

**UNIVERSIDAD DE ALMERÍA**  
**Escuela Politécnica Superior y**  
**Facultad de Ciencias Experimentales**



*Área de Química Orgánica*  
*Departamento de Química y Física*

**CARACTERIZACIÓN Y REACTIVIDAD  
DE COMPUESTOS ORGÁNICOS**

**Memoria Trabajo Fin de Grado**  
**MIREYA GARCÍA MARTÍNEZ**  
**Junio 2013**



## **Caracterización y reactividad de compuestos orgánicos.**

Memoria del Trabajo Fin de Grado presentada por el Mireya García Martínez.

Almería, 8 de Julio de 2013

Fdo.: Mireya García Martínez

Directora del Trabajo Fin de Grado

Dra. Míriam Álvarez Corral

Prof. Titular de Química Orgánica de la Universidad de Almería



Con motivo de la presentación del Trabajo de Fin de Grado, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido de una u otra manera a que este trabajo haya sido posible.

En primer lugar a la Dra. Míriam Álvarez Corral por el apoyo y confianza que ha depositado en mí desde el principio, por darme la oportunidad de entrar por primera vez en un laboratorio de investigación, guiarme y enseñarme con tanto cariño y dedicación.

También me gustaría dar las gracias a los Dres. Ignacio Rodríguez García y Manuel Muñoz Dorado por la cercanía con la que me han tratado y por ayudarme durante el tiempo que he estado trabajando con ellos.

A todos los compañeros de laboratorio, Ana Belén, Cristóbal, Ahmet, Juanfer, Juanma, María y Roberta.

Gracias sobre todo a Carmen por estar siempre pendiente de mí, por resolverme todas las dudas que tenía y por la paciencia que ha tenido al enseñarme a desenvolverme en el laboratorio, porque sin tu ayuda no hubiese podido aprender lo mismo, muchísimas gracias.

A mis compañeros de carrera por todos los momentos vividos, en especial a Ana I. por ser la mejor amiga que jamás hubiese imaginado, por interesarse, preocuparse y animarme en cada momento y por ser mi mayor apoyo durante estos últimos cuatro años, espero que sigas siéndolo durante muchos años más.

Mil gracias a mi familia por estar a mi lado en los buenos y malos momentos, gracias por confiar siempre en mí y por hacer siempre todo lo que está en vuestra mano para que siga adelante cumpliendo mis sueños.



## *ÍNDICE*



## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>II.</b>	<b>ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b>	<b>8</b>
<b>III.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>16</b>
	1. Estudio de la reacción de ciclación	18
	2. Análisis retrosintético	18
	3. Síntesis del primer precursor	19
	3.1. Epoxidación de 3-bromo-1-fenilprop-1-eno (8)	19
	3.2. Metátesis cruzada de alilmalonato (10) y trimetilvinilsilano (11)	20
	3.3. Introducción del epóxido	20
	4. Estudio de ciclaciones con titanoceno del compuesto 16	21
	4.1. Ciclación catalítica con titanoceno	21
	4.2. Ciclación estequiométrica con titanoceno	22
	4.3. Ciclación estequiométrica con titanoceno y THF-d <sub>8</sub>	23
	4.4. Ciclación estequiométrica con el complejo de titanoceno y agua deuterada	24
	4.5. Ciclación estequiométrica con titanoceno y procesada con ácido deuterado	25
	5. Estudio de ciclaciones modificando algunas partes de la estructura del precursor	26
	5.1. Síntesis del precursor 21	26
	5.1.1. Epoxidación de 1-bromo-3-metil-2-buteno (19)	26
	5.1.2. Introducción del epóxido	26
	5.2. Síntesis del precursor 24	27
	5.2.1. Epoxidación bromuro de crotilo (22)	27

5.2.2. Introducción del epóxido 23	27
5.2.3. Ciclación estequiométrica de 24 con titanoceno	28
5.3. Metátesis cruzada de alilmalonato de etilo (10) con fenildimetilvinilsilano (26)	28
 IV. EXPERIMENTAL	 30
 TÉCNICAS EXPERIMENTALES	 32
1. Epoxidación de 3-bromo-1-fenilprop-1-eno (8) con MCPBA	34
2. Metátesis cruzada de alilmalonato (10) y trimetilvinilsilano (11)	34
3. Introducción del epóxido	35
4. Ciclación de 16 catalizada con Titanoceno	35
5. Ciclación estequiométrica de 16 con Titanoceno	36
6. Ciclación estequiométrica de 16 con Titanoceno y THF-d <sub>8</sub>	37
7. Ciclación estequiométrica de 16 con el complejo de Titanoceno y agua deuterada	37
8. Ciclación estequiométrica de 16 catalizada con titanoceno y procesada con ácido acético deuterado	38
9. Epoxidación de 1-bromo-3-metil-2-buteno (19) con MCPBA	38
10. Introducción del epóxido	39
11. Epoxidación de bromuro de crotilo (22) con MCPBA	39
12. Introducción del epóxido 23	40
13. Ciclación estequiométrica de 24 con Titanoceno	40
14. Metátesis cruzada de alilmalonato de etilo (10) y fenildimetilvinilsilano (26)	41
 V. CONCLUSIONES	 42
 VI. ESPECTROS	 46

## ***OBJETIVOS***



## **I. OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo fin de grado es alcanzar las competencias asociadas a un laboratorio de investigación del área de química orgánica.

Con este fin, en primer lugar se hará una búsqueda bibliográfica en revistas internacionales sobre reacciones similares a las propuestas.

En segundo lugar, se planteará realizar la síntesis de nuevos compuestos utilizando reacciones habituales en química orgánica así como otras con mayor grado de dificultad e incluso algunas no exploradas previamente.

Además, se utilizarán técnicas espectroscópicas como la resonancia magnética nuclear para la elucidación estructural de compuestos orgánicos obtenidos.



***ANTECEDENTES  
BIBLIOGRÁFICOS***



## II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Uno de los objetivos principales en la síntesis orgánica es la formación de enlaces carbono-carbono. Los métodos más empleados para conseguirlo suelen estar basados en el uso de carbaniones y carbocationes, sin embargo, la química organometálica ha despertado un gran interés en los últimos tiempos, produciéndose un incremento del estudio de su reactividad y su selectividad.

En este sentido, la mayoría de los metales de transición son útiles en la formación de radicales, ya que pueden llevar a cabo reducciones monoeléctricas generando especies radicalarias, cuya evolución dependerá de las condiciones del medio de reacción.

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) ( $Cp_2TiCl$ ), uno de los agentes de transferencia monoeléctrica desarrollados en las últimas décadas que ha demostrado mayor eficacia en química de radicales libres.

El  $Cp_2TiCl$  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 a aldehídos conjugados,<sup>4</sup> los acoplamientos tipo Reformatsky entre  $\alpha$ -haloacetonas y aldehídos,<sup>5</sup> los acoplamientos pinacolínicos de aldehídos y cetonas,<sup>6</sup> los procesos de transferencia de hidrógeno del agua a

---

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

<sup>2</sup>a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859; b) 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.

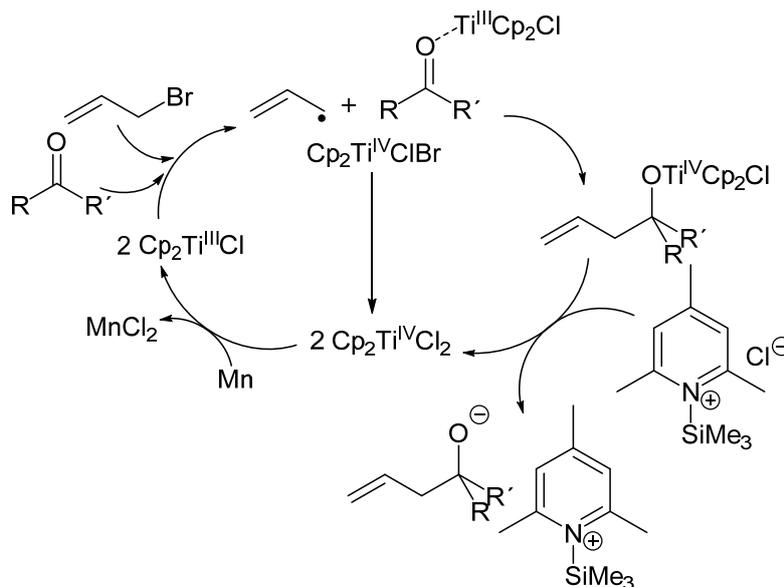
<sup>4</sup>R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433-5436.

<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.

alquenos,<sup>7</sup>alquinos,<sup>7</sup>cetonas,<sup>8</sup> y radicales libres<sup>9</sup> o las reacciones de formación de anillos de THF<sup>10</sup>, entre otros.

El complejo de titanio(III)  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  se ha mostrado sumamente útil para catalizar reacciones de alilación y propargilación de compuestos carbonílicos, generando mezclas racémicas de alcoholes homoalílicos y homopropargílicos con rendimientos elevados. Se observó que la combinación  $\text{Mn}/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{colidina}$  podía regenerar de forma eficaz el  $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$  *in situ* a partir del pre-catalizador comercial  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ .<sup>11</sup> El ciclo catalítico genérico para este tipo de reacciones se muestra en el esquema 1.



**Esquema 1.** Ciclo catalítico genérico para la adición de bromuro de alilo a compuestos carbonílicos catalizada por Ti(III)

Esta observación llevó a intentos de reacciones tipo Barbier de bromuro de alilo con aldehídos y cetonas catalizadas con titanoceno(III).<sup>12</sup> En el esquema 2 se muestra un ejemplo de este tipo de reacción.

<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; c) M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12748-12756.

<sup>10</sup> A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989-16999.

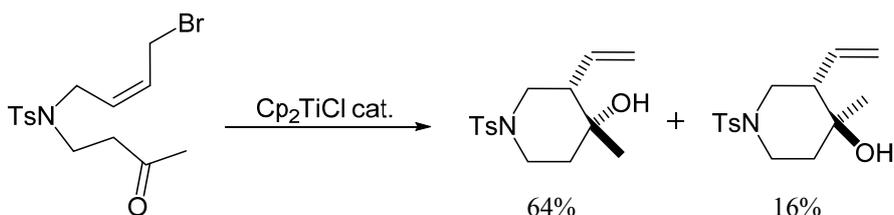
<sup>11</sup> a) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1778.

<sup>12</sup> A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628-2629.

