

**Universidad de Almería**  
**Facultad de Ciencias Experimentales**



*Área de Química Orgánica*

**Síntesis de precursores para  
ensayos en ciclaciones radicalarias y  
trabajo bibliográfico de biopesticidas**

**Memoria Trabajo Fin de Máster**

**Alejandro Navarro Luque**

**2012**

**Síntesis de precursores para ensayos en ciclaciones radicalarias y trabajo bibliográfico de biopesticidas.**

Memoria del trabajo fin de máster presentada por el Licenciado D. Alejandro Navarro Luque.

Almería 10 de septiembre del 2012

Fdo.: Alejandro Navarro Luque

Directora del Trabajo Fin de Máster

Fdo.: Dra. Míriam Álvarez Corral  
Prof. Titular de Química Orgánica  
de la Universidad de Almería

Con motivo de la presentación del trabajo fin de máster, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido a facilitar el desarrollo del mismo.

En primer lugar a la Dra. Míriam Álvarez Corral y al Dr. Ignacio Rodríguez García por enseñarme el mundo de la investigación, por preocuparte diariamente por el desarrollo de mi proyecto y por ser tan cercano conmigo, muchas gracias.

A mis compañeros de laboratorio, de manera muy especial a Cristóbal, Manu, Inma, Ahmet, Juanma y Antonio.

A Carmen por estar siempre dispuesta a ayudarme, animándome y a enseñarme como desenvolverme en el laboratorio porque sin ti no hubiera aprendido lo mismo, muchas gracias.

A D. Juan Miguel Expósito por la ayuda presentada en el campo de la resonancia magnética nuclear y a Jose M. Vargas por la ayuda presentada en el laboratorio.

A mis compañeros de carrera Mar, Gloria, Teresa, Jose María, Emilia, Marta, Cristóbal, Gerard, Fernando, Jose Luis, Juanan y Luisma, por empezar o encontrarnos en el mundo de la química, muchas gracias.

A mi amiga Mj por apoyarme en todo y por ser una de las personas más excelentes que conozco, muchas gracias.

A mis amigos Ami y Ander por estar siempre ahí, espero que sigamos juntos mucho tiempo.

A mis padres Andrés y Silvia por haberlo dado todo por mí, por ayudarme y apoyarme en todos los aspectos, muchas gracias.

A mi hermana Andrea por aconsejarme, animarme y escucharme siempre, muchas gracias

# *ÍNDICE*

-	<b>TRABAJO BIBLIOGRÁFICO</b>	<b>7</b>
○	Resumen de la importancia de los bioplaguicidas	
○	Base de datos	
○	Lista de bioplaguicidas detallada	
-	<b>TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>29</b>
I.	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>29</b>
1.	Complejos de titanoceno (III) como herramienta en síntesis orgánica.	30
2.	Reacción de alilación tipo Barbier.	32
3.	Reacción de alilación tipo Barbier promovida por Mn.	32
4.	Reacción de alilación tipo Barbier promovida por complejo de titanoceno.	32
5.	Reacción de adición tipo Michael.	35
II.	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>37</b>
1.	Síntesis del compuesto 3.	39
1.1.	Estudio de la introducción del grupo acetona en malonato de dimetilo	39
1.2.	Estudio de la introducción de 2,4-diclorobutino en malonato de dimetilo.	39
2.	Síntesis del compuesto 8.	40
2.1.	Estudio de la introducción de 2,4-diclorobutino en malonato de dimetilo	40
2.2.	Reacción de adición de Michael con metilvinilcetona.	
3.	Síntesis del compuesto 15.	42
3.1.	Estudio de la introducción del grupo cetona en Dietilalilmalonato.	42
3.2.	Metátesis cruzada de dietilalilmalonato con etilenglicol.	43
3.3.	Metátesis cruzada de dietilalilmalonato con bromuro de alilo.	44
3.4.	Reacción de adición de Michael con metilvinilcetona.	44
4.	Síntesis de 19.	45
4.1.	Estudio de la introducción de 2,4-diclorobutino en (tertbutiloxicarbonil) p-toluensulfonamida.	45
4.2.	Desprotección del grupo Boc con TFA.	46

	4.3. Adición de Michael	47
	5. Síntesis de 20	47
<b>III.</b>	<b>EXPERIMENTAL</b>	<b>50</b>
	<b>TÉCNICAS GENERALES</b>	
	1. Síntesis de 2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo.	53
	2. Síntesis de 2-(4-clorobut-2-inil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo.	53
	3. Síntesis de 2-(4-clorobut-2-inil)malonato de dimetilo.	54
	4. Síntesis de NaB(OMe) <sub>4</sub> .	55
	5. Síntesis de 2-(4-clorobut-2-inil)-2-(3-oxobutil)malonato de dimetilo.	55
	6. Síntesis de (E)- 6-bromo-2-propionilhex-4-enoato de dietilo	56
	7. Síntesis de (E)- 6-hidroxi-2-propionilhex-4-enoato de dietilo.	56
	8. Síntesis de 2-((E)-4-bromobut-2-enil)-2-(3-oxobutil)malonato de dietilo.	57
	9. Síntesis de (4-clorobut-2-in-1-il)(tosil) carbamato de <i>tert</i> -butilo.	58
	10. Desprotección-Síntesis de <i>N</i> -(4-clorobut-2-in-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida.	58
	11. Síntesis de <i>N</i> -(4-clorobut-2-in-1-il)-4-metil- <i>N</i> -(3-oxobutil)benzenosulfonamida.	59
	12. Ciclación intramolecular de 2-(4-clorobut-2-inil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo catalizada con titanoceno (III).	60
<b>IV.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>61</b>

***TRABAJO  
BIBLIOGRÁFICO***

## - Bioplaguicidas

Los biopesticidas se pueden describir como productos de protección de cultivos que han sido derivados de fuentes naturales. Se incluyen los productos químicos de origen natural, feromonas, bacterias, hongos y los insectos depredadores. Mientras que en muchos casos los riesgos ambientales de estas sustancias se considera que es menor que la de los plaguicidas químicos más tradicionales, esto no es siempre el caso. Los datos para justificar las evaluaciones de riesgos es escasa y en la actualidad no existe una fuente única y fiable de datos completa.

La Universidad de Hertfordshire, es una respetada fuente de datos tanto para los plaguicidas de uso agrícola más tradicional (PPDB) y sustancias veterinarias (VSDB). Para complementar estas ahora podemos ofrecer a la Base de Datos Biopesticida (BPDB), que es una base de datos relacional de los datos relativos a los plaguicidas derivados de sustancias naturales.

Uno de los primeros bioplaguicidas descubierto fue la Nicotina de la planta *Nicotiana tabacum*, que es un alcaloide muy estable con propiedades insecticidas, volátil y tóxico para mamíferos por una dosis mortal de 50 a 60 mg.

Otro de los insecticidas más potentes es la rotenona, derivado flavonoide que proviene de la planta *Derris elliptica* descubierta en 1922. Actúa sobre los mecanismos de respiración celular y es útil en la agricultura biológica. Es tóxica para peces y reptiles.

Las piretrinas son los insecticidas más abundantes que se aislaron de la planta de la familia Asteraceae *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Son sustancias activas contra insectos y flores y tienen una toxicidad relativa. Este tipo de insecticida destacan por su gran inestabilidad a la luz, aire y humedad.

Después de la segunda guerra mundial (1939-1945), Japón dejó de suministrar *Chrysanthemum cinerariaefolium* a EE.UU y llegaron los insecticidas orgánicos sintéticos. Los laboratorios Ciba-Geigy americanos sintetizaron compuestos organoclorados (DDT) y carbamatos y los laboratorios alemanes los organofosforados.

Posteriormente por el 1948 se sintetizó el primer piretroide, la Aletrina, inestable a la luz. Los piretroides son similares a las piretrinas pero sintéticas tales como la



bioresmetrina, permetrina, cipermetrina, fenvalerato y deltametrina. Estos piretroides contienen una gran actividad insecticida mucho más potente que la de las piretrinas. La deltametrina específicamente se consiguió sintetizar y se demostró que era estable a la luz.

La azadiractina fue otro insecticida usado desde tiempos inmemoriales en la India, del árbol del Nim (*Azadirachta indica*). Este compuesto es inhibidor del crecimiento.

**Ref:** <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/bpdb/index.htm>

“Biopesticidas de origen vegetal”, Catherine Regnault-Roger, Bernard J.R Philogéne, Charles Vincent, Ed. Muniprensa, Tema 1.

### **$\alpha$ -pineno**

Descripción: Un componente (1-6%) de aceite del árbol del té que se utiliza para controlar varios hongos patógenos en una amplia gama de cultivos.

F.M:  $C_{10}H_{16}$

CAS RN: 80-56-8

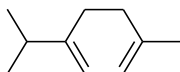


### **$\alpha$ -terpineno**

Descripción: Un componente principal (5-13%) de aceite del árbol del té que se utiliza para controlar varios hongos patógenos en una amplia gama de cultivos.

F.M:  $C_{10}H_{16}$

CAS RN: 99-86-5

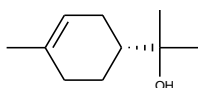


## **$\alpha$ -terpineol**

Descripción: Un componente (1-8%) de aceite del árbol del té que se utiliza para controlar varios hongos patógenos en una amplia gama de cultivos.

F.M:  $C_{10}H_{18}O$

CAS RN: 98-55-5

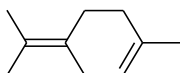


## **$\alpha$ -terpinoline**

Descripción: Un componente (1-5%) de aceite del árbol del té que se utiliza para controlar varios hongos patógenos en una amplia gama de cultivos.

F.M:  $C_{10}H_{16}$

CAS RN: 586-62-9

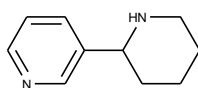


## **Anabasina**

Descripción: Un insecticida de origen natural alcaloide piridinico que está obsoleto.

F.M:  $C_{10}H_{14}N_2$

CAS RN: 494-52-0

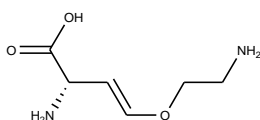


## **Aviglicina**

Descripción: Una sustancia que regula el crecimiento vegetal usado en las frutas y plantas ornamentales.

F.M:  $C_6H_{12}N_2O_3$

CAS RN: 49669-74-1

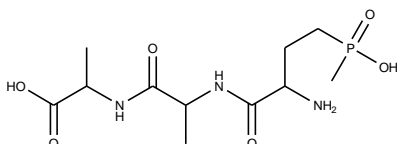


## Bilanafos

Descripción: Un herbicida sintético natural que se utiliza generalmente como la sal sódica.

F.M:  $C_{11}H_{22}N_3O_6P$

CAS RN: 35597-43-4

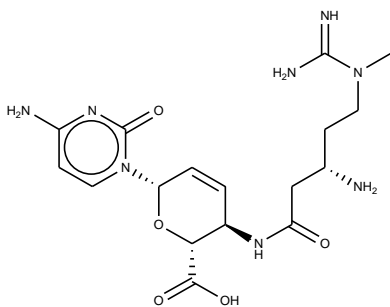


## Blasticidina-S

Descripción: Aplicación como fungicida en el arroz.

F.M:  $C_{17}H_{26}N_8O_5$

CAS RN: 2079-00-7



## Canfeno

Descripción: Una sustancia volátil que se utiliza, a menudo en mezclas con otros compuestos, como un atrayente de insectos.

F.M:  $C_{10}H_{16}$

CAS RN: 79-92-5

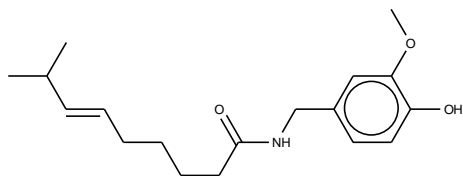


## Capsaicina

Descripción: Se usa en la botánica en pájaros, animales y como repelente de insectos.

F.M:  $C_{18}H_{27}NO_3$

CAS RN: 404-86-4

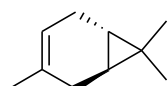


## Careno

Descripción: Una sustancia volátil que se utiliza, a menudo en mezclas con otros compuestos, como un sinergista de feromonas y atrayente de insectos.

F.M:  $C_{10}H_{16}$

CAS RN: 13466-78-9

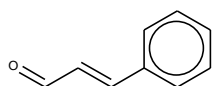


## Cinamaldehido

Descripción: Pesticida que se usa como repelente de insectos, pulgas y ácaros.

F.M:  $C_8H_8O$

CAS RN: 104-55-2

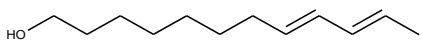


## Codlemona

Descripción: sustancia de origen natural utilizados para el control biológico de la polilla de la manzana y otros insectos.

