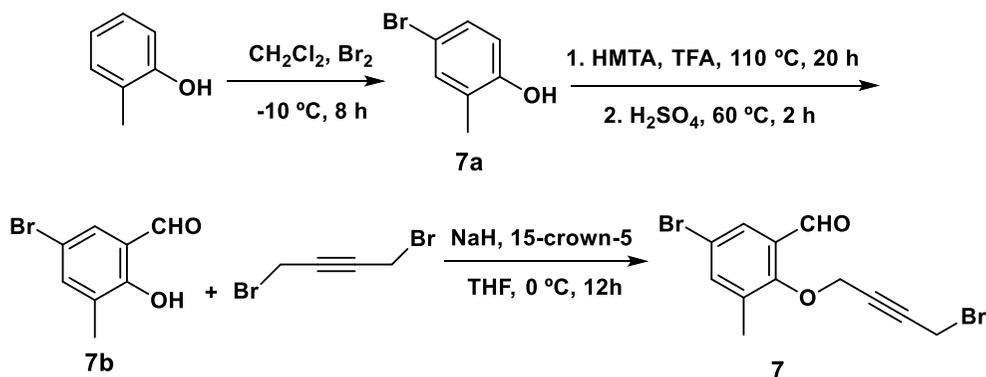
La reacción de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (500 mg, 3.20 mmol) con 1,4-dibromobutino en THF siguiendo el procedimiento general **A** dio el compuesto **5** (538 mg, 59%, sólido blanco). m.p. 73.2–75.3 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.41$ (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.9, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.90 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.93 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 188.1$ (CH), 158.1 (C), 135.2 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (C), 126.4 (C), 114.9 (CH), 83.8 (C), 80.1 (C), 57.0 (CH_2), 13.3 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286.9474; obtenido: 286.9365.

Haluro de propargilo 6.



La reacción entre 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (500 mg, 2.5 mmol) y 1,4-dibromobutino en DMF siguiendo el procedimiento general **A** proporcionó el compuesto **6** (462 mg, 56%, sólido blanco). m.p. 65.2–67.3 °C. IR (film): $\nu = 2877, 1684, 1472, 1003, 742, 620 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.37$ (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 188.0$ (CH), 158.6 (C), 138.1 (CH), 131.2 (CH), 126.7 (C), 115.3 (CH), 114.6 (C), 83.8 (C), 80.1 (C), 56.9 (CH_2), 13.4 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.8949; obtenido: 332.8922.

Haluro de propargilo 7.



- **Compuesto 7a.**

La reacción de *o*-cresol (400 mg, 3.70 mmol) siguiendo el procedimiento general **C** permitió la obtención del compuesto **7a** (564 mg, 82%, aceite amarillo). Los datos espectroscópicos y de masas concuerdan con los recogidos en bibliografía.⁶⁸

⁶⁸ J. Natha, M. K. Chaudhuri, *Green Chem. Lett. Rev.* **2008**, *1*, 223.

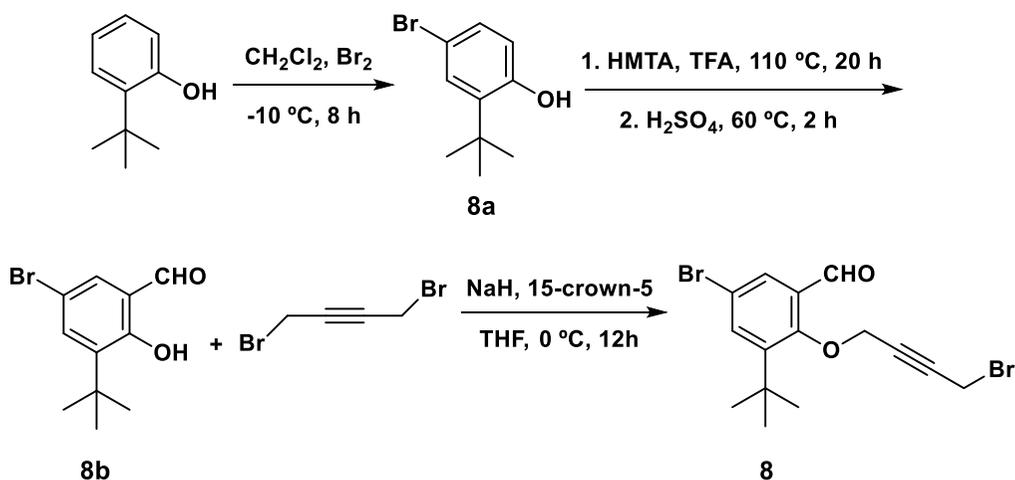
- **Compuesto 7b.**

La reacción del compuesto **7a** (500 mg, 2.69 mmol) siguiendo el procedimiento general **D** dio el compuesto **7b** (357 mg, 62%, aceite amarillo). Los datos espectroscópicos y de masas coinciden con los recogidos en bibliografía.⁶⁹

- **Compuesto 7.**

La reacción del compuesto **7b** (210 mg, 1.0 mmol) con 1,4-dibromobutino en THF siguiendo el procedimiento general **A** proporcionó el compuesto **7** (175.4 mg, 51%, aceite amarillo-verdoso). IR (film): $\nu = 2870, 2254, 1685, 1470, 1208, 1120, 1003, 726 \text{ cm}^{-1}$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.30$ (s, 1 H), 7.81 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 4.72 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): $\delta = 188.8$ (CH), 157.6 (C), 139.7 (CH), 135.0 (C), 131.6 (C), 129.0 (CH), 118.3 (C), 84.6 (C), 80.4 (C), 62.5 (CH₂), 15.7 (CH₃), 13.2 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF ES⁺): calcd. para C₁₂H₁₁Br₂O₂ [M+H]⁺ 344.9121, 346.9100, 348.9080; obtenido: 344.9117, 346.9097, 348.9086.

Haluro de propargilo 8.



⁶⁹ C. Baleizão, B. Gigante, H. Garcia, A. Corma, *J. Catal.* **2004**, 221, 77.

- **Compuesto 8a.**

La reacción de 2-*tert*-butilfenol (300 mg, 2.00 mmol) siguiendo el procedimiento general **C** proporcionó el compuesto **8a** (374 mg, 82%, aceite incoloro). Los datos espectroscópicos y de masas coinciden con los recogidos en bibliografía.⁷⁰

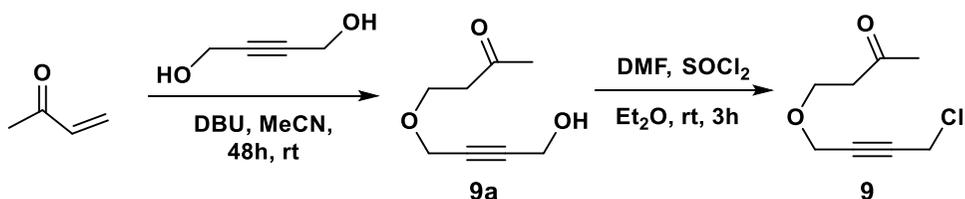
- **Compuesto 8b.**

La reacción del compuesto **8a** (450 mg, 2.00 mmol) siguiendo el procedimiento general **D** permitió la obtención del compuesto **8b** (384 mg, 75%, aceite amarillo). Los datos espectroscópicos y de masas concuerdan con los recogidos en bibliografía.⁷¹

- **Compuesto 8.**

La reacción del compuesto **8b** (256 mg, 1 mmol) con 1,4-dibromobutino en THF siguiendo el procedimiento general **A** dio el compuesto **8** (224 mg, 58%, aceite amarillo-verdoso). IR (film): $\nu = 2872, 2250, 1687, 1471, 1203, 1121, 1005, 725 \text{ cm}^{-1}$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.23$ (s, 1H), 7.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): $\delta = 188.4$ (CH), 159.1 (C), 146.6 (C), 136.3 (CH), 131.8 (C), 130.5 (CH), 117.8 (C), 84.5 (C), 80.3 (C), 65.2 (CH₂), 35.16 (C), 30.7 (CH₃), 13.2 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF ES⁺): calcd. para C₁₅H₁₇Br₂O₂ [M+H]⁺: 386.9595, 388.9575, 390.9554; obtenido: 386.9580, 388.9593, 390.9551.

Haluro de propargilo 9.



⁷⁰ K. Kikushima, T. Moriuchi, T. Hirao, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 6906.

⁷¹ N. Gisch, J. Balzarini, C. Meier, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1658.

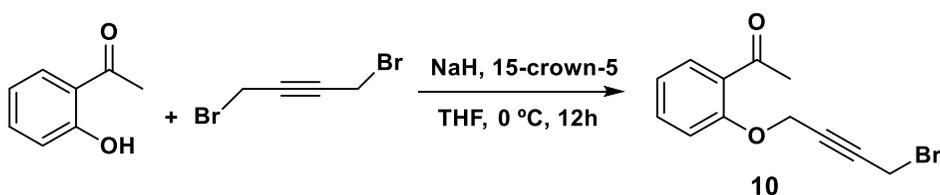
- **Compuesto 9a.**

A una mezcla de 1,4-butanodiol (1.23 g, 14.25 mmol) y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, 4.58 mg, 0.03 mmol) en MeCN (42 mL) se le adiciona 3-butenona (1 g, 14.25 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 6:4), obteniéndose el compuesto **9a** (1.78 g, 80%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.31 (t, *J* = 1.7 Hz, 2 H), 4.17 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 207.0 (C), 84.5 (C), 81.4 (C), 64.6 (CH₂), 58.3 (CH₂), 50.9 (CH₂), 43.2 (CH₂), 30.3 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₈H₁₃O₃ [M+H]⁺ 157.0865; obtenido: 157.0886.

- **Compuesto 9.**

La reacción del compuesto **9a** (500 mg, 3.20 mmol) siguiendo el procedimiento general **B** dio el compuesto **9** (545.0 mg, 98%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.21 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3 H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 206.7 (C), 82.3 (C), 81.2 (C), 65.0 (CH₂), 58.5 (CH₂), 43.4 (CH₂), 30.4 (CH₃), 30.3 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₈H₁₂ClO₂ [M+H]⁺ 175.0526; obtenido: 175.0551.

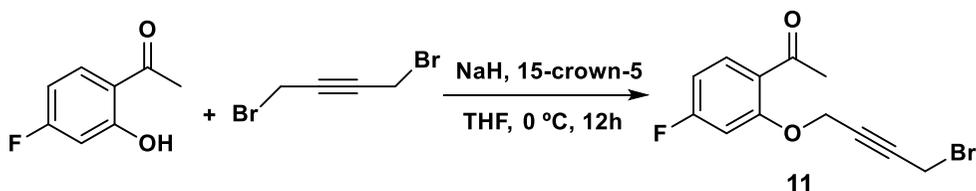
Haluro de propargilo 10.



La reacción de 2-hidroxiacetofenona (569 μL, 3.66 mmol) con 1,4-dibromobutino en THF siguiendo el procedimiento general **A** dio el compuesto **10** (500 mg, 51%, sólido blanco). m.p. 39.8–41°C. IR (film): ν = 3002, 2249, 1688, 1291, 1003, 754 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 1H), 7.06–7.02 (m, 2H), 4.85 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 199.4 (C), 156.7 (C), 133.4

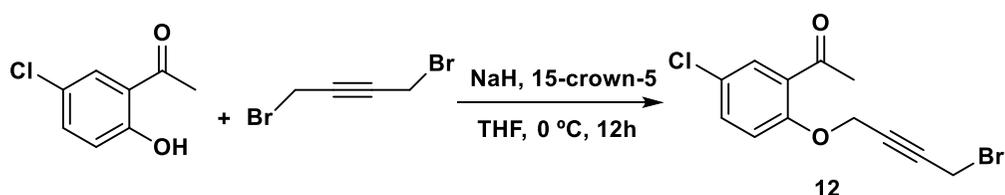
(CH), 130.4 (CH), 129.1 (C), 121.6 (CH), 113.2 (CH), 82.9 (C), 80.9 (C), 56.5 (CH₂), 31.8 (CH₃), 13.6 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₂BrO₂ [M+H]⁺ 267.0021; obtenido: 267.0010.

Haluro de propargilo 11.



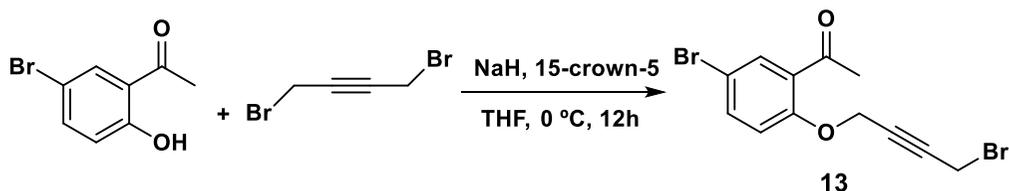
La reacción de 4-fluoro-2-hidroxiacetofenona (500 mg, 3.25 mmol) con 1,4-dibromobutino en THF siguiendo el procedimiento general **A** dio el compuesto **11** (360 mg, 39%, sólido blanco). m.p. 58.8–60.3 °C. IR (film): $\nu = 3019, 1664, 1584, 1419, 1221, 1010, 827 \text{ cm}^{-1}$. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.86\text{--}7.80$ (m, 1H), 6.80–6.74 (m, 2H), 4.87 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT): $\delta = 197.6$ (C), 164.2 (C), 158.3 (C), 132.7 (CH), 125.1 (C), 108.5 (CH), 100.9 (CH), 83.5 (C), 80.0 (C), 56.7 (CH₂), 31.8 (CH₃), 13.2 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₁BrFO₂ [M+H]⁺ 284.9926; obtenido: 284.9924.

Haluro de propargilo 12.



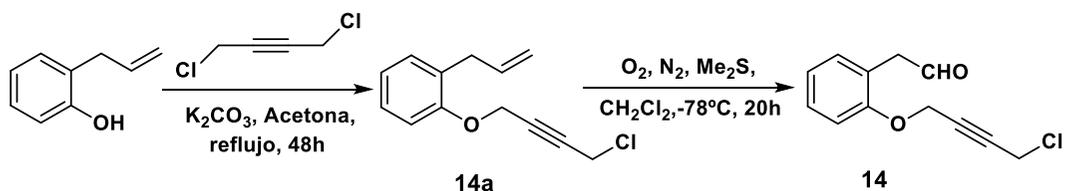
La reacción de 5-cloro-2-hidroxiacetofenona (500 mg, 2.94 mmol) con 1,4-dibromobutino en THF siguiendo el procedimiento general **A** generó el compuesto **12** (412 mg, 47%, sólido blanco). m.p. 74.3–79.6 °C. IR (film): $\nu = 2885, 2256, 1670, 1473, 1180, 902, 640 \text{ cm}^{-1}$. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.83$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.85 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT): $\delta = 197.8$ (C), 155.6 (C), 135.8 (CH), 133.0 (CH), 130.5 (C), 115.1 (CH), 114.2 (C), 83.4 (C), 80.3 (C), 56.8 (CH₂), 31.7 (CH₃), 13.3 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₁BrClO₂ [M+H]⁺ 300.9631; obtenido: 300.9621.

Haluro de propargilo 13.



La reacción de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona (500 mg, 2.30 mmol) con 1,4-dibromobutino en THF siguiendo el procedimiento general **A** proporcionó el compuesto **13** (350 mg, 44%, sólido blanco). m.p. 78.3–81.2°C. IR (film): $\nu = 3001, 2243, 1664, 1476, 1205, 1003, 806 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.84$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.86 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 197.87$ (C), 155.60 (C), 135.82 (CH), 133.05 (CH), 130.49 (C), 115.13 (CH), 114.26 (C), 83.41 (C), 80.29 (C), 56.76 (CH_2), 31.70 (CH_3), 13.31 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.9105; obtenido: 346.9126.

Haluro de propargilo 14.



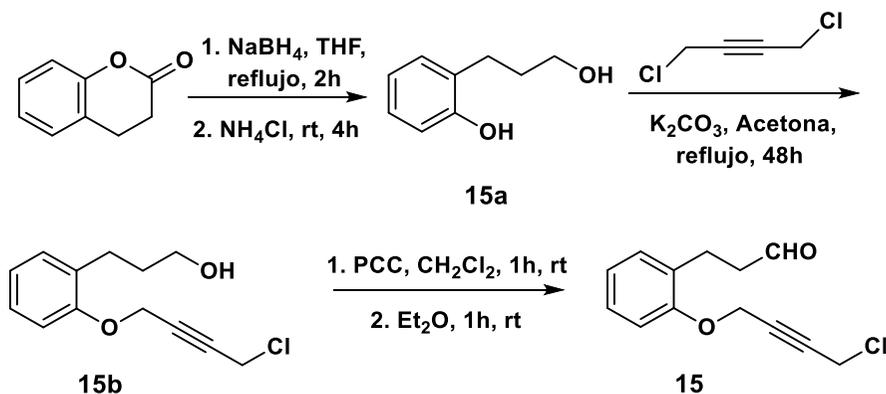
- **Compuesto 14a.**

La reacción de 2-aliilfenol (1.47 g, 11.0 mmol) con K_2CO_3 y 1,4-diclorobutino en acetona siguiendo el procedimiento general **E** dio el compuesto **14a** (1.38 g, 57%, aceite incoloro). IR (film): $\nu = 1638, 1598, 1263, 1018 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28\text{--}6.95$ (m, 4H), 6.02 (ddt, $J = 6.9, 10.2, 16.8$ Hz, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.78 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.43 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 155.25$ (C), 136.75 (CH), 130.01 (CH), 129.24 (C), 127.20 (CH), 121.52 (CH), 115.54 (CH_2), 112.02 (CH), 81.68 (C), 81.03 (C), 56.19 (CH_2), 34.16 (CH_2), 30.00 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 221.0733; obtenido: 221.0727.

• **Compuesto 14.**

En un matraz de dos bocas se introduce **14a** (1.00 g, 4.5 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (100 mL) y se enfría a -78° con un baño de acetona/hielo seco. Se burbujea O₃ durante 20 minutos (o hasta aparición de una tonalidad azulada). A continuación, se burbujea N₂ durante 5 minutos, se adiciona Me₂S (345 µL, 4.5 mmol), agitándose la mezcla resultante durante 20 horas. Finalmente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt gradiente desde 7:3 a 6:4), obteniéndose el compuesto **14** (160 g, 16%, aceite incoloro). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.72 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 7.35–6.98 (m, 4H), 4.78 (t, J= 1.8 Hz, 2H), 4.16 (t, J= 1.8Hz, 2H), 3.70 (d, J= 2.1 Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 199.90 (CH), 155.56 (C), 131.49 (CH), 128.86 (CH), 121.79 (CH, 1 C), 112.05 (CH), 82.16 (C), 81.10 (C), 56.11 (CH₂), 45.28 (CH₂), 30.07 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₂ClO₂ [M+H]⁺ 223.0526; obtenido: 223.0520.

Haluro de propargilo 15.



• **Compuesto 15a.**

Sobre una disolución de NaBH₄ (400 mg, 10 mmol) en THF (6 mL) se adiciona dihidrocoumarina comercial (842 µL, 6.7 mmol) y se agita el contenido del matraz durante 2 horas a reflujo. A continuación, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añade gota a gota una disolución saturada de NH₄Cl (5 mL) durante 10 minutos. Al completar la adición, la mezcla se agita 4 horas adiciones a la misma temperatura. Transcurrido ese tiempo, se extrae con AcOEt y la fase orgánica resultante se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor,

obteniéndose el compuesto **15a** (675 mg, 66% aceite incoloro). Los datos espectroscópicos y de masas concuerdan con los recogidos en bibliografía.⁷²

- **Compuesto 15b.**

La reacción del compuesto **15a** (610 mg, 4.0 mmol) con K_2CO_3 y 1,4-diclorobutino en acetona siguiendo el procedimiento general **E** proporcionó el compuesto **15b** (495 mg, 52%, aceite incoloro). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.24–6.93 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88 (q, J = 6.9 Hz, 2H) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $C_{13}H_{16}ClO_2$ $[M+H]^+$ 239.0761; obtenido: 239.0757.

Compuesto 15.

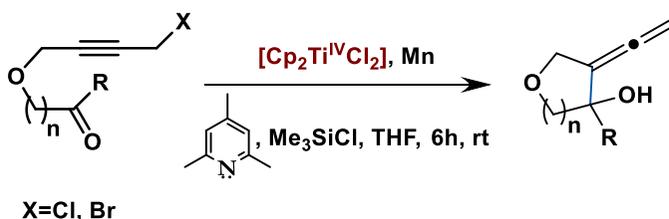
Sobre un matraz que contiene PCC (1.00 g, 4.6 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se adiciona gota a gota una disolución de **15b** (550 mg, 2.3 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL). La mezcla resultante se agita 1 hora, se añade Et_2O (40 mL) y se continúa agitando 1 hora adicional. Finalmente, la mezcla filtra a través de sílica gel obteniéndose el compuesto **15** (440.8 mg, 81 %, aceite incoloro). IR (film): ν = 3065, 2928, 2725, 2252, 1720, 1600 cm^{-1} . 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.83 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28–6.93 (m, 4H), 4.78 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, DEPT): δ = 202.30 (CH), 155.34 (C), 130.20 (CH), 129.21 (C), 127.58 (CH), 121.51 (CH), 111.79 (CH), 81.92 (C), 81.44 (C), 55.91 (CH_2), 43.82 (CH_2), 30.17 (CH_2), 23.32 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $C_{13}H_{14}ClO_2$ $[M+H]^+$ 237.0604; obtenido: 237.0610.

5.2 SÍNTESIS Y DESCRIPCIÓN DE LOS ALENOS EXOCÍCLICOS.

5.2.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES.

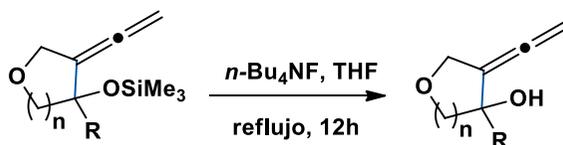
⁷² A. Gridnev, C. A. Simoneau, S. D. Allen, J. J. Farmer, A. S. Godleski (Novomer, Inc.), WO 2012075277, 2012.

Procedimiento general F para ciclaciones tipo Barbier catalizadas por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Síntesis de los compuestos 16-28.



En un matraz seco se adiciona el reactivo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (0.2 equiv.) y Mn en polvo (8 equiv.). Tras cerrarlo y bajo atmósfera inerte, se introduce THF desoxygenado y anhidro (15 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un viraje de color que va desde un tono marrón-rojizo oscuro a verde. Una vez producido ese cambio en el color (puede tarde entre 15-20 minutos aproximadamente), se adiciona una mezcla de Me_3SiCl (4 equiv.) y 2,4,6-colidina (7 equiv.) en THF. Por último, se añade gota a gota el haluro de propargilo correspondiente (1 equiv.) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Completada la reacción, el disolvente se elimina empleando el rotavapor y el residuo se disuelve con Et_2O . A continuación, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl (2N) y con salmuera. Por último, tras secarla sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se elimina de nuevo en el rotavapor, purificándose el crudo obtenido por cromatografía flash en columna usando diversas mezclas de hexano/ AcOEt .

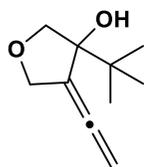
Procedimiento general G para la obtención del alcohol a partir del derivado sililado.



Sobre el matraz que contiene el derivado sililado (1equiv.) disuelto en THF (3 mL/mmol), se adiciona $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (1 M en THF, 3 equiv.) y la mezcla resultante se agita a reflujo durante 12 horas. A continuación se elimina el disolvente, el residuo se disuelve con Et_2O y se lava con salmuera. Finalmente, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto no sililado obtenido se purifica por cromatografía flash en columna utilizando mezclas de hexano/ AcOEt .

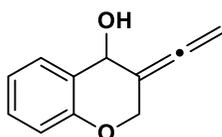
5.2.2 SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS 16-28.

Aleno exocíclico 16.



La reacción del compuesto **3** (150 mg, 0.75 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **16** (81 mg, 65 %, aceite incoloro). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.06 (ddd, J = 11.0, 4.6, 3.8 Hz, 1H), 4.94 (ddd, J = 11.0, 4.7, 3.9 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 4.37–4.29 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 9.7, 0.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 199.8 (C), 106.2 (C), 85.7 (C), 80.7 (CH_2), 77.0 (CH_2), 70.2 (CH_2), 25.3 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ES^+): calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 169.1229; obtenido: 169.1235.

Aleno exocíclico 17.



La reacción del compuesto **4** (100 mg, 0.4 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **17** (65 mg, 92%, aceite incoloro). Los datos espectroscópicos y de masas coinciden con los recogidos en bibliografía.⁷³

Aleno exocíclico 18.



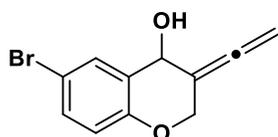
La reacción del compuesto **5** (100 mg, 0.35 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **17** (91 mg, 92 %, aceite incoloro). IR (film): ν = 2956, 1962, 1479, 1226, 1037, 838, 723 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.20–7.13 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.98–4.97 (m, 2H), 4.78 (dt, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 11.4, 0.9 Hz, 1H), 0.24 (s, 9H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 204.5 (C), 152.7 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 126.0 (C), 125.4 (C), 118.4 (CH), 96.8 (C), 77.5 (CH_2), 66.0 (CH), 64.5 (CH_2), 0.3 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.0759; obtenido: 281.0703

⁷³ H. Y. Kang, Y. T. Kim, Y. K. Yu, J. H. Cha, Y. S. Cho, H. Y. Koh, *Synlett*, **2004**, 45.

Aleno exocíclico 19.

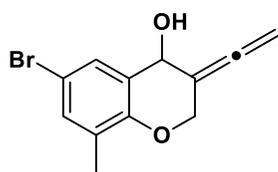


La reacción del compuesto **6** (100 mg, 0.31 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **19** (95 mg, 96 %, aceite incoloro). IR (film): $\nu = 2956, 1962, 1476, 1224, 998, 843, 815, 613 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33\text{--}7.27$ (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.97–4.96 (m, 2H), 4.77 (dt, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 11.4, 0.9$ Hz, 1H), 0.24 (s, 9 H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 204.5$ (C), 153.2 (C), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 126.7 (C), 118.8 (CH), 112.6 (C), 96.9 (C), 77.4 (CH_2), 66.1 (CH), 64.5 (CH_2), 0.2 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.0254; obtenido: 325.0224.



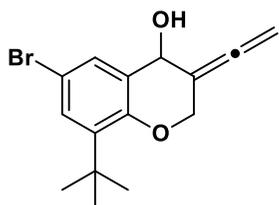
La reacción del compuesto **19** (65 mg, 0.2 mmol) siguiendo el procedimiento general **G** permitió la obtención del compuesto **19a** (43 mg, 85 %, aceite incoloro). IR (film): $\nu = 3358, 2921, 1961, 1478, 1001, 750 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.07 (dd, $J = 4.2, 2.0$ Hz, 2H), 4.78 (dd, $J = 11.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.68–4.63 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 204.00$ (C), 153.30 (C), 132.45 (CH), 131.53 (CH), 126.07 (C), 118.84 (CH), 113.03 (C), 97.33 (C), 78.88 (CH_2), 64.91 (CH_2), 64.85 (CH) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.9859; obtenido: 252.9849.

Aleno exocíclico 20.



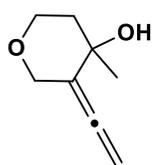
La reacción del compuesto **7** (175 mg, 0.5 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **20** (125 mg, 95%, aceite verde amarronado). IR (film): $\nu = 3230, 2922, 2005, 1731, 1646, 1251, 1193, 1097, 933, 843, 734, 591 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 5.05 (br s, 2H), 4.78 (dt, $J = 11.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.68 (dt, $J = 11.7, 1.4$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 203.9$ (C), 151.4 (C), 133.2 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (C), 125.2 (C), 112.4 (C), 97.2 (C), 78.9 (CH_2), 65.1 (CH), 64.8 (CH_2), 15.8 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ES⁻): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 264.9869; obtenido: 264.9868.

Aleno exocíclico 21.



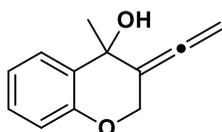
La reacción del compuesto **8** (100 mg, 0.26 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió obtener el compuesto **21** (68 mg, 84%, aceite verde amarronado). IR (film): $\nu = 3166, 2954, 1974, 1730, 1431, 1252, 1214, 1157, 1001, 871, 846, 733, 645, 519 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 5.06 (br s, 2H), 4.73 (dt, $J = 11.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.68 (dt, $J = 11.8, 1.8$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 203.6$ (C), 152.2 (C), 140.7 (C), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 126.8 (C), 113.2 (C), 97.7 (C), 79.3 (CH_2), 65.2 (CH), 64.4 (CH_2), 35.01 (C), 29.5 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ES^-): calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrO}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 307.0339; obtenido: 307.0344.

Aleno exocíclico 22.

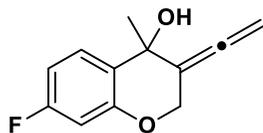


La reacción del compuesto **9** (100 mg, 0.68 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **22** (90 mg, 94%, aceite incoloro). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.93$ (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 11.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (dt, $J = 12.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), $3.97\text{--}3.90$ (m, 1H), 3.79 (dt, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 1H), $1.86\text{--}1.73$ (m, 2H), 1.42 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 201.6$ (C), 104.3 (C), 78.4 (CH_2), 67.9 (C), 66.9 (CH_2), 64.7 (CH_2), 40.1 (CH_2), 27.98 (CH_3) ppm. HRMS (ES): calcd. para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 141.0916; obtenido: 141.0922.

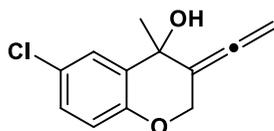
Aleno exocíclico 23.



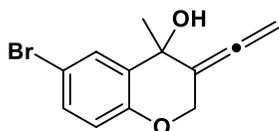
La reacción del compuesto **10** (45 mg, 0.17 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **23** (20 mg, 63%, aceite incoloro). IR (film): $\nu = 3431, 2927, 1961, 1484, 1219, 1006, 727 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 7.8, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.79 (dt, $J = 11.9, 1.9$ Hz, 2H), 1.76 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 202.8$ (C), 153.5 (C), 129.1 (CH), 128.9 (C), 126.5 (CH), 121.3 (CH), 117.0 (CH), 103.4 (C), 80.0 (CH_2), 77.2 (C), 65.9 (CH_2), 29.6 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 189.0910; obtenido: 189.0900.

Aleno exocíclico 24.

La reacción del compuesto **11** (100 mg, 0.35 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **24** (45 mg, 60%, aceite incoloro). IR (film): $\nu = 2852, 1597, 1259, 1021, 703 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (dd, $J = 8.8, 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.56 (dd, $J = 10.1, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.82–4.69 (m, 2H), 1.73 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.8$ (C), 164.5 (C), 161.2 (C), 127.8 (CH), 108.4 (CH), 103.7 (CH), 103.0 (C), 80.2 (CH_2), 67.1 (C), 66.1 (CH_2), 29.6 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.0743; obtenido: 207.0453.

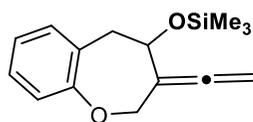
Aleno exocíclico 25.

La reacción del compuesto **12** (72 mg, 0.24 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **25** (31 mg, 57%, aceite incoloro). IR (film): $\nu = 3390, 2982, 1961, 1476, 1239, 1003, 806 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.7, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.13–5.11 (m, 2H), 4.77 (dt, $J = 12.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.71 (dt, $J = 12.0, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.73 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 202.7$ (C), 152.7 (C), 131.9 (CH), 131.0 (C), 129.2 (CH), 118.8 (CH), 113.1 (C), 103.0 (C), 80.3 (CH_2), 67.3 (C), 66.0 (CH_2), 29.7 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.0520; obtenido: 223.0510.

Aleno exocíclico 26.

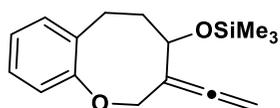
La reacción del compuesto **13** (100 mg, 0.29 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **26** (50 mg, 66%, aceite incoloro). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.13 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.77 (dt, $J = 12.0, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.71 (dt, $J = 12.0, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.73 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 202.7$ (C), 152.6 (C), 131.9 (CH), 130.9 (C), 129.3 (CH), 118.8 (CH), 113.3 (C), 102.8 (C), 80.4 (CH_2), 67.3 (C), 66.0 (CH_2), 29.7 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.0015; obtenido: 267.0013.

Aleno exocíclico 27.

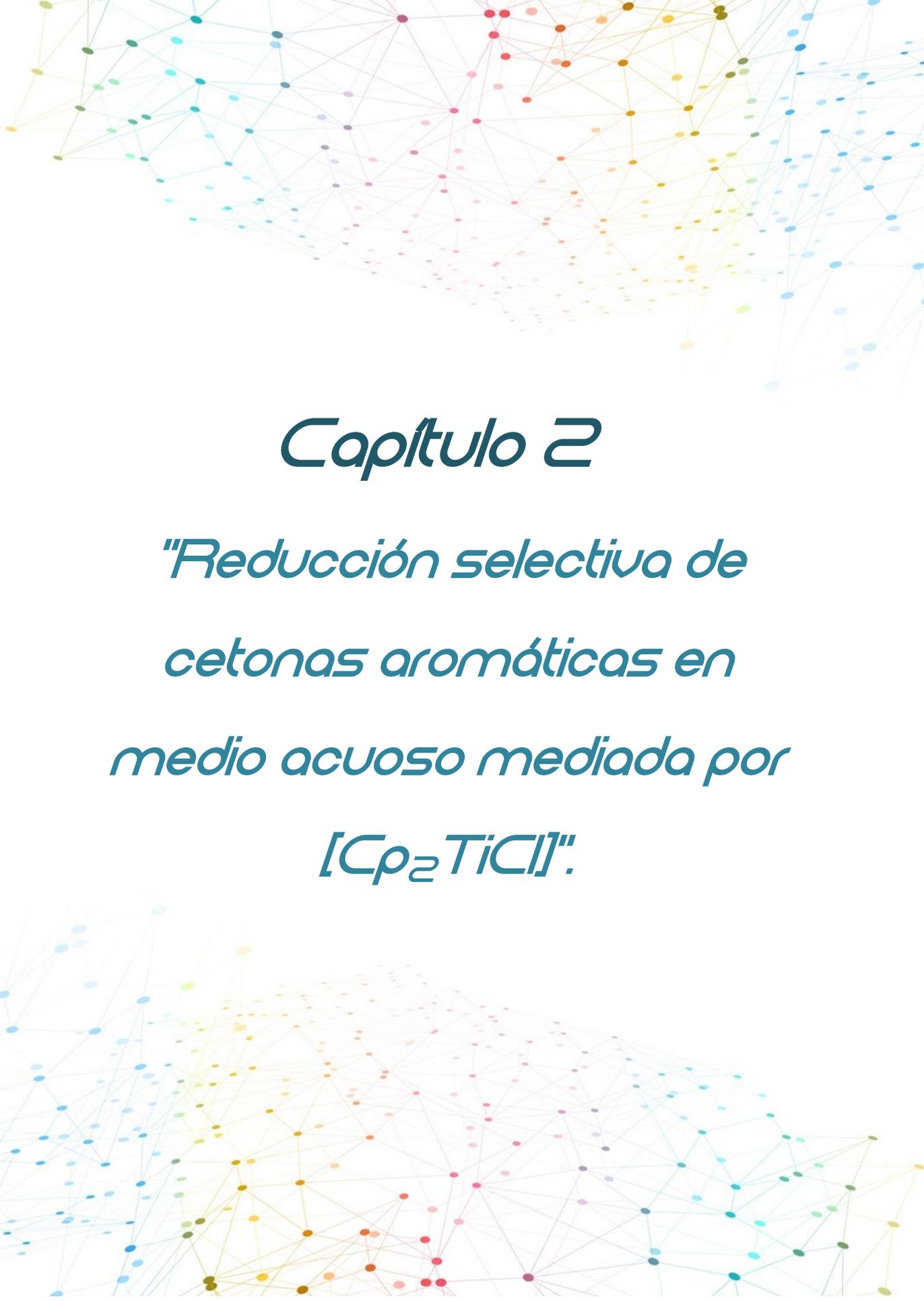


La reacción del compuesto **14** (40 mg, 0.18 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **27** (39 mg, 83%, aceite incoloro). IR (film): $\nu = 3065, 2923, 2857, 1958, 1489, 1226, 1044, 988 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23\text{--}6.98$ (m, 4H), 4.85 (m, 2H), 4.62 (dt, $J = 1.8, 12.3$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.45 (dt, $J = 0.9, 12.3$ Hz, 1H), 3.06 (m, 2H), 0.11 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 206.36$ (C), 159.32 (C), 131.78 (CH), 129.80 (C), 127.76 (CH), 123.51 (CH), 120.78 (CH), 104.57 (C), 77.15 (CH_2), 70.69 (CH_2), 69.41 (CH), 42.62 (CH_2), -0.10 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.1311; obtenido: 261.1320.

Aleno exocíclico 28.



La reacción del compuesto **15** (100 mg, 0.42 mmol) siguiendo el procedimiento general **F** permitió la obtención del compuesto **28** (110 mg, 95%, aceite incoloro). IR (film): $\nu = 2928, 2865, 1953, 1490, 1215, 1037, 984 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35\text{--}7.03$ (m, 4H), 4.64 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 0.14 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 206.93$ (C), 156.01 (C), 137.07 (C), 129.95 (CH), 127.64 (CH), 124.54 (CH), 121.78 (CH), 103.61 (C), 76.33 (CH_2), 74.92 (CH_2), 71.87 (CH), 40.30 (CH_2), 26.26 (CH_2), 0.05 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.1467; obtenido: 275.1475.



Capítulo 2

*"Reducción selectiva de
cetonas aromáticas en
medio acuoso mediada por
[Cp₂TiCl]"*

Estrechamente relacionado con lo anterior, Oltra *et al.* publicaron un procedimiento para llevar a cabo la reducción catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, mediante transferencia de átomos de hidrógeno del agua (HAT) a radicales libres originados en medio acuoso a partir de la apertura homolítica de epóxidos.⁷⁴ Este descubrimiento permitía probar que no era necesario el empleo de agentes donadores de átomos de hidrógeno tóxicos y muy costosos, como el 1,4-ciclohexadieno, para lograr con éxito la reducción de radicales.^{74a} Para explicar este proceso se propuso la existencia de $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{OH}_2)\text{Cl}]$, un aqua-complejo que actuaría como fuente donadora de átomos de hidrógeno. Este complejo presentaba una energía de disociación del enlace H-OH (BDE) de 49.4 kcal mol⁻¹, un valor considerablemente inferior si se comparaba con la energía de disociación del mismo enlace en el agua (aproximadamente unas 118 kcal mol⁻¹).^{74b,d} Este descenso, consecuencia de la coordinación con el titanio, favorecía la disociación homolítica del enlace O-H.

Todo esto, unido a los estudios llevados a cabo por Gansäuer *et al.*,⁷⁵ permitió una revisión parcial del mecanismo originalmente propuesto para la reducción de cetonas aromáticas.^{21b}

No obstante, y a pesar de las revisiones realizadas sobre este mecanismo, el papel de cada uno de los reactivos involucrados en este proceso aún no se había establecido con claridad.

Ante esta situación, nuestro grupo de investigación decidió realizar un estudio detallado que abordase el papel de cada uno de estos reactivos en la reducción de cetonas aromáticas, con objeto de ampliar los conocimientos sobre este proceso y poder llevar a cabo su optimización. Este estudio fue iniciado por el Dr. Juan Muñoz Bascón y los resultados obtenidos se encuentran recogidos formando parte de su Tesis Doctoral.⁷⁶ Teniendo en cuenta que en la presente Tesis Doctoral se continúa el estudio previamente iniciado por el Dr. Muñoz Bascón, a continuación se describen los resultados más importantes obtenidos en el mismo y que han servido como antecedentes y punto de partida del posterior trabajo desarrollado en la presente Tesis Doctoral.

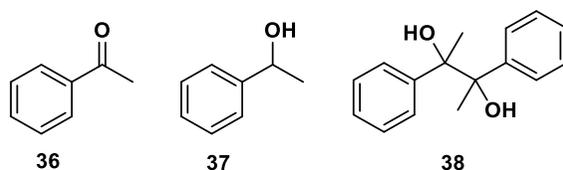
⁷⁴ a) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2566; b) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5522; c) M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12748; d) Energías de disociación de enlace: *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, (Ed: Y.-R. Lou), CRC Press LLC, Boca Raton, **2003**.

⁷⁵ A. Gansäuer, M. Behlendorf, A. Cangönül, C. Kube, J. M. Cuerva, J. Friedrich, M. van Gastel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3266.

⁷⁶ Este trabajo fue iniciado por el Dr. Juan Muñoz Bascón y los resultados relacionados con éste se encuentran descritos en el Capítulo 2 "Reducción de compuestos carbonílicos promovida/catalizada por $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]/\text{Mn}$. Estudio mecanístico" de su Tesis Doctoral titulada "Nuevas reacciones promovidas/catalizadas por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Aplicación a la síntesis de productos naturales de interés".

En la tabla 2 se encuentran recogidos los principales resultados experimentales obtenidos por el Dr. Muñoz Bascón, emplando la acetofenona **36** como sustrato modelo. Fueron empleadas cantidades estequiométricas de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ con objeto de evitar el uso del agente regenerador del catalizador y poder simplificar el estudio. No obstante, los resultados obtenidos eran extensibles con la misma validez a la versión catalítica del proceso.

Tabla 2. Compuestos y proporciones relativas obtenidas en los ensayos realizados sobre **36**.^a



Entrada	$[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (equiv.)	Mn (equiv.)	MnCl_2 (equiv.)	H_2O (equiv.)	36 (%)	37(%)	38(%)
1	-	8	-	100	100 ^b	-	-
2	-	8	2	100	100 ^b	-	-
3	1.1	8	-	100	60 ^b	40 ^b	-
4	2.2	8	-	100	24 ^b	76 ^b	-
5	3	8	-	100	4 ^c	94 ^c	-
6	$[\text{Cp}_2\text{TiCl}]^d$ 3 equiv.	-	-	100	100 ^b	-	-
7	3	1	-	100	100 ^b	-	-
8	3	2	-	100	100 ^b	-	-
9	3	4	-	100	15 ^b	85 ^b	-
10	3	8	-	-	-	-	98 ^c
11	3	8	-	50	31 ^b	52 ^b	17 ^b

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente durante 60 horas. ^b Las proporciones fueron determinadas mediante ¹H RMN. ^c Rendimiento de los productos puros aislados mediante cromatografía flash en columna (mezclas Hexano/AcOEt). ^d Una vez formada la especie activa $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, el exceso de Mn fue eliminado mediante filtración.

Como se puede apreciar en la tabla 2, los resultados experimentales se centraban en el estudio de los distintos reactivos involucrados en este proceso.

En las entradas 1-5, se abordó el papel de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ en la reducción de cetonas aromáticas. El primer ensayo (Entrada 1) consistió en el tratamiento de la acetofenona **36** con Mn y agua en ausencia de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, recuperándose **36** inalterado y probándose la importancia de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ en el proceso de reducción. En el segundo ensayo, **36** se trató con Mn, MnCl_2 y agua en ausencia de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ (Entrada 2), para evaluar si MnCl_2 , subproducto originado durante la formación de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ a partir de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (por cada equivalente de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ se obtenía $\frac{1}{2}$ equivalente de MnCl_2), tenía alguna influencia sobre este proceso.^{7b-c,77} No obstante, **36** volvió a recuperarse inalterado, volviendo a confirmar la importancia de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ en el proceso de reducción.

En los tres ensayos siguientes (Entradas 3-5), quedó demostrado que eran necesarios 3 equivalentes de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ para obtener el mejor rendimiento del alcohol **37** (94%) (Entrada 5).

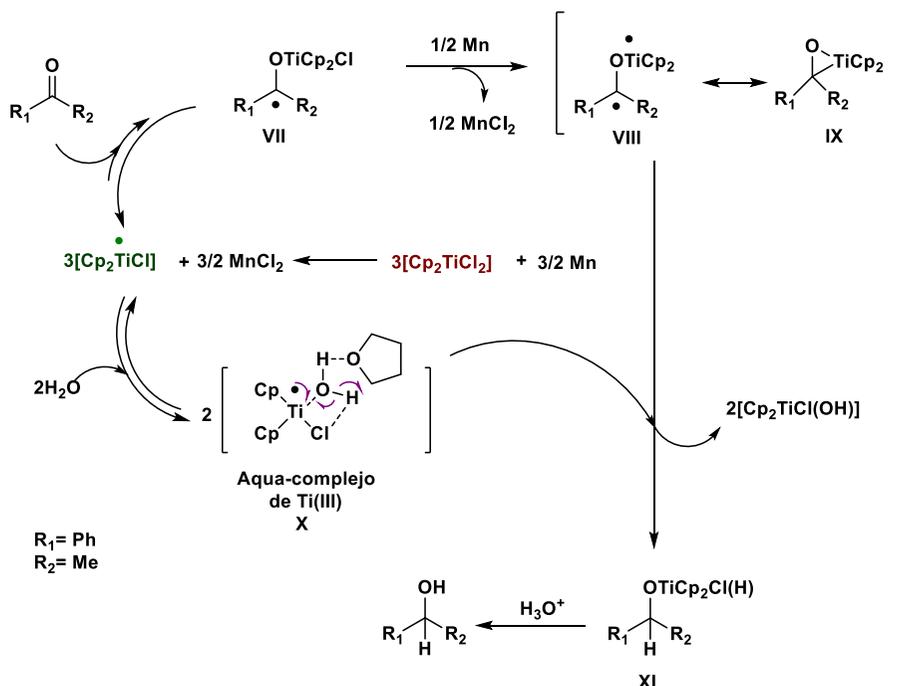
En las entradas 6-9, se encuentran recogidos los ensayos realizados para evaluar el papel del Mn en este proceso. En la entrada 6, tras la formación de la especie activa $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y bajo atmósfera inerte, se llevó a cabo una filtración con objeto de eliminar el Mn en exceso del medio de reacción y tras esto, se adicionó **36**, el cual se recuperó inalterado al final de la reacción. Este resultado indicaba que el Mn además de ser necesario para formar la especie activa $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ era también indispensable en la etapa en la que se producía la reducción de la cetona al correspondiente alcohol. Los ensayos recogidos en las entradas 7-9 sirvieron para determinar la cantidad mínima necesaria de Mn para lograr con éxito ambos procesos. En el ensayo recogido en la entrada 9, el empleo de 4 equivalentes de Mn permitió la obtención del alcohol **37** con un buen rendimiento del 85%. No obstante, el mejor rendimiento fue el obtenido cuanto se emplearon 8 equivalentes de Mn (Entrada 5).

En las entradas 10 y 11 de la tabla 2, se evaluó el papel del agua. En la entrada 10, se trató **36** con $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y Mn en ausencia de agua, obteniéndose el producto de pinacolización **38** con un rendimiento del 98%. El empleo de 50 equivalentes de agua (Entrada 11) permitió la obtención del

⁷⁷ A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359.

alcohol **37** con un moderado rendimiento del 52%, un valor considerablemente inferior al obtenido cuando se empleaban 100 equivalentes de agua (Entrada 5).

Todos los ensayos realizados por el Dr. Muñoz Bascón, permitieron establecer una propuesta mecanística preliminar que se ajustaba a las evidencias experimentales obtenidas (Esquema 10).



Esquema 10. Propuesta mecanística preliminar para la reducción de cetonas en medio acuoso mediada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.

Todo este trabajo experimental previamente desarrollado por nuestro grupo para la reducción de cetonas en medio acuoso mediada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, será el punto de partida del estudio que se desarrollará en el apartado de "Resultados y Discusión" de la presente Tesis Doctoral.

2. OBJETIVOS.

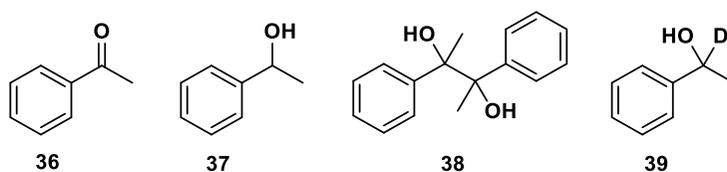
El objetivo del Capítulo 2 es completar el estudio previamente iniciado por nuestro grupo sobre la reducción de cetonas en medio acuoso mediada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, mediante la realización de pruebas de marcaje isotópico que permitan la obtención de evidencias concluyentes sobre el verdadero mecanismo de este proceso.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

A pesar de que los resultados experimentales obtenidos previamente por nuestro grupo, concretamente por el Dr. Muñoz Bascón, habían permitido clarificar el papel de los distintos reactivos involucrados en la reducción de cetonas, era indispensable la realización de experiencias de marcaje isotópico que ayudasen a establecer el verdadero mecanismo del proceso.

Al igual que en el trabajo previamente descrito, los ensayos que se recogen en la tabla 3 se han realizado empleando la acetofenona **36** como sustrato de partida y cantidades estequiométricas de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ para evitar el uso del sistema regenerador y simplificar el estudio.

Tabla 3. Compuestos y proporciones relativas obtenidas en los ensayos realizados sobre **36**.^a



Entrada	$[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (equiv.)	Mn (equiv.)	MnCl_2 (equiv.)	H_2O (equiv.)	36 (%)	37(%)	38(%)	39(%)
1	3	8	-	-	-	-	98 ^b	-
2	3	8	-	100	4 ^b	94 ^b	-	-
3	3	8	-	D_2O 100	12 ^c	-	-	88 ^c

^aTodas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 60 horas. ^bRendimiento de los productos puros aislados mediante cromatografía flash en columna (mezclas Hexano/AcOEt). ^cLas proporciones relativas se determinaron mediante ^1H RMM.

Tanto la entrada 1 como 2 son ensayos que ya se habían realizado previamente. No obstante, se repitieron para comprobar la reproducibilidad de los resultados y poder compararlos con los obtenidos tras el marcaje isotópico.

Como ocurrió en la entrada 10 de la tabla 2, la realización de este proceso en ausencia de agua proporcionó el producto de pinacolización **38** como único producto (Entrada 1). De igual forma (Tabla 2, Entrada 5), el empleo de 100 equivalentes de agua generó como resultado la aparición del alcohol **37** con un excelente rendimiento (Entrada 2).

La obtención del alcohol **37** y del producto de pinacolización **38**, con los mismos rendimientos, confirmó la reproducibilidad de los resultados previamente descritos y nos permitió abordar el marcaje isotópico.

En el último ensayo (Entrada 3), se realizó el marcaje isotópico empelando D₂O. El tratamiento de la acetofenona **36** con [Cp₂TiCl], Mn y D₂O (en lugar de H₂O) generó el alcohol deuterado **39** con rendimiento del 88% y un índice de incorporación de deuterio (DI) del 90%. La obtención del compuesto deuterado **39** en vez del **37** cuando se sustituía H₂O por D₂O nos proporcionó una información crucial para clarificar el mecanismo involucrado en la reducción de cetonas.