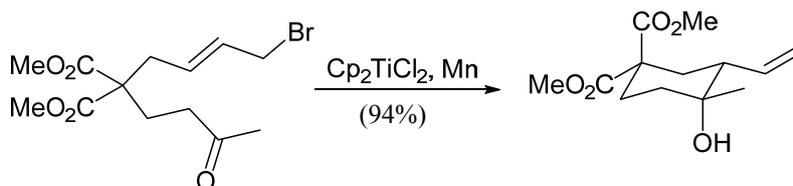


**Esquema 2.** Reacción tipo Barbier de aldehídos catalizada con titanoceno(III)

Se ha realizado la versión intramolecular de la reacción de alilación, obteniéndose tanto carbociclos como heterociclos.<sup>13</sup>

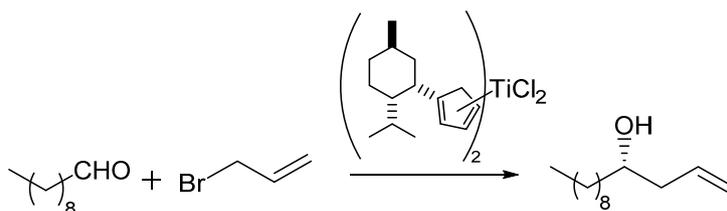


**Esquema 3.** Formación de heterociclos mediante reacción de alilación intramolecular catalizada por titanoceno (III)



**Esquema 4.** Formación de carbociclos mediante reacción de alilación intramolecular catalizada con titanoceno(III)

Además, la reacción puede ser conducida enantioselectivamente usando un catalizador de titanio quiral.<sup>13</sup>

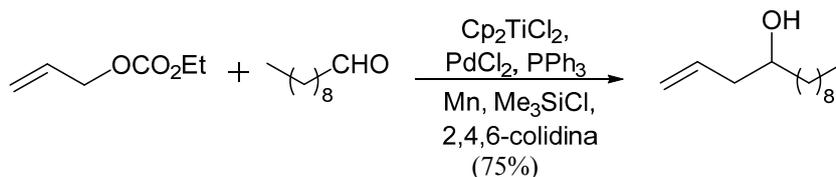


**Esquema 5.** Reacción de alilación enantioselectiva con un catalizador de titanio quiral

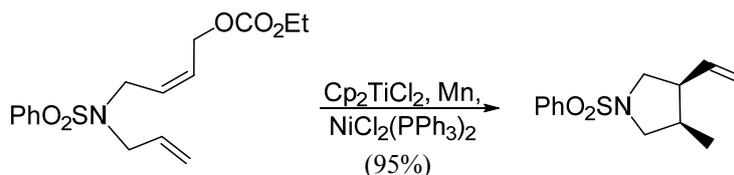
En el año 2008, se demostró que los metales de transición como paladio y níquel eran capaces de regular la reactividad del titanio(III) para lograr alilaciones selectivas de compuestos carbonílicos y alquenos, mediante el uso de carbonatos alílicos y

<sup>13</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, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791.

carboxilatos en lugar de alil haluros como reactivos de alilación.<sup>14</sup> La reacción se hizo tanto intermolecular como intramolecular.

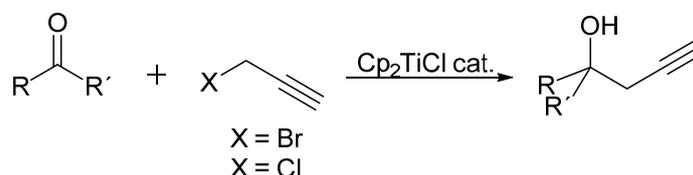


**Esquema 6.** Reacción de alilación intermolecular de un compuesto carbonílico con un alil carbonato catalizada por paladio/titanio



**Esquema 7.** Reacción de alilación intramolecular de un alqueno con un alil carbonato catalizada por paladio/titanio

También, se ha desarrollado un nuevo método para la propargilación de una gran variedad de aldehídos y cetonas catalizada con complejos de titanoceno(III). Estas reacciones ocurren a temperatura ambiente y bajo condiciones suaves, haciéndolas compatibles con numerosos grupos funcionales y obteniéndose alcoholes homopropargílicos con excelentes rendimientos.<sup>15</sup>



**Esquema 8.** Propargilación tipo Barbier de aldehídos y cetonas catalizada con Ti(III)

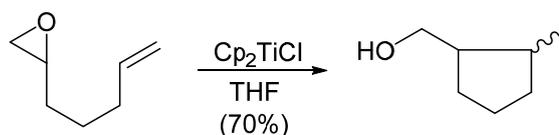
Entre 1988 y 1994, Nugent y Rajanbabu<sup>16</sup> introdujeron un nuevo concepto en la química de epóxidos: la apertura homolítica inducida por titanoceno(III). En presencia de un exceso de cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III), el enlace carbono-oxígeno de los oxiranos se rompe homolíticamente formándose un carbono radical. Dicho radical se puede reducir al correspondiente alcohol o puede participar en procesos de formación de enlaces carbono-carbono. En este tipo de reacciones, se genera el radical

<sup>14</sup> A. G. Campaña, B. Bazdi, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, S. Porcel, A. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515-7519.

<sup>15</sup> J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Alvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J.M. Cuerva. *Adv. SynthCatal***2009**, *351*, 2295-2300.

<sup>16</sup>a) W. A. Nugent, T. V. Rajanbabu, *J. Am. Chem. Soc.***1988**, *110*, 8561; b) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525; T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.***1990**, *112*, 6408; T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.

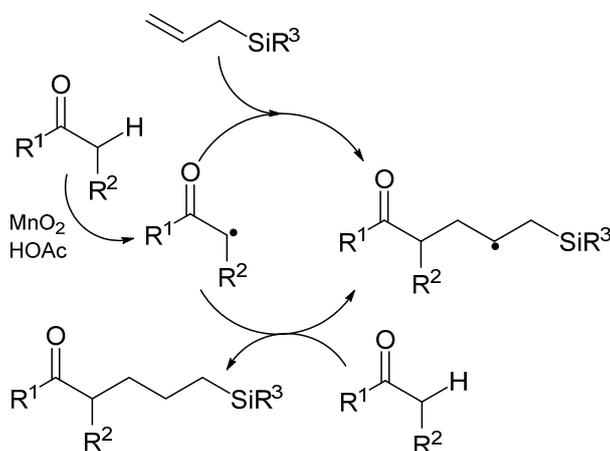
más sustituido dando lugar a regioquímicas contrarias a las observadas en aperturas nucleofílicas de epóxidos.<sup>17</sup>



**Esquema 9.** Ciclación de una epoxiolefina catalizada por Ti (III)

Por otro lado, se ha comprobado que el uso de un grupo sililo en una posición adecuada permite controlar reacciones orgánicas que implican compuestos intermedios carbocatiónicos, carbaniónicos y carborradicales.<sup>18</sup> Además del impedimento estérico ocasionado por el grupo sililo, el efecto electrónico asociado al átomo de silicio tiene un papel esencial.<sup>19</sup> Los efectos electrónicos y estéricos resultantes de los grupos unidos al átomo de silicio han sido estudiados para la reacción de adición de cetonas a alilsilanos.<sup>20</sup> Los rendimientos obtenidos fueron mayores para el caso de grupos pequeños y electrodonadores, siendo el grupo trimetilsililo el que consiguió mejores resultados.

La eficacia del grupo sililo en reacciones radicalarias con alilsilanos se debe a la estabilización del radical generado en posición beta con respecto al átomo de silicio. Esta estabilización ocurre por  $\sigma$ - $\pi$  hiperconjugación (efecto inductivo) cuando el grupo enlazado al átomo de silicio es electrodonador, mientras que si este grupo es electroatractor la estabilización será por p-d homoconjugación. El mecanismo que se ha propuesto para estas reacciones de adición de cetonas a alilsilanos es el siguiente:



**Esquema 10.** Adición oxidativa de cetonas a alilsilanos

<sup>17</sup>S. Murai, T. Murai, S. Kato, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8: Reduction*. Eds. Trost, B. M., Fleming, I. Pergamon Press, Oxford, **1991**; pp. 871-893.

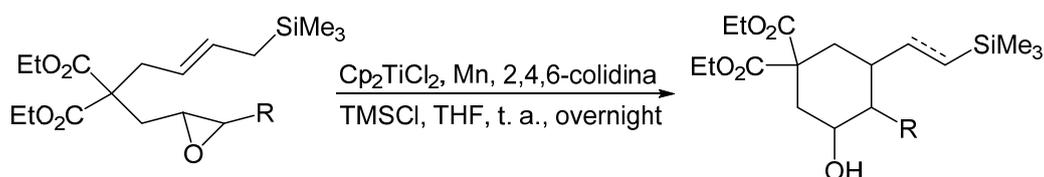
<sup>18</sup> a) A. R. Bassindale, P. G. Taylor, *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Eds. S. Patai, Z. Rappoport; Wiley, New York, **1989**, Part 2, Chapter 14, pp. 893-956; b) J. R. Hwu, H. V. Patel, *Synlett***1995**, 989-996; c) J. B. Lambert, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 46, 2677-2689.

<sup>19</sup> J. R. Hwu, B. L. Chen, S. S. Shiao, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2448-2455.

<sup>20</sup>J. R. Hwu, K. Y. King, I. F. Wu, G. H. Hakimelahi, *Tetrahedron Lett.***1998**, 39, 3721-3724.

La adición de alilsilanos a epóxidos es una reacción bien conocida que ha tenido un gran potencial sintético en la preparación de alcoholes asimétricos debido a la formación de un nuevo centro estereogénico. Sin embargo, la necesidad de utilizar cantidades estequiométricas de ácidos de Lewis fuertes, junto con la baja reproducibilidad de los resultados, hace que el proceso sea menos favorable.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha realizado un novedoso estudio de las reacciones de ciclación de alilsilanos y epóxidos catalizadas por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  para la formación de nuevos alcoholes carbocíclicos que puedan ser usados en la síntesis de productos naturales u otros compuestos importantes.<sup>21</sup> En este tipo de reacciones se utilizan cantidades catalíticas del complejo de titanio, consiguiéndose un proceso altamente reproducible, mediante el que se obtienen productos cíclicos con buenos rendimientos. Además, la posibilidad de usar ligandos quirales hace que este método sea aún más atractivo al permitir la preparación de productos enantioselectivamente. Algunas reacciones de ciclación que no se consiguieron mediante el tratamiento de la sustancia con  $\text{TiCl}_4$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  y exceso de manganeso,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  y 2,4,6-colidina sí dieron lugar al producto cíclico deseado.



