

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica

Desarrollo de nuevos procesos de formación de enlaces C-C catalizados por complejos de titanoceno(III). Identificación, síntesis y biotransformaciones de productos naturales.

TESIS DOCTORAL

Juan Luis Oller López

Granada, 2005

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Memoria presentada por
D. JUAN LUIS OLLER LÓPEZ
para optar al grado de DOCTOR EN QUÍMICA ORGÁNICA Y
FARMACÉUTICA.

DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. D. J. Enrique Oltra Ferrero

Dr. D. Juan M. Cuerva Carvajal

Los trabajos que han dado como fruto la presente Tesis Doctoral se iniciaron en el grupo de investigación “Biotecnología de hongos filamentosos y desarrollo de moléculas biológicamente activas” (antiguo grupo CVI129 del PAI), y se han desarrollado en su mayor parte y finalizado, en el grupo de investigación “Síntesis Orgánica” (ref. FQM339 del PAI), del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada.

Con el motivo de la redacción de la presente Tesis Doctoral, quiero expresar mi más sincero **agradecimiento** a los siguientes organismos y personas:

Universidad de Granada, por la concesión de un contrato de investigación enmarcado en el proyecto 1FD97-1346-C02-01 (programa FEDER), desde Noviembre de 2000 hasta Noviembre de 2001.

Ministerio de Educación, Cultura y Deportes, (actual Ministerio de Educación y Ciencia) por la concesión de una beca predoctoral F.P.U desde Enero de 2002 hasta Julio de 2005.

Fondos FEDER (proyecto 1FD97-1346-C02-01), DGICYT (proyecto BQ2002-032M), Ministerio de Educación y Ciencia (Acción Integrada Hispano-Alemana HA02/64) y Junta de Andalucía (ayudas prestadas al grupo FQM339), por facilitar la financiación necesaria para desarrollar los trabajos de investigación que aquí se presentan.

Dr. J. Enrique Oltra Ferrero, prof. Titular del Dpto. de Química Orgánica de la Universidad de Granada, por su plena dedicación y vocación por esta profesión, las que admiro. Por compartir conmigo su interés y conocimiento en Química Orgánica. Por inculcarme la rigurosidad y la honestidad científica. Por depositar plena confianza en mí y darme la libertad necesaria. En pocas palabras, por ser el mejor mentor que, en mi opinión, científicamente, haya podido tener.

Dr. J. Manuel Cuerva Carvajal, prof. Titular del Dpto. de Química Orgánica de la Universidad de Granada, por compartir su “sabiduría” tanto en Química, como en otros campos de la Ciencia en general. Por ser una incansable fuente de ideas. Por su inestimable ayuda en las revisiones bibliográficas. Por ser tan buen compañero de

trabajo como director. Por comprender el día a día del laboratorio. Y por supuesto, por la realización de cientos de espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

Dr. Alejandro Fernández Barrero, Catedrático del Dpto. de Química Orgánica de la Universidad de Granada, por abrirme las puertas de dicho departamento y brindarme la oportunidad de iniciar mi carrera investigadora en el grupo que él encabeza. Por las primeras directrices en el campo de la biotecnología de hongos.

Prof. Andreas Gansäuer de la Universidad de Bonn, por recibirme en su laboratorio de Octubre a Diciembre de 2004, y por su trato exquisito.

Todos los compañeros de laboratorio pasados, Dr. David Jiménez, Dra. Mónica Valdivia, Dr. Antonio Rosellón, Dra. Marta Romero, Dr. Juan Luis Romera y Dr. Rachid Chahboun, por enseñarme a trabajar, por ser excelentes colegas de trabajo, y con los que actualmente mantengo una estupenda relación. De entre todos ellos, quiero destacar especialmente al Dr. José Justicia y Dr. Antonio Rosales, con los que he compartido largos días de trabajo (incluida mi estancia en Bonn), alegrías, grandes decepciones, esperanzas, crudas realidades..... y con los que hoy día comparto una muy buena amistad.

Los compañeros recientes, Lda. Btissam Bazdi, Lda. Rosa E. Estévez y Lda. Araceli G. Campaña, y estudiantes André Wicklein y Tine Schödel de los que también he aprendido, con los que he pasado muchas horas de trabajo amenas, y a los que espero haber transmitido algo de mi modesto conocimiento.

Todos los compañeros de Bonn (Thorsten, Noellie, Daniel, Sasha, Andry.....), por hacer que mi estancia en Alemania fuese agradable.

Profesores Titulares, doctores y doctorandos de los grupos de investigación dirigidos por los catedráticos prof. Dr. Andrés García-Granados y prof. Dr. Francisco Santoyo y el prof. Titular Dr. Jose A. Dobado del Dpto. de Química Orgánica de la Universidad de Granada respectivamente, así como el reciente miembro del grupo “Sítesis Orgánica”, Dr. Rafael Robles, prof. Titular del mismo departamento, por su entera colaboración,

compañerismo y comprensión tanto en los momentos buenos, como en los muy complicados, que los ha habido.

Dr. Alí Haidour, Técnico de Resonancia Magnética Nuclear, y Dr. José Miguel Ramos, técnico de Espectrometría de Masas, del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, por su plena disposición a la hora de realizar cualquier experiencia espectroscópica.

D. Jose A. García, administrativo del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, por su abnegada ayuda en todo tipo de trámites.

La “Vieja Escuela”, las “niñas”, y los “Macetita Star” porque para mí, una vida sin muy buenos amigos, no es una vida completa.

Mis padres y mi hermana, porque, no por tópico deja de ser cierto, han sido durante toda mi vida los cimientos y los pilares sobre los que he crecido. Sin ellos, sin su apoyo incondicional, sin su confianza ciega en mí, no hubiera llegado nunca a donde estoy ni sería la persona que hoy soy. Por ser también mis “fans” número uno. Sólo espero no decepcionarles nunca.

Alicia. Qué puedo decirte para que las palabras no desmerezcan ni un ápice lo que pienso y siento por ti. Ha habido momentos de todos y tú siempre has estado ahí. Gracias por estar a mi lado, por soportarme, porque lo reconozco, no he sido, ni soy una persona fácil. Simplemente, te quiero un mundo.

A mis padres, Luis y Andrea

A mi hermana, Caty

A mi Sol, Alicia

...Lo triste de la vida es que nos habituamos al mundo tal y como es. Es como si durante el crecimiento perdiéramos la capacidad de dejarnos sorprender por el mundo. Perdemos algo esencial, algo que los filósofos intentan volver a despertar en nosotros. Porque hay algo dentro de nosotros mismos que nos dice que la vida en sí es un gran enigma. Es algo que hemos aprendido incluso mucho antes de aprender a pensarlo....

Jostein Gaarder
“El Mundo de Sofia”

*....Van transcurriendo los años
rápida o lentamente, depende,
pero a pesar de eso
me he ido dando cuenta
de que ciertas cosas
siguen estando exactamente igual
que el primer día que supe de ellas....*

ÍNDICE

<i>Introducción</i>	1
<i>Antecedentes Bibliográficos</i>	7
1. <u>Los complejos de titanoceno(III) como herramientas en síntesis orgánica.</u>	9
1.1.- Aplicación de titanoceno(III) a la apertura homolítica de epóxidos.	11
1.2.- Aplicación de titanoceno(III) a acoplamiento pinacolínico.	18
1.3.- Aplicación de titanoceno(III) a la reducción de cetonas.	22
2. <u>Reacciones de alilación tipo Barbier.</u>	24
2.1.- Reacciones de alilación mediante complejos de alil-titanio.	25
2.2.- Reacciones de alilación tipo Barbier promovidas por Mn.	29
2.3.- Reacciones de alilación tipo Barbier promovidas por Zn.	31
2.4.- Reacciones de alilación tipo Barbier promovidas por Sm.	39
2.5.- Reacciones de alilación tipo Barbier promovidas por otros metales (Cr, V, Mo, Fe, Sn, Cd, In...).	42
2.6.- Estudio de la regio y estereoselectividad en las reacciones de alilación tipo Barbier.	50
2.7.- Conclusiones a la luz de los antecedentes bibliográficos acerca de las reacciones de alilación tipo Barbier.	66
3. <u>Adiciones tipo Michael.</u>	69
4. <u>Acoplamiento pinacolínico. Una visión general.</u>	72
4.1.- Acoplamiento pinacolínico mediante metales de transición radicalarios.	72
4.2.- Acoplamiento pinacolínico en medio acuoso.	76
4.3.- Ensayos recientes de acoplamiento pinacolínico asimétrico.	78
5. <u>Síntesis de carbociclos de 7 miembros.</u>	81

Índice

6. <u>“Wine lactona” y α-ambrinol: presencia en la naturaleza, propiedades organolépticas y síntesis química.</u>	84
6.1.- “Wine lactona” (V).	84
6.2.- α -Ambrinol (VI).	89
7. <u>Actividad fisiológica y aplicaciones de las giberelinas. El ácido 7β-hidroxi-<i>ent</i>-kaurenoico como intermedio clave en la biosíntesis de estas fitohormonas.</u>	91
7.1.- Estructura, actividad y aplicaciones de las giberelinas.	91
7.2.- Ruta biogenética de giberelinas en <i>Fusarium fujikuroi</i> .	95
7.3.- Ácido 7β -hidroxi- <i>ent</i> -kaurenoico (XII).	96
8. <u><i>Beauveria bassiana</i>: Metabolitos y actividad biológica.</u>	99
9. <u>Actividad antifúngica de lactonas sesquiterpénicas.</u>	103
<i>Resultados y Discusión</i>	107
A.- Nuevas reacciones de formación de enlaces C-C promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).	
1. <u>Reacciones tipo Barbier promovidas y/o catalizadas por complejos de titanoceno(III). Alilaciones, crotilaciones, prenilaciones, propargilaciones y bencilaciones de compuestos carbonílicos.</u>	114
1.1.- Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos.	116
1.1.A.- Ensayos de alilación sobre sustratos modelo empleando proporciones estequiométricas de titanoceno(III).	118
1.1.B.- Estudios de cinética comparada sobre distintos sustratos.	120
1.1.C.- Alternativas mecanísticas.	123
1.1.D.- Reacciones de alilación catalizadas por titanoceno(III).	126
1.1.E.- Estudio del ámbito de aplicación y limitaciones de la reacción.	129

1.2.- Adiciones de haluros de crotilo a aldehídos promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).	136
1.2.A.- Ensayos sobre aldehídos modelo. Consideraciones mecanísticas.	136
1.2.B.- Estudio de la influencia de algunas variables experimentales sobre los procesos de crotilación.	144
1.2.C.- Estudio del ámbito de reacción en adiciones de haluros de crotilo a compuestos carbonílicos promovidos o catalizados por titanoceno(III).	148
1.3.- Adición de haluros de prenilo a aldehídos promovida y/o catalizada por titanoceno(III).	152
1.3.A.- Reacciones de prenilación sobre aldehídos alifáticos, aromáticos y α,β -insaturados.	152
1.3.B.- Optimización de los procesos de prenilación de aldehídos α,β -insaturados.	157
1.4.- Reacciones de propargilación y bencilación de compuestos carbonílicos catalizadas por titanoceno(III).	159
1.5.- Resultados aparecidos en bibliografía durante el transcurso de la presente Tesis Doctoral.	165
1.6.- Reacciones de alilación enantioselectiva catalizadas por complejos quirales de Ti.	169
1.7.- Observaciones y recomendaciones relevantes sobre las reacciones tipo Barbier mediadas por complejos de titanoceno(III) en medio anhidro.	175
1.7.A.- Condensaciones con aldehídos y cetonas alifáticas.	175
1.7.B.- Condensaciones con aldehídos y cetonas conjugados (aromáticos, o α,β -insaturados)	177
1.8.- Ensayos de crotilación y prenilación tipo Barbier mediados por titanoceno(III) en medio acuoso.	179
2. <u>Adición tipo Michael de aldehídos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados.</u>	184
2.1.- Autoacoplamiento tipo Michael de aldehídos α,β -insaturados mediado por titanoceno(III). Propuesta mecanística.	189

2.2.- Adición tipo Michael cruzada entre aldehídos α,β -insaturados y decanal mediada por titanoceno(III).	192
3. <u>Reactividad de aldehídos y cetonas aromáticas con titanoceno(III) en agua.</u>	198
3.1.- Estudio de la reacción en ausencia de Cp_2TiCl	199
3.2.- Reacciones de acoplamiento pinacólico y reducción de compuestos carbonílicos aromáticos promovidas o catalizadas por titanoceno(III).	200
3.3.- Efecto de diferentes regeneradores y aditivos sobre la reacción.	205
3.4.- Resultados posteriores a la presente Tesis Doctoral.	207
4. <u>Ciclaciones radicalarias 7-endo-dig catalizadas por titanoceno(III).</u>	209
4.1.- Ciclación de epoxialquenos monosustituidos en posición 5 catalizada por titanoceno(III).	213
4.2.- Ciclaciones 7-endo-dig catalizadas por titanoceno(III).	216
4.2.A.- Preparación de epoxialqueninos de partida.	217
4.2.B.- Ciclación de los epoxialqueninos 204 , 205 y 206 catalizada por titanoceno(III).	220
5. Influencia de la estereoquímica sobre las aperturas de epóxidos catalizadas por titanoceno(III). Inversión de la configuración en C-3 durante la apertura de acetato de 5,6-epoxicolesterilo.	227
5.1.- Síntesis de los sustratos 228 , 229 , 230 y 231 .	228
5.2.- Apertura radicalaria de los epóxidos 228 , 229 , 230 y 231 promovida por titanoceno(III) en medio anhidro.	233
B.- Aplicación de la química de titanoceno(III) a la síntesis de productos naturales.	
1. <u>Síntesis de “wine lactona” (169).</u>	243
2. <u>Síntesis de estructuras modelo relacionadas con el ácido ent-kaurenoico.</u>	247

2.1.- Análisis retrosintético y aproximación a la síntesis del modelo tricíclico 262 .	249
2.1.A.- Aproximación a la síntesis del compuesto tricíclico 262	251
3. <u>Aproximación a la síntesis de α-ambrinol (279).</u>	256
 C.- Síntesis químico-biológica del ácido 7 β -hidroxi- <i>ent</i> -kaurenoico .	
1. <u>Preparación de los ésteres 291 y 292 e incubación con la estirpe mutante SG138 de <i>Fusarium fujikuroi</i>.</u>	264
 D.- Producción de giberelinas y otros metabolitos de interés mediante cultivo de hongos. Medidas de actividad antifúngica.	
1. <u>Producción de giberelinas por la estirpe silvestre C1995 de <i>Fusarium fujikuroi</i>.</u>	273
2.1.- Producción de giberelinas de la estirpe C1995 en un medio de cultivo ICI 20 % N y un medio complejo estándar.	274
2. <u>Estudio de los metabolitos del hongo <i>Beauveria bassiana</i>.</u>	280
2.1.- Metabolitos excretados al caldo de cultivo.	281
2.2.- Ensayos de actividad antimicrobiana de 301 , 302 , 304 y 306 .	286
2.3.- Estudio de los metabolitos extraídos del micelio.	287
2.4.- Resultados aparecidos en bibliografía durante el transcurso de la presente Tesis Doctoral.	289
3. <u>Estudio de la actividad antifúngica de lactonas sesquiterpénicas.</u>	290
3.1.- Medidas de actividad antifúngica de las lactonas sesquiterpénicas 318-323 .	291

Parte experimental	295
Técnicas generales	297
Instrumentación	
1. Puntos de Fusión.	297
2. Rotación Óptica.	297
3. Espectros de Infrarrojo.	297
4. Espectros de ¹ H RMN.	298
5. Espectros de ¹³ C RMN.	298
6. Espectros de Masas.	298
Cromatografía	
1. Disolventes.	299
2. Cromatografía en Capa Fina.	299
3. Cromatografía en columna.	299
4. Cromatografía de Gases.	300
Reacciones generales	
1. Metilación de ácidos con diazometano.	300
2. Derivación de alcoholes con Sigma-Sil [®]	301
Determinación de excesos enantioméricos	
1. Reactivos de desplazamiento químico.	301
2. HPLC.	301
Reactivos y disolventes	302
Reacciones en atmósfera inerte	302
A.- Nuevas reacciones de formación de enlaces C-C promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).	
1. <u>Procesos tipo Barbier.</u>	305
1.1.- Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).	305

1.1.a.- Procedimiento general empleando proporciones estequiométricas de titanoceno(III). Método A.	305
1.1.b.- Procedimiento general empleando proporciones subestequiométricas de titanoceno(III). Método B.	305
1.1.c.- Procedimiento general en ausencia de titanoceno(III) (blanco de reacción con Mn). Método OM.	306
1.1.d.- Tabla de resultados.	306
1.1.e.- Estudio de la cinética del proceso.	309
1.2.- Reacciones de crotilación de aldehídos promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).	311
1.2.a.- Procedimiento general bajo condiciones anhidras.	311
1.2.b.- Procedimiento general en presencia de H ₂ O empleando proporciones estequiométricas de Cp ₂ TiCl ₂ y Zn como metal. Método C.	311
1.2.c.- Procedimiento general en presencia de H ₂ O empleando proporciones subestequiométricas de Cp ₂ TiCl ₂ y Zn como metal. Método D.	312
1.2.d.- Procedimiento de reacción en ausencia de titanoceno(III) (blanco de reacción con Zn en THF/H ₂ O). Método OZ.	312
1.2.e.- Tabla de resultados.	312
1.3.- Reacciones de prenilación de aldehídos promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).	315
1.3.a.- Procedimiento general y tabla de resultados.	315
1.4.- Reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos catalizadas por titanoceno(III).	317
1.4.a.- Procedimiento general y tabla de resultados.	317
1.5.- Reacciones de bencilación de aldehídos promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).	319
1.5.a.- Procedimiento general y tabla de resultados.	319
1.6.- Datos para los productos de alilación aislados.	320
1.6.a.- Datos para el alcohol 17 .	321
1.6.b.- Datos para el alcohol 96 .	321

1.6.c.- Datos para el alcohol 104 . (mezcla de isómeros 6 <i>E</i> /6 <i>Z</i>).	322
1.6.d.- Datos para el alcohol 106 .	322
1.6.e.- Datos para el alcohol 120 .	323
1.6.f.- Datos para el alcohol 121 .	323
1.7.- Síntesis de complejos quirales de titanio.	324
1.8.- Reacciones de alilación tipo Barbier promovidas y/o catalizadas por complejos quirales de titanio.	324
2. <u>Adiciones tipo Michael de aldehídos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados.</u>	326
2.1.- Reacciones de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados promovidos por titanoceno(III).	326
2.1.a.- Procedimiento general.	326
2.1.b.- Tabla de resultados.	326
2.1.c.- Datos para el lactol 152 (mezcla de diastereoisómeros (76:23).	327
2.1.d.- Datos para el lactol 154 (mezcla de 3 diastereoisómeros) (46:40:14).	328
2.2.- Reacciones de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados catalizadas por titanoceno(III).	328
2.2.a.- Procedimiento general.	328
2.2.b.- Tabla de resultados.	329
2.2.c.- Datos para el lactol 148 (mezcla de 3 diastereoisómeros (50:33:17).	331
2.2.d.- Oxidación del lactol 148 .	331
2.2.e.- Datos para la lactona 324 .	332
2.2.f.- Datos para la lactona 325 .	332
2.3.- Reacciones de adición de decanal (1) a aldehídos α,β -insaturados (acroleína, crotonaldehído y senecialdehído) promovidas por titanoceno(III).	333
2.3.a.- Procedimiento general.	333
2.3.b.- Oxidación del lactol producto de acoplamiento tipo Michael cruzado.	334
2.3.c.- Tabla de resultados.	334

2.3.d.- Datos para la lactona 326 .	335
2.3.e.- Datos para la lactona 327 .	336
2.3.f.- Datos para la lactona 328 .	336
2.3.g.- Datos para el diol 159 . (mezcla de diastereoisómeros <i>syn:anti</i> (22:78)).	337
2.3.h.- Datos para el diol 162 . (mezcla de diastereoisómeros <i>syn:anti</i> (40:60)).	337
2.4.- Reacciones de adición de decanal (1) a aldehídos α,β -insaturados (acroleína, crotonaldehído y senecialdehído) catalizadas por titanoceno(III).	338
2.4.a.- Procedimiento general.	338
2.4.b.- Tabla de resultados.	339
3. <u>Reactividad de aldehídos y cetonas aromáticos con titanoceno(III) en agua.</u>	340
3.1.- Reducción y condensación pinacolínica de benzaldehído (2) y acetofenona (9) promovida por titanoceno(III).	340
3.2.- Reducción y condensación pinacolínica de benzaldehído (2) y acetofenona (9) catalizada por titanoceno(III).	341
3.3.- Ensayo de condensación pinacolínica de benzaldehído (2) y acetofenona (9) promovida por Zn en ausencia de titanoceno(III).	341
3.4.- Ensayo de condensación pinacolínica de benzaldehído (2) y acetofenona (9) promovida por titanoceno(III) en ausencia de Zn.	342
3.5.- Efectos de diferentes regeneradores y aditivos homoquirales sobre la reacción.	343
4. <u>Ciclaciones radicalarias 6-<i>exo</i> y 7-<i>endo</i> catalizadas por titanoceno(III).</u>	344
4.1.- Preparación de los alqueninos 210 y 211 .	344
4.2.- Preparación de los alqueninos 212 , 213 y 214 .	345
4.2.a.- Datos para el acetato 214 .	346
4.3.- Epoxidación de los poliprenos 196 y 197 , y los alqueninos 210-214 preparados.	347
4.3.a.- Datos para el epóxido 205 .	349

4.3.b.- Datos para el epóxido 206 .	349
4.4.- Procedimiento general para la ciclación radicalaria de los epoxialquenos 194 y 195 , los epoxialquinos 202 y 204 y los epoxialqueninos 203 , 205 y 206 .	350
4.5.- Tabla de resultados.	350
4.5.a.- Datos para el alcohol monocíclico 200 (mezcla de estereoisómeros <i>E:Z</i> (8:1)).	353
4.5.b.- Datos para el alcohol monocíclico 201 (mezcla de 3 estereoisómeros (25:9:66)).	353
4.5.c.- Datos para el cicloheptenodiol 224 (un solo diastereoisómero).	354
4.5.d.- Datos para el ciclohexanodiol 225 (epímero $1R^*$).	354
4.5.e.- Datos para el ciclohexanodiol 225 (epímero $1S^*$).	355
4.5.f.- Datos para el acetato monocíclico 215 . (mezcla 2:1 de estereoisómeros).	355
4.5.g.- Datos para el acetato monocíclico 216 (epímero $1R^*$).	356
4.5.h.- Datos para el acetato monocíclico 216 (epímero $1S^*$).	356
4.5.i.- Datos para el diol bicíclico 226 .	357
4.5.j.- Datos para el acetato bicíclico 217 .	357
4.5.k.- Datos para el alcohol bicíclico 218 .	358
4.5.l.- Datos para el acetato bicíclico 219 .	358
4.5.m.- Datos para el alcohol bicíclico 220 .	359
4.5.n.- Datos para el alcohol tricíclico 222 .	359
4.5.ñ.- Datos para el alcohol tricíclico 223 .	360
5. <u>Preparación y apertura radicalaria de 5,6-epoxicolestanos.</u>	361
5.1.- Acetilación de colesterol (232).	361
5.2.- Epoxidación de acetato de colesterilo (233).	361
5.3.- Oxidación de colesterol (232).	362
5.4.- Obtención de 3α -hidroxi-colest-5-eno (234).	363
5.5.- Acetilación de 3α -hidroxi-colest-5-eno (234).	363
5.6.- Primer ensayo de epoxidación de 3α -acetoxi-colest-5-eno (236).	364
5.7.- Epoxidación de 3α -acetoxi-colest-5-eno (236) empleando un exceso de NaHCO_3 .	365

5.8.- Apertura radicalaria de 3-acetoxi-5,6-epoxicolestanos promovida por titanoceno(III).	365
5.8.a.- Procedimiento general.	365
5.8.b.- Apertura de 3 β -acetoxi-5,6-epoxi-colestanos.	366
5.8.c.- Apertura radicalaria de 3 β -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-colestano (229) promovida por titanoceno(III).	367
5.8.d.- Apertura de 3 α -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-colestano (230).	367
5.8.e.- Apertura radicalaria de 3 α -acetoxi-5 β ,6 β -epoxi-colestano (231).	368
B.- Síntesis de productos naturales empleando química de titanoceno(III).	
1. <u>Síntesis de “wine lactona” (169).</u>	371
1.1.- Preparación de neral (146)	371
1.2.- Obtención del dialdehído 255 a partir de neral (146)	371
1.3.- Ciclación del dialdehído 255 catalizada por titanoceno(III). Efecto de la dilución en el rendimiento de reacción	372
1.4.- Síntesis de “wine lactona” (169)	373
2. <u>Síntesis de estructuras modelo relacionadas con el ácido <i>ent</i>-kaurenoico.</u>	374
2.1.- Obtención del epóxido 267.	374
2.2.- Ciclación del epóxido 267 catalizada por titanoceno(III).	375
2.3.- Preparación de la cetona 271.	376
2.4.- Protección del alcohol 271.	376
2.5.- Ozonólisis de 266.	377
2.6.- Síntesis del producto bicíclico 265.	378
3. <u>Aproximación a la síntesis de α-ambrinol (279)</u>	379
3.1.- Síntesis de 3 β -hidroxi- α -ambrinol (281)	379

C.- Síntesis químico-biológica del ácido 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoico (X).

1. <u>Preparación de los ésteres 291 y 292.</u>	383
1.1.- Oxidación de <i>ent</i> -kaurenol (293).	383
1.2.- Obtención de ácido <i>ent</i> -kaurenoico (288)	383
1.3.- Preparación de <i>ent</i> -kaurenoato de metilo (291)	384
1.4.- Esterificación de ácido <i>ent</i> -kaurenoico (288) con 1,3-propanodiol.	385
1.5.- Obtención del aldehído 297.	386
1.6.- Síntesis del ácido carboxílico 292.	386
2. <u>Biotransformación de los ésteres 291 y 292, mediante la estirpe mutante SG138 de <i>Fusarium fujikuroi</i>.</u>	388
2.1.- Manipulación microbiológica y extracción.	388
2.2.- Ensayo para la biotransformación de <i>ent</i> -kaurenoato de metilo (291) (7 días de incubación).	389
2.3.- Biotransformación del ácido carboxílico 292 (7 días de incubación).	389
2.4.- Biotransformación de <i>ent</i> -kaurenoato de 2'-carboxietilo (292) (38 días de incubación).	390

D.- Producción de giberelinas y otros metabolitos de interés mediante cultivo de hongos. Medidas de actividad antifúngica.

1. <u>Producción de giberelinas por la estirpe silvestre C1995 de <i>Fusarium fujikuroi</i> en diferentes medios de cultivo.</u>	395
1.1.- Composición de los medios de cultivo.	395
1.2.- Incubación de la estirpe C1995 en un medio de cultivo ICI 20 % N. Producción de giberelinas a lo largo del tiempo.	396
1.3.- Incubación de la estirpe C1995 en un medio complejo estándar (MCE). Producción de giberelinas a lo largo del tiempo.	400
1.4.- Purificación de GA ₁ y GA ₃ .	402

2.	<u>Estudio de los metabolitos de <i>Beauveria bassiana</i>.</u>	403
2.1.-	Fermentación con <i>Beauveria bassiana</i> .	403
2.2.-	Purificación de los metabolitos excretados al caldo de cultivo	403
2.3.-	Esterificación del ácido carboxílico 304 .	404
2.4.-	Acetilación de bassianolona (306).	405
2.5.-	Estudio de los metabolitos extraídos del micelio.	407
3.	<u>Estudio de la actividad antifúngica de lactonas sesquiterpénicas.</u>	408
3.1.-	Síntesis de las lactonas sesquiterpénicas objeto de estudio.	409
3.2.-	Condiciones de cultivo y medida de actividad antifúngica frente a <i>Phycomyces blakesleanus</i> de las lactonas sintetizadas y el antifúngico comercial Amphotericin B.	409
	Conclusiones	411

INTRODUCCIÓN

La formación de nuevos enlaces C-C es uno de los objetivos prioritarios en síntesis orgánica. En las últimas décadas, la irrupción de los metales de transición en este campo ha facilitado el desarrollo de métodos tan útiles como la reacción de Heck, el acoplamiento de Stille, el acoplamiento de Suzuki, la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi, las reacciones de metátesis y otros.¹ Además, el espectacular desarrollo experimentado por la química de radicales libres también ha proporcionado nuevos procesos que transcurren bajo condiciones experimentales suaves y que se han mostrado sumamente útiles para la síntesis de productos orgánicos.²

El cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), un reactivo de transferencia electrónica simple que en disolución se encuentra como mezcla en equilibrio entre el monómero Cp_2TiCl y el dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$,³ combina las propiedades de los complejos organometálicos con la química de radicales libres. El principal objetivo de la presente Tesis Doctoral ha consistido en el desarrollo y aplicaciones de nuevos métodos de formación de enlaces C-C promovidos y/o catalizados por Cp_2TiCl . Sin embargo, la complejidad estructural de algunos de los productos deseados nos ha llevado, en algunos casos, a recurrir a métodos de tipo químico-biológico,⁴ obligándonos a estudiar los metabolitos de los hongos utilizados. Este factor ha contribuido a que durante el desarrollo de la tesis se haya generado una diversidad de resultados considerable.

¹ a) Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd Ed; University Science Books, Sausalito: 1999. b) Shibasaki, M.; Yamamoto, Y. *Multimetallic Catalysts in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim: 2004.

² a) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radicals Reactions*; VCH: Weinheim, 1996. b) Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 1 y 2*; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.

³ Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853.

⁴ Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*, 3rd Ed; Springer, Berlin: 1997.

Para facilitar la lectura y comprensión de esta memoria, hemos subdividido la presentación de los resultados en varios capítulos. Sin embargo, no todos tienen el mismo peso específico. El primero y el segundo, “A.- NUEVAS REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III)” y “B.- APLICACIÓN DE LA QUÍMICA DE TITANOCENO(III) A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES”, representan la mayor parte del esfuerzo investigador de la presente Tesis Doctoral. El resto, aunque de menor relevancia, han contribuido a completar la formación del doctorando en los campos de la biotecnología de hongos y la química de los productos naturales.

Una parte de los resultados obtenidos durante el transcurso de la tesis han sido recogidos en las siguientes publicaciones:

- Improved GA₁ Production by *Fusarium fujikuroi*. **Oller-López, J. L.**; Avalos, J.; Barrero, A. F.; Oltra J. E. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *63*, 282.
- Titanocene-Catalyzed Cascade Cyclization of Epoxyterpenes: Straightforward Synthesis of Terpenoids by Free-Radical Chemistry. Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; **Oller-López J. L.**; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778.
- Unprecedented Barbier-type reactions catalysed by titanocene(III). Rosales, A.; **Oller-López, J. L.**; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.* **2004**, 2628.
- Bassianolone: an antimicrobial precursor of cephalosporolides E and F from the entomoparasitic fungus *Beauveria bassiana*. **Oller-López, J. L.**; Iranzo, M.; Mormeneo, S.; Oliver, E.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1172.
- Aromatic Carbonyl Compound Reduction and Pinacol Coupling Processes Mediated by Titanocene(III)/Zn in Water. **Oller-López, J. L.**; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Synthesis* **2005**, 2619.
- 7-endo Radical Cyclizations Catalyzed by Titanocene(III). Straightforward Synthesis of Terpenoids with Seven-Membered Carbocycles. Justicia, J.; **Oller-López, J. L.**; Campaña, A. G.; Oltra J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. *J. Am. Chem. Soc.* (aceptación: Agosto **2005**).

Además, el trabajo de bibliografía realizado durante la tesis ha contribuido a facilitar la preparación de los siguientes artículos de revisión:

- The Growing Impact of Titanocene(III)-Mediated Radical Epoxide Opening on the Synthesis of Natural Products. Cuerva, J. M.; Justicia, J.; **Oller-López, J. L.**; Bazdi, B.; Oltra, J. E. *Mini-Rev. Org. Chem.* (aceptación: Mayo **2005**).

- Cp₂TiCl in Natural Product Synthesis. Cuerva, J. M.; Justicia, J.; **Oller-López, J. L.**; Oltra, J. E. *Top. Curr. Chem.* (aceptación: Septiembre 2005).

Tanto el doctorando como los directores deseamos que la presente memoria resulte amena e instructiva para los lectores interesados.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.- LOS COMPLEJOS DE TITANOCENO(III) COMO HERRAMIENTAS EN SÍNTESIS ORGÁNICA.

Durante las últimas tres décadas la química de radicales libres se ha revelado como una de las herramientas más útiles en el campo de la síntesis orgánica. De hecho se han desarrollado numerosos métodos nuevos de formación de enlaces C-C que aprovechan su fácil generación, su tolerancia a diversos grupos funcionales y su comportamiento predecible en muchas transformaciones.⁵ Dentro de este contexto, los complejos de titanoceno(III)⁶ han emergido como una poderosos reactivos en la formación de enlaces C-C vía radicalaria, sobre todo en aperturas homolíticas de epóxidos y acoplamiento pinacólicos de compuestos carbonílicos.⁷ Dichos complejos pueden aislarse⁸ o prepararse mediante reducción electroquímica,⁹ pero normalmente se generan *in situ*

⁵ En la referencia 2 se recogen excelentes revisiones sobre química de radicales libres contemporánea.

⁶ Reetz, M. T. En: *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Ed. Schlossers, M. John Wiley & Sons, Chichester, England, 2002; pp 817-923.

⁷ Ver reviews: a) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556. b) Gansäuer, A.; Narayan, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 564. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771.

⁸ Manzer, L. E. *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 84.

⁹ Samuel, E.; Vedel, J. *Organometallics*, **1989**, *8*, 237, y referencias citadas.

mediante agitación de Cp_2TiCl_2 comercial con metales reductores como Mn, Zn, Mg, o Al.¹⁰ La naturaleza de estos complejos ha sido objeto de controversia entre diversos autores.¹¹ Aunque es sabido que los complejos de titanoceno(III) cristalizan como especies trinucleares^{10c,d} $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{MCl}_2$, en disolución de THF se pueden encontrar como un equilibrio entre la especie mononuclear Cp_2TiCl y su correspondiente dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$. Este estado es independiente del metal utilizado para su generación.^{11c}

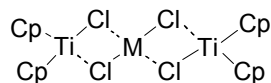


Figura 1.- Especie trinuclear

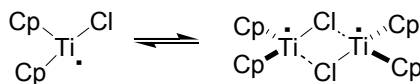


Figura 2.- Especies mono y dinucleares.

¹⁰ a) Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 375. b) Sekutowski, D. J.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 2192. c) Sekutowski, D.; Jungst, R.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1978**, 17, 1848. d) Stepahn, D. W. *Organometallics*, **1992**, 11, 996.

¹¹ a) Enemærke, R. J.; Hjøllund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *C. R. Acad. Sci.* **2001**, 4, 435. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125. c) Referencia 3: Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7853. d) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Hjøllund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics*, **2005**, 24, 1252.

1.1.- APLICACIÓN DE TITANOCENO(III) A LA APERTURA HOMOLÍTICA DE EPÓXIDOS.

Entre 1988 y 1994 Nugent y Rajanbabu¹² introdujeron un nuevo concepto en la química de epóxidos, la apertura homolítica inducida por titanoceno(III). En presencia de un exceso de cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) el enlace C-O de los oxiranos se rompe homolíticamente, dejando un carbono radical de manera análoga a lo que ocurre en la formación de radicales homoalílicos a partir de un radical ciclopropilmetilo, como se muestra en la figura 3.

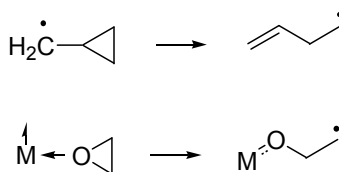


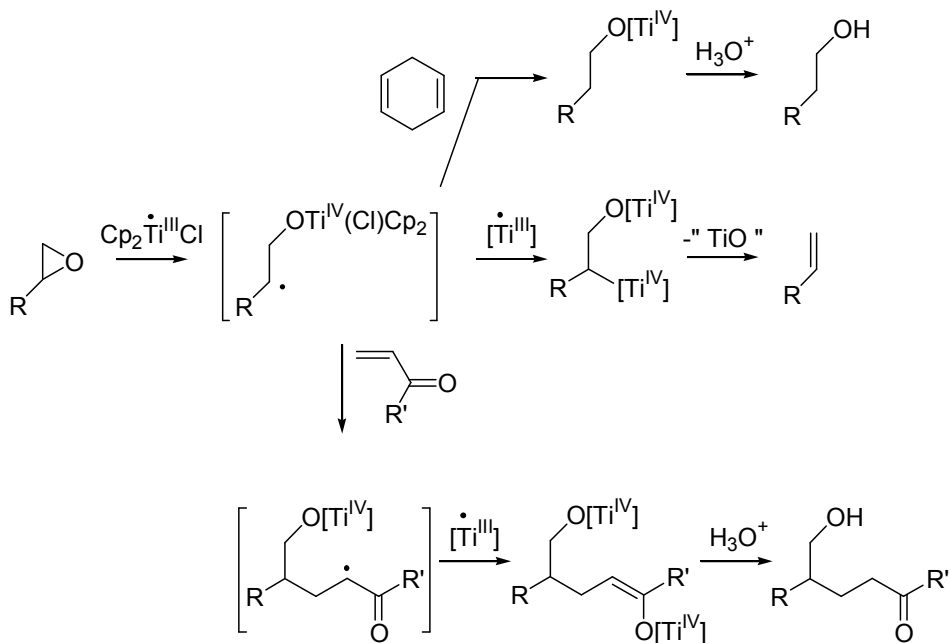
Figura 3

El radical así generado se puede reducir al correspondiente alcohol o proporcionar un doble enlace en una reacción de desoxigenación. Quizás más interesante es que se pueden llevar a cabo procesos de formación de enlaces C-C como los que se muestran en los esquemas 1 y 2.

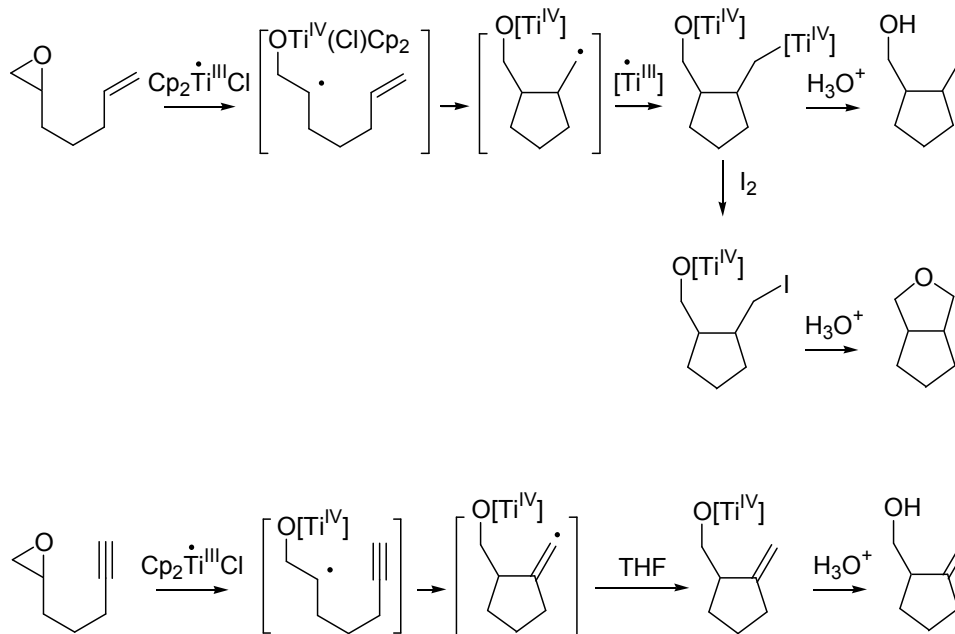
En estas reacciones se forma el radical más sustituido (el de menor energía) dando lugar a regioquímicas contrarias a las que se observan cuando se llevan a cabo aperturas nucleofílicas de epóxidos.¹³

¹² a) Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561. b) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525. c) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A., Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408. d) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.

¹³ Murai, S.; Murai, T.; Kato, S. En: *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8: Reduction*. Eds. Trost, B. M.; Fleming, I. Pergamon Press, Oxford, 1991; pp 871-893.

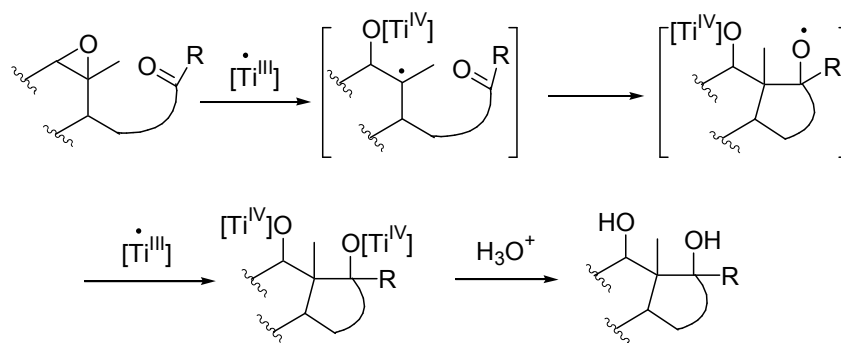


Esquema 1.- Reacciones de reducción, desoxigenación y adición a carbonilos α,β -insaturados promovidas por titanoceno(III).



Esquema 2.- Reacciones de ciclación intramolecular promovidas por titanoceno(III).

Basados en los trabajos originales de Nugent y Rajanbabu se han desarrollado varios procesos relacionados, como la reducción y desoxigenación de diferentes epoxialcoholes, epoxicetonas y derivados de epoxicarvona,¹⁴ así como la adición intramolecular de epóxidos a grupos carbonilos o nitrilos para dar lugar a cicloalcanoles o β -hidroxicicloalcanonas.¹⁵



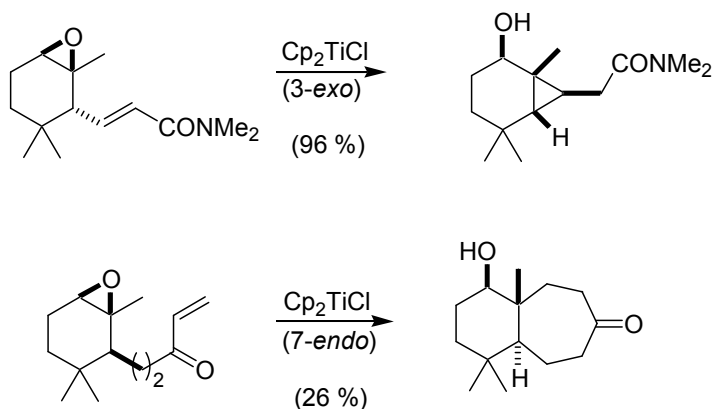
Esquema 3.- Adición intramolecular de epóxidos a grupos carbonilos.

Recientemente se ha llevado a cabo la adición intramolecular de epóxidos a olefinas activadas mediada por titanoceno(III), permitiendo la construcción de carbociclos de diferentes tamaños con rendimientos elevados para anillos pequeños, pero considerablemente pobres en el caso de anillos de 7 miembros.¹⁶

¹⁴ a) Schobert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 855. b) Yadav, J. S.; Shekaram, T.; Gadgil, V. R. *Chem. Commun.* **1990**, 843. c) Rao, A. V. R.; Bhanu, M. N.; Sherma, G. V. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 707. d) Yadav, S.; Srinivas, D.; Shekaram, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3625. e) Chakraborty, T. K.; Dutta, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1257. f) Weigand, S.; Brückner, R. *Synlett*, **1997**, 225. g) Chakraborty, T. K.; Dutta, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 101. h) Jørgensen, K. B.; Suenaga, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8855. i) Hardouin, C.; Chevallier, F.; Rousseau, B.; Doris, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046. j) Chakraborty, T. K.; Das, S.; Raju, T. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4091. k) Chakraborty, T. K.; Tapadar, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1375. l) Chakraborty, T. K.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2313. m) Chakraborty, T. K.; Tapadar, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2541. n) Bermejo, F.; Sandoval, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275.

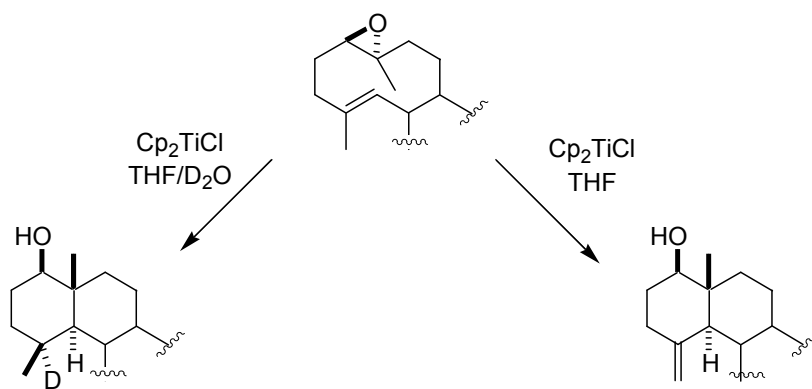
¹⁵ a) Fernández-Mateos, A.; Martín de la Nava, E.; Pascual-Coca, G.; Ramos-Silvo, A.; Rubio-González, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607. b) Fernández-Mateos, A.; Mateos-Burón, I.; Rabanedo-Clemente, R.; Ramos-Silvo, A. I.; Rubio-González, R. *Synlett*, **2004**, 1011.

¹⁶ a) Fernández-Mateos, A.; Mateos-Burón, L.; Martín de la Nava, E. M.; Rabanedo-Clemente, R.; Rubio-González, R.; Sanz-González, F. *Synlett*, **2004**, 2553. b) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Geich-Gimbel, D. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983.



Esquema 4.- Adición intramolecular de epóxidos a olefinas activadas.

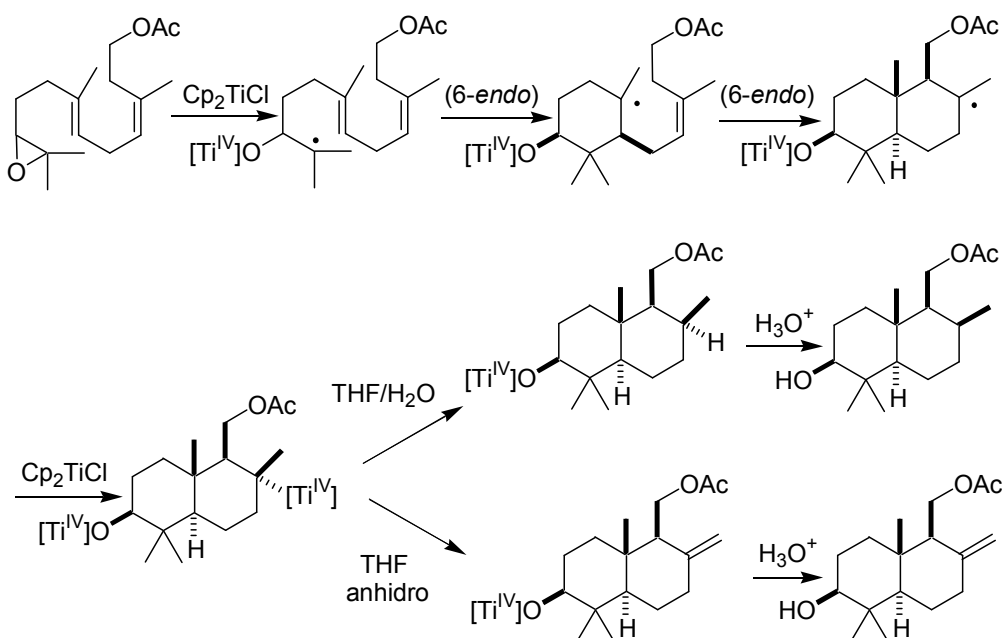
En nuestro laboratorio se han llevado a cabo estudios del efecto de agua y otros disolventes en los procesos promovidos por titanoceno(III), utilizando como reacción modelo la ciclación de epoxigermacrolidas,¹⁷ encontrando que en disolventes anhidros y no halogenados como THF, benceno o tolueno la reacción da lugar a decalinas con doble enlace exocíclico. En cambio, en presencia de H₂O el producto mayoritario fue la decalina reducida, mostrando que el agua puede comportarse como un agente donador de protones más efectivo que los donadores de hidrógeno habituales en química de radicales libres, como el 1,4-ciclohexadieno, que generalmente son tóxicos y costosos.



Esquema 5.- Incorporación de deuterio en presencia de agua pesada.

¹⁷ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2566.

También se han llevado a cabo en nuestro laboratorio estudios de ciclaciones radicalarias en cascada promovidas por titanoceno(III).¹⁸ Se ha demostrado que estas reacciones ocurren en etapas discretas vía radicales centrados en átomos de carbono y no mediante un proceso concertado. También se observó que el proceso descrito para germacrolidas es de tipo general, lo que permite controlar la etapa final de la reacción hacia alquenos exocíclicos o los correspondientes productos de reducción por simple exclusión o adición de agua al medio.

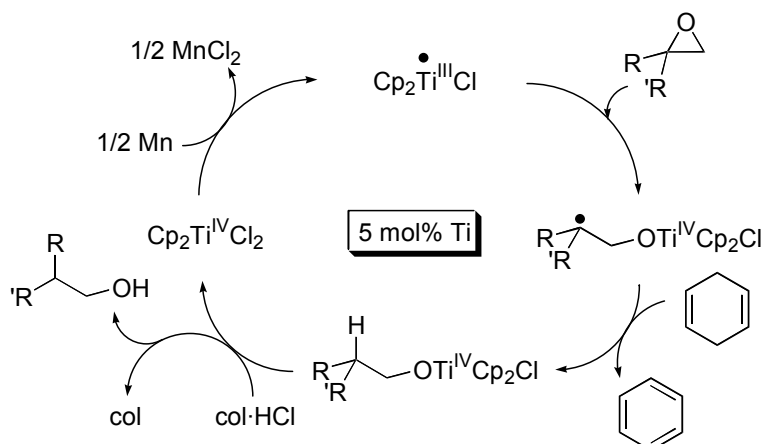


Esquema 6.- Ciclaciones radicalarias en cascada promovidas por titanoceno(III).

En 1998 el grupo del profesor Gansäuer desarrolló un procedimiento subestequiométrico para la apertura homolítica de epóxidos.¹⁹ Generalmente, después de la apertura del epóxido, el complejo de titanio queda unido al átomo de oxígeno. La adición de un ácido prótico (en este caso clorhidrato de 2,4,6-colidina) permite reintroducir Cp_2TiCl_2 en la reacción, que es reducido posteriormente por el exceso de metal (Mn o Zn) presente en el medio a Cp_2TiCl , cerrando así el ciclo catalítico.

¹⁸ a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074. b) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

¹⁹ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849.



Esquema 7.- Ciclo catalítico para la apertura de epóxidos iniciada por titanoceno.

La única limitación del ácido prótico es que debe ser compatible con el epóxido porque de lo contrario lo abriría heterolíticamente. Así Gansäuer y colaboradores establecieron que los ácidos de Brönsted con pK_a entre 5.25 y 12.5 son suficientemente débiles para no abrir el epóxido catiónicamente, pero capaces de protonar el enlace O-Ti, obteniendo los mejores resultados con clorhidrato de 2,4,6-colidina (col·HCl) ($pK_a = 7.43$). Posteriormente este método catalítico ha sido utilizado tanto en aperturas reductoras de epóxidos,^{19,20} como en adiciones intermoleculares a compuestos carbonílicos α,β -insaturados,^{19,21} y en diversas ciclaciones,^{16b,19,22} incluyendo procesos tandem.²³ Una de las reacciones más novedosas de este tipo es la síntesis de tetrahidrofuranos mediante un proceso de sustitución homolítica bimolecular (S_H2) en un sólo paso.²⁴

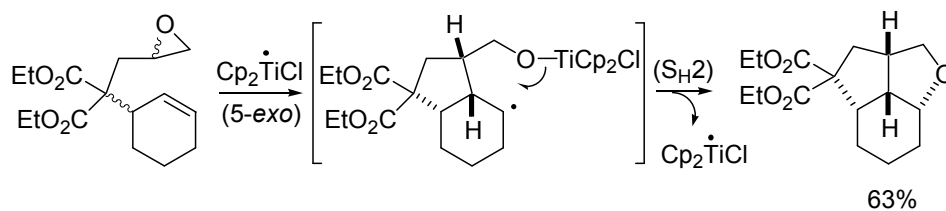
²⁰ Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Fielenbach, D. *Synthesis*, **2004**, 2567.

²¹ Gansäuer, A.; Rinker, B.; Barchuk, A.; Nieger, M. *Organometallics*, **2004**, 23, 1168.

²² a) Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett*, **2000**, 1357. b) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis*, **2001**, 2500.

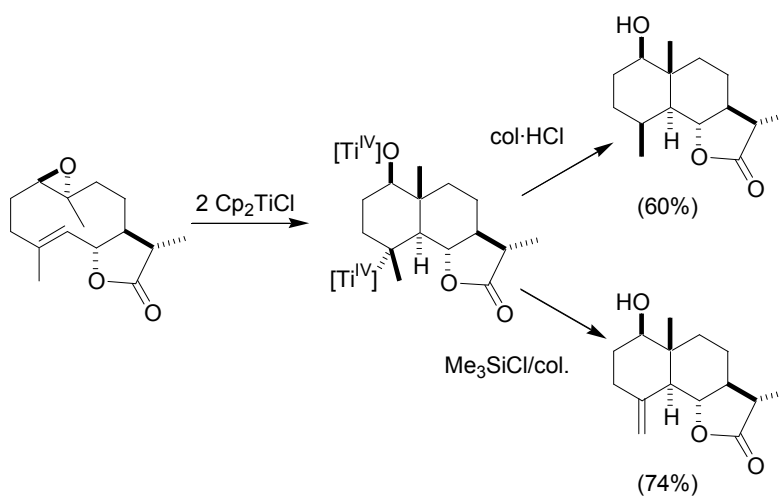
²³ Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3206.

²⁴ a) Gansäuer, A.; Rinker, B.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3687. b) Gansäuer, A.; Rinker, B.; Ndene-Schiffer, N.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337.



Esquema 8.- Síntesis de tetrahidrofuranos mediante procesos tipo tandem catalizados por titanoceno(III).

En nuestro laboratorio se ensayó $\text{col}\cdot\text{HCl}$ como regenerador en las ciclaciones de epoxigermacrolidas obteniendo mayoritariamente productos de reducción, en lugar de los correspondientes alquenos exocíclicos.²⁵ En la formación del doble enlace se generan especies del tipo $[\text{Ti}\cdot\text{H}]$ que no son regeneradas por el clorhidrato de 2,4,6-colidina ($\text{col}\cdot\text{HCl}$). Por ello llevamos a cabo el desarrollo de un nuevo agente no prótico capaz de regenerar Cp_2TiCl_2 tanto a partir de alcóxidos de titanio como de Cp_2TiClH . Este nuevo agente regenerador se consiguió combinando *in situ* Me_3SiCl con 2,4,6-colidina. La ciclación de epoxigermacrolidas utilizando este reactivo como regenerador de titanoceno dio lugar a los esperados productos de ciclación con doble enlace exocíclico.



Esquema 9.- Ciclación de epoxigermacrolidas empleando diferentes agentes regeneradores de titanoceno(III).

²⁵ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1935.

Este nuevo regenerador se ha utilizado posteriormente en ciclaciones en cascada de epoxipoliprenos, obteniendo en algunos casos rendimientos superiores a los conseguidos con cantidades estequiométricas de titanoceno(III).^{18b} Por otro lado el grupo del profesor Takahashi ha propuesto recientemente el uso de Et₃B junto con clorohidrato de 2,4,6-colidina o 2,6-lutidina como sistema catalítico en la ciclación de acetato de 6,7-epoxigeranilo.²⁶

1.2.- APLICACIÓN DE TITANOCENO(III) A ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS.^{27, 28}

Los primeros trabajos de acoplamiento pinacolínico promovidos por titanoceno(III) fueron desarrollados por Inanaga y Handa en 1987.²⁹ Trataron Cp₂TiCl₂ con un magnesiano en THF, y el complejo resultante, que formularon como (Cp₂TiCl)₂MgCl₂,³⁰ acopló aldehídos aromáticos con una diastereoselectividad de 98:2 a favor del pinacol *syn* frente al pinacol *anti*. Para explicar esta elevada diastereoselectividad los autores propusieron un intermedio en el que cada radical cetilo se encuentra coordinado con un átomo de Ti y el átomo de Mg, por lo que los sustituyentes más voluminosos se encuentran lo más alejados posible en el espacio minimizando las interacciones estéricas, como se puede observar en la siguiente figura.

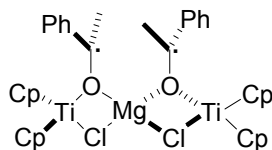


Figura 4

²⁶ Fuse, S.; Hanochi, M.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1961.

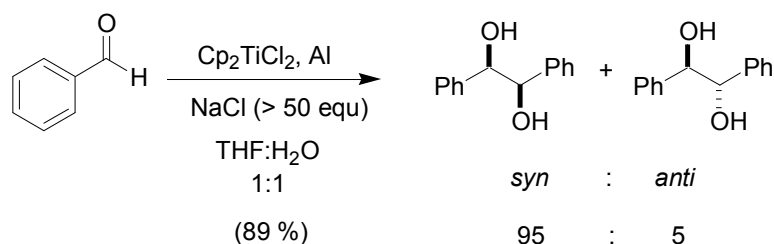
²⁷ Más adelante realizaremos una visión más general de los numerosos métodos de obtención de acoplamiento pinacolínico que se describen en bibliografía.

²⁸ Para una revisión general de acoplamiento pinacolínico promovidos y/o catalizados radicalariamente, ver referencia 3c.

²⁹ Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 5717.

³⁰ La estructura de la especie trinuclear se puede observar en la **figura 1**, página 10.

Casi 10 años después, Barden y Schwartz,³¹ obtuvieron el complejo de Ti(III) por reducción de Cp_2TiCl_2 con Al. En este caso propusieron la especie dímera $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ de color verde como responsable de la alta diastereoselectividad. Lo más interesante de este trabajo es que la reacción se puede llevar a cabo en presencia de agua sin pérdida considerable de estereoselectividad, pero para ello se requiere la presencia de más de 50 equivalentes de NaCl. Cuando no se añade NaCl, la disolución de titanoceno(III) pierde el color verde, ya que en presencia de agua la especie $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ se hidroliza generando el complejo $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H}_2\text{O})]^+\text{Cl}^-$, que es de color azul.³² Según Barden y Schwartz, mientras la disolución presenta color azul, el benzaldehído de partida permanece inalterado. Al añadir el exceso de NaCl, la disolución retorna a color verde y, entonces se obtiene pinacol con rendimiento y diastereoselectividad³³ parecida a cuando la reacción se lleva a cabo en medio anhidro.



Esquema 10.- Acoplamientos pinacólicos en medio acuoso.

Posteriormente el grupo del profesor Gäsauer desarrolló un proceso subestequiométrico en Cp_2TiCl_2 utilizando como regenerador la combinación de Me_3SiCl y Mn.³⁴ En este caso es necesario añadir MgBr_2 para generar la estructura trinuclear propuesta por Inanaga y Handa. También se observa que la pinacolización de benzaldehído tiene lugar en ausencia de titanoceno(III), pero con rendimientos bajos y con pérdida considerable de diastereoselectividad. Sin embargo cuando se utilizó acetofenona como sustrato se obtuvieron los mismos resultados en la reacción con y sin catalizador de titanoceno.

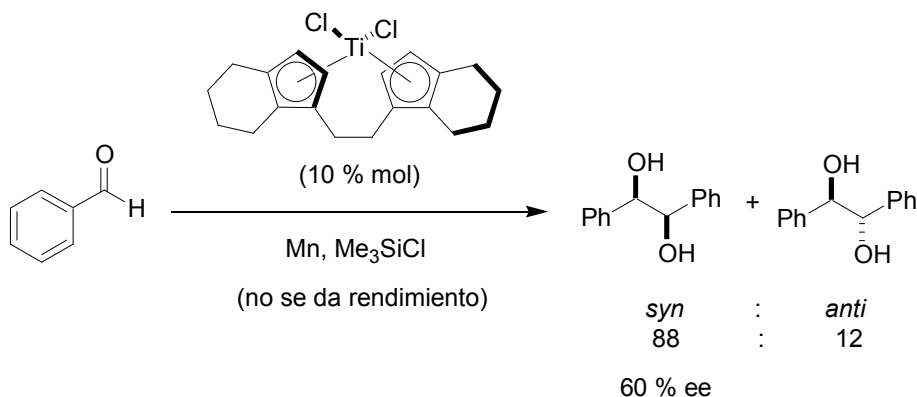
³¹ Barden, M. C.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484.

³² Wailes, P. C.; Coutts, R. S. P. Wiegold, H. *Organometallic Chemistry of Titanium, Zirconium, and Hafnium*; Academic Press: New York, 1974; p. 206 y referencias citadas.

³³ La nomenclatura *syn* y *anti* se toma por recomendación de E. L. Eliel frente a la nomenclatura *threo* (*syn*) y *erythro* (*anti*). En: Eliel, E. L. *Basic Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc. New York, 2001; p. 83.

³⁴ a) Gäsauer, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 457. b) Gäsauer, A.; Moschioni, M.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923.

En la misma línea, Nicholas y Dunlap ensayaron el mismo sistema sustituyendo el Zn por Mn como metal reductor.³⁵ La reacción se llevó a cabo con diferentes catalizadores de titanoceno(III) sobre benzaldehído y ciclohexil carbaldehído, obteniendo los mejores resultados con Cp₂TiCl₂. Estos autores aislaron tanto la especie trinuclear (figura X) como la dinuclear (figura X) y concluyeron que la especie real que interviene en el proceso es la segunda,^{35b} lo que concuerda con la propuesta del profesor Skrydstrup.^{11d} Nicholas y Dunlap consiguieron también el primer acoplamiento pinacolínico enantioselectivo utilizando el complejo quiral de Brintzinger,³⁶ que es comercial. Así obtuvieron grados aceptables de enantioselección pero con una diastereoselectividad más baja que la obtenida con Cp₂TiCl₂.^{35a}



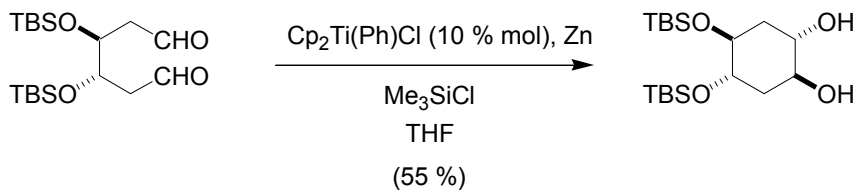
Esquema 11.- Acoplamientos pinacolínicos enantioselectivos catalizados por el complejo de Brintzinger.

Al mismo tiempo, el grupo de Itoh, comprobó la capacidad del complejo de bis-ciclopentadienil, fenil titanio(III) para inducir diastereoselectividad en la ciclación de 1,6-dialdehídos quirales.³⁷

³⁵ a) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* **1999**, 27, 1097. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125.

³⁶ Wild, F. R. W. P.; Zsolnai, L.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 232, 233.

³⁷ Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Miwa, T.; Nakagai, Y.; Kubota, T.; Yamamoto, C.; Okamoto, Y.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3865.



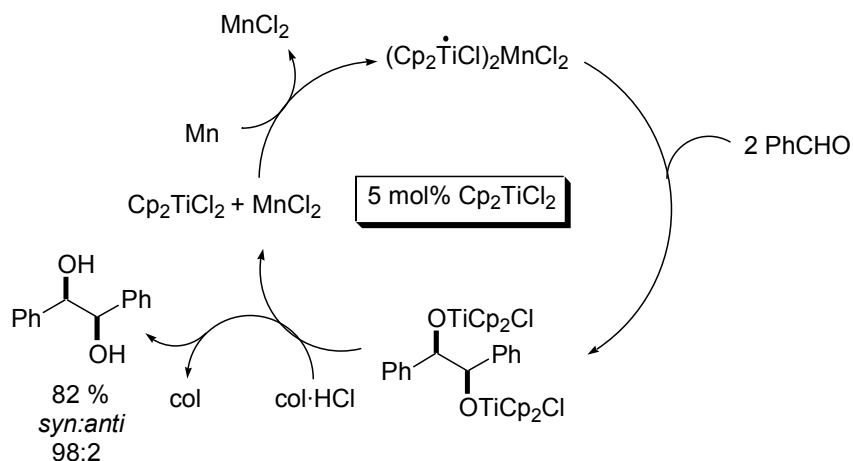
Esquema 12.- Ciclación diastereoselectiva de 1,6-dialdehídos quirales.

Independientemente el grupo de Hirao³⁸ describió el acoplamiento pinacolínico de aldehídos alifáticos utilizando el sistema catalítico $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Zn}/\text{Me}_3\text{SiCl}$, siendo las diastereoselectividades más bajas que para aldehídos aromáticos. El Me_3SiCl es un ácido de Lewis fuerte que activa el aldehído, facilitando la reducción del mismo al correspondiente cetil radical por parte del complejo de Ti(III). Dichos radicales cetilos sililados se acoplan con baja diastereoselectividad.

A la vista de estos resultados, el Me_3SiCl no parece ser el mejor regenerador de titanoceno(III) en acoplamientos pinacolínicos. Es necesario un agente regenerador que no active los grupos carbonilo y que a la vez sea capaz de romper los enlaces O-Ti. El regenerador desarrollado por el profesor Gansäuer para las aperturas homolíticas de epóxidos, clorhidrato de 2,4,6-colidina ($\text{col}\cdot\text{HCl}$), cumple dichos requisitos. De hecho Gansäuer et al.³⁹ aplicaron con éxito este agente a la reacción de pinacolización de benzaldehído obteniendo los mismos rendimientos y diastereoselección que los descritos bajo condiciones estequiométricas por el grupo de Inanaga.

³⁸ Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247.

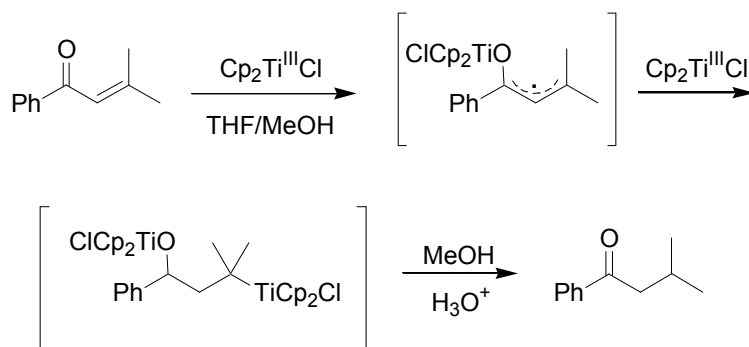
³⁹ a) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2070. b) Gansäuer, A. Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673.



Esquema 13.- Ciclo catalítico para el acoplamiento pinacolínico de benzaldehído descrito por Gansäuer et al.³⁹

1.3.- APLICACIÓN DE TITANOCENO(III) A LA REDUCCIÓN DE CETONAS.

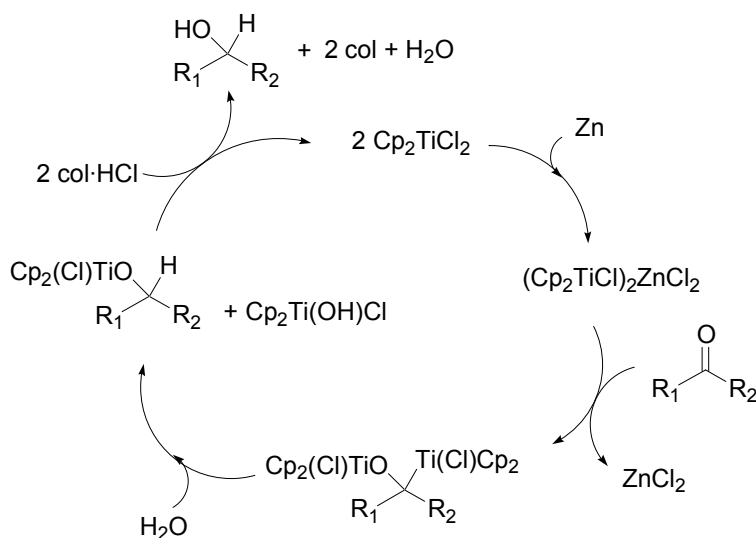
La aplicación de titanoceno(III) a la reducción de cetonas es muy limitada. En 2002 el grupo de Doris describió la reducción selectiva de cetonas α,β -insaturadas, proponiendo el mecanismo de reacción mostrado en el siguiente esquema:⁴⁰



Esquema 14.- Reducción de cetonas α,β -insaturadas mediada por titanoceno(III).

⁴⁰ Moisan, L.; Hardouin, C.; Rousseau, B.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2013.

Posteriormente, en nuestro laboratorio se llevaron a cabo ensayos de reducción de cetonas aromáticas y alicíclicas con titanoceno(III) en mezclas de THF/H₂O, obteniendo alcoholes secundarios con rendimientos que superaron el 70%.⁴¹ Lo más interesante de este trabajo es el desarrollo de un proceso subestequiométrico, sin perjuicio en los rendimientos de reacción, utilizando como regenerador el mencionado clorhidrato de 2,4,6-colidina (col·HCl). El ciclo catalítico propuesto es el que se muestra en el siguiente esquema:

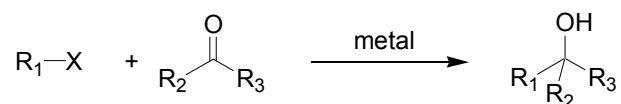


Esquema 15.- Reducción de cetonas catalizada por titanoceno(III).

⁴¹ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079.

2. REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER.

La reacción de Barbier consiste en la adición de haluros orgánicos a grupos carbonilos promovida por Mg. Sin embargo se han descrito reacciones de Barbier mediadas por otros metales de la Tabla periódica, especialmente metales de transición.⁴²



Esquema 16.- Reacción de Barbier.

En estos antecedentes nos vamos a centrar en los procesos que implican adición de haluros de alilo, crotilo, prenilo, bencilo y/o propargilo y en aquellos metales a los que nos referiremos posteriormente en otras partes de la presente Tesis Doctoral. Así, por ejemplo, se han revisado las reacciones de alilación tipo Barbier promovidas por Ti, Zn y Mn ya que dichos metales se han utilizado en la presente Tesis para desarrollar un nuevo proceso tipo Barbier. Además se han revisado también los procesos mediados por samario debido a que su reactividad es parecida a la de titanoceno (III). También se comentarán algunos de los ejemplos más importantes de reacciones de alilación tipo Barbier promovidas por otros metales. Igualmente hemos destacado algunos estudios de regio y diastereoselectividad en adiciones de haluros de crotilo y prenilo a compuestos carbonílicos, ya que la estereoselección en estas reacciones permite obtener de manera eficaz compuestos con varios estereocentros.

⁴² March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*; John Wiley & Sons, Inc. New York, 1992; p. 921.

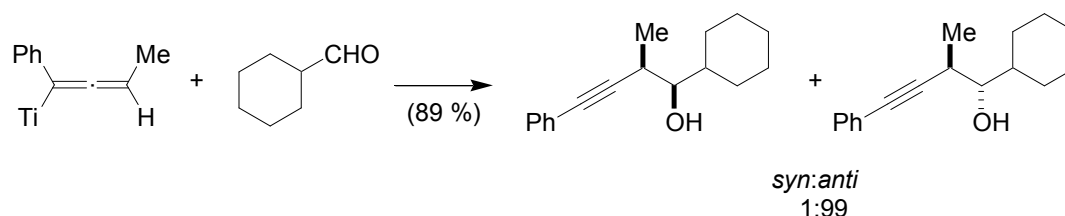
2.1.- REACCIONES DE ALILACIÓN MEDIANTE COMPLEJOS DE ALIL-TITANIO.

Los primeros trabajos de reactividad de complejos de alil-titanio con compuestos carbonílicos se desarrollaron en el grupo del profesor Reetz.⁴³ Estos complejos se prepararon a partir de alilmagnesianos y los correspondientes derivados de titanio(IV).



Esquema 17.- Reacciones de alilación mediante complejos de alilititanio.

Estrechamente relacionado con las reacciones de alilación, Yamamoto y colaboradores utilizaron reactivos de aleniltitanio para sintetizar alcoholes acetilénicos, obteniendo diastereoselectividades elevadas.⁴⁴



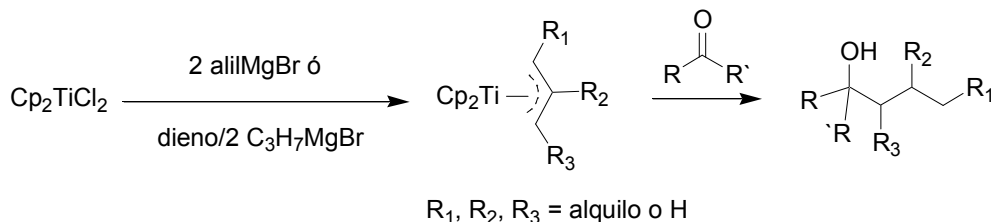
Esquema 18.- Síntesis de alcoholes acetilénicos mediante reactivos de aleno-titanio.

Sato y colaboradores han desarrollado alternativas para la preparación de estos complejos por reacciones de adición de complejos de titanoceno a dienos, así como a

⁴³ a) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R. *Angew. Chem. Ed. Eng.* **1980**, *19*, 1011. b) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441. c) Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R.; Wenderoth, B.; Peter, R.; Ostarek, R.; Maus, S. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421.

⁴⁴ Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2225.

alcoholes y derivados alílicos.⁴⁵ Estos compuestos se han utilizado en reacciones de adición a grupos carbonilo, así como a otros grupos funcionales como iminas,⁴⁶ o CO₂.⁴⁷



Esquema 19.- Adición de alilos a grupos carbonilo mediante complejos de alil-titanio.

El grupo de Sato también ha desarrollado un método utilizando Ti(O-*i*Pr)₄, haluro de alilo (o propargilo) e *i*-PrMgBr como precursores del complejo de aliltitanio, obteniendo rendimientos superiores al 90 % en la alilación de benzaldehído.⁴⁸ Una metodología muy similar se había empleado previamente en adiciones de aliltitanio a epóxidos con acoplamiento de alilo sobre el carbono más sustituido.⁴⁹

Por otro lado el grupo de Collins realizó ensayos de alilación utilizando complejos de π-alil-titanoceno con sustituyentes quirales, obteniendo buenos rendimientos, aunque no una buena enantioselección.⁵⁰

⁴⁵ a) Sato, F.; Iijima, S.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 243. b) Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140. c) Sato, F.; Uchiyama, H.; Iida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 921.

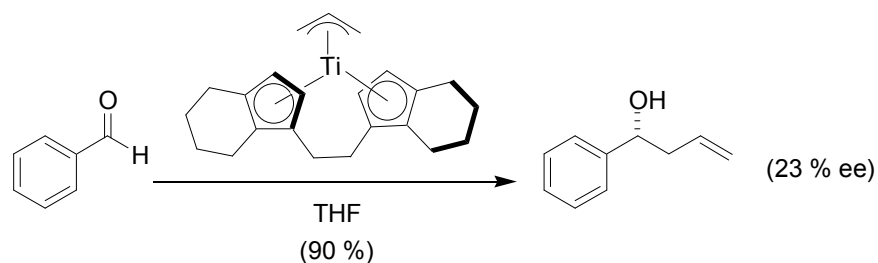
⁴⁶ Okamoto, S.; Teng, X.; Fujii, S.; Takayama, Y.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3462.

⁴⁷ Gao, Y.; Iijima, S.; Urabe, H.; Sato, F. *Helv. Chim. Acta*, **1994**, 222, 145.

⁴⁸ a) Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3881. b) Nakagawa, T.; Kasatkin, A.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 18, 3207.

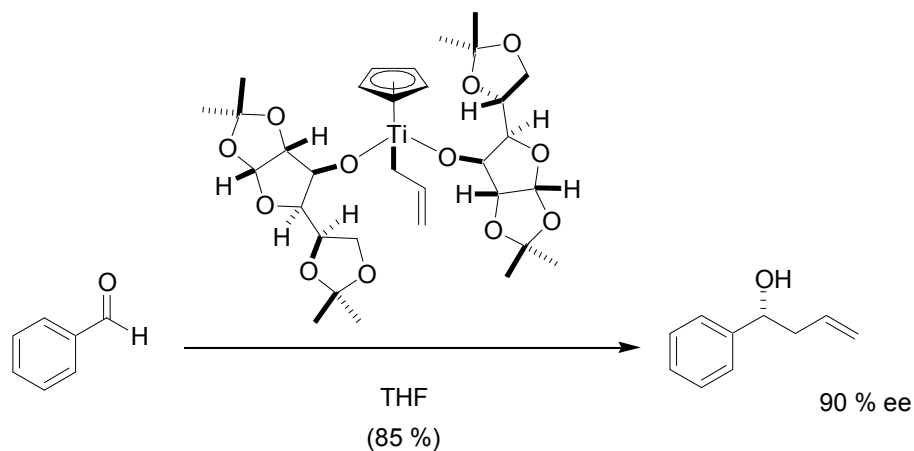
⁴⁹ Tanaka, T.; Inoue, T.; Kamei, K.; Murakami, K.; Iwata, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 906.

⁵⁰ Collins, S.; Kuntz, B. A.; Hong, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4154.



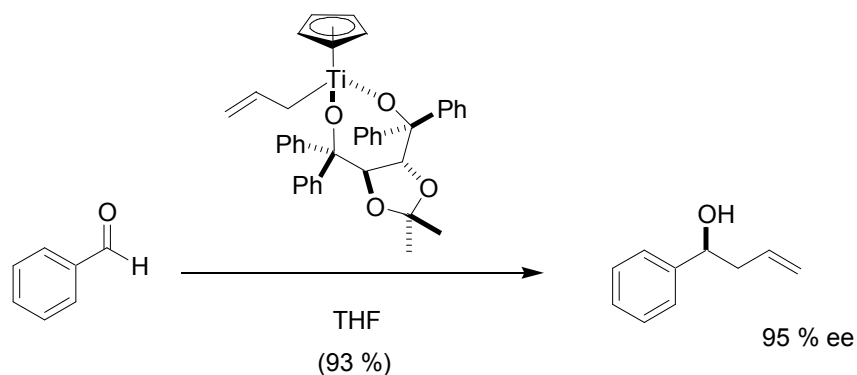
Esquema 20.- Ensayos de alilación con complejos quirales de π -alil-titanoceno.

En 1992 el grupo de Hafner y Duthaler consiguió la adición enantioselectiva de haluros de alilo a compuestos carbonílicos mediante complejos de ciclopentadienildialcoxítitanio obteniendo tanto buenos rendimientos como excesos enantioméricos considerables.⁵¹



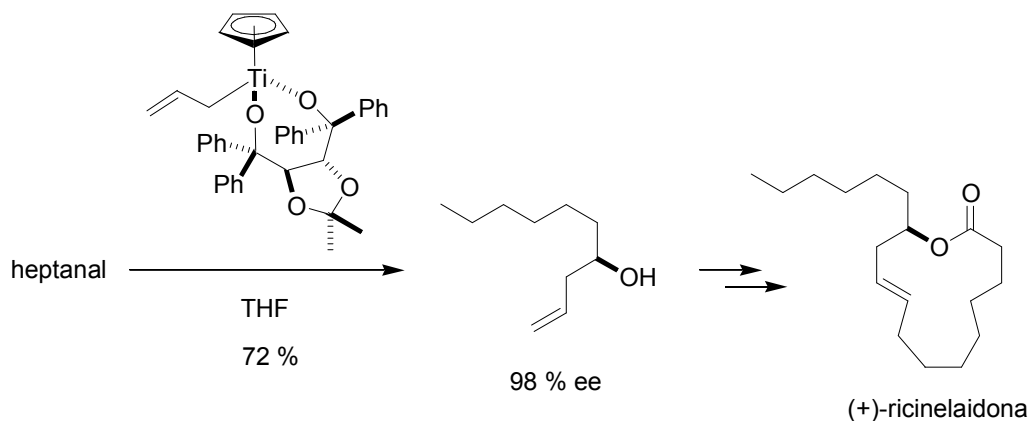
Esquema 21.- Ensayos de alilación enantioselectiva con los complejos de Hafner y Duthaler.

⁵¹ a) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 494. b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321.



Esquema 21.- Continuación.

Uno de estos complejos quirales fue empleado por Fürstner posteriormente en la síntesis de (+)-ricinelaidona introduciendo la quiralidad en un paso previo de alilación enantioselectiva de heptanal, generando así un precursor quiral de la molécula final.⁵²



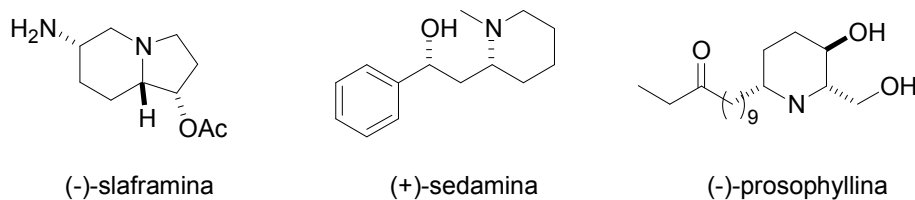
Esquema 22.- Síntesis total de (+)-ricinelaidona de Fürstner.

Otro grupo que también ha aplicado este tipo de complejos quirales a la síntesis de productos naturales, ha sido el del profesor Cossy en la síntesis de los alcaloides (-)-slaframina,⁵³ (+)-sedamina y (-)-prosophyllina.⁵⁴

⁵² Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130.

⁵³ Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; Saint-Jalmes, L. *Synthesis*, **2002**, *7*, 951.

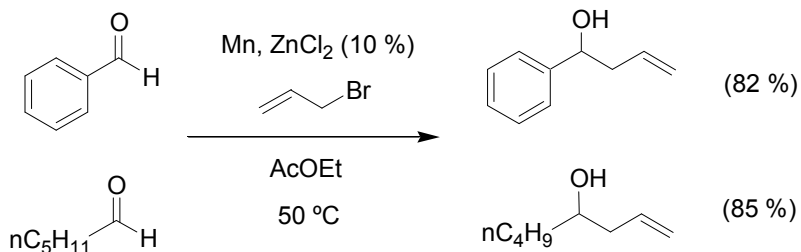
⁵⁴ Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; BouzBouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982.



Esquema 23.- Alcaloides sintetizados por Cossy et al.

2.2.- REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Mn.

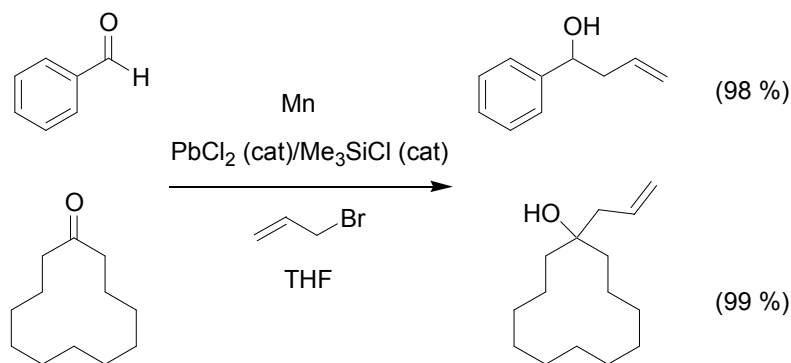
Existen pocos ejemplos de adiciones de haluros de alilo a aldehídos o cetonas promovidos por Mn. En los trabajos pioneros de Cahiez et al.⁵⁵ se observaron rendimientos por debajo del 30 %. Sólo en algunos casos se obtuvieron buenos resultados utilizando AcOEt como disolvente y calentando a 50 °C. En este trabajo también se encontró que los rendimientos de reacción suben considerablemente con la adición de ZnCl₂ en una proporción del 10 %.



Esquema 24.- Reacciones de alilación promovidas por Mn/ZnCl₂

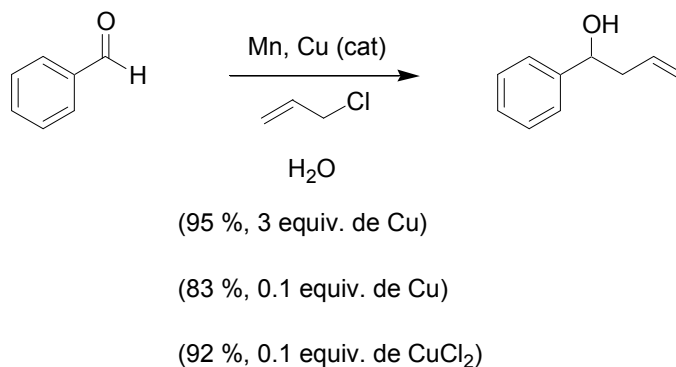
⁵⁵ Cahiez, G.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7373.

Siguiendo esta línea, Takai et al.⁵⁶ describieron el acoplamiento tipo Barbier de bromuro de alilo a aldehídos utilizando como catalizador una combinación de PbCl₂ y Me₃SiCl como activantes del Mn.



Esquema 25.- Reacciones de alilación mediadas por Mn y catalizadas por PbCl₂/Me₃SiCl.

El cobre también se ha mostrado como un buen activador del Mn. En 1998 Li et al.⁵⁷ estudiaron el acoplamiento tipo de Barbier de cloruro de alilo a benzaldehído ensayando con diferentes proporciones de Cu, y obteniendo unos rendimientos considerables con cantidades subestequiométricas de dicho metal.



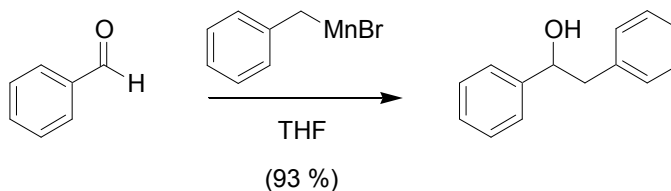
Esquema 26.- Reacciones de alilación promovidas por Mn y catalizadas por Cu.

⁵⁶ Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 39, 7049.

⁵⁷ Li, C. J.; Meng, Y.; Yi, X. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7498.

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

Recientemente, el grupo del profesor Rieke ha llevado a cabo la benzilación de aldehídos y cetonas con haluros de bencilmanganeso preparados *in situ* con muy buenos rendimientos.⁵⁸



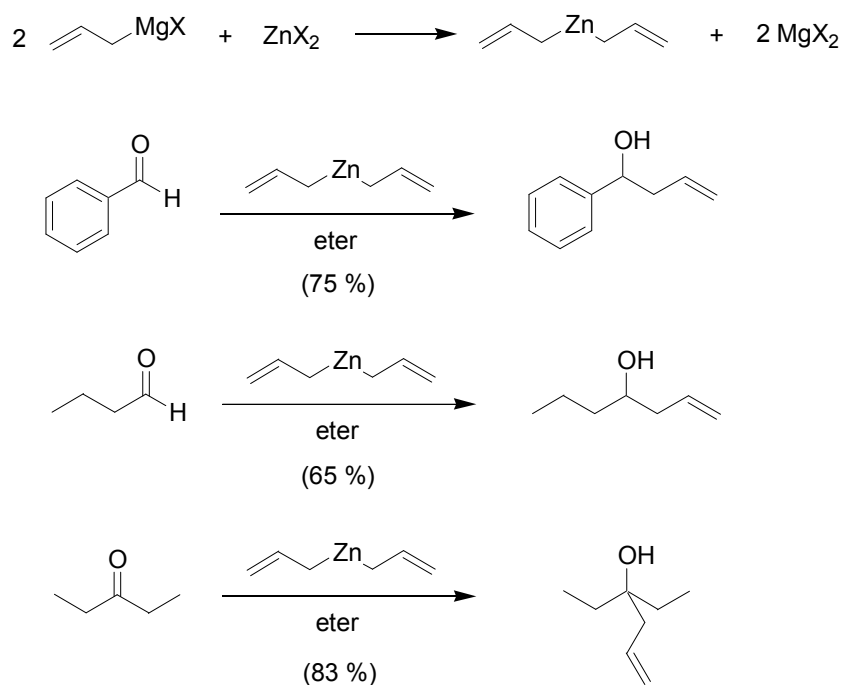
Esquema 27.- Reacción de benzilación mediante bromuro de bencilmanganeso.

2.3.- REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Zn.

Los ejemplos de acoplamiento tipo Barbier con Zn son más numerosos que el caso anterior debido a la mayor reactividad de los derivados de alquilzinc. Se puede decir que los haluros de alilzinc presentan una reactividad frente a aldehídos y cetonas comparable a los reactivos de Grignard.⁵⁹

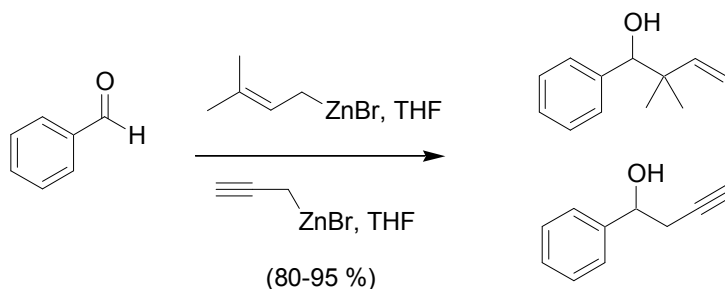
⁵⁸ a) Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2322. b) Suh, Y.-S.; Lee, J.-S.; Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 20.

⁵⁹ a) Yamamoto, Y; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207. b) Abenhaïm, D.; Henry-Basch, E.; Freon, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, *11*, 4038.



Esquema 28.- Reacciones de alilación promovidas por complejos de dialilzinc.

Una metodología similar se aplica a la adición de grupos bencilo mediante la formación previa del haluro de bencilzinc (y/o cobre).⁶⁰ Igualmente, Yamamoto y colaboradores describen la adición de prenilo o propargilo mediante los correspondientes haluros de prenil o propargil zinc. En el caso del prenilo, se obtiene casi exclusivamente ataque γ .⁶¹

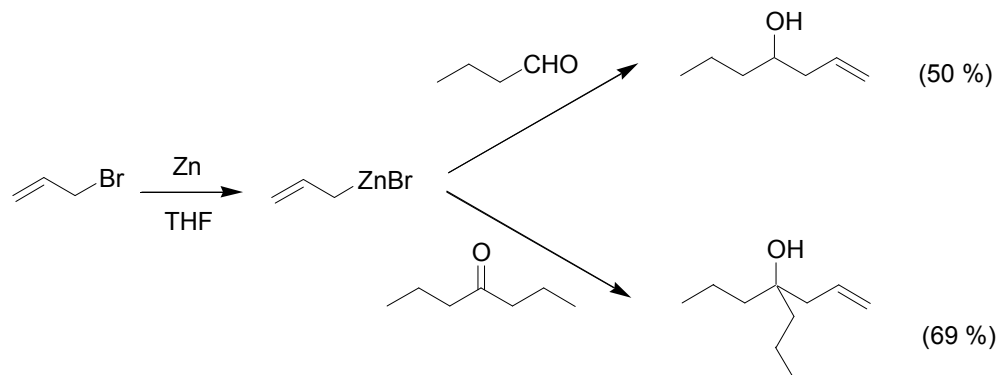


Esquema 29.- Adición de bromuro de prenil o propargil zinc a benzaldehído.

⁶⁰ a) Berk, S. C.; Yeh, M. C. P.; Jeong, N.; Knochel, P. *Organometallics*, **1990**, *9*, 3053. b) Gosmini, C.; Rollin, Y.; Gebehenne, C.; Lojou, E.; Ratovelomanana, V.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5637.

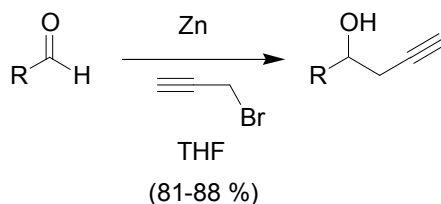
⁶¹ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5198.

De acuerdo con las condiciones de Barbier, estos haluros de alilzinc se pueden preparar *in situ* empleando metal y haluro de alilo sin necesidad de utilizar un magnesiano como intermedio. Picotin et al.⁶² describen la formación *in situ* de dicho alilzinc en THF inmediatamente antes de la adición del compuesto carbonílico.



Esquema 30.- Formación de bromuro de alilzinc y posterior adición a aldehídos y cetonas.

Posteriormente se encuentran en bibliografía ejemplos de adición de bromuros de alilo a compuestos carbonílicos siguiendo una metodología similar a la de Picotin, evitando el paso previo de la formación expresa del alilzinc. Por ejemplo dicha metodología la aplican Chen y Crich, en la adición de bromuro de propargilo a aldehídos directamente con Zn en THF.⁶³

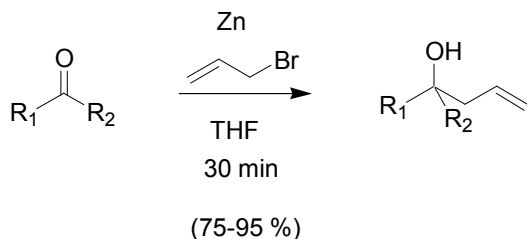


Esquema 31.- Adición de bromuro de propargilo a aldehídos promovida por Zn.

⁶² Picotin, G.; Migianiac, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4551.

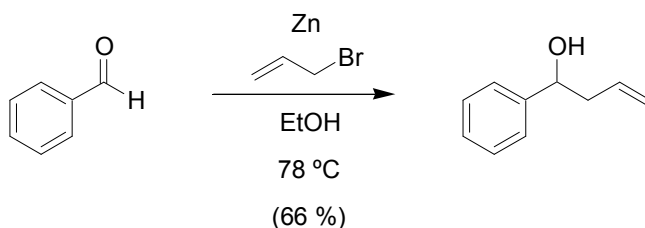
⁶³ Chen, C.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1289.

Otro caso significativo es el trabajo de Ranu y colaboradores⁶⁴ en el que describen la reacción tipo Barbier promovida por Zn siguiendo la misma metodología, para un buen número de sustratos de partida, incluyendo aldehídos y cetonas tanto alifáticos como aromáticos, donde los rendimientos oscilan entre un 75 y un 95 %.



Esquema 32.- Adición de bromuro de alilo a aldehídos y cetonas promovida por Zn.

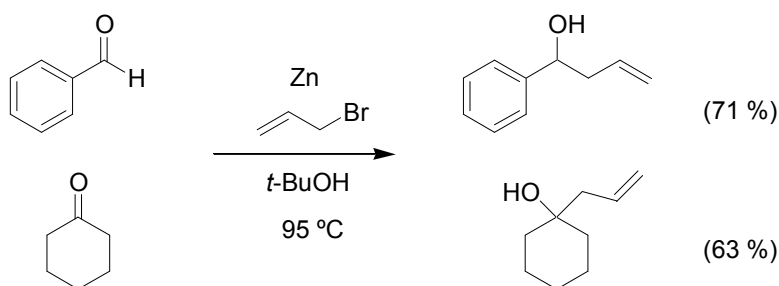
Como se ha visto, estos procesos se llevan a cabo generalmente en éter o THF pero también se pueden utilizar alcoholes (EtOH y/o *t*-BuOH) como disolvente, destacando los siguientes ejemplos.⁶⁵



Esquema 33.- Reacción de alilación de benzaldehído promovida por Zn en EtOH.

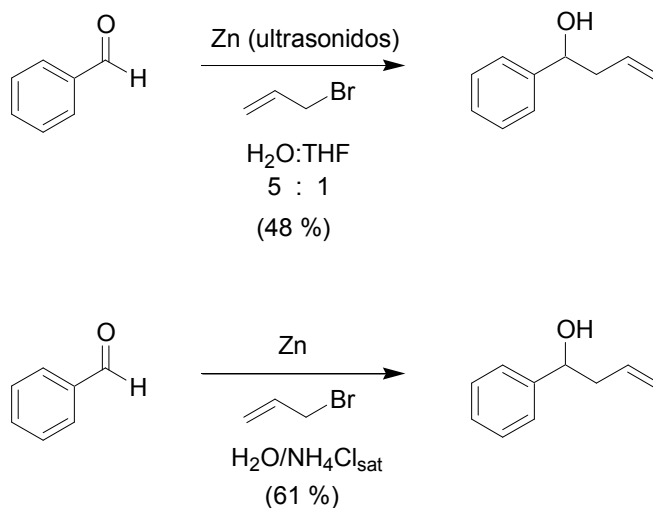
⁶⁴ Ranu, B. C.; Majee, A.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4885.

⁶⁵ Killinger, T. A.; Boughton, N. A.; Runge, T. A.; Wolinsky, J. J. *Organomet. Chem.* **1977**, *124*, 131.



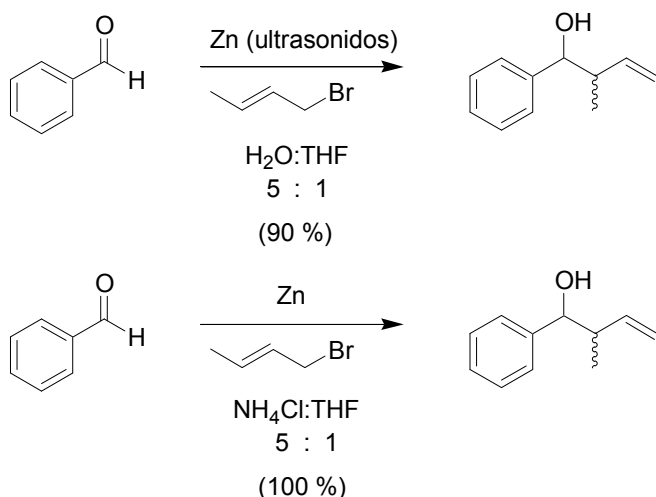
Esquema 34.- Reacción de alilación de benzaldehído y ciclohexanona promovida por Zn en *t*-BuOH.

Igualmente podemos encontrar en bibliografía ejemplos de reacciones tipo Barbier en medios acuosos, donde destacan los trabajos de Luche,⁶⁶ en los que, o bien hace uso de ultrasonidos para mejorar los rendimientos de reacción, o bien intercambia el H₂O por disoluciones saturadas de NH₄Cl. A continuación se muestran algunos ejemplos en los que se ha seguido dicha metodología.



Esquema 35.- Reacciones de adición de bromuro de alilo promovidas por Zn en medio acuoso.

⁶⁶ a) Petrier, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1449. b) Petrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910. c) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177.



Esquema 36.- Reacciones de adición de bromuro de crotilo promovidas por Zn en medio acuoso.

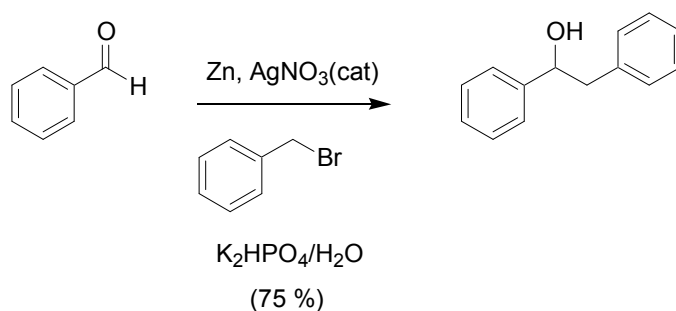
Más adelante nos detendremos en el estudio de la regio y estereoselectividad de la adición de haluros de crotilo a aldehídos y cetonas, pero en este primer ejemplo podemos observar cómo sólo se obtienen productos de adición γ en los procesos promovidos por Zn.

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

La metodología desarrollada por el grupo de Luche en medio acuoso se aplica posteriormente a la adición de haluros de propargilo con buenos resultados.⁶⁷ También se puede encontrar en bibliografía bencilaciones promovidas por Zn en medio acuoso catalizadas por plata.⁶⁸

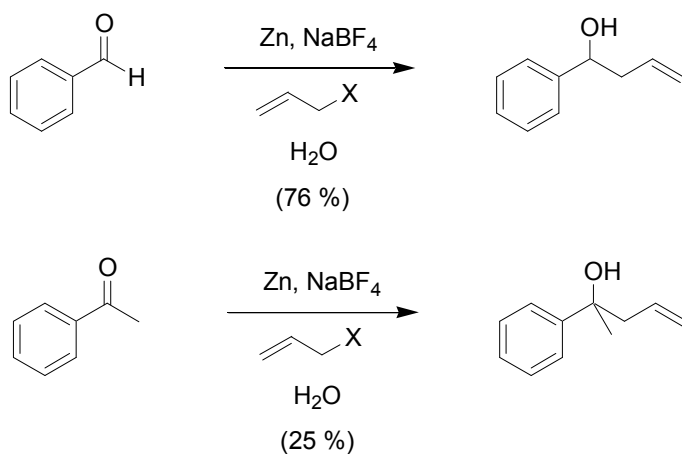
⁶⁷ a) DeVoss, J. J.; Jamie, J. F.; Blanchfield, J. T.; Fletcher, M. T.; O'Shea, M. G.; Kitching, W. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1985. b) Bieber, L. W.; Da Silva, M. F.; Da Costa, R. C.; Silva, L. O. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3655.

⁶⁸ Bieber, L. W.; Storch, E. C.; Malvestiti, I.; Da Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9393.



Esquema 37.- Adición de bromuro de bencilo a benzaldehído promovida por Zn y catalizada por AgNO₃.

Trabajos más recientes estudian otros aditivos, así como posibles alteraciones de la regio y diastereoselectividad del proceso como veremos más adelante.⁶⁹

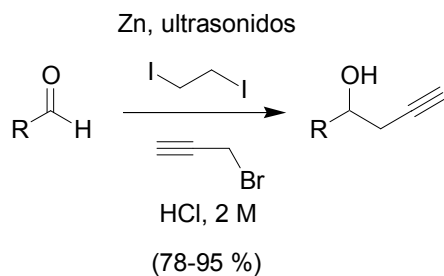


Esquema 38.- Adición de haluro de alilo promovida por Zn y catalizada por NaBF₄.

Un ejemplo relacionado con las reacciones de alilación, es la utilización de 1,2-diiodoetano y ultrasonidos en la propargilación de aldehídos tanto aromáticos como alifáticos.⁷⁰

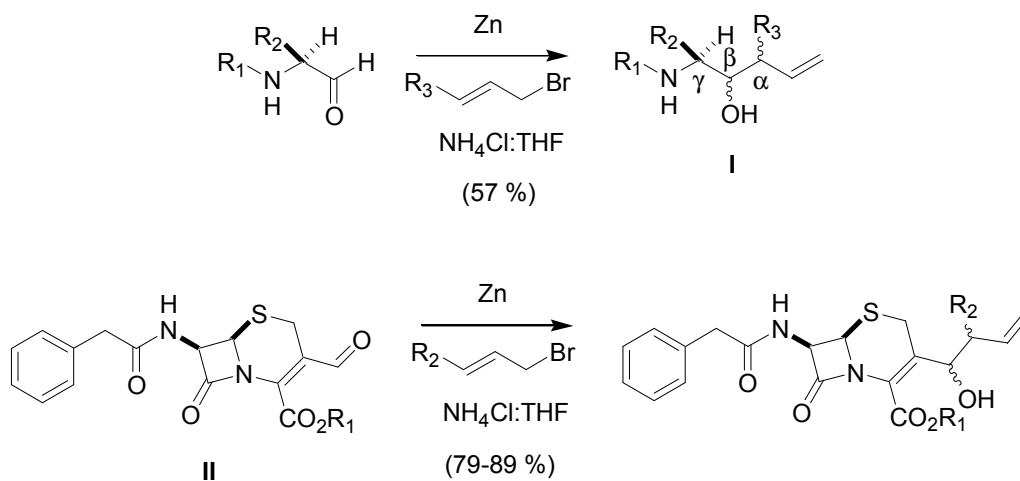
⁶⁹ Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. *New J. Chem.* **2003**, 27, 1297.

⁷⁰ Lee, A. S.-Y.; Chu, S.-F.; Chang, Y.-T.; Wang, S.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1551.



Esquema 39.- Adición de bromuro de propargilo a aldehídos en medio acuoso.

Por último cabe destacar el empleo de algunas de estas metodologías en la síntesis de productos de interés, como por ejemplo estatinas α -sustituidas (**I**),⁷¹ aminoácidos clave en inhibidores de proteasas peptidomiméticas, o la alilación y/o propargilación de antibióticos como 3-formylcephalosporinas (**II**).⁷²



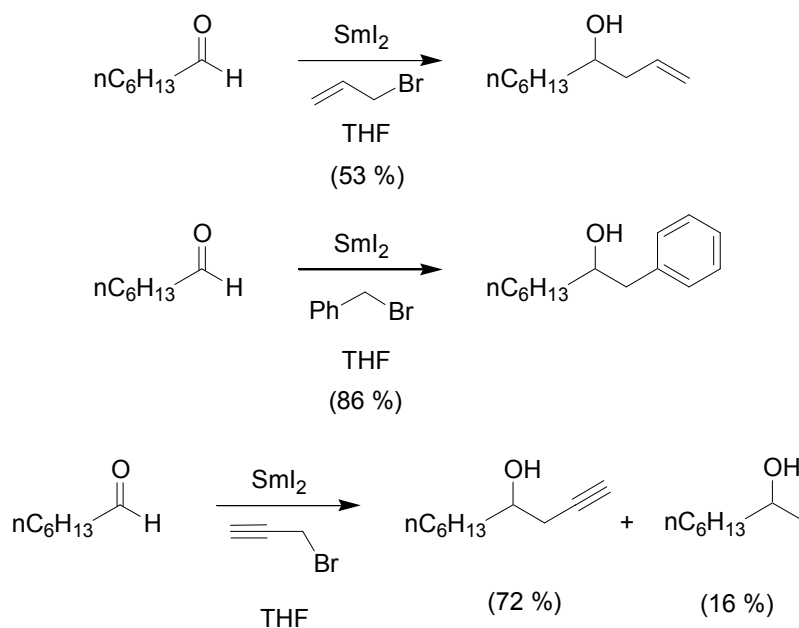
Esquema 40.- Aplicación de la adición de haluros de alilo a grupos carbonilo promovidas por Zn, a la síntesis de algunos productos naturales.

⁷¹ Le Carrer-Le Goff, N.; Audin, P.; Paris, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6325.

⁷² Keltjens, R.; Valdiviel, S. K.; Gelder, R.; Klunder, J. H.; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1749.

2.4.- REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR Sm.⁷³

Los derivados de Sm(II) han demostrado una notable capacidad para promover procesos radicalarios de formación de enlaces C-C, lo que les ha convertido en reactivos muy utilizados en síntesis orgánica.⁷⁴ En 1980 y 1982 Kagan y colaboradores publicaron los primeros acoplamientos tipo Barbier de haluros de alilo con aldehídos⁷⁵ y cetonas⁷⁶ promovidos por SmI₂ en THF, metodología que también aplicaron a reacciones de bencilación y propargilación.



Esquema 41.- Reacciones de adición de bromuros de alilo, bencilo y propargilo a aldehídos, promovidas por Sm(II).

Más adelante Curran y colaboradores⁷⁷ clarificaron varios aspectos del mecanismo de reacción y la observación más importante que describieron fue que pueden existir dos procesos diferentes. Por un lado la reacción se puede desarrollar en un solo paso (lo que los autores llaman “Barbier de samario”) o bien en dos etapas (lo que los autores denominan “Grignard de samario”). Éste segundo mecanismo presentaría algunas

⁷³ Para una visión general, ver review: Kagan, H. B. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10351.

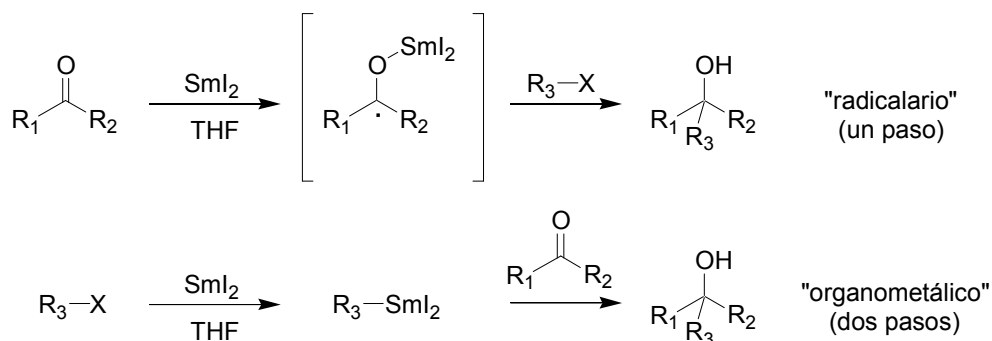
⁷⁴ Krief, A.; Laval, A. M. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 745.

