

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica



**"Acoplamiento y ciclaciones inducidos
por titanoceno.
Estudio cinético. Síntesis de elemeno"**

David Benito Iglesias

2017

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica



**"Acoplamientos y ciclaciones inducidos por titanoceno.
Estudio cinético. Síntesis de elemeno"**

Tesis presentada por David Benito Iglesias para optar al título de doctor.

En Salamanca, Julio de 2017.

David Benito Iglesias



Departamento de Química
Orgánica
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

D. Alfonso Fernández Mateos, Catedrático de Química Orgánica, y D^a. Rosa Rubio González, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICAN:

Que el Licenciado en Química, David Benito Iglesias ha realizado, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, La Tesis titulada " Acoplamientos y ciclaciones inducidos por titanoceno. Estudio cinético. Síntesis de elemeno", que presenta para optar al Título de Doctor.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Salamanca, Julio 2017.

Fdo. Dr. D. Alfonso Fernández Mateos Fdo. Dra. D^a. Rosa Rubio
González

Agradecimientos

Quiero agradecer a las numerosas personas que de manera directa o indirecta me han ayudado a sacar adelante esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. Alfonso Fernández Mateos y Dr^a. D^a. Rosa Rubio González cuya experiencia y guía me ha sido indispensable en la realización de este trabajo y en mi futura vida profesional.

A mis compañeros de laboratorio, David, Raquel y Soledad por su compañerismo y ayuda frente a todas las situaciones que pueden darse tanto dentro como fuera del laboratorio.

A los veteranos, Andrés y Pablo, por sus consejos y cuadernos de laboratorio, que tanta veces nos han sacado de algún aprieto.

A Ana, César y Juan Francisco por todos los espectros y análisis realizados.

A mis padres Esperanza y Pedro, por su apoyo incondicional.

A Cristina, por su ayuda en los momentos más difíciles.

A mis compañeros de piso y residencia, Josete, Ontoso, Pinto y Trujillo, por ayudarme a desconectar del laboratorio.

A mis amigos de Plasencia, Francisco (Paco), Lorea, Sherezade, Josue... por darme su amistad aunque no les pueda ver mucho.

A la Junta de Castilla y León, por la concesión de una beca de formación de personal investigador para la realización de la Tesis Doctoral.

Índice

Índice

I-Introducción.....	1
II-Métodos y resultados	
- Estudio cinético de reacciones radicalarias inducidas por titanoceno.....	23
- Acoplamientos intramoleculares de haluros alílicos con titanoceno.....	54
- Adiciones intram. de radicales alílicos a alquenos activados.....	71
- Ciclaciones radicalarias de epoxi-acrilonitrilos con titanoceno.....	86
- Antecedentes y resultados. Síntesis de β -elemeno.....	105
III-Parte Experimental	
- Generalidades.....	118
- Estudio cinético de reacciones radicalarias inducidas por titanoceno.....	123
- Acoplamientos intramoleculares de haluros alílicos con titanoceno.....	166
- Adiciones intram. de radicales alílicos a alquenos activados.....	191
- Ciclaciones radicalarias de epoxi-acrilonitrilos con titanoceno.....	237
- Síntesis de β -elemeno.....	276
IV-Espectroscopia RMN.....	292
V- Abreviaturas.....	466
VI-Bibliografía.....	467

I.Introducción

Introducción

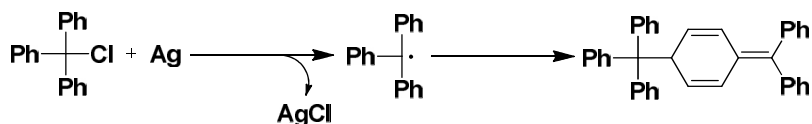
Los radicales son especies químicas (átomos, moléculas o complejos) que tienen un electrón impar. Esta característica les confiere una manera de reaccionar única.

En la actualidad, los radicales han adquirido una notable importancia industrial y teórica, ya que están implicados en reacciones iniciadas por luz, como la fotosíntesis, o en procesos de oxidación, como la respiración, y en otras reacciones vitales. También intervienen en procesos de importancia industrial como la obtención de plásticos o fibras.¹

Aunque se conocen algunos radicales persistentes, es decir, estables en atmósfera de oxígeno o de otros compuestos a distintas temperaturas, la mayoría son muy reactivos. En general, la vida media de un radical no persistente es de $1\mu\text{s}$, lo cual implica un alto potencial reactivo. Las reacciones más frecuentes de los radicales son abstracción de hidrógeno u otros átomos de las moléculas próximas, adición de oxígeno atmosférico o de otras moléculas insaturadas (alquenos, alquinos), dimerización y dismutación.¹

Uno de los métodos más empleados para la caracterización de radicales es la resonancia de espín electrónico (ESR), que detecta la transición de un electrón entre niveles de energía asociados a las dos orientaciones posibles del espín en un campo magnético.² También se ha empleado para observar los procesos radicalarios una técnica de RMN denominada "polarización dinámica nuclear inducida químicamente" (CIDNP), aunque no es tan general como la ESR. En los casos en los que se produce la polarización se observa una fuerte perturbación de la intensidad de las señales de RMN de algunos productos al formarse las especies radicalarias.³

El origen del conocimiento de los radicales se remonta a 1900, cuando M. Gomberg hizo reaccionar cloruro de trifenilmetano con plata.⁴ Esta reacción proporcionó la primera evidencia de un intermedio de reacción distinto a todos los conocidos hasta entonces, que se denominó *radical libre*, y más recientemente sólo *radical*.



El progreso en el conocimiento de la reactividad de los radicales ha sido lento. Prácticamente desde 1900 hasta 1975 no se conocen apenas aplicaciones en síntesis, si exceptuamos las reacciones industriales de polimerización. Esto es debido a que, en estos años, los químicos sintéticos consideraban a los radicales como especies demasiado

¹ W.A. Prior *Free Radicals* McGraw-Hill Book Company, New York, **1966**.

² J.K. Kochi *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, *5*, 189.

³ R. Kartein *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, *5*, 319.

⁴ M. Gomberg *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3150-3163.

Introducción

reactivas para dar lugar a reacciones limpias y controladas, con resultados predecibles⁵. Merecen destacarse los trabajos de D. H. Hey, M. S. Kharasch y P. J. Flory, publicados hacia 1937,⁶ que contribuyeron al conocimiento de la reactividad de estos intermedios con un electrón impar, pero es difícil encontrar muchos más trabajos que cubran el tema.

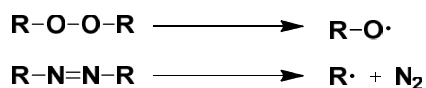
Sin embargo, desde 1980 el progreso en el conocimiento y aplicación de la química de los radicales ha sido tal que ha llegado a ser una de las áreas de la química orgánica de crecimiento más rápido en cantidad y calidad. La importancia del tema se ve reflejada en el número y la variedad de publicaciones, tanto de libros monográficos como de artículos en revistas científicas.^{5,7}

Obtención de radicales

De forma general, podemos afirmar que los procedimientos de generación de radicales son fundamentalmente de tres tipos:

- 1) Ruptura térmica o fotoquímica de peróxidos (R-O-O-R) y de azocompuestos (R-N=N-R):

Los radicales generados en estos procesos sirven para iniciar otros, generalmente adiciones en cadena, pero no participan en las fases de propagación y terminación.

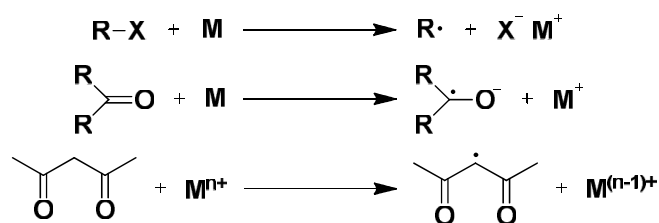


- 2) Transferencia de un electrón desde un metal o complejo organometálico a un compuesto orgánico o viceversa:

⁵ *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Reagents for Radical and Radical Ion Chemistry* (Ed. D Crich), **2009**, John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom.

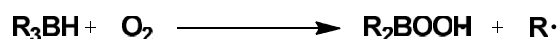
⁶ a) D.H. Hey, WA Waters, *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169-208; b) M.S. Kharasch, H. Engelmann, F.R. Mayo *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288-302; c) P.J. Flory *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 241-253.

⁷ a) B. Giese *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds* Pergamon Press: Oxford, **1986**; b) D.P. Curran *Synthesis* **1988**, 417-439; c) D.P. Curran *Synthesis* **1988**, 489-513; d) C.P. Jasperse, D.P. Curran, T.L. Fevig *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286; e) W.B. Motherwell, D. Crich *Best Synthetic Methods, Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: London, **1991**; f) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba *Free Radicals in Organic Chemistry* John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1995**; g) D.P. Curran, N.A. Porter, B. Giese *Stereochemistry of Radical Reactions* VCH: New York, **1996**; h) *Radicals in Organic Synthesis* Vol. 1-2 (Eds.: P. Renaud, M. Sibi), Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; i) S.Z. Zard *Radical Reactions in Organic Synthesis* Oxford University Press, Oxford **2003**; j) C. Ollivier, P. Renaud *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434; k) A. Studer, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, 835-849.



El proceso es estequiométrico. No hay reacciones en cadena.

3) Reacción de un trialquilborano con oxígeno triplete.^{7j}



Si nos centramos un poco más en la generación de radicales con fines prácticos, para su aplicación a la formación de enlaces C-C, podemos hablar de dos tipos de procedimientos: *procedimientos en cadena* y *procedimientos redox*.⁷

En los *procedimientos en cadena* el mecanismo general de reacción sería el siguiente: se inician con la generación de un radical con peróxidos o AIBN; continúan con una etapa de propagación en la que el radical reacciona con los sustratos (generalmente halogenuros de alquilo, arilo, sulfuros, sulfóxidos o tiohidroxamatos) y finalizan con una eliminación o acoplamiento de radicales. Este tipo de reacción constituye uno de los procedimientos radicalarios más utilizados en síntesis orgánica: el método del hidruro de tributilestaño e hidruros análogos.

Los *procedimientos redox* o de transferencia de electrones, por su parte, son aquellos procesos en los que se produce una transferencia de electrones estequiométrica. Esta transferencia puede ser reductora⁸ (el reactivo transfiere electrones al sustrato, como ocurre por ejemplo con el yoduro de samario (II)^{8a}, u oxidante⁹ (el sustrato, generalmente un compuesto dicarbonílico, transfiere electrones al reactivo. Por ejemplo, las reacciones con acetato de manganeso (III)^{9a}.

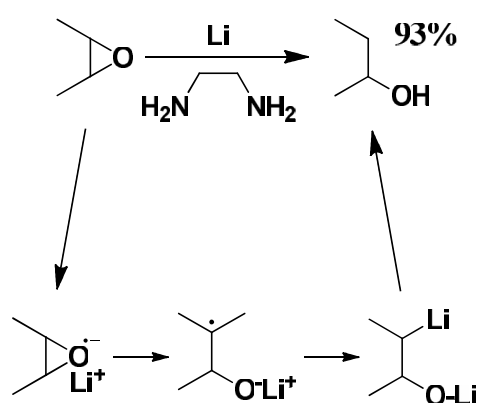
⁸ a) G.A. Molander *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29-68; b) N. Bashir, B. Patro, J.A. Murphy en *Advances in free radical chemistry* vol. 2 (Ed. SZ Zard), **1999**, 123-150.

⁹ a) B.B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339-363; b) B.B. Snider, B.A. McCarthy *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6217-6223; c) A. Citterio, A. Cerati, R. Sebastiano, C. Finzi *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1289-1292; d) A. D'Annibale, A. Pesce, S. Resta, C. Trogolo *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1829-1832.

Radicales a partir de epóxidos

Además de los sustratos mencionados, también se han empleado los epóxidos como productos de partida para generar radicales.¹⁰ Estos heterociclos de tres átomos tienen una tensión de anillo muy elevada que los hace propensos a la apertura. Además, son muy asequibles a partir de alquenos y en los últimos años se han descrito varios procedimientos para obtenerlos de forma enantioselectiva.¹¹

Uno de los primeros ejemplos de ruptura homolítica de epóxidos por transferencia de electrones fue descrito por A. Birch en 1950, que determinó que por reacción con litio metálico en etilendiamina los epóxidos producen alcoholes.¹²



La reacción comienza con la transferencia de un electrón para dar un radical-anión que evoluciona por apertura hacia un β -litio oxilitio derivado, que por hidrólisis produce el alcohol. Este ejemplo tiene limitaciones sintéticas debido a que el medio prótico inhibe la reacción con otros electrófilos.

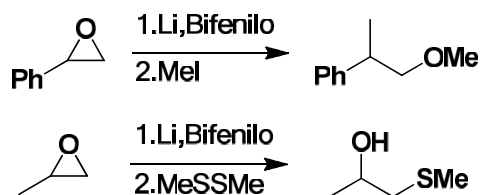
E. Bartman en 1986 llevó a cabo la reacción de apertura de epóxidos bajo condiciones no próticas empleando como reactivos de transferencia de electrones una mezcla de litio o potasio y bifenilo. Sin embargo, los intermedios β -litio oxilitio resultaron ser inestables térmicamente, por lo que las reacciones con electrófilos tenían que efectuarse a -90°C . Así, sólo pudieron emplearse para atrapar estos litioderivados electrófilos muy reactivos como H_2O , CO_2 , MeI o R-S-S-R .¹³

¹⁰ a) J.J. Li *Tetrahedron* **2001**, 57, 1-24; b) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5556-5573.