**Esquema 11.** Reacción de ciclación de alilsilanos y epóxidos con titanoceno

Para continuar el estudio de las reacciones dirigidas o promovidas por titanio, este trabajo de investigación va a explorar la ciclación intramolecular entre vinilsilanos y epóxidos.

<sup>21</sup> C. Hernández-Cervantes, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, "Titanium catalyzed cyclizations of allylsilanes and epoxides". Libro de Actas, SMSOC-4, **2012**; p. 85.

***RESULTADOS  
Y DISCUSIÓN***



### III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

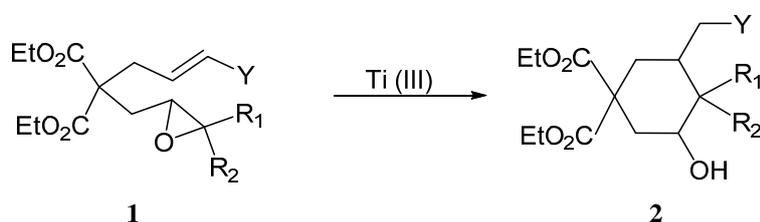
En este Trabajo Fin de Grado se ha realizado la síntesis de una serie de compuestos difuncionales epóxido/titanoceno y se han usado como precursores para estudiar las reacciones de ciclación intramoleculares catalizadas con titanoceno.

El complejo de titanio utilizado, el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , se genera *in situ* mediante la reducción de titanio IV en presencia de un metal de transición, que en este caso será manganeso.

#### 1. Estudio de la reacción de ciclación

Uno de los objetivos de este trabajo es la realización de reacciones de ciclación intramolecular empleando titanoceno(III). El estudio previo de este tipo de reacciones con epóxidos y alilsilanos en el grupo de investigación, nos ha llevado a investigar si los resultados obtenidos con dichos compuestos serán los mismos al utilizar vinilsilanos. Esta es la primera vez que se realizan reacciones de ciclación intramolecular de vinilsilanos catalizadas con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , por lo que el resultado obtenido es totalmente desconocido y novedoso. El interés en el empleo de vinilsilanos se debe a la posible estabilización del radical generado en posición alfa al silicio.

La reacción general que representa el proceso se muestra en el esquema 12.



**Esquema 12.** Reacción general de ciclación entre epóxidos y vinilsilanos catalizada por titanoceno(III)

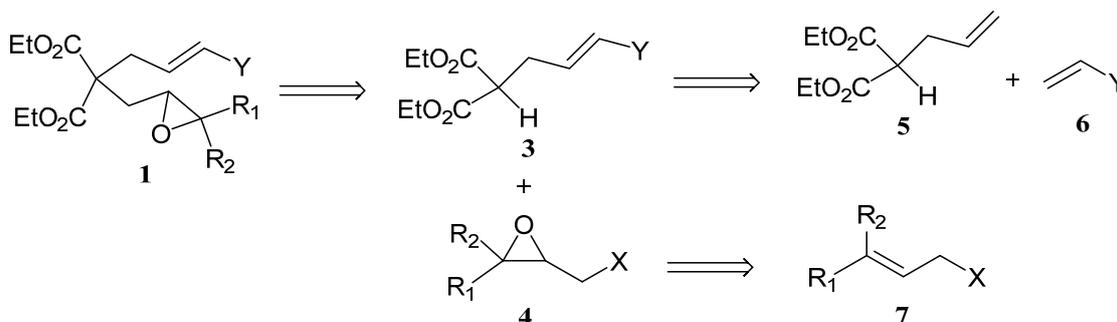
Además, se abordará el mecanismo de la reacción de ciclación modificando las condiciones de la misma, con el objetivo de comprobar la formación del radical en posición alfa al silicio para un posible futuro estudio de la introducción de otro grupo en dicha posición con el fin de continuar funcionalizando la molécula.

#### 2. Análisis retrosintético

Otro de los objetivos de este trabajo es la preparación de los compuestos difuncionales del tipo **1**. El análisis retrosintético planteado es el que aparece en el esquema 13. El compuesto **1** se obtendrá mediante una reacción de condensación en la que se introducirá el epóxido **4** al vinilsilano **3**. Se trata de una reacción de sustitución nucleofílica entre un haluro y un compuesto carbonílico, en la que se utiliza como base fuerte  $\text{NaH}$  para desprotonar la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo e introducir el epóxido.

Para la obtención del compuesto **3**, se realizará una reacción de metátesis de olefinas cruzada entre dos alquenos monosustituídos (**5** y **6**) generándose un alqueno disustituído.

Por último, el epóxido **4** se generará a partir del correspondiente haloalqueno **7** por reacción de epoxidación empleando ácido *m*-cloropenbenzoico.



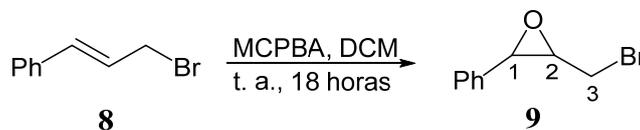
**Esquema 13.** Análisis retrosintético

### 3. Síntesis del primer precursor

La primera ruta consiste en la síntesis del precursor de ciclación con un grupo fenilo unido al epóxido (**1**,  $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{Ph}$ ).

#### 3.1. Epoxidación de 3-bromo-1-fenilprop-1-eno (**8**)

La primera reacción y la más sencilla consiste en la obtención del epóxido a partir del alqueno comercial **8**.



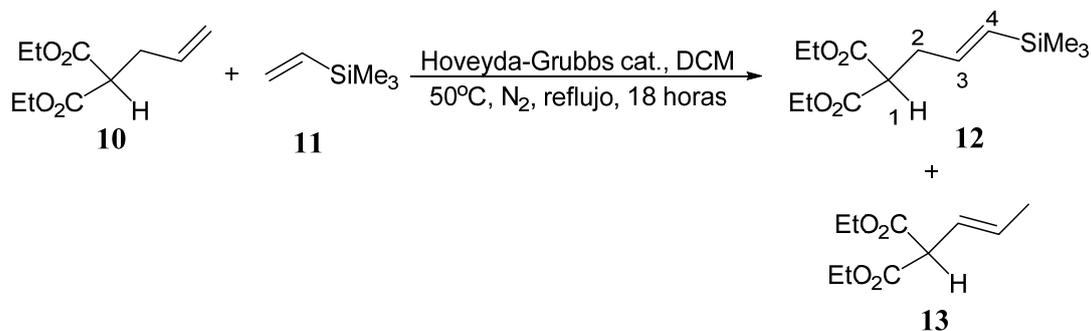
**Esquema 14.** Reacción de epoxidación del compuesto **8**

La reacción se lleva a cabo con ácido *m*-cloroperbenzoico a temperatura ambiente, obteniéndose el producto **9** (93% de rendimiento). Se consiguió una conversión cuantitativa, por lo que no fue necesario purificar el crudo de reacción.

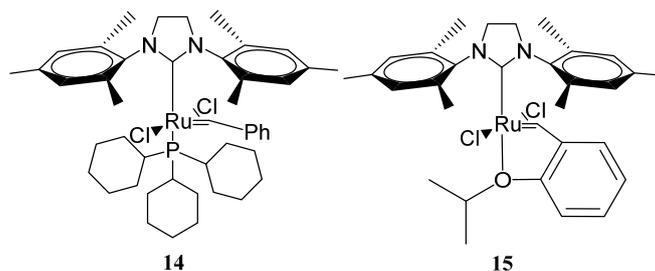
En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, se observan las señales a 3.84 y 3.34 ppm correspondientes a los protones del anillo oxirano (H-1 y H-2), así como la desaparición de las señales características de los protones del alqueno **8**.

### 3.2. Metátesis cruzada de alilmalonato (10) y trimetilvinilsilano (11)

La segunda reacción para la síntesis del precursor de ciclación es una reacción de metátesis cruzada para la formación del grupo vinilsilano. Para ello, se utilizan como reactivos alilmalonato de etilo (10) y trimetilvinilsilano (11). En primer lugar, se intentó realizar la reacción utilizando el catalizador de Grubbs de 2ª generación (14) pero no se produjo la reacción. Afortunadamente, al probar la reacción con el catalizador de Hoveyda-Grubbs (15) sí se consiguió el producto deseado.



Esquema 15. Reacción de metátesis cruzada para la obtención de 12



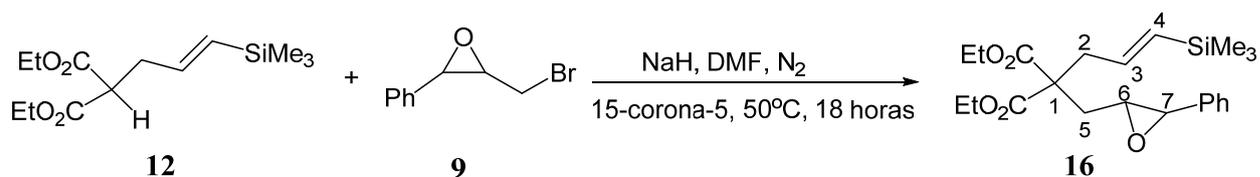
Esquema 16. Estructuras de catalizador de Grubbs de 2ª generación (14) y catalizador de Hoveyda-Grubbs (15)

La reacción se obtuvo con éxito, a pesar de que una pequeña parte del compuesto 10 sufrió isomerización del doble enlace formándose el producto 13. El crudo de reacción se pudo purificar por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto 12 puro, con un rendimiento del 69%, al lograr separarlo de la fracción correspondiente al producto 13.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN, se corrobora el éxito de la reacción de metátesis con las señales a 5.96 y 5.75 ppm que corresponden a los protones olefínicos (H-3 y H-4, respectivamente), así como la señal singlete a 0.03 ppm de los grupos metilo unidos a silicio.

### 3.3. Introducción del epóxido

La introducción del grupo funcional epóxido se va a realizar aprovechando el carácter ácido del protón en posición alfa al carbonilo, utilizando el compuesto 9 previamente sintetizado.



**Esquema 17.** Reacción de condensación para la introducción del epóxido

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte (NaH), de manera que abstrae el protón ácido y se forma el correspondiente enolato que actúa como nucleófilo sobre el bromoalcano. Se forma el producto **16** con un 72% de rendimiento, tras purificarlo por cromatografía en columna.