⁷⁵ Soupe, J.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3497.

⁷⁶ Girard, P.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

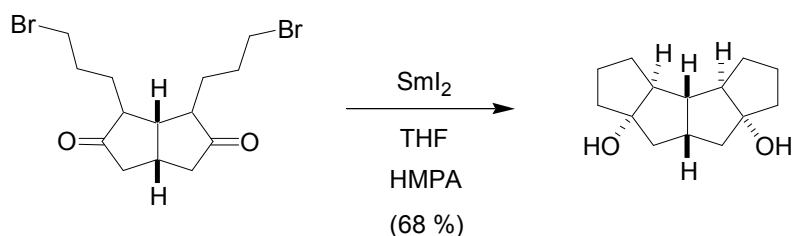
⁷⁷ Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Totleben, M. J. *Synlett*, **199**, 943.

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



Esquema 42.- Mecanismo tipo "radicalario" y mecanismo tipo "organometálico".

El SmI_2 se ha mostrado como una herramienta muy útil en ciclaciones intramoleculares dando lugar a policiclos interesantes. Un ejemplo de este tipo es la síntesis de poliquinanos mediante doble reacción de Barbier.⁷⁸

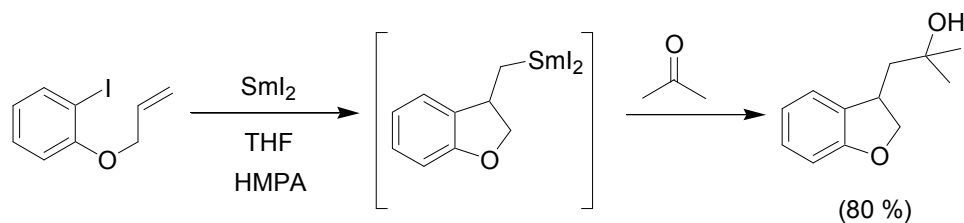


Esquema 43.- Síntesis de poliquinanos promovida por SmI_2 .

También se puede llevar a cabo este tipo de metodología en procesos intermoleculares como se muestra en el siguiente ejemplo:⁷⁹

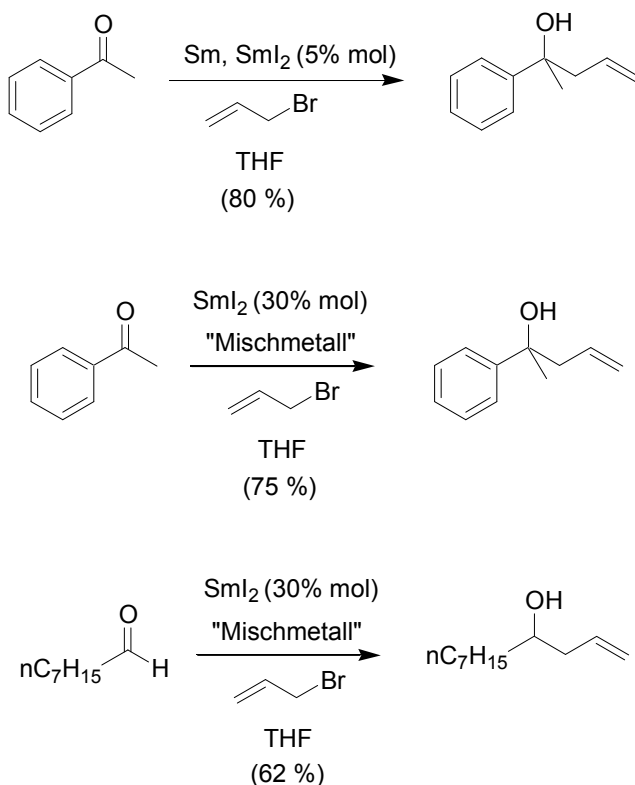
⁷⁸ Lannoye, G.; Sambasivarao, K.; Wehrli, S.; Cook, J. M.; Weiss, U. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2327.

⁷⁹ Curran, D. P.; Totleben, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6050.



Esquema 44.- Ciclación y posterior adición de alquil samario a acetona.

Normalmente las reacciones con SmI_2 necesitan de 2 a 4 equivalentes de este costoso reactivo. Recientemente se han descrito en bibliografía trabajos en los que se utilizan cantidades catalíticas de Sm(II) en presencia de Sm metal⁸⁰ o de lo que algunos autores llaman “mischmetall”⁸¹ que es una mezcla de metales lantánidos ligeros. En el siguiente esquema se muestran algunos de estos ejemplos:

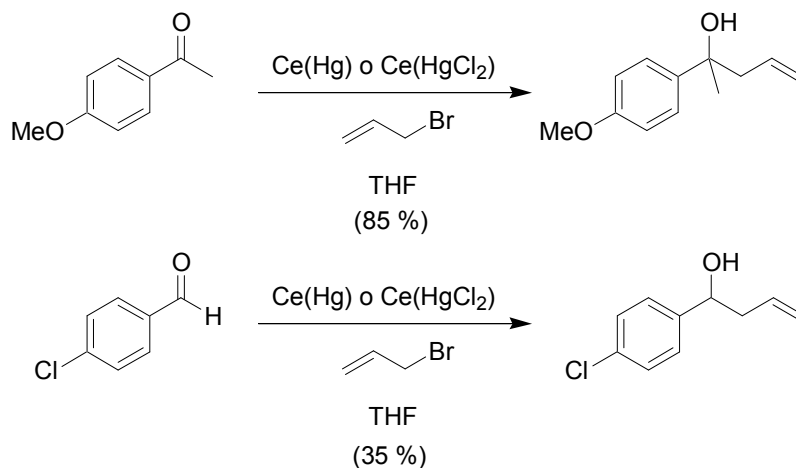


Esquema 45.- Reacciones de adición de haluros de alilo a aldehídos y cetonas catalizadas por SmI_2 .

⁸⁰ Basu, M. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 187.

⁸¹ Di Scala, A.; Garbacia, S.; Hilion, F.; Lannon, M. I.; Namy, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989.

En bibliografía también se pueden encontrar reacciones de alilación tipo Barbier promovidas por otros metales de la serie de los lantánidos como el cerio, que actúa bien en forma de amalgama o combinado con cloruro de mercurio.⁸²



Esquema 46.- Reacciones de alilación de aldehídos y cetonas aromáticas promovidas por Ce.

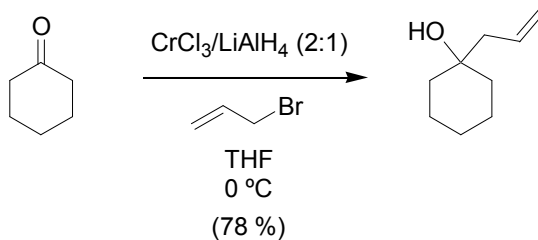
2.5.- REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER PROMOVIDAS POR OTROS METALES (Cr, V, Mo, Fe, Sn, Cd, In,...).

Los procesos tipo Barbier promovidos por Cr, se conocen como la reacción de Nozaki-Hiyama o más recientemente como Nozaki-Hiyama-Kishi.⁸³ Los primeros trabajos los desarrolló el grupo del profesor Nozaki, utilizando cantidades estequiométricas de CrCl₂.⁸⁴

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

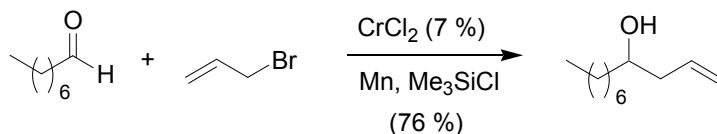
⁸³ Kamijo, S.; Yamamoto, Y. En: *Multimetallic Catalysts in Organic Síntesis*; Eds. Shibasaki, M.; Yamamoto, Y.; Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004; p. 20-21.

⁸⁴ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.



Esquema 47.- Reacción de adición de bromuro de alilo a ciclohexanona promovida por Cr(II).

Posteriormente, tanto el grupo de Nozaki como el grupo de Kishi descubrieron que la reacción se aceleraba con la adición de cantidades catalíticas de NiCl_2 o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.⁸⁵ El grupo de Fürstner desarrolló un tiempo después una versión de la reacción que se puede llevar a cabo empleando cantidades catalíticas de CrCl_2 en presencia de cantidades estequiométricas de Mn y Me_3SiCl .⁸⁶



Esquema 48.- Adición de bromuro de alilo a octanal catalizada por Cr(II).

Por otro lado, una modificación de la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi permite la benzilación de aldehídos y cetonas en medio acuoso neutro.⁸⁷

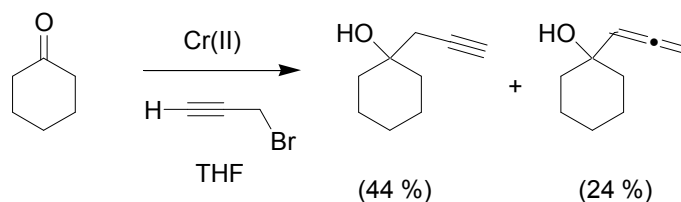
Relacionado con las alilaciones, el Cr(II) también da lugar a propargilaciones de aldehídos y cetonas, aunque generalmente se obtienen mezclas de alcohol propargílico y aleno.⁸⁸

⁸⁵ a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048. b) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644. c) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 243.

⁸⁶ a) Fürstner, A.; Shi, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349. b) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991.

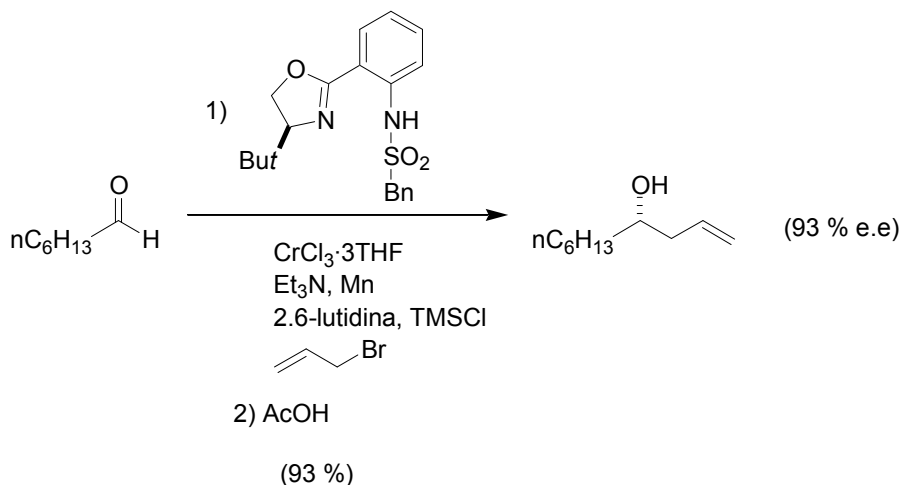
⁸⁷ Micskei, K.; Kiss-Szikszai, A.; Gyarmati, J.; Hajdu, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7711.

⁸⁸ Para una visión general ver referencia 86b. Artículos seleccionados: a) Verniere, C.; Cazes, B.; Goré, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 103. b) Mannschreck, A.; Munninger, W.; Burgemeister, T.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 399. c) Place, P.; Verniere, C.; Goré, J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1359.



Esquema 49.- Propargilación de cetonas mediada por Cr(II).

La introducción de ligandos quirales en los complejos de Cr permite llevar a cabo síntesis enantioselectivas. En este sentido el grupo de Kishi ha descrito síntesis asimétricas empleando el sistema Cr/Ni,⁸⁹ metodología que posteriormente han aplicado otros autores.⁹⁰



Esquema 50.- Ejemplo de alilación asimétrica de Kishi.^{89b}

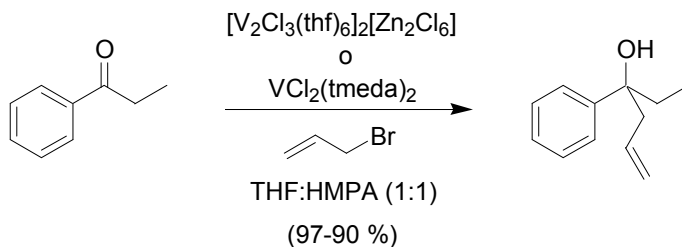
Los complejos de V(II) en mezclas de THF/HMPA también dan lugar a procesos tipo Barbier.⁹¹ Los complejos η^3 -alil-Mo también llevan a cabo las correspondientes

⁸⁹ a) Inove, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140. b) Kurosi, M.; Liu, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248. c) Choi, H.-W.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kang, F.-A.; Jun, H.-S.; Wang, Z.-K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4435. d) Wan, Z.-K.; Choi, H.-W.; Kang, F.-A.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 443.

⁹⁰ Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C. A.; Schröder, M.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1032.

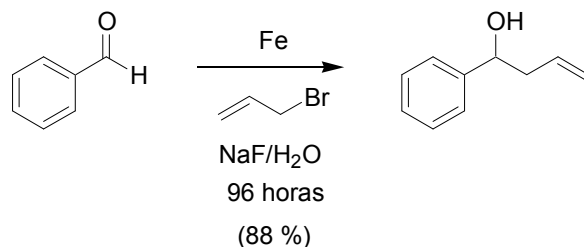
⁹¹ Kataoka, Y.; Makihira, I.; Yamagata, T.; Tani, K. *Organometallics*, **1997**, *16*, 4788.

reacciones de adición como veremos más adelante en un apartado dedicado a la regio y estereoselectividad de este tipo de reacciones.⁹²



Esquema 51.- Reacciones de adición de bromuro de alilo a grupos carbonilo promovidas por V(II).

Por otro lado el hierro, metal de bajo coste y escasa toxicidad, promueve reacciones tipo Barbier, activado con NaF, y en agua como disolvente.⁹³



Esquema 52.- Adición de bromuro de alilo a benzaldehído promovida por Fe metálico en medio acuoso.

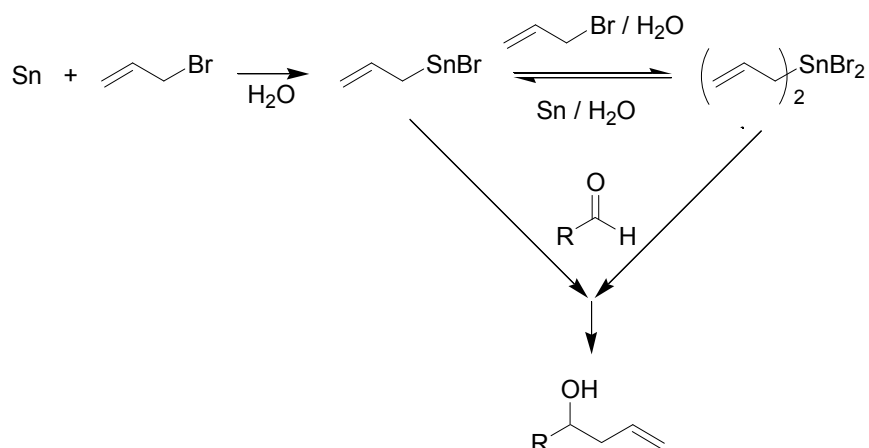
El Sn metálico también da reacciones de alilación, aunque necesita pequeñas cantidades de HBr o aluminio metálico para llevar a cabo la reacción con buenos rendimientos, como muestran los trabajos preliminares de Nokami.⁹⁴

Posteriormente Chan y colaboradores describieron la alilación de compuestos carbonílicos utilizando Sn metal y bromuro de alilo en agua, consiguiendo unos rendimientos que oscilan entre el 70 y el 99 %.⁹⁵

⁹² Gable, K. P.; Shanmugham, M. S.; White, J. D. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 704.

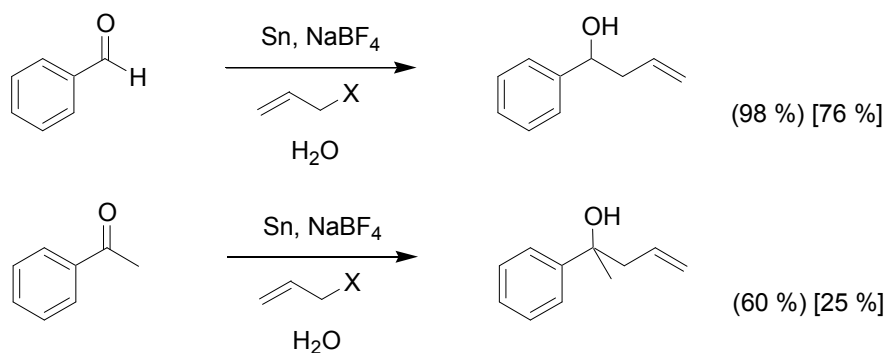
⁹³ Chan, T. C.; Lau, C. P.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4189.

⁹⁴ a) Nokami, J.; Otera, J.; Suto, T.; Okawara, R. *Organometallics*, **1982**, *2*, 191. b) Nokami, J.; Wakabayashi, S.; Okawara, R. *Chem. Lett.* **1984**, 869.



Esquema 53.- Adición de bromuro de alilo a aldehídos mediante bromuros de alilestano.

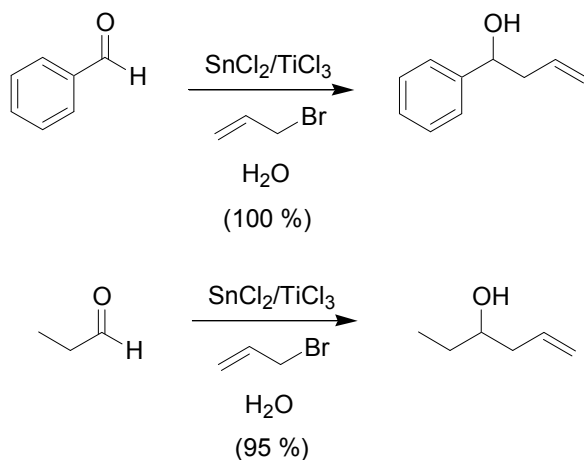
El estaño presenta una reactividad muy parecida al Zn, como se puede observar en el trabajo de Zha y colaboradores,⁶⁹ en el que el metal (indistintamente Zn o Sn) se activa con NaBF₄ sin necesidad de formar el alilestannano intermedio. En dicho trabajo se observa cómo con Sn se obtienen rendimientos de reacción superiores al caso del Zn. Los ejemplos más significativos se muestran en el siguiente esquema.



Esquema 54.- Adición de haluros de alilo a grupos carbonilo promovidos por Sn activado con NaBF₄ (entre corchetes se citan los rendimientos obtenidos con Zn).

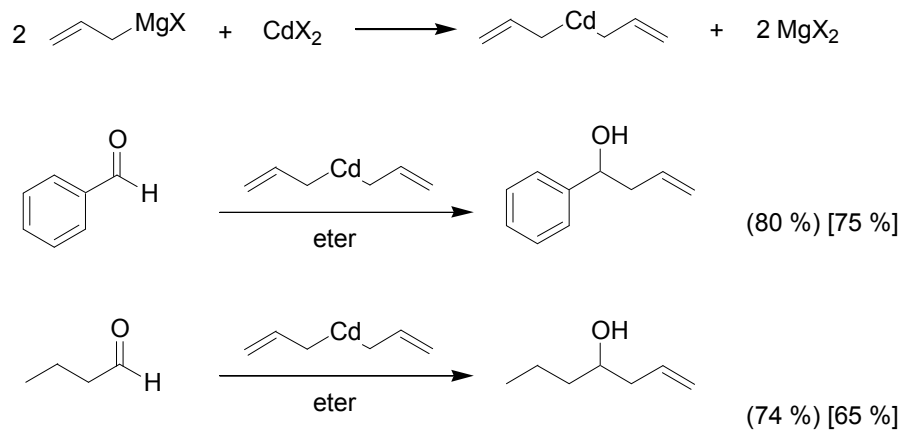
⁹⁵ Chan, T. H.; Yang, Y.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4452.

Las sales de Sn(II) también dan muy buenos resultados actuando como ácidos de Lewis, combinadas con TiCl_3 y utilizando agua como disolvente.⁹⁶



Esquema 55.- Adición de bromuro de alilo a aldehídos promovidos por Sn(II).

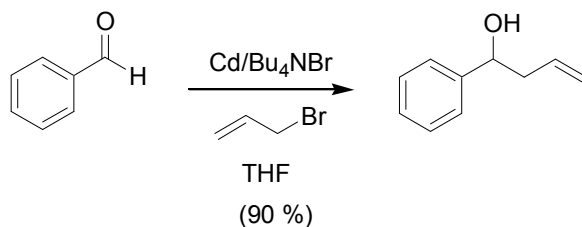
El cadmio es otro metal con reactividad muy parecida al Zn. Abenhaïm y colaboradores,^{59b} ensayaron Cd frente a Zn, obteniendo mejores resultados con cadmio, como se puede observar en el siguiente esquema comparativo:



Esquema 56.- Reacciones de alilación de aldehídos y cetonas mediante complejos de dialilcadmio (entre corchetes los rendimientos obtenidos con Zn).

⁹⁶ Tan, X.; Shen, B.; Deng, W.; Zhao, H.; Liu, L.; Guo, Q. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1833.

Posteriormente se han descrito ejemplos en los que no es necesario formar el alilcadmio, sino que simplemente con Cd metal en THF (proceso tipo Barbier) y con la adición de bromuro de tetrabutil amonio, junto con el haluro de alilo correspondiente se consiguen resultados similares.⁹⁷



Esquema 57.- Adición de bromuro de alilo a benzaldehído promovida por Cd metal.

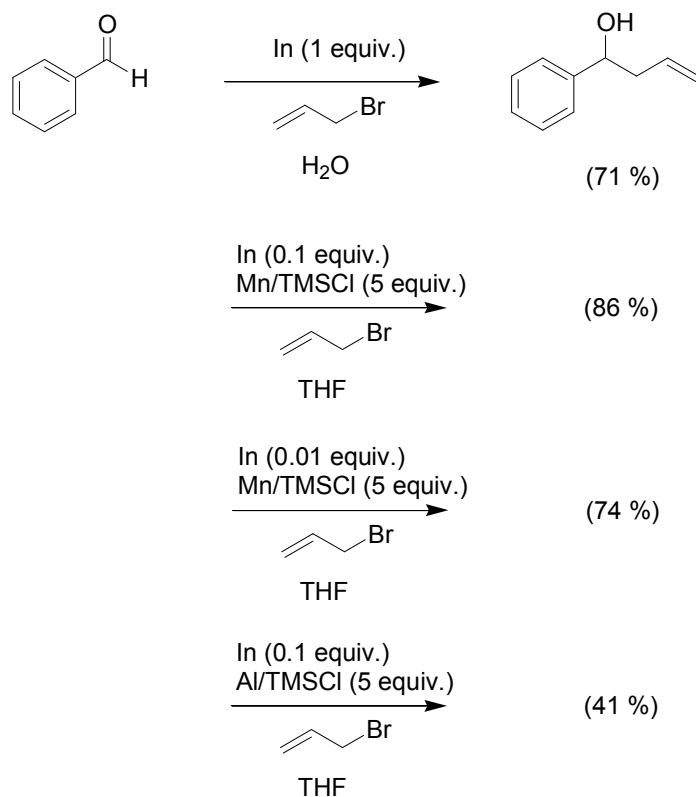
El indio es un metal que se ha empezado a utilizar recientemente por presentar una reactividad muy variada⁹⁸ incluso en medios acuosos. El In es capaz de promover reacciones tipo Barbier tanto en cantidades estequiométricas⁹⁹ como catalíticas utilizando en este caso como corrector Mn o Al.¹⁰⁰

⁹⁷ Sain, B.; Prajapati, K.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *55*, 4795.

⁹⁸ Para una visión general ver review: Cintas, P. *Synthesis*, **1995**, 1087.

⁹⁹ Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.

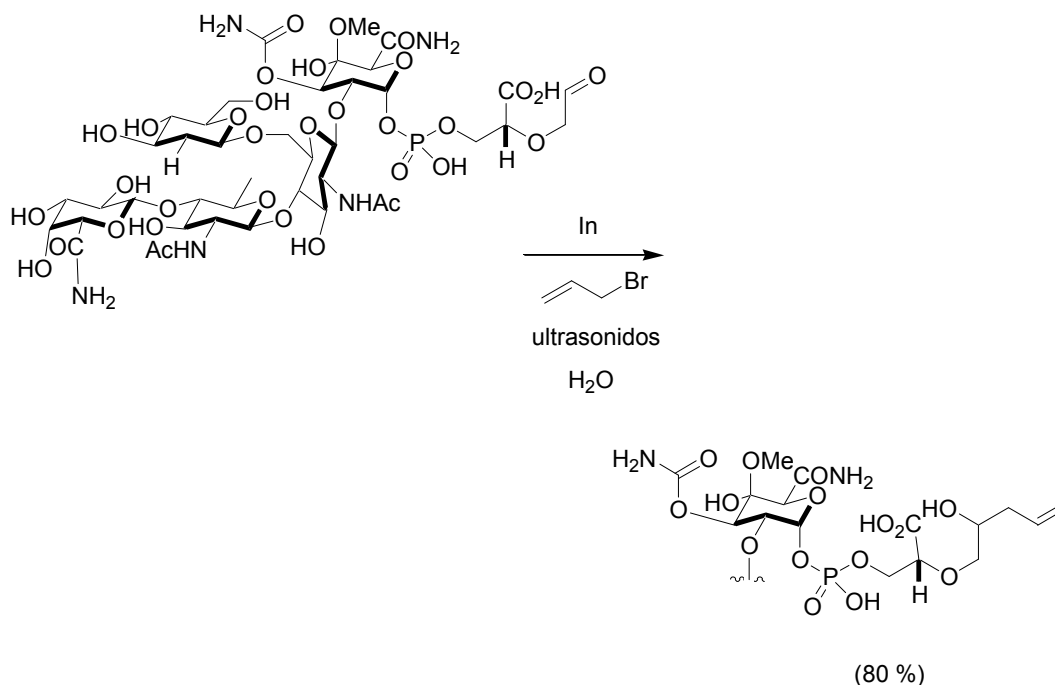
¹⁰⁰ a) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Thiaw-Woaye, A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9245. b) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Marque, S.; Seghrouchni, L. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *679*, 79.



Esquema 58.- Adición de bromuro de alilo a benzaldehído promovida y/o catalizada por In.

Un ejemplo de la utilidad del indio en este tipo de reacciones lo encontramos en un trabajo de Welzel y Lampilas en el que se sintetizan derivados alilados de la parte lipídica de moenomycin A.¹⁰¹

¹⁰¹ Vogel, S.; Stempera, K.; Henning, L.; Findeisen, M.; Giesa, S.; Welzel, P.; Lampilas, M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4139.

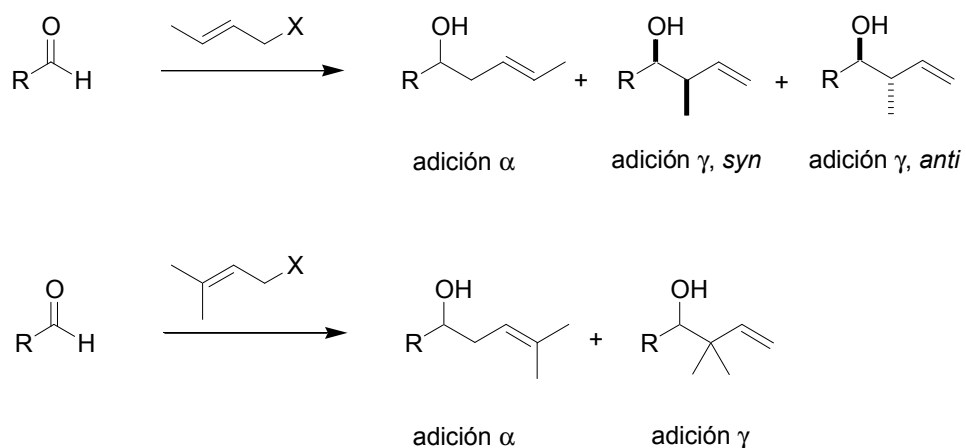


Esquema 59.- Síntesis de derivados alilados de la parte lipídica de moenomycin A promovidos por In en medio acuoso.

2.6.- ESTUDIO DE LA REGIO Y ESTEREOSELECTIVIDAD EN LAS REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER.

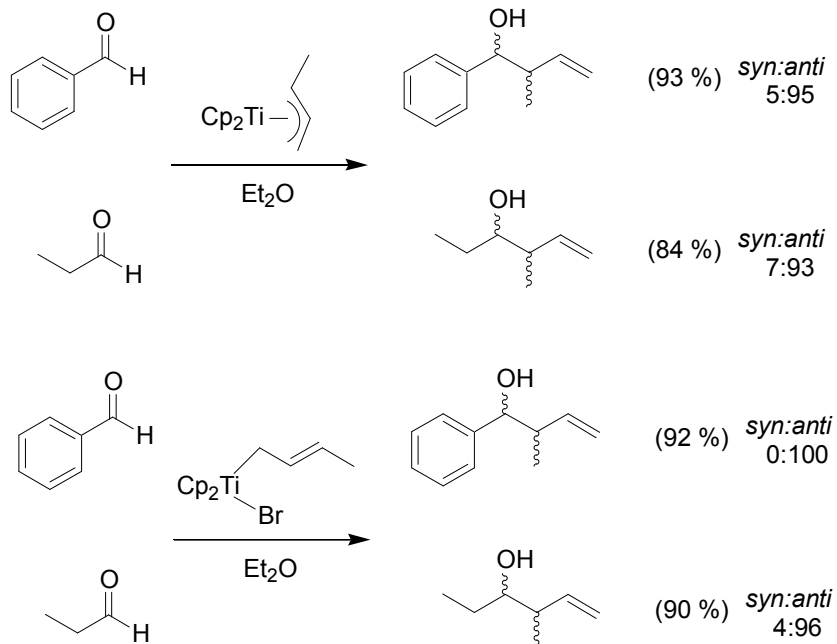
Un aspecto importante en este tipo de reacciones lo constituyen la regio y estereoselectividad del proceso. Dependiendo de las condiciones experimentales se pueden obtener diferentes isómeros utilizando los mismos productos de partida. Por ello estos aspectos requieren atención especial y vamos a comentarlos fundamentalmente sobre las adiciones de haluros de crotilo o prenilo a compuestos carbonílicos. En el siguiente esquema se muestran los potenciales productos de adición en cada caso:³³

³³ La nomenclatura *syn* y *anti* se toma por recomendación de E. L. Eliel frente a la nomenclatura *threo* (*syn*) y *erythro* (*anti*). En: Eliel, E. L. *Basic Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc. New York, 2001.; p. 83.



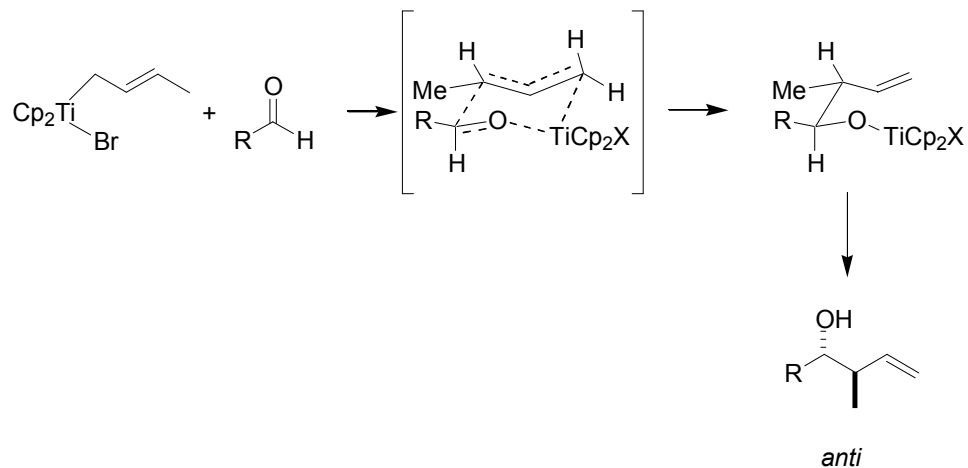
Esquema 60.- Diferentes posibilidades de adición de haluros de crotilo y prenilo.

Entre 1981 y 1983 el grupo de Sato⁴⁵ describió la alilación de aldehídos y cetonas por medio de complejos de π -alil-titanoceno(III), o but-2-enil-titanoceno(IV), preparados a partir de Cp_2TiCl_2 y alilmagnesianos, obteniendo únicamente productos de adición γ .



Esquema 61.- Adición de crotilo a aldehídos mediante complejos de Ti.

Los autores observaron la alta diastereoselección hacia isómeros *anti*, lo que explican proponiendo un estado de transición intermedio en conformación silla en la adición del complejo de crotil titanio al aldehído correspondiente, como se observa en el siguiente esquema.



Esquema 62.- Estado de transición en la reacción de crotiltitanio con aldehídos.

Casi al mismo tiempo, Reetz y colaboradores¹⁰² invierten esa diastereoselección obteniendo proporciones *syn:anti* de 85:15 aproximadamente, añadiendo BF₃ a la mezcla de reacción. Los autores proponen que el BF₃ se coordina con el átomo de oxígeno provocando que el estado de transición sea abierto en este caso, como se muestra en la siguiente figura.

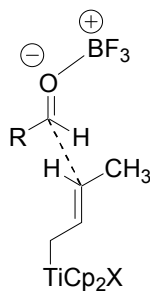
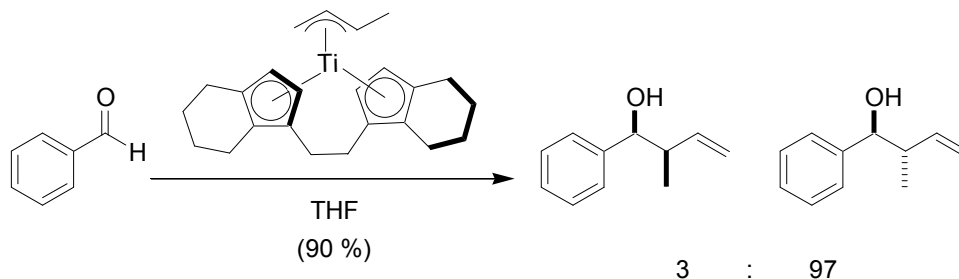


Figura 5.

¹⁰² Reetz, M. T.; Sauerwald, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2293.

Unos años más tarde el grupo de Collins estudió la influencia de la naturaleza de los sustituyentes sobre los ciclopentadienilos, encontrando correspondencia entre la diastereoselectividad y el aumento de tamaño del sustituyente.¹⁰³ Este mismo grupo intentó llevar a cabo la reacción utilizando complejo de Brintzinger como precursor del alil-titanio en busca de enantioselectividad, obteniendo sin embargo una excelente diastereoselección hacia isómeros *anti* (*meso*).⁵⁰

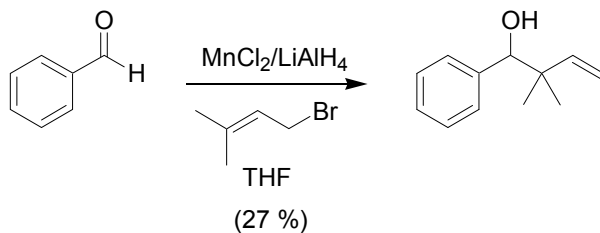
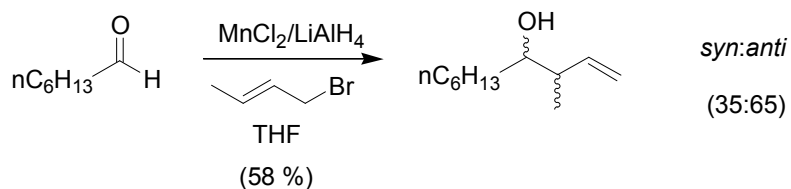
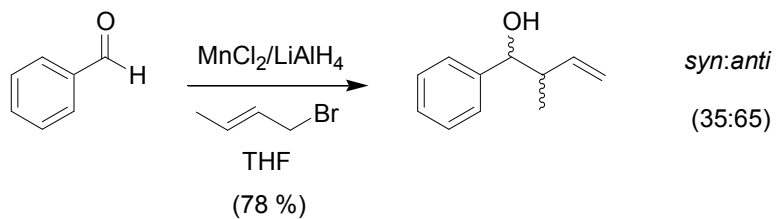
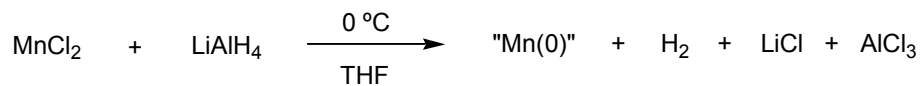


Esquema 63.- γ -adición de crotilo a benzaldehído mediante complejos de Brintzinger crotilados.

Aunque el manganeso no presentaba una excesiva reactividad en las reacciones de alilación tipo Barbier, como hemos visto anteriormente sí se ha descrito que el manganeso activado es capaz de promover dichas adiciones. Cuando una sal de Mn(II) se reduce con hidruro de aluminio y litio se obtiene *in situ* “Mn(0)” que lleva a cabo la reacción con buenos rendimientos.¹⁰⁴ Cuando se utilizan bromuros de crotilo y prenilo sólo se obtienen los productos de adición γ con moderada estereoselección.

¹⁰³ Collins, S.; Dean, W. P.; Ward, D. G. *Organometallics*, **1988**, 7, 2289.

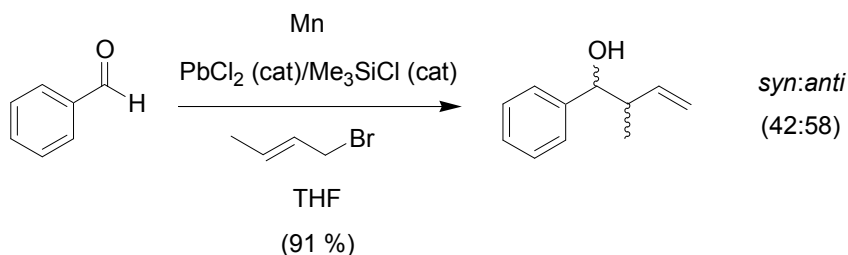
¹⁰⁴ Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics*, **1982**, 1, 1249.



Esquema 64.- Adición de bromuro de crotilo y prenilo a aldehídos promovida por “Mn(0)”.

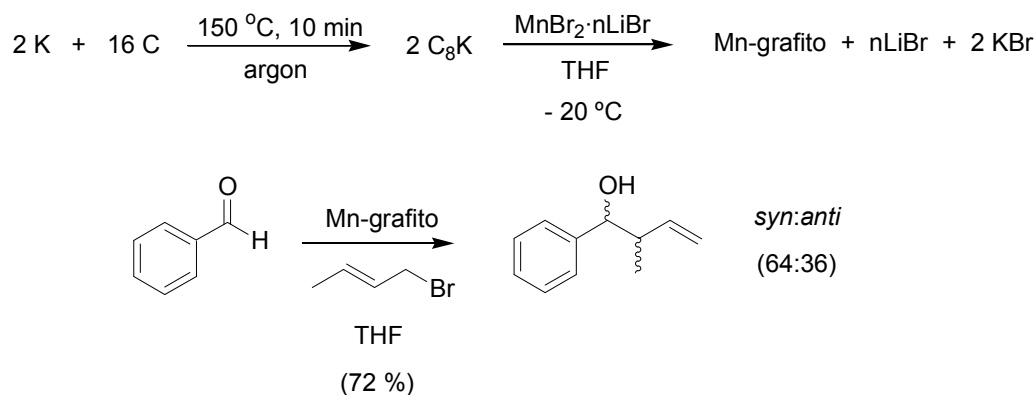
Un poco más adelante Cahiez et al. obtienen el mismo resultado en cuanto a regioselectividad cuando activan el Mn con ZnCl_2 aunque no especifican las proporciones de diastereoisómeros.⁵⁵

Un resultado similar se encuentra en el trabajo de Takai y colaboradores en 1996,⁵⁶ cuando el Mn se activa con PbCl_2 y Me_3SiCl .



Esquema 65.- Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Mn activado por PbCl₂/Me₃SiCl.

En cambio, en trabajos posteriores de Fürstner, utilizando Mn-grafito, se observa una ligera inversión de la diastereoselectividad,¹⁰⁵ aunque es de destacar que se siguen obteniendo exclusivamente productos de adición γ .

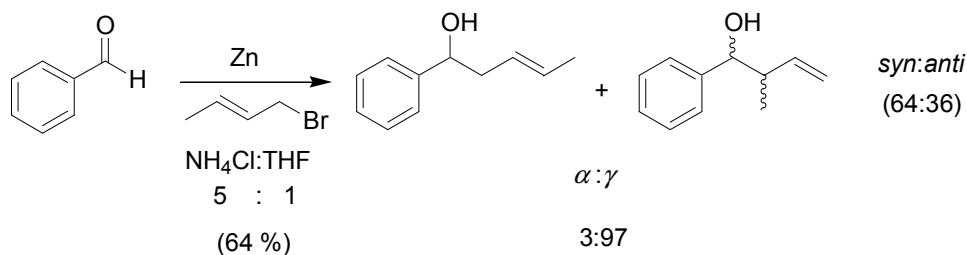


Esquema 66.- Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Mn-grafito.

Al igual que con Mn, también se han llevado a cabo ensayos de adiciones de haluros de crotilo y/o prenilo a aldehídos y cetonas utilizando Zn. En 1996, el equipo de Tagliavini aplica la metodología descrita por Luche⁶⁶ en adiciones de haluros de crotilo a aldehídos aromáticos, obteniendo una pequeña cantidad de producto de adición α y una proporción de diastereoisómeros del producto de adición γ cercana a 1:1.¹⁰⁶

¹⁰⁵ Fürstner, A.; Brunner, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 39, 7009.

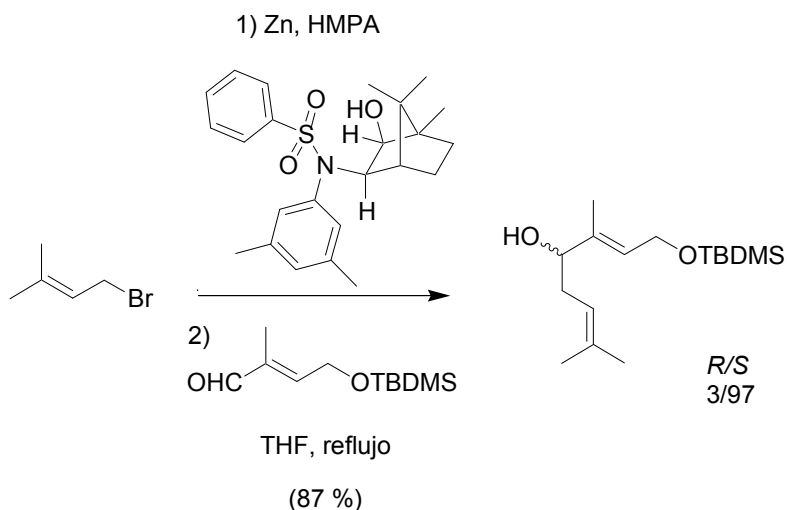
¹⁰⁶ Marton, D.; Stivanello, D.; Tagliavini, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2731.



Esquema 67.- Adición de bromuro de crotilo a benzaldehído promovida por Zn en medio acuoso.

En el caso de la adición de prenilos hemos visto previamente en los trabajos de Yamamoto utilizando Zn, que el ataque preferencial también es γ .⁶¹ (Ver esquema 27)

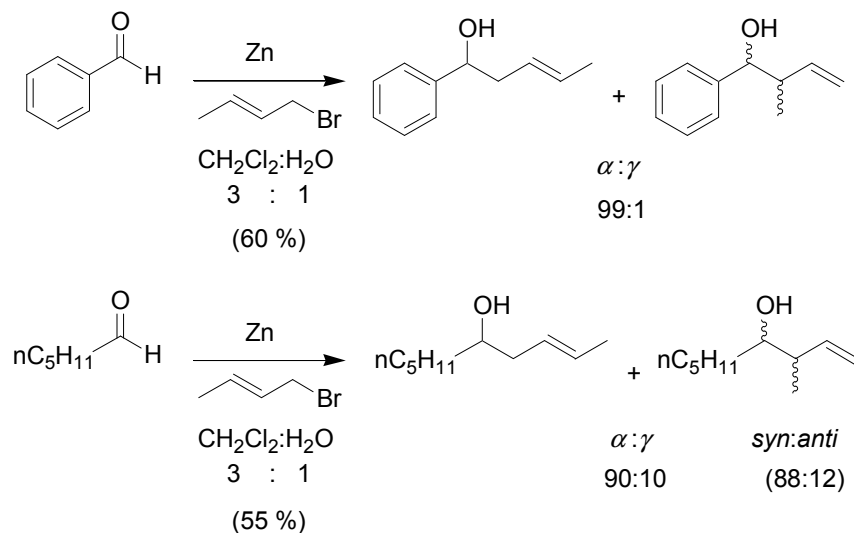
Aunque de manera general, casi todas las adiciones de prenilos dan lugar a los regioisómeros γ , estudios recientes han puesto de manifiesto algún caso en el que se invierte esta regioselectividad. Según los trabajos de Hong *et al.*, añadiendo un aditivo voluminoso y HMPA en THF a reflujo, el Zn puede dar adición de bromuros de prenilo con ataque mayoritario α .¹⁰⁷



Esquema 68.- α -adición de bromuro de prenilo a aldehídos promovida por Zn.

¹⁰⁷ Hong, B.-C.; Hong, J.-H.; Tsai, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 468.

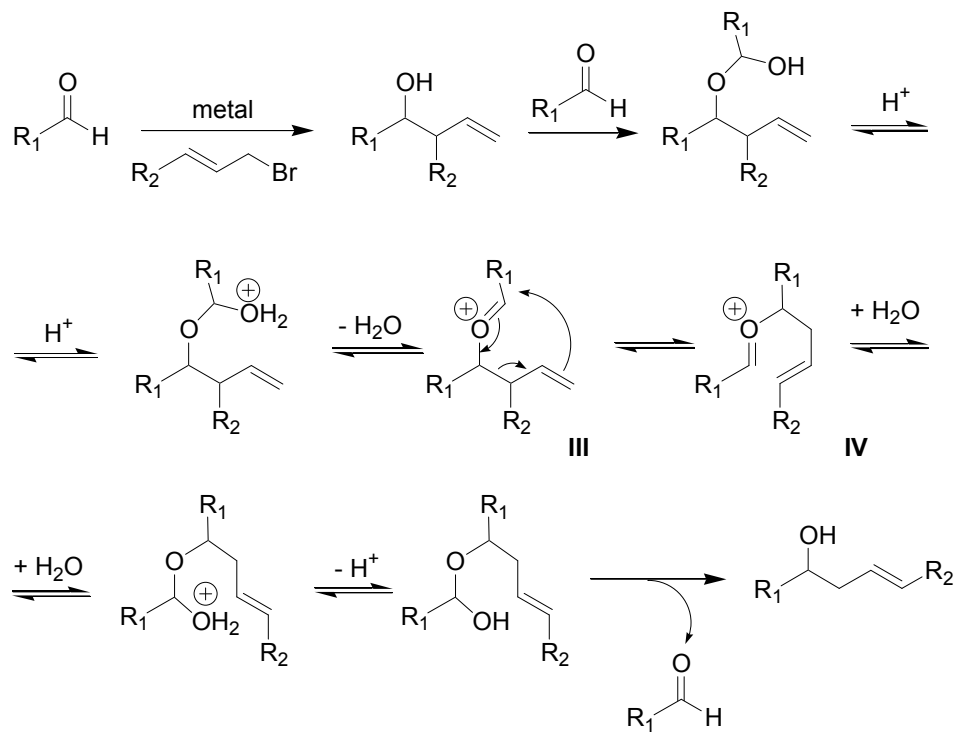
Otro ejemplo de ataques α promovidos por Zn, lo encontramos en los trabajos desarrollados por el equipo de Loh, llevando a cabo la reacción en medio acuoso, como se muestra en el ejemplo siguiente:¹⁰⁸



Esquema 69.- α -adición de bromuro de crotilo a aldehídos promovida por Zn en medios acuosos.

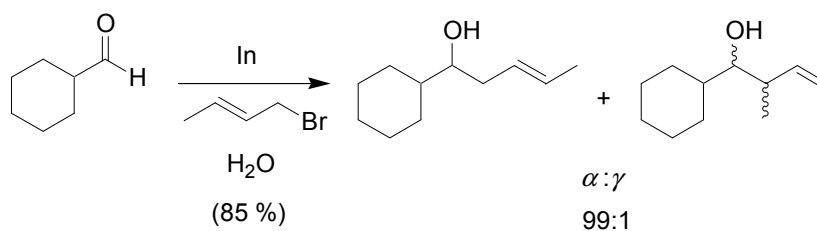
Para explicar estos resultados, los autores proponen el mecanismo que se muestra en el esquema 68. En primer lugar se obtiene el producto de adición γ , que con otra molécula de aldehído de partida forma el acetal correspondiente catalizado por sales de metal residuales. En medio acuoso (se requieren 6 equ. de H_2O) se forma el intermedio oxonio **III**, que mediante una reacción [3,3]-sigmatrópica da lugar al intermedio **IV**. Con el procesado final de la reacción se libera el producto de adición α de crotilo y el aldehído que se vuelve a unir a otra molécula de producto de adición γ .

¹⁰⁸ Tan, K. T.; Chug, S. S.; Cheng, H. S.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2958.

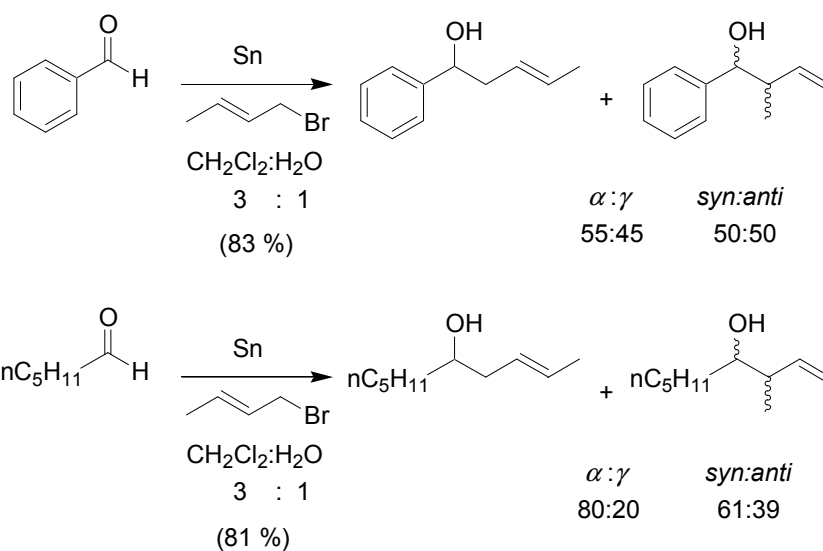


Esquema 70.- Mecanismo propuesto para la α -adición de crotilo a aldehídos.

Esta metodología no se aplica estrictamente con el Zn en este trabajo, sino que se pueden emplear otros metales como son el indio y el estaño empleando medios acuosos como disolvente, obteniendo en todos los casos adición α como producto mayoritario.

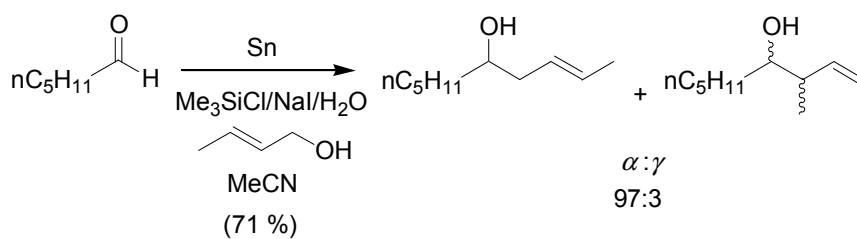


Esquema 71.- Adición α mayoritaria de bromuro de crotilo a aldehídos promovida por In.



Esquema 72.- Adición α mayoritaria de bromuro de crotilo a aldehídos promovida por Sn.

Se ha descrito un proceso similar de inversión de regioquímica utilizando Sn en presencia de TMSCl y NaI en la adición de crotilos.¹⁰⁹

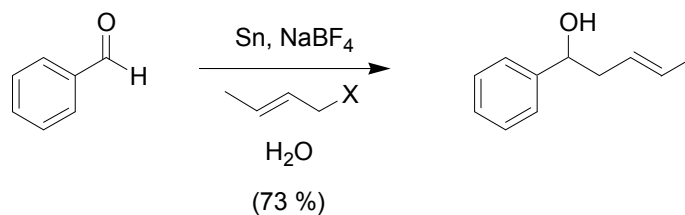


Esquema 73.- Adición α de crotilos promovida por Sn en presencia de Me₃SiCl/NaI.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos recientemente por Wang y colaboradores, cuando activan el Sn con NaBF₄.⁶⁹

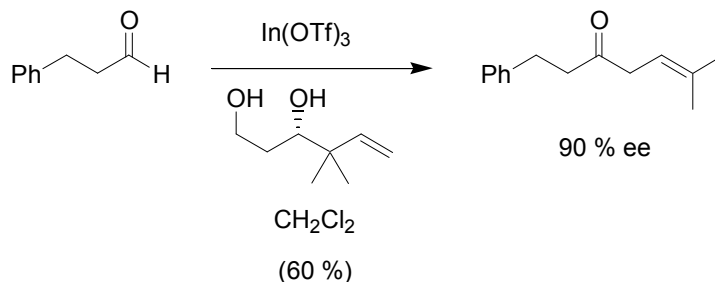
¹⁰⁹ Kamagama, Y.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6988.

⁶⁵ Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1297.



Esquema 74.- Adición α de crotilo a benzaldehído promovida por Sn/NaBF₄

Loh y colaboradores desarrollaron al mismo tiempo un método de α -prenilación regioselectiva promovida por In(OTf)₃ en CH₂Cl₂, mediante transferencia de prenilo desde 4,6-dihidroxi-3,3-dimetilhexeno. Cuando los dioles empleados son ópticamente puros, se obtienen ee del producto final de adición α de prenilo del orden del 90 %.¹¹⁰



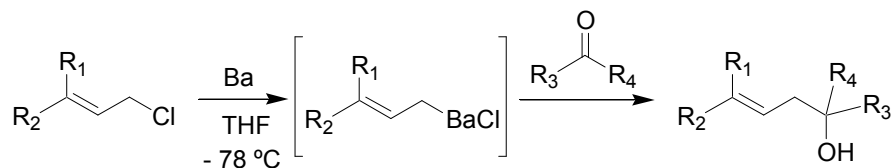
Esquema 75.- Adición α de prenilo a aldehídos promovida por In(OTf)₃

La reacción también se puede llevar a cabo con Cu(OTf)₃ o Sn(OTf)₃, pero tanto los rendimientos como la enantioselectión son más bajos.

Otro ejemplo de adición α de prenilos regioselectiva nos lo proporcionan los reactivos de alilbario preparados *in situ* a partir de Ba activado y cloruros de alilo en THF.¹¹¹

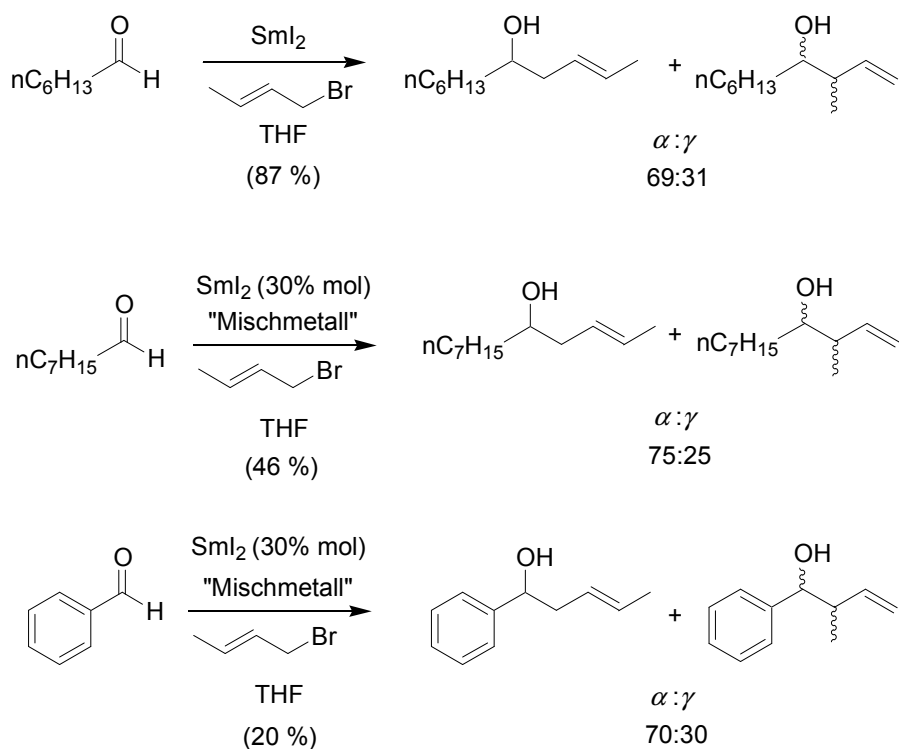
¹¹⁰ Cheng, H.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4990.

¹¹¹ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130.



Esquema 76.- Alilación de compuestos carbonílicos mediante reactivos de alilbario.

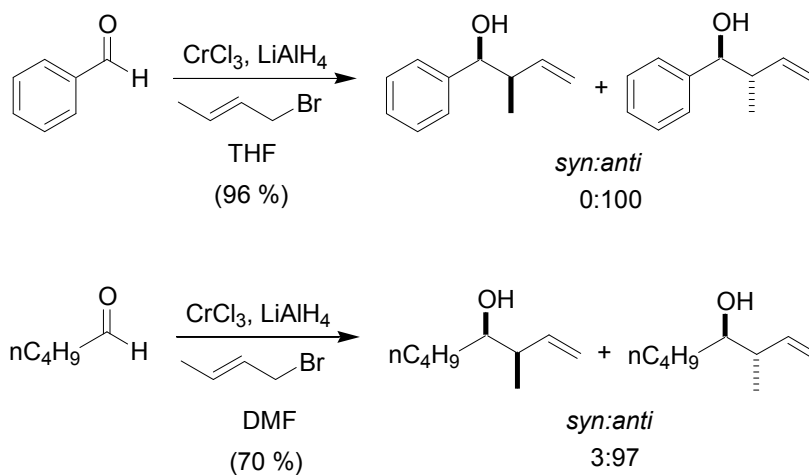
Ya hemos comentado anteriormente que el Sm(II) da alilaciones tipo Barbier con muy buenos rendimientos. Cuando se ensaya su selectividad con haluros de crotilo se observa que presenta cierta regioselectividad hacia productos de adición α , al contrario que en los casos de Mn y Zn. Se obtienen resultados concordantes entre los trabajos de Kagan⁷⁵ en 1982 con SmI₂ estequiométrico y los trabajos de Namy⁸¹ en 2002 con cantidades catalíticas de Sm activadas con “mischmetall”, como se puede ver a continuación:¹¹²



Esquema 77.- Adición de bromuro de crotilo a aldehídos promovida y/o catalizada por SmI₂.

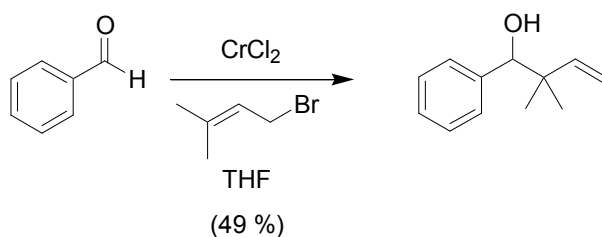
¹¹² En ninguno de los casos se especifica la proporción de diastereoisómeros del producto de adición γ .

Cuando se llevó a cabo la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi con alilos sustituidos,⁸⁴ se observaron los regioisómeros γ como únicos productos de adición, con una alta proporción de diastereoisómero *anti*. No se detectaron productos de adición α .¹¹³ Aquí exponemos un par de ejemplos:



Esquema 78.- Adición γ de bromuro de crotilo a aldehídos promovida por Cr(II).

Recientemente se han descrito ejemplos de adición de bromuro de prenilo a aldehídos aromáticos utilizando Cr(II), obteniéndose igualmente como único producto el derivado de adición γ .¹¹⁴

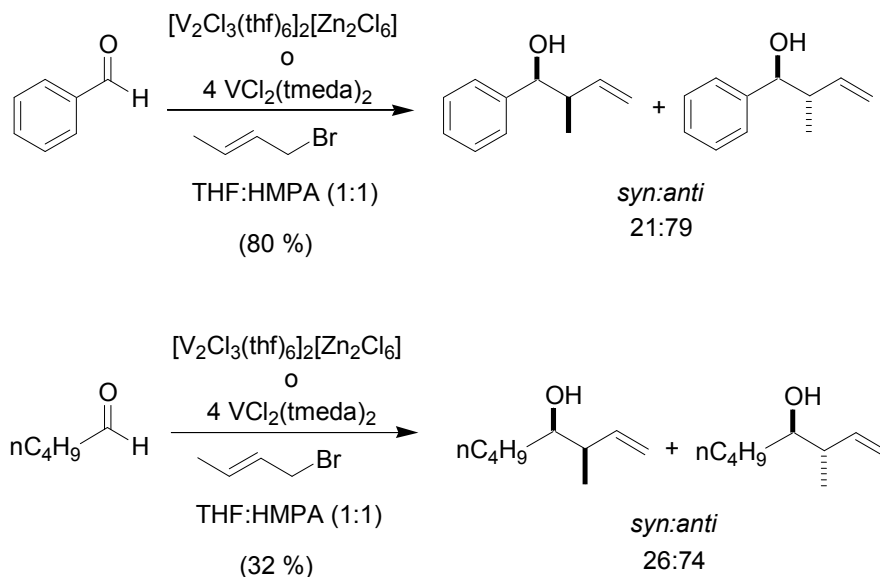


Esquema 79.- Adición γ de bromuro de prenilo a benzaldehído promovida por Cr(II)

¹¹³ Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1037.

¹¹⁴ Schrekker, H. S.; De Bolster, M. W. G.; Orru, R. V. A.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1975.

Otros metales de transición con comportamiento parecido al cromo son el vanadio y el molibdeno. En el caso del V, al igual que en la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi, el único producto de adición de haluros de crotilo a aldehídos es el derivado de ataque γ . La diferencia con el Cr, es que en este caso la diastereoselectividad no es tan alta, como se puede ver en el trabajo de Kataoka y Tani.⁹¹

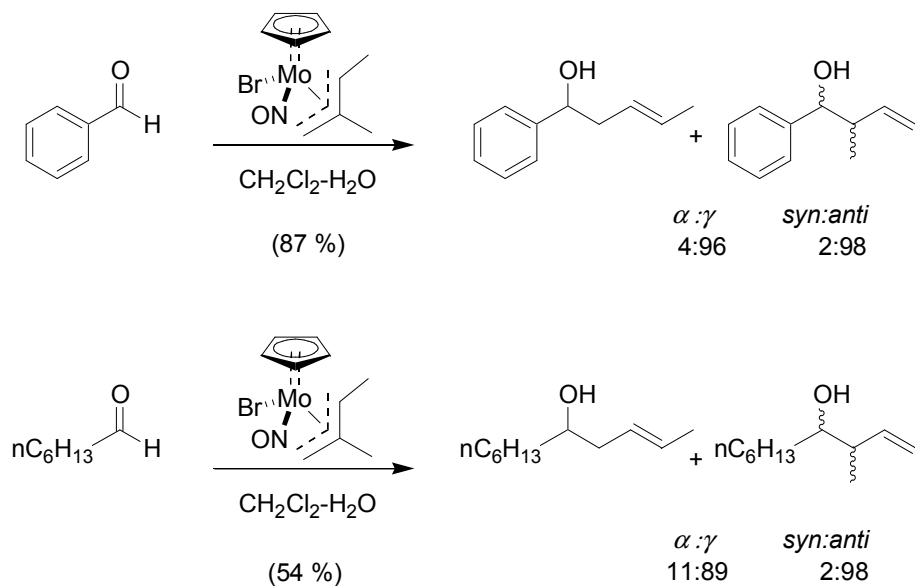


Esquema 80.- Adición γ de bromuro de crotilo promovida por V(II).

En el caso del Mo la diastereoselectividad sí se acerca al Cr, pero se sufre pérdida de regioselectividad, aunque sigue siendo predominante la proporción de producto de adición γ . Esto se puede observar en el trabajo de White y colaboradores.⁹²

⁹¹ Kataoka, Y.; Makihira, I.; Yamagata, T.; Tani, K. *Organometallics*, **1997**, *16*, 4788.

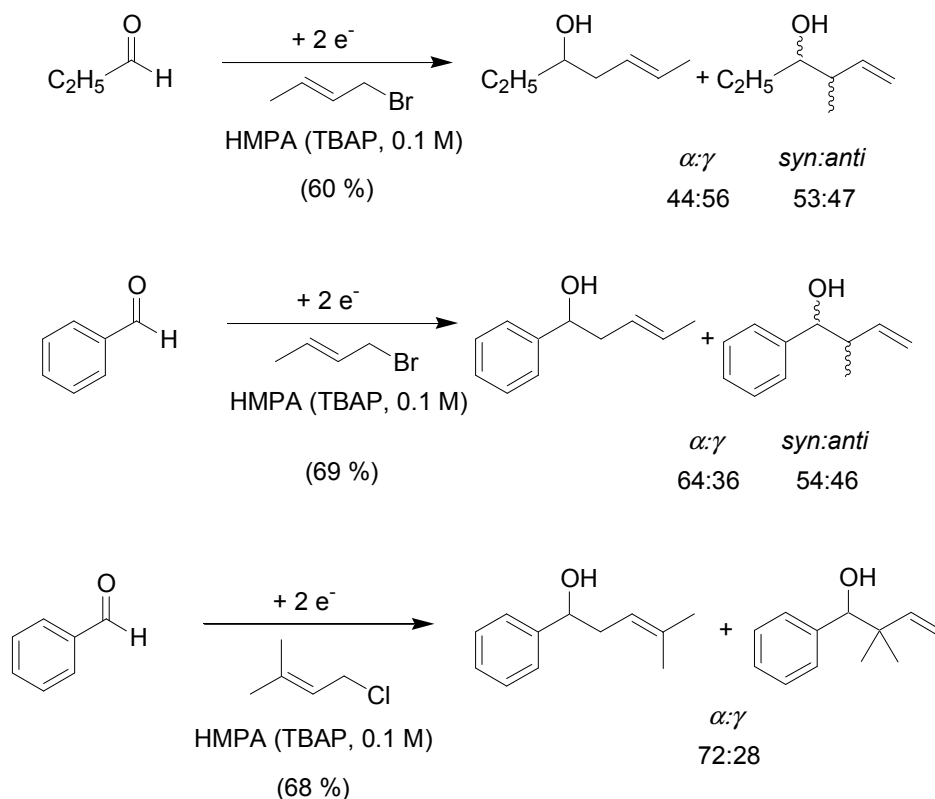
⁹² Gable, K. P.; Shanmugham, M. S.; White, J. D. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 704.



Esquema 81.- Adición de crotilo a aldehídos promovida por complejos de η^3 -alil-molibdeno.

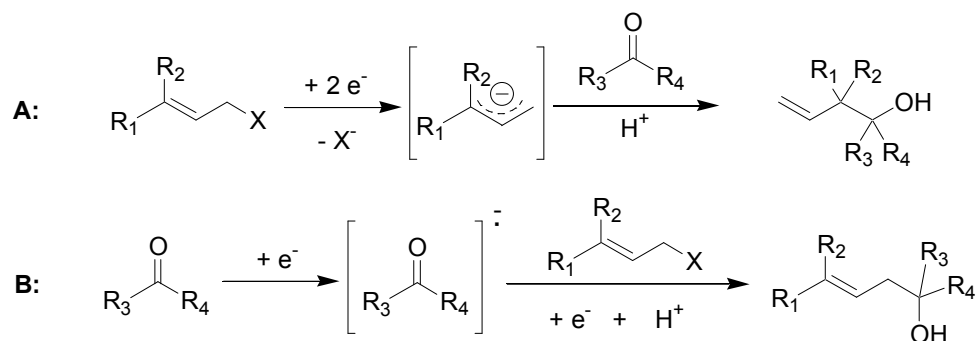
Finalmente también se pueden encontrar en bibliografía ejemplos de adiciones de haluros de crotilo y prenilo a aldehídos alifáticos y/o aromáticos mediante métodos electroquímicos, usando disoluciones 0.1 M de perclorato de tetrabutilamonio en HMPA y electrodos de platino con diferentes voltajes.¹¹⁵ En estos casos ni la regio ni la diastereoselectividad son elevadas.

¹¹⁵ Tokuda, M.; Satoh, S.; Suginome, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5608.



Esquema 82.- Adición de haluros de crotilo a aldehídos mediante métodos electroquímicos.

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



Esquema 83.- Mecanismos en la adición de haluros de crotilo o prenilo a compuestos carbonílicos promovida electroquímicamente.

Posteriormente, se llevan a cabo reacciones de crotilación y prenilación mediadas por Zn generado electroquímicamente a partir de reducción catódica de cantidades catalíticas de ZnBr₂ en MeCN, obteniendo en este caso únicamente regioselectividad γ .¹¹⁶

2.7.- CONCLUSIONES A LA LUZ DE LOS ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS ACERCA DE LAS REACCIONES DE ALILACIÓN TIPO BARBIER.

De los datos recogidos en bibliografía sobre reacciones de alilación de compuestos carbonílicos tipo Barbier se pueden destacar los siguientes aspectos:

- Los complejos de alil-titanio dan buenos resultados en este tipo de reacciones. Cuando el proceso tipo Barbier se ensaya con alilos sustituidos se obtienen exclusivamente productos de adición γ . A su vez, dichos productos se forman preferentemente con una estereoquímica relativa *anti*, excepto cuando se añade

¹¹⁶ Gosmini, C.; Rollin, Y.; Perichon, J.; Wakselman, C.; Tordeux, M.; Marival, L. *Tetrahedron*, **1997**, *17*, 6027.

BF₃ a la reacción. Por otro lado si los complejos de alil-titanio poseen ligandos quirales pueden dar lugar a productos ópticamente activos.

- El Mn lleva a cabo la reacción pero necesita algún tipo de activación previa. No ocurre lo mismo con el Zn que se muestra bastante reactivo, incluso en medio acuoso. Ambos dan lugar preferentemente a productos de adición γ cuando se ensaya la reacción con haluros de crotilo o prenilo, obteniéndose mezclas de diastereoisómeros *syn:anti*. En el caso del Zn se puede invertir la regioselectividad añadiendo un aditivo voluminoso al medio de reacción o utilizando un medio acuoso como disolvente.
- El SmI₂ (reactivo de Kagan) también da buenos resultados en este tipo de reacciones. Recientemente se han desarrollado procesos empleando cantidades subestequiométricas de SmI₂ sin pérdidas considerables de rendimiento. En el caso de adiciones de haluros de crotilo, se obtienen mezclas de regioisómeros α y γ en proporciones de 70:30 aproximadamente. (En bibliografía no se especifica proporción de diastereoisómeros *syn:anti*).
- Las sales de Cr(II) pueden llevar a cabo la alilación tipo Barbier (reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi) con cantidades subestequiométricas de catalizador de cromo. El Cr además admite ligandos quirales que favorecen procesos enantioselectivos. En todos los casos se obtienen exclusivamente los regioisómeros γ con una diastereoselección hacia isómeros *anti* muy pronunciada en el caso de adiciones de haluros de crotilo. Dicha regio y diastereoselectividad es muy parecida a la que presentan los complejos de η^3 -alil-molibdeno.
- Existen más ejemplos de reacciones de alilación de compuestos carbonílicos tipo Barbier mediadas por otros metales como vanadio, hierro, estaño, cadmio, indio, cerio o bario entre otros. Dichos metales presentan en general una regio y diastereoselectividad similar a la del Zn. El Sn y el In concretamente presentan el mismo cambio de regioselección en medio acuoso que dicho metal.

Antecedentes bibliográficos

- Los reactivos de alilbario son la excepción ya que dan lugar únicamente a productos de adición α de haluros de prenilo en THF.
- En bibliografía también se pueden encontrar ejemplos de crotilaciones y prenilaciones de aldehídos mediante procesos electroquímicos, obteniéndose mezclas tanto de regio como de diastereoisómeros.

3.- ADICIONES TIPO MICHAEL.

La reacción comúnmente conocida como “adición de Michael” de reactivos nucleofílicos a sistemas carbonílicos α,β -insaturados, es una de las reacciones más generales para la formación de enlaces C-C.¹¹⁷ Los nucleófilos empleados van desde simples carbaniones hasta reactivos como organolitios, organocobres, sulfuros, silanos, o iluros de nitrógeno.¹¹⁸ Sin embargo, la adición de aldehídos o cetonas se presume contraintuitiva debido a las características electrofílicas que presentan estos grupos funcionales. Para promover esta adición se han desarrollado algunos métodos consistentes en la reducción monoelectrónica de compuestos carbonílicos a los correspondientes radicales cetilos mediante metales de transición.¹¹⁹ Más concretamente, la mayoría de estos procesos se llevan a cabo por el reactivo de Kagan, SmI_2 ,⁷³ empleándose básicamente en adiciones de aldehídos o cetonas a ésteres α,β -insaturados para dar lactonas.¹²⁰ Esta reacción da muy buenos resultados en cuanto a síntesis asimétricas empleando diferentes ésteres ópticamente puros como se muestra en el siguiente esquema:¹²¹

¹¹⁷ Carey, F. A.; Sundberg, R. *Advanced Organic Chemistry, Part B, 3ª Ed*; Plenum Press, New York, 2001; p. 39.

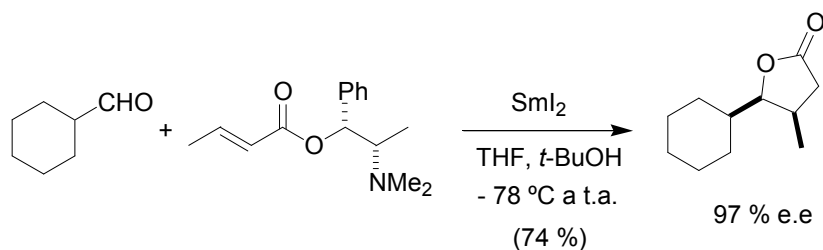
¹¹⁸ Smith, M. B. *Organic Synthesis*; McGraw-Hill Companies Inc. New York, 2002; Cap. 8 y 9.

¹¹⁹ Newcomb, M. En: *Radicals in Organic Synthesis, Vol 1*; Eds. Renaud, P.; Sibi, M. P.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2001; p. 165-174.

⁷³ Para una visión general, ver review: Kagan, H. B. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10351.

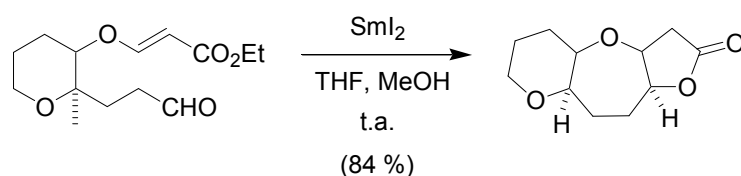
¹²⁰ Fukuzawa, S.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482.

¹²¹ a) Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L. J.; Lin, G. Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3953. b) Mikami, K.; Yamaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137. c) Wang, W.; Xu, M.-H.; Lei, X.-S.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3773.



Esquema 84.- Adición de ciclohexilformaldehído a ésteres α,β -insaturados promovidas por Sm(II).

Siguiendo estas mismas condiciones experimentales se pueden llevar a cabo ciclaciones por adiciones intramoleculares generando ciclos de 4,¹²² 5,¹²³ 6,^{123,124} 7¹²⁵ y/o 8¹²⁶ miembros.



Esquema 85.- Ciclaciones por medio de adición de Michael intramolecular.

Sin embargo se encuentran muy pocos ejemplos de adiciones a aldehídos o cetonas α,β -insaturados, puesto que generalmente dan los correspondientes acoplamientos pinacolónicos más rápidamente que la reacción de adición. Una excepción la encontramos en la síntesis del guanacastepeno en la que la reacción ocurre de manera intramolecular vía adición tipo Michael.¹²⁷

¹²² a) Weingens, K.; Schmidbauer, S. B.; Shick, H. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1305. b) Johnston, D.; McCusker, C. K.; Procter, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4913.

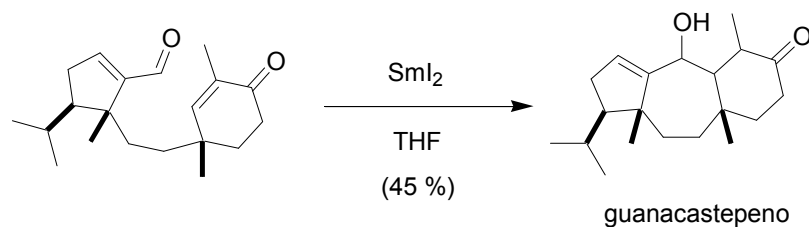
¹²³ Angle, S. R.; Rainier, J. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6883.

¹²⁴ a) Hon, Y.-S.; Lu, L.; Chu, K.-P. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1981. b) Kito, M.; Sakai, T.; Yamada, K.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *Synlett*, **1992**, 158.

¹²⁵ a) Nori, H.; Matsujura, H.; Nakata, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1099. b) Hori, N.; Matsukura, H.; Matsuo, G.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8859.

¹²⁶ Monovich, L. G.; Le Huérou, Y.; Ron, M.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 52.

¹²⁷ Nguyen, T. M.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4033.



Esquema 86.- Síntesis de guanacastepeno promovida por Sm(II).

En un apartado anterior se ha comentado que existe cierta similitud entre la reactividad del samario y la del titanoceno(III), como por ejemplo las reacciones tipo Barbier o acoplamientos pinacólicos. Por el contrario, para nuestro conocimiento no se ha descrito ningún método hasta la fecha que emplee titanoceno(III) para llevar a cabo adiciones tipo Michael.

4.- ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS. UNA VISIÓN GENERAL.

El acoplamiento pinacolínico entre dos compuestos carbonílicos, bien intramolecular o intermolecular, en sus 130 años de existencia ha sido uno de los métodos más directos y utilizados para la síntesis de 1,2-dioles, y continuamente se describen nuevos y mejores métodos para llevarlo a cabo.¹²⁸ El número de procesos, reactivos y ejemplos de acoplamientos pinacolínicos descritos hasta la fecha es extenso, empleándose muchos de ellos como pasos clave de síntesis de productos naturales.¹²⁹ En esta memoria nos vamos a centrar sólo en aquellos aspectos que nos resultan más interesantes, como son las reacciones mediadas por metales de transición radicalarios, los procesos llevados a cabo en agua y recientes síntesis asimétricas de glicoles.

4.1.- ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS MEDIANTE METALES DE TRANSICIÓN RADICALARIOS.^{130,131}

Los complejos de titanio(III) han sido ampliamente utilizados en acoplamientos pinacolínicos, mostrando una elevada quimioselectividad hacia compuestos carbonílicos aromáticos o α,β -insaturados. De entre ellos destaca el TiCl_3 , bien preparado in situ a partir de TiCl_4 y un reductor,¹³² o bien comercial como disolución en THF/ CH_2Cl_2 ,¹³³ que ha sido utilizado tanto en procesos intermoleculares como intramoleculares.¹³⁴ Posteriormente se han desarrollado procesos catalíticos en TiCl_3 , empleando Me_3SiCl

¹²⁸ a) Robertson, G. M. En: *Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 3.* Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.; Pattenden, G.; Pergamon Press: Oxford, 1991, p. 563. b) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 61.

¹²⁹ a) McMurry, J. E.; Rico, J. G.; Shih, Y. N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1173. b) McMurry, J. E.; Dushin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6942. c) Nicolau, K. C.; Yang, Z.; Sorensen, E. J.; Nakada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1024. d) Nicolau, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630.

¹³⁰ Para una visión más amplia ver referencia 7c.

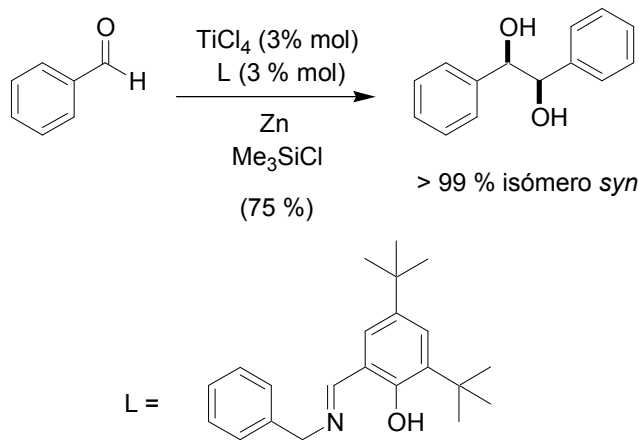
¹³¹ Para acoplamientos pinacolínicos promovidos y/o catalizados por titanoceno(III) ver apartado 1.2

¹³² a) Raubenheimer, H. G.; Seebach, D. *Chimia* **1986**, *40*, 12. b) Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1825.

¹³³ Clerici, A.; Clerici, L.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3035.

¹³⁴ McMurry, J. E.; Siemers, N. O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7891.

como regenerador.¹³⁵ Hemos destacado el trabajo del profesor Cozzi que emplea ligandos tipo “salen” que aumentan considerablemente la diastereoselectividad de los productos obtenidos aunque con una baja enantioselectividad.¹³⁶



Esquema 87.- Acoplamiento pinacolínico de benzaldehído catalizado por Ti(III) empleando ligandos tipo “salen”.

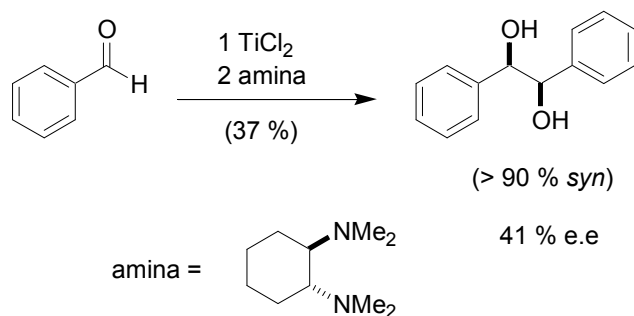
Otro reactivo de titanio relevante para este tipo de procesos es el Ti(II), en forma de cloruro o bromuro, empleado inicialmente por Mukaiyama *et al.*, que acopla tanto cetonas como aldehídos aromáticos y alifáticos, con excelente diastereoselectividad. En estos procesos el Ti(II) se utiliza combinado con aditivos como Zn, Cu, o pivalonitrilo.¹³⁷ En este contexto, el grupo de Matsubara ha observado que la adición de diaminas mejora la reactividad del Ti(II), obteniendo además una enantioselección que se puede considerar aceptable.¹³⁸

¹³⁵ Lipski, T. A.; Hilfiker, M. A.; Nelson, S. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4566.

¹³⁶ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Morganti, S.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1997.

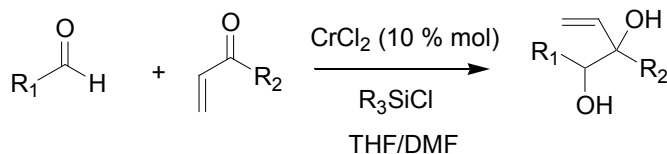
¹³⁷ a) Mukaiyama, T.; Kagayama, A.; Shiina, I.; *Chem. Lett.* **1998**, 1107. b) Mukaiyama, T.; Kagayama, A.; Igarashi, K.; *Chem. Lett.* **2000**, 336. c) Mukaiyama, T.; Yoshimura, N.; Igarashi, K.; Kagayama, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 2499.

¹³⁸ a) Hashimoto, Y.; Okano, T.; Utimoto, K. *Synlett* **1999**, 1411. b) Hashimoto, Y.; Mizuno, U.; Matsuoka, H.; Miyahara, T.; Takahura, M.; Yoshimoto, M.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1503.



Esquema 88.- Pinacolización de benzaldehído empleando Ti(II) y aminas quirales.

Además de titanio hay otros metales de transición que dan acoplamientos pinacolínicos, destacando el cromo, el vanadio o el niobio. Dentro de la química del Cr(II), destacan los procesos catalíticos utilizando alquilclorosilanos como regeneradores del complejo de Cr.¹³⁹ Utilizando esta química se consiguen acoplamientos cruzados entre compuestos carbonílicos α,β -insaturados y aldehídos alifáticos,¹⁴⁰ así como acoplamientos pinacolínicos intramoleculares.¹⁴¹



Esquema 89.- Acoplamientos pinacolínicos cruzados catalizados por Cr(II).

Los complejos de vanadio también promueven la pinacolización de compuestos carbonílicos alifáticos obteniéndose diastereoselectividades elevadas.¹⁴² El grupo de Hirao ha desarrollado procesos catalizados por complejos de vanadio basados en alquilclorosilanos como en el caso del cromo, sin pérdida de diastereoselectividad.¹⁴³

¹³⁹ Svatos, A.; Boland, W. *Synlett* **1998**, 549.

¹⁴⁰ a) Takai, K.; Morita, R.; Toratsu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1116. b) Jung, M.; Groth, U. *Synlett* **2002**, 2015.

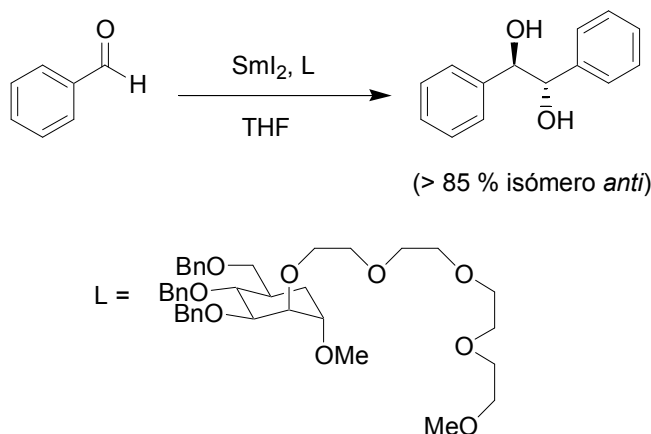
¹⁴¹ Groth, U.; Jung, M.; Vogel, T. *Synlett* **2004**, 1054.

¹⁴² a) Freudenberg, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8014. b) Konradi, A. W.; Kemp, S. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1316.

¹⁴³ a) Hirao, T.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2812. b) Hirao, T.; Hatano, B.; Imamoto, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3230.

En esta misma línea el Nb(III) presenta una reactividad similar bien como NbCl₃¹⁴⁴ o bien generado *in situ* a partir de NbCl₅ y Zn.¹⁴⁵

El acoplamiento pinacolínico es también una de las aplicaciones de la amplia química del samario(II). El reactivo de Kagan, SmI₂, lleva a cabo la reacción con diastereoselectividades generalmente bajas,¹⁴⁶ pero se han llevado a cabo modificaciones con ligandos voluminosos que mejoran dicha selectividad,¹⁴⁷ (esquema 89). Recientemente el grupo del profesor Skrydstrup ha descrito que la adición de poliéteres a la mezcla de reacción promueve la formación del pinacol *anti* a partir de aldehídos aromáticos, mientras que la formación de pinacol *syn* es la favorecida a partir de aldehídos alifáticos.^{147a}



Esquema 90.- Acoplamientos pinacolínicos promovidos por Sm(II) y ligandos voluminosos.

Los complejos de Sm(II) también se han utilizado en ciclaciones intramoleculares estereoselectivas hacia dioles *syn*.¹⁴⁸

¹⁴⁴ Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moïse, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2841.

¹⁴⁵ Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 287.

¹⁴⁶ Para una visión general ver referencia 73.

¹⁴⁷ a) Pedersen, H. L.; Christensen, T. B.; Enemaerke, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 565. b) Christensen, T. B.; Riber, D.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 2051.

¹⁴⁸ a) Chiara, J. L.; Cabri, W.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1125. b) Uenishi, J.; Masuda, S.; Wakabayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5097. c) Kan, T.; Hosokawa, S.; Nara, S.; Oikawa, M.; Ito, S.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5532.

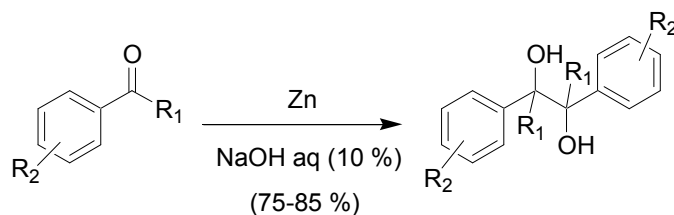
Igualmente se ha desarrollado el correspondiente proceso catalítico en Sm(II) empleando Me₃SiCl como regenerador,¹⁴⁹ o más recientemente “mischmetall”.¹⁵⁰

Existen otros ejemplos de acoplamientos pinacolínicos con metales de la serie de los lantánidos, como es el ejemplo del sistema Yb/Me₃SiCl desarrollado por el grupo de Hirao.¹⁵¹

4.2.- ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS EN MEDIO ACUOSO.

Un punto directamente relacionado con uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral, es el desarrollo de procesos de acoplamiento pinacolínico utilizando agua como disolvente. Este es un aspecto relevante desde el punto de vista del desarrollo de una química respetuosa con el medio ambiente.

En 1997, Tsukinoki y colaboradores describen el acoplamiento de compuestos carbonílicos aromáticos usando Zn en un medio acuoso con carácter básico, sin disolventes orgánicos.¹⁵²



Esquema 91.- Acoplamientos pinacolínicos promovidos por Zn en medio acuoso.

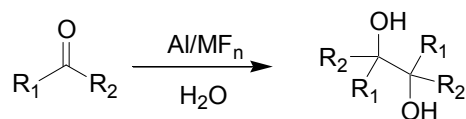
Al igual que el Zn, el aluminio también promueve acoplamientos pinacolínicos en agua/NaOH.¹⁵³ El Al también se puede activar por medio de sales metálicas fluoradas.¹⁵⁴

¹⁴⁹ Nomura, R.; Matsuno, T.; Endo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11666.

¹⁵⁰ Hélión, F.; Lannou, M.-I.; Namy, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5507.

¹⁵¹ Ogawa, A.; Takeuchi, H.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7113.

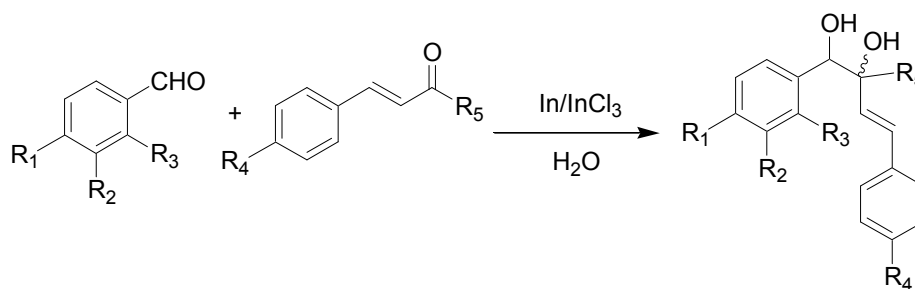
¹⁵² Tsukinoki, T.; Kawaji, T.; Hashimoto, I.; Mataka, S.; Tashiro, M. *Chem. Lett.* **1997**, 235.



Esquema 92.- Pinacolización de compuestos carbonílicos mediada por Al activado con sales de flúor en agua.

El manganeso presenta una reactividad similar en estos procesos, pero en este caso se necesita o bien un medio ácido que se puede conseguir mediante adición de ácido acético,¹⁵⁵ o activación del metal con Cu.⁵⁷ Estos mismos autores llevan a cabo acoplamientos pinacólicos en agua promovidas por magnesio, pero en este caso se necesitan cantidades catalíticas de NH₄Cl para activar el metal.¹⁵⁶

Otro metal que da buenos rendimientos en medios acuosos es el indio. En bibliografía se pueden encontrar dos ejemplos: En uno de ellos la reacción se lleva a cabo utilizando In y ultrasonidos en agua,¹⁵⁷ mientras en el otro se utiliza el sistema In/InCl₃ para generar acoplamientos pinacólicos cruzados.¹⁵⁸



Esquema 93.- Acoplamientos pinacólicos cruzados promovidos por In en agua.

¹⁵³ Bhar, S.; Panja, C. *Green Chemistry* **1999**, 253.

¹⁵⁴ Li, L.-H.; Chan, T. H. *Organic Lett.* **2000**, 2, 1129.

¹⁵⁵ Li, C.-J.; Meng, Y.; Yi, X.-H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8632.

⁵³ Li, C. J.; Meng, Y.; Yi, X. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7498.

¹⁵⁶ Zhang, W.-C.; Li, C.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3131.

¹⁵⁷ Lim, H. J.; Keum, G.; Kang, S., B.; Chung, B. Y.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4367.

¹⁵⁸ Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Rath, N. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8967.

En todos los casos (Zn, Al, Mn, In) se obtienen productos de pinacolización en proporciones relativas *syn:anti* próximas a 1:1, no existiendo alternativas o mejoras aplicadas a dichos métodos que aumenten la diastereoselectividad.

Por último debemos comentar que el Sm(II) también permite llevar a cabo acoplamientos pinacolínicos de compuestos carbonílicos aromáticos en agua, con buenos rendimientos, pero con el mismo resultado que el resto de metales en cuanto a estereoselección.¹⁵⁹

4.3.- ENSAYOS RECIENTES DE ACOPLAMIENTOS PINACOLÍNICOS ASIMÉTRICOS.¹⁶⁰

En un apartado anterior (4.1) hemos comentado los intentos del profesor Matsubara para llevar a cabo la síntesis de pinacoles enantioméricamente puros mediante adición de diaminas en presencia de Ti(II).¹³⁸ En 2000, Enders y Ullrich consiguieron mejorar los resultados obtenidos por el grupo de Matsubara, utilizando TiCl₂ en presencia de aminas o hidracinas quirales. La diastereoselectividad es similar, pero ahora se obtuvieron excesos enantioméricos cercanos al 65 %.¹⁶¹

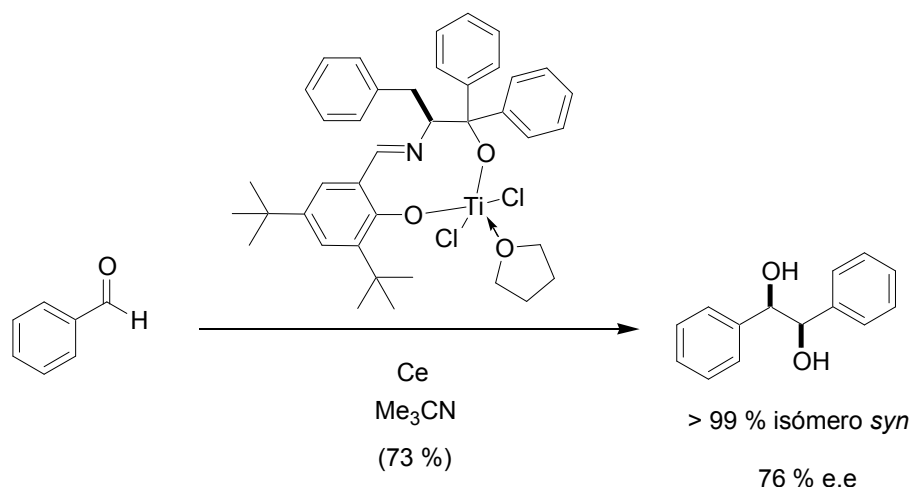
Por otro lado, Cozzi y colaboradores habían intentado lograr enantioselectividad utilizando ligandos tipo “salen” con complejos de titanio(III).¹³⁶ En 2001, el grupo de Riant preparó complejos de Ti(IV) utilizando como ligandos bases de Schiff quirales, que posteriormente son reducidos *in situ* por un metal a complejos de Ti(III). En el caso de la pinacolización del benzaldehído los mejores resultados se obtuvieron cuando se usó cerio como metal reductor, dando lugar al correspondiente pinacol con excesos enantioméricos aceptables.¹⁶²

¹⁵⁹ Matsukawa, S.; Hinakubo, Y. *Organic Lett.* **2003**, *5*, 1221.

¹⁶⁰ Para acoplamientos pinacolínicos asimétricos promovidos por complejos de titanoceno(III) ver apartado 1.2.

¹⁶¹ Enders, D.; Ullrich, E. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 3861.

¹⁶² Bensari, A.; Renaud, J.-L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *24*, 3863.



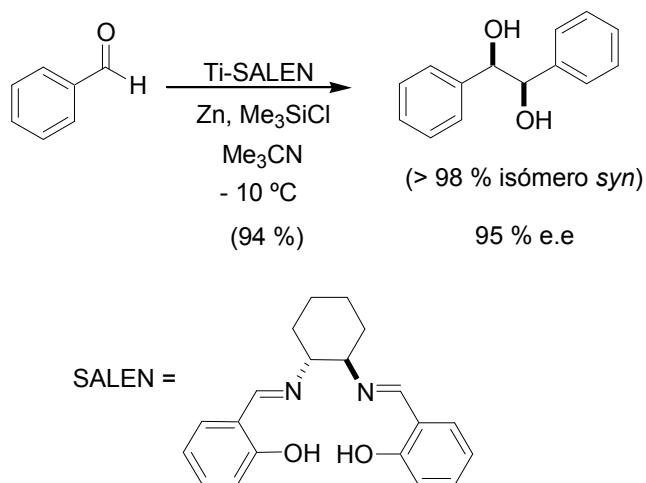
Esquema 94.- Acoplamiento pinacólico de benzaldehído catalizado por complejos quirales de Ti(III) con bases de Schiff como ligandos.

El proceso se puede llevar a cabo bajo condiciones catalíticas empleando únicamente un 10 % mol. de catalizador quiral y Me_3SiCl como regenerador, sin merma en la enantioselectividad. Los resultados obtenidos son muy similares a los obtenidos por el grupo de You¹⁶³ utilizando un complejo de Ti(IV) con un ligando con estructura parecida y una metodología similar.

En 2003, Joshi y colaboradores mejoraron estos resultados preparando complejos de Ti(IV) con ligandos tipo “salen”. Se emplea Me_3SiCl como regenerador de titanio(IV) en un proceso con proporciones subestequiométricas de Ti(III) al igual que en los casos de Riant y You, y Zn como metal reductor. En este caso se obtienen excesos enantioméricos que alcanzan el 95 %.¹⁶⁴

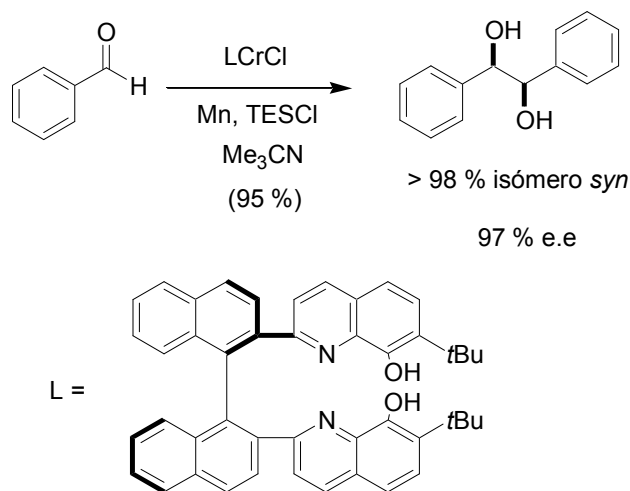
¹⁶³ Li, Y.-G.; Tian, Q.-T.; Zhao, J.; Feng, Y.; Li, M.-J.; You, T.-P. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, 1707.

¹⁶⁴ Chatterjee, A.; Bennur, T. H.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5668.



Esquema 95.- Acoplamiento pinacolínico de benzaldehído catalizado por complejos de Ti(III) con ligando “salen”.

Recientemente se ha descrito un método de acoplamiento pinacolínico asimétrico y catalítico basado en complejos de Cr(II) desarrollado por el equipo de Yamamoto,¹⁶⁵ en el que los rendimientos son del 95 %, la diastereoselectividad mayor del 98 % hacia el isómero *syn*, y con excesos enantioméricos entre el 95 y el 98 %.

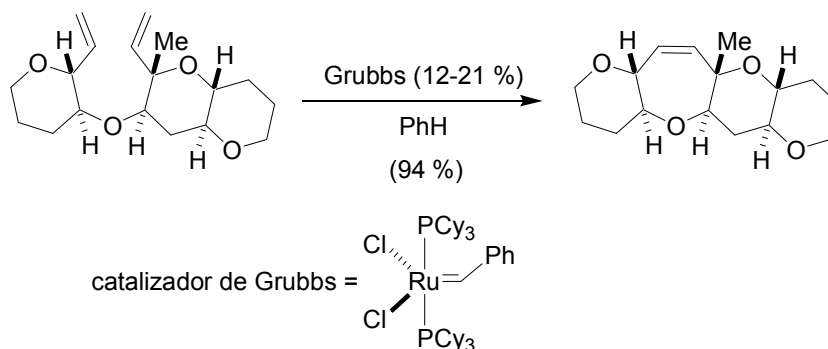


Esquema 96.- Acoplamiento pinacolínico asimétrico catalizado por complejos quirales de Cr(II).

¹⁶⁵ Takenaka, N.; Xia, G.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13198.

5.- SÍNTESIS DE CARBOCICLOS DE 7 MIEMBROS.

Los ciclos de 7 miembros se encuentran formando parte del esqueleto de numerosos productos naturales incluyendo alcaloides¹⁶⁶ y, especialmente, terpenoides¹⁶⁷. Sin embargo los métodos generales para la síntesis de dichos ciclos son escasos comparados con los ejemplos existentes para ciclos de 5 o 6 miembros. Tratando de paliar esta escasez, en los últimos años se han desarrollado una serie de métodos basados en cicloadiciones o ciclaciones intramoleculares catalizadas por metales o estrategias de expansión de anillo con resultados aceptables.¹⁶⁸



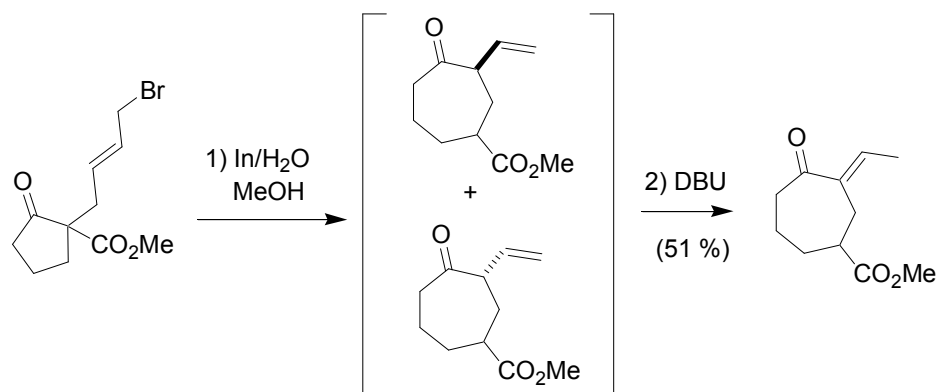
Esquema 97.- Síntesis del sistema tetracíclico de ciguatoxina mediante metátesis por el catalizador de Grubbs.¹⁶⁹

¹⁶⁶ Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J. B. *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*; Longman Scientific & Technical: Harlow, U. K., 1994.

¹⁶⁷ Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*; Chapman & Hall: London, 1991

¹⁶⁸ Para una visión general ver reviews: a) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963. b) Hoshomi, A.; Tominaga, Y. En: *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5*; Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1991; p. 593-615. c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 1. Recientes publicaciones seleccionadas: d) Prié, G.; Prévost, N.; Twin, H.; Fernández, S. A.; Hayes, J.; Shipman, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6517. e) Dzwiniel, T. L.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9184. f) Barluenga, J.; Alonso, J.; Fañamás, F. J.; Borge, J.; García-Granda, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5510. g) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem., Eur. J.* **2002**, *8*, 884. h) Barluenga, J.; Alonso, J.; Rodríguez, F.; Fañamás, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2460. i) Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348.

¹⁶⁹ Oishi, T.; Nagumo, Y.; Hiram, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1041.



Esquema 98.- Expansión de anillo mediante reacción tipo Barbier-Grignard mediada por In en agua.¹⁷⁰

Por otro lado, los métodos basados en ciclaciones intramoleculares han recibido menor atención debido a la creencia generalizada de que la formación de un anillo de 7 miembros se encuentra desfavorecida frente a la construcción de uno de 6 miembros.¹⁷¹

Como hemos visto en un apartado anterior (apartado 1.1), los complejos de titanoceno(III) promueven ciclaciones en cascada radicalarias a partir de aperturas homolíticas de epoxipoliprenos, en proporciones tanto estequiométricas como catalíticas de Cp_2TiCl_2 , generando normalmente ciclos de 6 miembros. Estos resultados concuerdan con la tendencia general de un radical heptenilo a dar lugar a una ciclación 6-*exo*, frente a una ciclación 7-*endo* ($K_{\text{exo}}/K_{\text{endo}} \approx 6$).¹⁷²

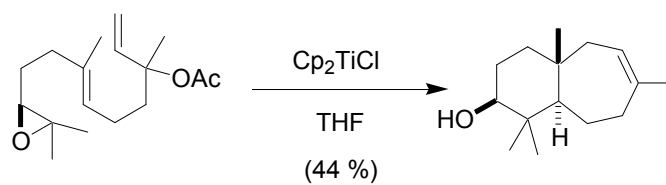
En nuestro laboratorio, sin embargo, se ha observado previamente que con ciertos sustratos los complejos de titanoceno(III) son capaces de promover ciclaciones 7-*endo*-trig con rendimientos moderados.^{18a}

¹⁷⁰ Li, C.-J.; Chen, D. L.; Lu, Y.-Q.; Haberman, J. K.; Mague, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4216.

¹⁷¹ Para una visión general ver: a) Byrne, L. A.; Gilheany, D. G. *Synlett*, **2004**, 933. b) Srikrishna, A. En: *Radicals in Organic Síntesis, Vol 2*; Eds. Renaud, P.; Sibi, M. P.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001, p. 151-187.

¹⁷² a) Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2217. b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: Weinheim, Germany, 1996; p. 77-82.

¹⁸ a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074.



Esquema 99.- Ciclación 6-*endo*/7-*endo* de acetato de epoxinerolidilo.

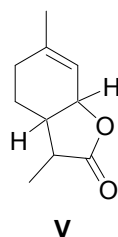
En bibliografía se puede encontrar otro ejemplo poco común de inversión de tendencia hacia ciclaciones de 7 miembros, donde el radical 6-heptenoilo se encuentra dioxigenado en posición 5.¹⁷³

¹⁷³ Crich, D.; Fortt, S. M. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6581.

6.- “WINE LACTONA” Y α -AMBRINOL: PRESENCIA EN LA NATURALEZA, PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS Y SÍNTESIS QUÍMICA.

6.1.- “WINE LACTONA” (X).