F.M:  $C_{12}H_{22}O$

CAS RN: 33956-49-9

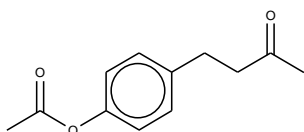


## Cuelure

Descripción: Una sustancia volátil que es una feromona de insecto y se usa como un atrayente.

F.M:  $C_{12}H_{14}O_3$

CAS RN: 3572-06-3

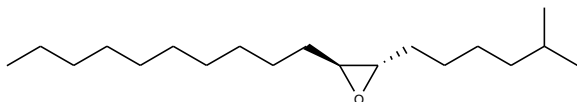


## Disparlure

Descripción: Una sustancia volátil que es una feromona sexual de insectos y se usa como un atrayente.

F.M:  $C_{19}H_{38}O$

CAS RN: 29804-22-6



## Endo-brevicomina

Descripción: Una sustancia volátil que es una feromona de insecto y se utiliza, en conjunción con exo-brevicomina, como un atrayente.

F.M:  $C_9H_{16}O_2$

CAS RN: 62532-53-0

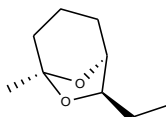


## Exo-brevicomina

Descripción: Una sustancia volátil que es una feromona de insecto y se utiliza, en conjunción con endo-o trans brevicomina verbenol-, como un atrayente.

F.M:  $C_9H_{16}O_2$

CAS RN: 60018-04-4

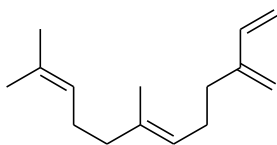


## Farneseno

Descripción: Feromona de alarma producida por las termitas y los pulgones y también se encuentra en algunos aceites esenciales.

F.M:  $C_{15}H_{24}$

CAS RN: 18794-84-8

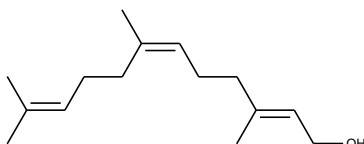


## Farnesol

Descripción: Una sustancia que es un aceite esencial de la planta y también un componente de la feromona de alarma de la araña roja.

F.M:  $C_{15}H_{26}O$

CAS RN: 4602-84-0

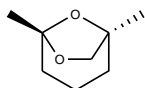


## Frontalina

Descripción: Una sustancia volátil que se utiliza, a menudo en mezclas con otros compuestos, como atrayente y atractivo para los escarabajos de pino y abeto.

F.M:  $C_8H_{14}O_2$

CAS RN: 28401-39-0

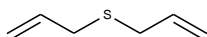


### Extracto de ajo

Descripción: Un extracto de plantas naturales, que se utiliza como un elemento de disuasión para los insectos y pequeños mamíferos.

F.M:  $C_6H_{10}S_2$

CAS RN: 8000-78-0

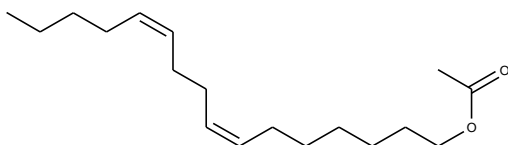


### Gosyplure

Descripción: Se utiliza para el control de gusano rosado en el cultivo de algodón.

F.M:  $C_{18}H_{32}O_2$

CAS RN: 50933-33-0

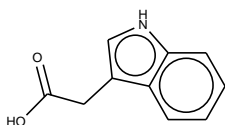


### Ácido indolilacético

Descripción: Un extracto botánico utilizado para mejorar escarbaderos de esquejes de plantas leñosas.

F.M:  $C_{10}H_9NO_2$

CAS RN: 87-51-4

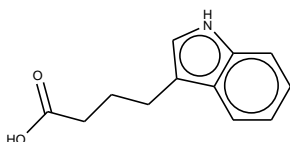


## Ácido Indolbutirico

Descripción: Un extracto botánico auxina utilizada para mejorar escarbaderos de esquejes de plantas leñosas en horticultura.

F.M:  $C_{12}H_{13}NO_2$

CAS RN: 133-32-4

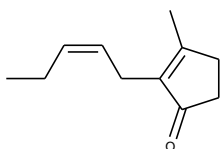


## Jasmona

Descripción: Planta hormona extraída de flores de jazmín que tiene un efecto repelente de insectos.

F.M:  $C_{11}H_{16}O$

CAS RN: 488-10-8

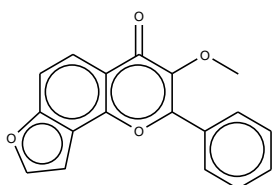


## Karanjin

Descripción: Un extracto de la semilla del árbol indio haya (Derris indica) que tiene propiedades insecticidas y fúngicas.

F.M:  $C_{18}H_{12}O_4$

CAS RN: 521-88-0



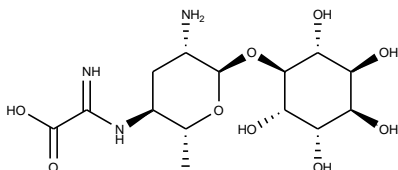


## Kasugamicina

Descripción: un antibiótico aminoglucósido usado, normalmente como la sal clorhidrato, contra las bacterias y algunos hongos.

F.M:  $C_{14}H_{25}N_3O_9$

CAS RN: 6980-18-3

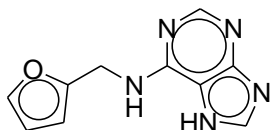


## Kinetina

Descripción: Regulador de crecimiento de las plantas usado para aumentar los rendimientos, la producción de flor y los efectos deseables de crecimiento.

F.M:  $C_{10}H_9N_5O$

CAS RN: 525-79-1

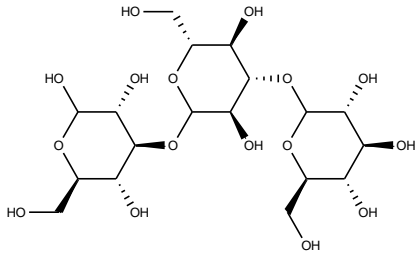


## Laminarina

Descripción: Un compuesto natural procedente de las algas que se puede utilizar para mejorar la germinación de las semillas y protección contra infecciones fúngicas foliares.

F.M:  $C_{18}H_{32}O_{16}$

CAS RN: 9008-22-4

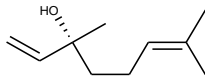


## Linalol

Descripción: Un aceite vegetal derivado usado principalmente como un repelente de insectos y para el control de pulgas y cucarachas en una variedad de situaciones.

F.M:  $C_{10}H_{18}O$

CAS RN: 78-70-6

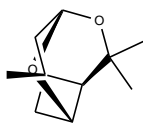


## Lineatina

Descripción: Una sustancia volátil que se utiliza como atrayente y atractivo para la belle ambrosía.

F.M:  $C_{10}H_{16}O_2$

CAS RN: 71899-16-6

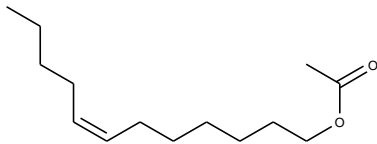


## Loplure

Descripción: Una sustancia volátil que se clasifica como una cadena lineal de Lepidoptera feromona (SCLP) y se usa como un atrayente de insectos.

F.M:  $C_{14}H_{26}O_2$

CAS RN: 14959-86-5

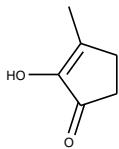


### Maple lactona

Descripción: Un atrayente de insectos de origen natural.

F.M:  $C_6H_8O_2$

CAS RN: 80-71-7

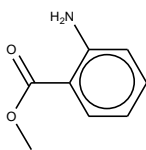


### Antranilato de metilo

Descripción: sustancia natural que se extrae de plantas, incluyendo uvas, naranjas, neroli y ylang ylang y se utiliza como un alimento repelente de aves y plantas ornamentales, así como en campos de golf.

F.M:  $C_8H_9NO_2$

CAS RN: 134-20-3

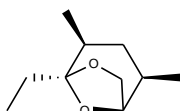


### Multistriatina

Descripción: Una sustancia volátil que es una feromona sexual de insectos utilizado como un atrayente de insectos.

F.M:  $C_{10}H_{18}O_2$

CAS RN: 54815-06-4

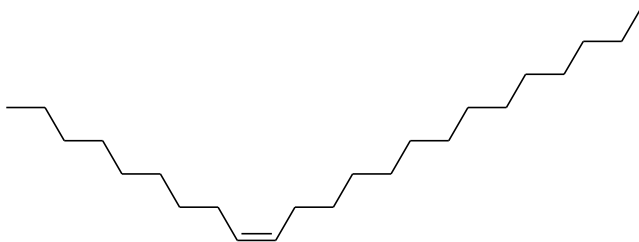


## Muscalure

Descripción: Una feromona sexual de insectos de la mosca doméstica utilizada para atrapar moscas en situaciones agrícolas y domésticas.

F.M:  $C_{23}H_{46}$

CAS RN: 27519-02-4

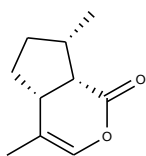


## Nepetalactona

Descripción: terpenoide bicíclico aromático que tiene una actividad repelente contra insectos que está siendo investigado como un agente novedoso de protección fitosanitaria.

F.M:  $C_{10}H_{14}O_2$

CAS RN: 490-10-8

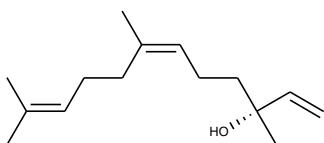


## Nerolidol

Descripción: Una sustancia que es un aceite esencial de la planta y también un componente de la feromona de alarma de la araña roja.

F.M:  $C_{15}H_{26}O$

CAS RN: 7212-44-4

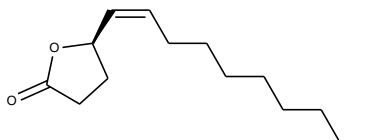


## Nuranona

Descripción: Un atrayente de insectos producidos por escarabajos hembra japoneses utilizado para el control del escarabajo.

F.M:  $C_{14}H_{24}O_2$

CAS RN: 64726-91-6

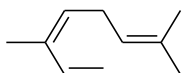


## Ocimeno

Descripción: monoterpeno alifático volátil emitido por las plantas que provoca una respuesta de comportamiento en varios parasitoides y depredadores de herbívoros de plantas.

F.M:  $C_{10}H_{16}$

CAS RN: 13877-91-3

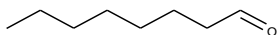


## Octanal

Descripción: Un aldehído de origen natural con potente actividad repelente de invertebrados, particularmente contra los mosquitos

F.M:  $C_8H_{16}O$

CAS RN: 124-13-0

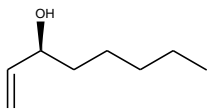


## Octenol

Descripción: Una planta atrayente de insectos / repelente utilizado para controlar las moscas, chinches y mosquitos.

F.M:  $C_8H_{16}O$

CAS RN: 3391-86-4

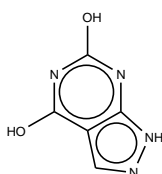


## Oxipurinol

Descripción: Una pirazolopirimidina con que se utiliza como repelente de cucarachas.

F.M:  $C_5H_4N_4O_2$

CAS RN: 2465-59-0

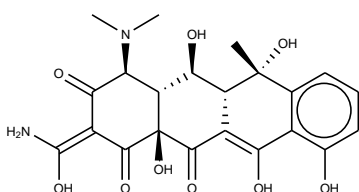


## Oxitetraciclina

Descripción: Un bactericida utilizado para controlar bacterias, hongos y organismos de micoplasma como en frutas y césped, también usadas en productos veterinarios .

F.M:  $C_{22}H_{24}N_2O_9$

CAS RN: 79-57-2 / 2058-46-0

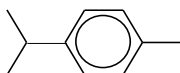


## Para-cimeno

Descripción: Un componente (0.5-8%) de aceite del árbol del té que se utiliza para controlar varios hongos patógenos en una amplia gama de cultivos

F.M:  $C_{10}H_{14}$

CAS RN: 99-87-6

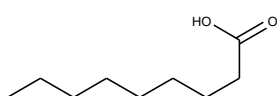


## Ácido pelargónico

Descripción: Planta derivada de una sustancia utilizada para raleo de frutos en los huertos.

F.M:  $C_9H_{18}O_2$

CAS RN: 112-05-0

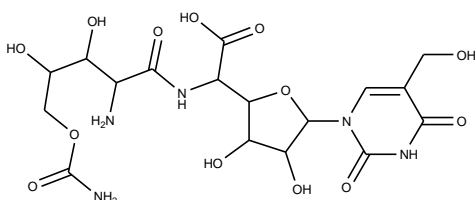


## Polioxina

Descripción: Un microbio fungicida utilizados en el césped, fruta y arroz para el control de hongos patógenos.