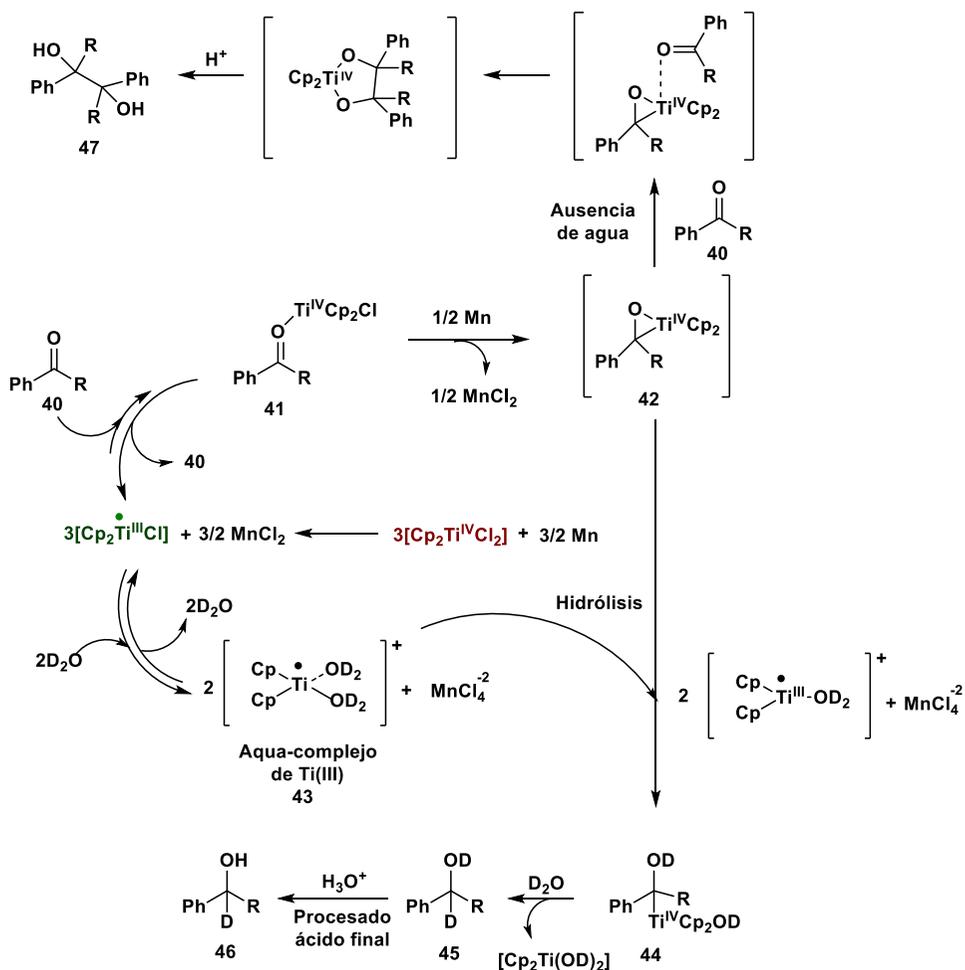
Gracias a la información suministrada por la tabla 3, en especial la proporcionada por el marcaje isotópico, pudimos comprobar que el mecanismo premilinar previamente descrito por el Dr. Muñoz Bascón en su Tesis Doctoral, se encontraba incompleto (Esquema 10). No obstante, tomando ese esquema como base y tras evaluar todos los resultados disponibles, tanto los previamente descritos como los obtenidos en la presente Tesis Doctoral, hemos podido realizar una nueva revisión del mecanismo que se ajusta de manera más precisa a todas las evidencias experimentales y en el que se aprecia, de forma mas precisa o clara, el papel que juegan cada uno de los reactivos involucrados en el proceso de reducción de cetonas. (Esquema 11).

Nuestra revisión del mecanismo comienza con la coordinación entre la especie activa [Cp₂Ti^{III}Cl] y la cetona **40**, provocando la formación del intermedio **41** en un proceso en equilibrio desplazado hacia **40** y [Cp₂Ti^{III}Cl]. A continuación, el Mn presente en el medio es capaz de reducir al Ti(IV) presente en **40** mediante la abstracción del átomo de cloro. El Ti(III) resultante se coordina con el carbono del carbonilo a través de un proceso irreversible que conduce a la formación del titanaoxirano **42**. Este tipo de metalaoxiranos es conocido. De hecho, tanto los zirconoaxiranos como titanaoxiranos estrechamente relacionados con **42** se han descrito previamente.⁷⁸

En ausencia de Mn, el titanaoxirano **42** no se forma y por tanto es imposible que se produzca la reducción o el acoplamiento pinacolínico de la cetona. Ese resultado es concordante con las pruebas descritas previamente.

⁷⁸ a) G. Erker, F. Rosenfeldt, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 224, 29; b) N. Peulecke, A. Ohff, A. Tillack, W. Baumann, R. Kempe, V. V. Burlakov, U. Rosenthal, *Organometallics*, **1996**, 15, 1340; c) L. Li, K. E. Kristian, A. Han, J. R. Norton, W. Sattler, *Organometallics*, **2012**, 31, 8218.

Una vez formado **42** y en ausencia de agua, una nueva molécula de **40** se coordina con **42** dando, a través de la formación de un titanadioxolano de cinco miembros,^{78c} el producto de acoplamiento pinacolínico **47**. Esto concuerda perfectamente con las evidencias experimentales obtenidas (Tabla 2, Entrada 10 y Tabla 3, Entrada 1).



Esquema 11. Mecanismo revisado para la reducción de cetonas en medio acuoso mediada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.

Si hay agua en el medio, se forma el aqua-complejo de Ti(III) **43** a partir de $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$.^{74b,75} Su formación se produce en dos pasos: en el primer lugar, se produce la coordinación de $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ con una molécula de agua (o D_2O) y seguidamente se produce el desplazamiento del átomo de cloro e incorporación de una segunda molécula de agua. Este aqua-complejo, posiblemente más

ácido que el agua sin complejar, provoca la hidrólisis de **42** dando lugar a la aparición del alquil-Ti^{IV} **44**, precursor del producto de reducción final **46**.

La formación del aqua-complejo **43** a partir de [Cp₂Ti^{III}Cl] y H₂O (o D₂O) es también un proceso en equilibrio y se favorece a medida que incrementamos la cantidad de H₂O (o D₂O).

Finalmente, la formación de los productos de reducción **37** y **39** depende del tipo de agua empleada en el medio. En el primer caso, tras la formación del titanaoxirano correspondiente (y empleando H₂O), el procesado ácido final permitirá la obtención del alcohol **37** (Tabla 2, Entrada 5 y Tabla 3, Entrada 2). Si se emplea D₂O, el procesado ácido final permite la obtención del alcohol deuterado **39**, caracterizado por la presencia de un átomo de deuterio unido directamente al carbono (Tabla 3, Entrada 3).

4. CONCLUSIONES.

Tomando como punto de partida el trabajo previamente descrito por el Dr. Muñoz Bascón, y gracias a la realización de experiencias de marcaje isotópico hemos podido conocer con más detalle el papel que juegan cada uno de los reactivos involucrados en este proceso. Además, esto nos ha permitido realizar una revisión de la propuesta mecanística anteriormente presentaba que se ajusta de manera más exacta a las evidencias experimentales obtenidas.

En resumen, todos los ensayos realizados (tanto los recogidos en la Tesis Doctoral del Dr. Muñoz Bascón como los desarrollados en la presente Tesis) nos han ayudado a entender con más detalle el mecanismo involucrado en la reducción de cetonas aromáticas catalizada por [Cp₂TiCl] en medio acuoso. Actualmente, se están llevando a cabo estudios de química computacional para verificar si este nuevo mecanismo es plausible desde el punto de vista termodinámico.

5. PARTE EXPERIMENTAL.

Tanto los matraces como los disolventes empleados en estas reacciones deben someterse a un proceso de desoxigenación previo. Este proceso se lleva a cabo mediante el paso y/o burbujeo de una corriente de argón durante unos 10-20 minutos. En caso de los matraces, es necesario intercalar un vacío de 1-2 minutos.

5.1 ENSAYOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA ACETOFENONA 36.⁷⁹

5.1.1 SÍNTESIS DEL ALCOHOL 37.

A un matraz que contiene $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (740 mg, 3 mmol) y Mn (440 mg, 8 mmol) bajo atmosfera inerte, se le adiciona THF (16 mL) desoxigenado y la mezcla resultante se agita. Una vez producido el cambio de color, debe pasar de una tonalidad marrón-rojiza oscura a verdosa, se añade la acetofenona **36** (120 mg, 1.0 mmol) y agua (1.8 mL, 100 mmol) disueltos en THF (10 mL). Completada la adición, la mezcla se agita durante 60 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se añade una disolución de HCl (2N) y Et_2O . La fase orgánica resultante se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se filtra, eliminándose el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose el compuesto **37** (115 mg, 94%).⁸⁰

5.1.2 SÍNTESIS DEL PRODUCTO DE PINACOLIZACIÓN 38.

A un matraz que contiene $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (740 mg, 3 mmol) y Mn (440 mg, 8 mmol) bajo atmosfera inerte, se le adiciona THF (16 mL) desoxigenado y la mezcla resultante se agita. Una vez producido el cambio de color a verde y formada la especie $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, se añade una disolución de acetofenona **36** (120 mg, 1.0 mmol) en THF (10 mL). Una vez completada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 60 horas. Transcurrido ese tiempo, se añade una disolución de HCl (2N), Et_2O y la fase orgánica resultante se lava con salmuera. Tras secarla con Na_2SO_4 y filtrarla, se elimina el disolvente empleando el rotavapor. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose el compuesto **38** (210.0 mg, 98%).⁸¹

5.1.3 SÍNTESIS DEL ALCOHOL DEUTERADO 39.

A un matraz que contiene $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (740 mg, 3 mmol) y Mn (440 mg, 8 mmol) bajo atmosfera inerte, se le adiciona THF (16 mL) desoxigenado y la mezcla resultante se agita. Una vez producido el cambio de color, debe pasar de marrón-rojiza oscura a verdosa, se añade la acetofenona **36** (120

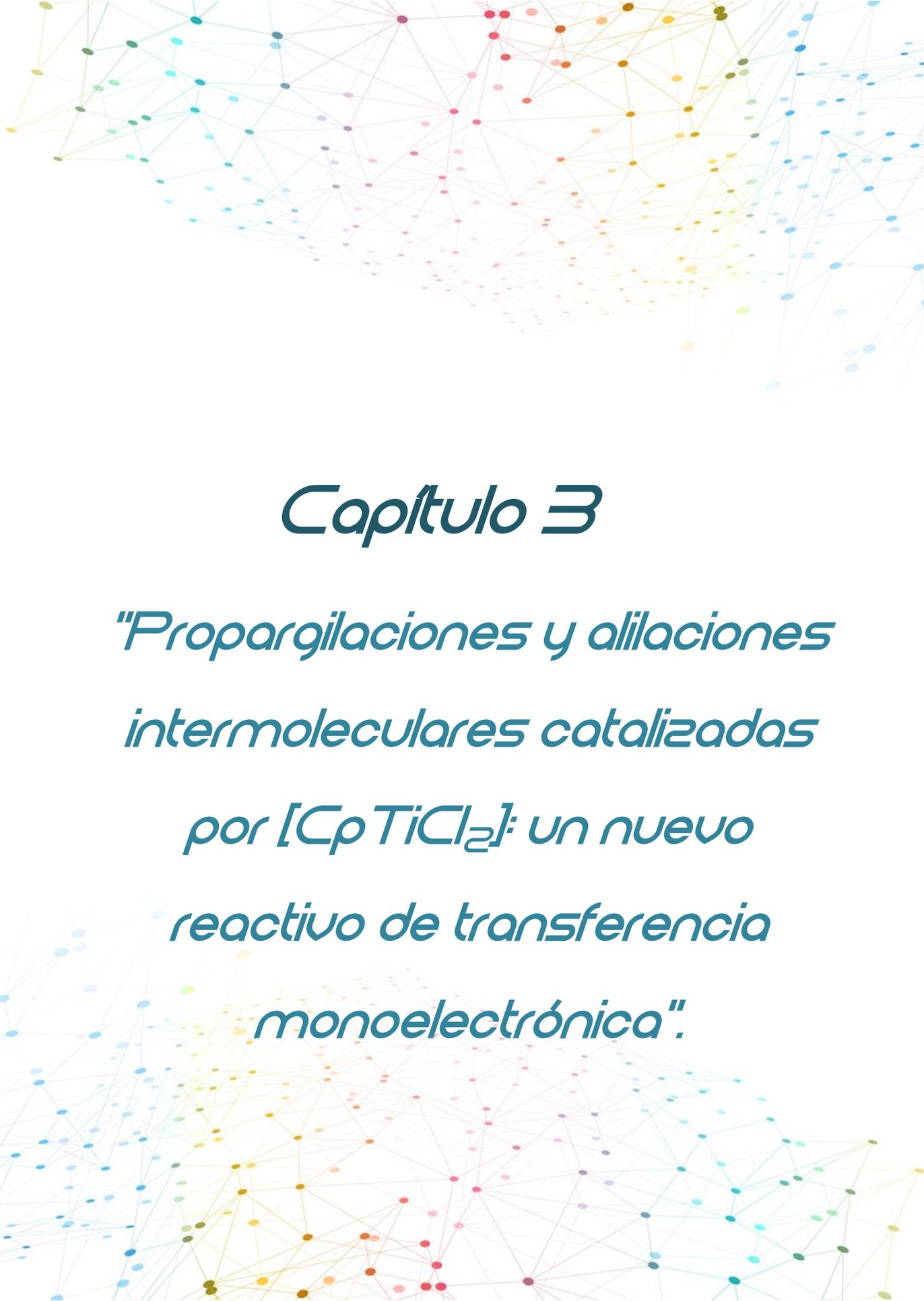
⁷⁹ Para la síntesis de este compuesto **37**, **38** y **39** se ha empleado el procedimiento (con las correspondientes modificaciones necesarias) descrito previamente por el Dr. Muñoz Bascón en el Capítulo 2 de sus Tesis Doctoral titulada ““Nuevas reacciones promovidas/catalizadas por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Aplicación a la síntesis de productos naturales de interés”.

⁸⁰ Los datos espectroscópicos del alcohol **37** coinciden con los descritos para el compuesto comercial.

⁸¹ Los datos espectroscópicos del producto de pinacolización **38** coinciden con los descritos para el compuesto comercial

mg, 1.0 mmol) y agua pesada o D₂O (1.9 mL, 100 mmol) disueltos en THF (10 mL). Completada la adición, la mezcla se agita durante 60 horas a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona una disolución de HCl (2N), Et₂O y la fase orgánica resultante se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. El compuesto **39** se obtuvo tras eliminar el disolvente a presión reducida con un rendimiento del 88%.⁸²

⁸² Los datos espectroscópicos del compuesto deuterado **39** coinciden con el compuesto comercial.



Capítulo 3

*"Propargilaciones y alilaciones
intermoleculares catalizadas
por $[CpTiCl_2]$: un nuevo
reactivo de transferencia
monoelectrónica".*

1. INTRODUCCIÓN: DICLORURO DE CICLOPENTADIENILTITANIO(III).

En los últimos años, los reactivos de transferencia monoeléctrica de esfera interna (SET) han demostrado ser herramientas muy valiosas en Síntesis Orgánica. Algunos ejemplos de este tipo son SmI_2 (Reactivo de Kagan)⁸³ o $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Este último, objeto de estudio de los Capítulos 1 y 2 de la presente Tesis Doctoral, ha demostrado ser capaz de promover y/o catalizar numerosas reacciones al combinar las ventajas de la química de radicales libres con la organometálica, proporcionando una elevada quimio- regio- y estereoselectividad en reacciones que se llevan a cabo bajo suaves condiciones de reacción compatibles con un gran número de grupos funcionales.⁸⁴

Sin embargo, desde su descubrimiento por Nugent y RajanBabu en 1988,⁸ aún no se ha descrito en bibliografía ningún proceso enantioselectivo promovido y/o catalizado por este complejo, que hasta la fecha solo ha sido capaz de generar productos aquirales o mezclas racémicas. Esta ausencia de enantioselectividad puede explicarse si tenemos en cuenta que $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ es un complejo con 15 electrones en la capa de valencia, con un electrón desapareado localizado sobre el átomo de titanio. Debido a esto, solo dispone de una vacante de coordinación libre indispensable para coordinarse con el sustrato antes de que se produzca la transferencia electrónica de esfera interna característica de este complejo. Al no disponer de más vacantes libres, este complejo encuentra muchas limitaciones a la hora de coordinarse con ligandos bidentados quirales para dar procesos de catálisis asimétrica.

Además de la enantioselectividad, $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ presenta algunas limitaciones derivadas de los altos requerimientos del metal reductor requerido (generalmente 8 equivalentes de Mn) para ser generado a partir del reactivo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$. También suele ser necesario el empleo de proporciones generalmente altas de los reactivos que forman los sistemas regeneradores de este catalizador.^{12,13}

Por todo ello, a pesar de que se ha probado ampliamente su valía en Síntesis Orgánica, el desarrollo de nuevos catalizadores de titanio que superen estas limitaciones sería muy deseable.

⁸³ a) D. P. Curran, T. L. Fewig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *Synlett*, **1992**, 943; b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307; c) R. S. Miller, J. M. Sealy, M. Shabangi, M. L. Kuhlman, J. R. Fuchs, R. A. Flowers, *II. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7718; d) H. B. Kagan, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10351.

⁸⁴ Para más información consultar la Introducción del Capítulo 1, pag. 43.

El dicloruro de ciclopentadieniltitanio(III), $[\text{CpTiCl}_2]$, es un nuevo reactivo de transferencia monoeléctrica de esfera interna. Se obtiene *in situ* por simple agitación del reactivo comercial tricloruro de ciclopentadieniltitanio(IV), $[\text{CpTiCl}_3]$, con Mn en polvo (Esquema 12).



Esquema 12. Preparación de la especie activa $[\text{CpTiCl}_2]$.

La presencia de un átomo de cloro en lugar de un anillo de ciclopentadienilo no sólo confiere al $[\text{CpTiCl}_2]$ un mayor carácter como ácido de Lewis, sino que también supone un descenso en el tamaño de este complejo si se compara con su análogo, $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, pudiendo suponer ambos aspectos una mejora en su capacidad para coordinarse (Figura 7).

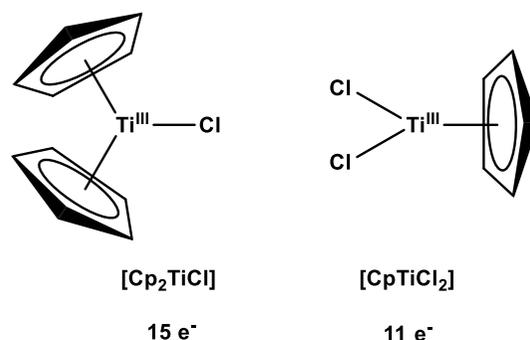


Figura 7. Estructura y electrones de la capa de valencia de las especies activas $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y $[\text{CpTiCl}_2]$.

La configuración electrónica también se ve afectada por este intercambio de grupos funcionales. $[\text{CpTiCl}_2]$ presenta 11 electrones en su capa de valencia, con un electrón *d* desapareado localizado sobre el átomo de titanio. A diferencia de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, este complejo presenta 3 vacantes de coordinación disponibles, de las que únicamente emplea una para coordinarse con el sustrato. Desde un punto de vista teórico, esas dos vacantes libres podrían ser empleadas para coordinarse con ligandos bidentados quirales tipo BOX, BINAP u otros, abriendo una vía muy interesante y novedosa para el desarrollo de nuevos complejos quirales de titanoceno(III), de estructura no definida, capaces de catalizar reacciones enantioselectivas con gran eficacia.

Con respecto a las aplicaciones de $[\text{CpTiCl}_2]$ previamente descritas, podemos destacar la desprotección de alil- y propargilcarbamatos a aminas,⁸⁵ monofluoración de β -cetoésteres,⁸⁶ acoplamientos cruzados de fluoruros de arilo con reactivos de Grignard,⁸⁷ cicloadiciones [3+2] de cetonas ciclopropílicas y alquenos⁸⁸ o cicloadiciones intramoleculares e intermoleculares [2+2+2] de alquinos⁸⁹ entre otros.⁹⁰

Más recientemente, $[\text{Cp}^*\text{TiCl}_2]$ (Cp^* : anillo de ciclopentadienilo metilado) también ha mostrado su utilidad para catalizar cicloadiciones [3+2] de N-acilaziridinas y alquenos.⁹¹

Durante este Capítulo y el siguiente (Capítulo 4) abordaremos el estudio de este catalizador y su potencial aplicación en Síntesis Orgánica.

2. OBJETIVOS.

Teniendo en cuenta las limitaciones del $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, los objetivos del Capítulo 3 de la presente Tesis Doctoral se centrarán en optimizar el comportamiento catalítico y en la determinación de la configuración electrónica del nuevo complejo de titanoceno(III), $[\text{CpTiCl}_2]$.

En este sentido, se llevará a cabo una optimización de las proporciones de Mn y de $[\text{CpTiCl}_2]$ requeridas, junto con el desarrollo de un nuevo agente regenerador, para mantener un ciclo catalítico eficiente con este nuevo complejo de titanoceno(III).

Una vez completada esta parte, se aplicará a reacciones de propargilación y alilación entre cetonas y alquinos o alquenos.

⁸⁵ S. Madhavan, H. Takagi, S. Fukuda, S. Okamoto, *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 2074.

⁸⁶ D. P. Huber, K. Stanek, A. Togni, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 658.

⁸⁷ H. Guo, F. Kong, K. Kanno, J. He, K. Nakajima, T. Takahashi, *Organometallics*, **2006**, 25, 2045.

⁸⁸ W. Hao, J. H. Harenberg, X. Wu, S. N. MacMillan, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3514.

⁸⁹ S. Okamoto, T. Yamada, Y. Tanabe, M. Sakai, *Organometallics*, **2018**, 37, 4431.

⁹⁰ a) F. Weber, F. Becker, M. Keller, H. Hillebrecht, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7892; b) S. Kohrt, G. Kehr, C. Daniliuc, R. S. Rojas, B. Rieger, C. Troll, G. Erker, *Organometallics*, **2016**, 35, 2689.

⁹¹ W. Hao, X. Wu, J. Z. Sun, J. Siu, S. N. MacMillan, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 12141.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1 ESTUDIO DE LA CONFIGURACIÓN ELECTRÓNICA DE $[\text{CpTiCl}_2]$ MEDIANTE EPR.⁹²

La configuración electrónica de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ aún no ha sido determinada a día de hoy. En este escenario, decidimos llevar a cabo el estudio de la configuración electrónica de $[\text{CpTiCl}_2]$. EPR (*Electron Paramagnetic Resonance*) fue la técnica seleccionada para llevar a cabo la determinación de la configuración electrónica de $[\text{CpTiCl}_2]$ debido a que está enfocada en el estudio de moléculas con electrones desapareados. En líneas generales, los conceptos básicos de EPR son muy similares a los de Resonancia Magnética Nuclear, siendo los espines electrónicos los excitados en vez de los espines de los núcleos atómicos, lo que la hace especialmente atractiva y útil para estudiar radicales orgánicos libres o complejos metálicos, como por ejemplo la especie activa $[\text{CpTiCl}_2]$.

$[\text{CpTi}^{\text{III}}\text{Cl}_2]$ fue generado *in situ* y bajo atmósfera inerte a partir del reactivo comercial, $[\text{CpTi}^{\text{IV}}\text{Cl}_3]$, con Mn en polvo empleando como disolvente THF totalmente anhidro y desoxigenado. En primer lugar se realizó el espectro de EPR a temperatura ambiente de una disolución diluida de $[\text{CpTiCl}_2]$ en THF (Figura 8). Este espectro mostró el patrón esperado para los iones de Ti^{+3} aislados magnéticamente, incluyendo la estructura hiperfina resultante de la interacción del electrón desapareado con los núcleos de ^{47}Ti y ^{49}Ti , con abundancias relativas del 7.44% y 5.41% respectivamente. Esto da lugar a seis señales para el isótopo de ^{47}Ti ($I=5/2$) y a ocho para el ^{49}Ti ($I=7/2$). Las dos constantes de acoplamiento son iguales (dentro del error experimental) con un valor de $A_{\text{Ti}}=25$ MHz, lo que hace que las seis señales originadas por el ^{47}Ti coincidan con las seis señales centrales debidas al ^{49}Ti , quedando en la parte exterior las dos señales adicionales debidas a este último isótopo. El isótopo mayoritario del titanio, ^{48}Ti , tiene $I=0$, al igual que ^{46}Ti y ^{50}Ti y los tres juntos originan la única señal intensa en el centro del espectro de la que se obtiene un valor de $g_{\text{iso}}=1.994$.

⁹² Este apartado se hizo en colaboración con el Prof. Luis Lezama del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad del País Vasco/EHU.

El espectro de la disolución congelada de $[\text{CpTiCl}_2]/\text{THF}$ a 150 K exhibe una señal que corresponde a una especie con simetría axial (Figura 9). Los valores observados $g_{\parallel}=1.997$ y $g_{\perp}=1.992$ (determinados con precisión mediante simulación teórica de los espectros)⁹³ son típicos de sistemas d^1 con el electrón desapareado localizado principalmente en el orbital d_z^2 .⁹⁴ La estructura hiperfina no está resuelta por lo que no se puede determinar la anisotropía de la constante de acoplamiento.

Los parámetros de espín g y A son similares a los observados en otros compuestos de titanio(III).⁹⁵

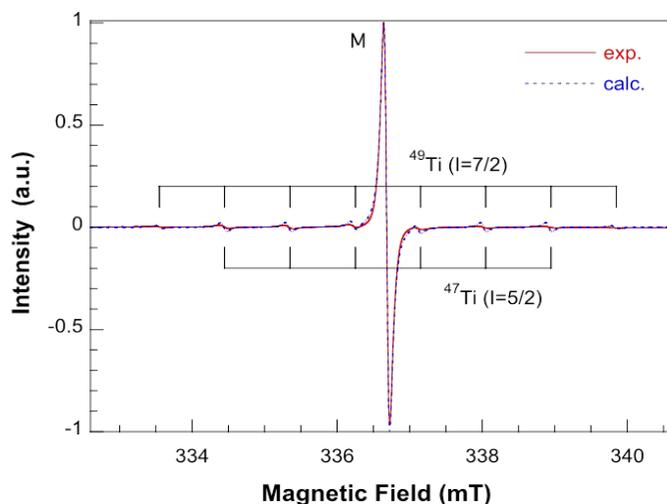


Figura 8. Espectros CW-EPR de una disolución de $[\text{CpTiCl}_2]/\text{THF}$ a temperatura ambiente. Espectro experimental (línea continua) y espectro simulado por ordenador (línea discontinua).

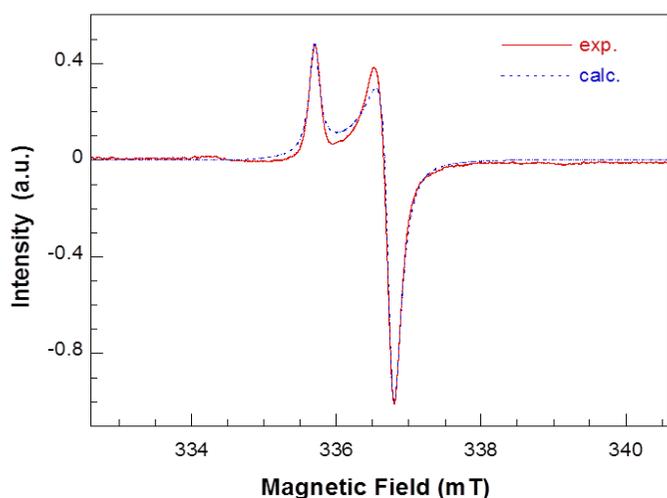


Figura 9. Espectros CW-EPR de una disolución congelada de $[\text{CpTiCl}_2]/\text{THF}$ a 150 K. Espectro experimental (línea continua) y espectro simulado por ordenador (línea discontinua).

⁹³ Simulación llevada a cabo con el programa WINEPR-Simfonia, versión 1.5, Bruker Analytische Messtechnik GmbH.

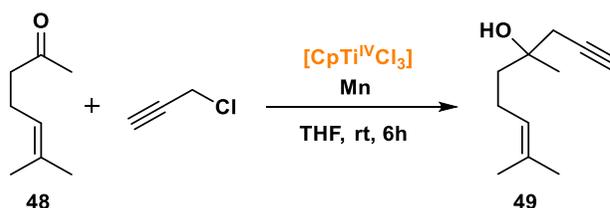
⁹⁴ G. Labauze, J. B. Raynor, E. Samuel, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 2425.

⁹⁵ a) S. Van Doorslaer, J. J. Shane, S. Stoll, A. Schweiger, M. Kranenburg, R. J. Meier, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 185; b) E. Morra, S. Maurelli, M. Chiesa, S. Van Doorslaer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17, 20853.

3.2 REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y ALILACIÓN CATALIZADAS POR $[\text{CpTiCl}_2]$.

Una vez confirmada la configuración electrónica de $[\text{CpTiCl}_2]$, consideramos inicialmente usar cantidades estequiométricas de este complejo para probar su utilidad en Síntesis Orgánica. Para este propósito, elegimos el acoplamiento de la cetona **48** con cloruro de propargilo como reacción modelo. $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ precisaba generalmente 8 equivalentes del metal reductor para ser generado a partir del reactivo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$. En base a esto, centramos nuestros primeros ensayos en determinar la proporción mínima Mn requerida para generar de forma efectiva la especie activa $[\text{CpTiCl}_2]$ a partir la comercial $[\text{CpTiCl}_3]$. Los resultados de este estudio se encuentran resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Optimización de las condiciones de reacción: proporción mínima requerida de Mn.^a



Entrada	$[\text{CpTiCl}_3]$ (equiv.)	Mn (equiv.)	Rendimiento (%) ^b
1	1	8	95
2	1	4	92
3	1	2	94
4	1	1.5	70
5	1	1	62

^a Reacciones realizadas bajo atmósfera inerte, a temperatura ambiente durante 6 horas, empleando THF como disolvente y 2 equiv. de cloruro de propargilo. ^b Rendimiento determinado mediante $^1\text{H RMN}$.

Si se comparan los resultados de las entradas 1-3, el empleo de sólo 2 equivalentes de Mn no supone una variación significativa en rendimiento obtenido del alcohol homopropargílico **49**, evidencia clara de que no es preciso usar una excesiva cantidad de Mn para formar la especie

activa [CpTiCl₂] a partir de [CpTiCl₃] de forma efectiva. No obstante, el empleo de cantidades inferiores de Mn (1.5 equivalentes o menos, Entradas 4-5) si tuvieron un efecto negativo en el rendimiento del proceso. En cualquier caso, el Mn que no reacciona puede recuperarse al final del proceso mediante simple filtración y utilizarse de nuevo.

Tras llevar a cabo la optimización de la proporción de Mn, consideramos que [CpTiCl₂] podría usarse no sólo como reactivo estequiométrico sino también, y más importante, como catalizador. Para este propósito era necesario encontrar un sistema regenerador de titanoceno(III) que permitiera emplear [CpTiCl₂] en cantidades catalíticas. En la Tabla 5 se encuentran recogidas todas las opciones que ensayamos como posibles sistemas regeneradores y sus resultados.

Tabla 5. Porcentajes relativos del sustrato **48** y del producto **49** obtenidos usando [CpTiCl₂] y diferentes sistemas regeneradores de titanoceno.^a

Entrada	SRT (equiv.) ^b	48 (%) ^c	49 (%) ^c
1	2,4,6-colidina (7) /Me ₃ SiCl (4)	80	20
2	2,4,6-colidina (7) /Me ₃ SiBr (4)	75	25
3	Et ₃ N·HCl (2) /Me ₃ SiCl (3)	70	30
4	Me ₂ NH·HCl (2) /Me ₃ SiCl (3)	100	0
5	Me ₃ SiBr (3)	4	96

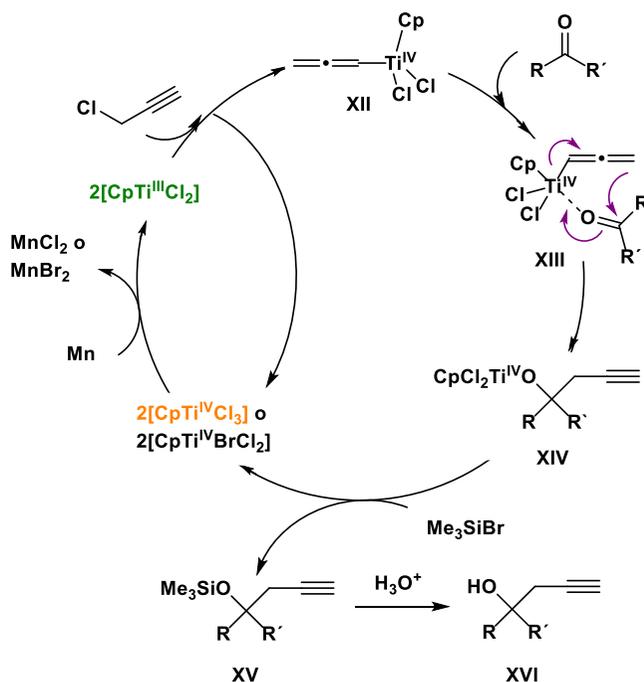
^a Todas las reacciones fueron llevadas cabo bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 6 horas, empleando THF como disolvente, 2 equiv. de cloruro de propargilo, 0.2 equiv. (20 mol%) del reactivo comercial [CpTiCl₃] y 2 equiv. de Mn. ^b TRS: sistema regenerador de titanoceno. ^c Rendimiento determinado mediante ¹H RMN.

Inesperadamente, la combinación 2,4,6-colidina y Me₃SiCl, que tan buenos resultados daba con [Cp₂TiCl],^{13,24} apenas proporcionaba un 20% del producto **49** (Tabla 5, Entrada 1), lo cual sugiere diferencias entre el comportamiento químico de ambos catalizadores. Una modificación de esta combinación (Entrada 2) apenas supuso una leve mejoría en el rendimiento. El potencial sistema regenerador recogido en la entrada 3,⁹⁶ no fue capaz de proporcionar rendimientos superiores al 30% y en el caso de la entrada 4, únicamente se recuperó el sustrato de partida, lo que sugiere que de alguna manera esta combinación impedía el correcto funcionamiento del

⁹⁶ J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8661.

catalizador. Finalmente, y afortunadamente, el empleo de Me_3SiBr (Entrada 5), no descrito previamente como agente regenerador de titanoceno(III), proporcionó con un excelente rendimiento del 96% el alcohol homopropargílico deseado.

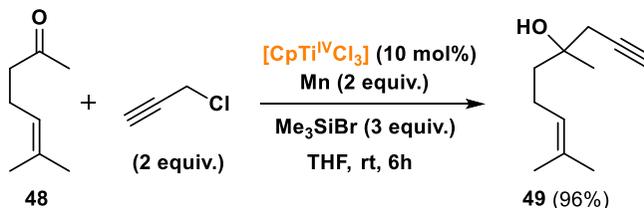
Una vez confirmada la posibilidad de usar $[\text{CpTiCl}_2]$ como catalizador, el siguiente paso fue reducir lo máximo posible las cantidades requeridas de este complejo. Ensayamos 0.15 y 0.1 equivalentes y se observó que con sólo 0.1 equivalentes las reacciones proporcionaban los mismos rendimientos que cuando se empleaban 0.2 equivalentes (proporción habitual de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$). Por tanto, tras estos ensayos se logró una disminución sustancial de la cantidad requerida de catalizador. Cabe mencionar que el proceso se llevó a cabo a temperatura ambiente y bajo condiciones de reacción suaves compatibles con el doble enlace trisustituido relativamente reactivo presente en **48**. Además, cuando se repitió en ausencia de $[\text{CpTiCl}_2]$, se recuperó el sustrato de partida inalterado, confirmando el papel de $[\text{CpTiCl}_2]$ como catalizador del proceso. Finalmente, en ausencia de Me_3SiBr únicamente se obtuvo un 10% de rendimiento, confirmando el papel del Me_3SiBr como agente regenerador del catalizador. Todos los resultados obtenidos en los ensayos anteriores sugieren el hipotético ciclo catalítico descrito en el esquema 13.



Esquema 13. Ciclo catalítico hipotético para el acoplamiento entre cetonas y alquinos catalizado por $[\text{CpTiCl}_2]$.

El reactivo comercial $[\text{CpTi}^{\text{IV}}\text{Cl}_3]$ es reducido *in situ* a la especie activa $[\text{CpTi}^{\text{III}}\text{Cl}_2]$ por simple agitación con Mn en polvo. Una vez formada especie la activa $[\text{CpTi}^{\text{III}}\text{Cl}_2]$, ésta es capaz de abstraer un átomo de cloro del cloruro de propargilo formando el alenil- Ti^{IV} (**XII**). Este intermedio se coordina con la cetona originando **XIII** que, a través de un reordenamiento electrónico, genera el alcoxi- Ti^{IV} (**XIV**). Por último, el Me_3SiBr regenera el catalizador y el derivado sililado **XV** que, tras someterse a un procesado ácido final, proporciona el deseado alcohol homopropargílico **XVI**.

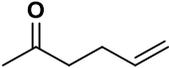
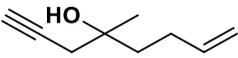
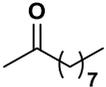
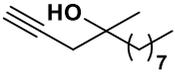
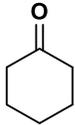
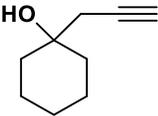
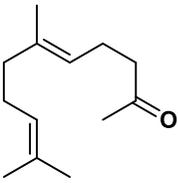
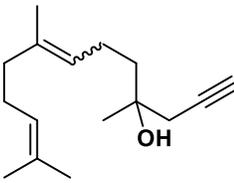
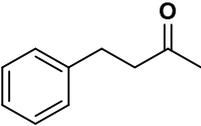
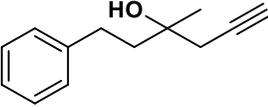
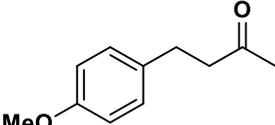
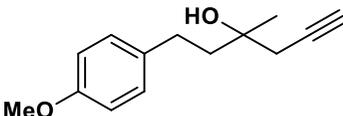
Optimizado el proceso y con un ciclo catalítico que explicaba el funcionamiento del catalizador, el siguiente paso fue ensayar esta reacción sobre una batería de cetonas. Bajo las condiciones experimentales descritas en el esquema 14, $[\text{CpTiCl}_2]$ catalizó las propargilaciones tipo Barbier de las cetonas **50-58** proporcionando los correspondientes alcoholes homopropargílicos terciarios **59-66** con unos rendimientos del 63% al 96% (Tabla 6, Entradas 1-8) y la γ -lactona **67** (62%) (Tabla 6, Entrada 9).



Esquema 14. Propargilación catalizada por $[\text{CpTiCl}_2]$ de la cetona **48**.

Como se puede apreciar en la tabla 6, $[\text{CpTiCl}_2]$ fue capaz de promover reacciones de propargilación de cetonas a temperatura ambiente y bajo condiciones suaves de reacción compatibles con alquenos, derivados aromáticos, cloruros de alquilo y ésteres. Es destacable el resultado obtenido en la entrada 9, la γ -lactona **67**, posiblemente formada por la lactonización del correspondiente precursor, el alcohol homopropargílico. Por último, hay que indicar que los rendimientos de estos alcoholes disminuyen significativamente cuando se emplea bromuro de propargilo en vez del cloruro de propargilo como agente propargilante.

Tabla 6. Propargilaciones tipo Barbier de las cetonas 50-58 catalizadas por [CpTiCl₂].^a

Entrada	Sustrato	Producto	t(h) ^b	Rdto. (%) ^c
1	 50	 59	2	82
2	 51	 60	2	63
3	 52	 61	2	79
4	 53	 62	6	77
5	 54	 63	8	80
6	 55	 64	8	96

Entrada	Sustrato	Producto	t(h) ^b	Rdto. (%) ^b
7			2	74
8			4	83
9			2	62

^a Todas las reacciones fueron llevadas cabo bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, empleando THF como disolvente, 0.1 equiv. (10 mol%) del reactivo comercial [CpTiCl₂], 2 equiv. de cloruro de propargilo, 2 equiv. de Mn y 3 equiv. de Me₃SiBr. ^b t: tiempo de reacción en horas. ^c Rendimiento determinado mediante ¹H RMN.

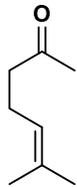
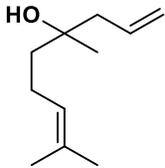
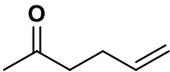
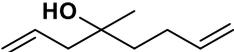
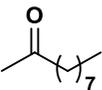
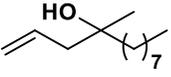
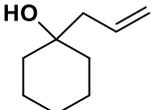
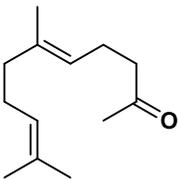
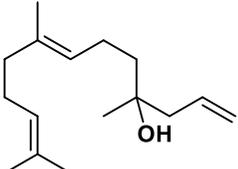
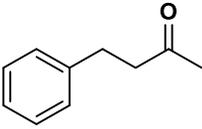
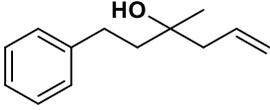
Los buenos rendimientos obtenidos en las reacciones de propargilación nos llevaron a extender esta metodología a reacciones de alilación intermolecular, siguiendo las condiciones experimentales descritas en el esquema 15.

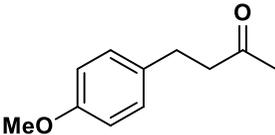
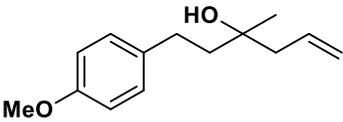
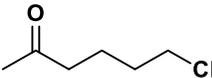
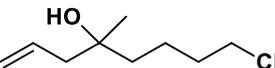
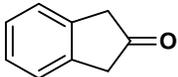
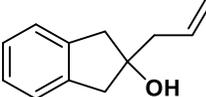
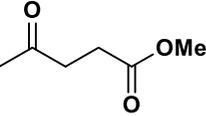
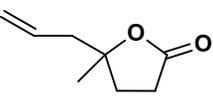


Esquema 15. Alilación catalizada por [CpTiCl₂] de la cetonas 48, 50-58.

Los acoplamientos entre el cloruro de alilo y las cetonas **48**, **50-57** catalizados por [CpTiCl₂] proporcionaron los alcoholes homoalílicos terciarios **68-76** con unos rendimientos comprendidos entre el 75% y 96% (Tabla 7, Entradas 1-9). La reacción entre la cetona **58** y el cloruro de alilo generó, con buen rendimiento del 80%, la γ -lactona **77** (Tabla 7, Entrada 10). La formación de este último compuesto se debe posiblemente a la ciclación catalizada por [CpTiCl₂] del correspondiente precursor, el alcohol homoalílico.

Tabla 7. Alilaciones tipo Barbier de las cetonas 48, 50-58 catalizadas por $[\text{Cp}^*\text{TiCl}_2]^a$

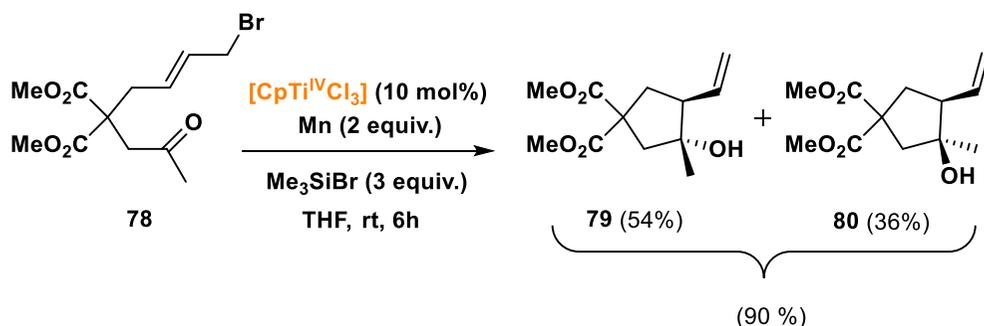
Entrada	Sustrato	Producto	t(h) ^b	Rdto. (%) ^c
1	 48	 68	2	92
2	 50	 69	3	91
3	 51	 70	2	82
4	 52	 71	3	83
5	 53	 72	2	85
6	 54	 73	2	84

Entrada	Sustrato	Producto	t(h) ^b	Rdto. (%) ^b
7			2	96
8			2	91
9			5	75
10			4	80

^a Todas las reacciones fueron llevadas cabo bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, empleando THF como disolvente, 0.1 equiv. (10 mol%) del reactivo comercial [CpTiCl₃], 2 equiv. de cloruro de alilo, 2 equiv. de Mn y 3 equiv. de Me₃SiBr. ^b t: tiempo de reacción en horas. ^c Rendimiento determinado mediante ¹H RMN.

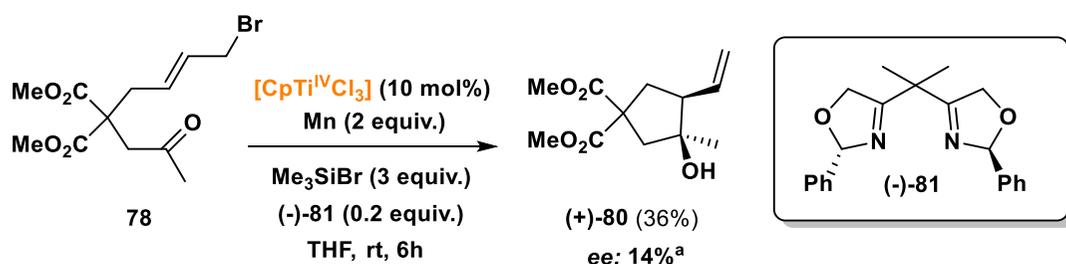
Al igual que en las propargilaciones, el uso del bromuro de alilo provocó un descenso en los rendimientos de los productos deseados.

Una vez confirmamos la utilidad de [CpTiCl₂] como catalizador en reacciones intermoleculares, decidimos ensayar reacciones intramoleculares (ciclaciones). Para llevar a cabo esta tarea, seleccionamos la cetona **78** como sustrato modelo y bajo las condiciones de reacción descritas en el esquema 16 obtuvimos una mezcla (3:2) de los diastereoisómeros **79** y **80** con un rendimiento global del 90%. La estereoquímica relativa de ambos isómeros fue determinada con la ayuda de experimentos NOE.



Esquema 16. Alilación intramolecular (ciclación) catalizada por $[CpTiCl_2]$ de la cetona 78.

Tras el éxito de este ensayo y teniendo en cuenta que este complejo tienen dos vacantes de coordinación libres (sin contar la que usa para coordinarse con el sustrato) decidimos probar la versión enantioselectiva de esta ciclación catalizada por $[CpTiCl_2]$ empleando el ligando bidentado quiral BOX (-)-81 (Esquema 17).



Esquema 17. Alilación intramolecular (ciclación) enantioselectiva catalizada por $[CpTiCl_2]$ /BOX de la cetona 78. ^a Determinado mediante HPLC quiral.

Este ligando levógiro proporcionó el producto de ciclación dextrógiro (+)-80 ($\alpha_D = +9$) con un moderado exceso enantiomérico (ee) del 14%. La configuración de (+)-80 puede ser la representada en el esquema 17 o la contraria. Con respecto al producto 79, continuó obteniéndose como mezcla racémica.

A pesar de que el exceso enantiomérico obtenido es moderado, este resultado preliminar sugiere, que en línea con nuestra hipótesis inicial, $[CpTiCl_2]$ en presencia de ligandos bidentados quirales es capaz de lograr catálisis asimétrica en Síntesis Orgánica.

4. CONCLUSIONES.

En resumen, hemos conseguido determinar la configuración electrónica del complejo $[\text{CpTiCl}_2]$, confirmando la presencia de un electrón desapareado sobre el átomo de Ti. Además, hemos desarrollado un nuevo agente regenerador de titanoceno(III) que permite, junto con las optimizadas condiciones de reacción descritas, llevar a cabo propargilaciones y alilaciones catalizadas por $[\text{CpTiCl}_2]$ compatibles con numerosos grupos funcionales.

Finalmente, los resultados preliminares obtenidos en las alilaciones intramoleculares enantioselectivas, nos abren una prometedora vía en el desarrollo de complejos quirales de titanoceno(III) capaces de catalizar reacciones enantioselectivas.

5. PARTE EXPERIMENTAL.

Todo el material de laboratorio empleando debe encontrarse totalmente seco y utilizar disolventes anhidros. En las reacciones que precisen atmósfera inerte, se llevará a cabo un proceso de desoxigenación consistente en el paso y/o burbujeo de una corriente de argón durante 10-15 minutos intercalado con un vacío de 1-2 minutos (esto último solamente se aplica a los matraces de reacción). Este ciclo debe repetirse al menos en dos ocasiones para garantizar la ausencia total de oxígeno y de humedad.

5.1 EPR: CONDICIONES EXPERIMENTALES.

$[\text{CpTi}^{\text{III}}\text{Cl}_2]$ fue generado *in situ* y bajo atmósfera inerte a partir de $[\text{CpTi}^{\text{IV}}\text{Cl}_3]$ con Mn en polvo empleando como disolvente THF totalmente anhidro y desoxigenado. Las mediciones de EPR se realizaron empleando disoluciones de $[\text{CpTiCl}_2]$ /THF de concentración 0.25M colocadas en capilares de cuarzo y bajo las siguientes condiciones:

- Potencia de microondas: 2 mW, amplitud de modulación: 0.05 mT y frecuencia de modulación: 100 kHz.

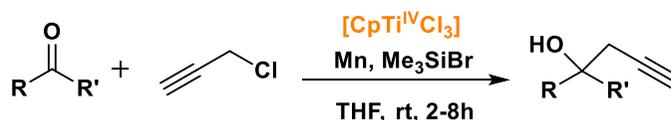
Los espectros de EPR-CW de banda X (9,39 GHz) se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker ELEXSYS 500 equipado con un resonador de microondas Q ER-4123-SHQ y dispositivos

estándar de baja temperatura de Oxford Instruments. El programa empleado para la simulación de los espectros fue WINEPR-Sinfonia, versión 1.5, Bruker Analytische Messtechnik GmbH.

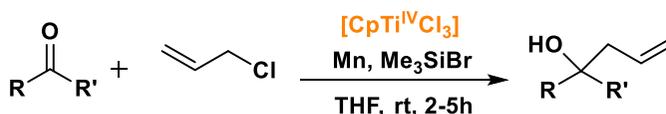
5.2 PROPARGILACIONES Y ALILACIONES INTERMOLECULARES.

5.2.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES.

Procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares catalizadas por [CpTiCl₂]. Síntesis de 49, 59-67.



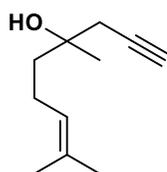
En un matraz seco se adiciona el reactivo comercial [CpTiCl₃] (0.1 equiv.) y Mn en polvo (2 equiv.). Tras cerrarlo y bajo atmósfera inerte, se introduce THF previamente desoxigenado y anhidro (10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que el color cambia de amarillo-anaranjado a verde (este cambio tarde aproximadamente 1 o 2 minutos). A continuación se adiciona Me₃SiBr (3 equiv.) y seguidamente, se adiciona gota a gota durante una hora una disolución de la cetona correspondiente (1 equiv.) y cloruro de propargilo (2 equiv.) en THF (2 mL). Completada la adición la mezcla se agita durante 2-8 horas (ver Tabla 6). Transcurrido ese tiempo, el disolvente se elimina en el rotavapor y el residuo se disuelve con Et₂O. A continuación, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl (2N) y con salmuera. Por último, tras secarla sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina de nuevo en el rotavapor, purificándose el crudo obtenido por cromatografía flash en columna usando diversas mezclas de hexano/AcOEt.

Procedimiento general B para alilaciones intermoleculares catalizadas por [CpTiCl₂].**Síntesis de 68-77.**

En un matraz que contiene el reactivo comercial [CpTiCl₃] (0.1 equiv.) y Mn en polvo (2 equiv.) se hace atmósfera inerte y se adiciona THF previamente desoxigenado y anhidro (10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se produzca un cambio de color desde amarillo-anaranjado a verde (aproximadamente 1 o 2 minutos). Una vez producido dicho cambio, se adiciona Me₃SiBr (3 equiv.) y seguidamente, se añade de forma rápida una disolución de la cetona correspondiente (1 equiv.) y cloruro de alilo (2 equiv.) en THF (2 mL). Completada la adición la mezcla se agita durante 2-5 horas (ver Tabla 7). Transcurrido el tiempo necesario, el disolvente se elimina en el rotavapor y el residuo se disuelve con Et₂O. A continuación, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl (2N) y con salmuera. Por último, tras secarla sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina de nuevo en el rotavapor, purificándose el crudo mediante cromatografía flash en columna empleando mezclas de distintas proporciones de hexano/AcOEt.

5.2.2 SÍNTESIS DE LOS ALCOHOLES HOMOPROPARGÍLICOS 49,59-67 Y γ -LACTONA 67.

Alcohol homopropargílico 49.