La mentanolactona natural conocida como “wine lactona” (X) es un monoterpeno que desprende un olor dulce, maderoso y con cierta fragancia a coco, presente principalmente en diferentes variedades de vino blanco.¹⁷⁴ También se puede encontrar en el zumo de uva,¹⁷⁵ en el zumo de naranja,¹⁷⁶ en el aceite de menta¹⁷⁷ o en arroz oscuro cocido.¹⁷⁸



En 1996, el profesor Guth llevó a cabo la síntesis de los 8 estereoisómeros de V a partir de 3-metil-ciclohex-2-en-1-ona con el fin de determinar la estereoquímica de la “wine lactona” natural.^{174a}

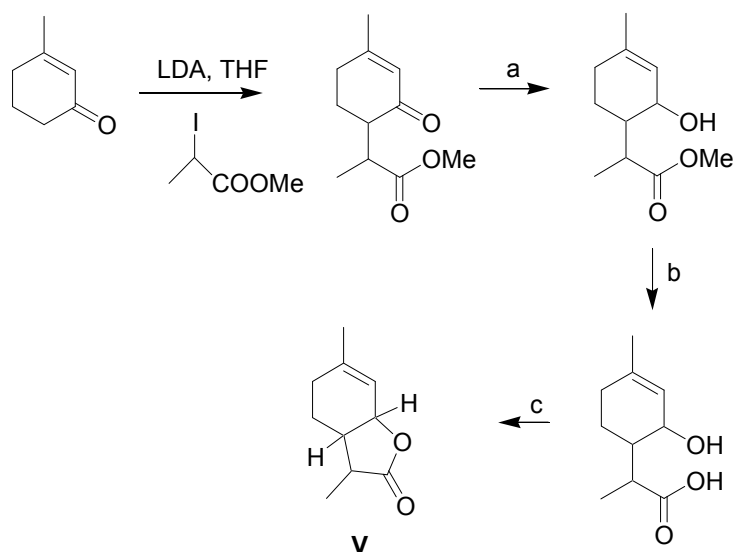
¹⁷⁴ a) Guth, H. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 1559. b) Guth, H. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 3022. c) Guth, H. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 3027.

¹⁷⁵ a) Buettner, A.; Schieberle, P. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 1358. b) Buettner, A.; Schieberle, P. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 5189.

¹⁷⁶ Hinterholzer, A.; Schieberle, P. *Flavour Fragrance J.* **1998**, 13, 49.

¹⁷⁷ Guntert, M.; Krammer, G.; Lambrecht, S.; Sommer, H.; Surburg, H.; Werkhoff, P. *ACS Symposium Series*, **2001**, 794, 119.

¹⁷⁸ Jezussek, M.; Juliano, B. O.; Schieberle, P. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 1101.

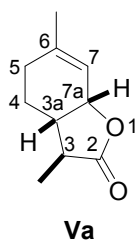


mezcla de estereoisómeros
3:3:1:1:3:3:1:1

a) NaBH₄, CaCl₂, *i*-prOH. (50 %) b) NaOH/MeOH, H₂O. c) DCC, C₆H₆ (50 %).

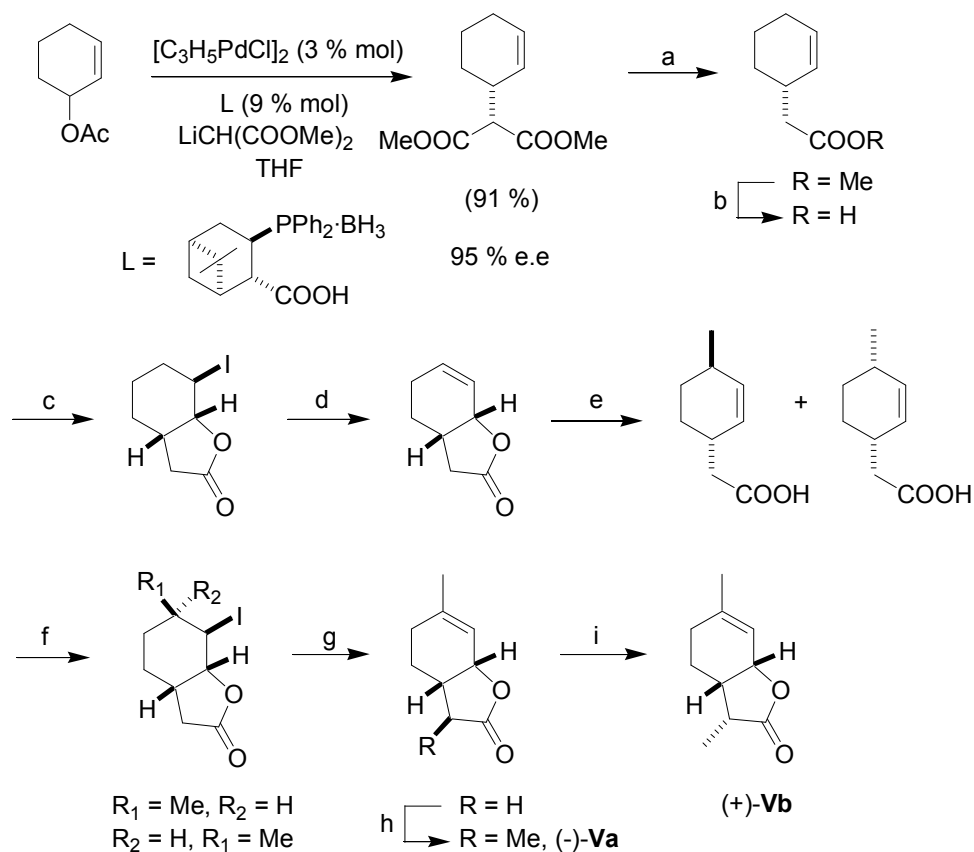
Esquema 100.- Síntesis de una mezcla de los 8 estereoisómeros posibles de “wine lactona”

El enantiómero *3S*, *3aS*, *7aR* (**Va**) coincidió con el producto natural aislado previamente.



Unos años más tarde, Bergner y Helmchen desarrollaron la primera síntesis enantioselectiva de (-)-wine lactona (**Va**) a partir de acetato de ciclohex-2-enol en 9 etapas, utilizando complejos de paladio en la etapa clave. Mediante isomerización del metilo se puede obtener también el epímero (+)-**Vb**.¹⁷⁹ (Al isómero **Va** se le denomina (-)-**4a**-wine lactona y al isómero **Vb** se le nombra (+)-**4b**-wine lactona).

¹⁷⁹ Bergner, E. J.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419.

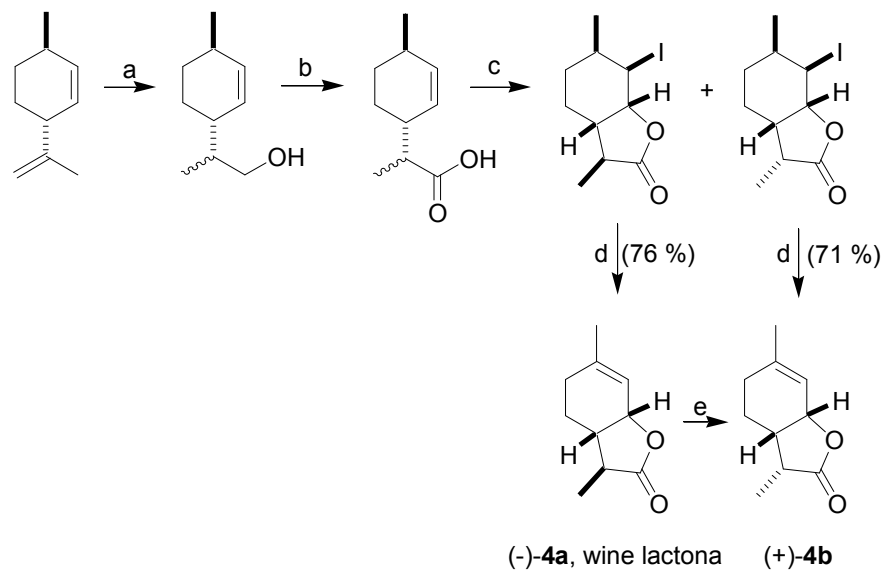


a) NaCl, H₂O, DMSO, 160 °C, (74 %); b) NaOH, 120 °C, (95 %); c) KI, I₂, NaHCO₃, H₂O, (82 %, > 99.9 % ee); d) DBU, THF, reflujo, (82-91 %); e) MeMgCl/CuBr-Me₂S, THF/Me₂S, - 20 °C a 0 °C, (87 %, mezcla de isómeros 92:8); f) KI, I₂, NaHCO₃, H₂O/THF, (95 %, *dr* = 92:8; después de recristalización: 60 %, *dr* > 99:1); g) DBU, THF, reflujo, (92 %); h) LDA, MeI, THF, - 78 °C, (79-90 %); i) LDA, THF, CH₂(COOtBu)₂, - 78 °C, (61-74 %).

Esquema 101.- Síntesis enantioselectiva de (-)-**4a**-wine lactona y (+)-**4b**-wine lactona llevada a cabo por Bergner y Helmchen.

Un año más tarde el grupo de Chavan desarrolló una síntesis más sencilla tanto de (-)-**4a**-wine lactona, como de (+)-**4b**-wine lactona a partir de (+)-isolimoneno empleando un método de iodolactonización basado en FeCl₃/NaI desarrollado por ellos mismos.¹⁸⁰

¹⁸⁰ Chavan, S. P.; Kharul, R. K.; Sharma, K. A.; Chavan, S. P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2985.



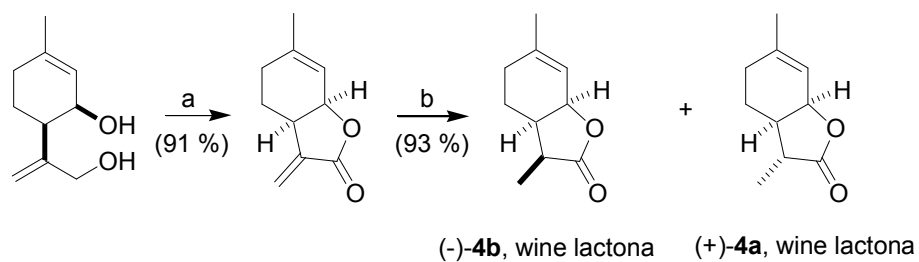
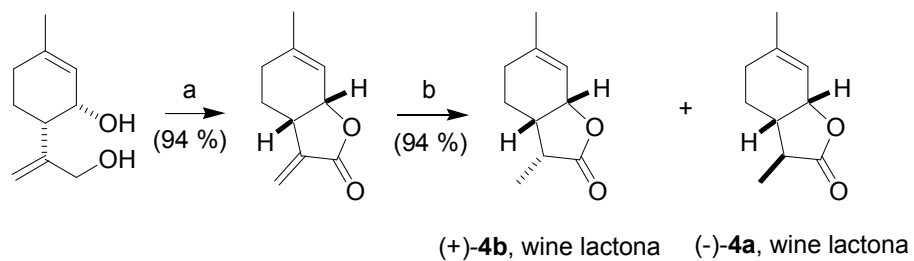
a) 1) 9-BBN, THF, 0 °C-25 °C, 15 h, 2) NaOH, H₂O₂, 0 °C-25 °C, 1 h, (76 %); b) reactivo de Jones, 0 °C-25 °C, 2h, (78 %), c) NaI/FeCl₃, CH₃CN, reflujo, 2.5 h, (59 %), d) DBU/THF, 25 °C, 5 h. e) Referencia 179.

Esquema 102.- Síntesis de Chavan de (-)-**4a**-wine lactona y (+)-**4b**-wine lactona.

Por último, Serra y Fuganti han desarrollado recientemente un método de síntesis de *p*-mentano-3,9-dioles enantioméricamente puros en 4 pasos para la mezcla racémica, seguidos de resolución con acetato de vinilo en *t*-BuOMe y lipasa PS como catalizador.¹⁸¹ Estos dioles quirales sirven de producto de partida para la síntesis general de diferentes *p*-mentano lactonas y éteres enantioméricamente activos, entre los que se encuentra “wine lactona”.¹⁸²

¹⁸¹ Serra, S.; Fuganti, C. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 2489.

¹⁸² Serra, S.; Fuganti, C. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 2100.

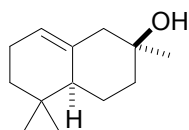


a) **BAIB**, CH₂Cl₂, TEMPO (cat); b) Mg, MeOH; proporciones **4b:4a** (7:1). Cuando la mezcla se trata con *t*BuOK/*t*BuOH seguida de HCl (3%) se invierten las proporciones a **4b:4a** (1:4).

Esquema 103.- Síntesis de Serra y Fuganti de (-)-**4a**-wine lactona y (+)-**4b**-wine lactona

6.2.- α -AMBRINOL (VI).

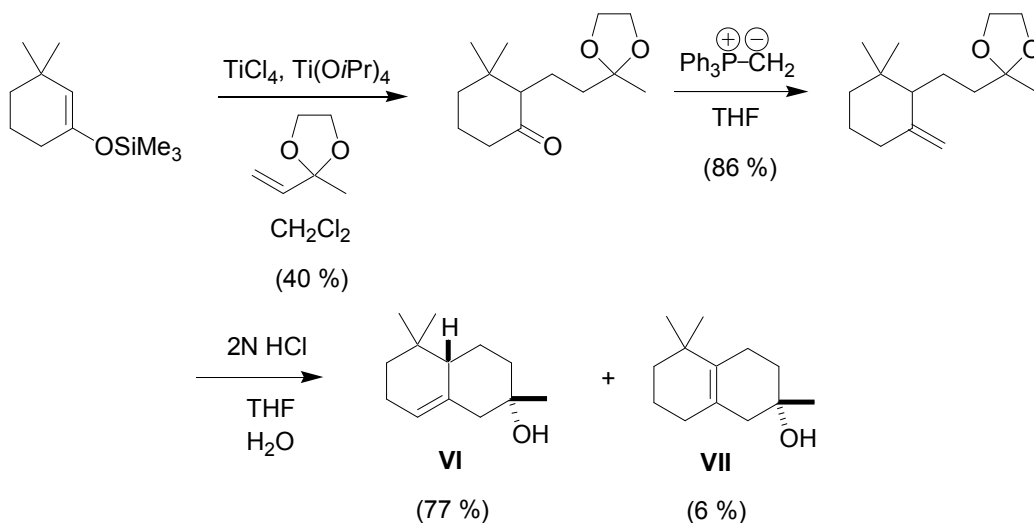
El biciclo α -ambrinol (VI) es uno de los componentes olorosos del ambar gris, sustancia procedente de secreciones intestinales de ballena muy cotizada por sus importantes aplicaciones en perfumería.¹⁸³



VI

α -Ambrinol (VI) también se encuentra presente en plantas; se ha descrito como componente del aceite de *labdanum*¹⁸⁴ y del aceite esencial de *Cistus salvifolius*.¹⁸⁵

Hasta la fecha sólo se han descrito dos síntesis totales de α -ambrinol. La primera de ellas en 1980 a partir de 3,3-dimetil-1-(trimetilsiloxi)ciclohexeno.¹⁸⁶



Esquema 104.- Síntesis de α -ambrinol (VI) y β -ambrinol (VII) de Takazawa *et al.*

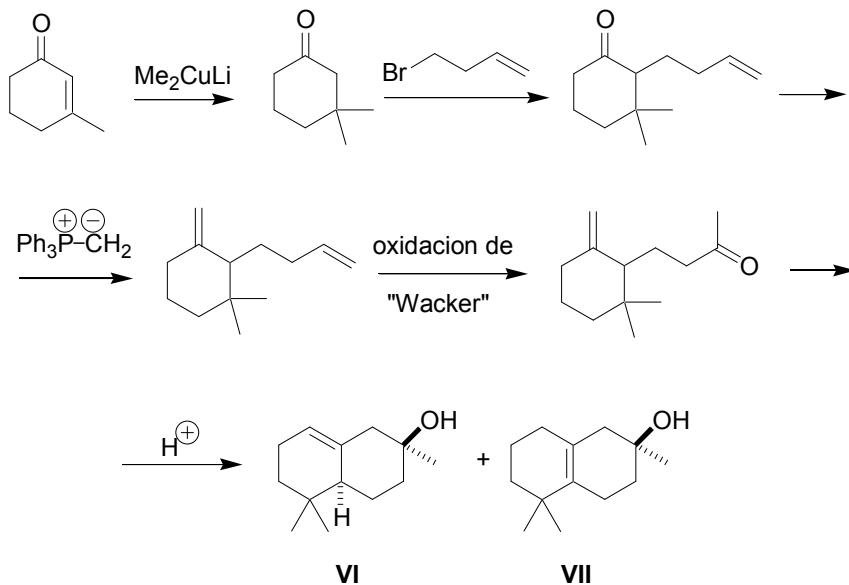
¹⁸³ a) Stoll, M.; Seidel, C. F.; Wilhalm, B.; Hinder, M. *Helv. Chim. Acta*, **1956**, *39*, 183. b) Armour, A. G.; Buchi, G.; Eschenmoser, A.; Storni, A. *Helv. Chim. Acta*, **1959**, *42*, 2233. c) Jegou, E.; Polonsky, J.; Lederer, E.; Schulte-Elte, K. H.; Egger, B.; Ohloff, G. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 529.

¹⁸⁴ a) Weyestahl, P.; Marschall, H.; Weirauch, M.; Thefeld, K.; Surburg, H. *Flavour Fragrance J.* **1998**, *13*, 295. b) Nakajima, M.; Hasegawa, Y. *Aromatopia*, **1999**, *32*, 34.

¹⁸⁵ Demetzos, C.; Angelopoulou, D.; Perdetzoglou, D. *Biochem. System. Ecol.* **2002**, *30*, 651.

¹⁸⁶ Takazawa, O.; Tamura, H.; Kogami, K.; Hayashi, K. *Chem. Lett.* **1980**, *10*, 1257.

La segunda de ellas la llevó a cabo Yamashita y colaboradores en 1989 utilizando 3-metil-2-ciclohexen-1-ona como producto de partida.¹⁸⁷



Esquema 105.- Síntesis de α -ambrinol (VI) y β -ambrinol (VII) de Yamashita *et al.*

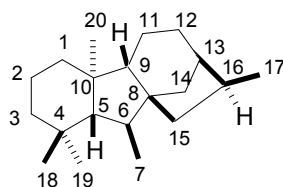
En ambas síntesis se obtiene como subproducto de reacción en el último paso β -ambrinol (VII).

¹⁸⁷ Yamashita, M.; Nishii, K.; Matsumiya, K.; Suemitsu, R. *Chem. Express*, **1989**, 4, 33. *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 56311a.

7.- ACTIVIDAD FISIOLÓGICA Y APLICACIONES DE LAS GIBERELINAS. EL ÁCIDO 7 β -HIDROXI-*ENT*-KAURENOICO COMO INTERMEDIO CLAVE EN LA BIOSÍNTESIS DE ESTAS FITOHORMONAS.

7.1.- ESTRUCTURA, ACTIVIDAD Y APLICACIONES DE LAS GIBERELINAS.

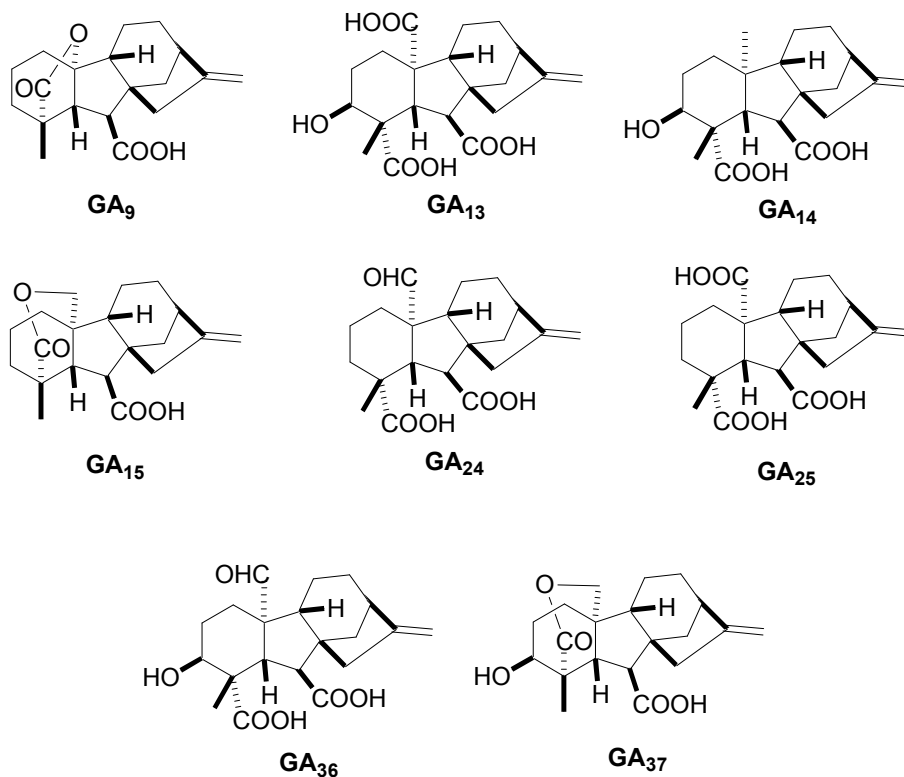
Las giberelinas son diterpenos tetracíclicos con esqueleto de *ent*-giberelano y generalmente se nombran abreviadamente como GAs con un subíndice que indica aproximadamente el orden de aislamiento y caracterización de las mismas. Se pueden clasificar en dos grupos atendiendo al número de átomos de carbono que constituyen el esqueleto principal: C₂₀-GAs si el esqueleto de diterpeno se encuentra completo o C₁₉-GAs si el esqueleto principal ha perdido el átomo de carbono C-20 quedando un anillo lactónico entre C-19 y C-10. La diferente funcionalización de este esqueleto de *ent*-giberelano da lugar a más de 115 giberelinas naturales descritas hasta la fecha.¹⁸⁸



ent-giberelano

¹⁸⁸ Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 165.

Además de encontrarse en las plantas como fitohormonas endógenas se han aislado algunas de ellas como metabolitos secundarios de algunos hongos y bacterias, donde no se conoce la función fisiológica de estos metabolitos. Se han encontrado giberelinas en hongos como *Phaeosphaeria sp* (GA₄, GA₉ y GA₂₄),¹⁹⁸ *Neurospora crassa* (GA₃),¹⁹⁹ *Sphaceloma bidentis* (GA₄, GA₉, GA₁₃, GA₁₄, GA₁₅, GA₂₄, GA₂₅, GA₃₆ y GA₃₇), *Sphaceloma menthae* (GA₄, GA₉, GA₁₃, GA₁₄, GA₁₅ y GA₂₄), *Sphaceloma rhois* (GA₄, GA₉, GA₁₃, GA₁₄, GA₁₅ y GA₂₄), *Sphaceloma perseae* (GA₄, GA₁₃, GA₁₄ y GA₂₄),²⁰⁰ y *Sporisorium reilianum* (GA₁ y GA₃).²⁰¹ Y en bacterias como *Acetobacter diazotrophicus*, *Herbospirillum seropedicae*,²⁰² *Azospirillum brasilensis*,²⁰³ *Azospirillum lipoferum* (GA₁ y GA₃)²⁰⁴ y *Rhizobium phaseoli* (GA₁ y GA₄).²⁰⁵



¹⁹⁸ Sassa, T.; Kawaide, H.; Takarada, T. *Bioschi. Biotech. Biochem.* **1994**, *58*, 438.

¹⁹⁹ Kawanabe, Y.; Yamane, H.; Takahashi, N.; Nakamura, T. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 2447.

²⁰⁰ Rademacher, W.; Graebe, J. E. *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 4155.

²⁰¹ Matheussen, A. M.; Morgan, P. W.; Frederiksen. *Plant Physiol.* **1991**, *96*, 537.

²⁰² Bastian, F.; Cohen, A.; Piccoli, P.; Luna, V.; Baraldi, R.; Bottini, R. *Plant Growth Regul.*, **1998**, *24*, 7.

²⁰³ Janzen, R. A.; Rood, S. B.; Dormaar, J. F.; McGill, W. B. *Soil Biol. Biochem.* **1992**, *24*, 1061.

²⁰⁴ Bottini, R.; Fulchieri, M.; Pearce, P.; Pharis, R. P. *Plant Physiol.* **1989**, *90*, 45.

²⁰⁵ Atzhorn, R.; Crozier, A.; Wheeler, C. T. Sandberg, G. *Planta*, **1988**, *175*, 532.

Las giberelinas se han aplicado exógenamente en agricultura intensiva, produciendo resultados espectaculares multiplicando el efecto de las hormonas endógenas.²⁰⁶ La principal ventaja de las giberelinas en estas aplicaciones es que son hormonas naturales, y como veremos a continuación se pueden obtener en cantidades relativamente grandes. Las giberelinas también se han empleado en procesos industriales como en la fabricación de cerveza. La adición de giberelinas aumenta hasta 3 veces la velocidad del proceso de malteado de la cebada, que es la etapa limitante de toda la cadena de producción.¹⁹⁰

Fusarium fujikuroi es el único organismo conocido capaz de producir estas fitohormonas en cantidades escalables a una explotación industrial.¹⁹⁰ *F. fujikuroi* es un hongo filamentoso, estado perfecto de *Fusarium moniliforme*, que fue denominado *Gibberella fujikuroi* hasta que se llevó a cabo su reclasificación por el grupo del profesor O'Donnel.²⁰⁷ *F. fujikori* produce giberelinas como metabolitos secundarios, desconociéndose su función biológica en el organismo. Pero debido a su capacidad para producir grandes cantidades de estas fitohormonas, se han desarrollado numerosas metodologías para la producción a gran escala mediante fermentaciones de dicho organismo. En bibliografía podemos encontrar descrita la producción de GA₃²⁰⁸ por más de 30 estirpes de *Fusarium fujikuroi* (denominado casi siempre como *Gibberella fujikuroi*),²⁰⁹ y varios métodos de producción tanto de GA₃²¹⁰ (80 % del total de giberelinas comercializadas) como de una mezcla de GA₄/GA₇²¹¹ mediante fermentaciones de dicho organismo han sido patentados.

²⁰⁶ Martín, G. C. *Comercial uses of gibberellins*. En: *The Biochemistry and Physiology of Gibberellins.*; Ed. Crozier, A.; Praeger, New York, 1983; p. 395-444.

²⁰⁷ O'Donell, K.; Cigelnik, E.; Nirenberg, H. I. *Mycologia*, **1998**, *90*, 465.

²⁰⁸ GA₃ es el metabolito final en la ruta biogénica de giberelinas en *F. fujikuroi*.

²⁰⁹ Voigt, K.; Scheleier, S.; Brückner, B. *Curr. Genet.* **1995**, *27*, 528.

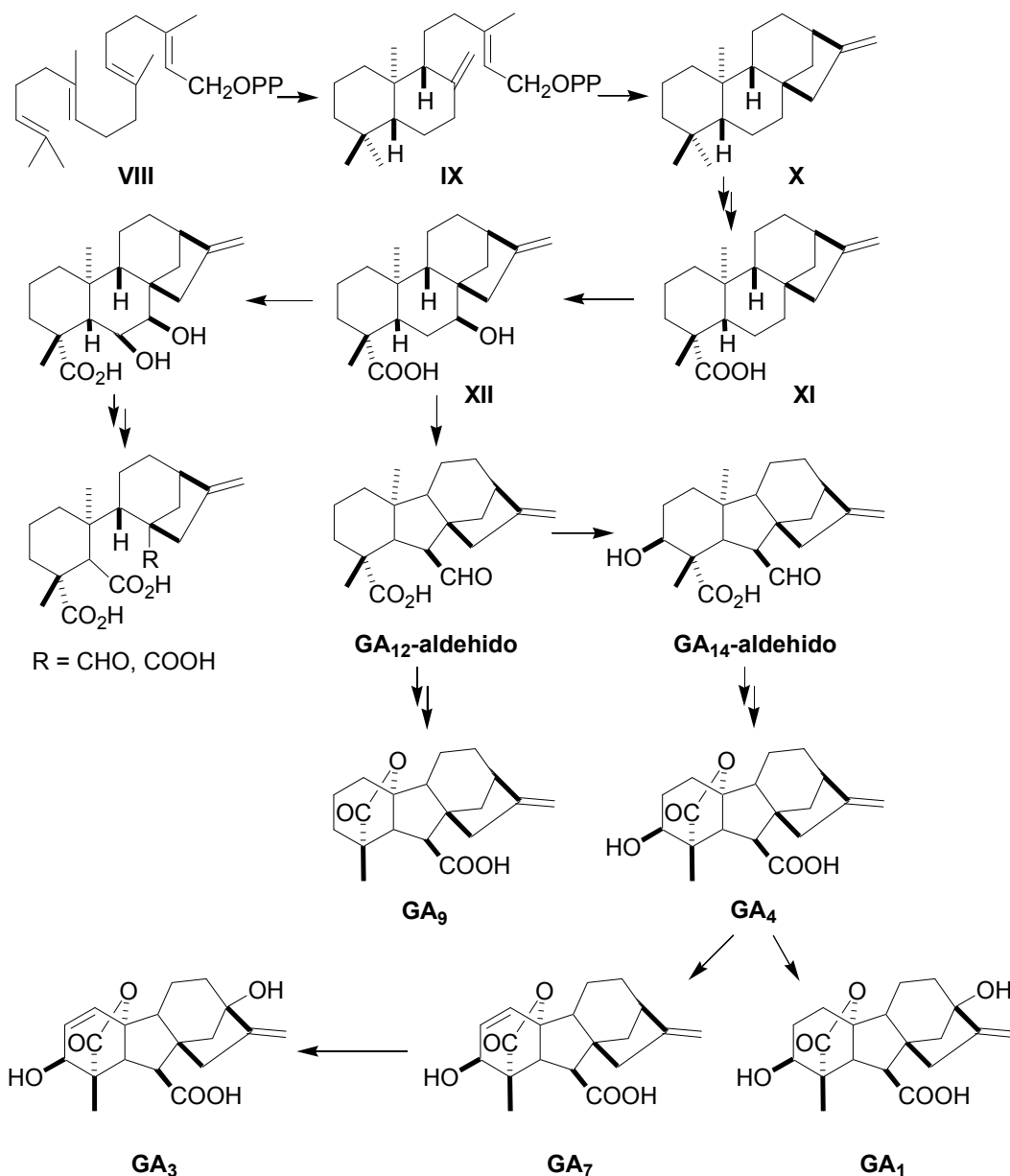
²¹⁰ a) Birch, A. J.; Grove, J. F.; Nixon, I. S. **1960**, *Gibberelic acid*. GB 844, 341. Chem. Abstr. 55:2999d.

b) Redemann, C. T. **1959**, *Gibberellins*. US 2,918,413. Chem. Abstr. 54:23180d.

²¹¹ a) Jinhu, L.; Fanggui, Y. **1999**. *Gibberella fujikuroi* strain used for industrial fermentation production of gibberellin A₄ and A₇. CN 1222575. Chem. Abstr. 133:42247. b) Lee, M. D.; Gallazzo, J. L. **2001**. *Production of high titers of gibberellins GA₄ and GA₇ by Gibberella fujikuroi strain LTB-1027*. US 6287800. Chem. Abstr. 135:241033.

7.2.- RUTA BIOGENÉTICA DE GIBERELINAS EN *FUSARIUM FUJIKUROI*.

La ruta biogénica de giberelinas en *F. Fujikuroi* ha sido motivo de intensa investigación científica debido a su interés industrial,²¹² proponiéndose el esquema biosintético que se resume a continuación:



Esquema 106.- Ruta biogénica de giberelinas en *Fusarium fujikuroi*.²¹³

²¹² Para un excelente review ver referencia 193. Para estudios más recientes ver: Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cabrera, E.; Reyes, F.; Álvarez, M. *Phytochemistry*, 1999, 50, 1133.

El profesor Cerdá-Olmedo ha desarrollado una colección de estirpes mutantes de *F. Fujikuroi* a lo largo de los últimos 10 años.²¹⁴ Que han servido para el estudio y confirmación de varias de las etapas importantes de la ruta biogénica de giberelinas en el organismo, entre las que destacamos las siguientes:^{214, 215}

- SG121 y SG139 que presentan un bloqueo en la ciclación de pirofosfato de geranilgeranilo (**VIII**) a *ent*-kaureno (**X**).
- SG138 que posee varios bloqueos en la ruta biosintética: Oxidación de *ent*-kaureno (**X**) a ácido *ent*-kaurenoico (**XI**), hidroxilación en C-3 y pérdida de C-20 para pasar de C20 a C19-giberelinas.
- SG128 y SG129 que presentan inhibida la hidroxilación en C-7 del ácido *ent*-kaurenoico (**XI**).
- SG123 que presenta inhibición en la hidroxilación en C-13.

Como se puede observar en el esquema anterior, GA₁ es uno de los metabolitos finales de la ruta biosintética de giberelinas en *F. fujikuroi*. A pesar de ello, hasta la fecha no se ha descrito en bibliografía ningún método biológico o sintético de producción de GA₁ útil a nivel industrial.

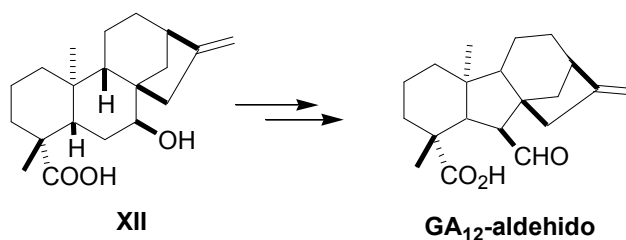
7.3.- ÁCIDO 7β-HIDROXI-ENT-KAURENOICO (XII), INTERMEDIO EN LA RUTA BIOSINTÉTICA DE GIBERELINAS.

Dentro de la ruta biogénica de giberelinas en *F. fujikuroi* existen algunas etapas claves cuyo mecanismo no está confirmado. Una de estas etapas es la contracción del anillo B que da lugar al esqueleto de *ent*-giberelano a partir del esqueleto de *ent*-kaurano.

²¹³ **VIII**: pirofosfato de geranilgeranilo. **IX**: pirofosfato de copalilo.

²¹⁴ Fernández-Martín, R.; Reyes, F.; Doménech, D. E.; Cabrera, E.; Bramley, P. M.; Barrero, A. F.; Ávalos, J.; Cerdá-Olmedo, E. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14970.

²¹⁵ a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cerdá-Olmedo, E.; Ávalos, J.; Justicia, J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 222. b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Herrador, M. M.; Cabrera, E.; Sánchez, J. F.; Quílez, J. F.; Rojas, F. J.; Reyes, J. F. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 141. c) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cabrera, E.; Herrador, M. M.; Rojas, F. J.; Reyes, J. F.; Godoy, F. *Nat. Prod. Lett.* **1992**, *1*, 155.



Esquema 107.- Contracción de anillo para pasar de esqueleto de *ent*-kaurano a esqueleto de *ent*-giberelano.

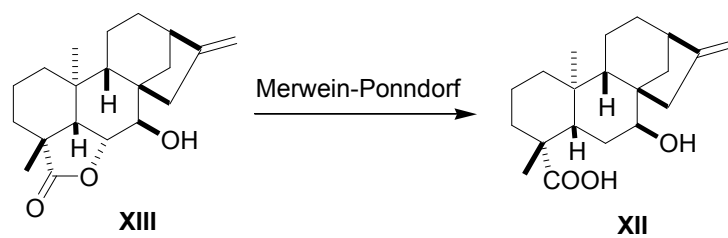
Concretamente, se considera que el ácido 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoico (**XII**) es el precursor de la primera giberelina en la ruta biosintética, GA₁₂-aldehído.¹⁹³ De hecho se han llevado a cabo incubaciones de **XII** con diferentes hongos y plantas, comprobando que este metabolito se incorpora en la ruta hacia giberelinas.²¹⁶ Sin embargo no se conoce el mecanismo por el que transcurre la contracción del anillo B. MacMillan ha propuesto un mecanismo de tipo radicalario,¹⁹³ pero a falta de evidencias experimentales la cuestión permanece abierta.

Hasta la fecha, no se ha descrito en bibliografía ninguna síntesis total de ácido 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoico (**XII**). Como se ha visto anteriormente, se aísla de diferentes hongos, pero también se encuentra y se aísla de distintas plantas como *Solidago missouriensis*, *S. rigida* o *Xylopiya aethiopica*.²¹⁷ Hanson y White llevaron a cabo una semisíntesis de **XII** mediante reducción de kaurenolidas aisladas de fermentaciones de *F. fujikuroi*.²¹⁸

²¹⁶ a) Hanson, J. R.; Hawker, J.; White, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 15, 1892. b) Graebe, J. E.; Edén, P.; MacMillan, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 5, 161. c) Bearder, J. R.; MacMillan, J.; Phinney, Bernard, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 8, 721. d) Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Sefton, M. A.; Sheppard, P. N. *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2451. e) Lew, F. T.; West, C. A. *Phytochemistry*, **1971**, 10, 2065.

²¹⁷ a) Hasan, C. M.; Healey, T. M.; Waterman, P. G. *Phytochemistry*, **1982**, 21, 1365. b) Le Quesne, P. W.; Honkan, V.; Onan, K. D.; Morrow, P. A.; Tonkyn, D. *Phytochemistry*, **1985**, 24, 1785.

²¹⁸ Hanson, J. R.; White, A. F. *Tetrahedron*, **1969**, 25, 2743.

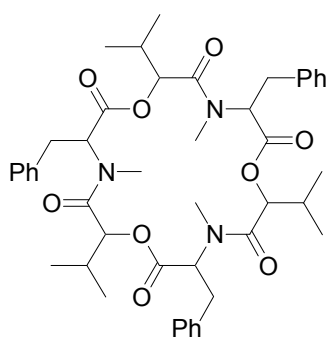


Esquema 108.- Síntesis de ácido 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoico (**XII**) a partir de 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenolida (**XIII**).

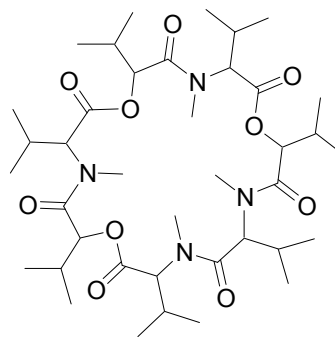
8.- *BEAUVERIA BASSIANA*: METABOLITOS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

Beauveria bassiana es un hongo entomopatógeno que parasita insectos hasta matarlos.²¹⁹

Se han aislado, caracterizado y evaluado la actividad biológica de varios metabolitos de cultivos de *B. bassiana*,²²⁰ como los ciclodepsipéptidos bassianolida (XIV),²²¹ beauvericin (XV),²²² beauverilidas (XVI),²²³ y otros metabolitos como tenellin (XVII),²²⁴ bassianin (XVIII),²²⁵ bassiatin (XIX),²²⁶ piridovericina (XX) y piridomacrolidina (XXI).²²⁷ Todas estas moléculas han presentado en mayor o menor media actividad insecticida.



XIV



XV

²¹⁹ Nikoh, N.; Fukatsu, T. *Mol. Biol. Evol.* **2000**, *17*, 629.

²²⁰ Ver review: Kikuchi, N.; Takahashi, N.; Oshima, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 367.

²²¹ Hamill, R. L.; Higgins, C. E.; Boaz, H. E.; Gorman, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4255.

²²² Suzuki, A.; Kanaoka, M.; Isogai, A.; Murakoshi, S.; Ichinoe, M.; Tamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2167.

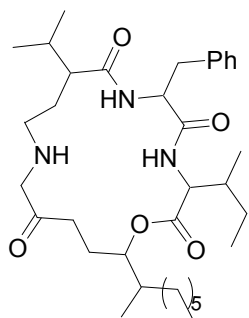
²²³ a) Mochizuki, K.; Ohmori, K.; Tamura, H.; Shizuri, Y.; Nishiyama, S.; Miyoshi, E.; Yamamura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3041. b) Namatame, I.; Tomoda, H.; Si, S.; Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1999**, *5*, 1. c) Namatame, I.; Tomoda, H.; Tabata, N.; Si, S.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 7.

²²⁴ El Basyouni, S. H.; Brewer, D.; Vining, L. C. *Can. J. Bot.* **1968**, *46*, 441.

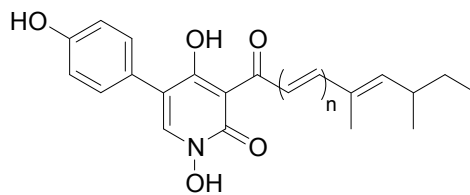
²²⁵ a) McInnes, A. G.; Smith, D. G.; Wat, C.-K.; Vining, L. C.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, *8*, 281. b) McInnes, A. G.; Smith, D. G.; Walter, J. A.; Vining, L. C.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, *8*, 282.

²²⁶ Kagamizono, T.; Nishino, E.; Matsumoto, K.; Kawashima, A.; Kishimoto, M.; Sakai, N.; He, B.-M.; Chen, Z.-W.; Adachi, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1407.

²²⁷ Takahashi, S.; Uchida, K.; Kakinuma, N.; Hashimoto, R.; Yanagisawa, T.; Nakagawa, A. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1051.

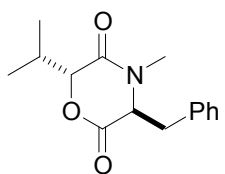


XVI

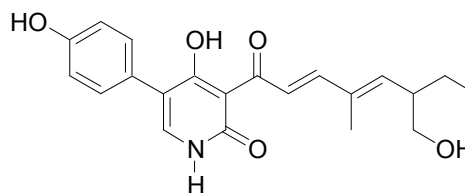


XVII n = 1

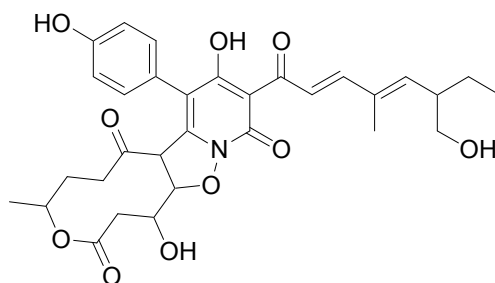
XVIII n = 2



XIX



XX



XXI

La mayoría de estas moléculas se encuentran en el micelio del hongo, no habiéndose hecho estudios exhaustivos de los metabolitos excretados al caldo de cultivo cuando el hongo se incubaba en medio líquido.

Además de la actividad insecticida, *Beauveria bassiana* se ha empleado frecuentemente como un biocatalizador muy versátil. En bibliografía podemos encontrar más de 100 referencias en las que este hongo ha biotransformado más de 300 sustratos,²²⁸ incluyendo reacciones de hidroxilación,²²⁹ tanto de sustratos saturados

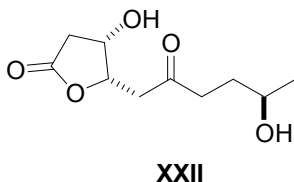
²²⁸ Ver review: Grogan, G. J.; Holland, H. L. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2000**, *9*, 1.

A continuación referencias seleccionadas:

²²⁹ a) Hollan, H. L.; Morris, T. A.; Nava, P. J.; Zabic, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7441. b) De Raadt, A.; Fetz, B.; Griengl, H.; Klingler, M. F.; Kopper, I.; Krenn, B.; Munzer, D. F.; Ott, R. G.; Plachota, P.; Weber, H. J.; Braunegg, G.; Mosler, W.; Saf, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *23*, 3835. c) Haufe, G.; Wölker, D.; Fröhlich, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3022.

como aromáticos, de reducción²³⁰ y oxidación²³¹ de alquenos y cetonas,²³² oxidaciones Baeyer-Villiger,²³³ hidrólisis de epóxidos²³⁴ y ésteres,²³⁵ y reducciones de peróxidos a alcoholes.²³⁶

Curiosamente, como veremos en un apartado posterior de la sección *Resultados y Discusión* (pp. X), no existen referencias previas sobre metabolitos de *Beauveria bassiana* con estructura química relacionada con bassianolona (XXII) y otros productos encontrados durante la presente Tesis Doctoral como cephalosporolida E (XXIII) y cephalosporolida F (XXIV). Cabe mencionar, sin embargo que Hanson y colaboradores encontraron dichos metabolitos en fermentaciones industriales de otro hongo, *Cephalosporium aphidicola*.²³⁷ Los autores propusieron que ambas cephalosporolidas podrían ser artefactos formados en el tratamiento y cromatografía de los extractos del cultivo, a partir de la hidrólisis, relactonización y formación de acetal de cephalosporolida C (XXV), como se observa en el esquema 109. Sin embargo, cuando intentaron reproducir dicho proceso en el laboratorio no tuvieron éxito.



²³⁰ Kergomard, A.; Renard, M. F.; Veschambre, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 792.

²³¹ Jonson, R. A.; Herr, M. E.; Murria, H. C.; Chidester, C. G.; Han, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7209.

²³² Aina, G.; Nasini, G.; Vajna de Pava, O. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2001**, *11*, 367.

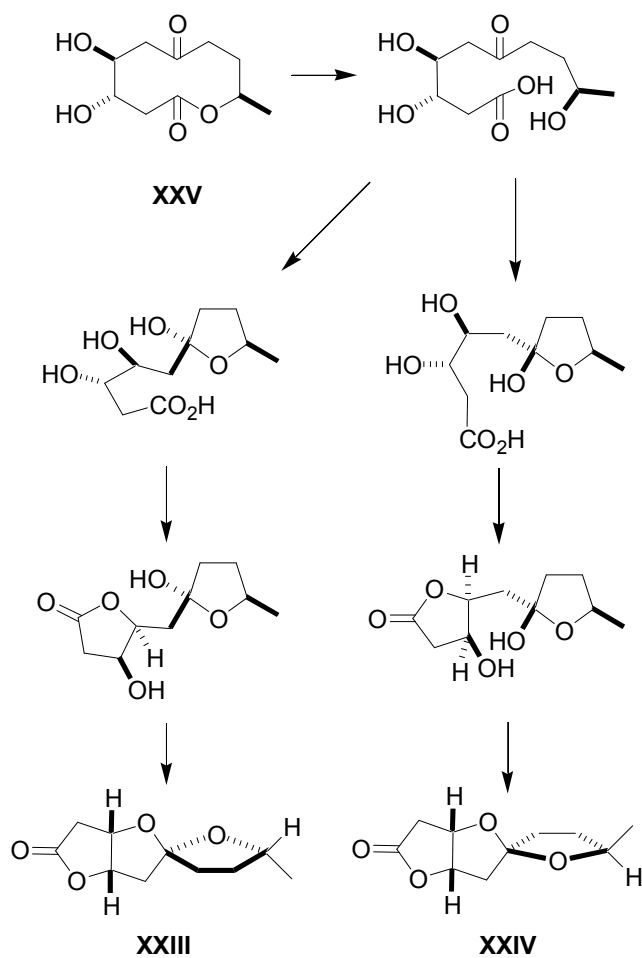
²³³ Donzelli, F.; Fuganti, C.; Mendoza, M.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Servi, S.; Zucchi, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 3129.

²³⁴ Pedragosa-Moreau, S.; Archelas, A.; Furstoss, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5533.

²³⁵ Ropenga, J. S.; Yax, P.; Lenfant, M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1989**, *31*, 176.

²³⁶ Hu, Y.; Ziffer, H.; Li, G.; Yeh, H. *J. C. Bio-org. Chem.* **1992**, *20*, 148.

²³⁷ Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Ratcliffe, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1985**, 843.

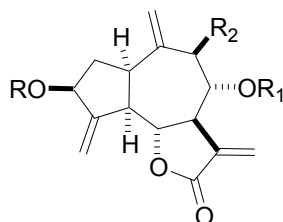


Esquema 109.- Formación de cephalosporolida E (XXIII) y F (XXIV) a partir de cephalosporolida C (XXV) propuesta por Hanson y colaboradores.

9.- ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE LACTONAS SESQUITERPÉNICAS.

Durante los últimos años ha ido tomando importancia la necesidad clínica de desarrollar fármacos antifúngicos debido a las infecciones cada vez más frecuentes en hospitales, debidas paradójicamente a los avances médicos y al desarrollo de potentes antibióticos que extinguen las bacterias (principales enemigas de los hongos). Dichas infecciones fúngicas afectan especialmente a aquellos pacientes cuyo sistema inmunológico se encuentra suprimido (trasplantes, enfermos de SIDA, ...).²³⁸

Entre el amplio abanico de sustancias que pueden presentar una cierta actividad antifúngica, en los últimos años han aparecido en bibliografía unos pocos ejemplos de estudios acerca de lactonas sesquiterpénicas. En 1999 Vajs *et al.* encontraron que lactonas con esqueleto de guaianolida (XXVI) aisladas de *Centáurea nicolai*, inhibían el crecimiento de hongos como *Aspergillus niger*, *A. ochraceus*, *Penicillium ochrochloron*, *Cladosporium cladosporoides*, *Fusarium tricinctum* y *Phomopsis helianthi*.²³⁹

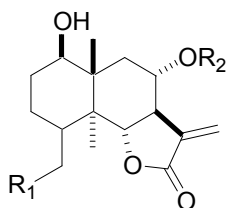


XXVI

²³⁸ a) Odds, F. C.; Brown, J. P. Gow, N. A. R. *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272. b) Georgopapadakou, N. H.; Walsh, T. J. *Science*, **1994**, *264*, 371.

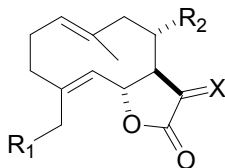
²³⁹ Vajs, V.; Todorovic, N.; Ristic, M.; Tesevic, V.; Todorovic, B.; Janackovic, P.; Marin, P.; Milosavljevic, S. *Phytochemistry*, **1999**, *52*, 383.

Por otro lado, Skaltsa y colaboradores aislaron lactonas con esqueleto de eudesmanolida (**XXVII**) de *Centaurea thessala* y *C. attica* y evaluaron su actividad frente a hongos del género *Aspergillus*, *Penicillium*, *Trichodema*, *Cladosporium* y *Alternaria*, encontrando también una importante inhibición del crecimiento de dichos hongos.²⁴⁰



XXVII

Casi al mismo tiempo, en nuestro laboratorio también se testaron otras lactonas con esqueleto de costunolida (**XXVIII**) también aisladas de plantas del género *Centaurea*, frente a *Cunninghamella echinulata*, presentando algunas de ellas una interesante actividad antifúngica.²⁴¹



XXVIII

Hay que resaltar que en todos estos trabajos se observó que la actividad de cada molécula estudiada descendía conforme más grupos polares soportaba. Por tanto en todos los casos se propone que la actividad antifúngica de las lactonas sesquiterpénicas testadas es inversamente proporcional a la polaridad de las mismas.

²⁴⁰ Skaltsa, H.; Lazari, D.; Panagouleas, C.; Georgiadou, E.; García, B.; Sokovic, M. *Phytochemistry*, **2000**, *55*, 903.

²⁴¹ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M.; Raslan, D. S.; Saúde, D. A.; Akssira, M. *Fitoterapia*, **2000**, *71*, 60.

A lo largo de los últimos años en nuestro laboratorio, se ha adquirido experiencia en el manejo, cultivo y estudio de composición de esteroides del hongo filamentoso *Phycomyces blakeleeanus*.²⁴² Aprovechando esa experiencia nos proponemos estudiar la actividad antifúngica frente a dicho organismo de una serie de lactonas sesquiterpénicas con esqueleto de eudesmanolida (**XXVII**) sintetizadas en nuestro equipo de investigación.^{25,243}

²⁴² a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Poyatos, J. A.; Jiménez, D.; Oliver, E. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1491. b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Robinson, J.; Burke, P. V.; Jiménez, D.; Oliver, E. *Steroids* **2002**, *67*, 403.

²⁵ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935.

²⁴³ Rosales, A. **2004**. *Nuevas reacciones promovidas por titanoceno en química de radicales libres. Síntesis de terpenoides bioactivos a partir de germacrolidas accesibles*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**A.- NUEVAS REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C
PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).**

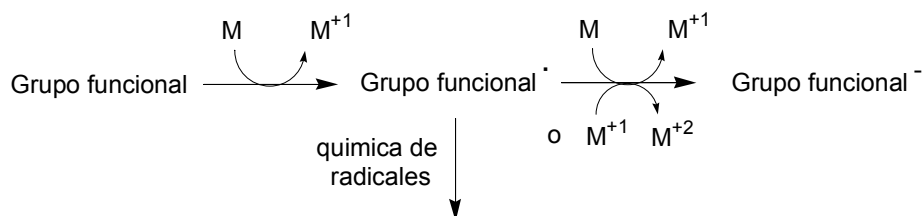
La formación de enlaces C-C constituye uno de los objetivos fundamentales en síntesis orgánica. La mayoría de métodos conocidos para alcanzar este objetivo están basados en la química de carbaniones y carbocationes.²⁴⁴ Sin embargo, durante las últimas décadas, la química de los radicales libres ha despertado un interés renovado y numerosos autores han centrado sus esfuerzos en el estudio de su formación, su reactividad, su selectividad y estereoquímica, obteniendo resultados que los han convertido en una herramienta imprescindible en la síntesis orgánica actual.⁵ Los radicales libres también se encuentran relacionados con procesos biológicos como por ejemplo los radicales implicados en los procesos de oxidación y el consiguiente envejecimiento de las células en los seres vivos.²⁴⁵

²⁴⁴ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Vol A and B.*; Plenum Press, New York, 1990.

¹ a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon Press, Oxford, 1986. b) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*; Wiley, New York, 1995.

²⁴⁵ Metzler, D. E. *Biochemistry, The Chemical Reactions of Living Cells*; Academic Press, London, 2001; Cap. 15 y 16.

Se conocen diversos reactivos capaces de llevar a cabo procesos radicalarios. La mayoría de los metales de transición, por ejemplo, pueden llevar a cabo reducciones monoeléctricas generando especies radicalarias que evolucionan de diferente manera dependiendo de las condiciones experimentales.



Esquema 110.- Generación de radicales libres mediante reducción monoeléctrica.

Dentro de este contexto, los complejos de titanoceno(III) se han convertido en los últimos años en reactivos muy útiles para la formación de enlaces C-C mediante química de radicales. Como se ha descrito en la introducción de la presente Tesis Doctoral, Rajanbabu y Nugent⁸ fueron pioneros en la utilización de los complejos de titanoceno(III) en síntesis orgánica, destacando sus trabajos sobre apertura homolítica de epóxidos. Tras dicha apertura, el radical formado puede dar lugar a diferentes productos como, por ejemplo, el correspondiente alcohol o la olefina. Dicho radical también se puede adicionar intermolecularmente a compuestos carbonílicos α,β -insaturados o bien intramolecularmente a olefinas o alquinos generando los correspondientes compuestos cíclicos. Posteriormente el grupo del profesor Gansäuer^{12b,1516,17,18,19,20,29,34} ha estudiado en profundidad la química de los complejos

⁸ a) Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561. b) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525. c) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A., Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408. d) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.

^{12b} Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Geich-Gimbel, D. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983.

¹⁵ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849.

¹⁶ Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Fielenbach, D. *Synthesis*, **2004**, 2567.

¹⁷ Gansäuer, A.; Rinker, B.; Barchuk, A.; Nieger, M. *Organometallics*, **2004**, *23*, 1168.

¹⁸ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett*, **2000**, 1357. b) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis*, **2001**, 2500.

¹⁹ Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206.

²⁰ a) Gansäuer, A.; Rinker, B.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687. b) Gansäuer, A.; Rinker, B.; Ndene-Schiffer, N.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337.

²⁹ a) Gansäuer, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 457. b) Gansäuer, A.; Moschioni, M.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923.

de titanoceno(III), destacando el desarrollo de procesos catalíticos tanto para la apertura de epóxidos como para acoplamientos pinacolínicos de compuestos carbonílicos. La posibilidad de trabajar con cantidades subestequiométricas de titanoceno(III) presenta ventajas frente a otros complejos metálicos radicalarios que hasta el momento se necesitan en cantidades estequiométricas o en exceso. Otra ventaja que presentan los complejos radicalarios de titanoceno(III) frente a otros metales como Sm(II) es la posibilidad de introducir sustituyentes quirales en la esfera de coordinación del metal de manera que se pueden desarrollar procesos de catálisis enantioselectiva, (algunos ejemplos se muestran en el primer capítulo de la presente Tesis Doctoral)

En nuestro laboratorio, hemos venido siguiendo la línea abierta por Rajanbabu y Nugent y el grupo del prof. Gansäuer. En trabajos previos a esta Tesis se ha llevado a cabo el estudio del efecto de agua y otros disolventes en los procesos promovidos por titanoceno(III), comprobando que el agua es un excelente donador de protones en este tipo de reacciones.¹³ También se han desarrollado procesos de ciclación radicalaria en cascada promovidos y/o catalizados por titanoceno(III), y esta estrategia se ha aplicado a la síntesis de diferentes productos naturales.¹⁴

En este sentido los objetivos fundamentales de la presente Tesis Doctoral se orientan a continuar y ampliar el estudio de las aplicaciones sintéticas de los complejos de titanoceno(III), especialmente en reacciones de formación de enlaces C-C, como son las reacciones de alilación, propargilación y bencilación tipo Barbier, las adiciones de Michael de aldehídos α,β -insaturados y los acoplamientos pinacolínicos de aldehídos y cetonas aromáticas en medio acuoso. Asimismo nos hemos planteado el estudio de ciclaciones radicalarias en cascada hacia carbociclos de 6 o 7 eslabones y el estudio del comportamiento químico de epóxidos de colesterilo en presencia de titanoceno(III).

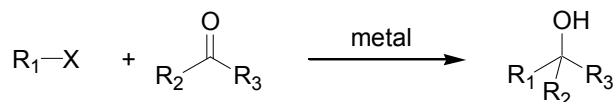
³⁴ a) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070. b) Gansäuer, A. Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673.

¹³ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566.

¹⁴ a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074. b) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778.

1.- REACCIONES TIPO BARBIER PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE TITANOCENO(III). ALILACIONES, CROFILACIONES, PRENILACIONES, PROPARGILACIONES Y BENCILACIONES DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS.

La venerable reacción de Barbier conocida desde el siglo XIX,²⁴⁶ consiste en la adición de haluros de alquilo a compuestos carbonílicos promovida por Mg, aunque desde esa fecha se ha encontrado que otros elementos, especialmente metales de transición, también son capaces de promover dicha reacción.³⁷



Esquema 16.- Reacción de Barbier.

²⁴⁶ Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, 128, 110.

³⁷ March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*; John Wiley & Sons, Inc. New York, 1992; p. 921.

Desde un punto de vista práctico las reacciones en fase heterogénea no son siempre deseables a causa de algunas desventajas como la dependencia de la reacción del grado de activación del metal, de su solubilidad y de la eficacia de la agitación. Por otro lado, las versiones enantioselectivas de este tipo de procesos se presumen complicadas. En cambio, en los procesos en fase homogénea las condiciones experimentales son más sencillas de controlar y admiten ligandos quirales en el catalizador organometálico que facilitan la síntesis asimétrica..

Por otro lado, los complejos de alil-titanio se han mostrado reactivos frente a compuestos carbonílicos como se ha visto en la introducción de la presente T. Doctoral, permitiendo incluso síntesis enantioselectivas utilizando por ejemplo los complejos quirales de Hafner y Duthaler.⁴⁶ Sin embargo, en todos los casos se necesitan cantidades estequiométricas o notables excesos de reactivo quiral con los inconvenientes derivados de la preparación de grandes cantidades de dichos complejos.

En este contexto nos planteamos el desarrollo de nuevos procesos tipo Barbier de alilación, crotilación, prenilación, propargilación y bencilación de compuestos carbonílicos catalizados por complejos de titanoceno(III). Estos procesos serían ventajosos frente a las reacciones promovidas por samario⁶⁸ o cromo,⁷⁸ no sólo desde el punto de vista económico, sino también por su inocuidad para la salud y el medio ambiente. Además, la posibilidad de utilizar complejos de titanio con ligandos homoquirales abriría una entrada hacia versiones enantioselectivas.

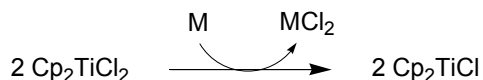
⁴⁶ Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321.

⁶⁸ Para una visión general, ver review: Kagan, H. B. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10351.

⁷⁸ Kamijo, S.; Yamamoto, Y. En: *Multimetallic Catalysts in Organic Síntesis*; Eds: Shibasaki, M.; Yamamoto, Y. Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004; p. 20-21.

1.1.- REACCIONES DE ALILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos

Antes de entrar a estudiar en profundidad la reacción con sustratos modelo debemos prestar atención a un proceso importante implicado en la reacción y que se debe tener en cuenta. El complejo de titanoceno(III) (Cp_2TiCl), se obtiene in situ mediante reducción monoelectrónica con un metal de transición, normalmente Mn o Zn.



Esquema 111.- Generación de titanoceno(III) a partir de titanoceno(IV).

Como se ha comentado en los *Antecedentes Bibliográficos* de la presente Tesis Doctoral, ambos metales, Mn y Zn, son capaces de promover procesos tipo Barbier, por lo que pueden competir con el Ti(III) para dar lugar al mismo producto. Ese proceso debe ser minimizado ya que el objetivo último del desarrollo de esta reacción es llevar a cabo alilaciones enantioselectivas. Así por ejemplo se ha descrito que el Zn da lugar con facilidad a este tipo de reacciones tipo Barbier tanto en THF anhidro^{64,65} como en medio acuoso.⁶⁶

Esta reactividad la hemos comprobado en el laboratorio, observando que el Zn, en THF anhidro, promueve la adición de bromuro de halilo a aldehídos y cetonas, aunque

⁶⁴ Ranu, B. C.; Majee, A.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4885.

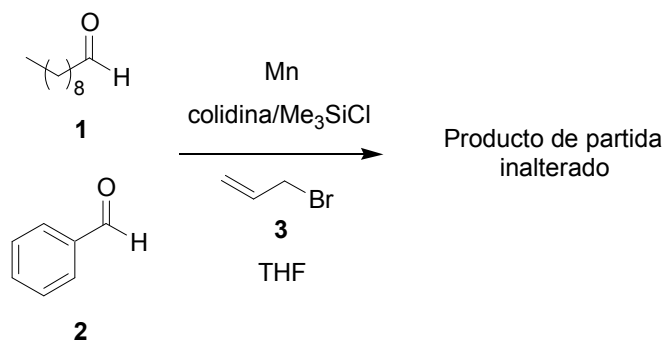
⁶⁵ Killinger, T. A.; Boughton, N. A.; Runge, T. A.; Wolinsky, J. J. *Organomet. Chem.* **1977**, 124, 131.

⁶⁶ a) Petrier, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1449. b) Petrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910. c) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177.

con tiempos de reacción más largos, que cuando se encuentra Cp_2TiCl_2 en el medio. También se ha comprobado la efectividad de Cp_2TiCl en la reacción tipo Barbier mediante filtración del metal, previa a la adición al matraz de reacción del haluro de alilo y el compuesto carbonílico. Esto indica que ambos procesos podrían estar compitiendo en la reacción de adición. Por tanto sería imprescindible minimizar el efecto del Zn. Una buena solución cuando los procesos se llevan a cabo empleando cantidades estequiométricas de titanoceno(III), sería filtrar el metal y de hecho este proceso es necesario en algunas reacciones radicalarias mediadas por Ti(III). Sin embargo el filtrado es engorroso y además la presencia del metal es necesaria en aquellos procesos en los que se emplean cantidades subestequiométricas de catalizador, puesto que regenera Cp_2TiCl a partir de Cp_2TiCl_2 en el ciclo catalítico.

Frente al Zn, el Mn parece ser menos reactivo, necesitándose la adición de aditivos para activar la superficie del metal y aumentar el rendimiento de reacción.^{55,56,57}

Llevamos a cabo ensayos de alilación promovidos sólo por Mn, de decanal (**1**) ó benzaldehído (**2**), con bromuro de alilo (**3**) y adicionando además 2,4,6-colidina y Me_3SiCl , mezcla que se usará posteriormente como agente regenerador de Cp_2TiCl_2 en los procesos catalíticos. Tanto en el caso del aldehído aromático como en el caso del aldehído alifático no se obtuvieron los correspondientes productos de alilación.



Esquema 112.- Ensayos de adición de bromuro de alilo a aldehídos promovida por Mn en THF anhidro.

⁵⁵ Cahiez, G.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7373.

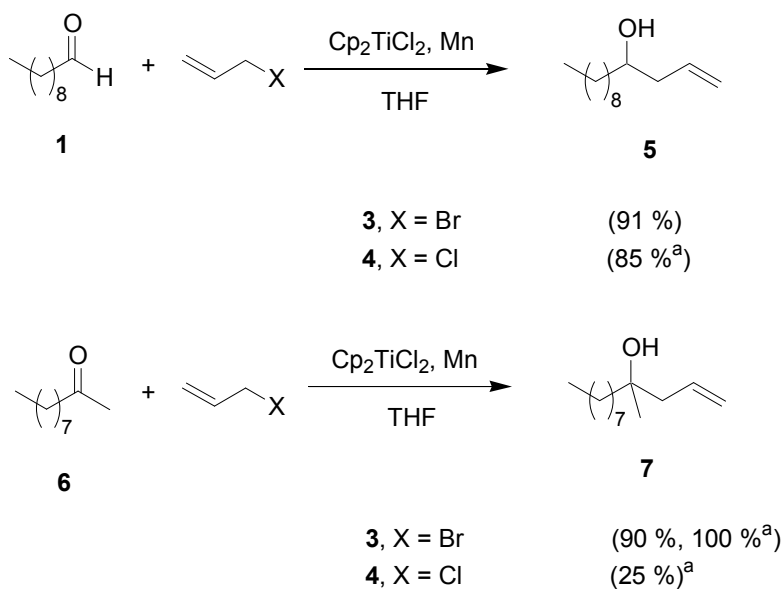
⁵⁶ Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 39, 7049.

⁵⁷ Li, C. J.; Meng, Y.; Yi, X. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7498.

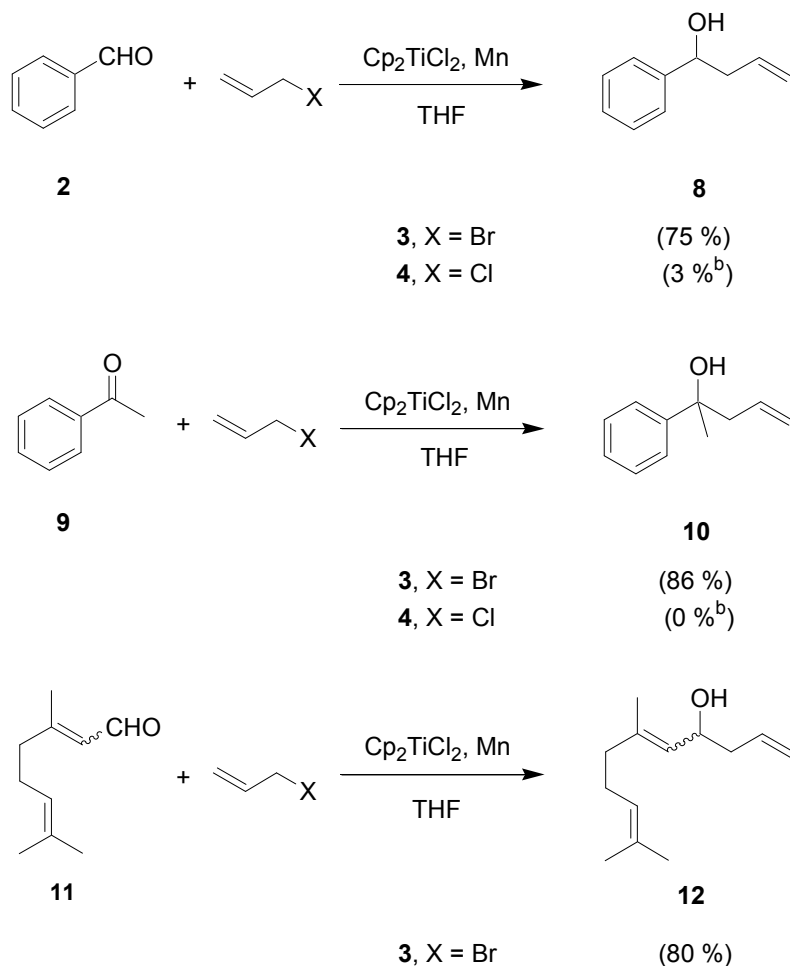
Además se ha descrito en bibliografía que el Mn se utiliza como corrector en alilaciones enantioselectivas catalizadas por Cr(II),⁸⁹ por lo que definitivamente decidimos utilizar Mn como generador de Cp₂TiCl en prácticamente todos los experimentos realizados.

1.1.A.- ENSAYOS DE ALILACIÓN SOBRE SUSTRATOS MODELO EMPLEANDO PROPORCIONES ESTEQUIOMÉTRICAS DE TITANOCENO(III).

La reacción de alilación de compuestos carbonílicos tipo Barbier se ha ensayado con diferentes aldehídos y cetonas, (alifáticos, aromáticos, α,β-insaturados, cíclicos...). La reacción se lleva a cabo en condiciones estequiométricas empleando, para 1 equiv. de sustrato de partida, 2 equiv. de Cp₂TiCl₂, 8 equiv. de Mn y 2.5 equiv. de bromuro de alilo (**3**). La reacción se ha ensayado tanto con bromuro como con cloruro de alilo (**4**). Los resultados obtenidos se resumen a continuación:



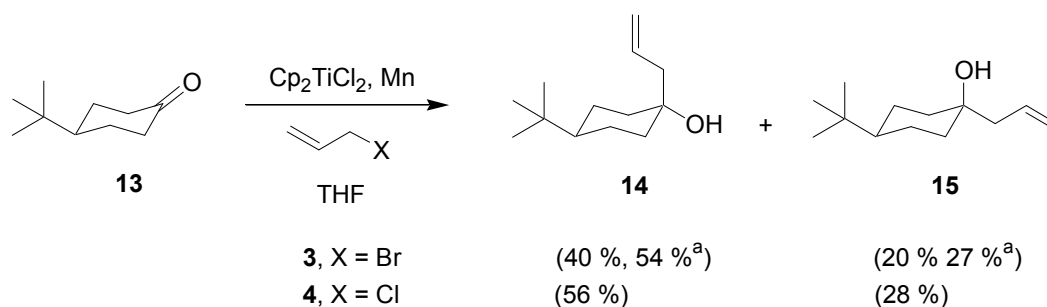
⁸⁹ b) Kurosi, M.; Liu, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248.



^aAdición lenta de haluro de alilo. ^bSe obtiene producto de acoplamiento pinacolínico mayoritariamente.

Se puede observar en la tabla de resultados, que en el caso de decanal (**1**) los resultados con bromuro y cloruro de alilo son prácticamente idénticos, pero con decanona (**6**) los rendimientos de reacción difieren considerablemente. En el caso de benzaldehído (**2**) y acetofenona (**9**), cuando se ensaya la reacción de Barbier con cloruro de alilo prácticamente no se obtienen los productos de alilación, sino únicamente productos de acoplamiento pinacolínico.

Para obtener información sobre la estereoquímica de la reacción también se ensayó la reacción sobre la cetona cíclica **13**.



El alilo se adiciona preferentemente en disposición *syn* respecto al grupo *t*-butilo (**14**) en una proporción aproximada de 2 a 1 respecto al otro diastereoisómero (**15**).²⁴⁷ Este resultado mejora el resultado descrito por Trost y colaboradores con bromuro de alil magnesio donde se obtienen mezclas 1:1 de ambos isómeros,²⁴⁸ pero concuerda con las proporciones descritas por Cherest con reactivos similares a los empleados por Trost.²⁴⁹

1.1.B.- ESTUDIOS DE CINÉTICA COMPARADA SOBRE DISTINTOS SUSTRATOS.

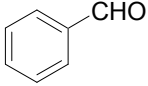
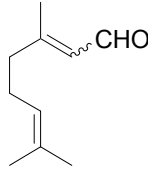
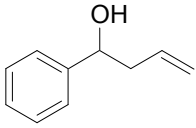
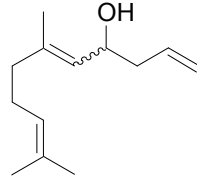
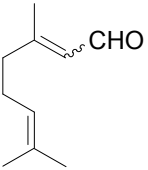
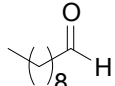
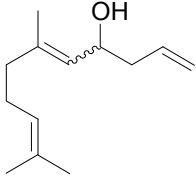
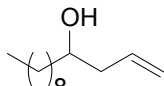
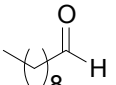

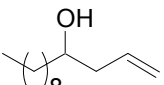
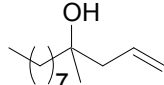
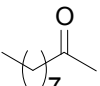
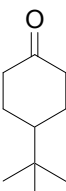
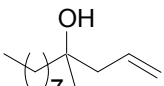
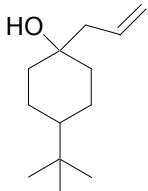
Para obtener más información sobre el posible mecanismo de reacción, se ha comparado la reactividad de aldehídos y cetonas de diferente naturaleza, haciéndolos reaccionar equimolecularmente por parejas en el mismo matraz de reacción con Cp_2TiCl y sólo 1 equiv. de bromuro de alilo. Se ha estudiado la reactividad de aldehídos aromáticos frente a α,β -insaturados; éstos frente a aldehídos alifáticos; aldehídos alifáticos frente a cetonas alifáticas y por último, éstas frente a cetonas cíclicas. Se han medido las diferentes proporciones relativas de productos obtenidas en cada caso, obteniéndose los resultados que se muestran en la siguiente tabla:

²⁴⁷ Los dos diastereoisómeros **14** y **15** se han identificado por comparación de sus datos espectroscópicos y su índice de retención (Rf) con los descritos en bibliografía (referencia 248).

²⁴⁸ Trost, B. M.; Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321.

²⁴⁹ Cherest, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1593.

Tabla 1.- Proporciones relativas de productos de alilación de diferentes mezclas de compuestos carbonílicos.

Mezcla de compuestos carbonílicos de partida		Mezcla de productos de alilación. (proporciones relativas)	
	+		
2		11	
	+		(1:9)
8		12	
	+		
11		1	
	+		(1:1)
12		5	
	+		
1		6	
	+		(6:4)
5		7	
	+		
6		13	
	+		(3:7)
7		14-15	

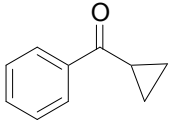
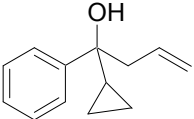
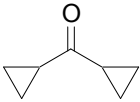
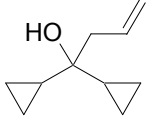
Los resultados están de acuerdo tanto con un proceso de adición nucleófila como con un proceso de adición radicalaria a un enlace doble carbono-heteroátomo. Así la presencia de grupos aromáticos estabilizantes disminuye la velocidad de adición (1ª fila). Además las cetonas y los aldehídos presentan velocidades de reacción similares, ligeramente menores en el caso de las cetonas (3ª fila). Igualmente se observa un ligero

aumento de la reactividad de la ciclohexanona (4ª fila) lo que también concuerda con lo descrito en bibliografía.²⁵⁰

Esto sugiere que para los bromuros alílicos, no está operando un mecanismo basado en cetil radicales ya que en ese caso el benzaldehído debería ser más reactivo que el decanal.

Para confirmar este extremo también se ha llevado a cabo la reacción de adición de bromuro de alilo a ciclopropil cetonas y los resultados se recogen a continuación:

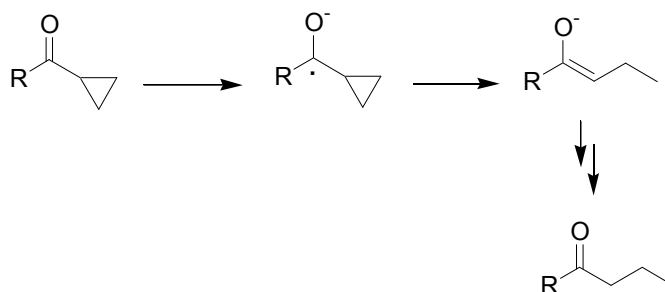
Tabla 2.- Productos de alilación de ciclopropil cetonas promovidos por titanoceno(III).

Compuesto carbonílico	Producto de alilación y método empleado. (rendimiento)
 <p>16</p>	 <p>17</p> <p>(93 %)</p>
 <p>18</p>	 <p>19</p> <p>(44 %)</p>

Se han descrito que los cetil radicales derivados de ciclopropil cetonas tienen un comportamiento similar a los ciclopropil metil radicales por lo que pueden emplearse como cronómetros radicalarios en estos procesos.²⁵¹ Si en las reacciones de adición de bromuro de alilo se formara un cetil radical, éste debería reordenarse rápidamente hacia el producto de apertura de ciclopropilo correspondiente:

²⁵⁰ March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*; John Wiley & Sons, Inc. New York, 1992; p. 881.

²⁵¹ Tanko, J. M.; Gillmore, J. G.; Fiedline, R.; Chahma, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4170.

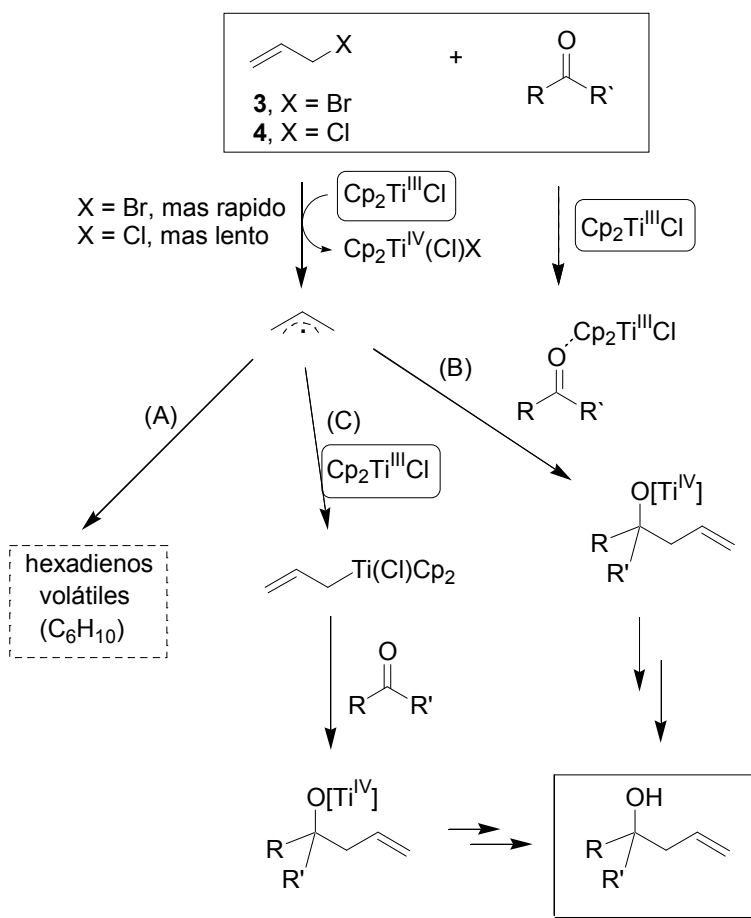


Esquema 113.- Evolución del radical cetilo adyacente a grupo ciclopropilo.

Sin embargo no hemos observado productos de reordenamiento del anillo de ciclopropano, lo que apoya que en el mecanismo no participan radicales cetilo cuando en la reacción se emplea bromuro de alilo.

1.1.C.- ALTERNATIVAS MECANÍSTICAS.

A la vista de los resultados preliminares obtenidos se puede proponer un proceso radicalario consistente en la formación de un radical alilo a partir del haluro correspondiente, por reacción con una molécula de titanoceno(III). Ese radical alilo puede dar lugar a tres procesos diferentes: Por un lado puede dar lugar a reacciones de dimerización adicionándose sobre sí mismo (proceso A). Por otro, se puede adicionar directamente sobre el compuesto carbonílico (proceso B) y por último también puede reaccionar con otra molécula de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ para formar un complejo de aliltitanio, que se comportará como un organometálico común adicionándose sobre el aldehído o cetona de partida (proceso C). En los dos últimos casos se obtiene el mismo producto de adición tipo “Barbier”, como se muestra en el esquema 114. La proporción de productos obtenidos por una u otra vía dependerá de la velocidad de cada uno de dichos procesos.



Esquema 114.- Diferentes alternativas mecanísticas para la adición de haluros de alilo a compuestos carbonílicos alifáticos mediada por titanoceno(III).

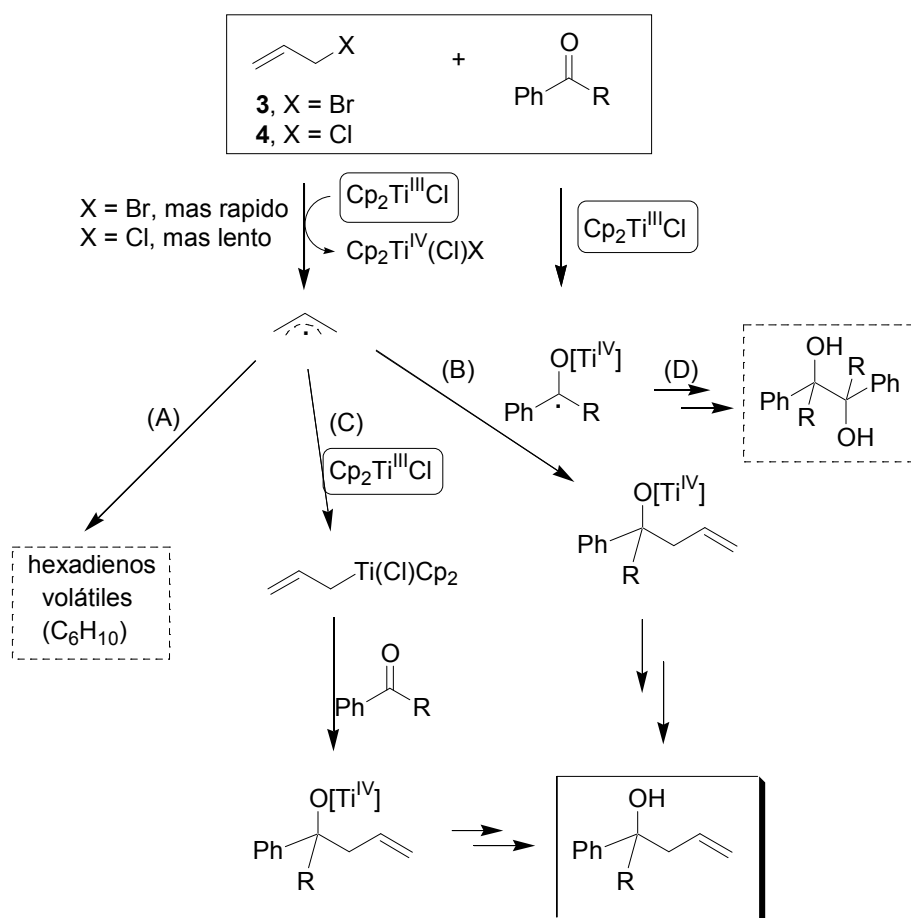
Cuando el compuesto carbonílico de partida es aromático se puede formar un radical cetilo en presencia de titanoceno(III) con cierta facilidad. Dicho radical cetilo se puede unir al radical alilo también formado o bien dar lugar a productos de acoplamiento pinacolínico (proceso D), como ya han descrito autores como Inanaga²⁹ o Gansäuer³⁴ en trabajos previos (ver *Antecedentes Bibliográficos*, apartado 1.2). Si suponemos que la formación del radical alílico a partir de cloruro es más lenta debido a la mayor energía de disociación de enlace C-Cl (71 ± 1 Kcal/mol,²⁵² frente a 47 ± 2

²⁹ Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 5717.

³⁴ a) Gansäuer, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 457. b) Gansäuer, A.; Moschioni, M.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923.

²⁵² Zavitsas, A. A. *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 5573.

Kcal/mol del enlace C-Br en el bromuro de alilo²⁵³), con respecto a la formación del radical cetilo, éste dimeriza evolucionando hacia el pinacol correspondiente. Por tanto, cuando se ensaya la adición de cloruro de alilo sobre benzaldehído (2) o acetofenona (9) no se obtienen productos de adición tipo “Barbier” en detrimento de productos de acoplamiento pinacolínico.



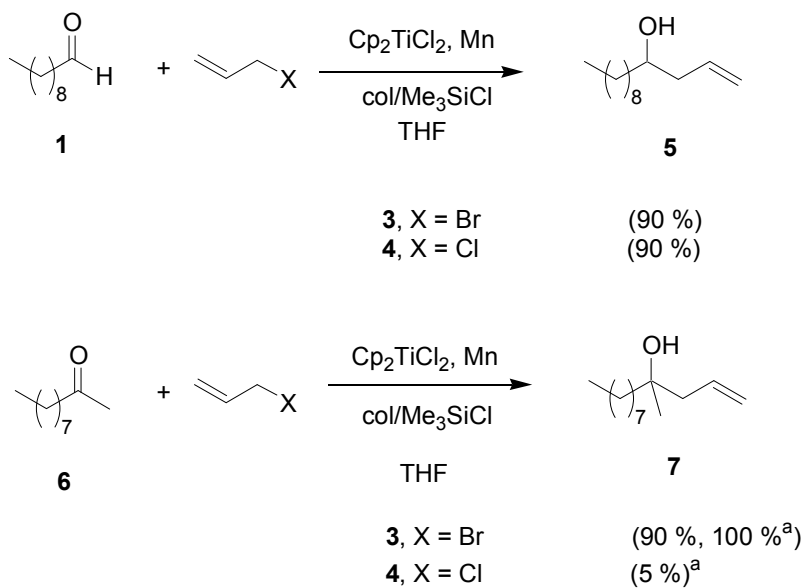
Esquema 115.- Diferentes alternativas mecánicas para la adición de haluros de alilo a compuestos carbonílicos aromáticos mediada por titanoceno(III).

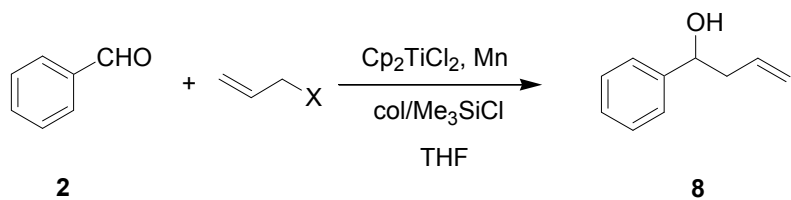
²⁵³ Szwarc, M.; Ghosh, B. N.; Schon, A. H. *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 1142.

1.1.D.- REACCIONES DE ALILACIÓN CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

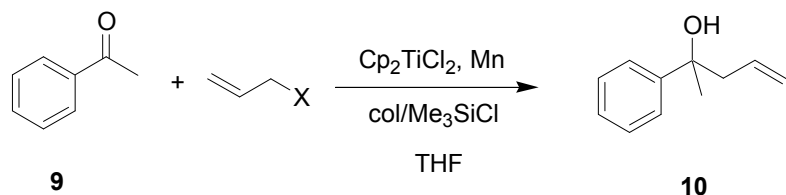
Una vez propuestos las posibles alternativas mecanísticas para la alilación de compuestos carbonílicos promovidos por titanoceno(III), se ensayó la efectividad del método cuando se emplean condiciones subestequiométricas de catalizador, con los mismos sustratos modelo empleados anteriormente. Como agente regenerador de titanoceno se utiliza la mezcla colidina/Me₃SiCl. Las condiciones de reacción fueron las que siguen: Cp₂TiCl₂, 0.2 equiv.; Mn, 8 equiv.; 2,4,6-colidina, 7 equiv.; Me₃SiCl, 4 equiv.

Los rendimientos obtenidos se muestran a continuación:

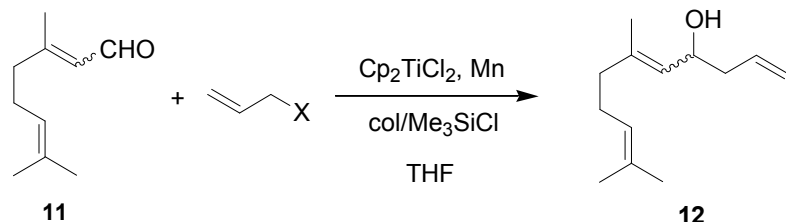




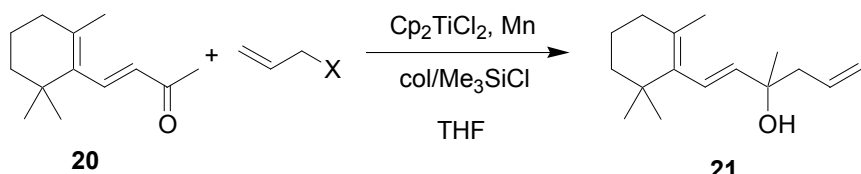
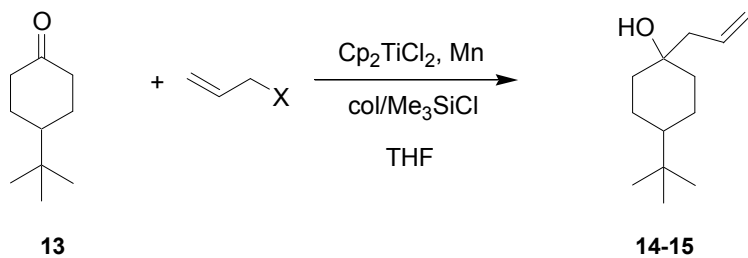
(80 %)



(53 %)

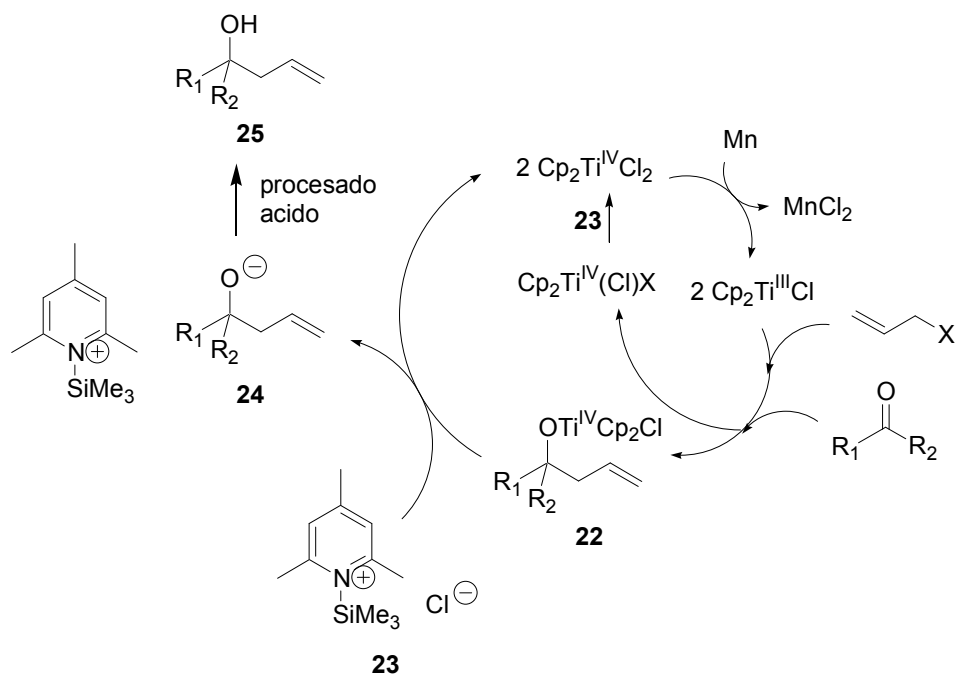


(75 %)

(50 %, 67^c %)**3**, X = Br(52 %)^b**3**, X = Br(79 %)^{a,b}**4**, X = Cl(98 %)^b

^aAdición lenta de haluro de alilo. ^bMezcla de diastereoisómeros 2:1. ^cRendimiento basado en el producto de partida recuperado.

A la vista de los resultados se puede afirmar que la reacción puede llevarse a cabo en cantidades subestequiométricas de titanoceno sin un notable perjuicio en los rendimientos del proceso. En algunos casos incluso se mejoran dichos rendimientos. El desarrollo de un método catalítico supone ciertas ventajas como el menor gasto de catalizador de titanoceno, sobre todo interesante a la hora de desarrollar complejos con ligandos quirales a la hora de intentar realizar una versión enantioselectiva de la reacción. Para este proceso hemos propuesto el siguiente ciclo catalítico:



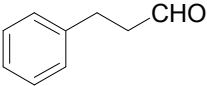
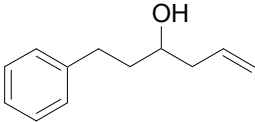
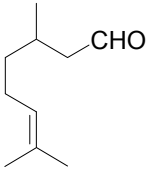
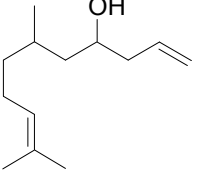
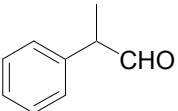
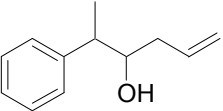
Esquema 116.- Reacción de Barbier catalizada por titanoceno(III).

Una vez formado el alcoxitanio **22**, a partir del compuesto carbonílico de partida, haluro de alilo y dos moléculas de Cp₂TiCl, éste se hidroliza en presencia del agente regenerador **23**, fruto de mezclar 2,4,6-colidina y Me₃SiCl, para generar respectivamente Cp₂Ti^{IV}Cl₂ (que vuelve a entrar al ciclo catalítico), y el alcóxido **24**, que tras el procesado de la reacción rinde el alcohol **25** producto de reacción.

1.1.E- ESTUDIO DEL ÁMBITO DE APLICACIÓN Y LIMITACIONES DE LA REACCIÓN.

A continuación se planteó un estudio generalizado del proceso para comprobar su ámbito de aplicación y sus limitaciones. Así, se ha llevado a cabo la reacción sobre aldehídos y cetonas de diferente naturaleza. Los productos y rendimientos obtenidos se resumen en la tabla 3 junto con los ensayos realizados por la licenciada Btissam Bazdi como parte del trabajo para la realización de su Tesis Doctoral.²⁵⁴

Tabla 3.- Productos de alilación de aldehídos y cetonas promovidos y/o catalizados por titanoceno(III).

Entrada	Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo empleado. (rendimiento)
1	 26	 27 B Br (52 %)
2*	 28	 29 A Br (43 %) A Cl (48 %) A^a Cl (72 %)
3*	 30	 31 A Br (78 %) A^a Br (53 %) A Cl (31 %) B Br (65 %)

²⁵⁴ Los ensayos realizados por B. Bazdi se marcan con un asterisco (*) sobre el correspondiente número de entrada.

Tabla 3.- Continuación

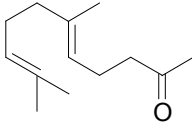
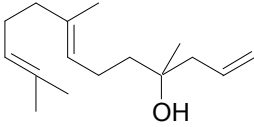
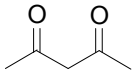
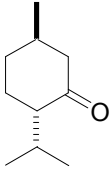
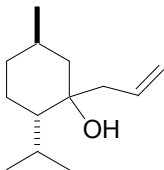
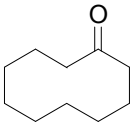
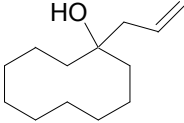
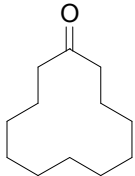
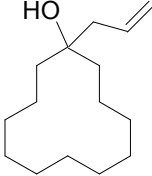
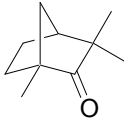
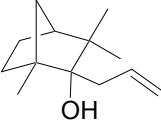
Entrada	Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo empleado. (rendimiento)	
4*	 32	 33	A Br (65 %) A^a Br (83 %) A Cl (87 %) B Br (83 %)
5*	 34	Producto de partida	
6*	 35	 36	A Br (0 %) A^a Br (0 %) A^a Cl (65 %) B^a Cl (54 %)
7*	 37	 38	A^a Br (46 %) A^a Cl (53 %) B^a Cl (85 %)
8*	 39	 40	A^a Br (97 %) A^a Cl (90 %) B^a Br (6 %)
9*	 41	 42	A Br (0 %) A^a Cl (28 %) B^a Cl (0 %)

Tabla 3.- Continuación

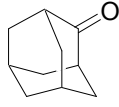
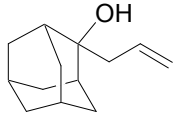
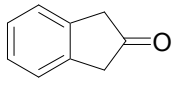
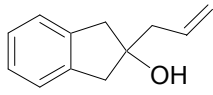
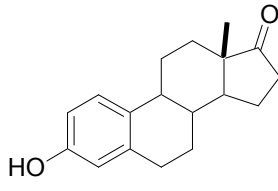
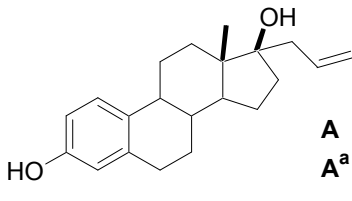
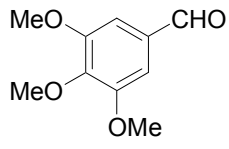
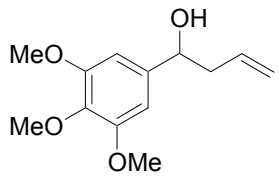
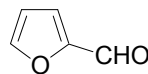
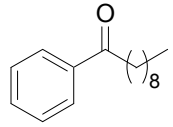
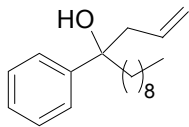
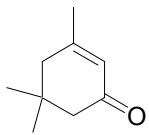
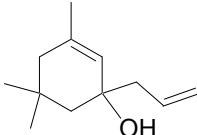
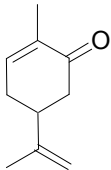
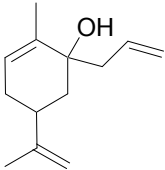
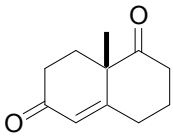
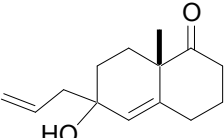
Entrada	Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo empleado. (rendimiento)
10*	 43	 44 A^a Br (32 %) A^a Cl (68 %) B^a Cl (47 %)
11*	 45	 46 A Br (11 %) A^a Br (53 %)
12	 47	 48 A Br (38 %) A^a Cl (60 %)
13	 49	 50 A Br (77 %) B Br (70 %)
14*	 51	Producto de partida
15*	 52	 53 A Br (100 %) B Br (53 %)

Tabla 3.- Continuación

Entrada	Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo empleado. (rendimiento)
16*		 A Br (12 %) A Cl (50 %) B Cl (31 %)
17*		 A Br (62 %) A Cl (44 %) B Br (67 %)
18*		 A Br (52 %) A Cl (72 %) B Cl (52 %)
19*		 A Br (52 %) A Cl (72 %) B Br (67 %)
20		 A Br (50 %) B Br (14 %)
21*		 A Br (45 %) B Br (10 %)

Tabla 3.- Continuación

Entrada	Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo empleado. (rendimiento)
22*	 66	 67 A Br (82 %) A Cl (40 %) B Br (0 %)
23*	 68	 69 A Br (86 %) B Br (10 %)
24*	 70	 71 A Br (53 %) A^a Br (45 %) A Cl (33 %) B Br (53 %)

A: Método estequiométrico. B: Método subestequiométrico. ^aAdición lenta de haluro de alilo.

La reacción de alilación de aldehídos alifáticos funciona bien tanto con bromuro como cloruro de alilo (entradas 1, 2 y 3). En el caso de cetonas alifáticas, alicíclicas o cíclicas, el empleo de cloruro mejora los rendimientos frente a bromuro de alilo de forma general, (entradas 4-12) especialmente cuando la cetona se encuentra impedida estéricamente (entradas 6, 9, 10, 12). La formación más lenta del radical alilo a partir de cloruro (ayudada por la adición lenta del mismo) ralentiza el proceso de dimerización, por lo que termina adicionándose sobre la cetona correspondiente. Por otro lado, la dicetona **34** se mantiene inalterada en las condiciones de reacción, probablemente por ser un sustrato fácilmente enolizable.

Por el contrario, como se había observado con los sustratos modelo, para aldehídos y cetonas aromáticas sólo se obtienen buenos resultados con bromuro de alilo, cuando los sustratos de partida son fácilmente pinacolizables (entradas 13, 15), excepto para furfural (**51**) que permanece inalterado en las condiciones de reacción. Cuando se

realizan ensayos con cetonas aromáticas que pinacolizan lentamente, se obtienen también buenos resultados con cloruro de alilo (entradas 16-19), entre las que destacamos las cetonas **58** y **60** que reaccionan bien a pesar de ser fácilmente enolizables.

Por último, también se han realizado ensayos con compuestos carbonílicos α,β -insaturados, con un comportamiento intermedio entre sustratos alifáticos y aromáticos (entradas 20-24). En general la reacción funciona mejor con bromuro de alilo debido a la tendencia de dichos sustratos a pinacolizar, aunque dicha tendencia es inferior a la que presentan los compuestos carbonílicos aromáticos.

Para finalizar el estudio del ámbito de aplicación de la reacción, se ha ensayado la adición de haluros de alilo sobre otros grupos funcionales como ésteres, cloruro de benzoilo o nitrilos, obteniendo los resultados que se resumen a continuación:

Tabla 4.- Ensayos de alilación sobre diferentes grupos funcionales.

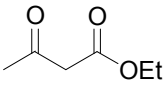
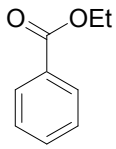
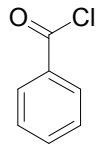
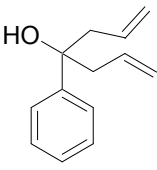
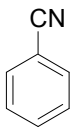
Entrada	Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo empleado. (rendimiento)
1*	 72	No reacciona
2*	 73	No reacciona
3*	 74	 75 A Br (60 %) B Br (22 %)

Tabla 4.- Continuación.

Entrada	Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo empleado. (rendimiento)
4*	 76	No reacciona

A: método estequiométrico. B: método subestequiométrico.

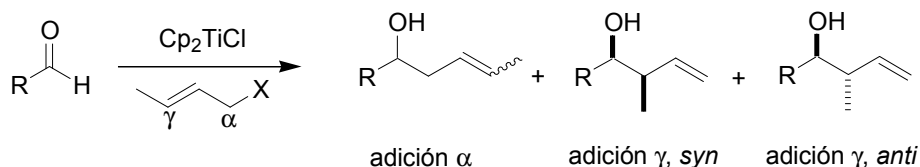
A diferencia con la reactividad de SmI_2 , el titanoceno(III) no promueve la alilación tipo Barbier sobre ésteres y nitrilos, lo que lo hace más quimioselectivo. Además, cuando se intenta la adición de bromuro de alilo sobre cloruro de ácido benzoico, primero un grupo alilo sustituye al cloro saliente y posteriormente se adiciona otro grupo alilo a la cetona resultante, por lo que al final se obtiene el producto doblemente alilado.

En resumen, la reacción de alilación tipo Barbier promovida y/o catalizada por titanoceno(III) es un proceso general y selectivo sobre compuestos carbonílicos. Además presenta unas condiciones experimentales fácilmente adaptables al sustrato de partida para obtener los mejores rendimientos posibles. En general, el bromuro de alilo funciona bien para compuestos carbonílicos aromáticos, mientras que para sustratos alifáticos es preferible utilizar cloruro de alilo. Cuando se parte de cetonas impedidas, la adición lenta del haluro de alilo correspondiente mejora el rendimiento de reacción. Por otro lado aunque la reacción no funciona con 2,4-pentanodiona (**34**), si da rendimientos aceptables con otros sustratos fácilmente enolizables como las cetonas **58** y **60** (entradas 18 y 19).

1.2.- ADICIONES DE HALUROS DE CROTILO A ALDEHÍDOS PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

1.2.A.- ENSAYOS SOBRE ALDEHÍDOS MODELO. CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS.

En principio la adición de haluro de crotilo a aldehídos puede generar diferentes compuestos: los productos de adición α (isómeros *E* o *Z*) y los productos de adición γ (estereoisómeros *syn* o *anti*),³³ como se muestra en el siguiente esquema:

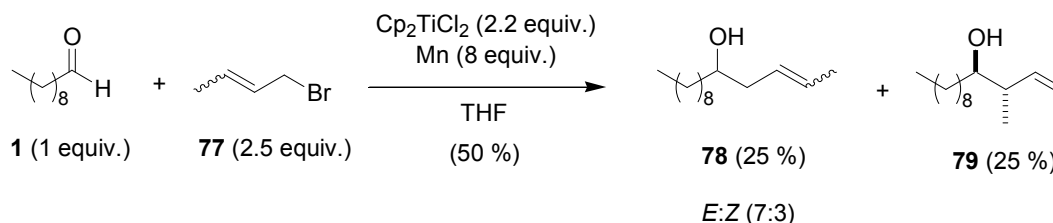


Esquema 117.- Posibles productos de reacción en la adición de haluro de crotilo a aldehídos tipo Barbier.

Para comprobar la regio y estereoselectividad de los procesos de crotilación de aldehídos promovidos por titanoceno(III), se llevaron a cabo ensayos sobre un aldehído alifático (**1**) y uno aromático (**2**) como modelos.

³³ La nomenclatura *syn* y *anti* se toma por recomendación de E. L. Eliel frente a la nomenclatura *threo* (*syn*) y *erythro* (*anti*). En: Eliel, E. L. *Basic Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc. New York, 2001; p. 83.

La reacción entre decanal (**1**) (1 equiv.) y bromuro de crotilo (**77**) (2.5 equiv.) en presencia de Cp_2TiCl_2 (2.2 equiv.), durante 12 horas a temperatura ambiente, rindió una mezcla de los productos **78** (mezcla de isómeros *E:Z* en proporciones aproximadas de 7:3) y **79** (sólo isómero *anti*) en proporciones similares y con un rendimiento total del 50 %.



Esquema 118.- Adición de bromuro de crotilo (**77**) a decanal (**1**) promovida por titanoceno(III).

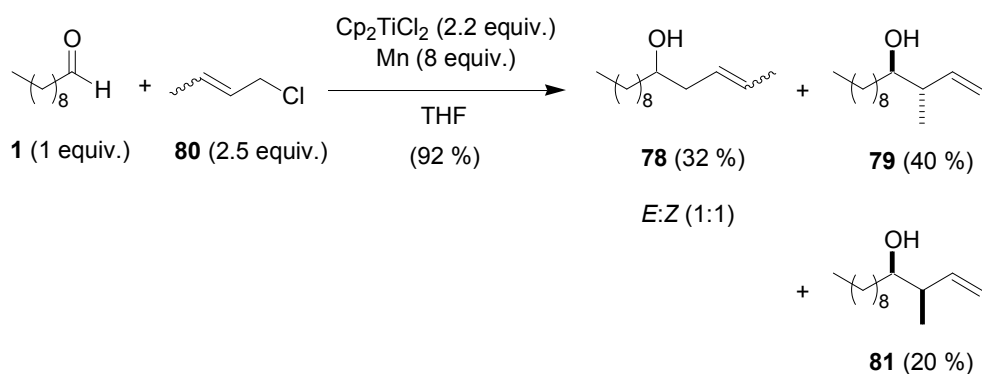
La estructura y estereoquímica de los productos **78**²⁵⁵ y **79**²⁵⁶ se determinó por comparación de sus datos espectroscópicos con los datos descritos en bibliografía.

El rendimiento total de la reacción fue tan solo moderado, probablemente a causa de la formación colateral de octadienos isómeros (mezclas de productos relativamente volátiles) derivados de procesos de dimerización del bromuro de crotilo. Por otra parte en el proceso se formaron proporciones similares del producto de adición α (**78**) y adición γ (**79**), y en este último, la preferencia por el estereoisómero *anti* fue absoluta.

Cuando se llevó a cabo la reacción entre decanal (**1**) y cloruro de crotilo (**80**) bajo las mismas condiciones, se obtuvo una mezcla de los productos **78** (mezcla de isómeros *E:Z* 1:1), **79** y **81** con un rendimiento total superior al 90 %.

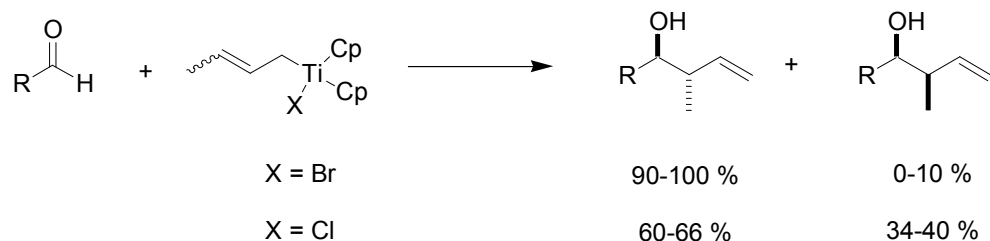
²⁵⁵ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1565.

²⁵⁶ Fujita, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 917.