F.M:  $C_{17}H_{23}N_5O_{14}$

CAS RN: 11113-80-7

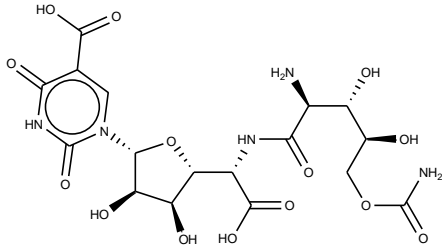


## Polioxorina

Descripción: Un metabolito de una bacteria del suelo que presenta propiedades fungicidas y se pueden utilizar en el arroz

F.M:  $C_{17}H_{23}N_5O_{14}$

CAS RN: 22976-86-9

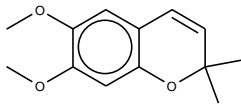


## Precoceno II

Descripción: Un regulador del crecimiento de insectos utilizados para controlar una variedad de insectos. También tiene actividad fungicida.

F.M:  $C_{13}H_{16}O_3$

CAS RN: 644-06-4

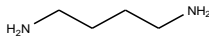


## Putrescina

Descripción: compuesto maloliente que puede ser utilizado como cebo trampa, para moscas de la fruta.

F.M:  $C_4H_{12}N_2$

CAS RN: 110-60-1



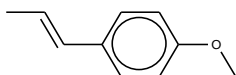
## Aceite de anís estrella

Descripción: Un extracto de plantas naturales con una variedad de usos, que incluye repelente de perros, gatos, pulgas, piojos y garrapatas

F.M:  $C_{10}H_{12}O$  (anethole)

CAS RN: 8007-70-3 (104-46-1 anethole)



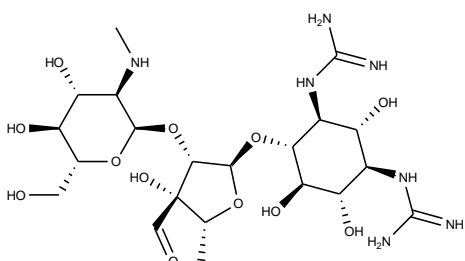


## Estreptomina

Descripción: Se utiliza para combatir el crecimiento de bacterias, hongos y algas en cultivos de frutas y hortalizas. También tiene aplicaciones de fármaco específico como un antibiótico bactericida.

F.M:  $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$

CAS RN: 57-92-1

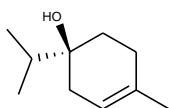


## Terpinen-4-ol

Descripción: Un componente principal (30-48%) de aceite del árbol del té que se utiliza para controlar varios hongos patógenos en una amplia gama de cultivos

F.M:  $C_{10}H_{18}O$

CAS RN: 562-74-3

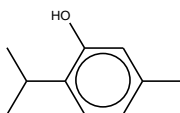


## Timol

Descripción: Monoterpeno que se usa como fungicida y en el tratamiento antimicrobiano y antiséptico.

F.M:  $C_{10}H_{14}O$

CAS RN: 89-83-8

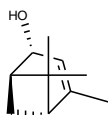


## Trans-verbenol

Descripción: Una sustancia volátil que es una feromona de insecto y se utiliza, en conjunción con exo-brevicomina, como un atrayente

F.M: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O

CAS RN: 1845-30-3

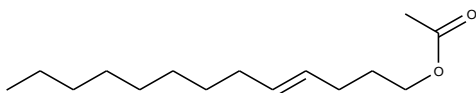


## Tridec-4-enil acetato

Descripción: Una sustancia volátil que se clasifica como una cadena lineal de feromonas de lepidópteros (SCLP) y se usa como un atrayente de insectos para especies de lepidópteros

F.M: C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

CAS RN: 72269-48-8

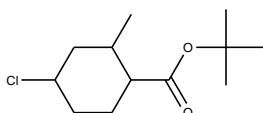


## Trimedlure

Descripción: Un atrayente feromonas de insectos sintético utilizado para el control de moscas de la fruta

F.M: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>2</sub>

CAS RN: 12002-53-8

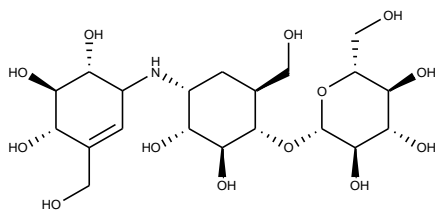


## Validamicina

Descripción: un antibiótico con acción fungicida eficaz contra enfermedades del suelo y se utiliza para el control de Rhizoctonia solani

F.M: C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>13</sub>

CAS RN: 37248-47-8

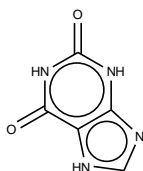


## Xantina

Descripción: Purina química con oxipurinol que se usa como repelente de cucarachas.

F.M:  $C_5H_4N_4O_2$

CAS RN: 69-89-6



Se ha realizado una revisión bibliográfica de los métodos de síntesis de varios de los bioplaguicidas naturales más interesantes según su estructura.

***TRABAJO DE  
INVESTIGACIÓN  
INTRODUCCIÓN***

## I. INTRODUCCIÓN

El titanio es el séptimo metal más abundante de la Tierra (el segundo de los metales de transición, tras el hierro) y numerosos derivados de titanio son inocuos para la salud y respetuosos con el medio ambiente.<sup>1</sup> Los catalizadores de titanio especialmente, utilizados en proporciones subestequiométricas, son agentes que respetan muchos de los principios de la Química Verde, facilitando procesos de química sostenible. Entre los complejos de titanio utilizados como catalizadores emerge en los últimos años el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ ), también conocido como “reactivo de Nugent” uno de los agentes de transferencia monoelectrónica desarrollados en las últimas décadas que ha demostrado mayor eficacia en química de radicales libres.

El  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  es capaz de promover y/o catalizar transformaciones tan útiles como las aperturas homolíticas de epóxidos,<sup>2</sup> las ciclaciones en cascada de epoxiolefinas<sup>3</sup>, las adiciones tipo Michael de aldehídos a enales conjugados,<sup>4</sup> los acoplamientos tipo Reformatsky entre  $\alpha$ -halocetonas y aldehídos,<sup>5</sup> o los acoplamientos pinacolínicos de aldehídos y cetonas,<sup>6</sup> entre otros.

<sup>1</sup>D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126.

<sup>2</sup> a) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859; c) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

<sup>3</sup> a) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788; b) A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4983-4990; c) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803-5806; d) J. Friedrich, M. Dolg, A. Gansäuer, D. Geich-Gimbel, T. Lauterbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071-7077; e) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272; f) J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921; g) A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115-4127; h) A. Rosales, C. López-Sánchez, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 553-555; i) J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazdi, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 571-576; j) J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, R. E. Estévez, M. Paradas, Ana M. Lasanta, Juan L. Oller, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11938-11943.

<sup>4</sup> R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433-5436.

<sup>5</sup> R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616-1619.

<sup>6</sup> M. Paradas, A. G. Campaña, R. E. Estévez, L. Álvarez de Cienfuegos, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616-3619.

Hace más de cien años, P. Barbier descubrió la reacción de acoplamiento entre una cetona y un haloalcano en presencia de proporciones estequiométricas de magnesio metálico,<sup>7</sup> estableciendo así las bases del proceso de formación de enlaces C-C en una sola etapa que hoy conocemos como la reacción de Barbier.<sup>8</sup> La estrategia en dos etapas (preparación del reactivo organometálico y posterior acoplamiento con el derivado carbonílico) característica de los procesos tipo Grignard.

Las ventajas de la estrategia tipo Barbier son especialmente relevantes en dos casos. Primero, con haluros alílicos la preparación de reactivos de Grignard raramente proporciona buenos rendimientos.<sup>9</sup> Segundo, sólo bajo condiciones tipo Barbier pueden llevarse a cabo reacciones intramoleculares (ciclaciones) de forma eficiente.

### 1. 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 enlace C-C que aprovechan su fácil generación, su tolerancia a diversos grupos funcionales y su comportamiento predecible en muchas transformaciones.

<sup>7</sup> A. G. Campaña, R. E. Estévez, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. Cárdenas, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195-2198.

<sup>8</sup> a) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079-1082; b) M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8796-8800.

<sup>9</sup> a) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571; b) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526; b) M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12748-12756.

Dentro de este contexto, los complejos de titanoceno (III)<sup>10</sup> han emergido como unos poderosos reactivos en la formación de enlaces C-C vía radicalaria, sobre todo en aperturas homolíticas de epóxidos y acoplamientos pinacolínicos de compuestos carbonílicos<sup>11</sup>. Dichos complejos pueden aislarse<sup>12</sup> o prepararse mediante reducción electroquímica<sup>13</sup>, pero normalmente se generan *in situ* mediante agitación de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> comercial con metales reductores como Mn, Zn, Mg, o Al<sup>14</sup>. La naturaleza de estos complejos ha sido objeto de controversia entre diversos autores<sup>15</sup>. Aunque es sabido que los complejos de titanoceno (III) cristalizan como especies trinucleares<sup>14cd</sup> (Figura 1)(Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>MCl<sub>2</sub>, en disolución de THF se pueden encontrar como un equilibrio entre la especie mononuclear Cp<sub>2</sub>TiCl y su correspondiente dímero (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub> (Figura 2). Este estado es independiente del metal utilizado para su generación.<sup>15c</sup>

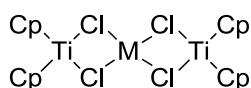


Figura 1.- Especie trinuclear.

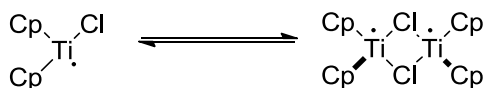


Figura 2.- Especies mono y dinucleares.

<sup>10</sup> Reetz, M. T. En: *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Ed. Schlosser, M. John Wiley & Sons, Chichester, England, . **2002**, pp, 817-923.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> Manzer, L. E. *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 84.

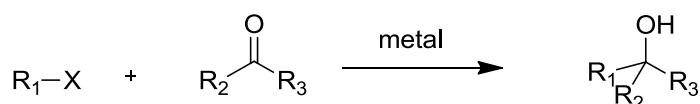
<sup>13</sup> Samuel, E.; Vedel, J. *Organometallics*, **1989**, 237.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> a) Enemaerke, R. J.; Hjollund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. C. *R. Acad. Sci.* **2001**, *4*, 435. b) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. *Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 125. c) Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853. d) Enemaerke, R. J.; Larsen, J.; Hjollund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1252.

## 2. Reacciones de alilación tipo Barbier.

La reacción de Barbier consiste en la adición de haluros orgánicos a grupos carbonilos promovida por Mg (Esquema 1). Sin embargo se han descrito reacciones de Barbier mediadas por otros metales de la Tabla periódica, especialmente metales de transición.<sup>16</sup>



Esquema 1.- Reacción de Barbier.

En estos antecedentes nos vamos a centrar en los procesos que implican adición de haluros de alilo y propargilo. Así, por ejemplo, se han revisado las reacciones de alilación tipo Barbier promovidas por Mn ya que dicho metal se ha utilizado en el presente trabajo fin de máster para desarrollar un nuevo proceso tipo Barbier.

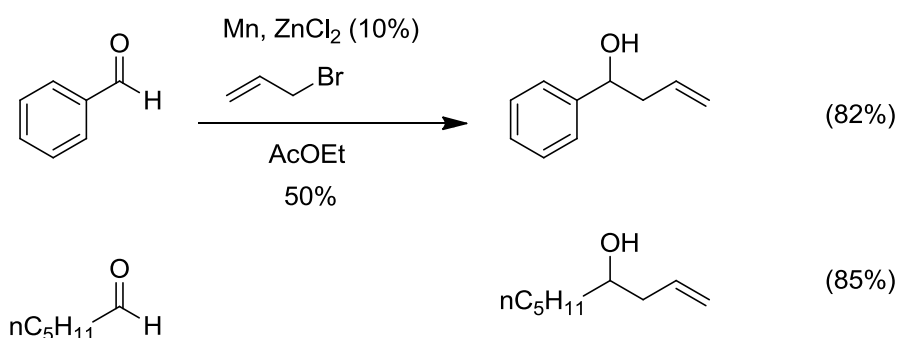
## 3. Reacciones de alilación tipo Barbier promovida por Mn.

Existen pocos ejemplos de adiciones de haluros de alilo a aldehídos o cetonas promovidos por Mn. En los trabajos pioneros de Cahiez et al<sup>17</sup> 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 ZnCl<sub>2</sub> en una proporción del 10%.

<sup>16</sup> March, J. *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1992; p 921.