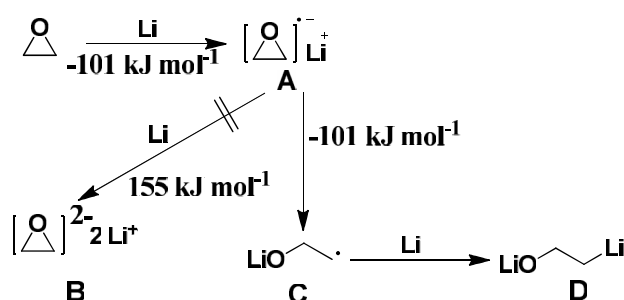
¹¹ T. Katsuki, V.S. Martin *Org. React.* **1996**, 48, 1.

¹² A. Birch *J. Proc. R. Soc. New South Wales* **1949**, 83, 245-250.

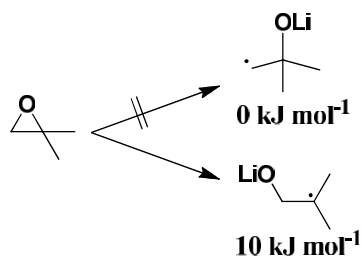
¹³ E. Bartmann *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 653-654.



Un estudio teórico de la reacción de apertura de epóxidos con litio llevado a cabo por K. N. Houk y col. indica que el intermedio clave es el radical anión **A**¹⁴. La apertura posterior para dar **C** es isotérmica e irreversible, mientras que el dianión **B** no se forma nunca.



En el mismo estudio se determinó que en los epóxidos asimétricos la apertura es regioselectiva -aunque no de manera absoluta- a favor del alcóxido terciario por 10 kJmol⁻¹ de diferencia respecto del alcóxido primario. Estas deducciones teóricas quedaron corroboradas por resultados experimentales obtenidos anteriormente por otros grupos.

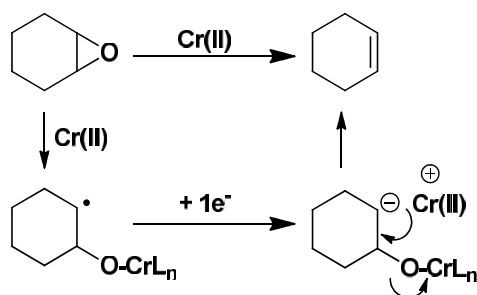


Diferentes investigadores han descrito otros procedimientos de apertura homolítica de epóxidos posteriores al de A. Birch. Por ejemplo J. K. Kochi¹⁵ en 1968 describió un procedimiento con CrCl₂ y, más recientemente, H. B. Kagan, G. A. Molander y col. han descrito distintos procedimientos con yoduro de samario.^{8a,16}

¹⁴ A.E. Dorigo, K.N. Houk, T.J. Cohen *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8976-8978.

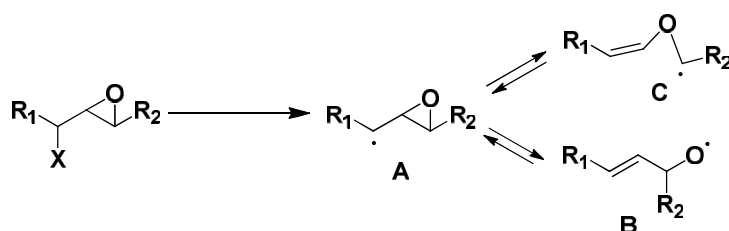
¹⁵ J.K. Kochi, D.M. Singleton, L.J. Andrews *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3503-3515.

¹⁶ a) H.B. Kagan, J.L. Namy *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6573-6614; b) H.B. Kagan *New J. Chem.* **1990**, *14*, 453; c) J.A. Soderquist *Aldrichimica Acta*. **1991**, *24*, 15-23; d) G.A. Molander, C.R. Harris *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338; e) T. Skrydstrup *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 345-347; f) A. Krief, A.M. Laval *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-777; g) P. Girard, J.L. Namy, H.B. Kagan *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698; h) M. Matsukawa, T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi *Chem. Lett.* **1987**, 2101-2102; h) H.B. Kagan *J. Alloy. Compd.* **2006**, *408-412*, 421-426.



Sin embargo, en ambos casos el radical resultante de la apertura reacciona más rápidamente con el reductor que con otras moléculas orgánicas, por lo que el procedimiento no es útil para formar enlaces C-C por vía radicalaria.

Como ya hemos comentado, la alta tensión del anillo facilita la ruptura radicalaria de los epóxidos y, por ende, amplía en gran medida su potencial sintético. Una de las estrategias más empleadas con fines sintéticos para conseguir la apertura de epóxidos por vía radicalaria ha sido el uso de un radical precursor, el radical epoxicarbinilo **A**. Este radical puede ser generado a partir de epóxidos α -sustituídos (α -hidroxiepóxidos, α -haloepóxidos...) por diferentes métodos, siendo el más extendido (aunque no el único) la combinación de hidruros de estaño y AIBN.¹⁰

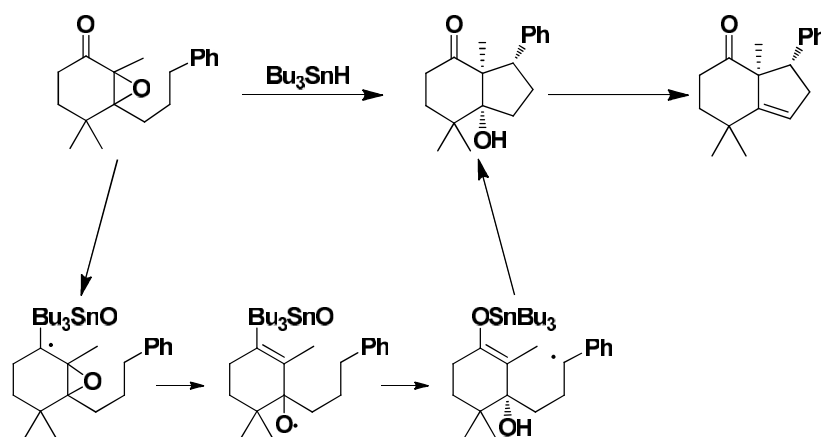


Según observamos en el esquema, el radical **A** puede evolucionar de dos maneras. Por una parte puede producirse la ruptura del enlace C-O para dar lugar a un radical alcoxilo **B**. Por otra, también se puede formar otro tipo de radical por ruptura del enlace C-C, el oxi-radical **C**. Los tres radicales están en equilibrio, y aunque los cálculos *ab initio* predicen que **C** es más estable que **B**, el estado de transición que conduce a **B** es de menor energía, por lo que desde el punto de vista cinético **B** es el favorecido, como se observa experimentalmente. En general, **B** es el intermedio mayoritario cuando R₂ es hidrógeno o alquilo, mientras que el radical **C** se puede formar cuando R₂ es vinilo, arilo o acilo.^{8,10}

Introducción

Aunque el radical alcóxido **B** fue reconocido ya en 1960 por R. J. Gritter,¹⁷ las primeras aplicaciones sintéticas se produjeron muchos años después, a principios de 1990. Una de las aplicaciones más interesantes de esta apertura radicalaria de epóxidos a partir de un radical epoxicarbinilo precursor ha sido descrita por V. H. Rawal, dirigida a la obtención de un compuesto bicíclico como modelo de síntesis de cardiotónicos.¹⁸

También en nuestro equipo hemos aplicado anteriormente la formación de radicales oxiranilcarbinilo obtenidos a partir de α -cetoepóxidos a la síntesis de fragmentos CDE de limonoides con función oxigenada en la posición C-12.¹⁹



El cloruro de titanoceno en la apertura radicalaria homolítica de epóxidos

A pesar del enorme potencial que tienen estas reacciones en la síntesis de compuestos orgánicos, su uso está limitado debido, por una parte, a la toxicidad de los reactivos de estaño utilizados en la formación de radicales, y por otra, a las dificultades encontradas en la separación de los compuestos de estaño de los productos obtenidos. Estos motivos han estimulado la búsqueda de procedimientos alternativos para la generación de radicales a partir de epóxidos.

Dentro de esta búsqueda, W. A. Nugent y T. V. RajanBabu descubrieron en 1988 un compuesto de titanio (III) que promovía la apertura reductora de epóxidos, y, a diferencia de los otros reactivos descritos anteriormente, el radical β -metaloxi producido

¹⁷ E.C. Sabatino, R.J. Gritter *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3437-3340.

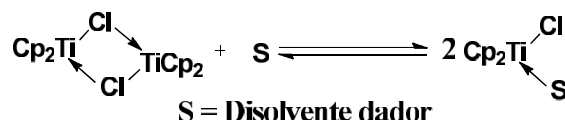
¹⁸ V.H. Rawal, R.C. Newton, V. Krishnamurthy *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5181-5183.

¹⁹ a) A.I. Ramos Silvo *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. Diciembre **1999**; b) A. Fernández-Mateos, A.I. Ramos Silvo, R. Rubio González, M.S.J. Simmonds *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7809-7816.

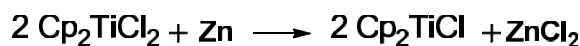
Introducción

podía ser atrapado (por alquenos, yodo, etc.) o reducido al correspondiente anión según fueran las condiciones empleadas en la reacción.²⁰

El reactivo empleado para inducir la homólisis de epóxidos es el cloruro de bis(ciclopentadienil) titanio (III), Cp_2TiCl , sólido amarillo verdoso descrito por M. L. H. Green.²¹ En estado sólido el complejo Cp_2TiCl existe como dímero, pero en presencia de disolventes dadores de electrones el dímero se disocia para dar monómeros, que pueden considerarse como radicales metálicos solvatados.



El reactivo se obtiene de forma cuantitativa por reducción con zinc en tetrahydrofurano del comercialmente asequible dicloruro de bis(ciclopentadienil) titanio (IV):



La formación del reactivo se puede seguir, observando el cambio de color: de la disolución roja inicial del reactivo de Ti(IV) a la verde del Ti(III). La preparación *in situ* presentaba el problema de que el curso de algunas reacciones podía ser alterado por la presencia del cloruro de zinc generado en la reacción, aunque en la mayor parte de los casos estudiados los productos y rendimientos son iguales cuando el Cp_2TiCl se genera *in situ* que cuando se emplea neto y preparado de acuerdo con el método de Manzer.^{20,22}

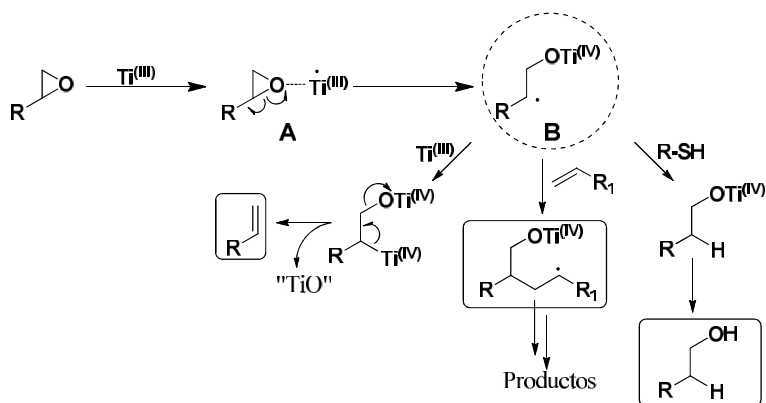
En principio, el Cp_2TiCl se empleó para la desoxigenación de epóxidos, y posteriormente en reacciones de reducción y de adición radicalaria a olefinas.²³ El mecanismo propuesto para todas estas reacciones, por Nugent y RajanBabu es el representado en el siguiente esquema:

²⁰ W.A. Nugent, T.V. RajanBabu *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.

²¹ M.L.H. Green, CR Lucas *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.

²² L.E. Manzer *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 84-86.

²³ T.V. RajanBabu, WA Nugent *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

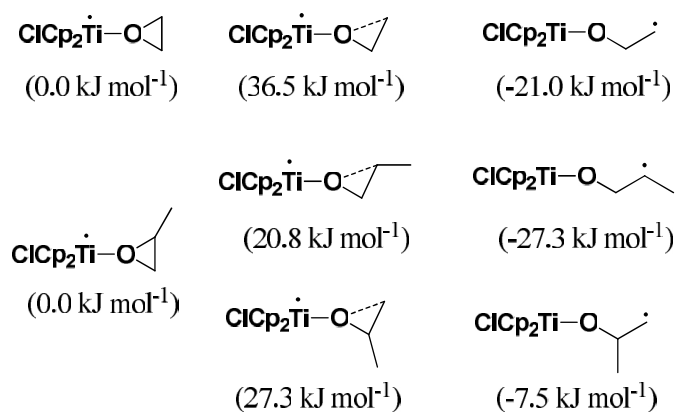


La reacción comienza con la formación del complejo **A**, un complejo σ entre el epóxido y el Ti(III) paramagnético análogo al radical ciclopropilmetilo, que libera energía al abrir el oxirano. La reacción homolítica está controlada generalmente por la estabilidad del radical formado, es decir, la apertura del epóxido se produce regioselectivamente del lado del carbono más sustituido. El radical **B**, centrado en el carbono, es el intermedio clave de la reacción: se une a alquenos para dar nuevos radicales, capta hidrógeno de tioles o de dienos (como el ciclohexadieno) produciendo la reducción del epóxido al hidroxilo correspondiente, o se reduce con Ti(III) para dar aniones que evolucionan eliminando óxidos de titanio complejos originando productos de desoxigenación (alquenos). Esta última reacción se evita manteniendo baja la concentración de Ti(III) en la mezcla de reacción, lo que se consigue mediante la adición lenta del reactivo Cp_2TiCl sobre el epóxido, a la inversa del modo de adición llevado a cabo en las primeras reacciones que describieron Nugent y Rajanbabu.

Posteriormente se han estudiado los estados de transición y los radicales generados por reacción de cloruro de titanoceno con óxido de propeno por el método DFT (Density Functional Theory).^{8b,24} Según estos estudios, las dos aperturas posibles por ruptura homolítica del enlace C-O son exotérmicas, pero, en concordancia también con los datos experimentales, los radicales más sustituidos se forman de manera preferente. El estado de transición de menor energía es también el que lleva al radical mayoritario.