Esquema 119.- Adición de cloruro de crotilo (**80**) a decanal (**1**) promovida por titanoceno(III).

Tanto la estereoquímica de los procesos como el notable incremento del rendimiento total son relevantes desde un punto de vista mecanístico. La notable estereoselectividad observada en ambos procesos, especialmente en el caso del bromuro de crotilo (**77**), sugiere la participación de complejos de 2-butenil-titanio(IV) en el proceso. De hecho, Sato *et al.* prepararon complejos de este tipo y los hicieron reaccionar con diferentes aldehídos, obteniendo exclusivamente productos de adición γ , con estereoselección notable, hacia el isómero *anti*.^{45b} La estereoselectividad fue superior en el caso de los bromuros.

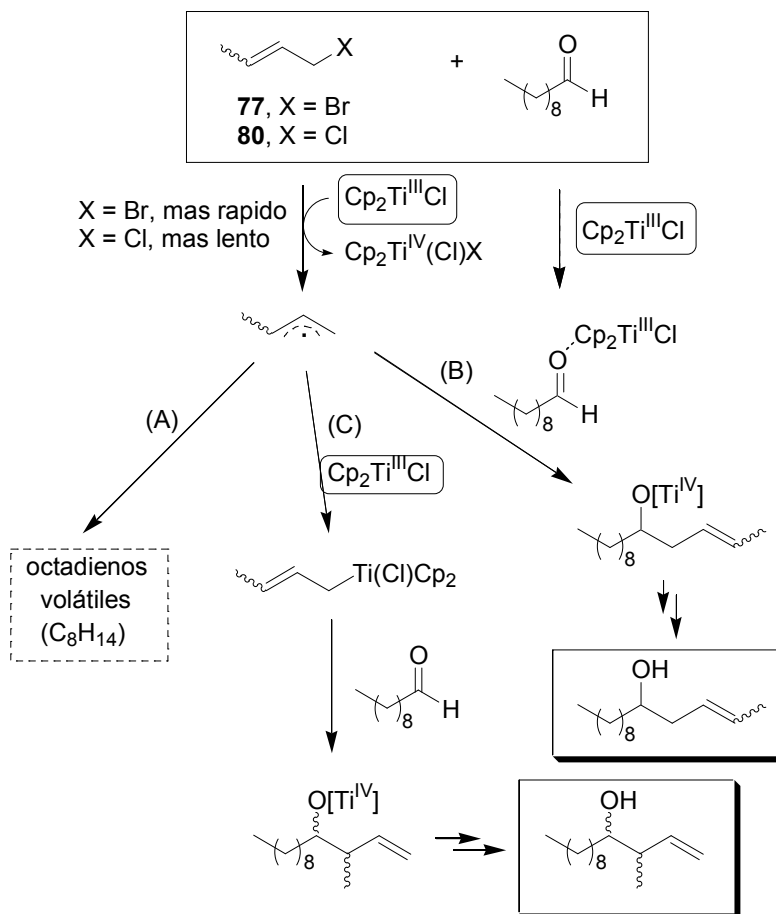


Esquema 120.- Reacción entre complejos de 2-butenil-titanio(IV) y aldehídos descrita por Sato y colaboradores.^{45b}

Sin embargo, en nuestro caso también se obtienen proporciones considerables de productos de adición α , que habría que atribuir a un mecanismo puramente radicalario (Sato *et al.* no detectaron este tipo de productos). Así pues, los resultados de las

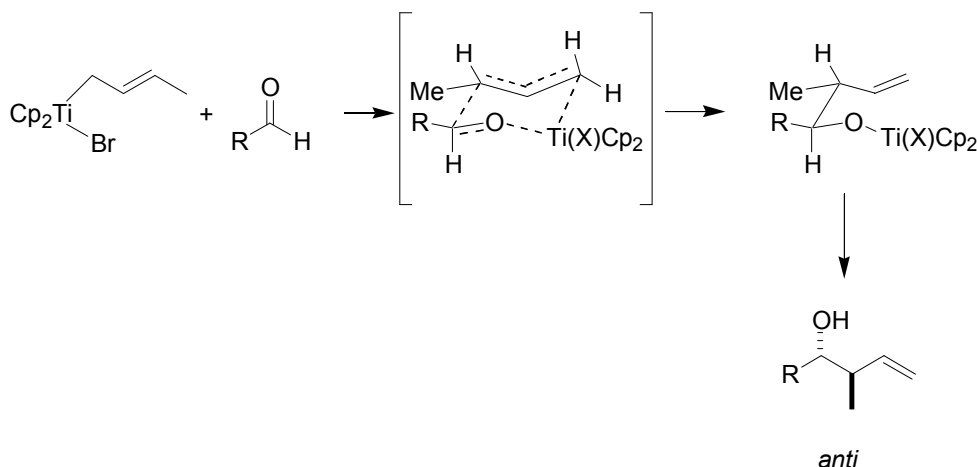
⁴⁵ b) Sato, F.; Iida, K.; Iijima, S.; Moriya, H.; Sato, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1140.

reacciones de crotilación sugieren que en nuestro proceso participan simultáneamente los dos mecanismos, el que transcurre vía complejos de alquil-titanio(IV) (proceso C), que generaría productos de adición γ , y el puramente radicalario, que daría productos de adición α (proceso B). Al igual que hemos descrito para adiciones de haluros de alilo también se puede producir un proceso colateral de dimerización del radical crotilo formado a partir del haluro correspondiente.



Esquema 121.- Probables mecanismos “radicalario” y “organometálico” implicados en la adición de haluro de crotilo a aldehídos alifáticos tipo “Barbier” promovidas por titanoceno(III).

Sato y colaboradores, sugirieron que la preferencia por el estereoisómero *anti* en la adición γ probablemente deriva de un estado de transición cíclico como la representada en el esquema X, con los sustituyentes voluminosos en disposición ecuatorial.

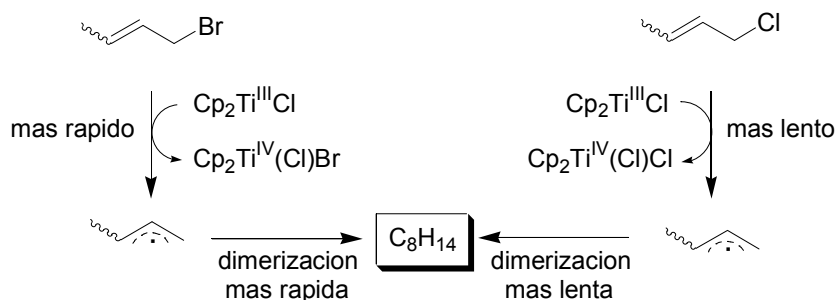


Esquema 62.- Estado de transición en la reacción de complejos de crotiltitanio con aldehídos.^{45b}

Sin embargo este modelo no explica la diferencia de estereoselectividad entre los derivados bromados y clorados, observada por los propios autores.

Por otra parte, el notable incremento en el rendimiento total de productos de adición observado en el caso del cloruro de crotilo (esquema 119) sugiere una notable disminución en la formación de subproductos (octadienos isómeros) derivados de la dimerización del radical crotilo. Este fenómeno se puede racionalizar considerando que, a causa de la mayor energía de disociación del enlace C-Cl,^{252,253} la formación de radicales crotilo en este caso debe ser más lenta. Ahora bien, una vez formados los radicales crotilo, las constantes de velocidad de los procesos que los consumen son iguales en ambos casos. En esta situación, la concentración de radicales crotilo presentes en un instante dado debe ser superior en el caso de los bromuros. Una disminución en la concentración de radicales crotilo afectaría especialmente a los procesos de dimerización pues en su ecuación de velocidad, la concentración de radicales figura elevada al cuadrado.

$$V_{\text{dimerización}} = K_{\text{dimer.}} [\text{rad. crotilo}]^2$$



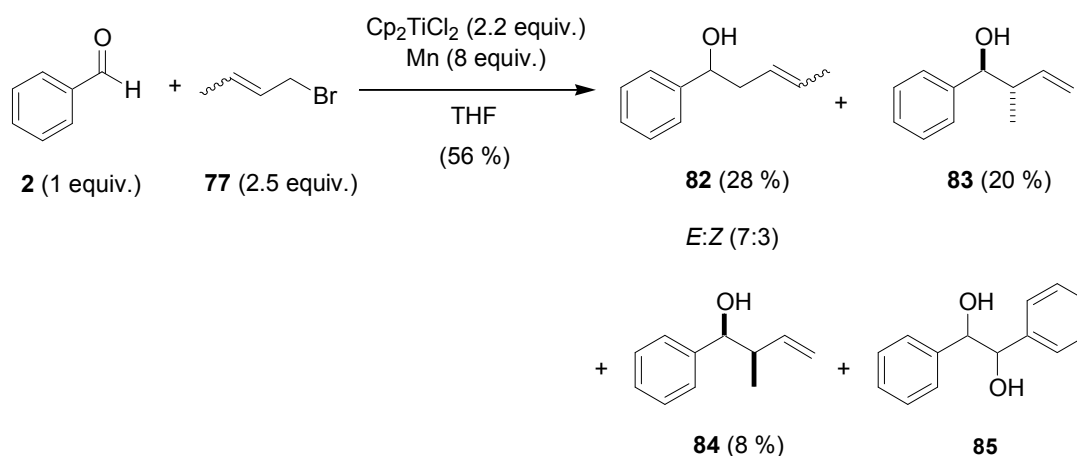
Esquema 122.- Dimerización de radicales crotilo formados a partir de bromuros y cloruros.

De esta manera, la formación lenta de radicales provoca que éstos se consuman más lentamente en procesos colaterales de dimerización y se incremente el rendimiento en productos de adición tipo “Barbier”. En este sentido, se confirma que para los procesos de alilación y crotilación de compuestos carbonílicos alifáticos son más convenientes los cloruros de alilo y crotilo que los correspondientes bromuros. Como veremos en seguida, esta preferencia se invierte cuando se trata de aldehídos aromáticos.

Cuando se trató una mezcla de benzaldehído (**2**) (1 equiv.) y bromuro de crotilo (**77**) (2.5 equiv.) con Cp_2TiCl (2.2 equiv.) durante 12 horas a temperatura ambiente se obtuvo una mezcla de productos de adición α , **82**, (*E:Z* 7:3), y γ , **83** y **84**, junto al producto de acoplamiento pinacolínico **85** (rendimiento no calculado).

La estructura y estereoquímica de **82**, **83** y **84** fue asignada por comparación de sus datos espectroscópicos con los datos descritos en bibliografía.²⁵⁷

²⁵⁷ Coxon, J. M.; Van Eric, S. J.; Steel, P. J. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1029.

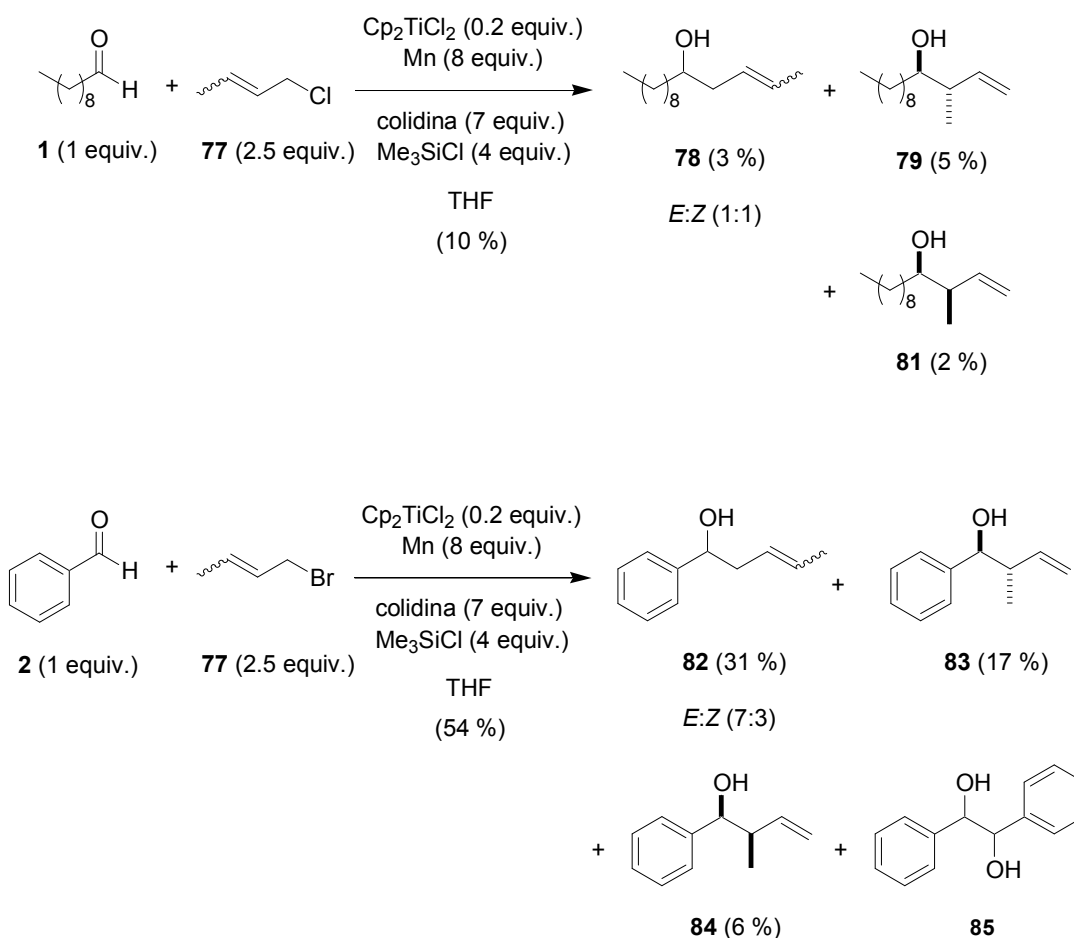


Esquema 123.- Adición de bromuro de crotilo (**77**) a benzaldehído (**2**) promovida por titanoceno(III).

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

Como esperábamos, cuando se empleó cloruro de crotilo (**80**) en lugar de bromuro (**77**), tan sólo se obtuvo el producto de condensación pinacolínica **85** y no se detectaron productos de adición. Parece evidente que, en este caso, la lenta generación de los radicales crotilo no puede competir con el proceso de acoplamiento pinacolínico relativamente rápido, al igual que ocurría en las adiciones de cloruro de alilo a aldehídos o cetonas aromáticas.

Finalmente se ensayó la adición de cloruro de crotilo (**80**) sobre decanal (**1**) y la adición de bromuro de crotilo (**77**) sobre benzaldehído (**2**) en condiciones subestequiométricas de Cp_2TiCl .



Esquema 124.- Crotilación de decanal (X) y benzaldehído (X) catalizada por titanoceno(III).

En el caso del aldehído alifático el rendimiento de reacción baja considerablemente cuando se emplean condiciones subestequiométricas de titanoceno(III), aunque las proporciones relativas de productos se mantienen. Este resultado se puede deber a que ahora la reacción es más lenta, debido a que la concentración de titanoceno(III) baja un orden de magnitud, por lo que la concentración de radicales crotilo en el medio también es más baja. Probablemente a tiempos de reacción más largos se obtengan rendimientos similares a los que se obtienen en condiciones estequiométricas.

En cuanto al caso del aldehído aromático, tanto el rendimiento de la reacción como la distribución relativa de productos y su estereoquímica son similares a los del proceso estequiométrico. Este resultado indica que los procesos de crotilación tipo Barbier de

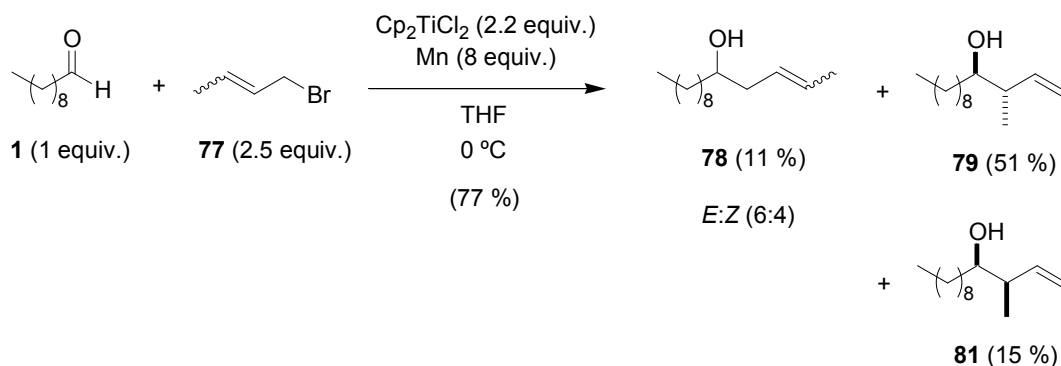
aldehídos aromáticos pueden llevarse a cabo por tanto bajo condiciones catalíticas sin ningún tipo de desventaja respecto al empleo de cantidades estequiométricas de titanoceno(III).

1.2.B.- ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE ALGUNAS VARIABLES EXPERIMENTALES SOBRE LOS PROCESOS DE CROTILACIÓN.

Con el fin de incrementar tanto el rendimiento como la selectividad de los procesos de crotilación, se estudió la influencia de algunas variables experimentales (temperatura, aditivos, etc.) sobre el sistema. Como procedimientos de referencia, elegimos las reacciones de los aldehídos modelo decanal (**1**) y benzaldehído (**2**) con bromuro de crotilo (**77**) promovidas por cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl .

Influencia de la temperatura.

Cuando la reacción entre decanal (**1**) y bromuro de crotilo (**77**) promovida por titanoceno(III) se llevó a cabo a 0 °C durante 12 horas, se obtuvo una mezcla de productos cuyos rendimientos se detallan a continuación:

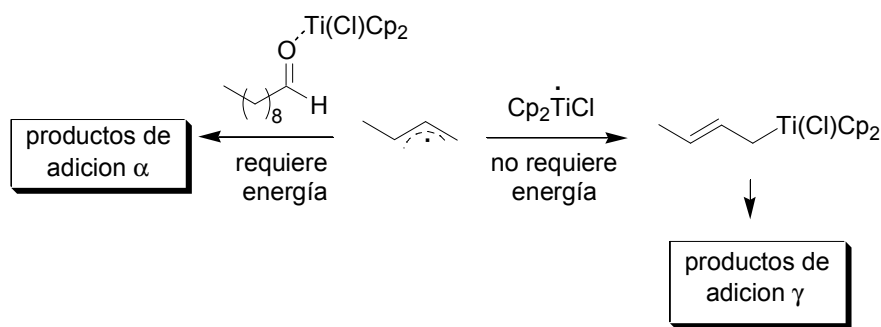


Esquema 125.- Crotilación de decanal a 0 °C promovida por Cp_2TiCl .

El descenso de temperatura mejoró sustancialmente no sólo el rendimiento total de la reacción (del 50 % a temperatura ambiente a un 77 % a 0 °C), sino también la regioselectividad del proceso, obteniéndose una relación de productos de adición $\gamma:\alpha$ (86:14) frente a (1:1) a t^a ambiente. Por lo que respecta a la estereoselectividad del proceso, la relación *anti:syn* cercana a (8:2) puede considerarse aceptable.

El incremento en el rendimiento probablemente deriva de la ralentización en la producción de radicales a partir del halogenuro inicial. De esta manera, disminuiría la producción de radicales crotilo en el medio y, por lo tanto, se reduciría exponencialmente la velocidad de los procesos colaterales de dimerización, incrementándose así el rendimiento en productos de adición de Barbier.

La mejora observada en la regioselectividad hacia productos de adición γ puede atribuirse a un descenso en la velocidad de adición de los radicales crotilo al decanal (**1**) (adición α). Esta reacción requiere cierta energía de activación (EA) y, por tanto, al disminuir la temperatura se reduce su velocidad. Por el contrario, el acoplamiento entre un radical crotilo y un titanio radical no requiere prácticamente energía de activación,²⁵⁸ con lo que se ve afectada en menor grado por la temperatura y se convierte en el proceso preferente a 0 °C.



Esquema 126.- Energías de activación de los diferentes procesos que ocurren a partir del radical crotilo.

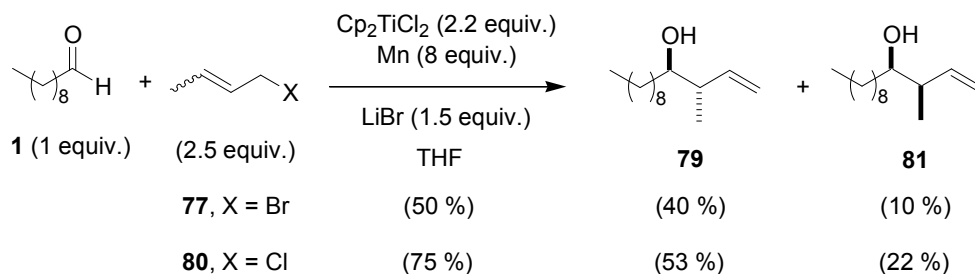
²⁵⁸ Generalmente se asume que las reacciones de acoplamiento entre radicales libres no requieren prácticamente energía de activación puesto que en ellas sólo se da formación y no rotura de enlaces. Véase: Morrison, R. T.; Boyd, R. N. *Química Orgánica*, 5ª Ed.; Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington, USA, 1990; p. 55.

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

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

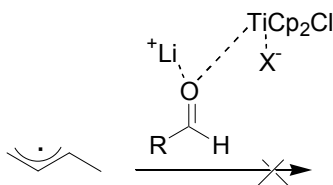
Influencia de la adición de sales de litio.

Se ha ensayado el efecto que produce una sal de litio (LiBr) (1.5 equiv.) sobre la adición de haluro de crotilo tanto a decanal (**1**) como a benzaldehído (**2**), obteniendo los resultados que se muestran a continuación.



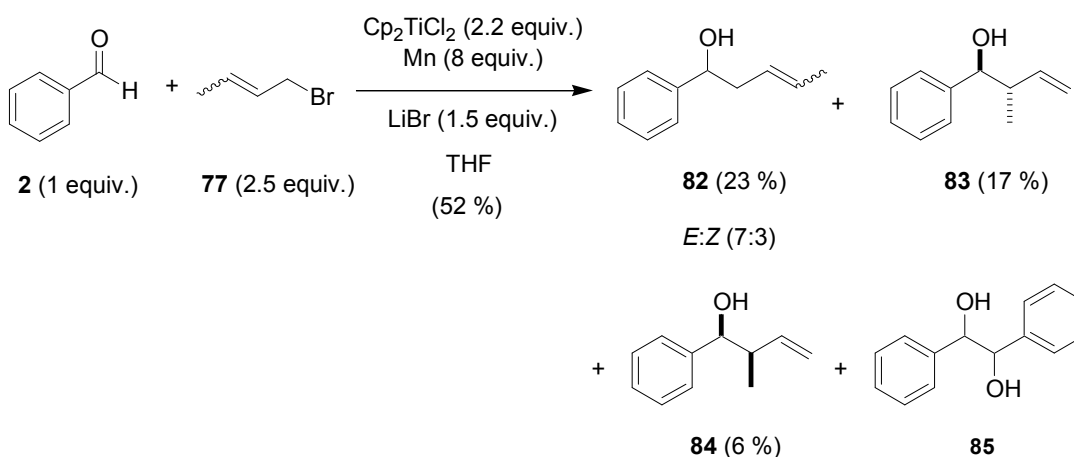
Esquema 127.- Productos de adición de haluro de crotilo sobre decanal (**1**) promovida por titanoceno(III) en presencia de LiBr.

Al añadir LiBr, se obtienen únicamente productos de adición γ , con rendimientos totales similares a los obtenidos previamente (ver esquemas 118 y 119.). Este aumento de regioselectividad probablemente se debe a que el catión del ácido de Lewis compite con una molécula de Cp_2TiCl para coordinarse con el átomo de oxígeno, y el anión a su vez compite con la cetona. Esta falta de coordinación favorece que la reacción transcurra a través del mecanismo “organometálico” frente al mecanismo puramente “radicalario”, que conduce únicamente a productos de adición γ (ver esquema 121).



Esquema 128.- Influencia del haluro de Li añadido en la coordinación del aldehído con Cp_2TiCl .

En cambio, cuando la adición de sal de litio se ensaya sobre la crotilación de benzaldehído no se observan cambios significativos.



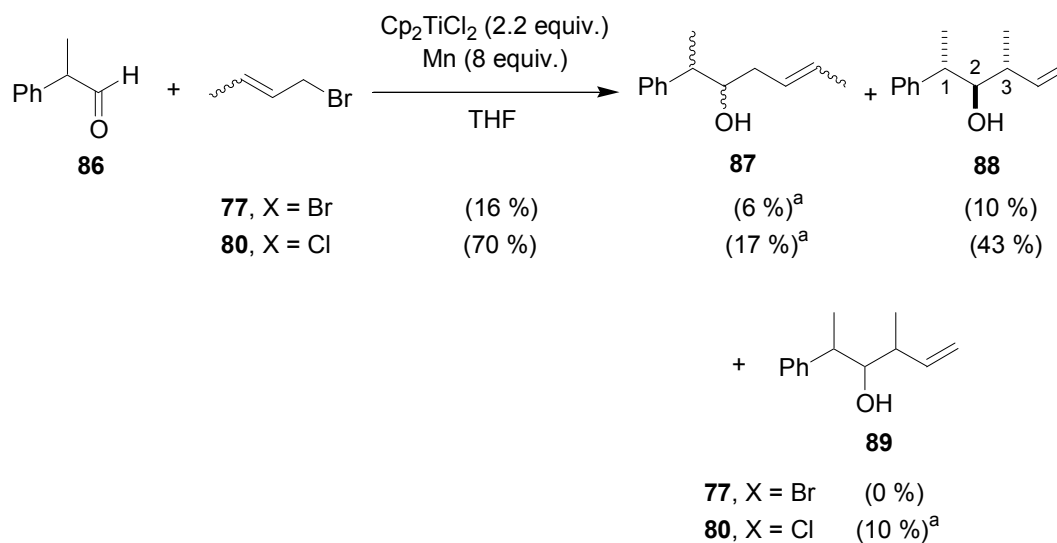
Esquema 129.- Productos de adición de haluro de crotilo sobre benzaldehído (**2**) promovida por titanoceno(III) en presencia de LiBr.

En este caso, la coordinación de una molécula de Cp_2TiCl con el aldehído aromático no es imprescindible, puesto que el propio sustrato de partida forma un radical cetilo que se unirá al radical crotilo (ver esquema 115). Por tanto la adición de una sal de litio no varía la proporción de regioisómeros y confirma que la reacción transcurre por “mecanismos” diferentes cuando se ensaya con aldehídos alifáticos o aromáticos.

1.2.C.- ESTUDIO DEL ÁMBITO DE REACCIÓN EN ADICIONES DE HALUROS DE CROTOILO A COMPUESTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDOS O CATALIZADOS POR TITANOCENO(III).

Por último, la reacción se ha ensayado con diferentes sustratos alifáticos, aromáticos y α,β -insaturados para comprobar el ámbito y las limitaciones de la reacción de crotilación de aldehídos tipo Barbier mediada por Cp_2TiCl .

Aldehídos alifáticos sustituidos en α .

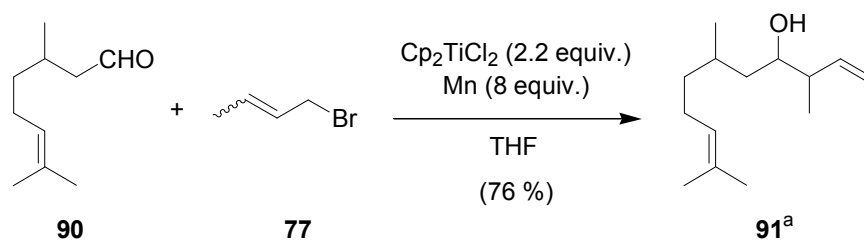


Esquema 130.- Productos de crotilación de 2-fenil-propanal (**86**) promovida por titanoceno(III).^aNo se ha determinado proporción de estereoisómeros.

Los productos obtenidos **87**,²⁵⁹ **88** y **89**²⁶⁰ se han identificado por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía.

Como es de esperar para aldehídos alifáticos, el rendimiento global de la reacción es superior cuando se emplea cloruro de crotilo (**80**). Por otro lado cuando el aldehído presenta un sustituyente en α la proporción de regioisómeros $\alpha:\gamma$ (8:2) aumenta ligeramente hacia isómeros γ , frente a la proporción (4:6) que se obtiene en la crotilación de decanal (**1**). Este resultado probablemente se debe a una ralentización del mecanismo “radicalario”, a causa del impedimento estérico de dicho sustituyente, a favor del mecanismo “organometálico”. Por otro lado el estereoisómero mayoritario de los productos de adición γ es el 1,2-*anti*, 2,3-*anti*. La estereoquímica 2,3-*anti* es la favorable en la adición γ de crotilos a aldehídos como se ha comentado anteriormente, mientras que la estereoquímica 1,2-*anti* concuerda con la regla de *Cram*.²⁶¹

Aldehídos alifáticos sustituidos en β .



Esquema 131.- Productos de crotilación de citronelal (**90**) promovida por titanoceno(III). ^aNo se ha determinado proporción de estereoisómeros.

Cuando la reacción se ensayó con citronelal (**90**), sólo se obtuvieron productos de adición γ (**91**) identificados por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía.²⁶² Esta muy buena estereoselección hacia isómeros γ indica que el proceso puramente “radicalario” se ralentiza considerablemente a favor del proceso “organometálico”.

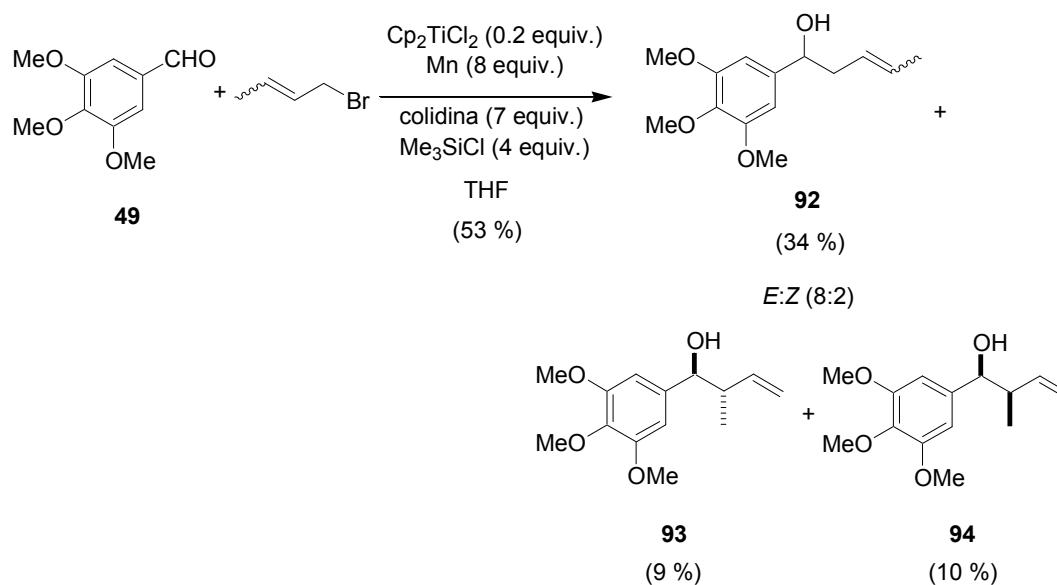
²⁵⁹ Nokami, J.; Ohga, M.; Nakamoto, H.; Matsubara, T.; Hussain, J.; Kataoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9168.

²⁶⁰ Abbayes, H.; Clement, J. C.; Laurent, P.; Tanguy, G.; Thilmont, N. *Organometallics*, **1988**, *7*, 2293.

²⁶¹ March, J. En: *Advanced Organic Chemistry, 4^a Ed*; John Wiley & Sons, New York, 1992; p. 117.

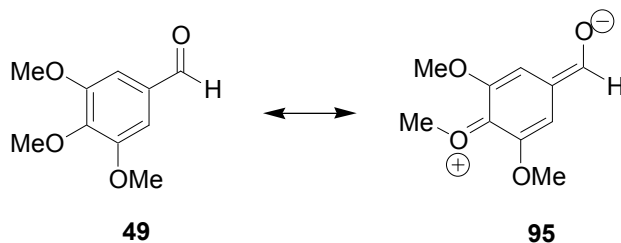
²⁶² Furlani, D.; Marton, D.; Taglianni, G.; Zordan, M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 345.

Aldehídos aromáticos sustituidos en el anillo bencílico.

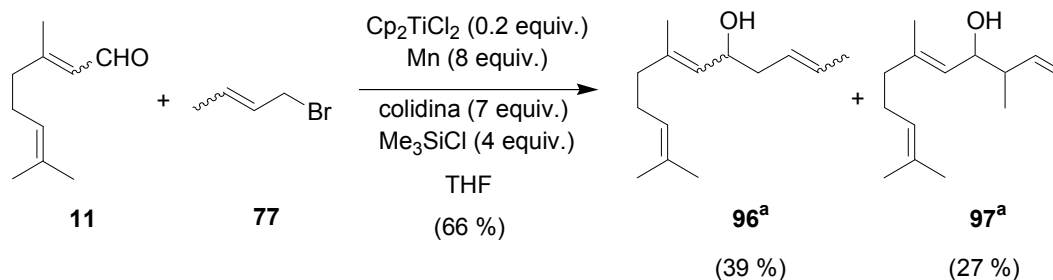


Esquema 132.- Productos de crotilación de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído (49) promovida por titanoceno(III).

Los sustituyentes electrón-donantes (grupos metoxilo) incrementan la proporción de productos de adición α (mecanismo radicalario), probablemente porque favorecen formas resonantes de tipo enólico (95), que dificultan el mecanismo “organometálico”.



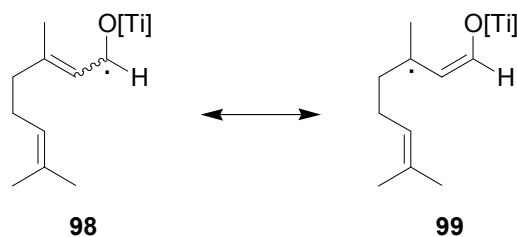
Debido probablemente a que el mecanismo “organometálico” participa poco se produce una pérdida de estereoselectividad *anti*.

Aldehídos α,β -insaturados.

Esquema 133.- Productos de crotilación de citral (**11**) catalizada por titanoceno(III).

^aNo se ha determinado estereoquímica.

El rendimiento total de la reacción con citral (**11**) es aceptable empleando cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 . En cuanto a la regioquímica, la proporción de isómero α aumenta respecto a los aldehídos alifáticos ($\alpha:\gamma$, 7:3), probablemente debido a que se debe formar un radical cetilo que presenta dos formas resonantes, donde posiblemente la especie **99** es la más estable, por lo que pinacoliza lentamente, favoreciendo un mecanismo de tipo puramente “radicalario”.



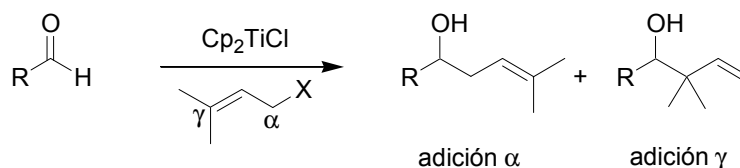
Para finalizar, otro punto importante de la reactividad de los haluros de crotilo, es que éstos no se adicionan a cetonas. Se ha ensayado la reacción empleando como productos de partida decan-2-ona (**6**) y acetofenona (**9**), tanto con bromuro (**77**) como con cloruro de crotilo (**80**) sin éxito. Posiblemente el impedimento estérico que existe en el caso de las cetonas ralentiza los procesos de adición, orientando la reacción a subproductos de dimerización (vía radicalaria u organometálica) exclusivamente.

1.3.- ADICIÓN DE HALUROS DE PRENILO A ALDEHÍDOS PROMOVIDA Y/O CATALIZADA POR TITANOCENO(III).

1.3.A.- REACCIONES DE PRENILACIÓN SOBRE ALDEHÍDOS ALIFÁTICOS, AROMÁTICOS Y α,β -INSATURADOS.

Los prenilos son la unidad básica de los terpenos naturales. Uno de los métodos más sencillos para la introducción de estas unidades en la síntesis de un producto natural podría ser la adición del correspondiente prenil-metal a un grupo carbonilo.

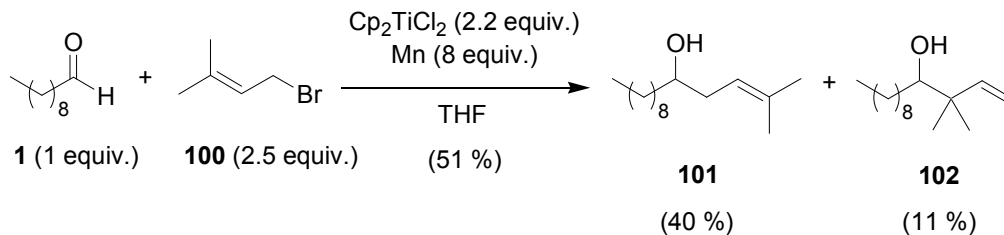
Por tanto llevamos a cabo el estudio de la adición de haluros de prenilo a aldehídos mediante titanoceno(III), ensayando tanto cantidades estequiométricas como subestequiométricas Cp_2TiCl . En algunos casos el haluro de prenilo se adicionó lentamente, o bien se añadió una proporción mayor que en el caso de haluros de alilo y crotilo, con el objeto de aumentar el rendimiento de reacción.



Esquema 134.- Posibles productos de reacción tipo Barbier en la adición de haluro de prenilo a compuestos carbonílicos.

Al igual que en el caso de los haluros de crotilo, la reacción sólo funciona con aldehídos, mientras que cuando se ensayó con cetonas como decan-2-ona (**6**) o acetofenona (**9**), el grupo prenilo no se adicionó, probablemente a causa del mayor impedimento estérico.

Cuando se llevó a cabo la reacción entre decanal (**1**) (1 equiv.) y bromuro de prenilo (**100**) (2.5 equiv.) promovida por Cp_2TiCl_2 (2.2 equiv.), se obtuvo una mezcla de los productos **101**²⁶³ (40 %, adición α) y **102**²⁶⁴ (11 %, adición γ).



Esquema 135.- Productos de prenilación de decanal (**1**) promovidos por titanoceno(III).

En contraste con los procesos de alilación y crotilación comentados anteriormente, el proceso generó mayoritariamente el producto de adición α (**101**). Esta preferencia podría derivar de la ralentización del mecanismo “organometálico” hacia productos de adición γ a causa del impedimento estérico introducido por el grupo gem-dimetilo en el estado de transición cíclico (figura 6).

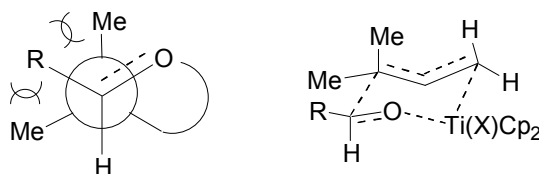


Figura 6.

De esta manera, el complejo de prenil- Ti^{IV} podría verse forzado a reaccionar por la posición α , o bien acabaría consumiéndose en una reacción con el propio bromuro de prenilo (**100**) para generar un hidrocarburo dímero ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}$). Este fenómeno también podría explicar el rendimiento global moderado del proceso, incluso cuando se empleó cloruro de prenilo en lugar de bromuro.²⁶⁵

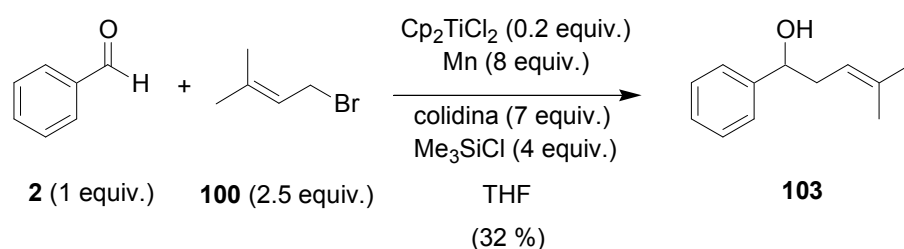
²⁶³ El alcohol **101** ha sido caracterizado en base a sus datos de Infrarrojo, ^1H RMN, ^{13}C RMN y Espectrometría de Masas de Alta Resolución.

²⁶⁴ Tsuji, T.; Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2002**, 1, 2.

²⁶⁵ Como se ha visto anteriormente, cuando se emplea cloruro de alilo o crotilo, en lugar de los correspondientes bromuros, en las condensaciones con aldehídos alifáticos, los rendimientos experimentan un incremento sustancial, probablemente debido a que se disminuye la formación de

Cuando la reacción se llevó a cabo con proporciones subestequiométricas de Cp_2TiCl (0.2 equiv.), empleando colidina/ Me_3SiCl como agente regenerador, se obtuvieron los productos **101** y **102** con rendimientos similares a los descritos en el esquema 135, indicando que el proceso puede llevarse a cabo bajo condiciones catalíticas rebajando un orden de magnitud las proporciones de titanoceno(III).

En este sentido, la reacción entre benzaldehído (**2**) y bromuro de prenilo (**100**) se ensayó directamente bajo dichas condiciones catalíticas obteniendo el resultado que se detalla a continuación:



Esquema 136.- Prenilación de benzaldehído catalizada por titanoceno(III).

La reacción generó exclusivamente el producto de adición α , **103**,²⁶⁶ aunque el rendimiento de la reacción es relativamente pobre (probablemente a causa de la formación de subproductos derivados de procesos de dimerización del radical prenilo y pinacolización del aldehído aromático). La absoluta regioselectividad hacia productos de prenilación en α es realmente notoria, especialmente si se tiene en cuenta que los procesos de prenilación de aldehídos mediante otros reactivos organometálicos genera mayoritariamente productos de adición γ .²⁶⁷

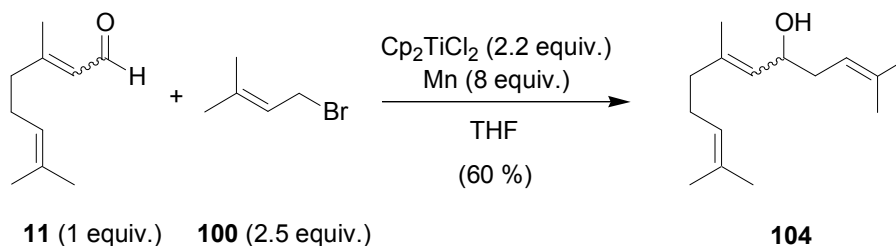
subproductos de dimerización a favor de productos de adición tipo Barbier. Sin embargo, cuando se condensó cloruro de prenilo con decanal, se obtuvo una mezcla de **101** (27 %) y **102** (16 %) con un rendimiento global de solo un 43 %.

²⁶⁶ Sumida, S., Ohga, M.; Mitani, J.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1310.

²⁶⁷ Véase la sección 2.6 (p. 50-68) de *Antecedentes Bibliográficos* y referencias: ⁶¹ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5198. ¹⁰⁴ Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1249 y ¹¹⁴ Schrekker, H. S.; De Bolster, M. W. G.; Orru, R. V. A.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1975.

Este resultado nos animó a estudiar los procesos de aldehídos α,β -insaturados que, en nuestra opinión, deben comportarse de forma similar a los aldehídos aromáticos.

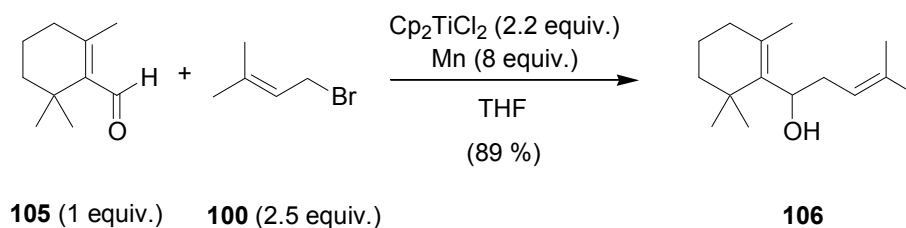
Tal como esperábamos, la reacción entre citral (**11**)²⁶⁸ (1 equiv.) y bromuro de prenilo (**100**) (2.5 equiv.), proporcionó el producto de adición α **104** con un rendimiento del 60 %.



Esquema 137.- Prenilación de citral (**11**) promovida por titanoceno(III).

El producto **104** se obtuvo como una mezcla de isómeros *E:Z* en proporciones similares (determinadas mediante análisis del espectro de ¹H RMN), lo que sugiere que no se produce isomerización del doble enlace en posición α respecto al grupo alcohol.

En cualquier caso, la excelente regioselección observada nos animó a ensayar otros aldehídos α,β -insaturados. Así, la reacción con β -ciclocitral (**105**) y bromuro de prenilo (**100**) generó el producto de acoplamiento α **106** con un rendimiento del 89 %.²⁶⁹



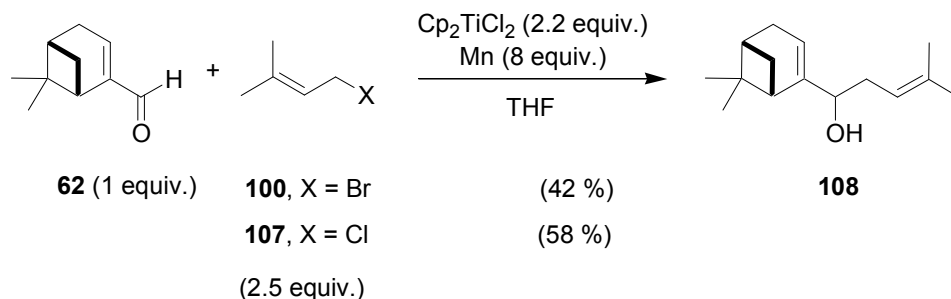
Esquema 138.- Prenilación de β -ciclocitral (**105**) promovida por titanoceno(III).

²⁶⁸ Mezcla de isómeros *E* (geranial) y *Z* (neral) en proporciones similares.

²⁶⁹ Producto caracterizado en base a sus datos espectroscópicos.

Cuando se ensayó la reacción bajo similares condiciones, utilizando cloruro (**107**) en lugar de bromuro de prenilo (**100**), el rendimiento descendió a un 68 %, posiblemente a causa de un incremento de subproductos de pinacolización.

En cambio, con mirtenal (**62**) se obtuvieron rendimientos ligeramente superiores del producto **108**²⁶⁹ al utilizar cloruro de prenilo (**107**).



Esquema 139.- Prenilación de mirtenal (**62**) promovida por titanoceno(III).

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

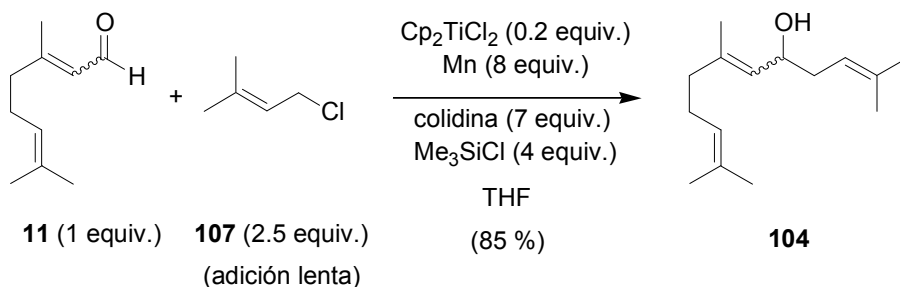
Además de la sorprendente regioselectividad, los productos **104**, **106** y **108** son poliprenos estructuralmente complejos que se pueden utilizar para la síntesis de productos terpénicos utilizando aperturas radicalarias de epóxidos descritas en nuestro laboratorio.^{14,21} Por tanto, decidimos llevar a cabo la optimización del procedimiento experimental para conseguir buenos rendimientos empleando proporciones subestequiométricas de Cp_2TiCl .

¹⁴ a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074. b) Justicia, J. **2004**. *Reacciones de ciclación de epoxipoliprenos catalizadas por el complejo Cp_2TiCl . Aplicaciones a la síntesis de productos naturales*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. c) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778.

²¹ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935.

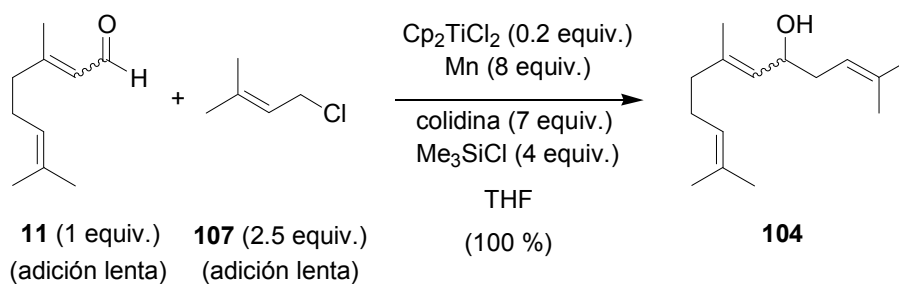
1.3.B.- OPTIMIZACIÓN DE LOS PROCESOS DE PRENILACIÓN DE ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS.

Los resultados anteriores sugieren que elevadas concentraciones de radicales prenilo o alilo en general en el medio de reacción, aumentan los subproductos de dimerización, disminuyendo por tanto los productos de adición tipo Barbier. Para minimizar este proceso, se llevó a cabo la reacción de prenilación de citral (**11**) en cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl , bajando un orden de magnitud la cantidad de reactivo promotor. A su vez, el cloruro de prenilo (**107**) se añadió lentamente sobre la suspensión de Cp_2TiCl , Mn, agente regenerador y aldehído de partida, con lo que se consiguió aumentar el rendimiento de reacción de un 60 % (esquema 137) a un 85 %.



Esquema 140.- Prenilación de citral (**11**) catalizada por titanoceno(III) y con adición lenta de cloruro de prenilo (**107**).

Otro tipo de subproductos que pueden aparecer en la reacción son los derivados de acoplamiento pinacólico de los radicales cetilos generados a partir del aldehído de partida. Para disminuir dicho proceso, se llevó a cabo la adición lenta de citral (**11**), junto con la adición también lenta de cloruro de prenilo (**107**) sobre la suspensión de Cp_2TiCl , Mn y agente regenerador, en condiciones catalíticas de complejo de titanio. El rendimiento obtenido fue del 100 %.

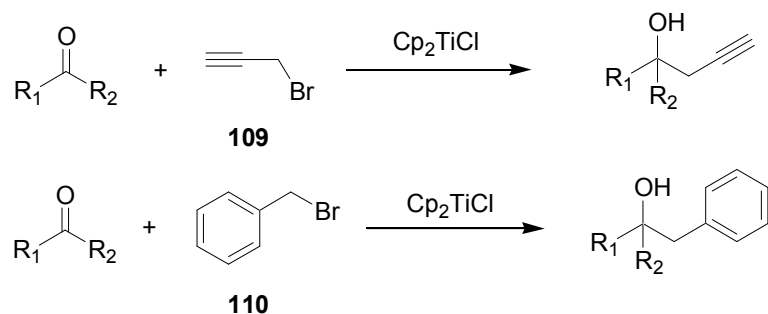


Esquema 141.- Prenilación de citral (**11**) catalizada por titanoceno(III) con adición lenta de aldehído de partida y cloruro de prenilo (**107**).

A la vista del excelente resultado obtenido, actualmente se están llevando a cabo en nuestro laboratorio nuevos ensayos de alilación, crotilación y prenilación tipo Barbier con diferentes compuestos carbonílicos, con el objeto de optimizar el proceso mediante manipulación experimental.

1.4.- REACCIONES DE PROPARGILACIÓN Y BENCILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos CATALIZADAS POR Cp₂TiCl.

Una vez hecho el estudio de las reacciones de adición de haluros de alilo, crotilo y prenilo a compuestos carbonílicos, decidimos comprobar si el método era extensible a otros haluros activados como bromuro de propargilo (**109**) y bromuro de bencilo (**110**).



Esquema 142.- Hipotética adición tipo Barbier de bromuro de propargilo (**109**) y bromuro de bencilo (**110**) a compuestos carbonílicos.

Cuando se ensayó la adición de bromuro de propargilo (**109**) catalizada por titanoceno(III), sobre aldehídos y cetonas alifáticas, aromáticas y α,β -insaturados, se obtuvieron rendimientos entre un 60 % (para el producto **112** derivado de la cetona alifática **6**) y un 90 % (para el alcohol bencílico **115**) (tabla 5).

Tabla 5.- Productos de propargilación de compuestos carbonílicos catalizada por titanoceno(III).

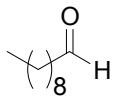
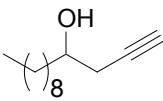
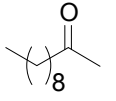
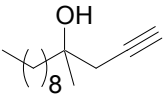
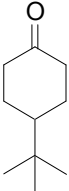
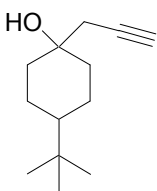
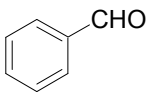
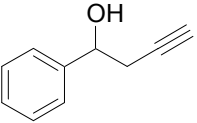
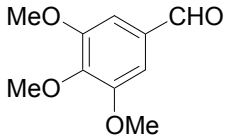
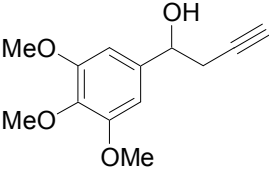
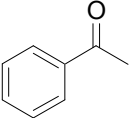
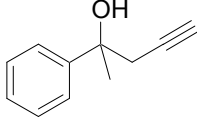
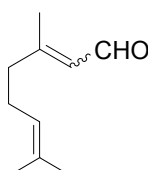
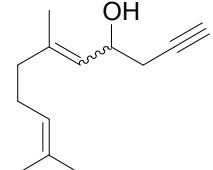
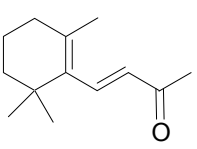
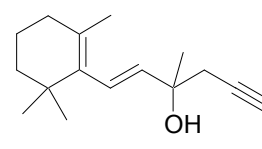
Compuesto carbonílico	Producto de propargilación (rendimiento)
 1	 111 (80 %)
 6	 112 (60 %)
 13	 113 (64 %) ^a
 2	 114 (63 %)
 49	 115 (90 %)
 9	 116 (62 %)

Tabla 5.- Continuación

Compuesto carbonílico	Producto de propargilación (rendimiento)
 <p style="text-align: center;">11</p>	 <p style="text-align: center;">117</p> <p style="text-align: right;">(67 %)</p>
 <p style="text-align: center;">20</p>	 <p style="text-align: center;">118</p> <p style="text-align: right;">(62 %)</p>

^a Mezcla de diastereoisómeros, (alcohol ecuatorial:alcohol axial) (2:1).²⁷⁰

Los resultados de la tabla 5 ponen de manifiesto no sólo la viabilidad sintética de los procesos de propargilación de compuestos carbonílicos catalizados por titanoceno(III), sino también su elevada selectividad. Es de notar que en todas las reacciones reflejadas en dicha tabla sólo se obtuvieron alcoholes acetilénicos y no se detectó la formación de alenos. Estos resultados contrastan con las reacciones de propargilación promovidas por SmI_2 ⁷⁵ ó mediante el procedimiento de Nozaki-Hiyama-Kishi,⁸⁸ en las que se obtienen proporciones considerables de los correspondientes alenos.

La alta selectividad hacia productos acetilénicos sugiere que el mecanismo de propargilación de compuestos carbonílicos puede transcurrir a través de la formación de

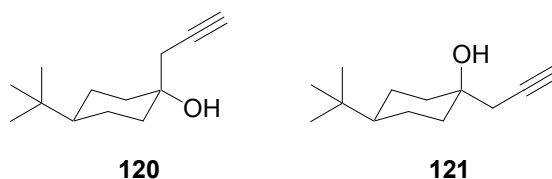
²⁷⁰ La identificación de los dos diastereoisómeros de **113** se ha realizado por comparación de sus datos espectroscópicos y su índice de retención (Rf) en capa fina, con los de los diastereoisómeros del producto de alilación de **14** y **15**, pag. 120).

⁷⁵ Soupe, J.; Namy, J. L. Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3497.

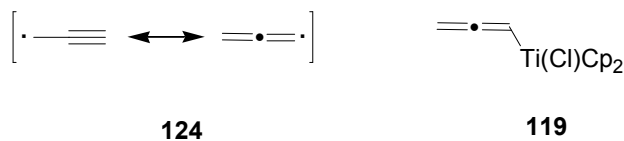
⁸⁸ Para una visión general ver referencia 86b. Artículos seleccionados: a) Verniere, C.; Cazes, B.; Goré, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 103. b) Mannschreck, A.; Munninger, W.; Burgemeister, T.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron* **1986**, 42, 399. c) Place, P.; Verniere, C.; Goré, J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 1359.

un complejo de alenil-titanio (**119**) como proponen Yamamoto y colaboradores (ver *Ant. Bibl.* pag. 25).⁴⁴

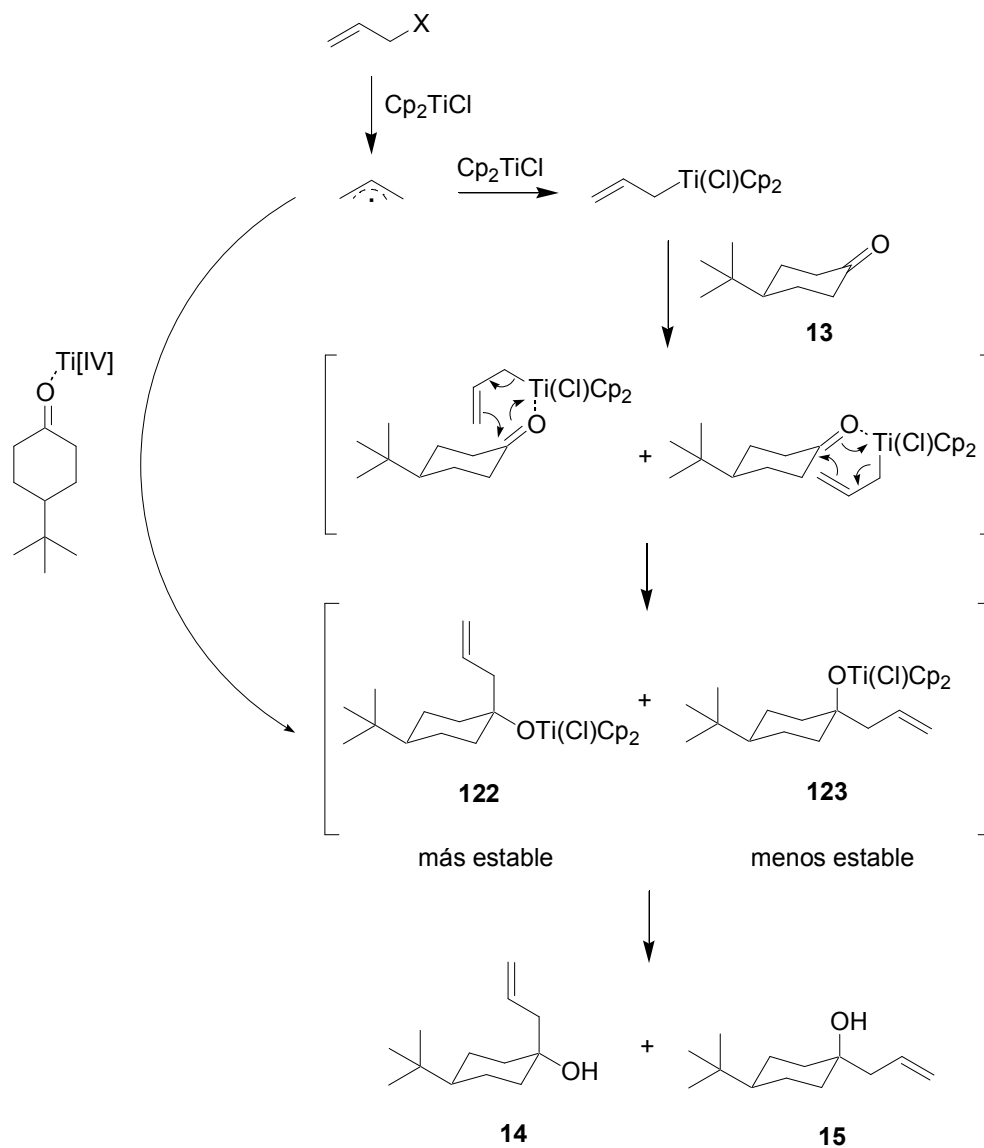
Por otro lado, cuando se lleva a cabo la propargilación de *t*-butilciclohexanona (**13**) se obtiene una mezcla de 2 diastereoisómeros (**120** y **121**) en una proporción aproximada de 2:1 a favor del isómero con el grupo alcohol en disposición ecuatorial (**120**), al igual que en el caso de la reacción de alilación tipo Barbier del mismo sustrato (pag. 120).



Esta diastereoselectividad se puede explicar considerando las alternativas mecanísticas propuestas anteriormente (apartado 1.1.C de *Res. y Dis.*) Tanto si la reacción transcurre a través de un mecanismo puramente “radicalario”, como si lo hace a través de un mecanismo “organometálico” el intermedio que queda es un alcóxido de titanio voluminoso que es más estable en disposición ecuatorial (**122**) que axial (**123**) (esquema 143). El esquema propuesto para la reacción de alilación es aplicable a la propargilación tipo Barbier de *t*-butilciclohexanona (**13**). En principio, de forma similar a lo que ocurre en el caso de las alilaciones el mecanismo puede transcurrir a través de un radical propargílico (**124**) o bien a través del ya mencionado complejo de alenil-titanio (**119**).



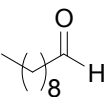
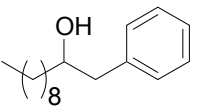
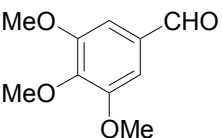
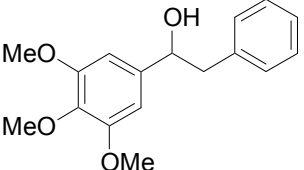
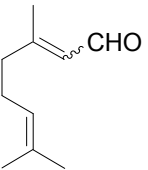
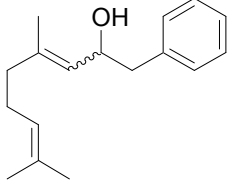
⁴⁴ Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2225.



Esquema 143.- Propuesta mecanística para la formación de los diastereoisómeros **14** y **15** en proporciones de 2:1 en la reacción de alilación de **13** tipo Barbier mediada por titanoceno(III)..

Las benzilaciones tipo Barbier son procesos relativamente esquivos debido a la tendencia a la dimerización del bromuro de bencilo correspondiente en las condiciones de reacción.^{58,68,75} En nuestro caso, las reacciones del aldehído alifático **1**, y aromático **2** con bromuro de bencilo (**110**), catalizadas por Cp₂TiCl, proporcionaron rendimientos dispares (35 % frente a 72 %, ver tabla 6). La causa del bajo rendimiento en **125** podría derivar precisamente de un proceso colateral de dimerización del radical bencilo que, al estar presente en elevada concentración, es relativamente rápido. Probablemente, la utilización de cloruro en lugar de bromuro de bencilo podría incrementar el rendimiento en producto de adición tipo Barbier.

Tabla 6.- Productos de benzilación de aldehídos promovida y/o catalizada por titanoceno(III).

Aldehído de partida	Producto de benzilación, método (rendimiento)
 <p style="text-align: center;">1</p>	 <p style="text-align: center;">125</p> <p style="text-align: right;">B (35 %)</p>
 <p style="text-align: center;">49</p>	 <p style="text-align: center;">126</p> <p style="text-align: right;">B (72 %)</p>
 <p style="text-align: center;">11</p>	 <p style="text-align: center;">127</p> <p style="text-align: right;">A (58 %)</p>

⁵⁸ a) Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2322. b) Suh, Y.-S.; Lee, J.-S.; Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 20.

⁶⁸ Bieber, L. W.; Storch, E. C.; Malvestiti, I.; Da Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9393.

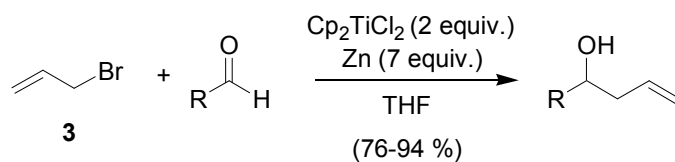
⁷⁵ Soupe, J.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3497.

A: método estequiométrico. **B:** método catalítico.

1.5.- RESULTADOS APARECIDOS EN BIBLIOGRAFÍA DURANTE EL TRANSCURSO DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL.

Durante la realización de los trabajos de investigación correspondientes a la alilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos mediante titanoceno(III), han aparecido en bibliografía un par de trabajos estrechamente relacionados.

En el primero de ellos, el grupo de Roy describe la adición de bromuro de alilo (**3**) a aldehídos en presencia de un exceso de Cp_2TiCl .²⁷¹

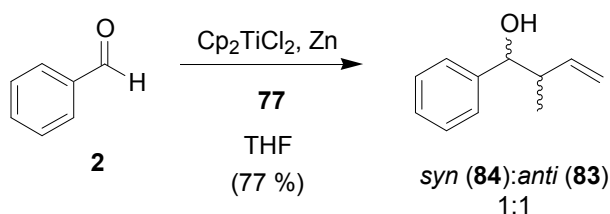


Esquema 144.- Adición de bromuro de alilo a aldehídos promovida por titanoceno(III) descrita por Roy *et al.*

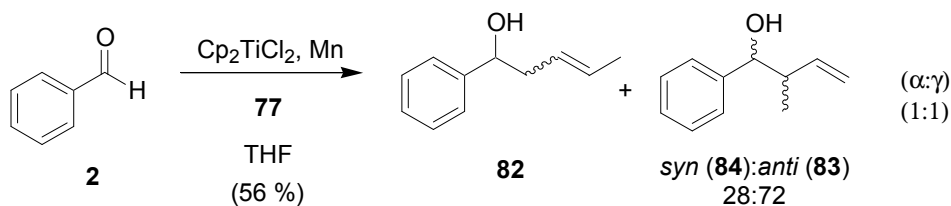
²⁷¹ Jana, S.; Guin, C.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6575.

Los autores describen que cuando ensayan la reacción con decanona (**6**) y acetofenona (**9**), éstas permanecen inalteradas. Estos resultados difieren considerablemente con los obtenidos en nuestro laboratorio. En nuestras condiciones, se han obtenido buenos rendimientos tanto con cetonas aromáticas, como α,β -insaturadas y alifáticas. También se han realizado ensayos con cetonas cíclicas con buenos resultados.

Por otro lado, cuando Roy y colaboradores ensayan la reacción con benzaldehído (**2**) y bromuro de crotilo (**77**), sólo obtienen producto de adición γ con una mezcla de diastereoisómeros *syn:anti* (1:1) (esquema 145), resultados que coinciden con lo que se obtiene en nuestro laboratorio cuando la reacción se lleva a cabo con Zn en ausencia de titanoceno.



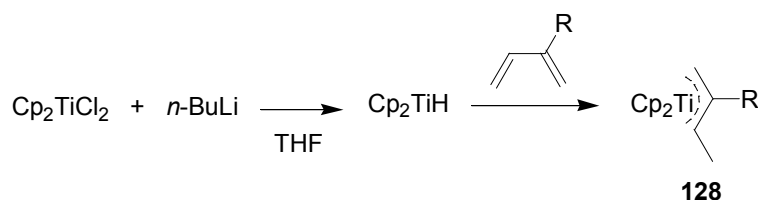
Esquema 145.- Producto de crotilación de benzaldehído (**2**) obtenido por Roy *et al.*



Esquema 146.- Productos de crotilación de benzaldehído (**2**) obtenidos en nuestro laboratorio.

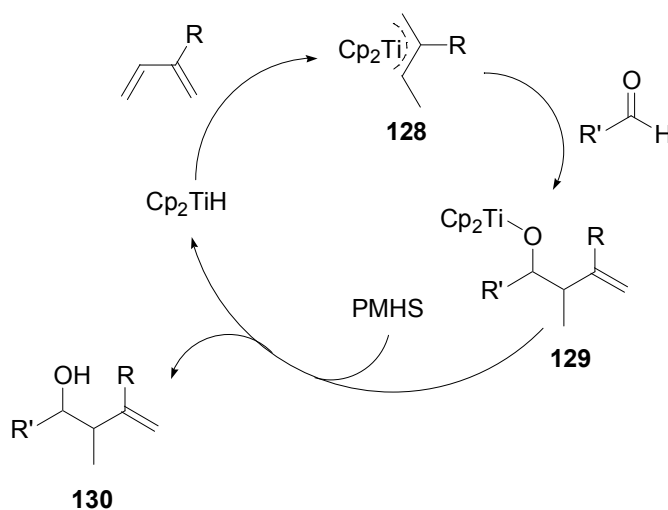
A la vista de los resultados obtenidos en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral, pensamos que los datos publicados por el grupo de Roy se deben a la reactividad del zinc, como hemos comprobado mediante el ensayo de blancos en ausencia de titanoceno(III). Por ello se decidió utilizar Mn como metal corrector en los procesos de alilación de compuestos carbonílicos mediante titanoceno(III), después de comprobar la inactividad de dicho metal en estos procesos, como se ha comentado anteriormente.

En el segundo de los trabajos, Moïse y colaboradores han descrito la alilación de aldehídos mediante el empleo de complejos de aliltitanio (**128**) en cantidades catalíticas.²⁷² Los autores sintetizan dicho complejo de aliltitanio (**128**) a partir de hidruro de titanoceno, (preparado *in situ* a partir de Cp_2TiCl_2 con un magnesiano ó *n*-BuLi) y un dieno.



Esquema 147.- Preparación del complejo de alil-Ti(III) de Moïse *et al.*

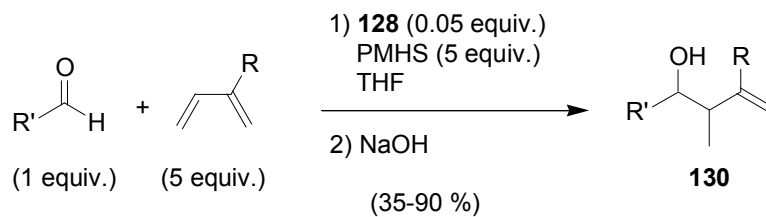
Cuando se mezcla un aldehído con **128** se obtiene el alcóxido de titanio **128**. Moïse *et al.* han propuesto un ciclo catalítico empleando cantidades subestequiométricas de **128** (0.05 equiv.) y polimetilhidroxisiloxano (PMHS) (5 equiv.) que genera el alcohol **130** y Cp_2TiH , que entra de nuevo en el ciclo catalítico.



Esquema 148.- Ciclo catalítico para la aliltitanación de aldehídos propuesta por Moïse y colaboradores.

²⁷² Bareille, L.; Le Gendre, P.; Moïse, C. *Chem. Commun.* **2005**, 775.

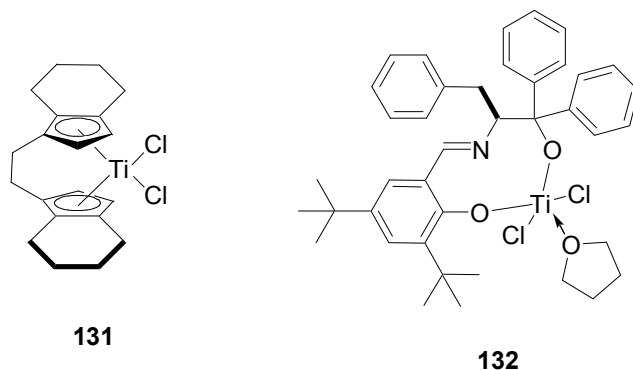
Siguiendo la metodología descrita, los autores han llevado a cabo la adición de dienos a diferentes aldehídos obteniendo unos rendimientos que oscilan entre el 35 y el 90 %.



Esquema 149.- Adición de dienos a aldehídos catalizada por complejos de alititanio descrita por Moïse *et al.*

1.6.- REACCIONES DE ALILACIÓN ENANTIOSELECTIVA CATALIZADAS POR COMPLEJOS QUIRALES DE TI.

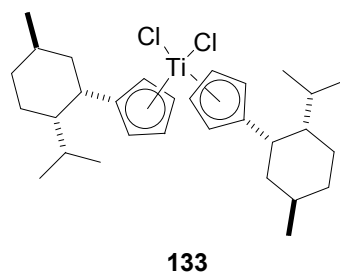
Como se ha comentado al inicio de este capítulo, los complejos de titanio en general, son capaces de coordinarse con ligandos quirales que los hacen reactivos interesantes para promover procesos enantioselectivos, como por ejemplo acoplamiento pinacólico³⁵ o desimetrizaciones de epóxidos *meso*.²⁷³ Asimismo, hemos visto cómo se obtienen productos de alilación enantioméricamente activos mediante complejos quirales de alil-titanio generados a partir de reactivos de Grignard y complejos de Ti(IV) (*Ant. Bibl.* pag 27-28).⁵¹ Con estos antecedentes decidimos ensayar la adición de bromuro de alilo (**3**) a aldehídos empleando diferentes complejos de Ti(III) quirales. Los catalizadores empleados han sido el complejo de “Brintzinger” (**131**) comercial, el complejo **132**, sintetizado por el doctorando bajo la dirección del prof. Gansäuer durante una estancia en el Instituto Kekulé de la Universidad de Bonn (Alemania), y **133**, preparado por el Dr. D. Antonio Rosales en las mismas instalaciones.



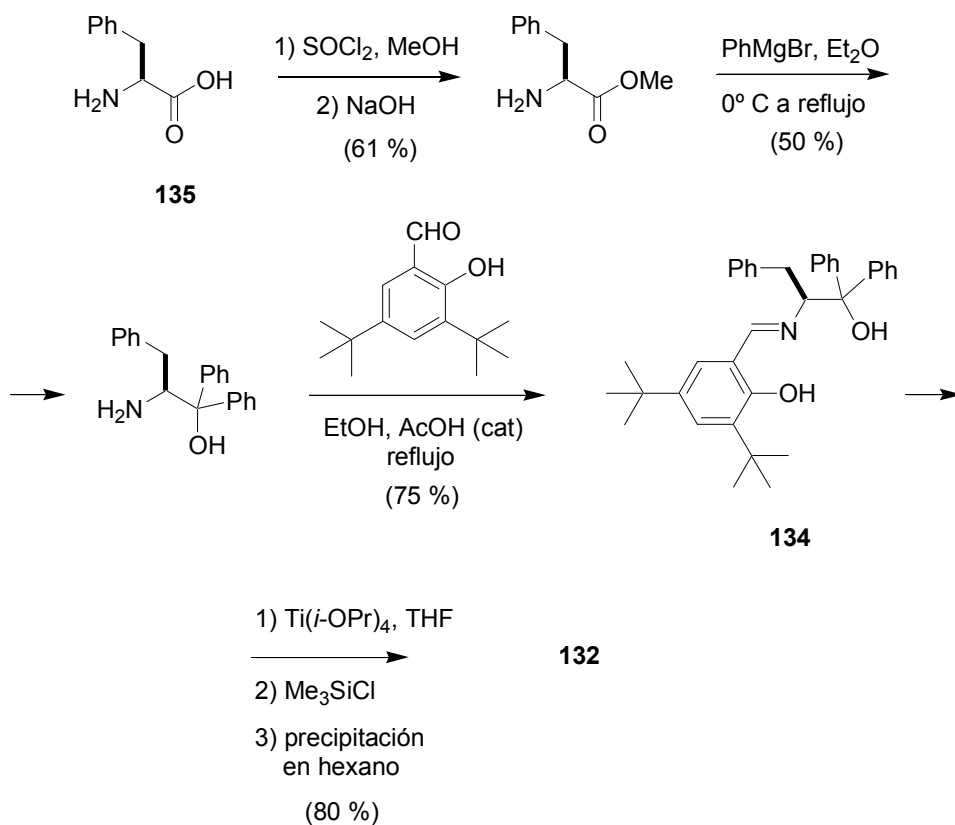
³⁵ a) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Synth. Commun.* **1999**, 27, 1097. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125.

²⁷³ Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Shick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 531.

⁵¹ a) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 494. b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321.



El complejo **132** se preparó a partir de la base de “Schiff” quiral **134**,¹⁶² sintetizada a su vez a partir de L-(+)-Fenilalanina (**135**), siguiendo una metodología descrita previamente.²⁷⁴

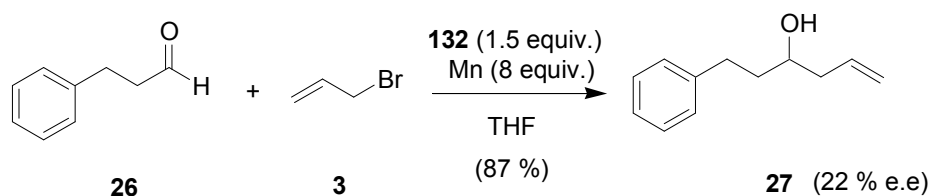


Esquema 150.- Preparación del complejo de Ti(IV) quiral **132** a partir de L-(+)-Fenilalanina (**135**)

¹⁶² Bensari, A.; Renaud, J.-L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *24*, 3863.

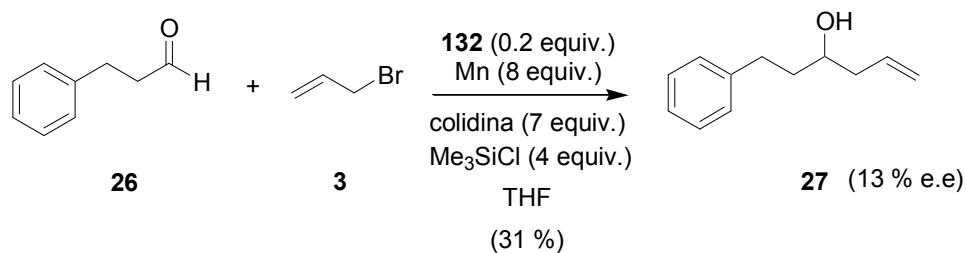
²⁷⁴ Bensari, A. Tesis Doctoral **2000**. Université Paris-Sud, France.

El complejo de titanio(IV) quiral **132**, se probó en primer lugar en condiciones estequiométricas para la adición de bromuro de alilo (**3**) a 3-fenilpropanal (**26**), obteniéndose un rendimiento aceptable de producto de alilación tipo Barbier, pero con un exceso enantiomérico moderado.



Esquema 151.- Ensayo de alilación enantioselectiva de **26** promovida por el complejo de Ti(IV) quiral **132**.

Con el objeto de consumir la menor cantidad posible de catalizador quiral, se ensayó la misma reacción en condiciones catalíticas, bajando considerablemente el rendimiento de producto de adición de bromuro de alilo (**3**), y con un exceso enantiomérico también bajo.

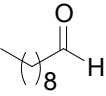
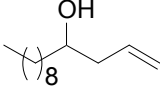
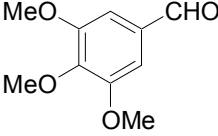
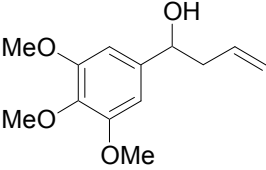


Esquema 152.- Ensayo de alilación enantioselectiva de **26** catalizada por el complejo de Ti(IV) quiral **132**.

El descenso de rendimiento de reacción posiblemente se debe a que el Me_3SiCl utilizado como precursor del agente regenerador de Ti(IV) hidroliza los enlaces O-Ti del complejo de titanio, por lo que éste probablemente se desnaturaliza.

A la vista de los resultados obtenidos, se decidió probar la alilación tipo Barbier enantioselectiva de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído (**49**) con complejo de “Brintzinger” (**131**), y de decanal (**1**) con el complejo de Ti-mentol (**133**). Ambos ensayos se realizaron empleando cantidades subestequiométricas del complejo quiral de Ti(IV) correspondiente (0.2 equiv.) y la mezcla 2,4,6-colidina/Me₃SiCl como agente regenerador. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:²⁷⁵

Tabla 7.- Alilación de aldehídos catalizada por complejos quirales de titanio.

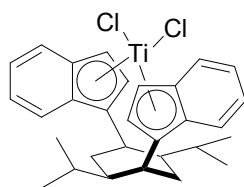
aldehído de partida	complejo	producto de alilación	rendimiento (e.e)
 <p>1</p>	133	 <p>5</p>	50 % (20 %)
 <p>49</p>	131	 <p>50</p>	80 % (33 %)

Aunque los rendimientos de reacción podrían ser aceptables, los excesos enantioméricos son moderados en todos los ensayos realizados. Sin embargo, tenemos que destacar que es la primera vez que se llevan a cabo alilaciones de aldehídos tipo Barbier enantioselectivamente, catalizadas por complejos de Ti(III). Actualmente se está trabajando en nuestro laboratorio en la síntesis de complejos quirales que puedan ser más efectivos, como es el caso del complejo **136**, descrito por el grupo de Halterman,²⁷⁶ que da excelentes excesos enantioméricos (superiores al 95 %) en reacciones de alilación de compuestos carbonílicos.²⁷⁷

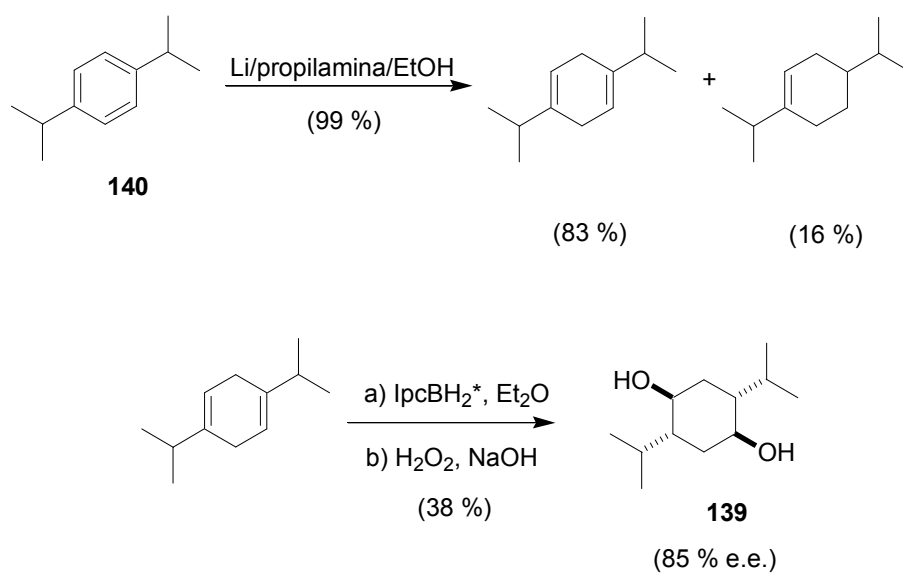
²⁷⁵ Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Justicia, J.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Comm.* **2004**, 2628.

²⁷⁶ a) Halterman, R. L.; Zhu, C.; Chen, Z.; Dunlap, M. S.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *Organometallics*, **2000**, *19*, 3824. b) Chen, Z.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2276.

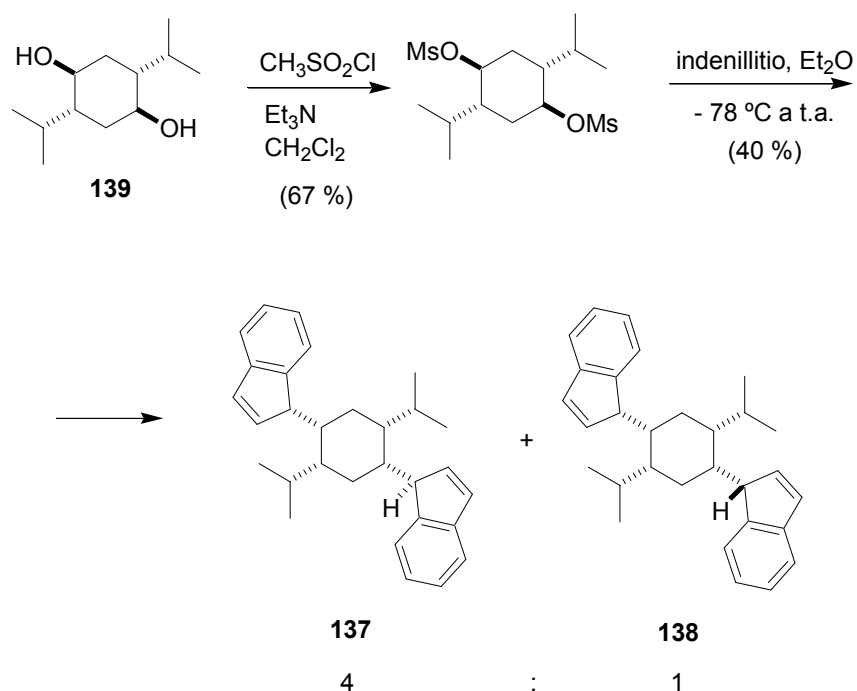
²⁷⁷ Urabe, H.; Yoshikawa, K.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5595.

**136**

De hecho se ha llevado a cabo la síntesis de una mezcla de precursores (**137** y **138**) de dicho complejo, siguiendo la metodología descrita por Halterman a partir del diol quiral **139**. Este diol, a su vez se ha preparado a partir de 1,3-diisopropilbenceno (**140**) como se muestra a continuación.²⁷⁸

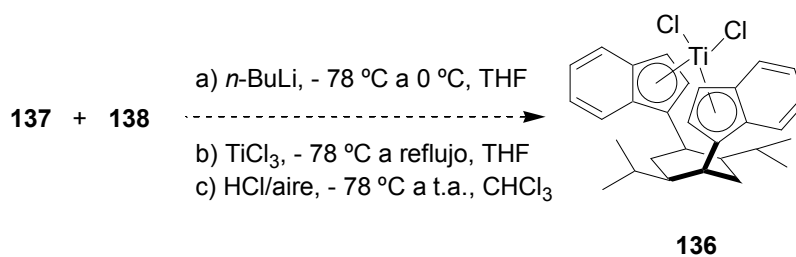
**Esquema 153.-** Preparación del diol quiral **139**.²⁷⁸

²⁷⁸ Reducción de Birch de **140**: Kwart, H.; Conley, R. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *11*, 2011. Preparación de monoisopinocamfenilborano quiral (IpcBH₂*): Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Mandal, A. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5074. Síntesis del diol quiral **139**: Chen, Z.; Eriks, K.; Halterman, R. L. *Organometallics* **1991**, *10*, 3449.



Esquema 154.- Preparación de una mezcla de **137** y **138** a partir del diol **139**.²⁷⁶

La síntesis del complejo de Ti(IV) **136**, queda pendiente de una última etapa que requiere el empleo de TiCl_3 como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 155.- Preparación del complejo de Ti(IV) **136** a partir de una mezcla de **137** y **138**.²⁷⁶

1.7.- OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES RELEVANTES SOBRE LAS REACCIONES TIPO BARBIER MEDIADAS POR COMPLEJOS DE TITANOCENO(III) EN MEDIO ANHIDRO.

Los resultados expuestos hasta ahora confirman que las reacciones entre haluros de alquilo activados y compuestos carbonílicos mediadas por titanoceno(III) son procesos complejos en los que compiten simultáneamente diversas rutas y mecanismos de reacción (ver esquemas 114 y 115, pag. 124-125). Este fenómeno puede complicar el control de las reacciones hacia los productos deseados y afectar a la quimio y regioselectividad del proceso provocando que, en algunos casos, el método proporcione mezclas relativamente complejas sin interés sintético aparente. Sin embargo, si se presta una atención cuidadosa a los resultados, los detalles experimentales y las consideraciones mecanísticas que hemos venido exponiendo, se puede obtener una valiosa información acerca de cómo ejercer control sobre el proceso de manera que se pueda aprovechar todo su potencial en síntesis orgánica. A continuación destacamos algunas de las observaciones más relevantes en este sentido.

1.7.A.- CONDENSACIONES CON ALDEHÍDOS Y CETONAS ALIFÁTICAS.

Las reacciones de alilación de aldehídos y cetonas alifáticas promovidas por titanoceno(III), generalmente proporcionan mejores rendimientos cuando se utiliza cloruro de alilo en lugar del correspondiente bromuro. Probablemente en el caso de los cloruros la concentración de radicales alilo es menor y disminuye la formación de sub-productos de dimerización. La versión catalítica del proceso permite reducir un orden de

magnitud la proporción de complejo de titanoceno requerida sin afectar sustancialmente los rendimientos.

Las reacciones de crotilación de aldehídos alifáticos promovidas por titanoceno(III) generan mezclas de productos de adición α y γ , con preferencia por estos últimos. La regioselección se puede aumentar bajando la temperatura de reacción o mediante adición de sales de litio. Entre los productos de adición γ se obtiene mayoritariamente el estereoisómero *anti*. La estereoselección es notablemente superior cuando se emplea bromuro de crotilo, alcanzándose estereoselectividad absoluta en algunos casos. Cuando se emplean aldehídos alifáticos α -sustituídos, la estereoquímica de la reacción sigue la regla de *Cram*. Los resultados obtenidos sugieren que las condiciones óptimas de estos procesos se podrían alcanzar mediante la adición lenta de bromuro de crotilo sobre la mezcla aldehído alifático/complejo de titanoceno(III) en proporciones estequiométricas.

Por el contrario, las cetonas alifáticas ensayadas no generaron productos de crotilación bajo nuestras condiciones.

Las reacciones de prenilación de aldehídos alifáticos promovidas o catalizadas por titanoceno(III) generan mayoritariamente el producto de adición α . Las cetonas alifáticas ensayadas no proporcionaron productos de adición, aunque pensamos que el empleo de cloruro de prenilo y adicionado lentamente sobre la mezcla cetona/titanoceno, podría generar los deseados productos de adición tipo Barbier.

Las reacciones entre bromuro de propargilo y aldehídos y cetonas alifáticas catalizadas por titanoceno(III) proporcionaron rendimientos aceptables (60-80 %) de los aldehídos acetilénicos esperados, y no se detectó la formación de alenos. Posiblemente, los rendimientos podrían incrementarse utilizando cloruro en lugar de bromuro ó mediante la adición lenta de este último. La reacción entre bromuro de bencilo y decanal (**1**) catalizada por Cp_2TiCl generó tan sólo un 35 % del alcohol bencílico deseado. La reacción no se ha ensayado con cloruro de bencilo.

Por último, nuestros resultados demuestran que la alilación de aldehídos alifáticos catalizada por complejos de titanoceno con ligandos quirales genera productos ópticamente activos. Sin embargo, los excesos enantioméricos obtenidos (alrededor del 20 %) todavía son exiguos.

1.7.B.- CONDENSACIONES CON ALDEHÍDOS Y CETONAS CONJUGADOS (AROMÁTICOS Ó α,β -INSATURADOS).

En el caso de compuestos carbonílicos conjugadas, el proceso es algo más complejo pues, junto a las reacciones de dimerización de los radicales procedentes de los haluros, también compiten los procesos de pinacolización de los radicales cetilo derivados de los aldehídos y cetonas conjugadas.

En contraste con los compuestos carbonílicos alifáticos, la alilación de aldehídos y cetonas conjugados promovida o catalizada por titanoceno(III) proporcionó mejores rendimientos cuando se utilizó bromuro de alilo en lugar del correspondiente cloruro. Este resultado probablemente deriva de que el proceso de pinacolización sea más rápido que la generación de radicales a partir del correspondiente cloruro de alilo. La versión catalítica del proceso permite reducir un orden de magnitud la proporción de complejo de titanoceno requerida sin afectar sustancialmente los rendimientos excepto cuando el aldehído o cetona presenta impedimentos estéricos, puesto que posiblemente los radicales alilos formados dimerizan antes de adicionarse al correspondiente compuesto carbonílico.

En la crotilación de aldehídos aromáticos mediante titanoceno(III) se obtienen también mezclas de productos de adición α y γ , con preferencia por estos últimos, al igual que en el caso de los aldehídos alifáticos, aunque no se observa control de regioselección mediante el empleo de aditivos. La regioselección es la contraria cuando la reacción de crotilación se ensaya sobre un aldehído α,β -insaturado como citral (**11**). La proporción de regioisómeros α también es superior para aldehídos aromáticos cuando el anillo bencílico presenta sustituyentes electrón-donantes. Al igual que en el caso de cetonas alifáticas, las cetonas conjugadas ensayadas no generaron productos de crotilación bajo nuestras condiciones.

Las reacciones de prenilación de aldehídos conjugados promovidas por titanoceno(III) generaron exclusivamente productos de adición α con buenos rendimientos, con regioselección contraria a la que se obtiene normalmente con reactivos organometálicos convencionales como los magnesianos. Cabe destacar que cuando se adicionaron lentamente citral (**11**) y cloruro de prenilo sobre una proporción subestequiométrica (0.2 equiv.) de titanoceno(III) en THF, se obtuvo el producto de adición α esperado (**104**) con un rendimiento prácticamente del 100 %.

La reacción de prenilación tampoco funciona sobre cetonas conjugadas.

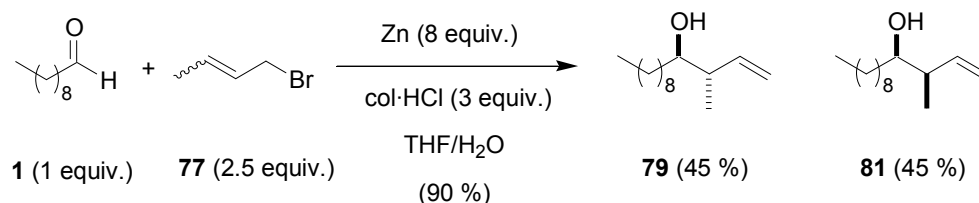
Al igual que para aldehídos y cetonas alifáticas, las reacciones de propargilación de aldehídos y cetonas conjugadas catalizadas por titanoceno(III) proporcionaron buenos rendimientos (62-90 %) de los aldehídos acetilénicos esperados, sin detectarse tampoco la formación de alenos. La reacción de bencilación entre bromuro de bencilo y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (**49**) catalizada por Cp_2TiCl generó un 72 % del alcohol bencílico deseado **126**, mientras que cuando se utiliza citral (**11**) como aldehído de partida se obtuvo un 58 % de producto de adición tipo Barbier en condiciones estequiométricas. La reacción no se ha ensayado con cloruro de bencilo.

Por último, se ha ensayado la alilación de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (**49**) catalizada por el complejo de "Brintzinger" quiral (**131**), obteniéndose el alcohol ópticamente activo **50** con un 80 % de rendimiento, aunque con un exceso enantiomérico moderado (alrededor del 33 %). Tanto para el caso de compuestos carbonílicos conjugados como alifáticos, estos resultados preliminares son los primeros de alilaciones enantioselectivas tipo Barbier catalizadas por complejos de Ti(III).

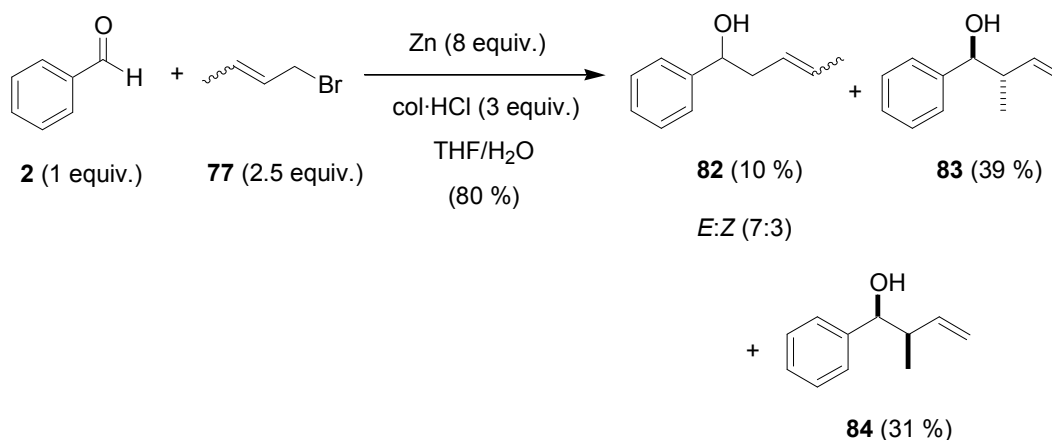
1.8.- ENSAYOS DE CROFILACIÓN Y PRENILACIÓN TIPO BARBIER
MEDIADOS POR TITANOCENO(III) EN MEDIO ACUOSO.

Para finalizar el capítulo dedicado a reacciones tipo Barbier promovidas por titanoceno(III), se decidió llevar a cabo ensayos de adición de bromuro de crotilo y prenilo sobre algunos aldehídos utilizando mezclas de THF/H₂O como disolvente, con el objeto de estudiar la influencia del agua sobre la regio y estereoselectividad en este tipo de reacciones. En estos ensayos se utilizó Zn como metal corrector a causa del apelmazamiento que experimenta el polvo de manganeso comercial en presencia de agua.

Por tanto, en primer lugar decidimos comprobar el efecto del propio Zn, sobre la adición de bromuro de crotilo (**77**) a decanal (**1**) y benzaldehído (**2**) en ausencia de titanoceno(III). Al blanco de reacción también se adicionó clorhidrato de 2,4,6-colidina (col·HCl), agente regenerador de titanoceno(III) común en procesos catalíticos y compatible con H₂O.



Esquema 156.- Crotilación de decanal (**1**) mediada por Zn en medio acuoso.

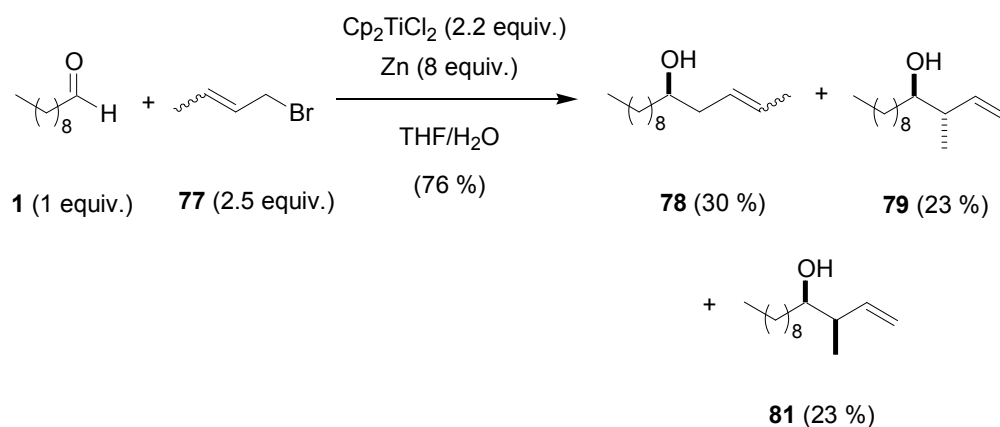


Esquema 157.- Crotilación de benzaldehído (**2**) mediada por Zn en medio acuoso.

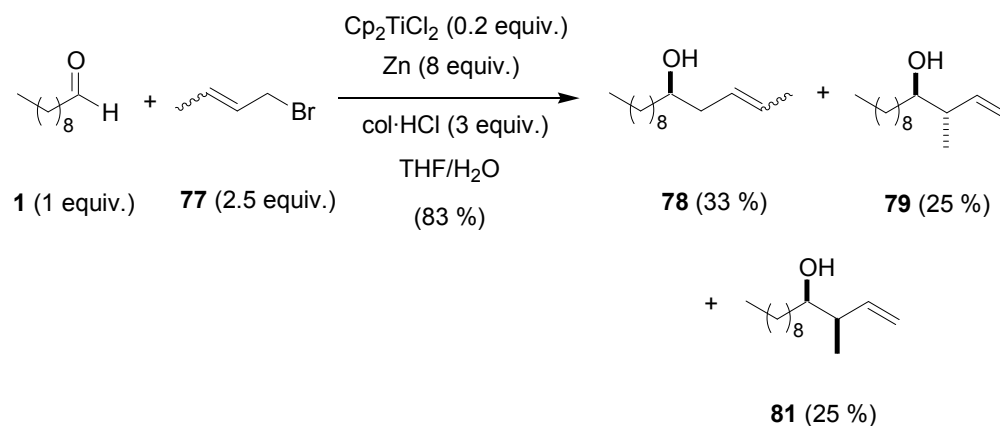
Tanto para aldehídos alifáticos (**1**) como aromáticos (**2**) se obtuvieron productos de crotilación con buenos rendimientos. En ambos casos se formaron mayoritariamente productos de adición γ (exclusivos en el caso de **1**), sin diastereoselectividad (relación *syn:anti* próxima a 1:1), como se había descrito en bibliografía para las adiciones de bromuro de crotilo (**77**) a aldehídos en mezclas de THF y disoluciones saturadas de NH_4Cl (*Ant. Bibl.* pag 55-56).¹⁰⁶

Cuando se llevó a cabo la reacción sobre decanal (**1**) en presencia de Cp_2TiCl , tanto en condiciones estequiométricas como catalíticas, la proporción de regioisómeros $\alpha:\gamma$ pasó de 0:100 a 4:6 aproximadamente, manteniéndose la proporción de diastereoisómeros de productos de adición γ (1:1). Este resultado sugiere que los productos de adición γ derivan de la reacción mediada por Zn, mientras que el producto de adición α deriva de la acción del titanoceno(III).

¹⁰⁶ Marton, D.; Stivanello, D.; Tagliavini, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2731.



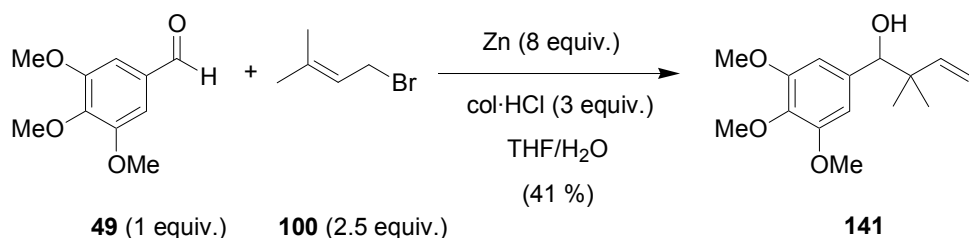
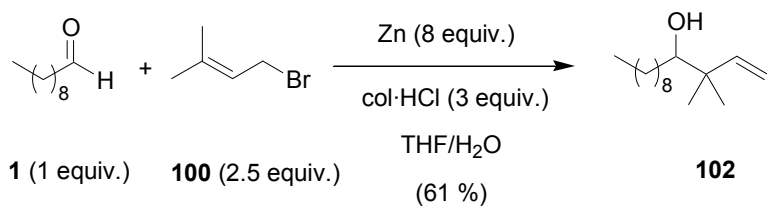
Esquema 158.- Crotilación de decanal (**1**) promovida por titanoceno(III)/Zn en medio acuoso.



Esquema 159.- Crotilación de decanal (**1**) catalizada por titanoceno(III) en medio acuoso.

Sin embargo, cuando se ensayó la reacción de crotilación de benzaldehído (**2**) mediada por titanoceno(III) en medio acuoso se obtuvo un resultado muy similar a lo observado en ausencia de Cp₂TiCl, lo que sugiere que el proceso promovido por Zn es más rápido en este caso.

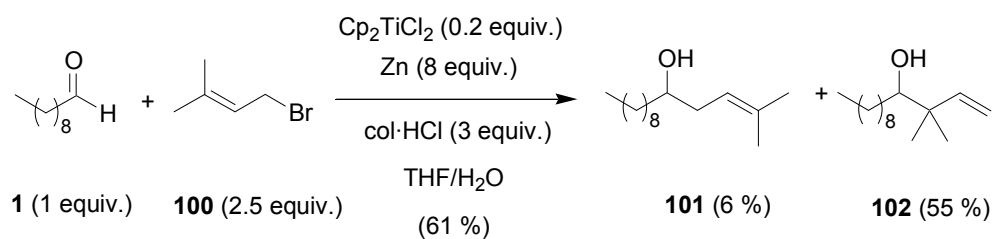
Por otro lado, también se decidió ensayar la reacción de prenilación sobre decanal (**1**) y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (**49**) mediante titanoceno(III)/Zn en medio acuoso. En primer lugar se realizaron los correspondientes blancos con Zn (esquema 160).



Esquema 160.- Prenilación de **1** y **49** promovida por Zn en medio acuoso.

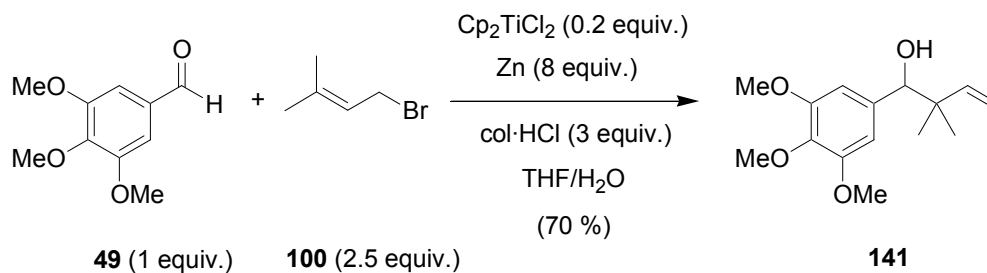
En ambos casos se obtuvieron productos de adición γ exclusivamente, lo que coincide con lo descrito en bibliografía para reactivos organometálicos de prenilzinc (*Ant. Bibl.* pag 32).⁶¹

Cuando se emplearon cantidades subestequiométricas de titanoceno(III) en medio acuoso se obtuvieron prácticamente los mismos resultados que con Zn solo. En el caso de decanal (**1**) apareció una pequeña proporción de producto de adición α **101**. En el caso de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (**49**) el rendimiento de reacción subió de un 40 a un 70 %.



Esquema 161.- Prenilación de **1** y **49** catalizada por titanoceno(III)/Zn en medio acuoso.

⁶¹ Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5198.

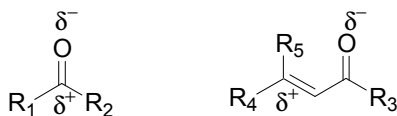


Esquema 161.- Continuación

Los resultados obtenidos en estos ensayos confirman que la adición de agua al medio, junto con la simple sustitución de Mn por Zn, permite invertir por completo la regioselectividad de los procesos de prenilación de aldehídos. Aunque probablemente la reacción deriva de la acción del Zn, estas observaciones contribuyen a la versatilidad sintética del proceso. Por otra parte, al añadir agua al medio se observó un cambio en el color verde característico de los complejos de titanoceno(III) a un azul marino intenso. Este viraje sugería un cambio la estructura química del complejo, con previsibles repercusiones sobre un comportamiento químico. Esto nos animó a ensayar nuevos procesos promovidos/catalizados por este (poco conocido) complejo azul en medio acuoso, como se verá en las reacciones siguientes.

2.- ADICIÓN TIPO MICHAEL DE ALDEHÍDOS A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS.

La adición de Michael es uno de los procesos más útiles para la formación de enlaces C-C en síntesis orgánica.¹¹⁷ Las propiedades electrófilas características de aldehídos o cetonas sugieren que su hipotética adición tipo Michael a compuestos carbonílicos α,β -insaturados puede ser desfavorable.

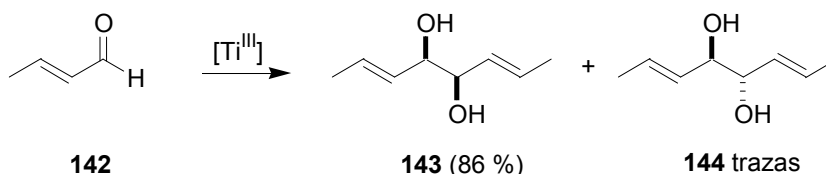


Esquema 162.- Densidad de carga en compuestos carbonílicos.

¹¹⁷ Carey, F. A.; Sundberg, R. *Advanced Organic Chemistry, Part B, 3ª Ed*; Plenum Press, New York, 2001; p. 39.