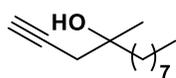
El alcohol homopropargílico **49** (159 mg, 96%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.38 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 3H), 1.82 (br s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.67 – 1.53 (m, 2H), 1.28 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 132.02 (C), 123.98 (CH), 80.81 (C), 71.68 (C), 71.14 (CH), 40.87 (CH₂), 32.38 (CH₂), 26.26 (CH₃), 25.66 (CH₃), 22.69 (CH₂), 17.61 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para C₁₁H₁₉O [M+H]⁺ 167.1436; obtenido: 167.1435.

Alcohol homopropargílico 59.



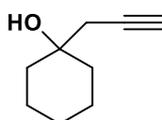
El alcohol homopropargílico **59** (113 mg, 82%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.89-5.81 (m, 1H), 5.06 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (dq, J = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 3.5, 2.7 Hz, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 2.08 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.76 – 1.58 (m, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 138.56 (CH), 114.63 (CH_2), 80.67 (C), 71.56 (C), 71.34 (CH), 40.08 (CH_2), 32.54 (CH_2), 28.33 (CH_2), 26.29 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 139.1123; obtenido: 139.1098.

Alcohol homopropargílico 60.



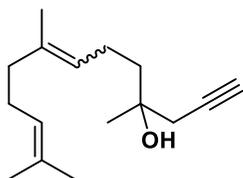
El alcohol homopropargílico **60** (124 mg, 63%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.35 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.57 – 1.54 (m, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 12H), 1.25 (s, 3H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 80.89 (C), 71.63 (C), 71.12 (CH), 42.19 (CH_2), 33.35 (CH_2), 31.83 (CH_2), 30.04 (CH_2), 29.50 (CH_2), 29.21 (CH_2), 27.25 (CH_3), 23.93 (CH_2), 22.62 (CH_2), 15.05 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 197.1905; obtenido: 197.1888.

Alcohol homopropargílico 61.



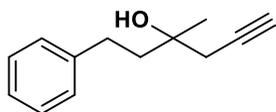
El alcohol homopropargílico **61** (109 mg, 79%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.36 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.76 (br s, 1H), 1.68 -1.23 (m, 10H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 80.58 (C), 71.37 (CH), 70.31 (C), 36.73 (CH_2), 32.80 (CH_2), 25.54 (CH_2), 22.12 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 139.1123; obtenido: 139.1109.

Alcohol homopropargílico 62.



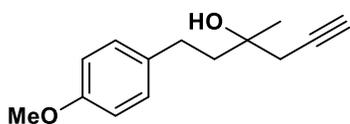
El alcohol homopropargílico **62** (180 mg, 77%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.19 – 5.04 (m, 2H), 2.41 – 2.35 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 6H), 1.98 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 1.81 (br d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.70 (br s, 3H), 1.67 (br s, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 4H), 1.30 (d, J = 3.3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ^* = 135.75 (C), 135.65 (C), 131.62 (C), 131.44 (C), 124.71 (CH), 124.23 (CH), 123.91 (CH), 80.87 (C), 71.73 (C), 71.20 (CH), 41.22 (CH_2), 40.87 (CH_2), 39.67 (CH_2), 32.42 (CH_2), 31.92 (CH_2), 26.64 (CH_2), 26.55 (CH_2), 26.31 (CH_3), 26.28 (CH_3), 25.73 (CH_3), 25.68 (CH_3), 23.37 (CH_3), 22.64 (CH_2), 22.47 (CH_2), 17.68 (CH_3), 17.64 (CH_3), 15.98 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI) calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.2062; obtenido: 235.2052.* Mezcla de los isómeros cis/trans.

Alcohol homopropargílico 63.



El alcohol homopropargílico **63** (150 mg, 80%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 85:15). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 – 7.21 (m, 5H), 2.73 (ddd, J = 10.9, 6.1, 4.6 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.84 (br s, 1H), 1.37 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 142.13 (C), 128.43 (CH), 128.32 (CH), 125.85 (CH), 80.60 (C), 71.55 (C), 71.48 (CH), 42.98 (CH_2), 32.56 (CH_2), 30.35 (CH_2), 26.38 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 189.1279; obtenido: 189.1263.

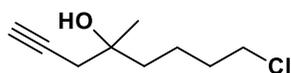
Alcohol homopropargílico 64.



El alcohol homopropargílico terciario **64** (209 mg, 96%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.43 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.80 (br s, 1H), 1.34 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 157.76 (C), 134.11 (C), 129.15 (CH), 113.84 (CH),

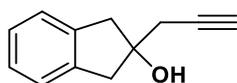
80.60 (C), 71.52 (C), 71.41 (CH), 55.24 (CH₃), 43.17 (CH₂), 32.51 (CH₂), 29.38 (CH₂), 26.35 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para C₁₄H₁₉O₂ [M+H]⁺ 219.1385; obtenido: 219.1380.

Alcohol homopropargílico 65.



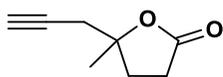
El alcohol homopropargílico **65** (129 mg, 74%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). IR (film): $\nu = 3425, 3298, 2116 \text{ cm}^{-1}$. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.56$ (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 2.9$ Hz, 2H), 2.08 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.83 – 1.77 (m, 3H), 1.63 – 1.51 (m, 4H), 1.28 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): $\delta = 80.62$ (C), 71.48 (C), 71.42 (CH), 44.85 (CH₂), 40.23 (CH₂), 32.88 (CH₂), 32.48 (CH₂), 26.27 (CH₃), 21.34 (CH₂) ppm. HRMS (TOF): calcd. para C₉H₁₄Cl [M-OH]⁻ 157.0784; obtenido: 157.0782.

Alcohol homopropargílico 66.

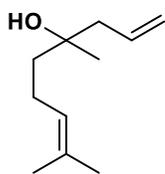


El alcohol homopropargílico **66** (143 mg, 83%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 85:15). IR (film): $\nu = 3302, 3275, 2116 \text{ cm}^{-1}$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.23$ -7.17 (m, 4H), 3.20 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.26 (br s, 1H), 2.12 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): $\delta = 140.76$ (C), 126.73 (CH), 124.95 (CH), 80.83 (C), 80.77 (C), 71.29 (CH), 45.94 (CH₂), 30.79 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para C₁₂H₁₁ [M-OH]⁻ 155.0861; obtenido: 155.0854.

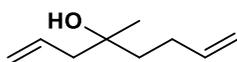
γ -lactona 67.



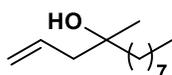
El alcohol homopropargílico **67** (86 mg, 62%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general A para propargilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 85:15). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.77$ – 2.60 (m, 2H), 2.56 (dd, $J = 9.9, 2.6$ Hz, 2H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.50 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): $\delta = 176.18$ (C), 84.50 (C), 78.81 (C), 71.41 (CH), 32.07 (CH₂), 31.20 (CH₂), 29.17 (CH₂), 26.17 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para C₈H₁₁O₂ [M+H]⁺ 139.0759; obtenido: 139.0746.

5.2.3 SÍNTESIS DE LOS ALCOHOLES HOMOALÍLICOS 68-77 Y γ -LACTONA 77.**Alcohol homoalílico 68.**

El alcohol homoalílico **68** (155 mg, 92%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 85:15). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.86 (ddt, J = 17.0, 10.3, 7.5 Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 3H), 2.26 – 2.21 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.69 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.49 (ddd, J = 10.2, 6.2, 1.0 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 134.04 (CH), 131.75 (C), 124.34 (CH), 118.58 (CH_2), 72.19 (C), 46.38 (CH_2), 41.57 (CH_2), 26.66 (CH_3), 25.69 (CH_3), 22.61 (CH_2), 17.63 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}$ [M-OH] $^-$ 151.1487; obtenido: 151.1481.

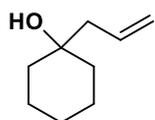
Alcohol homoalílico 69.

El alcohol homoalílico **69** (128 mg, 91%, aceite amarillo pálido) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 8:2). IR (film): ν = 3384, 3076, 1641 cm^{-1} . ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.90 – 5.80 (m, 2H), 5.16 – 5.10 (m, 2H), 5.04 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (ddt, J = 10.1, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 2H), 1.58 – 1.54 (m, 2H), 1.46 (br s, 1H), 1.18 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 138.89 (CH), 133.86 (CH), 118.76 (CH_2), 114.41 (CH_2), 72.04 (C), 46.42 (CH_2), 40.77 (CH_2), 28.28 (CH_2), 26.67 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para C_9H_{15} [M-OH] $^-$ 123.1174; obtenido: 123.1171.

Alcohol homoalílico 70.

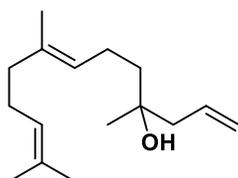
El alcohol homoalílico **70** (163 mg, 82%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.91 – 5.81 (m, 1H), 5.15 – 5.08 (m, 2H), 2.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47 – 1.26 (m, 14H), 1.16 (s, 3H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 134.08 (CH), 118.51 (CH_2), 72.14 (C), 46.24 (CH_2), 41.87 (CH_2), 31.84 (CH_2), 30.15 (CH_2), 29.55 (CH_2), 29.24 (CH_2), 26.69 (CH_3), 23.81 (CH_2), 22.63 (CH_2), 14.06 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{ONa}$ 221.1881; obtenido: 221.1889.

Alcohol homoalílico 71.



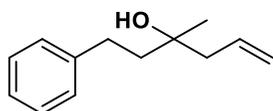
El alcohol homoalílico **71** (116 mg, 83%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.88 (ddt, J = 17.5, 10.3, 7.5 Hz, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 2.21 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.65 - 1.24 (m, 11H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 133.71 (CH), 118.64 (CH_2), 70.93 (C), 46.70 (CH_2), 37.39 (CH_2), 25.76 (CH_2), 22.18 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 141.1279; obtenido: 141.1270.

Alcohol homoalílico 72.



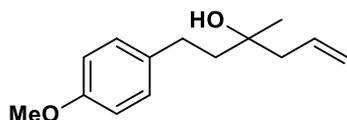
El alcohol homoalílico **72** (201 mg, 85%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 85:15). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.91 – 5.82 (m, 1H), 5.15 – 5.09 (m, 4H), 2.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.18 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 135.44 (C), 134.04 (CH), 131.55 (C), 124.22 (CH), 124.21 (CH), 118.54 (CH_2), 72.17 (C), 46.36 (CH_2), 41.53 (CH_2), 39.66 (CH_2), 26.63 (CH_3), 26.53 (CH_2), 25.69 (CH_3), 22.34 (CH_2), 17.64 (CH_3), 15.93 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237.2218; obtenido: 237.2213.

Alcohol homoalílico 73.



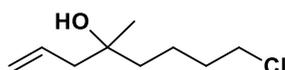
El alcohol homoalílico **73** (160 mg, 84%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 85:15). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 5.89 (ddt, J = 17.6, 10.4, 7.4 Hz, 1H), 5.19 – 5.13 (m, 2H), 2.73 – 2.69 (m, 2H), 2.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H), 1.26 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 142.46 (C), 133.75 (CH), 128.37 (CH), 128.28 (CH), 125.72 (CH), 118.89 (CH_2), 71.99 (C), 46.44 (CH_2), 43.69 (CH_2), 30.24 (CH_2), 26.73 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ONa}$ 213.1255; obtenido: 213.1256.

Alcohol homoalílico 74.



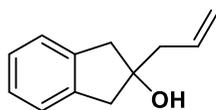
El alcohol homoalílico **74** (211 mg, 96%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 8:2). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.13 - 7.10$ (m, 2H), 6.84 – 6.82 (m, 2H), 5.89 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.18 – 5.13 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.67 – 2.63 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.76 – 1.73 (m, 2H), 1.25 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 157.73$ (C), 134.50 (C), 133.82 (CH), 129.17 (CH), 118.88 (CH_2), 113.85 (CH), 72.03 (C), 55.27 (CH_3), 46.47 (CH_2), 43.94 (CH_2), 29.32 (CH_2), 26.76 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ 243.1361; obtenido: 243.1354.

Alcohol homoalílico 75.

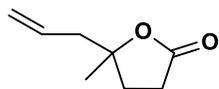


El alcohol homoalílico **75** (160 mg, 91%, aceite amarillo pálido) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 95:5). IR (film): $\nu = 3402, 3074, 1640$ cm^{-1} . ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.85$ (ddt, $J = 17.0, 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.17 – 5.10 (m, 2H), 3.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.23 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 5H), 1.18 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 133.79$ (CH), 118.88 (CH_2), 71.97 (C), 46.31 (CH_2), 44.93 (CH_2), 40.90 (CH_2), 32.99 (CH_2), 26.71 (CH_3), 21.21 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{Cl}$ [M-OH] $^-$ 159.0941; obtenido: 159.0936.

Alcohol homoalílico 76.



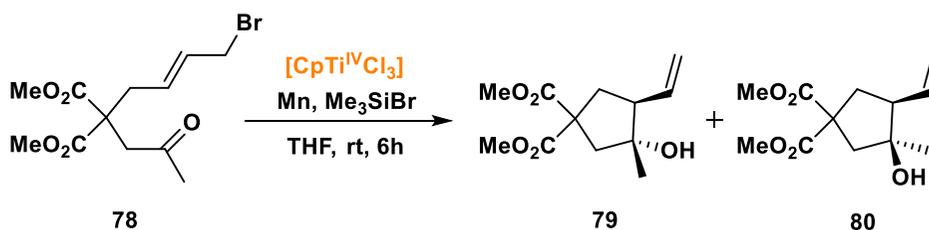
El alcohol homoalílico **76** (131 mg, 75%, aceite anaranjado) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.22 - 7.15$ (m, 4H), 6.02 – 5.94 (m, 1H), 5.23 – 5.22 (m, 1H), 5.21 – 5.19 (m, 1H), 3.09 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.52 (dt, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 2H), 1.90 (br s, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 141.14$ (C), 133.94 (CH), 126.61 (CH), 124.97 (CH), 119.04 (CH_2), 81.46 (C), 46.51 (CH_2), 45.02 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ONa}$ 197.0942; obtenido: 197.0941.

γ -lactona 77.

El alcohol homoalílico **77** (112 mg, 80%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general B para alilaciones intermoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.78 (ddt, J = 16.9, 10.4, 7.3 Hz, 1H), 5.22 – 5.11 (m, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.41 (dt, J = 7.3, 2.3 Hz, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.95 (ddd, J = 12.9, 9.5, 6.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 176.62 (C), 132.02 (CH), 119.74 (CH_2), 85.91 (C), 45.23 (CH_2), 32.13 (CH_2), 29.13 (CH_2), 26.10 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF ESI) calcd. para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 141.0916; obtenido: 141.0899.

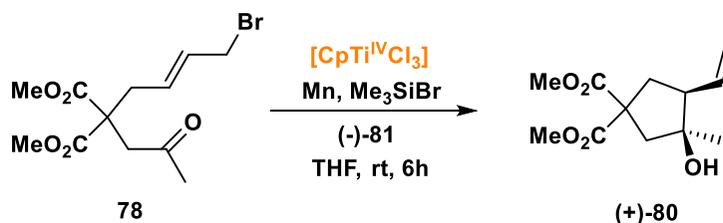
5.3 ALILACIONES INTRAMOLECULARES.**5.3.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES.**

Procedimiento general C para alilaciones intramoleculares (ciclaciones) catalizadas por $[\text{CpTiCl}_2]$.



En un matraz que contiene el reactivo comercial $[\text{CpTiCl}_3]$ (0.1 equiv.) y Mn en polvo (2 equiv.) se hace atmósfera inerte y se adiciona THF previamente desoxigenado y anhidro (10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se produzca un cambio de color desde amarillo-anaranjado a verde (aproximadamente 1 o 2 minutos). A continuación se adiciona Me_3SiBr (3 equiv.) y seguidamente, se añade gota a gota durante 15 minutos la cetona correspondiente (1 equiv.) en THF (1 mL). Transcurridas 6 horas, el disolvente se elimina en el rotavapor y el residuo resultante se disuelve con Et_2O o AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución de HCl (2N) y con salmuera. Por último, tras secarla sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se elimina de nuevo en el rotavapor, purificándose el crudo mediante cromatografía flash en columna con diferentes mezclas de hexano/AcOEt.

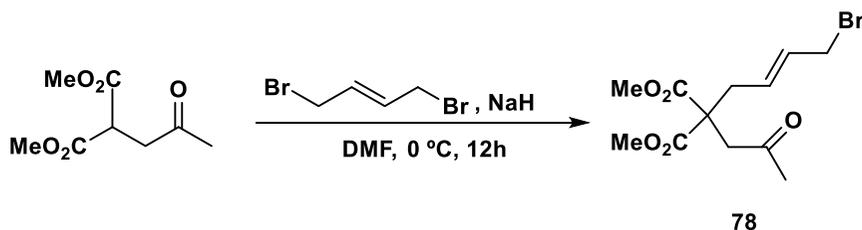
Procedimiento general D para alilaciones intramoleculares (ciclaciones) enantioselectivas catalizadas por [CpTiCl₂].



En un matraz que contiene el reactivo comercial [CpTiCl₃] (0.1 equiv.) y Mn en polvo (2 equiv.) se hace atmósfera inerte y se adiciona THF previamente desoxigenado y anhidro (10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se produzca un cambio de color desde amarillo-anaranjado a verde (aproximadamente 1 o 2 minutos). Una vez producido el cambio de color, se adiciona Me₃SiBr (3 equiv.) y (-)-81 (0.2 equiv.). Finalmente, se añade durante 15 minutos la correspondiente cetona (1 equiv.) en THF (1 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación, el disolvente se elimina en el rotavapor y el residuo resultante se disuelve con Et₂O o AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución de HCl (2N) y con salmuera. Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina en el rotavapor, purificándose el crudo mediante cromatografía flash en columna con diferentes mezclas de hexano/AcOEt.

5.3.2 SÍNTESIS DEL COMPUESTO 78.

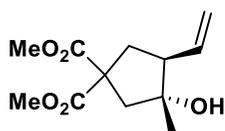
Compuesto 78.



NaH (95% en aceite mineral, 26 mg, 1.1 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se adiciona gota a gota sobre un matraz que contiene dimetil acetilmalonato (188.07 mg, 1 mmol)⁹⁷ disuelto en DMF a 0° y la mezcla se agita a esa temperatura durante 30 minutos. Tras esto, se adiciona de forma rápida *trans*-1,4-dibromo-2-buteno (257 mg, 1.2 mmol) y se continúa con la agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se adiciona una disolución saturada KHSO₄ y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra. Por último el disolvente se elimina en el rotavapor y el crudo resultante se purifica por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt, 95:5), obteniéndose el compuesto **78** (237 mg, 74%, aceite amarillo). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.75 – 5.68 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 1H) 3.89 (dd, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.79 – 2.77 (m, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 204.97 (C), 170.53 (C), 131.03 (CH), 129.99 (CH), 55.03 (C), 52.87 (CH₃), 45.83 (CH₂), 35.91 (CH₂), 32.08 (CH₂), 30.25 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF ESI): calcd. para C₁₂H₁₈BrO₅ [M+H]⁺ 321.0338; obtenido: 321.0339.

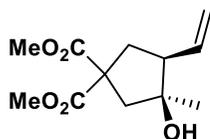
5.3.3 SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS **79** y (+)-**80**.

Producto **79**.

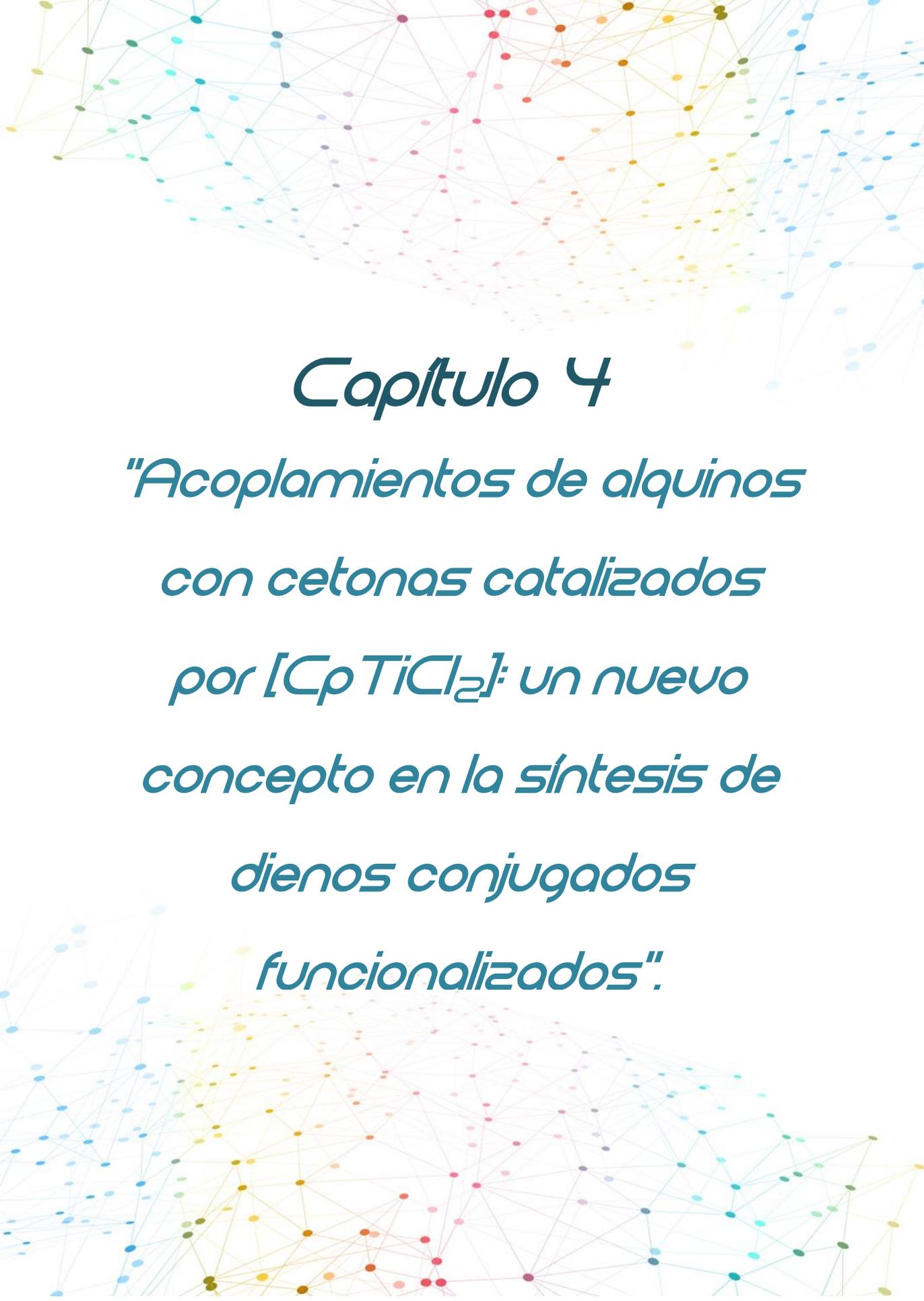


El compuesto **79** fue obtenido (131 mg, 54%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general C* para alilaciones intramoleculares (Hexane/AcOEt 85:15). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 – 5.78 (m, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.55 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 3H), 2.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.27 (s, 3H) ppm. Experimentos NOE: proton irradiado (NOE observado): 1.27 (5.13). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 173.74 (C), 173.02 (C), 135.29 (CH), 118.24 (CH₂), 80.03 (C), 57.39 (C), 53.71 (CH), 53.05 (CH₃), 52.91 (CH₃), 48.41 (CH₂), 37.91 (CH₂), 25.06 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF ESI) calcd. para C₁₂H₁₇O₄ [M-OH]: 225.1127; obtenido: 225.1112. *Este compuesto se obtiene de manera racémica independientemente de si se usa o no el ligando quiral (-)-**81**.

⁹⁷ X. P. Gu, N. Nishida, I. Ikeda, M. Okahara, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3192.

Producto (+)-80.

El compuesto **(+)-80** fue obtenido (87 mg, 36%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general D* para alilaciones intramoleculares (Hexane/AcOEt 85:15). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.73 – 5.64 (m, 1H), 5.11 – 5.06 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.63 (ddd, J = 27.3, 14.4, 7.6 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 14.4, 1.3 Hz, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.18 (s, 3H) ppm. Experimentos NOE: cuando los protones del metilo a 1.18 ppm son irradiados, no se observa señal NOE a 5.08 ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 173.66 (C), 172.49 (C), 137.07 (CH), 116.62 (CH₂), 80.56 (C), 57.34 (C), 55.06 (CH), 53.09 (CH₃), 52.87 (CH₃), 47.53 (CH₂), 37.89 (CH₂), 24.08 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF ESI) calcd. para C₁₂H₁₇O₄ [M-OH]: 225.1127; obtenido: 225.1119. *Este compuesto se obtiene de manera racémica si no se usa el ligando quiral **(-)-81**. El exceso enantiomérico (*ee*) fue determinado mediante HPLC quiral (CHIRALPACK IA, hexano/*i*-PrOH 95:5 v/v, flujo 1.0 mL/min, λ = 210 nm). Tiempo de retención: t_R = 38.852 min (mayoritario), t_R = 40.596 min (minoritario). ee = 14%. $[\alpha]_D^{23}$: +9 (c = 0.017, MeOH).



Capítulo 4

*"Acoplamientos de alquinos
con cetonas catalizados
por $[CpTiCl_2]$: un nuevo
concepto en la síntesis de
dienos conjugados
funcionalizados".*

1. INTRODUCCIÓN.

Los dienos son un tipo de compuestos que presentan en su estructura dos enlaces dobles que pueden o no estar adyacentes entre sí. En función de cómo se encuentran dichas insaturaciones, los dienos se clasifican en:

- Dienos aislados: dobles enlaces separados por más de un enlace sencillo y no interaccionan entre ellos.
- Dienos conjugados: los dobles enlaces se encuentran separados únicamente por un enlace sencillo y son capaces de interaccionar entre sí.
- Dienos acumulados: los dobles enlaces comparten un átomo de carbono. Los alenos se incluyen dentro de esta categoría.

El segundo grupo, los dienos conjugados, presentan una reactividad muy diferente al resto y son utilizados como bloques de construcción fundamentales en Síntesis Orgánica. Frente a reactivos dienófilos son capaces de experimentar la reacción de Diels-Alder, una de las reacciones químicas más importantes del último siglo por su inestimable utilidad en la síntesis de un gran número de productos naturales.⁹⁸

La reacción de Diels-Alder es un tipo de cicloadición [4+2] que involucra un dieno conjugado (rico en electrones) y un dienófilo (alqueno pobre en electrones). Como resultado de este proceso concertado, se obtiene un nuevo anillo de seis miembros con un doble enlace. Desde su descubrimiento en 1928,⁹⁹ se han descrito numerosas síntesis de productos naturales que utilizan esta reacción como etapa clave.⁹⁸ Entre ellos, encontramos productos naturales estructuralmente complejos como (-)-vinigrol,¹⁰⁰ (±)-pestaclorida C,¹⁰¹ (+)-dimericbiscognienina A¹⁰² o bolivianina (Figura 10).¹⁰³

⁹⁸ En SciFinder pueden encontrarse más de 2000 referencias que relacionan la cicloadición de Diels-Alder con la síntesis de productos naturales. Algunos de los reviews más relevantes en este campo son los siguientes: a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668; b) K. Takao, R. Munakata, K. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779; c) S. Reymond, J. Cossy, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359; d) M. Juhl, D. Tanner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983; e) M. Gregoritz, F. P. Brandl, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, *97*, 438; f) M.-H. Cao, N. J. Green, S.-Z. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3105; g) X.-Y. Liu, Y. Qin, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 1044; h) B. Yang, S. Gao, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7926; i) M. B. Andrus, D. I. Saavedra, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 2129;

j) J. Zhang, V. Shukla, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* ASAP : DOI: 10.1021/acs.joc.9b00834

⁹⁹ O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.

¹⁰⁰ X. Yu, L. Xiao, Z. Wang, T. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3440.

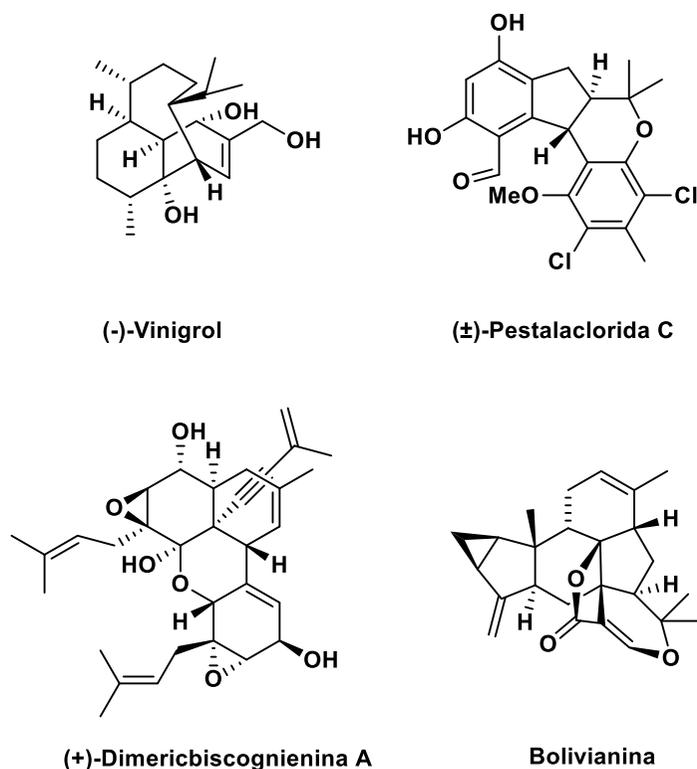


Figura 10. Estructura de (-)-vinigrol, (±)-pestalaclorida C, (+)-dimericbiscognienina A y bolivianina.

Como hemos mencionado, los dienos conjugados son un sustrato imprescindible en la reacción de Diels-Alder. No obstante, si además se encuentran funcionalizados, no solo permiten la obtención de un cicloalqueno que puede seguir reaccionando a través del nuevo doble enlace (permanece la funcionalización del dieno de partida) sino que abre un amplio abanico de posibilidades sintéticas (reacciones tipo Suzuki, Sonogashira, etc.) que serán estudiadas, junto con su síntesis, en el Capítulo 4 de la presente Tesis Doctoral.

2. OBJETIVOS.

En el Capítulo 4 como primer objetivo, abordaremos el estudio del acoplamiento entre alquinos y cetonas catalizado por $[Cp^*TiCl_2]$. A continuación, y como segundo objetivo, realizaremos un estudio detallado del mecanismo de reacción implicado en el proceso anterior.

¹⁰¹ V. Arredondo, D. E. Roa, S. Yan, F. Liu-Smith, *Org. Lett.* **2019**, 21(6), 1755.

¹⁰² G. Kim, M. J. Kim, G. Chung, H.-Y. Lee, S. Han., *Org. Lett.* **2018**, 20(21), 6886.

¹⁰³ M. M. Heravi, T. Ahmadi, M. Ghavidel, B. Heidari, *RCS Adv.* **2015**, 5, 101999.

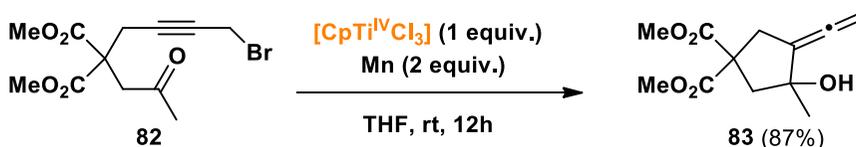
En tercer lugar, estudiaremos potenciales reacciones de formación de enlaces C-C de los productos obtenidos en los procesos anteriores.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1 SÍNTESIS DE DIENOS CONJUGADOS CATALIZADA POR $[\text{CpTiCl}_2]$.

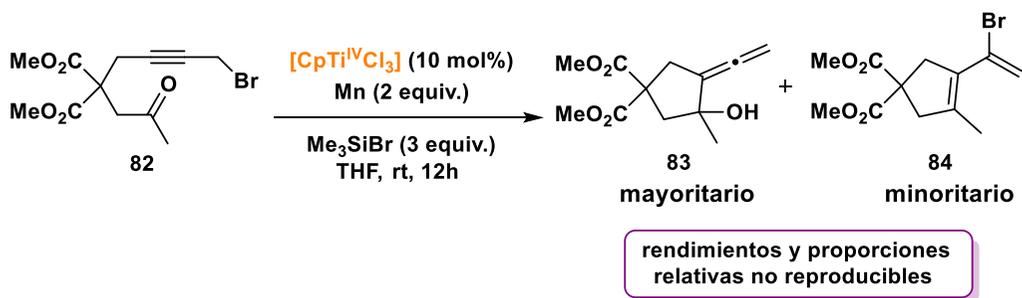
Una vez finalizadas todas las reacciones de propargilación y alilación intermoleculares catalizadas por $[\text{CpTiCl}_2]$ y considerando los buenos rendimientos de los productos obtenidos, decidimos abordar la síntesis de alenos exocíclicos sobre carbociclos y heterociclos nitrogenados y oxigenados. La síntesis de estos compuestos ya había sido previamente desarrollada por nuestro grupo empleando $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]^{25}$ como catalizador. No obstante, nuestra intención era comprobar si esos resultados eran reproducibles usando, en este caso, como catalizador $[\text{CpTiCl}_2]$ y las condiciones de reacción descritas en el Capítulo 3.

Para comenzar nuestro estudio seleccionamos el bromuro de propargilo **82** como sustrato modelo que, bajo las condiciones estequiométricas descritas en el esquema 18, generó con un excelente rendimiento del 87% el producto esperado, el aleno exocíclico **83**.



Esquema 18. Propargilación intramolecular del sustrato **82** empleando cantidades estequiométricas de $[\text{CpTiCl}_2]$.

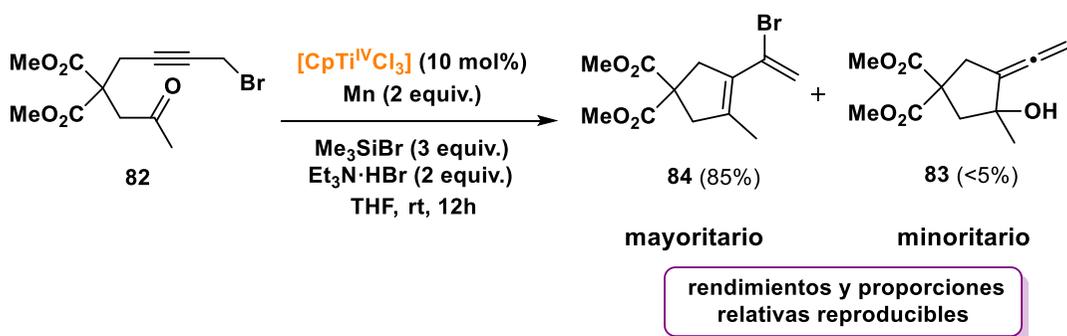
Alentados por este buen resultado decidimos repetir la reacción empleando, en esta ocasión, cantidades catalíticas de $[\text{CpTiCl}_2]$. Los resultados obtenidos en este ensayo se encuentran recogidos en el esquema 19.



Esquema 19. Propargilación intramolecular del sustrato **82** catalizada por $[\text{CpTiCl}_2]$.

Tras varios ensayos, siempre obteníamos resultados similares: el aleno **83** era el producto mayoritario pero siempre iba acompañado de un nuevo producto, el dieno **84**. Además, estos resultados no eran reproducibles al obtenerse en cada ensayo proporciones diferentes de ambos compuestos.

Ante esta situación decidimos ensayar este proceso empleando algunos aditivos que permitieran mejorar la selectividad de la reacción y obtener resultados reproducibles. De entre todos los aditivos ensayados, el que mejor resultado proporcionó fue $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$, una sal que no sólo mejoró la selectividad de la reacción sino que generó un resultado inesperado muy interesante desde el punto de vista sintético (Esquema 20).



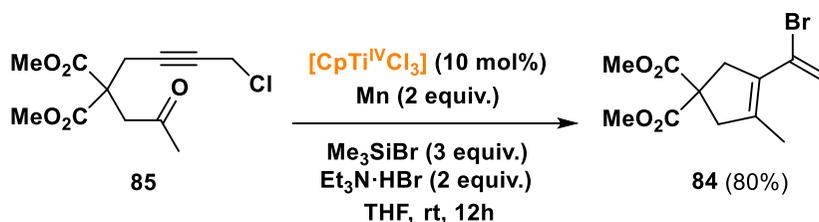
Esquema 20. Propargilación intramolecular del sustrato **82** catalizada por $[\text{CpTiCl}_2]$ y empleando $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ como aditivo.

Inesperadamente, empleando 2 equivalentes de esta sal obtuvimos como producto mayoritario el dieno **84**. Hay que mencionar que esta reacción se repitió varias veces siguiendo las condiciones

descritas en el esquema 20, obteniéndose siempre el mismo resultado: un excelente rendimiento del dieno **84** y trazas del aleno **83**.

Sorprendidos ante esta observación, decidimos caracterizar correctamente la estructura del dieno obtenido mediante RMN (^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT) y Espectrometría de Masas de Alta Resolución. Los resultados de estas pruebas demostraron la presencia de un dieno conjugado funcionalizado (**84**), siendo esa funcionalización un átomo de bromo situado sobre el doble enlace disustituido, tal y como se encuentra representado en el esquema 20.

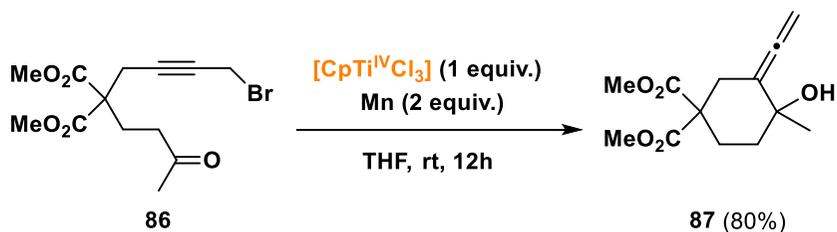
Inicialmente, supusimos que el átomo de bromo del producto provenía del sustrato empleado y que por tanto si empleábamos sustratos clorados obtendríamos dienos clorados en lugar de bromados. Para comprobar nuestra hipótesis, sintetizamos la versión clorada del sustrato **82**, el cloruro de propargilo **85**, que bajo las condiciones de reacción anteriores volvió a generar el dieno bromado **84**, tal y como puede apreciarse en el esquema 21.



Esquema 21. Propargilación intramolecular del sustrato clorado **85** catalizada por $[\text{CpTiCl}_2]$

De nuevo, la Espectrometría de Masas confirmó la presencia de un átomo de bromo en vez del átomo de cloro esperado, hallazgo que invalidó nuestra hipótesis inicial sobre el origen del halógeno en el producto final.

Ante esta observación, dedujimos que el átomo de bromo podía provenir del Me_3SiBr o de $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$. Con esa idea en mente, decidimos sintetizar el aleno **87** a partir del bromuro de propargilo **86** y empleando las condiciones estequiométricas anteriormente descritas. Una vez sintetizado, fue tratado con Me_3SiBr , $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ y con la combinación de ambos. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 8.

Tabla 8. Síntesis del aleno **87** y ensayos realizados con Me_3SiBr y $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$.^a

Entrada	Reactivo empleado	Resultado
1	Me_3SiBr (3 equiv.)	Conversión <u>parcial</u> del aleno 87 al dieno 88 .
2	$\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ (2 equiv.)	<u>Recuperación</u> del aleno 87 inalterado
3	Me_3SiBr (3 equiv.)/ $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ (2 equiv.)	Conversión <u>total</u> del aleno 87 al dieno 88

^aTodas las reacciones fueron llevadas cabo bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 12 horas, empleando THF anhidro y en ausencia de catalizador y Mn. Los resultados se determinaron mediante ^1H RMN.

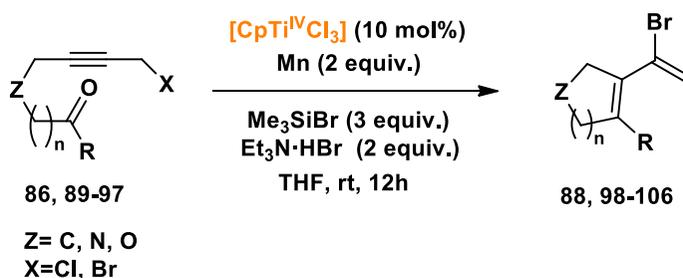
El tratamiento con Me_3SiBr proporcionó una conversión parcial (Entrada 1) del aleno **87** en el dieno bromado **88**. Es conveniente mencionar que este ensayo se realizó en dos ocasiones y en ambas se obtuvieron distintas proporciones relativas de ambos compuestos, lo que concuerda con los resultados iniciales obtenidos en la versión catalítica y su falta de selectividad y reproducibilidad. En la entrada 2 se puede apreciar que la sal es incapaz de producir por sí sola la conversión del aleno **87** en el dieno **88**. No obstante, en la entrada 3, la combinación con Me_3SiBr sí permitía lograr una conversión total al dieno bromado **88** con gran selectividad y reproducibilidad, tal y como se observaba en las reacciones catalíticas en las que se empleaba $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ como aditivo conjuntamente con el Me_3SiBr .

De todos estos ensayos pudimos extraer dos observaciones: en primer lugar, se formaba como producto inicial el aleno, que en presencia de la combinación $\text{Me}_3\text{SiBr}/\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ evolucionaba en el propio medio de reacción hacia la formación del dieno funcionalizado. En segundo lugar, quedaba justificada la presencia del átomo de bromo sobre el doble enlace disustituido del dieno

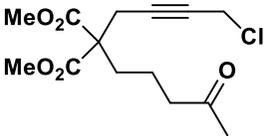
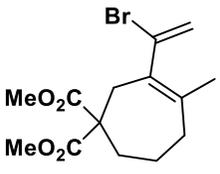
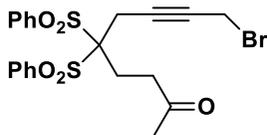
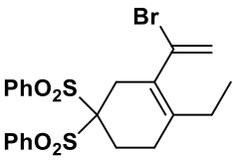
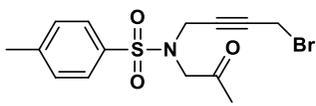
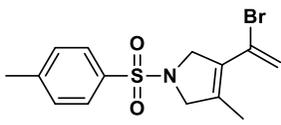
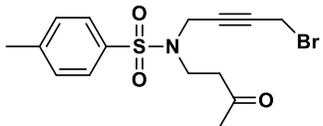
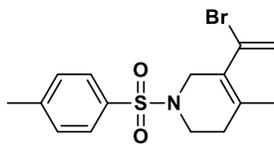
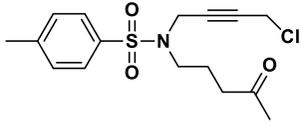
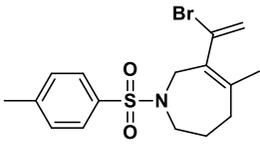
independientemente del tipo de sustrato empleado. Este átomo de bromo no proviene del haluro de propargilo empleado como sustrato, sino que puede derivar de Me_3SiBr o de $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$. Más adelante, concretamente en el siguiente apartado de este punto de “Resultados y Discusión”, describiremos con más detalle la formación del dieno conjugado y el origen de su átomo de bromo.

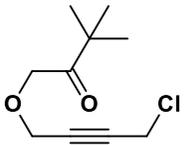
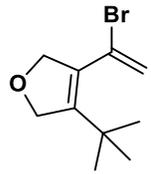
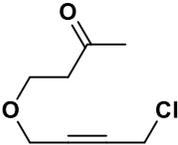
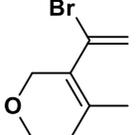
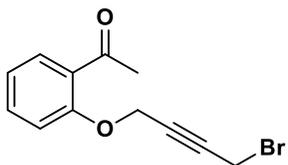
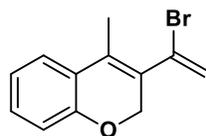
Tras esto, decidimos sintetizar una batería de haluros de propargilo **89-97** y llevar a cabo sobre ellos la ciclación catalizada por $[\text{CpTiCl}_2]$ para obtener los correspondientes dienos conjugados funcionalizados **88, 98-106** recogidos en la tabla 9.

Tabla 9. Propargilaciones intramoleculares de los haluros de propargilo **86, 89-97** catalizadas por $[\text{CpTiCl}_2]$.^a



Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^b
1	<p style="text-align: center;">86</p>	<p style="text-align: center;">88</p>	76
2	<p style="text-align: center;">89</p>	<p style="text-align: center;">98</p>	68

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^b
3	 <p>90</p>	 <p>99</p>	52
4	 <p>91</p>	 <p>100</p>	84
5	 <p>92</p>	 <p>101</p>	75
6	 <p>93</p>	 <p>102</p>	80
7	 <p>94</p>	 <p>103</p>	60

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^b
8			33
9			63
10			62

^a Todas las reacciones fueron llevadas cabo bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 12 horas, empleando THF como disolvente, 0.1 equiv. (10 mol%) del reactivo comercial [CpTiCl₃], 2 equiv. de Mn, 3 equiv. de Me₃SiBr y 2 equiv. de Et₃N·HBr. ^b Rendimiento determinado mediante ¹H RMN.

En las entradas 1 y 2 de la tabla 9 se presenta la formación de los ciclohexenos conjugados **88** y **98** con rendimientos del 76% y 68%. El ciclohepteno conjugado **99** se obtuvo con un rendimiento del 52% (Entrada 3). Este rendimiento podría ser considerado sólo moderado, pero si tenemos en cuenta que los anillos de siete miembros no están favorecidos termodinámicamente (tanto por factores entrópicos como entálpicos)¹⁰⁴ podría considerarse como un rendimiento aceptable. La formación del producto **100** con un rendimiento del 84% a partir de la disulfona **91** (Entrada 4) nos indica que el sustrato de partida puede presentar grupos voluminosos como por ejemplo fenil sulfonas sin afectar a la viabilidad del proceso. Además, podemos mencionar que esta metodología es compatible no sólo con metil cetonas (**86** y **90**) sino que también funciona bien sobre etil cetonas (**89** y **91**), lo que puede traducirse en el hecho de que no se ve afectada por un incremento moderado del impedimento estérico de la zona contigua a la cetona.

¹⁰⁴ E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*. Wiley-Interscience: New York, 2001

La pirrolina conjugada **101** y la tetrahidropiridina conjugada **102** (Entradas 5 y 6) se obtuvieron con buenos rendimientos del 75% y 80% respectivamente, confirmando que esta metodología también es aplicable a la síntesis de heterociclos nitrogenados con dienos conjugados. Al igual que en el carbociclo de siete miembros, el rendimiento de la tetrahidroazepina **103** (60%), puede considerarse aceptable si tenemos en cuenta los factores termodinámicos (Entrada 7).

Tras el éxito con los heterociclos nitrogenados, decidimos extenderlo a la síntesis de dienos conjugados sobre heterociclos oxigenados. En primer lugar, ensayamos la ciclación del compuesto **95**, el cual permitió la obtención del dihidrofurano **104** con rendimiento de 33% (Entrada 8). Este descenso tan significativo en el rendimiento puede deberse al considerable impedimento estérico que supone la presencia del grupo *t*-butilo contiguo a la cetona. La ciclación del compuesto **96** proporcionó, con un rendimiento del 63%, el correspondiente dihidropirano conjugado **105**. El benzopirano conjugado **106** fue obtenido a partir del compuesto **97**, con un rendimiento del 62%

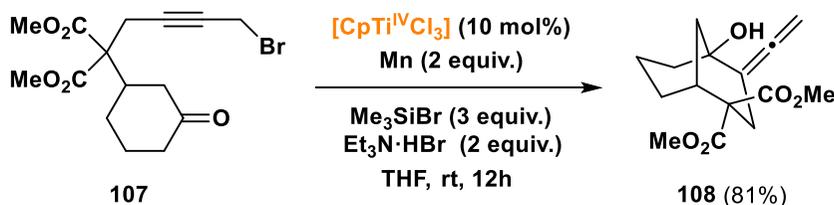
Finalmente, se observó que, independientemente del tipo de sustrato empleado a lo largo de la tabla 9 (bromado o clorado), sólo se obtuvieron los correspondientes dienos conjugados bromados, no detectándose en ningún caso la presencia de productos clorados.

3.2 ESTUDIO MECANÍSTICO.

En la reacción estequiométrica se formaron como productos mayoritarios los alenos **83** y **87**, mientras que en la versión catalítica (empleando Et₃N·HBr como aditivo) obtuvimos como productos mayoritarios los dienos conjugados **84** y **88**. Estos resultados sugieren que el dieno conjugado se forma a partir del α -hidroxialeno. Sin embargo, las condiciones de reacción en modo estequiométrico y en modo catalítico no son las mismas. Por tanto, decidimos ensayar una reacción en condiciones catalíticas sobre un sustrato que generara un α -hidroxialeno que, sujeto a la regla de Bredt¹⁰⁵ no pudiera evolucionar hacia el dieno conjugado.

El haluro de propargilo seleccionado para llevar a cabo este ensayo fue **107** que, sometido a las condiciones de reacción catalíticas, generó el α -hidroxialeno **108** (esquema 22).

¹⁰⁵ a) J. Bredt, J. Houben, P. Levy, *Chem. Ber.* **1902**, 35, 1286; b) J. Bredt, *Liebigs Ann. Chem.* **1924**, 437, 1; c) J. Y. W. Mak, R. H. Pouwer, C. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13664.

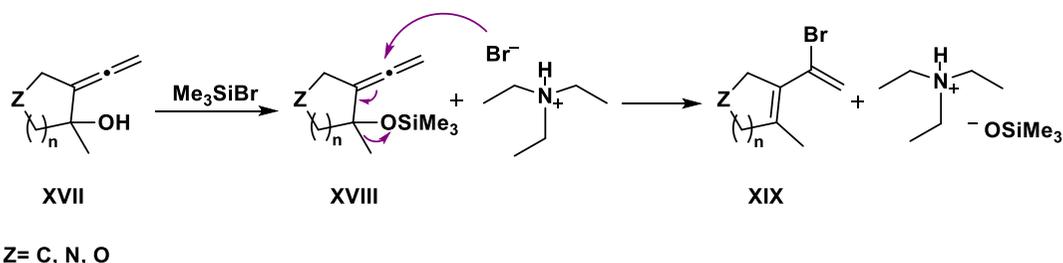


Esquema 22. Formación del aleno **108** a partir del bromuro de propargilo **107**.

A diferencia del resto de los productos obtenidos bajo esas condiciones de reacción, la ciclación de **107** sólo permitió la obtención de α -hidroxialeno **108**, no detectándose la presencia de dieno conjugado halogenado. No se produjo la evolución de aleno a dieno como en los casos anteriores, a pesar de encontrarse en el medio la combinación Me₃SiBr/Et₃N·HBr. La ausencia de dieno puede explicarse si tenemos en cuenta que la regla Bredt sostiene que no es posible la existencia un doble enlace en la cabeza de puente de un compuesto bicíclico, posición donde debería localizarse uno de los dobles enlaces del dieno conjugado.

Después de este ensayo parecía evidente que incluso en condiciones catalíticas, el origen del dieno conjugado funcionalizado sólo podría explicarse a través de la formación inicial del α -hidroxialeno. Este aleno, en presencia de Me₃SiBr/Et₃N·HBr, evolucionaría hacia la formación del dieno conjugado funcionalizado correspondiente.

Para explicar todos estos hechos experimentales se propuso el siguiente hipotético mecanismo de reacción (esquema 23).



Esquema 23. Hipotético mecanismo de reacción para la formación de dienos conjugados funcionalizados a partir de α -hidroxialenos.

El alcohol alénico **XVII**, en presencia de Me₃SiBr, experimenta una reacción de siliación proporcionando un buen grupo saliente. Posteriormente, el aleno siliado **XVIII** sufre el ataque

nucleofílico por parte del Br^- (nucleófilo fuerte) del bromuro de trietilamonio ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$) presente en el medio. Este ataque provoca el reordenamiento electrónico que origina la formación del dieno conjugado funcionalizado **XIX**. Esta última etapa, no sólo explicaría la presencia del halógeno sobre el doble enlace disustituido en el producto final, sino que también justificaría el motivo por el cual es siempre un producto bromado, independientemente del tipo de sustrato empleado, al ser $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ la fuente del bromo del producto final.