²⁴ A. Gansäuer, B. Rinker, N Ndene-Shiffer, M Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337-2351.

Introducción



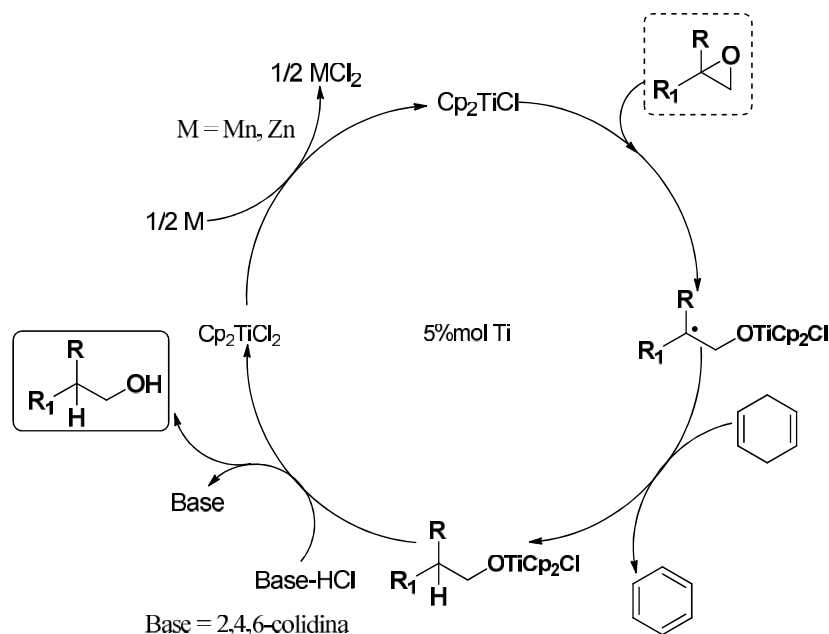
Según el postulado de Hammond, los estados de transición en este caso son tempranos por lo que la densidad de espín se localiza en el átomo de titanio.

Desde los estudios iniciales de Nugent y RajanBabu sobre la apertura reductora de epóxidos con cloruro de titanoceno y su aplicación a reacciones de desoxigenación, reducción y formación de enlaces C-C de manera inter e intra molecular,²³ se ha recorrido un largo camino en el desarrollo de esta metodología.

Una contribución importante al tema ha sido la aportada por A. Gansäuer,²⁵ que consiguió repetir las reacciones descritas por Nugent y RajanBabu empleando cantidades catalíticas del complejo de titanio en vez de utilizar cantidades estequiométricas o exceso de reactivo.

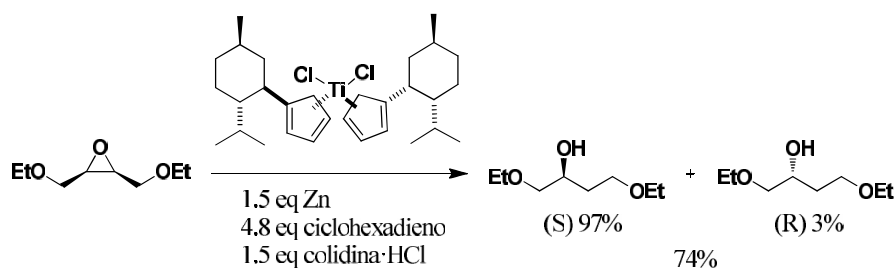
En el esquema siguiente se representa el ciclo catalítico de la reducción de un epóxido al alcohol correspondiente. Para cien moles de epóxido se emplean cinco moles del complejo de titanio.

²⁵ A. Gansäuer *Synlett* **1998**, 801-809.



El primer átomo de hidrógeno es cedido por el ciclohexadieno y el segundo por el clorhidrato de colidina. El metal, zinc o manganeso, transforma el dicloruro de titanoceno en cloruro de titanoceno que repite el ciclo.

Una vez conseguido el sistema catalítico, A. Gansäuer abordó el objetivo de la enantioselectividad controlada por el reactivo de titanio. Después de estudiar la apertura de meso-époxis con algunos complejos quirales de titanio, observó buenos resultados con un derivado de neomentol.²⁶



En principio se forman dos radicales diastereoisómeros cuya formación es controlada por la esfera de ligandos del titanio y, después, la ruptura protónica del enlace oxígeno-titanio produce enantiómeros.

En otros estudios posteriores, el mismo grupo ha diseñado nuevos catalizadores de Ti(III)²⁷ variando los ligandos del titanoceno original con el fin de mejorar el rendimiento

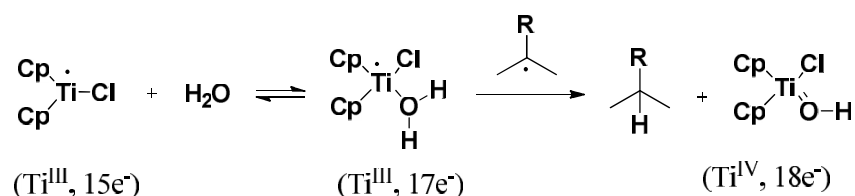
²⁶ A. Gansäuer, H Bluhm *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.

²⁷ a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, M. Keller *Organometallics* **2001**, *20*, 914-919;

Introducción

y la estereoselectividad de la reacción. Es interesante también mencionar la apertura radicalaria regiodivergente de epóxidos que se obtiene con estos nuevos catalizadores, ya que este tipo de aperturas son difíciles de conseguir por mecanismos S_N2 y pueden resultar muy útiles de cara a reacciones y síntesis asimétricas.²⁸

Recientemente el grupo de Oltra y Cuerva ha introducido el agua como fuente de átomos de hidrógeno en la química de radicales generados con cloruro de titanoceno.²⁹



Aportaciones más importantes de nuestro grupo a las reacciones radicalarias promovidas por Cp₂TiCl

Adición Radicalaria a Carbonilos:

El alcance de la reacción se ha ampliado con la aportación de nuestro grupo de trabajo, que ha conseguido la adición de radicales generados a partir de epóxidos con cloruro de titanoceno al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas.^{19a,30}

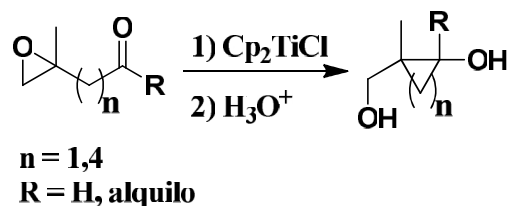
La ciclación radicalaria sobre el grupo carbonilo se llevó a cabo de manera intramolecular con epoxialdehídos y epoxicetonas. En este estudio se demostró que el cloruro de titanoceno es un reactivo eficaz para producir radicales por apertura homolítica de epóxidos, y para reducir rápidamente los radicales alcoxilo, tanto los obtenidos a partir de aldehídos como los correspondientes de cetonas.^{19a} La eficacia de la reacción demostró ser tal que permitió obtener, no sólo ciclopentanoles y ciclohexanoles, sino también ciclopropanoles y ciclobutanoles con buen rendimiento, algo que no se había conseguido hasta ahora por ningún procedimiento anterior.

c) A. Gansäuer, H. Bluhm, T. Lauterbach *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 785-787; d) A. Gansäuer, B. Rinker, A. Barchuk, M. Nierger *Organometallics* **2004**, *23*, 1168-1171; e) A. Gansäuer, S. Narayan, N. Schiffer-Ndene, H. Bluhm, J.E. Oltra, J.M. Cuerva, A. Rosales, M. Nieger *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2327-2331; f) A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M.A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989-16999.

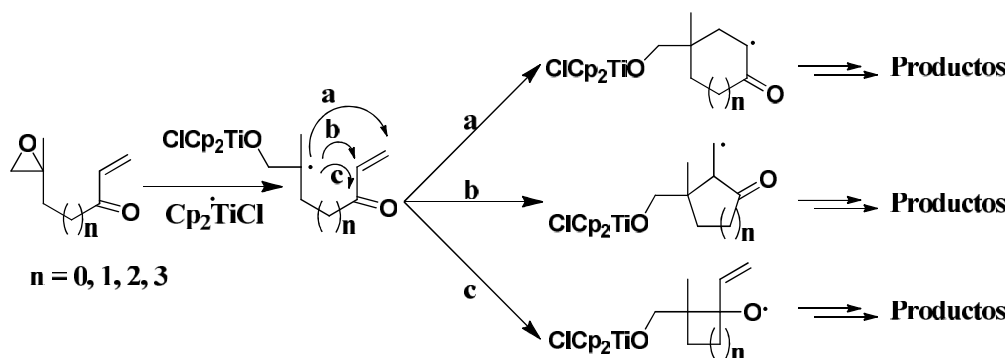
²⁸ a) A. Gansäuer, C-A Fan, F. Keller, P. Karbaum *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084-8090; b) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858-11859; c) A. Gansäuer, L. Shi, F. Keller, P. Karbaum, C-A Fan *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1361-1369.

²⁹ a) J.M. Cuerva, A.G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J.L. Oller-López, R. Robles, D.J. Cárdenas, E. Buñuel, J.E. Oltra *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526; b) A. Gansäuer, M. Behlendorf, A. Cangönül, C. Kube, J.M. Cuerva, J. Friedrich, M. van Gastel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3266-3270.

³⁰ A. Fernández Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual Coca, A.I. Ramos Silvo, R. Rubio González *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-610.



En esta línea de investigación nuestro grupo publicó también un estudio sobre la quimio, regio y estereoselectividad de la reacción de radicales generados a partir de epóxidos con el sistema enona. El estudio se realizó con varias epoxienonas, variando la distancia del carbonilo al oxirano.³¹



En el estudio se observó que los procesos principales son la ciclación radicalaria 3-*exo* y 4-*exo* sobre el doble enlace carbono-oxígeno del grupo carbonilo, y 6-*exo* y 8-*endo* sobre doble enlace carbono-carbono. También se observaron reacciones tándem 6-*exo*/3-*exo*, y una ciclación 5-*endo*³² sobre C=C sin apenas precedentes en la bibliografía.

Adiciones Radicalarias sobre Nitrilos:

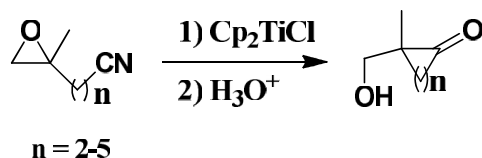
En relación con este tema, nuestro grupo ha publicado recientemente dos estudios.

El primero trata de la ciclación radicalaria de epoxinitrilos inducida por cloruro de titanoceno.³³ En él se describe la obtención de cetonas cíclicas, desde ciclobutanonas hasta cicloheptanonas, con buen rendimiento, hecho que no tiene precedentes.

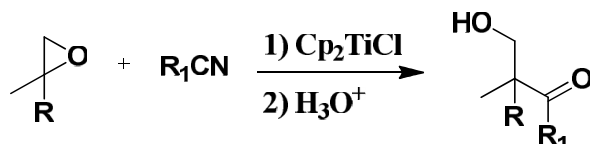
³¹ A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, E.M. Martín de la Nava, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, F. Sanz González *Synlett* **2004**, 2553-2557.

³² H. Ishibashi, T. Sato, M. Ikeda *Synthesis* **2002**, 695-713.

³³ A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, A.I. Ramos Silvo, R. Rubio González *Synlett* **2004**, 1011-1014.

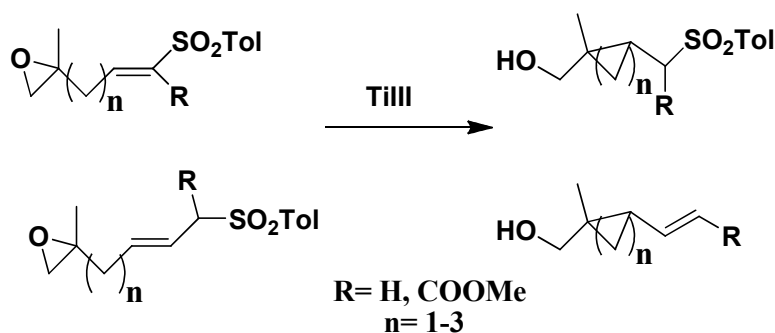


El segundo estudio trata sobre el acoplamiento intermolecular entre epóxidos y nitrilos promovido por cloruro de titanoceno.^{34a} En él se describe un nuevo método de obtención de β -hidroxicetonas.



El éxito de estos procesos debe atribuirse en gran parte a la coordinación del grupo nitrilo con el Ti(III). Esto supone una rebaja en la energía del LUMO del nitrilo, que acelera la reacción de adición radicalaria^{34b}.

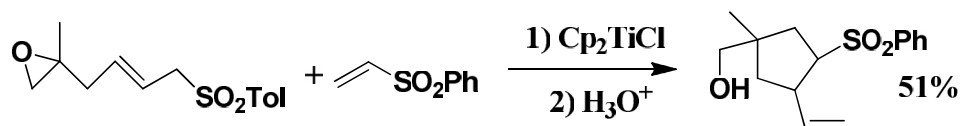
En un estudio reciente nuestro grupo ha descrito un nuevo y eficaz método de ciclación radicalario, empleando epóxi-vinil- y epóxi-alil sulfonas como sustrato y titanoceno como reactivo promotor, con el que se han obtenido desde ciclopropanos hasta ciclohexanos funcionalizados, con buen rendimiento³⁵.



En el mismo artículo se describe una reacción tándem en la que intervienen dos sulfonas insaturadas, promovida por titanoceno, en la que se obtiene un ciclopentano altamente funcionalizado con buen rendimiento.

³⁴ a) A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rubio González *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913-3918. b) Y. Yamamoto, D. Matsumi, R. Hattori, K. Itoh *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224-3229; A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973-9982.