Ahora bien, cuando los compuestos carbonílicos se reducen monoeléctricamente mediante metales de transición, el correspondiente radical cetilo puede dar dicha adición. De hecho el reactivo de Kagan (SmI_2) ha mostrado capacidad como promotor de reacciones intramoleculares de adición radicalaria de aldehídos o cetonas a ésteres α,β -insaturados.^{73,120}

En algunos aspectos, los complejos de titanoceno(III) presentan un comportamiento químico similar al yoduro de samario. Como ya hemos visto anteriormente, el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio puede generarse *in situ* por reducción de Cp_2TiCl_2 con Mn o Zn y, en THF anhidro, se encuentra como una mezcla en equilibrio entre la especie monómera Cp_2TiCl y el dímero $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$,²⁸⁰ que es considerablemente más reactivo.^{11c,d} Cuando se trata un aldehído conjugado (aromático ó α,β -insaturado) con titanoceno(III) en THF anhidro, se obtiene el producto de acoplamiento pinacolínico con acusada estereoselección por el isómero *syn*.²⁹



Esquema 163.- Acoplamiento pinacolínico de crotonaldehído (**142**) mediante titanoceno(III) descrito por Inanaga y Handa.²⁹

La elevada estereoselectividad observada fue atribuida por Dunlap y Nicholas a que la reacción, promovida fundamentalmente por $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$, procede a través del dímero **145**.^{35b}

⁷³ Para una visión general, ver review: Kagan, H. B. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10351.

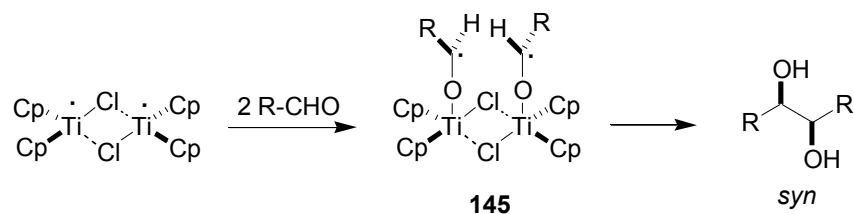
¹²⁰ Fukuzawa, S.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482.

²⁸⁰ Ver figura 2, pag. 10.

¹¹ c) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853. d) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Hjöllund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1252.

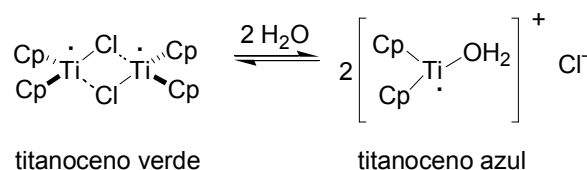
²⁹ Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 5717.

³⁵ b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125.



Esquema 164.- Propuesta de Dunlap y Nicholas para la formación preferente del diastereoisómero *syn*.^{35b}

En 1996, Barden y Schwartz observaron que, en presencia de agua, las especies de titanoceno(III) (de color verde lima en THF anhidro) se hidrolizan a una especie azul marino para la que los autores propusieron la estructura $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H}_2\text{O})]^+\text{Cl}^-$.³¹

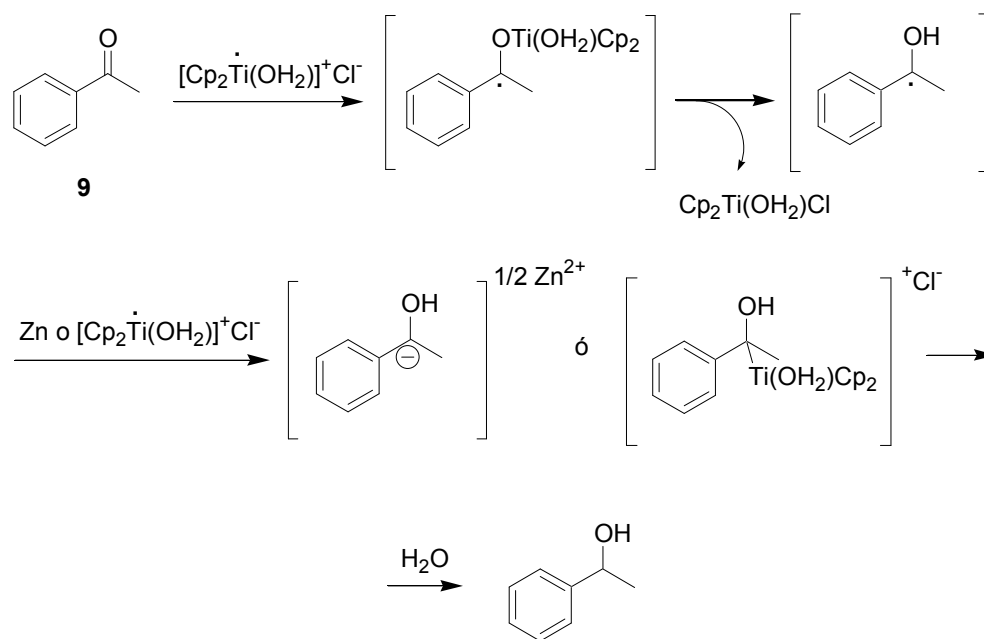


Esquema 165.- Generación de titanoceno(III) azul en medio acuoso propuesta por Barden y Schwartz.³¹

Según los autores, la especie azul se mostró inactiva frente a benzaldehído (**2**). Sin embargo, posteriormente en nuestro laboratorio, se observó que esta especie es capaz de catalizar la reducción selectiva de cetonas aromáticas empleando agua como donador de protones, presumiblemente vía radicales cetilo.⁴¹

³¹ Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484.

⁴¹ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079.



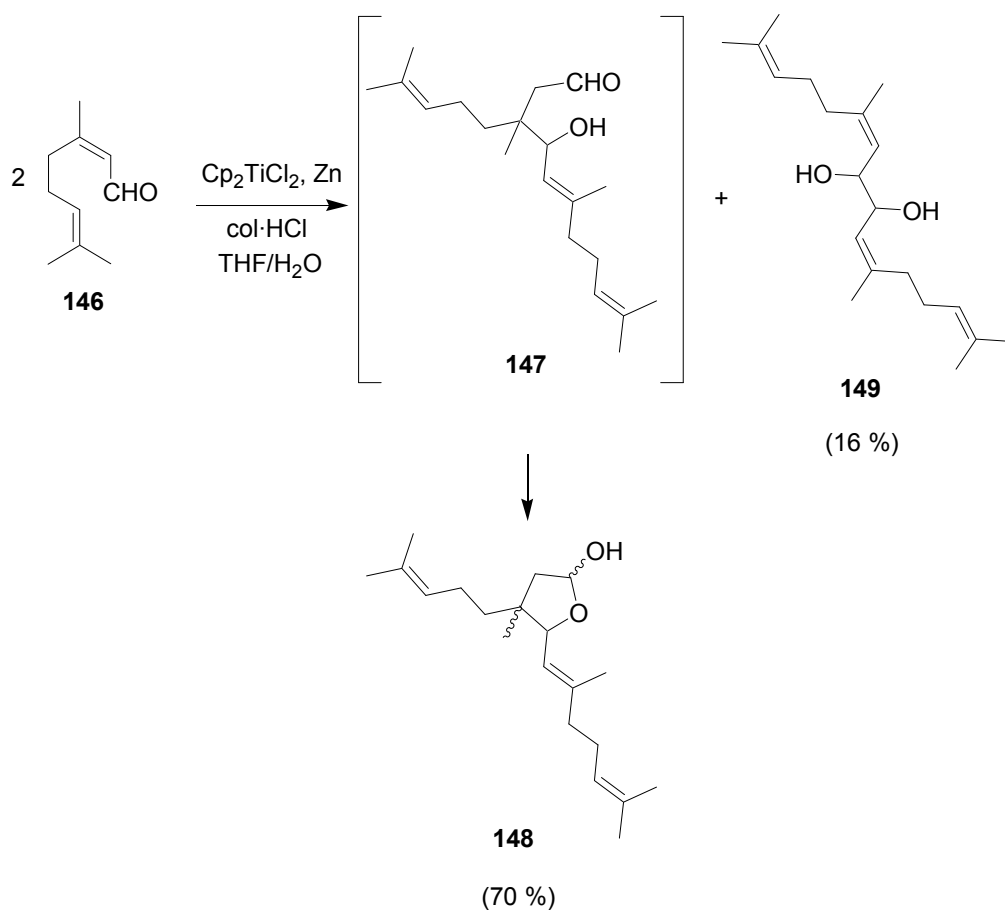
Esquema 166.- Mecanismo propuesto para la reducción de cetonas aromáticas mediante “titanoceno(III) azul”.⁴¹

La pinacolización de estos radicales cetilo es un proceso relativamente lento probablemente a causa de factores estéricos y de su baja concentración en el medio (el agua posiblemente compite por la coordinación con el titanio).

A la luz de estas observaciones, concebimos la posibilidad de generar radicales cetilo a partir de aldehídos α,β -insaturados, mediante titanoceno azul, de manera que en ausencia de la especie dímica $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$, estuvieran canalizados hacia procesos de adición tipo Michael en lugar del acoplamiento pinacolínico convencional.²⁸¹

Cuando tratamos neral (**146**) (1 equiv.) con una proporción subestequiométrica de Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), Zn (8 equiv.), clorhidrato de 2,4,6-colidina (3 equiv.) y H_2O (10 equiv) en THF, se obtuvo un 70 % del lactol **148** (hemiacetal del producto de adición de Michael **147**), junto a una pequeña proporción del pinacol **149** (16 %).

²⁸¹ Oller-López, J. L.; Rosales, A.; Justicia, J.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry, ASCMC*; Moscú, 2004; Libro de Abstracts, Póster P149.



Esquema 167.- Autoacoplamiento tipo Michael de neral (**146**) catalizado por titanoceno(III) azul.

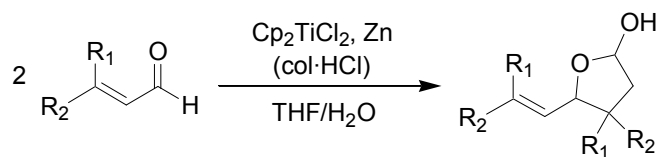
Estos resultados confirmaron nuestras expectativas. Además, la carencia de estereoselección en la formación de isómeros *syn:anti* de **X**, confirmó la ausencia de especies dimeras tipo $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$ bajo nuestras condiciones de reacción.

Para nuestro conocimiento este es el primer procedimiento puramente químico descrito para la adición tipo Michael de un aldehído α,β -insaturado sobre otro. Sin embargo, es de notar, que la autocondensación de **146** había sido lograda previamente mediante un procedimiento electroquímico.²⁸²

²⁸² Johnston, J. C.; Faulkner, J. D.; Mandell, L.; Day, R. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2611.

2.1.- AUTOACOPLAMIENTO TIPO MICHAEL DE ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS MEDIADO POR TITANOCENO(III). PROPUESTA MECANÍSTICA.

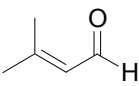
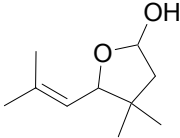
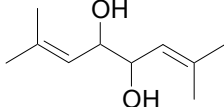
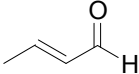
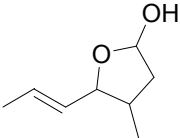
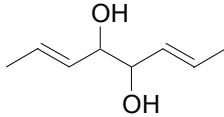
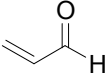
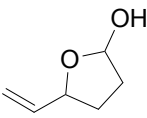
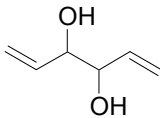
A partir del excelente resultado preliminar nos dispusimos a estudiar la reacción con diferentes aldehídos α,β -insaturados, prestando atención a la diferencia de comportamiento entre sustratos con doble enlace mono-, di- y trisustituído, tanto en proporciones estequiométricas como subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 .



Esquema 168.- Esquema general de reacción de autoacoplamiento tipo Michael de aldehídos α,β -insaturados promovido y/o catalizado por titanoceno azul.

Cuando la reacción se ensayó en condiciones estequiométricas, se emplearon 2 equiv. de Cp_2TiCl_2 y 100 equiv. de H_2O . Las condiciones catalíticas son las descritas para la reacción con neral (**146**). La reacción se ensayó en ambas condiciones sobre senecialdehído ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$) (**150**), crotonaldehído ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$) (**142**) y acroleína ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$) (**151**). Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 8:

Tabla 8.- Productos de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados promovido y/o catalizado por titanoceno(III) en medio acuoso.

Aldehídos de partida y método empleado	Productos de autoacoplamiento (rendimiento)	
 150 A B	 152 (75 %) (48 %)	 153 (7 %) (11 %)
 142 A B	 154 (21 %) (14 %)	 143/144 (59 %) (59 %)
 151 A B	 155 --- ---	 156 (16 %) (5 %)

A: Proporciones estequiométricas de Cp_2TiCl_2 (2 equiv.) y un exceso de H_2O (100 equiv.). **B:** Condiciones catalíticas, Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), H_2O (10 equiv.).

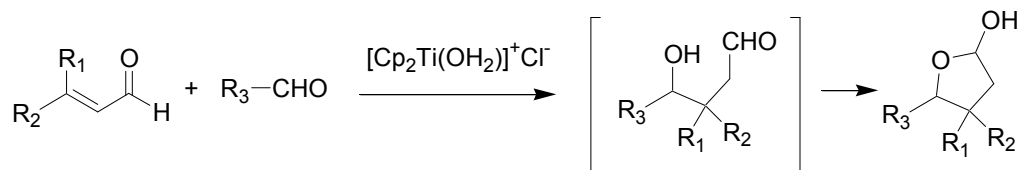
Los lactoles **152** y **154** fueron identificados y caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas (IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN y Espectrometría de Masas de Alta Resolución). Los datos de los dioles **153**,²⁸³ **143/144**²⁸² y **156**²⁸⁴ concuerdan con los descritos en bibliografía.

²⁸³ Mandell, L.; Miller, D.; Day, R. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1683.

²⁸⁴ Gianni, M.; Saavedra, J.; Myhalyk, R.; Wursthorn, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 210.

2.2.- ADICIÓN TIPO MICHAEL CRUZADA ENTRE ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS Y DECANAL MEDIADA POR TITANOCENO(III).

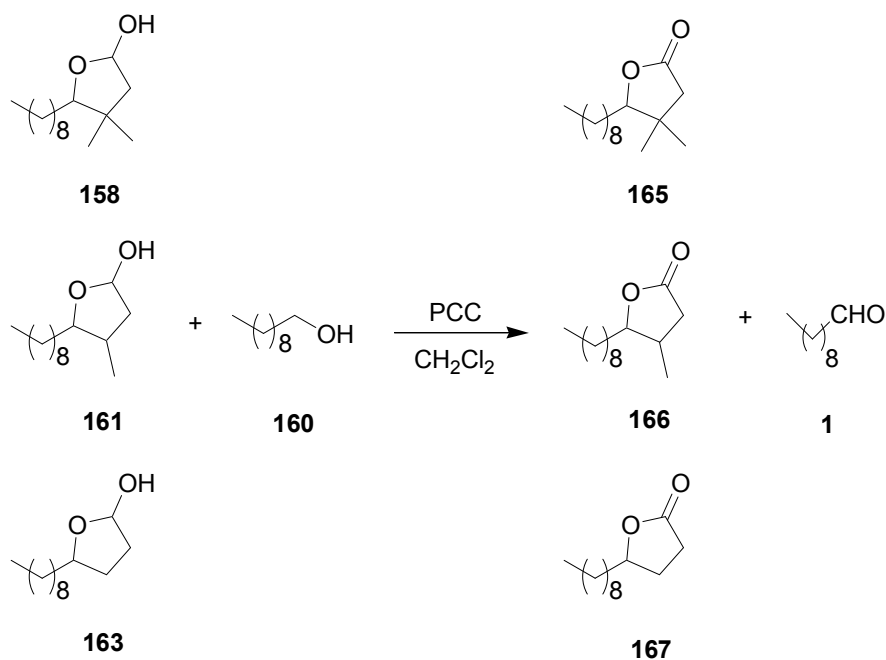
Los resultados anteriores sugerían que la reacción podría transcurrir a través de un radical cetilo estabilizado por resonancia. En tal caso, dicho radical también podría adicionarse a aldehídos alifáticos proporcionando un nuevo proceso de formación de enlaces C-C, mediante adición tipo Michael de aldehídos alifáticos a aldehídos α,β -insaturados, que no ha sido descrito hasta la fecha.



Esquema 170.- Hipotética adición tipo Michael de aldehídos α,β -insaturados a aldehídos alifáticos mediada por titanoceno azul.

Para comprobar nuestra hipótesis, se llevaron a cabo reacciones entre decanal (**1**) y los aldehídos α,β -insaturados **150**, **142** y **151**, empleando cantidades estequiométricas (2 equiv. de Cp_2TiCl_2 , 100 equiv. de H_2O) o subestequiométricas (0.2 equiv. de Cp_2TiCl_2 , 10 equiv. de H_2O , 3 equiv. de $\text{col}\cdot\text{HCl}$) de Ti(III). En todos los casos se emplearon 5 equiv. de aldehído alifático por equivalente de aldehído α,β -insaturado.

Los resultados se resumen en la tabla 9.



Esquema 169.- Purificación de los lactoles **158**, **161** y **163** mediante oxidación a las γ -butirolactonas **165**, **166** y **167** respectivamente.

Las lactonas **165**, **166** y **167** fueron caracterizadas mediante sus datos espectroscópicos de IR (**165**, **166** y **167** presentan una banda de absorción cercana a 1780 cm⁻¹ característica de lactonas de 5 miembros), ¹H RMN, ¹³C RMN y Espectrometría de Masas de Alta Resolución), junto con los dioles **159** y **162**. Los datos del pinacol **164** coincidieron con los descritos en bibliografía.²⁸⁵

La reacción entre decanal (**1**) y senecialdehído (**150**) promovida por titanoceno azul proporcionó un 45 % de lactol **158** procedente de la adición de Michael cruzada, junto a una pequeña proporción (5 %) de producto de acoplamiento pinacolínico cruzado **159**. También se obtuvo un 40 % de producto **152** de autoacoplamiento tipo Michael y trazas del pinacol simétrico **153**, junto a un 12 % de *n*-decanol (**160**). Probablemente, la formación de subproductos de autoacoplamiento podría reducirse sustancialmente mediante adición lenta del aldehído α,β -insaturado. Por otra parte, la formación de *n*-decanol (**160**) podría derivar del poder reductor del Zn en medio ácido²⁸⁶ (la producción

²⁸⁵ Lombardo, M.; Girotti, R.; Morganti, S.; Trombini, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2981.

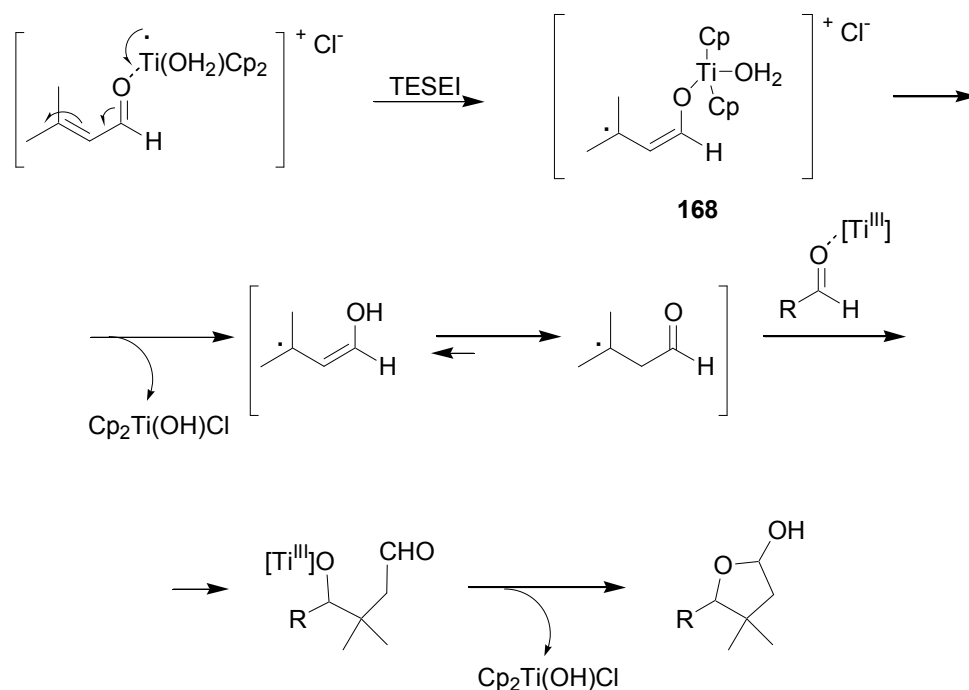
²⁸⁶ a) Herczegh, P.; Zsély, M.; Kovács, I.; Batta, G.; Sztaricskai, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1195. b) Baruah, R, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5417.

de $[\text{Ti}^{\text{III}}]$ a partir de Cp_2TiCl_2 y Zn genera el ácido de Lewis ZnCl_2). Es posible que la formación de este subproducto pudiera evitarse tamponando el medio de reacción.

Como era de esperar, las reacciones entre decanal (**1**) y crotonaldehído (**142**) o acroleína (**151**) proporcionaron menores rendimientos de los productos **161** (26 %) y **163** (15 %) de adición de Michael cruzada, incrementándose proporcionalmente la producción de pinacoles, que alcanzó un 58 % (**164** + **156**) en el caso de la acroleína (**151**).

Por otra parte, la versión catalítica (método **B** en la tabla 9) también proporcionó rendimientos más bajos que la estequiométrica en productos de adición de Michael.

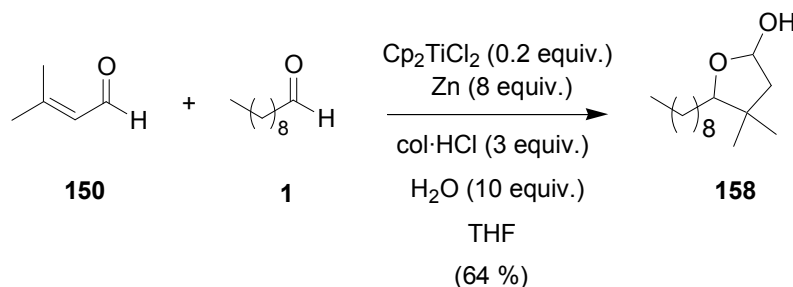
Los resultados anteriores podrían racionalizarse a través de un radical terciario relativamente estable como **168**, formado por transferencia electrónica simple de esfera interna (TESEI) del titanoceno(III) sobre senecialdehído (**X**), con posterior protonólisis “intramolecular” del enlace O-Ti (con salida de $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{OH})\text{Cl}$) y equilibrio ceto-enólico.



Esquema 170.- Posible mecanismo de adición tipo Michael cruzada de aldehídos α,β -insaturados a aldehídos alifáticos mediante titanoceno(III) en medio acuoso.

En el caso de la acroleína, la contrapartida del intermedio **168** sería un radical primario inestable que no llega a formarse, de modo que la reacción se da vía radical cetilo como un acoplamiento pinacolínico convencional (la formación de un 15 % de **163** podría derivar del radical cetilo procedente del decanal (**1**)). El caso del crotonaldehído (**142**) sería intermedio entre el senecialdehído (**150**) y la acroleína (**151**).

Por último tenemos que comentar que cuando se llevó a cabo la reacción entre senecialdehído (**150**) y decanal (**1**) catalizada por titanoceno azul, adicionando lentamente **150**, se consiguió alcanzar un rendimiento del 64 % del lactol deseado **158** (84 % en condiciones estequiométricas).²⁸⁷

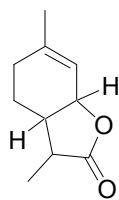


Esquema 171.- Acoplamiento tipo Michael de senecialdehído (**150**) y decanal (**1**) catalizado por titanoceno(III) en medio acuoso.

Estos resultados son prometedores desde un punto de vista sintético puesto que las estructuras de γ -butirolactona se encuentran presentes en numerosos productos naturales y su preparación ha atraído el interés de los químicos en los últimos años.¹²⁰

Además, como se verá más adelante, esta metodología se ha aplicado con éxito a condensaciones intramoleculares. Concretamente hemos llevado a cabo la síntesis total del producto natural “wine-lactona” (**169**), utilizando como etapa clave una ciclación tipo Michael intramolecular, de un dialdehído, catalizada por titanoceno(III).

²⁸⁷ Rosa E. Estévez. *Tesis Doctoral*. En curso.



169

3.- REACTIVIDAD DE ALDEHÍDOS Y CETONAS AROMÁTICAS CON TITANOCENO(III) EN AGUA.

El agua presenta numerosas ventajas potenciales frente a los disolventes orgánicos comúnmente utilizados en el laboratorio. El agua es económica, saludable, respetuosa con el medio ambiente y con propiedades químicas únicas.²⁸⁸ Sin embargo presenta una reactividad considerable frente a intermedios carbaniónicos o carbocatiónicos, por lo que, no ha sido muy utilizada como disolvente en síntesis orgánica. En cambio, el agua es estable frente a radicales libres debido a la fuerza de los enlaces O-H.⁵ Por tanto, en los casos en los que la solubilidad y la estabilidad de los reactivos lo permitan, el agua podría convertirse en el disolvente ideal en la química de radicales.

²⁸⁸ (a) Engberts, J. B. F. N.; Blandamer, M. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1701. (b) Ribe, S. R.; Wipf, P. *Chem. Comm.* **2001**, 299. (c) Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751.

⁵ Para una excelente visión de la química de radicales libres contemporánea ver: a) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radicals Reactions*; VCH: Weinheim, 1996. b) Renaud, P.; Sibi, M. P.; *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 1 y 2*; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.

En nuestro laboratorio disponemos de un reactivo organometálico, el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), capaz de promover transferencias electrónicas simples y que se ha mostrado compatible con medios acuosos. En esta línea Barden y Schwartz describieron el acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos promovido por titanoceno(III) en mezclas agua:THF.³¹ Nuestro grupo ha descrito también un procedimiento para la reducción de cetonas catalizado por titanoceno(III) en mezclas THF:H₂O,⁴¹ y como último ejemplo tenemos las reacciones tipo Michael desarrolladas en un apartado anterior de la presente Tesis Doctoral.

A partir de estas premisas, nos propusimos estudiar la reactividad del complejo de Ti(III) con aldehídos y cetonas aromáticas empleando únicamente agua como disolvente. Se eligió Zn como metal corrector por su compatibilidad y eficiencia en agua, y su bajo coste y toxicidad. Como sustratos modelo se han empleado benzaldehído (**2**) y acetofenona (**9**).

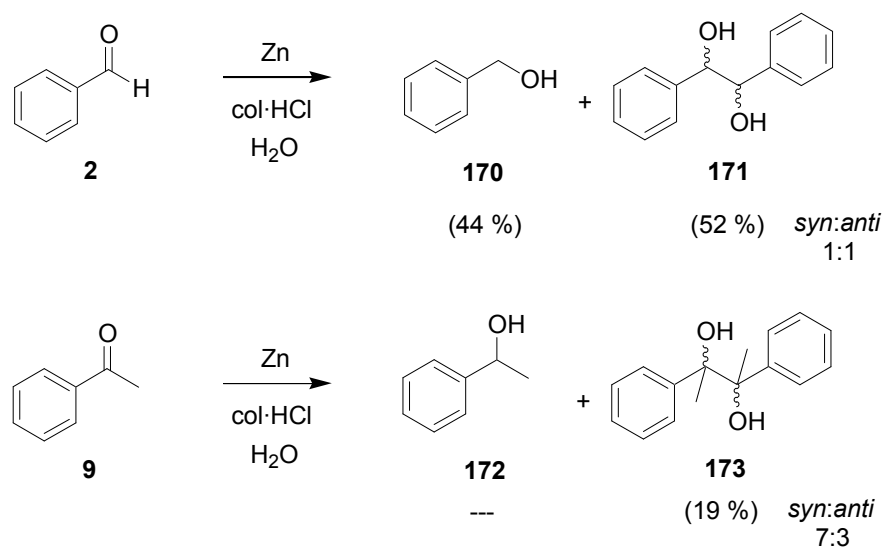
3.1.- ESTUDIO DE LA REACCIÓN POTENCIAL EN AUSENCIA DE Cp₂TiCl₂.

Como se ha comentado anteriormente, (*Ant. Bibl.*, pp. 70), el Zn es capaz de promover el acoplamiento pinacolínico de compuestos carbonílicos aromáticos en medio básico acuoso.¹⁵² Por tanto, en primer lugar decidimos ensayar la reacción en las mismas condiciones experimentales que se van a llevar a cabo posteriormente, pero en ausencia del complejo de titanoceno(III). Para los procesos con cantidades subestequiométricas de catalizador, se va a utilizar como regenerador clorhidrato de 2,4,6-colidina (col·HCl), por su compatibilidad y solubilidad en agua, por lo que también se añadió en este ensayo “blanco”. La reacción (Zn, 8 equiv.; col·HCl, 3 equiv) con benzaldehído (**2**) y acetofenona (**9**) dio lugar a los siguientes resultados:

³¹ Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484.

⁴¹ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079.

¹⁵² Tsukinoki, T.; Kawaji, T.; Hashimoto, I.; Mataka, S.; Tashiro, M. *Chem. Lett.* **1997**, 235.



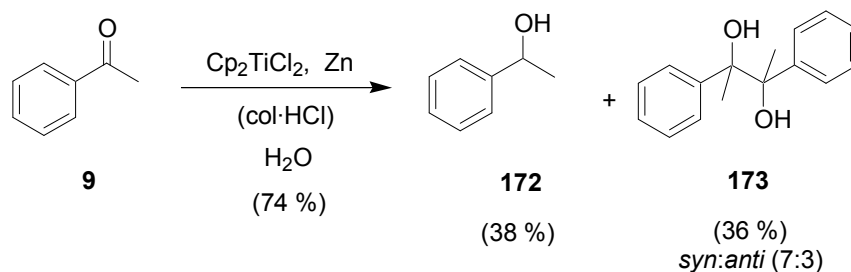
Esquema 172.- Ensayo “blanco” de reacción.

De los resultados obtenidos se puede deducir que el benzaldehído (**2**) es un sustrato de partida muy reactivo frente al Zn. Se obtiene un alto rendimiento de productos (96 % global) en una proporción aproximada de 1:1 de producto de reducción **170** y pinacol **171**. La acetofenona (**9**) sin embargo se muestra más inerte en el proceso, obteniéndose únicamente un 19 % de producto de pinacolización **173**.

3.2.- REACCIONES DE ACOPLAMIENTO PINACOLÍNICO Y REDUCCIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS AROMÁTICOS PROMOVIDAS O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

Cuando una disolución de Cp_2TiCl_2 en agua desoxigenada, se agita en presencia de Zn, torna de un color rojo inicial a azul intenso, muy parecido al color que se observa en mezclas de THF/ H_2O . Barden y Schwartz proponían que dicho color azul se debía a la especie $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{O})]^+$,³¹ por lo que suponemos que en nuestro caso se está generando también una especie radicalaria de Ti(III).

Cuando tratamos acetofenona (**9**) con la suspensión azul preparada a partir de Cp_2TiCl_2 (2 equiv.) y Zn (8 equiv.) en agua desoxigenada, se obtuvieron el producto de reducción **172** (38 %) y el producto de pinacolización **173** (36 %), con un rendimiento global del 74 %.



Esquema 173.- Reacción de acetofenona (**9**) con titanoceno azul en agua.

El espectro de ^1H RMN de **173** (idéntico al descrito en bibliografía²⁸⁹) indicó una mezcla de estereoisómeros *syn:anti* aproximadamente 7:3.

Cuando la reacción había ensayado únicamente con Zn, la acetofenona (**9**) se había mostrado prácticamente inerte. Para comprobar la reactividad propia del titanoceno(III) se llevó a cabo un ensayo filtrando el Zn tras la reducción de $[\text{Ti}^{\text{IV}}]$ a $[\text{Ti}^{\text{III}}]$ bajo atmósfera inerte. La suspensión cambió de color azul a verde y, sorprendentemente, se mostró inactiva frente a **9**. Este resultado indica inequívocamente que un exceso de Zn también es necesario para que se lleve a cabo la reacción.

Para explicar los resultados obtenidos hemos propuesto tentativamente el siguiente mecanismo de reacción (esquema 174):

En primer lugar el Zn cataliza la hidrólisis de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ en agua hacia la especie de $[\text{Ti}^{\text{IV}}]$ **174** de color verde (cuando se agita Cp_2TiCl_2 en agua en ausencia de Zn, el color rojo inicial evoluciona hacia un color amarillo después de 12 horas. Cuando se añade Zn, la disolución torna rápidamente a verde, y en pocos minutos a azul intenso). Este primer paso debe ser prácticamente irreversible, puesto que el contraión cloruro debe solvatare fuertemente con las moléculas de H_2O .

²⁸⁹ Fürstner, A.; Csuk, R.; Rohrer, C.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 1729

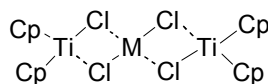


Figura 1.- Especie trinuclear

La naturaleza iónica de **175** garantiza su solubilidad en agua. La transferencia electrónica simple (TES) de **175** a acetofenona (**9**) debería generar el complejo de alcoxi-titanio(IV) **176**, que espontáneamente evoluciona hacia el radical **177** por protonación del enlace Ti-O. Finalmente **177** puede evolucionar hacia el pinacol **173** o mediante Zn reducirse al alcohol **172**. Una posible vía alternativa de tipo carboaniónico hacia el producto de pinacolización parece improbable empleando agua como disolvente.

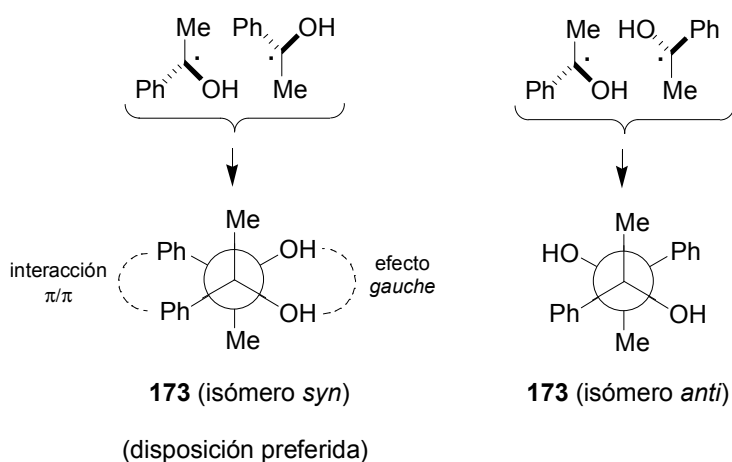
La moderada estereoselectividad observada en la formación del pinacol **173** hacia isómero *syn* probablemente deriva de factores tanto estéricos como electrónicos. En la aproximación de ambos radicales **177**, la repulsión estérica se minimiza colocándose los dos grupos metilo respectivos en disposición *anti*-periplanar. Si dichos radicales se aproximan de forma que los 2 grupos fenilo y los 2 grupos hidroxilo quedan próximos entre sí, aparecerán factores estabilizantes de tipo interacción π/π ²⁹⁰ y efecto *gauche*²⁹¹ respectivamente. Dicha aproximación conduciría al isómero *syn* (mayoritario). Por el contrario, si la aproximación se da de manera que los 2 grupos fenilo y los 2 grupos hidroxilo quedan alejados entre sí, desaparecerían las estabilizaciones mencionadas de interacción π/π y efecto *gauche*. Dicha aproximación conduciría al isómero *anti* (minoritario) (esquema 175).

Dichas estabilizaciones de tipo electrónico han sido utilizadas como justificación por Enemærke *et al.* para la alta estereoselectividad observada en la síntesis del pinacol **171** (*syn:anti* 97:3) a partir de benzaldehído mediante $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Zn}$ en THF.^{11d}

²⁹⁰ Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 104.

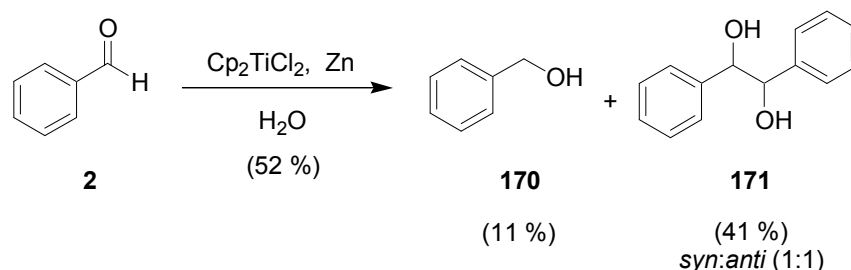
²⁹¹ Ganguly, B.; Fuchs, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 558.

¹¹ d) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Hjöllund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1252.



Esquema 175.- Aproximación radical-radical estereoselectiva hacia **173**.

Sin embargo, cuando se trató benzaldehído (**2**) con la suspensión azul de titanoceno(III), se obtuvo un 41 % de pinacol **171** en proporciones *syn:anti* 1:1, junto con un 11 % de alcohol bencílico **170**. Este resultado confirma por un lado la actuación del titanoceno(III), puesto que cuando se empleó Zn únicamente se obtuvo una mezcla aproximadamente equimolecular de producto de pinacolización y producto de reducción. Por otro lado apoya la hipótesis sobre la importancia que tienen los grupos metilo en las repulsiones estéricas en la formación de los diferentes estereoisómeros del producto de pinacolización **173** de la acetofenona (**9**).



Esquema 176.- Reacción de benzaldehído (**2**) con titanoceno(III) en agua.

A continuación nos propusimos llevar a cabo la reacción empleando cantidades subestequiométricas de titanoceno(III). Para ello necesitamos un agente capaz de regenerar Cp_2TiCl_2 a partir de la especie $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{OH})\text{Cl}$ liberada al final de la reacción,

para reincorporarse de nuevo al ciclo catalítico. Dicho agente regenerador es el empleado a lo largo de la presente Tesis Doctoral en reacciones en medio acuoso, clorhidrato de 2,4,6-colidina (col·HCl). La reacción se llevó a cabo empleando 0.2 equiv. de Cp₂TiCl₂, 8 equiv. de Zn y 3 equiv. de col·HCl. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 10.- Productos de reducción y acoplamiento pinacolínico de **2** y **9** catalizados por titanoceno(III)/Zn en agua.

Sustrato de partida y condiciones de reacción	Producto de reducción (rendimiento)	Producto de pinacolización, rendimiento. (<i>syn:anti</i>)
2 , B	170 (30 %)	171 46 % (1:1)
9 , B	172 (51 %)	173 9 % (7:3)

A la vista de los resultados obtenidos se puede decir que el proceso catalítico funciona hacia productos de pinacolización en el caso de aldehídos, y hacia productos de reducción en el caso de cetonas. En ambos casos con rendimientos superiores al 60 %.

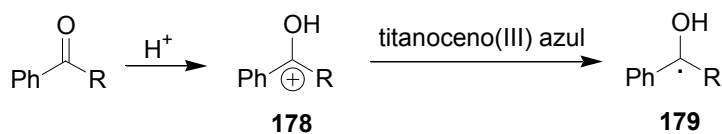
3.3.- EFECTO DE DIFERENTES REGENERADORES Y ADITIVOS SOBRE LA REACCIÓN

Con el objeto de adquirir mayor información sobre el proceso se llevó a cabo la reacción ensayando otro regenerador quiral como clorhidrato de (+)-lisina o añadiendo auxiliares ópticamente activos como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o D-glucosa. Estos ensayos se llevaron a cabo empleando cantidades subestequiométricas de complejo de titanoceno y los resultados obtenidos vienen recogidos en la siguiente tabla:

Tabla 11. Rendimientos de reacción empleando distintos regeneradores y auxiliares quirales.

P. de partida	regenerador	aditivo	P. de reducción	Pinacol (<i>syn:anti</i>)
2	colidina-HCl	A. (+)-tartárico	170 (20 %)	171 60 % (6:4)
2	colidina-HCl	A. (-)-tartárico	170 (10 %)	171 50 % (6:4)
2	colidina-HCl	D-glucosa	170 (10 %)	171 70 % (6:4)
2	(+)-lisina·2HCl	---	170 (5 %)	171 65 % (7:3)
2	(+)-lisina·2HCl	A. (+)-tartárico	170 (25 %)	171 50 % (6:4)
2	(+)-lisina·2HCl	D-glucosa	170 (10 %)	171 55 % (6:4)
9	colidina-HCl	A. (+)-tartárico	172 (8 %)	173 32 % (6:4)
9	colidina-HCl	A. (-)-tartárico	172 (5 %)	173 30 % (6:4)
9	(+)-lisina·2HCl	---	172 (8 %)	173 38 % (7:3)

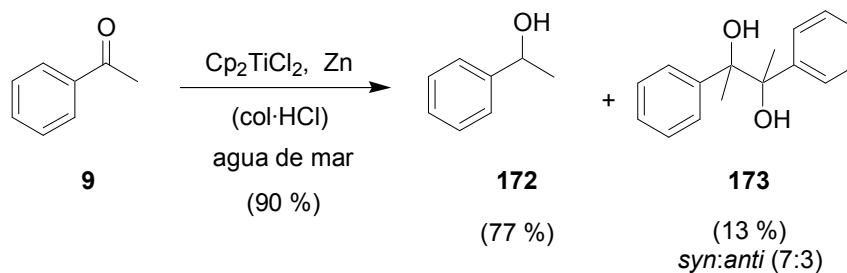
En general, tanto el empleo de clorhidrato de (+)-lisina como de ácido tartárico aumentan la proporción de producto de pinacolización. Esto se podría explicar si suponemos que tanto uno como otro están aumentando la acidez del medio de reacción. En ese caso, el compuesto carbonílico de partida se podría protonar dando lugar al catión **178**, que tomando un electrón de la especie azul de titanoceno(III) presente, generaría el radical **179**. Al aumentar la concentración de dicho radical en el medio se favorece el proceso que conduce al producto de pinacolización frente al producto de reducción (la constante de velocidad de pinacolización probablemente depende de la concentración de radical **179** elevada al cuadrado).

**Esquema 177.-** Formación de radicales **179** a causa del medio ácido.

También hay que comentar que en ningún caso se observaron excesos enantioméricos, lo que indica que la parte quiral del correspondiente auxiliar quiral ácido no se coordina en ningún momento con el sustrato de partida. Este fenómeno apoya por tanto la propuesta mecanística anteriormente expuesta a través del radical **177** (esquema 174). Posiblemente se podría conseguir enantioselección mediante el empleo de ácidos de Lewis quirales, de forma que la parte quiral se coordinara sobre el grupo carbonilo para orientar la reacción hacia un enantiómero u otro.

3.4.- RESULTADOS POSTERIORES A LA PRESENTE TESIS DOCTORAL.²⁹²

En trabajos posteriores a la realización de la presente Tesis Doctoral llevados a cabo en nuestro laboratorio, se ha observado que la adición de algunas sales (NaCl, KCl, NaOAc) mejoran el rendimiento de productos de reducción. Cuando se ensayó la reacción partiendo de acetofenona (**9**) y catalizada por titanoceno(III) en agua de mar, se obtuvo un 77 % del alcohol **172**, frente a sólo un 13 % del pinacol **173**.



Esquema 178.- Reducción de acetofenona (**9**) catalizada por titanoceno(III)/Zn en agua de mar como disolvente.

²⁹² Araceli G. Campaña. *Tesis Doctoral*. En curso.

Este resultado no sólo confirma el efecto del empleo de sales sobre la reacción, sino que abre un importante interés por el potencial uso del método de reducción de cetonas aromáticas a nivel industrial, tanto por el empleo de cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 , como por la utilización de un disolvente económico, universalmente disponible, y saludable con el medio ambiente.²⁹³

En resumen se ha demostrado que el sistema titanoceno(III)/Zn es capaz de promover reacciones de reducción o pinacolización de aldehídos y cetonas aromáticas empleando únicamente agua como disolvente. Además el proceso se puede orientar hacia productos de reducción o pinacol controlando las condiciones experimentales, aumentando la acidez o añadiendo sales al medio de reacción. En ese sentido, el agua de mar se ha mostrado como un disolvente ideal para la reducción de acetofenona con potencial interés industrial.

Actualmente se está trabajando en el estudio del ámbito de aplicación de la reacción y en el desarrollo de versiones enantioselectivas del proceso.

²⁹³ Tanto el agua como el agua de mar se ajustan perfectamente a los principios de la “química verde”: McDonough, W.; Braungart, M.; Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. *Env. Sci. Tech.* **2003**, 435A.

4.- CICLACIONES RADICALARIAS 7-ENDO-DIG CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

Los ciclos de 7 miembros se encuentran en numerosos productos naturales, incluyendo alcaloides y terpenoides con actividad biológica relevante.^{166,167} Sin embargo existen pocos métodos descritos para la síntesis de dichos sistemas. Como hemos visto en el apartado de *Antecedentes Bibliográficos* la mayoría de estos métodos se basan en cicloadiciones y estrategias de expansión de anillo mediante metales de transición.¹⁶⁸ Sin embargo, los métodos basados en ciclaciones intramoleculares son escasos, porque está generalmente asumido que la formación de anillos de 7 miembros se encuentra desfavorecida por factores de tipo entrópico y entálpico.¹⁷¹

¹⁶⁶ Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J. B. *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*; Longman Scientific & Technical: Harlow, U. K., 1994.

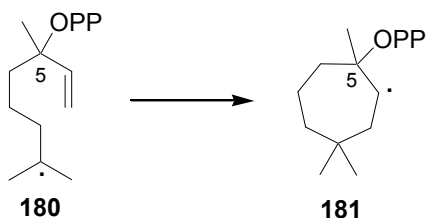
¹⁶⁷ Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*; Chapman & Hall: London, 1991.

¹⁶⁸ Para una visión general ver reviews: a) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963. b) Hoshomi, A.; Tominaga, Y. En: *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5, Combining C-C π -Bonds*; Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1991; p. 593-615. c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 1. Recientes publicaciones seleccionadas: d) Prié, G.; Prévost, N.; Twin, H.; Fernández, S. A.; Hayes, J.; Shipman, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6517. e) Dzwiniel, T. L.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9184. f) Barluenga, J.; Alonso, J.; Fañamás, F. J.; Borge, J.; García-Granda, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5510. g) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem., Eur. J.* **2002**, *8*, 884. h) Barluenga, J.; Alonso, J.; Rodríguez, F.; Fañamás, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2460. i) Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348.

²⁹⁴ Oishi, T.; Nagumo, Y.; Hiram, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1041.

¹⁷¹ Para una visión general ver: a) Byrne, L. A.; Gilheany, D. G. *Synlett*, **2004**, 933. b) Srikrishna, A. En: *Radicals in Organic Synthesis. Vol. 2*; Eds. Renaud, P.; Sibi, M. P.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; p. 151-187.

Como se ha comentado a lo largo de la presente Tesis Doctoral en nuestro laboratorio se han llevado a cabo ciclaciones intramoleculares catalizadas por titanoceno(III) hacia la síntesis de terpenoides con anillos de 6 eslabones, obteniendo moléculas relativamente complejas con resultados satisfactorios.²⁹⁵ La posibilidad de adaptar esta metodología a la síntesis de carbociclos de 7 miembros parece en principio improbable, puesto que generalmente se obtienen ciclos de 6 eslabones. De hecho la velocidad de ciclación 6-*exo* de un radical heptenilo es superior a la ciclación 7-*endo* ($K_{exo}/K_{endo} \approx 6$).¹⁷² Sin embargo en nuestro laboratorio se obtuvo un ejemplo aislado de ciclación 6-*exo*/7-*endo* de acetato de epoxinerolidilo en un trabajo previo (ver *Ant. Bibl.*, p. 82).^{18a} Además, tras una revisión bibliográfica detallada encontramos un ejemplo en el que un radical 6-heptenilo disustituido en posición 5 evolucionó mediante ciclación 7-*endo*.¹⁷³ Este resultado presenta cierta similitud a lo que podría ocurrir hipotéticamente en la naturaleza con un radical derivado de pirofosfato de linalilo (como **180**), disustituido en posición 5, hacia esqueletos con anillos de 7 miembros (como **181**), como los que se encuentran en karahanaenona y otros metabolitos naturales.



Esquema 179.- Hipotética 7-*endo* ciclación del radical **180**.

A partir de la hipótesis de que un modelo de disustitución en posición 5 puede favorecer las ciclaciones 7-*endo*, en trabajos previos a la presente Tesis Doctoral, se llevó a cabo un estudio sobre ciclaciones 7-*endo*-trig catalizadas por titanoceno(III) sobre derivados acetilados de diferentes epoxialquenos. Como se esperaba, se

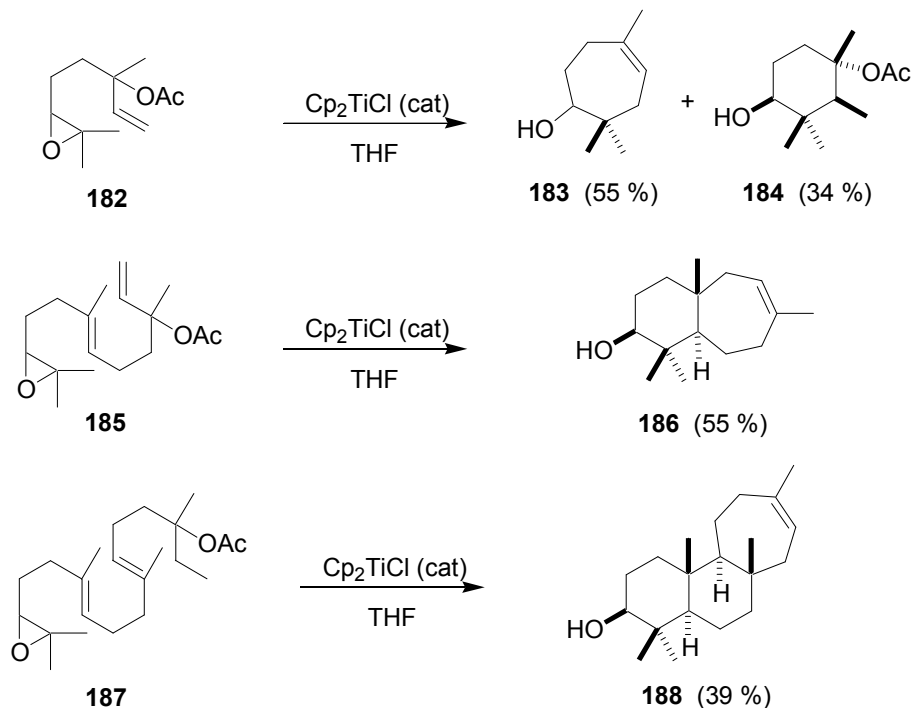
²⁹⁵ a) Justicia, J. Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803. b) Justicia, J. Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293.

¹⁷² a) Bailey, W. F.; Longstaff, S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2217. b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: Weinheim, Germany, 1996; p. 77-82.

^{18a}) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074.

¹⁷³ Crich, D.; Fortt, S. M. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6581.

obtuvieron productos de ciclación *7-endo* con rendimientos superiores a los de ciclación *6-exo*.²⁹⁶

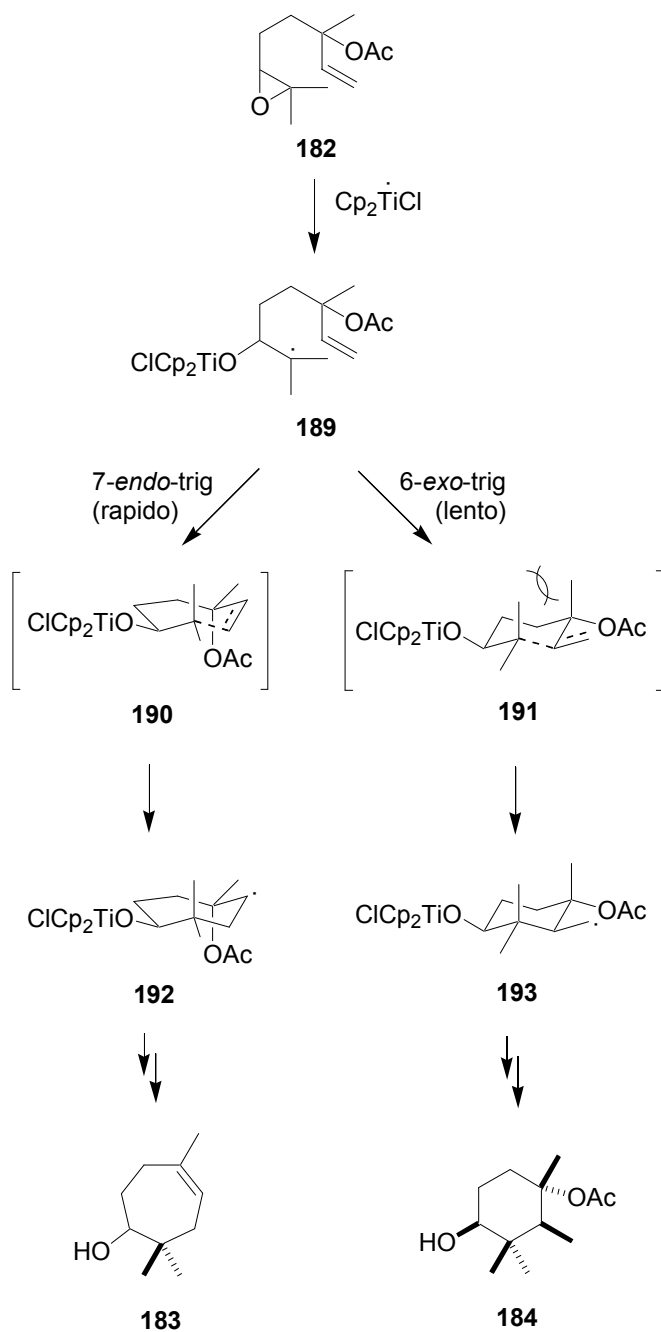


Esquema 180.- Ciclaciones *6-exo/7-endo*-trig de diferentes acetatos de epoxialquenos

Estos resultados confirmaron que un radical 6-heptenilo con tetrasustitución 1,1,5,5 invierte la relación K_{exo}/K_{endo} . Por otro lado el modelo de estado de transición tipo silla propuesto por Hanessian y colaboradores,²⁹⁷ que explica la estereoquímica para ciclaciones de 6 miembros, se puede adaptar a las ciclaciones *7-endo*-trig, según se muestra en el siguiente esquema:

²⁹⁶ Justicia, J. **2004**. *Reacciones de ciclación de epoxipoliprenos catalizadas por el complejo Cp_2TiCl . Aplicaciones a la síntesis de productos naturales*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

²⁹⁷ Hanessian, S.; Dhanoa, D. S.; Beaulieu, P. L. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1859.



Esquema 181.- Modelo de estado de transición de Hanessian *et al.* adaptado a la ciclación 7-endo-trig del radical **189**.

En un estado de transición tipo silla (como en el intermedio **191**) los sustituyentes se colocan inevitablemente en una disposición tal que existe una interacción 1,3-diaxial fuerte, lo que probablemente aumenta la energía de activación y por tanto disminuye la velocidad del proceso de ciclación 6-*exo*. Por el contrario en un estado de transición

como el propuesto para el intermedio **190** se relajan las interacciones de tipo 1,3-diaxial. En principio la existencia de sustituyentes sobre la posición 5 no debe afectar a la velocidad de la ciclación *7-endo*, pero ralentiza sustancialmente la correspondiente ciclación *6-exo*, por lo que ahora la relación K_{exo}/K_{endo} es menor que 1. Este fenómeno ayuda a que la formación del radical secundario **192** sea notablemente más rápida que la del primario **193**. Ambos radicales, evolucionan hacia los correspondientes carbociclos de 7 y 6 miembros respectivamente.

Cuando se ensaya la ciclación con los epóxidos **185** y **187** sólo se obtienen productos de ciclación *6-endo/7-endo* (**186**) y *6-endo/6-endo/7-endo* (**188**) respectivamente, por lo que en estos casos el proceso de ciclación *7-endo* está aún más favorecido que el alternativo *6-exo*.

Para confirmar los resultados preliminares que indican que una disustitución en posición 5 favorece la formación de anillos de 7 miembros a través de una ciclación *7-endo* preferentemente frente a la ciclación *6-exo*, hemos llevado a cabo ensayos de ciclación de epoxialquenos monosustituídos en posición 5 catalizados por titanoceno(III).

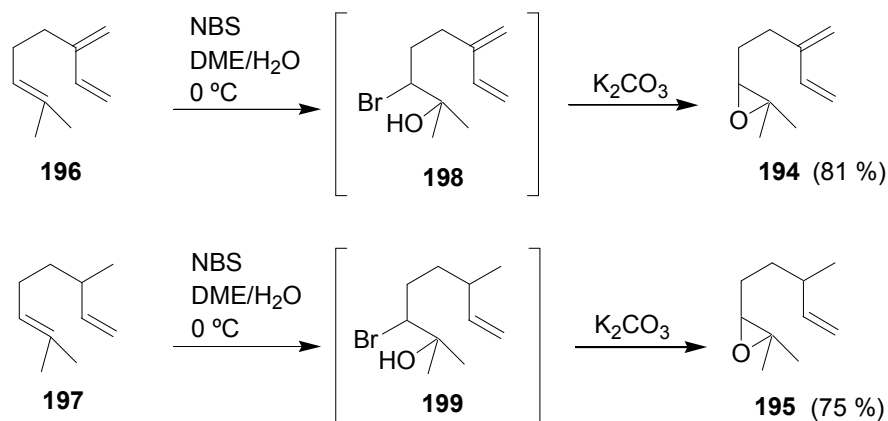
Por otro lado, con el objeto de extender este tipo de procesos a ciclaciones *7-endo-dig*, hemos realizado ensayos de ciclación de diferentes epoxialqu(en)inos también catalizados por Cp_2TiCl .

Los resultados obtenidos se exponen a continuación.

4.1.- CICLACIÓN DE EPOXIALQUENOS MONOSUSTITUIDOS EN POSICIÓN 5 CATALIZADA POR TITANOCENO(III).

Hemos visto que para que se favorezca una ciclación *7-endo* frente a una *6-exo* se precisa una disustitución en 5 sobre el epoxialqueno de partida. Para comprobar dicha hipótesis se han llevado a cabo un par de ensayos de ciclación catalizadas por titanoceno(III) de epoxialquenos monosustituídos en dicha posición.

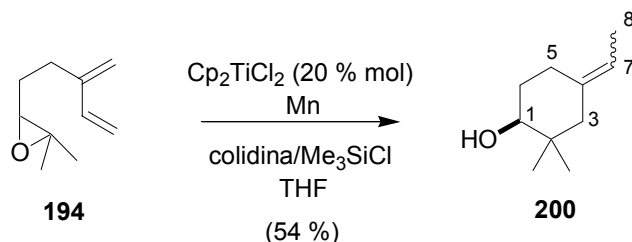
En primer lugar se prepararon los epóxidos **194** y **195** a partir de mirceno (**196**) y dihidromirceno (**197**) respectivamente.



Esquema 182.- Epoxidación de mirceno (**196**) y dihidromirceno (**197**) vía bromhidridas.

La reacción de NBS fue selectiva sobre el doble enlace terminal de los productos de partida. Se formaron la correspondientes bromhidridas (**198** y **199**) que se trataron *in situ* con K_2CO_3 para obtener los epóxidos **194**²⁹⁸ (81 %) y **195**²⁹⁹ (75 %), cuyos datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en bibliografía.

A continuación se trataron los epoxialquenos preparados **194** y **195** con cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl_2 (0.2 equiv.), Mn (8 equiv.) y la mezcla Me_3SiCl (4 equiv.)/2,4,6-colidina (7 equiv.) como agente regenerador en THF anhidro. Se obtuvieron los resultados que se muestran a continuación:



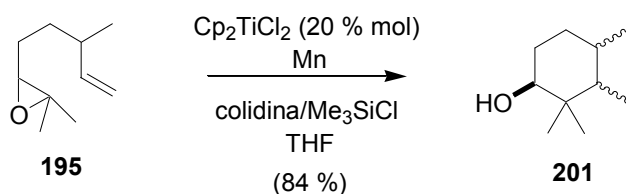
Esquema 183.- Ciclación del epóxido **194** catalizada por titanoceno(III).

²⁹⁸ Rodríguez, J.; Dulcere, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 469.

²⁹⁹ Cernigliaro, G. J.; Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3622.

Cuando el epoxialqueno **194** se hizo reaccionar con cantidades subestequiométricas de titanoceno(III) se obtuvo el producto de ciclación 6-*endo* como una mezcla de 2 isómeros, (**200**) (54 %) (*E:Z*, 8:1), caracterizada por medio de técnicas espectroscópicas. La estereoquímica del metilo CH_3-8 se asignó por medio de experiencias NOE. En el isómero *E*, cuando se irradió dicho metilo, se observó NOE en H-5, mientras que cuando se irradió H-7 se observó NOE en H-3.

Cuando el epoxialqueno **195** se trató con Cp_2TiCl_2 en condiciones catalíticas se obtuvo el producto de ciclación 6-*exo* (**201**) como una mezcla de 3 estereoisómeros, (84 %) (66:25:9). La estructura de **201** se asignó sobre la base de sus espectros de 1H RMN y ^{13}C RMN, aunque no se ha podido asignar la estereoquímica relativa de dichos isómeros.

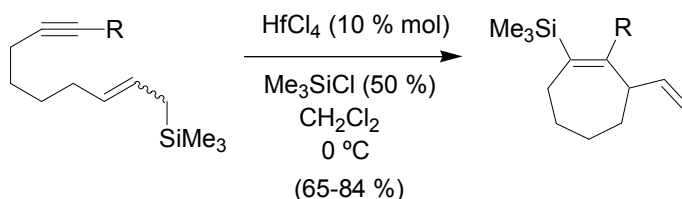


Esquema 184.- Ciclación del epóxido **195** catalizada por Cp_2TiCl_2 .

En ambos casos se obtuvieron únicamente carbociclos de 6 miembros, frente a la proporción 62:38 de productos de ciclación 7-*endo*:6-*exo* que se obtiene cuando se parte del epoxiacetato análogo **182** (esquema 180). Estos resultados corroboran que efectivamente la velocidad de ciclación de un radical 6-heptenilo hacia carbociclos de 6 miembros es mucho mayor que hacia ciclos de 7 eslabones en sustratos no disustituídos en posición 5. Sin embargo, cuando dicha posición 5 se encuentra disustituída se obtienen rendimientos aceptables de ciclación 7-*endo*-trig, superiores a los subproductos de ciclación 6-*exo*-trig, como se ha demostrado en los trabajos previos a esta Tesis Doctoral.

4.2.- CICLACIONES 7-ENDO-DIG CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

A pesar de que las ciclaciones 7-*endo*-dig están consideradas como “favorecidas” por las reglas de Baldwin,³⁰⁰ los métodos publicados para realizar dichos procesos son extremadamente escasos. De hecho en bibliografía sólo hemos encontrado la ciclación intramolecular carbocatiónica de alil-silil alquinos catalizada por HfCl₄, desarrollada por Yamamoto y colaboradores.³⁰¹



Esquema 185.- Formación de carbociclos de 7 miembros de Yamamoto *et al.*

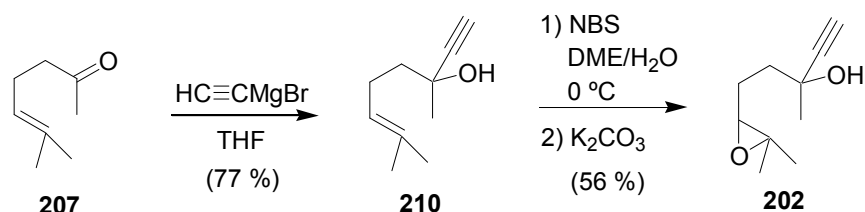
Para nuestro conocimiento, hasta la fecha no se ha descrito ningún proceso de ciclación 7-*endo*-dig vía radicales libres. Con los datos obtenidos previamente en nuestro laboratorio sobre carbociclaciones 7-*endo*-trig catalizadas por titanoceno(III), pensamos que esta metodología se podría extender a ciclaciones 7-*endo*-dig. Radicales 6-heptinilo disustituídos en posición 5 podrían ciclarse favorablemente hacia cicloalquenos de 7 miembros. Para comprobar esta hipótesis se ha llevado a cabo la síntesis de diferentes epoxialquenos con sustituyentes de tipo oxigenado sobre los que se ha probado la ciclación intramolecular catalizada por titanoceno(III).

³⁰⁰ a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, 2001; p. 1140-1144. b) Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2939. c) Baldwin, J. E. *Chem. Commun.* **1976**, 736. d) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *Chem. Commun.* **1976**, 736.

³⁰¹ Imamura, K.; Yoshikawa, E.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5339.

4.2.A.- PREPARACIÓN DE EPOXIALQUENINOS DE PARTIDA.

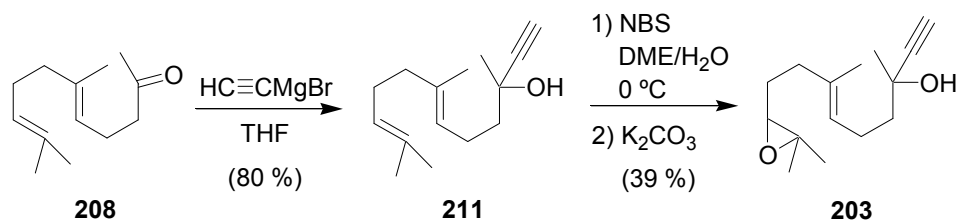
Para la preparación de los epóxidos de partida **202**, **203**, **204**, **205** y **206** se ha seguido las secuencias sintéticas que se muestran a continuación, aprovechando las cetonas comerciales **207**, **208** y **209** respectivamente.



Esquema 185.- Preparación del epoxialquino **202**.

En primer lugar se trató la cetona **207** con bromuro de etinilmagnesio para obtener el alcohol **210** con un rendimiento del 77 %. En el espectro de ¹H RMN se observa un singlete agudo a 2.4 ppm característico del protón acetilénico. La estructura de **210** se confirmó por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía.³⁰² Posteriormente se llevó a cabo la epoxidación del doble enlace vía bromhidrina obteniendo un 56 % del epóxido **202**.³⁰³

La misma secuencia sintética se aplicó a la síntesis del epoxialqueno **203** a partir de la cetona comercial **208** como se muestra a continuación:



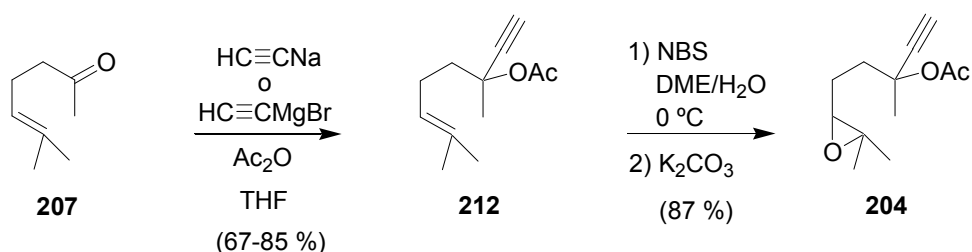
Esquema 186.- Preparación del epoxialqueno **203**.

³⁰² Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *129*, 5025.

³⁰³ Torii, S.; Uneyama, K.; Ono, M.; Tazawa, H.; Matsunami, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4661.

Cuando el alqueno **211** se trató con NBS y K_2CO_3 se epoxidó selectivamente el doble enlace terminal aunque con un rendimiento moderado (39 %). Tanto los datos espectroscópicos de **211**³⁰⁴ como los de **203**³⁰⁵ coinciden con los descritos en bibliografía.

Para obtener los epóxidos **204**, **205** y **206** con el grupo hidroxilo acetilado, se añadió Ac_2O *in situ* en la primera etapa de alquilación:



Esquema 187.- Preparación del epoxialquino acetilado **204** a partir de **207**.

En este caso el primer paso de alquilación se llevó a cabo mediante el empleo de bromuro de etinilmagnesio (85 % de rendimiento) o acetiluro sódico (67 %). Se añadió Ac_2O *in situ* obteniéndose un producto en cuyo espectro de 1H RMN se observó un singlete agudo a 2.4 ppm (1 H), característico del protón acetilénico, y otro singlete agudo (3H) a 1.99 ppm, característico de metilo de acetato. La estructura de **212** se confirmó por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en bibliografía.³⁰⁶ La posterior epoxidación con NBS/ K_2CO_3 rindió un 87 % del epóxido **204**.³⁰⁷

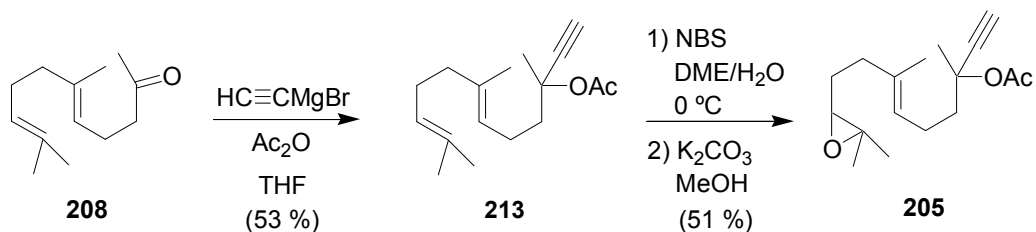
Se aplicaron secuencias sintéticas similares para la preparación de los epoxialquenos **205** y **206**, a partir de las cetonas **208** y **209** respectivamente.

³⁰⁴ Cane, D. E.; Iyengar, R.; Shiao, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 914.

³⁰⁵ Winter, R. E. K.; Shiang, W. R.; Kolodziej, S. A.; Rath, N. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2941.

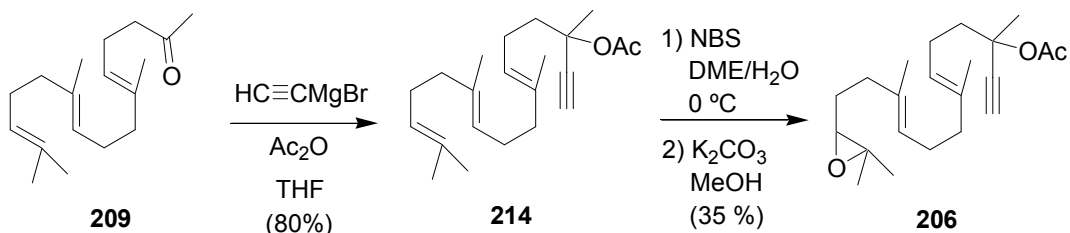
³⁰⁶ Saucy, G.; Marbert, R.; Lindlar, H.; Isler, O. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1945.

³⁰⁷ Uneyama, K.; Date, T.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3160.



Esquema 188.- Preparación del epoxiacetato **205**.

En la primera etapa de alqunilación se obtuvo un 53 % del alquenino **213** cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.³⁰⁸ El posterior tratamiento con NBS/K₂CO₃ condujo selectivamente al epóxido terminal **205** (51 %). El espectro de Masas de Alta Resolución de **205** indicó una fórmula molecular C₁₇H₂₆O₂. En su espectro de ¹H RMN aparecen señales características de protón olefínico (5.15 ppm, 1H), de un protón sobre epóxido (2.66 ppm, 1H), de un protón acetilénico (2.53 ppm, 1H), y de un metilo de acetato (1.99 ppm, 3H). Asimismo, en su espectro de ¹³C RMN se observan señales propias de un oxirano, 64.1 (d), 58.3 (s), de un doble enlace trisustituído, 135.1 (s), 123.6 (d), y de un alquino terminal, 74.7 (s), 73.3 (d). Estas características espectroscópicas sugieren la estructura **205**.



Esquema 189.- Preparación del epoxiacetato **206**.

El alquenino **214** se obtuvo como una mezcla inseparable de 4 estereoisómeros.³⁰⁹ En su espectro de IR se observa una banda de absorción a 3278 cm⁻¹ característica de

³⁰⁸ a) Fürstner, A.; Hammen, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2547. b) Warmers, U.; König, W. A.; *Phytochemistry* **1999**, *52*, 99. c) Cool, L. G. *Phytochemistry*, **2001**, *58*, 969.

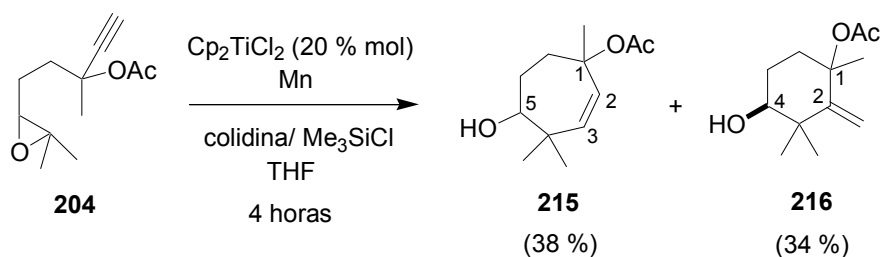
³⁰⁹ Se parte de una mezcla de 4 estereoisómeros de farnesilacetona comercial (**209**) que contiene un 31 % de isómeros *trans* (comprobado por CG-MS utilizando una muestra auténtica como patrón). Se utiliza esta mezcla porque los productos de ciclación son más fáciles de purificar que los estereoisómeros del producto de partida. Los rendimientos dados se refieren a los isómeros *trans* de la mezcla puesto que los isómeros *cis* no dan lugar a la ciclación en nuestras condiciones experimentales.

enlace H-C≡C y otra banda poco intensa a 2116 cm⁻¹ característica del triple enlace C≡C. En el espectro de ¹H RMN se observan los singletes agudos correspondientes a metilo sobre acetato de los diferentes isómeros (1.98-2.00 ppm). La posterior epoxidación selectiva sobre el doble enlace terminal rindió un 35 % del epoxiacetato **206** (mezcla de isómeros), apareciendo la señal característica de 1 protón sobre epóxido en el espectro de ¹H RMN (2.61 ppm, t, *J* = 6.2 Hz). El resto de datos espectroscópicos (¹H RMN y ¹³C RMN) confirmaron la estructura de **206**.

4.2.B.- CICLACIÓN DE LOS EPOXIALQUENINOS **204**, **205** y **206** CATALIZADA POR TITANOCENO(III).

Los epóxidos de partida **204**, **205** y **206** se trataron con cantidades subestequiométricas de Cp₂TiCl₂ (0.2 equiv), Mn (8 equiv.) y la mezcla Me₃SiCl (4 equiv.)/2,4,6-colidina (7 equiv.) como agente regenerador en THF anhidro. Los productos, tiempos de reacción y rendimientos obtenidos son los que se exponen a continuación:

Cuando el epoxialquenino acetilado **204** se trató con Cp₂TiCl durante 4 horas, se obtuvieron los productos de ciclación 7-*endo*-dig **215** (38 %) y de ciclación 6-*exo*-dig **216** (34 %).

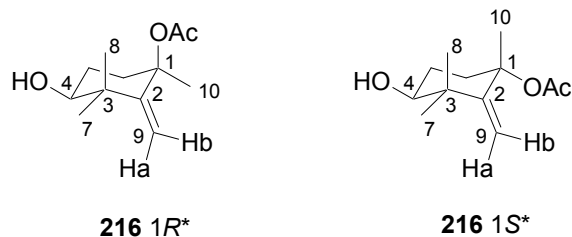


Esquema 190.- Ciclación de **204** catalizada por Cp₂TiCl.

El producto de ciclación **215** se ha aislado como una mezcla de 2 diastereoisómeros en proporciones relativas de 2:1 (únicamente se aísla puro el isómero mayoritario), aunque no se ha podido asignar su estereoquímica. El espectro de Masas de Alta

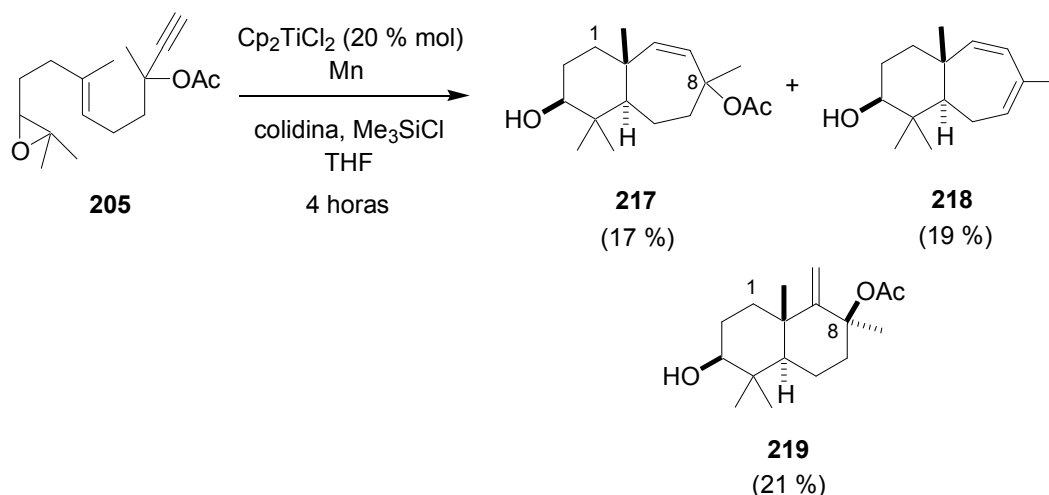
Resolución de **215** indicó una fórmula molecular $C_{12}H_{20}O_3$. En su espectro de 1H RMN se observan dos señales correspondientes a los protones olefinicos H-2 y H-3 (5.76 y 5.29 ppm, d, $J = 12.6$ Hz) que indican la presencia del doble enlace endocíclico, así como la señal característica de protón sobre carbono oxigenado H-5 (3.60 ppm, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz).

El acetato **216** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros separables $1R^*/1S^*$ (2:1). En el espectro de 1H RMN de ambos isómeros se observan dos singletes anchos que integran por 1 protón a 5.24 y 5.19 ppm para el isómero $1R^*$ y a 5.41 y 5.21 ppm para el isómero $1S^*$, señales características de doble enlace exocíclico. Los dos estereoisómeros pudieron ser identificados con la ayuda de experiencias NOE. Cuando en el isómero $1R^*$ se irradió el metilo del grupo acetato, se observó NOE en el grupo metilo axial sobre C-3 (H-8). Al irradiar H-9a se observó NOE en el metilo ecuatorial sobre C-3 (H-7) lo que confirma la disposición axial de H-8.



El resto de datos espectroscópicos apoyaron las estructuras propuestas para estos isómeros.

Cuando el epoxiacetato **205** se trató con Cp_2TiCl durante 4 horas (esquema 191), se obtuvieron los productos de ciclación 6-*endo*-trig/7-*endo*-dig **217** (17 %) y **218** (19 %), junto con el producto de ciclación 6-*exo*-trig/6-*exo*-dig **219** (21 %).

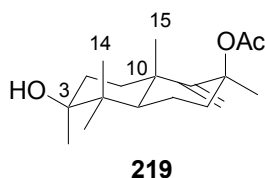


Esquema 191.- Ciclación del epoxialquienino **205** catalizada por titanoceno(III).

El acetato **217** se aisló como un único diastereoisómero, aunque no se ha podido determinar su estereoquímica en C-8. En el espectro de ¹H RMN del alcohol bicíclico **217** aparecen las señales correspondientes a protones olefínicos endocíclicos, 5.49 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), y la señal de metilo de grupo acetato, 1.95 (s, 3H). En su espectro de ¹³C RMN se observan las señales correspondientes a doble enlace disustituido, 143.1 (d), 130.3 (d), que apoyan la hipótesis de una ciclación 7-*endo-dig* en el segundo anillo de la molécula.

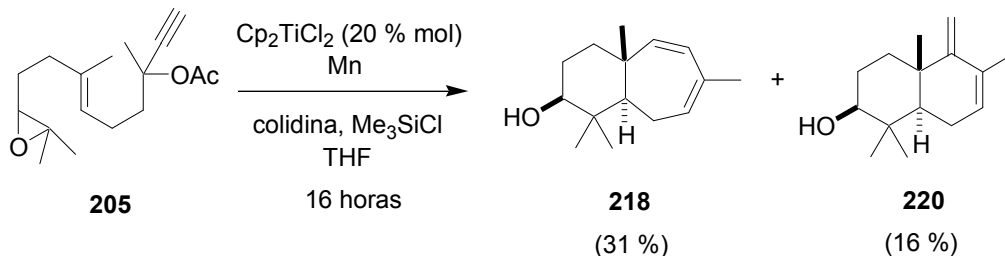
El espectro de Masas de Alta Resolución de **218** indica una fórmula molecular C₁₅H₂₄O-H⁺. En su espectro de ¹H RMN se observan las señales correspondientes a 3 protones olefínicos endocíclicos, 5.71 (da, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), así como una señal característica de metilo sobre doble enlace, 1.75 (s, 3H). En el espectro de ¹³C RMN se confirma la presencia de un doble enlace disustituido y otro trisustituido, 144.0 (d), 130.8 (s), 129.0 (d), 124.1 (d), lo que sugiere la presencia de dos dobles enlaces conjugados en un anillo de 7 miembros. Con estos datos se propone la estructura **218**.

En el espectro de ¹H RMN del biciclo **219** se observan dos singletes anchos a 5.67 y 4.81 ppm respectivamente, que confirman la formación de un doble enlace exocíclico producto de ciclación 6-*exo-dig* en el segundo anillo. La estereoquímica 8^{S*} se deduce de experiencias NOE, observándose interacción entre el metilo del grupo acetato y el metilo sobre C-10 (H-15).



Las estructuras propuestas para **217**, **218** y **219** encajan con el resto de datos espectroscópicos de dichas sustancias.

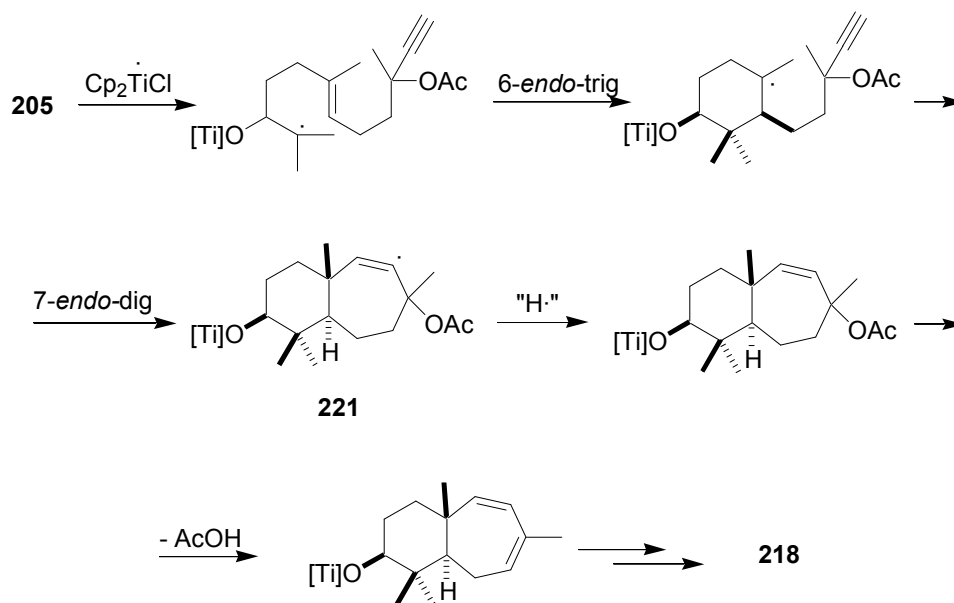
Cuando el epoxialqueno **205** se trató con Cp_2TiCl_2 durante 16 horas (esquema 192) el único producto de ciclación *7-endo* detectado fue **218** (31 %). Este resultado sugiere que en el proceso de ciclación de **205** primero se forma el acetato bicíclico **217**, que posteriormente evoluciona hacia el dieno conjugado **218** (fenómeno que parece ocurrir también con los drimanos **219** y **220**).



Esquema 192.- Ciclación del epoxialqueno **205**, catalizada por titanoceno(III) a tiempo largo de reacción.

En bibliografía existen evidencias sólidas de que un radical vinilo terminal, derivado de una ciclación *5-exo-dig*, se reduce al correspondiente alqueno exocíclico mediante abstracción de un átomo de hidrógeno del THF usado como disolvente.^{12d} Los resultados obtenidos por nosotros sugieren que el radical vinilo interno formado en las ciclaciones *7-endo-dig* (**221**) puede ser también reducido por abstracción de un hidrógeno del THF (o la 2,4,6-colidina) presente en el medio, para dar los correspondientes alquenos endocíclicos. El acetato terciario alílico que queda entonces, elimina finalmente AcOH para originar el correspondiente dieno conjugado (esquema 193).

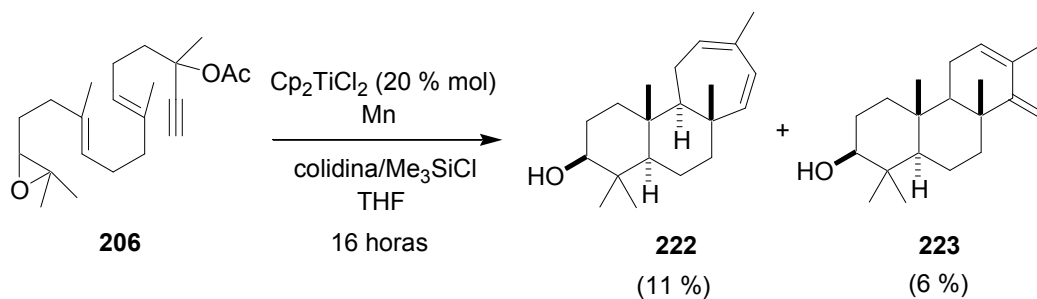
^{12d}) Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.



Esquema 193.- Mecanismo propuesto para la ciclación del epoxialqueno **205** hacia **218** catalizada por titanoceno(III).

Tenemos que mencionar que cuando el acetato **217** se trató en condiciones similares de reacción pero en ausencia de Cp_2TiCl , sólo se recuperó producto de partida sin detectarse formación del dieno **218**. Este resultado apunta al importante papel de las especies de titanoceno en el proceso de eliminación de acetato.

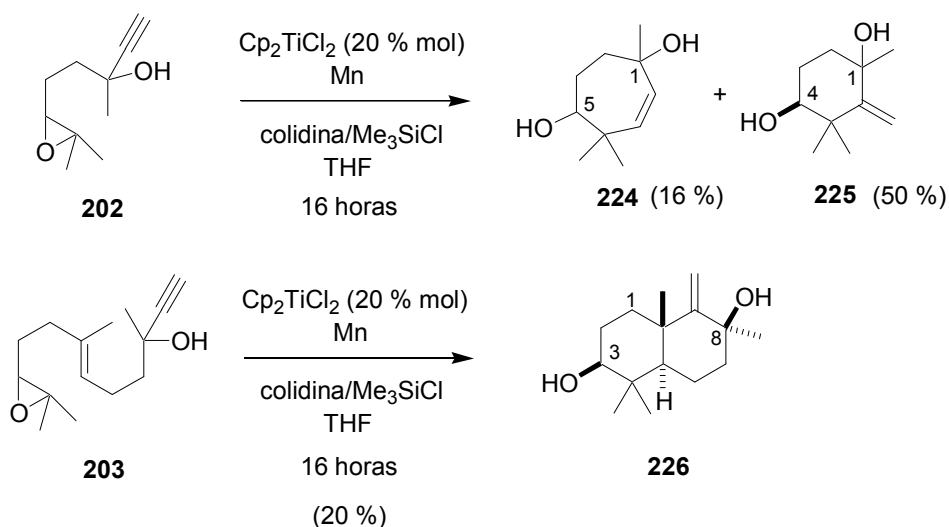
Al tratar el epoxialqueno **206** en las mismas condiciones de reacción (16 horas), se obtuvieron los esperados productos de ciclación *6-endo-trig/6-endo-trig/7-endo-dig* **222** (11%) y *6-endo-trig/6-endo-trig/6-exo-dig* **223** (6%), confirmando la hipótesis mecanística anteriormente propuesta.



Esquema 194.- Ciclación del epoxialquenino **206** catalizada por titanoceno(III) a tiempo largo de reacción.

Los resultados obtenidos confirman la hipótesis de que cuando el sustrato acíclico de partida presenta un metilo y un acetato en la posición 5 (o equivalente) de un radical 6-heptinilo, el producto mayoritario procedente de la ciclación catalizada por Cp_2TiCl_2 es el de ciclación 7-*endo*-dig en el último carbociclo de la molécula. Estos resultados por tanto, parecen en principio similares a lo que ocurre en las ciclaciones 7-*endo*-trig.

Sin embargo, cuando la reacción se ensayó con los epóxidos de partida **202** y **203**, con un metilo y un hidroxilo libre en la posición equivalente a 5 de un radical 6-heptinilo, el producto de ciclación 6-*exo*-dig fue el mayoritario.



Esquema 195.- Ciclación de los epoxialcoholes **202** y **203** catalizada por titanoceno(III).

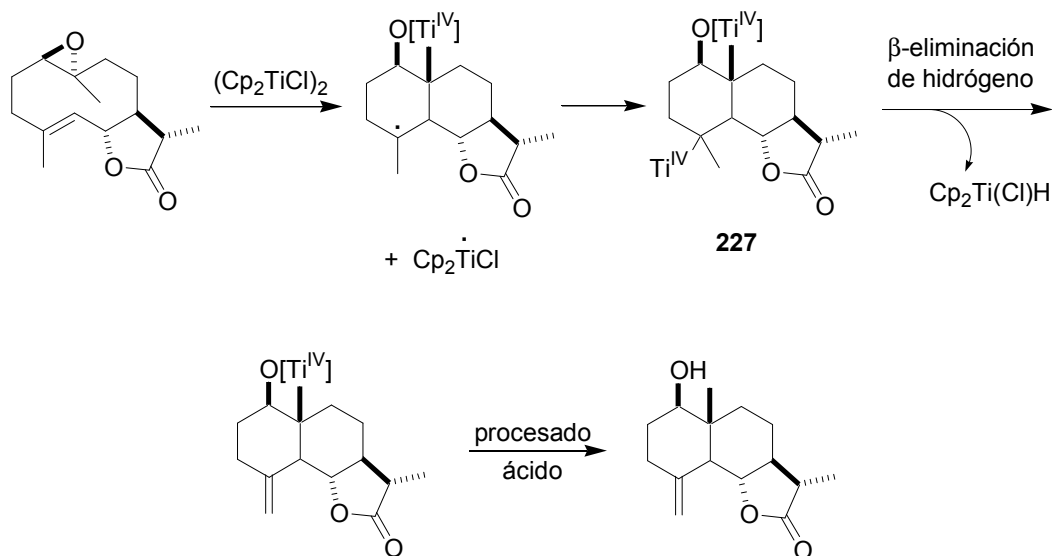
Estos resultados sugieren que las ciclaciones *7-endo-dig* se ven afectadas por algunos factores que no estaban presentes en las correspondientes ciclaciones *7-endo-trig*. Posiblemente estos factores derivan de la geometría del triple enlace que, obviamente, es diferente a la de los alquenos. Sin embargo, en la actualidad, todavía no disponemos de una justificación adecuada para este fenómeno.

Finalmente podemos concluir que los resultados presentados constituyen el primer ejemplo de carbociclaciones *7-endo-dig* mediante química de radicales libres. Este proceso, junto con las carbociclaciones *7-endo-trig*, abre una importante vía hacia la síntesis de numerosos productos naturales con ciclos de siete miembros en su esqueleto, mediante una metodología sencilla que mimetiza lo que puede ocurrir en la Naturaleza.

5.- INFLUENCIA DE LA ESTEREOQUÍMICA SOBRE LAS APERTURAS DE EPÓXIDOS CATALIZADAS POR TITANOCENO(III). INVERSIÓN DE LA CONFIGURACIÓN EN C-3 DURANTE LA APERTURA DE ACETATO DE 5,6-EPOXICOLESTERILO.

Para finalizar el primer capítulo de la presente Tesis Doctoral, que hemos titulado “*Nuevas reacciones de formación de enlaces C-C promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III)*” se ha añadido un apartado que no consiste específicamente en el desarrollo de métodos de formación de enlaces C-C. Hasta el momento dichos métodos se han basado en la utilidad del complejo Cp_2TiCl_2 . El trabajo de investigación que se expone a continuación se centra en el estudio de la influencia de la estereoquímica sobre la cinética de la apertura reductora de epoxicolestanos promovida por titanoceno(III). Aunque estos procesos no suponen la formación de enlaces C-C, sí pueden ayudar a la comprensión de la “química fundamental” de las reacciones mediadas por

titanoceno(III). En trabajos anteriores desarrollados en nuestro laboratorio^{17,25} se comprobó que en medio anhidro, los complejos de alquil-Ti^{IV} a menudo evolucionan hacia la formación de alquenos exocíclicos, presumiblemente por β -eliminación de hidrógeno. Para que pueda ocurrir este fenómeno, los enlaces C-Ti y C-H implicados en la eliminación deben encontrarse en disposición coplanar, lo que se ve facilitado por el libre giro de grupos metilo como CH₃-C-4 en **227**.



Esquema 196.- Formación de dobles enlaces mediante β -eliminación de hidrógeno.

Sin embargo, los procesos de β -eliminación de H en complejos d^0 , como los de Ti^{IV} (que no poseen electrones d disponibles para procesos de retrodonación) son inusuales.³¹⁰ Con el fin de obtener información sobre la influencia de la estereoquímica sobre la apertura de epóxidos mediada por titanoceno(III), decidimos llevar a cabo una serie de experiencias con epóxidos, sobre sistemas rígidos que no permitieran una disposición coplanar entre los enlaces C-Ti y C-H, impidiendo así los procesos de β -eliminación de H. Para ello elegimos los 3-acetoxi-5,6-epoxicolestanos **228**, **229**, **230** y **231**, con diferente estereoquímica en C-3, C-5 y C-6.

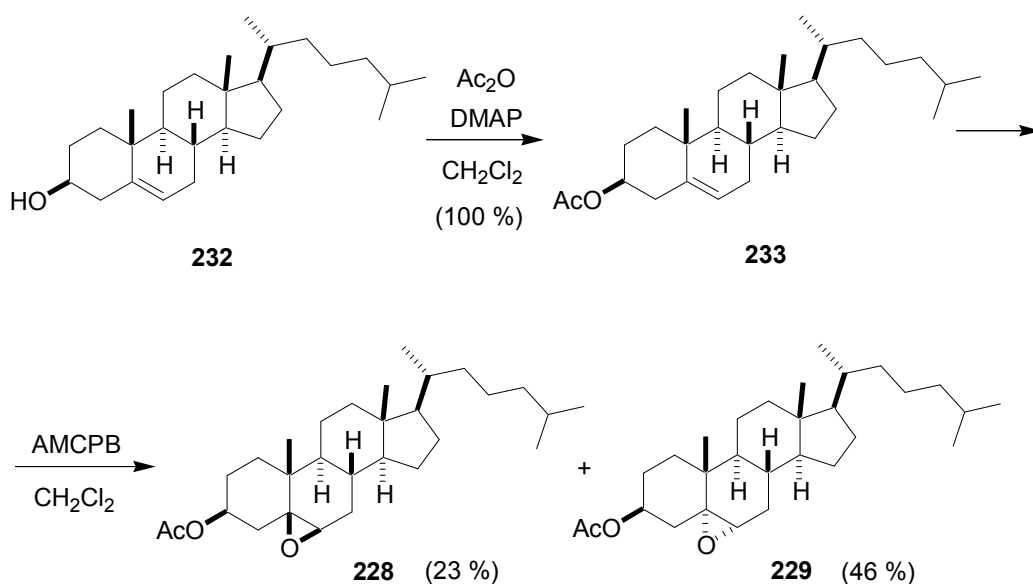
¹⁷ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566.

²⁵ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935.

³¹⁰ Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 2^a ed.; John Wiley & Sons, New York. 1994, p. 47.

5.1.- SÍNTESIS DE LOS SUSTRATOS 228, 229, 230 Y 231.

La preparación de los epóxidos **228** y **229**, con estereoquímica β en C-3, se llevó a cabo a partir de colesterol (**232**) comercial por simple acetilación del grupo hidroxilo y posterior tratamiento con ácido *m*-cloroperbenzoico (AMPCB) (esquema 197).



Esquema 197.- Preparación de 3 β -acetoxi-5 β ,6 β -epoxicolestano (**228**) y 3 β -acetoxi-5 α ,6 α -epoxicolestano (**229**).

De esta manera, se obtuvo una mezcla de los epóxidos **228** (23 %) y **229** (46 %). Las características espectroscópicas de **228** y **229** coincidieron con los descritos en bibliografía³¹¹ y sus proporciones relativas confirmaron una vez más la mayor reactividad de la molécula de colesterol (**232**) por la cara α a causa del impedimento estérico ejercido por el metilo sobre el C-10 en la cara β ,³¹² (figura 7).

³¹¹ a) Nace, H. R.; Crosby, G. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3105. b) Marchon, J. C.; Ramasseul, R. *Synthesis*, **1989**, 389.

³¹² Simmonds, R. J. *Chemistry of Biomolecules. An Introduction. Cap. 6, Steroids.* The Royal Society of Chemistry. 1992, p. 146-196.

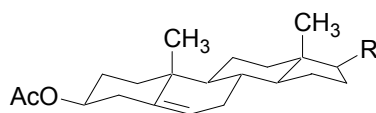
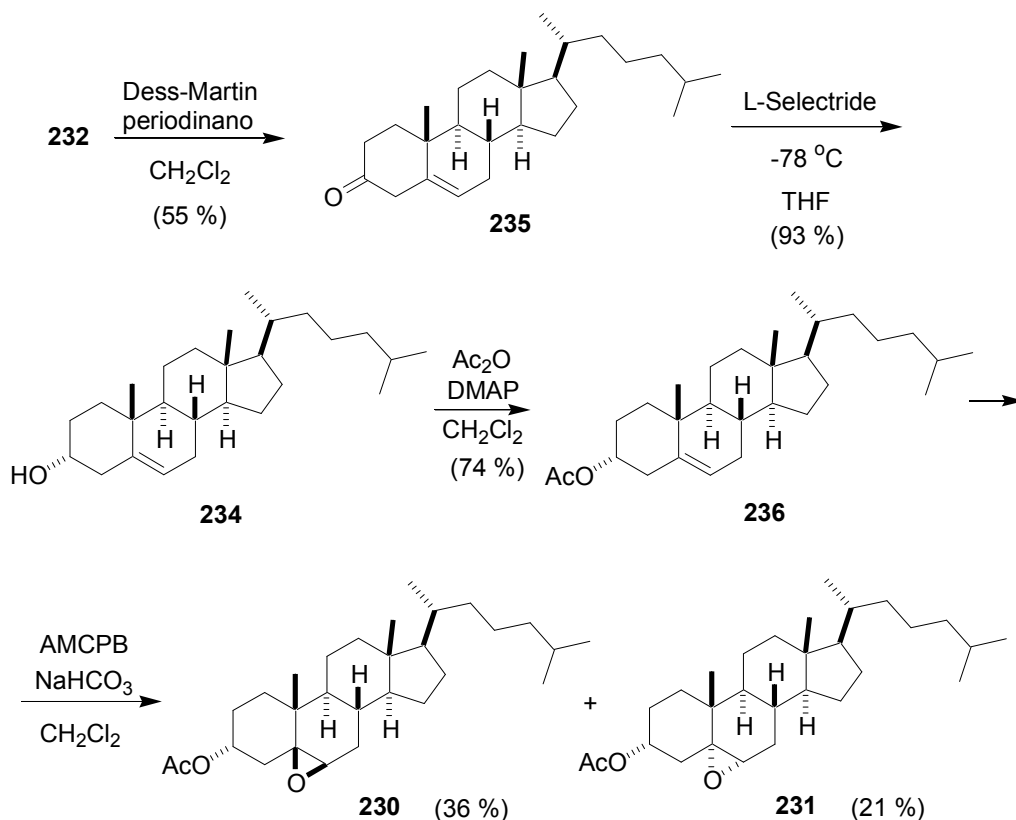


Figura 7.

La preparación de los epóxidos **230** y **231** se inició con la inversión de la configuración del grupo hidroxilo en C-3 del colesterol (**232**) en dos etapas: oxidación con periodinano de Dess-Martin y reducción con L-Selectride®. Así se obtuvo 3-epi-colesterol (**234**),³¹³ vía cetona **235**,³¹⁴ con un rendimiento del 51 % para las dos etapas (esquema 198). El tratamiento del alcohol **234** con Ac₂O y dimetilaminopiridina (DMAP) condujo al derivado acetilado **236**³¹³ con un rendimiento del 74 %.

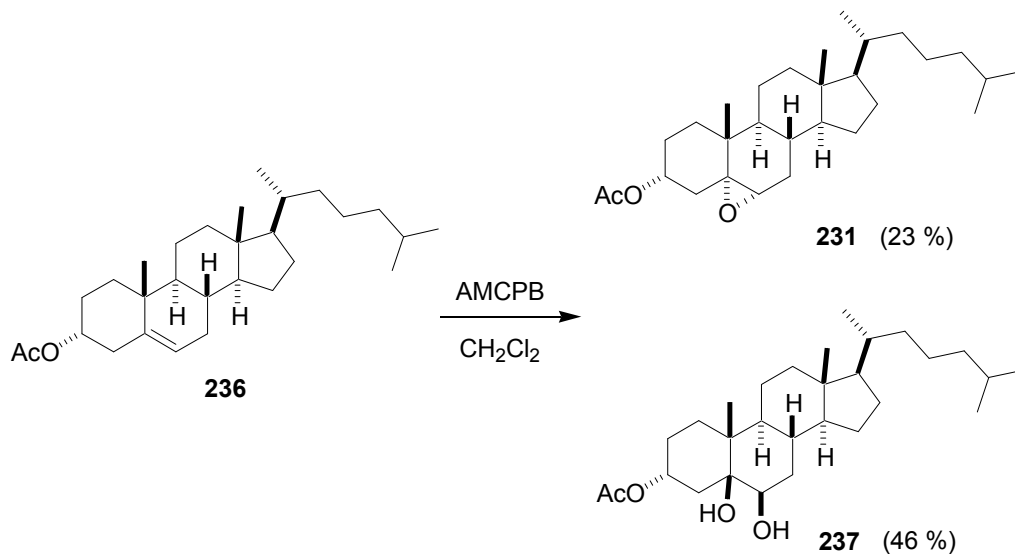


Esquema 198.- Obtención de 3α-acetoxy-5β,6β-epoxicolestano (**230**) y 3α-acetoxy-5α,6α-epoxicolestano (**231**).

³¹³ Schneider, H. J.; Gschwendtner, W.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4216.

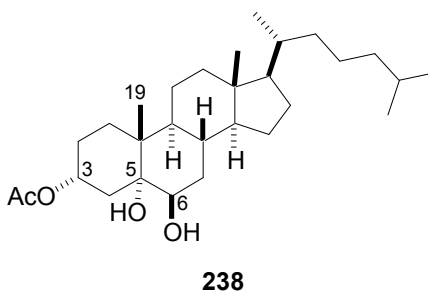
³¹⁴ Parish, E. J.; Honda, H.; Chittrakorn, S.; Livant, P. *Lipids*, **1991**, *26*, 675.

Sin embargo, inesperadamente, cuando se trató el acetato **236** con AMPCB en CH_2Cl_2 bajo las mismas condiciones utilizadas con su epímero **233** (esquema 199), se obtuvo una mezcla del epóxido **231**³¹⁵ (23 %) y el diol **237** (46 %).



Esquema 199.- Reacción de **236** con AMPCB en CH_2Cl_2 .

La comparación de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de **237** con los de su epímero en C-5 (**238**), descrito en bibliografía,³¹⁶ sugiere una estructura con estereoquímica 3α , 5β , 6β , representada en el esquema 199.



³¹⁵ Dabovic, M.; Bjelakovic, M.; Andrejevic, V.; Lorenc, L.; Mihailovic, M. L. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1833.

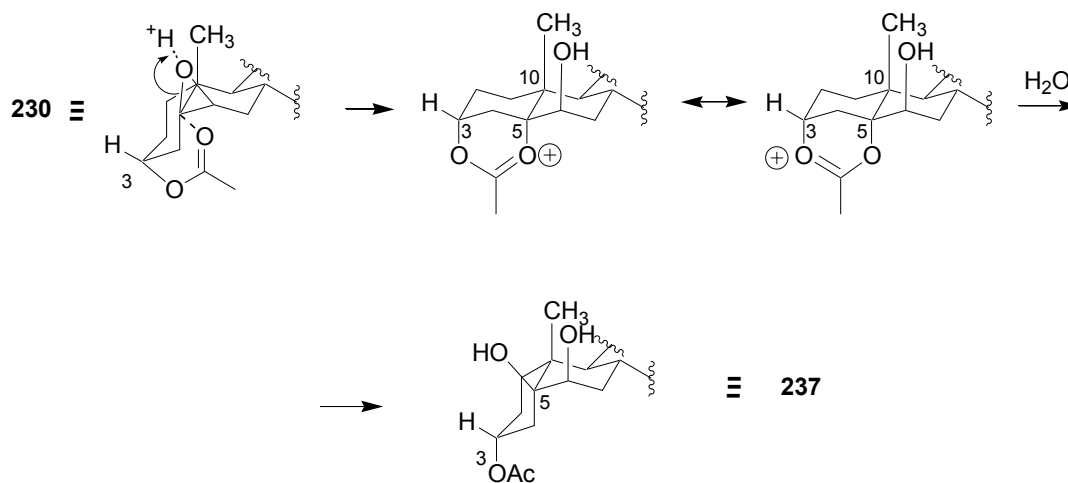
³¹⁶ Holland, H. L.; Jahangir, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3134.

Tabla 12.- Datos de ^{13}C RMN de **237**, comparados con los descritos en bibliografía para **238**.

Datos de 238		Datos de 237	
C-3	68.5	C-3	71.7
C-5	76.5	C-5	74.4
C-6	75.4	C-6	75.1
C-19	16.5	C-19	18.8

El desapantallamiento de 2-3 ppm del metilo C-19 sugiere la unión interanular *cis* entre los anillos A y B del diol **237**.

La formación de **237** probablemente a partir del epóxido **230**, podría derivar de la acción del ácido *m*-clorobenzoico formado durante la epoxidación, y la asistencia anquimérica proporcionada por el grupo acetato situado en 3α (esquema 200).



Esquema 200.- Propuesta para la formación del diol **237**.

Para evitar la apertura prematura del epóxido **230** vía carbocatiónica, se repitió la experiencia en presencia de una base como NaHCO_3 (esquema 198). Bajo estas condiciones se obtuvieron los epóxidos **230** (36 %) y **231** (21 %) deseados cuyos datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en bibliografía.³¹⁵ El incremento

observado en las proporciones relativas del epóxido β , probablemente deriva del mayor impedimento estérico introducido en la cara α por el grupo acetato situado en C-3.

5.2.- APERTURA RADICALARIA DE LOS EPÓXIDOS 228, 229, 230 Y 231 PROMOVIDA POR TITANOCENO(III) EN MEDIO ANHIDRO.

Una vez preparados los epoxiacetatos **228**, **229**, **230** y **231**, se trataron con Cp_2TiCl_2 (2 equiv.), y Mn (8 equiv.) en THF anhidro obteniendo los productos y rendimientos que se muestran a continuación:

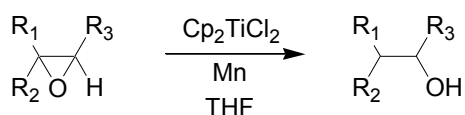


Tabla 13.- Productos de apertura homolítica de **228**, **229**, **230** y **231**, mediante titanoceno(III).