<sup>17</sup> Cahiez, G.; Chavant, P. Y. *Tetradron Lett.* **1989**, 30, 7373.





Esquema 2.- Reacciones de alilación promovidas por Mn/ZnCl<sub>2</sub>.

#### 4. Reacciones de alilación tipo Barbier promovida por complejo de titanoceno(III).

Los complejos alititanio han demostrado ser capaces de reaccionar con compuestos carbonílicos con considerable quimio-, regio-, diastereo-, e incluso enantioselectividad<sup>18,19</sup>.

Estas reacciones, sin embargo, requieren cantidades estequiométricas del complejo de titanio, lo que es una desventaja en el caso de adiciones enantioselectivas. Además, debido al estado de transición de las reacciones con complejos de alilación con organotitanio, los cuales son importantes en síntesis de productos naturales, no puede ser realizado.

En este contexto, se considera que los complejos de titanoceno (III) (tales como [TiClCp<sub>2</sub>] y otros)<sup>20</sup> se podrían utilizar en estrategias tipo Barbier para la transformación de haluros de alilo en radicales alilo, los cuales posteriormente reaccionan con un compuesto de carbonilo presente en el medio.

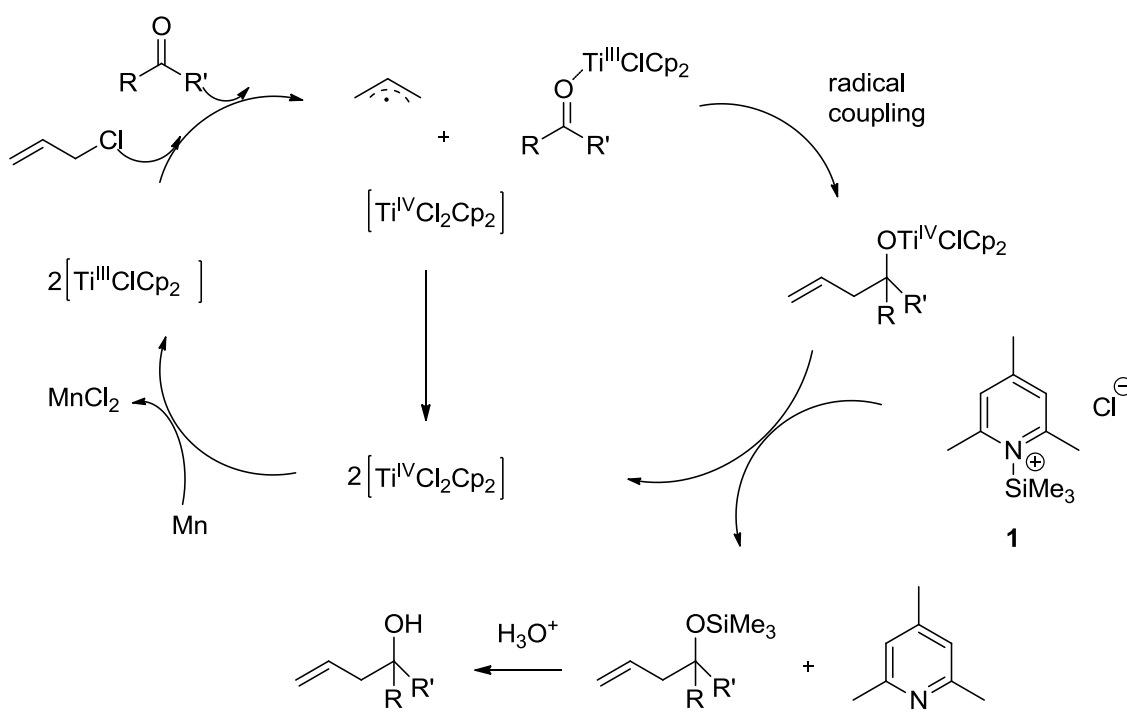
<sup>18</sup>For a recent review of Ti-based enantioselective synthesis, see: D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126 – 2208.

<sup>19</sup>For a recent overview of synthesis and reactivity of allyltitanium derivatives, see: J. Szymoniak, C. Moïse in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* (Ed.: I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 451 –474.

<sup>20</sup>Bis(cyclopentadienyl)titanium (III) chloride, generated in situ by stirring commercial [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] with Zn or Mn dust in THF, exists as an equilibrium mixture of the monomer [TiClCp<sub>2</sub>] and the dinuclear species [(TiClCp<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]; see: a) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853 –7864; b) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuck, F. Keller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2095 – 2098; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041 –2044; c) A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, M. Schmitt, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, K. Daasbjerg, H. Svith, *J. Am. Chem.Soc.* **2007**, *129*, 1359 –1371

Además, con la ayuda del agente regenerante de titanoceno, como **1** (generado por la mezcla de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  y 2,4,6-colidina)<sup>21</sup>, el proceso es catalítico en titanio.

(Esquema 3)<sup>22</sup>. Este procedimiento es muy atractivo para el desarrollo de alilaciones tipo Barbier enantioselectivas catalizadas con titanoceno (III). En este trabajo se describe un ejemplo de ciclación intramolecular tipo Barbier catalizada por titanoceno (III) de 2-(4-clorobut-2-inil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo.



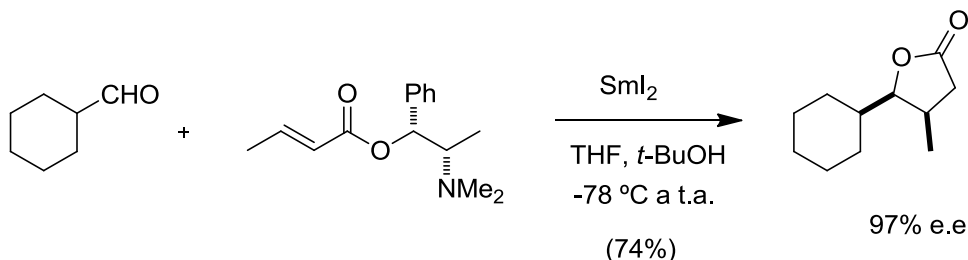
Esquema 3.- Ciclo catalítico de reacciones de alilación tipo Barbier inducidas por Ti.

<sup>21</sup>For protic titanocene-regenerating agents, see: a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 107 – 109; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101 – 103; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Commun.* **1998**, 2143 – 2144; c) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849 – 12859.

<sup>22</sup>A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628 – 2629.

## 5. Reacciones de adición tipo Michael.

La reacción comúnmente conocida como “adición de Michael” de reactivos nucleofílicos a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, es una de las reacciones más generales para la formación de enlace C-C.<sup>23</sup> Los nucleófilos empleados van desde simples carbaniones hasta reactivos como organolitios, organocobres, sulfuros, silanos, o iluros de nitrógeno.<sup>24</sup> 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 monoeléctrica de compuestos carbonílicos a los correspondientes radicales cetilos mediante metales de transición.<sup>25</sup> Más concretamente, la mayoría de estos procesos se llevan a cabo por el reactivo de Kagan,  $\text{SmI}_2$ , empleándose básicamente en adiciones de aldehídos o cetonas a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados para dar lactonas<sup>26</sup> (Esquema 4). Esta reacción da muy buenos resultados en cuanto a síntesis asimétricas empleando diferentes ésteres ópticamente puros.



Esquema 4.- Adición de ciclohexilformaldehído a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados promovidas por Sm (II).

<sup>23</sup> Carey, F. A.; Sundberg, R. *Advanced Organic Chemistry, Part B, 3<sup>a</sup> Ed*; Plenum Press, New York, **2001**; p. 39.

<sup>24</sup> Smith, M. B. *Organic Synthesis*; McGraw-Hill Companies Inc. New York, **2002**; Cap 8 y 9.

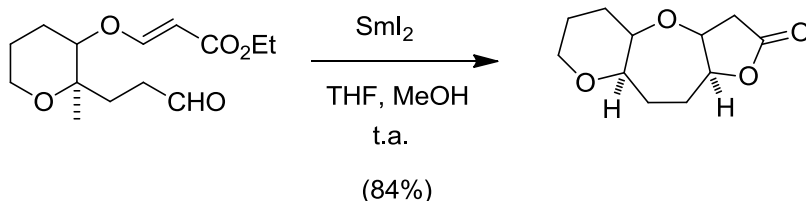
<sup>25</sup> Newcomb, M. En: *Radicals in Organic Synthesis, Vol I*; Eds. Renaud, P.; Sibi, M. P.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**; p. 165-174.

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

<sup>26</sup> Fukuzawa, S.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482.

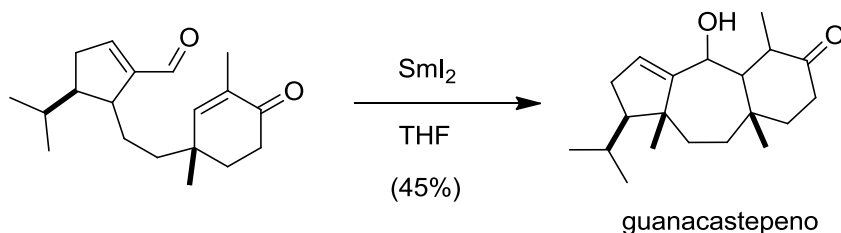
a) Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L. J.; Lin, G. Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3953. b) Milkami, K.; Yamaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137. c) Wang, W.; Xu, M.-H.; Lei, X.-S.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3773.

Seguendo estas mismas condiciones experimentales se pueden llevar a cabo ciclaciones por adiciones intramoleculares generando ciclos de 4,<sup>27</sup> 5,<sup>28</sup> 6,<sup>28,29</sup> 7<sup>30</sup> y/o 8<sup>31</sup> miembros (Esquema 5).



Esquema 5.- Ciclaciones por medio de adición de Michael intramolecular.

Sin embargo se encuentran muy pocos ejemplos de adiciones a aldehídos o cetonas  $\alpha,\beta$ -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<sup>32</sup> (Esquema 6).



Esquema 6.- 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 pinacolónicos.

<sup>27</sup> 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.

<sup>28</sup> Angle, S. R.; Rainier, J. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6883.

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> Monovich, L. G.; Le Huérou, Y.; Ron, M.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 52.

<sup>32</sup> Nguyen, T. M.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4033.

## ***RESULTADOS Y DISCUSIÓN***

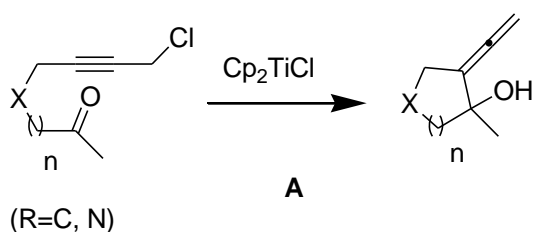
## II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se va a llevar a cabo la síntesis de precursores difuncionales para posteriormente, realizar ensayos de ciclaciones intramoleculares radicalarias tipo Barbier.

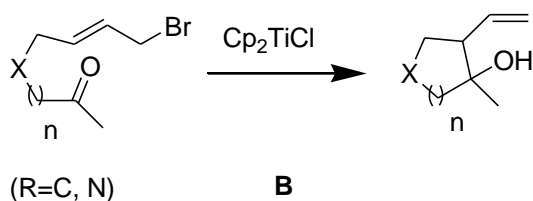
Para ello se plantean varias rutas sintéticas para la formación de estos compuestos en los que participan grupos funcionales como cetonas, alquinos y haluros de alilo.

La química de alenos ha experimentado un renacimiento espectacular en los últimos años.

En este sentido, la versión intramolecular de la reacción puede generar alenos exocíclicos, difíciles de preparar por otros medios. De esta forma, se ensayan ciclaciones (5-exo y 6-exo) de alquinos funcionalizados tipo **A** catalizadas por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ .



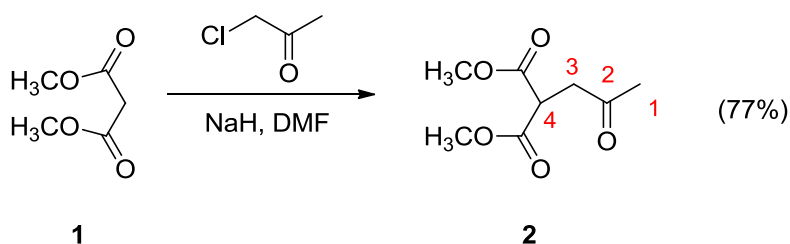
También se ensayan sobre sustratos polifuncionales del tipo **B** para el desarrollo de nuevas reacciones de ciclación que, siguiendo los procesos 5-exo y 6-exo, favorecidos por las reglas de Baldwin, deben conducir a compuestos carbocíclicos y heterocíclicos, de cinco o seis miembros.