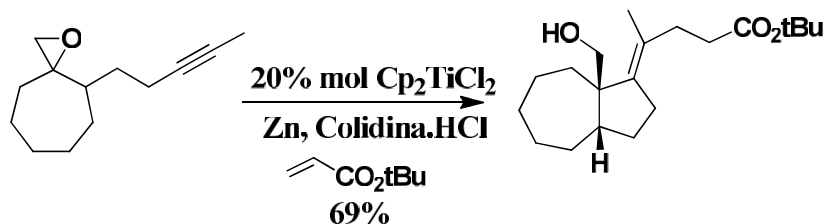
³⁵ A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo P Herrero Teijón, R Rubio González *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4378-4391



Aplicaciones de la apertura homolítica de epóxidos con Cp_2TiCl en procesos sintéticos

A continuación hemos recogido algunas aplicaciones relevantes de síntesis de moléculas complejas descritas recientemente en bibliografía, en las que se utilizan reacciones de epóxidos con cloruro de titanoceno, tanto en condiciones catalíticas como en condiciones estequiométricas de reacción. En muchas de estas aplicaciones la reacción radicalaria lleva consigo la formación de uno o más anillos por adición en cascada o dominó.

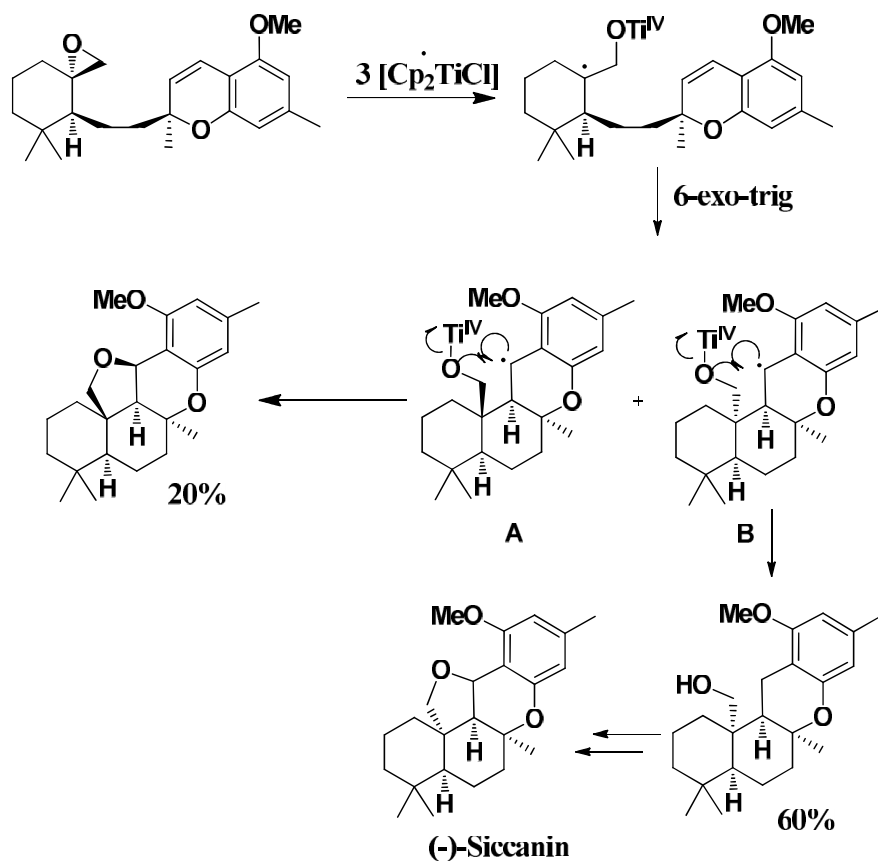
Una reacción tándem interesante dirigida hacia la síntesis de alquenos sustituidos como intermedios clave en la síntesis de esteroides modificados es la que se muestra en el esquema siguiente. La reacción fue llevada a cabo por el grupo de A. Gansäuer en condiciones catalíticas próticas, atrapando el radical vinílico intermedio con un éster acrílico.³⁶



B. M. Trost y col. describieron en 2003 una síntesis de (-)-Siccanin por ciclación radicalaria 6-*endo* de un epóxido con exceso de Cp_2TiCl .³⁷

³⁶ A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208.

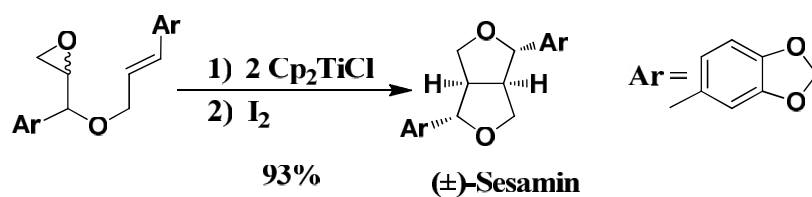
³⁷ a) B.M. Trost, H.C. Shen, J.P. Surivet *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943-3947; b) B.M. Trost, H.C. Shen, J.P. Surivet *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565-12579.



El radical minoritario **A** proporciona directamente un derivado con un anillo de tetrahydrofurano, mientras que el alcohol tetracíclico procedente del radical mayoritario **B** se transforma en Siccanin mediante dos etapas adicionales de síntesis.

La reacción de ciclación 5-exo de epóxidos insaturados con titanoceno se ha utilizado en la síntesis de lignanos y distintos productos naturales que contienen anillos de tetrahydrofurano.

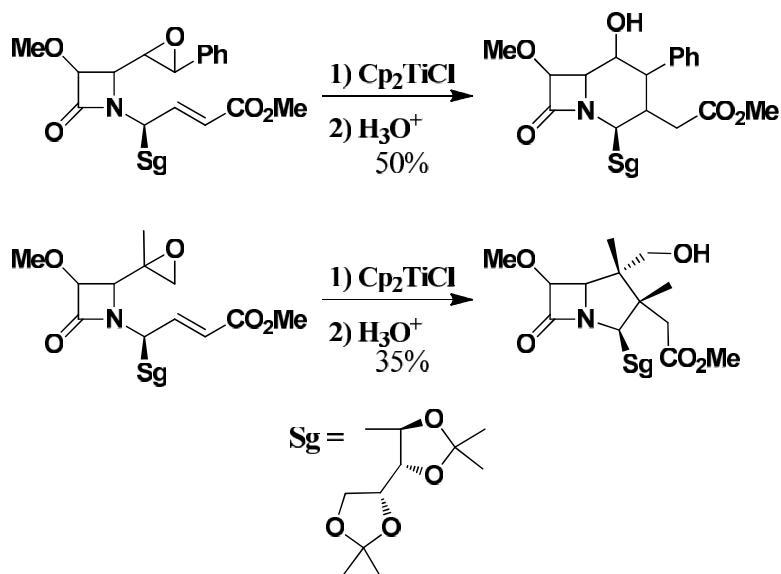
En la preparación del furanolignano (\pm)-Sesamin descrita por S. C. Roy y col. se utilizan dos equivalentes de cloruro de titanoceno y se adiciona yodo para atrapar el radical final. En el medio de reacción tiene lugar el desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ del halógeno para formar el segundo anillo.³⁸



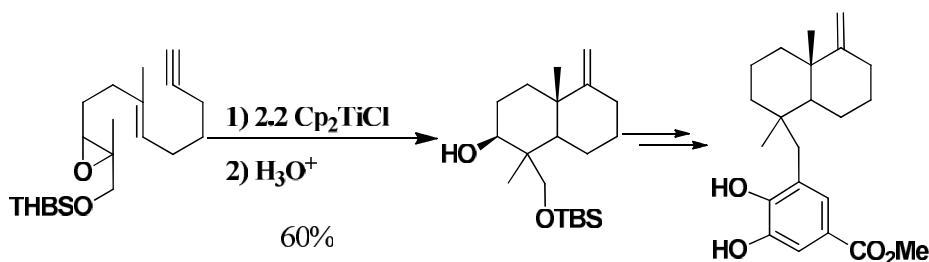
³⁸ a) K.K. Rana, C. Guin, S.C. Roy *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9337-9338; b) S.C. Roy, K.K. Rana, C. Guin, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3242-3248.

Introducción

También se ha utilizado la reacción de epóxidos unidos a un anillo de β -lactama con cloruro de titanoceno (III) en la síntesis de nuevos antibióticos con esqueleto carbapenémico, carbacefénico o trilactama.³⁹ Dependiendo de la estructura del epóxido de partida tiene lugar una adición 5-*exo* o 6-*endo* sobre un doble enlace C=C conjugado con un grupo éster, obteniéndose así los compuestos bicíclicos correspondientes. La gran ventaja es que ni el anillo de β -lactama ni otros grupos funcionales participan en la reacción radicalaria.



La primera publicación en la que se utilizó el cloruro de titanoceno para promover una reacción de ciclación radicalaria en cascada para la síntesis de compuestos policíclicos a partir de un epóxido poliinsaturado fue descrita por Takahashi y col. en la síntesis de (\pm)-Smenospondiol.⁴⁰ En ella, Takahashi utiliza un alquino como último aceptor de radicales para obtener una olefina terminal.

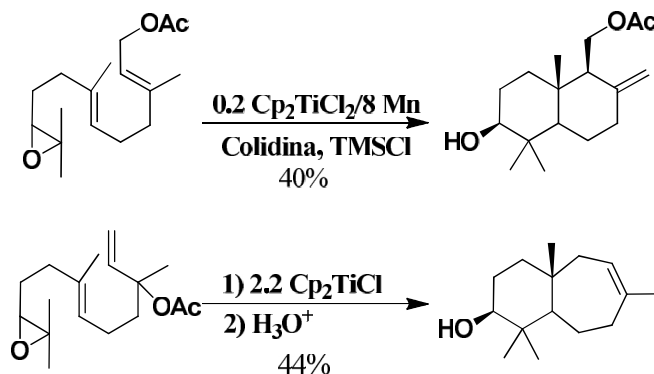


³⁹ a) G. Ruano, M. Grande, J. Anaya *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8243-8246; b) G. Ruano, J. Martiáñez, M. Grande, J. Anaya *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2024-2027; c) J. Anaya, A. Fernández-Mateos, M. Grande, J. Martiáñez, G. Ruano, R. Rubio González *Tetrahedron* **2003**, 59, 241-248. d) L.M. Monleón, M. Grande, J. Anaya *Synlett* **2007**, 1243-1246; e) L.M. Monleón, M. Grande, J. Anaya *Tetrahedron* **2007**, 63, 3017-3025; f) L.M. Monleón, M. Grande, J. Anaya *Tetrahedron* **2012**, 68, 10794-10805.

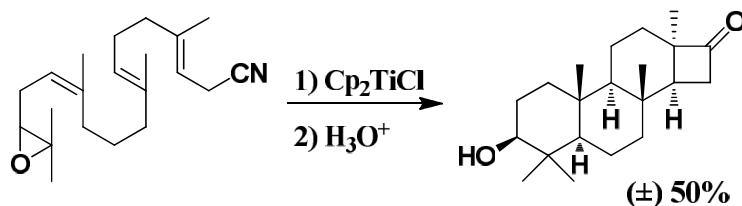
⁴⁰ Y. Haruo, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi *Synlett* **2001**, 1935-1937.

Introducción

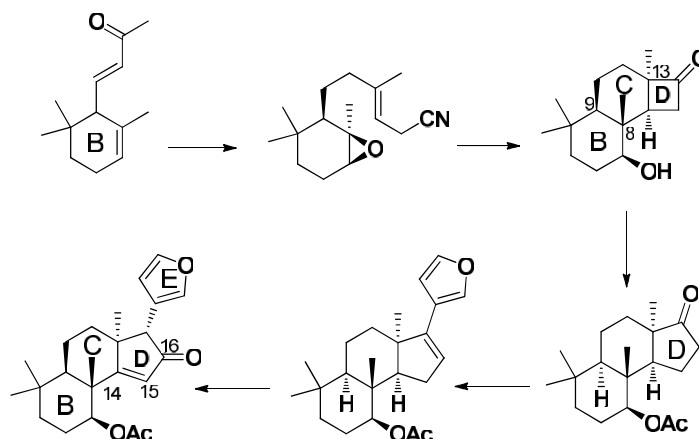
En un trabajo paralelo publicado por A. F. Barrero y col. utilizan epóxidos derivados del farnesol para obtener terpenos bicíclicos. La reacción de adición radicalaria da lugar a compuestos con esqueleto drimano o a biciclos 6+7, dependiendo de la posición del doble enlace que actúa como último aceptor en la reacción en cascada.⁴¹



Nuestro grupo de investigación ha conseguido realizar una ciclación radicalaria cuádruple promovida por cloruro de titanoceno a partir de un nitrilo poliinsaturado, con absoluta diastereoselectividad y un rendimiento del 50%. La reacción consistió en tres procesos de ciclación 6-endo sobre doble enlace C=C y uno 4-exo sobre nitrilo.⁴²



Recientemente nuestro grupo ha aplicado el método de la ciclación en cascada anterior, a la síntesis estereoselectiva de un fragmento estructural de la azadiradiona, un limonoide de amplio espectro bioactivo.⁴²



⁴¹ A.F. Barrero, J.M. Cuerva, M.M. Herrador, M.V. Valdivia *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074-4078.