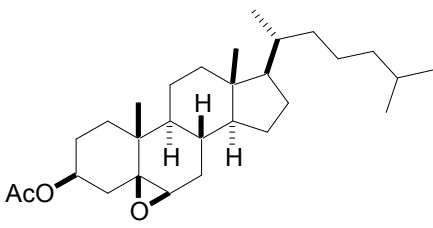
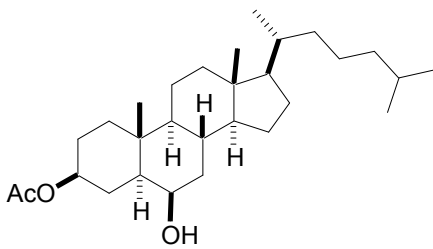
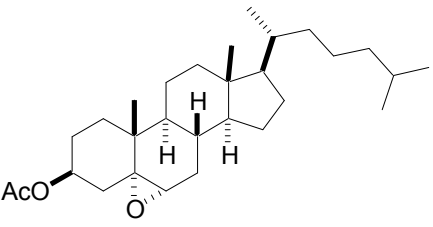
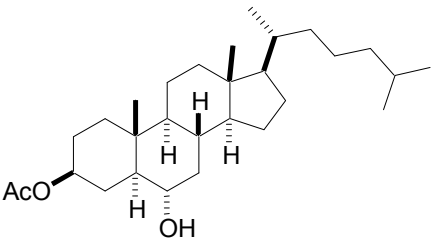
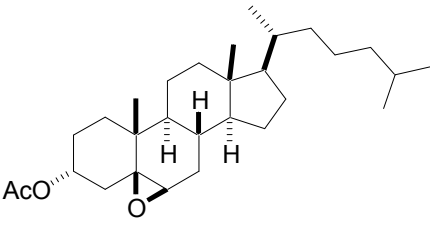
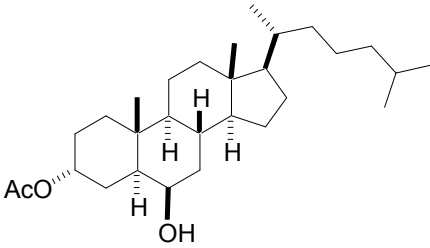
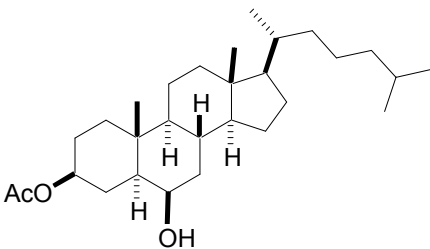
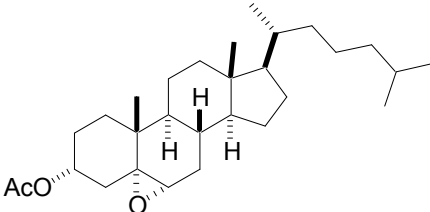
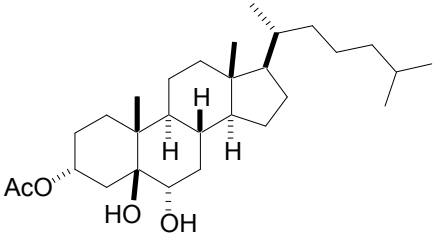
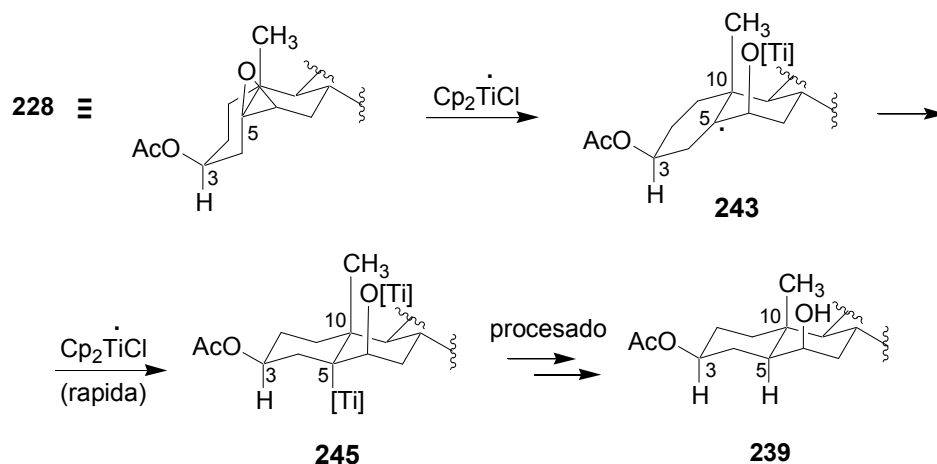
Epoxiacetato de partida	Productos obtenidos, (rendimiento) y tiempo de reacción
 228	 239 (95 %), 1 hora
 229	 240 (85 %) 24 horas

Tabla 13.- Continuación

Epoxiacetato de partida	Productos obtenidos, (rendimiento) y tiempo de reacción
 <p style="text-align: center;">230</p>	 <p style="text-align: center;">241 (44 %)</p> <p style="text-align: center;">+</p>  <p style="text-align: center;">239 (32 %) 1 hora</p>
 <p style="text-align: center;">231</p>	 <p style="text-align: center;">242 (72 %) 12 horas</p>

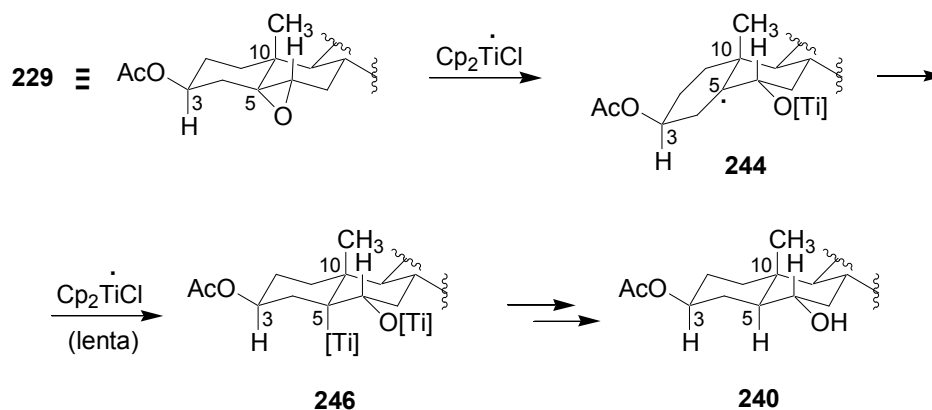
Como se puede deducir de los resultados obtenidos, la estereoquímica de los distintos epoxiacetatos de partida condiciona tanto los productos como la cinética del proceso.

Veamos en primer lugar los casos en los que el grupo acetato en C-3 se encuentra en posición β . Si el epóxido se encuentra también en disposición β (como en **228**) la reacción transcurre rápidamente, con inversión de configuración en el carbono C-5. Sin embargo, cuando el epóxido se encuentra en disposición α , la reacción transcurre lentamente y no se observa inversión de configuración. Los datos espectroscópicos de los alcoxiacetatos **239** y **240** obtenidos, coinciden con los descritos en bibliografía.³¹⁷ Esta diferencia de velocidad se podría explicar si admitimos que la reacción tiene lugar en dos etapas discretas. Primero se abre el epóxido dejando un radical terciario (especies **243** y **244**) (etapa 1), que posteriormente es atrapado por una segunda especie de titanoceno(III) presente en el medio (especies **245** y **246**) (etapa 2, limitante). La molécula de Cp_2TiCl se adiciona por la cara α del radical plano debido al impedimento estérico que ejerce el metilo axial en C-10. Cuando el grupo O-Ti se encuentra en disposición ecuatorial (cara α), como en el caso de **246** ejerce también cierto impedimento que condiciona que la velocidad global de la reacción sea más lenta. En cambio cuando el grupo O-Ti se encuentra axial (cara β), como en **245** no obstaculiza el ataque de la segunda especie de Cp_2TiCl por lo que el proceso se da más rápidamente. Tras el correspondiente procesado de reacción se obtienen los alcoholes **239** y **240** respectivamente.



Esquema 201.-Apertura radicalaria de 3β-acetoxi-5β,6β-epoxicolestano (**228**) mediante titanoceno(III).

³¹⁷ Tabares, R.; Randoux, T.; Braekman, J. C. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5079.



Esquema 202.- Apertura radicalaria de 3β-acetoxi-5α,6α-epoxicolestano (229) catalizada por titanoceno(III).

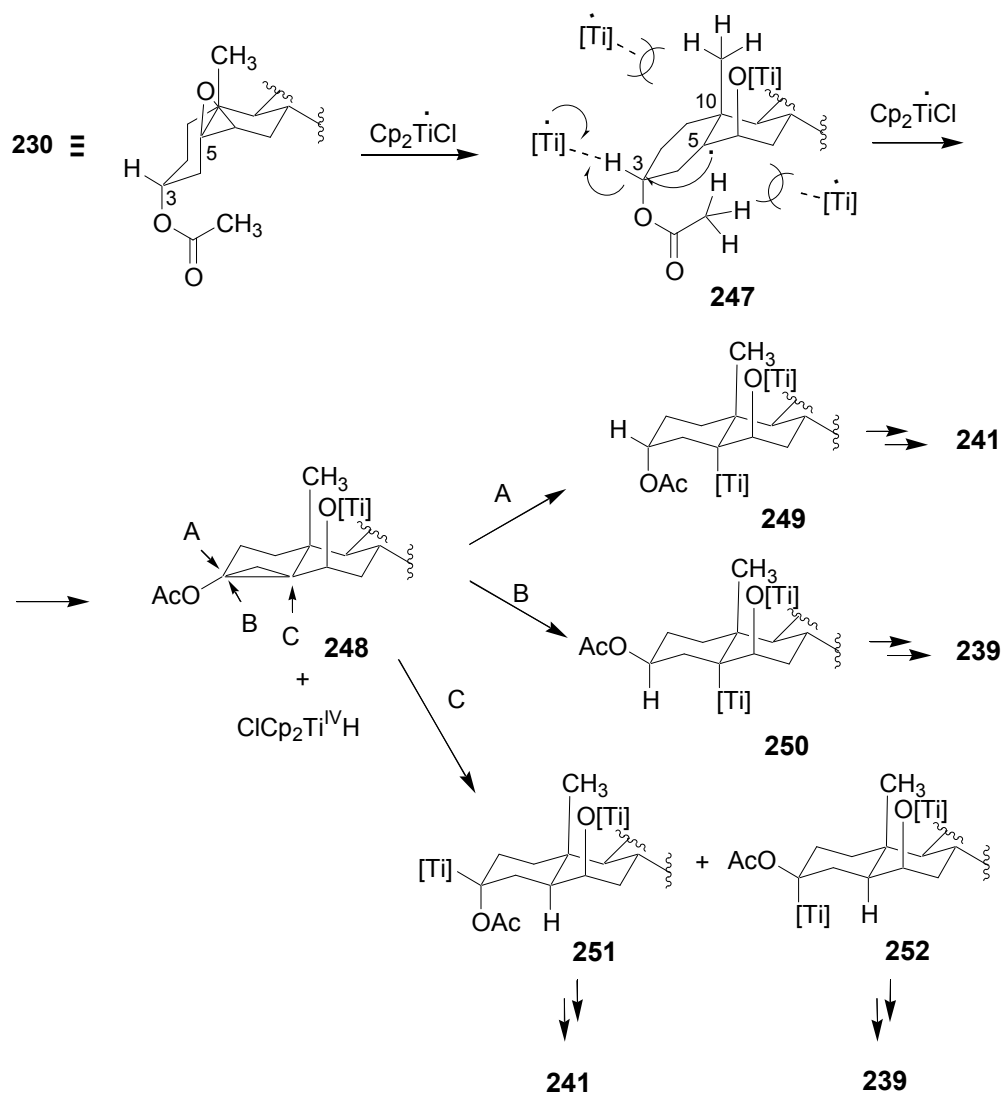
Cuando el acetato se dispone en posición α (axial), como en **230** y **231** los resultados obtenidos requieren una explicación algo más compleja. Como se puede observar en la tabla 13, los productos de apertura de los epóxidos **230** y **231** son distintos dependiendo de la estereoquímica del oxirano de partida.

Cuando se partió del 5β,6β-epoxiacetato **230** además del alcohol esperado **241**,³¹⁸ con inversión de configuración en C-5, se obtuvo otro producto con características espectroscópicas idénticas al alcohol **239**. La formación del β-acetato **239**, a partir del acetato en α **230**, podría explicarse según el mecanismo siguiente:

Cuando el epóxido **230** se abre radicalariamente mediante titanoceno(III), queda un radical plano (especie **247**). Cuando el acetato se disponía en posición β, dicho radical era atacado por otra molécula de Cp₂TiCl por la cara α de la molécula para formar el correspondiente alquil-titanio **245**. En este caso, la disposición α del grupo acetato impide que un Cp₂TiCl también voluminoso se adicione al radical formado. La cara β también se encuentra impedida por el metilo en C-10, por lo que proponemos la formación del intermedio con anillo de ciclopropano **248**, acompañado por la formación de un hidruro de titanoceno, Cp₂Ti(H)Cl. Este hidruro de titanio no se ha aislado hasta

³¹⁸ Jones, D. N.; Grayshan, R.; Hinchcliffé, A.; Kime, D. E. *J. Chem. Soc. C.* **1969**, 1208.

la fecha y la información acerca de su reactividad es escasa,³¹⁹ pero ha sido propuesto previamente en anteriores trabajos de investigación llevados a cabo en nuestro laboratorio.¹⁷ Este hidruro podría tener una reactividad parecida al “reactivo de Schwartz”, $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, que se adiciona a dobles y triples enlaces dando lugar a los correspondientes alquil o alquénil-zirconocenos.³²⁰



Esquema 203.- Propuesta mecanística para la apertura radicalaria de 3 α -acetoxi-5 β ,6 β -epoxicolestano (**230**) promovida por titanoceno(III).

³¹⁹ Sakai, S. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2001**, 540, 157.

¹⁷ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2566.

³²⁰ Lipshutz, B. H.; Pfeiffer, S. S.; Noson, K.; Tomioka, T. In: “Titanium and Zirconium in Organic Synthesis”, **2002**, Ed. Marek, I. WILEY-VCH Verlag GmbH, D-69469 Weinheim, Germany. Cap. 4, pp. 110-179.

Teniendo en cuenta que los carbonos de un ciclopropano se acercan a una hibridación sp^2 , y por tanto tienen cierto carácter de doble enlace, se puede pensar que el mencionado $Cp_2Ti(H)Cl$ se adiciona al ciclopropano siendo el ataque posible por dos posiciones diferentes, al carbono C-3 o al carbono C-5.

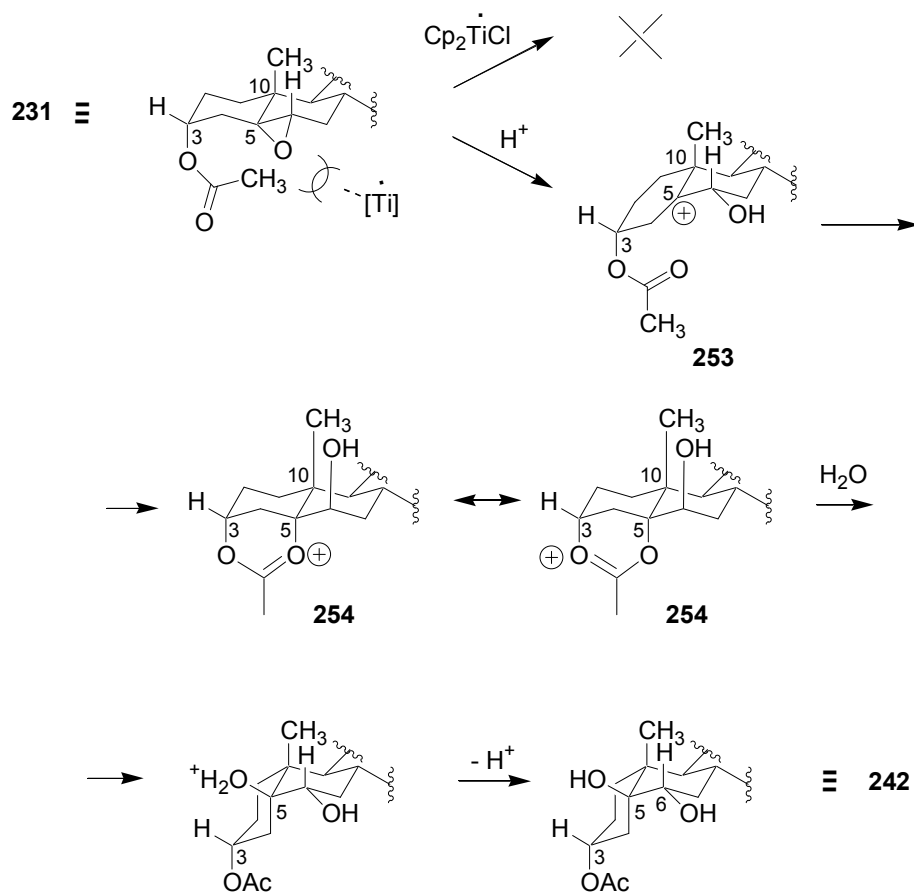
En el primer caso el ataque se puede dar por las 2 caras de la molécula, (vías A y B), obteniendo, los dos alquil-titanio posibles (**249** y **250**), con grupo acetato en disposición α o β . En el caso de darse el ataque por el carbono C-5, el acetato no presenta ninguna preferencia por quedar axial o ecuatorial, por lo que se obtendrían nuevamente dos alquil-titanios diferentes (**251** y **252**). Las 4 especies de alquil-titanio evolucionarían tras el procesado de la reacción hacia los dos productos de reacción que se obtienen, los alcoholes **241** y **239** (Esquema 203).

Cuando se ensayó la apertura radicalaria del $5\alpha,6\alpha$ -epoxiacetato (**231**) con titanoceno(III), no se observaron cambios en el producto de partida durante la monitorización de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF). Sin embargo, tras procesado ácido de la reacción y cromatografía del residuo se obtuvo un producto que caracterizamos como el diol **242**. El espectro de masas de alta resolución indica una fórmula molecular $C_{29}H_{50}O_4$. La presencia de dos bandas a 3579 y 3482 cm^{-1} en el espectro de IR, sugiere la presencia de dos grupos hidroxilo, que se ve confirmada por la presencia de un carbono cuaternario (86 ppm) y otro terciario (75 ppm) oxigenados en el espectro de ^{13}C RMN. De nuevo, el desplazamiento químico del metilo C-19 en dicho espectro (18.8 ppm) sugiere una unión interanular *cis* entre los anillos A y B de la molécula

Tabla 14.- Datos de ^{13}C RMN de **242**, comparados con los descritos en bibliografía para **238**, y con los datos del diol **237** obtenido anteriormente.

Datos de 238		Datos de 237		Datos de 242	
C-3	68.5	C-3	71.7	C-3	63.8
C-5	76.5	C-5	74.4	C-5	75.3
C-6	75.4	C-6	75.1	C-6	71.4
C-19	16.5	C-19	18.8	C-19	18.8

La inversión de configuración en C-5 se podría explicar si partimos del supuesto de que se produce una apertura catiónica del epóxido **231**, de manera que deja un carbocatión plano (especie **253**) que ahora es atacado intramolecularmente por el grupo acetato en α sobre C-3, generando el intermedio **254**, que finalmente se neutraliza por reacción con una molécula de agua que entraría por la cara β de la molécula generando el diol **242**.



Esquema 204.- Apertura carbocatiónica del epoxiacetato **231**.

La inversión de configuración en un carbono remoto (C-3) durante la apertura radicalaria del 5 β ,6 β -epoxiacetato **230** es un fenómeno inusual y, de hecho, para nuestro conocimiento no existen antecedentes sobre esta observación. Evidentemente, son necesarias más experiencias para confirmar el mecanismo propuesto. Actualmente en nuestro laboratorio se están llevando a cabo experimentos con sustratos marcados con deuterio.

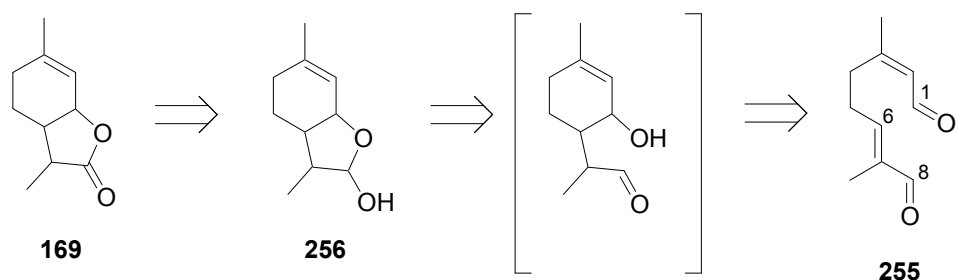
Por otro lado, en ningún caso se observó formación de alquenos, indicando que no se produjo β -eliminación de H. Este resultado confirma nuestra hipótesis original acerca de que para que se de un proceso de β -eliminación de H (eliminación de Cp₂Ti(Cl)H) es necesaria una disposición *syn*-coplanar entre los enlaces Ti-C y C-H implicados.

B.- APLICACIÓN DE LA QUÍMICA DE TITANOCENO(III) A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.

1.- SÍNTESIS DE “WINE-LACTONA” (169).

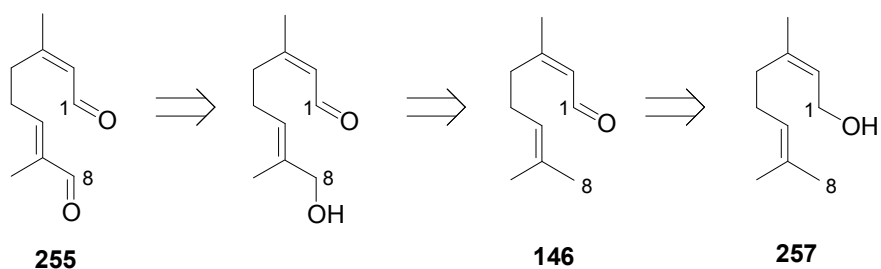
En el segundo apartado del capítulo A de *Resultados y Discusión*, se ha desarrollado un método para llevar a cabo adiciones tipo Michael de aldehídos mediadas por titanoceno(III). Todos los ejemplos mostrados en dicho apartado son referentes a adiciones intermoleculares en procesos de dimerización o bien condensaciones cruzadas. Sin embargo, dicha metodología también se podría aplicar a reacciones de tipo intramolecular empleando sustratos con geometría adecuada. Para comprobar dicha posibilidad se pensó en “wine lactona” (**169**), un producto natural con estructura relativamente sencilla, que según el análisis retrosintético del esquema X puede obtenerse mediante adición tipo Michael intramolecular de aldehídos. “Wine lactona” (**169**) es un componente de diferentes variedades de vino blanco, a los que confiere un aroma afrutado especial.¹⁷⁴

¹⁷⁴ a) Guth, H. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 1559. b) Guth, H. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 3022. c) Guth, H. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 3027.



Esquema 205.- Análisis retrosintético de “wine lactona” (**169**) a partir del dialdehído **255**.

El dialdehído **255** presenta una geometría adecuada para la adición tipo Michael entre C-1 y C-6, formándose un ciclo de 6 miembros, que puede evolucionar fácilmente hacia el lactol bicíclico **256**. Mediante oxidación posterior se obtendría la molécula objetivo en sólo dos etapas desde el dialdehído de partida. Éste a su vez, se puede preparar fácilmente a partir de nerol (**257**) comercial, mediante transformación a neral (**146**) y posterior oxidación alílica sobre C-8.



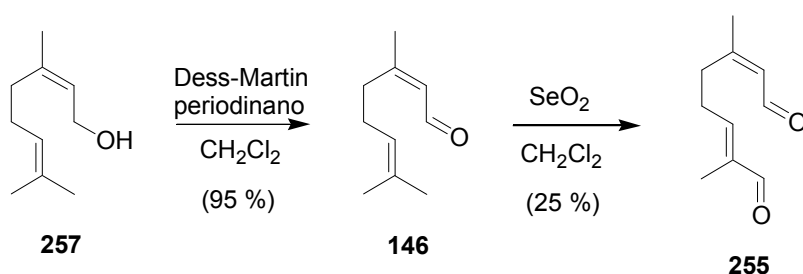
Esquema 206.- Análisis retrosintético de **255** a partir de nerol (**257**).

De esta forma se podría obtener “wine lactona” (**169**) en 5 pasos a partir del alcohol comercial **257**, que es relativamente económico.

En primer lugar se llevó a cabo la oxidación de nerol (**257**) con el periodinano de Dess-Martin, obteniendo neral (**146**) con buen rendimiento (95 %). La oxidación alílica siguiente se podría llevar a cabo en principio mediante una modificación de la oxidación de Sharpless con SeO_2 (5 % mol) y $t\text{-BuO}_2\text{H}$.³²¹ Pero cuando se ensayó dicha reacción

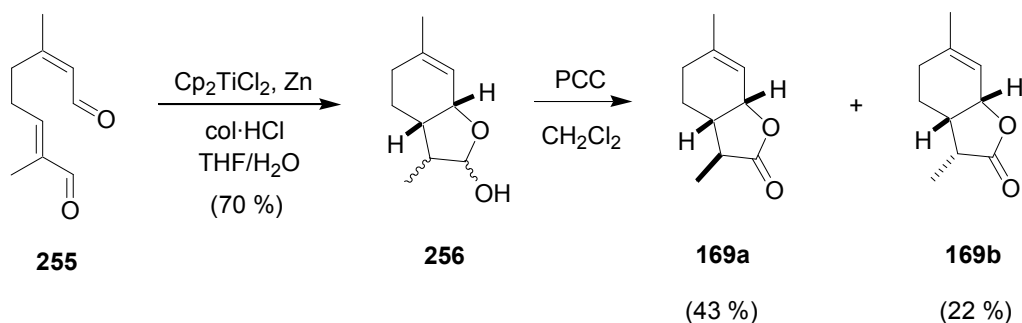
³²¹ Fairlamb, I. J. S.; Dickinson, J. M.; Pegg, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2205.

se obtuvieron mezclas de productos inseparables y con muy bajo rendimiento. En bibliografía se ha descrito la oxidación directa de neral (**146**) al dialdehído **255** mediante el empleo de un exceso de SeO_2 .³²² Aunque los autores describen un rendimiento del 40 %, tras numerosos ensayos en nuestro laboratorio sólo hemos conseguido alcanzar un 25 %.



Esquema 207.- Preparación de **255** a partir de neral (**257**).

El dialdehído **255** así preparado se trató con titanoceno(III) bajo las condiciones desarrolladas en un capítulo anterior para adiciones tipo Michael, obteniéndose un 70 % de una mezcla inseparable de 4 estereoisómeros del lactol **256**, (interanular *cis*). Dicha mezcla se oxidó con PCC obteniéndose dos epímeros identificados como 4a-wine lactona¹⁸⁰ (**169a**) y 4b-wine lactona¹⁸⁰ (**169b**), con un rendimiento global del 65 %.



Esquema 208.- Síntesis de **169a** y **169b** mediante adición intramolecular tipo Michael de **255** catalizada por titanoceno(III) y posterior oxidación.

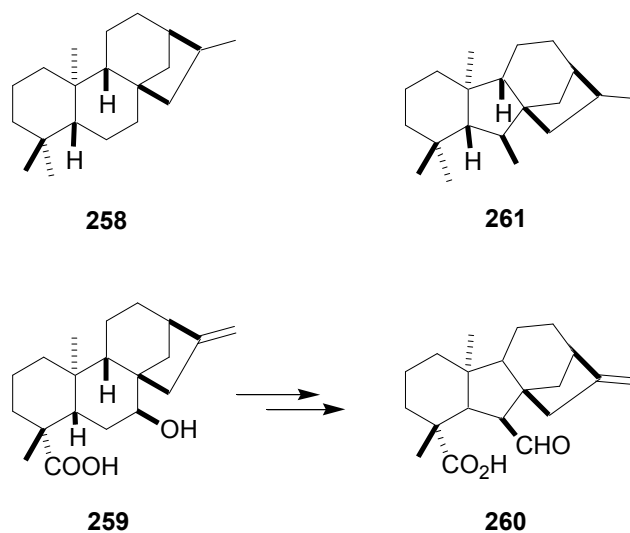
³²² Santangelo, E. M. Rotticci, D.; Liblikas, I.; Norin, T.; Unelius, C. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5384.

¹⁸⁰ a) Chavan, S. P.; Kharul, R. K.; Sharma, A. K. *Tetrahedron Asymm.* **2001**, *12*, 2985. b) Bergner, E. J.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419. c) Guth, H. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 1559.

En conclusión se ha llevado a cabo la síntesis de dos isómeros naturales diferentes de la mentanolactona “wine lactona” en solo 4 pasos, empleando como etapa clave una adición intramolecular tipo Michael de un dialdehído α,β -insaturado.

2.- SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS MODELO RELACIONADAS CON EL ÁCIDO *ENT*-KAURENOICO.

Los kaurenoides (moléculas con esqueleto de *ent*-kaurano (**258**)) son una familia de diterpenos presentes en plantas y hongos, que actúan como intermedios en rutas biogénicas hacia fitohormonas. Concretamente, dentro de la ruta biosintética de giberelinas en el hongo *Fusarium fujikuroi*, una de las etapas clave es la contracción del anillo B del ácido 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoico (**259**) para dar lugar a la giberelina GA₁₂-aldehído (**260**), una fitohormona natural con esqueleto de *ent*-giberelano (**261**).¹⁹³



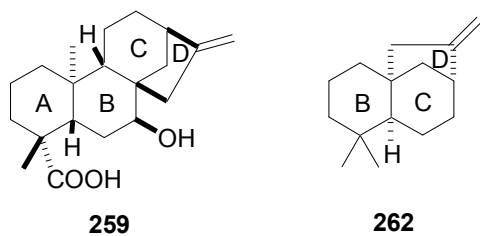
Esquema 105.- Contracción de anillo para pasar de esqueleto de *ent*-kaurano a esqueleto de *ent*-giberelano.

¹⁹³ MacMillan, J. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 221.

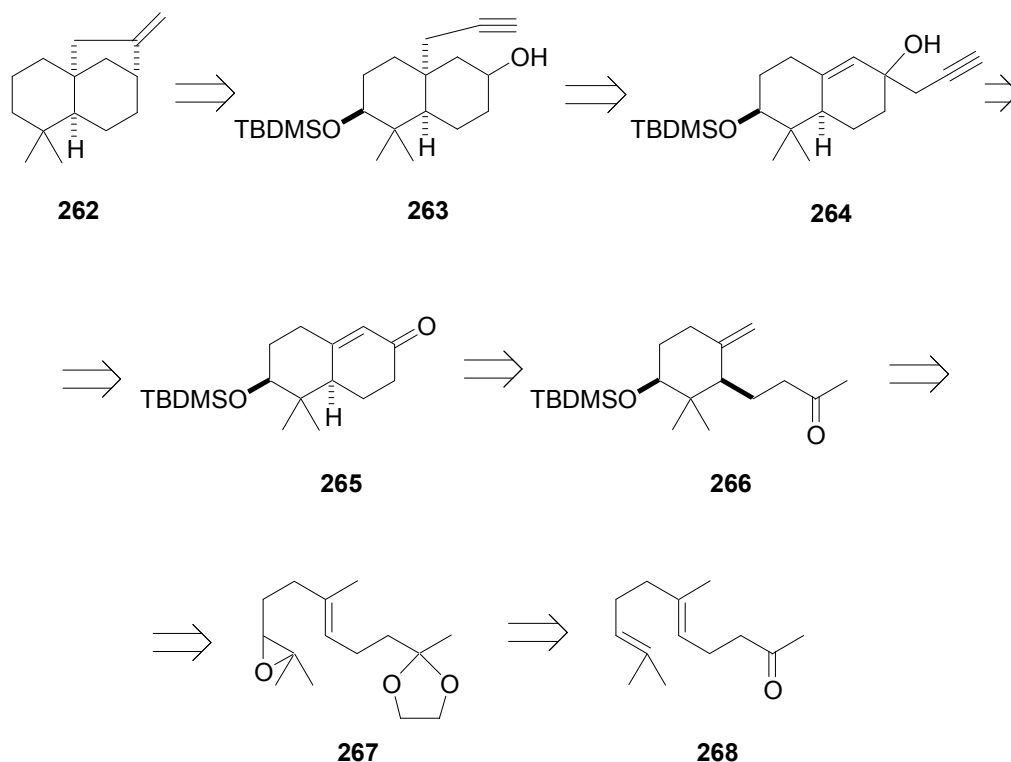
Para llevar a cabo la síntesis de **259**, se van a seguir dos estrategias diferentes. Por un lado se intentará una ruta químico-biológica, como se verá en un capítulo posterior en la presente Tesis Doctoral y por otro, una ruta puramente sintética que es la que se comenta a continuación.

2.1.- ANÁLISIS RETROSINTÉTICO Y APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DEL MODELO TRICÍCLICO 262.

Desde el punto de vista sintético, la formación del sistema tricíclico constituido por los anillos B, C y D representa un reto considerable. Por tanto, antes de abordar la síntesis total de **259** decidimos probar la secuencia sintética sobre un modelo menos costoso, **262**, con un sistema tricíclico BCD similar al que presenta **259**.



La síntesis del compuesto tricíclico **262** se podría abordar mediante el análisis retrosintético que se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 210.- Análisis retrosintético para la síntesis del sistema tricíclico **262**, a partir de geranil acetona (**268**).

La formación del anillo D del sistema tricíclico final **262** se puede intentar mediante la desoxigenación radicalaria y ciclación en un solo paso del intermedio **263** utilizando una modificación de la reacción de “Barton-McCombie”.³²³ Dicho intermedio **263** podría formarse mediante reordenamiento tipo oxi-Cope³²⁴ a partir del alcohol **264**, sintetizado mediante adición de haluro de propargilo a la cetona **265** aprovechando el método de propargilación de compuestos carbonílicos tipo Barbier mediante titanoceno(III), desarrollado en la primera parte de la presente Tesis Doctoral. La cetona **265** se puede preparar fácilmente mediante ozonólisis de **266** y posterior condensación aldólica. A su vez el intermedio monocíclico **266** se preparará siguiendo una metodología optimizada en nuestro laboratorio de ciclación radicalaria de

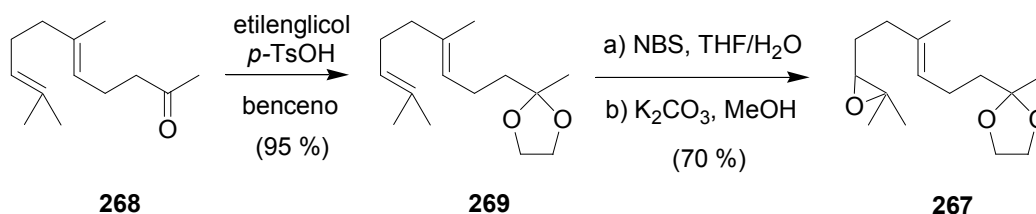
³²³ Zard, S. Z. En: *Radicals in Organic Synthesis. Vol. 1: Basic Principles*; Ed. Renaud, P.; Sibi, M. P. WILEY-VCH Verlag, GmbH, Weinheim; 2001; pp 90-96.

³²⁴ Hill, R. K. En: *Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 5: Combining C-C π -Bonds*; Eds. Trost, B. M.; Fleming, I. Pergamon Press, Oxford, 1991; pp 786-826.

epoxialquenos catalizada por titanoceno(III).^{18b} El epóxido de partida **267** para dicha ciclación se puede sintetizar sin dificultad a partir de geranil acetona (**268**).

2.1.A.- APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DEL COMPUESTO TRICÍCLICO **262**.

En primer lugar se llevó a cabo la protección del grupo carbonilo de la geranil acetona (**268**) en forma de cetal con buen rendimiento (95 %), siguiendo la metodología descrita en bibliografía.³²⁵ La posterior epoxidación del polipreno **269** con NBS y medio básico dio lugar al epoxialqueno **267** (70 %),³²⁶ precursor del intermedio monocíclico **266**.



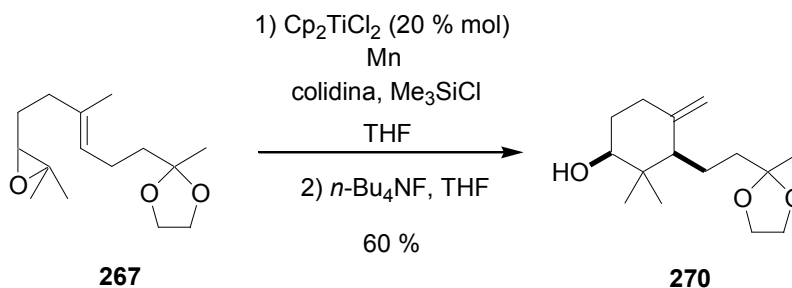
Esquema 211.- Preparación del epoxialqueno **267**.

El epóxido **267** se trató con cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl en THF anhidro, empleando la mezcla colidina/ Me_3SiCl como agente regenerador. Así se obtuvo el alcohol monocíclico **270**³²⁶ con rendimiento moderado (60 %).

¹⁸ b) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778.

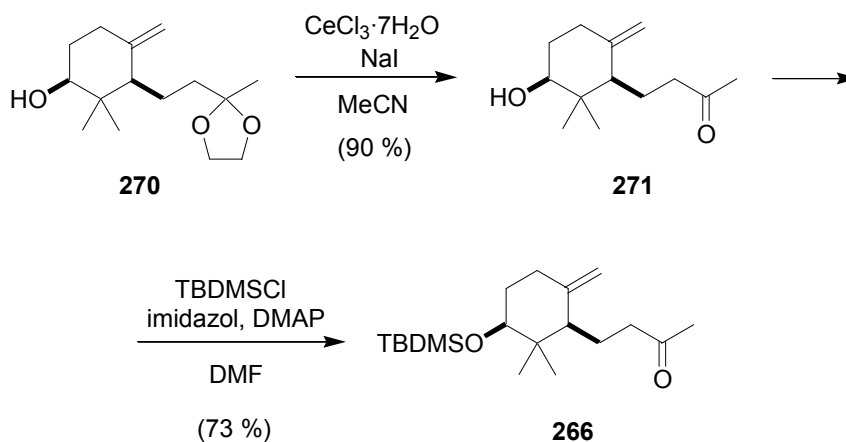
³²⁵ Edwards, J. D. Jr.; Ichikawa, N. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*(2), 503.

³²⁶ Producto caracterizado mediante análisis de sus datos espectroscópicos (1H RMN, ^{13}C RMN y Espectrometría de Masas de Alta Resolución).



Esquema 212.- Ciclación radicalaria de **267** catalizada por titanoceno(III).

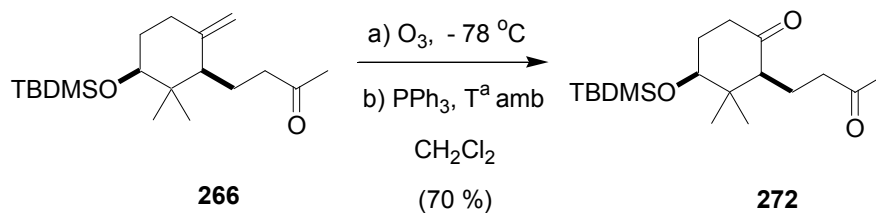
Previamente a la ozonólisis del doble enlace exocíclico, se llevó a cabo la hidrólisis del grupo cetal y posterior protección del alcohol secundario en forma de *t*-butil-dimetil-sililéter, obteniendo la cetona **271**³²⁷ con un rendimiento aproximado del 66 % tras las dos etapas.



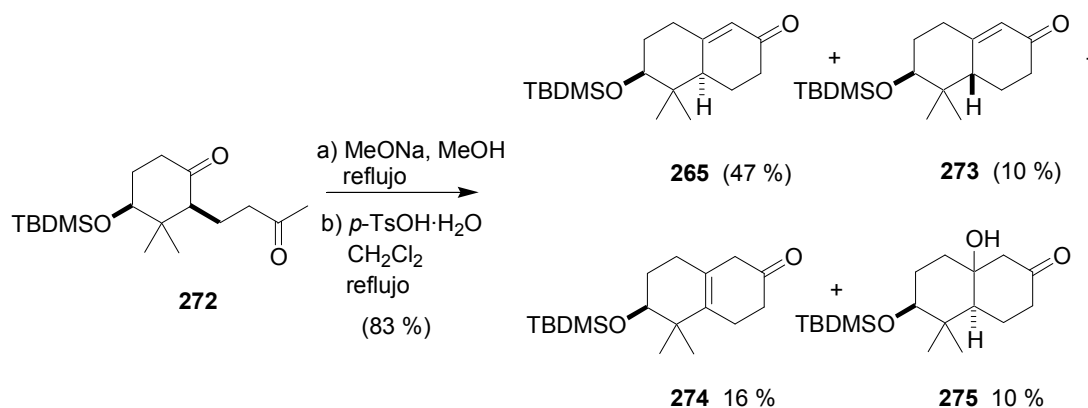
Esquema 213.- Preparación de la cetona **266**.

Para la síntesis del intermedio bicíclico **265**, en primer lugar se trató la cetona **266** con una corriente de ozono para obtener la dicetona **272**. La ozonólisis de **266** rindió un 70 % de **272**.³²⁶

³²⁷ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E.; Álvarez-Manzaneda, R.; Arseniyadis, S.; Guittet, E. *Tetrahedron*. **1990**. *16*, 8161.

Esquema 214.- Ozonolisis de la cetona **266**.

Cuando la dicetona **272** se sometió a condensación aldólica promovida por MeONa generó una mezcla de 4 productos con un rendimiento total del 83 %. En dicha mezcla se encuentra el compuesto bicíclico **265** con la estereoquímica deseada (47 %).

Esquema 215.- Condensación aldólica de la dicetona **272**.

Los 4 productos obtenidos, **265**, **273**, **274** y **275** se aislaron mediante cromatografía en columna de sílica gel y fueron identificados mediante análisis de sus espectros de RMN (^1H y ^{13}C). Los estereoisómeros **265** y **273** se diferenciaron en base a la multiplicidad y constantes de acoplamiento del protón H-3 en el espectro de ^1H RMN. En el isómero **265**, H-3 se dispone en posición axial por lo que presenta una multiplicidad de doblete con una constante de acoplamiento “grande” (11.2 Hz) con el protón en disposición axial H-2a, y una constante de acoplamiento “pequeña” (4.5 Hz) con el protón en disposición ecuatorial H-2b. En cambio, en el isómero **273**, H-3 se dispone en posición ecuatorial, por lo que se presenta en el espectro de ^1H RMN como un singlete ancho debido a que forma un ángulo similar de 60° con los dos protones H-2a y H-2b. (Ver figura 8).

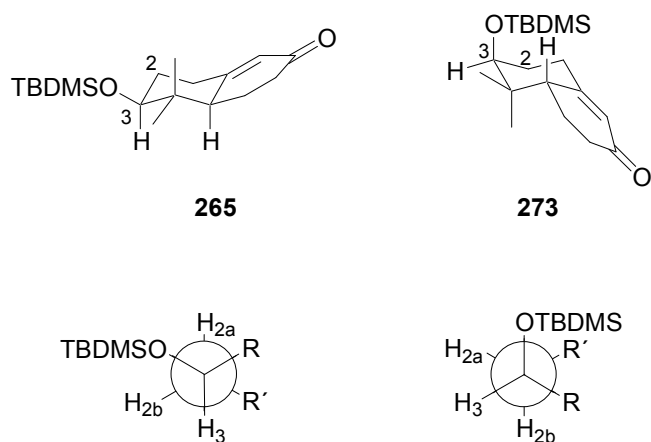
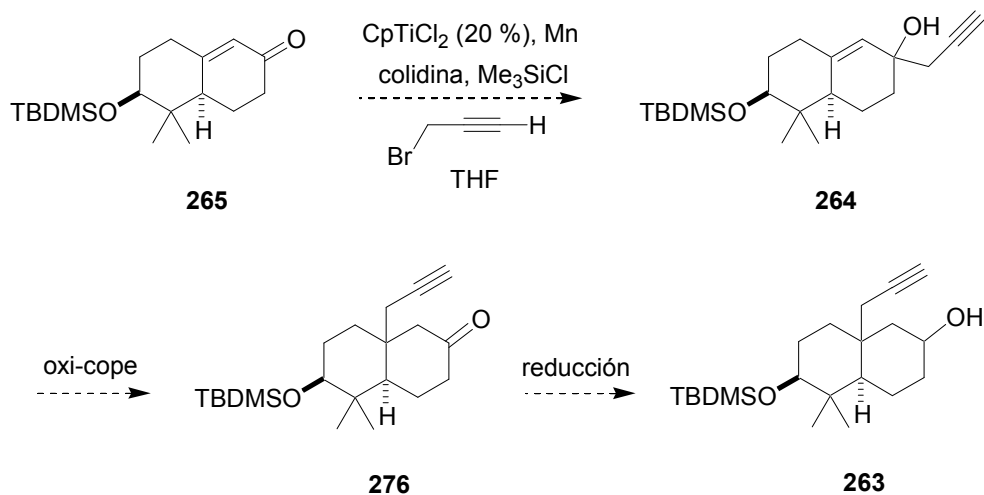


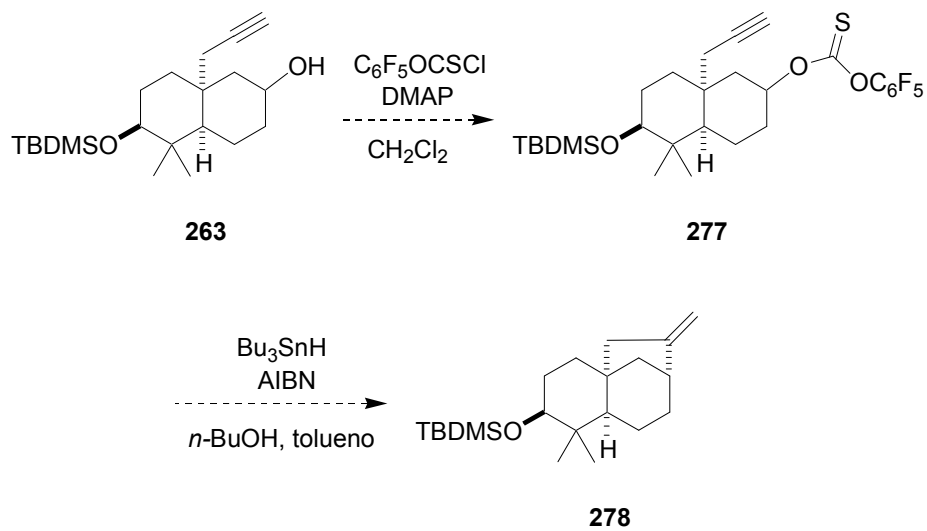
Figura 8.

En un trabajo posterior se tomará el isómero **265** para continuar la síntesis hacia el modelo tricíclico **262**. En primer lugar se llevará a cabo la propargilación tipo Barbier de **265** catalizada por titanoceno(III) para obtener el alcohol **264**. Mediante reacción de oxi-cope³²⁴ y posterior reducción de la cetona **276**, se debe obtener el intermedio alcohólico **263**.



Esquema 216.- Propargilación tipo Barbier de la cetona **265** catalizada por titanoceno(III), reacción de oxi-cope y reducción.

A partir del intermedio bicíclico **263** se puede aplicar la eliminación radicalaria del xantato **277** y ciclación en un solo paso en una reacción conocida como Barton-McCombie.³²³

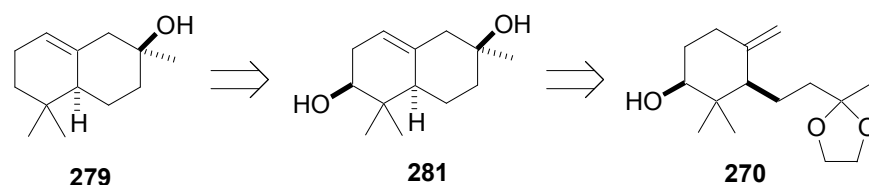


Esquema 217.- Preparación de **278** a partir del alcohol **263**.

3.- APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE α -AMBRINOL (279).

El compuesto oloroso conocido como α -ambrinol (279) se encuentra principalmente en secreciones intestinales de ballena y es muy apreciado en perfumería.¹⁸³

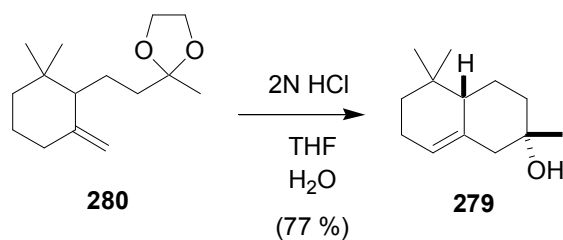
Aprovechando la aproximación a la síntesis de 262, previamente expuesta, decidimos sintetizar α -ambrinol (279) a partir de el alcohol monocíclico 270, uno de los intermedios preparados anteriormente.



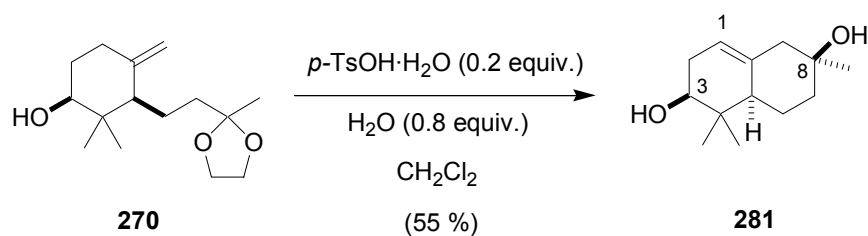
Esquema 218.- Secuencia retrosintética para la preparación de α -ambrinol (279) a partir de 270.

Como está descrito en bibliografía que el monociclo 280 en medio ácido cicla a α -ambrinol (279),¹⁸⁶ decidimos tratar nuestro alcohol monocíclico 270 con ácido *p*-toluensulfónico. Así se obtuvo un 55 % de 3β -hidroxi- α -ambrinol (281).

¹⁸³ a) Stoll, M.; Seidel, C. F.; Wilhalm, B.; Hinder, M. *Helv. Chim. Acta*, **1956**, *39*, 183. b) Armour, A. G.; Buchi, G.; Eschenmoser, A.; Storni, A. *Helv. Chim. Acta*, **1959**, *42*, 2233. c) Jegou, E.; Polonsky, J.; Lederer, E.; Schulte-Elte, K. H.; Egger, B.; Ohloff, G. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 529.

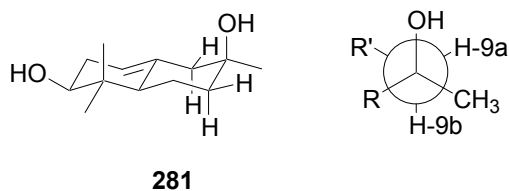


Esquema 219.- Síntesis de α -ambrinol (**279**) a partir de **280** descrita por Takazawa *et al.*¹⁸⁶



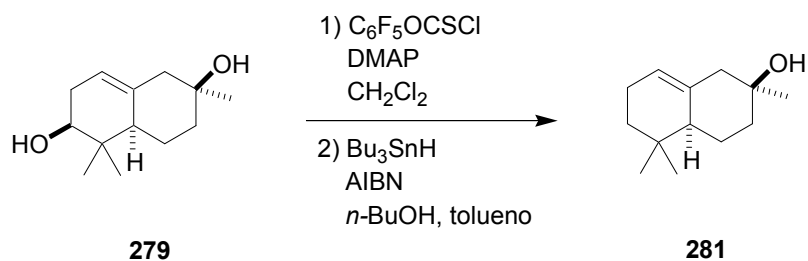
Esquema 220.- Síntesis de 3-hidroxi- α -ambrinol (**281**).

El espectro de Masas de Alta Resolución de **281** indica una fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$. El resto de datos espectroscópicos de **281** correlacionan con los datos descritos para α -ambrinol (**279**).¹⁸⁶ La asignación de la estereoquímica del grupo hidroxilo en C-8 se realizó mediante experiencias NOE. La irradiación sobre el metilo en C-8 generó NOEs en los protones H-7a, H-7b, H-9a y H-9b lo que sugiere que dicho metilo se dispone en posición ecuatorial.



¹⁸⁶ Takazawa, O.; Tamura, H.; Kogami, K.; Hayashi, K. *Chem. Lett.* **1980**, *10*, 1257.

Es de suponer que la síntesis total de α -ambrinol **279** a partir de **281** pueda completarse por desoxigenación selectiva del hidroxilo sobre C-3.²⁹²

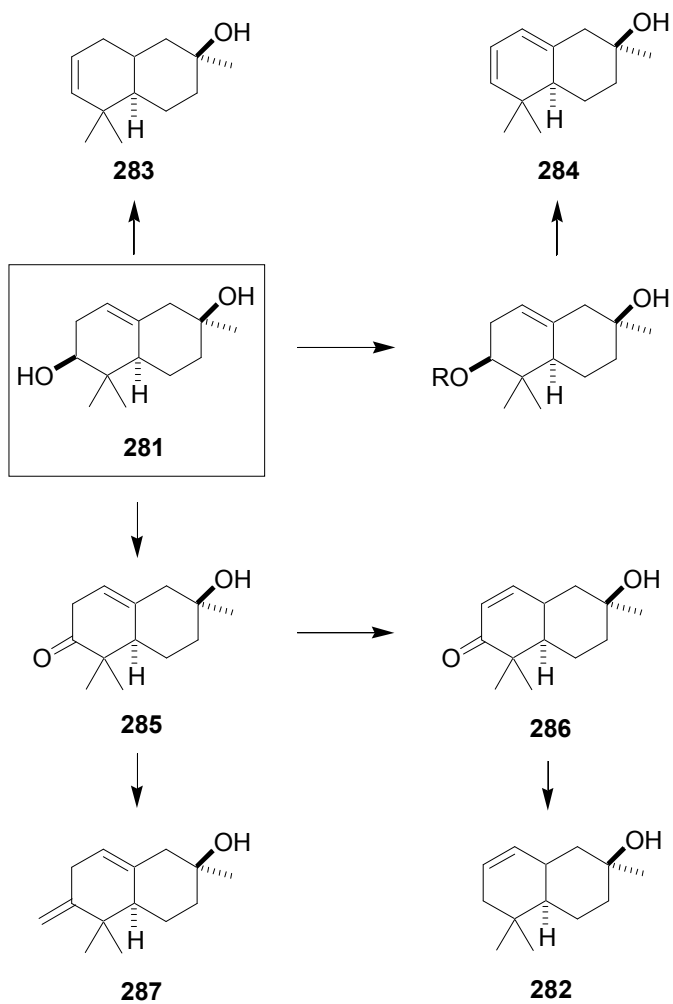


Esquema 221.- Presumible síntesis de α -ambrinol (**279**) a partir de **281**.

Por otro lado, la presencia de un grupo alcohol en C-3 abre la posibilidad de preparar un isómero de **279**, δ -ambrinol (**282**), otro producto natural también apreciado por sus cualidades olorosas,³²⁸ además de una serie de derivados potencialmente interesantes en perfumería como pueden ser **283**, **284**, **285**, **286** y **287** (esquema 222).

²⁹² Campaña, A. G. *Tesis Doctoral*. En curso.

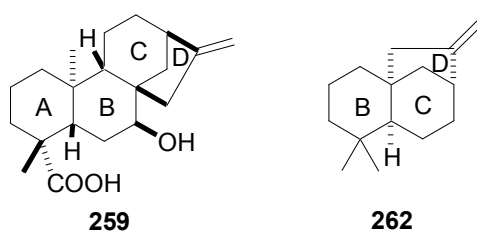
³²⁸ Christenson, P. A.; Willis, B. J.; Wehrli, F. W.; Wehrli, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4786.



Esquema 222.- Esquema sintético para la preparación de diferentes derivados de interés en perfumería, a partir de 3-hidroxi- α -ambrinol (281).

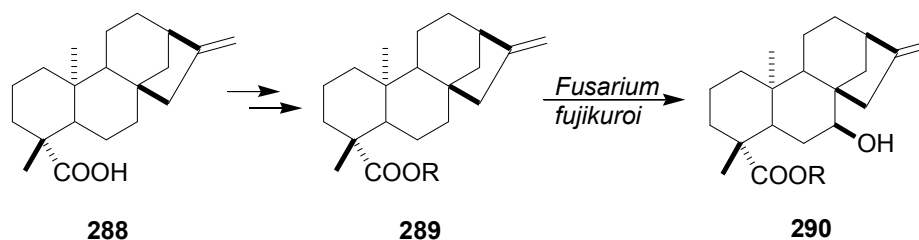
**C.- SÍNTESIS QUÍMICO-BIOLÓGICA DEL ÁCIDO 7 β -HIDROXI-
ENT-KAURENOICO.**

Como se ha comentado en el apartado anterior, uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral es sintetizar el ácido 7β -hidroxi-*ent*-kaurenoico (**259**), y algunos derivados, pues se pretende incubarlos con estirpes mutantes de *Fusarium fujikuroi* con el objeto de clarificar el mecanismo de contracción de anillo B, de *ent*-kaurano hacia el esqueleto de *ent*-giberelano, propio de las giberelinas excretadas por dicho hongo. En el apartado anterior se ha abordado la aproximación a la síntesis de un modelo tricíclico similar al sistema BCD de **259**, quedando todavía varias etapas por optimizar.



Como vía alternativa a la preparación química se abordó una síntesis químico-biológica de **259**. Está descrito en bibliografía que cuando el ácido *ent*-kaurenoico (**288**) se encuentra esterificado, la contracción de anillo B en la ruta biogénica hacia giberelinas en el hongo se encuentra inhibida, acumulándose en el caldo de cultivo el correspondiente derivado esterificado de **259**.³²⁹

³²⁹ Croft, K. D.; Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Knox, J. R.; Mahoney, T. J.; Sheppard, P. N. *Tetrahedron*. **1974**, *30*, 3663.



Esquema 223.- Acumulación del derivado esterificado de **259** en el caldo de cultivo de *Fusarium fujikuroi*.

Por tanto, nos disponemos a preparar un ester del tipo **289** que sea absorbido efectivamente por *Fusarium fujikuroi* y biotransformado hacia el correspondiente 7-hidroxiderivado (**290**). Los ensayos de incubación se llevaron a cabo con la estirpe mutante SG138,^{214,215} que presenta bloqueadas varias etapas en la ruta biogénica de giberelinas, con el objeto de favorecer la acumulación de dicho metabolito hidroxilado en el caldo de cultivo.

1.- PREPARACIÓN DE LOS ÉSTERES **291** Y **292** E INCUBACIÓN CON LA ESTIRPE MUTANTE SG138 DE *FUSARIUM FUJIKUROI*.

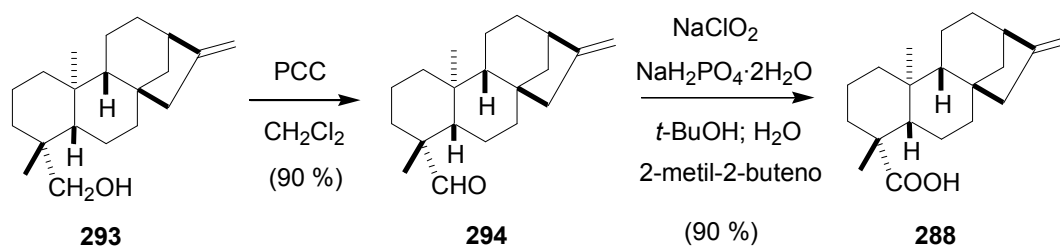
En primer lugar, se preparó ácido *ent*-kaurenoico (**288**) a partir del precursor *ent*-kaurenol (**293**), disponible en nuestro laboratorio en cantidades considerables procedentes de extracciones de la planta *Odontites longiflora*.³³⁰ El alcohol **293** se oxidó en dos etapas al correspondiente ácido **288** con un rendimiento global del 81 % empleando PCC y NaClO₂/NaH₂PO₄·2H₂O como agentes oxidantes. Tanto los datos

²¹⁴ Fernández-Martín, R.; Reyes, F.; Doménech, D. E.; Cabrera, E.; Bramley, P. M.; Barrero, A. F.; Ávalos, J.; Cerdá-Olmedo, E. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14970.

²¹⁵ a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Herrador, M. M.; Cabrera, E.; Sánchez, J. F.; Quílez, J. F.; Rojas, F. J.; Reyes, J. F. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 141. b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cabrera, E.; Herrador, M. M.; Rojas, F. J.; Reyes, J. F.; Godoy, F. *Nat. Prod. Lett.* **1992**, *1*, 155.

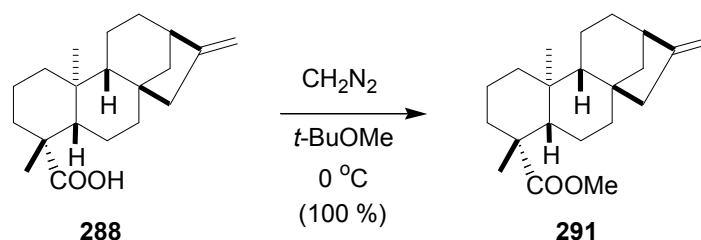
³³⁰ a) Reyes, J. F. **1995**. *Estudio de la Producción y Biosíntesis de giberelinas en Gibberella fujikuroi*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. b) Álvarez, M. **1996**. *Biotecnología de Gibberella fujikuroi: Biosíntesis de giberelinas en mutantes no productoras*. Tesis de Licenciatura. Universidad de Granada.

espectroscópicos de **293** como los del aldehído **294** coincidieron con los de muestras auténticas.³³⁰



Esquema 224.- Preparación de ácido *ent*-kaurenoico (**288**) a partir de *ent*-kaurenol (**293**).

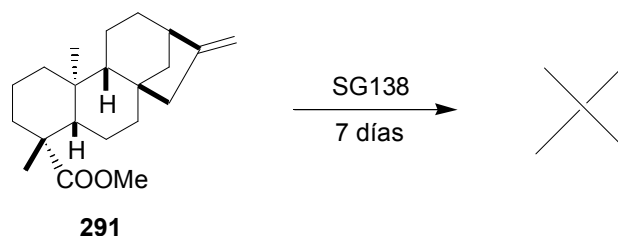
Para la incubación con la estirpe SG138 elegimos en principio, el ester metílico **291**, que se preparó cuantitativamente mediante tratamiento del ácido *ent*-kaurenoico (**288**) con una disolución de diazometano en *t*-BuOMe.



Esquema 225.- Preparación de *ent*-kaurenoato de metilo (**291**).³³¹

A continuación se llevó a cabo incubación de **291** con la estirpe mutante SG138 de *Fusarium fujikuroi*. Se tomaron alícuotas del caldo de cultivo diariamente, durante 7 días de incubación, y fueron chequeadas mediante la técnica combinada de Cromatografía de Gases-Espectrometría de Masas (GC-MS). En ninguno de estos análisis se detectaron productos de biotransformación, observándose siempre la presencia del ester de partida junto con otros metabolitos endógenos del hongo.

³³¹ Masahiro, T.; Toshihiro, W.; Keiichiro, F.; Masataka, I. 1998. *J. Am. Chem. Soc.* 120, 4916.

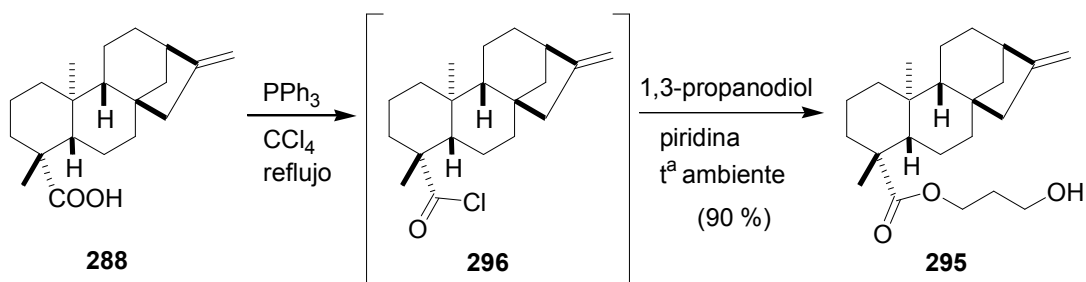


Esquema 226.- Ensayo de biotransformación de **291** con la estirpe SG138.

El resultado observado parece indicar que el ester metílico **291** no es absorbido por el micelio fúngico por lo que no puede ser biotransformado por el mismo. Por ello nos propusimos sintetizar un segundo ester con la afinidad necesaria para ser absorbido por *F. fujikuroi* y biotransformado hacia derivados 7 β -hidroxilados.

El ester elegido fue el descrito por Croft *et al.* con un ácido carboxílico terminal (**292**), que simula el grupo ácido del ácido *ent*-kaurenoico (**288**), presumiblemente necesario para ser reconocido por la membrana del hongo. La síntesis se llevó a cabo a partir de **288** mediante una modificación de la metodología descrita por estos autores,³²⁹ sustituyendo la oxidación final de alcohol **295** al ácido **292** con reactivo de Jones, por una oxidación en dos pasos mediante PCC y NaClO₂/NaH₂PO₄·2H₂O. Con esta modificación se consiguió subir el rendimiento global a partir de ácido *ent*-kaurenoico de un 50 a un 75 %.

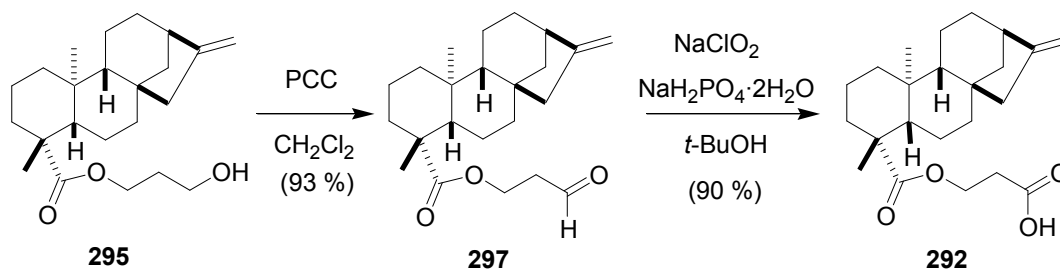
En primer lugar se realizó la esterificación de **288** con 1,3-propanodiol, a través del intermedio halogenado **296**, con un 90 % de rendimiento.



Esquema 227.- Síntesis del 3'-hidroxipropil ester **295**.

La estructura del alcohol **295** (no caracterizado por Croft *et al.*) se asignó por medio de técnicas espectroscópicas (IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN y Espectrometría de Masas de Alta Resolución).

Posteriormente se oxidó **295** al ácido carboxílico **292** a través del aldehído **297**.³³²



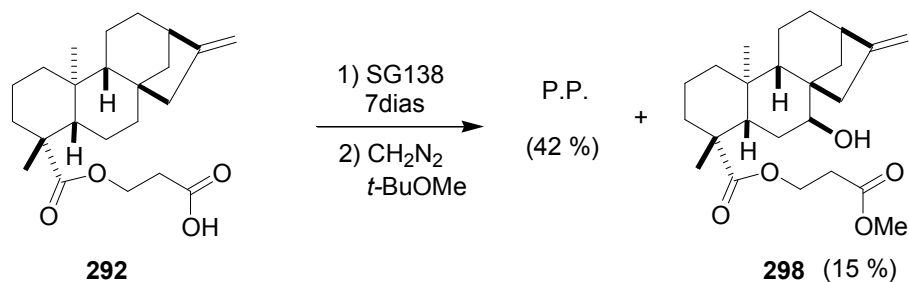
Esquema 228.- Síntesis del ácido carboxílico **292** mediante oxidación del alcohol **295**.

Los datos espectroscópicos del ácido **292** coincidieron con los descritos por Croft y colaboradores.³²⁹

Una vez preparado **292** se sometió a biotransformación con la estirpe mutante SG138 de *F. fujikuroi*. La incubación se detuvo a los 7 días, y la composición del caldo de cultivo se analizó por GC-MS, observándose la presencia de un pico correspondiente al ácido **292** de partida y un nuevo pico, que no se correspondía con ningún metabolito endógeno del hongo, y cuyo espectro de masas sugería que podría tratarse de un derivado hidroxilado de **292**. El residuo obtenido tras la extracción del caldo de cultivo se derivó con diazometano (protegiendo como ésteres metílicos los ácidos carboxílicos libres) y se sometió a cromatografía en columna, aislándose por un lado producto de partida **292** (42 %) y por otro un metabolito desconocido. El espectro de masas de impacto electrónico (EIMS) (del trimetilsilil-éter derivado) mostró un pico molecular $m/z = 476$, coincidente con un derivado hidroxilado del producto de partida **292**. En dicho espectro de masas aparece un pico a m/z 386 correspondiente a una pérdida de TMSiOH . El espectro de masas de Alta Resolución confirmó la fórmula molecular $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$. En su espectro de IR aparece una banda ancha a 3496 cm^{-1} correspondiente a grupo hidroxilo, junto con otra banda aguda a 1741 cm^{-1} de grupo ester. En el espectro de ^1H RMN aparece una señal a 3.60 ppm (t, $J = 2.6 \text{ Hz}$) que integra por un protón,

³³² Estructura confirmada por técnicas espectroscópicas.

asignable a H-7. Asimismo hay una señal en el espectro de ^{13}C RMN a 77.2 ppm. (d) característica de carbono terciario oxigenado. Con estos datos, (comparados con los datos espectroscópicos de ácido 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoico (**259**)³³³) propusimos tentativamente la estructura 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoato de 2'-carboxietilo (**298**) para el producto de biotransformación. Sin embargo, el rendimiento del producto deseado fue relativamente escaso (15 %).



Esquema 229.- Biotransformación del ácido **292** mediante la estirpe SG138 a 7 días de incubación.

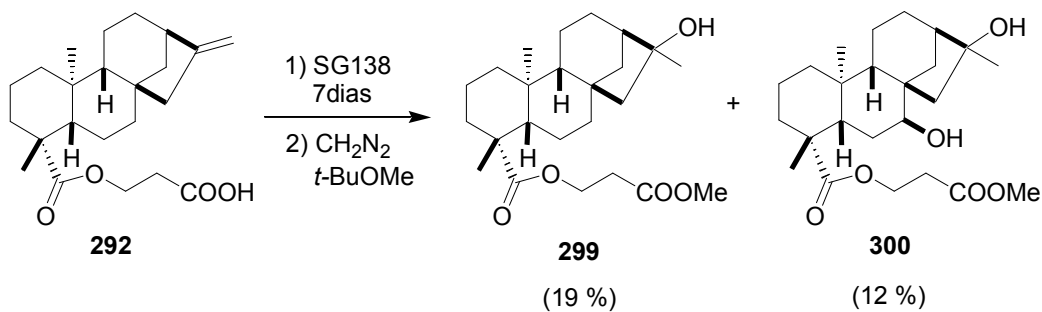
Debido al bajo rendimiento de biotransformación (15 %) y a la proporción de producto de partida recuperado (42 %), decidimos repetir la experiencia a mayor tiempo de incubación. En este caso, la incubación se detuvo a los 38 días. En el cromatograma del caldo de cultivo se observaron dos nuevos picos que no correspondían a ningún metabolito endógeno del hongo. No se observó el pico correspondiente al producto de partida **292**. Tras extracción del caldo y eliminación del disolvente, el residuo obtenido se derivó con diazometano y se cromatografió en columna aislándose 2 nuevos derivados hidroxilados de **292**.

El espectro de masas del trimetilsilil-éter derivado del producto **299**, mostró el pico molecular a m/z 478, junto con un pico a m/z 388 correspondiente a pérdida de TMSiOH. El espectro de Masas de Alta Resolución confirmó la fórmula molecular $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5$. En el espectro de IR aparece una banda ancha a 3422 cm^{-1} correspondiente a grupo hidroxilo. En el espectro de ^1H RMN no se observan señales propias de doble enlace exocíclico (como en el producto de partida **292**), mientras que aparece una señal a 1.36 ppm (s) que integra por 3 protones, característica de grupo metilo sobre carbono oxigenado. Por otro lado, en el espectro de ^{13}C RMN hay una señal a 77.5 ppm (s)

³³³ Hutchinson, M.; Lewer, P.; MacMillan, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2363.

correspondiente a carbono cuaternario oxigenado. A partir de estos datos se propuso la estructura de 16-hidroxi-*ent*-kaurenoato de 2'-carboxietilo (**299**) (19 %) para el primer producto de biotransformación.

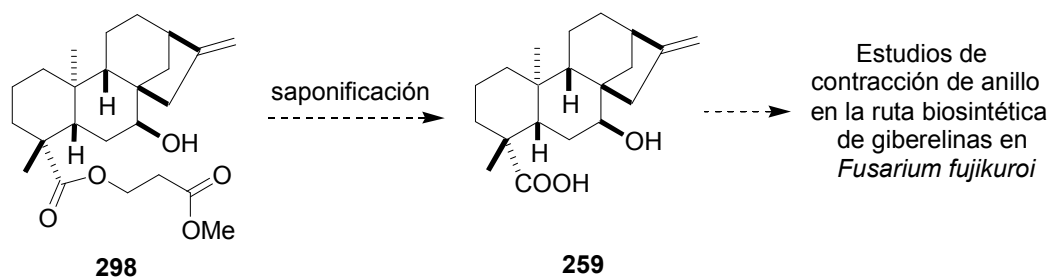
El EIMS (del derivado TMSi-éter) del metabolito más polar mostró el pico molecular a m/z 566, junto con otros dos picos característicos, m/z 476 (pérdida de TMSi-OH) y m/z 386 (pérdida de 2 TMSi-OH), que sugieren un derivado dihidroxilado. El espectro de Masas de Alta Resolución indicó una fórmula molecular $C_{24}H_{38}O_6$. Asimismo en el espectro de IR se observaron 2 bandas propias de grupo hidroxilo (3496 y 3425 cm^{-1}). Tanto el espectro de ^1H como de ^{13}C RMN son similares a los espectros correspondientes al derivado monohidroxilado **299**, con la diferencia de que ahora aparece una señal a 3.66 ppm (t, $J = 2.8\text{ Hz}$) que integra por 1 protón en el espectro de ^1H RMN, y una señal a 77.6 ppm (d) en el espectro de ^{13}C RMN correspondiente a carbono terciario oxigenado. Con estos datos se propuso la estructura de $7\beta,16$ -dihidroxi-*ent*-kaurenoato de 2'-carboxietilo (**300**) (12 %) para el segundo producto de biotransformación.



Esquema 230.- Biotransformación del ácido **292** mediante la estirpe SG138 a 38 días de incubación.

Los resultados obtenidos sugieren que a tiempos de incubación elevados, se obtienen productos de sobreoxidación. Por tanto parece indicado llevar a cabo una optimización del tiempo de incubación con el objeto de obtener el derivado monohidroxilado en posición 7β (**298**) con el mayor rendimiento posible.

Una vez obtenidas cantidades suficientes de **298** se procedería a la saponificación del grupo ester para obtener ácido 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoico (**259**). A partir de **259** se llevarían a cabo los estudios expuestos en apartados anteriores relacionados con la contracción de anillo de esqueletos de *ent*-kaurano a *ent*-giberelano.



Esquema 231.- Objetivos a partir de la preparación de **298**.

**D.- PRODUCCIÓN DE GIBERELINAS Y OTROS METABOLITOS
DE INTERÉS MEDIANTE CULTIVO DE HONGOS. MEDIDAS DE
ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA.**

1.- PRODUCCIÓN DE GIBERELINAS POR LA ESTIRPE SILVESTRE C1995 DE *FUSARIUM FUJIKUROI*.

Las giberelinas (GAs) son fitohormonas que se encuentran en las plantas superiores a nivel de trazas, regulando procesos relacionados con el crecimiento y desarrollo de las mismas.³³⁴ Existen más de 100 giberelinas descritas hasta la fecha, entre las que destaca GA₃ por ser una de las más activas biológicamente, seguida de la mezcla GA₄/GA₇.¹⁹³ Sin embargo trabajos recientes han puesto de manifiesto la importancia fisiológica de otra giberelina, GA₁, en plantas de cultivo comunes como el arroz¹⁹⁴ o el tomate¹⁹⁶ entre otras.

El hongo *Fusarium fujikuroi* es el único organismo capaz de producir GAs en cantidades explotables industrialmente. Hasta la fecha se han descrito más de 14 estirpes diferentes de *F. fujikuroi* con la capacidad de producir GA₃ (última GA de la ruta biogénica en el hongo) en alta proporción.²⁰⁹ Además, se han patentado varios métodos de obtención tanto de GA₃ como de la mezcla GA₄/GA₇ mediante fermentaciones con dicho organismo.^{210,211} Por el contrario, para nuestro conocimiento no hay descrito en bibliografía ningún método sintético o biológico de producción de la giberelina activa GA₁, útil a nivel industrial.

³³⁴ Arteca, N. C. *Plant Growth Substances, Principles and Applications*. Chapman and Hall, New York. 1995.

¹⁹³ MacMillan, J. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 221.

¹⁹⁴ Kobayashi, M.; MacMillan, J.; Phinney, B.; Gaskin, P.; Spray, C. R.; Hedden, P. *Phytochemistry*, **2000**, 55, 317.

¹⁹⁶ Grünzweig, J. M.; Rabinowitch, H. D.; Katan, J.; Wodner, M.; Ben-Tal, Y. *Phytochemistry*, **1997**, 46, 811.

²⁰⁹ Voigt, K.; Scheleier, S.; Brückner, B. *Curr. Genet.* **1995**, 27, 528.

²¹⁰ a) Birch, A. J.; Grove, J. F.; Nixon, I. S. **1960**, *Gibberelic acid*. GB 844, 341. Chem. Abstr. 55:2999d. b) Redemann, C. T. **1959**, *Gibberellins*. US 2,918,413. Chem. Abstr. 54:23180d.

²¹¹ a) Jinhu, L.; Fanggui, Y. **1999**. *Gibberella fujikuroi strain used for industrial fermentation production of gibberellin A₄ and A₇*. CN 1222575. Chem. Abstr. 133:42247. b) Lee, M. D.; Gallazzo, J. L. **2001**. *Production of high titers of gibberellins GA₄ and GA₇ by Gibberella fujikuroi strain LTB-1027*. US 6287800. Chem. Abstr. 135:241033.

Durante los últimos años, en nuestro laboratorio se han llevado a cabo estudios sobre la producción de giberelinas y su ruta biosintética²¹² (ver *Ant. Bibl.* p. 95) de diferentes estirpes silvestres y mutantes de *F. fujikuroi*.^{214,215} Continuando con esa línea nos propusimos estudiar la producción de giberelinas a lo largo del tiempo por medio de la estirpe silvestre C1995,³³⁵ en dos medios de cultivo diferentes, prestando atención especial a la producción de GA₁, no disponible comercialmente.

Elegimos la estirpe C1995 por presentar ventajas biológicas frente a la mayoría de estirpes silvestres de *F. fujikuroi*, especialmente la facilidad para reproducirse sexualmente,³³⁶ dando anastomosis espontánea con estirpes de sexo contrario como la FKMC1993.³³⁷ Esta característica hace que la estirpe C1995 sea atractiva desde el punto de vista de la Ingeniería Genética.

1.1.- PRODUCCIÓN DE GIBERELINAS DE LA ESTIRPE C1995 EN UN MEDIO DE CULTIVO ICI 20 % Y UN MEDIO COMPLEJO ESTÁNDAR.

En primer lugar se llevó a cabo el estudio de la producción de giberelinas en el tiempo por la estirpe silvestre C1995 de *F. fujikuroi*, en un medio de cultivo con una composición baja en nitrógeno, puesto que es conocido que altas concentraciones de este elemento inhiben la producción de giberelinas en *F. fujikuroi*.³³⁸ Como fuente nitrogenada se empleó L-(+)-asparragina·H₂O de forma que la concentración total de N en el medio no fue superior a un 20 % (medio de cultivo ICI 20 % N).

²¹² Para un excelente review ver referencia 193. Para estudios más recientes ver: Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cabrera, E.; Reyes, F.; Álvarez, M. *Phytochemistry*, **1999**, *50*, 1133.

²¹⁴ Fernández-Martín, R.; Reyes, F.; Doménech, D. E.; Cabrera, E.; Bramley, P. M.; Barrero, A. F.; Ávalos, J.; Cerdá-Olmedo, E. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14970.

²¹⁵ a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cerdá-Olmedo, E.; Ávalos, J.; Justicia, J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 222. b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Herrador, M. M.; Cabrera, E.; Sánchez, J. F.; Quilez, J. F.; Rojas, F. J.; Reyes, J. F. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 141. c) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cabrera, E.; Herrador, M. M.; Rojas, F. J.; Reyes, J. F.; Godoy, F. *Nat. Prod. Lett.* **1992**, *1*, 155.

³³⁵ Nombre completo FKMC1995. Se nombra C1995 de forma abreviada.

³³⁶ Avalos, J. Departamento de Genética. Facultad de Biología. Universidad de Sevilla. Resultados no publicados.

³³⁷ Leslie, J. F. *Phytopathology* **1991**, *81*, 1058.

³³⁸ Geissman, T. A.; Verbiscar, A. J.; Phinney, B. O.; Cragg, G. *Phytochemistry*, **1966**, *5*, 933.

Dicho medio de cultivo, inoculado con esporas de C1995 se distribuyó en matraces Erlenmeyer. A lo largo de 8 días de incubación, se retiraron 100 ml de cultivo cada día para observar la evolución en la producción de giberelinas a lo largo del tiempo.

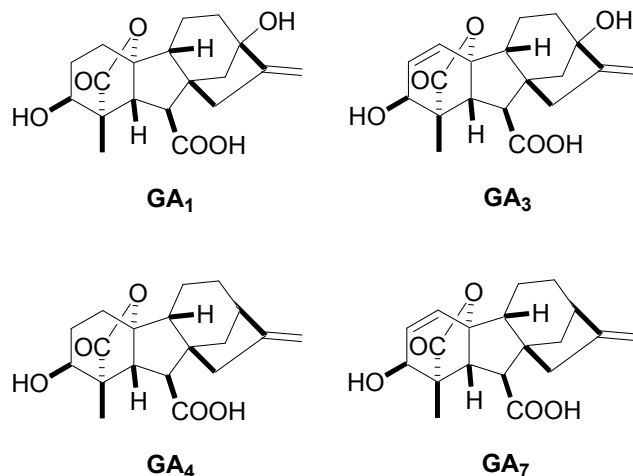
El caldo de cultivo retirado diariamente se filtró para separarlo del micelio, se acidificó a pH 2 y se extrajo con AcOEt. Los extractos obtenidos se derivaron con diazometano y Sigma-Sil[®] (para proteger los ácidos carboxílicos libres en forma de metil ésteres y los grupos hidroxilo libres en forma de trimetilsilil-éteres, respectivamente) y se analizaron mediante GC-MS. La cuantificación de cada pico se realizó por medida del área correspondiente, y la identificación de los mismos se realizó mediante comparación de su espectro de masas con los de la librería electrónica NBS75K y los descritos en bibliografía.³³⁹

El análisis de cada uno de los extractos mostró la composición que se expone a continuación:

Tabla 15.- Composición del extracto ácido de C1995 en un medio de cultivo ICI 20 % N, a los correspondientes días de cultivo. (mg/litro de medio de cultivo).

SUSTANCIA	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
GA7	----	----	9.00	25.35	12.55	39.83	26.85	24.26
GA4	----	----	3.38	9.13	6.56	7.60	8.85	7.81
GA1	----	----	2.65	10.40	4.64	9.02	8.44	8.38
GA3	----	2.59	33.11	110.56	57.06	269.37	214.53	186.30
Total GAs	----	2.59	48.14	174.93	87.05	335.19	305.19	269.03

³³⁹ Gaskin, P.; MacMillan, J. *GC-MS of the Gibberellins and Related Compounds: Methodology and a Library of Spectra*; Cantock's Enterprises, Bristol, 1991.



Como puede observarse en la Tabla 15, la producción de giberelinas comienza a partir del tercer día de incubación, estabilizándose aproximadamente entre el 6° y el 7° día de cultivo. La giberelina mayoritaria es GA₃ de principio a fin en una proporción muy superior al resto. La máxima concentración total de giberelinas obtenidas es de 335 mg/litro de cultivo. En resumen se puede decir que no se obtuvieron resultados que mejorasen lo descrito anteriormente en bibliografía para dicha estirpe.²⁰⁹ Sin embargo notamos que la producción de GAs fue superior a la observada en anteriores trabajos en nuestro laboratorio^{330b} para la estirpe silvestre m567 (130 mg/litro de cultivo),³⁴⁰ en el mismo medio y a los mismos días de cultivo.

En 1991, Brückner y Blechschmidt describieron que cuando la estirpe m567 era incubada en un medio de cultivo complejo estándar, que contenía aceite de girasol, producía alrededor de 1 g/litro de cultivo de GA₃ junto con pequeñas proporciones de GA₄ y GA₇.³⁴¹ Con el resultado preliminar favorable a la estirpe C1995 frente a m567, decidimos llevar a cabo un cultivo de dicha estirpe silvestre C1995 en el medio de cultivo complejo estándar (MCE) descrito por Brückner y Blechschmidt. Siguiendo la metodología descrita previamente para un cultivo en medio ICI 20 % N, se retiraron 100 ml de caldo de cultivo cada día entre el 8° y el 13° día de incubación. El residuo obtenido tras extracción se derivó con CH₂N₂ y se percoló sobre gel de sílice en

³³⁰ b) Álvarez, M. **1996**. *Biotecnología de Gibberella fujikuroi: Biosíntesis de giberelinas en mutantes no productoras*. Tesis de Licenciatura. Universidad de Granada.

³⁴⁰ Estirpe considerada como una de las de mayor capacidad productora de giberelinas. Ver referencia 209

³⁴¹ Brückner, B.; Blechschmidt, D. *Appl. Microbio. Biotechnol.* **1991**, 35, 646.

columna con el objeto de eliminar las grasas que acompañan a los metabolitos de interés y dificultan la cuantificación mediante GC-MS. Los análisis cuantitativo y cualitativo de cada uno de los extractos purificados se realizaron de forma similar al caso anterior.

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 16.- Composición del extracto del caldo de cultivo de C1995, en un medio de cultivo MCE, a los correspondientes días de fermentación. (mg/litro de medio de cultivo).

SUSTANCIA	Día 8	Día 9	D. 10	D. 11	D. 12	D. 13
GA₄	----	101.08	135.40	117.98	131.03	149.26
GA₁	1141.8	837.51	1401.3	977.61	1593.9	1389.2
GA₃	873.79	655.46	807.86	824.75	1244.9	1240.4
GA₁ + GA₃	2015.6	1492.9	2209.1	1802.4	2838.4	2630.1
GAs hidroxiladas en 3	2292.3	1901.4	2832.5	2266.3	3165.6	3094.7

Tras 12 días de cultivo, la producción total de giberelinas alcanzó los 3.000 mg/litro, aproximadamente 10 veces superior a cuando se lleva a cabo la fermentación en un medio de cultivo ICI 20 % N. Sorprendentemente, la giberelina mayoritaria fue GA₁ en proporciones ligeramente superiores a GA₃. La producción de GA₁, superior a 1.500 mg/litro de cultivo (y aproximadamente la mitad de la producción total de GAs) no ha sido descrita previamente para *F. fujikuroi*, ni para ningún otro organismo, revelando que la estirpe silvestre C1995 es el primer hongo descrito capaz de producir GA₁ en cantidades suficientes para su explotación industrial.³⁴²

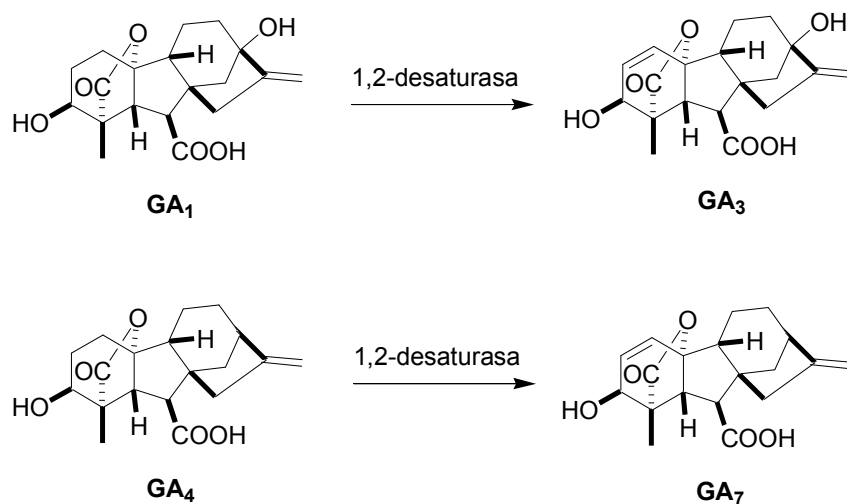
Por otro lado, la alta proporción de GA₁ y GA₃ obtenida nos permitió purificar ambas giberelinas en forma de metil ésteres mediante cromatografía en columna, con el objeto de comprobar su estructura. Los datos espectroscópicos de GA₁ y GA₃ coincidieron con los descritos en bibliografía.³⁴³

³⁴² En la actualidad se está llevando a cabo la protección bajo patente de estos resultados.

³⁴³ a) Takahashi, N. *Chemistry of Plant Hormones*; CRC Press, Inc, Boca Ratón, Florida, 1986; p. 105. b) Yamaguchi, I.; Takahashi, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1975**, 992.

Una muestra pura de GA₁ (éster metílico) y otra de GA₃ (éster metílico) se sometieron a análisis espectrofluorimétricos,³⁴⁴ en las mismas condiciones descritas por Brückner y Blechschmidt para la determinación cuantitativa de giberelinas producidas por la estirpe m567.³⁴¹ La respuesta de intensidad debida a GA₁ fue 8 veces inferior a la respuesta dada por GA₃. Este fenómeno podría suponer una explicación a la baja proporción de GA₁ detectada por los autores en la producción de giberelinas por medio de la estirpe m567 en el medio de cultivo estándar (MCE) con aceite de girasol.

La primera conclusión que se puede deducir de la inusual cantidad de GA₁ producida por C1995 incubada en MCE, es que debe haber una o varias sustancias en dicho medio de cultivo, capaces de actuar sobre la ruta biosintética de giberelinas en el hongo. Esta/s sustancia/s podrían actuar a dos niveles diferentes. Por un lado podrían afectar al mecanismo responsable de la regulación de la biosíntesis de giberelinas, desinhibiendo su producción y obteniendo por tanto altas cantidades de GAs totales. Por otro lado posiblemente actúan sobre la enzima 1,2-desaturasa implicada en la última etapa hacia GA₃ lo que permitiría una acumulación de GA₁ frente a GA₃ (se observó el mismo efecto en la proporción de GA₄ sobre GA₇).



Esquema 232.- Acción de la enzima 1,2-desaturasa sobre GA₁ y GA₄ respectivamente.

³⁴⁴ Análisis realizados por los doctores J. F. Fernández Sánchez y A. Salinas Castillo. Departamento de Química Analítica. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada.

Recientemente se ha llevado a cabo la clonación de los genes responsables de la biosíntesis de GAs en *F. fujikuroi*, lo que abre nuevas perspectivas en la elucidación de los mecanismos de regulación implicados.³⁴⁵ Se han encontrado hasta 7 genes ubicados en el genoma de este organismo, de los que 6 portan el código genético para la enzima desaturasa implicada en la conversión de GA₄ en GA₃, via GA₇. Estos 6 genes comparten una regulación mediante nitrógeno por el factor de transcripción AREA.³⁴⁶

Nuestros resultados sugieren que la baja actividad de la 1,2-desaturasa observada en el medio MCE, no debe atribuirse a una activación irregular de los genes implicados mediante AREA, sino a una inhibición específica de la actividad enzimática por uno o varios componentes del medio. Sin embargo no se puede descartar que la sobreacumulación de GA₁ en C1995 se deba también a la estructura genética particular de dicha estirpe.

En resumen, hemos desarrollado un procedimiento sencillo para la obtención de cantidades elevadas de GA₁, alrededor de 1.5 g/litro, mediante incubaciones de la estirpe silvestre C1995 en un medio de cultivo que contiene aceite de girasol. El mecanismo biogénico responsable de dicha acumulación de GA₁ no está claro aunque probablemente se deba a la acción de uno o varios componentes del caldo de cultivo o a las características genéticas intrínsecas de la propia estirpe.

³⁴⁵ a) Tudzynski, B.; Holter, K. *Fungal Genet. Biol.* **1998**, *25*, 157. b) Hedden, P.; Phillips, A. L.; Rojas, M. C. Carrera, E.; Tudzynski, B. *J. Plant Growth Regul.* **2002**, *20*, 319.

³⁴⁶ Milhan V., Homann, V. Liu, T. W. D., Tudzynski, B. *Mol. Microbiol.* **2003**, *47*, 975.

2.- ESTUDIO DE LOS METABOLITOS DEL HONGO *BEAUVERIA BASSIANA*.

Aprovechando la experiencia sobre Biotecnología de hongos filamentosos adquirida durante nuestros estudios sobre *F. fujikuroi*, decidimos abordar el estudio de los metabolitos bioactivos del hongo *Beauveria bassiana*, que presenta una pronunciada actividad insecticida,²¹⁹ y ha sido utilizado ampliamente como biocatalizador.²²⁸ A pesar de que se han llevado a cabo algunos estudios de aislamiento, identificación y evaluación de la actividad biológica de diferentes metabolitos acumulados en el micelio de este hongo,²²⁰ hasta la fecha no se habían hecho estudios exhaustivos de los metabolitos excretados al caldo de cultivo cuando el hongo se incubaba en medio líquido.

²¹⁹ Nikoh, N.; Fukatsu, T. *Mol. Biol. Evol.* **2000**, *17*, 629.

²²⁸ Grogan, G. J.; Holland, H. L. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2000**, *9*, 1.

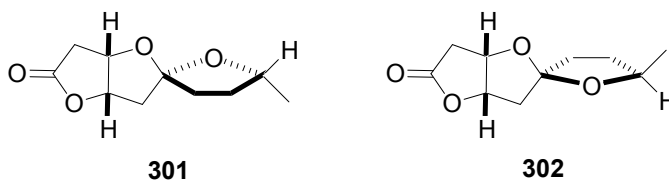
²²⁰ Ver review: Kikuchi, N.; Takahashi, N.; Oshima, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 367.

Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de la producción química de *B. bassiana* se llevó a cabo una fermentación de dicho organismo en un medio de cultivo líquido bajo en nitrógeno, ICI 20 % N,³³⁸ a 14 días de incubación. Al término de la misma se filtró el caldo de cultivo del micelio, y ambos se extrajeron por separado con AcOEt. Tras eliminación del disolvente se obtuvieron los correspondientes extractos, cuya composición se analizó a continuación.

2.1.- METABOLITOS EXCRETADOS AL CALDO DE CULTIVO.

El residuo obtenido tras la extracción del caldo de cultivo se cromatografió en columna de sílica-gel, empleando como eluyente mezclas de hexano, *t*-BuOMe y AcOEt.

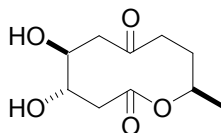
Con hexano:*t*-BuOMe (4:6) eluyeron consecutivamente 2 sustancias caracterizadas mediante sus datos espectroscópicos (IR, ¹H RMN, ¹³C RMN, COSY, HMBC y Espectrometría de Masas de Alta Resolución) como las spiro-lactonas **301** y **302**. Tras revisión bibliográfica, encontramos que dichos metabolitos habían sido aislados por Hanson y colaboradores en 1985 procedentes de cultivos industriales de *Cephalosporium aphidicola*, y su estructura pudo ser establecida mediante difracción de Rayos-X.²³⁷ Los datos espectroscópicos de **301** y **302** coinciden con los descritos por estos autores para cephalosporolida E y cephalosporolida F respectivamente.



Hanson *et al.* proponen que ambas cephalosporolidas podrían ser metabolitos formados mediante hidrólisis, relactonización y formación de acetal a partir de otro

²³⁷ Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Ratcliffe, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1985**, 843.

metabolito fúngico, cephalosporolida C (**303**) (Ver esquema 109, *Ant. Bibl.* p. 102). Sin embargo, cuando intentaron reproducir dicho proceso en el laboratorio no tuvieron éxito.



303

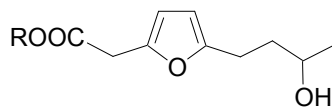
Tanto **301** como **302** no han vuelto a ser detectadas de nuevo en ningún otro organismo a pesar de los intensos estudios realizados sobre el metabolismo secundario de hongos durante los últimos años.³⁴⁷

Además de cephalosporolidas E (**301**) y F (**302**) la cromatografía del extracto del caldo de cultivo, proporcionó una tercera sustancia cuyo espectro de Masas de Alta Resolución indicó una fórmula molecular $C_{10}H_{14}O_4$. Dicha fórmula se corresponde con 4 grados de insaturación. Sin embargo en el espectro de ^{13}C RMN sólo aparecen 4 señales olefinicas (155.6, 145.4, 109.0, 106.0 ppm) junto con otra de grupo carbonílico (174.3 ppm), lo que sugiere el carácter monocíclico de la molécula. Por otro lado, el espectro de IR mostró una banda de absorción a 3400 cm^{-1} (grupo hidroxilo), y un grupo de bandas de absorción entre 2500 y 3000 cm^{-1} y otra a 1722 cm^{-1} características de ácido carboxílico.

Para completar la caracterización de la molécula, se esterificó el hipotético ácido carboxílico con diazometano. El espectro de 1H RMN del producto obtenido mostró el metilo de grupo ester (3.80 ppm, s, 3H), junto con otro metilo unido a carbono secundario oxigenado (1.27 ppm, d, 3H). En la zona de los protones olefinicos aparecen dos dobletes que integran por 1 protón (6.13 y 5.97 ppm), con constantes de acoplamiento idénticas ($J = 3\text{ Hz}$), que pueden asignarse a un anillo furánico 2,5-

³⁴⁷ a) Bugni, T. S.; Ireland, C. M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 143. b) Cole, R. J.; Schweikert, M. A.; Jarvis, B. B. *Handbook of Secondary Fungal Metabolites. Vol. 1-3*; Academic Press, San Diego, 2003. c) Gill, M. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 615 y artículos previos en esta serie. d) Gloer, J. B. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 343.

disustituido.³⁴⁸ A partir de los datos espectroscópicos expuestos se asignó tentativamente la estructura **304** al ácido libre y **305** al correspondiente ester metílico.



304, R = H
305, R = Me

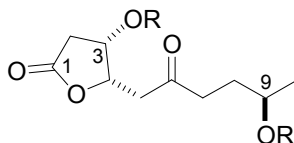
Tras revisión bibliográfica encontramos que el derivado furánico **304** había sido descrito previamente bajo patente³⁴⁹ en el hongo *Cordyceps militaris*, filogenéticamente muy cercano a *Beauveria bassiana* (ambos pertenecen al género *Cordyceps*).²¹⁹ En dicha patente se describe la actividad antilipídica de **304**, que inhibe la producción de colesterol en ratas.

Por último, con AcOEt, eluyó una sustancia desconocida cuyo espectro de Masas de Alta Resolución indicó una fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_5$, correspondiente a 3 equivalentes de doble enlace. Sin embargo en el espectro de ^{13}C RMN sólo aparecieron señales características de γ -lactona (169.6 ppm) y cetona (214.4 ppm), que sugerían la naturaleza monocíclica del metabolito. Para obtener mayor información sobre su estructura, la sustancia se trató con Ac_2O y dimetil-aminopiridina (DMAP) para obtener el correspondiente derivado acetilado. El espectro de 1H RMN del producto obtenido mostró dos singletes que integraban por 3 protones, característicos de metilo de grupo acetato (2.04 y 2.02 ppm), junto con otra señal característica de metilo sobre carbono secundario oxigenado (1.27 ppm, s, 3H). Además, se observaron tres señales que integraban por un protón a 5.45 ppm (ddd, $J = 12$, $J = 10$, $J = 3$ Hz), 5.16 (ddd, $J = 10$, $J = 7$, $J = 3$ Hz) y 5.05 (m). Con estos datos propusimos la estructura **306** para el nuevo metabolito aislado, y **307** para el correspondiente derivado acetilado. El espectro de correlación homonuclear $^1H/^1H$ (COSY) de éste último mostró correlaciones entre H-2 y H-3, H-3 y H-4 y H-4 y H-5 (confirmadas por el análisis de las constantes de

³⁴⁸ Pretsch, P.; Bühlmann, P.; Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data, 3rd Ed.*, Springer, New York, 2000; p. 186.

³⁴⁹ Suzuki, K.; Tago, H.; Hiramitsu, T. *Preparation of 2-carboxymethyl-5-(3-hydroxybutyl)furan as antilipemic*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1995. (No se ha podido tener acceso al texto completo de la patente, por lo que no se han podido comparar los datos espectroscópicos dados por los autores).

acoplamiento en el espectro de ^1H RMN). En el espectro COSY también se observaron correlaciones entre H-7 y H-8, H-8 y H-9 y H-9 y H-10.



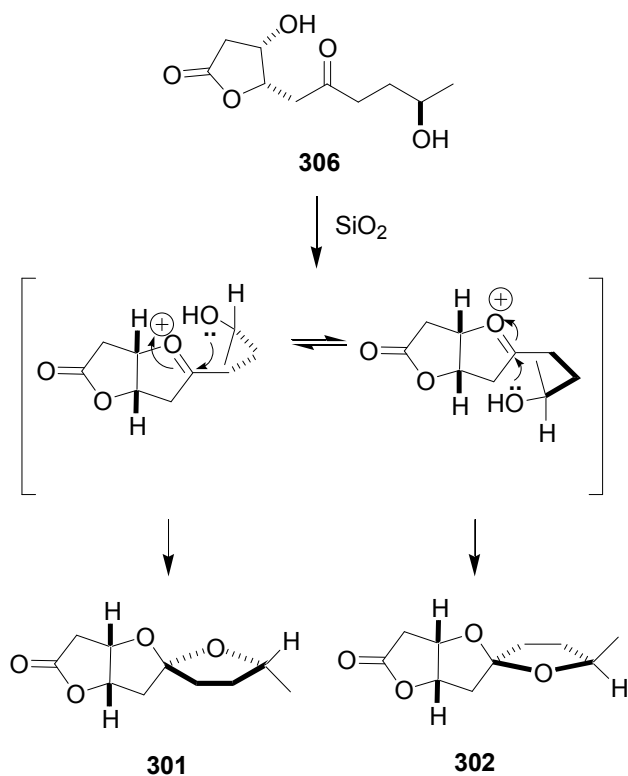
306, R = H
307, R = Ac

También se realizaron experiencias de correlación heteronuclear $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a larga distancia (HMBC). Dicho espectro mostró correlaciones entre C-1 y H-2, y C-6 con H-5 y H-7 que confirmaron la estructura inicialmente propuesta. El valor relativamente alto de la constante de acoplamiento $J_{3,4}$ (10 Hz) sugiere una disustitución *cis* para el anillo de γ -lactona.³⁵⁰ Por otro lado, la estereoquímica relativa, junto la configuración $9R^*$ se asignó mediante correlación con las cephalosporolidas **301** y **302** como se muestra a continuación.

Para nuestro conocimiento, el metabolito **306**, al que hemos denominado (+)-bassianolona ($[\alpha]_D^{25} = + 97.0$, c 2.70, MeOH) no ha sido descrito previamente en bibliografía.

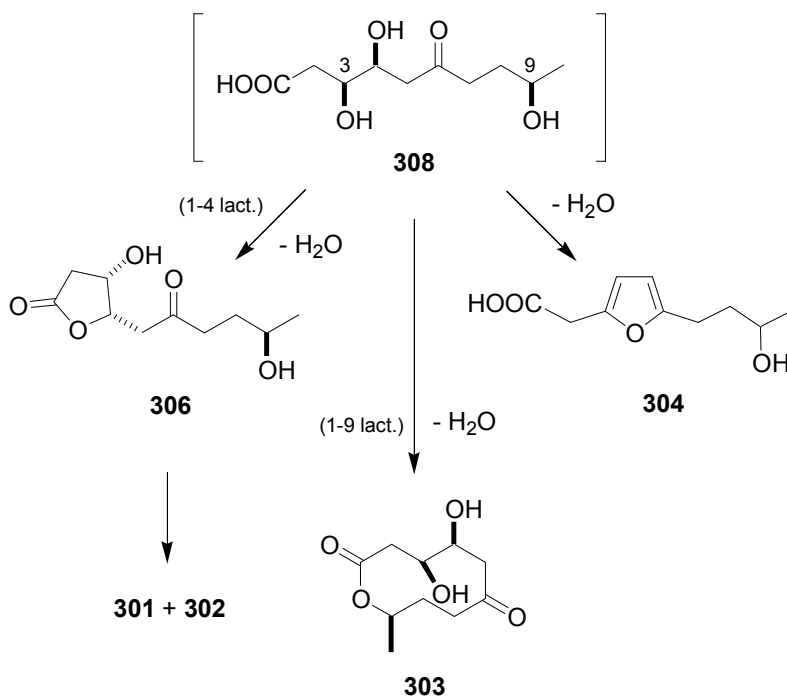
Es de notar que cuando se pasó **306** a través de una capa de sílica-gel, se detectó la formación de cephalosporolidas E (**301**) y F (**302**). Por un lado, este resultado confirma la estereoquímica relativa ($3S^*$, $4S^*$ y $9R^*$) propuesta inicialmente para (+)-bassianolona (**306**). Por otro lado, este fenómeno sugiere que **306** es el auténtico precursor de **301** y **302** (posibles artefactos formados durante los sucesivos procesos de purificación) y no cephalosporolida C (**303**) en contra de lo propuesto por Hanson y colaboradores (esquema 233).²³⁷

³⁵⁰ Referencia 331, p. 229.



Esquema 233.- Spirociclación de **306** promovida por gel de sílice.

Asimismo, la presencia tanto de bassianolona (**306**) como del furano **304** en el caldo de cultivo de *B. bassiana* sugiere la existencia de un precursor biogénico común, probablemente con un tiempo de vida media muy corto al que hemos denominado “pre-bassianolona” (**308**). Dicho metabolito, posiblemente derivado de la ruta biogénica de policétidos en el hongo podría ser también precursor de cephalosporolida C (**303**) y metabolitos relacionados aislados de cultivos de *Cephalosporium aphidicola*.²³⁷



Esquema 234.- Propuesta de biogénesis de **303**, **304** y **306** a partir de “pre-bassianolona” (**308**).

En resumen, hemos establecido las estructuras químicas de (+)-bassianolona (**306**) y el derivado furánico **304**, dos metabolitos no descritos anteriormente en *B. bassiana* y biogenéticamente relacionados. También se han aislado por primera vez las cephalosporolidas E (**301**) y F (**302**) en este organismo, sugiriendo que **306** es el precursor biosintético de éstas en el hongo.

2.2.- ENSAYOS DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE 301, 302, 304 Y 306.³⁵¹

Se han llevado a cabo ensayos de actividad antimicrobiana *in vitro* de los metabolitos **301**, **302**, **304** y **306** (100 µg/ml) frente bacterias gram-positivo (*Bacillus megaterium* y *Staphylococcus aureus*), bacterias gram-negativo (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*) y la levadura *Candida albicans*.

³⁵¹ Ensayos realizados por el Dr. S. Mormeneo y la Dra. M. Iranzo. Departamento de Microbiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.

Tanto las cephalosporolidas E (**301**) y F (**302**) como el furano **304** no mostraron actividad antimicrobiana. Por el contrario (+)-bassianolona (**306**) inhibió completamente el crecimiento de *S. aureus* y *C. albicans*. A la vista de los resultados se centró la atención en **306** que también bloqueó el crecimiento de *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus luteus*, *Mucor rouxii* y *Schizosaccharomyces pombe*. (+)-Bassianolona (**306**) también redujo drásticamente el crecimiento de *Saccharomyces cerevisiae* y *Yarrowia lipolytica*.

La interesante actividad antimicrobiana mostrada por (+)-bassianolona (**306**) frente a bacterias gram-positivo y levaduras anima a seguir realizando estudios al respecto, debido al interés clínico actual por desarrollar fármacos tanto antibacterianos³⁵² como antifúngicos.^{238a} Por otro lado también sería interesante ensayar una posible actividad insecticida, de la que derivaría el carácter entomopatógeno de *B. bassiana*. Por ello actualmente se está intentado llevar a cabo la síntesis de cantidades apreciables de **306** con el objetivo de completar su análisis biológico.

2.3.- ESTUDIO DE LOS METABOLITOS EXTRAÍDOS DEL MICELIO.

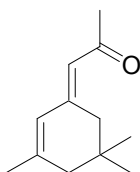
El extracto obtenido del micelio se trató en primer lugar con KOH/MeOH 2N (4 ml/100 mg de extracto) para saponificar y eliminar mediante partición en agua/*t*-BuOMe las grasas que acompañan a los posibles metabolitos de interés. El residuo libre de glicéridos y ácidos grasos se sometió a cromatografía en columna, empleando como eluyente mezclas de hexano:*t*-BuOMe.