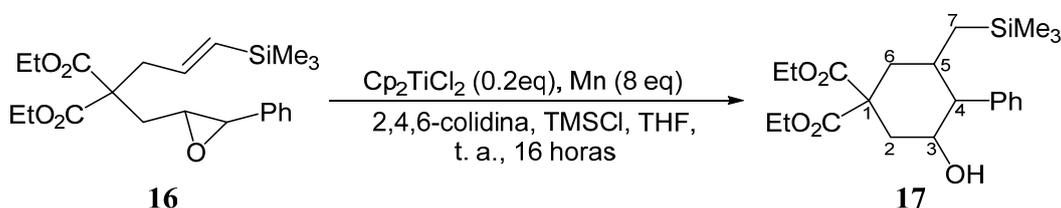
En esta reacción, no reacciona todo el producto de partida, obteniéndose junto con el producto **16** parte del compuesto **12** que queda sin reaccionar, a pesar de repetir la reacción aumentando el tiempo de la misma o la cantidad de NaH. Como ambos compuestos tienen un  $R_f$  muy parecido, no se consigue separarlos, por lo que una pequeña porción de producto de partida se arrastrará hasta la siguiente reacción (ciclación).

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, se pueden observar las señales características del protón H-6 a 3.05 ppm, que aparece como un doble triplete y que nos indica que la introducción del epóxido se ha conseguido, así como la desaparición del protón ácido del compuesto **12** a 3.46 ppm.

#### 4. Estudio de ciclaciones con titanoceno del compuesto **16**

##### 4.1. Ciclación catalítica con titanoceno

La primera ciclación que se realiza del producto **16** con titanoceno es en condiciones catalíticas para comprobar si estos compuestos con vinilsilanos ciclan en el mismo sentido que los alilsilanos. Para ello, se utilizan las condiciones de reacción optimizadas para los compuestos con alilsilanos en nuestro grupo.<sup>21</sup>



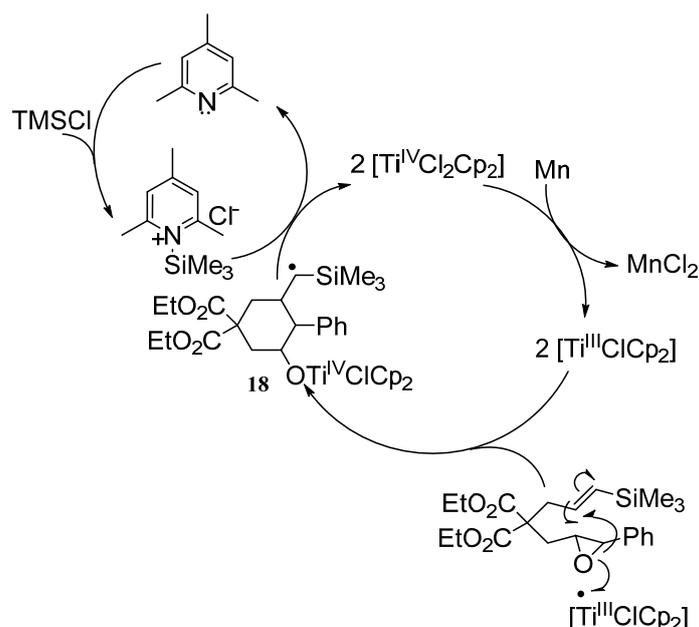
**Esquema 18.** Reacción de ciclación catalizada con titanoceno(III)

Se obtiene el producto de ciclación **17** con un rendimiento del 91% (crudo de reacción).

Las señales más características del producto **17** en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN son las correspondientes al protón oxigenado H-3 que aparece como un triplete doblete a 3.81 ppm y H-7 y H-7' como dos dobles dobletes a 0.43 y 0.28 ppm, respectivamente, que indican el éxito de la reacción.

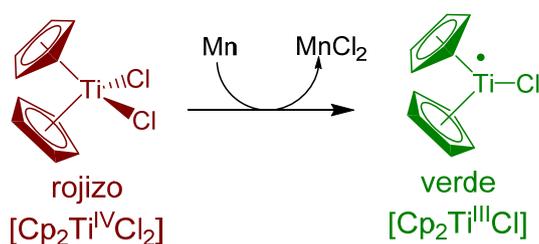
Para reducir el titanio (IV) a titanio (III), se utiliza manganeso como agente reductor. Como ya se ha dicho, la reacción es catalítica por lo que el titanoceno se utilizará en cantidades subestequiométricas, siendo necesario un agente para que el catalizador se regenere y la reacción continúe su curso. Así, el agente regenerador será una disolución de cloruro de trimetilsililo y 2,4,6-colidina en THF.

El ciclo catalítico que se propone es el siguiente, en el que se formaría un compuesto intermedio (**18**) que tendría un carbono radical en alfa de silicio.



**Esquema 19.** Ciclo catalítico de vinilsilanos con epóxidos catalizado por titanoceno(III)

La reacción se puede seguir fácilmente gracias a los cambios de color que se producen.



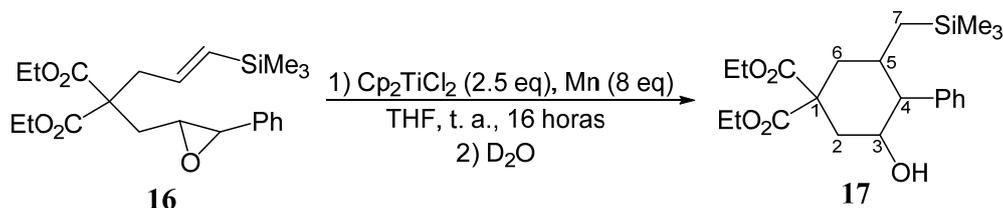
**Esquema 20.** Cambios de color en la reacción de ciclación con titanoceno(III)

#### 4.2 Ciclación estequiométrica con titanoceno

En este caso, la reacción de ciclación se realiza empleando cantidades estequiométricas de titanoceno, de manera que no es necesario el uso de agentes regeneradores. El objetivo de hacer la reacción estequiométrica es doble. Primero, comprobar que el resultado es el mismo que en condiciones catalíticas y segundo, hacer un estudio

mecanístico. En concreto, pretendemos conocer la procedencia del protón en alfa al silicio, ya que al no utilizar ni TMSCl ni colidina, no existe ninguna fuente de protón en el medio de reacción excepto el propio disolvente (THF). De manera, que dicho protón sólo puede proceder del disolvente o, en su caso, puede ocurrir que el titanio se encuentre unido a esa posición, formando un compuesto organotitanio hasta el procesamiento de la reacción, momento en el que captaría el protón procedente del HCl/H<sub>2</sub>O empleado en dicho procesamiento.

La reacción se lleva a cabo siguiendo las condiciones de reacción descritas en bibliografía para las condiciones estequiométricas.<sup>21</sup> Una vez que ha finalizado la reacción, se le adiciona D<sub>2</sub>O y se agita durante una hora, tras lo cual se realiza el procesamiento ya empleado en el caso catalítico, que incluye el tratamiento con una disolución acuosa de HCl al 5%.

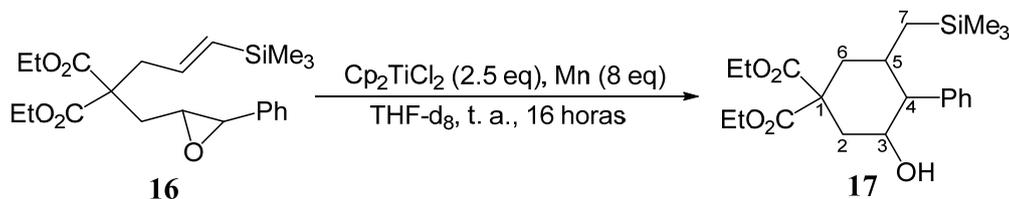


**Esquema 21.** Reacción de ciclación estequiométrica con titanoceno(III)

Se obtiene el producto de ciclación **17**, al igual que en el caso catalítico. No se observa la introducción de deuterio, sino que se observan las señales correspondientes a los protones H-7 y H-7' a 0.43 y 0.20 ppm, ambos dobles dobles. El crudo de reacción de purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el producto **17** puro con un 35% de rendimiento.

#### 4.3. Ciclación estequiométrica con titanoceno y THF-d<sub>8</sub>

El hecho de que el compuesto obtenido no hubiese incorporado deuterio tras haber estado el crudo de reacción en contacto con D<sub>2</sub>O, nos hizo plantearnos la posibilidad de que fuese el THF el agente responsable de ceder ese protón. Para comprobarlo se repite la reacción utilizando en este caso THF deuterado y titanoceno en cantidades estequiométricas.



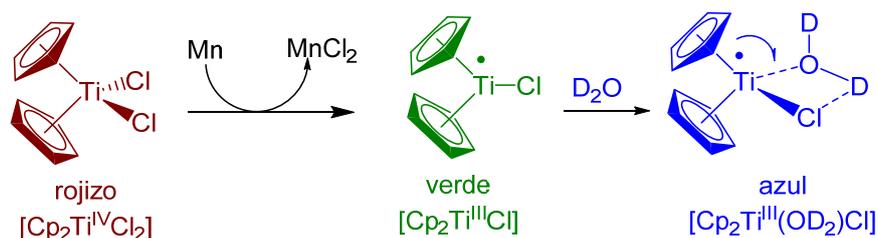
**Esquema 22.** Reacción de ciclación estequiométrica con titanoceno(III) y THF-d<sub>8</sub>

Sin embargo, se vuelve a obtener producto **17** no deuterado, lo que corrobora que el THF no es capaz de romper el enlace carbono-titanio y ceder el protón al carbono.

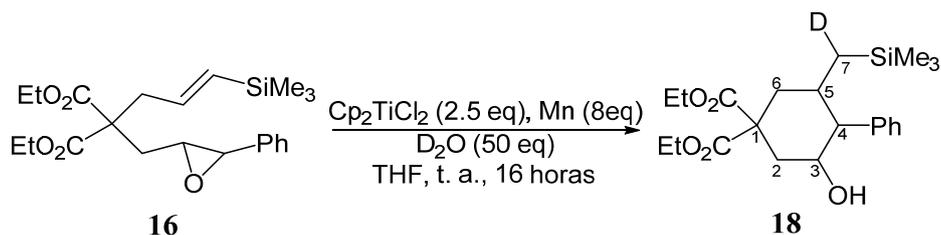
#### 4.4. Ciclación estequiométrica con el complejo de titanoceno y agua deuterada

La reacción vuelve a realizarse con cantidades estequiométricas de titanoceno y se estudia de nuevo la introducción de deuterio en la posición alfa al silicio, pero en este caso utilizando un complejo de titanio con D<sub>2</sub>O.<sup>22</sup>

Se añade agua deuterada esta vez al medio de reacción, de manera que, en primer lugar se reduce el titanio con manganeso formándose el complejo Cp<sub>2</sub>TiCl de color verde. Inmediatamente después de la obtención del complejo verde de titanio(III), se añade agua deuterada de manera que se genera un complejo azul con el titanio(III) coordinado al oxígeno del D<sub>2</sub>O. En ese momento es cuando se adiciona el sustrato a ciclar.