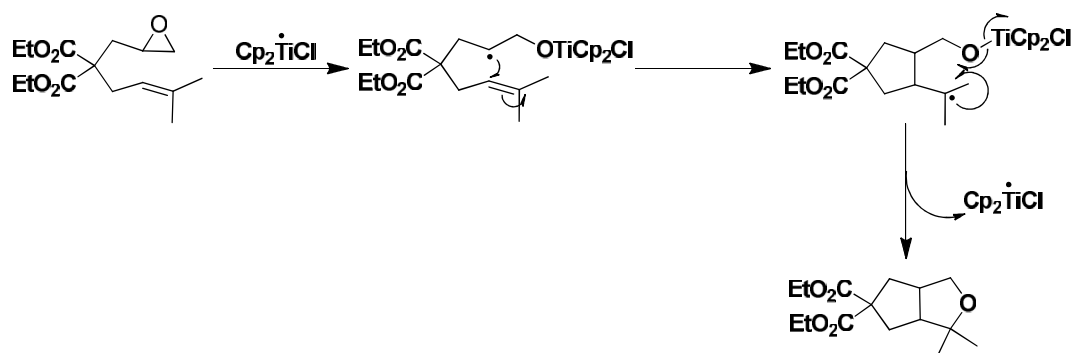
⁴² a) A. Fernández-Mateos, P.H. Teijón, R.R. Clemente, R.R. González, F.S. González *Synlett* **2007**, 2718-2722. b) A. Fernández-Mateos, A.I. Ramos Silvo, R. Rubio González, M.S.J. Simmonds, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5620; c) A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, F. Sanz González, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 9571.

Introducción

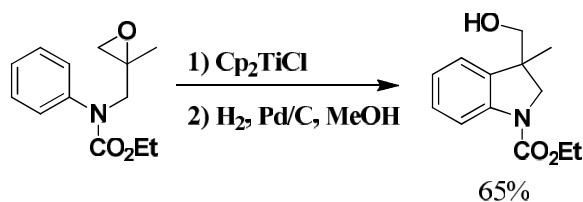
En los últimos años se han publicado al menos nueve revisiones de la reactividad del cloruro de titanoceno (III) enfocadas principalmente a su aplicación en síntesis orgánica, donde pueden verse más ejemplos de los aquí comentados.⁴³

Otras aplicaciones del Cp₂TiCl

En un trabajo del año 2003, A. Gansäuer y col. describen un nuevo método de síntesis de tetrahidrofuranos sustituidos por reacción de epóxidos insaturados con cloruro de titanoceno en condiciones catalíticas.⁴⁴ La reacción se inicia con la apertura del epóxido con Ti(III) seguida de la adición 5-exo a un doble enlace C=C. A continuación el radical intermedio ataca al enlace Ti-oxígeno para dar lugar al éter cíclico, lo que regenera el cloruro de titanoceno.



Recientemente se ha desarrollado una metodología para la obtención de azaindolinas basada en una ciclación sobre un anillo aromático.⁴⁵



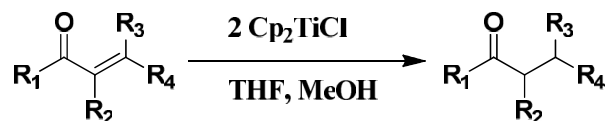
⁴³ a) A.F. Barrero, J.F. Quílez del Moral, E.M. Sánchez, J.F. Arteaga *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627-1641; b) J.M. Cuerva, J. Justicia, J.L. Oller-López, B. Bazdi, J.E. Oltra *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2006**, 3, 23-35; c) J.M. Cuerva, J. Justicia, J.L. Oller-López, J.E. Oltra *Top. Curr. Chem.* **2007**, 264, 63-91; d) A. Gansäuer, J. Justicia, C-A Fan, D. Worgull, F. Piestert *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 25-52; e) J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A.G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J.M. Cuerva *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3525-3537; f) B. Rossi, S. Prosperini, N. Pastori, A. Clerici, C. Punta *Molecules* **2012**, 17, 14700-14732. g) S.P. Morcillo, D. Miguel, A.G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia J.M. Cuerva *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 15-33. h) A. Rosales, I. Rodríguez-García, J. Muñoz-Bascón, E. Roldan-Molina, N.M. Padial, LPozo Morales, M. García-Ocaña, and J.E. Oltra *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4567-4591. i) J. Streuff, A Gansauer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14232-14242

⁴⁴ A. Gansäuer, B. Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3687-3690.

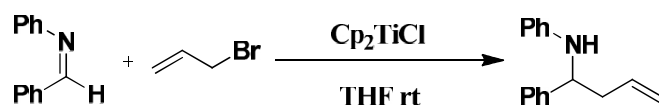
⁴⁵ P. Wipf, J.P. Maciejewski *Org. Lett.* **2008**, 10, 4383-4386.

Introducción

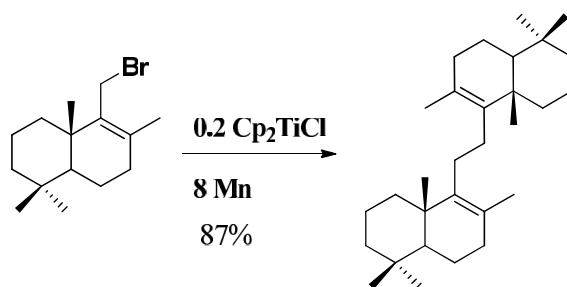
Doris y col.⁴⁶ emplearon el Cp_2TiCl para la reducción selectiva de cetonas α - β -insaturadas.



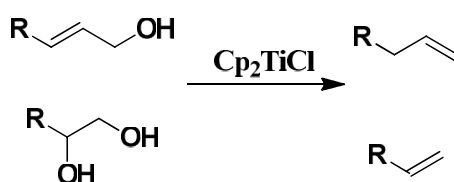
El grupo de S. C. Roy describe un procedimiento para la obtención de homoalilaminas, potencialmente útiles en la síntesis de antibióticos β -lactámicos, por reacción de aldiminas y haluros de alilo con titanoceno.⁴⁷



Barrero y col.⁴⁸ han llevado a cabo el acoplamiento de haluros de terpenos alílicos con el reactivo de titanio.



En un estudio posterior, el mismo grupo describe un nuevo procedimiento de desoxigenación de alcoholes alílicos y glicoles con cloruro de titanoceno.⁴⁹



El grupo de Oltra⁵⁰ ha conseguido realizar reacciones de tipo Barbier^{50a-c} empleando el Cp_2TiCl en cantidades catalíticas.

⁴⁶ L. Moisan, C. Hardouin, B. Rousseau, E. Doris *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2013-2015.

⁴⁷ S. Saha, S.C. Roy *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7229-7234.

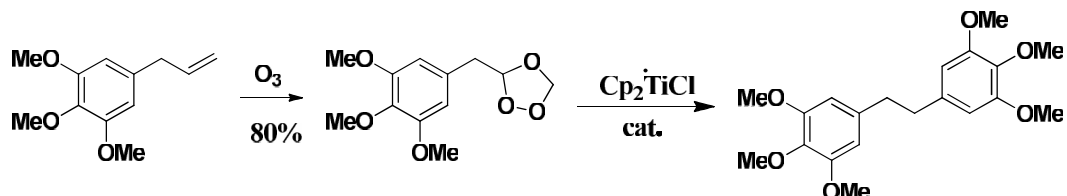
⁴⁸ A.F. Barrero, M. Herrador, J.F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J.F. Arteaga, M. Piedra, E.M. Sánchez *Org. Lett.* **2005**, 7, 2301-2304.

⁴⁹ H.R. Diéguez, A. López, V. Domingo, J.F. Arteaga, J.A. Dobado, M.M. Herrador, J.F. Quílez del Moral, A.F. Barrero *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 131, 254-259.

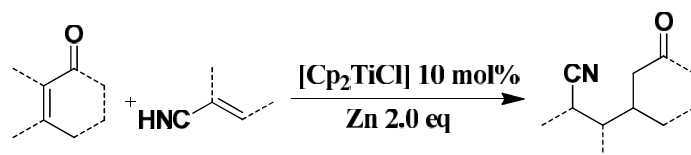
⁵⁰ a) A. Rosales, J.L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J.E. Oltra, J.M. Cuerva *Chem. Comm.* **2004**, 22, 2628-2629; b) R.E. Estevez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J.M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J.M. Cuerva, J.E. Oltra *Chem. Eur. J.*



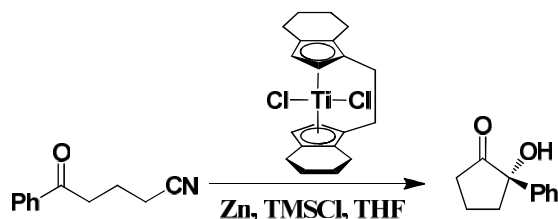
El mismo grupo también ha obtenido radicales, por ruptura homolítica de ozónidos con titanoceno(III), que se han aplicado a la síntesis de productos naturales como la Brittonina A.^{50c}



En los últimos años, J. Streuff ha conseguido realizar varias reacciones inéditas como el acoplamiento de enonas y acrilonitrilos empleando titanoceno, con buenos rendimientos.⁵¹



El mismo investigador describe una ciclación de cetonitrilos de manera enantioselectiva, empleando un catalizador de titanio distinto del habitual.⁵²



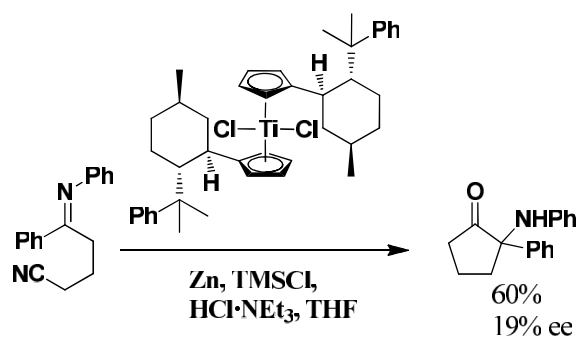
2009, 15, 2774-2791; c) T. Jiménez, S.P. Morcillo, A. Martín-Lansanta, D. Collado-Sanz, D.J. Cárdenas, A. Gansäuer, J. Justicia, J.M. Cuerva *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12825-12833; d) A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, C. López-Sánchez, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, J.E. Oltra *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4171-4176.

⁵¹ J. Streuff *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5507-5510.

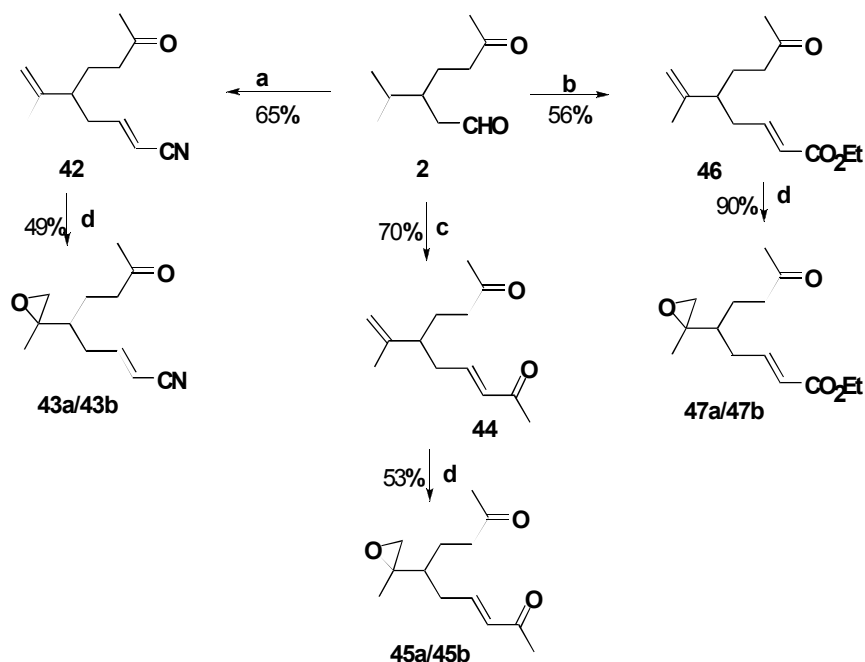
⁵² a) J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8661-8664; b) J. Streuff *Synlett* **2013**, 24, 276-280.

Introducción

Asimismo ha realizado ciclaciones enantioselectivas de aldimino-nitrilos con catalizadores quirales de titanio.⁵³



⁵³ G. Frey, H.T. Luu, P. Bichovski, M. Feurer, J. Streuff *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7131-7134. . J. Streuff *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 1100-1113



Esquema 1.9: a) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$, NaH, THF, -40°C ; b) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{COOEt}$, NaH, tolueno, 0°C ; c) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$, THF, 70°C ; d) m-CPBA, CH_2Cl_2 , 20°C .

Conclusiones

Se han estudiado las velocidades de adición de radicales a alquenos, cetonas y nitrilos mediante reacciones competitivas. Los experimentos se han llevado a cabo con compuestos con una función epóxido gem-disustituido y dos de los grupos funcionales objeto de estudio. Los radicales se han generado por apertura homolítica del epóxido con cloruro de titanoceno, obtenido *in situ* por reacción de bis-ciclopentadienil titanio con zinc. El reloj radicalario utilizado para determinar las constantes de velocidad corresponde a un proceso de ciclación 5-*exo* trigonal sobre doble enlace C=C, cuya constante de velocidad es $k_{25} = 3.45 \pm 1.05 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$.

1. Las constantes de velocidad de las reacciones de adición radicalarias en el modo 4-*exo*, 5-*exo* y 6-*exo* sobre nitrilo son mayores que la correspondiente al proceso 5-*exo* sobre doble enlace C=C.
2. La constante de velocidad de la reacción de adición radicalaria en el modo 5-*exo* sobre doble enlace C=O de cetona determinada mediante el reloj radicalario es $k_{25} = 2 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$.