## 1. Síntesis del compuesto 3

### 1.1 Estudio de la introducción del grupo cetona en malonato de dimetilo

El primer paso de la ruta sintética consiste en la introducción del grupo cetona mediante cloroacetona en el malonato de dimetilo mediante una reacción de adición.



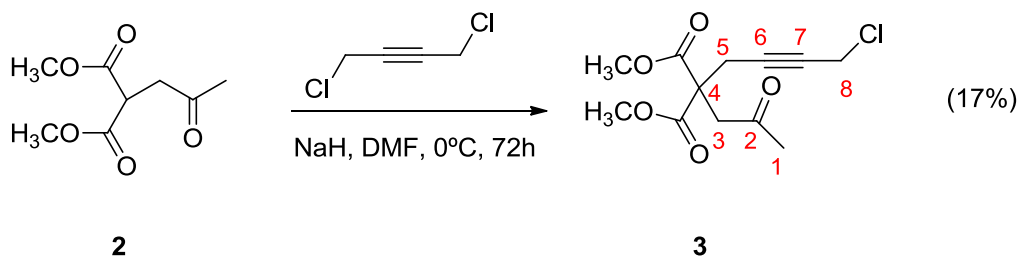
Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte como NaH que abstrae un protón ácido en  $\alpha$  de carbonilo del malonato de dimetilo, formándose el producto **2**.

Se obtuvo una conversión cuantitativa y no hizo falta purificar el crudo de la reacción.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal triplete a 3.9 ppm que corresponde al protón (H-4) del producto. También se observa el singlete a 2.06 ppm correspondiente a los tres protones del metilo en  $\alpha$  de carbonilo, muy característicos (H-1).

### 1.2 Estudio de la introducción de 2,4-diclorobutino en malonato de dimetilo

La segunda etapa de la síntesis es la introducción de 2,4-diclorobutino en  $\alpha$  de los grupos éster aprovechando el carácter ácido del protón en dicha posición, con lo que se logra formar el compuesto **3**.



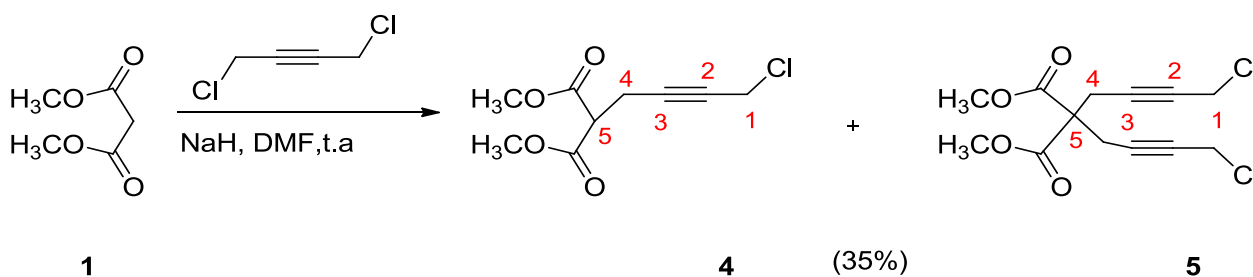
Se obtiene el producto puro mediante columna cromatográfica con un rendimiento bajo del 17%, posiblemente debido a que la reacción requiere un tiempo prolongado (72h), lo que puede provocar degradación del producto.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN no se observa ninguna señal triplete (3.5-4) ppm, lo que significa que no queda producto de partida y la reacción tuvo éxito. A 4.1 ppm se observa una señal triplete que corresponde al H-8 y otra señal singlete a 3.3 ppm del H-3.

## 2. Síntesis del compuesto 8

### 2.1 Estudio de la introducción de 2,4-diclorobutino en malonato de dimetilo

Otra ruta para conseguir funcionalidad es la introducción de la cadena de cloroalquino mediante 2,4-diclorobutino al malonato de dimetilo.



La reacción se consigue con un rendimiento del 35% pero se forma mezcla de productos de 14 y del dialquino. Se purificó el crudo de reacción mediante columna cromatográfica pero la mezcla de alquinos no se pudo separar.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa la señal triplete a 3.6 ppm correspondiente al protón ácido que le queda a la molécula (H-5). También se observa una señal triplete a

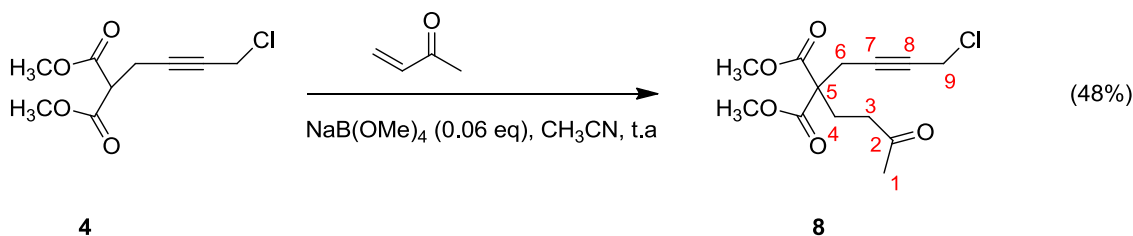


4.1 ppm correspondiente a los cuatro protones adyacentes al grupo funcional alquino, H-1 y H-4.

Cabe destacar que este compuesto no se pudo separar del producto dialquínico donde aparecen las señales triplete a 3 y 2.8 ppm.

## 2.2 Reacción de adición de Michael con metilvinilcetona

El último paso de esta ruta es una adición de Michael, aprovechando el carácter ácido del protón en  $\alpha$  de grupo carbonilo con una base como  $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ <sup>33</sup>.



La reacción no se completó con equivalentes de base de 0.015 y 0.03 tras varias pruebas. Por fin tuvo éxito con 0.06 eq. de base con un rendimiento del 48 % tras purificar el producto por columna cromatográfica.

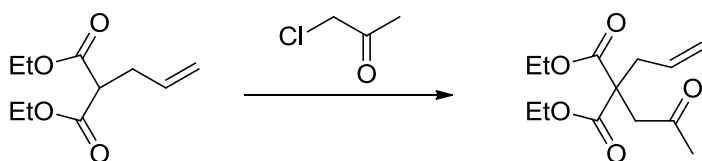
En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa un triplete a 4.1 ppm del H-9 adyacente a cloro. Se observan también sendos triplete a 2.5 y 2.3 ppm correspondientes a los protones H-4 y H-3 respectivamente. También cabe destacar la señal característica de singlete a 2.1 ppm de los tres protones en  $\alpha$  de grupo carbonilo (H-1).

<sup>33</sup>A.G. Campaña, N. Fuentes, E. Gómez-Bengo, C. Mateo, J.E. Oltra, A.M. Echavarren, J.M. Cuerva *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8127 – 8130.

### 3. Síntesis del compuesto 15

#### 3.1 Estudio de la introducción del grupo cetona en dietilalilmalonato

El objetivo de esta reacción es la introducción del grupo cetona mediante cloroacetona en dietilalilmalonato.

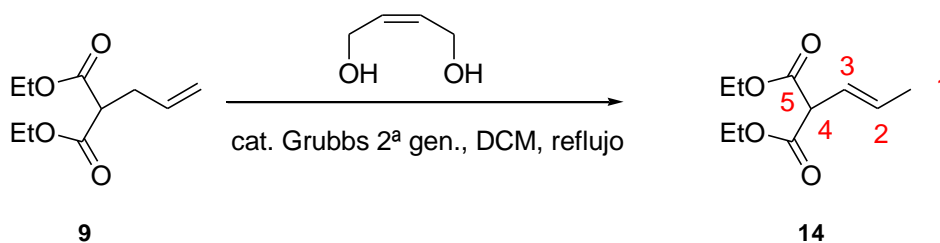


Reacción	Condiciones	Resultado
10	NaH, DMF, rt	No se obtiene el producto deseado. Se obtiene el producto de partida
11	NaB(OMe) <sub>4</sub> , MeCN	No se obtiene el producto deseado. Se obtiene el producto de partida
12	NaH, THF, Éter Corona	No se obtiene el producto deseado. Se obtiene el producto de partida

Se intentaron varias condiciones de reacción como  $\text{NaB(OMe)}_4$  en MeCN, NaH en DMF o utilizando éter corona para atrapar al ión  $\text{Na}^+$  y hacer que el protón  $\text{H}^-$  sea más nucleófilo pero la reacción no tuvo éxito de ninguna manera.

### 3.2 Metátesis cruzada de dietilalilmalonato con etilenglicol

Se busca otra forma de introducir funcionalidad en el dietilalilmalonato, esta vez mediante una metátesis cruzada con etilenglicol y catalizador de Grubbs 2ª gen. para producir el alcohol alílico.



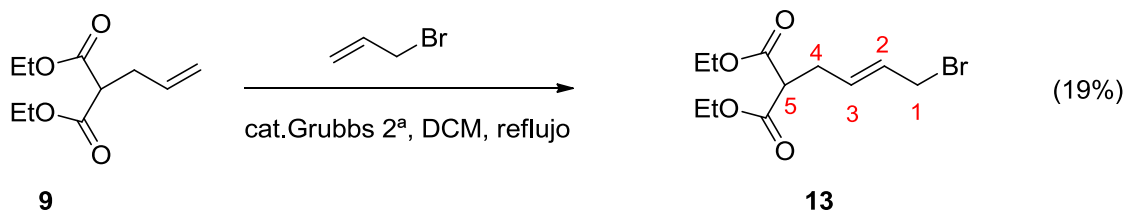
La reacción no tuvo éxito y se produjo la isomerización del doble enlace terminal del dietilalilmalonato (**14**).

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal a 5.71 ppm de dos protones olefínicos (H-2, H-3) que pueden parecer terminales pero otra señal multiplete a 1.77 ppm que corresponde a los tres protones del grupo metilo (H-1), confirman que existe una isomerización del alqueno terminal a interno. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se corrobora la isomerización del doble enlace debido a las dos señales a 131.57 y 122.5 ppm que corresponden a dos CH olefínicos (C-2, C-3).

### 3.3 Metátesis cruzada de dietilalilmalonato con bromuro de alilo

Otro de nuestros objetivos es conseguir una cadena de bromuro alílico para introducir otra funcionalidad por el protón ácido del dietilalilmalonato.

La reacción de metátesis cruzada se consigue tras mantenerla a reflujo durante 4 días añadiendo 0.02 equiv. de catalizador de Grubbs de 2ª generación cada 24 h.



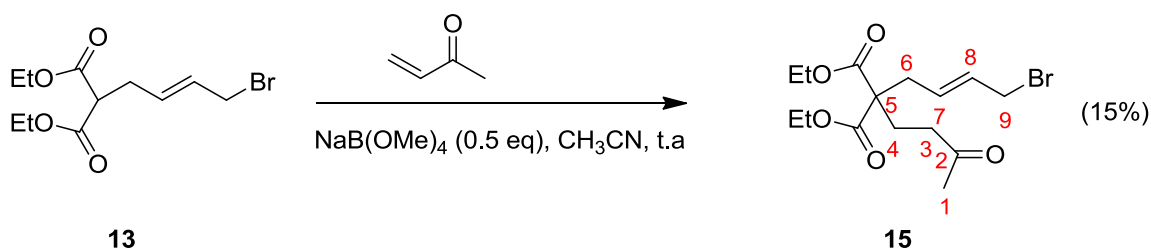
Se purifica el crudo de reacción mediante columna cromatográfica obteniendo el producto **13** con un rendimiento del 19%. Se forman también dímeros del producto de partida y del bromuro de alilo y se separa producto de partida.

Tras varios intentos esta reacción se consiguió debido a que es una reacción muy sensible y requiere mucho tiempo de reacción, formándose dímeros.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal triplete a 3.4 ppm correspondiente al protón ácido H-5. Se destaca un multiplete de los protones olefínicos a 5.76-5.78 ppm que nos demuestra que la metátesis fue exitosa (H-2, H-3).

### 3.4 Reacción de adición de Michael con metilvinilcetona

Tras obtener el producto de metátesis anterior, ya estamos en disposición de intentar la adición de Michael con metilvinilcetona en las mismas condiciones antes mencionadas para obtener otro precursor funcionalizado para ensayos de ciclaciones radicalarias posteriores.



En este caso, se tuvo que aumentar la cantidad de equivalentes de base  $\text{NaB(OMe)}_4$  a 0.5 equivalentes, ya que la reacción no se completaba. Se purificó el crudo de reacción mediante columna cromatográfica y se obtuvo un rendimiento del 15%.