No obstante, el tipo de sustrato empleado si es importante en la síntesis del carbociclo **99** y el heterociclo nitrogenado **103**, ambos anillos de siete miembros. Inicialmente, se sintetizaron partiendo de los correspondientes bromuros de propargilo, pero los rendimientos obtenidos fueron muy bajos (en torno al 25%). Sin embargo, estos rendimientos consiguieron mejorarse cuando se emplearon los cloruros de propargilo **90** y **94** como sustratos de partida (Tabla 9, Entradas 3 y 7). Este incremento del rendimiento puede explicarse teniendo en cuenta que la energía de disociación del enlace (BDE) C-Br (66 kcal mol^{-1}) es inferior a la del enlace C-Cl (77 kcal mol^{-1}).¹⁰⁶ La baja energía de disociación del enlace C-Br provoca que se genere una alta concentración de radicales libres en el medio, lo que facilita la formación de dímeros por acoplamiento radical-radical y un rendimiento bajo del dieno conjugado deseado. Sin embargo, como el enlace C-Cl es más fuerte, la concentración de radicales en el medio es más baja y, a consecuencia de esto, los acoplamientos radical-radical no compiten tanto con la reacción intramolecular (ciclación).

3.3 REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C DE DIENOS CONJUGADOS FUNCIONALIZADOS.

Los dienos conjugados funcionalizados son bloques de construcción fundamentales en Síntesis Orgánica. Además, si estos se encuentran halogenados, pueden participar en otras reacciones muy interesantes de formación de enlaces C-C. Por ello, decidimos ensayar las reacciones que se describen a continuación.

3.3.1 DESHALOGENACIÓN MEDIANTE REACCIONES TIPO GRIGNARD.

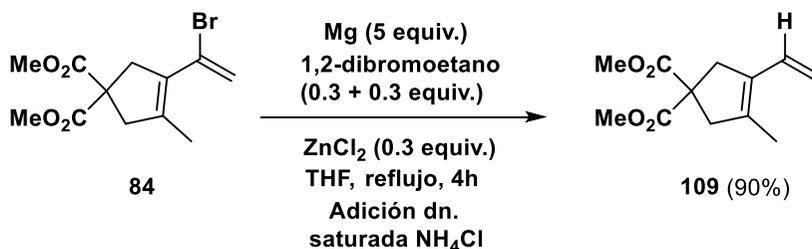
¹⁰⁶ a) Energías de disociación de enlace: *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, (Ed: Y.-R. Lou), CRC Press LLC, Boca Raton, **2003**; b) S. Shallow, *Prog. Med. Chem.* **2015**, *54*, 65.

Para comenzar nuestro estudio sobre la formación de enlaces C-C seleccionamos la cicloadición de Diels-Alder, uno de los procesos más importantes en Síntesis Orgánica

En primer lugar, decidimos ensayar este proceso sobre dienos conjugados no funcionalizados antes de abordar esta cicloadición sobre dienos conjugados funcionalizados. La razón de esta estrategia de trabajo era el tipo de funcionalización presente en el dieno conjugado obtenido. El bromo es un sustituyente electroatrayente que podía provocar un descenso en la reactividad del dieno conjugado frente a la cicloadición de Diels-Alder, si no se seleccionaban las condiciones de reacción adecuadas.

No obstante, las propargilaciones intramoleculares (ciclaciones) catalizadas por $[\text{CpTiCl}_2]$ sólo proporcionaban dienos conjugados bromados, por tanto, era necesario una deshalogenación posterior para obtener el producto deseado. Para llevar a cabo este proceso, seleccionamos la formación de organomagnesianos a través de reacciones tipo Grignard y la tendencia de este tipo de compuestos de hidrolizarse en presencia de agua.

El compuesto **84**, bajo las condiciones de reacción descritas en el esquema 24, permitió la obtención del dieno conjugado no funcionalizado **109** con rendimiento del 90%.¹⁰⁷

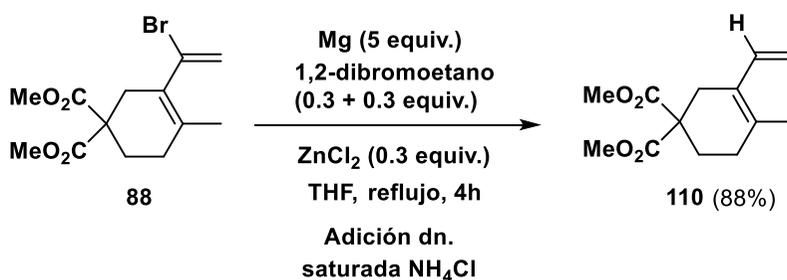


Esquema 24. Formación del compuesto **109** a partir del dieno conjugado bromado **84**.

El derivado organomagnesiano inicialmente formado, tras adicionar una disolución saturada de NH_4Cl , experimentaba un proceso de hidrólisis que conducía la obtención del correspondiente dieno conjugado sin funcionalizar.

¹⁰⁷ Se ha empleado una versión modificada de las condiciones de reacción descritas en: L. Wang, M. E. Welker, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8280.

Para comprobar que esta metodología era aplicable a anillos de seis miembros, sometimos al compuesto **88** a las mismas condiciones de reacción, obteniéndose el correspondiente dieno conjugado sin funcionalizar **110** con un buen rendimiento del 88% (Esquema 25).



Esquema 25. Formación del compuesto **110** a partir del dieno conjugado bromado **88**.

Una vez sintetizados los dienos conjugados no funcionalizados, podíamos continuar con el siguiente paso de nuestro estudio: la cicloadición de Diels-Alder.

3.3.2 CICLOADICIÓN DE DIELS-ALDER.

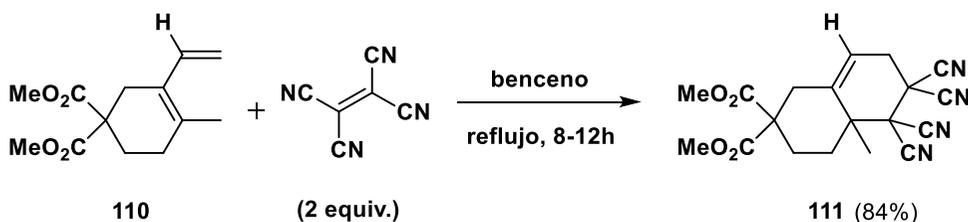
La cicloadición de Diels-Alder permite la obtención de un ciclohexeno a partir de un dieno conjugado (rico en electrones) y de un dienófilo (pobre en electrones). Por tanto, para garantizar el éxito de este proceso es muy importante el tipo de dieno y dienófilo empleados.

En el apartado anterior, habíamos sintetizado con éxito los compuestos **109** y **110**, dos dienos conjugados no funcionalizados. No obstante, para la optimización de las condiciones de reacción, únicamente empleamos el compuesto **110**. La elección de este compuesto, un dieno conjugado sobre un carbociclo de seis miembros, estaba condicionada al tipo de producto que se obtendría en la reacción de Diels-Alder: un sistema bicíclico formado por dos anillos de seis miembros fusionados. Este tipo de sistemas, además de encontrarse en innumerables productos naturales, presentan una tensión interanular inferior si se compara con el originado a partir del compuesto **109**: un sistema bicíclico formado por anillos de cinco y seis miembros fusionados.

Una vez seleccionado el dieno, el siguiente paso era escoger el dienófilo más adecuado. Para llevar a cabo esta tarea había que considerar que este proceso funcionaba mejor si el dienófilo empleado presentaba sustituyentes electroatrayentes. Este tipo de sustituyentes, al retirar carga,

harían al dienófilo más pobre en electrones y por tanto, más efectivo frente a esta reacción. Teniendo esto en cuenta, escogimos el tetracianoetileno como dienófilo para llevar a cabo la cicloadición de Diels-Alder.

Una vez seleccionado el dienófilo, el tratamiento del compuesto **110**, bajo las condiciones de reacción descritas en el esquema 26, proporcionó el producto bicíclico **111** con un rendimiento de 84%.

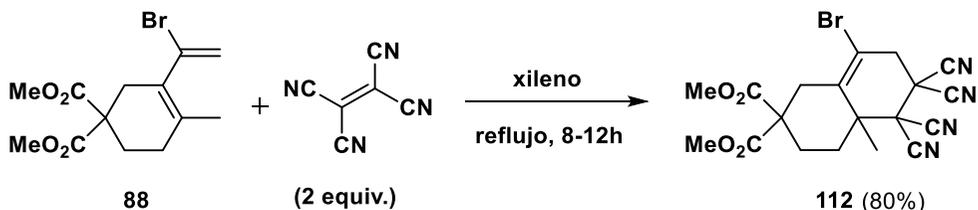


Esquema 26. Reacción de Diels-Alder sobre el dieno conjugado no funcionalizado **110**.

Alentados por el buen rendimiento obtenido en la cicloadición del compuesto **110**, y una vez optimizadas las condiciones de reacción, intentamos extender esta metodología a dienos conjugados funcionalizados (concretamente el compuesto **88**). No obstante, todas las pruebas realizadas bajo las condiciones de reacción anteriormente descritas, únicamente dieron como resultado la recuperación del dieno conjugado funcionalizado inalterado.

Para optimizar las condiciones de reacción, cambiamos el tipo de disolvente empleado. La elección de xileno como disolvente fue clave en este proceso.

La reacción del compuesto **88**, bajo las condiciones de reacción descritas en el esquema 27 y empleando xileno como disolvente, generó el producto bicíclico funcionalizado **112**, con un rendimiento del 80%

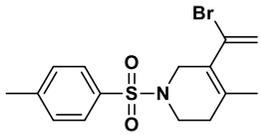
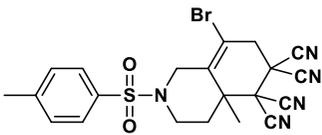
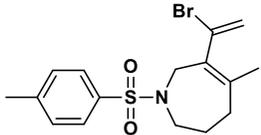
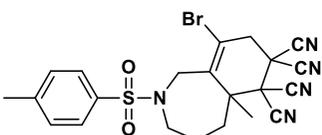


Esquema 27. Reacción de Diels-Alder sobre el dieno conjugado funcionalizado **88**.

Una vez confirmado que era posible llevar a cabo la cicloadición de Diels-Alder empleando como sustrato dienos conjugados halogenados, decidimos aplicar esta metodología a otros productos obtenidos a través de la propargilación intramolecular catalizada por $[Cp^*TiCl_2]$ (Tabla 10).

Tabla 10. Síntesis de los productos bicíclicos 113-117 a partir de cicloadiciones de Diels-Alder.^a

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^b
1			86
2			81
3			84

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^b
4	 <p>102</p>	 <p>116</p>	75
5	 <p>103</p>	 <p>117</p>	81

^a Todas las reacciones fueron llevadas bajo las siguientes condiciones de reacción: 1 equiv. de sustrato, 2 equiv. de tetracianoetileno y xileno como disolvente, durante 8-12 horas a reflujo. ^b Rendimiento determinado mediante ¹H RMN.

En primer lugar, elegimos el compuesto **84** para comprobar si este proceso era aplicable sobre dienos conjugados localizados sobre anillos de cinco miembros. Como se puede apreciar en la entrada 1 de la tabla 10, se obtuvo el producto de cicloadición **113** con un rendimiento del 86%, quedando demostrado su utilidad en la síntesis de bicíclicos constituidos por anillos de cinco y seis miembros fusionados. De igual modo, la reacción sobre el compuesto **99** permitió la obtención del compuesto **114**, con un 81% de rendimiento, mostrando la versatilidad del proceso para dar bicíclicos constituidos por anillos de seis y siete miembros (Entrada 2). Para continuar explorando la utilidad de este proceso, seleccionamos sus análogos sobre heterocíclicos nitrogenados, compuestos **101-103**, proporcionando los productos de cicloadición **115-117**, con unos rendimientos del 75% al 84% (Entradas 3-5). Hay que hacer notar que esta reacción puede ser muy interesante en la síntesis de alcaloides.

Por tanto, después de todos estos ensayos, podemos afirmar que hemos desarrollado una metodología que permite, de manera sencilla, la obtención de compuestos bicíclicos empleando la cicloadición de Diels-Alder sobre dienos conjugados halogenados. Además, es necesario mencionar que estructuras de este tipo están presentes en numerosos productos naturales, por lo que esta metodología podría incorporarse como etapa clave en sus correspondientes rutas sintéticas.

3.3.3 REACCIÓN DE SUZUKI.

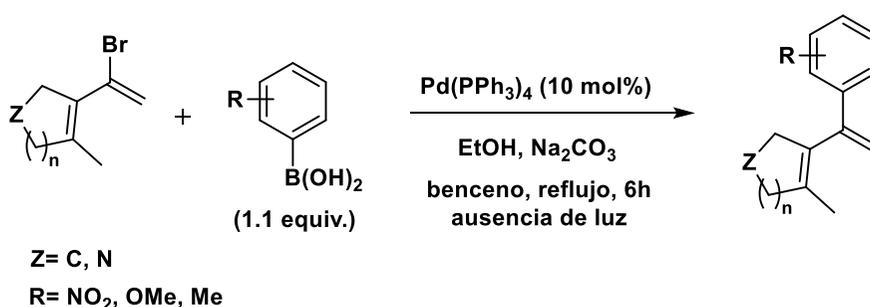
Una vez logrado nuestro propósito principal, demostrar la viabilidad de la cicloadición de Diels-Alder sobre los productos obtenidos a través de la propargilación intramolecular catalizada por $[\text{CpTiCl}_2]$ y aprovechando la existencia del átomo de bromo sobre el doble enlace disustituido del dieno conjugado, decidimos centrarnos en otro tipo de reacciones de formación de enlaces C-C.

La reacción de Suzuki es un proceso que permite, a través del acoplamiento cruzado entre un ácido borónico y un haluro de arilo, vinilo o alquinilo, la formación de nuevos enlaces C-C. Desde su publicación en 1979¹⁰⁸ este proceso, catalizado por complejos de Pd(0), se ha convertido en una herramienta muy valiosa en Síntesis Orgánica¹⁰⁹ e hizo merecedor del Premio Nobel de Química en 2010 a su descubridor, Akira Suzuki.¹¹⁰

Teniendo en cuenta el tipo de sustrato que precisa la reacción de Suzuki, decidimos tratar los dienos conjugados bromados con distintos tipos de ácidos borónicos y comprobar si eran capaces de dar este tipo de acoplamiento cruzado con buen rendimiento.

Para llevar a cabo este estudio se seleccionaron los dienos **84**, **88** y **102** que, bajo las condiciones de reacción recogidas en la tabla 11 y empleando diferentes tipos de ácidos borónicos, dieron los productos de acoplamiento cruzado **122-128**.¹¹¹

Tabla 11. Reacciones tipo Suzuki de los compuestos **84**, **88** y **102** con diferentes ácidos borónicos.^a

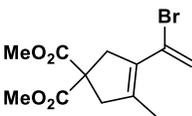
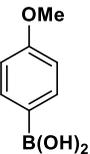
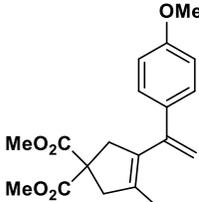
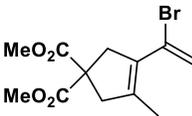
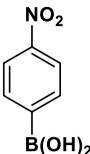
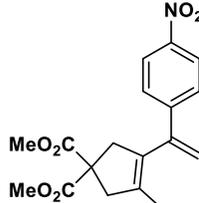
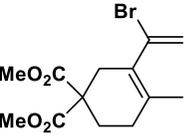
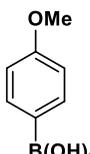
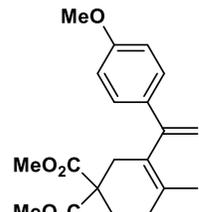
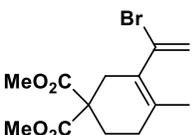
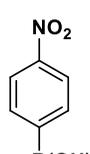
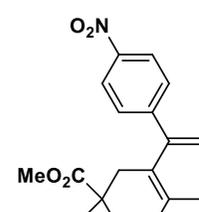


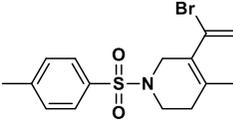
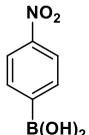
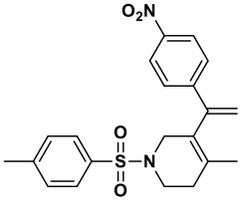
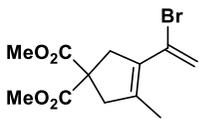
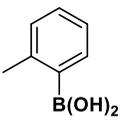
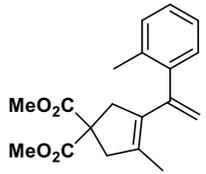
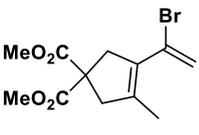
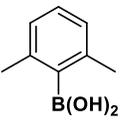
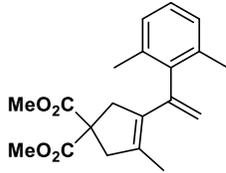
¹⁰⁸ N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20(36), 3437.

¹⁰⁹ a) P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 145; b) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9633; c) R. Rossi, F. Bellina, M. o. Lessi, C. Manzini, G. Marianetti, L. A. Perego, *Curr. Org.* **2015**, 19, 1302; d) A. T. K. Koshvandi, M. M. Heravi, T. Momeni, *Appl. Organomet. Chem.*, **2018**, 32, 4210.

¹¹⁰ Premio Nobel compartido Richard F. Heck and Ei-ichi Negishi por sus avances en el desarrollo de acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición en Síntesis Orgánica. A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6723.

¹¹¹ Condiciones de reacción descritas por M. G. Banwell, J. E. Harvey, D. C. R. Hockless, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4241.

Entrada	Sustrato	Borónico	Producto	Rdto. (%) ^b
1	 <p>84</p>	 <p>118</p>	 <p>122</p>	85
2	 <p>84</p>	 <p>119</p>	 <p>123</p>	89
3	 <p>88</p>	 <p>118</p>	 <p>124</p>	87
4	 <p>88</p>	 <p>119</p>	 <p>125</p>	84

Entrada	Sustrato	Borónico	Producto	Rdto. (%) ^b
5				80
	102	119	126	
6				60
	84	120	127	
7				81
	84	121	128	

^a Todas las reacciones fueron llevadas bajo las siguientes condiciones de reacción: 1 equiv. de sustrato, 1.1 equiv. de ácido borónico, 0.1 equiv. (10 mol%) de Pd(PPh₃)₄, EtOH, Na₂CO₃ y benceno, durante 6 horas a reflujo y protegido de la luz. ^b Rendimiento determinado mediante ¹H RMN.

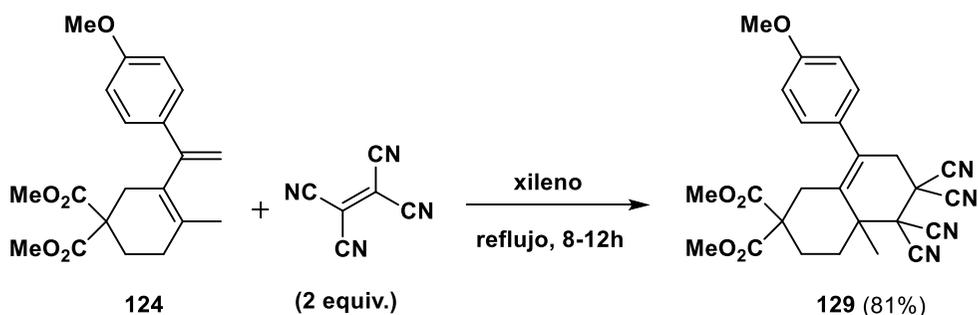
Inicialmente, el compuesto **84** se trató con los ácidos borónicos **118** y **119** (*p*-metoxi y *p*-nitro, Entradas 1 y 2), obteniéndose los compuestos **122** y **123** con unos rendimientos del 85% y 89%, respectivamente. Una vez probada la eficacia del proceso en dienos conjugados sobre carbociclos de cinco miembros, decidimos extenderlo a carbociclos de seis miembros. El tratamiento del compuesto **88** con **118** y **119**, proporcionó los productos **124** y **125** con unos buenos rendimientos del 87% y 84% (Entradas 3 y 4). En la entrada 5, la obtención del compuesto **126** (80%) permitía demostrar que esta metodología era aplicable a dienos conjugados localizados sobre heterociclos nitrogenados.

Finalmente, decidimos probar este proceso empleando los ácidos borónicos con impedimento estérico **120** y **121** (mono y doblemente metilados en posición *orto* respectivamente).

En el primer caso, el tratamiento del compuesto **84** con **120** dio como resultado la formación del producto **127**, con un rendimiento del 60% (Entrada 6). No obstante, el empleo del ácido borónico **121** generó el compuesto **128** con un buen rendimiento del 81%, confirmando la viabilidad del proceso con ácidos borónicos impedidos (Entrada 7).

Es importante resaltar que todos los productos obtenidos mediante este tipo de acoplamiento cruzado, sigue siendo dienos conjugados y por tanto, sustratos potenciales frente a la cicloadición de Diels-Alder. No obstante, desconocíamos la influencia de la nueva funcionalización, un grupo fenilo sustituido más voluminoso que el átomo de bromo inicial, en este proceso.

Para comprobar si este tipo de compuestos seguían siendo sustratos efectivos frente a la cicloadición de Diels-Alder, decidimos someter al compuesto **124** a las condiciones de reacción descritas previamente para este proceso en el punto anterior (Esquema 28).



Esquema 28. Reacción de Diels-Alder sobre el compuesto **124**.

La obtención del compuesto **129** (81%) demostraba que los nuevos dienos conjugados, obtenidos a partir del acoplamiento cruzado tipo Suzuki y con una funcionalización de mayor impedimento estérico, seguían siendo sustratos efectivos frente a la reacción de Diels-Alder. Además, probaba que este tipo de compuestos, una vez formados, podían seguir participando en nuevas reacciones de formación de enlaces C-C, permitiendo la obtención de nuevos productos estructuralmente más complejos.

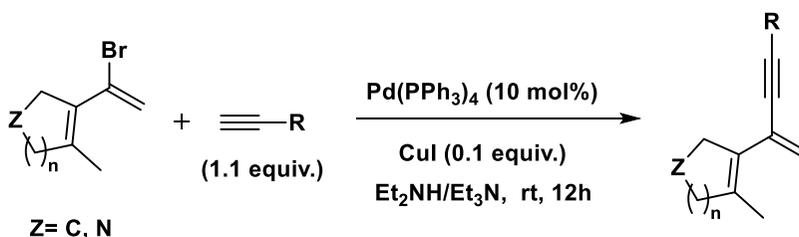
3.3.4 REACCIÓN DE SONGASHIRA.

Debido a los buenos resultados obtenidos en el la reacción de Suzuki, decidimos abordar otro tipo de acoplamiento cruzado: la reacción de Sonogashira.

La reacción de Sonogashira es un tipo de acoplamiento cruzado que permite la formación de enlaces C-C, concretamente C(sp²)-C(sp).¹¹² El procedimiento general involucra alquinos terminales y haluros de arilo o vinilo, empleando como catalizador complejos de Pd(0) y una base (normalmente una amina en cantidades estequiométricas). Este proceso es frecuentemente usado en la síntesis de productos naturales o moléculas biológicamente activas.¹¹³

Este tipo de acoplamiento cruzado se ensayó con distintos tipo de sustratos de partida empleando las condiciones de reacción recogidas en la tabla 12.¹¹⁴

Tabla 12. Síntesis de los productos 134-138 mediante reacciones de Sonogashira.^a

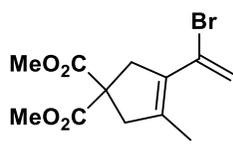
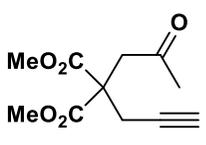
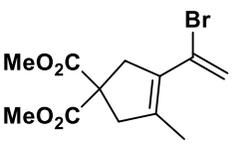
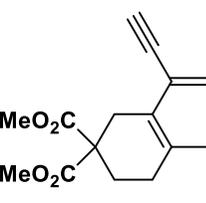
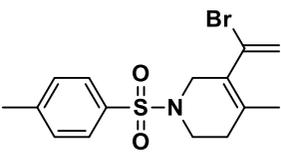
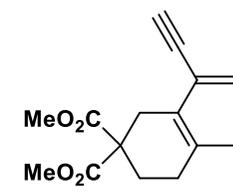
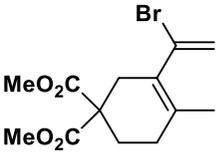
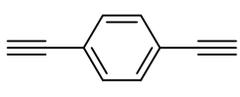


Entrada	Sustrato	Alquino	Producto (%) ^b
1	<p style="text-align: center;">88</p>	<p style="text-align: center;">130</p>	<p style="text-align: center;">131 (63%)</p>

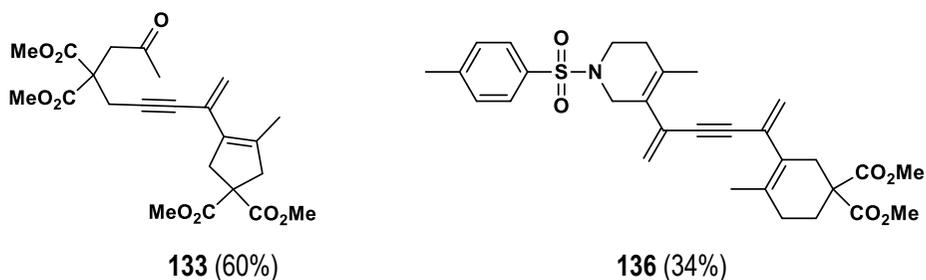
¹¹² K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.

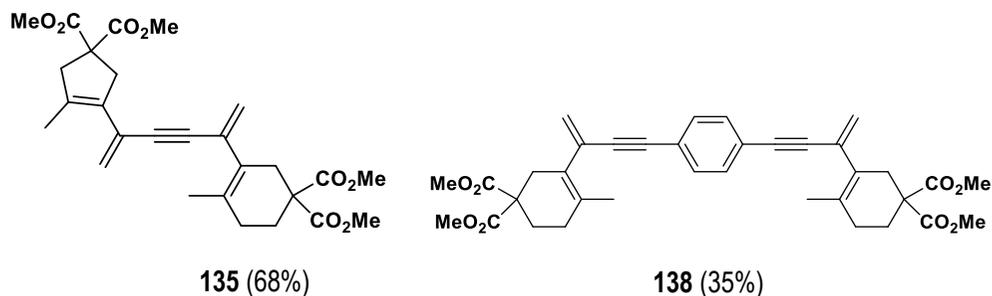
¹¹³ a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874; b) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084; c) D. Wang, S. Gao, *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 556.

¹¹⁴ Condiciones de reacción descritas por H. Kinoshita, T. Ishikawa, K. Miura, *Org. Lett.* **2011**, 13(23), 6192.

Entrada	Sustrato	Alquino	Producto (%) ^b
2	 <p>84</p>	 <p>132</p>	133 (60%)
3	 <p>84</p>	 <p>134</p>	135 (68%)
4	 <p>102</p>	 <p>134</p>	136 (34%)
5	 <p>88</p>	 <p>137^c</p>	138 (35%)

^a Condiciones de reacción: 1 equiv. de sustrato, 1.1 equiv. de alquino terminal, 0.1 equiv. (10 mol%) de Pd(PPh₃)₄, 0.1 equiv. de CuI y Et₂NH/Et₃N como disolvente, durante 12 horas a temperatura ambiente. ^b Rendimiento determinado mediante ¹H RMN. ^c La doble Sonogashira se llevó a cabo empleando 1 equiv. de sustrato y 2 equiv. de alquino terminal.





En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis del compuesto **131** (63%) a partir del dieno conjugado **88** y del alquino terminal **130** (Entrada 1). Dicho compuesto es el precursor del alquino terminal **134**, utilizado más adelante como alquino en otras reacciones de Sonogashira. La reacción entre el dieno conjugado **84** y el alquino terminal **132**, proporciono el compuesto **133** con un rendimiento del 60% (Entrada 2). La importancia de este compuesto radica en el hecho de que, por el tipo de estructura que presenta, podría ser un sustrato efectivo frente a la reacción de McMurry.¹¹⁵

A continuación, en la entrada 3, se recoge un ejemplo de cómo un producto obtenido a través de este proceso puede continuar reaccionando para dar productos de mayor complejidad estructural. El dieno **84** fue tratado con el alquino terminal **134** dando, con un rendimiento del 68%, el producto **135**. El compuesto **134** se obtuvo mediante la eliminación del grupo trimetilsililo presente en el compuesto **131**, previamente sintetizado en la entrada 1. El acoplamiento entre el compuesto **102** y el alquino terminal **134**, generó el producto **136** con un rendimiento del 34%. A pesar de ser un rendimiento moderado, confirma la viabilidad de este proceso sobre heterociclos nitrogenados (Entrada 4).

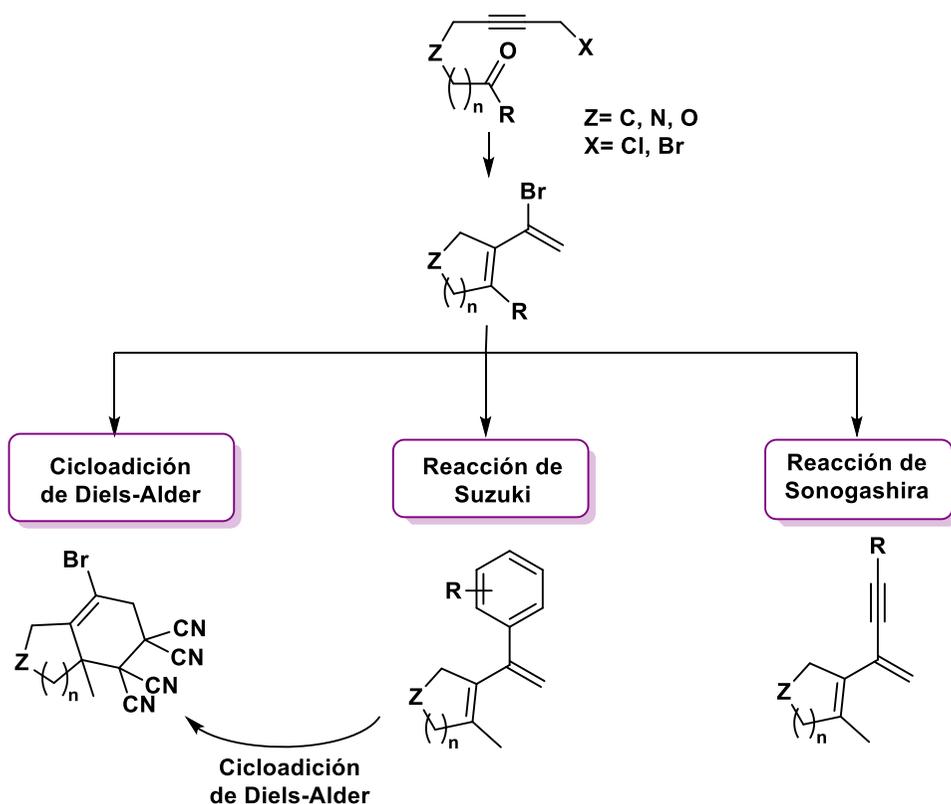
Finalmente, en la entrada 5, una doble Sonogashira entre los compuestos **88** y **137**, dio como resultado la formación del compuesto **138**, con rendimiento del 35%. A pesar del rendimiento obtenido, si se observa la estructura de los productos **135**, **136** y **138**, se puede apreciar un incremento en la conjugación con respecto a los sustratos de partida. Por tanto, esta metodología, empleando los sustratos adecuados, podría resultar útil en la síntesis de sistemas altamente conjugados.

¹¹⁵ La reacción de McMurry permite la formación de alquenos a partir del acoplamiento entre cetonas o aldehídos empleando cloruro de titanio.

4. CONCLUSIONES

En este capítulo hemos conseguido desarrollar un nuevo proceso, catalizado por $[\text{CpTiCl}_2]$ y empleando $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ como aditivo, que permite la obtención de forma directa de dienos conjugados funcionalizados, siendo esa funcionalización un átomo de bromo localizado sobre el doble disustituido. En el mecanismo de reacción propuesto, inicialmente se forma un α -hidroxialeno que, en presencia de $\text{Me}_3\text{SiBr}/\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$, evoluciona hacia la formación del correspondiente dieno conjugado bromado.

Una vez comprobada que esta metodología es aplicable a la síntesis de dienos conjugados sobre carbociclos, heterociclos nitrogenados y oxigenados con un tamaño de anillo comprendido entre cinco y siete miembros, decidimos estudiar la formación de nuevos enlaces C-C empleando estos compuestos como sustrato. En este sentido hemos logrado obtener con éxito los productos esperados en la cicloadición de Diels-Alder y en los acoplamientos cruzados tipo Suzuki y Sonogashira.



Por último, cabe mencionar, que los productos obtenidos en estos procesos podrían continuar reaccionando y dar compuestos estructuralmente más complejos de forma simple y eficaz. Por tanto, el nuevo concepto de síntesis de dienos conjugados aquí presentado, es sumamente útil en Síntesis Orgánica, abriendo todo un abanico de posibilidades sintéticas enormemente interesantes.

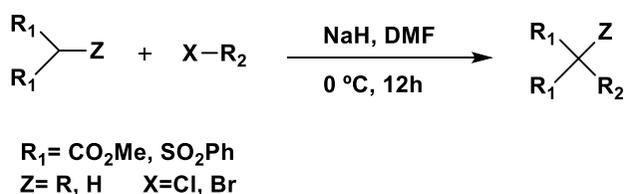
5. PARTE EXPERIMENTAL.

El material de laboratorio utilizado debe encontrarse totalmente seco y emplear disolventes anhidros. En las reacciones que precisen atmósfera inerte, es necesario llevar a cabo un proceso de desoxigenación consistente en el paso y/o burbujeo de una corriente de argón durante 10-15 minutos intercalado con un vacío de 1-2 minutos (esto último solamente se aplica a los matraces de reacción). Para garantizar la ausencia total de oxígeno y de humedad, este ciclo debe repetirse al menos en dos ocasiones.

5.1 SÍNTESIS Y DESCRIPCIÓN DE LOS HALUROS DE PROPARGILO.

5.1.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES.¹¹⁶

Procedimiento general A para reacciones S_N2. Síntesis de los compuestos 82a, 82, 85, 86a, 90a, 90b, 91, 107 y 132.

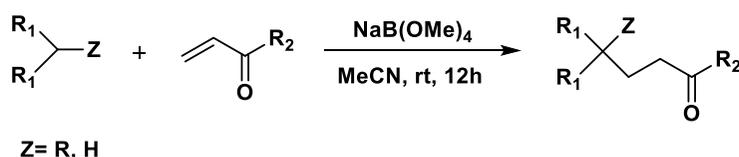


A un matraz que contiene el derivado de malonato de dimetilo o bis(fenilsulfonil)metano (1 equiv.) disuelto en DMF anhidra (10 mL/mmol) y enfriado a 0 °C, se adiciona una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.1 equiv.) en DMF. Tras completar la adición, se agita durante 30

¹¹⁶ a) El procedimiento experimental empleado para la síntesis de los haluros de propargilo (con las modificaciones pertinentes) fue el desarrollado en: J. Muñoz-Bascón, C. Cervantes, N. M. Padial, M. Álvarez-Corral, A. Rosales, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 801. b) Síntesis de 1,4-dibromobutino: A. Geny, N. Agenet, L. Iannazzo, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810; c) Síntesis de NaB(OMe)₄: A. G. Campaña, N. Fuentes, E. Gómez-Bengoa, C. Mateo, J. E. Oltra, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8127.

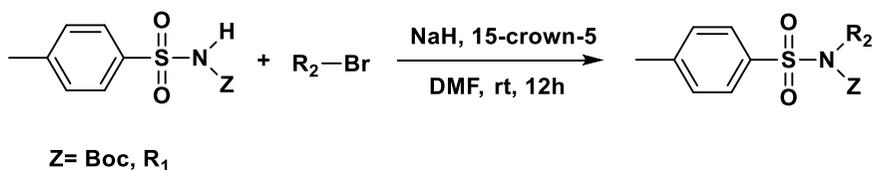
minutos y se añade, de forma rápida, el derivado halogenado correspondiente (1.2 equiv.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido ese periodo de tiempo, se adiciona una disolución saturada de KHSO_4 y se extrae con Et_2O o AcOEt . La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Por último, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor, purificándose el producto obtenido mediante cromatografía flash en columna (hexano/ AcOEt).

Procedimiento general B para reacciones de Michael promovidas y/o catalizadas por $\text{NaB}(\text{OMe})_4$. Síntesis de los compuestos 86, 89, 91a, 93 y 107a.



La correspondiente cetona α,β -insaturada (1.2 equiv.) se adiciona sobre un matraz que contiene el sustrato (1 equiv.) y $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ (0.1 equiv.) disueltos en acetonitrilo (4 mL/mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Por último, el disolvente se elimina en el rotavapor y el crudo obtenido se purifica empleando cromatografía flash en columna (hexano/ AcOEt).

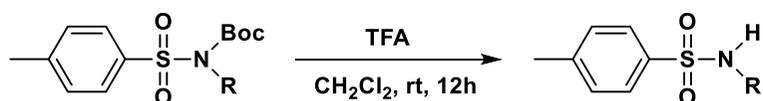
Procedimiento general C para reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$. Síntesis de los compuestos 92a, 92d, 93a, 94a y 94d.



Sobre un matraz que contiene el derivado de *p*-toluensulfonamida (1 equiv.) disuelto en DMF (10 mL/mmol) se adiciona una suspensión de NaH (95% en aceite mineral, 1.1 equiv.) en DMF. Tras 10 minutos, se añade el éter corona 15-crown-5 (1.2 equiv.) y la mezcla se agita durante 20-25 minutos (debe apreciarse un descenso en la opacidad del contenido del matraz). Por último, se adiciona el correspondiente derivado halogenado (1.2 equiv.) y la mezcla final se agita durante 12 horas a

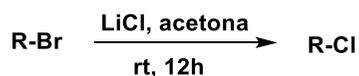
temperatura ambiente. Una vez completado el tiempo de reacción, se adiciona salmuera y se extrae varias veces con Et₂O o AcOEt, secándose la fase orgánica resultante sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrarla, el disolvente se elimina en el rotavapor y crudo se purifica mediante cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt).

Procedimiento general D para la desprotección de grupos protectores Boc (t-butoxicarbonilo). Síntesis de los compuestos 92b, 93b y 94b.



TFA (3 equiv.) se adiciona sobre un matraz que contiene el derivado de *p*-toluensulfonamida (1 equiv.) disuelto en CH₂Cl₂ (30 mL). Una vez completada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras esto, el disolvente se elimina en el rotavapor y el residuo se disuelve con Et₂O. Por último, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl (10%), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra, eliminándose el disolvente de nuevo en el rotavapor. El crudo resultante se purifica mediante el empleo de cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt).

Procedimiento general E para la conversión de sustratos bromados en clorados. Síntesis de los compuestos 90 y 94.

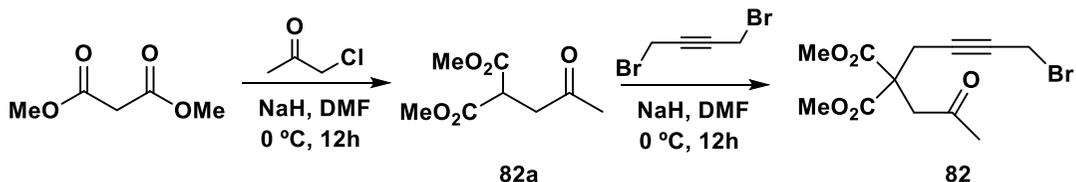


R puede ser cualquiera de los precursores bromados.

Sobre el correspondiente sustrato bromado (1 equiv.) disuelto en acetona (15 mL), se adiciona LiCl (5 equiv.) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras esto, el disolvente se elimina en el rotavapor y el residuo se disuelve con AcOEt y se lava con salmuera. Por último, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina en el rotavapor. El producto resultante no precisa de purificación posterior.

5.1.2 SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE CARBOCICLOS.

Haluro de propargilo 82.



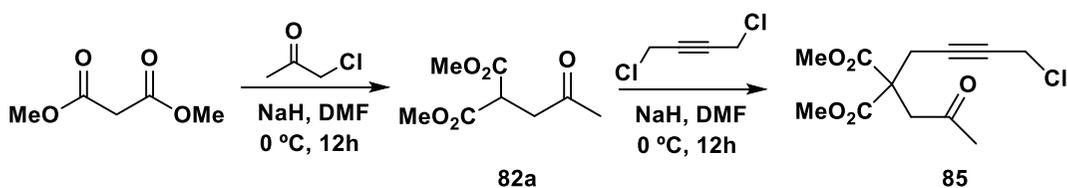
- **Compuesto 82a.**

La reacción de malonato de dimetilo (1.0 g, 7.57 mmol) con cloroacetona siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **82a** (1.10 g, 77%, aceite incoloro). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.74 (br s, 6H), 3.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.20 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 204.83 (C), 169.24 (C), 52.82 (CH₃), 46.54 (CH), 42.08 (CH₂), 29.68 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₈H₁₃O₅ [M+H]⁺ 189.0763; obtenido: 189.0767.

- **Compuesto 82.**

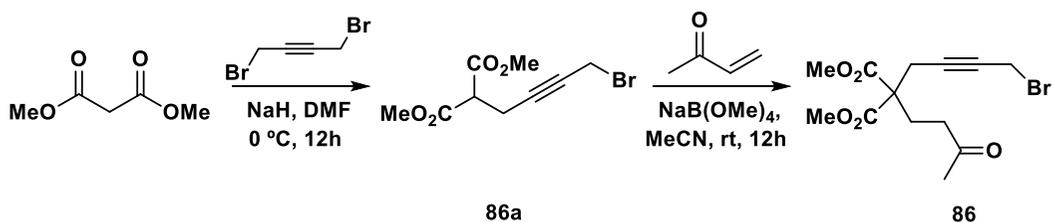
La reacción del compuesto **82a** (1.0 g, 5.32 mmol) con 1,4-dibromobutino siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **82** (1.35 g, 80%, aceite incoloro). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.74 (br s, 6H), 3.33 (br s, 2H), 3.06 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.20 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 205.24 (C), 169.50 (C), 82.59 (C), 78.71 (C), 54.41 (C), 53.16 (CH₃), 45.49 (CH₂), 30.20 (CH₃), 23.72 (CH₂), 14.63 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₆BrO₅ [M+H]⁺ 319.0181; obtenido: 319.0180.

Haluro de propargilo 85.



La reacción del compuesto **82a** (1.0 g, 5.32 mmol) con 1,4-diclorobutino siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **85** (1.28 g, 88%, aceite incoloro). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.08 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.74 (br s, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.06 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.20 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 205.25 (C), 169.51 (C), 82.14 (C), 78.41 (C), 54.36 (C), 53.16 (CH₃), 45.49 (CH₂), 30.58 (CH₂), 30.18 (CH₃), 23.63 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₆ClO₅ [M+H]⁺ 275.0686; obtenido: 275.0690.

Haluro de propargilo **86**.

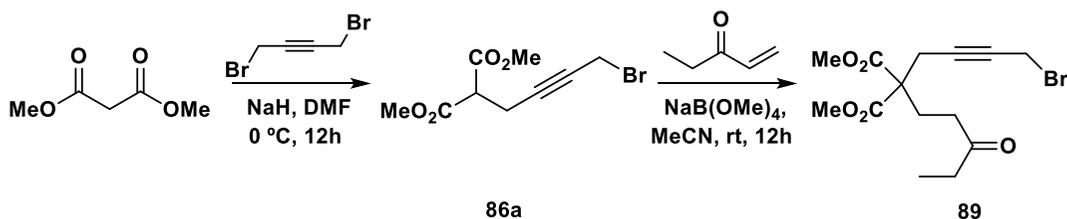


- **Compuesto 86a**

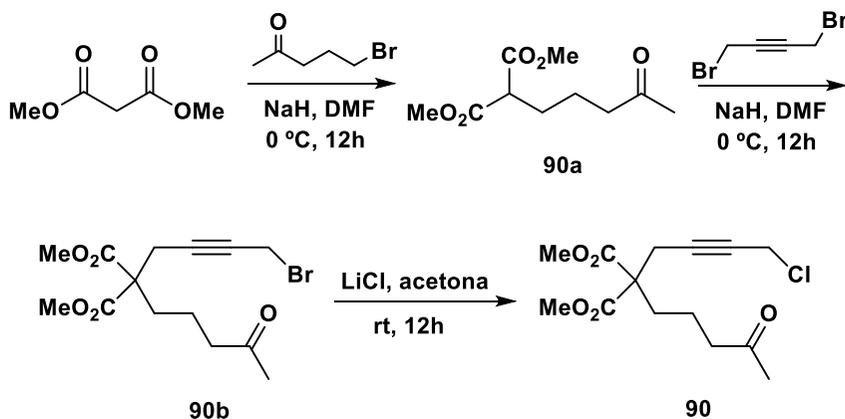
La reacción de malonato de dimetilo (1.0 g, 7.57 mmol) con 1,4-dibromobutino siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **86a** (1.45 g, 73%, aceite incoloro). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 – 3.85 (m, 2H), 3.77 (br s, 6H), 3.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.84 (dt, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 168.19 (C), 83.06 (C), 77.44 (C), 52.87 (CH₃), 50.69 (CH), 18.99 (CH₂), 14.66 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₉H₁₂BrO₄ [M+H]⁺ 262.9919; obtenido: 262.9909.

- **Compuesto 86.**

La reacción del compuesto **86a** (1.0 g, 3.82 mmol) con 3-buten-2-ona siguiendo el procedimiento general **B** permitió la obtención del compuesto **86** (1.0 g, 79%, aceite incoloro). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.85 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.86 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.51 – 2.48 (m, 2H), 2.31 – 2.27 (m, 2H), 2.15 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 206.92 (C), 170.32 (C), 81.86 (C), 78.64 (C), 56.12 (C), 52.88 (CH₃), 38.54 (CH₂), 29.90 (CH₃), 26.62 (CH₂), 24.33 (CH₂), 14.58 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₃H₁₈BrO₅ [M+H]⁺ 333.0338; obtenido: 333.0322.

Haluro de propargilo 89.


La reacción del compuesto **86a** (1.0 g, 3.82 mmol) con 1-penten-3-ona siguiendo el procedimiento general **B** permitió la obtención del compuesto **89** (925 mg, 70%, aceite amarillento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.85 – 3.84 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.86 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 4H), 2.31 – 2.28 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 209.71 (C), 170.40 (C), 81.92 (C), 78.63 (C), 56.22 (C), 52.90 (CH₃), 37.19 (CH₂), 35.91 (CH₂), 26.71 (CH₂), 24.32 (CH₂), 14.62 (CH₂), 7.80 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.0494; obtenido: 347.0483.

Haluro de propargilo 90.


- **Compuesto 90a.**

La reacción de malonato de dimetilo (1.0 g, 7.57 mmol) con 5-bromo-2-pentanona siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **90a** (932 mg, 57%, aceite incoloro). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.74 (br s, 6H), 3.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.13 (br

s, 3H), 1.91–1.86 (m, 2H), 1.62–1.56 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 207.90 (C), 169.60 (C), 52.52 (CH_3), 51.49 (CH), 43.02 (CH_2), 29.87 (CH_3), 28.19 (CH_2), 21.39 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$ 239.0895; obtenido: 239.0883.

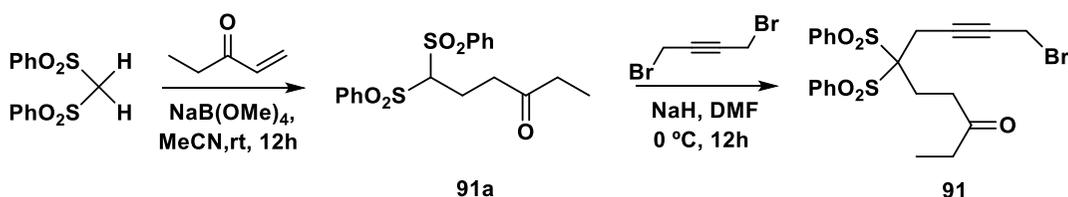
- **Compuesto 90b.**

La reacción del compuesto **90a** (1.0 g, 4.63 mmol) con 1,4-dibromobutino siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **90b** (865 mg, 54%, aceite incoloro). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.86 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 3.74 (br s, 6H), 2.89 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (br s, 3H), 2.02–1.97 (m, 2H), 1.50–1.42 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 207.85 (C), 170.46 (C), 82.19 (C), 78.38 (C), 56.91 (C), 52.86 (CH_3), 43.43 (CH_2), 31.69 (CH_2), 29.90 (CH_3), 23.31 (CH_2), 18.24 (CH_2), 14.75 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.0494; obtenido: 347.0491 .

- **Compuesto 90.**

La reacción del compuesto **90b** (600 mg, 1.73 mmol) con LiCl siguiendo el procedimiento general **E** permitió la obtención del compuesto **90** (496 mg, 95%, aceite incoloro). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.07 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 3.73 (br s, 6H), 2.87 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (br s, 3H), 2.00–1.96 (m, 2H), 1.49–1.41 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 207.85 (C), 170.44 (C), 81.70 (C), 78.07 (C), 56.85 (C), 52.86 (CH_3), 43.39 (CH_2), 31.66 (CH_2), 30.65 (CH_2), 29.89 (CH_3), 23.19 (CH_2), 18.22 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.0999; obtenido: 303.1000.

Haluro de propargilo 91.



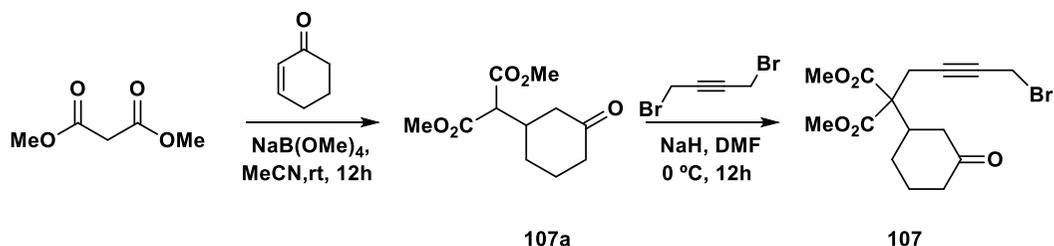
- **Compuesto 91a.**

La reacción de bis(fenilsulfonil)metano (1.5 g, 5.07 mmol) con 1-penten-3-ona siguiendo el procedimiento general **B** permitió la obtención del compuesto **91a** (1.37 g, 71%, aceite incoloro). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 4.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (qd, J = 7.0, 2.3 Hz, 4H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 209.72 (C), 137.99 (C), 134.61 (CH), 129.54 (CH), 129.15 (CH), 81.53 (CH), 38.32 (CH_2), 35.93 (CH_2), 20.14 (CH_2), 7.70 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.0831; obtenido: 381.0855.

- **Compuesto 91.**

La reacción del compuesto **91a** (760 mg, 2.00 mmol) con 1,4-dibromobutino siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **91** (642.6 mg, 63%, sólido amarillento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.04 (br d, J = 7.3 Hz, 4H), 7.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.58 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.03 – 3.00 (m, 2H), 2.63 – 2.60 (m, 2H), 2.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 208.88 (C), 136.68 (C), 134.95 (CH), 131.40 (CH), 128.86 (CH), 88.10 (C), 80.58 (C), 78.81 (C), 36.75 (CH_2), 36.05 (CH_2), 24.28 (CH_2), 22.19 (CH_2), 13.87 (CH_2), 7.81 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrO}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.0249; obtenido: 511.0257.

Haluro de propargilo 107.