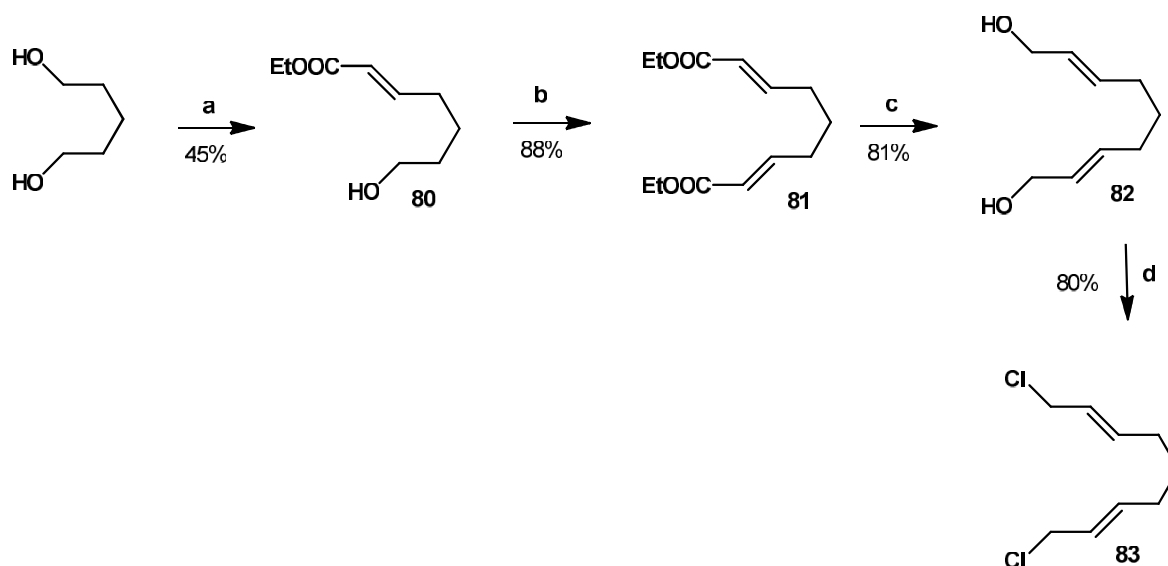
Métodos y Resultados- Estudio cinético de reacciones radicalarias inducidas por titanoceno

3. La constante de velocidad de la reacción de adición radicalaria en el modo 6-*exo* sobre C=O de cetona es menor que la correspondiente al proceso 5-*exo* sobre doble enlace C=C.

4, Las constantes de velocidad de las reacciones de adición radicalarias en el modo 4-*exo*, 5-*exo* y 6-*exo* sobre nitrilo son mayores que la correspondiente al proceso 5-*exo* sobre doble enlace C=O.

5. Las constantes de velocidad de las reacciones de adición radicalarias en el modo 4-*exo*, sobre C=C conjugado con un nitrilo o una cetona son mayores que la correspondiente al proceso 5-*exo* sobre doble enlace C=O.

6. La constante de velocidad de la reacción de adición radicalaria en el modo 4-*exo* sobre doble enlace C=C conjugado con un éster determinada mediante el reloj radicalario es $k_{25} = 2 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$.



Esquema 2.6: a) MnO_2 , $\text{Ph}_3\text{PCHCOOEt}$, CH_2Cl_2 , b) i) PCC , SiO_2 , CH_2Cl_2 , ii) $\text{Ph}_3\text{PCHCOOEt}$, CH_2Cl_2 , c) DIBAH , -40°C , d) CCl_4 , PPh_3 , 80°C .

Conclusiones

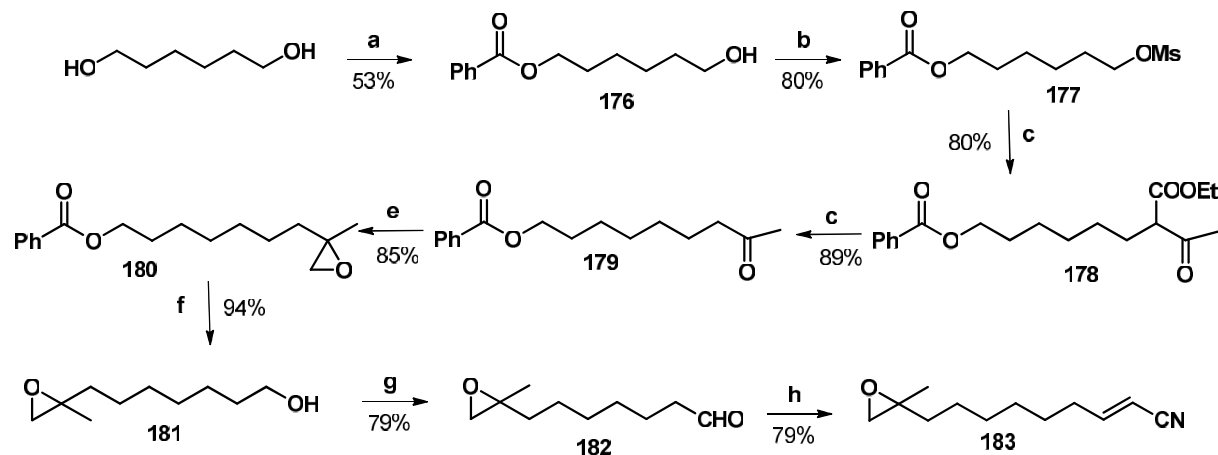
1. El cloruro de titanoceno promueve reacciones intramoleculares de dicloruros alílicos de las que se obtienen divinilcicloalcanos.
2. Para que la producción de compuestos cíclicos sea eficaz, es necesario un exceso de al menos tres equivalentes de Ti(III) por uno de sustrato. Con cantidad subestequiométrica de Ti(III) solo se obtienen productos de dimerización.
3. Los grupos metilo activan los sistemas alílicos, mejorando el rendimiento de los acoplamientos intramoleculares.
4. Los elementos estructurales (fenilo) que aproximan los sistemas alílicos reaccionantes elevan el rendimiento en monómero cíclico.
5. La ciclación es más eficaz en la obtención de ciclopentanos que en la de ciclohexanos.

Conclusiones

1. El cloruro de titanoceno no promueve la adición intramolecular de cloroesteres diinsaturados acíclicos dirigidos a la obtención de derivados del ciclohexano. Tampoco ha resultado eficaz la combinación de complejos de Ti(III) y Pd(0).
2. El cloruro de titanoceno promueve la adición intramolecular de cloronitrilos diinsaturados acíclicos. El método de ciclación es eficaz, para la obtención de ciclohexanos empleando cantidades estequiométricas o subestekiométricas de cloruro de titanoceno (Cp_2TiCl) generado "in situ". En general se observa que estas últimas tienen mejor rendimiento.
3. La diastereoselectividad *cis/trans* es 40/60, favorable al isómero en el que el grupo vinilo es *trans* respecto del nitrilo.

Síntesis del epoxiacrilonitrilo 183

El epoxinitrilo insaturado **183** se obtuvo a partir de 1,6 hexanodiol, en ocho etapas con un rendimiento global del 15%.

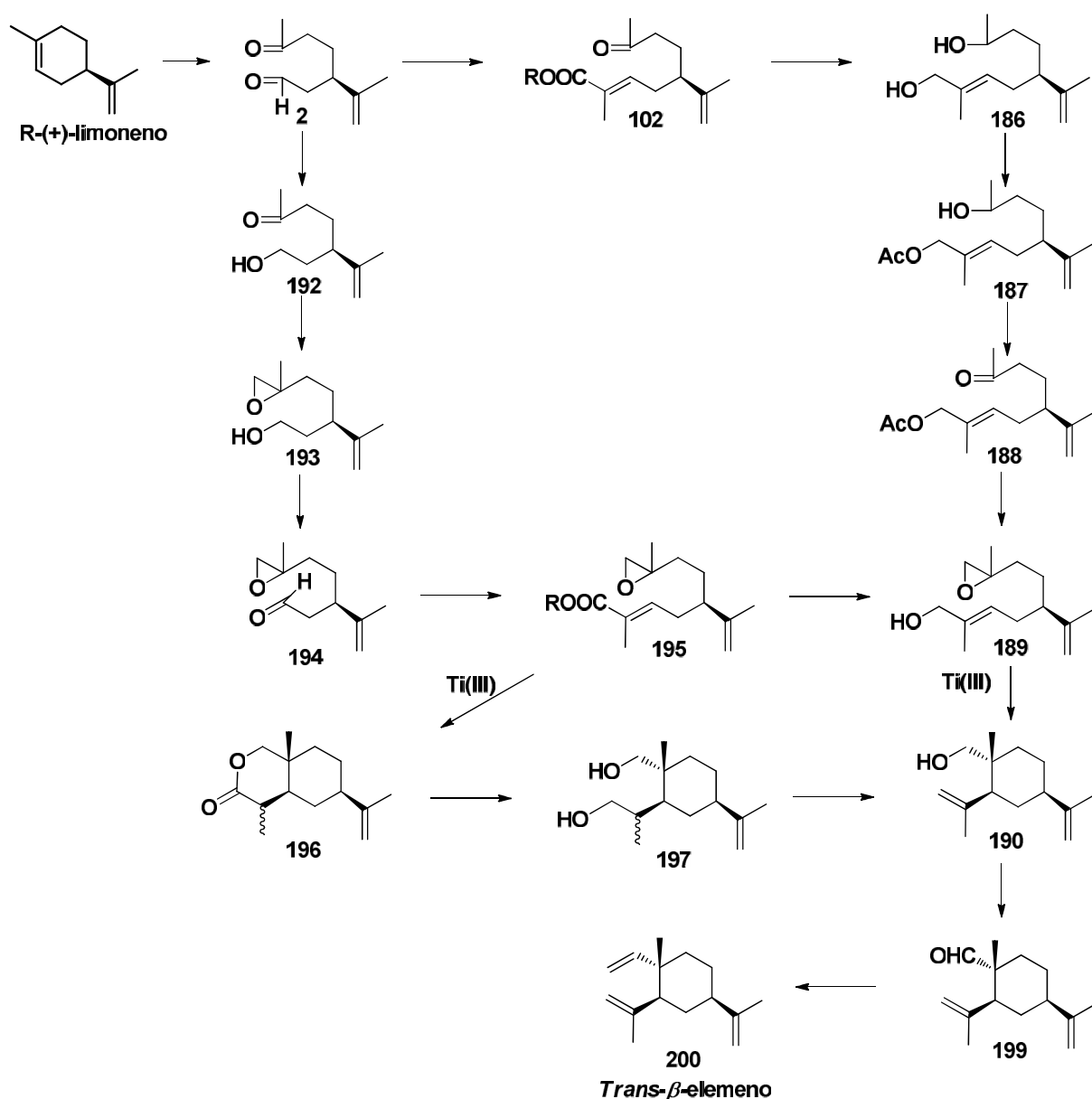


Esquema 4.7: a) PhCOCl, Piridina; b) MsCl, Et₃N; c) NaH, CH₃COCH₂COOEt, tol.; d) DMSO, H₂O, 180°C; e) NaH, Me₃SOI, DMSO; f) KOH, MeOH; g) PCC, CH₂Cl₂, Piridina; g) NaH, (EtO)₂POCH₂CN, tol.; h) m-CPBA, CH₂Cl₂.

Conclusiones

1. El cloruro de titanoceno promueve reacciones intramoleculares de epoxiacrilonitrilos de las que se obtienen hidroxinitrilos cíclicos.
2. El método de ciclación es eficaz, para la obtención de ciclopropanos a cicloheptanos empleando cantidades estequiométricas o subestequiométricas de cloruro de titanoceno (Cp₂TiCl) generado "in situ". En general se observa que estas últimas tienen mejor rendimiento.
3. Para la obtención de cicloheptanos ha sido necesario introducir un anillo aromático entre oxirano y acrilonitrilo. Este estímulo adicional, y otros como el gem-dialquilo o heteroátomos, no han sido necesarios en el resto de ciclaciones. Esto muestra la superior capacidad de activación del grupo nitrilo si se compara con la del grupo carbonilo en este tipo de procesos.
4. La diastereoselectividad *cis/trans* en general es 1/2, favorable al isómero en el que el grupo hidroximetilo es *trans* respecto del nitrilo.

Resumen de la síntesis de *trans*- β -elemeno



Conclusiones

1. La síntesis de *trans*- β -elemeno se ha realizado a partir de limoneno mediante tres secuencias, de nueve, nueve y diez etapas, con rendimientos globales del 8%,10% y10%.

2. La etapa clave de todas las secuencias de síntesis es una ciclación radicalaria, inducida por cloruro de titanoceno .En estos procesos se crean dos estereocentros de manera selectiva, con rendimientos próximos al 30%, en el caso del epoxyalcohol **189**, y del 89% en el caso del epoxyester **195**.

3. La configuración relativa de los productos mayoritarios resultantes de las ciclaciones promovidas por cloruro de titanoceno, coincide con la del *trans*- β -elemeno, con tres sustituyentes del ciclohexano ecuatoriales y uno axial, según se ha demostrado por espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

III. Parte Experimental

Instrumentación, técnicas cromatográficas, reactivos y disolventes y métodos generales

Instrumentación

Espectroscopía de IR

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro NICLOLET IR-100 en película capilar sobre cristales de NaCl. Los espectros obtenidos se evaluaron mediante el uso del módulo MOPAC-IR disponible en el programa *Chemdraw 3D 2011* (licencia suministrada por la USAL).

Espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C

Los espectros de RMN se realizaron:

-En un espectrómetro BRUKER ADVANCE 400MHz DRX (400MHz ^1H , 100MHz ^{13}C), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.

-En un espectrómetro VARÍAN 200 (200MHz ^1H , 50MHz ^{13}C).

Como disolvente se empleó CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

La multiplicidad de los carbonos se determinó utilizando la secuencia de pulsos *DEPT* (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados CH , CH_2 y CH_3 utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° y 135° .

Espectrometría de masas

Los espectros de masas se realizaron:

-En un espectrómetro VG-TS 250. IE (70eV), FAB (xenon, 10KV).

Parte Experimental- Generalidades

-En un espectrómetro SCHIMAZDU QP-5000 (IE, 70eV) acoplado a un cromatógrafo de gases SCHIMAZDU17A.