**Esquema 23.** Formación del complejo de titanio(III) con D<sub>2</sub>O y sus cambios de color

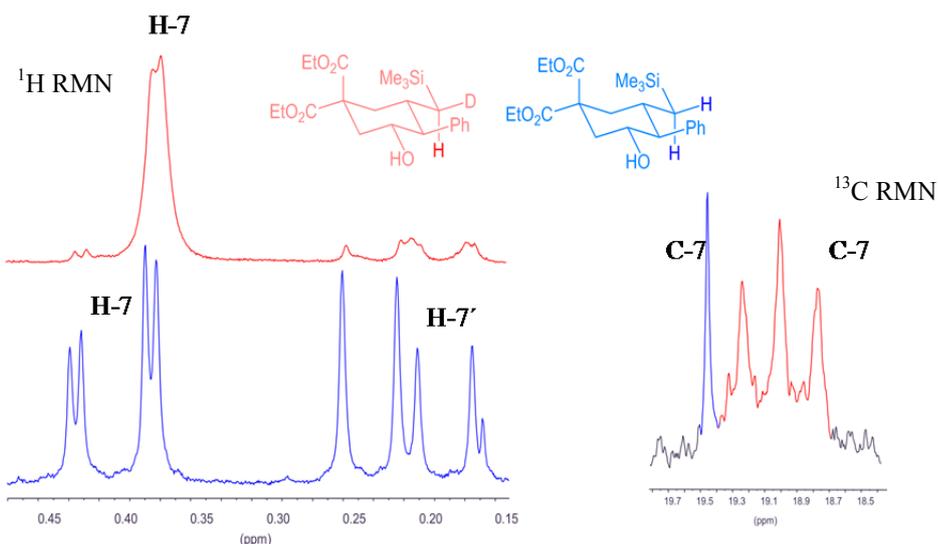


**Esquema 24.** Reacción de ciclación estequiométrica con titanoceno(III) y D<sub>2</sub>O

Esta vez sí se obtiene el producto de ciclación deuterado en posición alfa al silicio, como puede observarse en su espectro de <sup>1</sup>H RMN con la desaparición de la señal de H-7 a 0.20 ppm y con el cambio en el acoplamiento de H-7, que pasa de ser un doblete a un doblete a 0.38 ppm con constante de acoplamiento de 2 Hz. Además, en el espectro de <sup>13</sup>C RMN se puede observar una señal triplete correspondiente al carbono C-7 que contiene deuterio.

El producto **18** se obtiene puro tras purificar por cromatografía en columna, con un rendimiento de 66%.

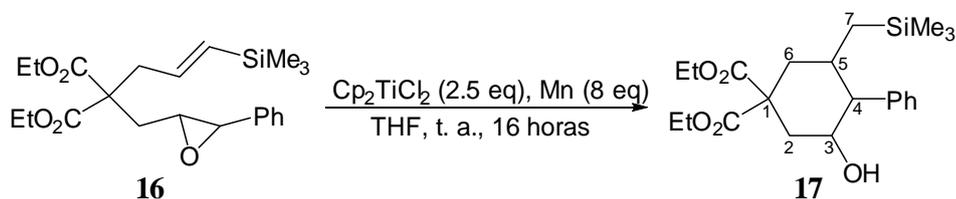
<sup>22</sup> A.F. Barrero, J.E. Oltra, J.M. Cuerva, A. Rosales. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.



**Esquema 25.** Comparación de espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN de los compuestos **17** y **18**.

#### 4.5. Ciclación estequiométrica con titanoceno y procesada con ácido deuterado

El último intento de introducción de deuterio en el producto de ciclación se realiza con cantidades estequiométricas de titanoceno y en ausencia de fuentes de protón excepto el THF, que ya se ha descartado en el tercer experimento.



**Esquema 26.** Reacción de ciclación con titanoceno(III) y ácido deuterado

Al carecer de ácido clorhídrico deuterado, el procesado se lleva a cabo añadiendo una disolución de ácido acético deuterado en agua deuterada bajo atmósfera inerte, para evitar la presencia de protones. El procesado de la reacción fue muy complicado, ya que se formaron emulsiones difíciles de romper.

Al crudo obtenido no se le pudo hacer un espectro de protones aceptable al no ser posible ajustar el campo magnético en el espectrómetro de RMN. Esto podría deberse a que no se había roto el enlace C-Ti durante el procesado realizado, y la presencia del metal dificultaba el ajuste.

Por ello, no nos quedó más remedio que tratar ese crudo con la disolución de HCl al 5% y fue entonces cuando sí se pudo obtener un espectro de protones válido, pero se obtuvo el compuesto con hidrógeno en lugar de deuterio, como era de esperar.

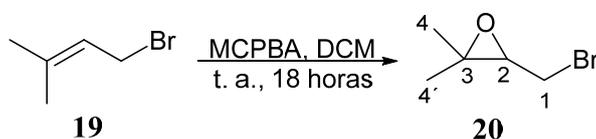
Queda pendiente de realizar el procesado con DCl para terminar de corroborar que en condiciones estequiométricas se forma un compuesto organometálico con un enlace C-Ti que se rompe cuando se añade ácido clorhídrico.

## 5. Estudio de ciclaciones modificando algunas partes de la estructura del precursor

### 5.1. Síntesis del precursor 21

#### 5.1.1. Epoxidación de 1-bromo-3-metil-2-buteno (19)

La reacción de epoxidación se consigue con ácido *m*-cloroperbenzoico a temperatura ambiente y en las mismas condiciones de la anterior epoxidación.



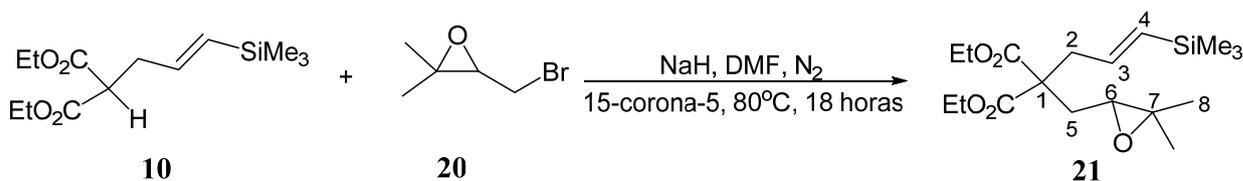
Esquema 27. Reacción de epoxidación del compuesto 19

Se obtiene el compuesto 20 con un rendimiento del 94% y una buena conversión, por lo que no se purificó el crudo de reacción.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, se observa la señal del protón oxigenado a 3.51 ppm como doble doblete (H-2) que nos indica la formación de epóxido y desaparecen las señales correspondientes al alqueno 19.

#### 5.1.2. Introducción del epóxido

En esta reacción, se aprovecha el carácter ácido del protón en alfa a los grupos carbonilos, de manera que se emplea una base fuerte, como es el NaH, para desprotonar en esta posición y adicionarse al compuesto 20.



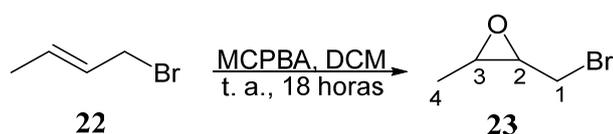
Esquema 28. Reacción de condensación para la introducción del epóxido 20

Las primeras veces que se intentó esta reacción fue calentando a 50°C y se observó que el epóxido no se introducía y además, desaparecía, con lo que en el espectro de <sup>1</sup>H RMN sólo se observaban las señales correspondientes al producto de partida **10**. Sin embargo, cuando se aumentó la temperatura hasta 80°C, en el crudo de reacción sí se observaron la señal a 2.21 ppm (doble doblete característico de H-6), así como la desaparición de la señal del protón ácido a 3.46 ppm, aunque quedaba parte de producto de partida (**10**) sin reaccionar. Se intentó purificar mediante cromatografía en columna y fue entonces cuando el producto se degradó y apenas se pudo recuperar compuesto, por lo que no se consiguió llegar al paso final de ciclación.

## 5.2. Síntesis del precursor **24**

### 5.2.1. Epoxidación bromuro de crotilo (**22**)

Se produce la epoxidación del alqueno bromuro de crotilo por reacción con ácido *m*-cloroperbenzoico a temperatura ambiente.



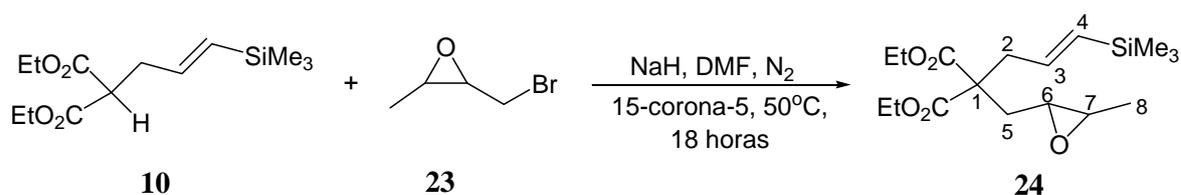
Esquema 29. Reacción de epoxidación del compuesto **22**

Se obtiene el compuesto **23** con un rendimiento del 72%. No se purificó el crudo de reacción puesto que el compuesto tenía una pureza aceptable.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN, se observa la señal del protón oxigenado H-2 a 3.50 ppm que aparece como doble doblete. Además, no se observan las señales características del alqueno **22**, lo que indica que la reacción se ha llevado a cabo con éxito.

### 5.2.2. Introducción del epóxido

Una vez más, se emplea como base fuerte NaH para desprotonar al producto de metátesis aprovechando el carácter ácido de su protón en posición alfa a los carbonilos.



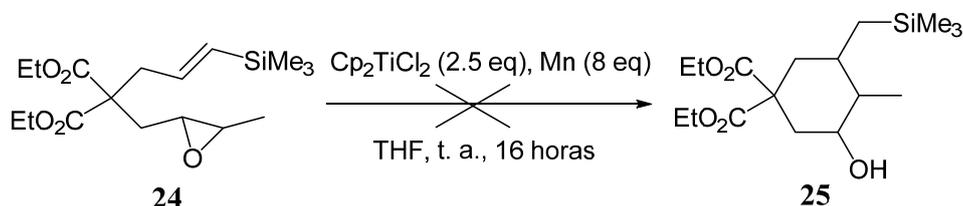
Esquema 30. Reacción de condensación para la introducción de **23**

Se obtiene el compuesto puro **24** con un rendimiento bastante bajo (33%) tras purificarlo por columna cromatográfica, ya que gran parte del producto de partida (**10**) queda sin reaccionar.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, se pueden observar las señales más características del producto **24** a 2.84 ppm (H-6 y H-7) y la desaparición del protón ácido H-3 a 3.46 ppm del compuesto **10**.