- **Compuesto 107a.**

La reacción de malonato de dimetilo (1.0 g, 7.57 mmol) con 2-ciclohexen-1-ona siguiendo el procedimiento general **B** permitió la obtención del compuesto **107a** (1.19 g, 69%, sólido blanquecino). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.75 (br s, 3H), 3.74 (br s, 3H), 3.34 (d, J = 8.0 Hz,

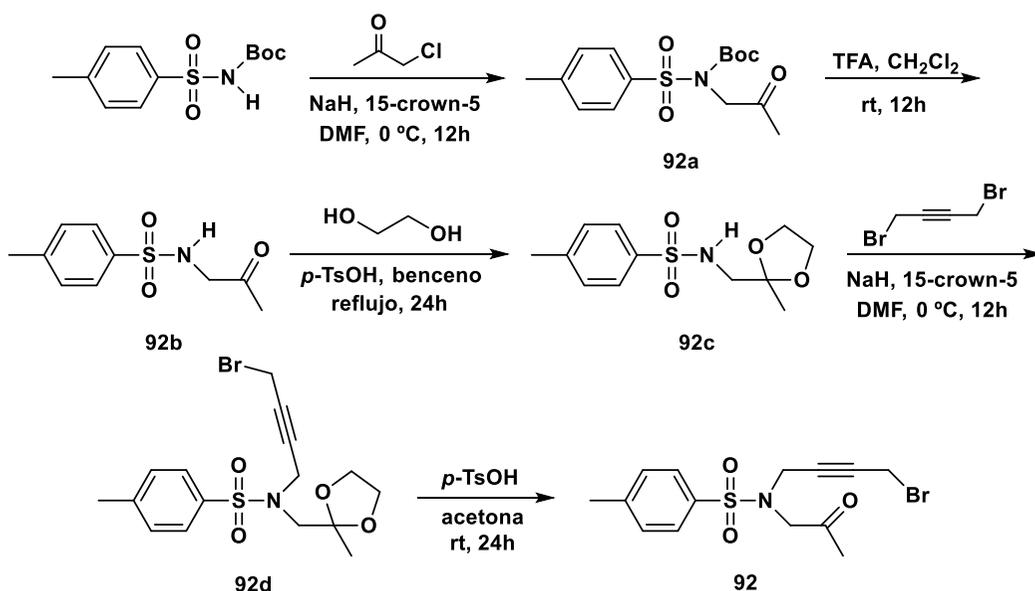
1H), 2.57–2.49 (m, 1H), 2.41 (t, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.09–2.04 (m, 1H), 1.97–1.91 (m, 1H), 1.73–1.63 (m, 1H), 1.49 (qd, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 209.40$ (C), 168.24 (C), 168.15 (C), 56.62 (CH), 52.56 (CH₃), 45.08 (CH₂), 40.97 (CH₂), 38.12 (CH), 28.80 (CH₂), 24.51 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229.1076; obtenido: 229.1071.

• **Compuesto 107.**

La reacción del compuesto **107a** (550 mg, 2.41 mmol) con 1,4-dibromobutino siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **107** (682 mg, 79%, aceite incoloro). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.85$ – 3.83 (m, 2H), 3.76 (br s, 6H), 2.90 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.67–2.59 (m, 1H), 2.54–2.48 (m, 1H), 2.45–2.38 (m, 1H), 2.23–2.18 (m, 2H), 1.72–1.59 (m, 2H), 1.51–1.38 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 209.75$ (C), 169.60 (C), 169.56 (C), 82.22 (C), 78.67 (C), 60.10 (C), 52.78 (CH₃), 52.74 (CH₃), 43.52 (CH₂), 41.08 (CH), 41.02 (CH₂), 27.01 (CH₂), 24.64 (CH₂), 23.26 (CH₂), 14.59 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.0494; obtenido: 359.0492.

5.1.3 SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE HETEROCICLOS NITROGENADOS.

Haluro de propargilo 92.



- **Compuesto 92a.**

La reacción entre *N*-(tert-butoxicarbonil)-*p*-toluensulfonamida (1.0 g, 3.7 mmol) con cloroacetona siguiendo el procedimiento general **C** permitió la obtención del compuesto **92a** (1.06 gr, 88%, aceite incoloro). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.22 (br s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 201.43 (C), 150.17 (C), 144.31 (C), 136.44 (C), 129.28 (CH), 128.65 (CH), 84.69 (C), 54.50 (CH₂), 27.72 (CH₃), 26.74 (CH₃), 21.69 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₅H₂₂NO₅S [M+H]⁺ 328.1219 obtenido 328.1209.

- **Compuesto 92b.**

La reacción del compuesto **92a** (750 mg, 2.3 mmol) con TFA siguiendo el procedimiento general **D** permitió la obtención del compuesto **92b** (460 mg, 88%, aceite amarillento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.42 (br s, 3H), 2.09 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 201.13 (C), 143.77 (C), 135.91 (C), 129.60 (CH), 127.22 (CH), 51.85 (CH₂), 27.17 (CH₃), 21.58 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₀H₁₄NO₃S [M+H]⁺ 228.0694 obtenido: 228.0701.

- **Compuesto 92c.**

El compuesto **92b** (900 mg 4.00 mmol), etilenglicol (4.7 mL, 84 mmol), *p*-TsOH (70 mg, 0.4 mmol) y benceno (70 mL) se introducen en un matraz al que se le ha acoplado un sistema de Dean-Stark y la mezcla resultante se agita durante 24 horas a reflujo. Completada la reacción, el disolvente se elimina y el residuo se disuelve con AcOEt. A continuación, se lava con una disolución saturada de K₂CO₃ y con salmuera. Finalmente, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente de nuevo en el rotavapor. La purificación del crudo mediante cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 75:25) permitió la obtención del compuesto **92c** (1.03 gr, 95%, aceite incoloro). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.89 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.79 (m, 4H), 3.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.45 (br s, 3H), 1.32 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 143.73 (C), 135.61 (C), 129.67 (CH), 127.64 (CH), 109.40 (C), 64.98 (CH₂), 49.81 (CH₂), 22.25 (CH₃), 21.52 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₈NO₄S [M+H]⁺ 272.0957 obtenido: 272.0941.

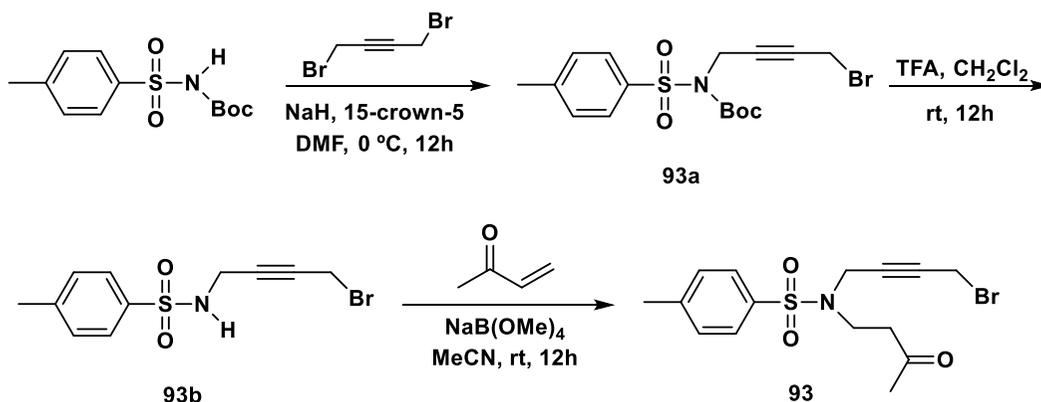
- **Compuesto 92d.**

La reacción del compuesto **92c** (500 mg, 1.85 mmol) con 1,4-dibromobutino siguiendo el procedimiento general **C** permitió la obtención del compuesto **92d** (520 mg, 70%, aceite amarillento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.95 – 3.92 (m, 4H), 3.57 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 3.27 (br s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 143.58 (C), 136.04 (C), 129.50 (CH), 127.79 (CH), 109.43 (C), 80.49 (C), 80.29 (C), 64.89 (CH_2), 50.65 (CH_2), 37.97 (CH_2), 22.39 (CH_3), 21.58 (CH_3), 13.71 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.0375; obtenido 402.0380.

- **Compuesto 92.**

El compuesto **92d** (1.2 g, 3.00 mmol), *p*-TsOH (205 mg, 1.2 mmol) y acetona (50 mL) se introducen en una matraz y la mezcla resultante se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras esto, el disolvente se elimina y el residuo se disuelve con Et_2O . A continuación, se lava con una disolución saturada de K_2CO_3 y con salmuera. Finalmente, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente de nuevo. La purificación del crudo mediante cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 75:25) permitió la obtención del compuesto **92** (748 mg, 70%, sólido blanquecino). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.23 – 4.22 (m, 2H), 4.00 (br s, 2H), 3.68 – 3.67 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 203.01 (C), 144.04 (C), 135.33 (C), 129.74 (CH), 127.57 (CH), 81.25 (C), 79.24 (C), 55.39 (CH_2), 38.19 (CH_2), 27.10 (CH_3), 21.57 (CH_3), 13.34 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358.0113; obtenido 358.0119.

Haluro de propargilo 93.



- **Compuesto 93a.**

La reacción entre *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*p*-toluenesulfonamida (1.0 g, 3.7 mmol) con 1,4-dibromobutino siguiendo el procedimiento general **C** permitió la obtención del compuesto **93a** (1.26 g, 85%, aceite incoloro). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.70 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.45 (br s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 150.12 (C), 143.97 (C), 136.74 (C), 129.79 (CH), 127.41 (CH), 85.00 (C), 80.93 (C), 79.88 (C), 33.22 (CH₂), 27.83 (CH₃), 21.58 (CH₃), 13.57 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₆H₂₁BrNO₄S [M+H]⁺ 402.0375; obtenido: 402.0375.

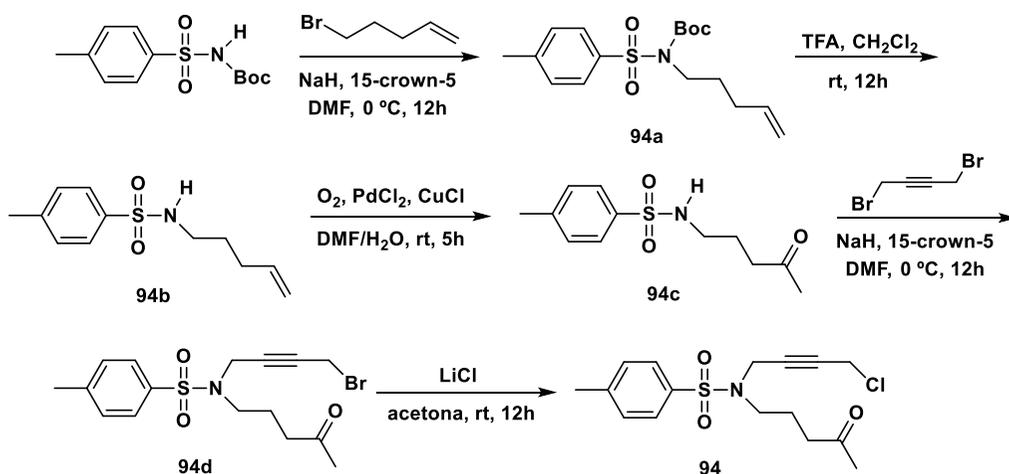
- **Compuesto 93b.**

La reacción del compuesto **93a** (1.0 gr, 2.50 mmol) con TFA siguiendo el procedimiento general **D** permitió la obtención del compuesto **93b** (685 mg, 91%, aceite amarillento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.68 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 143.96 (C), 136.78 (C), 129.71 (CH), 127.44 (CH), 80.99 (C), 79.80 (C), 33.24 (CH₂), 21.57 (CH₃), 13.53 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₁H₁₃BrNO₂S [M+H]⁺ 301.9850; obtenido: 301.9858.

• **Compuesto 93.**

La reacción del compuesto **93b** (600 mg, 2.00 mmol) con 3-buten-2-ona siguiendo el procedimiento general **B** permitió la obtención del compuesto **93** (595 mg, 80%, aceite amarillento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 206.66 (C), 143.81 (C), 135.27 (C), 129.65 (CH), 127.73 (CH), 80.43 (C), 80.09 (C), 43.14 (CH_2), 42.16 (CH_2), 38.37 (CH_2), 30.16 (CH_3), 21.58 (CH_3), 13.61 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.0269; obtenido 372.0264.

Haluro de propargilo 94.



• **Compuesto 94a.**

La reacción entre *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*p*-toluensulfonamida (1.0 g, 3.7 mmol) con 5-bromo-1-penteno siguiendo el procedimiento general **C** permitió la obtención del compuesto **94a** (1.0 gr, 80%, aceite incoloro). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.80- 5.79 (m, 1H), 5.01 (dd, J = 28.9, 14.2 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 2.44 (br s, 3H), 2.04 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.33 (br s, 9H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 151.04 (C), 144.12 (C), 137.58 (C), 137.43 (CH), 129.21 (CH), 127.77 (CH), 115.15 (CH_2), 84.09 (C), 46.74 (CH_2), 30.82 (CH_2), 29.20 (CH_2), 27.81 (CH_3), 21.53 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1583; obtenido 340.1569 .

- **Compuesto 94b.**

La reacción del compuesto **94a** (680 mg, 2.00 mmol) con TFA siguiendo el procedimiento general **D** permitió la obtención del compuesto **94b** (454 mg, 95%, aceite amarillento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.70 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 4.99 – 4.94 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 2.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.59 – 1.53 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 143.41 (C), 137.23 (CH), 137.02 (C), 129.72 (CH), 127.11 (CH), 115.60 (CH_2), 42.67 (CH_2), 30.67 (CH_2), 28.73 (CH_2), 21.52 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240.1058; obtenido 240.1050.

- **Compuesto 94c.**

PdCl_2 (27 mg, 0.15 mmol), CuCl (150 mg, 1.5 mmol) y una mezcla de DMF/ H_2O (12 mL, proporción 7:1) se introducen en un matraz y se coloca un globo con O_2 . Tras una hora de burbujeo (se va cambiando el globo de O_2 a medida que este se desinfla) y buena agitación, se adiciona lentamente el compuesto **94b** (360 mg, 1.5 mmol). Una vez finalizada la adición, la mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente cambiando el globo de O_2 cuando sea necesario. Durante este periodo de tiempo, la mezcla experimentará cambios en su tonalidad: inicialmente adquiere un color negro que poco a poco irá cambiando a verde oscuro. Transcurridas las 5 horas necesarias, el contenido del matraz se vierte sobre una disolución de HCl (3N) frío y se extrae varias veces con EtO_2 . Por último, la fase orgánica resultante se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se elimina en el rotavapor. La purificación del crudo mediante cromatografía flash en columna (hexano/ AcOEt gradiente desde 8:2 a 6:4) permitió la obtención del compuesto **94c** (306 mg, 70%, aceite amarillento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 2.94 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.76–1.70 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 208.32 (C), 143.44 (C), 136.95 (C), 129.75 (CH), 127.07 (CH), 42.60 (CH_2), 40.23 (CH_2), 30.05 (CH_3), 23.26 (CH_2), 21.52 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256.1007; obtenido 256.0997.

- **Compuesto 94d.**

La reacción del compuesto **94c** (510 mg, 2.00 mmol) con 1,4-dibromobutino siguiendo el procedimiento general **C** permitió la obtención del compuesto **94d** (693 mg, 90%, aceite incoloro). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.13 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.82 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 208.15 (C), 143.67 (C), 135.67 (C), 129.61 (CH), 127.70 (CH), 80.60 (C), 79.70 (C), 45.72 (CH₂), 39.82 (CH₂), 36.56 (CH₂), 30.24 (CH₃), 21.59 (CH₃), 20.89 (CH₂), 13.58 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₆H₂₁BrNO₃S [M+H]⁺ 386.0426; obtenido 386.0416.

- **Compuesto 94.**

La reacción del compuesto **94d** (1.2 g, 3.11 mmol) con LiCl siguiendo el procedimiento general **E** permitió la obtención del compuesto **94** (1.01 gr, 95%, aceite amarillo). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.13 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.42 (br s, 3H), 2.18 (br s, 3H), 1.83 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 208.10 (C), 143.67 (C), 135.70 (C), 129.57 (CH), 127.71 (CH), 80.30 (C), 79.42 (C), 45.74 (CH₂), 39.82 (CH₂), 36.49 (CH₂), 30.21 (CH₃), 29.83 (CH₂), 21.55 (CH₃), 20.92 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₆H₂₁ClNO₃S [M+H]⁺ 342.0931; obtenido 342.0929.

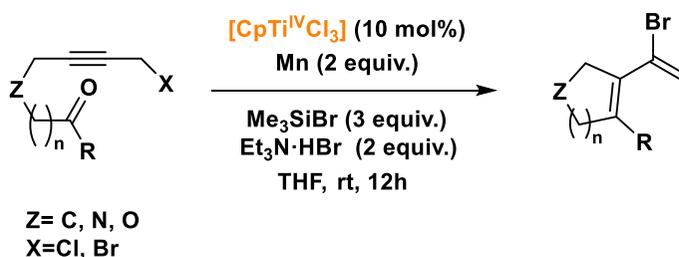
5.1.4 SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE HETEROCICLOS OXIGENADOS.

La descripción y síntesis de todos los precursores de heterociclos oxigenados, compuestos **95-97**, se encuentran recogidas en el apartado Parte Experimental del Capítulo 1 “Síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados catalizada por [Cp₂TiCl]”, compuestos **3**, **9** y **10** (Páginas 63, 67-69)

5.2 SÍNTESIS Y DESCRIPCIÓN DE DIENOS CONJUGADOS FUNCIONALIZADOS.

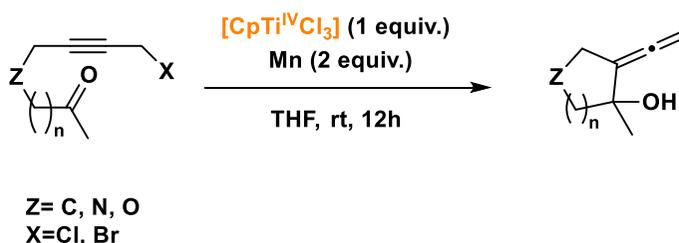
5.2.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES.

Procedimiento general E para propargilaciones intramoleculares (ciclaciones) catalizadas por [CpTiCl₂]. Síntesis de los dienos 84, 88, 98-106 y del aleno 108.



En un matraz seco se adiciona el reactivo comercial [CpTiCl₃] (0.1 equiv.), Mn en polvo (2 equiv.) y Et₃N·HBr (2 equiv.). Tras cerrarlo y bajo atmósfera inerte, se introduce THF previamente desoxigenado y anhidro (10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que el color cambia de amarillo-anaranjado a verde (este cambio tarde aproximadamente 1 o 2 minutos). A continuación se adiciona Me₃SiBr (3 equiv.) y seguidamente, se adiciona gota a gota durante unos 15 minutos el correspondiente haluro de propargilo (1 equiv.) en THF (2 mL). Completada la adición la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, el disolvente se elimina en el rotavapor y el residuo se disuelve con Et₂O. A continuación, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl (2N) y con salmuera. Por último, tras secarla sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina de nuevo en el rotavapor, purificándose el crudo obtenido por cromatografía flash en columna usando diversas mezclas de hexano/AcOEt.

Procedimiento general F para propargilaciones intramoleculares empleando cantidades estequiométricas de [CpTiCl₂]. Síntesis de los alenos 83 y 87.

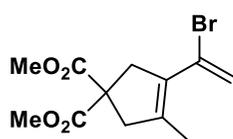


En un matraz seco se adiciona el reactivo comercial [CpTiCl₃] (1 equiv.) y Mn en polvo (2 equiv.). Tras cerrarlo y bajo atmósfera inerte, se introduce THF previamente desoxigenado y anhidro (10

mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que el color cambia de amarillo-anaranjado a verde (este cambio tarde aproximadamente 1 o 2 minutos). A continuación se adiciona gota a gota durante unos 15 minutos el correspondiente haluro de propargilo (1 equiv.) en THF (2 mL). Una vez completada la adición la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, el disolvente se elimina en el rotavapor y el residuo se disuelve con Et₂O. A continuación, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl (2N) y con salmuera. Por último, tras secarla sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina de nuevo en el rotavapor, purificándose el crudo obtenido por cromatografía flash en columna empleando mezclas de distintas proporciones de hexano/AcOEt.

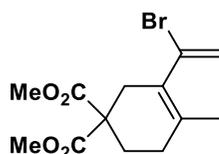
5.2.2 SÍNTESIS DE LOS DIENOS 84, 88, 98-106.

Dieno 84.



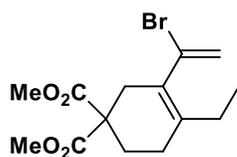
El dieno **84** (257 mg, 85%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 95:5). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.24 – 3.21 (m, 2H), 3.08 – 3.06 (m, 2H), 1.80 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 172.17 (C), 136.32 (C), 131.64 (C), 125.45 (C), 119.70 (CH₂), 56.66 (C), 52.96 (CH₃), 46.44 (CH₂), 43.98 (CH₂), 14.87 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₆BrO₄ [M+H]⁺ 303.0232; obtenido: 303.0217.

Dieno 88.



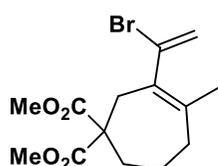
El dieno **88** (240 mg, 76%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 95:5). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.71 – 2.70 (m, 2H), 2.14 – 2.10 (m, 4H), 1.70 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 171.54 (C), 131.87 (C), 130.78 (C), 129.02 (C), 119.38 (CH₂), 53.14 (C), 52.65 (CH₃), 33.69 (CH₂), 28.61 (CH₂), 27.56 (CH₂), 20.10 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₃H₁₇BrO₄Na 339.0208; obtenido: 339.0210.

Dieno 98.



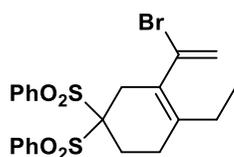
El dieno **98** (224 mg, 68%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 95:5). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.70 (br s, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 6H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 171.57 (C), 137.40 (C), 130.64 (C), 128.83 (C), 118.88 (CH_2), 53.16 (C), 52.63 (CH_3), 33.81 (CH_2), 27.62 (CH_2), 26.81 (CH_2), 25.47 (CH_2), 12.82 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.0545; obtenido 331.0519.

Dieno 99.



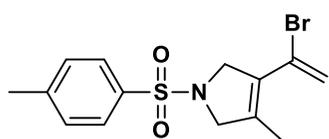
El dieno **99** (172 mg, 52%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 95:5). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.55 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 2.94 (br s, 2H), 2.24 – 2.22 (m, 2H), 2.13 – 2.10 (m, 2H), 1.83 (br s, 3H), 1.75 – 1.70 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 171.98 (C), 142.89 (C), 132.77 (C), 130.43 (C), 118.49 (CH_2), 54.05 (C), 52.09 (CH_3), 35.89 (CH_2), 35.35 (CH_2), 34.71 (CH_2), 22.89 (CH_3), 21.35 (CH_2) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.0545; obtenido: 331.0537.

Dieno 100.



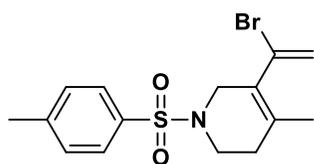
El dieno **100** (415 mg, 84%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 85:15). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 5.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 137.84 (C), 136.70 (C), 134.61 (CH), 131.33 (CH), 129.29 (C), 128.76 (CH), 126.30 (C), 120.17 (CH_2), 86.93 (C), 29.25 (CH_2), 26.90 (CH_2), 25.39 (CH_2), 23.91 (CH_2), 12.48 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495.0299; obtenido 495.0291.

Dieno 101.



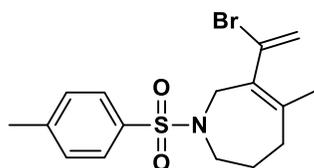
El dieno **101** (256 mg, 75%, aceite rojizo-anaranjado) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.25 (tq, $J = 3.9, 1.9$ Hz, 2H), 4.09 – 4.07 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.76 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 143.70$ (C), 133.94 (C), 133.60 (C), 129.88 (CH), 129.71 (C), 127.55 (CH), 121.69 (C), 121.24 (CH_2), 59.54 (CH_2), 57.26 (CH_2), 21.58 (CH_3), 12.77 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.0163; obtenido 342.0165.

Dieno 102.



El dieno **102** (284 mg, 80%, aceite anaranjado-rojizo) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.68–3.66 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 – 2.14 (m, 2H), 1.71 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 143.62$ (C), 133.43 (C), 131.75 (C), 129.66 (CH), 128.20 (C), 127.73 (CH), 127.30 (C), 121.42 (CH_2), 46.74 (CH_2), 42.67 (CH_2), 30.68 (CH_2), 21.53 (CH_3), 19.88 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.0320; obtenido 356.0316.

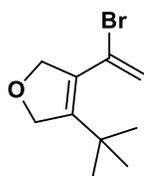
Dieno 103.



El dieno **103** (221 mg, 60%, aceite anaranjado) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 95:5). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.63 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.93 (br s, 2H), 3.33 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19 – 2.17 (m, 2H), 1.82 – 1.79 (m, 2H), 1.77 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 143.14$ (C), 140.61 (C), 136.12 (C), 132.43 (C), 129.90 (C), 129.58 (CH), 127.27 (CH), 120.39 (CH_2), 49.18 (CH_2), 48.80

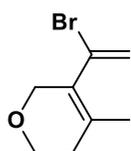
(CH₂), 33.09 (CH₂), 25.69 (CH₂), 22.82 (CH₃), 21.53 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₆H₂₁BrNO₂S [M+H]⁺ 370.0484; obtenido 370.0482.

Dieno 104.



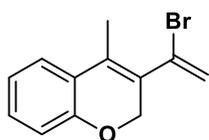
El dieno **104** (76 mg, 33%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 95:5). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.71 (qd, *J* = 2.9, 0.8 Hz, 4H), 1.20 (s, 9H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 144.42 (C), 129.76 (C), 122.78 (C), 121.51 (CH₂), 79.45 (CH₂), 77.61 (CH₂), 33.16 (C), 29.57 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₀H₁₄BrO [M-H]⁻ 229.0228; obtenido: 229.0210.

Dieno 105.



El dieno **105** (127 mg, 63%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 98:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.17 (h, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.13–2.09 (m, 2H), 1.79 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 131.28 (C), 130.90 (C), 126.90 (C), 120.85 (CH₂), 67.07 (CH₂), 64.44 (CH₂), 30.46 (CH₂), 19.88 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₈H₁₀BrO [M-H]⁻ 200.9915; obtenido: 200.9899.

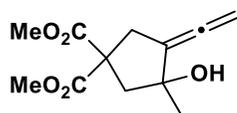
Dieno 106.



El dieno **106** (155 mg, 62%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 95:5). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (br d, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.75 (br s, 2H), 2.14 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 153.84 (C), 129.64 (CH), 128.39 (C), 128.35 (C), 126.12 (C), 124.74 (CH), 124.07 (C), 121.68 (CH₂), 121.53 (CH), 115.94 (CH), 66.93 (CH₂), 14.26 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₀BrO [M-H]⁻ 248.9915; obtenido: 248.9898.

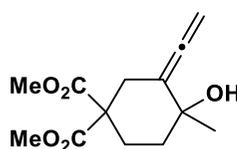
5.2.3 SÍNTESIS DE LOS ALENOS 83, 87 y 108.

Aleno 83.



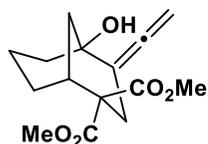
El aleno **83** (209 mg, 87%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **F** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 92:8). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.95 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.38 (dt, *J* = 16.5, 4.2 Hz, 1H), 2.97 (dt, *J* = 16.5, 5.1 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 2H), 1.42 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 202.10 (C), 173.08 (C), 171.78 (C), 108.56 (C), 80.17 (CH₂), 78.94 (C), 58.51 (C), 53.33 (CH₃), 53.07 (CH₃), 48.67 (CH₂), 37.06 (CH₂), 26.64 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₂H₁₇O₅ [M+H]⁺ 241.1076; obtenido 241.1065.

Aleno 87.



El aleno **87** (203 mg, 80%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **F** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 92:8). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.79 (br s, 2H), 3.72 (br s, 6H), 2.96 (dt, *J* = 13.7, 3.2 Hz, 1H), 2.77 – 2.72 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.34 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 203.25 (C), 171.54 (C), 171.05 (C), 103.79 (C), 77.04 (CH₂), 68.80 (C), 55.42 (C), 52.72 (CH₃), 52.51 (CH₃), 36.94 (CH₂), 32.71 (CH₂), 27.99 (CH₃), 27.59 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₃H₁₈O₅Na 277.1052; obtenido: 277.1039.

Aleno 108.



El aleno **108** (227 mg, 81%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **E** para propargilaciones intramoleculares (hexano/AcOEt, 9:1). IR (film): ν = 3265, 2850, 1949, 1725 cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.99 (dd, *J* = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 10.0, 5.8 Hz, 1H), 3.73 (br s, 6H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 2.02 – 1.83 (m, 4H), 1.76 – 1.69 (m, 3H), 1.61 – 1.56 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 201.52 (C), 171.15 (C), 170.77 (C), 106.74 (C), 79.72 (CH₂), 67.63 (C), 58.39 (C), 52.86 (CH₃), 52.81 (CH₃), 40.70

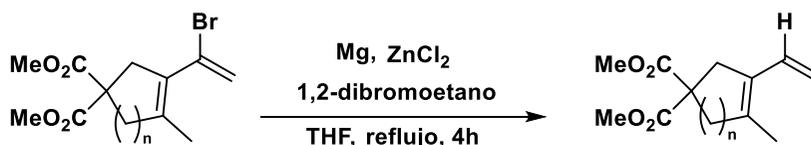
(CH₂), 39.30 (CH₂), 36.66 (CH), 33.09 (CH₂), 26.78 (CH₂), 21.54 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₅H₂₁O₅ [M+H]⁺ 281.1389; obtenido: 281.1388.

5.3 REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C DE LOS DIENOS CONJUGADOS FUNCIONALIZADOS.

5.3.1 DESHALOGENACIÓN MEDIANTE REACCIONES TIPO GRIGNARD.

5.3.1.1 Procedimientos generales.¹¹⁷

Procedimiento general G para reacciones de deshalogenación de dienos conjugados funcionalizados. Síntesis de los compuestos 109 y 110.

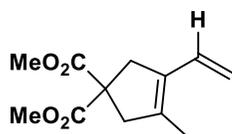


En un matraz de dos bocas se introduce Mg granulado (5 equiv.) y 1,2-dibromoetano (0.3 equiv.). Bajo atmósfera inerte, se añade THF anhidro (10 mL/mmol) y la mezcla resultante se agita a refluxo durante 15-20 minutos para activar la superficie del Mg. A continuación, se adiciona ZnCl₂ anhidro (0.3 equiv.) en THF (2 mL), continuando la mezcla a refluxo 15 minutos adicionales. Una vez transcurrido ese tiempo, se añade gota a gota (durante aproximadamente 30 minutos) el dieno conjugado bromado correspondiente (1 equiv.) y 1,2-dibromoetano (0.3 equiv.) en THF (1.5 mL). Completada la adición, la mezcla se agita a refluxo durante 4 horas. Durante ese tiempo, debe observarse un cambio de color de blanquecino a negro. Si este cambio no se aprecia durante la primera hora de reacción, es preciso adicionar un exceso de Mg, ZnCl₂ y 1,2-dibromoetano (excesos conforme a las cantidades iniciales empleadas). Concluido el tiempo de reacción y a temperatura ambiente, se adiciona una disolución saturada de NH₄Cl y se agita 30 minutos adicionales. Finalmente, se extrae con Et₂O y la fase orgánica resultante se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, eliminándose el disolvente en el rotavapor. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt).

¹¹⁷ Se trata de una modificación del procedimiento desarrollado por L. Wang, M. E. Welker, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8280.

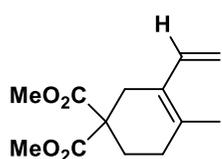
5.3.1.2 Síntesis de los compuestos 109 y 110.

Dieno conjugado no funcionalizado 109.



El dieno conjugado no funcionalizado **109** (202 mg, 90%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **G** para reacciones de deshalogenación (hexano/AcOEt, 95:5) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.59 – 6.52 (m, 1H), 5.08 – 5.02 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.16 – 3.14 (m, 2H), 3.07 – 3.06 (m, 2H), 1.76 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 172.67 (C), 134.78 (C), 131.26 (C), 130.05 (CH), 113.76 (CH_2), 56.99 (C), 52.87 (CH_3), 46.48 (CH_2), 40.60 (CH_2), 13.46 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225.1127; obtenido: 225.1127.

Dieno conjugado no funcionalizado 110.

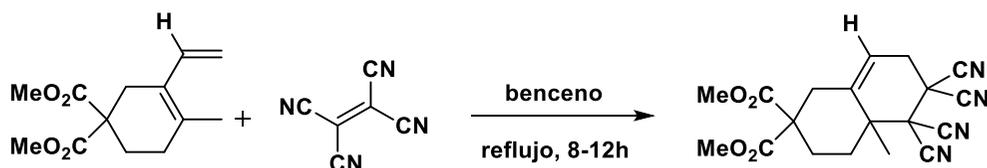


El dieno conjugado no funcionalizado **110** (209 mg, 88%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **G** para reacciones de deshalogenación (hexano/AcOEt, 95:5). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.78 (dd, J = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.70 – 2.69 (m, 2H), 2.17– 2.11 (m, 4H), 1.75 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 172.06 (C), 134.15 (CH), 131.89 (C), 125.24 (C), 111.11 (CH_2), 53.33 (C), 52.63 (CH_3), 30.27 (CH_2), 29.72 (CH_2), 27.56 (CH_2), 18.79 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.1283; obtenido: 239.1276.

5.3.2 CICLOADICIÓN DE DIELS-ALDER.

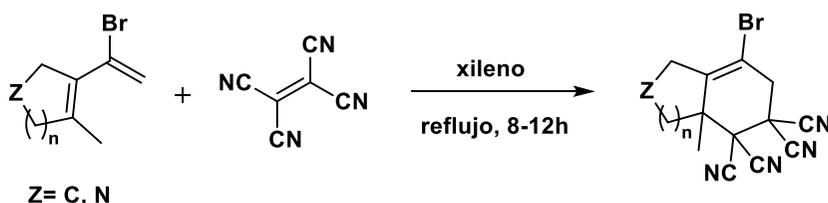
5.3.2.1 Procedimientos generales.

Procedimiento general H para reacciones de Diels-Alder sobre dienos conjugados no funcionalizados. Síntesis del compuesto 111.



En un matraz seco de dos bocas se introduce tetracianoetileno (2.0 equiv.). Tras cerrarlo y bajo atmósfera inerte se adiciona el dieno conjugado no funcionalizado correspondiente (1.0 equiv.) en benceno (10 mL/mmol). La mezcla resultante se agita a reflujo entre 8-12 horas. Transcurrido ese tiempo, el disolvente se elimina en el rotavapor y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash en columna empleando distintas proporciones de hexano/AcOEt.

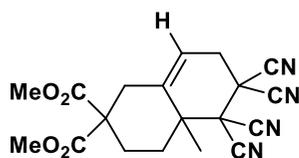
Procedimiento general I para reacciones de Diels-Alder sobre dienos conjugados funcionalizados. Síntesis de los compuestos 112-117 y 129.



Sobre un matraz de dos bocas que contiene tetracianoetileno (2.0 equiv.) y al que se le ha realizado atmósfera inerte, se añade el dieno conjugado funcionalizado correspondiente (1.0 equiv.) en xileno (10 mL/mmol). Una vez completa la adición, la mezcla resultante se agita a reflujo durante 8-12h. Finalmente, el disolvente se elimina en el rotavapor y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash en columna empleando distintas proporciones de hexano/AcOEt.

5.3.2.2 Síntesis de los compuestos 111-117 y 129.

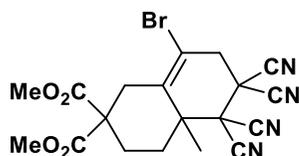
Compuesto 111.



El producto **111** (307 mg, 84%, aceite naranja) se obtuvo siguiendo el procedimiento general H para reacciones de Diels-Alder (hexano/AcOEt, 9:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.65–5.62 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 14.4, 2.4 Hz, 1H), 2.72 (dq, J = 14.4, 2.6 Hz, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.34 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 2.12 (td, J = 13.9, 4.3 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 170.79 (C), 169.33 (C), 136.18 (C), 116.24 (CH), 111.72 (C), 111.70 (C), 110.17 (C), 109.90 (C), 55.57 (C), 53.29 (CH₃), 53.13 (CH₃), 49.65 (C), 42.48 (C), 36.92 (CH₂),

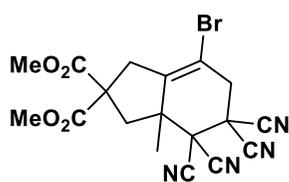
36.47 (C), 33.75 (CH₂), 32.65 (CH₂), 26.78 (CH₂), 21.73 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₉H₁₉N₄O₄ [M+H]⁺; 367.1406 obtenido: 367.1391.

Compuesto 112.



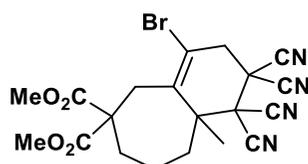
El producto **112** (355 mg, 80%, aceite amarillo) se obtuvo siguiendo el procedimiento general I para reacciones de Diels-Alder (hexano/AcOEt, 9:1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (br s, 3H), 3.75 (br s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 3.6, 1.5 Hz, 2H), 2.58–2.49 (m, 2H), 2.37 (td, *J* = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 2.13 (td, *J* = 13.8, 4.2 Hz, 2H), 1.97 (dt, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 1.77 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 170.51 (C), 169.22 (C), 134.14 (C), 111.18 (C), 111.00 (C), 110.74 (C), 109.77 (C), 109.59 (C), 55.06 (C), 53.41 (CH₃), 53.14 (CH₃), 49.67 (C), 44.91 (C), 41.15 (CH₂), 37.13 (C), 35.20 (CH₂), 33.88 (CH₂), 26.67 (CH₂), 22.28 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₉H₁₈BrN₄O₄ [M+H]⁺; 445.0511 obtenido: 445.0510.

Compuesto 113.



El producto **113** (370 mg, 86%, aceite verdoso-amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general I para reacciones de Diels-Alder (hexano/AcOEt, 9:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.41 (dt, *J* = 17.7, 1.7 Hz, 1H), 3.30 (dt, *J* = 17.6, 3.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 14.3, 1.2 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.69 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 170.94 (C), 170.15 (C), 140.53 (C), 111.26 (C), 110.84 (C), 109.46 (C), 109.43 (C), 106.90 (C), 55.86 (C), 53.85 (CH₃), 53.83 (CH₃), 49.67 (C), 47.22 (C), 46.63 (CH₂), 40.47 (CH₂), 39.84 (CH₂), 37.85 (C), 23.78 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₈H₁₆BrN₄O₄ [M+H]⁺ 431.0355; obtenido 431.0348.

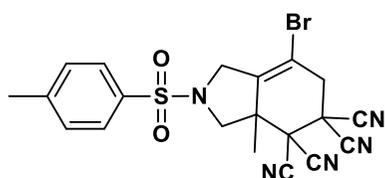
Compuesto 114.



El producto **114** (371 mg, 81%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general I para reacciones de Diels-Alder (hexano/AcOEt, 9:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (br s, 2H), 3.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.53 – 2.46 (m, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.93 –

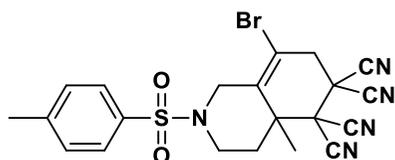
1.87 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.51 – 1.42 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 171.73 (C), 171.25 (C), 135.53 (C), 115.05 (C), 111.11 (C), 110.85 (C), 109.97 (C), 109.92 (C), 55.03 (C), 53.38 (CH₃), 53.25 (CH₃), 49.00 (C), 47.83 (C), 41.52 (CH₂), 38.10 (CH₂), 37.14 (C), 34.78 (CH₂), 31.48 (CH₂), 26.04 (CH₃), 18.94 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 459.0668 obtenido: 459.0664.

Compuesto 115.



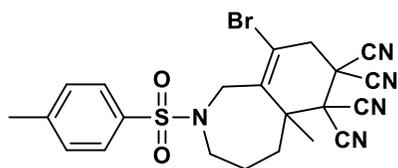
El producto **115** (394 mg, 84%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general I para reacciones de Diels-Alder (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.22 (dt, J = 15.4, 3.1 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 15.5, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.59 (dt, J = 18.6, 2.6 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 18.6, 3.0 Hz, 1H), 3.38 (dq, J = 9.4, 1.2 Hz, 1H), 2.46 (br s, 3H), 1.78 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 145.06 (C), 136.74 (C), 132.76 (C), 130.35 (CH), 127.45 (CH), 110.90 (C), 110.45 (C), 108.83 (C), 108.58 (C), 107.74 (C), 59.22 (CH₂), 51.79 (CH₂), 48.89 (C), 44.99 (C), 40.29 (CH₂), 37.87 (C), 21.91 (CH₃), 21.67 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 470.0286 obtenido: 470.0278.

Compuesto 116.



El producto **116** (362 mg, 75%, aceite amarillo pálido) se obtuvo siguiendo el procedimiento general I para reacciones de Diels-Alder (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (d, J = 8.3 Hz 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.96 (dd, J = 14.7, 1.8 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 13.4, 2.3 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.29 (dt, J = 14.8, 2.6 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 13.4, 11.7, 3.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (td, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 1.87 (dt, J = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 1.70 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 144.81 (C), 133.79 (C), 131.80 (C), 130.23 (CH), 127.43 (CH), 111.04 (C), 110.84 (C), 110.40 (C), 109.37 (C), 109.12 (C), 49.04 (C), 47.68 (CH₂), 44.22 (C), 41.19 (CH₂), 40.69 (CH₂), 36.98 (C), 35.52 (CH₂), 21.62 (CH₃), 20.97 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 484.0443 obtenido: 484.0438.

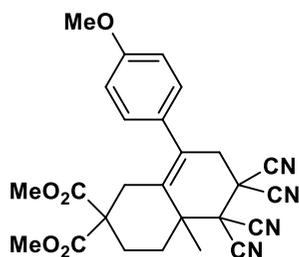
Compuesto 117.



El producto **117** (403 mg, 81%, aceite anaranjado) se obtuvo siguiendo el procedimiento general I para reacciones de Diels-Alder (hexano/AcOEt, 9:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz,

2H), 4.49 (dq, *J* = 16.4, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (dt, *J* = 16.4, 1.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.58 (m, 2H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.46 (br s, 3H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 1H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 144.34 (C), 136.06 (C), 134.09 (C), 130.11 (CH), 127.24 (CH), 111.74 (C), 110.92 (C), 110.85 (C), 110.07 (C), 110.04 (C), 53.35 (CH₂), 50.56 (C), 48.96 (CH₂), 48.28 (C), 41.14 (CH₂), 37.33 (CH₂), 37.22 (C), 24.99 (CH₂), 23.94 (CH₃), 21.59 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₂₂H₂₁BrN₅O₂S [M+H]⁺; 498.0599 obtenido: 498.0599.

Compuesto 129.



El producto **129** (382 mg, 81%, sólido anaranjado) se obtuvo siguiendo el procedimiento general I para reacciones de Diels-Alder (hexano/AcOEt, 9:1). m.p. 159-161 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (br s, 6H), 3.38 (dd, *J* = 18.5, 2.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 18.4, 3.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 14.9, 2.2 Hz, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 3H), 2.17 – 1.98

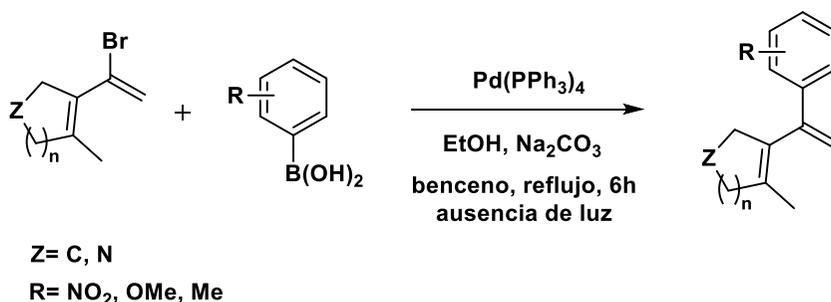
(m, 2H), 1.83 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 171.06 (C), 169.39 (C), 159.67 (C), 130.99 (C), 130.12 (C), 129.26 (CH), 128.46 (C), 114.35 (CH), 111.83 (C), 111.66 (C), 110.37 (C), 110.10 (C), 55.34 (CH₃), 55.00 (C), 53.12 (CH₃), 52.84 (CH₃), 49.86 (C), 42.71 (C), 38.96 (CH₂), 36.50 (C), 33.47 (CH₂), 31.76 (CH₂), 26.69 (CH₂), 22.96 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₂₆H₂₅N₄O₅ [M+H]⁺; 473.1825 obtenido: 473.1825.

5.3.3 REACCIONES TIPO SUZUKI.

5.3.3.1 Procedimientos generales.¹¹⁸

¹¹⁸ Las condiciones de reacción empleadas fueron las descritas por M. G. Banwell, J. E. Harvey, D. C. R. Hockless, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4241.

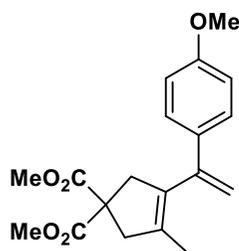
Procedimiento general J para reacciones tipo Suzuki sobre dienos conjugados funcionalizados. Síntesis de los compuestos 122-128.



En un matraz de dos bocas se adiciona el dieno conjugado bromado (1 equiv.), el ácido borónico correspondiente (1.1 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.), etanol (3 mL/mmol), Na_2CO_3 (2 M, 7 mL/mmol) y benceno (25 mL/mmol). La mezcla resultante se agita a reflujo y protegido de la luz durante 6 horas. Transcurrido ese tiempo y a temperatura ambiente, se adiciona una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae varias veces con Et_2O . La fase orgánica resultante se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Por último, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor, purificándose el producto obtenido por cromatografía flash en columna empleando distintas proporciones de hexano/AcOEt.

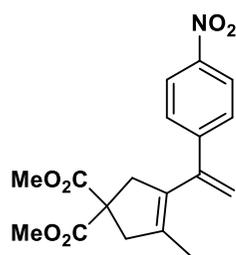
5.3.3.2 Síntesis de los compuestos 122-128.

Compuesto 122.



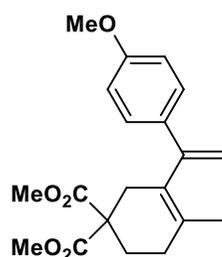
El producto **122** (281 mg, 85%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general J para reacciones tipo Suzuki (hexano/AcOEt, 92:8). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 – 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.83 (br s, 3H), 3.77 (br s, 6H), 3.15 (br s, 2H), 3.12 (br s, 2H), 1.58 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 172.74$ (C), 159.22 (C), 144.12 (C), 133.95 (C), 132.85 (C), 132.82 (C), 128.10 (CH), 113.64 (CH), 113.39 (CH₂), 57.32 (C), 55.28 (CH₃), 52.82 (CH₃), 46.50 (CH₂), 44.64 (CH₂), 14.89 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.1545; obtenido: 331.1537.

Compuesto 123.



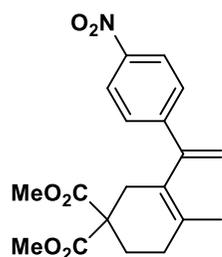
El producto **123** (307 mg, 89%, aceite amarillo) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **J** para reacciones tipo Suzuki (hexano/AcOEt, 95:5). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.12 (br s, 4H), 1.52 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 172.45 (C), 147.24 (C), 146.97 (C), 143.17 (C), 135.59 (C), 131.43 (C), 127.77 (CH), 123.69 (CH), 118.20 (CH_2), 57.22 (C), 52.91 (CH_3), 46.52 (CH_2), 44.40 (CH_2), 15.06 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.1291; obtenido: 346.1281.

Compuesto 124.



El producto **124** (300 mg, 87%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **J** para reacciones tipo Suzuki (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.33 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.81 (br s, 3H), 3.70 (br s, 6H), 2.57 (br s, 2H), 2.21 – 2.15 (m, 4H), 1.58 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 172.02 (C), 159.28 (C), 148.42 (C), 131.79 (C), 129.32 (C), 128.93 (C), 127.56 (CH), 113.67 (CH), 111.83 (CH_2), 55.29 (CH_3), 53.54 (C), 52.52 (CH_3), 35.40 (CH_2), 28.40 (CH_2), 27.98 (CH_2), 20.17 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.1702; obtenido: 345.1700.

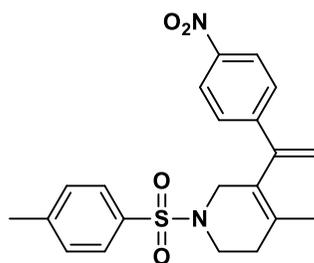
Compuesto 125.



El producto **125** (302 mg, 84%, aceite amarillo claro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **J** para reacciones tipo Suzuki (hexano/AcOEt, 95:5). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.55 (br s, 2H), 2.24–2.14 (m, 4H), 1.56 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 171.73 (C), 147.51 (C), 147.22 (C), 145.91 (C), 130.61 (C),

128.14 (C), 127.15 (CH), 123.73 (CH), 117.64 (CH₂), 53.41 (C), 52.63 (CH₃), 35.40 (CH₂), 28.43 (CH₂), 27.76 (CH₂), 20.24 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₉H₂₂NO₆ [M+H]⁺; 360.1447 obtenido: 360.1437.

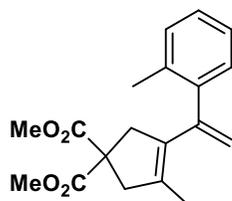
Compuesto 126.



El producto **126** (318 mg, 80%, aceite amarillo) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **J** para reacciones tipo Suzuki (hexano/AcOEt, 9:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.49–3.46 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (t, *J* =

5.6 Hz, 2H), 1.58 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 147.40 (C), 145.05 (C), 144.59 (C), 143.68 (C), 133.33 (C), 130.65 (C), 129.69 (CH), 127.71 (CH), 127.30 (C), 126.78 (CH), 124.02 (CH), 119.14 (CH₂), 47.96 (CH₂), 42.99 (CH₂), 30.89 (CH₂), 21.53 (CH₃), 19.91 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₂₁H₂₃N₂O₄S [M+H]⁺ 399.1379; obtenido: 399.1378.

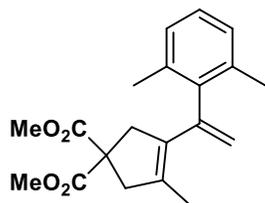
Compuesto 127.



El producto **127** (188 mg, 60%, aceite amarillo) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **J** para reacciones tipo Suzuki (hexano/AcOEt, 95:5). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.09 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.20 (h, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.05 (br s, 2H), 2.13 (s,

3H), 1.23 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 172.68 (C), 145.51 (C), 142.04 (C), 135.65 (C), 134.05 (C), 131.12 (C), 129.77 (CH), 129.06 (CH), 127.22 (CH), 125.65 (CH), 116.28 (CH₂), 56.69 (C), 52.82 (CH₃), 47.62 (CH₂), 43.72 (CH₂), 19.51 (CH₃), 14.38 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₉H₂₃O₄ [M+H]⁺ 315.1596; obtenido: 315.1586.

Compuesto 128.

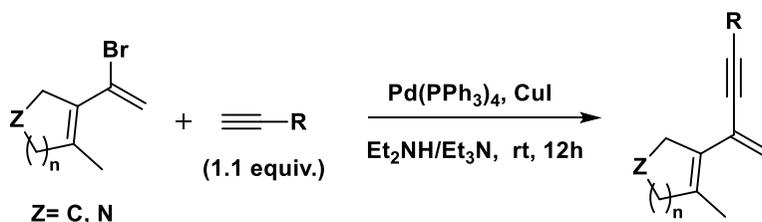


El producto **128** (266 mg, 81%, aceite amarillo) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **J** para reacciones tipo Suzuki (hexano/AcOEt, 9:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.07 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.34 (br s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.27–3.25 (m, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.14 (br s, 6H), 1.10 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 172.68 (C), 143.49 (C), 141.48 (C), 135.74 (C), 134.10 (C), 130.00 (C), 127.13 (CH), 126.70 (CH), 115.96 (CH_2), 56.51 (C), 52.80 (CH_3), 48.03 (CH_2), 43.22 (CH_2), 20.03 (CH_3), 13.76 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1753; obtenido: 329.1748.