-Para los valores teóricos de las masas exactas se utilizó el programa Chemdraw 2011 (licencia suministrada por la USAL).

Técnicas cromatográficas

Cromatografía en capa fina (CCF)

Se realizó sobre placas de 0.2mm de espesor con gel de sílice Merk (60 F254) en soporte de aluminio. Como revelador se empleó alguno de los siguientes reactivos:

- Una disolución de anisaldehído (5.0mL), ácido acético (1.0mL) y ácido sulfúrico (1.0mL) en etanol (90mL).
- Una disolución de vainillina (2.00 g), en etanol (100.0 mL) y ácido sulfúrico (2.0 mL).
- Una disolución acuosa de permanganato potásico al 10%.

Las sustancias con fluorescencia se visualizaron por iluminación con luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$), antes de revelar las placas.

Cromatografía en columna (CC)

Se realizó en columna de vidrio, llenándola con gel de sílice flash Merk-60 (0.063-0.040 mm) y empaquetándola con el eluyente inicial. La elución se llevó a cabo con mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente hexano/éter o hexano/AcOEt). La composición de las fracciones eluidas se determinó por CCF.

Reactivos y disolventes

Preparación de reactivos

Cp₂TiCl (*métodos generales*)

Sobre una suspensión del reactivo comercial Cp₂TiCl₂ (3.30 mmol) a 25°C en THF (10.0 mL) anhidro se añade, en atmósfera de argón y con agitación magnética, Zn en granalla (6.60 mmol). La suspensión rojiza resultante se agita vigorosamente haciendo pasar una corriente continua de argón hasta que adquiere un color verde intenso (aproximadamente 20 minutos).

Sobre una suspensión del reactivo comercial Cp₂TiCl₂ (0.4 mmol) a 25°C en THF (10.0 mL) anhidro se añade, en atmósfera de argón y con agitación magnética, Mn en polvo (8 mmol). La suspensión marrón-rojiza resultante se agita vigorosamente haciendo pasar una corriente continua de argón hasta que adquiere un color verde-marrón (aproximadamente 20 minutos).

PCC

Sobre piridina (1.1 mol) se añade a 0°C HCl Concentrado (1.1 mol). La disolución resultante se añade sobre CrO₃ (1mol) hasta observar color homogéneo, seguidamente se baja la temperatura a 0°C en la cual solidificará, se filtra el sólido y finalmente se seca. El producto obtenido es estable, pero sensible a la luz.

Purificación de reactivos y disolventes

-Hexano, pentano y tolueno: se destilaron sobre Na, bajo atmósfera de argón y se almacenaron con Na.

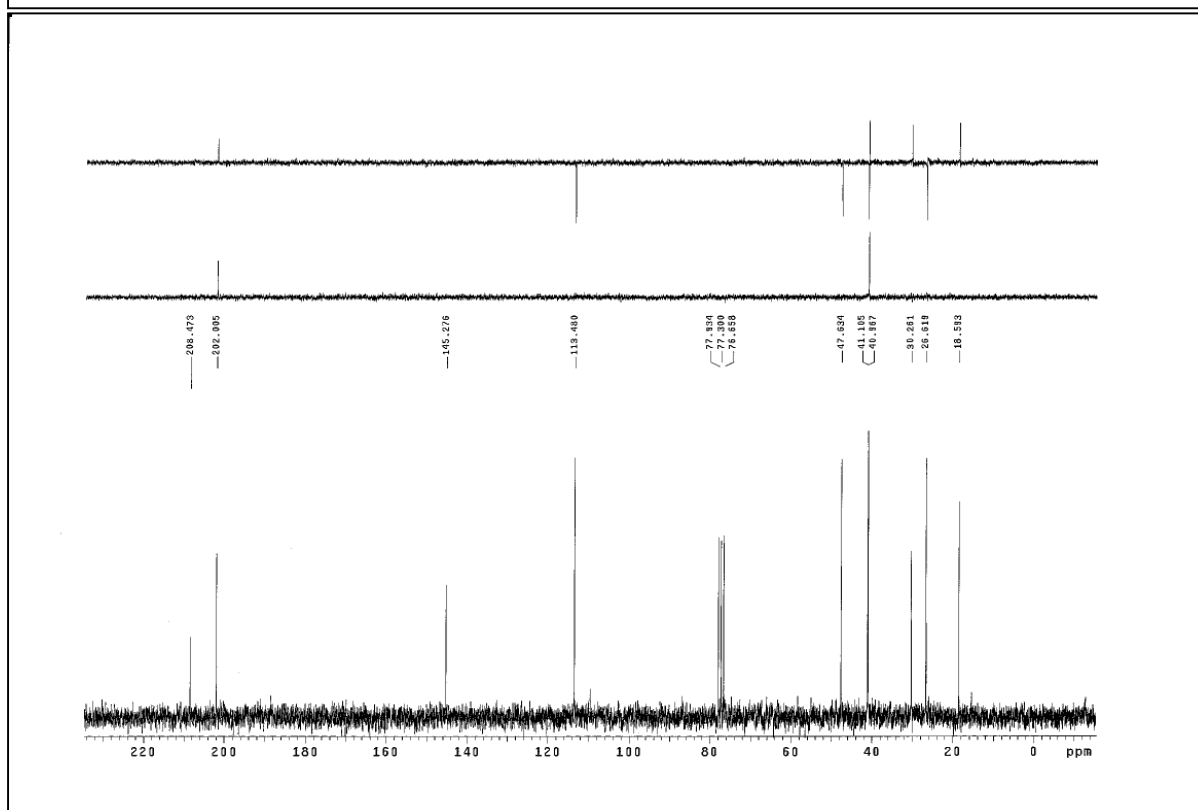
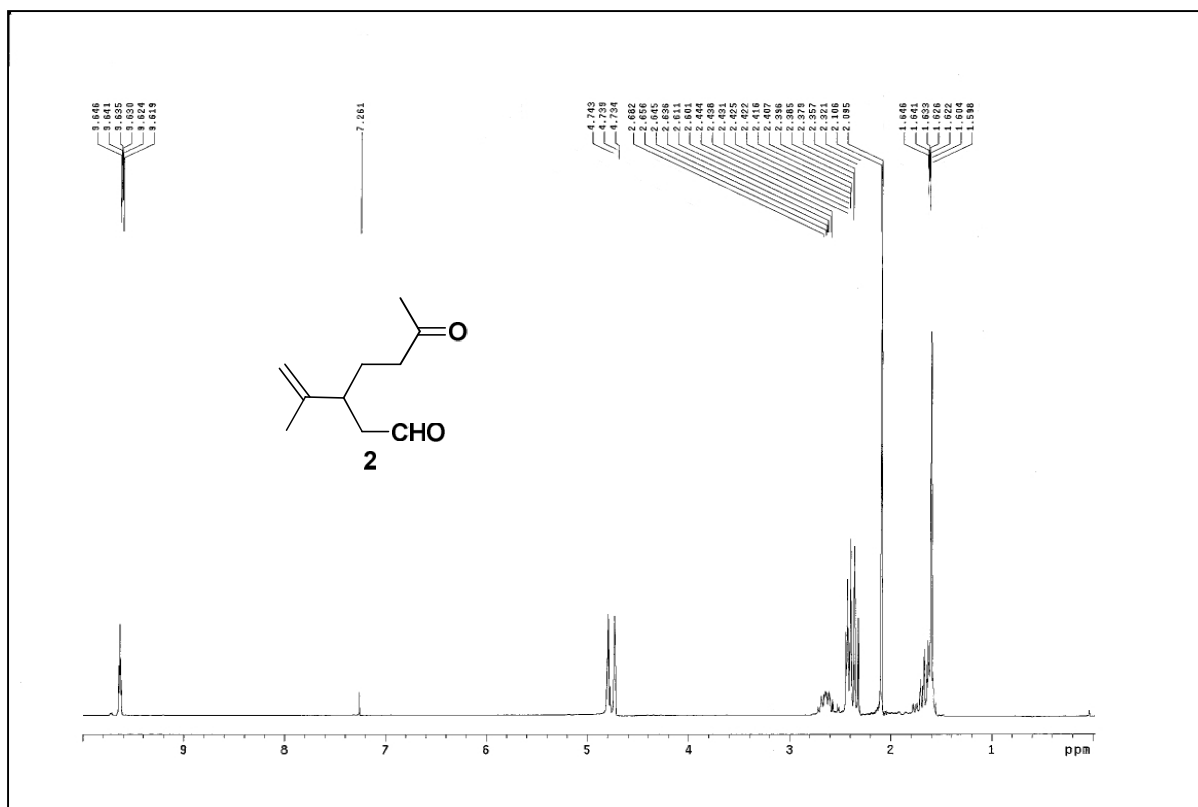
-Éter y THF: se destilaron sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argón y se almacenaron con Na.

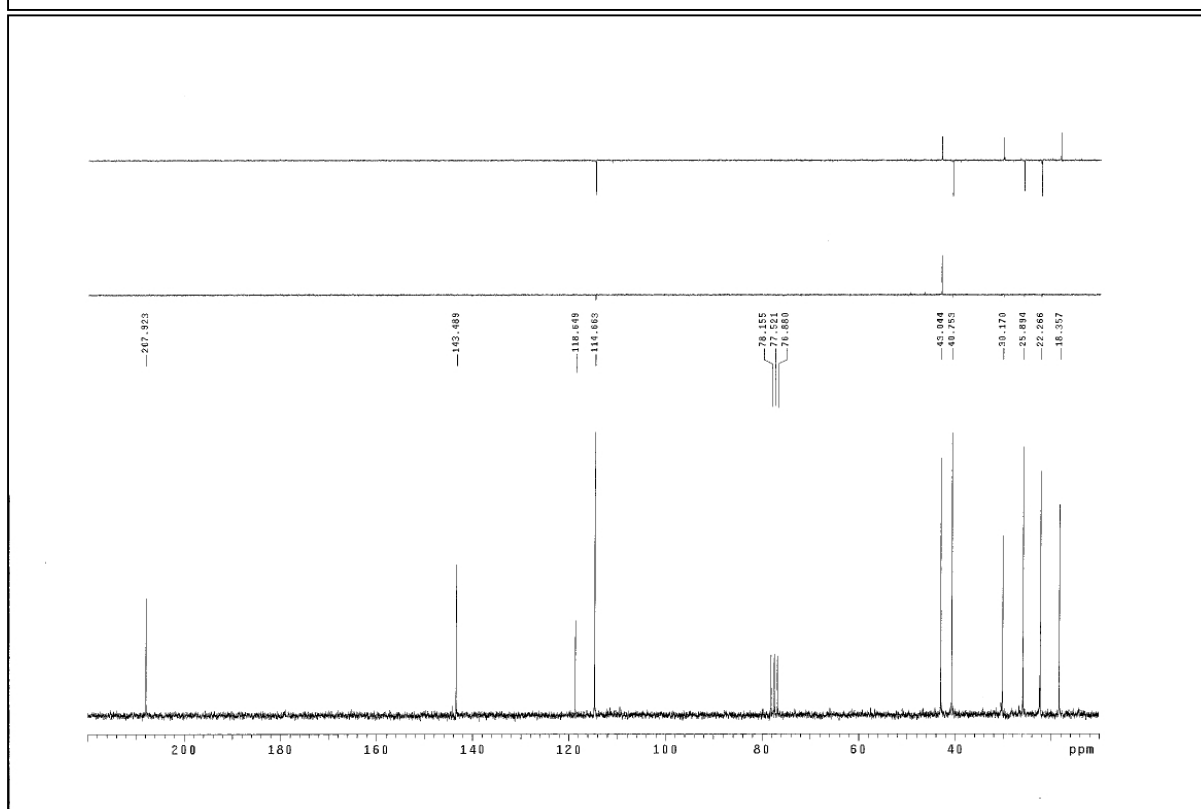
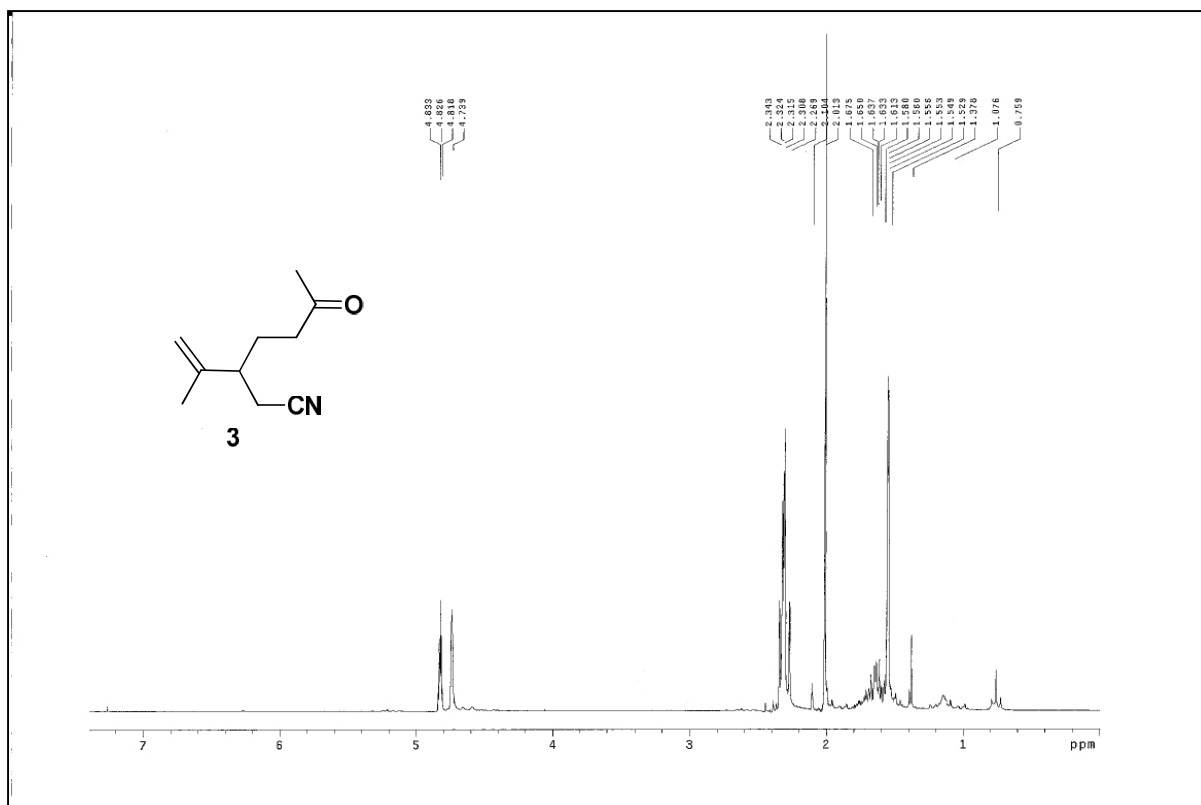
-DMF, DMSO: se destilaron sobre CaH₂ a presión reducida. DMF y DMSO se almacenaron con tamiz molecular (4Å).