Con hexano:*t*-BuOMe (9:1) eluyó una mezcla de productos (en proporción aproximada de 1:1) identificados mediante su espectro de Masas de Impacto Electrónico, por comparación con la librería electrónica NBS75K, como isoxilitona A

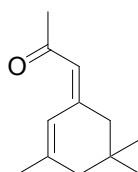
³⁵² Spellberg, B.; Powers, J. H.; Brass, E. P.; Miller, M. G.; Edwards, J. E. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 1279.

²³⁸ a) Odds, F. C.; Brown, J. P. Gow, N. A. R. *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272.

(**309**) (isómero *E*) e isoxilitona B (**310**) (isómero *Z*). Los datos espectroscópicos de ambos metabolitos coincidieron con los descritos en bibliografía.³⁵³

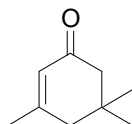


309



310

Con hexano:*t*-BuOMe (7:3) eluyó otro metabolito identificado por la librería electrónica NBS75K de EIMS, como α -isophorona (**311**), y cuyos datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en bibliografía.³⁵⁴



311

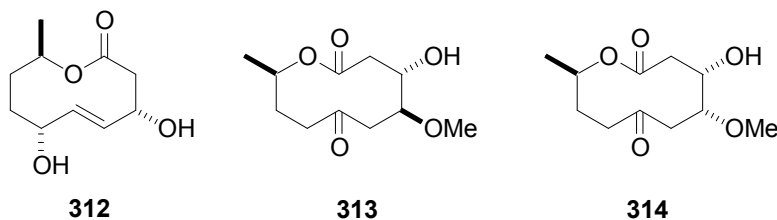
Los tres metabolitos detectados son componentes volátiles comunes en plantas. Sin embargo, es la primera vez que se aíslan de cultivos de *Beauveria bassiana*. Curiosamente no se aislaron metabolitos miceliares detectados en numerosos estudios anteriores (Ver *Ant. Bibl.* p. 99-100)

³⁵³ Roger, A; Godfroid, J. J.; Wiemann, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 8, 3030.

³⁵⁴ a) Timmons, C. J. *Chem. Comm.* **1965**, 22, 576. b) Helferty, P.H.; Yates, P. *Org. Magn. Reson.* **1983**, 21, 352.

2.4.- RESULTADOS APARECIDOS EN BIBLIOGRAFÍA DURANTE EL TRANSCURSO DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL.³⁵⁵

A finales de 2004, Rukachaisirikul *et al.* han descrito el aislamiento de cephalosporolida C (**303**), E (**301**) y F (**302**), y el furano **304**, junto con otras 3 nuevas macrolidas de 10 miembros (**312**, **313** y **314**) de fermentaciones de *Cordyceps militaris* BCC 2816 en medio líquido.



Cordyceps militaris pertenece al género *Cordyceps* al igual que *Beauveria bassiana*²¹⁹ lo que explica la producción de metabolitos similares y relacionados biosintéticamente. Sin embargo, los autores no detectaron, la hasta ahora desconocida, (+)-bassianolona (**306**).

³⁵⁵ Rukachaisirikul, V.; Pramjit, S.; Pakawatchai, C.; Isaka, M.; Supothina, S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1953.

3.- ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE LACTONAS SESQUITERPÉNICAS.

El interés por desarrollar nuevos fármacos antifúngicos ha ido creciendo durante los últimos años, debido a la necesidad clínica que existe actualmente para luchar contra infecciones fúngicas cada vez más proliferantes en centros sanitarios en general.²³⁸

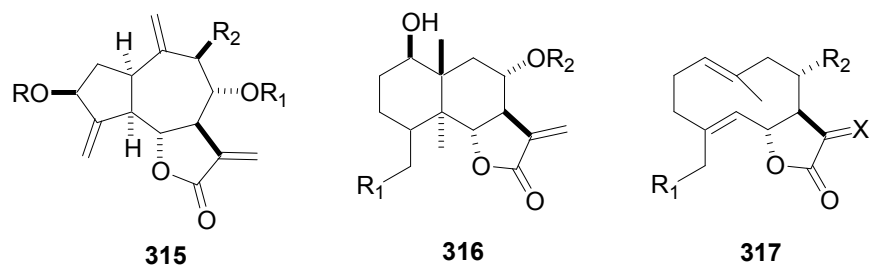
Dentro del amplio número de sustancias que pueden presentar una cierta actividad antifúngica, en los últimos años han aparecido en bibliografía unos pocos ejemplos de estudios acerca de lactonas sesquiterpénicas. Como por ejemplo la actividad presentada por lactonas con esqueleto de guaianolida (**315**),²³⁹ o esqueleto de eudesmanolida (**316**).²⁴⁰ Por otro lado en nuestro laboratorio también se han testado lactonas con esqueleto de costunolida (**317**) con interesantes resultados.²⁴¹

²³⁸ a) Odds, F. C.; Brown, J. P. Gow, N. A. R. *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272. b) Georgopapadakou, N. H.; Walsh, T. J. *Science*, **1994**, *264*, 371.

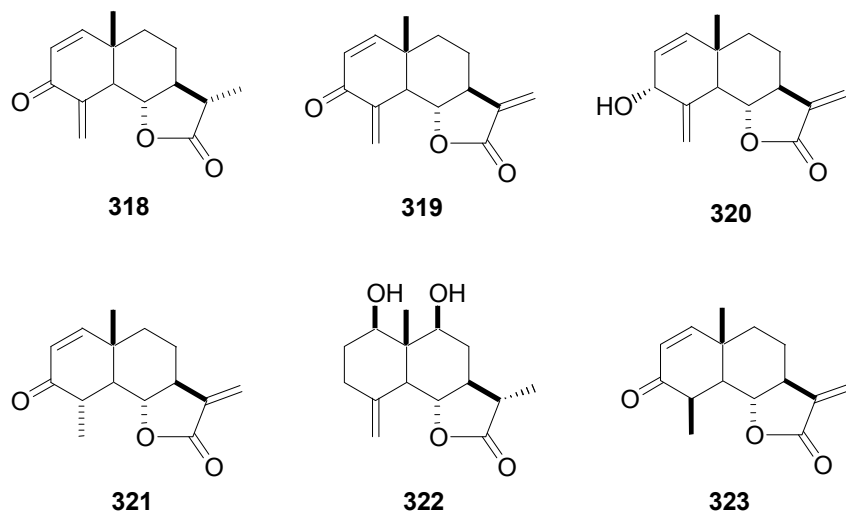
²³⁹ Vajs, V.; Todorovic, N.; Ristic, M.; Tesevic, V.; Todorovic, B.; Janackovic, P.; Marin, P.; Milosavljevic, S. *Phytochemistry*, **1999**, *52*, 383.

²⁴¹ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M.; Raslan, D. S.; Saúde, D. A.; Akssira, M. *Fitoterapia*, **2000**, *71*, 60.

²⁴⁰ Skaltsa, H.; Lazari, D.; Panagouleas, C.; Georgiadou, E.; García, B.; Sokovic, M. *Phytochemistry*, **2000**, *55*, 903.



A lo largo de los últimos años, en nuestro laboratorio se ha adquirido experiencia en el manejo, cultivo y estudio de composición de esteroides del hongo filamentoso *Phycomyces blakeleeanus*.²⁴² Aprovechando esa experiencia nos propusimos estudiar la actividad antifúngica frente a dicho organismo de una serie de lactonas sesquiterpénicas con esqueleto de eudesmanolida (**318-323**) sintetizadas por nuestro equipo de investigación.^{25,243}



²⁴² a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Poyatos, J. A.; Jiménez, D.; Oliver, E. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1491. b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Robinson, J.; Burke, P. V.; Jiménez, D.; Oliver, E. *Steroids* **2002**, *67*, 403.

²⁵ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935.

²⁴³ Rosales, A. **2004**. *Nuevas reacciones promovidas por titanoceno en química de radicales libres. Síntesis de terpenoides bioactivos a partir de germacrolidas accesibles*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

3.1.- MEDIDAS DE ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE LAS LACTONAS SESQUITERPÉNICAS 318-323.

Para llevar a cabo las pruebas de actividad de las eudesmanolidas **318-323** se cultivó *Phycomyces blakesleeanus* en medio mínimo,³⁵⁶ distribuido en matraces Erlenmeyer. Al caldo de cultivo, inoculado con esporas del hongo, se añadieron disoluciones de las lactonas **318-323** en THF, por separado, de modo que la concentración efectiva en el medio variase desde a 100 a 3 µg/ml de caldo de cultivo. Además se llevó a cabo un cultivo a diferentes concentraciones del antifúngico comercial amphotericina B, uno de los fármacos más utilizados a nivel clínico,^{238b} con el objetivo de comparar su actividad con la observada para las lactonas sesquiterpénicas analizadas. Asimismo, se realizó un cultivo control sin añadir ningún antifúngico aunque sí se añadió la misma cantidad de THF que en los casos anteriores.

La inhibición del crecimiento de *Phycomyces* se determinó por comparación del peso de micelio seco de cada experiencia con el peso de micelio del cultivo control. La actividad antifúngica se ha expresado como valores EC₅₀, es decir, la concentración efectiva de compuesto activo a la que se inhibe el crecimiento del hongo un 50 %.

Los resultados obtenidos son los que se expresan en la tabla siguiente:

Tabla 17.- EC₅₀ de las lactonas sesquiterpénicas chequeadas comparadas con amphotericin B (µg/ml).

Sustancia	amph. B	318	319	320	321	322	323
EC ₅₀	12	50	6	50	25	>100	12

³⁵⁶ Cerdá-Olmedo, E. En: *Phycomyces, Appendix 1*; Eds. Cerdá-Olmedo, E.; Lipson, E. D., Cold Spring Harbor Laboratory, USA, 1987; p.337.

Se puede observar que la lactona más activa fue **319**, con un valor de $EC_{50} = 6$, dos veces más activa que amphotericina B ($EC_{50} = 12$), seguida de **323** (igual actividad que amphotericina B) y **321** ($EC_{50} = 25$). Por el contrario las lactonas **318** y **320** mostraron una actividad inferior ($EC_{50} = 50$) y la eudesmanolida **322** no inhibió el crecimiento del hongo en concentraciones menores de 100 $\mu\text{g/ml}$.

Los datos obtenidos sugieren que existen dos factores que influyen sobre la actividad de las lactonas con esqueleto de eudesmanolida. Por un lado la polaridad, y por otro la presencia de grupos aceptores de Michael. La actividad antifúngica de las lactonas **318-323** es inversamente proporcional a la polaridad de la molécula. La lactona **320**, con un grupo hidroxilo es poco activa, y la lactona **322**, con 2 grupos hidroxilo carece de actividad. Este fenómeno ya fue observado tanto en los trabajos realizados por Vajs *et al.*,²³⁹ los estudios de Skaltsa *et al.*²⁴⁰ como por los realizados en nuestro laboratorio anteriormente con lactonas con estructura de constunolida,²⁴¹ por lo que nuestros resultados son coherentes con los descritos en bibliografía.

Por otro lado, la actividad antifúngica parece depender directamente del grado de conjugación de la molécula, concretamente de la presencia de grupos carbonilo α,β -insaturados. La eudesmanolida **319** presenta el grupo lactona α,β -insaturado por un lado, y por otro la cetona en C3 doblemente conjugada. Las eudesmanolidas **321** y **323**, que presentan un grado menos de insaturación, tienen menor actividad y por último **318** que no presenta la función lactona con doble enlace conjugado. Es conocido que los aceptores de Michael pueden reaccionar con los componentes nucleófilos de las enzimas y cofactores.³⁵⁷ Así, es posible que dicha reactividad esté directamente relacionada con la actividad antifúngica de nuestras lactonas. Sin embargo, es necesario un estudio más profundo sobre el mecanismo de acción de las mismas para confirmar esta hipótesis.

En resumen, se ha llevado a cabo el análisis de la actividad antifúngica de una serie de lactonas sesquiterpénicas con esqueleto de eudesmanolida, mostrando algunas de ellas resultados interesantes. Concretamente las lactonas **319** y **323** mostraron una actividad frente a *P. Blakesleeanus* similar o incluso superior a la del agente clínico amphotericina B.

³⁵⁷ Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 645.

PARTE EXPERIMENTAL

TÉCNICAS GENERALES

INSTRUMENTACIÓN

1. PUNTOS DE FUSIÓN

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

2. ROTACIÓN ÓPTICA

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

3. ESPECTROS DE INFRARROJO

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

4. ESPECTROS DE ^1H RMN

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

5. ESPECTROS DE ^{13}C RMN

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

6. ESPECTROS DE MASAS

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

atómico rápido (FAB), en la que se usan matrices de tioglicerol o glicerol dopadas con un 1 % de NaI.

CROMATOGRAFÍA

1. DISOLVENTES

Como eluyentes se usan hexano, *t*-BuOMe, CH₂Cl₂, AcOEt y acetona purificados mediante destilación.

2. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF).

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

3. CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

La separación y purificación de los productos obtenidos se lleva a cabo mediante cromatografía a presión utilizando gel de sílice MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.040 mm (230-240 mallas ASTM), empleando de 10 a 20 gramos de gel de sílice por gramo de muestra a cromatografiar, y con una presión de 2.5 PSI. El diámetro de la columna y la cantidad de eluyente empleado son los que vienen detallados en bibliografía para la cromatografía flash.³⁵⁸ Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen. La elución se lleva a cabo en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina (CCF).

Gel de sílice al 20 % de AgNO₃: Se toma una proporción de AgNO₃ de un 20 % respecto al total de fase estacionaria a utilizar, y se disuelve en la mínima cantidad de agua. En un mortero, se prepara una suspensión de gel de sílice acuosa utilizando la

³⁵⁸ Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

mínima cantidad de agua posible. Esta suspensión se mezcla con la disolución acuosa de AgNO₃ y se remueve hasta obtener una suspensión homogénea. A continuación esta mezcla se lleva a sequedad mediante evaporación del agua a vacío y posteriormente se mantiene a 120 °C un mínimo de 24 horas. Siempre se trabaja al abrigo de la luz en la medida de lo posible, tanto en la preparación de la fase estacionaria como en la propia cromatografía.

4. CROMATOGRAFÍA DE GASES

Se utiliza un Cromatógrafo de Gases HEWLETT-PACKARD modelo 5890A equipado con una columna capilar HP-1 (methylsiloxane) de 25m x 0.2 mm x 0.33 µm de espesor de película. Las condiciones empleadas fueron las siguientes:

- Gas portador: He con un flujo de 0.6 ml/min.
- Temperatura del inyector: 260 °C.
- Temperatura del detector: 280 °C.
- Programación de temperaturas: temperatura inicial: 120 °C, incrementada a 5 °C/min hasta 220 °C, incrementada posteriormente a 3 °C/min hasta 280 °C, donde se mantiene durante 10 minutos.
- Volumen de inyección: 1µl

Para la detección de los picos se utilizó el espectrómetro de masas descrito en una sección anterior. La identificación de cada pico se lleva a cabo mediante comparación de su espectro de masas con los descritos en bibliografía³³⁹ y la librería electrónica NBS75K. La cuantificación de los picos se realiza mediante medida del área de cada pico correspondiente.

REACCIONES GENERALES.

1. METILACIÓN DE ÁCIDOS CON DIAZOMETANO

La metilación de ácidos libres se lleva a cabo con CH₂N₂ disuelto en *t*-BuOMe, preparado por reacción de N-metil-N-nitro-4-toluensulfonamida con solución metanólica de KOH. Por cada gramo de ácido a esterificar se emplean 1.25 g de N-

³³⁹ Gaskin, P.; MacMillan, J. *GC-MS of the Gibberellins and Related Compounds: Methodology and a Library of Spectra*; Cantock's Enterprises, Bristol, 1991.

metil-N-nitroso-4-toluensulfonamida disuelta en 6 ml de *t*-BuOMe que arrastra al diazometano. Éste se recoge sobre un volumen adecuado de *t*-BuOMe. La cantidad correspondiente de la anterior disolución se adiciona a la muestra a esterificar, disuelta en acetona (1ml de acetona/mg de muestra), con agitación continua y a 0 °C, dejando subir a T^a ambiente. Las metilaciones se siguen por CCF y por cambio de color del crudo de reacción.

2. DERIVACIÓN DE ALCOHOLES CON SIGMA-SIL[®].

Para la preparación de trimetilsilil-éteres (TMSi-éteres) se utilizó el reactivo comercial Sigma-Sil[®], compuesto por una mezcla de trimetilclorosilano, hexametildisilazano y piridina en proporción 1:3:9. Por cada mg de muestra se añaden 0.1 ml de reactivo, se agita vigorosamente y se deja reaccionar durante 5-10 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo argón.

DETERMINACIÓN DE EXCESOS ENANTIOMÉRICOS

1. REACTIVOS DE DESPLAZAMIENTO QUÍMICO

Para la determinación de excesos enantioméricos se utilizó como reactivo quiral de desplazamiento químico, tris-((trifluorometil)hidroximetilen)-*d*-camphorato de europio(III), siguiendo la metodología descrita en bibliografía.³⁵⁹

2. HPLC.

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

- temperatura: 25 °C
- velocidad de flujo: 1 ml/min

³⁵⁹ Sweeting, L. M.; Crans, D. C.; Whitesides, M. J. *Org. Chem.* **1987**, *52*, 2273.

Parte experimental

- eluyente: n-heptano/2-propanol (95/5)
- tiempo: 30 min.
- Volumen de inyección: 1 μ l.

REACTIVOS Y DISOLVENTES

El reactivo oxidante periodinano de Dess-Martin se prepara según se describe en bibliografía.³⁶⁰

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

REACCIONES EN ATMÓSFERA INERTE.

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

³⁶⁰ a) Dess, B. D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. b) Frigerio, M.; Santagostino, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

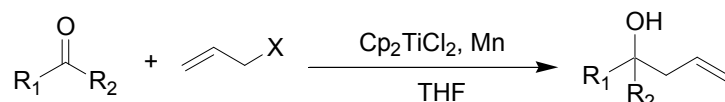
³⁶¹ Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*; Chapman and Hall, New York, 1990.

**A.- NUEVAS REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C
PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).**

1.- PROCESOS TIPO BARBIER.

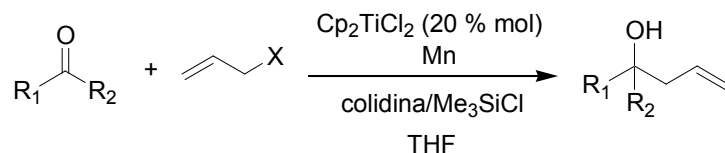
1.1.- Reacciones de alilación de compuestos carbonílicos promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).

1.1.a.- Procedimiento general empleando proporciones estequiométricas de titanoceno(III). **Método A.**



Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (320 mg, 1.291 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol) y bromuro de alilo (**3**) (0.14 ml, 1.602 mmol) o cloruro de alilo (**4**) (0.13 ml, 1.602 mmol) en THF (2 ml) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t^a ambiente.³⁶² Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt y se lava con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y AcOEt, en proporciones dependientes de cada caso.

1.1.b.- Procedimiento general empleando proporciones subestequiométricas de titanoceno(III). **Método B.**

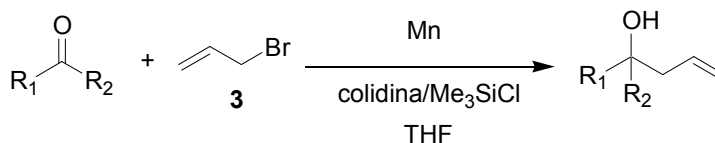


Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (32 mg, 0.129 mmol) y Mn (282 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde

³⁶² En algunos ensayos, el haluro de alilo se ha adicionado “lentamente”. En ese caso, el bromuro o cloruro de alilo se añade al matraz de reacción mediante jeringa, gota a gota durante aproximadamente 2 horas.

lima. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol), colidina (0.55 ml, 4.485 mmol) y bromuro de alilo (**3**) (0.14 ml, 1.602 mmol) ó cloruro de alilo (**4**) (0.13 ml, 1.602 mmol) en THF (2 ml) se añade al matraz de reacción en atmósfera inerte, al mismo tiempo que se inyecta mediante jeringa Me₃SiCl (0.33 ml, 2.564 mmol). La mezcla resultante se agita durante 12 horas a t^a ambiente.³⁶² Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt y se lava con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. En los casos en los que el grupo alcohol del producto de alilación se encuentra en forma de trimetilsilil éter (se comprueba mediante CCF), el residuo obtenido anteriormente se disuelve en MeOH (10 ml) y se agita con KF (481 mg, 8.305 mmol) durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la reacción se diluye con AcOEt y se lava con H₂O y salmuera. Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y AcOEt, en proporciones dependientes de cada caso.

1.1.c.- Procedimiento general en ausencia de titanoceno(III) (blanco de reacción con Mn). **Método OM.**



El procedimiento a seguir es idéntico al descrito en el apartado anterior (**método B**), con la salvedad de que no se añade Cp₂TiCl₂ al matraz de reacción.

1.1.d.- Tabla de resultados.

La reacción de alilación de grupos carbonilo tipo Barbier se ha ensayado con una serie de sustratos obteniendo los resultados que se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18.- Productos de alilación de aldehídos y cetonas promovidos y/o catalizados por titanoceno(III).

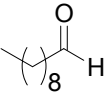
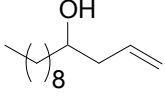
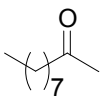
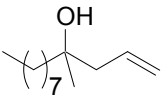
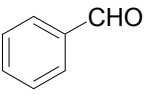
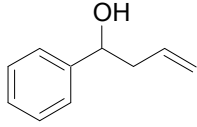
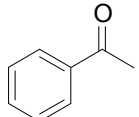
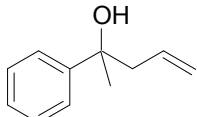
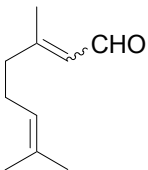
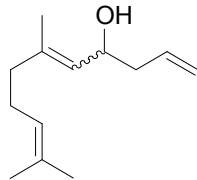
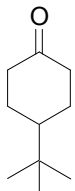
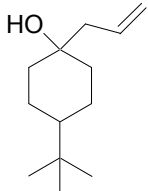
Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo utilizado. (rendimiento)
 <p>1</p>	 <p>5</p> <p>A Br (91 %) A^a Br (90 %) B Br (90 %) A^a Cl (85 %) B Cl (90 %) OM Br (0%)</p>
 <p>6</p>	 <p>7</p> <p>A Br (90 %) A^a Br (100 %) B Br (90 %) B^a Br (100 %) A^a Cl (25 %) B Cl (5 %)</p>
 <p>2</p>	 <p>8</p> <p>A Br (75 %) B Br (80 %) A Cl (3 %) OM Br (30 %)</p>
 <p>9</p>	 <p>10</p> <p>A Br (86 %) B Br (53 %) A Cl (0 %)</p>
 <p>11</p>	 <p>12</p> <p>A Br (80 %) B Br (75 %)</p>
 <p>13</p>	 <p>14/15</p> <p>A Br (60 %) A^a Br (82 %) B Br (52^b %, 81^c %) B^a Br (79 %) A Cl (84 %) B Cl (98 %)</p>

Tabla 18.- Continuación

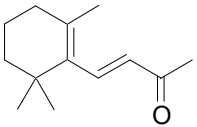
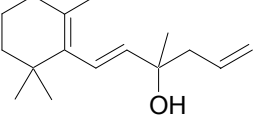
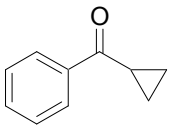
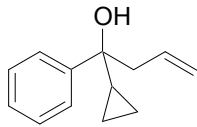
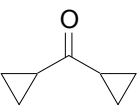
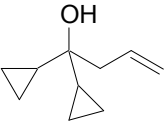
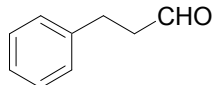
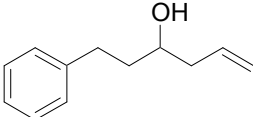
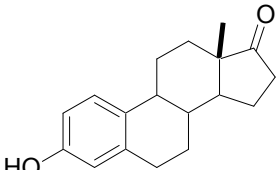
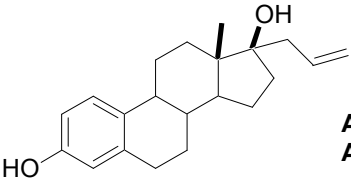
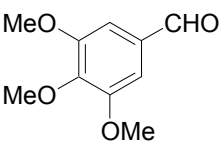
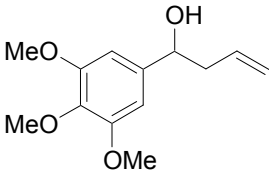
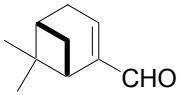
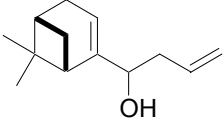
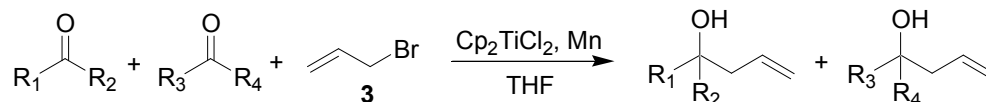
Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo utilizado. (rendimiento)	
 20	 21	B Br (50 %, 67 ^c %)
 16	 17	A Br (27 %) A^a Br (95 %) B^a Br (86 %) A^a Cl (95 %)
 18	 19	A^a Cl (44 %)
 26	 27	B Br (52 %) OM Br (0%)
 47	 48	A Br (38 %) A Cl (60 %)
 49	 50	A Br (77 %) B Br (70 %)

Tabla 18.- Continuación

Compuesto carbonílico	Producto de alilación, método y haluro de alilo utilizado. (rendimiento)
 62	 63
	A Br (50 %) B Br (14 %)

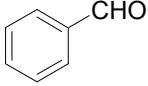
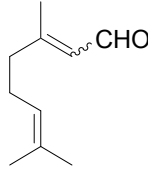
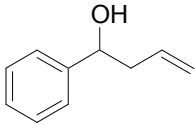
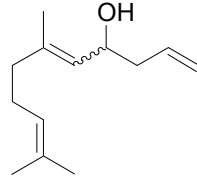
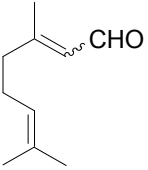
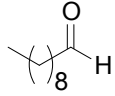
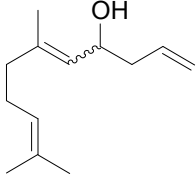
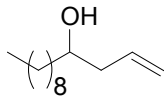
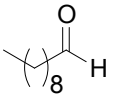
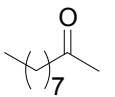
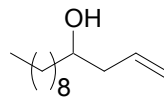
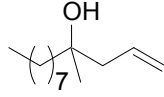
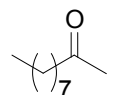
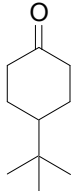
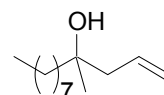
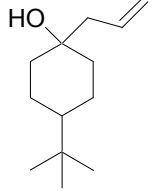
A: Método estequiométrico. B: Método catalítico. OM: Reacción con Mn en ausencia de Cp_2TiCl_2 . ^aAdición lenta de haluro de alilo. ^bMezcla de estereoisómeros (2:1). ^cRendimiento basado en el producto de partida recuperado.

1.1.e.- Estudio de la cinética del proceso.



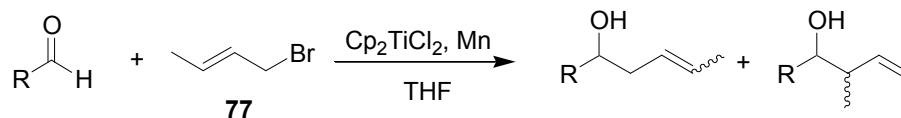
Para obtener información sobre la cinética del proceso se prepararon mezclas equimoleculares de dos sustratos carbonílicos diferentes (0.641 mmol) y se trataron con Cp_2TiCl_2 (320 mg, 1.291 mmol), Mn (282 mg, 5.155 mmol) y bromuro de alilo (**3**) (0.06 ml, 0.705 mmol), siguiendo el procedimiento detallado en el apartado **1.1.a** (**método A**). Las proporciones relativas de productos de alilación que se resumen en la tabla 19, se determinan, bien mediante peso de sustancia pura aislada por cromatografía en columna, o bien mediante integración de señales equivalentes sobre el correspondiente espectro de ^1H RMN de la mezcla.

Tabla 19.- Proporciones relativas de productos de alilación de diferentes mezclas de compuestos carbonílicos.

Mezcla de compuestos carbonílicos de partida		Mezcla de productos de alilación. (proporciones relativas)		
 2	 11	 8	 12	(11:89)
 11	 1	 12	 5	(49:51)
 1	 6	 5	 7	(58:42)
 6	 13	 7	 14/15	(32:68)

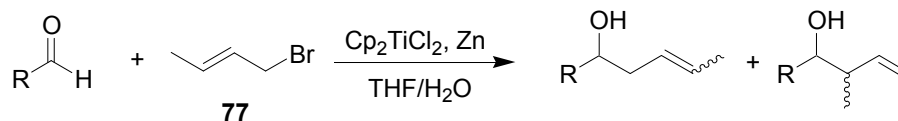
1.2.- Reacciones de crotilación de aldehídos promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).

1.2.a.- Procedimiento general bajo condiciones anhidras.



Cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones estequiométricas se sigue el procedimiento detallado en el apartado **1.1.a (método A)** y cuando se realiza en condiciones catalíticas se utiliza el descrito en el apartado **1.1.b (método B)**. Tanto en uno como en otro caso, se sustituye el bromuro de alilo, por bromuro de *trans*-crotilo³⁶³ (**77**) (0.19 ml, 1.602 mmol).

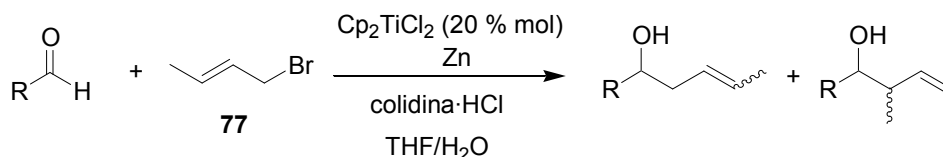
1.2.b.- Procedimiento general en presencia de H₂O empleando proporciones estequiométricas de Cp₂TiCl₂ y Zn como metal. **Método C.**



Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (320 mg, 1.291 mmol) y Zn (335 mg, 5.155 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente en atmósfera inerte hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol) en THF (2 ml), bromuro de *trans*-crotilo (**77**) (0.19 ml, 1.602 mmol) y H₂O (1.15 ml, 64.100 mmol) desoxigenada se añade al matraz de reacción. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a t^a ambiente. Se observa que el color verde lima inicial torna a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con AcOEt y se lava con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de hexano y AcOEt, en proporciones dependientes de cada caso.

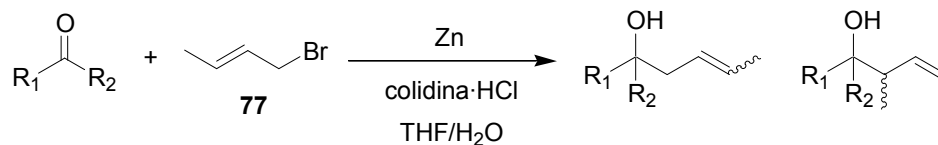
³⁶³ Se emplea una mezcla de *cis* y *trans* bromuro de crotilo entre un 80-90 % de riqueza en isómero *trans*.

1.2.c.- Procedimiento general en presencia de H₂O empleando proporciones subestequiométricas de Cp₂TiCl₂ y Zn como metal. **Método D.**



Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (32 mg, 0.129 mmol), Zn (335 mg, 5.155 mmol) y clorhidrato de colidina (298 mg, 1.923 mmol) en THF (20 ml) se agita a temperatura ambiente hasta que el color torna de rojo a verde lima. Entonces, una disolución de aldehído o cetona de partida (0.641 mmol) y bromuro de *trans*-crotilo (**77**) (0.19 ml, 1.602 mmol) en THF (2 ml) y H₂O (0.12 ml, 6.410 mmol) desoxigenada se añade y la mezcla resultante se agita durante 12 horas a t^a ambiente. Se observa que el color verde lima inicial torna a azul. Finalizada la reacción se procesa y cromatografía de manera idéntica a la detallada en el apartado **1.2.b**.

1.2.d.- Procedimiento de reacción en ausencia de titanoceno(III) (blanco de reacción con Zn en THF/H₂O). **Método OZ.**

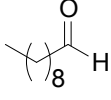
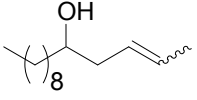
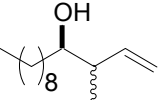
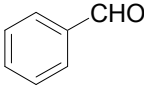
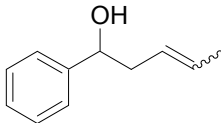
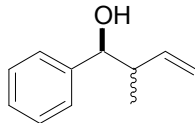


Las condiciones de reacción son idénticas a las descritas en el apartado anterior (**método D**), con la diferencia de que no se añade Cp₂TiCl₂.

1.2.e.- Tabla de resultados.

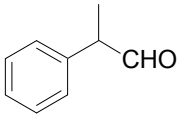
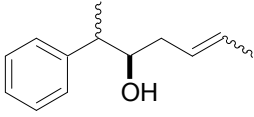
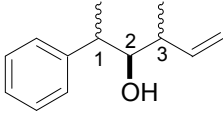
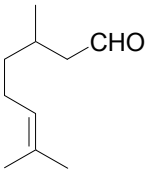
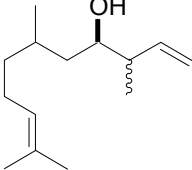
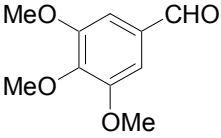
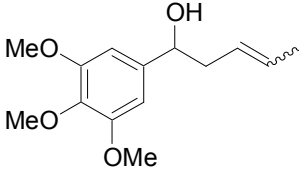
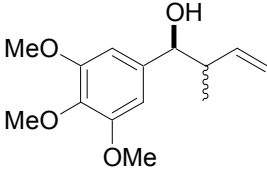
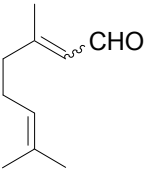
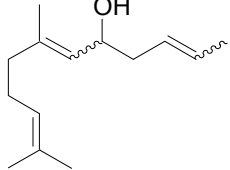
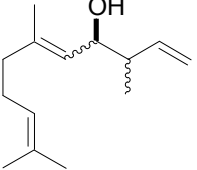
La reacción tipo Barbier de crotilación de aldehídos se lleva a cabo sobre diferentes sustratos obteniendo los resultados que se resumen en la tabla 20.

Tabla 20.- Productos de crotilación de aldehídos promovidos y/o catalizados por titanoceno(III).

Aldehído de partida Método empleado	Producto de adición α (<i>E:Z</i>)	Producto de adición γ (<i>syn:anti</i>)	Rendimiento ($\alpha:\gamma$)
			
1	78	79/81	
A	(66:34)	(0:100)	50 % (34:66)
A^a	(54:46)	(34:66)	92 % (35:65)
A^b	---	(20:80)	50 % (0:100)
A^{a,b}	---	(29:71)	75 % (0:100)
A^c	(60:40)	(13:87)	36 % (14:86)
A^d	(60:40)	(23:77)	77 % (14:86)
B	---	---	0 %
B^a	(54:46)	(34:66)	10 % (35:65)
C	(62:38)	(48:52)	76 % (37:63)
D	(68:32)	(52:48)	84 % (43:57)
OZ	---	(50:50)	90 % (0:100)
			
2	82	83/84	
A	(75:25)	(28:72)	56 % (50:50)
A^a	---	---	0 %
A^b	(72:28)	(26:73)	52 % (50:50)
B	(75:25)	(27:73)	54 % (58:42)
C	---	(56:44)	75 % (0:100)
D	(60:40)	(65:35)	90 % (14:86)
OZ	(75:25)	(55:45)	80 % (11:89)

^aSe utiliza cloruro en lugar de bromuro de crotilo. ^bSe añade LiBr (0.961 mmol). ^cSe añade LiCl (0,961 mmol). ^dLa reacción se lleva a cabo a 0 °C.

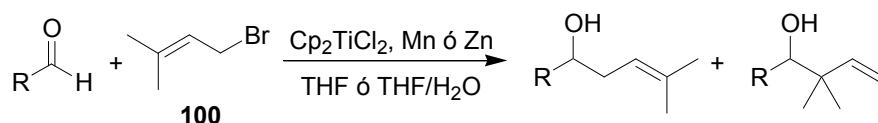
Tabla 20.- Continuación

Aldehído de partida Método empleado	Producto de adición α (<i>E:Z</i>)	Producto de adición γ (<i>syn:anti</i>)	Rendimiento ($\alpha:\gamma$)
 86	 87	 88/89	
A	(^e)	(0:100:0) ^f	16 % (37:63)
A^a	(^e)	(0:80:20) ^f	70 % (24:76)
B^a	---	---	0 %
C	---	(0:75:25) ^f	75 % (0:100)
OZ	---	(0:74:26) ^f	88 % (0:100)
 90		 91	
A	---	---	0 %
A^a	---	(^e)	76 % (0:100)
 49	 92	 93/94	
B	(78:28)	(55:45)	53 % (64:36)
 11	 96	 97	
A	---	---	0 %
B	(^e)	(^e)	66 % (58:42)

^aSe emplea cloruro de crotilo. ^bSe añade LiBr (0.961 mmol). ^cSe añade LiCl (0,961 mmol). ^dLa reacción se lleva a cabo a 0 °C. ^eNo se ha determinado la proporción de estereoisómeros. ^fLas proporciones se refieren a isómeros (1,2 *syn*: 1,2 *anti*, 2,3 *anti*: isómero sin determinar).

1.3.- Reacciones de prenilación de aldehídos promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).

1.3.a.- Procedimiento general y tabla de resultados.

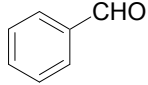
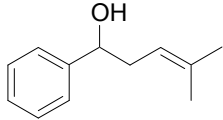
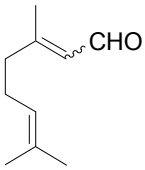
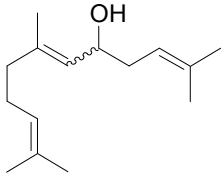
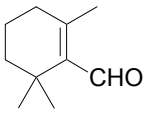
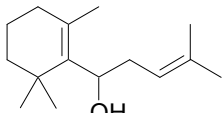
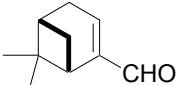
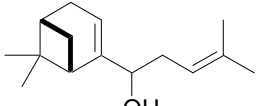


Se realizan diferentes ensayos de prenilación de compuestos carbonílicos empleando los **métodos A** (apartado 1.1.a), **B** (apartado 1.1.b), **C** (apartado 1.2.b), **D** (apartado 1.2.c) ó **OZ** (apartado 1.2.d) según el caso, utilizando bromuro de prenilo (**100**) (0.18 ml, 1.602 mmol). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 21.

Tabla 21.- Productos de prenilación de aldehídos promovidos y/o catalizados por titanoceno(III).

Aldehído de partida	Producto de adición α	Producto de adición γ	Método empleado Rendimiento (α : γ)
 1	 101	 102	A 51 % (78:22) B 48 % (73:27) B^{a,b} 43 % (62:38) C 14 % (57:41) D 61 % (11:89) OZ 61 % (0:100)

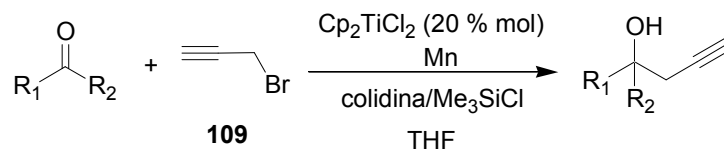
Tabla 21.- Continuación.

Aldehído de partida	Producto de adición α	Producto de adición γ	Método empleado Rendimiento (α : γ)
 2	 103		B 32 % (100:0) B^a 19 % (100:0)
 11	 104		A 60 % (100:0) B 24 % (100:0) B^{a,b} 85 % (100:0) B^{a,b,c} 100 % (100:0)
 105	 106		A 0 % (100:0) A^{a,b} 89 % (100:0) B^a 0 %
 62	 108		A 42 % (100:0) A^b 58 % (100:0) A^{a,b} 30 % (100:0)

^aAdición lenta de bromuro de prenilo. ^bSe emplea cloruro de prenilo. ^cAdición lenta de aldehído de partida.

1.4.- Reacciones de propargilación de compuestos carbonílicos catalizadas por titanoceno(III).

1.4.a.- Procedimiento general y tabla de resultados.



Se realizan ensayos de propargilación de diversos compuestos carbonílicos siguiendo el **método B** descrito en el **apartado 1.1.b** (medio anhidro y proporciones subestequiométricas de Cp_2TiCl_2), empleando bromuro de propargilo (**109**) (0.18 ml, 1.602 mmol). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 22.

Tabla 22.- Productos de propargilación de compuestos carbonílicos catalizados por titanoceno(III).

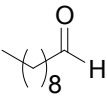
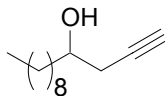
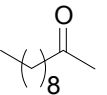
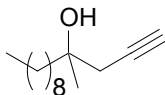
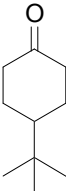
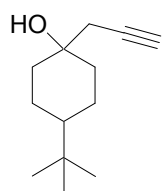
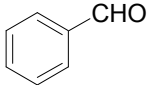
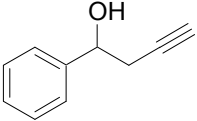
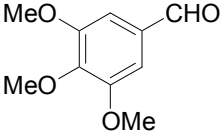
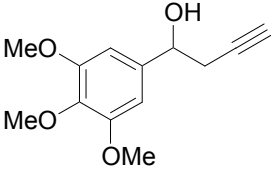
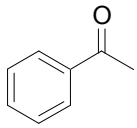
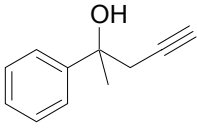
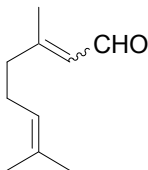
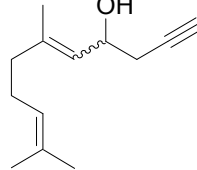
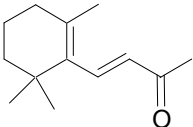
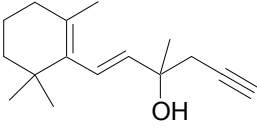
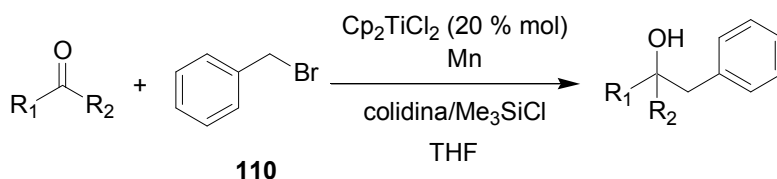
Compuesto carbonílico	Producto de propargilación (rendimiento)
 1	 (80 %) 111
 6	 (60 %) 112
 13	 (64 %) 113

Tabla 22.- Continuación

Compuesto carbonílico	Producto de propargilación. (rendimiento)
 <p>2</p>	 <p>114 (63 %)</p>
 <p>49</p>	 <p>115 (90 %)</p>
 <p>9</p>	 <p>116 (62 %)</p>
 <p>11</p>	 <p>117 (67 %)</p>
 <p>20</p>	 <p>118 (62 %)</p>

1.5.- Reacciones de bencilación de aldehídos promovidas y/o catalizadas por titanoceno(III).

1.5.a.- Procedimiento general y tabla de resultados.

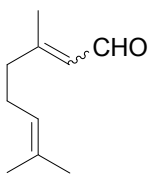
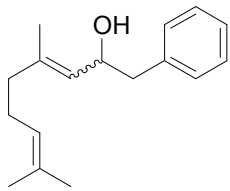


Se realizan ensayos de bencilación sobre decanal (**1**) y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (49) aplicando el **método B** descrito en el **apartado 1.1.b** (medio anhidro y proporciones subestequiométricas de Cp_2TiCl_2), empleando bromuro de bencilo (**110**) (0.19 ml, 1.602 mmol). En el caso de citral (**11**), la reacción sólo funciona con cantidades estequiométricas de Cp_2TiCl_2 (**método A**, **apartado 1.1.a**). Los rendimientos obtenidos se resumen en la tabla 23.

Tabla 23.- Productos de bencilación de aldehídos promovida y/o catalizada por titanoceno(III).

Aldehído de partida	Producto de bencilación (rendimiento)
 1	 125 B (35 %)
 49	 126 B (72 %)

Tabla 23.- Continuación

Aldehído de partida	Producto de bencilación (rendimiento)
 <p style="text-align: center;">11</p>	 <p style="text-align: center;">127</p>
	A (58 %)

A: método estequiométrico. **B:** método subestequiométrico.

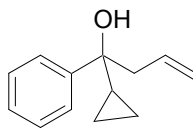
1.6.- Datos para los productos de alilación aislados.

Los productos de alilación **5**,³⁶⁴ **7**,³⁶⁵ **8**,³⁶⁴ **10**,³⁶⁶ **12**,³⁶⁷ **14/15**,²⁴⁸ **21**,³⁶⁸ **27**,³⁶⁹ **48**,³⁷⁰ **50**,³⁷¹ **63**,³⁷² **78**,²⁵⁵ **79/81**,²⁵⁶ **82/83/84**,²⁵⁷ **87**,²⁵⁹ **88/89**,²⁶⁰ **91**,²⁶² **102**,²⁶⁴ **103**,²⁶⁶ **111/112**,³⁷³ **114**,³⁷⁴ **115**,³⁷⁵ **116**,³⁷⁶ **117**,³⁷⁷ **118**,³⁷⁸ **125**,³⁷⁹ **126**,³⁸⁰ **127**,³⁸¹ han sido

- ³⁶⁴ Ishiyama, T.; Ahiko, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414.
³⁶⁵ Hamasaki, R.; Chouan, Y.; Horino, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9883.
³⁶⁶ Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881.
³⁶⁷ Masuyama, Y.; Hayashi, R.; Otake, K.; Kurusu, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 44.
²⁴⁸ Trost, B. M.; Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 532.
³⁶⁸ Oroshnik, W.; Karmas, G.; Mallory, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2325.
³⁶⁹ Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620.
³⁷⁰ Dionne, P.; Tehédam, B.; Poirier, D. *Steroids*, **1997**, *62*, 674.
³⁷¹ Aspinall, H. C.; Bissett, J. S.; Greeves, N.; Levin, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 319.
³⁷² Nagano, Y.; Orita, A.; Otera, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 643.
²⁵⁵ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1565.
²⁵⁶ Fujita, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 917.
²⁵⁷ Coxon, J. M.; Van Eric, S. J.; Steel, P. J. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1029.
²⁵⁹ Nokami, J.; Ohga, M.; Nakamoto, H.; Matsubara, T.; Hussain, J.; Kataoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9168.
²⁶⁰ Abbayes, H.; Clement, J. C.; Laurent, P.; Tanguy, G.; Thilmont, N. *Organometallics*, **1988**, *7*, 2293.
²⁶² Furlani, D.; Marton, D.; Taglianni, G.; Zordan, M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 345.
²⁶⁴ Tsuji, T.; Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2002**, *1*, 2.
²⁶⁶ Sumida, S.; Ohga, M.; Mitani, J.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1310.
³⁷³ Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7482.
³⁷⁴ Niimi, L.; Hiraoka, S.; Yokozama, T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 245.
³⁷⁵ Edwards, M. L.; Stewerick, D. M.; David, M.; Sunkara, P. S. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1948.

identificados por comparación de sus datos espectroscópicos con los detallados previamente en bibliografía.

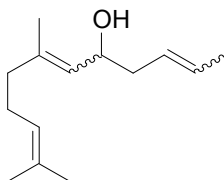
1.6.a.- Datos para el alcohol **17**.



17

Aceite amarillento, IR (película) ν_{\max} 3472 (OH), 3007 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.71 (ddt, $J = 13.7, 8.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.7, 8.0$ Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.32 (quintuplete, $J = 7.1$ Hz, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.37 (dt, $J = 10.9$ Hz, 7.3 Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 146.3 (s), 133.8 (d), 128.0 (d), 126.7 (d), 125.6 (d), 119.4 (t), 47.3 (t), 21.7 (d), 1.6 (t), 0.6 (t). HREIMS m/z 187.1122 (calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O} - \text{H}^+$ m/z 187.1123). EIMS m/z (int. relat.) 170 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] (35), 155 [$M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$] (55), 141 (68), 128 (96), 77 (100).

1.6.b.- Datos para el alcohol **96**. (producto de crotiación proveniente del isómero *Z* de citral (neral), isómero *E*)



96

³⁷⁶ Brown, H. C.; Khire, U. R.; Narla, G.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 544.

³⁷⁷ Rhode, O.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6479.

³⁷⁸ Schmidt, B.; Kocienski, R. G. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1617.

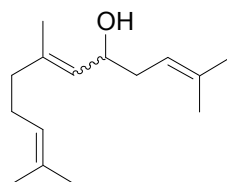
³⁷⁹ Reddy, C. K.; Periasamy, M. *Tetrahedron*, **1993**, *39*, 8877.

³⁸⁰ Asakawa, Y.; Hashimoto, T.; Tarikawa, K.; Tori, M.; Ogawa, S. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 235.

³⁸¹ Bennetau, B.; Bordeau, M.; Dunogues, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, *1*, 90.

Aceite amarillento. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.51 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.30 (dt, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.58 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 138.8 (s), 132.3 (s), 128.6 (d), 128.2 (d), 127.0 (d), 124.0 (d), 67.6 (d), 41.0 (t), 32.4 (t), 26.6 (t), 25.7 (q), 23.4 (q), 18.1 (q), 17.7 (q).

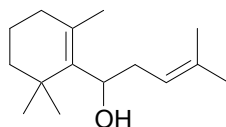
1.6.c.- Datos para el alcohol **104**. (mezcla de isómeros 6E/6Z)



104

Aceite amarillento, IR (película) ν_{max} 3405 (OH), 2973, 2930 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.16 (m, 3H), 4.35 (dt, $J = 14.0, 8.6$ Hz, 1H), 2.28-1.99 (m, 6H), 1.73 (s, 6H), 1.68 (s, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 138.8 (s), 138.5 (s), 136.8 (s), 134.8 (s), 132.3 (s), 131.7 (s), 128.6 (d), 127.6 (d), 124.1 (d), 120.0 (d), 68.6 (d), 68.1 (d), 39.6 (t), 36.6 (t), 32.5 (t), 26.6 (t), 26.5 (t), 25.9 (q), 25.7 (q), 23.4 (q), 18.1 (q), 17.8 (q), 16.7 (q). EIMS m/z (int.relat.) 204 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] (1), 185 (1), 84 (48), 69 (100).

1.6.d.- Datos para el alcohol **106**.

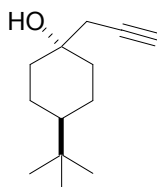


106

Aceite amarillento, IR (película) ν_{max} 3447 (OH), 2927 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.24 (t, $J = 6.8$, 1H), 4.23 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 14.7, 9.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.14 (da, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 139.6 (s), 134.5 (s), 131.4 (s), 121.9 (d), 71.1 (d), 40.0 (t), 35.8 (t), 34.7 (s), 34.1 (t), 28.7 (q), 28.1 (q), 26.0 (q), 21.2 (q),

19.4 (t), 18.1 (q). HREIMS m/z 205.1958 (calcd. para $C_{15}H_{26}O - OH$ m/z 205.1956). EIMS m/z (int. relat.) 204 [$M^+ - H_2O$] (23), 189 [$M^+ - H_2O - CH_3$] (33), 148 (100), 133 (80), 107 (78).

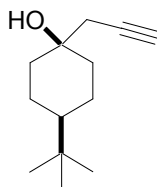
1.6.e.- Datos para el alcohol **120**.



120

Aceite amarillento. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 1.91 (da, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 3H), 0.83 (s, 9H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 80.7 (s), 71.7 (d), 71.1 (s), 47.4 (d), 37.7 (t), 32.3 (s), 28.0 (t), 27.66 (q), 24.4 (t).

1.6.f.- Datos para el alcohol **121**.



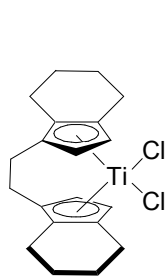
121

Aceite amarillento. 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 2.05 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 1.79 (da, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.41 (da, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.32 (da, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.85 (s, 9H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 80.8 (s), 71.4 (s), 69.8 (s), 47.8 (d), 37.0 (t), 34.3 (t), 32.5 (s), 27.7 (q), 22.5 (t).

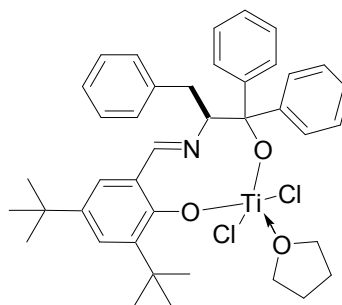
1.7.- Síntesis de complejos quirales de titanio.

La síntesis del complejo **132** y la aproximación a la síntesis de **136** se llevaron a cabo en los laboratorios del “Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn” bajo la dirección del Professor Andreas Gansäuer. El complejo **133** fue preparado por el Dr. Antonio Rosales Martínez en dichas instalaciones.

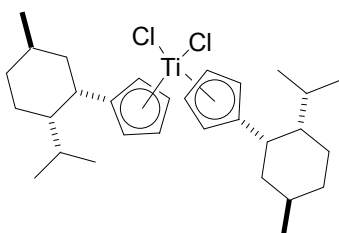
Todos los complejos (**132**,^{162,274} **133**²⁷³ y **136**²⁷⁶), fueron sintetizados siguiendo metodologías detalladas en bibliografía.



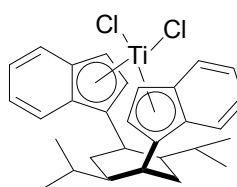
131



132



133



136

¹⁶² Bensari, A.; Renaud, J. L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3863.

²⁷⁴ Bensari, A. **2000**. Tesis Doctoral. Université Paris-Sud, France.

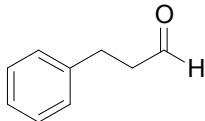
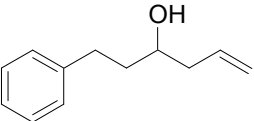
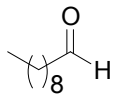
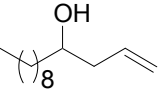
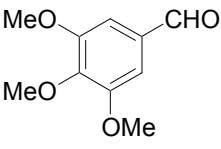
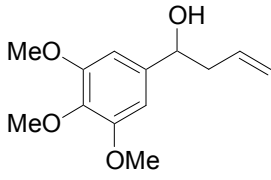
²⁷³ Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Shick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 531.

²⁷⁶ a) Halterman, R. L.; Zhu, C.; Chen, Z.; Dunlap, M. S.; Khan, M. A.; Nicholas, K. M. *Organometallics*, **2000**, 19, 3824. b) Chen, Z.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2276.

1.8.- Reacciones de alilación tipo Barbier promovidas y/o catalizadas por complejos quirales de titanio.

Se han realizado ensayos de alilación con diferentes sustratos siguiendo los **métodos A** (condiciones estequiométricas) y/o **B** (condiciones catalíticas) detallados en los apartados **1.1.a** y **1.1.b** respectivamente, sustituyendo Cp_2TiCl_2 por los complejos quirales sintetizados **132**, **133**, **136** o el complejo de “Brintzinger” comercial (**131**) según cada caso. Los excesos enantioméricos se han calculado mediante técnicas de ^1H RMN utilizando reactivos de desplazamiento químico o bien mediante HPLC equipado con columna quiral, según se describe en el apartado **Técnicas Generales** de la presente Parte Experimental. Tanto los rendimientos como los excesos enantioméricos obtenidos se resumen en la Tabla 24.

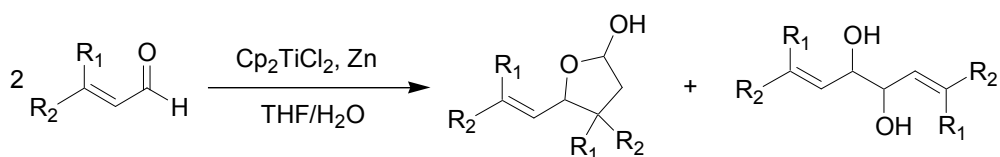
Tabla 24.- Alilación de aldehídos promovida y/o catalizada por complejos quirales de titanio.

aldehído de partida	complejo (método)	producto de alilación	rendimiento (e.e)
	132 (A)		87 % (22 %)
	132 (B)		31 % (13 %)
	133 (B)		50 % (20 %)
	131 (B)		50 % (33 %)

2.- ADICIONES TIPO MICHAEL DE ALDEHÍDOS A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS.

2.1.- Reacciones de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados promovidas por titanoceno(III).

2.1.a.- Procedimiento general.

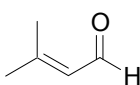
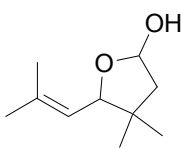
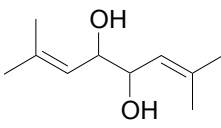
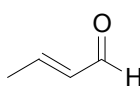
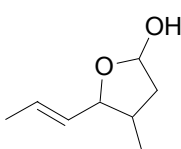
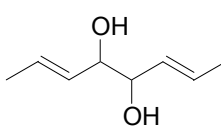
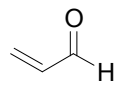
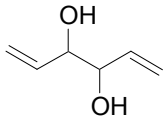


Una disolución de Cp_2TiCl_2 (600 mg, 2.381 mmol) y Zn (619 mg, 9.524 mmol) en THF (50 ml) se agita en atmósfera inerte y a t° ambiente hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. Una disolución del aldehído correspondiente (1.199 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (2.14 ml, 119.047 mmol) desoxigenada, se añade y la mezcla resultante se agita durante 12 horas. A los 5 minutos se observa cambio de color de la suspensión a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con H_2O y se extrae con AcOEt . Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash utilizando como eluyente hexano: AcOEt (8:2). Eluyen consecutivamente el lactol producto de autoacoplamiento tipo Michael y el pinacol producto de acoplamiento cabeza-cabeza.

2.1.b.- Tabla de resultados.

El procedimiento anteriormente descrito se aplica a senecialdehído ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$) (**150**), crotonaldehído ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$) (**142**) y acroleína ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$) (**151**) obteniendo los resultados indicados en la Tabla 25:

Tabla 25.- Productos de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados promovido por titanoceno(III).

Aldehídos de partida	Productos de autoacoplamiento (rendimiento)	
 150	 152 (75 %)	 153 (7 %)
 142	 154 (21 %)	 143/144 (59 %)
 151	 156 (16 %)	

Los datos espectroscópicos de los dioles **153**,²⁸³ **143/144**,²⁸² y **156**²⁸⁴ concuerdan con los descritos en bibliografía.

2.1.c.- Datos para el lactol **152** (mezcla de diastereoisómeros (76:23)).

Sirupo blanquecino IR (película) ν_{\max} 3406 (OH), 2962 cm^{-1} . Isómero mayoritario: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.51 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 137.8 (s), 120.5 (d), 97.1 (d), 82.0 (d), 49.4 (t), 43.1 (s), 26.3 (q), 24.7 (q), 22.7 (q), 18.6 (q). Isómero minoritario: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.45 (dd, $J = 6.1$,

²⁸³ Mandell, L.; Miller, D.; Day, R. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1683.

²⁸² Johnston, J. C.; Faulkner, J. D.; Mandell, L.; Day, R. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2611.

²⁸⁴ Gianni, M.; Saavedra, J.; Myhalyk, R.; Wursthorn, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 210.

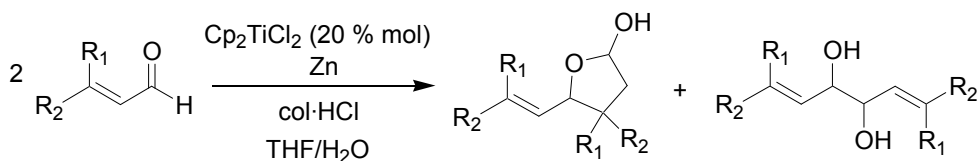
2.2 Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.26 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 1.73 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 136.5 (s), 122.3 (d), 97.8 (d), 85.0 (d), 48.3 (t), 41.5 (s), 26.7 (q), 23.2 (q), 18.1 (q), 14.1 (q). HREIMS m/z 170.1310 (calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 170.1307)

2.1.d.- Datos para el lactol **154** (mezcla de 3 diastereoisómeros) (46:40:14).

Aceite pardo, IR (película) ν_{max} 3406 (OH), 2960 cm^{-1} . isómero mayoritario (46 %): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.78-5.34 (m, 3H), 3.79 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H). Isómero (40 %): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.78-5.34 (m, 3H), 4.02 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H). Isómero minoritario (14 %): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.78-5.34 (m, 3H), 4.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, 7.1 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (mezcla) 132.0 (d), 130.0 (d), 129.7 (d), 129.5 (d), 129.1 (d), 128.9 (d), 97.9 (d), 97.8 (d), 97.7 (d), 88.5 (d), 85.6 (d), 82.3 (d), 42.4 (t), 41.6 (t), 41.3 (t), 39.7 (d), 37.1 (d), 35.1 (d), 17.9 (q), 17.8 (q), 15.9 (q), 15.6 (q), 15.3 (q), 15.1 (q).

2.2.- Reacciones de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados catalizadas por titanoceno(III).

2.2.a.- Procedimiento general.



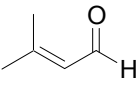
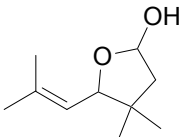
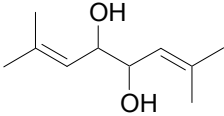
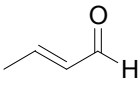
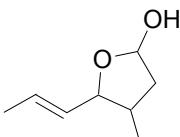
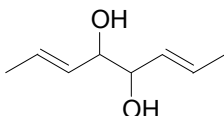
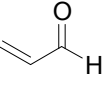
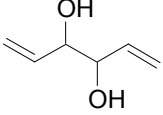
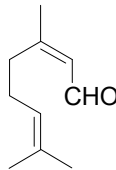
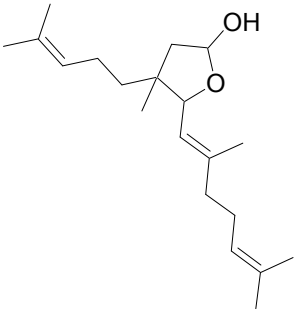
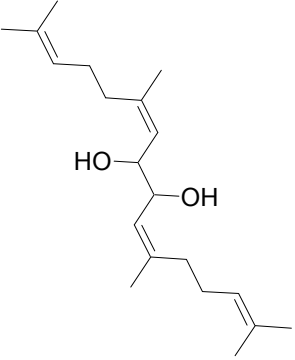
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (60 mg, 0.238 mmol), Zn (619 mg, 9.524 mmol) y clorhidrato de colidina ($\text{col}\cdot\text{HCl}$) (562 mg, 3.629 mmol) en THF (50 ml) se agita en atmósfera inerte y a t° ambiente hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. Una disolución del aldehído correspondiente (1.199 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (0.22 ml, 11.905 mmol), desoxigenada se añade y la mezcla resultante se agita durante 12 horas. A los 5 minutos se observa cambio de color de la suspensión a azul intenso. El

procesado y cromatografía del crudo de reacción es idéntico al detallado en el apartado En este caso, las fracciones que eluyen contaminadas con colidina se disuelven en AcOEt y se lavan con una disolución saturada de KHSO_4 . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío, quedando la fracción libre de colidina.

2.2.b.- Tabla de resultados.

El procedimiento anteriormente descrito se aplica a senecialdehído ($R_1 = R_2 = \text{Me}$) (**150**), crotonaldehído ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$) (**142**), acroleína ($R_1 = R_2 = \text{H}$) (**151**) y neral (**146**), obteniendo los resultados resumidos en la Tabla 26:

Tabla 26.- Productos de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados catalizado por titanoceno(III)

Aldehído de partida	Productos de autoacoplamiento (rendimiento)	
 150	 152 (48 %)	 153 (11 %)
 142	 154 (14 %)	 143/144 (59 %)
 151		 156 (5 %)
 146	 148 (70 %)	 149 (16 %)

El diol **149**, producto de pinacolización de neral (**146**), presenta los mismos datos espectroscópicos que los referidos en bibliografía.³⁸²

³⁸² Wiemann, J.; Monot, M. R.; Dana, J.; Chuche, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 9, 3293.

2.2.e.- Datos para la lactona **324**.

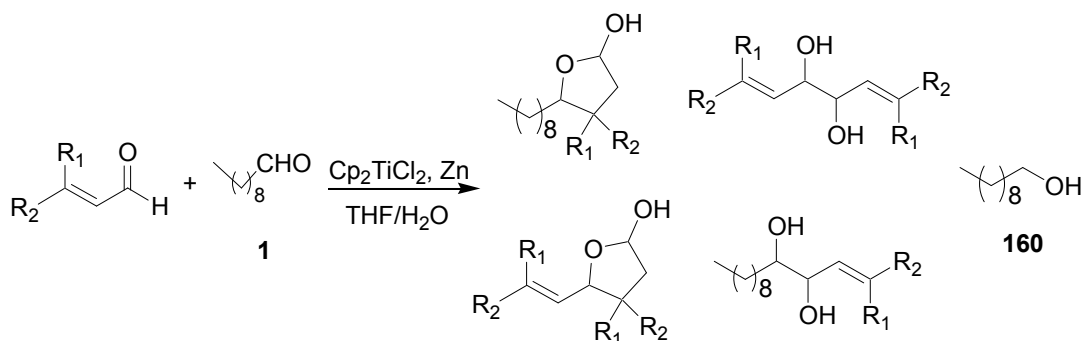
Aceite incoloro, IR (película) ν_{\max} 2969, 2931, 1775 (CO, γ -lactona) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.12 (s, 3H). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados): H-4 (H-1', H₃-3), H₃-3 (H-2a, H-4). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 176.4 (s), 144.1 (s), 132.3 (s), 132.0 (s), 123.8 (d), 123.5 (d), 118.8 (d), 85.8 (d), 43.0 (s), 41.6 (t), 35.2 (t), 32.4 (t), 26.7 (t), 25.7 (q), 23.8 (q), 23.2 (t), 17.8 (q), 17.7 (q). HRFABMS m/z 327.2298 (calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 327.2300).

2.2.f.- Datos para la lactona **325**.

Aceite incoloro, IR (película) ν_{\max} 2972, 2934, 1776 (CO, γ -lactona) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.18 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 0.97 (s, 3H). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados): H-4 (H-1'), H₃-3 (H-2a, H-1'), H-1' (H-4, H₃-2'). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 176.5 (s), 144.5 (s), 132.3 (s), 132.1 (s), 123.6 (d), 123.3 (d), 118.6 (d), 84.3 (d), 43.6 (s), 42.8 (t), 38.6 (t), 35.0 (t), 32.3 (t), 25.6 (q), 23.7 (q), 23.4 (t), 19.4 (q), 17.6 (q). HRFABMS m/z 327.2305 (calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 327.2300).

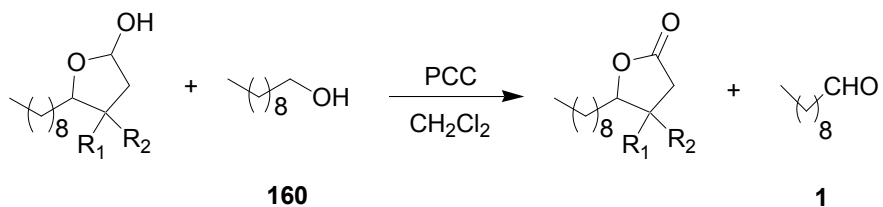
2.3.- Reacciones de adición de decanal (1) a aldehídos α,β -insaturados (senecialdehído (150), crotonaldehído (142) y acroleína (151)) promovidas por titanoceno(III).

2.3.a.- Procedimiento general.



Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (600 mg, 2.381 mmol) y Zn (619 mg, 9.524 mmol) en THF (50 ml) se agita en atmósfera inerte hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. Una disolución del aldehído correspondiente (1.199 mmol) junto con decanal X (943 mg, 6.048 mmol) en THF (2 ml) y H₂O (2.14 ml, 119.047 mmol), desoxigenada se añade y la mezcla resultante se agita durante 12 horas a t^a ambiente. Se observa cambio de color a azul intenso. Finalizada la reacción, se diluye con H₂O y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash utilizando como eluyente mezclas de hexano y AcOEt. Con hexano:AcOEt (9:1) eluye una mezcla del producto de acoplamiento tipo Michael cruzado y decanol (160). Dicho lactol se caracteriza como la correspondiente lactona producto de oxidación. Con hexano:AcOEt (85:15), eluye el lactol producto de autoacoplamiento de aldehído α,β -insaturado. Con hexano:AcOEt (8:2) eluyen consecutivamente el pinacol cruzado y el pinacol producto de autoacoplamiento.

2.3.b.- Oxidación del lactol producto de acoplamiento tipo Michael cruzado.

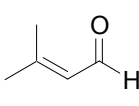
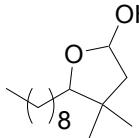
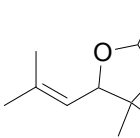
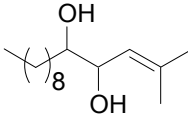
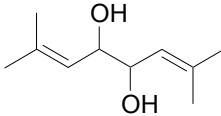
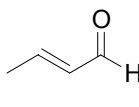
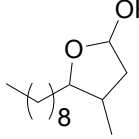
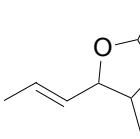
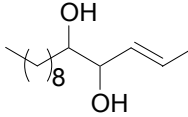
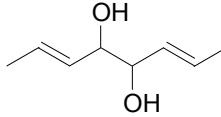
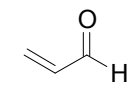
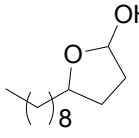
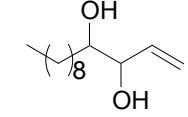
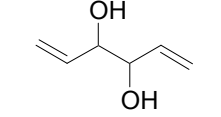


La mezcla de alcoholes se disuelve en CH₂Cl₂ (20 ml), se le añade PCC (2 equ) y la reacción se agita durante 2 horas a t^a ambiente. Finalizada la reacción, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro el disolvente se evapora a vacío y el residuo resultante primero se filtra sobre celita y después se somete a cromatografía flash en columna. Con hexano:AcOEt (95:5) eluyen consecutivamente decanal (**1**) y la correspondiente lactona.

2.3.c.- Tabla de resultados.

Los procedimientos descritos en los apartados **2.3.a** y **2.3.b** se aplican combinadamente a senecialdehído (R₁ = R₂ = Me) (**150**), crotonaldehído (R₁ = H, R₂ = Me) (**142**) y acroleína (R₁ = R₂ = H) (**151**) obteniendo los resultados resumidos en la Tabla 27:

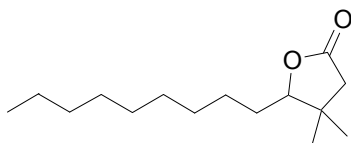
Tabla 27. Productos de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados y acoplamiento con decanal (**1**) promovidos por titanoceno(III).

Aldehído α,β -insaturado	Productos de acoplamiento cruzado y autoacoplamiento (rendimiento)				
 150	 158 (45 %) ^a	 152 (40 %)	 159 (5 %)	 153 (1 %)	160 (12 %) ^b
 142	 161 (26 %) ^a	 154 (40 %)	 162 (9 %)	 143/144 (10 %)	160 (13 %) ^b
 151	 163 (15 %) ^a		 164 (25 %)	 156 (33 %)	160 (32 %) ^b

^aRendimiento calculado sobre lactona aislada tras oxidación. ^bRendimiento calculado sobre decanal aislado tras oxidación.

Los datos espectroscópicos del diol **164** coinciden con los referidos previamente en bibliografía.²⁸⁵

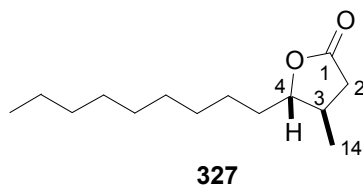
2.3.d.- Datos para la lactona **326**.

**326**

²⁸⁵ Lombardo, M.; Girotti, R.; Morganti, S.; Trombini, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2981.

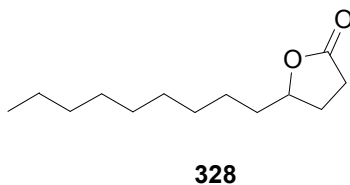
Sirupo blanquecino, IR (película) ν_{\max} 2925, 2854, 1781 (CO, γ -lactona) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.99 (dd, $J = 8.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.46 (m, 4H), 1.21 (sa, 14 H), 1.09 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 176.3 (s), 89.1 (d), 44.8 (t), 39.1 (s), 31.8 (t), 29.41 (t), 29.38 (t), 29.2 (t), 29.1 (t), 26.7 (t), 25.2 (q), 22.6 (t), 21.3 (q), 14.1 (q). HRFABMS m/z 263.1987 (calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 263.1987)

2.3.e.- Datos para la lactona **327**.



Aceite incoloro, IR (película) ν_{\max} 2926, 2854, 1780 (CO, γ -lactona) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.95 (dt, $J = 7.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.21 (sa, 14 H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). Se realizan experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados) H-4 (H-2, H-5, H-14), H-14 (H-2, H-4, H-5). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 176.5 (s), 87.5 (d), 37.2 (t), 36.1 (d), 34.0 (t), 31.9 (t), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.3 (t), 29.1 (t), 25.8 (t), 22.7 (t), 17.5 (q), 14.1 (q). HRFABMS m/z 249.1842 (calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 249.1841).

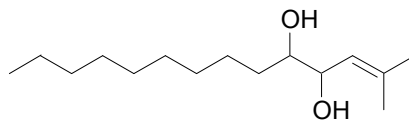
2.3.f.- Datos para la lactona **328**.



Aceite incoloro, IR (película) ν_{\max} 2926, 2855, 1777 (CO, γ -lactona) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.49 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 9.4, 7.0$ Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.27 (sa, 14 H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 177.5 (s), 81.2 (d),

35.6 (t), 34.1 (t), 31.9 (t), 29.5 (t), 29.3 (t), 28.9 (t), 28.0 (t), 25.3 (t), 24.8 (t), 22.7 (t), 14.1 (q). HRFABMS m/z 235.1675 (calcd. para $C_{13}H_{24}O_2Na$ m/z 235.1674).

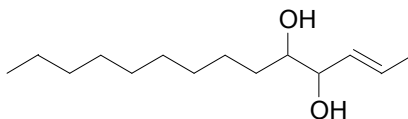
2.3.g.- Datos para el diol **159**, (mezcla de diastereoisómeros *syn:anti* (22:78)³⁸³)



159

Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 3404 (OH), 2925, 2855, cm^{-1} . Isómero *syn*: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.26 (sa, 14H), 0.88 (t, $J = 8.6$ Hz, 3H). Isómero *anti* (señales significativas): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) (mezcla) δ 138.1 (s), 124.2 (d), 122.8 (d), 75.5 (d), 74.6 (d), 72.3 (d), 71.7 (d), 31.9 (t), 29.7 (t), 29.2 (t), 29.6 (t), 29.5 (t), 29.2 (t), 25.9 (q), 24.8 (t), 22.8 (t), 18.6 (q), 14.1 (q). HRFABMS m/z 265.2147 (calcd. para $C_{15}H_{30}O_2Na$ m/z 265.2143).

2.3.h.- Datos para el diol **162** (mezcla de diastereoisómeros *syn:anti* (40:60).³⁸³)



162

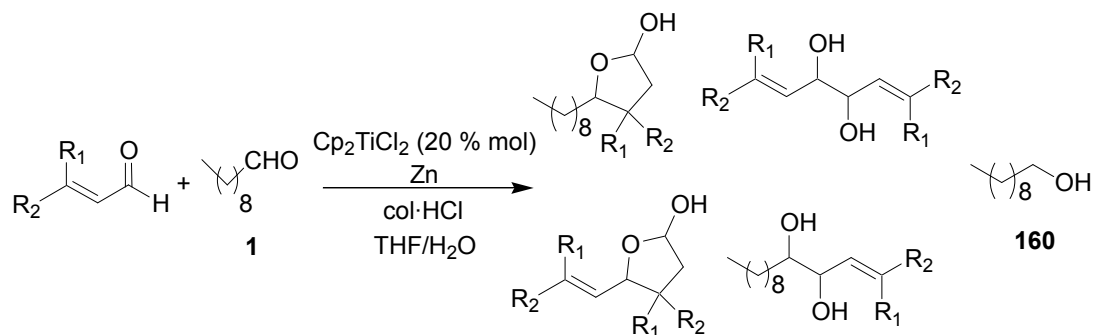
Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 3397 (OH), 2924, 2855 cm^{-1} . Isómero *syn*: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.62 (m, 1H), 5.46 (dd, $J = 16.4, 8.2$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). Isómero *anti*: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.62 (m, 1H), 5.55 (dd, $J = 15.4, 7.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 7.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) (mezcla) δ 130.5 (d), 129.4 (d), 129.0 (d), 128.4 (d), 76.4 (d), 76.0 (d), 74.8 (d), 74.5 (d), 32.8 (t), 31.8

³⁸³ La asignación *syn:anti* se hace por comparación de los desplazamientos químicos relativos con los detallados en la referencia 285.

(t), 29.5 (t), 29.3 (t), 29.2 (t), 29.1 (t), 25.8 (t), 22.6 (t), 17.9 (q), 14.1 (q). HRFABMS m/z 251.1989 (calcd. para $C_{14}H_{28}O_2Na$ m/z 251.1987).

2.4.- Reacciones de adición de decanal (1) a aldehídos α,β -insaturados (senecialdehído (150), crotonaldehído (142) y acroleína (151)) catalizadas por titanoceno(III).

2.4.a.- Procedimiento general.

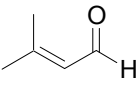
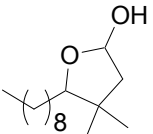
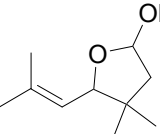
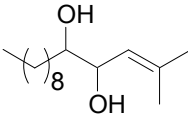
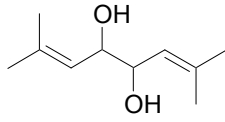
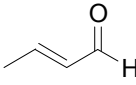
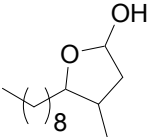
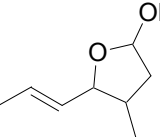
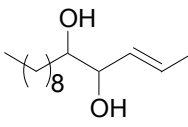
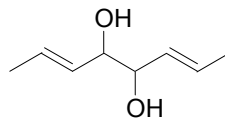
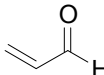
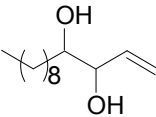
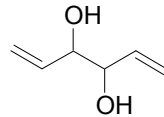


Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (60 mg, 0.238 mmol), Zn (619 mg, 9.524 mmol) y clorhidrato de colidina ($col \cdot HCl$) (562 mg, 3.629 mmol) en THF (50 ml) se agita en atmósfera inerte a t^a ambiente hasta que el color pasa de rojo a verde oscuro. Una disolución del aldehído correspondiente (1.199 mmol) junto con decanal **1** (943 mg, 6.048 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (0.21 ml, 11.905 mmol) desoxigenada se añade y la mezcla resultante se agita durante 12 horas. El color de la suspensión torna a azul intenso en 5 minutos. Finalizada la reacción, se procesa, se cromatografía y se caracterizan los productos siguiendo un procedimiento idéntico al detallado en los apartados **2.3.a** y **2.3.b**. En este caso las fracciones que eluyen contaminadas con colidina se disuelven en AcOEt y se lavan con una disolución saturada de $KHSO_4$. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío, resultando cada fracción libre de colidina.

2.4.b.- Tabla de resultados.

El procedimiento descrito en el apartado 2.4.a se aplica a senecialdehído ($R_1 = R_2 = \text{Me}$) (**150**), crotonaldehído ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$) (**142**) y acroleína ($R_1 = R_2 = \text{H}$) (**151**) obteniendo los resultados que se resumen en la Tabla 28:

Tabla 28. Productos de autoacoplamiento de aldehídos α,β -insaturados y acoplamiento con decanal (**1**) catalizado por titanoceno(III).

Aldehído α,β -insaturado	Productos de acoplamiento cruzado y autoacoplamiento (rendimiento)				
 150	 158 (30 %) ^a	 152 (25 %)	 159 (12 %)	 153 (15 %)	160 (12 %) ^b
 142	 161 (7 %) ^a	 154 (1 %)	 162 (60 %)	 143/144 (10 %)	160 (23 %) ^b
 151			 164 (20 %)	 156 (14 %)	160 (18 %) ^b

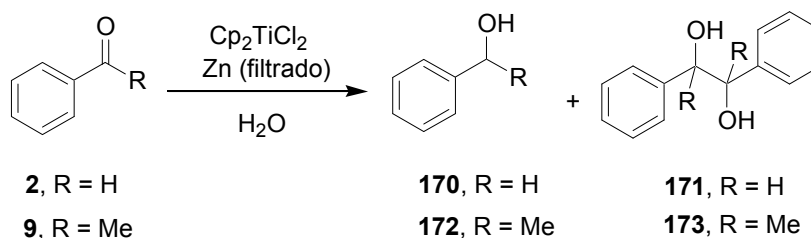
^aRendimiento calculado sobre lactona aislada tras oxidación. ^bRendimiento calculado sobre decanal aislado tras oxidación.

El procedimiento llevado a cabo es el referido en los apartados 3.1 y 3.2, con la diferencia de la ausencia de Cp_2TiCl_2 . En este caso no se esperó a que la suspensión tomara color. Se obtuvieron los rendimientos recogidos en la Tabla 31.

Tabla 31.- Rendimientos de las reacciones en ausencia de titanoceno(III).

Sustrato de partida	Producto de reducción	Producto de pinacolización (<i>syn:anti</i>)
2	170 44 %	171 52 % (1:1)
9	172 0 %	173 19 % (85:15)

3.4.- Ensayo de condensación pinacolínica de benzaldehído (2) y acetofenona (9) promovida por titanoceno(III) en ausencia de Zn.

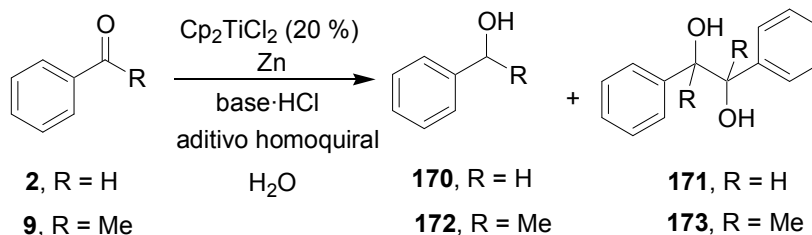


El procedimiento a seguir es el detallado en el apartado 3.1. En este caso una vez que la suspensión de titanoceno(III) y Zn tiene un color azul intenso, se deja decantar y el líquido sobrenadante se hace pasar por un filtro tipo “schlenck” a un matraz donde se encuentra el sustrato de partida correspondiente, trabajando siempre en atmósfera de argón. Se observa que cuando la disolución de titanoceno(III) atraviesa el filtro cambia a un color verde pálido. Se obtienen los rendimientos recogidos en la Tabla 32.

Tabla 32.- Rendimientos de las reacciones en ausencia de Zn.

Carbonilo de partida	Producto de reducción	Producto de pinacolización (<i>syn:anti</i>)
2	170 0 %	171 32 % (1:1)
9	172 0 %	173 0 %

3.5.- Efectos de diferentes regeneradores y aditivos homoquirales sobre la reacción.



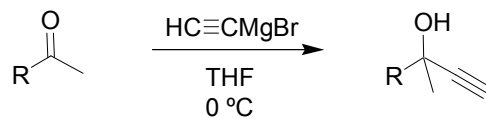
Las condiciones experimentales seguidas son las que se han descrito en los apartados 3.1 y 3.2. En este caso se utiliza clorhidrato de colidina, clorhidrato de (+)-lisina o 2-clorhidrato de (+)-lisina como regenerador de titanoceno dependiendo de cada ensayo. Además, a la mezcla inicial de Cp_2TiCl_2 , Zn, y regenerador se añade ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico ó D-glucosa (1.2 equ) como auxiliar quiral dependiendo de cada experiencia. Los regeneradores y aditivos utilizados, así como los rendimientos de cada uno de los ensayos vienen recogidos en la Tabla 33.

Tabla 33. Rendimientos de reacción con distintos regeneradores y auxiliares quirales.

P. de partida	regenerador	aditivo	P. de reducción	Pinacol (<i>syn:anti</i>)
2	colidina-HCl	A. (+)-tartárico	170 20 %	171 60 % (6:4)
2	colidina-HCl	A. (-)-tartárico	170 10 %	171 50 % (6:4)
2	colidina-HCl	D-glucosa	170 10 %	171 70 % (6:4)
2	(+)-lisina-HCl	---	170 6 %	171 70 % (6:4)
2	(+)-lisina-2HCl	---	170 5 %	171 65 % (7:3)
2	(+)-lisina-2HCl	A. (+)-tartárico	170 25 %	171 50 % (6:4)
2	(+)-lisina-2HCl	D-glucosa	170 10 %	171 55 % (6:4)
9	colidina-HCl	A. (+)-tartárico	172 8 %	173 32 % (6:4)
9	colidina-HCl	A. (-)-tartárico	172 5 %	173 30 % (6:4)
9	(+)-lisina-2HCl	---	172 8 %	173 38 % (7:3)

4.- CICLACIONES RADICALARIAS 6-EXO Y 7-ENDO CATALIZADAS POR TITANOCENO(III).

4.1.- Preparación de los alqueninos **210** y **211**.



A una disolución de la cetona de partida (1.000 mmol) en THF (25 ml), se añade bromuro de etinilmagnesio (4 ml, 0.5 M en THF, 2.000 mmol) a 0 °C y la mezcla se agita durante 30 min. Finalizada la reacción se diluye con una mezcla de hielo/agua y se extrae con *t*-BuOMe. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El residuo resultante se cromatografía en columna eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). Los rendimientos obtenidos se muestran en la Tabla 34.

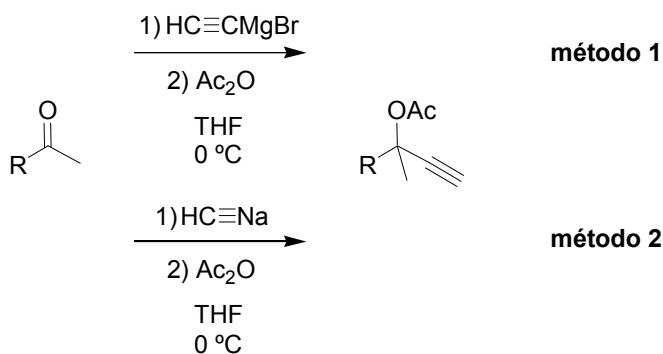
Tabla 34.- Productos de adición de acetileno.

Cetona de partida	Producto de adición. (rendimiento)
<p>207</p>	<p>210</p> <p>(77 %)</p>
<p>208</p>	<p>211</p> <p>(80 %)</p>

Los datos espectroscópicos de **210**³⁰² y **211**³⁰⁴ concuerdan con los descritos previamente en bibliografía.

³⁰² Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *129*, 5025.

³⁰⁴ Cane, D. E.; Iyengar, R.; Shiao, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 914.

4.2.- Preparación de los alqueninos **212**, **213** y **214**.

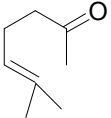
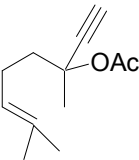
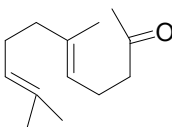
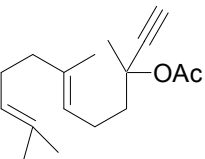
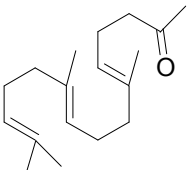
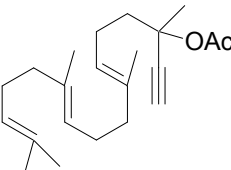
A una disolución de la cetona de partida (1.000 mmol) en THF (25 ml), se añade bromuro de etinilmagnesio (4 ml, 0.5 M en THF, 2.000 mmol, **método 1**) ó acetiluro sódico (0.89ml, 18 % en peso, 4.000 mmol, **método 2**) a 0 °C y la mezcla se agita durante 30 min. Entonces se añade anhídrido acético (0.75 ml, 8.000 mmol) y se agita durante otros 30 min. Finalizada la reacción se diluye con una mezcla de hielo/agua y se extrae con *t*-BuOMe. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El residuo resultante se cromatografía en columna eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). Los rendimientos obtenidos se resumen en la tabla 35.

Los datos espectroscópicos de **212**³⁰⁶ y **213**³⁰⁸ coinciden con los descritos en bibliografía.

³⁰⁶ Saucy, G.; Marbert, R.; Lindlar, H.; Isler, O. *Helv. Chim. Acta*, **1959**, *42*, 1945.

³⁰⁸ a) Fürstner, A.; Hammen, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2546. b) Cool, L. G. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 969. c) Warmers, U.; König, W. A. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1645.

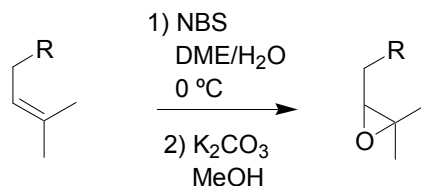
Tabla 35.- Productos de adición de acetileno a las cetonas **207-209**.

Cetona de partida	Producto de adición. Método (rendimiento)
 <p>207</p>	 <p>212</p> <p>1 (85 %) 2 (67 %)</p>
 <p>208</p>	 <p>213</p> <p>1 (53 %)</p>
 <p>209</p>	 <p>214</p> <p>1 (80 %) 2 (75 %)</p>

4.2.a.- Datos para el acetato **214**.

Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 3278 (CC-H), 2976, 2116 (poco intensa) (C≡C, triple enlace), 1739 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (mezcla de 4 estereoisómeros)³⁰⁹ δ 5.30-5.10 (m, 3H), 2.57 (s, 1H, un estereoisómero), 2.55 (s, 1H, un estereoisómero), 2.20-1.90 (m, 12H), 2.00 (s, 3H, un estereoisómero), 1.99 (s, 3H, un estereoisómero), 1.98 (s, 3H, un estereoisómero), 1.70 (s, 9H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

³⁰⁹ Se parte de una mezcla de 4 estereoisómeros de farnesilacetona comercial que contiene un 31 % de isómeros *trans* (comprobado por CG-MS utilizando una muestra auténtica como patrón). Se utiliza esta mezcla porque los productos de ciclación son más fáciles de purificar que los estereoisómeros del producto de partida. Los rendimientos dados se refieren a los isómeros *trans* de la mezcla puesto que los isómeros *cis* no dan lugar a la ciclación en nuestras condiciones experimentales.

4.3.- Epoxidación de los poliprenos **196** y **197**, y los alqueninos **210-214** preparados.

El sustrato de partida (6.000 mmol) se disuelve en una mezcla de DME:H₂O (200 ml, 3:1). Se le añade NBS a 0°C y la mezcla resultante se agita durante 30 min. Transcurrido ese tiempo la reacción se diluye con *t*-BuOMe y se lava con H₂O y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a vacío generando un residuo que se trata inmediatamente con una disolución 0.5 M de K₂CO₃ en MeOH durante 10 min. La solución metanólica se diluye entonces con *t*-BuOMe y se lava con H₂O. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El residuo obtenido se somete a cromatografía en columna eluyendo con hexano:AcOEt (8:2). Los rendimientos obtenidos se muestran en la tabla 36.

Los datos espectroscópicos de los epóxidos **194**,²⁹⁸ **195**,²⁹⁹ **202**,³⁰³ **203**³⁰⁵ y **204**³⁰⁷ concuerdan con los descritos en bibliografía.

²⁹⁸ Rodríguez, J.; Dulcere, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 469.

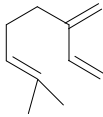
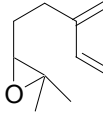
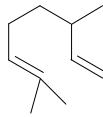
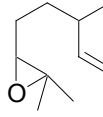
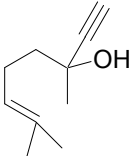
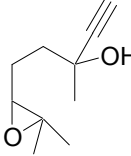
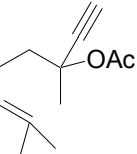
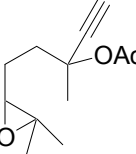
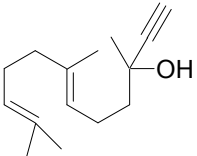
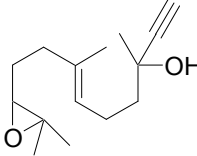
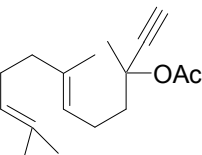
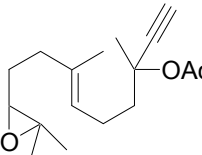
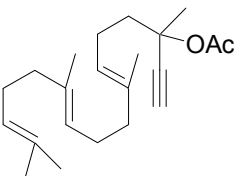
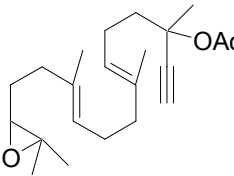
²⁹⁹ Cernigliaro, G. J.; Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3622.

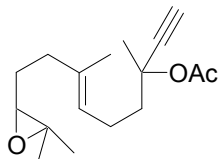
³⁰³ Torii, S.; Uneyama, K.; Ono, M.; Tazawa, H.; Matsunami, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4661.

³⁰⁵ Winter, R. E. K.; Shiang, W. R.; Kolodziej, S. A.; Rath, N. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2941.

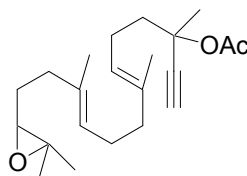
³⁰⁷ Uneyama, K.; Date, T.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3160.

Tabla 36.- Productos de epoxidación de los sustratos **196**, **197** y **210-214**.

Sustrato de partida	Epóxido (rendimiento)
 <p>196</p>	 <p>194 (81 %)</p>
 <p>197</p>	 <p>195 (75 %)</p>
 <p>210</p>	 <p>202 (56 %)</p>
 <p>212</p>	 <p>204 (87 %)</p>
 <p>211</p>	 <p>203 (39 %)</p>
 <p>213</p>	 <p>205 (51 %)</p>
 <p>214</p>	 <p>206 (35%)</p>

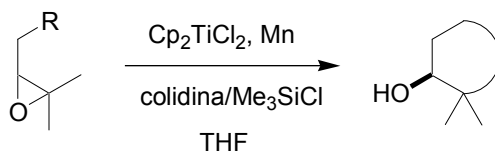
4.3.a.- Datos para el epóxido **205**.**205**

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.25-1.70 (m, 8H), 1.99 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.7 (s), 135.1 (s), 123.6 (d), 83.7 (s), 74.7 (s), 73.3 (d), 64.1 (d), 58.3 (s), 41.2 (t), 36.3 (t), 27.4 (t), 26.4 (q), 24.9 (q), 22.8 (t), 21.9 (q), 18.7 (q), 15.9 (q).

4.3.b.- Datos para el epóxido **206**.**206**

Aceite incoloro. IR (película) ν_{max} 3281 (C \equiv C-H), 2975, 2116 (C \equiv C, triple enlace), 1741 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.20-5.00 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.20-1.70 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.8 (s), 135.7 (s), 135.6 (s), 134.2 (s), 134.0 (s), 125.5 (d), 124.6 (d), 124.0 (d), 123.9 (d), 123.1 (d), 123.0 (d), 83.6 (s), 74.6 (s), 73.3 (d), 64.0 (d), 58.1 (s), 41.5 (t), 41.2 (t), 39.7 (t), 39.4 (t), 36.2 (t), 31.7 (t), 28.4 (t), 27.3 (t), 26.3 (q), 24.8 (q), 23.2 (q), 22.7 (t), 21.7 (q), 18.6 (q), 15.8 (q). (algunas señales no se observan).

4.4.- Procedimiento general para la ciclación radicalaria de los epoxialquenos **194** y **195**, los epoxialquinos **202** y **204** y los epoxialquenos **203**, **205** y **206**.



Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (124 mg, 0.5 mmol) y Mn (1094 mg, 20 mmol) en THF (20 ml) se agita bajo atmósfera inerte hasta que toma color verde lima. Entonces se añade una disolución del epóxido de partida (2.5 mmol), colidina (20 mmol) y Me₃SiCl (10 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agita durante el tiempo indicado en cada caso. Una vez finalizada la reacción, se trata con HCl 2N y se extrae con *t*-BuOMe. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se disuelve en THF (20 ml), se le añade fluoruro de tetrabutil-amonio (*n*Bu₄NF) (10 mmol) y se agita durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo la reacción se diluye con *t*-BuOMe, se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El crudo obtenido en cada caso se cromatografía en columna utilizando como eluyente mezclas de hexano y *t*-BuOMe.

4.5.- Tabla de resultados.

El procedimiento general arriba descrito se aplica a los epóxidos **194**, **195**, **202**, **203**, **204**, **205** y **206**.

Tabla 37.- Productos de ciclación radicalaria de los sustratos **194-195** y **202-206**.

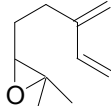
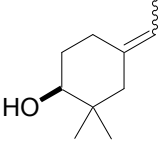
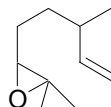
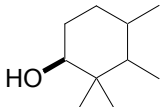
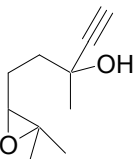
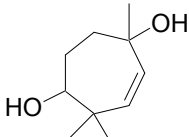
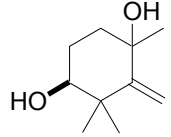
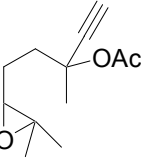
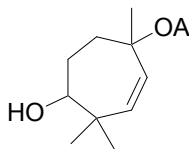
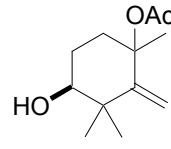
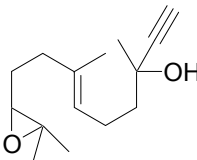
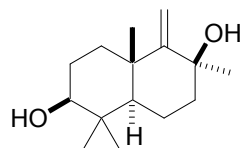
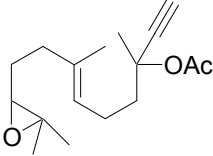
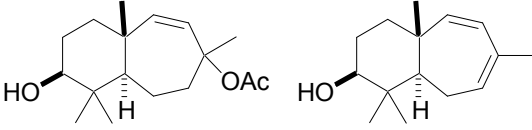
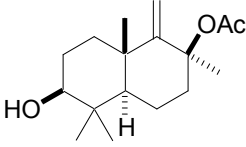
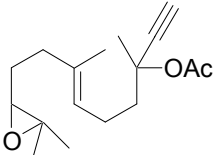
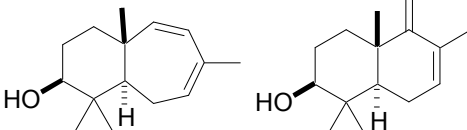
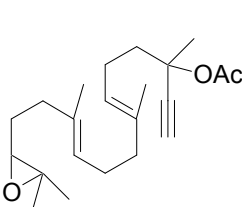
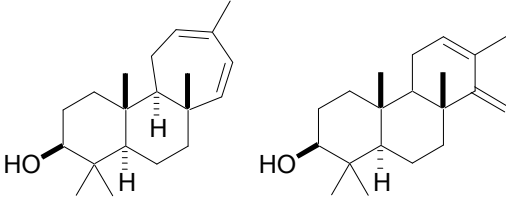
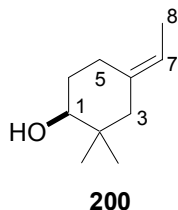
Epoxipolipreno de partida	Productos de ciclación. (Rendimiento)	Tiempo de reacción
 194	 200 (54 %)	16 h
 195	 201 (87 %)	16 h
 202	 224 (16 %)  225 (50 %)	16 h
 204	 215 (38 %)  216 (34 %)	4 h
 203	 226 (20 %)	16 h

Tabla 37.- Continuación

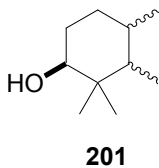
Epoxipolipreno de partida	Productos de ciclación. (Rendimiento)	Tiempo de reacción
 <p>205</p>	 <p>217 (17 %) 218 (19 %)</p>	4 h
	 <p>219 (21 %)</p>	
 <p>205</p>	 <p>218 (31 %) 220 (16 %)</p>	16 h
 <p>206</p>	 <p>222 (11 %) 223 (6 %)</p>	16 h

4.5.a.- Datos para el alcohol monocíclico **200** (mezcla de estereoisómeros *E:Z* (8:1)).



Aceite incoloro. Isómero *E*: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.10 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 9.5, 3.9$ Hz, 1H), 2.45 (dt, $J = 13.6, 4.9$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados), H-8 (H-5), H-7 (H-3). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 135.8 (s), 117.7 (d), 76.9 (d), 47.8 (t), 36.8 (s), 30.5 (t), 27.5 (q), 24.8 (t), 19.8 (q), 12.8 (q). Isómero *Z*: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (señales significativas) δ 5.30 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

4.5.b.- Datos para el alcohol monocíclico **201** (mezcla de 3 estereoisómeros (25:9:66)).³⁸⁵

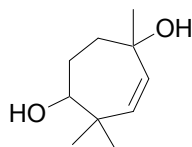


Aceite incoloro. IR (película) ν_{max} 3362 (OH), 2926 cm^{-1} . Isómero mayoritario (66 %): 3.22 (dd, $J = 11.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.90-1.10 (m, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.85-0.80 (m, 6H), 0.70 (s, 3H). Isómero (25 %): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (señales significativas) δ 3.54 (dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). Isómero minoritario (9 %): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (señales significativas) δ 3.41 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) (mezcla) δ 78.3 (d), 73.2 (d), 46.8 (d), 45.5 (d), 41.0 (d), 40.1 (s), 39.1 (s), 38.7 (s), 33.9 (t), 33.7 (t), 33.6 (d), 33.4 (d), 31.2 (t), 30.8 (t), 29.4 (t), 28.8 (t), 28.6 (t), 26.6 (q), 26.6 (q), 26.0 (q), 20.8 (q), 20.1 (q), 19.9 (q), 12.6

³⁸⁵ No ha sido posible asignar la estereoquímica

(q). (algunas señales no se observan) EIHRMS m/z 138.1406 (calcd. para $C_{10}H_{20}O-H_2O$ m/z 138.1408).

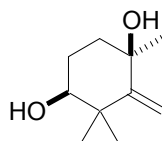
4.5.c.- Datos para el cicloheptenodiol **224** (un solo diastereoisómero).³⁸⁵



224

Aceite incoloro. IR (película) ν_{max} 3399 (OH), 2969, 2935 cm^{-1} . 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.80-2.10 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 136.6 (d), 134.9 (d), 77.3 (d), 71.0 (s), 42.0 (s), 37.6 (t), 31.8 (q), 29.1 (q), 28.7 (t), 26.0 (q). HREIMS m/z 152.1197 (calcd. para $C_{10}H_{18}O_2 - H_2O$ m/z 152.1201).

4.5.d.- Datos para el ciclohexanodiol **225** (epímero $1R^*$).³⁸⁶

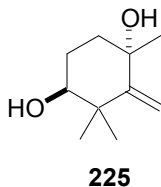


225

Aceite incoloro. IR (película) ν_{max} 3383 (OH), 2969, 2938 cm^{-1} . 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.24 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.32 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.00-1.50 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 158.2 (s), 110.1 (t), 76.8 (d), 71.8 (s), 42.0 (s), 36.9 (t), 29.9 (q), 27.4 (q), 26.6 (t), 23.7 (q). HREIMS m/z 152.1204 (calcd. para $C_{10}H_{18}O_2 - H_2O$ m/z 152.1201).

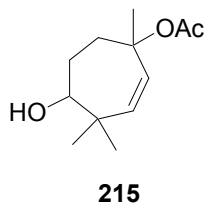
³⁸⁶ Se asigna la estereoquímica por correlación química con el acetato **216**.

4.5.e.- Datos para el ciclohexanodiol **225** (epímero 1S*).



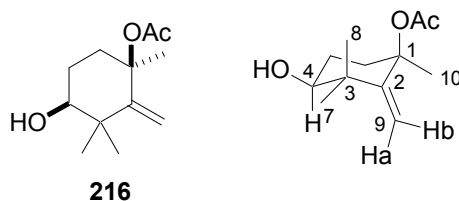
Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 3399 (OH), 2969, 2935 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.31 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.20-1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 157.2 (s), 110.3 (t), 77.2 (d), 73.6 (s), 42.6 (s), 36.1 (t), 29.9 (q), 28.3 (q), 26.3 (t), 25.2 (q). HREIMS m/z 152.1196 (calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2 - \text{H}_2\text{O}$ m/z 152.1201).

4.5.f.- Datos para el acetato monocíclico **215** (mezcla 2:1 de estereoisómeros).³⁸⁵



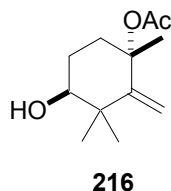
Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 3423 (OH), 2935, 1729 (CO) cm^{-1} . Isómero mayoritario: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.76 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.09 (s, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 169.9 (s), 138.3 (d), 133.4 (d), 81.3 (s), 76.2 (d), 41.6 (s), 33.4 (t), 28.2 (q), 28.0 (q), 27.9 (t), 26.1 (q), 22.2 (q). Isómero minoritario: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (señales significativas) δ 5.61 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.07 (s, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) (señales significativas) δ 137.2 (d), 133.1 (d), 76.7 (d), 28.9 (q), 24.3 (q). HRFABMS m/z 235.1313 (calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 235.1310).

4.5.g.- Datos para el acetato monocíclico **216** (epímero $1R^*$).

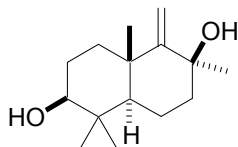


Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 3421 (OH), 2973, 1722 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.24 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = 14.3, 5.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.90-1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.39 (ddd, $J = 14.3, 10.8, 4.5$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados): Ha-9 (H-7), Hb-9 (H-10), H-4 (H-7), H-7 (H-8, Ha-9), H-8 (CH_3COO , H-7), CH_3COO (H-8). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.1 (s), 152.7 (s), 112.9 (t), 81.0 (s), 76.9 (d), 42.1 (s), 35.8 (t), 27.6 (q), 26.9 (q), 26.2 (t), 22.6 (q), 21.7 (q).

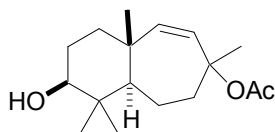
4.5.h.- Datos para el acetato monocíclico **216** (epímero $1S^*$).



Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 3423 (OH), 2971, 1720 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.41 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00-1.50 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.0 (s), 149.8 (s), 114.9 (t), 81.8 (s), 76.3 (d), 41.6 (s), 34.2 (t), 27.1 (q), 26.8 (q), 25.2 (t), 25.2 (q), 21.8 (q). HREIMS m/z 152.1202 (calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3 - \text{AcOH}$ m/z 152.1201).

4.5.i.- Datos para el diol bicíclico **226**.³⁸⁷**226**

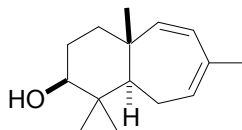
Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.04 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.20 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 2.00-1.40 (m, 8H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (td, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 162.2 (s), 106.6 (t), 78.8 (d), 72.2 (s), 53.0 (d), 41.7 (t), 40.1 (s), 39.4 (s), 37.0 (t), 30.5 (q), 28.2 (q), 27.6 (t), 22.6 (q), 18.2 (t), 15.4 (q). HREIMS *m/z* 220.1827 (calcd. para C₁₅H₂₆O₂ – H₂O *m/z* 220.1827).