5.3.4 REACCIONES TIPO SONOGASHIRA.

5.3.4.1 Procedimientos generales.¹¹⁹

Procedimiento general K para reacciones de Sonogashira sobre dienos conjugados funcionalizados. Síntesis de los compuestos 131, 133, 135, 136 y 138.

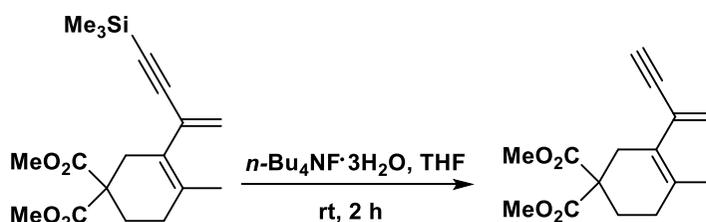


$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.), CuI (0.1 equiv.) y una mezcla de $\text{Et}_2\text{NH}/\text{Et}_3\text{N}$ (8 mL/mmol, proporción 8:1) se introducen en un matraz bajo atmósfera inerte. Se adiciona el dieno conjugado correspondiente (1 equiv.) disuelto en $\text{Et}_2\text{NH}/\text{Et}_3\text{N}$ (1 mL).^{*} A continuación, gota a gota, se añade el alquino terminal (1.1 equiv.) en $\text{Et}_2\text{NH}/\text{Et}_3\text{N}$ (1 mL). Completada la adición, se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, se añade una mezcla de hielo/agua y se extrae varias veces con Et_2O . La fase orgánica resultante se lava con una disolución de HCl (2M). Finalmente, se seca

¹¹⁹ Las condiciones de reacción empleadas fueron las descritas por H. Kinoshita, T. Ishikawa, K. Miura, *Org. Lett.* **2011**, *13*(23), 6192.

sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor. El crudo resultante se purifica empleando cromatografía flash en columna utilizando mezclas de hexano/AcOEt.* En el caso de la doble Sonogashira las proporciones son las siguientes: 0.5 equiv. de sustrato y 1.0 equiv. de alquino terminal.

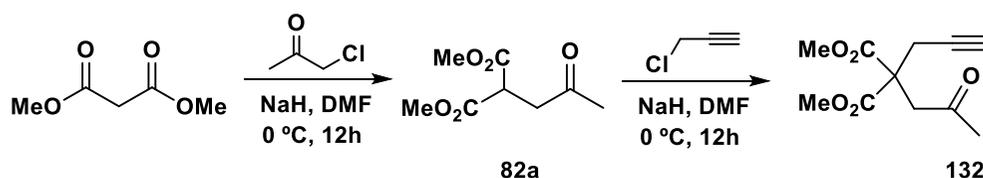
Procedimiento general L para la eliminación de grupos trimetilsililo. Síntesis del compuesto 134.



En un matraz se introduce el sustrato sililado (1 equiv.) disuelto en THF (3 mL/mmol), se adiciona *n*-Bu₄NF·3H₂O (0.5 equiv.) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se elimina el disolvente, el residuo se disuelve con AcOEt y se lava con salmuera. Finalmente, se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto no sililado se purifica por cromatografía flash en columna utilizando mezclas de hexano/AcOEt.

5.3.4.2 Síntesis del alquino 132.

Compuesto 132.

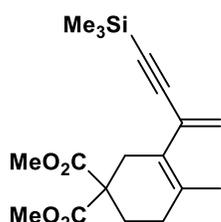


La reacción del compuesto **82a** (500 mg, 2.66 mmol) con cloruro de propargilo siguiendo el procedimiento general **A** permitió la obtención del compuesto **132** (475 mg, 79%, aceite incoloro). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.73 (s, 6H), 3.36 (br s, 2H), 3.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 205.30 (C), 169.55 (C), 79.13 (C),

71.73 (CH), 54.29 (C), 53.14 (CH₃), 45.37 (CH₂), 30.16 (CH₃), 23.28 (CH₂) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₁H₁₄O₅Na [M+H]⁺ 249.0739; obtenido 249.0727.

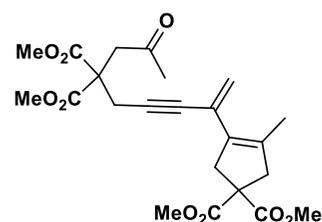
5.3.4.3 Síntesis de los compuestos 131, 133-136 y 138.

Compuesto 131.



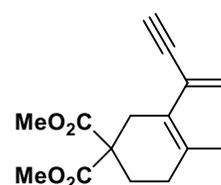
El producto **131** (210 mg, 63%, aceite incoloro) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **K** para reacciones de Sonogashira (hexano/AcOEt, 9:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.71 (q, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 4H), 1.70 (br s, 3H), 0.19 (s, 9H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 171.86 (C), 131.47 (C), 129.51 (C), 126.83 (C), 124.98 (CH₂), 104.70 (C), 93.99 (C), 53.52 (C), 52.58 (CH₃), 34.32 (CH₂), 28.95 (CH₂), 27.72 (CH₂), 20.27 (CH₃), -0.03 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₁₈H₂₇O₄Si [M+H]⁺ 335.1679; obtenido: 335.1672.

Compuesto 133.



El producto **133** (269 mg, 60%, aceite amarillo) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **K** para reacciones de Sonogashira (hexano/AcOEt, 92:8). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 5.43 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.73 (s, 6H), 3.35 (br s, 2H), 3.17 – 3.15 (m, 4H), 3.08 – 3.07 (m, 2H), 2.19 (br s, 3H), 1.90 (br s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 205.37 (C), 172.41 (C), 169.69 (C), 135.16 (C), 128.82 (C), 125.90 (C), 123.29 (CH₂), 85.11 (C), 83.32 (C), 56.22 (C), 54.58 (C), 53.10 (CH₃), 52.90 (CH₃), 47.56 (CH₂), 45.66 (CH₂), 43.23 (CH₂), 30.20 (CH₃), 24.26 (CH₂), 14.79 (CH₃) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para C₂₃H₂₉O₉ [M+H]⁺; 449.1812 obtenido: 449.1811.

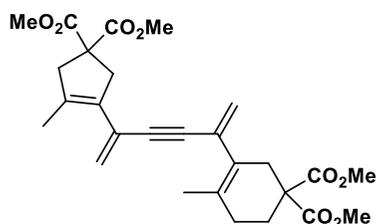
Compuesto 134.



El producto **134** (210 mg, 80%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **L** para reacciones de eliminación de grupos trimetilsililo (hexano/AcOEt, 8:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.93 (br s, 1H), 2.71 (q, *J* =

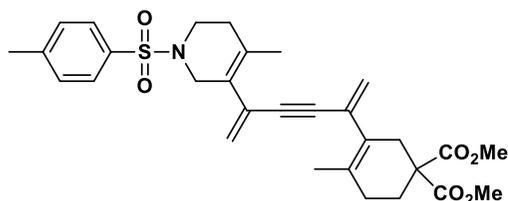
2.0 Hz, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 4H), 1.70 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 171.77 (C), 130.47 (C), 129.64 (C), 126.83 (C), 125.72 (CH_2), 83.23 (C), 76.92 (CH), 53.47 (C), 52.61 (CH_3), 34.31 (CH_2), 28.83 (CH_2), 27.65 (CH_2), 20.13 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.1283; obtenido: 263.1271.

Compuesto 135.



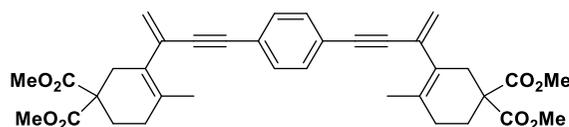
El producto **135** (329 mg, 68%, aceite amarillo) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **K** para reacciones de Sonogashira (hexano/ AcOEt , 95:5). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 5.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 5.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 3.21 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 3.09 (br s, 2H), 2.71 (br s, 2H), 2.13 – 2.10 (m, 4H), 1.98 (br s, 3H), 1.70 (br s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 172.46 (C), 171.82 (C), 135.57 (C), 131.49 (C), 129.34 (C), 128.67 (C), 127.08 (C), 126.29 (C), 123.82 (CH_2), 122.91 (CH_2), 89.82 (C), 88.78 (C), 56.28 (C), 53.53 (C), 52.89 (CH_3), 52.60 (CH_3), 47.74 (CH_2), 43.19 (CH_2), 34.58 (CH_2), 28.79 (CH_2), 27.74 (CH_2), 20.17 (CH_3), 14.78 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 485.2175 obtenido: 485.2179.

Compuesto 136.



El producto **136** (183 mg, 34%, aceite amarillo) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **K** para reacciones de Sonogashira (hexano/ AcOEt , 95:5). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.68 – 3.66 (m, 2H), 3.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.72 – 2.70 (m, 2H), 2.42 (br s, 3H), 2.17– 2.10 (m, 6H), 1.71 (br s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 171.82 (C), 143.44 (C), 133.60 (C), 131.21 (C), 129.57 (CH), 129.28 (C), 128.59 (C), 127.79 (CH), 126.99 (C), 126.94 (C), 126.27 (C), 125.19 (CH_2), 124.41 (CH_2), 89.73 (C), 88.29 (C), 53.56 (C), 52.60 (CH_3), 47.26 (CH_2), 42.75 (CH_2), 34.52 (CH_2), 31.08 (CH_2), 28.88 (CH_2), 27.69 (CH_2), 21.50 (CH_3), 20.21 (CH_3), 19.96 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 538.2263 obtenido: 538.2257

Compuesto 138.



El producto **138** (105 mg, 35%, aceite amarillento) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **K** para reacciones de

Sonogashira (hexano/AcOEt, 92:8). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (s, 4H), 5.67 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.72 (br s, 12H), 2.77 (br s, 4H), 2.18 – 2.13 (m, 8H), 1.75 (br s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 171.84 (C), 131.47 (CH), 131.26 (C), 129.55 (C), 127.19 (C), 124.35 (CH_2), 123.07 (C), 90.95 (C), 88.92 (C), 53.56 (C), 52.63 (CH_3), 34.42 (CH_2), 28.92 (CH_2), 27.75 (CH_2), 20.24 (CH_3) ppm. HRMS (QTOF): calcd. para $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 599.2645; obtenido: 599.2649.



Segunda parte

*"Síntesis de productos naturales
catalizada por complejos de
titanoceno(III)".*

INTRODUCCIÓN GENERAL.

A la hora de desarrollar nuevas metodologías para la síntesis de productos naturales, uno de los principales puntos que se tienen en cuenta para evaluar su utilidad, es la capacidad para generar compuestos con elevada complejidad estructural a partir de sustratos simples y económicos empleando procedimientos suaves, respetuosos con el medio ambiente y que obedezcan el principio de economía atómica propuesto por Trost.¹²⁰

La química radicalaria, en las últimas décadas, ha experimentado un gran desarrollo como consecuencia de la elevada eficacia que proporciona.^{9,121} En este sentido, $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ ha jugado un papel importante en el desarrollo de nuevos procesos sostenibles dentro del campo denominado “Química Verde”, sector que día a día adquiere más relevancia.¹²²

$[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ es capaz de promover y/o catalizar un gran número de transformaciones químicas.¹²³ Entre ellas, la ciclación radicalaria en cascada de epoxipolienos ha resultado ser una herramienta muy valiosa en la obtención de intermedios clave en la síntesis de productos naturales. Estas ciclaciones, además de presentar alta diastereoselectividad, proporcionan como producto mayoritario un compuesto con un doble enlace en posición exocíclica, que permite ser funcionalizado de nuevo.¹²⁴ A pesar de que los rendimientos son moderados, hay que tener en cuenta que el proceso es compatible con numerosos grupos funcionales, permite la recuperación del sustrato y no precisa estabilizar los intermedios formados mediante la incorporación de grupos funcionales adicionales. Por tanto, este tipo de ciclaciones presenta algunas ventajas con respecto a las ciclaciones carbocatónicas, que suelen generar mezclas de regioisómeros, tienen menos selectividad y necesitan la incorporación de grupos funcionales adicionales para estabilizar los intermedios carbocatónicos.¹²⁵

¹²⁰ B.M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1.

¹²¹ a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; b) W. B. Motherwell, D. Crich., *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic, London, **1992**; c) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reaction*; VCH: Weinheim, **1995**.

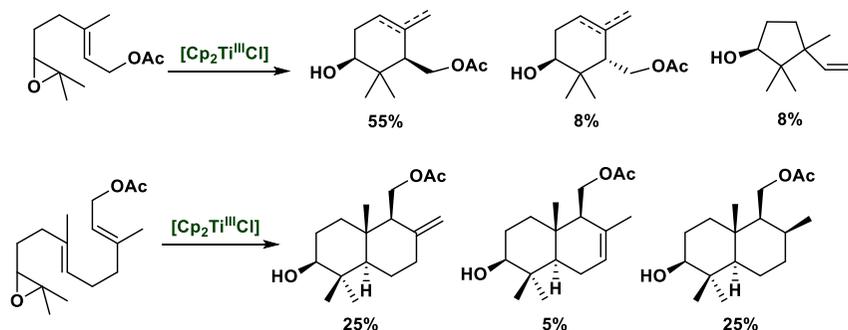
¹²² R. Noyori, *Nature Chem.* **2009**, 1, 5.

¹²³ Información más ampliada en la Introducción del Capítulo 1, pag.43.

¹²⁴ A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115.

¹²⁵ a) E. E. Van Tamelen, A. Storni, E. J. Hessler, M.A. Schwartz, *Bioorg. Chem.* **1982**, 11, 133; b) R. A. Shenvi, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, 12(15), 3548.

En el año 2001, se desarrolló la primera ciclación biomimética de epoxipolienos empleando los acetatos de epoxigeranilo y de epoxifarnesilo como sustratos (Esquema 29).²⁶



Esquema 29. Productos de la ciclación radicalaria del acetato de epoxigeranilo y del epoxifarnesilo.

La utilidad sintética de este tipo de ciclaciones ha sido ampliamente demostrada, al ser muy numerosas las rutas sintéticas que emplean este tipo de ciclación entre sus etapas clave.^{34,126}

La Segunda Parte de la presente Tesis Doctoral incluye el Capítulo 5, titulado “**Síntesis de (±)-Aureol catalizada por complejos de titanoceno(III)**”. En este capítulo, finalizamos la síntesis de (±)-Aureol, un meroterpeno que presenta interesantes propiedades farmacológicas, tomando como punto de partida el trabajo previamente descrito por nuestro grupo y aprovecha la capacidad de [Cp₂TiCl] para catalizar ciclaciones radicalarias en cascada como etapa clave del proceso.

¹²⁶ a) A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2793; b) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. E. Oller, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1778; c) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4293; d) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8265; e) J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, R. E. Estévez, M. Paradas, A. M. Lasanta, J. L. Oller, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 11938; f) S. P. Morcillo, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 15.



Capítulo 5

*"Síntesis de (\pm)-Aureol
catalizada por complejos de
titanoceno(III)"*



1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

El fondo marino es una de las principales fuentes de compuestos biológicamente activos que se conocen en la actualidad y muchos de ellos, se caracterizan por presentar estructuras sesquiterpénicas unidas a fragmentos fenólicos (meroterpenos).¹²⁷ Algunos ejemplos de este tipo de compuestos naturales con actividad biológica son: (+)-stachyflina,¹²⁸ (+)-strongylina¹²⁹ y (+)-aureol (Figura 11).¹³⁰

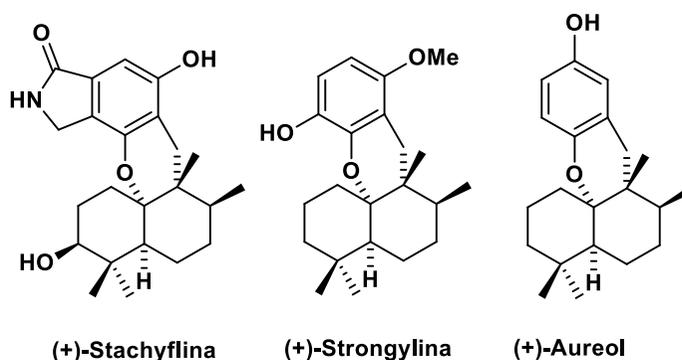


Figura 11. Estructura de (+)-stachyflina, (+)-strongylina y (+)-aureol.

En este capítulo abordaremos el estudio de aureol, un meroterpeno de origen marino. Aureol está formado por una estructura sesquiterpénica (C₁₅) unida a una hidroquinona, en este caso la 1,4-hidroquinona. Presenta un sistema de anillos tetracíclico (ABCD) compacto, con los anillos AB *cis*-fusionados (conformación tipo silla). También se puede apreciar la existencia de cuatro estereocentros contiguos (Figura 12).

¹²⁷ R. J. Capon, *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed. Elsevier Science, New York, **1995**, Vol. 5, 89.

¹²⁸ K. Minagawa, S. Kouzuki, T. Kamiguchi, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 165.

¹²⁹ A. E. Wright, S. A. Rueth, S. S. Cross, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1108.

¹³⁰ a) P. Djura, D. B. Stierle, B. Sullivan, D. J. Faulkner, E. Arnold, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1435; b) P. Ciminiello, C. Dell'Aversano, E. Fattorusso, S. Magno, M. Pansini, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 263.

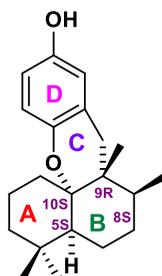


Figura 12. Estructura detallada de (+)-aureol.

Este compuesto fue aislado por primera vez en 1980 de *Smenospongia aurea*, una esponja marina localizada en Florida y en Las Bahamas.^{130a} Dos décadas más tarde, en el año 2000, se consiguió aislar de otra esponja marina, *Verongula gigantea*, presente también en Las Bahamas (Figura 13).^{130b}



Figura 13. *Smenospongia aurea* y *Verongula gigantea*. *

La importancia de este compuesto radica en sus interesantes propiedades biológicas. Se ha comprobado que presenta una citotoxicidad altamente selectiva frente a células tumorales humanas, entre las que se incluyen las células cancerígenas de pulmón tipo A549 ($IC_{50} = 4.3 \mu\text{L/mL}$) y las del adenocarcinoma de colon tipo HT-29 ($IC_{50} = 4.7 \text{ mg/mL}$).¹³¹ También ha demostrado tener una considerable actividad antiviral frente al virus de la “gripe A” ($IC_{50} = 11.6 \mu\text{M}$).¹³²

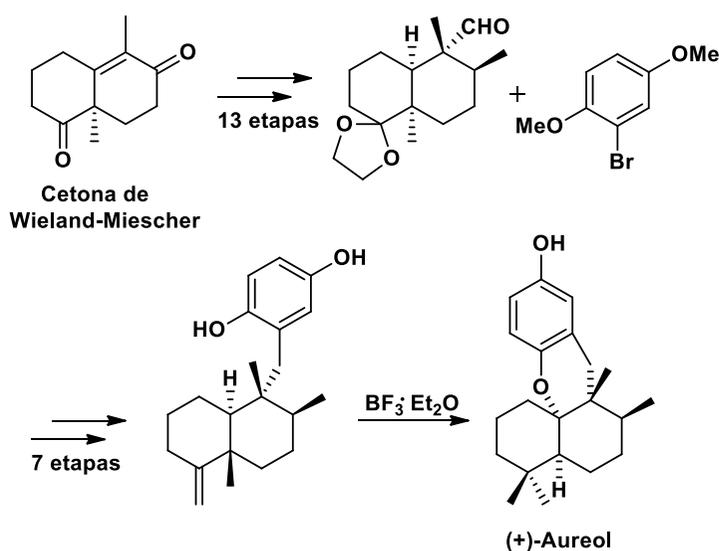
¹³¹ R. E. Longley, O. J. McConnell, E. Essich, D. J. Harmody, *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 915.

¹³² A. E. Wright, S. S. Cross, N. S. Burres, F. Koehn, (Harbor Branch Oceanographics Institution, Inc., USA). PCT WO 9112250 A1, August 22, 1991.

*Fuente: http://www.snorkelstj.com/picture_library/creatures/sponges/pitted-sponge_6561.JPG
<http://www.spongeguide.org/thumbs/00074/01728.jpg>

Como consecuencia de las interesantes propiedades biológicas que presenta este compuesto, ha sido objeto de estudio de varios grupos de investigación y se han desarrollado algunas síntesis:

- a) La primera síntesis de (+)-aureol fue descrita en 2002 por Katoh *et al.*¹³³ En ella se describía la obtención enantioméricamente pura de este compuesto empleando un derivado de la *cis*-decalina, la cetona de Wieland-Miescher, como sustrato. La etapa clave de esta síntesis, que comprendía 21 etapas y un rendimiento total del 2%, consistía en la transposición de hidruro y metilo promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 30).



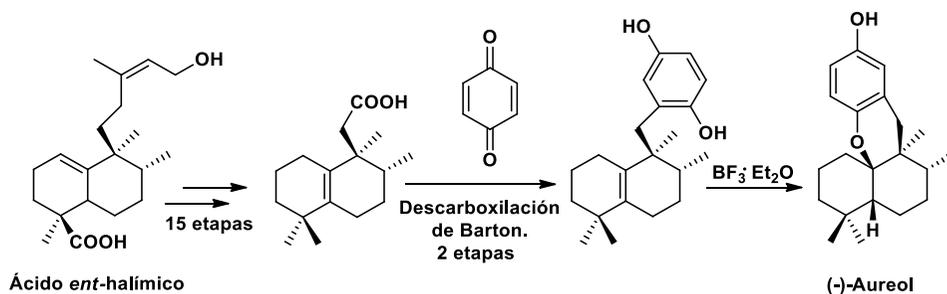
Esquema 30. Síntesis de (+)-aureol desarrollada por Katoh *et al.*

- b) Marcos *et al.*¹³⁴ llevaron a cabo en 2010 la síntesis de (-)-aureol empleando el ácido *ent*-halímico como sustrato de partida. Esta ruta sintética estaba constituida por 18 etapas y un rendimiento total del 11%. En esta caso, la etapa clave era una descarboxilación tipo Barton llevada a cabo en presencia de benzoquinona (Esquema 31).¹³⁵

¹³³ a) M. Nakamura, A. Suzuki, M. Nakatami, T. Fuchikami, M. Inoue, T. Katoh, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6929; b) M. Nakatami, M. Nakamura, A. Suzuki, T. Fuchikami, M. Inoue, T. Katoh, *Arkivoc* (Gainesville, FL, USA), **2003**, 45; c) A. Suzuki, M. Nakatami, M. Nakamura, K. Kawaguchi, M. Inoue, T. Katoh, *Synlett*, **2003**, 329; d) J. Sakurai, T. Oguchi, K. Watanabe, H. Abe, S. Kanno, M. Ishikawa, T. Katoh, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 829.

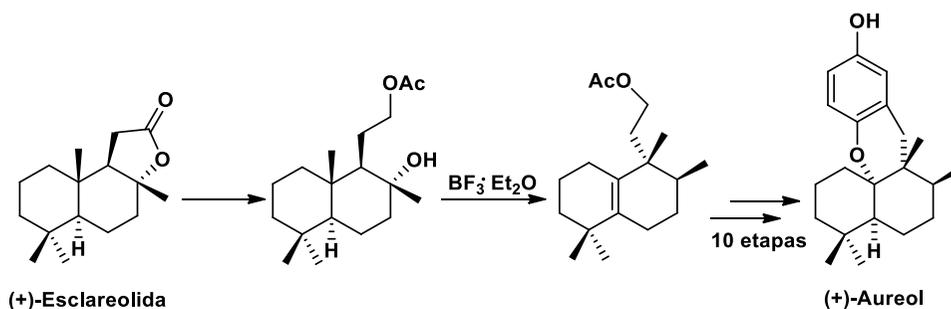
¹³⁴ I. S. Marcos, A. Conde, P. Basabe, D. Díez, J. G. Urones, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8280

¹³⁵ a) D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4321; b) D. H. R. Barton, D. Bridon, S. Z. Zard, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5314; c) D. H. R. Barton, W. Sas, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 3419.



Esquema 31. Síntesis de (-)-aureol desarrollada por Marcos *et al.*

- c) Una de las síntesis más recientes fue la descrita por George *et al.*,¹³⁶ que permite la obtención de (+)-aureol empleando la (+)-esclareolida como sustrato. Esta ruta sintética precisa de 12 etapas, con un rendimiento total del 6% y la etapa clave engloba un proceso inspirado en una transposición 1,2 de hidruro y metilo (Esquema 32).



Esquema 32. Síntesis de (+)-aureol desarrollada por George *et al.*

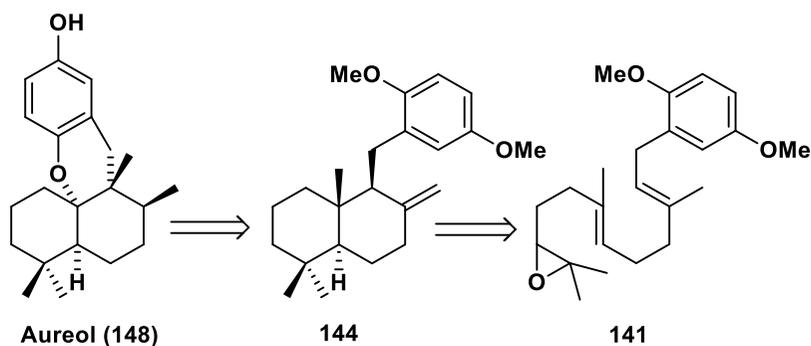
Todas estas síntesis se caracterizan por presentar numerosas etapas de reacción y proporcionar bajos rendimientos de este compuesto. Por todo esto, el desarrollo de una nueva ruta sintética más concisa, eficiente y respetuosa con el medio ambiente sería muy deseable teniendo en cuenta las interesantes propiedades biológicas que presenta este compuesto.

Teniendo en cuenta todo esto, nuestro grupo de investigación decidió llevar a cabo el diseño de una nueva ruta sintética que permitiese solventar las principales limitaciones que presentaban las síntesis totales previamente descritas para este producto natural. Es preciso mencionar que este trabajo fue desarrollado por el Dr. Juan Muñoz Bascón y constituye uno de los capítulos de su Tesis

¹³⁶ K. K. W. Kuan, H. P. Pepper, W. M. Bloch, J. H. George, *Org. Lett.* **2012**, *14*(18), 4710.

Doctoral.¹³⁷ No obstante, en dicho manuscrito sólo se describe la síntesis parcial de este compuesto, al no lograrse realizar con éxito las etapas finales y por tanto no completar la síntesis total. A pesar de ello, el trabajo descrito por el Dr. Juan Muñoz Bascón sentaría las bases necesarias para poder completar satisfactoriamente esta síntesis en la presente Tesis Doctoral y por ello, todo ese trabajo realizado se describe a continuación.

En primer lugar, esta síntesis incompleta o parcial de (\pm)-Aureol (**148**) presentaba el siguiente esquema retrosintético (Esquema 33) y dos etapas clave:

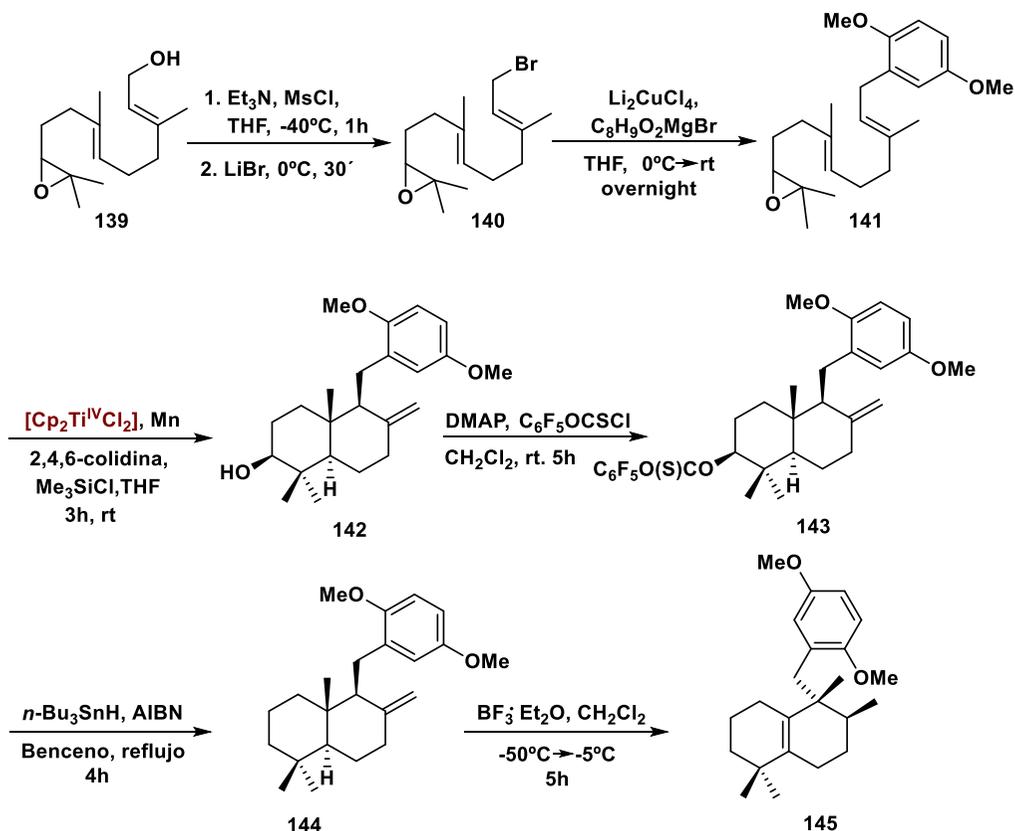


Esquema 33. Análisis retrosintético propuesto para 148.

- Ciclación radicalaria en cascada catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ del derivado **141**. Esta etapa presentaba una alta diastereoselectividad y permitía la obtención de la decalina *trans*-fusionada **142**, compuesto con un doble enlace exocíclico crucial en posición C8.
- Transposición estereoselectiva 1,2 de hidruro y metilo promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ del compuesto **144**. Esta segunda etapa clave, permitía la obtención de la olefina tetrasustituida **145**.

A continuación, en el esquema 34, se recogen las etapas de reacción que comprenden la síntesis incompleta descrita por el Dr. Juan Muñoz Bascón en su Tesis Doctoral.

¹³⁷ La síntesis parcial de Aureol descrita en este apartado fue desarrollada por el Dr. Juan Muñoz Bascón en el capítulo 7 "Aproximación a la síntesis de Aureol" de su Tesis Doctoral titulada "Nuevas reacciones promovidas/catalizadas por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Aplicación a la síntesis de productos naturales de interés".



Esquema 34. Síntesis parcial previamente descrita para (±)-Aureol (148).

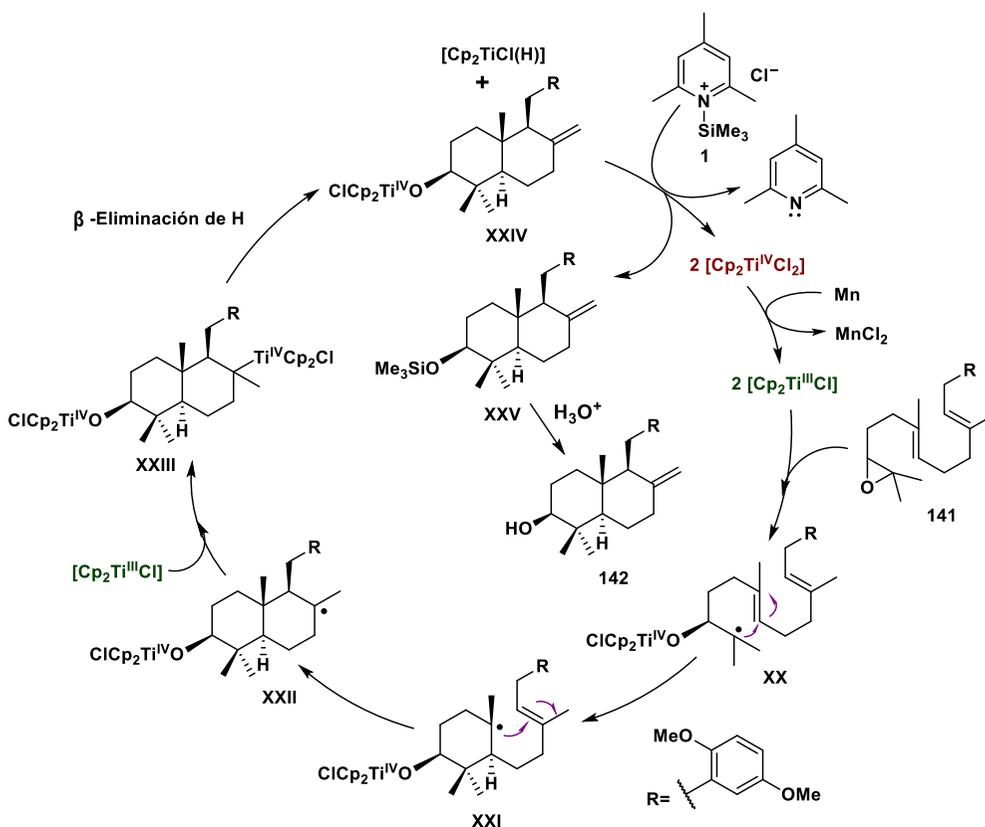
Este proceso comenzaba con la epoxidación del acetato de farnesilo, obteniéndose el epoxifarnesol **139**.¹³⁸ Esta epoxidación se caracterizaba por su elevada regioselectividad hacia el doble enlace en posición C10-C11 debido a la desactivación del doble enlace en posición C2-C3 por la existencia de un grupo acetato contiguo y al impedimento estérico que presentaba el localizador en las posiciones C6-C7. El posterior tratamiento del epoxifarnesol **139** con MsCl seguido de LiBr proporcionaría el bromuro **140** con un rendimiento cuantitativo.

A continuación, el empleo de Li_2CuCl_4 y bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio permitió la formación directa del derivado **141** con un excelente rendimiento del 97%.

Como se puede apreciar en el esquema 34, la siguiente etapa era la primera de las dos etapas clave presentes en la síntesis parcial de **148** y consistía en una ciclación radicalaria en cascada

¹³⁸ S. A. Snyder, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 740.

catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Este proceso se iniciaba con la apertura radicalaria del epóxido del derivado **141** y permitía, tras la ciclación, la obtención regio- y estereoselectiva de la decalina *trans*-fusionada **142**.^{124,139} Este compuesto se caracterizaba por presentar un doble enlace exocíclico en posición C8 indispensable en etapas posteriores.



Esquema 35. Mecanismo propuesto para la ciclación radicalaria del derivado **141**.

En el esquema 35 se encuentra el mecanismo propuesto para la ciclación del derivado **141**. Este proceso necesitaba la especie activa $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$, generada *in situ* a partir de la agitación del reactivo comercial $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2]$ con Mn en polvo. Esta especie, una vez formada, era capaz de provocar la apertura regioselectiva del epóxido presente en el derivado **141** y formar el intermedio **XX**, que evolucionaba al intermedio **XXI** y este a su vez al **XXII**. Formado este intermedio, se producía un acoplamiento radicalario con una segunda especie de $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$ obteniéndose el alquil-

¹³⁹ a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983; b) A. Gansäuer, D. Worgull, K. Knebel, I. Huth, G. Schnakengur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8882.

Ti^{IV} (**XXIII**), capaz de experimentar una β -eliminación de H. En este proceso se obtenía como resultado la formación de la especie [Cp₂TiCl(H)] y del intermedio **XXIV**, un alcoxi-Ti^{IV} que presentaba un doble enlace exocíclico en C8.

Finalmente, la presencia en el medio de cloruro de trimetilsilil colidinio **1**, formado a partir del par Me₃SiCl y 2,4,6-colidina, era capaz de regenerar a [Cp₂Ti^{IV}Cl₂] y liberar el derivado sililado **XXV**. Tras someter este compuesto sililado a un procesado ácido, se obtenía la decalina **142** con un rendimiento moderado del 48%.

Antes de continuar, es preciso hacer algunas consideraciones con respecto a esta esta reacción para entender la importancia de esta etapa en esta síntesis parcial descrita:

- a. A pesar de que el rendimiento de esta etapa era del 48%, hay que tener en cuenta que esta reacción se producía con un notable control de la estereoquímica (regio- y estereoselectividad). Dicho control venía determinado por la geometría del centro estereogénico del derivado **141**.^{126b} Teniendo en cuenta la estructura del sustrato, eran posibles 48 regio- y estereoisómeros diferentes. No obstante, solamente se generaba un único compuesto que presentaba 4 estereocentros con geometría perfectamente definida.
- b. Las evidencias indicaron que la ciclación se producía de manera no concertada a través de radicales centrados sobre átomos de carbono. Analizando la naturaleza no concertada de este proceso, la alta estereoselectividad de la ciclación podía explicarse con las reglas de Beckwith-Houk.^{121c}
- c. El sustrato que no ciclaba tampoco derivaba en la formación de ningún subproducto por lo que podía recuperarse con rendimiento aproximado del 40% al final del proceso.

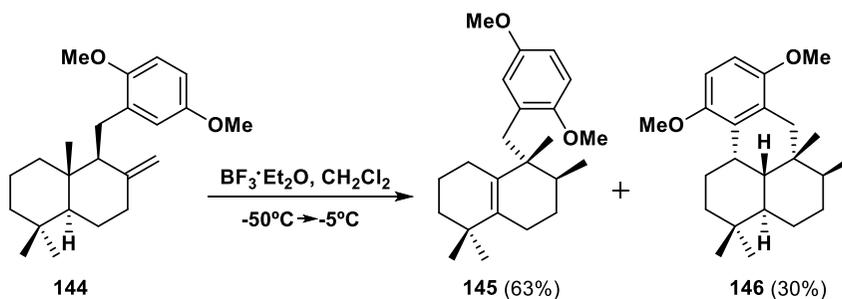
Teniendo en cuenta estos tres puntos, la obtención de la decalina **142** con un rendimiento del 48% podía ser considerado como un resultado satisfactorio.

La siguiente etapa consistía en la eliminación del grupo hidroxilo de la decalina **142** mediante un proceso de desoxigenación tipo Barton-McCombie.¹⁴⁰ La reacción de este compuesto con *o*-

¹⁴⁰ a) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413; b) S. Z. Zard, *Radical in Organic Synthesis*; P. Renaud, P. S. Mukund, Ed. Wiley-WCH, Weinheim, **2001**, Vol 1, 90-108.

pentafluorofenil clorotioformiato generó el xantato **143** de manera cuantitativa. Su posterior reducción radicalaria con *n*-Bu₃SnH y AIBN (iniciador de radicales) proporcionó el compuesto **144** con un rendimiento del 86%.

La segunda de las etapas clave conllevaba la síntesis de la olefina tetrasustituida **145**. El tratamiento del compuesto **144** con BF₃·Et₂O, bajo las condiciones de reacción recogidas en el esquema 36, permitió la obtención del compuesto **145** acompañado del subproducto **146**, con unos rendimientos del 63% y 30% respectivamente.

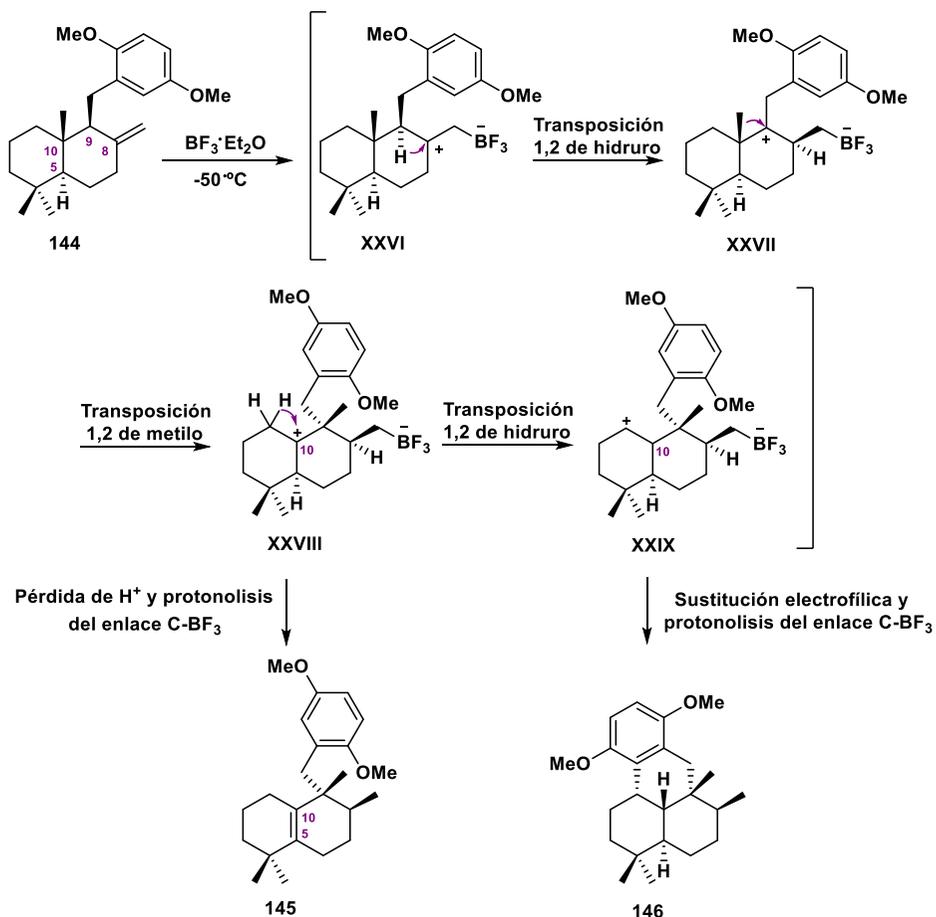


Esquema 36. Síntesis de la olefina tetrasustituida **145**.

El producto mayoritario de esta etapa, la olefina tetrasustituida **145**, se caracterizaba por presentar un esqueleto tipo drimano con un doble enlace endocíclico tetrasustituido localizado en la posición C5-C10. Tanto la formación de este compuesto como del subproducto **146** podían explicarse si se tenía en cuenta el mecanismo de reacción propuesto en el esquema 37.

El proceso se iniciaba con la coordinación de BF₃ al doble enlace exocíclico presente en **144**, formándose el intermedio **XXVI**. Este intermedio experimentaba una transposición 1,2 de hidruro desde la posición C9 al carbocatión en C8, provocando la aparición del intermedio **XXVII**. A continuación, el intermedio **XXVII** sufría una transposición 1,2 de metilo desde la posición C10 al carbocatión en C9 dando como resultado la formación del intermedio **XXVIII**, que podía seguir por dos vías diferentes. Si continuaba por la primera vía, experimentaba la pérdida de un protón seguido de la protonólisis del enlace C-BF₃, dando como resultado la aparición de la olefina tetrasustituida **145**. Por la otra vía, sufría una nueva transposición 1,2 de hidruro desde la posición C1 a la C10, originando un nuevo intermedio **XXIX**. Finalmente, dicho intermedio experimentaba una sustitución

electrofílica aromática seguido de una protonólisis del enlace C-BF₃. Esta segunda vía explicaba la formación del subproducto **146**.



Esquema 37. Propuesta mecanística para la transposición 1,2 de hidruro y metilo promovida por BF₃.

Teniendo en cuenta que durante todo el proceso se producía una retención de la configuración, la segunda de las etapas clave de esta síntesis era una transposición estereoespecífica 1,2 de hidruro y metilo promovida por BF₃·Et₂O

La obtención del compuesto **145** es la última etapa descrita en la Tesis Doctoral del Dr. Juan Muñoz Bascón para (±)-Aureol (**148**). A pesar de ello, todos estos resultados han servido como punto de partida para poder continuar con este proceso permitiendo, como se verá en el apartado

de “Resultados y Discusión”, completar una nueva síntesis total para este producto natural empleando el menor número de etapas posibles.

2. OBJETIVOS.

La síntesis de productos naturales es uno de los principales retos que debe afrontar cualquier metodología o reactivo para probar su valía en Química Orgánica.

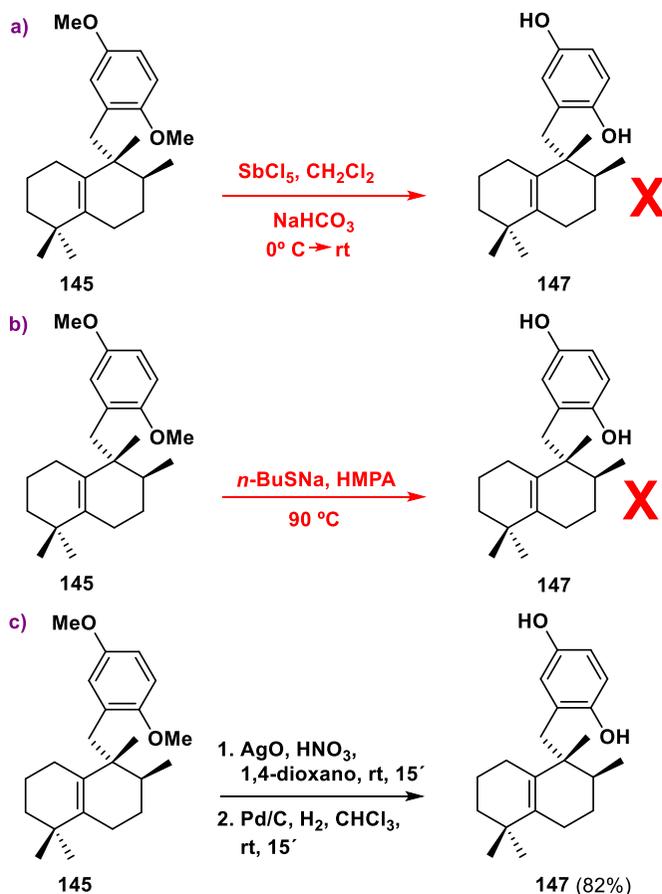
El objetivo de este capítulo es completar una nueva síntesis total para (±)-Aureol, un meroterpeno de origen marino con interesantes propiedades farmacológicas, tomando como punto de partida el trabajo previamente realizado por nuestro grupo y que incluye la capacidad de $[Cp_2TiCl]$ para llevar a cabo ciclaciones radicalarias en cascada de epoxipolienos como una de las etapas clave del proceso.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Como hemos mencionado anteriormente, la última etapa descrita para esta síntesis era la obtención del compuesto **145**.

El primer paso de este apartado fue sintetizar la olefina tetrasustituida **145** en cantidad suficiente para poder realizar los ensayos necesarios. Dicha tarea se llevó a cabo repitiendo todas las etapas previamente descritas y recogidas en la Tesis Doctoral del Dr. Juan Muñoz Bascón. Siguiendo las condiciones de reacción del esquema 34, se obtuvieron cada uno de los compuestos requeridos con los rendimientos esperados.

Una vez sintetizado el compuesto **145**, nuestro siguiente paso se centró en lograr la desprotección de los grupos metoxilo presente sobre el anillo aromático de esta molécula. Sorprendentemente, esta desprotección fue una de las etapas más complejas de esta síntesis. Fueron necesarios varios ensayos para encontrar las condiciones óptimas que permitieran la desprotección simultánea de ambos metoxilos sin provocar reacciones secundarias indeseadas. En el esquema 38 se recogen los tres ensayos más significativos llevados a cabo para lograr este objetivo.



Esquema 38. Ensayos para la desprotección de los metoxilos del compuesto 145.

En el ensayo a, tratamos el compuesto **145** con SbCl_5 siguiendo las condiciones descritas por Saadati *et al.*¹⁴¹ La coordinación del oxígeno con este reactivo debía formar un enlace Sb-O que se disociaría tras la adición de una disolución saturada de NaHCO_3 dando como resultado el producto doblemente desprotegido. No obstante, en ninguna de las pruebas realizadas empleando estas condiciones de reacción se logró el producto doblemente desprotegido.

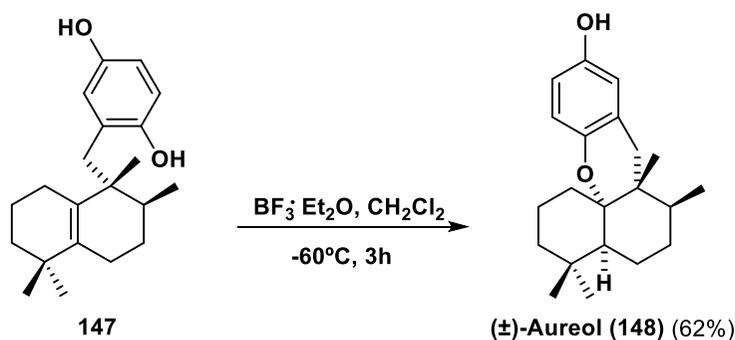
En el ensayo b, se trató el compuesto **145** con $n\text{-BuSNa}$ en HMPA bajo las condiciones de reacción descritas por Sakurai *et al.*^{133d} Este grupo había logrado con éxito la desprotección del grupo metoxilo existente en una de las etapas descritas en su síntesis de (+)-Aureol. Con este resultado en mente, realizamos una modificación del procedimiento para poder llevar a cabo la

¹⁴¹ F. Saadati, H. Mettah-Booshehri, *Synlett*, **2013**, 24, 1702.

desprotección de ambos metoxilos presentes en la molécula. Desafortunadamente, únicamente obtuvimos el producto de monodesprotección.

En el ensayo c, se emplearon las condiciones de reacción descritas por Wright *et al.*¹⁴² para la síntesis de (+)-frondosin A. A diferencia de las anteriores, llevaban a cabo una desprotección simultánea de los dos grupos metoxilo como etapa final en su síntesis. Este proceso consistía en una secuencia de oxidación/reducción en dos pasos. Para la oxidación se empleaba AgO y HNO₃, mientras que para la reducción posterior era necesario Pd/C y H₂. Empleando esta misma secuencia de oxidación/reducción sobre el compuesto **145**, obtuvimos finalmente la hidroquinona **147** con un rendimiento del 82%.

Obtenida la hidroquinona **147** con los dos hidroxilos libres, la ciclación carbocatiónica descrita para (+)-aureol¹³⁶ permitió obtener, con un rendimiento del 62%, el compuesto **148** (Esquema 39).

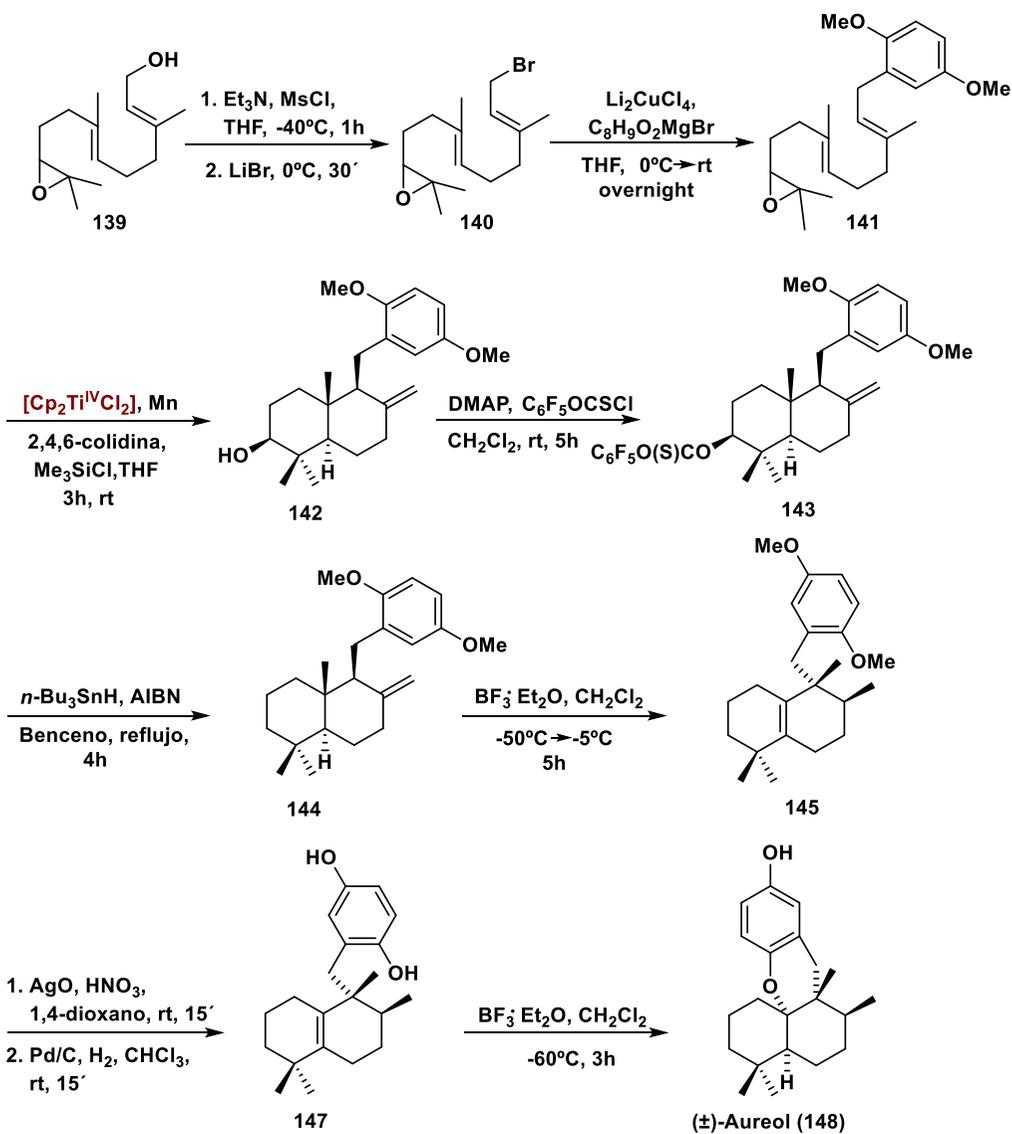


Esquema 39. Síntesis de (±)-Aureol 148 a partir de 147.