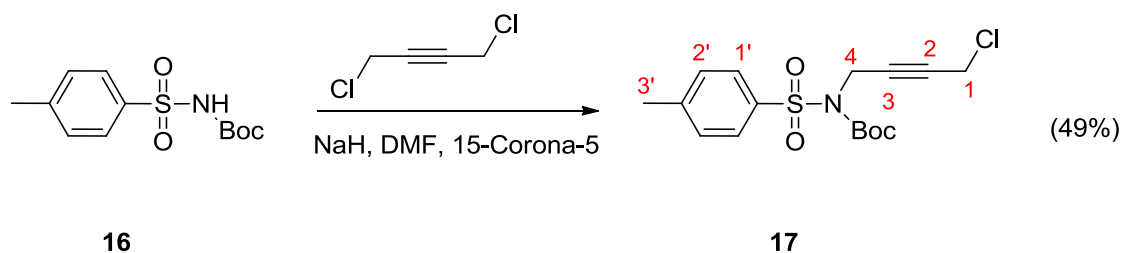
En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN cabe destacar que desaparece la señal triplete 3-4 ppm correspondiente al protón ácido que restaba de la molécula de partida, lo que nos demuestra que la reacción fue bien. Se observan las señales multiplete de los protones olefínicos sobre 5.6-5.7 ppm (H-7, H-8). Hay una señal triplete correspondiente a los dos protones (H-4) que se solapan con la señal de singlete de H-1 en torno a 2.1 ppm.

#### 4. Síntesis de 19

En esta nueva ruta de síntesis partimos de un compuesto heterocíclico al que le queremos introducir dos cadenas funcionalizadas como en los casos carbonados anteriores por lo que el comportamiento y condiciones de reacción serán distintas.

##### 4.1 Estudio de la introducción de 2,4-diclorobutino en (tertbutiloxicarbonil) p-toluensulfonamida.

Se quiere introducir el grupo cloroalquino mediante la desprotonación de la amina protegida con una base fuerte como  $\text{NaH}$  y posterior ataque nucleófilo al 2,4-diclorobutino.

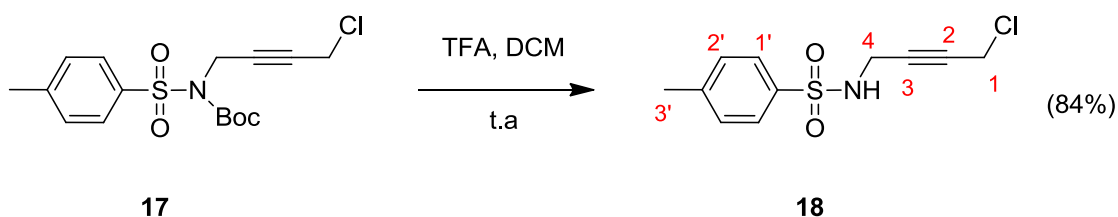


Se utiliza éter corona (15-corona-5) porque tiene gran afinidad por el catión  $\text{Na}^+$  atrapándolo y haciendo que el anión sea más nucleófilo. El crudo de reacción obtenido se purifica y se separa el producto **17** con un rendimiento del 49%.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan las señales dobletes entre 7.3 y 7.9 ppm correspondiente a los protones del anillo aromático. También se observan las señales tripletes a 4.7 y 4.1 ppm de los protones adyacentes al grupo funcional alquino (H-1, H-4)..

#### 4.2 Desprotección del grupo Boc con TFA

Vamos a realizar una desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético para que en la etapa posterior ese protón este libre y pueda funcionalizarse introduciendo vinilmetilcetona.



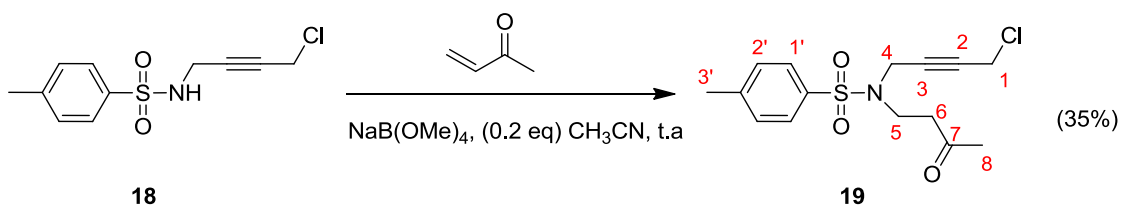
El crudo de reacción cristaliza rápidamente. Se obtuvieron cristales blancos puros que no requirió columna con un rendimiento muy bueno del 84%.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN la señal singlete característica del grupo protector Boc a 1.37 ppm no aparece, lo que nos demuestra que la protección fue bien y no queda Boc.

En el producto de partida se observaban dos señales tripletes a 4.7 y 4.1 correspondientes a los protones adyacentes al grupo alquino (H-1, H-4) pero después de la desprotección esos cuatro protones se encuentran en el mismo desplazamiento químico a 3.9 ppm con una señal triplete.

### 4.3 Adición de Michael

En esta última reacción se quiere introducir metilvinilcetona mediante una adición de Michael, desprotonando la amina desprotegida previamente con una base como  $\text{NaB(OMe)}_4$ .



La reacción no tuvo éxito tras 24 h pero en 72 h se obtiene el compuesto deseado. El crudo de reacción se consigue purificar separando el producto **19** a pesar de que el producto dialquinico tenía un  $R_f$  muy similar.

Se utilizó 0.1 equivalentes de base pero se hizo una prueba con 0.2 eq y se obtuvo un mejor rendimiento (35%).

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan todas las señales características claramente. A 2.8 y 3.4 ppm se observan las señales tripletes correspondientes a los protones H-6 y H-5 respectivamente. En este caso los protones adyacentes al grupo alquino vuelven a salir en señales triplete separadas a 4.2 y 3.8 ppm (H-1 y H-4).

## 5. Síntesis de 20

Durante los últimos veinte años cloruro de bis (ciclopentadienil) titanio (III)<sup>20</sup> ha demostrado ser un instrumento útil como agente de transferencia de un único electrón

para promover y catalizar la apertura homolítica de anillos de epóxidos, acoplamientos pinacolínicos de aldehídos conjugados,<sup>34</sup> acoplamientos entre aldehídos y alquenos conjugados de forma estereoselectiva,<sup>35</sup> procesos de tipo Reformatsky,<sup>36</sup> reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por Ni o Pd,<sup>37</sup> y transformaciones basadas en radicales libres, convirtiéndose así en una herramienta formidable para síntesis orgánica. [TiClCp<sub>2</sub>] se puede preparar por reacción entre TiCl<sub>3</sub> y ciclopentadienuro de talio, o simplemente generado in situ por agitación del producto comercial [TiCl<sub>2</sub>Cp<sub>2</sub>] con Zn o Mn en polvo, que es a menudo el procedimiento más conveniente desde un punto de vista práctico.

Se sabe, sin embargo, que el Zn es capaz de promover no sólo Reacciones Reformatsky,<sup>38</sup> sino también de alilaciones de tipo Barbier y en consecuencia podría interferir en el titanio. Se cree que sin un agente de activación tal como yodo o ZnCl<sub>2</sub>, el Mn no promueve la alilación tipo Barbier en THF, así que elegimos este metal para generar [TiClCp<sub>2</sub>] que usamos en el ejemplo de nuestra ciclación.

<sup>34</sup>For pinacol couplings promoted by stoichiometric [TiClCp<sub>2</sub>], see: a) Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5717 – 5718; for titanocene (III)-catalyzed pinacol couplings, see: b) A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, 457 –458; c) A. Gansäuer, D. Bauer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2070 –2071; d) A. Gansäuer, D. Bauer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673 –2676; e) T. Hirao, B. Hatano, M. Asahara, Y. Muguruma, A. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5247 – 5248; f) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125 –131.

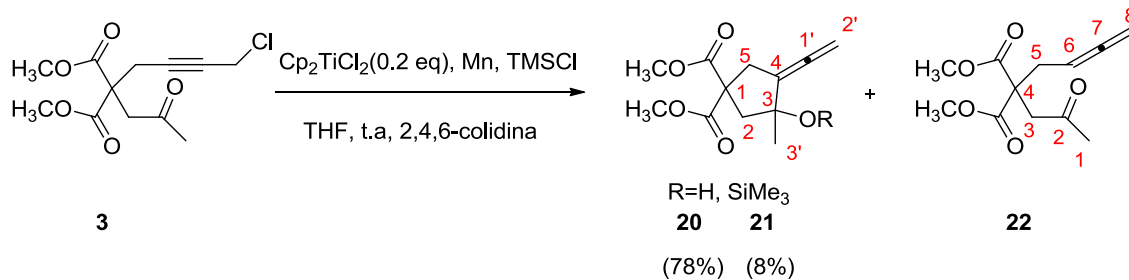
<sup>35</sup>R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5433 – 5436.

<sup>36</sup>a) J. D. Parrish, D. R. Sheldon, R. D. Little, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3615 –3617; b) L. Sgreccia, M. Brandini, S. Morganti, A. Quintavalla, A. Umani-Ronchi, P. G. Cozzi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 3191 –3197; c) R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1616 –1619.

<sup>37</sup>A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. Echavarren, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7625 –7629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7515 – 7519.

<sup>38</sup>M. W. Rathke, P. Weipert in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 277 –299.





En esta última reacción<sup>39</sup> se demuestra que es posible llevar a cabo una ciclación intramolecular de un compuesto con dos grupos funcionales como cetona y alquino hacia el compuesto aleno. Esta reacción está catalizada por [Cp<sub>2</sub>TiCl] (III) y promovida con un metal como el Mn y se utiliza una mezcla de TMSCl y 2,4,6-colidina que hacen que se regenere el catalizador de titanio.

Se obtiene mezcla de productos, como el alcohol (**20**), el derivado sililado (**21**) y el compuesto alénico abierto (**22**). El rendimiento para el producto deseado puro es bueno del 78%, del derivado sililado de un 8% mientras que el subproducto alénico abierto se obtiene en una pequeña minoría.

**Compuesto 20:** En el espectro de <sup>1</sup>H RMN se observa una señal característica del grupo aleno a 4.96 ppm que corresponden a H-2'. Los H-5 y H-2 son diaestereotópicos, por eso sus protones sales a distintos desplazamientos químicos como doblestripletos a 3.36 y 2.98 ppm y dobletes a 2.64 y 2.32 ppm, respectivamente.

**Compuesto 21:** En el espectro de <sup>1</sup>H RMN se observan señales similares al producto **20**, a diferencia de la señal singlete a 0.08 ppm que nos indica la existencia de tres grupos metilos del producto sililado (**21**).

El subproducto **22** no se pudo caracterizar porque el producto se degradó con el tiempo.

<sup>39</sup>R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791.

## ***EXPERIMENTAL***

### III. EXPERIMENTAL

#### TÉCNICAS GENERALES

#### INSTRUMENTACIÓN

##### Espectroscopía infrarroja (IR)

Los espectros de infrarrojo se realizaron con un espectrómetro FT-IR Mattson Génesis II en película líquida sobre pastillas de KBr. La posición de las bandas de absorción se expresa en unidades de número de ondas,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) indicando únicamente las más significativas.

##### Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron en los siguientes espectrómetros: Bruker Avance DPX 300 (300 MHz), Bruker Avance-500 (500 MHz). Se utiliza CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los desplazamientos químicos (escala  $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica con las siguientes abreviatura: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), dd (doble doblete), ddd (doble doblete), empleando la letra “a” para indicar que la señal es ancha. El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT135. Se realizan en los casos que fue necesario para elucidar la estructura las siguientes experiencias bidimensionales, utilizando en todas ellas la secuencia de pulsos de la librería Bruker. “Heteronuclear Multibond Correlation” (HMBC) <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C, “Heteronuclear Multiquantum Correlation” (HMQC) <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C, y “Correlated Spectroscopy Double Quantum Filter” (COSY dqf) <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H.

#### CROMATOGRAFÍA

##### Disolventes

Como eluyentes se han empleado hexano y éter dietílico mezclados en diferentes proporciones.

### **Cromatografía en columna a presión**

La separación y purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, utilizando en la mayoría de los casos, gel de sílice SDS 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.035 y 0.07 mm y con una presión de 0.1 Kg/cm<sup>2</sup>. La cantidad de gel de sílice empleada y el diámetro de la columna vienen dados por lo indicado en bibliografía.<sup>66</sup> En los casos en los que se especifica se utilizó Alúmina 90 activo neutro con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063-0.200 mm con una presión de 0.1 Kg/cm<sup>2</sup>. Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican relación volumen-volumen. Los disolventes utilizados se purifican mediante destilación y la elución se realiza en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina.