### 5.2.3. Ciclación estequiométrica de **24** con titanoceno

En esta reacción, se emplean cantidades estequiométricas de titanoceno y como agente reductor, manganeso.

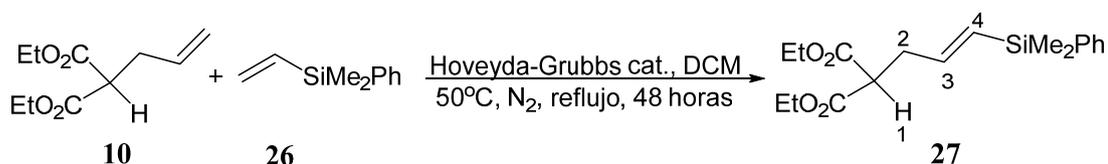


Esquema 31. Reacción de ciclación estequiométrica de **24** con titanoceno(III)

El procesado se lleva a cabo con HCl al 5%, pero no se obtiene producto de ciclación. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN está muy sucio y no se observa ninguna señal que indique que la ciclación se haya producido con éxito.

### 5.3. Metátesis cruzada de alilmalonato de etilo (**10**) con fenildimetilvinilsilano (**26**)

La última ruta que se intenta para el estudio de ciclaciones de epóxidos y vinilsilanos con titanoceno consiste en modificar parte del silano, manteniendo el epóxido **9**. Para ello, se utiliza fenildimetilvinilsilano (**26**) y el catalizador de Hoveyda-Grubbs.



Esquema 32. Reacción de metátesis cruzada de olefinas

Debido a la menor reactividad de este vinilsilano con respecto al empleado en las reacciones anteriores, la reacción dura 48 horas y se adiciona más catalizador a las 24 horas desde su

comienzo. A pesar de ello, la cantidad de producto obtenido es muy pequeña, ya que se obtiene una gran cantidad de los dos productos de partida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **27** (21%) junto con **10** al no conseguirse separarlos.

Como esta reacción se ha realizado con muy poco éxito, no se continúa con esta ruta porque al contener producto **10**, el siguiente paso de introducción de epóxido se vería muy dificultado, al competir este producto **10** con el producto **27**, ya que ambos tienen protones ácidos en su estructura.

La ruta queda abierta a la espera de sintetizar mayor cantidad de **27** y mejorar la purificación del mismo.

## ***EXPERIMENTAL***



## **IV. EXPERIMENTAL**

### **TÉCNICAS GENERALES**

#### **INSTRUMENTACIÓN**

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se llevaron a cabo en espectrómetros Bruker Avance DPX 300 (300 MHz) y Bruker Avance-500 (500 MHz), utilizando como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Los desplazamientos químicos de las señales (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 haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), dt (doble triplete). Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 se realizaron en espectrómetro Bruker Avance DPX 300 (75 MHz), empleando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente.

#### **CROMATOGRAFÍA**

##### **Disolventes**

Como eluyentes se han usado diferentes proporciones de hexano purificado mediante destilación y éter dietílico.

##### **Cromatografía en capa fina**

Para la cromatografía en capa fina, se emplean placas de gel de sílice DC-FertigfolienALUGRAM<sup>®</sup>Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Se utilizan distintas proporciones de hexano y éter dietílico como eluyentes. La visualización de las manchas se consigue por exposición de la placa a la luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRÓN A/70) o por inmersión en una disolución de permanganato potásico y posterior revelado por calentamiento.

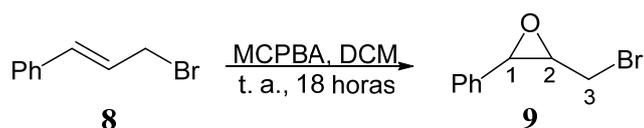
##### **Cromatografía en columna**

La separación y purificación de los productos obtenidos se lleva a cabo mediante cromatografía en columna a presión, utilizando 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  $\text{Kg/cm}^2$ . 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.

## **REACCIONES EN ATMÓSFERA INERTE**

Tanto los matraces de reacción como los disolventes utilizados en reacciones en ausencia de oxígeno, se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 10 minutos. Intercaladamente, se aplica vacío (1 minuto x 3 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo atmósfera de argón hasta su finalización.

## 1. Epoxidación de 3-bromo-1-fenilprop-1-eno (**8**) con MCPBA

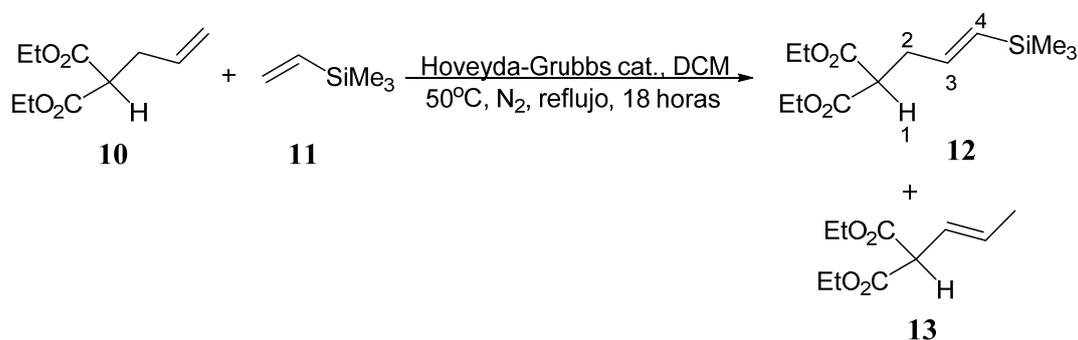


Esquema 33. Reacción de epoxidación del compuesto **8**

A una disolución del alqueno comercial **8** (5 g, 24.61 mmol) en diclorometano (72 ml) se le añade ácido *m*-cloroperbenzoico (9.1 g, 36.92 mmol) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras agitar la disolución durante 18 horas, se adiciona una disolución saturada de bicarbonato sódico y se agita vigorosamente durante treinta minutos. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con una disolución de bisulfito sódico al 5%, con disolución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto **9** (4.85 g, 22.8 mmol, 93%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.36-7.28 (5H, m, Ph), 3.84 (1H, d,  $J=1.83$  Hz, H1), 3.53 (2H, d,  $J=5.79$  Hz, H3), 3.34 (1H, dt,  $J=1.83$  Hz, 5.79 Hz, H2).

## 2. Metátesis cruzada de alilmalonato (**10**) y trimetilvinilsilano (**11**)



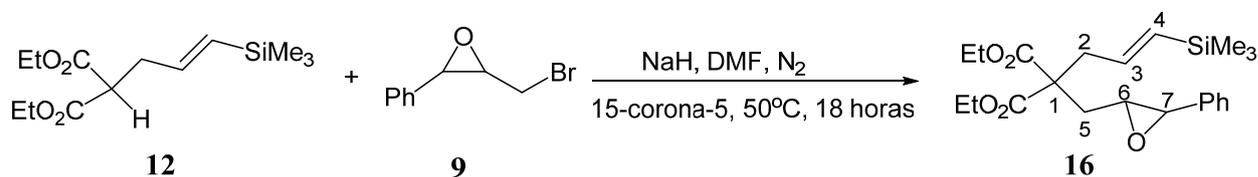
Esquema 34. Reacción de metátesis cruzada para la obtención de **12**

Se prepara una disolución de **10** (984  $\mu\text{L}$ , 4.84 mmol) en diclorometano (10 mL) y se añade el compuesto **11** (3.63 mL, 24.22 mmol) calentando a  $50^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de nitrógeno. Se adiciona el catalizador de Hoveyda-Grubbs (60.66 mg, 0.0968 mmol) y se agita la disolución durante 18 horas. Se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente hexano: $\text{Et}_2\text{O}$ , desde 99:1 hasta 95:5). Se obtiene el producto puro **12** (933.75 mg, 3.43 mmol, 69%).

**Compuesto 12:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.96 (1H, dt,  $J=6.18$  y 18.54 Hz, H3), 5.75 (1H, dt,  $J=18.54$  y 1.38 Hz, H4), 4.19 (4H, c,  $J=7.23$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.46 (1H, t,  $J=7.56$  Hz, H1), 2.68 (2H, ddd,  $J=7.56$ , 6.18 y 1.38 Hz, H2), 1.26 (6H, t,  $J=7.23$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.03 (9H, s, SiMe).

**Compuesto 13:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.69 (2H, m, H-2',H-3'), 1.27 (3H, m, H-4').

### 3. Introducción del epóxido 12

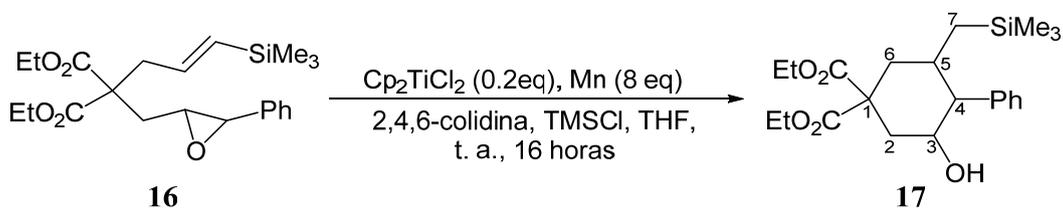


**Esquema 35.** Reacción de condensación para la introducción del epóxido **9**

A una disolución de hidruro sódico (276 mg, 5.76 mmol) en DMF (32 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona una disolución de **12** (1.572 g, 5.76 mmol) en DMF. Cuando cesa el burbujeo, se añade 15-corona-5 (1.14 mL, 5.76 mmol) y se agita la disolución durante 15 minutos. Tras este tiempo, se agrega el compuesto **9** (1.22 g, 5.76 mmol) calentando a  $50^\circ\text{C}$  y se continúa agitando vigorosamente durante 18 horas. A continuación, se adiciona acetato de etilo, se lava la fase orgánica con ácido clorhídrico al 5% y salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano: $\text{Et}_2\text{O}$ , 8:2). Se obtiene el compuesto **16** (1.25 g, 3.1 mmol, 72%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.32-7.24 (5H, m, Ph), 5.80 (2H, m, H3, H4), 4.20 (4H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 3.59 (1H, d,  $J=2.04$  Hz, H7), 3.05 (1H, dt,  $J=2.04$  Hz, 5.79 Hz, H6), 2.83 (2H, dd,  $J=4.08$  Hz, 5.64 Hz, H2), 2.24 (2H, dd,  $J=3.9$  Hz, 5.79 Hz, H5), 1.24 (6H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.05 (9H, s,  $\text{SiMe}_3$ ).