Considerando todo lo mencionado en este apartado, fueron necesarias dos etapas de reacción adicionales para poder completar con éxito la síntesis de **148** previamente iniciada por nuestro grupo. Por tanto, nuestra síntesis total de (±)-Aureol (**148**) consta de 8 etapas de reacción y presenta un rendimiento global del 14%.

¹⁴² E. Z. Oblak, M. D. Van Heyst, J. Li, A. J. Wiemer, D. L. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4309.

Finalmente, en el esquema 40 se recogen todas las etapas involucradas en la nueva ruta sintética desarrollada por nuestro grupo para (±)-Aureol (**148**) partiendo del epoxifarnesol **139**.¹⁴³



Esquema 40. Síntesis total de (±)-Aureol **148** a partir del epoxifarnesol **139**.

¹⁴³ En el esquema 40 se recogen todas las etapas de reacción involucradas en la síntesis total de (±)-Aureol (**148**), incluyéndose tanto las desarrolladas por el Dr. Juan Muñoz Bascón en su Tesis Doctoral como las presentadas en esta memoria.

4. CONCLUSIONES.

Hemos completado con éxito una nueva ruta sintética que permite la preparación de (\pm)-Aureol (**148**) de manera concisa, bajo suaves condiciones de reacción y con alta diastereoselectividad. Para lograr nuestro objetivo, hemos partido de una síntesis parcial previamente descrita por nuestro grupo para este compuesto y que presentaba dos etapas clave: una ciclación radicalaria en cascada del epoxipolieno **141** catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y nuevo tipo de transposición 1,2 de hidruro y metilo sobre el compuesto **144**. Las dos etapas descritas en este capítulo, una desprotección de los grupos metoxilo presentes en el compuesto **147** seguido de una ciclación carbocatiónica, han permitido completar de manera satisfactoria esta síntesis, empleando 8 etapas de reacción con un rendimiento global del 14%.

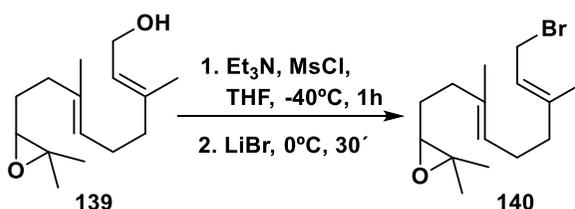
El éxito en el desarrollo de esta nueva ruta sintética es una evidencia más de la utilidad de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ como herramienta en síntesis de productos naturales que presentan alta complejidad estructural a partir de moléculas sencillas.

5. PARTE EXPERIMENTAL.

5.1 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LAS ETAPAS PREVIAMENTE DESCRITAS: 140-146.

Todos los compuestos recogidos en el apartado 5.1 pertenecen a las etapas previamente descritas en la síntesis parcial de **148** desarrollada por el Dr. Muñoz Bascón. Para poder abordar las etapas finales descritas en el apartado 5.2, fue necesario la síntesis de cada uno de ellos, al haberse agotado las muestras disponibles.

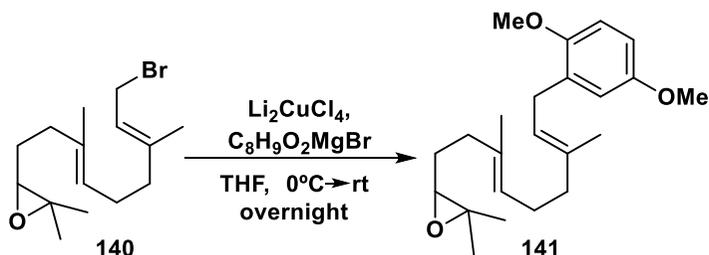
Bromuro 140.



Segunda Parte

La obtención de este compuesto se realizó empleando un procedimiento previamente descrito:¹⁴⁴ MsCl (0.1 mL, 1.3 mmol) y Et₃N (0.29 mL, 2.0 mmol) se adicionan a un matraz que contiene, bajo atmósfera inerte y a -40°C, una disolución de epoxifarnesol **139** (238 mg, 1 mmol) en THF (6.5 mL). La mezcla resultante se agita durante una hora a esa temperatura y transcurrido ese tiempo, se añade LiBr (400 mg, 5.00 mmol) en THF (2.5 mL). Completada la adición, se deja que la mezcla suba hasta 0 °C y se agita a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añade una disolución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrae con AcOEt. La fase orgánica resultante se lava con salmuera, se seca empleando Na₂SO₄ anhidro y se filtra. La eliminación del disolvente mediante el empleo del rotavapor permite la obtención del bromuro **140** (299 mg, 99%). Los datos espectroscópicos y de masas de este compuesto coinciden con los recogidos en bibliografía.¹⁴⁵

Derivado 141.



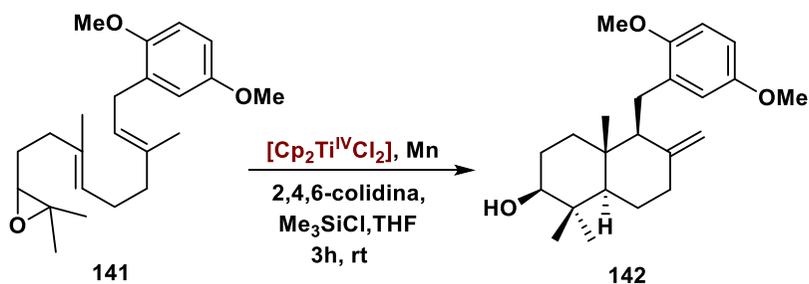
La obtención de este compuesto se realizó empleando un procedimiento previamente descrito:¹²⁴ A una disolución del bromuro **140** (300 mg, 1 mmol) en THF (9 mL) a 0 °C, se adiciona gota a gota Li_2CuCl_4 en THF (0.1M, 0.4 mL, 0.04 mmol). A continuación, se añade bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio (2.4 mL, 1.2 mmol) lentamente durante 20 minutos. Completada la adición, la mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y se deja toda la noche a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se añade una disolución saturada de NH₄Cl y se extrae con AcOEt. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida empleando el rotavapor. La purificación empleando cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 9:1),

¹⁴⁴ T. Isaka, M. Hsegawa, H. Toshima, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2011**, 75(11), 2213.

¹⁴⁵ L. Colombo, C. Gennari, D. Potenza, C. Scolastico, F. Aragozzini, R. Gualandris, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, 2, 365.

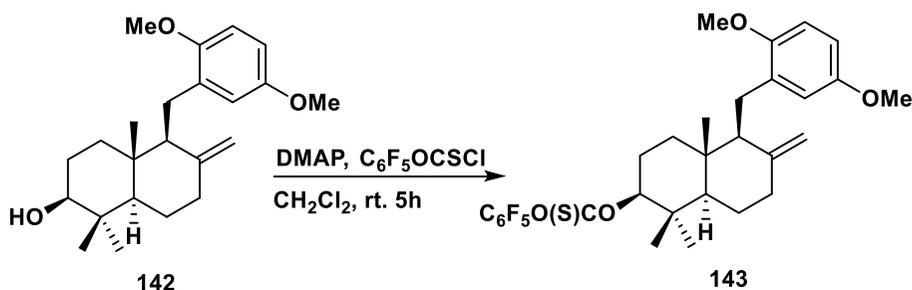
proporcionó el derivado **141** (348 mg, 97%). Los datos espectroscópicos y de masas de este compuesto coinciden con los recogidos en bibliografía.¹⁴⁶

Decalina **142**.

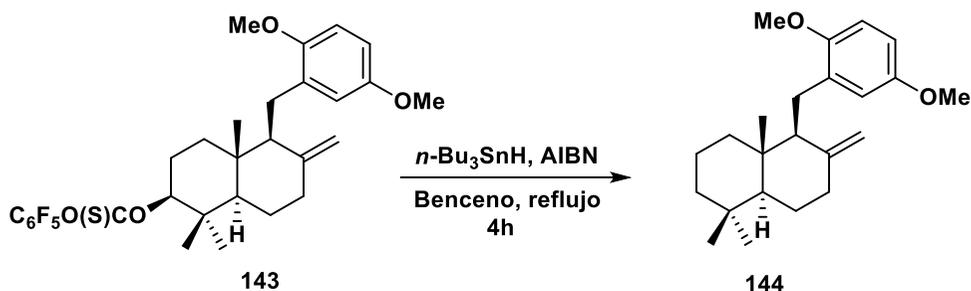


La obtención de este compuesto se realizó empleando un procedimiento previamente descrito:¹²⁴ En un matraz seco se adiciona el reactivo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (50 mg, 0.2 mmol) y Mn en polvo (440 mg, 8.0 mmol). Bajo atmósfera inerte, se añade THF desoxigenado y anhidro (15 mL) y se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un viraje de color que va desde marrón-rojizo a verde. Producido el cambio de color (puede tardar entre 15-20 minutos aproximadamente), se adiciona una mezcla de 2,4,6-colidina (0.9 mL, 7.0 mmol) y Me_3SiCl (0.5 mL, 4 mmol) en THF (5 mL) y se añade gota a gota el derivado **141** (358 mg, 1 mmol) disuelto en THF (5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve con Et_2O . A continuación, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl (2N) y con salmuera. Tras secarla sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor. Si el producto obtenido tras el procesado continúa sililado, se disuelve de nuevo en THF, se trata con *n*- Bu_4NF (1M en THF, 1.2 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se disuelve con Et_2O . Finalmente, tras lavarlo con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía flash en columna (Hexano/ AcOEt 9:1). Los datos espectroscópicos y de masas de la decalina **142** (172 mg, 48%) concuerdan con los recogidos en bibliografía.^{124, 146}

¹⁴⁶ J. Justicia, J.E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5803.

Xantato 143.

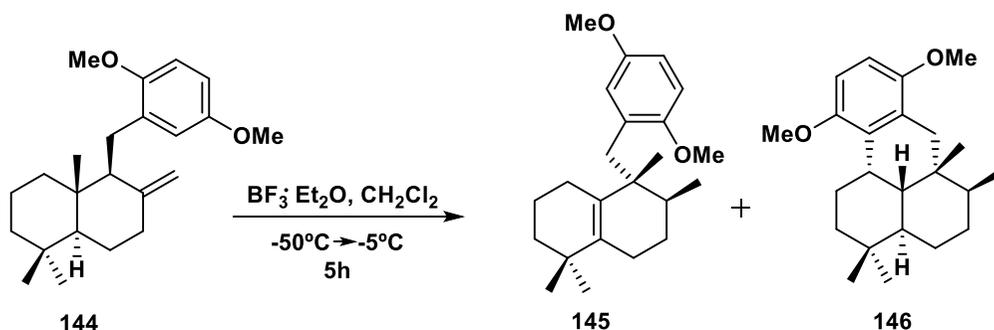
La obtención de este compuesto se realizó empleando un procedimiento previamente descrito:¹²⁴ *o*-Pentafluorofenil clorotioformiato (523 mg, 2.0 mmol) se adiciona sobre una disolución de DMAP (362.8 mg, 3.0 mmol) y decalina **142** (358 mg, 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se añade AcOEt y la fase orgánica resultante se lava con agua, secándose posteriormente sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración y eliminación del disolvente en el rotavapor, el xantato **143** (578 mg, 99%) se obtiene tras la purificación del crudo mediante cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 98:2). Los datos espectroscópicos y de masas coinciden con los recogidos en bibliografía.¹²⁴

Compuesto 144.

La obtención de este compuesto se realizó empleando un procedimiento previamente descrito:¹²⁴ A una disolución de xantato **143** (585 mg, 1.0 mmol) en benceno (10 mL) se le adiciona $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (0.8 mL, 3.00 mmol), AIBN (33 mg, 0.2 mmol) y se agita a reflujo durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, el disolvente se elimina empleando el rotavapor. La purificación mediante

cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 99:1), permite la obtención del compuesto **144** (295 mg, 86%). Los datos espectroscópicos y de masas concuerdan con los recogidos en bibliografía.¹²⁴

Olefina tetrasustituida **145**.



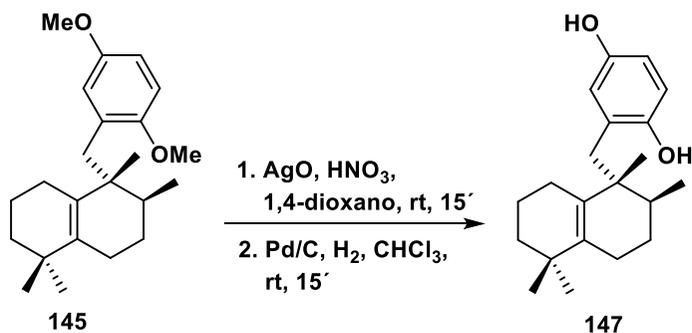
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.7 mL, 5.0 mmol) se adiciona sobre una disolución del compuesto **144** (342.5 mg, 1.00 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) enfriada a -50°C . A continuación, la mezcla se calienta progresivamente hasta -5°C y se deja agitando durante 5 horas a esa temperatura. Transcurrido ese tiempo, el disolvente se elimina en el rotavapor. La purificación del crudo se llevó a cabo empleando cromatografía flash en columna (ciclohexano) y permitió la obtención del compuesto **145** (216 mg, 63%) acompañado del subproducto **146** (99 mg, 30%). Los datos espectroscópicos y de masas de la olefina tetrasustituida **145** coinciden con los recogidos en la Tesis Doctoral del Dr Juan Muñoz Bascón.¹⁴⁷ Los datos espectroscópicos y de masas del subproducto **146** coinciden con los recogidos en bibliografía.¹⁴⁸

5.2 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LAS ETAPAS FINALES DEL PROCESO: **147** y **148**.

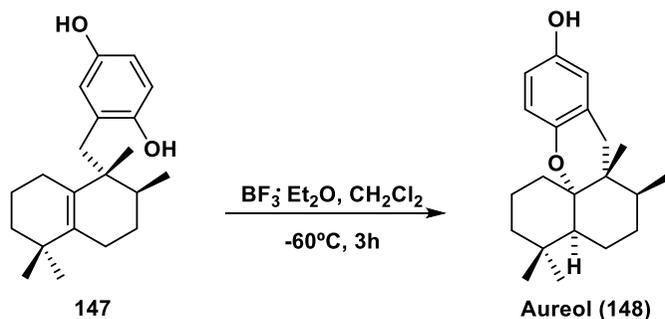
¹⁴⁷ El procedimiento para la obtención del compuesto **145** y sus datos espectroscópicos vienen descritos en la Tesis Doctoral del Dr. Juan Muñoz Bascón. (Página 209 del Capítulo 7).

¹⁴⁸ S. Urban, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1023.

Hidroquinona 147.



La obtención de este compuesto se realizó empleando las condiciones de reacción descritas por Wright *et al.*:¹⁴² AgO (250 mg, 2.0 mmol) se adiciona sobre una disolución de la olefina tetrasustituida **145** (342 mg, 1.0 mmol) en 1,4-dioxano (26 mL). A continuación, se añade HNO₃ (6N, 0.46 mL, 3.0 mmol) y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Tras finalizar la agitación, se añade una disolución acuosa NaHCO₃ y se extrae con Et₂O. La fase orgánica resultante se lava con agua y salmuera. Para concluir esta primera parte del proceso, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se redissuelve en CHCl₃ (30 mL) y se le añade Pd/C (10%, 110 mg, 0.05 mmol). Sobre el matraz que contiene la mezcla se hacen tres ciclos de vacío y llenado con H₂ para que su interior se encuentre bajo atmósfera de H₂. Completados los ciclos, la mezcla se agita bajo esta atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se filtra a través de sílica gel y el disolvente se elimina en el rotavapor. La purificación del crudo empleando cromatografía flash en columna (Hexano/AcOEt 95:5), permitió la obtención de la hidroquinona **147** (258 mg, 82%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.14–2.06 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 2H), 1.78–1.72 (m, 1H), 1.67–1.63 (m, 1H), 1.59–1.45 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 148.89 (C), 148.72 (C), 137.75 (C), 132.64 (C), 127.67 (C), 118.38 (CH), 116.45 (CH), 113.67 (CH), 41.66 (C), 40.42 (CH₂), 39.62 (CH₂), 35.72 (CH), 34.54 (C), 28.52 (CH₃), 28.09 (CH₃), 27.09 (CH₂), 26.17 (CH₂), 22.34 (CH₂), 22.29 (CH₃), 19.68 (CH₂), 15.82 (CH₃) ppm. Los datos espectroscópicos obtenidos coinciden con los recogidos en bibliografía.¹³⁶

(±)-Aureol (148).

La obtención de este compuesto se realizó empleando las condiciones de reacción descritas por George *et al.*:¹³⁶ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.55 mL, 4.5 mmol) se adiciona sobre una disolución de hidroquinona **147** (314 mg, 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro enfriada a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agita a esa temperatura durante 3 horas y luego se calienta a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se adiciona una disolución saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. La purificación del crudo resultante empleando cromatografía flash en columna (Hexano/ AcOEt 9:1), permitió la obtención del producto final **(±)-Aureol (148)** (192 mg, 62%, sólido blanco). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.37 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.08–2.00 (m, 2H), 1.96 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.74–1.68 (m, 2H), 1.60–1.53 (m, 1H), 1.50–1.39 (m, 5H), 1.11 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.78 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 148.35 (C), 145.86 (C), 122.17 (C), 117.28 (CH), 115.06 (CH), 113.92 (CH), 82.32 (C), 43.95 (CH), 39.39 (CH), 38.08 (C), 37.36 (CH_2), 33.89 (CH_2), 33.80 (C), 31.90 (CH_3), 29.81 (CH_3), 29.29 (CH_2), 27.88 (CH_2), 22.18 (CH_2), 20.03 (CH_3), 18.33 (CH_2), 17.29 (CH_3) ppm. Los datos espectroscópicos obtenidos concuerdan con los recogidos en bibliografía.^{130a}



Tercera parte

*"Desarrollo de nuevas metodologías
para la incorporación de átomos de
flúor en Síntesis Orgánica"*

INTRODUCCIÓN GENERAL.

En la naturaleza, se han descrito muy pocos productos que presenten enlaces C-F en su estructura y además, son escasos,¹⁴⁹ por lo que la mayoría de los compuestos organofluorados de interés deben prepararse por síntesis.¹⁵⁰

En las últimas décadas, la química del flúor se ha visto ampliamente desarrollada debido al papel clave de este elemento en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos y agroquímicos.¹⁵¹ Aproximadamente entre un 20-25% de los fármacos y un 30% de los agroquímicos del mercado presentan al menos un átomo de flúor en su estructura.^{151,152}

A la hora de entender la importancia del flúor es necesario tener en cuenta las características que hacen único a este elemento:

- Tamaño relativamente pequeño del átomo de flúor (radio van der Waals de 1.47 Å), comparable al hidrógeno (radio van der Waals de 1.20 Å).¹⁵³
- Es el elemento más electronegativo de la tabla periódica, con un valor de 3.98 sobre 4 en la escala de Pauling. Este hecho confiere una mayor fortaleza al enlace C-F (BDE= 105 kcal mol⁻¹) en comparación con el enlace C-H (BDE= 98 kcal mol⁻¹).^{106,154} Además, el fuerte carácter electroatrayente del flúor también influye en la acidez de los grupos funcionales vecinos.¹⁵⁵
- Mayor lipofilia que el hidrógeno.

Todos estos factores son los responsables de que la incorporación de flúor o de grupos funcionales que contienen flúor en moléculas orgánicas biológicamente activas afecte

¹⁴⁹ a) D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123; b) D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127.

¹⁵⁰ a) B. Baasner, H. Hagemann, J.C. Tatlow (Eds.) *Houben-Weyl Organo-fluorine Compounds*, Thieme, Stuttgart, **2000**; b) R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2004**; c) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.

¹⁵¹ a) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News*, **2006**, *84*, 15; b) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science*, **2007**, *317*, 1881; c) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432; d) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422; e) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822.

¹⁵² a) R. Filler, R. Saha, *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 777; b) E. A. Ildardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832.

¹⁵³ A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.

¹⁵⁴ D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.

¹⁵⁵ M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Roder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 1100.

significativamente a su conformación, pK_a , potencia farmacológica, permeabilidad de la membrana, en sus propiedades farmacocinéticas o en la estabilidad química/metabólica.^{106b,151b,156,157}

En 1954 Fried *et al.*,¹⁵⁸ demostraron que la introducción de un átomo de flúor en la posición 9 α del cortisol mejoraba su actividad antiinflamatoria en un orden de magnitud. Este derivado fluorado del cortisol, fludrocortisona, fue el primer ejemplo descrito del efecto que suponía la incorporación de flúor en un fármaco (Figura 14).

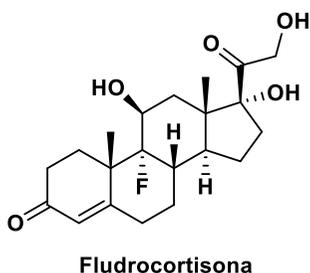


Figura 14. Estructura química de la fludrocortisona.

Desde este descubrimiento, el desarrollo de esta área de la química se ha visto fuertemente impulsado por el desarrollo de nuevos reactivos y procesos de fluoración, culminando con el diseño de un gran número de medicamentos cruciales para el tratamiento de diversos síntomas y enfermedades.^{106b,151,159} Entre ellos podemos destacar Prozac[®] y Lipitor[®] (Figura 15).

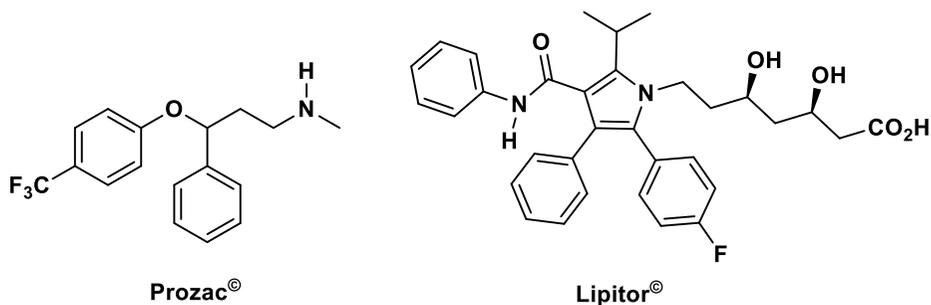


Figura 15. Estructura química del Prozac[®] y Lipitor[®].

¹⁵⁶ a) W. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359; b) S. Purser, P. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.

¹⁵⁷ a) P. Shah, A. D. Westwell, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, 22, 527; b) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315.

¹⁵⁸ J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455.

¹⁵⁹ D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1071.

Prozac® (nombre comercial de la fluoxetina) está expresamente indicado para el tratamiento de trastornos depresivos y trastornos obsesivo-compulsivos.¹⁶⁰ Por otro lado, Lipitor® (nombre comercial de la atorvastatina) es un fármaco perteneciente a la familia de las estatinas y es recetado para disminuir los niveles de colesterol en sangre.¹⁶¹ Ambos compuestos, suelen encontrarse en las listas de fármacos más vendidos a nivel mundial poniendo de manifiesto la importancia de la incorporación de átomos de flúor en el desarrollo de fármacos más potentes y efectivos.

Por último, mencionar que durante 2018,¹⁶² la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado la comercialización de nuevos fármacos fluorados entre los que se encuentran: Erleada® (nombre comercial de apalutamida, tratamiento contra el cáncer de próstata), Vitrakvi® (larotrectinib, tratamiento de tumores en niños y adultos) y Xofluza® (baloxavir marboxil, tratamiento contra la gripe) (Figura 16).

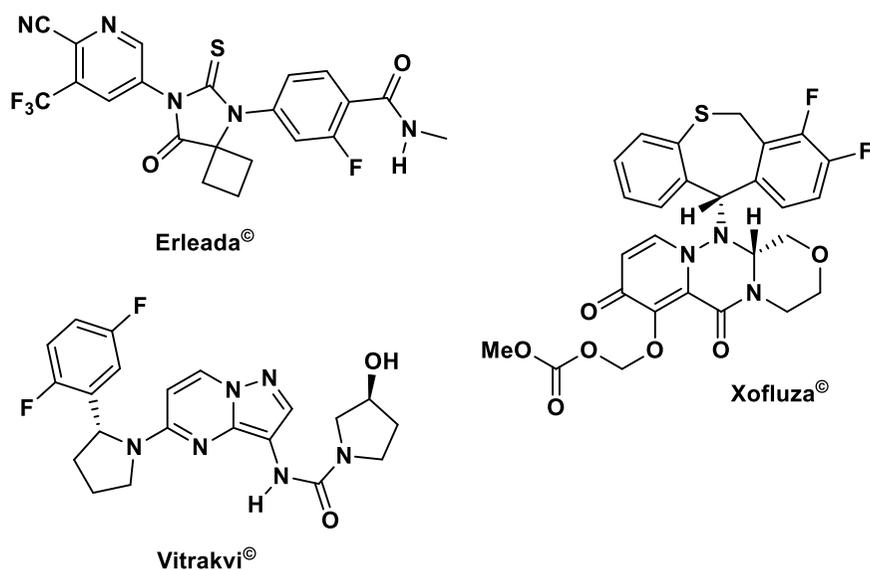


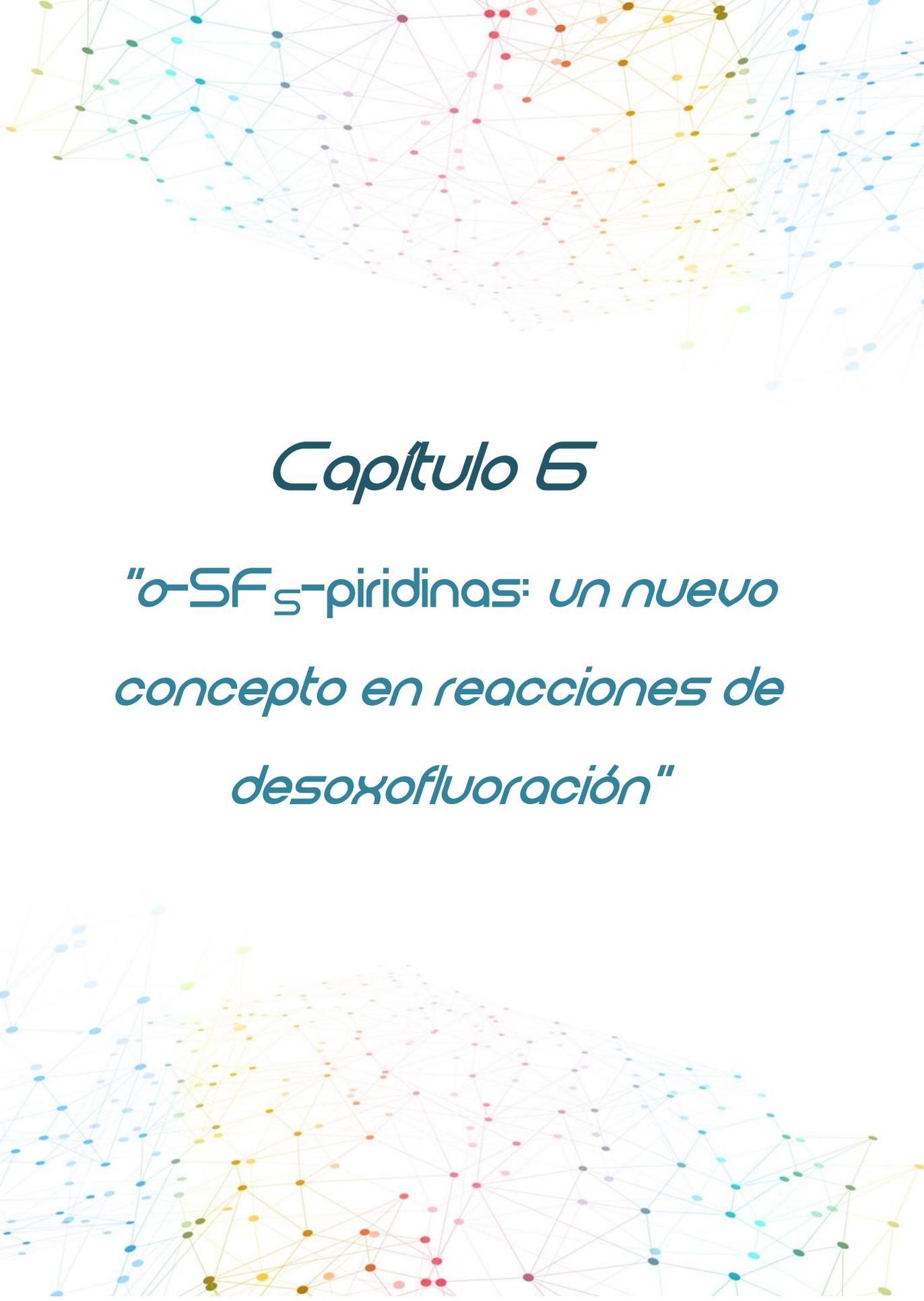
Figura 16. Estructuras de nuevos fármacos aprobados por la FDA en 2018.

¹⁶⁰ a) D. Wong, J. Horng, F. Bymaster, K. Hauser, B. Molloy, *Life Sci.* **1974**, *15* (3), 471; b) V. Caiaffo, V. C. Belisa, D. R. Oliveira, F. B. de Sá, J. E. Neto, *Pharmacol. Res. Perspect.* **2016**, *4*(3), e00231.

¹⁶¹ a) B. D. Roth, C. J. Blankley, A. W. Chucholowski, E. Ferguson, M. L. Hoefle, D. F. Ortwine, R. S. Newton, C. S. Sekerke, D. R. Sliksovic, C. D. Stratton, M. W. Wilson, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 357; b) A. Endo, *J. Lipid Res.* **1992**, *33*, 1569; c) M. Hajkova, B. Kratochvil, S. Radl, *Chem. Listy.* **2008**, *102*, 2; d) L. C. Dias, A. S. Vieira, E. J. Barreiro, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2291.

¹⁶² H. Mei, J. Han, S. Fustero, M. Medio-Simon, D. M. Sedgwick, C. Santi, R. Ruzziconi, V. A. Soloshonok, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 1.

Considerando todo lo expuesto anteriormente, en la Tercera Parte de la presente Tesis Doctoral, formada por el Capítulo 6, titulado “***o*-SF₅-piridinas: un nuevo concepto en reacciones de desoxofluoración**”, se aborda la síntesis de *o*-SF₅-piridinas y su posterior aplicación como fuente de SF₄ para llevar a cabo reacciones de desoxofluoración en Síntesis Orgánica.



Capítulo 6

*"o-SF₅-piridinas: un nuevo
concepto en reacciones de
desoxofluoración"*

1. INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de nuevas metodologías efectivas para la síntesis de compuestos organofluorados ha experimentado un gran auge como consecuencia de la importancia adquirida por el flúor en las últimas décadas. Estas metodologías no sólo se centran en reacciones de fluoración, sino que también abordan procesos de incorporación de grupos funcionales fluorados.^{151d,163}

Entre los distintos grupos funcionales fluorados descritos (CF₃, OCF₃, SO₂CF₃, etc), el grupo pentafluorosulfanilo (SF₅) ha adquirido, en los últimos años, una gran relevancia debido a sus excepcionales propiedades físico-químicas,¹⁶⁴ estabilidad metabólica,¹⁶⁵ por presentar una elevada electronegatividad,¹⁶⁶ excelente lipofilia¹⁶⁷ y por su estabilidad química.¹⁶⁸ Además, varios ejemplos recientes han confirmado que el intercambio del grupo CF₃ por SF₅, también llamado grupo “supertrifluorometilo”, en moléculas con actividad biológica, puede incrementar su potencia y/o selectividad.¹⁶⁹

¹⁶³ a) X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826; b) X. H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731; c) C. Ni, M. Hu, J. Hu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765; d) D. O'Hagan, H. Deng, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 634; e) V. G. Nenajdenko, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 973; f) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683; g) S. Fustero, A. Simon-Fuentes, P. Barrio, G. Haufe, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 871; h) A. J. Cresswell, S. G. Davies, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 566; i) J. Charpentier, N. Fruh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650; j) M. G. Campbell, T. Ritter, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612; k) N. Shibata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 1307.

¹⁶⁴ a) S. Altomonte, M. Zanda, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 57; b) M. Bassetto, S. Ferla, F. Pertusati, *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 527; c) J. T. Welch, *Molecular Medicine and Medicinal Chemistry*, Imperial College Press, London, **2012**, Vol. 6, 175.

¹⁶⁵ a) M. V. Westphal, B. T. Wolfstaedter, J.-M. Plancher, J. Gaffield, E. M. Carreira, *Chem. Med. Chem.* **2015**, *10*, 461; b) F. Micheli, D. Andreotti, S. Braggio, A. Checchia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4566.

¹⁶⁶ W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3072.

¹⁶⁷ a) C. Hansch, R. M. Muir, T. Fujita, P. P. Maloney, F. Geiger, M. Streich, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2817; b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2008**.

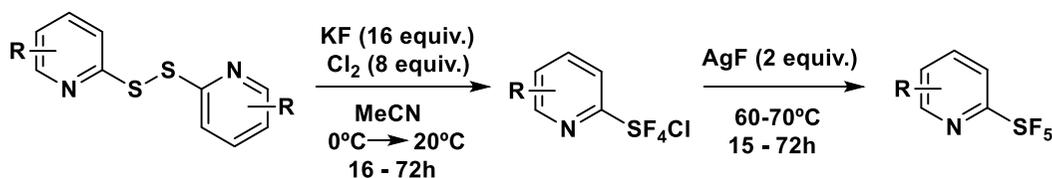
¹⁶⁸ a) P. Kirsch, M. Bremer, M. Heckmeier, K. Tarumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1989; b) R. D. Bowden, P. J. Comina, M. P. Greenhall, B. M. Kariuki, A. Loveday, D. Philp, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3399; c) P. Kirsch, M. Bremer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4216; d) P. Kirsch, M. Bremer, M. Heckmeier, K. Tarumi, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2000**, *346*, 29; e) P. Kirsch, M. Bremer, A. Taugerbeck, T. Wallmichrath, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1480.

¹⁶⁹ a) J. T. Welch, D. S. Lim, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6659; b) D. S. Lim, J. S. Choi, C. S. Pak, J. T. Welch, *J. Pestic. Sci.* **2007**, *32*, 255; c) P. Wipf, T. Mo, S. J. Geib, D. Caridha, G. S. Dow, L. Gerena, N. Roncal, E. E. Milner, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4163; d) B. Stump, C. Eberle, W. B. Schweizer, M. Kaiser, R. Brun, R. L. Krauth-Siegel, D. Lentz, F. Diederich, *Chem. Bio. Chem.* **2009**, *10*, 79; e) T. Mo, X. Mi, E. E. Milner, G. S. Dow, P. Wipf, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5137; f) R. Gujjar, F. El Mazouni, K. L. White, J. White, S. Creason, D. M. Shackelford, X. Deng, W. N. Charman, I. Bathurst, J. Burrows, D. M. Floyd, D. Matthews, F. S. Buckner, S. A. Charman, M. A. Phillips, P. K. Rathod, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3935; g) J. M. Coteron, M. Marco, J. Esquivias, X. Deng, K. L. White, J. White, M. Koltun, F. El Mazouni, S. Kokkonda, K. Katneni, R. Bhamidipati, D. M. Shackelford, I. Angulo-Barturen, S. B. Ferrer, M. B. Jimenez-Diaz, F.-J. Gamo, E. J. Goldsmith, W. N. Charman, I. Bathurst, D. Floyd, D. Matthews, J. N. Burrows, P. K. Rathod, S. A. Charman, M. A. Phillips, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540; h) S. Altomonte, G. L. Baillie, R. A. Ross, J. Riley, M. Zanda, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 20164.

Las primeras referencias descritas del grupo SF₅ datan de los años sesenta.¹⁷⁰ No obstante, durante los siguientes 40 años no hubo ningún avance significativo o destacable en la química de este grupo funcional si se compara con otras ramas de la química del flúor. Fue necesario esperar al descubrimiento de nuevos métodos de síntesis por parte de Umemoto,¹⁷¹ Dolbier¹⁷² y Welch,¹⁷³ para que la química del grupo funcional SF₅ pudiera desarrollarse de forma extensa y prolifera.¹⁷⁴

Gracias a los nuevos métodos de síntesis y a sus excepcionales propiedades, los compuestos que presentan SF₅ son muy atractivos para el desarrollo de nuevos materiales,¹⁷⁵ fármacos y agroquímicos.¹⁷⁶

En el Capítulo 6 de la presente Tesis Doctoral nos centraremos en las SF₅-piridinas,¹⁷⁷ concretamente en las *o*-SF₅-piridinas. Este tipo de compuestos experimentaron un importante avance en 2015, cuando Dolbier *et al.*¹⁷² desarrollaron una metodología eficaz de síntesis empleando disulfuros de *o*-piridina como sustratos de partida (Esquema 41).



Esquema 41. Preparación de *o*-SF₅-piridinas.

¹⁷⁰ W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3064.

¹⁷¹ T. Umemoto, L. M. Garrick, N. Saito, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 461.

¹⁷² O. S. Kanishchev, Jr. W. R. Dolbier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 280.

¹⁷³ P. R. Savoie, J. T. Welch, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1130.

¹⁷⁴ a) O. S. Kanishchev, Jr. W. R. Dolbier, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, (Eds. E. Scriven, C. A. Ramsden), Elsevier, **2016**, Vol. 120, 1; b) P. Das, E. Tokunaga, N. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4803.

¹⁷⁵ a) P. G. Nixon, R. Winter, D. C. Castner, N. R. Holcomb, D. W. Grainger, G. L. Gard, *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 3108; b) P. Kirsch, A. Hahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3095; c) H. Gao, C. Ye, R. W. Winter, G. L. Gard, M. E. Sitzmann, J. M. Shreeve, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 3221; d) S. Zahn, A. F. Nordquist, K. E. Minnich, G. S. Lal, W. F. Jr. Burgoyne, A. Klauk-Jacobs, U.S. Patent 7,060,846, June 13, **2006**; e) C. Ye, G. L. Gard, R. W. Winter, R. G. Syvret, B. Twamley, J. M. Shreeve, *Org. Lett.* **2007**, *9*(19), 3841.

¹⁷⁶ a) R. T. Chern, J. R. Zingerman, J. N. Clark, M. D. Drag, WO Patent WO/1999/047139, Sept 23, **1999**; b) Y. Matsuzaki, M. Morimoto, S. Fujioka, M. Tohnishi, WO Patent WO/2003/093228, Nov 13, **2003**; c) P. J. Crowley, G. Mitchell, R. Salmon, P. A. Worthington, P. A. *Chimia*, **2004**, *58*, 138; d) B. Bossemaier, W.-G. Friebe, G. Georges, M. Rueth, E. Voss, U.S. Patent Appl. 0,197,370, Sept 8, **2005**; e) D. Andeotti, A. Checchia, D. Hamprecht, F. Micheli, WO Patent WO/2006/108700, Oct 19, **2006**; f) R. Frank, B. Sundermann, H. Schick, WO Patent WO/2006/122773, Nov 23, **2006**; g) D. Billen, J. Boyle, D. J. Critcher, D. M. Gethin, K. T. Hall, G. M. Kyne, US Patent Appl. 176,865, July 24, **2008**; h) H.-W. Kleeman, U.S. Patent 7,446,225, Nov 4, **2008**; i) A. W. Stamford, J. N. Cumming, J. N. WO Patent WO/2011/044184, April 11, **2011**.

¹⁷⁷ B. Cui, N. Shibata, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, **2019**, ASAP: DOI: 10.1080/10426507.2019.1602624

Como se puede apreciar en el esquema 41, este proceso involucra dos etapas de reacción. En la primera etapa, los disulfuros de partida experimenta un proceso de clorotetrafluoración oxidativa empleando el sistema Cl_2/KF . A continuación, un intercambio de Cl-F usando AgF , permite la obtención de *o*- SF_5 -piridinas a partir de las *o*- SF_4Cl -piridinas previamente formadas.

2. OBJETIVOS.

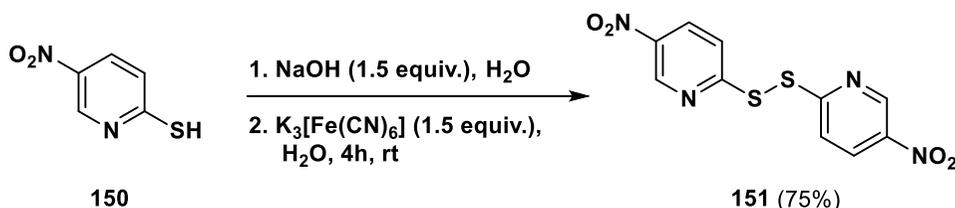
En el Capítulo 6, como primer objetivo, abordaremos la síntesis de una *o*- SF_5 -piridina: la 5-nitro-2- SF_5 -piridina o compuesto **149**. A continuación, estudiaremos su capacidad para generar SF_4 , un agente de desoxofluoración muy útil en síntesis de compuestos organofluorados, optimizando las condiciones de reacción. Finalmente comprobaremos su efectividad sobre distintos grupos funcionales.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.¹⁷⁸

3.1 SÍNTESIS DE *o*- SF_5 -PIRIDINAS CON GRUPOS ELECTROATRAYENTES.

El compuesto seleccionado para llevar a cabo las pruebas de desoxofluoración no es comercial, por lo que la primera parte de este apartado se centró en sintetizar el compuesto **149** en cantidad suficiente para poder llevar a cabo todas las pruebas de los apartados siguientes.

La síntesis del compuesto **149** comienza con la formación, a partir del reactivo comercial **150**, del disulfuro de *o*-piridina **151** siguiendo las condiciones de reacción recogidas en el esquema 42.¹⁷²

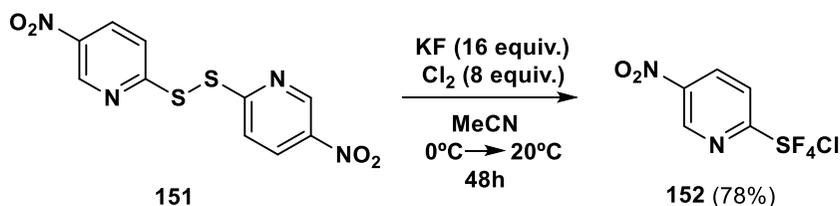


Esquema 42. Síntesis del disulfuro de *o*-piridina **151**.

¹⁷⁸ Todos los resultados incluidos en Capítulo 6 fueron obtenidos durante la estancia pre-doctoral realizada en el Instituto Tecnológico de Nagoya (Japón), bajo la supervisión del Prof. Norio Shibata. (Estancias breves FPU, convocatoria 2017 ref. EST17/00372)

En primer lugar, se produce la formación de un tiolato a partir del tiol de partida en medio básico. A continuación, el tratamiento con una disolución acuosa de $K_3[Fe(CN)_6]$, que actúa como oxidante, permite la obtención del disulfuro de *o*-piridina **151** con un rendimiento del 75%.

El siguiente paso consiste en un proceso de clorotetrafluoración oxidativa empleando el sistema Cl_2/KF . Bajo las condiciones de reacción descritas en el esquema 43, el disulfuro de *o*-piridina **151** generó, con un rendimiento del 78%, la correspondiente *o*- SF_4Cl -piridina **152**.¹⁷²



Esquema 43. Síntesis de la *o*- SF_4Cl -piridina **152**.

En la síntesis de este tipo de compuestos se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

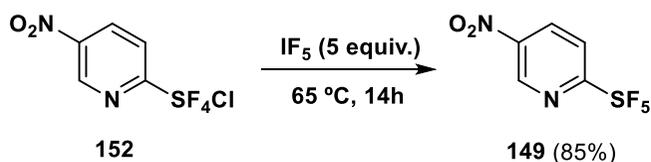
- Son altamente inestables frente a la humedad, por lo que se debe trabajar bajo atmósfera inerte y emplear disolventes/reactivos totalmente anhidros.
- Las reacciones deben realizarse en botes FEP debido a que las *o*- SF_4Cl -piridinas como **152** reaccionan con el vidrio, causando una notable erosión.
- La manipulación del Cl_2 gaseoso debe realizarse empleando siempre, tanto durante el burbujeo inicial como la eliminación posterior, trampas sumergidas en nitrógeno líquido para impedir posibles fugas de este gas.

La última etapa del proceso desarrollada por Dolbier *et al.* era una reacción de intercambio Cl-F empleando AgF. No obstante, este procedimiento no era aplicable a la síntesis *o*- SF_5 -piridinas que tuviesen grupos electroatrayentes.¹⁷⁹

¹⁷⁹ O. S. Kanishchev, Jr. W. R. Dolbier, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 280. Dolbier *et al.* intentaron la fluoración de *o*- SF_4Cl -piridinas con grupos 5- NO_2 o 5- CF_3 empleando AgF. No obstante, en los mejores casos obtuvieron muy bajos rendimientos de las correspondientes *o*- SF_5 -piridinas.

El problema en la síntesis de este tipo de *o*-SF₅-piridinas radica en que las *o*-SF₄Cl-piridinas con sustituyentes electroatrayentes, en presencia de AgF, forman *o*-fluoropiridinas como consecuencia de la sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) producida por el F⁻ a través de la ruptura del enlace C-S en vez del intercambio Cl-F esperado.

En 2017, el grupo del Prof. Shibata solucionó este problema empleando IF₅ en aquellos casos en que las *o*-SF₄Cl-piridinas tuvieran grupos electroatrayentes.¹⁸⁰ Siguiendo esta nueva metodología, se pudo obtener la *o*-SF₅-piridina **149** con un rendimiento del 85% (Esquema 44).



Esquema 44. Síntesis de la *o*-SF₅-piridina **149** empleando las condiciones descritas por Shibata *et al.*

Bajo estas condiciones de reacción, no se apreciaba la formación de *o*-fluoropiridinas y se obtenían las *o*-SF₅-piridinas como producto mayoritario.

3.2 SÍNTESIS DE SF₄: OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN Y APLICACIONES.

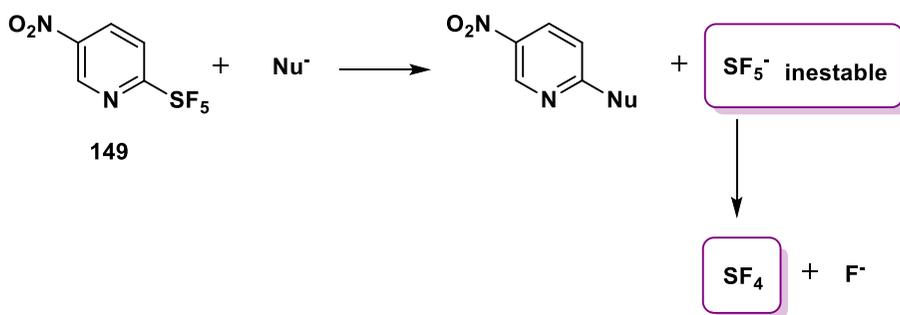
Completada la síntesis del compuesto **149** podíamos comenzar a estudiar su aplicación como fuente directa de SF₄.

El SF₄ es un gas incoloro, con punto de ebullición de -38 °C, empleado en la síntesis de compuestos organofluorados.¹⁸¹ Una de sus principales aplicaciones es como agente de desoxofluoración, ya que es capaz de reemplazar selectivamente el oxígeno de un grupo carbonilo por flúor. No obstante, a pesar su gran utilidad, el empleo de SF₄ se ha visto fuertemente limitado debido a su alta toxicidad y a las estrictas condiciones de seguridad que son necesarias para su manipulación. Entre ellas destaca la necesidad de trabajar en condiciones totalmente anhidras debido a que en presencia de humedad se produce la formación de HF, un gas altamente corrosivo.

¹⁸⁰ B. Cui, M. Kosobokov, K. Matsuzaki, E. Tokunaga, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5997.

¹⁸¹ a) G. A. Boswell, W. C. Ripka, R. M. Scribner, C. W. Tullock, *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, **2001**, Chapter 1, 1; b) C.-L. J. Wang, "Sulfur Tetrafluoride", *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Ed: L. Paquette), J. Wiley & Sons, New York, **2004**.

Conocida la importancia del SF₄, era conveniente establecer una conexión entre este gas y la *o*-SF₅-piridina **149**, para entender cómo esta última puede actuar como fuente de este agente de desoxofluoración. Para ello, se planteó la siguiente hipótesis de partida: el tratamiento de la *o*-SF₅-piridina **149** con un nucleófilo permitiría llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) en la que se liberaría un anión pentafluorosulfanilo. Este anión, debido a su inestabilidad, rápidamente se descompondría generando en el propio medio de reacción SF₄ y F⁻ (Esquema 45).



Esquema 45. Síntesis de SF₄ a partir de la *o*-SF₅-piridina **149**.

Si nuestra hipótesis de partida era correcta, nuestros compuestos serían una fuente segura de SF₄, al ser generado en el propio medio de reacción, solventando así una de sus principales limitaciones: la manipulación directa de este gas.

El primer paso fue seleccionar el reactivo adecuado que fuera capaz de llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica aromática sobre el compuesto **149**. Como reactivos para llevar a cabo dicho proceso seleccionamos CsF y MeONa, recorriéndose en la tabla 13 las diversas pruebas realizadas sobre ellos.

En los dos primeros ensayos, la *o*-SF₅-piridina **149** se trató con CsF (Entrada 1) y MeONa (Entrada 2) a temperatura ambiente durante tres horas. En ninguno de los dos casos se apreció la formación de **153** o **154**, respectivamente. Estos dos resultados eran una evidencia de que bajo esas condiciones de reacción no se producía la sustitución nucleofílica aromática sobre **149**.

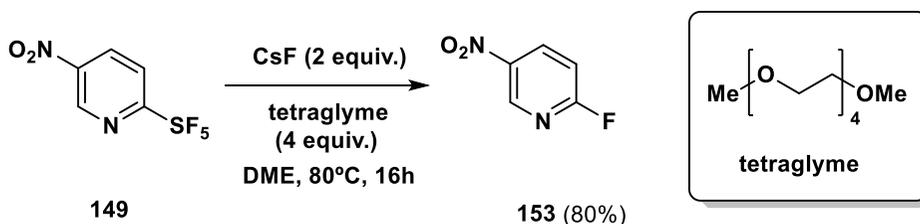
En los siguientes ensayos se elevó tanto la temperatura empleada como el tiempo de reacción (Entradas 3 y 4). En el caso del CsF, ese aumento en la temperatura y tiempo de reacción supuso la

Confirmado el éxito de la sustitución nucleofílica aromática sobre el compuesto **149**, el siguiente paso era probar que se formaba SF₄ a partir del anión pentafluorosulfanilo y que era capaz de llevar a cabo reacciones de desoxofluoración en presencia de compuestos carbonílicos.

En primer lugar, escogimos la acetofenona **36** como sustrato para llevar a cabo este estudio. No obstante, bajo las condiciones de reacción descritas en la entrada 3 de la tabla 13, no se obtuvo ningún derivado fluorado de la acetofenona **36** a pesar de que se había producido una alta conversión de **149** a **153**. Este resultado sugería que la S_NAr se producía con éxito pero la reacción de desoxofluoración no.