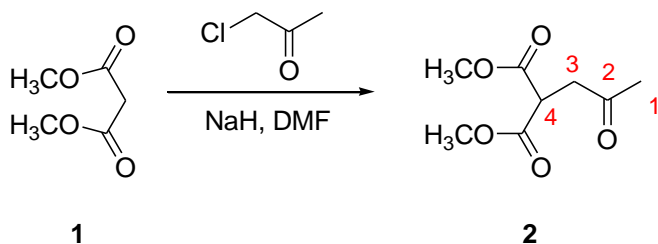
### **Cromatografía en capa fina**

Se utilizan placas de gel de sílice Macherey-Nagel Alugram® Sil G/UV254 con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Como eluyentes se han empleado mezclas de hexano y éter dietílico en distintas proporciones o éter dietílico. La visualización de las manchas se consigue por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7% seguida de calentamiento durante unos minutos, o bien por exposición de la placa a la luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRÓN A/70).

### **REACTIVOS Y DISOLVENTES**

Los disolventes anhidros para síntesis se prepararon por los procedimientos descritos en “Advanced Practical Organic Chemistry”.<sup>67</sup> El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se destila en continuo bajo argón sobre CaH<sub>2</sub>, utilizándose inmediatamente. El THF y el éter dietílico se destilan en continuo bajo nitrógeno seco sobre Na/benzofenona, utilizándose inmediatamente.

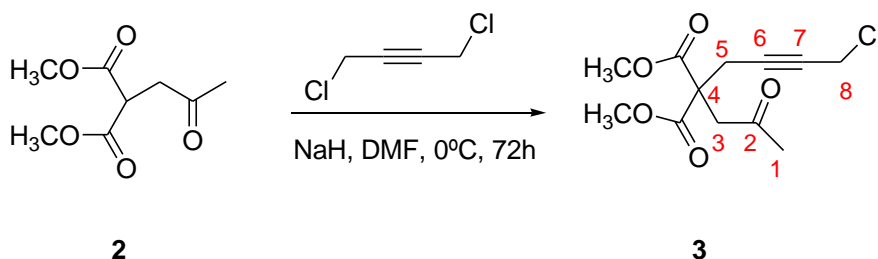
## 1. Síntesis de 2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo



A una disolución de malonato de dimetilo (600 mg, 4.56 mmol) y NaH (180 mg, 4.56 mmol) en DMF anhidro (23 mL), se adicionan (440 mg, 4.56 mmol) de cloroacetona a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Se deja agitando durante 24h. Transcurrido ese tiempo, se adiciona acetato de etilo. La mezcla se lava con una disolución de HCl 5% y salmuera. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra. Se obtiene el compuesto **2** (660 mg, 3.5 mmol, 77%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.88 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, H-4), 3.74 (6H, s, OMe), 3.06 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-3), 2.19 (3H, s, H-1).

## 2. Síntesis de 2-(4-clorobut-2-inil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo

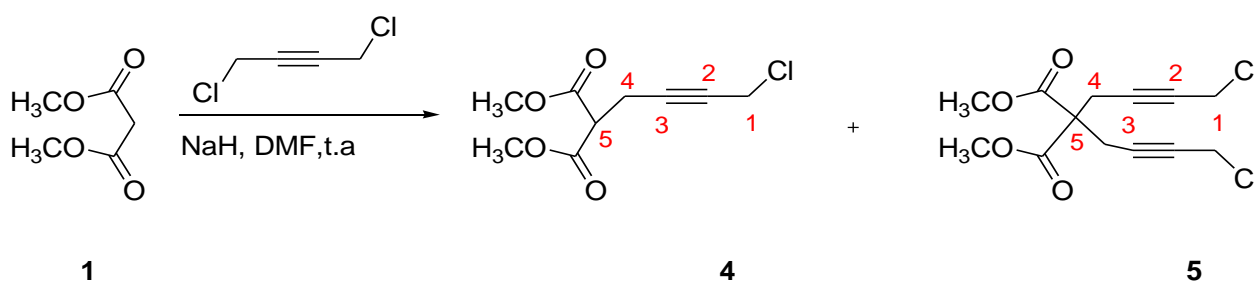


Se trata una disolución de **2** (640 mg, 3.4 mmol) y NaH (200 mg, 5.1 mmol) en DMF anhidro (11 mL) enfriado a 0°C bajo atmosfera inerte. Tras agitar 20 min, se adiciona 2,4-diclorobutino (430 mg, 3.4 mmol) (de golpe) y se deja agitando a T<sup>a</sup> ambiente durante 72h. Transcurrido ese tiempo, se procesa la reacción añadiendo 20 mL de HCl (5%) y extrayendo con acetato de etilo, se separan las fases, la fase orgánica se lava con HCl (5%) y salmuera. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gradiente

hexano:Et<sub>2</sub>O, desde 9:1 hasta 6:4). Se obtiene el producto puro **3** (380 mg, 1.38 mmol, 41%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.1 (2H, t, *J*=2.3 Hz, H-8), 3.76 (6H, s, OMe), 3.36 (2H, s, H-3), 3.08 (2H, t, *J*=2.4 Hz, H-5), 2.22 (3H, s, H-1).

### 3. Síntesis de 2-(4-clorobut-2-inil)malonato de dimetilo

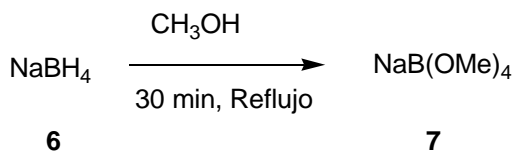


Se prepara una disolución de malonato de dimetilo (1.02 g, 7.72 mmol) y NaH (340 mg, 8.49 mmol) en DMF anhidro (23 mL) enfriado a 0°C bajo atmosfera inerte. Tras agitar 20 min, se adiciona 2,4-diclorobutino (979 mg, 7.72 mmol) (de golpe) y se deja agitando a t<sup>a</sup> ambiente durante 24h. Transcurrido ese tiempo, se procesa la reacción añadiendo 20 mL de HCl (5%) y extrayendo con acetato de etilo, se separan las fases, la fase orgánica se lava con HCl (5%) y salmuera. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gradiente hexano:Et<sub>2</sub>O, desde 9:1 hasta 6:4). Se obtiene una mezcla de los compuestos **4** y **5** en proporciones 1:1. Producto **4** (589 mg).

**Compuesto 4** : <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.11 (2H, m, H-1), 3.78 (3H, s, OMe, (s.m)), 3.77 (3H, s, OMe), 3.42 (2H, s, H-2, (s.m)), 3.03 (2H, t, *J*=2.1 Hz, H-4), 2.86 (2H, dt, *J*=2.3 Hz, H-4), *J*=7.7 Hz, H-4).

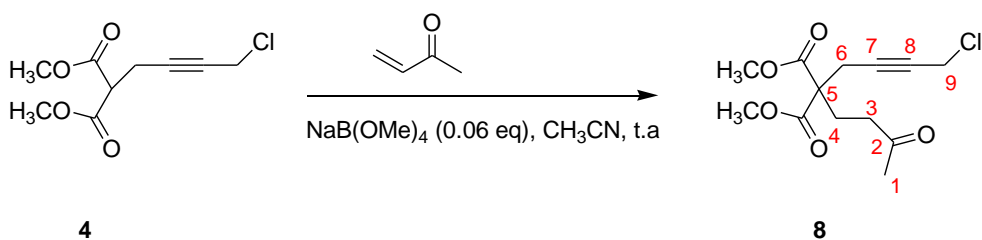
**Compuesto 5** : <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.11 (2H, m, H-1), 3.79 (3H, s, OMe), 3.78 (3H, s, OMe, (s.m)), 3.62 (1H, t, *J*=7.7 Hz, H-5), 3.42 (2H, s, H-2, (s.m)).

#### 4. Síntesis de NaB(OMe)<sub>4</sub>



Una disolución de NaBH<sub>4</sub> (0.5 g, 13 mmol) en MeOH (25 mL) se calienta a reflujo durante 30 min. A continuación se evapora el disolvente. Se obtiene NaB(OMe)<sub>4</sub>,<sup>33</sup> **7** (2 g, 12 mmol, 97%).

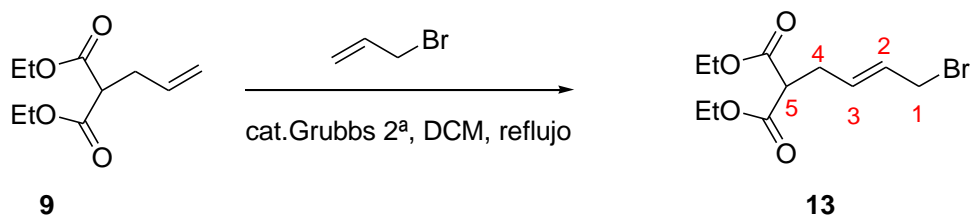
#### 5. Síntesis de 2-(4-clorobut-2-inil)-2-(3-oxobutil)malonato de dimetilo



A una disolución de **4** (300 mg, 1.37 mmol) y NaB(OMe)<sub>4</sub> (13 mg, 0.08 mmol) en acetonitrilo (2 mL), se adiciona vinilmetilcetona (213 mg, 2.74 mmol) a t<sup>a</sup> ambiente bajo atmósfera inerte. Se deja en agitación durante 24h. Transcurrido ese tiempo, el crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía en columna (gradiente hexano:Et<sub>2</sub>O, desde 8:2 hasta 1:1). Se obtiene el producto **8** (191 mg, 0.66 mmol) con un rendimiento del 23% desde el malonato de dimetilo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.1 (2H, t, *J*=2.3 Hz, H-9), 3.76 (6H, s, OMe), 2.88 (2H, t, *J*=2.3 Hz, H-6), 2.52 (2H, m, H-3), 2.31 (2H, m, H-4), 2.17 (3H, s, H-1).

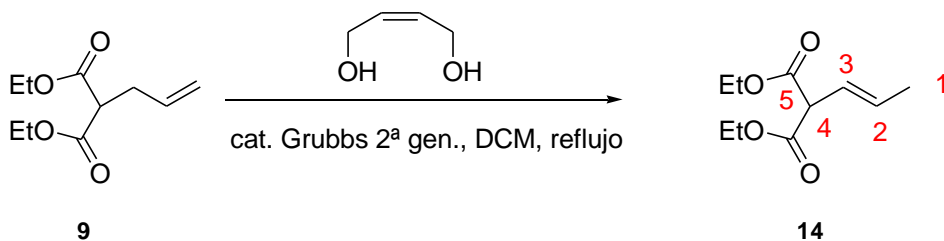
## 6. Síntesis de (E)- 6-bromo-2-propionilhex-4-enoato de dietilo



A una disolución de alilmalonato de dietilo (412 mg, 2.06 mmol) en diclorometano (16 mL) se le añade (34 mg, 0.04 mmol) catalizador de Grubbs de segunda generación bajo atmosfera inerte. Se calienta la mezcla a reflujo y se adiciona bromuro de alilo (484 mg, 4.12 mmol). Se deja agitando la mezcla a reflujo 24h y se añaden (34 mg, 0.04 mmol) del catalizador cada 8h. El crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía en columna (gradiente hexano:Et<sub>2</sub>O, desde 9:1 hasta 7:3). Se obtiene el producto puro **13** (285 mg, 0.97 mmol, 49%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.8 (2H, m, H-2, H-3), 4.21 (4H, c, *J* = 8.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.91 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, H-1), 3.42 (1H, t, *J*=7.5 Hz, H-5), 2.66 (2H, t, *J*=7.5 Hz, H-4), 1.28 (6H, t, *J*=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 7. Síntesis de (E)- 6-hidroxi-2-propionilhex-4-enoato de dietilo



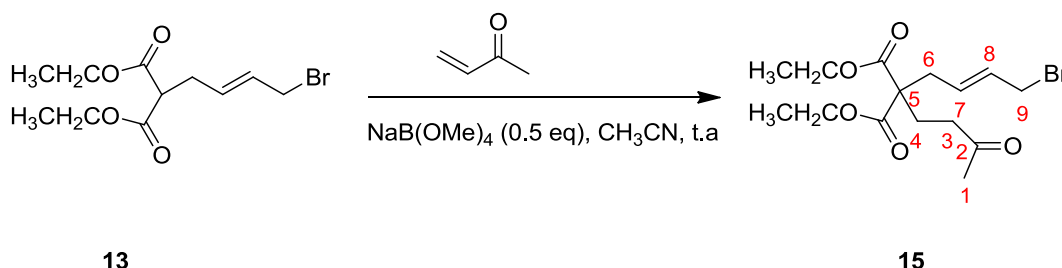
A una disolución de alilmalonato de dietilo (206 mg, 1.03 mmol) en diclorometano (8 mL) se le añaden (34 mg, 0.04 mmol) de catalizador de Grubbs de segunda generación bajo atmosfera inerte. Se calienta la mezcla a reflujo y se adiciona etilenglicol (182 mg, 2.06 mmol). Se deja agitando la mezcla a reflujo (24-48h) y se añaden (34 mg, 0.04



mmol) del catalizador cada 8h. El crudo obtenido se concentra. La reacción no tuvo éxito. Se obtiene mezcla de producto de partida e isómero del producto de partida terminal a interno en proporciones 1:1.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.71 (2H, m, H-2, H-3), 4.21 (4H, c,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.99 (1H, m, H-4), 1.77 (3H, d,  $J=4.2$  Hz, H-1), 1.29 (6H, t,  $J=7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.41 (C, C-5), 131.57 (CH, C-2), 122.50 (CH, C-3), 61.48 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55.67 (CH, C-4), 17.91 ( $\text{CH}_3$ , C-1), 13.96 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