### 4. Ciclación de 16 catalizada con Titanoceno



**Esquema 36.** Reacción de ciclación catalizada con titanoceno(III)

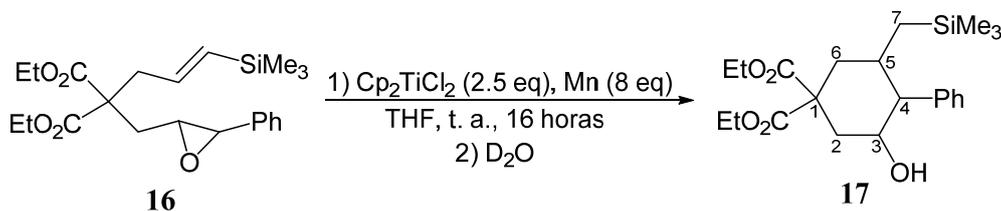
Se prepara una disolución de titanoceno (15.78 mg, 0.061 mmol) y manganeso (134.9 mg, 2.46 mmol) en THF desoxigenado (6.14 mL) bajo atmósfera de argón y de agita hasta

obtener una disolución verde. Se le añade rápidamente una disolución blanquecina de cloruro de trimetilsililo (136.13 mg, 1.2 mmol) y 2,4,6-colidina (265.7 mg, 2.15 mmol) en THF. Tras agitar vigorosamente y producirse un cambio de color de verde a gris, se adiciona una disolución de **16** (124.6 mg, 0.307 mmol) en THF durante 1 hora. Tras agitar la disolución resultante durante 16 horas, se evapora el disolvente y el precipitado obtenido se disuelve en Et<sub>2</sub>O. Se lava con HCl al 5% (se comprueba pH ácido) y se separan las fases, extrayendo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O y lavando las fases orgánicas con salmuera hasta conseguir pH neutro. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto **17** (111.8 mg, 0.2779 mmol, 91%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.28-7.09 (5H, m, Ph), 4.20 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 3.81 (1H, td, *J*=5.52 Hz, 9.93 Hz, H3), 2.53 (2H, m, H2, H6), 2.15 (1H, dd, *J*= 10.76 Hz, H4), 1.78 (2H, m, H2', H5), 1.54 (1H, dd, *J*= 4.56 Hz, 13.69 Hz, H6'), 1.29 (6H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.43 (1H, dd, *J*= 1.96 Hz, 14.84 Hz, H7), 0.28 (1H, m, H7'), 0.03 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>).

DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 133.38 (CH), 129.98 (CH), 128.18 (CH), 127.95 (CH), 126.14 (CH), 72.55 (CH), 61.48 (CH<sub>2</sub>), 61.33 (CH<sub>2</sub>), 60.83 (CH), 39.98 (CH<sub>2</sub>), 38.51 (CH<sub>2</sub>), 33.75 (CH), 21.59 (CH<sub>2</sub>), 14.17 (CH<sub>3</sub>), 14.06 (CH<sub>3</sub>), 0.84 (CH<sub>3</sub>).

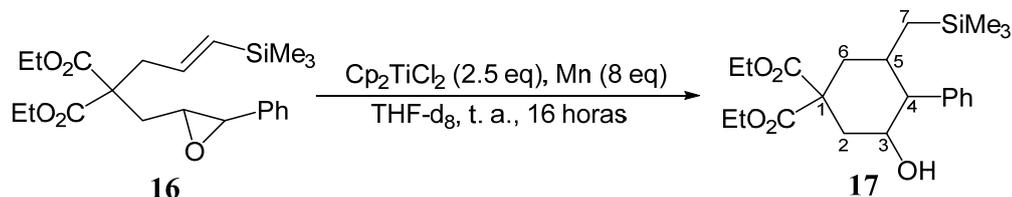
## 5. Ciclación estequiométrica de **16** con Titanoceno



**Esquema 37.** Reacción de ciclación estequiométrica con titanoceno(III)

A una disolución de titanoceno (168 mg, 0.655 mmol) y manganeso (116.3 mg, 2.1 mmol) en THF desoxigenado (4 mL) se le añade una disolución del compuesto **16** (106.2 mg, 0.262 mmol) en THF durante 1 hora y bajo atmósfera inerte. Tras agitar la disolución resultante durante 16 horas, se adiciona agua deuterada (5.24 mg, 0.262 mmol) y se vuelve a agitar vigorosamente durante 1 hora. A continuación, se evapora el disolvente y el precipitado obtenido se disuelve en Et<sub>2</sub>O. Se lava con HCl al 5% y se separan las fases, extrayendo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O y lavando las fases orgánicas con salmuera hasta conseguir pH neutro. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano: Et<sub>2</sub>O, 8:2). Se obtiene el compuesto puro **17** (43.35 mg, 0.0703 mmol, 35%).

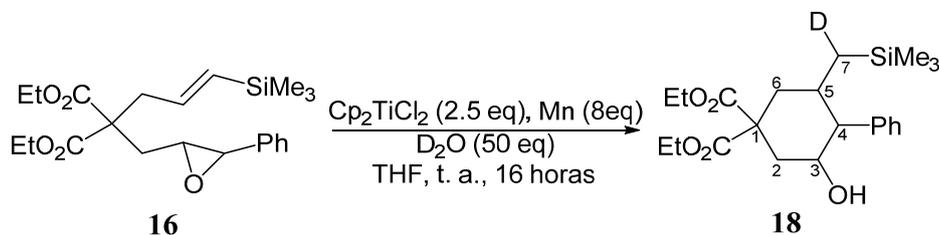
## 6. Ciclación estequiométrica de 16 con Titanoceno y THF-d<sub>8</sub>



Esquema 38. Reacción de ciclación estequiométrica con titanoceno(III) y THF-d<sub>8</sub>

A una disolución de titanoceno (80.71 mg, 0.314 mmol) y manganeso (55.82 mg, 0.984 mmol) en THF deuterado y desoxigenado (2 mL) se añade una disolución del compuesto **16** (51 mg, 0.123 mmol) en THF-d<sub>8</sub> durante 1 hora, bajo atmósfera inerte. Tras agitar la disolución resultante durante 16 horas, se evapora el disolvente y el precipitado obtenido se disuelve en Et<sub>2</sub>O. Se lava con HCl al 5% y se separan las fases, extrayendo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O y lavando las fases orgánicas con salmuera hasta conseguir pH neutro. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto **17** (39.3 mg, 0.097 mmol, 79%).

## 7. Ciclación estequiométrica de 16 con el complejo de Titanoceno y agua deuterada



Esquema 39. Reacción de ciclación estequiométrica con titanoceno(III) y D<sub>2</sub>O

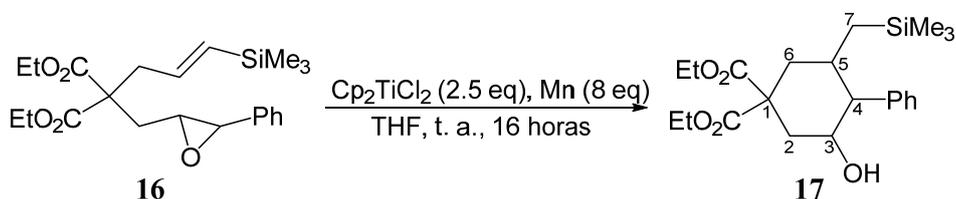
Se prepara una disolución de titanoceno (260 mg, 1.01 mmol) y manganeso (179.3 mg, 3.23 mmol) en THF desoxigenado (6 mL) y se agita bajo atmósfera de argón hasta que se produce un cambio de color de rojo a verde, lo que indica la reducción del metal a titanio(III). En ese momento, se le añade agua deuterada (404.4 mg, 20.2 mmol), de manera que se forma el complejo de titanoceno(III) coordinado al oxígeno del D<sub>2</sub>O por lo que la disolución se vuelve azul. Se adiciona una disolución del compuesto **16** (164.1 mg, 0.404 mmol) en THF durante 1 hora. Se agita durante 16 horas, se evapora el disolvente y el precipitado obtenido se disuelve en Et<sub>2</sub>O. Se lava con HCl al 5% y se separan las fases, extrayendo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O y lavando las fases orgánicas con salmuera hasta conseguir pH neutro. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía

en columna (hexano: éter dietílico, 8:2), obteniéndose el compuesto **18** (109 mg, 0.267 mmol, 66%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.42-7.08 (5H, m, Ph), 4.26 (4H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 3.88 (1H, td,  $J=4.46$  Hz, 11.23 Hz, H3), 2.57 (2H, m, H2, H6), 2.13 (1H, m, H4), 1.90 (1H, m, H5), 1.75 (1H, dd,  $J=12.84$  Hz, 11.23 Hz, H2'), 1.51 (1H, dd,  $J=13.54$  Hz, 12.30 Hz, H6'), 1.25 (6H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.38 (1H, d,  $J=2.1$  Hz, H7), -0.08 (9H, s,  $\text{SiMe}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171.37, 170.10, 141.02, 129.52, 128.66, 128.3, 126.97, 71.32, 61.50, 61.38, 61.06, 54.98, 38.66, 38.08, 34.11, 20.81, 14.10, 13.95, 0.09.

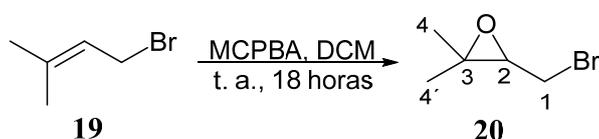
### 8. Ciclación estequiométrica de **16** catalizada con titanoceno y procesada con ácido acético deuterado



**Esquema 40.** Reacción de ciclación con titanoceno(III) y ácido deuterado

A una disolución de titanoceno (262.4 mg, 1.02 mmol) y manganeso (182 mg, 3.28 mmol) en THF desoxigenado (6 mL) se le añade una disolución del compuesto **16** (165.8 mg, 0.41 mmol) en THF durante 1 hora y bajo atmósfera inerte. Tras agitar la disolución resultante durante 16 horas, se adiciona una disolución de ácido acético en agua deuterada y se vuelve a agitar vigorosamente durante 1 hora. A continuación, se filtra la disolución y se añade éter para separar las fases. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra. Se realiza su espectro de  $^1\text{H}$  RMN pero no se obtiene un espectro de buena calidad debido a que queda titanio unido al compuesto, por lo que se lava con HCl al 5% para eliminar los restos de metal, y se separan las fases, extrayendo la fase acuosa con  $\text{Et}_2\text{O}$  y lavando las fases orgánicas con salmuera hasta conseguir pH neutro. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto **17** (57.2 mg, 0.141 mmol, 35%).