Ante este resultado decidimos cambiar nuestro método de trabajo y sustituimos tanto el sustrato modelo como el 16-crown-6. En el primer caso, seleccionamos el compuesto carbonílico **155**, una cetona simétrica, con objeto de minimizar la posible formación de mezclas de productos. Con respecto al 16-crown-6 fue sustituido por tetraglyme (éter dimetilico del tetraetilenglicol) para intentar la formación de un complejo junto con CsF y SF₄. Este complejo, en teoría, serviría para estabilizar el SF₄, permitiéndole así dar más fácilmente la reacción de desoxofluoración sobre el sustrato.

El cambio del 16-crown-6 por el tetraglyme fue inicialmente ensayado sin sustrato con objeto de comprobar que este intercambio de reactivos no afectaba a la reacción de sustitución nucleofílica aromática. Bajo las condiciones de reacción del esquema 46, el compuesto **153** fue obtenido con un rendimiento del 80%.

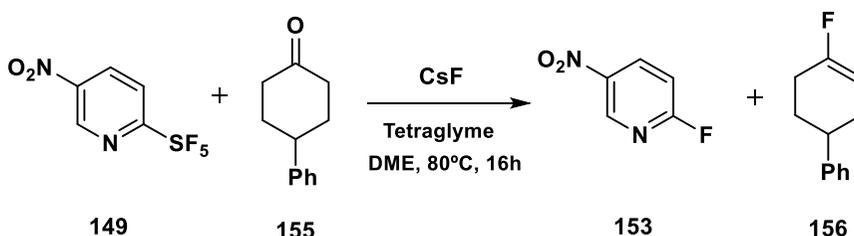


Esquema 46. Intercambio de 16-crown-6 por tetraglyme en la S_NAr.

Este resultado indicaba que 16-crown-6 no era necesario para la reacción de sustitución nucleofílica aromática y que el tetraglyme, al menos, no afectaba a la obtención del compuesto **153**.

En la tabla 14 se presenta un resumen de las pruebas más relevantes realizadas para optimizar las condiciones de reacción empleando el compuesto carbonílico **155**.

Tabla 14. Optimización de las condiciones de reacción.^{a,b}



Entrada	149 (equiv.)	CsF (equiv.)	Aditivo (equiv.)	Conversión 149 (%) ^c	156 (%) ^c
1	1 ^d	2	Tetraglyme (4)	50	40
2	2	4	Tetraglyme (8)	100	99
3	2	4	Tetraglyme (8)	<10 ^e	<5 ^e
4	2	4	-	100	97
5	1,5	3	-	100	95

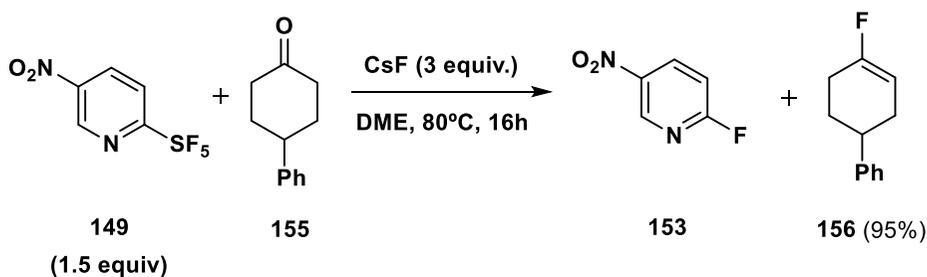
^a El montaje de las reacciones se realizó dentro de una caja de guantes, empleando DME como disolvente y botes FEP como contenedores. ^b Todas las reacciones se llevaron a cabo a 80 °C durante 16 horas, empleando 1 equiv. de **155**. ^c Grado de conversión y rendimiento determinado mediante ¹⁹F RMN y empleando fluorobenceno como patrón interno. ^d El número de equiv. de CsF y tetraglyme son siempre el doble y el cuádruple con respecto a los equiv. de **149**. ^e Montaje realizado fuera de la caja de guantes.

Al realizar el primer ensayo, entrada 1, obtuvimos un grado de conversión de **149** de 50% y la formación del compuesto **156** con un rendimiento del 40%. A pesar de no ser un rendimiento elevado, este resultado nos confirmaba que tras producirse la S_NAr también tenía lugar la reacción de desoxofluoración sobre el compuesto carbonílico **155**. Con respecto al compuesto **156**, RMN y Espectrometría de Masas de Alta Resolución confirmaron su estructura,¹⁸³ se trataba de un monofluoroalqueno. Con objeto de intentar elevar el rendimiento de la reacción, doblamos las

¹⁸³ Y. Ye, T. Takada, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15559.

cantidades utilizadas de **149**, CsF y tetraglyme (Entrada 2). Este incremento se tradujo en una conversión total de **149** y en la obtención, con un excelente rendimiento del 99%, del monofluoroalqueno **156**. Puesto que el montaje de todas las reacciones se había realizado dentro de la caja de guantes, decidimos ensayar el mismo proceso fuera de ésta (Entrada 3). El mal resultado obtenido demostraba la necesidad de emplear la caja de guantes para que la reacción tuviera éxito. Aunque con el tetraglyme se estaban obteniendo muy buenos resultados, tras varios pruebas no estábamos seguros de que fuese precisa la formación del complejo con SF₄ y CsF para que se produjese la reacción de desoxofluoración. Por este motivo, decidimos ensayar el proceso en ausencia de tetraglyme (Entrada 4). La ausencia de tetraglyme no influyó ni en el grado de conversión del **149** ni en el rendimiento de **156**. Este interesante resultado probaba que no era necesario el uso del tetraglyme y que por tanto, nuestra hipótesis sobre la formación de un complejo para estabilizar el SF₄ no era correcta.

En el último ensayo intentamos bajar las cantidades requeridas de CsF y **149** para comprobar si los rendimientos se veían afectados. Teniendo en cuenta las cantidades usadas en la entrada 1 y los rendimientos obtenidos, decidimos probar con las cantidades descritas en la entrada 5. Este descenso no supuso ninguna variación significativa en el grado de conversión de **149** o en el rendimiento de **156**. Por tanto, y después de todas las pruebas, pudimos confirmar que las condiciones de reacción óptimas eran las recogidas en el esquema 47.



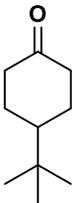
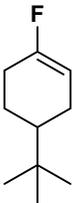
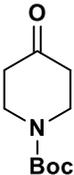
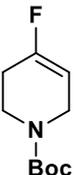
Esquema 47. Condiciones de reacción óptimas para la desoxofluoración.

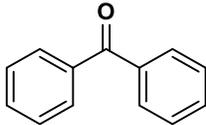
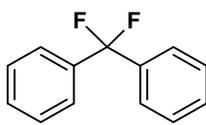
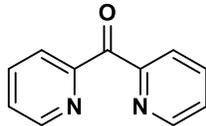
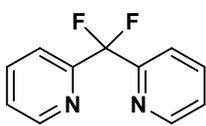
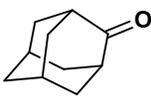
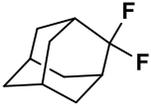
Una vez optimizadas las condiciones de reacción el siguiente paso fue ensayar esta reacción sobre una batería de cetonas. Tanto las cetonas empleadas como sustratos como los productos obtenidos se encuentran recogidos en la tabla 15.

En las entradas 1 y 2, la obtención de los monofluoroalquenos **163** y **164**, con elevados rendimientos, probaban la viabilidad del proceso sobre sustratos diferentes al modelo. En la entrada 3, el monofluoroalqueno **165** nos permitió comprobar que esta metodología era aplicable en la síntesis de este tipo de compuestos sobre heterociclos nitrogenados.

Los tres ejemplos descritos en las entradas 1-3 presentan características comunes: eran cetonas simétricas y poseían átomos de hidrógeno en posición α con respecto al grupo carbonilo. Como consecuencia de ambas características, se obtuvo como producto mayoritario el monofluoroalqueno esperado. Teniendo en cuenta este resultado, decidimos ensayar esta reacción con cetonas que no presentasen protones en posición α con respecto al carbonilo para estudiar el tipo de producto que podía formarse en ese caso.

Tabla 15. Reacción de desoxofluoración sobre las cetonas 157-162.^{a,b}

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^c
1	 157	 163	89
2	 158	 164	80
3	 159	 165	66

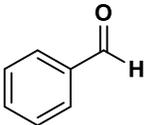
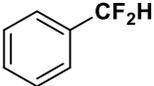
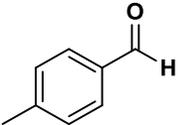
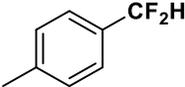
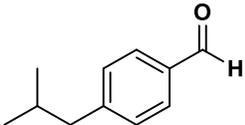
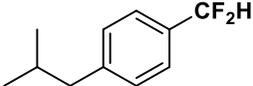
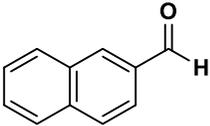
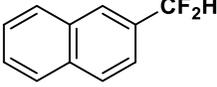
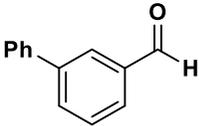
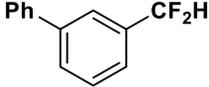
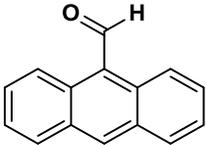
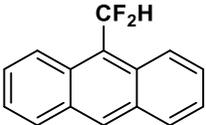
Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^c
4	 160	 166	40
5	 161	 167	36
6	 162	 168	90

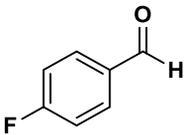
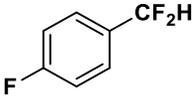
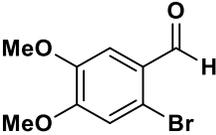
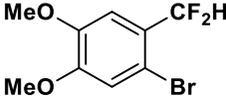
^a El montaje de las reacciones se realizó dentro de una caja de guantes, empleando DME como disolvente y botes FEP como contenedores. ^b Todas las reacciones se llevaron a cabo a 80 °C durante 16 horas, empleando 1 equiv. de sustrato, 1.5 equiv. de **149** y 3 equiv. de CsF. ^c Rendimiento determinado mediante ¹⁹F RMN y empleando fluorobenceno como patrón interno.

El empleo de las cetonas **160** y **161** permitió la obtención de los difluoruros geminales **166** y **167**, con unos rendimientos del 40% y 36% respectivamente. Inicialmente, consideramos que la generación de los difluoruros geminales podía atribuirse a la ausencia de hidrógenos en posición α , ya que este hecho impedía la posible formación del alqueno presente en los monofluoroalquenos. Para comprobar esta teoría, seleccionamos la cetona **162** (Entrada 6). Este compuesto presentaba tanto hidrógenos en posición α como impedimento estérico próximo al grupo carbonilo. La obtención del compuesto **168**, con un rendimiento del 90%, nos confirmó que la formación de los difluoruros geminales estaba condicionada tanto por la ausencia/presencia de hidrógenos en α como por el impedimento estérico contiguo al grupo carbonilo.

Ante los buenos resultados obtenidos empleando cetonas como sustrato, decidimos ensayar la reacción de desoxofluoración sobre aldehídos (Tabla 16).

Tabla 16. Reacción de desoxofluoración sobre los aldehídos 169-176.^{a,b}

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^c
1	 169	 177	88
2	 170	 178	83
3	 171	 179	91
4	 172	 180	87
5	 173	 181	85
6	 174	 182	94

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^c
7	 175	 183	56
8	 176	 184	90

^a El montaje de las reacciones se realizó dentro de una caja de guantes, empleando DME como disolvente y botes de FEP como contenedores. ^b Todas las reacciones se llevaron a cabo a 80 °C durante 16 horas, empleando 1 equiv. de sustrato, 1.5 equiv. de **149** y 3 equiv. de CsF. ^c Rendimiento determinado mediante ¹⁹F RMN y empleando fluorobenceno como patrón interno.

Como se puede apreciar en la tabla 16 todos los aldehídos empleados generaron el difluoruro geminal, debido a que ninguno de ellos presentaba hidrógenos en posición α . Los difluoruros geminales **177-182**, obtenidos con rendimientos comprendidos entre el 83% y el 94%, demostraban que las reacciones de desoxofluoración sobre aldehídos también eran posibles y transcurrían con buenos rendimientos (Tabla 16, Entradas 1- 6).

En las entradas 7 y 8 se estudió la influencia que podía tener sobre el proceso la presencia de distintos grupos funcionales. Los resultados obtenidos indicaban que esta metodología era compatible con la presencia de otros grupos funcionales (incluidos otros átomos de flúor) en la molécula.

Tras todas las pruebas realizadas sobre cetonas/aldehídos, pudimos establecer que la formación de los distintos productos venía condicionada por lo siguiente:

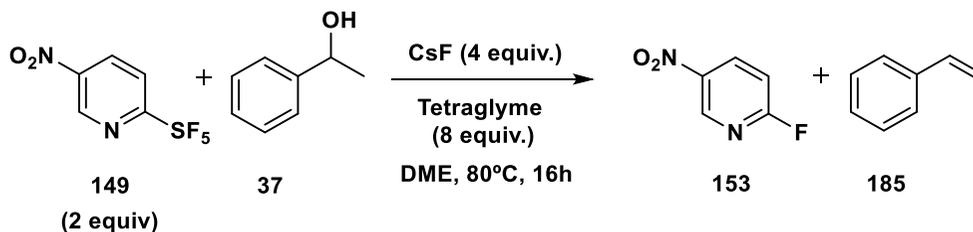
- Monofluoroalquenos: se obtenían cuando el compuesto carbonílico poseía hidrógenos en posición α y no presentaba un excesivo impedimento estérico. El empleo de sustratos simétricos facilitaba la obtención de un único producto. En el caso de cetonas asimétricas con hidrógenos en α a ambos lados, se generaban

mezclas de monofluoroalquenos en diversas proporciones. (Se hicieron algunos ensayos con cetonas de este tipo, obteniéndose mezclas de mayor o menor complejidad en función de su estructura)

- Difluoruros geminales: este producto se generaba cuando el compuesto carbonílico no presentaba hidrógenos en posición α o existía impedimento estérico.

Una vez completado el estudio de las reacciones de desoxofluoración sobre aldehídos y cetonas, decidimos estudiar qué tipo de reacciones podía llevar a cabo SF_4 sobre otros grupos funcionales.

Durante el proceso de optimización de las condiciones de reacción, sometimos al alcohol **37** a las condiciones descritas en la entrada 2 de la tabla 14. Esta elección vino condicionada por el éxito obtenido sobre el compuesto **155** y el intento de extender la metodología sobre otros grupos funcionales. No obstante, esas mismas condiciones de reacción sobre **37** generaron los productos descritos en el esquema 48.



Esquema 48. Reacción de desoxofluoración sobre el alcohol **37**.

^{19}F RMN mostraba una conversión total de **149** hacia **153** pero no se apreciaba la presencia de ningún otro compuesto fluorado. ^1H RMN confirmó que el producto mayoritario de este proceso era el estireno **185**.¹⁸⁴

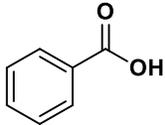
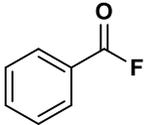
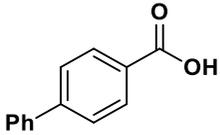
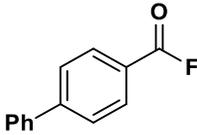
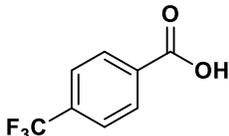
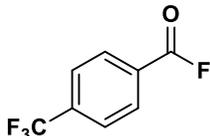
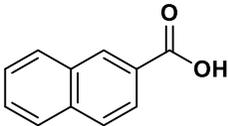
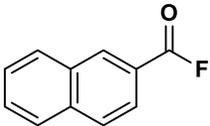
A pesar de que el rendimiento del compuesto **185** era elevado, nuestra intención era la incorporación de átomos de flúor, por lo que descartamos continuar con el estudio del proceso sobre alcoholes y elegimos los ácidos carboxílicos como nuestro siguiente objetivo.

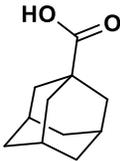
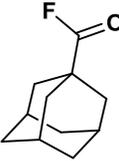
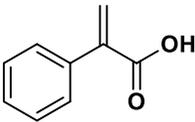
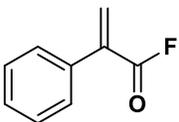
¹⁸⁴ R. J. Abraham, M. Canton L. Griffiths, *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 421.

Como se puede apreciar en la tabla 17, el tratamiento de los ácidos carboxílicos **186-191**, bajo las mismas condiciones de reacción empleadas con aldehídos y cetonas (Esquema 47), permitió la obtención de los fluoruros de acilo **192-197**, con unos rendimientos comprendidos entre el 30% y el 95%,

En este caso, el SF₄ no reemplazaba el oxígeno presente en el grupo carbonilo, sino que se producía un intercambio OH-F responsable de la formación de los correspondientes fluoruros de acilo.

Tabla 17. Obtención de los fluoruros de acilo 192-197 a partir de los ácidos carboxílicos 186-191 ^{a,b}

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^c
1	 186	 192	91
2	 187	 193	90
3	 188	 194	95
4	 189	 195	30

Entrada	Sustrato	Producto	Rdto. (%) ^c
5			80
6			51

^aEl montaje de las reacciones se realizó dentro de una caja de guantes, empleando DME como disolvente y botes de FEP como contenedores. ^bTodas las reacciones se llevaron a cabo a 80 °C durante 16 horas, empleando 1 equiv. de sustrato, 1.5 equiv. de **149** y 3 equiv. de CsF. ^cRendimiento determinado mediante ¹⁹F RMN y empleando fluorobenceno como patrón interno.

La formación de los fluoruros de acilo **192** (Entrada 1) y **193** (Entrada 2) a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos **186** y **187**, permitía demostrar la validez de este método para sintetizar este tipo de compuestos con altos rendimientos (91% y 90% respectivamente). En la entrada 3 nos propusimos comprobar si la presencia del grupo CF₃ sobre el anillo aromático podía suponer algún tipo de influencia sobre este proceso. La obtención del compuesto **194**, con un rendimiento del 95%, indicaba que la presencia de ese grupo no ejercía ninguna influencia negativa en la reacción. El compuesto **195** fue el único caso en el que tras realizar varias veces las misma prueba, incluso incrementando el tiempo de reacción, no conseguimos mejorar el rendimiento del producto obtenido (Entrada 4). En todas esas pruebas, ¹⁹F RMN revelaba la presencia de *o*-SF₅-piridina **149**, evidencia de que su conversión a **153** no se estaba produciendo de forma completa. Por último, seleccionamos los compuestos **190** y **191** para estudiar si el proceso era viable sobre ácidos carboxílicos que no estuvieran unidos directamente a un anillo aromático (Entradas 5 y 6). La obtención de los compuestos **196** (80%) y **197** (51%) confirmó esta hipótesis.

Actualmente estamos trabajando para poder establecer un mecanismo de reacción que permita explicar cómo tienen lugar todos estos procesos. Además, nuestra intención es extender esta

metodología a otros grupos funcionales y estudiar su posible uso como método de incorporación de átomos de flúor en las rutas de síntesis de fármacos y/o agroquímicos fluorados.

4. CONCLUSIONES.

En la primera parte de este capítulo hemos sintetizado con éxito la *o*-SF₅-piridina **149**, mediante un proceso que presentaba dos etapas clave: una clorotetrafluoración oxidativa empleando el sistema Cl₂/KF, seguido de un intercambio de Cl-F usando IF₅ (en vez de AgF como consecuencia de la presencia de un grupo electroatrayente sobre la molécula).

A continuación, hemos podido demostrar que bajo las condiciones adecuadas, **149** es capaz de experimentar una sustitución nucleofílica aromática en la que se libera el anión pentafluorosulfanilo que, dada su inestabilidad, rápidamente se descompone en SF₄ y el anión F⁻. Estos resultados confirmaron la hipótesis de que compuestos como **149** podrían emplearse como una fuente segura de SF₄, solventando así una de las principales limitaciones de este agente de desoxofluoración: la manipulación directa de este gas.

Una vez comprobada la hipótesis de partida, se han optimizado las condiciones del proceso para poder llevar a cabo reacciones de desoxofluoración sobre cetonas y aldehídos, obteniéndose monofluoroalquenos o difluoruros geminales. La obtención de estos productos depende tanto de la presencia de hidrógenos en posición α con respecto al grupo carbonilo como del impedimento estérico. También se ha aplicado con éxito a la síntesis de fluoruros de acilo, empleando ácidos carboxílicos como sustratos de partida.

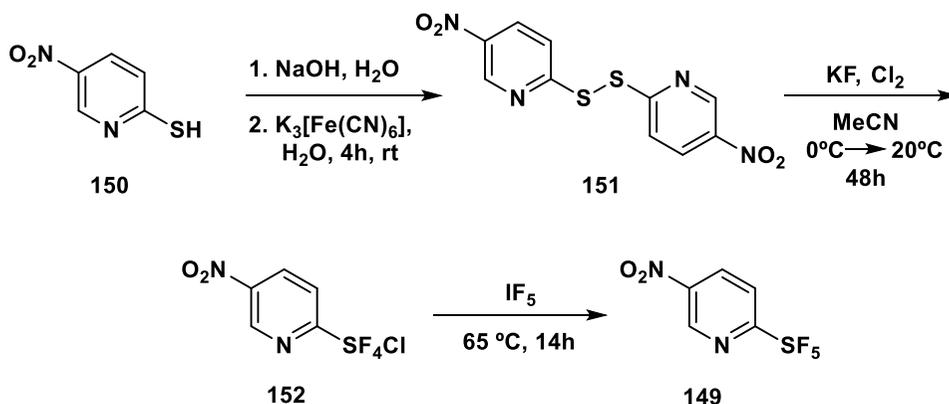
Por último, es necesario mencionar, que en la actualidad se están realizando más pruebas para poder establecer un mecanismo de reacción que permita explicar la formación de los distintos productos obtenidos en este proceso.

5. PARTE EXPERIMENTAL.

Antes de comenzar a describir la parte experimental hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Debido a que la *o*-SF₄Cl-piridina **152** es extremadamente sensible frente a la humedad el montaje necesario para su preparación debe realizarse dentro de una caja de guantes y empleando disolvente totalmente anhidros. Además, puesto que reacciona con el vidrio, deben usarse botes PEF como contenedores.
- La manipulación del Cl₂ debe realizarse siempre en vitrina y empleando trampas de nitrógeno para garantizar que no se produzcan fugas de dicho gas. La neutralización del Cl₂ se realiza mediante el burbujeo en una disolución saturada de KOH.
- La manipulación del IF₅ debe realizarse siempre en vitrina y con un recipiente lleno de una disolución saturada de KOH para limpiar el material empleado en su extracción inmediatamente después de su manipulación.
- *o*-SF₅-piridinas son compuestos muy volátiles por lo que la eliminación de los disolventes debe hacerse lentamente en el rotavapor empleando un baño de agua/hielo para evitar un descenso en el rendimiento. Las reacciones que emplean *o*-SF₅-piridinas como fuente de SF₄ deben montarse dentro de la caja de guantes empleando botes FEP como contenedores.

5.1 *o*-SF₅-PIRIDINAS: SÍNTESIS DEL COMPUESTO **149**.¹⁸⁵



¹⁸⁵ El procedimiento experimental empleado para la síntesis del compuesto **149** fue el desarrollado por: a) O. S. Kanishchev, Jr. W. R. Dolbier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 280; b) B. Cui, M. Kosobokov, K. Matsuzaki, E. Tokunaga, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5997 (última etapa).

- **Compuesto 151.**

A un matraz que contiene el tiol **150** (6.25 g, 40 mmol) se le adiciona una disolución de NaOH (2.4 g, 60 mmol) en agua (75 mL) y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos. A continuación, se añade una disolución de $K_3[Fe(CN)_6]$ (19.75 g, 60 mmol) en agua (100 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado formado se filtra y se lava con abundante agua. Por último se seca, primero al aire y luego a vacío, obteniéndose el compuesto **151** (4.62 g, 75%, sólido amarillento) sin necesidad de realizar ninguna purificación posterior. Los datos espectroscópicos del compuesto **151** concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁸⁶

- **Compuesto 152.**

Nota: el montaje de esta reacción debe realizarse dentro de la caja de guantes. En un bote FEP de 30 mL se introduce el compuesto **151** (580 mg, 1.88 mmol), KF anhidro (1.75 g, 30.08 mmol) y MeCN anhidro (10 mL). Tras cerrar el bote y sacarlo de la caja de guantes, se introduce en un baño de agua/hielo. A continuación, el tapón se intercambia por otro que permita realizar un burbujeo de Cl_2 durante 5-10 minutos (la mezcla adquiere una tonalidad amarillenta). Finalmente, se vuelve a colocar el tapón original y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución se filtra empleando filtros ETFE y el residuo se lava con MeCN. Tras la eliminación del disolvente a vacío se obtiene la *o*-SF₄Cl-piridina **152** (780 mg, 78%, sólido amarillo) sin necesidad de realizar purificación posterior. ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = 127.99 (s, 4F) ppm. El resto de datos espectroscópicos del compuesto **152** concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁸⁶

- **Compuesto 149.**

El cilindro contenedor del IF₅ se coloca dentro de la vitrina y con una jeringa (PFA) se toma la cantidad requerida de IF₅ (0.25 mL, 3.6 mmol) y se adiciona, bajo atmósfera de nitrógeno, en el bote de FEP que contiene la *o*-SF₄Cl-piridina **152** (192 mg, 0.72 mmol). La mezcla resultante se agita a 65 °C durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, se añade agua fría y se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃. A continuación, se extrae varias veces con CH₂Cl₂ y la fase

¹⁸⁶ Los datos espectroscópicos del compuesto obtenido se compararon con los descritos previamente por B. Cui, M. Kosobokov, K. Matsuzaki, E. Tokunaga, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5997.

orgánica resultante se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se elimina lentamente bajo presión empleando en un baño de hielo debido a la volatilidad del compuesto. La purificación del crudo resultante mediante el empleo de cromatografía flash en columna (Pentano/CH₂Cl₂, 3:1) permitió la obtención del compuesto **149** (153 mg, 85%, sólido amarillo claro). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = 76.15-73.79 (m, 1F), 52.51 (d, J = 150.9 Hz, 4F). El resto de datos espectroscópicos del compuesto **149** concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁸⁶

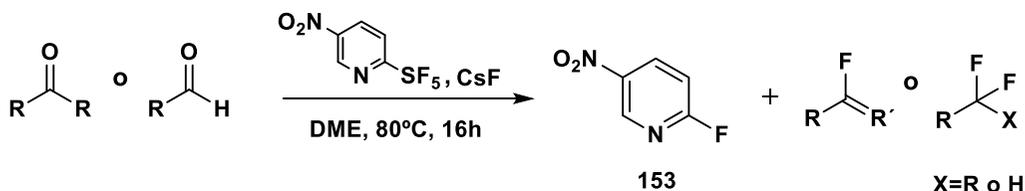
5.2 REACCIONES DE DESOXOFLUORACIÓN Y DE INTERCAMBIO OH-F.

5.2.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES.

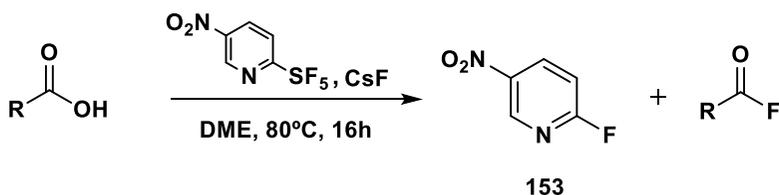
Procedimiento general A para reacciones de desoxofluoración e intercambio OH-F.

Síntesis de los compuestos 156, 163-168, 177-184, 192-197.

Para cetonas y aldehídos



Para ácidos carboxílicos



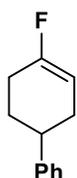
Nota: el montaje de esta reacción debe realizarse dentro de la caja de guantes. En un bote FEP de 5 mL se introduce el sustrato correspondiente (1 equiv.), la *o*-SF₅-piridina **149** (1.5 equiv.), CsF (3 equiv.) y MeCN (0.1 M). Tras cerrar el bote y sacarlo de la caja de guantes, se agita a 80 °C durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo y tras enfriarse, se adiciona CH₂Cl₂ y una disolución saturada de NaHCO₃ (hasta pH básico). A continuación se extrae varias veces con CH₂Cl₂ y la fase orgánica resultante se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Finalmente, el disolvente se elimina lentamente en el

rotavapor empleando un baño de agua/hielo. La purificación del producto obtenido se realiza mediante cromatografía flash en columna (empleando mezclas de hexano/AcOEt o pentano/CH₂Cl₂ en distintas proporciones).

El compuesto **153** se obtiene como consecuencia de la sustitución nucleofílica aromática sobre el compuesto **149** y acompaña a todos los productos obtenidos, tanto monofluoroalquenos, difluoruros geminales como fluoruros de acilo, y sirve como indicativo/control del buen estado de la *o*-SF₅-piridina **149**. ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ = -58.11 (s, 1H) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁸²

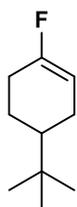
5.2.2 SÍNTESIS DE LOS MONOFLUOROALQUENOS 156, 163-165.

Monofluoroalqueno 156.



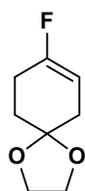
El monofluoroalqueno **156** (95%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -103,55 (br s, 1F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁸³

Monofluoroalqueno 163.



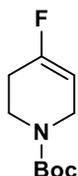
El monofluoroalqueno **163** (89%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -104.85 (br s, 1F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁸⁷

Monofluoroalqueno 164.

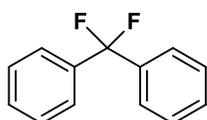


El monofluoroalqueno **164** (80%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -105.18 (d, *J* = 157 Hz, 1F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁸⁷

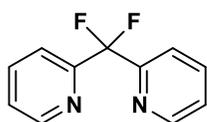
¹⁸⁷ F. Beaulieu, L.-P. Beauregard, G. Courchesne, M. Couturier, F. LaFlamme, A. L'Heureux, *Org. Lett.* **2009**, *11*(21), 5050.

Monofluoroalqueno 165.

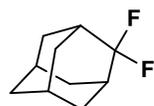
El monofluoroalqueno **165** (66%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -102,33$ (br s, 1F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁸⁸

5.2.3 SÍNTESIS DE LOS DIFLUORUROS GEMINALES 166-168, 177-184.**Difluoruro geminal 166.**

El difluoruro geminal **166** (40%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -89,36$ (br s, 2F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁸⁹

Difluoruro geminal 167.

El difluoruro geminal **167** (36%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -100,33$ (br s, 2F) ppm.

Difluoruro geminal 168.

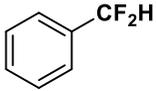
El difluoruro geminal **168** (90%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -100,13$ (br s, 2F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹⁰

¹⁸⁸ M. Vandamme, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2017**, *19*(13), 3604.

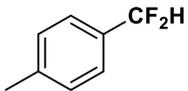
¹⁸⁹ Y. Chang, A. Tewari, A.-I. Adi, C. Bae, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9837.

¹⁹⁰ S. Hara, M. Aoyama, *Synthesis*, **2008**, *16*, 2510.

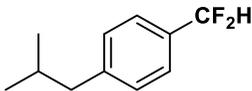
Difluoruro geminal 177.

 El difluoruro geminal **177** (88%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -110.83$ (d, $J = 56.4$ Hz, 2F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹¹

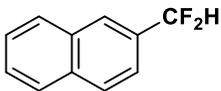
Difluoruro geminal 178.

 El difluoruro geminal **178** (83%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -110.12$ (d, $J = 56.6$ Hz, 2F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹¹

Difluoruro geminal 179.

 El difluoruro geminal **179** (91%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -109.72$ (d, $J = 56.7$ Hz, 2F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹²

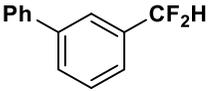
Difluoruro geminal 180.

 El difluoruro geminal **180** (87%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -109.87$ (d, $J = 56.4$ Hz, 2F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹¹

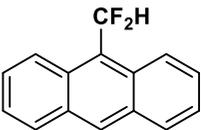
¹⁹¹ K. Hori, H. Motohashi, D. Saito, K. Mikami, *ACS Catal.* **2019**, 9, 417.

¹⁹² J. Terao, M. Nakamura, N. Kambe, *Chem. Commun.* **2009**, 6011.

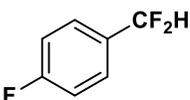
Difluoruro geminal 181.

 El difluoruro geminal **181** (85%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -110.61$ (d, $J = 56.5$ Hz, 2F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹³

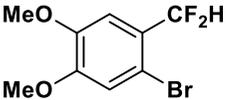
Difluoruro geminal 182.

 El difluoruro geminal **182** (94%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -107.61$ (d, $J = 53.4$ Hz, 2F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹⁴

Difluoruro geminal 183.

 El difluoruro geminal **183** (56%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -109.91$ (d, $J = 56.1$ Hz, 2F), -110.02 (br s, 1F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹⁵

Difluoruro geminal 184.

 El difluoruro geminal **184** (90%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de desoxofluoración. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -112.42$ (d, $J = 55.2$ Hz, 2F) ppm.

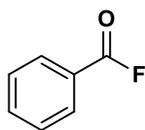
5.2.4 SÍNTESIS DE LOS FLUORUROS DE ACILO 192-197.

¹⁹³ K. Fuchibe, Y. Ohshima, K. Mitomi, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1497.

¹⁹⁴ D. M. Ferguson, C. A. Malapit, J. R. Bour, M. S. Sanford, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3735.

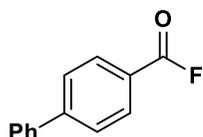
¹⁹⁵ V. Bacauanu, S. Cardinal, M. Yamauchi, M. Kondo, D. F. Fernández, R. Remy, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12543.

Fluoruro de acilo **192**.



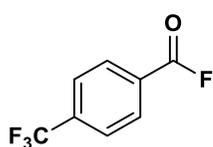
El fluoruro de acilo **192** (91%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de intercambio OH-F. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = 17,35$ (s, 1F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹⁶

Fluoruro de acilo **193**.



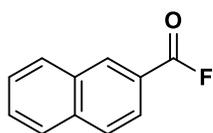
El fluoruro de acilo **193** (90%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de intercambio OH-F. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.81$ (s, 1F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹⁷

Fluoruro de acilo **194**.



El fluoruro de acilo **194** (95%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de intercambio OH-F. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -63.94$ (br, 3F), 19.00 (s, 1F), ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹⁷

Fluoruro de acilo **195**.



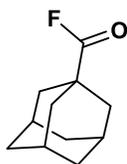
El fluoruro de acilo **195** (30%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de intercambio OH-F. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.74$ (br s, 1F) ppm. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹⁸

¹⁹⁶ P. Švec, A. Eisner, L. Kolářová, T. Weidlich, V. Pejchal, A. Růžicka, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 48, 6320.

¹⁹⁷ Z. Wang, X. Wang, Y. Nishihara, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 13969.

¹⁹⁸ S. B. Munoz, H. Danga, X. Ispizua-Rodriguez, T. Mathew, G. K. Surya-Prakash, *Org. Lett.* **2019**, 21(6), 1659.

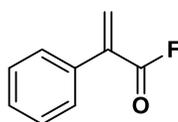
Fluoruro de acilo 196.



El fluoruro de acilo **196** (80%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de intercambio OH-F. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.34$ (s, 1F) ppm.

Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.¹⁹⁸

Fluoruro de acilo 197.



El fluoruro de acilo **197** (51%) se obtuvo siguiendo el procedimiento general **A** para reacciones de intercambio OH-F. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.88$ (br s, 1F) ppm.



Conclusiones.

1. Conclusiones generales.

2. General conclusions.

1. Conclusiones generales.

La **Primera Parte** de la presente Tesis Doctoral, titulada “**Desarrollo de nuevos métodos de formación de enlaces C-C catalizados por complejos de titanoceno(III)**”, se ha centrado en el empleo de los complejos de titanoceno(III) $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y $[\text{CpTiCl}_2]$ para catalizar y/o promover nuevos procesos de formación de enlaces C-C bajo suaves condiciones de reacción compatibles con numerosos grupos funcionales. En el Capítulo 1 se ha presentado un nuevo método para la síntesis de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados de cinco, seis, siete y ocho miembros catalizado por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y empleando haluros de propargilo como sustratos. Entre los productos obtenidos, destacan los localizados sobre anillos de siete y ocho miembros, ya que en nuestro conocimiento, se trata de las primeras síntesis descritas para este tipo de compuestos.

En el Capítulo 2, tomando como punto de partida los resultados anteriormente obtenidos por nuestro grupo y empleando marcaje isotópico, hemos realizado una revisión del mecanismo previamente propuesto para la reducción de cetonas en medio acuoso mediada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ que se ajusta de manera más precisa a las evidencias experimentales y al papel que desempeñan cada uno de los reactivos involucrados en el proceso.

En el Capítulo 3 empleamos $[\text{CpTiCl}_2]$ para llevar a cabo propargilaciones y alilaciones intermoleculares. Además, se ha realizado un estudio sobre la configuración electrónica de este complejo y se han optimizado las condiciones de reacción, demostrándose que son necesarias menores cantidades de catalizador, metal reductor y del nuevo agente regenerador (Me_3SiBr) en comparación con las requeridas, generalmente, para $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Las tres vacantes de coordinación disponibles del $[\text{CpTiCl}_2]$ junto con los resultados preliminares obtenidos en las alilaciones intramoleculares enantioselectivas, abren una prometedora vía en el desarrollo de nuevos complejos quirales de titanoceno(III) capaces de catalizar reacciones enantioselectivas.

En el último capítulo de la **Primera Parte**, el Capítulo 4, nos hemos centrado en la síntesis de dienos conjugados funcionalizados. En primer lugar, hemos optimizado las condiciones de reacción de las propargilaciones intramoleculares (ciclaciones) para obtener dienos conjugados bromados como producto mayoritario. A continuación, hemos establecido el mecanismo de reacción que

Conclusiones generales

permite explicar el origen tanto del dieno conjugado como del átomo de bromo presente en su doble enlace disustituido, independientemente del tipo de haluro de propargilo empleado como sustrato.

Además, se ha demostrado que esta metodología es aplicable a la síntesis de dienos conjugados sobre carbociclos, heterociclos nitrogenados y oxigenados con un tamaño de anillo comprendido entre cinco y siete miembros. Tras finalizar la primera parte de este capítulo y aprovechando la funcionalización del dieno obtenido, hemos realizado un estudio sobre la formación de nuevos enlaces C-C, obteniéndose los productos esperados en la cicloadición de Diels-Alder y en los acoplamientos cruzados tipo Suzuki y Sonogashira. Es necesario mencionar, que los compuestos obtenidos en estos procesos pueden continuar reaccionando para dar productos estructuralmente más complejos.

En la **Segunda Parte** de la Tesis Doctoral, titulada **“Síntesis de productos naturales catalizada por complejos de titanoceno(III)”**, que incluye el Capítulo 5, se ha completado una nueva síntesis total para (\pm)-Aureol, un meroterpeno de origen marino con interesantes propiedades biológicas, tomando como punto de partida una síntesis parcial previamente iniciada por nuestro grupo. Esta nueva síntesis total se caracteriza por presentar un rendimiento total del 14% y 8 etapas de reacción, entre las que se incluyen una ciclación radicalaria en cascada catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y una transposición 1,2 de hidruro y metilo promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como etapas clave de este proceso.

Por último, en el Capítulo 6, perteneciente a la **Tercera Parte** titulada **“Desarrollo de nuevas metodologías para la incorporación de átomos de flúor en Síntesis Orgánica”**, se han presentado todos los resultados obtenidos durante la estancia pre-doctoral realizada en el Instituto Tecnológico de Nagoya, bajo la supervisión del Prof. Norio Shibata. En este capítulo hemos sintetizado una *o*- SF_5 -piridina, con objeto de estudiar la capacidad de este tipo de compuestos para formar SF_4 , un agente de desoxofluoración muy útil en Síntesis Orgánica pero con un uso limitado debido a su toxicidad. Hemos confirmado que la *o*- SF_5 -piridina sintetizada, en presencia del nucleófilo adecuado, libera un anión pentafluorosulfanilo y que este, debido a su inestabilidad, rápidamente se descompone generando en el propio medio de reacción SF_4 y F^- . Tras optimizar las condiciones de reacción y empleando la *o*- SF_5 -piridina como fuente de SF_4 , se ha realizado con éxito la síntesis de monofluoroalquenos y difluoruros geminales a partir de cetonas y aldehídos.

Finalmente, hemos demostrado que este proceso también es útil para sintetizar fluoruros de acilo, con buenos rendimientos, a partir de ácidos carboxílicos.

2. General conclusions.

The **First Part** of this PhD Thesis, titled “**Development of new methods for the formation of C-C bonds catalyzed by titanocene(III) complexes**”, has focused on the use of titanocene(III) complexes $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ and $[\text{CpTiCl}_2]$ to catalyze and/or promote new processes of C-C bond formation under mild reaction conditions compatible with numerous functional groups. In Chapter 1, a new method has been presented for the synthesis of exocyclic allenes over oxygenated heterocycles with five, six, seven or eight members catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ and employing propargyl halides as substrates. Among the products obtained, those localized on rings with seven and eight members stand out, because, as far as we know, they are the first syntheses described for this type of compounds.

In Chapter 2, taking as starting point results previously obtained by our group and using isotopic labeling, we have carried out a revision of the previously proposed mechanism for the reduction of ketones in aqueous medium mediated by $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ that fits more precisely to experimental evidences and with the role played by each of reagents involved in the process.

In Chapter 3, we employed $[\text{CpTiCl}_2]$ to carry out intermolecular propargylations and allylations. In addition, a study has been realized about the electronic configuration of this complex, and the reaction conditions have been optimized, proving that smaller amounts of the catalyst, the reducing metal and the new regenerating agent (Me_3SiBr) were necessary in comparison with those generally required for $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. The three coordination vacancies of $[\text{CpTiCl}_2]$ available, together with the preliminary results obtained in the enantioselective intramolecular allylations, open a promising way in the development of new chiral complexes of titanocene(III), capable of catalyzing enantioselective reactions.

In the last chapter of the First Part, Chapter 4, we have focused on the synthesis of functionalized conjugated dienes. Firstly, we have optimized the reaction conditions of intramolecular propargylations (cyclizations) to obtain brominated conjugated dienes as the main product. Then, we have established the reaction mechanism that allows us to explain the origin of both the conjugated

diene and the bromine atom present in its disubstituted double bond, regardless of the type of propargyl halide used as substrate.

In addition, it has been proved that this methodology is applicable to the synthesis of conjugated dienes over carbocycles, nitrogenated and oxygenated heterocycles with a ring size between five and seven members. After finishing the first part of this chapter, and taking advantage of the functionalization of the obtained diene, we have performed a study about the formation of new C-C bonds, obtaining the expected products in the Diels-Alder cycloaddition and in the Suzuki-type and Sonogashira-type cross-couplings. It is necessary to mention that the compounds obtained in these processes can continue reacting to provide products that are more structurally complex.

In the **Second Part** of this PhD Thesis, titled **“Synthesis of natural products catalyzed by titanocene(III) complexes”**, that includes Chapter 5, we have completed a new total synthesis for (±)-Aureol, a meroterpene of marine origin with interesting biological properties, taking as starting point a process previously initiated by our group. This new total synthesis presents an overall yield of 14%, 8 reaction steps and includes the cascade radicalary cyclization catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ and the 1,2 hydride and methyl shifts promoted by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ such as key steps of this process.

Finally, in Chapter 6, belonging to the **Third Part**, titled **“Development of new methodologies for the incorporation of fluorine atoms in Organic Synthesis”**, all the results obtained during the predoctoral stay realized in the Nagoya Institute of Technology under the supervision of Prof. Norio Shibata have been presented. In this chapter, we have synthesized an *o*-SF₅-pyridine, with the objective of studying the ability of this type of compounds to form SF₄, a deoxofluorination agent very useful in Organic Synthesis but with a limited use due to its toxicity. We have confirmed that the synthesized *o*-SF₅-pyridine, in the presence of the adequate nucleophile, releases a pentafluorosulfanyl anion, and that this, due to its instability, quickly decomposes, generating in the reaction medium itself SF₄ and F⁻. After optimizing the reaction conditions and employing the *o*-SF₅-pyridine as a source of SF₄, the synthesis of monofluoroalkenes and geminal difluorides starting from ketones and aldehydes has been successfully realized. Finally, we have proved that this process is also useful to synthesize acyl fluorides, with good yields, starting from carboxylic acids.



Anexos

1. Materiales y métodos.

2. Listado de publicaciones.

1. Materiales y métodos.

Reactivos y disolventes.

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

Cromatografía.

- **Disolventes.**

Los eluyentes empleados (calidad GPR RECTAPUR) y sus proporciones se encuentran especificados para cada compuesto y fueron, en la mayoría de los casos, hexano y AcOEt. También se emplearon, ciclohexano, pentano y CH₂Cl₂.

- **Cromatografía en capa fina.**

Se emplearon placas MERK TLC gel de sílice 60 F₂₅₄ y los siguientes métodos para visualizar las manchas:

- Exposición a luz UV de 254/365 nm con lámpara BIOTRON A/70.
- Inmersión en una disolución acuosa de ácido sulfúrico (10%), ácido fosfomolibdico (2,5%) y sulfato de cerio tetrahidratado (1%) con posterior revelado por calentamiento.

- **Cromatografía en columna.**

La purificación de los productos obtenidos a lo largo de esta memoria se realizó mediante el empleo de cromatografía a presión empleando gel de sílice MERK O ACROS ORGANICS 60 A, con un tamaño de partícula entre 0.035-0.070 mm. La presión empleada para llevar a cabo la separación fue de 2.5 PSI. La cantidad de eluyente y el tamaño de la columna son los descritos en bibliografía para este tipo de purificación, siguiéndose el proceso a través de cromatografía en capa fina.¹⁹⁹

¹⁹⁹ M. Casey, J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Advanced Practical Organic Chemistry*, Chapman and Hall, New York, 1990.

Espectros de ^1H RMN.

Los espectros se llevaron a cabo en espectrómetros VARIANT 500L900, VARIAN DIRECT DRIVE (500 MHz), VARIANT 400L900, VARIAN DIRECT DRIVE (400 MHz), VARIANT 300L900, VARIAN INOVA UNITY (300 MHz), BRUKER NanoBay AVANCE III HD (400 MHz). El espectrómetro BRUKER emplea el programa TopSpin 3.7.

Espectros de ^{13}C RMN.

Los espectros se llevaron a cabo en espectrómetros VARIANT 500L900, VARIAN DIRECT DRIVE (125 MHz), VARIANT 400L900, VARIAN DIRECT DRIVE (100 MHz), VARIANT 300L900 (75MHz), BRUKER AVANCE NEO 500 (125 MHz) y BRUKER AVANCE NEO 400 (100 MHz). CDCl_3 fue empleando como disolvente y el grado de sustitución de los carbonos se estableció mediante la secuencia de pulsos DEPT. Los espectrómetros BRUKER emplean el programa TopSpin 4.06.

Espectros de ^{19}F RMN.

Durante la estancia en Japón los espectros de ^{19}F RMN y de ^1H RMN fueron registrados en un espectrómetro VARIAN MERCURY 300, empleando CDCl_3 como disolvente y fluorobenceno como patrón interno (en los espectros de ^{19}F RMN).

Espectros de masas.

Los espectros de masas de alta resolución (4 cifras decimales) se obtuvieron empleando los siguientes equipos:

- Espectrómetro de masas con analizador de tiempo de vuelo (TOF) y sistema Triware® WATERS modelo SYNAP G2.
- Cromatógrafo de líquidos de ultra-alta presión (UPLC) Watters, modelo ACQUITY CLASS.

Durante la estancia en Japón estas medidas se realizaron empleando los siguientes equipos:

- Los espectros de masas se registraron en un SHIMADZU GCMS-QP5050A (EI-MS) y SHIMAZU LCMS-2020 (ESI-MS).

- Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un Waters modelo SYNAP G2 HDMS (ESI-MS).

Espectros de IR.

Se realizaron empleando un espectrómetro PerkinElmer modelo SpectrumTwo y sólo se indican las señales más significativas.

Espectros de EPR.

Los espectros de EPR-CW de banda X (9,39 GHz) se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker ELEXSYS 500 equipado con un resonador de microondas Q ER-4123-SHQ y dispositivos estándar de baja temperatura de Oxford Instruments. El programa empleado para la simulación de los espectros fue WINEPR-Sinfonia, versión 1.5, Bruker Analytische Messtechnik GmbH.

Puntos de fusión.

Todos los puntos de fusión se determinaron mediante el empleo de un microscopio de pletina caliente de la marca Stuart, modelo SMP3.

Rotación óptica.

La rotación óptica se determinó mediante el empleo de un polarímetro PERKIN ELMER modelo 341, con cubetas de 1 dm de longitud y CH₂Cl₂ como disolvente.

Determinación de excesos enantioméricos.

Los ee se determinaron con un equipo de análisis por HPLC Agilent 1100 con un detector UV DAD a 210 nm y con una columna quiral CHIRALPACK IA. Como fase móvil se empleó hexano/isopropanol.

2. Listado de publicaciones.

- A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, E. Roldán-Molina, M. A. Castañeda, N. M. Padial, A. Gansäuer, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, “**Selective Reduction of Aromatic Ketones in Aqueous Medium Mediated by Ti(III)/Mn: A Revised Mechanism**”, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79 (16), pp 7672–7676. DOI: 10.1021/jo501141y
- A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, E. Roldán-Molina, N. Rivas-Bascón, N. M. Padial, R. Rodríguez-Maecker, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, “**Synthesis of (±)-Aureol by Bioinspired Rearrangements**”, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80 (3), pp 1866–1870. DOI: 10.1021/jo502841u
- A. Rosales, I. Rodríguez-García, J. Muñoz-Bascón, E. Roldán-Molina, N. M. Padial, L. Pozo-Morales, M. García-Ocaña, J. E. Oltra, “**The Nugent’s reagent: a formidable tool in contemporary radical and organometallic chemistry**”, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, pp 4567–4591. DOI: 10.1002/ejoc.201500292.
- N. M. Padial, C. Hernández-Cervantes, J. Muñoz-Bascón, E. Roldán-Molina, M. García-Martínez, A. B. Ruiz-Muelle, A. Rosales, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, “**Ti-Catalyzed Synthesis of Exocyclic Allenes on Oxygen Heterocycle**”, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, pp 639–645. DOI: 10.1002/ejoc.201601444
- E. Roldán-Molina, N. M. Padial, L. Lezama, J. E. Oltra, “**CpTiCl₂, an Improved Titanocene(III) Catalyst in Organic Synthesis**”, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, pp 5997–6001. DOI: 10.1002/ejoc.201801120
- E. Roldán-Molina, M. M. Nieves, J.E. Oltra, “**CpTiCl₂-catalyzed coupling between alkynes and ketones: a new concept in the synthesis of conjugated, halogenated dienes.** *Enviado para su publicación.*

Otras publicaciones relacionadas:

- A. Rosales, J. Muñoz-Bascón J. A. Castilla-Alcalá, E. Roldán-Molina, S. Olmedo, J. Proaño, J. E. Oltra, “**Aproximación a la síntesis enantioselectiva de achillifolina**”, *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas (REM CB)*, **2014**, 35, pp 43–52.
- A. Rosales, L. A. R. Foley, N. M. Padial, J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Roldán-Molina, L. Pozo-Morales, A. Irías-Álvarez, R. Rodríguez-Maecker, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, “**Diastereoselective Synthesis of (±)-Ambrox by Titanium(III)-Catalyzed Radical Tandem Cyclization**”, *Synlett*; **2016**, 27(03), pp 369–374. DOI: 10.1055/s-0035-1560594

Capítulos de libro relacionados:

- N. M. Padial, E. Roldán-Molina, A. Rosales, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, “**Stereoselective Synthesis of Natural Products Promoted by Titanocene(III)**”, *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 55, Ed. Elsevier. **2017** ISBN: 9780444640680