4.5.j.- Datos para el acetato bicíclico **217**.**217**

Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.49 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 70.0, 6.8 Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.3 (s), 143.1 (d), 130.3 (d), 82 (s), 78.4 (d), 50.7 (d), 40.2 (t), 40.0 (s), 39.7 (s), 38.0 (t), 28.1 (q), 27.4 (t), 22.3 (q), 21.3 (t), 19.8 (q), 15.4 (q), 15.0 (q). HRFABMS *m/z* 220.1821 (calcd. para C₁₇H₂₈O₃-AcOH *m/z* 220.1827).

³⁸⁷ Se asigna la estereoquímica por correlación química con el acetato **219**.

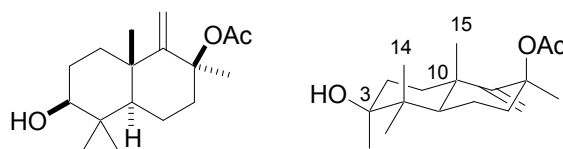
4.5.k.- Datos para el alcohol bicíclico **218**.



218

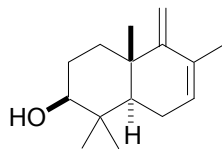
Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.71 (da, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 7.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 17.0, 8.5$ Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 144.0 (d), 130.8 (s), 129.0 (d), 124.1 (d), 78.9 (d), 50.7 (d), 41.7 (s), 39.9 (s), 38.2 (t), 28.1 (q), 27.4 (t), 26.7 (t), 25.1 (q), 23.3 (q), 15.3 (q). HREIMS m/z 219.1756 (calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O} - \text{H}^+$ m/z 219.1754). EIMS m/z (int. relat.) 220 [M^+] (2), 204 [$M^+ - \text{H}_2\text{O}$] (0.9), 149 (41), 121 (59), 78 (77), 63 (100).

4.5.l.- Datos para el acetato bicíclico **219**.

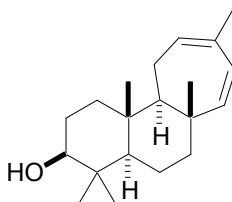


219

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.25 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.20 (dd, $J = 10.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.24 (dt, $J = 13.9, 3.1$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.80-1.40 (m, 7H), 1.63 (s, 3H), 1.30 (td, $J = 12.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados): H-15 (CH_3COO , H-14), CH_3COO (H-15). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.3 (s), 155.3 (s), 110.4 (t), 81.7 (s), 78.6 (d), 53.5 (d), 41.9 (t), 40.1 (s), 39.3 (s), 36.7 (t), 28.1 (q), 27.6 (t), 25.0 (q), 22.8 (q), 20.2 (q), 17.9 (t), 15.43 (q). HRFABMS m/z 303.1930 (cald. para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 303.1936).

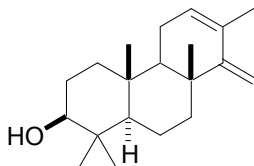
4.5.m.- Datos para el alcohol bicíclico **220**.**220**

Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.67 (sa, 1H), 4.81 (m, 2H), 3.24 (dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 2.10-1.00 (m, 7H), 1.79 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 159.0 (s), 134.3 (s), 126.4 (d), 104.3 (t), 78.9 (d), 48.0 (d), 40.0 (s), 37.7 (s), 35.8 (t), 29.7 (t), 27.7 (q), 23.9 (t), 21.2 (q), 20.4 (q), 15.4 (q).

4.5.n.- Datos para el alcohol tricíclico **222**.**222**

Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 3405 (OH), 2936, 1455 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.69 (da, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 16.3, 8.5 Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.90 (dt, *J* = 13.1, 2.2 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.70-0.80 (m, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 144.9 (d), 131.2 (s), 129.4 (d), 123.7 (d), 79.0 (d), 57.0 (d), 55.1 (d), 42.8 (s), 41.5 (t), 39.0 (s), 38.4 (s), 38.0 (t), 28.2 (q), 27.4 (t), 25.9 (t), 25.0 (q), 24.9 (q), 18.5 (t), 16.4 (q), 15.4 (q). HREIMS *m/z* 288.2454 (calcd. para C₂₀H₃₂O *m/z* 288.2453).

4.5.ñ.- Datos para el alcohol tricíclico **223**.

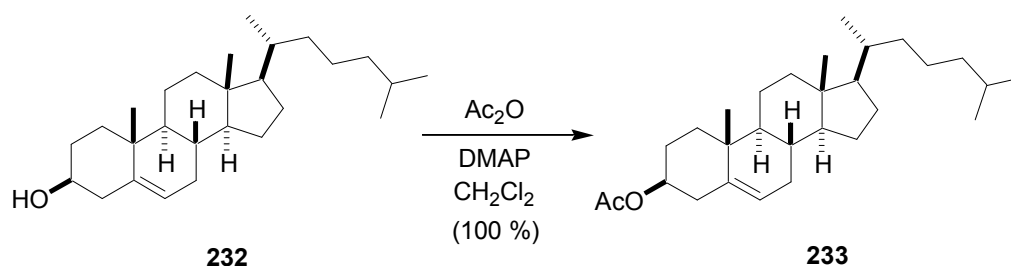


223

Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 3434 (OH), 2933, 2853 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.62 (m, 1H), 4.80 (sa, 1H), 4.78 (sa, 1H), 3.17 (dd, $J = 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.10-1.50 (m, 12H), 1.77 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 158.3 (s), 131.1 (s), 126.4 (d), 104.1 (t), 79.0 (d), 55.2 (d), 53.4 (d), 41.4 (s), 39.5 (t), 38.8 (s), 38.2 (t), 37.4 (s), 28.2 (q), 27.3 (t), 23.2 (t), 22.4 (q), 20.6 (q), 18.8 (t), 16.2 (q), 15.7 (q). HREIMS m/z 288.2458 (calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}$ m/z 288.2453).

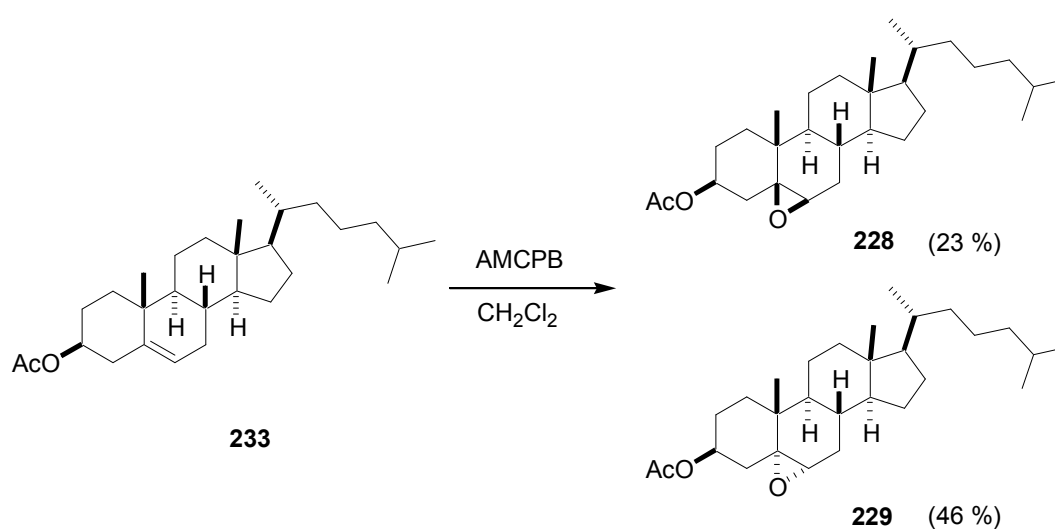
5.- PREPARACIÓN Y APERTURA RADICALARIA DE 5,6-EPOXICOLESTANOS.

5.1.- Acetilación de colesterol (**232**).



A una disolución de colesterol comercial (**232**) (500 mg, 1.295 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le añade Ac_2O (0.13 ml, 1.425 mmol) y DMAP (174 mg, 1.425 mmol). La reacción se agita a t° ambiente durante 4 horas tras las que se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío generando un residuo que se percola en columna, rindiendo con hexano:AcOEt (98:2) acetato de colesterol (**233**) (550 mg, 100 %) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos anteriormente en bibliografía.³⁸⁸

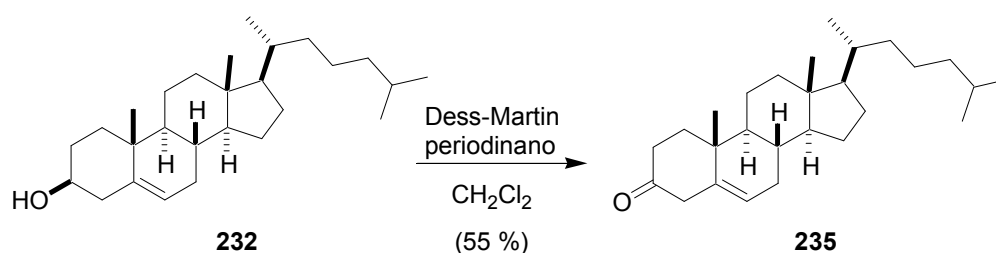
5.2.- Epoxidación de acetato de colesterilo (**233**).



³⁸⁸ Reich, H. J.; Jautelat, M.; Messe, M. T.; Weigert, F. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *26*, 7445.

Se disuelve acetato de colesterilo (**233**) (500 mg, 1.168 mmol) en CH₂Cl₂ y se le añade AMCPB (221 mg, 1.285 mmol). Tras agitar la reacción 3 horas a t^a ambiente se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con H₂O y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El residuo obtenido se cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (95:5) eluye una mezcla de 3β-acetoxi-5β,6β-epoxi-colestano (**228**) y 3β-acetoxi-5α,6α-epoxi-colestano (**229**) (363 mg, 70 %, proporción relativa 1:2). Los datos de **228** y **229** concuerdan con los descritos en bibliografía.³¹¹

5.3.- Oxidación de colesterol (**232**).

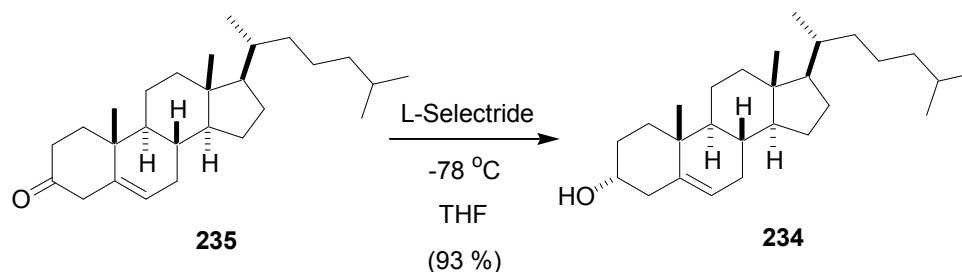


A una disolución de colesterol comercial (**232**) (550 mg, 1.425 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añade reactivo de Dess-Martin (887 mg, 2.137 mmol). Al cabo de 1 hora de agitación a t^a ambiente se procesa la reacción, diluyendo en CH₂Cl₂ y lavando, primero con una mezcla de Na₂S₂O₃ al 10 % y NaHCO₃ saturada en agua (1:1), y segundo, con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío, quedando un residuo que se cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (97:3) eluye 3-oxo-colest-5-eno (**235**) (300 mg, 55 %), cuyos datos espectroscópicos coinciden con los recogidos en bibliografía.³¹⁴

³¹¹ a) Nace, H. R.; Crosby, G. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3105. b) Marchon, J. C.; Ramasseul, R. *Synthesis*, **1989**, 389.

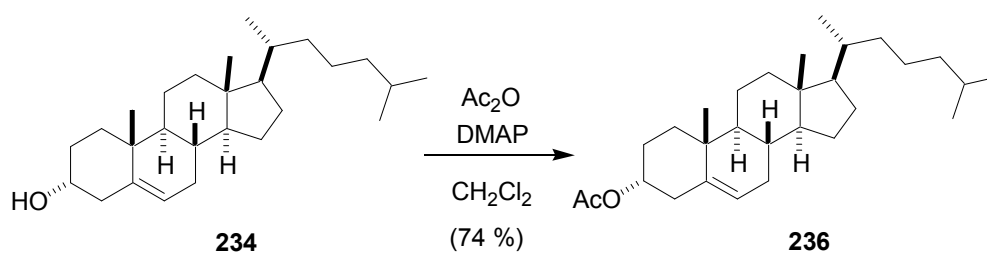
³¹⁴ Parish, E. J.; Honda, H.; Chittrakorn, S.; Livant, P. *Lipids*, **1991**, *26*, 675.

5.4.- Obtención de 3 α -hidroxi-colest-5-eno (**234**).



Una disolución de 3-oxo-colest-5-eno (**235**) (288 mg, 0.750 mmol) en THF (15 ml) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se trata con L-Selectride[®] durante 4 horas. Acabada la reacción, se calienta a t^{a} ambiente, se diluye con AcOEt y se añade H_2O gota a gota lentamente hasta cese del burbujeo de H_2 . Se añade HCl 2N y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y tras eliminación del disolvente a vacío el crudo resultante se cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (95:5) eluye el alcohol **234** (270 mg, 93 %), cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.³¹³

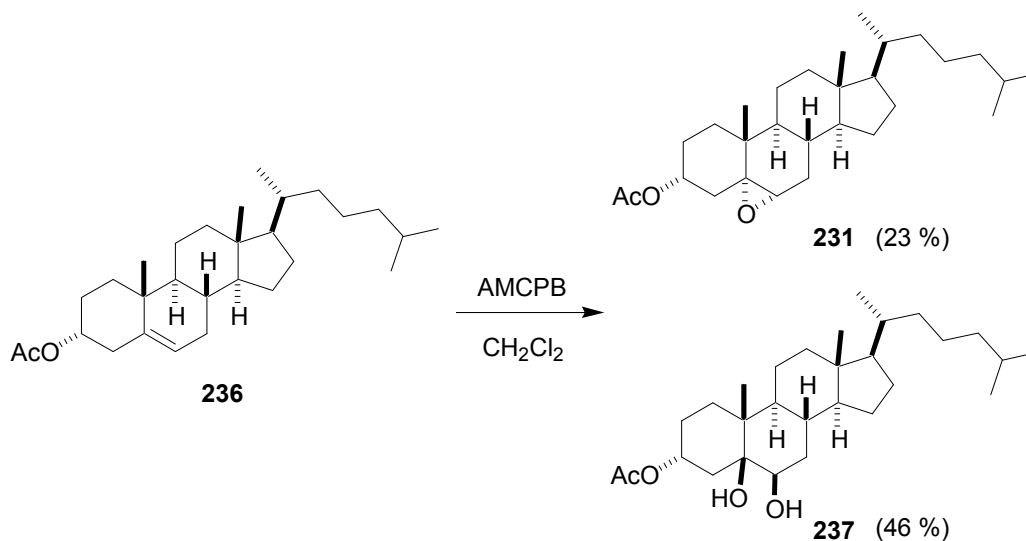
5.5.- Acetilación de 3 α -hidroxi-colest-5-eno (**234**).



Se siguió el procedimiento experimental detallado en el apartado 5.1. En este caso las cantidades utilizadas fueron: producto de partida **234** (250 mg, 0.648 mmol), Ac_2O (0.07 ml, 0.712 mmol), DMAP (87 mg, 0.712 mmol) disueltos en CH_2Cl_2 (15 ml). Tras procesado y cromatografía en columna se obtuvo el acetato **236** (205 mg, 74 %), cuyos datos espectroscópicos coinciden con los recogidos en bibliografía.³¹³

³¹³ Schneider, H. J.; Gschwendtner, W.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4216.

5.6.- Primer ensayo de epoxidación de 3 α -acetoxi-colest-5-eno (**236**).

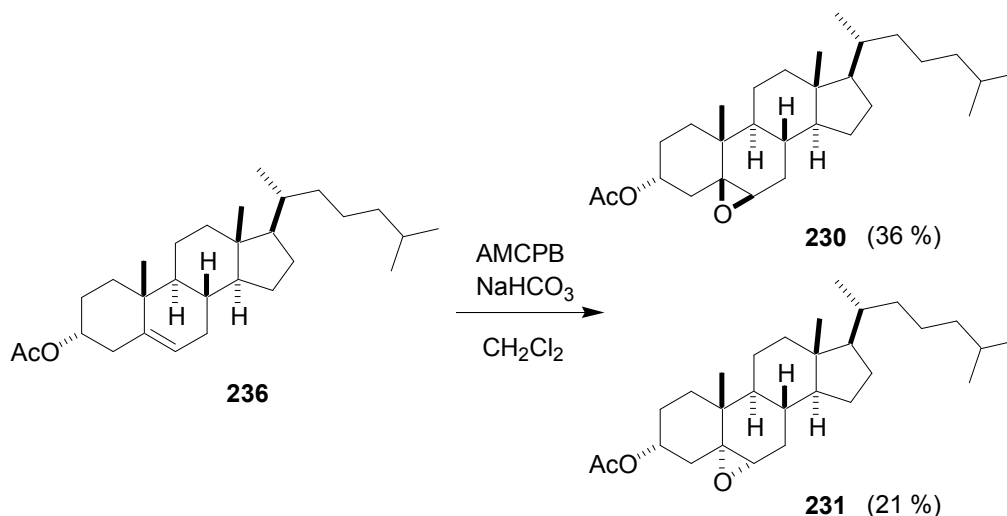


A una disolución de **236** (185 mg, 0.432 mmol) en CH_2Cl_2 se le añade AMCPB (82 mg, 0.475 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Acabada la reacción se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con H_2O y salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (9:1) eluye 3 α -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-colestano (**231**) (44 mg, 23 %), cuyos datos espectroscópicos se ajustan a los referidos en literatura.³¹⁵ Con hexano:AcOEt (8:2) eluye un producto que caracterizamos como 3 α -acetoxi-5 β ,6 β -dihidroxi-colestano (**237**) (91 mg, 46 %).

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.30 (sa, 1H), 3.56 (sa, 1H), 3.26 (sa, 1H), 2.45 (dd, $J = 15.5, 3.9$ Hz), 2.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.67 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 169.3 (s), 75.1 (d), 74.4 (s), 71.7 (d), 56.3 (d), 55.9 (d), 45.2 (d), 42.8 (s), 40.0 (t), 39.5 (t), 36.2 (t), 35.8 (d), 34.5 (t), 34.4 (t), 30.2 (d), 28.7 (s), 28.6 (t), 28.3 (t), 28.1 (d), 25.6 (t), 24.2 (t), 23.9 (t), 22.9 (q), 22.6 (q), 21.6 (q), 20.7 (t), 18.8 (q), 16.7 (q), 12.2 (q).

³¹⁵ Dabovic, M.; Bjelakovic, M.; Andrejevic, V.; Lorenc, L.; Mihailovic, M. L. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1833.

5.7.- Epoxidación de 3 α -acetoxi-colest-5-eno (**236**) empleando un exceso de NaHCO₃.



A una disolución de **236** (185 mg, 0.432 mmol) en CH₂Cl₂ se le añade AMCPB (82 mg, 0.475 mmol) y NaHCO₃ (181 mg, 2.161 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Acabada la reacción se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con H₂O y salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (95:5) se recupera acetato de partida **236** (40 mg). Con hexano:AcOEt (9:1) eluyen consecutivamente 3 α -acetoxi-5 β ,6 β -epoxi-colestano (**230**)³¹⁵ (75 mg, 36 %), y 3 α -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-colestano (**231**) (45 mg, 21 %).

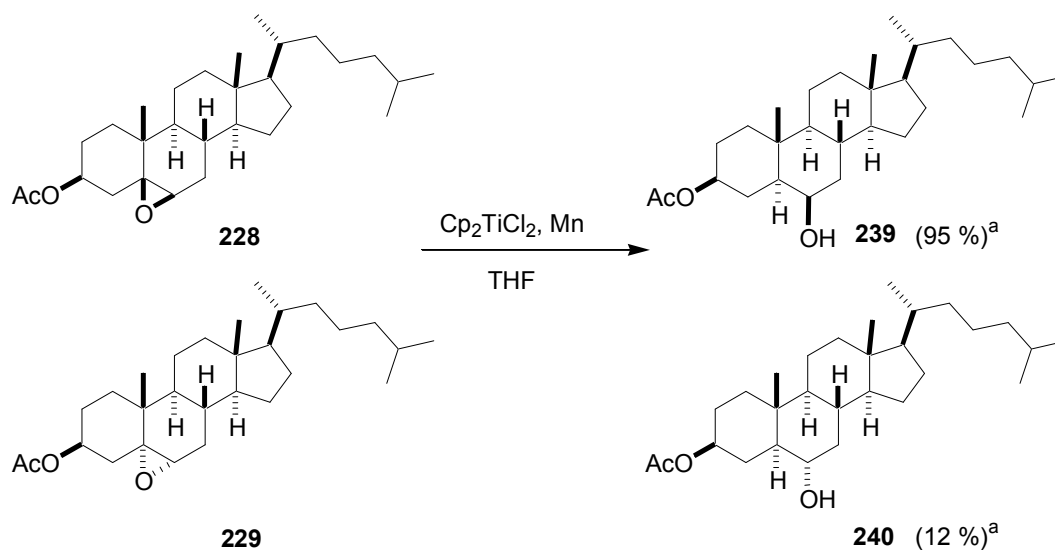
5.8.- Apertura radicalaria de 3-acetoxi-5,6-epoxi-colestanos promovida por titanoceno(III).

5.8.a.- Procedimiento general.

Una suspensión de Cp₂TiCl₂ (2.2 equ.) y Mn (8 equ.) en THF (10-15 ml) anhidro se agita bajo atmósfera inerte, hasta que toma color verde lima. El epoxiacetato correspondiente (1 equiv.) se disuelve en THF (2 ml) desoxigenado, se añade a la mezcla de reacción y se agita a t^a ambiente. Finalizada la reacción se diluye en AcOEt y se lava con HCl 2N, H₂O, y salmuera consecutivamente. La fase orgánica se seca sobre

Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío, generando un residuo que se somete a cromatografía en columna.

5.8.b.- Apertura de 3β-acetoxi-5,6-epoxi-colestanos.

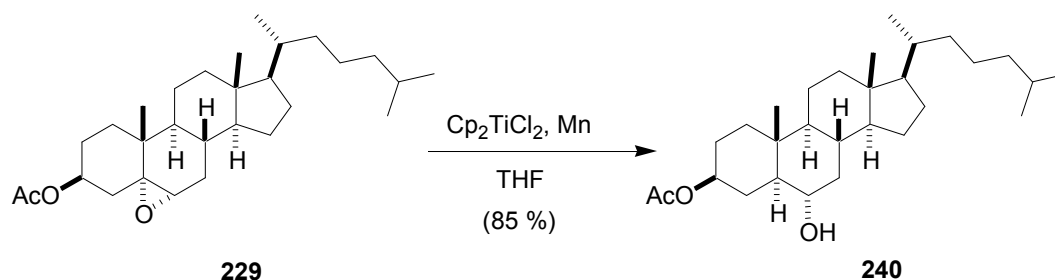


^a Rendimiento respecto al correspondiente epóxido de partida.

Partimos de una mezcla de los epóxidos **228** y **229** en proporción 1:2 (100 mg, 0.225 mmol) y la reacción se agita durante 1 hora. El crudo de reacción se cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (95:5) eluye 3β-acetoxi-5α,6α-epoxi-colestanos (**229**) de partida (48 mg). Con hexano:AcOEt (9:1) eluyen consecutivamente 3β-acetoxi-6β-hidroxi-colestanos (**239**) (32 mg, 95 %^a) y 3β-acetoxi-6α-hidroxi-colestanos (**240**) (8 mg, 12 %^a). Los datos espectroscópicos correspondientes a **239** y **240** coinciden con los descritos en bibliografía.³¹⁷

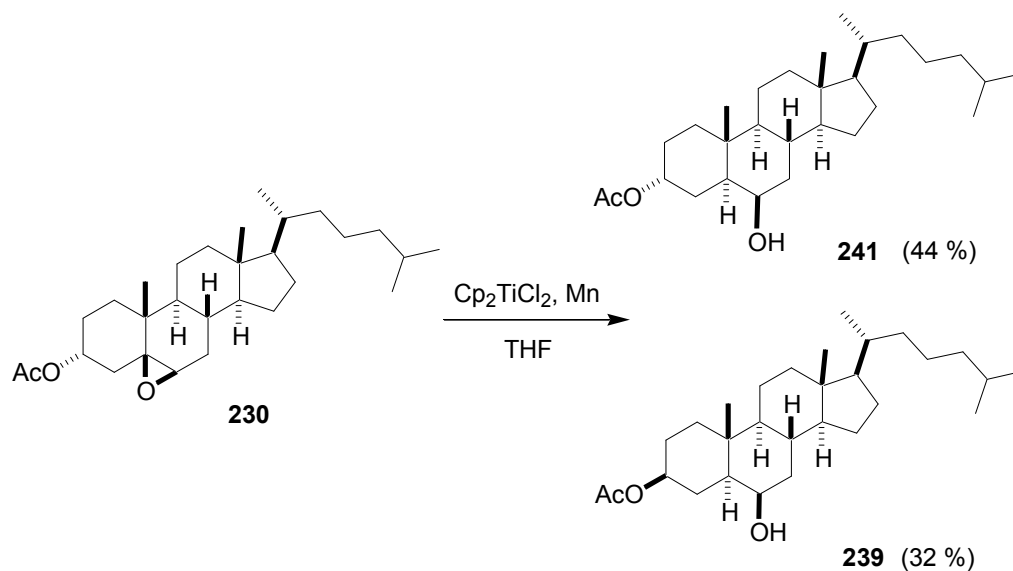
³¹⁷ Tabares, R.; Randoux, T.; Braekman, J. C. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5079.

5.8.c- Apertura radicalaria de 3 β -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-colestano (**229**) promovida por titanoceno(III).



Partimos del epoxiacetato **229** (48 mg, 0.108 mmol), y la reacción se agita durante 24 horas. El producto obtenido se cromatografía en columna obteniendo el producto de reacción 3 β -acetoxi-6 α -hidroxi-colestano (**240**) (41 mg, 85 %).³¹⁷

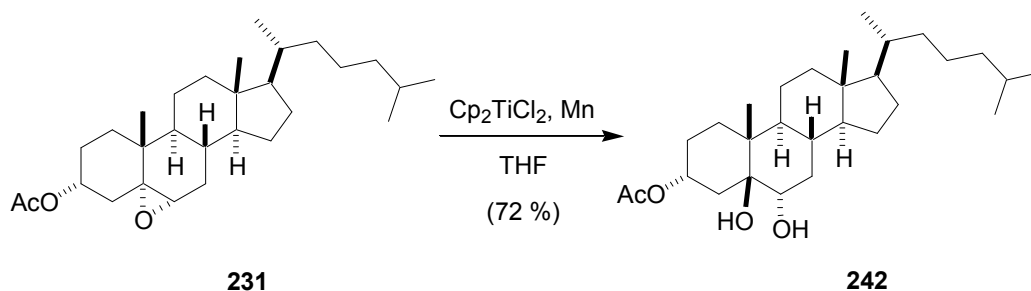
5.8.d.- Apertura radicalaria de 3 α -acetoxi-5 β ,6 β -epoxi-colestano (**230**).



Una disolución del epoxiacetato **230** (75 mg, 0.1689) se agita con titanoceno(III) durante 1 hora. Finalizada y procesada la reacción se obtiene un crudo que se cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (9:1) eluyen consecutivamente 3 α -

acetoxi-6 β -hidroxi-colestano³¹⁸ (**241**) (33 mg, 44 %), y 3 β -acetoxi-6 β -hidroxi-colestano³¹⁷ (**239X**) (24 mg, 32 %).

5.8.e.- Apertura de 3 α -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-colestano (**231**).



Se parte del epoxiacetato **231** (44 mg, 0.099 mmol) y la reacción se agita durante 12 horas. El crudo de reacción obtenido se somete a cromatografía flash (hexano:AcOEt, 95:5) obteniendo un producto que caracterizamos como 3 α -acetoxi-5 β ,6 α -dihidroxi-colestano (**242**) (33 mg, 72 %).

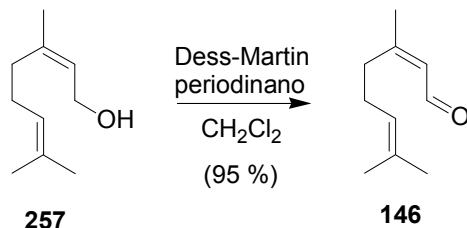
Sólido blanco, P. F. = 91-93 °C. IR (película) ν_{max} 3579 (OH), 3482 (OH), 2945, 1701 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.28 (sa, 1H), 3.90 (sa, 1H), 3.54 (sa, 1H, intercambia con D_2O), 2.57 (dd, $J = 15.6, 4.0$ Hz), 2.06 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.69 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 169.1 (s), 75.3 (s), 71.4 (d), 63.8 (d), 56.3 (d), 55.5 (d), 45.3 (d), 42.8 (s), 40.0 (t), 39.6 (t), 36.2 (t), 36.0 (d), 35.8 (t), 35.3 (t), 30.2 (d), 29.8 (s), 29.4 (t), 28.3 (t), 28.1 (d), 25.5 (t), 24.2 (t), 24.0 (t), 23.0 (q), 22.7 (q), 21.6 (q), 20.8 (t), 18.8 (q), 18.2 (q), 12.3 (q). HREIMS m/z 462.3704 (calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_4$ m/z 462.3709).

³¹⁸ Jones, D. N.; Grayshan, R.; Hinchcliffe, A.; Kime, D. E. *J. Chem. Soc. C.* **1969**, 1208.

B.- SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES EMPLEANDO QUÍMICA DE TITANOCENO(III).

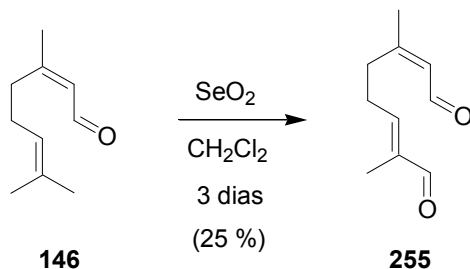
1.- SÍNTESIS DE “WINE LACTONA” (169).

1.1.- Preparación de neral (146).



Nerol comercial (**257**) (1g, 6.493 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (30 ml) y se le añade reactivo de “Dess-Martin” (4129 mg, 9.740 mmol). La reacción se agita durante 1 hora. Al cabo de ese tiempo el crudo se diluye en CH_2Cl_2 y se lava primero con una mezcla de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % y NaHCO_3 saturada (1:1), seguido de lavado con agua y salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío, quedando un residuo que se cromatografía en columna rindiendo (hexano:AcOEt, 9:1) neral (**146**) (937 mg, 95 %), cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.³⁸⁹

1.2.- Obtención del dialdehído **255** a partir de neral (**146**).

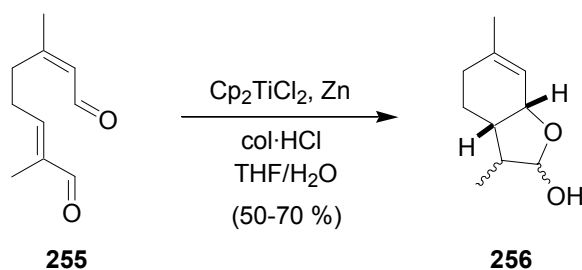


A una disolución de neral (**146**) (900 mg, 5.921 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se le añade SeO_2 (1314 mg, 11.842 mmol) y la reacción se deja agitando a t^a ambiente durante 3 días. Transcurrido ese tiempo se filtra el SeO_2 , el sólido se lava con CH_2Cl_2 , el disolvente orgánico se evapora a vacío y el residuo resultante se somete a

³⁸⁹ Otsuru, M.; Teraoka, M.; Tori, K.; Takeda, K. *J. Chem Soc. Section B. Phys. Org.* **1967**, 10, 1033.

cromatografía flash eluyendo el dialdehído **255** (263 mg, 25 %) con hexano:AcOEt (8:2). Sus datos espectroscópicos concuerdan con los detallados en bibliografía.³²²

1.3.- Ciclación del dialdehído **255** catalizada por titanoceno(III). Efecto de la dilución en el rendimiento de reacción.



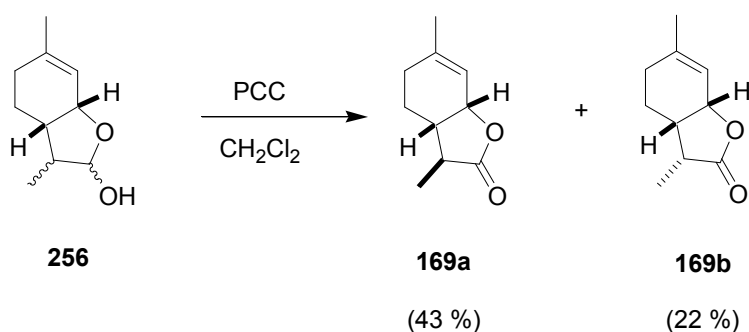
Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (30 mg, 0.120 mmol), Zn (313 mg, 4.819 mmol) y clorhidrato de colidina ($\text{col}\cdot\text{HCl}$) (280 mg, 1.807 mmol) en THF (48 ml) se agita bajo atmósfera inerte hasta que toma color verde lima. Se añade una disolución del dialdehído **255** (100 mg, 0.602 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (0.11 ml, 6.024 mmol) y la mezcla se agita durante 12 horas a t° ambiente. Al cabo de unos minutos se observa que el color de la suspensión cambia hacia un tono azul intenso. Finalizada la reacción se diluye con H_2O y se extrae con *t*-BuOMe. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evapora a vacío y el residuo resultante se somete a cromatografía flash. Con hexano:AcOEt (8:2) eluye el producto de reacción mezclado con colidina. Para eliminar la colidina se diluye la fracción obtenida de la columna en *t*-BuOMe y se lava con una disolución saturada de KHSO_4 en agua. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina por evaporación a vacío, resultando el producto de reacción **256** (51 mg, 50 %) como una mezcla inseparable de 4 estereoisómeros.

Se hacen ensayos a distintas concentraciones de producto de partida en la reacción, bajo las mismas condiciones experimentales, obteniéndose los resultados que se resumen en la tabla 38.

³²² Santangelo, E. M.; Rotticci, D.; Liblikas, I.; Norin, T.; Unelius, C. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5384.

Tabla 38.- Rendimiento de reacción frente a la concentración de sustrato.

(X) (mg/ml)	Rendimiento (%)
2	50
1	70
0.5	60

1.4.- Síntesis de “wine lactona” (**169**).

La mezcla de estereoisómeros del lactol **256** (100 mg, 0.595 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (10 ml) se añade PCC (256 mg, 1.190 mmol) y se agita durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El residuo resultante se filtra sobre celita y se cromatografía en columna. Con hexano:AcOEt (9:1) eluye el producto deseado (64 mg, 65 %) como una mezcla de dos estereoisómeros, 4a-wine lactona (**169a**) y 4b-wine lactona (**169b**), en una proporción de 2:1. La mezcla de isómeros se separa mediante cromatografía flash utilizando como eluyente hexano:Et₂O (85:15). Los datos espectroscópicos de los dos isómeros puros concuerdan con los descritos en bibliografía.^{174,179,180}

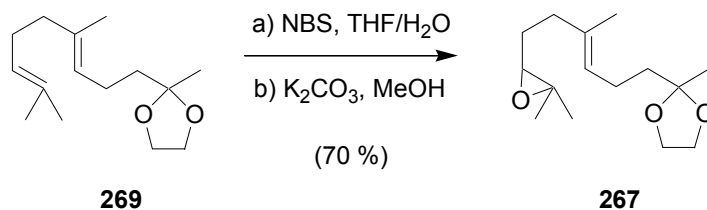
¹⁷⁴ a) Guth, H. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 1559.

¹⁷⁹ Bergner, E. J.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419.

¹⁸⁰ Chavan, S. P.; Kharul, R. K.; Sharma, A. K. *Tetrahedron Asymm.* **2001**, 12, 2985.

2.- SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS MODELO RELACIONADAS CON EL ÁCIDO *ENT*-KAURENOICO.

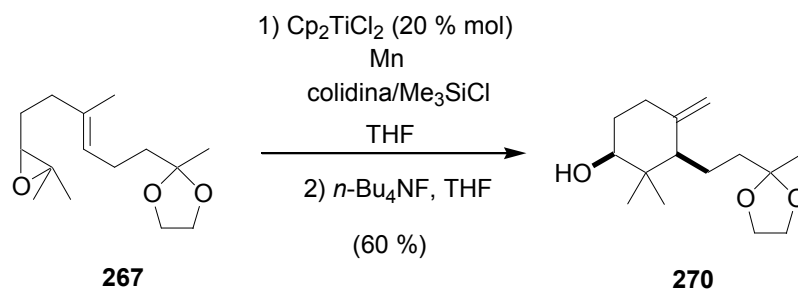
2.1.- Obtención del epóxido **267**.



El cetal (**269**) se obtiene a partir de geranil acetona comercial siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.³²⁵ Dicho cetal (1500 mg, 6.302 mmol) se disuelve en una mezcla de THF:H₂O (3:2) (100 ml), se enfría a 0 °C. Se le añade NBS (1234 mg, 6.932 mmol) lentamente y la reacción se agita durante 30 min a esta t^a. Transcurrido ese tiempo, se diluye con H₂O y se extrae con *t*-BuOMe. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo resultante se disuelve en MeOH (5ml) se añade K₂CO₃ (1449 mg, 10.503 mmol) y se agita a t^a ambiente durante 30 min. Al finalizar la reacción se diluye con *t*-BuOMe, se lava con H₂O y salmuera, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El crudo final se somete a cromatografía flash, eluyendo con hexano:*t*-BuOMe (8:2) el producto de reacción **267** (1136 mg, 71 %).

Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.18 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.21-2.04 (m, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 134.4 (s), 124.7 (d), 109.9 (s), 64.7 (t), 64.2 (d), 58.3 (s), 39.1 (t), 36.3 (t), 27.5 (t), 24.9 (q), 23.9 (q), 22.7 (t), 18.8 (q), 16.0 (q). HRFABMS *m/z* 377.1779 (calcd. para C₁₅H₂₆O₂Na *m/z* 277.1773).

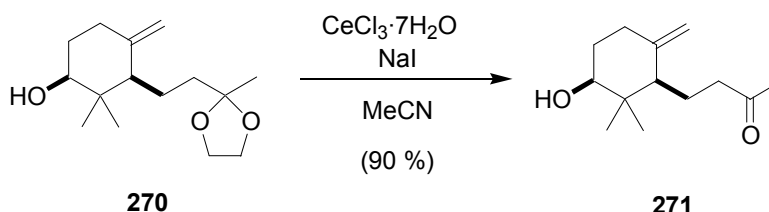
³²⁵ Edwards, J. D. Jr.; Ichikawa, N. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 503.

2.2.- Ciclación del epóxido **267** catalizada por titanoceno(III).

Una suspensión de Cp_2TiCl_2 (96 mg, 0.385 mmol) y Mn (844 mg, 15.433 mmol) en THF (48 ml) se agita bajo atmósfera inerte hasta que toma color verde lima. Una disolución desoxigenada del epóxido (**267**) (490 mg, 1.929 mmol) y colidina (1.67 ml, 13.503 mmol) en THF (2 ml) se añade al mismo tiempo que se inyecta Me_3SiCl (0.98 ml, 7.716 mmol) mediante jeringa y la mezcla resultante se agita durante 4 h a t° ambiente. Transcurrido ese tiempo el crudo de reacción se diluye con *t*-BuOMe y se lava con HCl 2N, H_2O , y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El residuo se disuelve en THF (5 ml), se añade fluoruro de tetrabutilamonio ($n\text{-Bu}_4\text{NF}$) (2.9 ml, 2.893 mmol) y la reacción se agita durante 1 hora. Al cabo de ese tiempo, se diluye con *t*-BuOMe y se lava con H_2O y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina a vacío generando un residuo que se cromatografía en columna. Con hexano:*t*-BuOMe (7:3) eluye el compuesto monocíclico **270** (294 mg, 60 %).

Aceite incoloro. IR (película) ν_{max} 3475 (OH), 2962, 2876. cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.85 (sa, 1H), 4.60 (sa, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.39 (dd, $J = 9.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 147.3 (s), 110.4 (s), 108.7 (t), 77.3 (d), 64.7 (t), 51.8 (d), 40.8 (s), 38.2 (t), 33.1 (t), 32.3 (t), 25.98 (q), 23.9 (q), 19.8 (t), 15.5 (q). EIMS m/z (int. relat.) 254 (1) [M^+], 239 (1) [$M^+ - \text{Me}$], 221 (1) [$M^+ - \text{Me} - \text{H}_2\text{O}$], 159 (12), 87 (100).

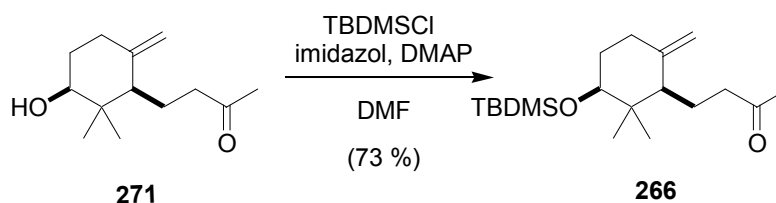
2.3.- Preparación de la cetona **271**.



Una disolución de **270** (274 mg, 1.079 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1608 mg, 4.315 mmol) y NaI (162 mg, 1.079 mmol) en MeCN se agita a t° ambiente durante 12 horas. Finalizada la reacción se diluye con *t*-BuOMe y se lava con H_2O y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se somete a cromatografía flash (hexano:*t*-BuOMe, 7:3) rindiendo la cetona **271** (204 mg, 90 %).

Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.84 (sa, 1H), 4.50 (sa, 1H), 3.38 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 14.3, 9.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 209.3 (s), 147.2 (s), 108.8 (t), 76.9 (d), 51.4 (d), 42.9 (t), 40.5 (s), 32.2 (t), 32.0 (t), 30.0 (q), 26.1 (q), 19.7 (t), 16.2 (q). HRFABMS m/z 233.1519 (calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 233.2527).

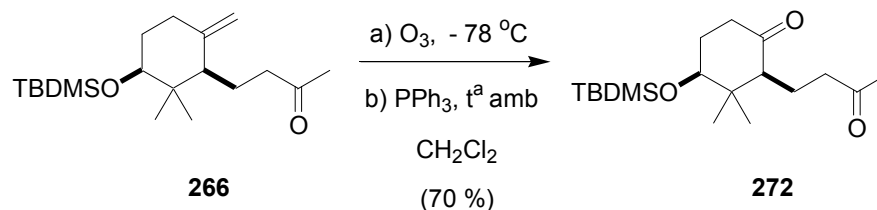
2.4.- Protección del alcohol **271**.



Una disolución de **271** (145 mg, 0.690 mmol), cloruro de tertbutildimetilsililo (TBDMSCl) (155 mg, 1.036 mmol), imidazol (70 mg, 1.036 mmol) y DMAP (9 mg, 0.069 mmol) en DMF anhidra se agita a t° ambiente durante 12 horas. Acabada la reacción se diluye con *t*-BuOMe y se lava con HCl 2N y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se cromatografía en columna eluyendo con hexano:*t*-BuOMe (98:2) el alcohol protegido

266 (163 mg, 73 %) cuyos datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía.³²⁷

2.5.- Ozonolisis de **266**.

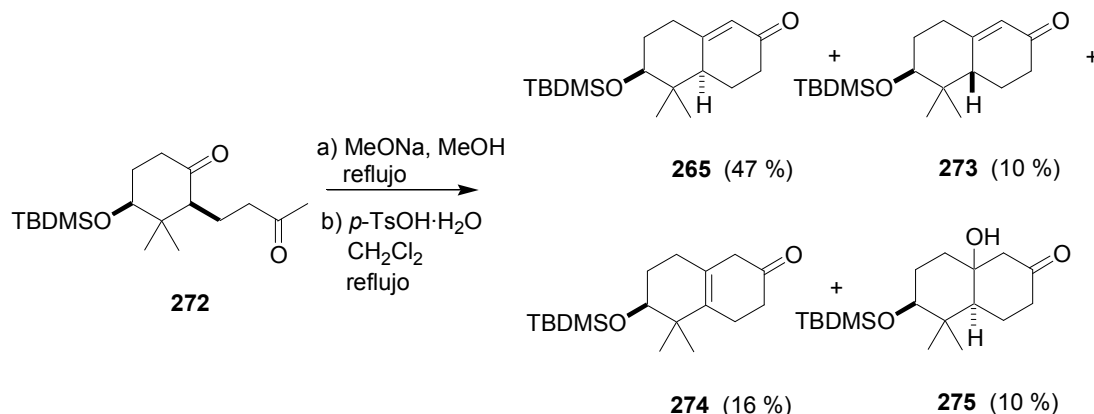


La cetona **266** (212 mg, 1.001 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (10 ml) con una gota de piridina y se enfría a $-78 \text{ }^\circ\text{C}$. A esta disolución se le burbujea una corriente de ozono hasta que se observa coloración azul. Se corta la corriente de O_3 y se pasa una corriente de Ar hasta desaparición de la tonalidad azul. Entonces se añade PPh_3 (396 mg, 1.514 mmol) y la reacción se agita durante 12 horas dejando subir la temperatura a t^a ambiente. Finalmente se evapora el disolvente y el crudo se cromatografía en columna, eluyendo con hexano:*t*-BuOMe (7:3) el producto esperado **272** (149 mg, 70 %).

Aceite incoloro. IR (película) ν_{max} 2927, 1714 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.62 (dd, $J = 10.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.62 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 211.5 (s), 208.6 (s), 76.1 (d), 57.6 (d), 43.9 (s), 42.5 (t), 38.5 (t), 31.1 (t), 29.9 (q), 26.4 (q), 25.8 (q), 18.8 (s), 18.1 (t), 15.8 (q), -4.1 (q), -4.9 (q). HRFABMS m/z 349.2173 (calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}$ m/z 349.2175).

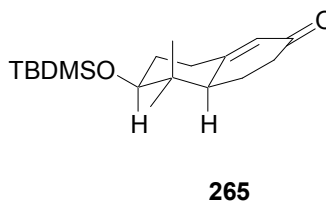
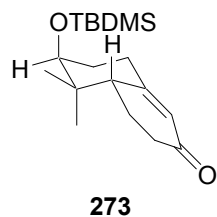
³²⁷ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E.; Álvarez-Manzaneda, R.; Arseniyadis, S.; Guittet, E. *Tetrahedron*. **1990**, *16*, 8161.

2.6.- Síntesis del producto bicíclico 265.



Se prepara una disolución de MeONa (432 mg, 8.742 mmol) en MeOH (2 ml), y se añade a una disolución de la dicetona **272** (190 mg, 0.583 mmol) en el mismo disolvente (5 ml). La mezcla se calienta a refluxo (65 °C) y se corta la reacción dejando enfriar hasta *t*^a ambiente, se diluye con H₂O y se extrae con *t*-BuOMe. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El crudo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, se añade *p*-TsOH·H₂O (221 mg, 1.165 mmol), se calienta a 40 °C y se deja agitando a esa temperatura durante 3 horas. Finalizada la reacción, se enfría a *t*^a ambiente, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con H₂O y salmuera. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evapora a vacío y el crudo obtenido se cromatografía en columna. Con hexano:*t*-BuOMe (95:5) eluye el producto de reacción **274** (28 mg, 16 %). Con hexano:*t*-BuOMe (9:1) eluyen consecutivamente el compuesto bicíclico **273** (18 mg, 10 %), el producto bicíclico deseado **265** (85 mg, 47 %), y el alcohol **275** (18 mg, 10 %).

Datos para el compuesto **274**: IR (película) ν_{\max} 2953, 2929, 1667 (CO) cm⁻¹. Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.72 (sa, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 211.2 (s), 135.7 (s), 124.6 (s), 76.2 (d), 44.7 (t), 39.8 (s), 39.3 (t), 28.8 (t), 27.3 (t), 26.0 (q) 25.2 (t), 25.1 (q), 20.9 (q), 18.1 (s), -3.9 (q), -4.8 (q).



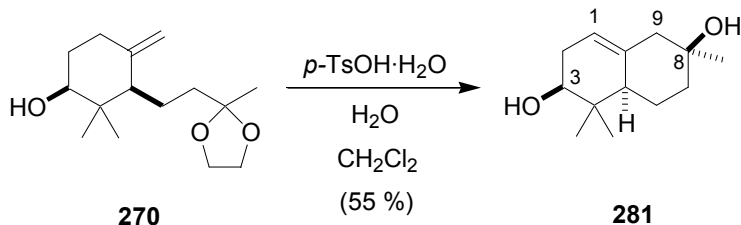
Datos para el compuesto bicíclico **273**: Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 2952, 2928, 1679 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.91 (sa, 1H), 3.51 (sa, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.75 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.5 (s), 125.8 (d), 76.7 (d), 41.2 (d), 40.5 (s), 37.2 (t), 29.6 (t), 28.5 (t), 26.0 (q), 25.8 (q), 22.1 (q), 21.5 (t), 18.2 (s), -4.3 (q), -4.8 (q). No se observa señal para el carbono del grupo cetona. HRFABMS m/z 331.2069 (calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$ m/z 331.2069).

Datos para el compuesto bicíclico **265**: Aceite incoloro. IR (película) ν_{\max} 2955, 2928, 1680 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.90 (sa, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.76 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 189.5 (s), 163.9 (s), 126.3 (d), 77.3 (d), 46.2 (d), 38.2 (s), 36.7 (t), 33.4 (t), 30.3 (t), 26.0 (q), 25.4 (q), 21.6 (t), 18.2 (s), 14.8 (q), -3.8 (q), -4.8 (q). HRFABMS m/z 331.2068 (calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$ m/z 331.2069).

Datos para el alcohol **275**: Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.31 (dd, $J = 11.5, 3.9$, Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 211.5 (s), 78.8 (d), 74.6 (s), 56.7 (t), 50.8 (d), 41.4 (t), 39.3 (s), 38.7 (t), 27.8 (q), 26.8 (t), 25.9 (q), 22.3 (t), 18.1 (s), 15.2 (q), -3.8 (q), -4.8 (q).

3.- APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE α -AMBRINOL (279).

3.1.- Síntesis de 3 β -hidroxi- α -ambrinol (281).



A una disolución de **270** (80 mg, 0.314 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añade $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (12 mg, 0.063 mmol) y H_2O (0.02 ml, 0.252 mmol) y se agita durante 10 min. Transcurrido ese tiempo la reacción se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 , H_2O y salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina a vacío. El crudo resultante se somete a cromatografía flash (hexano:AcOEt, 6:4) generando el producto bicíclico **281** (36 mg, 55 %).

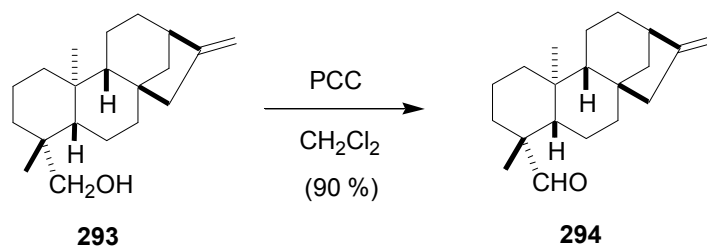
Sirupo blanquecino. IR (película) ν_{max} 3398 (OH), 2962, 2926 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.34 (sa, 1H), 3.47 (dd, $J = 7.4, 5.4$ Hz), 1.21 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). Experiencias NOE-diferencia, protón irradiado (NOEs observados) H-1 (H-2a, H-2b); CH_3 -8 (H-9a, H-9b, H-7a, H-7b). ^{13}C RMN δ 136.2 (s), 119.6 (d), 75.2 (d), 70.0 (s), 48.7 (t), 46.7 (d), 38.4 (t), 36.6 (s), 31.4 (t), 31.2 (q), 27.1 (q), 25.6 (q), 22.8 (t). HRFABMS m/z 233.1513 (calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 233.1517).

**C.- SÍNTESIS QUÍMICO-BIOLÓGICA DEL ÁCIDO 7 β -HIDROXI-
ent-KAURENOICO.**

1.- PREPARACIÓN DE LOS ÉSTERES 291 Y 292.

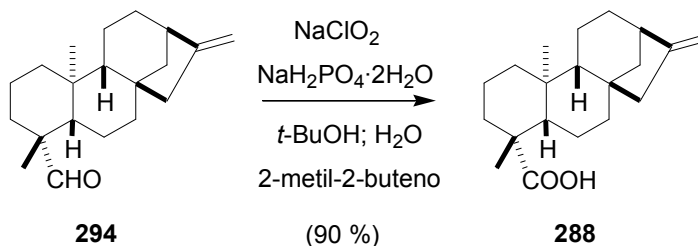
1.1.- Oxidación de *ent*-kaurenol (**293**).

El *ent*-kaurenol (**293**) utilizado en esta síntesis se encuentra en nuestro laboratorio en cantidades apreciables procedentes de extracciones de *Odontites longiflora* realizadas en anteriores trabajos de investigación.³³⁰



A una disolución de *ent*-kaurenol (**293**) (1260 mg, 4.370 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añade clorocromato de piridinio (PCC) (1881 mg, 8.75 mmol) y se agita a t^a ambiente durante 2 h. La reacción se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con agua y salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío para dar un crudo que se filtra sobre celita y se cromatografía en columna. Con hexano:*t*-BuOMe (98:2) eluye el producto **294** (1124 mg, 90 %) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los de una muestra auténtica de *ent*-kaurenal presente en nuestro laboratorio.³³⁰

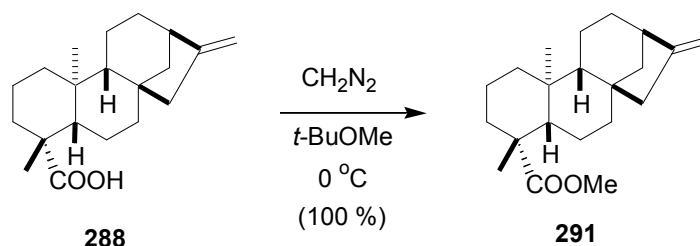
1.2.- Obtención de ácido *ent*-kaurenico (**288**).



³³⁰ a) Reyes, J. F. **1995**. *Estudio de la Producción y Biosíntesis de giberelinas en Gibberella fujikuroi*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. b) Álvarez, M. **1996**. *Biotecnología de Gibberella fujikuroi: Biosíntesis de giberelinas en mutantes no productoras*. Tesis de Licenciatura. Universidad de Granada.

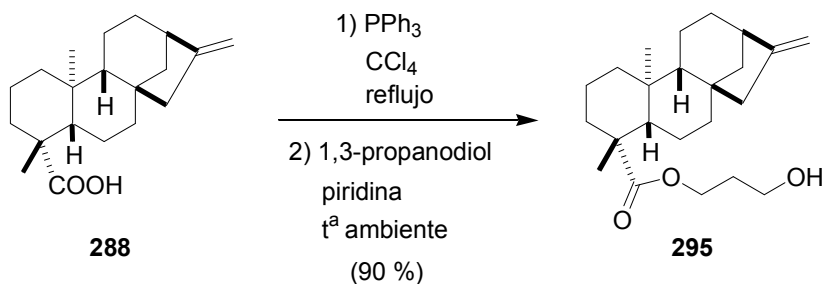
Una disolución de Na_2ClO_2 (2198 mg, 24.42 mmol) y NaH_2PO_4 (2527 mg, 18.31 mmol) en agua (30 ml) se añade gota a gota a una disolución del aldehído **294** (873 mg, 3.05 mmol) en *t*-BuOH (40ml) y 2-metil-2-buteno (20 ml) a t° ambiente. Tras 3 horas de agitación se evaporan las sustancias volátiles, el residuo se diluye con H_2O y se extrae con *t*-BuOMe. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se elimina a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash. Con hexano:*t*-BuOMe (8:2) eluye el producto de reacción (840 mg, 90 %) cuyos datos espectroscópicos coinciden con una muestra auténtica de ácido *ent*-kaurenoico (**288**) presente en nuestro laboratorio.³³⁰

1.3.- Preparación de *ent*-kaurenoato de metilo (**291**).



A una disolución de ácido *ent*-kaurenoico (**288**) (14 mg, 0.047 mmol) en *t*-BuOMe (1 ml) se le añade CH_2N_2 disuelto en *t*-BuOMe gota a gota hasta que se observa desaparición de producto de partida por CCF. Se evapora el disolvente junto con el CH_2N_2 excedente obteniendo el producto deseado (15 mg, 100 %). Los datos espectroscópicos de **291** coinciden con los descritos en bibliografía³³¹ para *ent*-kaurenoato de metilo.

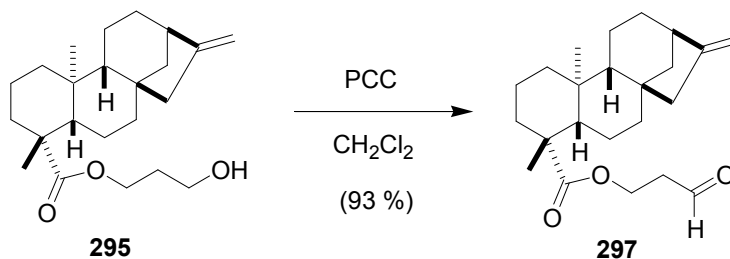
³³¹ Masahiro, T.; Toshihiro, W.; Keiichiro, F.; Masataka, I. **1998**. *J. Am. Chem. Soc.* *120*, 4916

1.4.- Esterificación de ácido *ent*-kaurenoico (**288**) con 1,3-propanodiol.

En primer lugar se disuelve PPh_3 (3199 mg, 12.21 mmol) en CCl_4 (20 ml) y se calienta a reflujo durante 5 horas. Entonces se añade ácido *ent*-kaurenoico (**288**) (800 mg, 2.65 mmol) disuelto en CCl_4 (5 ml) y se refluje durante 30 min. más. A continuación se enfría a t^a ambiente, se elimina el disolvente a vacío y se adiciona 1,3-propanodiol (10468 mg, 137.74 mmol) disuelto en piridina (17 ml). La reacción se agita durante 24 horas a t^a ambiente. Una vez finalizada la reacción se diluye con *t*-BuOMe, se lava con una disolución saturada de NaHSO_4 y con salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío, obteniendo un residuo que se somete a cromatografía flash. Con hexano:*t*-BuOMe (1:1) eluye el 3'-hidroxipropil ester **295** (848 mg, 90 %).

Sirupo blanquecino. IR (película) ν_{max} 3420 (OH), 2929, 1722 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.79 (sa, 1H), 4.74 (sa, 1H), 4.26 (dt, $J = 11.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.15 (dt, $J = 11.2, 6.2$ Hz), 2.63 (sa, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 178.1 (s), 156.0 (s), 103.1 (t), 61.0 (t), 59.6 (t), 57.2 (d), 55.2 (d), 49.0 (t), 44.3 (s), 43.9 (d), 41.4 (t), 40.9 (t), 39.8 (t), 39.6 (s), 38.2 (t), 33.2 (t), 31.9 (t), 29.0 (q), 28.9 (s), 22.06 (t), 19.27 (t), 18.5 (t), 15.8 (q). HRFABMS m/z 383.2560 (calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 383.2562)

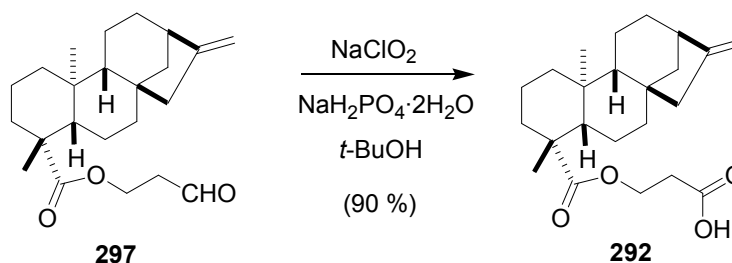
1.5.- Obtención del aldehído 297.



El alcohol **295** (800 mg, 2.222 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (60 ml). Se añade PCC (955 mg, 4.444 mmol) y la reacción se agita durante 1 hora a t^a ambiente. Transcurrido ese tiempo se diluye con CH₂Cl₂, y se lava con agua y salmuera; las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El crudo obtenido se filtra sobre celita y se somete a cromatografía flash (hexano:*t*-BuOMe, 6:4) el aldehído **297** (740 mg, 93 %).

Aceite incoloro, IR (película) ν_{\max} 2927, 2852, 1724 (CO), 1695 (CO) cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.82 (s, 1H), 4.80 (sa, 1H), 4.74 (sa, 1H), 4.42 (dt, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 4.36 (dt, 11.6, 5.9 Hz), 2.78 (dt, *J* = 5.9, 1.1 Hz, 2H), 2.64 (sa, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 199.5 (d), 177.5 (s), 155.9 (s), 103.1 (t), 57.7 (t), 57.1 (d), 55.1 (d), 49.0 (t), 44.3 (s), 43.8 (d), 42.7 (t), 41.3 (t), 40.8 (t), 39.7 (t), 39.6 (s), 38.1 (t), 33.1 (t), 29.8 (s), 28.9 (q), 22.0 (t), 19.1 (t), 18.5 (t), 15.7 (q). HRFABMS *m/z* 381.2403 (calcd. para C₂₃H₃₄O₃Na *m/z* 381.2406).

1.6.- Síntesis del ácido carboxílico 292.



Una mezcla de Na₂ClO₂ (1600 mg, 17.78 mmol) y NaH₂PO₄ (1840 mg, 13.31 mmol) en agua (30 ml) se añade gota a gota a una disolución del aldehído **297** (740 mg, 2.07

mmol) en *t*-BuOH (40 ml) y 2-metil-2-buteno (20 ml) a t^a ambiente. Tras 3 horas de agitación se evaporan los componentes volátiles, el residuo se diluye en H₂O y se extrae con *t*-BuOMe. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se elimina a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash (hexano:*t*-BuOMe, 8:2) obteniéndose el ácido carboxílico **292** (695 mg, 90 %) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos previamente en bibliografía.³²⁹

³²⁹ Croft, K. D.; Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Knox, J. R.; Mahoney, T. J.; Sheppard, P. N. *Tetrahedron*. **1974**, *30*, 3663.

2.- BIOTRANSFORMACIÓN DE LOS ÉSTERES 291 Y 292, MEDIANTE LA ESTIRPE MUTANTE SG138 DE *FUSARIUM FUJIKUROI*.

Las estirpes tanto silvestres como mutantes de *Fusarium fujikuroi* utilizadas en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral han sido cedidas por el Prof. Dr. E. Cerdá-Olmedo del Departamento de Genética de la Universidad de Sevilla. Las estirpes se conservan en Agar Sabouraud ADSA-MICRO a 4°C.

2.1.- Manipulación microbiológica y extracción.

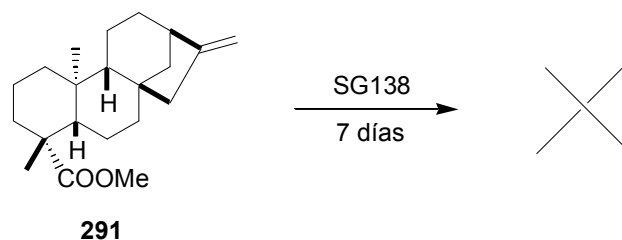
Tanto todo el material como los medios de cultivo utilizados en las correspondientes biotransformaciones se esterilizan en autoclave a 120 °C durante 15 minutos. La fuente de carbono y la fuente de nitrógeno siempre deben esterilizarse por separado para evitar procesos de caramelización. Antes de inocular los correspondientes medios de cultivo, la estirpe escogida se hace crecer en un medio de esporulación siguiendo la metodología previamente descrita.³⁹⁰ Las biotransformaciones se llevan a cabo utilizando un medio de cultivo ICI 20 % N,³³⁸ distribuidos en matraces Erlenmeyer de 500 ml, 50 ml por matraz, con agitación orbital de 200 rpm, en oscuridad y a una temperatura de 28 °C. Una vez finalizada cada incubación, el micelio se separa del caldo de cultivo por filtración a vacío. Los productos de la biotransformación se encuentran en todos los casos en el caldo de cultivo. Para llevar a cabo la extracción de metabolitos, el filtrado se acidifica a pH 2 mediante HCl 2N y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío.

Los extractos obtenidos, antes de someterse a cromatografía en columna se tratan con CH₂N₂ disuelto en *t*-BuOMe para derivar los ácidos carboxílicos en forma de ésteres metílicos. Los extractos que han de ser analizados mediante GC-MS, además de tratarse con diazometano, se derivan con Sigma-Sil[®] para proteger los posibles grupos alcohol presentes en forma de TMSi-éteres (ver **Técnicas Generales**). De una disolución de concentración 1-5 mg/ml de acetona se inyecta 1 µl en el cromatógrafo de gases.

³⁹⁰ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cerdá-Olmedo, E.; Avalos, J.; Justicia, J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 222, y referencias citadas.

³³⁸ Geissman, T. A.; Verbiscar, A. J.; Phinney, B. O.; Cragg, G. *Phytochemistry*, **1966**, *5*, 933.

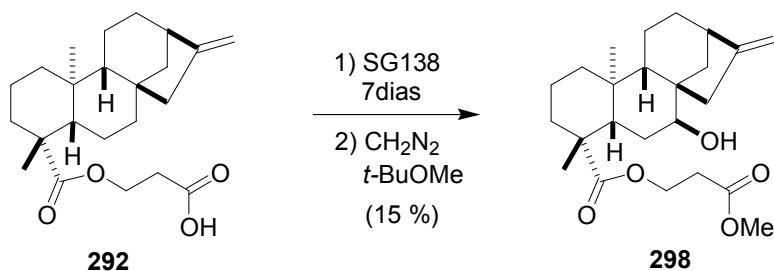
2.2.- Ensayo para la biotransformación de *ent*-kaurenoato de metilo (**291**) (7 días de incubación).



Ent-kaurenoato de metilo (**291**) (15 mg) se disuelve en 0.2 ml de *t*-BuOMe y se inocula en el medio de cultivo de forma que la concentración efectiva de sustrato en el caldo sea de 80 mg/l. La incubación se corta después de 7 días. El micelio se filtra y el caldo de cultivo se extrae con AcOEt obteniendo un residuo que pesa 28 mg. Se toma una alícuota (1-5 mg), se metila con diazometano, se deriva con Sigma-Sil[®], se disuelve en 1 ml de acetona y se analiza mediante GC-MS.

En el cromatograma obtenido se observa únicamente la presencia de *ent*-kaurenoato de metilo (**291**) (tiempo de retención (T_R): 25.53 min, m/z 316) además de metabolitos propios del hongo. No se detectan productos de biotransformación de **291**.

2.3.- Biotransformación del ácido carboxílico **292** (7 días de incubación).

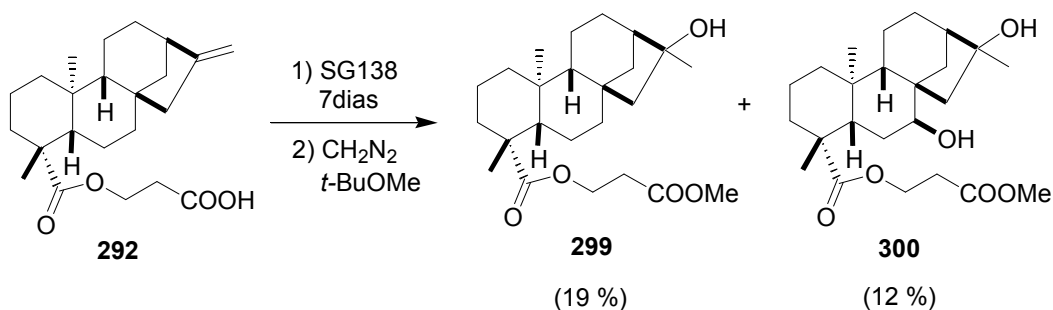


Se disuelven 180 mg de **292** en 2.50 ml de *t*-BuOMe y se distribuye en el medio de cultivo de la estirpe SG138 de forma que la concentración efectiva en el caldo sea de 200 mg/l. La incubación se corta al cabo de 7 días. El micelio se filtra y el filtrado se extrae con AcOEt obteniendo un residuo que pesa 504 mg, que se deriva con diazometano. Una alícuota (2-3 mg) se trata con Sigma-Sil[®], se disuelve en acetona y se analiza por GC/MS observándose un pico correspondiente al sustrato **292** (metil ester

derivado) (T_R : 35.96 min, m/z 388) y un nuevo pico que no corresponde a ningún metabolito propio del hongo (T_R : 38.83 min, m/z 476). El resto de residuo se somete a cromatografía en columna usando como eluyente mezclas de hexano y *t*-BuOMe. Con hexano:*t*-BuOMe (7:3) eluyen 76 mg de sustrato de partida **292**. Con hexano:*t*-BuOMe (3:7) eluyen 28 mg (15 %) de 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoato de 2'-carboxietilo (**298**).

Sirupo amarillento. IR (película) ν_{max} 3496 (OH), 2931, 1741 (CO), 1724 (CO) cm^{-1} . 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4.81 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.32 (dt, $J = 6.1, 2.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 177.4 (s), 171.2 (s), 154.8 (s), 103.6 (t), 77.2 (d), 59.7 (t), 51.9 (d), 49.1 (d), 48.1 (s), 47.3 (q), 45.4 (t), 43.8 (d), 43.3 (s), 40.5 (t), 38.7 (t), 38.0 (t), 33.7 (t), 33.6 (t), 32.9 (s), 29.0 (t), 28.7 (q), 19.1 (t), 18.0 (t), 15.5 (q). EIMS m/z (TMSi derivado) (int. relat.) 476 [M^+] (37), 461 [M^+ -Me] (9), 443 (2), 386 [M^+ -TMSiOH] (57), 371 [M^+ -TMSiOH-Me] (18), 254 (100), 239 (47), 73 (83). HRFABMS m/z 427.2459 (calcd. para $C_{24}H_{36}O_5Na$ m/z 427.2460).

2.4.- Biotransformación de *ent*-kaurenoato de 2'-carboxietilo (**292**) (38 días de incubación).



Se disuelven 200 mg de **292** en 2.50 ml de *t*-BuOMe y se inoculan al medio de cultivo del hongo de forma que la concentración efectiva en el caldo sea de 167 mg/l. Al cabo de 38 días se corta la incubación. El micelio se filtra y el filtrado se extrae con AcOEt obteniendo un residuo de 504 mg que se deriva con diazometano. Una alícuota (2-3 mg) se trata con Sigma-Sil[®], se disuelve en 1 ml de acetona y se analiza por GC/MS observándose dos picos (T_R : 41.92 min, m/z 478; T_R : 43.25 min, m/z 566) que no corresponden a ningún metabolito endógeno del hongo. No se observa el pico

correspondiente al producto de partida. El resto del extracto se somete a cromatografía en columna. Con hexano:*t*-BuOMe (1:1) eluyen 39 mg (19 %) de 16-hidroxi-*ent*-kaurenoato de 2'-carboxietilo (**299**). Con *t*-BuOMe:AcOEt (1:1) eluyen 26 mg (12 %) de 7 β ,16-dihidroxi-*ent*-kaurenoato de 2'-carboxietilo (**300**).

Datos para 16-hidroxi-*ent*-kaurenoato de 2'-carboxietilo (Me ester) (**299**): Sirupo amarillento. IR (película) ν_{\max} 3422 (OH), 2935, 1740 (CO), 1725 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.31 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 6.1$ Hz), 1.36 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 175.5 (s), 169.4 (s), 77.5 (s), 59.7 (t), 57.8 (t), 57.0 (d), 56.0 (d), 52.0 (q), 48.9 (d), 43.5 (s), 42.0 (s), 37.7 (s), 42.2 (t), 40.7 (t), 38.1 (t), 37.7 (t), 33.7 (t), 28.8 (q), 26.8 (t), 24.5 (q), 22.0 (t), 19.1 (t), 18.3 (t), 15.5 (q). EIMS m/z (TMSi derivado) (int. relat.) 478 [M^+] (7), 463 [M^+ -Me] (16), 421 (8), 388 [M^+ -TMSiOH] (18), 373 [M^+ -TMSiOH-Me] (4), 346 (100), 257 (43), 216 (74), 73 (97). HRFABMS m/z 429.2616 (calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 429.2617).

Datos para 7 β ,16-dihidroxi-*ent*-kaurenoato de 2'-carboxietilo (Me ester) (**300**): Sirupo incoloro, IR (película) ν_{\max} 3496 (OH), 3425 (OH), 2935, 1741 (CO), 1725 (CO) cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.33 (dt, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.66 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 6.1, 2\text{H}$), 1.37 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 175.6 (s), 169.5 (s), 77.6 (d), 59.8 (t), 54.0 (t), 52.0 (d), 49.7 (d), 48.7 (q), 47.3 (s), 47.1 (d), 41.5 (s), 40.4 (t), 38.0 (t), 37.3 (s), 36.7 (t), 36.0 (t), 33.7 (t), 29.0 (t), 28.6 (q), 27.2 (t), 24.5 (q), 19.0 (t), 17.7 (t), 15.4 (q). EIMS m/z (TMSi derivado) (int. relat.) 566 [M^+] (1), 551 (2) [M^+ -Me], 476 [M^+ -TMSiOH] (7), 463 (14), 434 (7), 386 [M^+ - 2 TMSiOH] (7), 345 (7), 255 (17), 218 (50), 73 (100). HRFABMS m/z 445.2569 (calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ m/z 445.2566).

**D.- PRODUCCIÓN DE GIBERELINAS Y OTROS METABOLITOS
DE INTERÉS MEDIANTE CULTIVO DE HONGOS. MEDIDAS DE
ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA**

1.-PRODUCCIÓN DE GIBERELINAS POR LA ESTIRPE SILVESTRE C1995 DE *FUSARIUM FUJIKUROI* EN DIFERENTES MEDIOS DE CULTIVO.

Los procedimientos seguidos tanto en la manipulación microbiológica, como en la extracción, y en la derivación de los extractos obtenidos, son los descritos en la página 388.

1.1.- Composición de los medios de cultivo.

Las incubaciones con la estirpe C1995 de *Fusarium fujikuroi* se han llevado a cabo utilizando un medio de cultivo ICI 20 % N,³³⁸ y un medio Complejo Estándar.³⁴¹ En todos los casos los cultivos se desarrollaron con agitación orbital de 200 rpm, en la oscuridad y a una tª de 28 °C.

³⁴¹ Brückner, B.; Blechschmidt, D. *Appl. Microbio. Biotechnol.* **1991**, 35, 646.

1.2.- Incubación de la estirpe C1995 en un medio de cultivo ICI 20 % N. Producción de giberelinas a lo largo del tiempo.

Se preparan 800 ml de medio de cultivo ICI 20 % N y se distribuye en matraces Erlenmeyer de 500 ml, 50 ml por matraz, que son inoculados con una suspensión de esporas del hongo para llevar a cabo la fermentación. Cada día se retiran dos matraces (100 ml de caldo de cultivo) desde el día 1 hasta el día 8 de incubación. Se filtra el micelio a vacío y se realiza la correspondiente extracción del filtrado resultante. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente es eliminado a vacío obteniéndose los residuos que se resumen en la Tabla 39.

Tabla 39. Peso de los extractos del medio de cultivo (mg/l de medio de cultivo)

Día	1	2	3	4	5	6	7	8
P. de extracto	110	230	380	490	430	840	760	760

Dichos extractos (compuestos en su mayoría por ácidos libres) son esterificados con CH₂N₂. Se toman 3 mg de cada uno de los residuos, se tratan con Sigma-Sil[®], se disuelven en 1 ml de acetona y 1 µl de dicha disolución se inyecta en CG/MS para el análisis de su composición, que viene recogido en la Tabla 40.

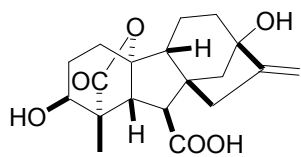
La identificación de cada pico se lleva a cabo mediante comparación de su espectro de masas con los descritos en bibliografía,³³⁹ y la librería electrónica NBS75K. La cuantificación de los picos se realiza mediante medida del área de cada pico correspondiente.

³³⁹ Gaskin, P.; MacMillan, J. *GC-MS of the Gibberellins and Related Compounds: Methodology and a Library of Spectra*; Cantock's Enterprises, Bristol, 1991.

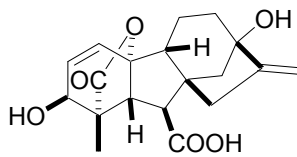
TABLA 40. Composición de los extractos de C1995 a diferentes días de cultivo. (mg/l de medio de cultivo)

T_R	SUSTANCIA	1	2	3	4	5	6	7	8
16.75	Ciclonerodiol (329) ^a	----	1.38	2.00	----	1.60	----	----	----
17.85	Ciclonerodiol (329) ^b	----	4.39	4.29	4.16	4.74	----	2.42	----
20.85	Ent-kaur-16-eno (330)	----	----	----	17.66	10.56	45.58	29.79	46.85
25.10	Ent-kaur-16-en-19-al (294)	----	----	----	----	----	4.83	3.48	----
27.15	GA ₉ ^c	----	----	----	2.27	----	----	3.27	3.26
27.64	A. 9,11 dehidroalogiberélico ^{a,c} (331)	----	----	----	----	----	4.90	3.19	----
30.10	GA ₂₅ ^c	----	----	----	----	----	----	2.84	1.60
30.20	GA ₂₄ ^c	----	----	----	----	----	----	2.77	1.00
31.16	7B-hidroxi-kaurénolida ^a (332)	----	----	6.32	29.50	10.21	34.93	41.35	30.40
31.29	GA ₇ ^{a,c}	----	----	7.62	17.57	9.57	31.17	19.06	16.77
31.49	GA ₄ ^{a,c}	----	----	3.38	9.13	6.56	7.60	8.85	7.81
31.99	iso-GA ₇ ^{a,c}	----	----	1.38	7.78	2.98	8.66	7.79	7.49
32.28	A. fujenoico (333) ^c	----	1.00	5.67	40.48	17.28	55.52	58.59	58.69
32.39	Fujenal triácido (334) ^c	----	----	1.14	7.30	3.42	18.81	21.00	20.67
32.69	A. giberelénico (335) ^{b,c}	----	----	----	3.55	2.88	9.37	12.51	13.18
33.47	GA ₁₃ ^{a,c}	----	----	----	17.22	6.24	38.48	37.64	36.42
33.53	no identificado	----	----	----	4.10	----	----	9.56	7.36
34.33	iso-GA ₃ ^{b,c}	----	2.59	25.95	76.51	41.89	172.74	145.85	116.35
34.63	no identificado	----	----	----	3.46	1.70	10.72	11.56	9.15
34.83	7B,18-dihidroxi-kaurénolida (336) ^b	----	----	4.68	11.81	6.91	24.57	21.65	17.79
35.02	GA ₁ ^{b,c}	----	----	2.65	10.40	4.64	9.02	8.44	8.38
35.58	GA ₃ ^{b,c}	----	----	7.16	30.50	12.29	53.25	52.98	56.77
	Total ciclonerodiol (329)	----	5.77	6.29	4.16	6.34	----	2.42	----
	GA₇^{a,c} + iso-GA₇^{a,c}	----	----	9.00	25.35	12.55	39.83	26.85	24.26
	GA₃^{b,c} + iso-GA₃^{b,c}	----	2.59	33.11	107.01	54.18	225.99	198.83	173.12
	GA₃^{b,c} + iso-GA₃^{b,c} + 5^{b,c} + 7^{a,c}	----	2.59	33.11	110.56	57.06	269.37	214.53	186.30
	GAs hidroxiladas en 3^{a,b,c}	----	2.59	48.14	172.66	87.05	330.29	293.12	263.17
	GAs no hidroxiladas en 3^{a,b,c}	----	----	----	2.27	----	4.90	12.07	5.86

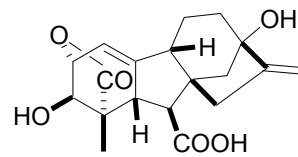
^aderivado monosililado; ^bderivado disililado; ^cderivado esterificado (Me)



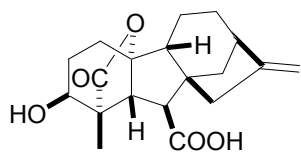
GA₁



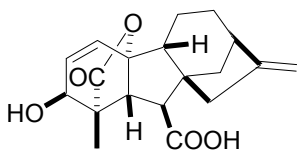
GA₃



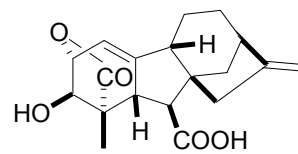
iso-GA₃



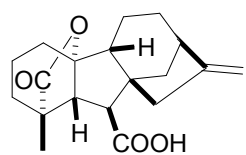
GA₄



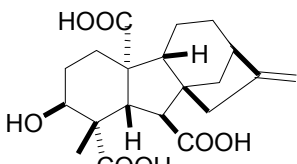
GA₇



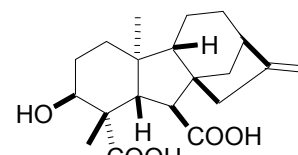
iso-GA₇



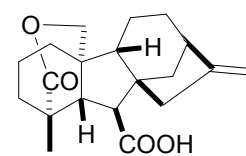
GA₉



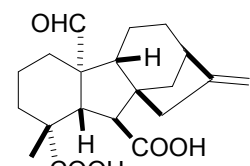
GA₁₃



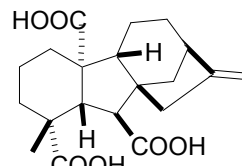
GA₁₄



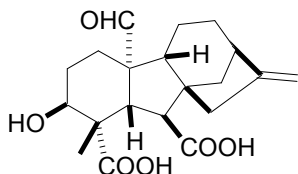
GA₁₅



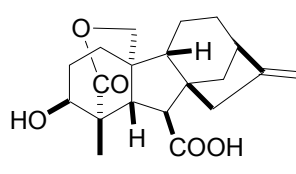
GA₂₄



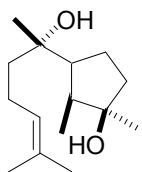
GA₂₅



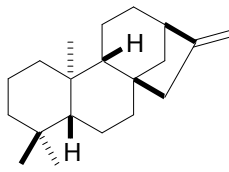
GA₃₆



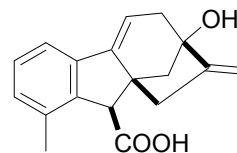
GA₃₇



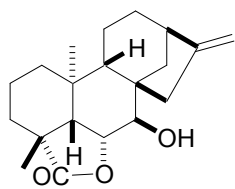
329



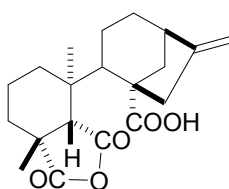
330



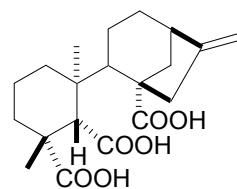
331



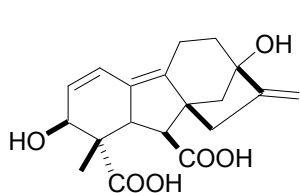
332



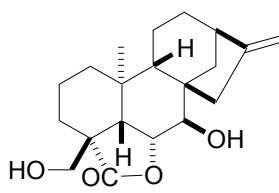
333



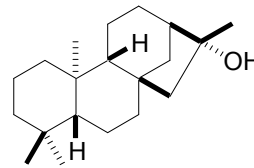
334



335



336



337

1.3.-Incubacion de la estirpe C1995 en un medio complejo estándar (MCE).
Producción de giberelinas a lo largo del tiempo.

Se preparan 600 ml de MCE y se distribuye en matraces Erlenmeyer de 500 ml, 50 ml por matraz, que se inoculan con una suspensión de esporas del hongo para llevar a cabo la fermentación. Cada día se retiran dos matraces (100 ml de caldo de cultivo) desde el día 8 hasta el día 13, ambos inclusive. Se filtra el micelio a vacío y se realiza la correspondiente extracción del filtrado. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente es eliminado a vacío obteniéndose los residuos que se resumen en la Tabla 41.

Tabla 41.- Peso de los extractos del medio de cultivo (g/l de medio de cultivo)

Día	8	9	10	11	12	13
P. de extr.	29.870	14.280	21.400	19.790	20.720	21.930

Cada uno de los extractos es esterificado con CH₂N₂, y filtrado sobre gel de sílice en columna usando como eluyente mezclas de hexano y *t*-BuOMe, con el objeto de eliminar las grasas que acompañan a los metabolitos de interés y dificultan la cuantificación mediante GC-MS. Con hexano:*t*-BuOMe (7:3) eluye la grasa completamente. Con *t*-BuOMe eluyen el resto de componentes del extracto.

Una vez eliminadas las grasas quedan los siguientes residuos(Tabla 42):

Tabla 42.- Peso de los residuos metilados y percolados (g/l de medio de cultivo)

Día	8	9	10	11	12	13
Peso	6.700	3.140	4.350	3.170	4.515	4.790

De cada uno de los extractos se toman 3 mg, se derivan con Sigma-Sil[®] se disuelven en 1 ml de acetona y 1 µl de dicha disolución se inyecta en CG/MS para su análisis, que viene recogido en la Tabla 43.

TABLA 43. Composición de los extractos de C1995 en un medio MCE a diferentes días de cultivo (mg/l de medio de cultivo)

T _R	SUSTANCIA	8	9	10	11	12	13
26.73	<i>ent</i> -kaur-16-en-19-ol (293) ^a	----	----	----	trazas	trazas	----
27.01	GA ₉ ^c	trazas	trazas	23.46	trazas	trazas	----
27.21	16 α -OH,16 α ,17H-2-kaurano (337) ^a	57.81	15.40	32.53	30.36	41.24	34.50
27.53	Ac. 9,11-dehidroalogiberélico (331) ^{a,c}	----	----	27.78	24.83	47.23	63.22
27.90	No identificado	46.20	52.27	32.82	----	41.40	----
30.62	No identificado	----	62.37	----	18.46	34.45	----
31.02	7 β -hidroxikaurenolida (332) ^a	387.13	----	245.64	----	----	203.60
31.35	GA ₄ ^{a,c}	----	101.08	135.40	117.98	131.03	149.26
32.10	A. fujenoico (333) ^c	313.21	147.01	196.20	148.45	190.66	246.26
32.26	Fujenal triácido (334) ^c	356.93	352.71	484.48	382.50	447.95	418.53
32.38	A. giberelénico (335) ^{b,c}	59.97	58.10	72.38	117.55	192.73	168.24
33.47	GA ₁₃ ^{a,c}	172.95	230.77	357.91	260.64	230.89	218.91
33.94	GA ₃₆ ^{a,c}	103.77	76.58	107.05	85.31	96.36	96.44
33.94	iso-GA ₃ ^{b,c}	92.41	85.51	235.33	87.11	276.21	332.65
34.54	No identificado	150.80	152.87	203.42	158.19	193.95	177.02
34.73	No identificado	124.84	----	231.34	----	----	157.27
34.75	7 β ,18-dihidroxikaurenolida (336) ^b	----	80.13	----	66.48	67.85	----
35.07	GA ₁ ^{b,c}	1141.8	837.51	1401.3	977.61	1593.9	1389.2
35.15	No identificado	229.69	196.49	58.84	72.60	93.98	52.05
35.50	GA ₃ ^{b,c}	721.41	511.85	472.37	595.26	728.72	676.74
	GA ₃ ^{b,c} + iso-GA ₃ ^{b,c}	813.82	597.36	707.70	682.37	1004.9	1009.4
	GA ₃ ^{b,c} + iso-GA ₃ ^{b,c} + 5 ^{b,c} + 7 ^{a,c}	873.79	655.46	807.86	824.75	1244.9	1240.4
	GA ₁ ^{b,c} + GA ₃ ^{b,c}	2015.6	1492.9	2209.1	1802.4	2838.4	2630.1
	GAs hidroxiladas en 3	2292.3	1901.4	2809.5	2266.3	3165.6	3094.7

^aderivado monosililado; ^bderivado disililado; ^cderivado esterificado (Me)

1.4.- Purificación de GA₁ y GA₃.

Se reunieron los extractos correspondientes a los días 9, 11, 12 y 13 de cultivo derivados previamente con diazometano (1550 mg) y se sometieron a cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyente mezclas de hexano y *t*-BuOMe. Con hexano:*t*-BuOMe (1:9) eluyó una mezcla de GA₁ + GA₃ (en forma de ésteres metílicos) (140 mg).

Dicha mezcla se cromatografió en columna sobre sílica gel al 20 % de AgNO₃ empleando de nuevo mezclas de hexano y *t*-BuOMe como eluyente. Con hexano:*t*-BuOMe eluyeron consecutivamente: GA₁ pura (26 mg), GA₁ + GA₃ (48 mg) y GA₃ pura (35 mg).

Tanto los datos espectroscópicos de GA₁ como de GA₃ coincidieron con los descritos en bibliografía.³⁴³

³⁴³ a) Takahashi, N. *Chemistry of Plant Hormones*; CRC Press, Inc, Boca Ratón, Florida, 1986; p. 105. b) Yamaguchi, I.; Takahashi, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1975**, 992.

2.- ESTUDIO DE LOS METABOLITOS DE *BEAVERIA BASSIANA*.

La estirpe de *Beauveria bassiana* utilizada en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral ha sido cedida por el Dr. Javier Ávalos del Departamento de Genética de la Universidad de Sevilla. Las estirpes se conservan en Agar Sabouraud a 4°C.

2.1.- Fermentación con *Beauveria bassiana*.

Se preparan 3.150 litros de medio de cultivo ICI 20 % N³³⁸ que se distribuyen en matraces Erlenmeyer de 500 ml, 50 ml por matraz, y son inoculados con una suspensión de esporas de *B. bassiana*. La incubación se agita a 200 rpm, en la oscuridad y a 28 °C. Al cabo de 14 días se filtra el micelio y el caldo de cultivo se extrae siguiendo la metodología descrita en la página Z. El micelio se seca, se liofiliza, se tritura en un mortero con perlas de vidrio (159-212 micras) y se extrae con AcOEt mediante agitación a t^a ambiente. Cada 2 horas se filtra y se añade una nueva porción de disolvente. Al final del día el polvo de micelio se seca y al día siguiente se vuelve a triturar en mortero y se repite el proceso de extracción durante 4 días. Tras secado sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporación a vacío del disolvente de las fases orgánicas se obtienen los siguientes residuos:

Extracto del caldo de cultivo: 1.900 gramos.

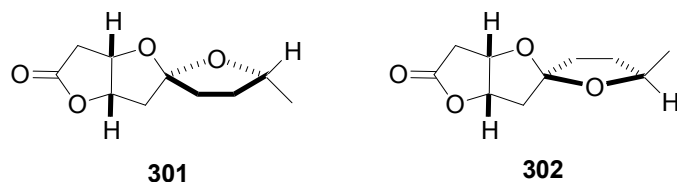
Extracto del micelio: 2.486 gramos.

2.2.- Purificación de los metabolitos excretados al caldo de cultivo.

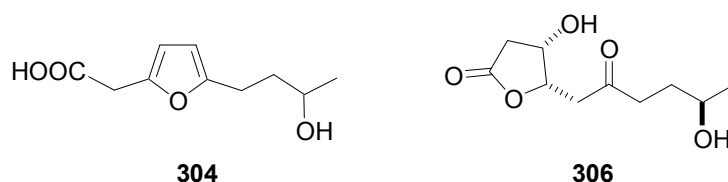
El extracto del caldo de cultivo se somete a cromatografía en columna de silica-gel utilizando como eluyente mezclas de hexano, *t*-BuOMe y AcOEt.

Con hexano:*t*-BuOMe (4:6) eluyen 2 sustancias cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía²³⁷ para cephalosporolida E (**301**) (56 mg) y cephalosporolida F (**302**) (29 mg).

²³⁷ Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Ratcliffe, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1985**, 843.



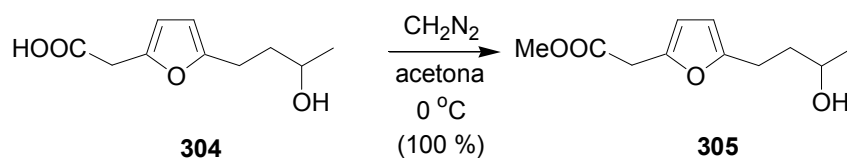
Con hexano:AcOEt (1:1) eluye un compuesto que hemos caracterizado como ácido [5-(3-hidroxi-butil)-furan-2-il] acético (**304**) (15 mg). Con AcOEt eluye un compuesto que hemos caracterizado como 5-hidroxi-5-(5-hidroxi-2-oxo-hexil)-dihidro-furan-2-ona (**306**) (45 mg), y nombrado como “(+)-bassianolona”.



Datos para el ácido carboxílico **304**: Aceite amarillento, IR ν_{\max} 3403 (OH), 2966, 2931, 2635, 1722 (CO), 1561 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.84 (sextuplet, $J = 6.0$, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.76 (q, $J = 6.0$, 2H), 1.21 (d, $J = 6.0$, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.3 (s), 155.6 (s), 145.4 (s), 109.0 (d), 106.0 (d), 67.5 (d), 37.3 (t), 33.8 (t), 24.4 (t), 23.4 (q). HREIMS m/z 198.0898 (calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ m/z 198.0892).

Datos para bassianolona (**306**): Sólido blanco, P.F. 82-84 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +97.0$ (c 2.70, MeOH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 214.4 (s), 169.6 (s), 75.0 (d), 72.1 (d), 68.8 (d), 43.4 (t), 40.7 (t), 38.9 (t), 33.7 (t), 19.4 (q). HRFABMS m/z 239.0897 (calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 239.0895).

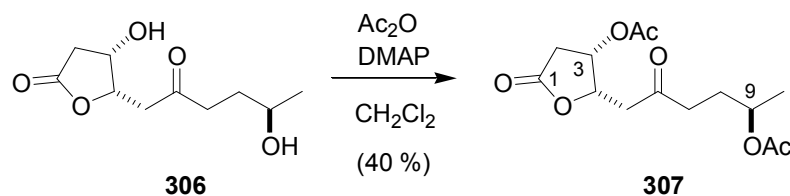
2.3.- Esterificación del ácido carboxílico **304**.



El ácido carboxílico **304** (15 mg, 0.076 mmol) se disuelve en 1 ml de acetona, se baja la temperatura a 0 °C y se añade una disolución de diazometano en *t*-BuOMe gota a gota hasta la completa desaparición del sustrato de partida en CCF. Los disolventes orgánicos y el CH₂N₂ excedente se evaporan a vacío, obteniendo el metil ester **305** (16 mg, 100 %).

Aceite amarillento. $[\alpha]_D^{25} = +46.0$ (c 0.13, MeOH). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.13 (d, *J* = 3, 1H), 5.97 (d, *J* = 3, 1H), 3.86 (sextuplete, *J* = 7), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.80 (q, *J* = 7, 2H), 1.27 (d, *J* = 7, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.2 (s), 155.5 (s), 145.9 (s), 108.7 (d), 106.0 (d), 67.4 (d), 52.3 (q), 37.5 (t), 34.1 (t), 24.5 (t), 23.6 (q).

2.4.- Acetilación de (+)-bassianolona (**306**).



A una disolución de bassianolona (**306**) (45 mg, 0.208 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añade DMAP (28mg, 0.229 mmol) y Ac₂O (0.02 ml, 0.229 mmol) y se agita a T^a ambiente durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con HCl 2N y salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío generando un residuo que se somete a cromatografía flash. Con hexano:*t*-BuOMe (2:8) eluye el diacetato (**307**) (25 mg, 40 %).

Aceite amarillento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.45 (ddd, *J*_{3,2a} = 12, *J*_{3,4} = 10, *J*_{3,2b} = 3 Hz, 1H, 3-H), 5.16 (ddd, *J*_{4,3} = 10, *J*_{4,5b} = 7, *J*_{4,5a} = 3 Hz, 1H, 4-H), 5.05 (m, 1H, 9-H), 3.02 (dd, *J*_{gem} = 18, *J*_{5b,4} = 7 Hz, 1H, 5-H_b), 2.81 (dd, *J*_{gem} = 17, *J*_{2b,3} = 3 Hz, 1H, 2-H_b), 2.67 (dd, *J*_{gem} = 18, *J*_{5a,4} = 3 Hz, 1H, 5-H_a), 2.57 (dd, *J*_{gem} = 17, *J*_{2a,3} = 12 Hz, 1H, 2-H_a), 2.35 (m, 2H, 7-H), 2.04 (s, 3H, CH₃CO), 2.02 (s, 3H, CH₃CO), 1.28 (d, *J*_{10,9} = 6 Hz, 3H, 10-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.7 (C-6), 170.2 (CH₃CO), 169.7

(CH₃CO), 167.9 (C-1), 72.6 (C-9), 71.0 (C-4), 68.7 (C-3), 43.5 (C-5), 40.0 (C-7), 38.2 (C-2), 33.4 (C-8), 21.0 (CH₃CO), 20.9 (CH₃CO), 19.7 (C-10).

La asignación de señales en RMN se ha realizado con la ayuda de las experiencias 2D RMN (COSY, HMQC y HMBC) que se resumen en las tablas 44 y 45.

Tabla 44.- Correlación homonuclear ¹H/¹H (COSY).

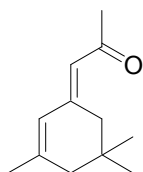
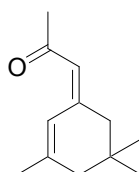
PROTÓN	CORRELACIÓN
2-Ha	2-Hb, 3-H, 5-Ha, 5-Hb, 7-H
2-Hb	2-Ha, 3-H, 5-Ha, 5-Hb, 7-H
3-H	2-Ha, 2-Hb, 4-H
4-H	3-H, 5-Ha, 5-Hb, 9-H
5-Ha	5-Hb, 2-Ha, 2-Hb, 4-H
5-Hb	5-Ha, 2-Ha, 2-Hb, 4-H, 7-H
7-H	2-Ha, 2-Hb, 5-Hb, 8-H, CH ₃ CO
8-H	7-H, 9-H, CH ₃ CO
9-H	4-H, 8-H, 10-H, CH ₃ CO
10-H	9-H

Tabla 45.- Correlación heteronuclear ¹H/¹³C a larga distancia (HMBC).

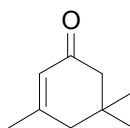
CARBONO	CORRELACIÓN
C-1	2-Ha, 2-Hb, CH ₃ CO
C-3	2-Ha, 2-Hb, 5-Ha, 5-Hb
C-4	2-Ha, 2-Hb, 5-Ha
C-6	5-Ha, 5-Hb, 7-H, 8-H, CH ₃ CO
C-8	7-H, CH ₃ CO
C-9	7-H, 8-H, 10-H,

2.5.- Estudio de los metabolitos extraídos del micelio.

El extracto del micelio se trata en primer lugar con KOH/MeOH 2N en una proporción de 4 ml de solución metanólica de potasa por cada 100 mg de extracto, con el objeto de saponificar y eliminar las grasas que acompañan a los metabolitos de interés. El crudo de saponificación se diluye con agua y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante (955 mg) se somete a cromatografía en columna. Con hexano:*t*-BuOMe (9:1) eluye un compuesto (26 mg) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los encontrados en bibliografía³⁵³ para isoxilitona A (**309**) e isoxilitona B (**310**) respectivamente, en proporción (1:1).

**309****310**

Con hexano:*t*-BuOMe (7:3) eluye un compuesto que identificamos como α -isophorona (**311**) (161 mg) por correspondencia de sus datos espectroscópicos con los descritos anteriormente en bibliografía.³⁵⁴

**311**

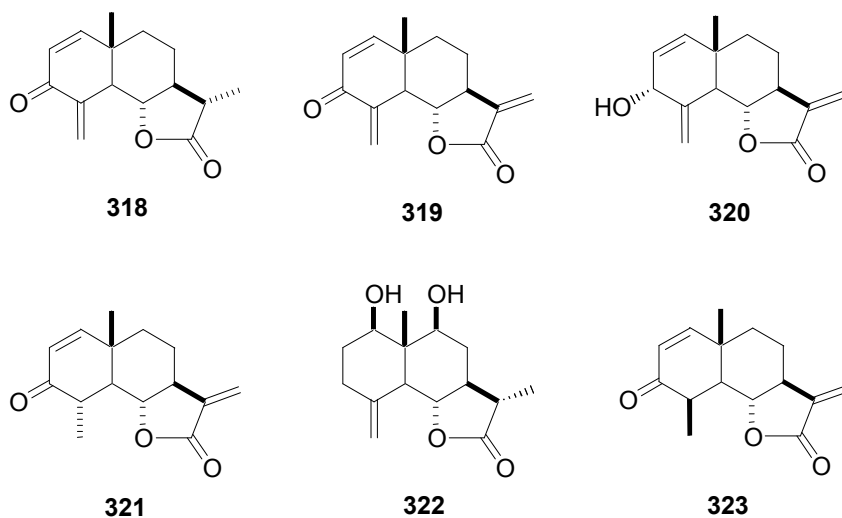
³⁵³ Roger, A; Godfroid, J. J.; Wiemann, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 8, 3030.

³⁵⁴ a) Timmons, C. J. *Chem. Comm.* **1965**, 22, 576. b) Helferty, P.H.; Yates, P. *Org. Magn. Reson.* **1983**, 21, 352.

3.- ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE LACTONAS SESQUITERPÉNICAS.

3.1.- Síntesis de las lactonas sesquiterpénicas objeto de estudio.

Los compuestos **318-323** han sido sintetizados en nuestro laboratorio^{25,243} por el Dr. Antonio Rosales Martínez.



²⁵ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1935.

²⁴³ Rosales, A. **2004**. *Nuevas reacciones promovidas por titanoceno en química de radicales libres. Síntesis de terpenoides bioactivos a partir de germacrolidas accesibles*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

3.2.- Condiciones de cultivo y medida de actividad antifúngica frente a *Phycomyces blakesleeanus* de las lactonas sintetizadas y el antifúngico comercial amphotericin B.

La estirpe silvestre NRRL1555 de *P. Blakesleeanus* ha sido cedida por el Prof. E. Cerdá-Olmedo del Departamento de Genética de la Universidad de Sevilla.

Para el cultivo de *Phycomyces* se empleó medio mínimo cuya composición está descrita previamente en bibliografía.³⁵⁶ Los medios se esterilizaron mediante autoclave (las fuentes de glucosa y nitrógeno se autoclavaron por separado para evitar caramelización) y se distribuyeron en matraces Erlenmeyer de 250 ml conteniendo 50 ml de medio de cultivo cada uno. El caldo de cultivo se inoculó con 7×10^5 esporas frescas por litro. A la incubación se añadió una disolución en 1 ml de THF de diferentes concentraciones de las lactonas **318-323** y el antifúngico comercial amphotericin B de manera que se consiguen concentraciones efectivas en el medio que varían desde 100 a 3 $\mu\text{g/mL}$. Los matraces se incubaron en un agitador orbital a 200 rpm, bajo luz proveniente de 4 tubos fluorescentes de 40 W situados a 1 metro de altura, durante 7 días. Una vez finalizada la fermentación, el micelio crecido se filtra a vacío, se seca y se liofiliza. Los micelios se pesan y se comparan con un cultivo blanco, al que no se añade compuesto antifúngico alguno. Todos los experimentos se llevaron a cabo por duplicado y los resultados se expresan como la media de dichos valores.

La actividad antifúngica de cada compuesto se expresa mediante sus valores EC_{50} (concentración efectiva a la que se inhibe un 50 % el crecimiento del hongo) y se resume en la Tabla 46.

Tabla 46. EC_{50} de las lactonas sesquiterpénicas chequeadas comparadas con amphotericin B ($\mu\text{g/ml}$).

Sustancia	amph. B	318	319	320	321	322	323
EC_{50}	12	50	6	50	25	>100	12

³⁵⁶ Cerdá-Olmedo, E. En: *Phycomyces, Appendix 1*; Eds. Cerdá-Olmedo, E.; Lipson, E. D., Cold Spring Harbor Laboratory, USA, 1987; p.337.

CONCLUSIONES

1. Las reacciones de alilación de compuestos carbonílicos tipo Barbier promovida o catalizada por titanoceno(III) es un proceso general. Se han desarrollado condiciones experimentales optimizadas para diferentes tipos de sustrato.
2. Se ha llevado a cabo por primera vez una alilación enantioselectiva tipo Barbier de aldehídos utilizando complejos de Ti(III) quirales, aunque por el momento los excesos enantioméricos son moderados.
3. La reacción de crotilación tipo Barbier de compuestos carbonílicos, mediante titanoceno(III) también es un proceso general, obteniéndose diferentes regio y diastereoselectividades dependiendo de factores como la temperatura o la adición de sales de litio.
4. La prenilación de aldehídos tipo Barbier tiene lugar con buenos rendimientos y alta regioselectividad hacia adiciones α . Este tipo de adiciones abre una vía importante hacia la síntesis de terpenoides naturales.
5. Estos procesos tipo Barbier también se han aplicado con éxito a procesos de propargilación y bencilación de compuestos carbonílicos.
6. Se describe por primera vez un proceso químico de adición tipo Michael de un aldehído α,β -insaturado a otro aldehído mediante titanoceno(III), obteniendo estructuras de γ -butirolactonas, presentes en numerosos productos naturales.
7. Se ha demostrado que el sistema titanoceno(III)/Zn es capaz de promover, dependiendo de las condiciones experimentales, reacciones de reducción o pinacolización de aldehídos y cetonas aromáticas empleando únicamente agua como disolvente.
8. El agua de mar se ha mostrado como un disolvente ideal para la reducción de cetonas aromáticas, lo que puede ser interesante a nivel industrial.

9. Se ha comprobado que la velocidad de ciclación de un radical 6-heptenilo de tipo 6-*exo*-trig hacia carbociclos de 6 miembros, es mucho mayor que la ciclación de tipo 7-*endo*-trig hacia ciclos de 7 eslabones en sustratos no disustituidos en posición 5.
10. Se ha desarrollado por primera vez un método de carbociclaciones 7-*endo*-dig mediante química de radicales libres basada en titanoceno(III). Este proceso abre una interesante vía hacia la síntesis de numerosos productos naturales con ciclos de 7 miembros en su esqueleto.
11. Se ha observado por primera vez, una inversión de configuración en un carbono remoto durante la apertura radicalaria mediante titanoceno(III) de un epoxiacetato de colesterilo. Por otro lado en los procesos de apertura de dichos epoxiacetatos, no se obtuvieron alquenos, lo que confirma que para que se de un proceso de β -eliminación de H es necesaria una disposición *syn*-coplanar entre los enlaces Ti-C y C-H implicados.
12. Se ha llevado a cabo la síntesis de la mentanolactona natural “wine lactona” en 4 pasos, empleando como etapa clave una adición intramolecular tipo Michael de un aldehído α,β -insaturado.
13. Se ha realizado una aproximación a la síntesis de un modelo tricíclico similar al que presenta el ácido 7 β -hidroxi-*ent*-kaurenoico.
14. Se ha sintetizado 3-hidroxi- α -ambrinol, producto de partida para la síntesis potencialmente enantioselectiva de derivados interesantes en perfumería.
15. Se han llevado a cabo hidroxilaciones selectivas de esqueletos de *ent*-kaureno mediante biotransformaciones con *Fusarium fujikuroi*, aunque con rendimientos moderados.

16. Se ha desarrollado un procedimiento sencillo para la obtención de cantidades elevadas de GA₁, mediante incubaciones con la estirpe silvestre C1995 de *Fusarium fujikuroi*.
17. Se han aislado y caracterizado metabolitos excretados por el hongo *Beauveria bassiana*, entre los que destaca un nuevo producto natural al que hemos denominado “(+)-bassianolona”. Asimismo se ha propuesto un mecanismo biogénico para la producción de esta y otras sustancias como cephalosporolida E y F en el hongo. Por otro lado, (+)-bassianolona ha presentado una interesante actividad antimicrobiana.
18. Se ha llevado a cabo el análisis de la actividad antifúngica de una serie de lactonas sesquiterpénicas sintetizadas previamente en nuestro laboratorio, mostrando algunas de ellas una importante actividad frente a *Phycomyces blakesleeanus*.