### 9. Epoxidación de 1-bromo-3-metil-2-buteno (**19**) con MCPBA

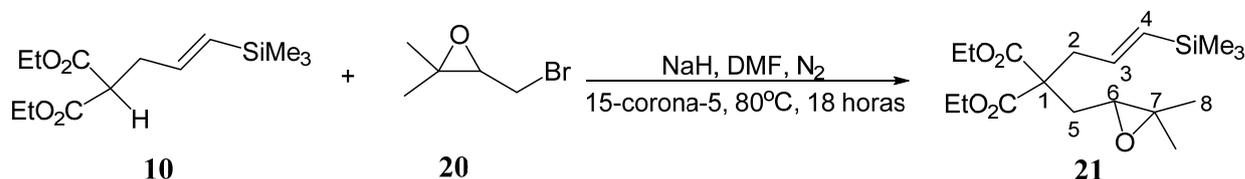


**Esquema 41.** Reacción de epoxidación del compuesto **19**

A una disolución de **19** (1 g, 6.04 mmol) en diclorometano (19 ml) se le añade durante 10 minutos ácido *m*-cloroperbenzoico (2.23 g, 9.06 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar la disolución durante 18 horas, se adiciona una disolución saturada de bicarbonato sódico y se agita vigorosamente durante treinta minutos. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con una disolución de bisulfito sódico al 5%, con disolución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto **20** (936.6 mg, 5.71 mmol, 94%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.51 (1H, dd, *J*= 5.94Hz, 10.38, H2), 3.27 (1H, dd, *J*= 10.38Hz, 7.41 Hz, H1), 3.10 (1H, dd, *J*= 6.09 Hz, 7.38 Hz, H1'), 1.35 (3H, s, H4), 1.32 (3H, s, H4').

## 10. Introducción del epóxido **10**

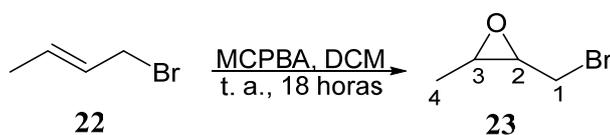


Esquema 42. Reacción de condensación para la introducción del epóxido **20**

A una disolución de hidruro sódico (71.5 mg, 1.79 mmol) en DMF (8.3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona una disolución de **10** (404.8 mg, 1.49 mmol) en DMF. Cuando cesa el burbujeo, se añade 15-corona-5 (296 µl, 1.49 mmol) y se agita la disolución durante 15 minutos. Tras este tiempo, se agrega el compuesto **20** (245.9 mg, 1.49 mmol) calentando a 80°C y se continúa agitando vigorosamente durante 18 horas. A continuación, se adiciona acetato de etilo, se lavan la fase orgánica con ácido clorhídrico al 5% y con salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene un crudo de peso 35.3 mg al que se realiza una cromatografía en columna en la que se estropea.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.82 (2H, m, H3, H4), 4.19, (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 2.69 (2H, m, H2), 2.21 (1H, dd, *J*= 4.71 Hz, 14.67 Hz, H6), 2.06 (2H, m, H5), 1.26 (12H, m, H8, H8', OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.04 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>).

## 11. Epoxidación de bromuro de crotilo(**22**) con MCPBA

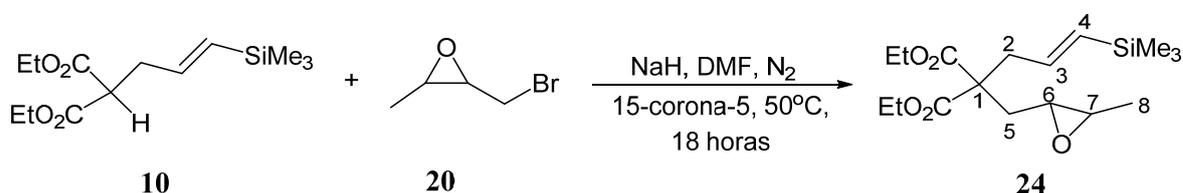


Esquema 43. Reacción de epoxidación del compuesto **22**

A una disolución de bromuro de crotilo (**22**) (1 g, 6.3 mmol) en diclorometano (19 mL) se le añade ácido *m*-cloroperbenzoico (2.33 g, 9.44 mmol) durante 10 minutos, a temperatura ambiente. Tras agitar la disolución durante 18 horas, se adiciona una disolución saturada de bicarbonato sódico y se agita vigorosamente durante treinta minutos. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con una disolución de bisulfito sódico al 5%, con disolución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene el compuesto **23** (681 mg, 4.51 mmol, 72%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.48 (1H, m, H1), 3.31 (1H, m, H1'), 3.00 (2H, m, H2, H3), 1.35 (3H, d,  $J=3.09$  Hz, 4H).

## 12. Introducción del epóxido **23**

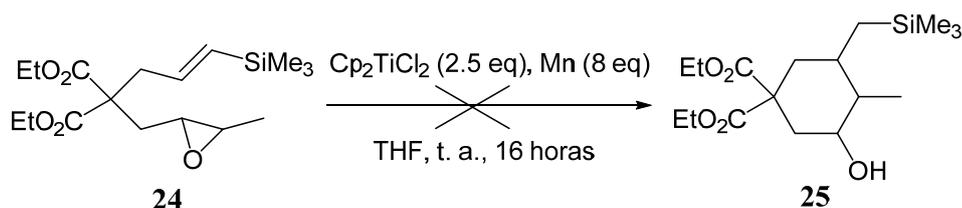


Esquema 44. Reacción de condensación para la introducción de **23**

A una disolución de hidruro sódico (71.5 mg, 1.79 mmol) en DMF (8.3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona una disolución de **10** (404.8 mg, 1.49 mmol) en DMF. Cuando cesa el burbujeo, se añade 15-corona-5 (296  $\mu\text{l}$ , 1.49 mmol) y se agita la disolución durante 15 minutos. Tras este tiempo, se agrega el compuesto **23** (224.4 mg, 1.49 mmol) calentando a  $50^\circ\text{C}$  y se continúa agitando vigorosamente durante 16 horas. A continuación, se adiciona acetato de etilo, se lavan la fase orgánica con ácido clorhídrico al 5% y con salmuera. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:Et<sub>2</sub>O, 95:5). Se obtiene el compuesto **24** (167.6 mg, 0.49 mmol, 33%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) 5.82 (2H, m, H3, H4), 4.21 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 2.84 (2H, m, H6, H7), 2.68 (2H, m, H5), 2.19 (2H, m, H2), 1.24 (6H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.15 (6H, d,  $J=9$  Hz, H8), 0.01 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>).

## 13. Ciclación estequiométrica de **24** con Titanoceno

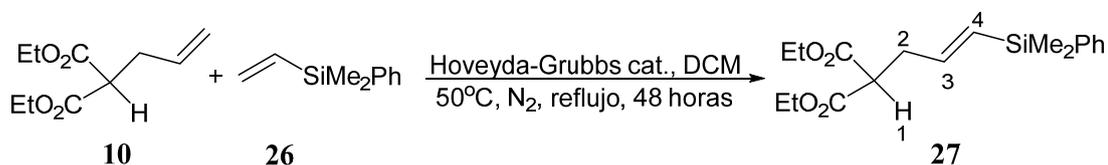


Esquema 45. Reacción de ciclación estequiométrica de **24** con titanoceno(III)

A una disolución de titanoceno (143.5 mg, 0.559 mmol) y manganeso (99.26 mg, 1.79 mmol) en THF desoxigenado (4 mL) se le añade una disolución del compuesto **24** (76.5 mg, 0.224 mmol) en THF durante 1 hora, bajo atmósfera inerte. Tras agitar la disolución resultante durante 16 horas, se evapora el disolvente y el precipitado obtenido se disuelve en Et<sub>2</sub>O. Se lava con HCl al 5% y se separan las fases, extrayendo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O y lavando las fases orgánicas con salmuera hasta conseguir pH neutro. Se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida.

Al realizar su espectro de <sup>1</sup>H RMN, se observan una serie de señales correspondientes a la formación de varios productos de degradación del compuesto **24**.

#### 14. Metátesis cruzada de alilmalonato de etilo (**10**) y fenildimetilvinilsilano (**26**)



**Esquema 46.** Reacción de metátesis cruzada de olefinas para la obtención de **27**

A una disolución de **10** (74 µL, 0.362 mmol) en diclorometano (748 µL) se le añade **26** (336 µL, 1.81 mmol) calentando a 50°C y bajo atmósfera de nitrógeno. Se adiciona el catalizador de Hoveyda-Grubbs (4.53 mg, 7.24·10<sup>-3</sup> mmol) y se agita la disolución durante 48 horas, adicionando más catalizador a las 24 horas del comienzo de la reacción. Se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente hexano:Et<sub>2</sub>O, desde 99:1 hasta 8:2). Se obtiene el producto puro **27** (25.12 mg, 0.075 mmol, 21%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.49-7.35 (5H, m, Ph), 6.06 (1H, dt, *J*= 6.09 Hz, 18.39 Hz, H3), 5.88 (1H, dt, *J*= 1.17 Hz, 18.39 Hz, H4), 4.19 (4H, c, *J*= 7.41 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.41 (1H, t, *J*= 7.41 Hz, H1), 2.74 (2H, dd, *J*= 6.09 Hz, 7.41 Hz, H2), 1.26 (6H, t, *J*= 7.41 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.3 (6H, s, SiMe<sub>3</sub>).

## ***CONCLUSIONES***



## V. CONCLUSIONES

1. Se han sintetizado tres precursores con grupos epóxido y vinilsilano (estructura genérica **1**) siguiendo el esquema retrosintético propuesto.
2. Se han realizado reacciones de ciclación sobre el compuesto **16** tanto en versión catalítica como estequiométrica obteniéndose carbociclos con grupo hidroxilo.
3. Se ha utilizado un complejo de Ti con agua pesada y se ha conseguido introducir un átomo de deuterio en la molécula.
4. Se han caracterizado todos los compuestos nuevos obtenidos utilizando técnicas de resonancia magnética nuclear.



## ***ESPECTROS***