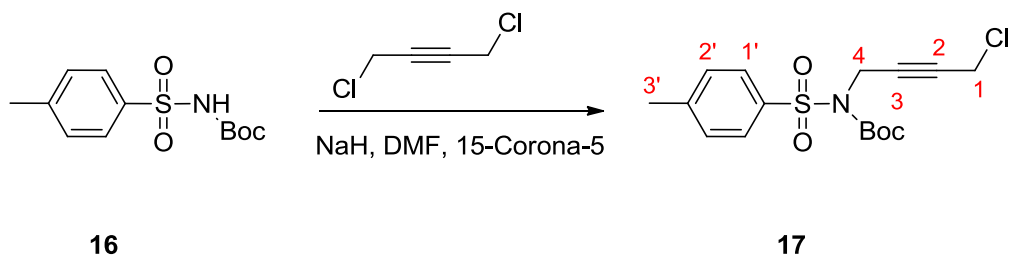
### 8. Síntesis de 2-((E)-4-bromobut-2-enil)-2-(3-oxobutil)malonato de dietilo



A una disolución de **13** (333 mg, 1.13 mmol) y  $\text{NaB(OMe)}_4$  (90 mg, 0.57 mmol) en acetonitrilo (1.5 mL), se adiciona metilvinilcetona (176 mg, 2.26 mmol) a  $t^a$  ambiente bajo atmósfera inerte. Se deja en agitación durante 24h. Transcurrido ese tiempo, el crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía en columna (gradiente hexano: $\text{Et}_2\text{O}$ , desde 98:2 hasta 4:6). Se obtiene el producto puro **15** (63 mg, 0.17 mmol, 15%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.77 (1H, m, H-8), 5.69 (1H, m, H-7), 4.21 (4H, c,  $J=7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.91 (2H, d,  $J=7.4$  Hz, H-9), 2.64 (2H, d,  $J=7.0$  Hz, H-6), 2.48 (2H, t,  $J=7.0$  Hz, H-3), 2.17 (2H, m, H-4), 2.16 (3H, s, H-1), 1.28 (6H, t,  $J=7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

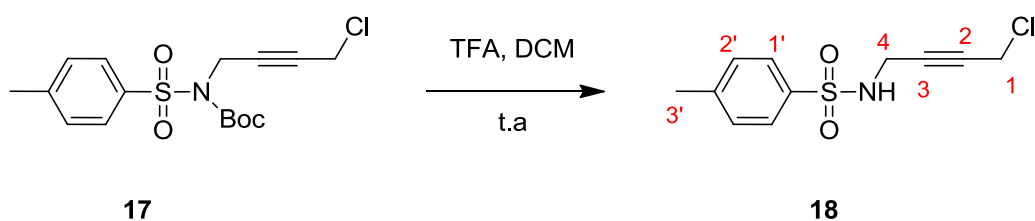
## 9. Síntesis de (4-clorobut-2-in-1-il)(tosil) carbamato de *tert*-butilo



Se prepara una disolución de N-(*tert*butoxicarbonil)-p-toluensulfonamida (1010 mg, 3.7 mmol) y NaH (147 mg, 3.7 mmol) en DMF anhidro (11 mL) bajo atmosfera inerte. Se le introduce una aguja en el septón para que salga el H<sub>2</sub> que se forma y a continuación se le adiciona 15-crown-5 (828 mg, 3.7 mmol). Tras agitar 15 min, se añade 2,4-diclorobutino (453 mg, 3.7 mmol) (de golpe) y se deja agitando a t<sup>a</sup> ambiente durante 24h. Transcurrido ese tiempo, se procesa la reacción añadiendo salmuera y extrayendo con éter dietílico, luego se lava la fase orgánica con una disolución concentrada de bisulfato potásico. Se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra. Se obtiene el producto puro **17** (641 mg, 1.8 mmol, 49%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.94 (2H, d, *J*=8.3 Hz, H-1'), 7.34 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-2'), 4.69 (2H, t, *J*=2.0 Hz, H-1), 4.18 (2H, t, *J*=2.0 Hz, H-4), 2.47 (3H, s, H-3'), 1.38 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## 10. Desprotección-Síntesis de N-(4-clorobut-2-in-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida

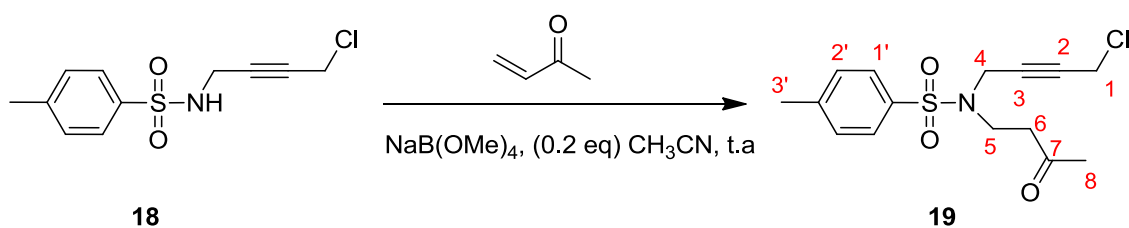


En un matraz se introduce el compuesto **17** (260 mg, 0.73 mmol) en DCM (11 mL) y se añade TFA (250 mg, 2.19 mmol) y se deja la reacción agitando 24 h a T<sup>a</sup> ambiente.

Se procesa la reacción evaporando el DCM, el crudo obtenido se disuelve en éter dietílico y se lava con HCl(5%). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía en columna (gradiente hexano:Et<sub>2</sub>O, desde 8:2 hasta 4:6). Se obtiene el producto puro **18** (158 mg, 0.61 mmol, 84%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.79 (2H, d, *J*=8.6 Hz, H-1'), 7.35 (2H, d, *J*=7.9 Hz, H-2'), 3.92 (4H, m, H-1, H-4), 2.46 (3H, s, H-3').

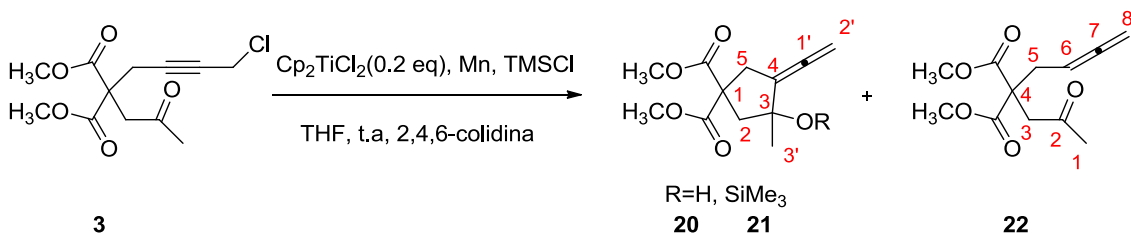
### 11. Síntesis de *N*-(4-clorobut-2-in-1-il)-4-metil-*N*-(3-oxobutil)benzenosulfonamida



A una disolución de **18** (100 mg, 0.39 mmol) y NaB(OMe)<sub>4</sub> (6.2 mg, 0.04 mmol) en acetonitrilo (1 mL), se adiciona metilvinilcetona (60 mg, 0.78 mmol) a t<sup>a</sup> ambiente bajo atmósfera inerte. Se deja en agitación durante 72h. Transcurrido ese tiempo, el crudo obtenido se concentra y se purifica por cromatografía en columna (gradiente hexano:Et<sub>2</sub>O, desde 9:1 hasta 6:4). Se obtiene el producto puro **19** (45 mg, 0.14 mmol, 35%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.75 (2H, d, *J*=8.4 Hz, H-1'), 7.34 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-2'), 4.2 (2H, t, *J*=2.2 Hz, H-8), 3.89 (2H, t, *J*=2.0 Hz, H-5), 3.41 (2H, t, *J*=7.0 Hz, H-4), 2.88 (2H, t, *J*=7.0 Hz, H-3), 2.45 (3H, s, H-3'), 2.21 (3H, s, H-1).

## 12. Ciclación intramolecular de 2-(4-clorobut-2-inil)-2-(2-oxopropil)malonato de dimetilo catalizada con titanoceno (III)



En un matraz se añade el catalizador  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (19 mg, 0.076 mmol) y Mn (167 mg, 3 mmol) bajo atmósfera inerte. Se añade THF (6 mL) y se le hace un agujero como salida introduciendo una jeringa. La disolución se deja agitando hasta que el color se vuelva verdoso. En un vial se añaden TMSCl (165 mg, 1.52 mmol) y la 2,4,6-colidina (321.5 mg, 2.65 mmol) (la disolución toma un color blanquecino), se adicionan 2 mL de THF y se burbujea un flujo intenso de Ar, haciendo una salida con una jeringa. Se añade esta disolución sobre la anterior rápidamente. En un vial se disuelve el producto de partida **3** en THF y se burbujea Ar. Se añade a la disolución principal durante 1h.

Transcurrido ese tiempo, se evapora el THF y se procesa la reacción añadiendo 20 mL de HCl (5%) y extrayendo con acetato de etilo, se separan las fases, la fase orgánica se lava con HCl (5%) y salmuera. La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gradiente hexano:AcOEt, desde 95:5 hasta 7:3). Se obtiene una mezcla de varios productos. **20** (71 mg, 0.296 mmol, 78%), **21** (8 mg, 0.026 mmol, 7%) y **22** (9.6 mg, 0.04 mmol, 11%).

**Compuesto 20:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.96 (2H, t,  $J=4.2$  Hz, H-2'), 3.76 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (1H, m, H-5), 2.98 (1H, dt,  $J=5.0$  Hz,  $J=11.6$  Hz, H-5), 2.64 (1H, d,  $J=14.1$  Hz, H-2), 2.32 (1H, d,  $J=14.1$  Hz, H-2), 1.43 (3H, s, H-3').

**Compuesto 21:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.9 (2H, m, H-2'), 3.76 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68 (1H, dt,  $J=5.0$  Hz,  $J=16.8$  Hz, H-5), 2.78 (1H, dt,  $J=3.8$  Hz,  $J=16.8$  Hz, H-5), 2.68 (1H, d,  $J=13.2$  Hz, H-2), 2.30 (1H, d,  $J=13.2$  Hz, H-2), 1.42 (3H, s, H-3'), 0.08 (9H, s,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ).

## ***CONCLUSIONES***

#### IV. CONCLUSIONES

1. A partir de malonato de dimetilo (**1**) se consiguen preparar los precursores (**3**) mediante cloroacetona utilizando NaH como base y posterior introducción del 2,4-diclorobutino y (**8**) introduciendo primero el 2,4-diclorobutino usando como base NaH seguida de una adición de Michael con metilvinilcetona en NaB(OMe)<sub>4</sub>.
2. Se realizaron varios intentos de metátesis cruzada olefínica partiendo de dietilalilmalonato con etilenglicol mediante distintas condiciones produciéndose isomerización del doble enlace terminal pero con bromuro de alilo se consiguió la reacción (**13**) y la posterior adición de Michael con metilvinilcetona en NaB(OMe)<sub>4</sub> (**15**).
3. Se consigue la síntesis de (**19**) tras tres etapas de reacción. Se parte de (*tert*-butoxicarbonil)p-toluensulfonamida introduciendo 2,4-diclorobutino en DMF y 15-corona-5 para formar (**17**). A continuación se realiza la desprotección con TFA del grupo Boc formando (**18**) y finalmente se produce una adición de Michael con metilvinilcetona en NaB(OMe)<sub>4</sub> para formar el precursor (**19**).
4. Se demostró la reacción de ciclación intramolecular mediante un ensayo con el compuesto (**3**) catalizada por Cp<sub>2</sub>TiCl y promovida por Mn obteniéndose mezcla de productos alénicos (**20**), (**21**) y (**22**).
5. El análisis de los espectros de <sup>1</sup>H de las mezclas de compuestos obtenidas en las diferentes reacciones, permite la asignación de cada isómero presente en la mezcla.
6. Se han logrado preparar cuatro precursores polifuncionales para posibles ensayos posteriores de ciclación intramolecular catalizados por complejos de Ti.