-CH₂Cl₂, Et₃N y piridina: se destilaron sobre CaH₂ y se almacenaron con tamiz molecular (4Å).

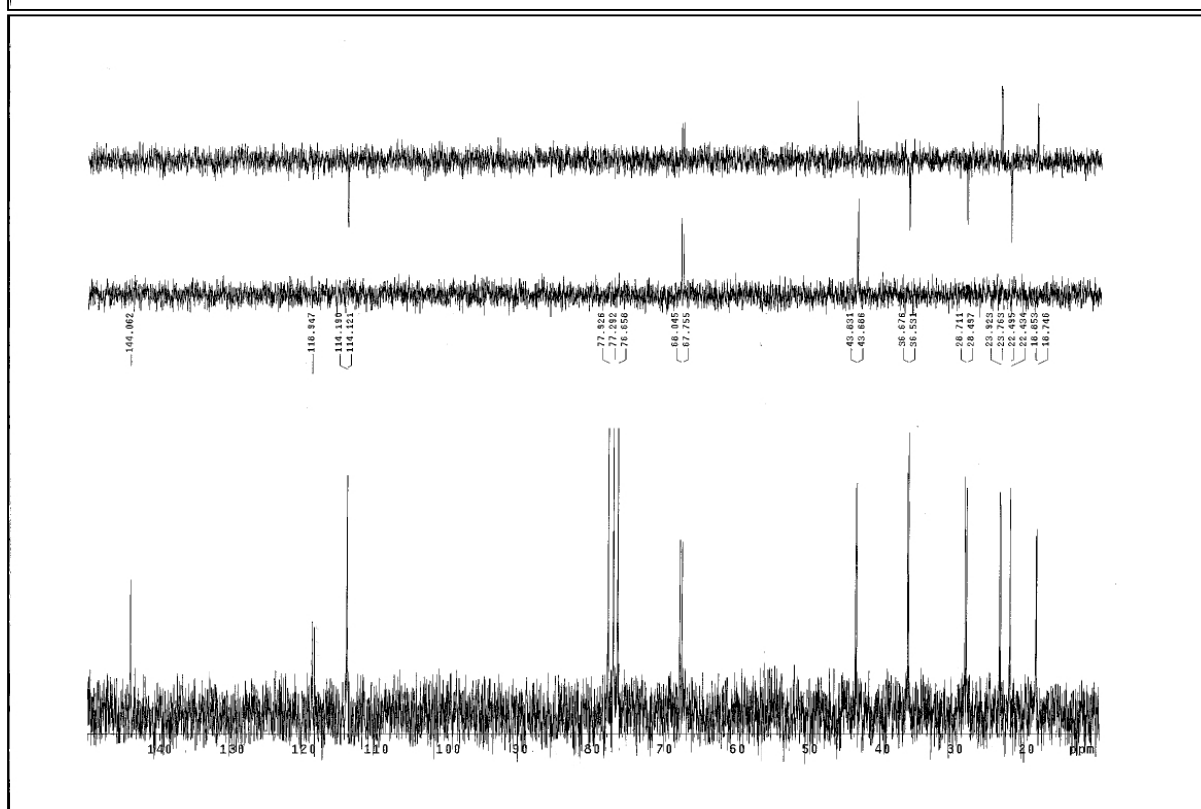
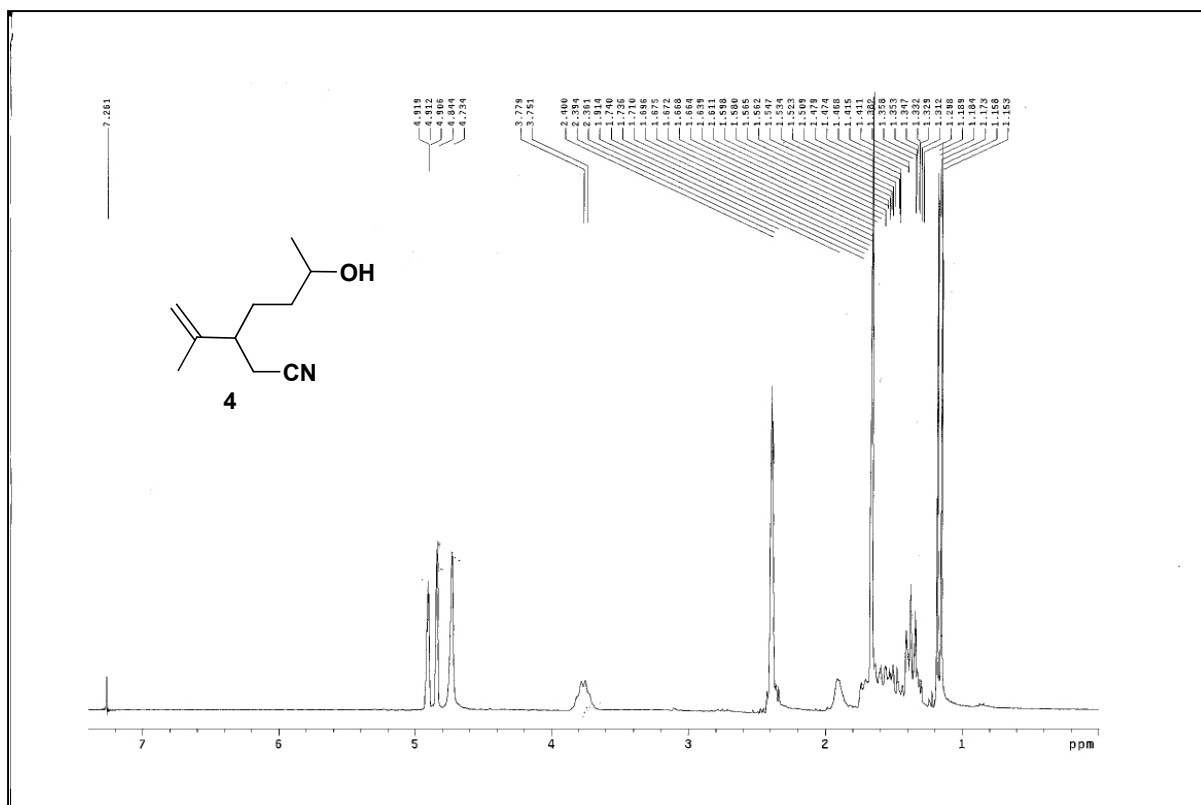
-*m*-CPBA: el reactivo comercial, del 75-85%, se disolvió en benceno y se lavó con disolución tampón (pH = 7.5) de Na₂HPO₄ y NaH₂PO₄. La disolución de *m*-CPBA en benceno se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida sin calentar.

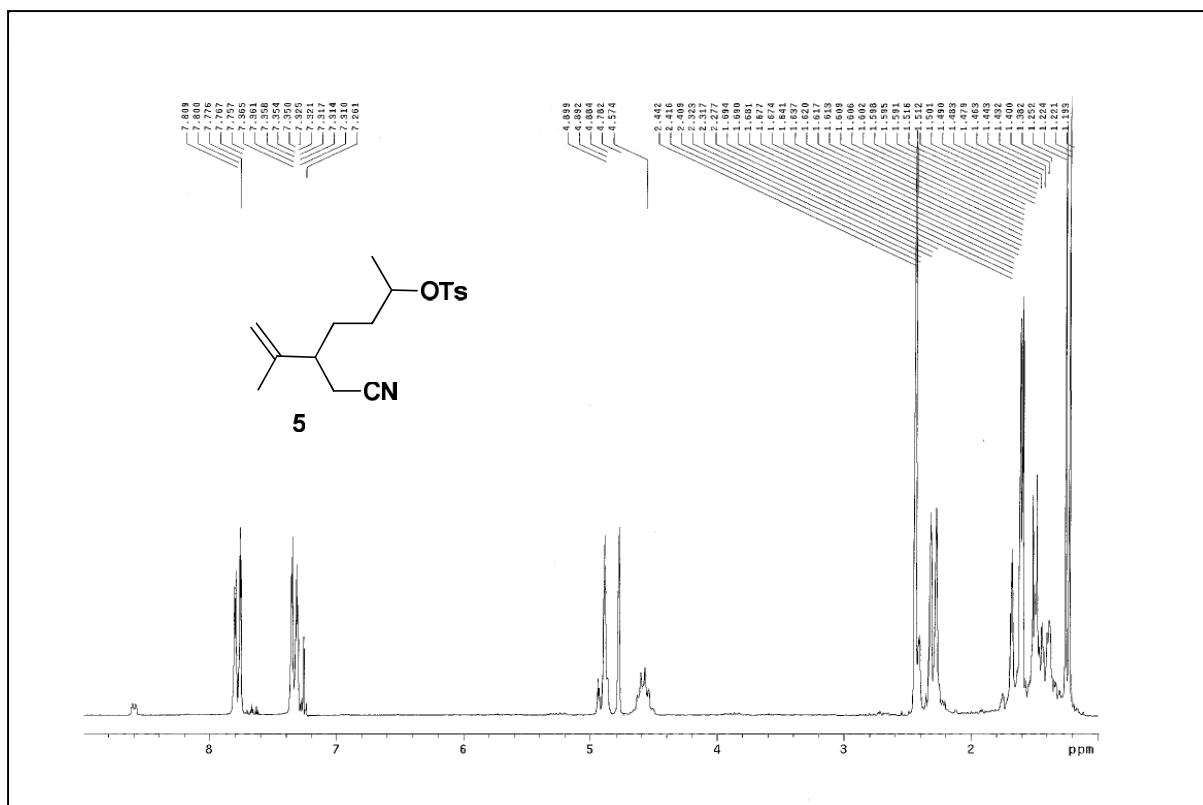
IV. Espectroscopía RMN

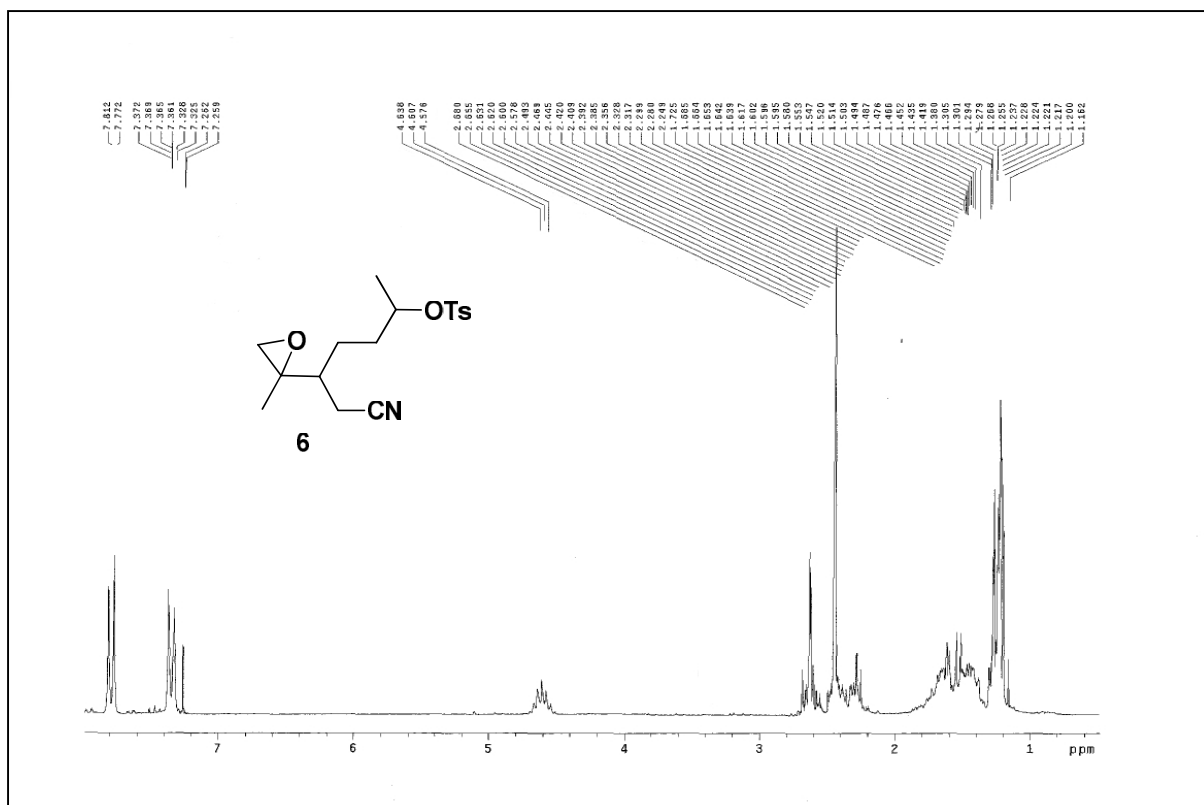


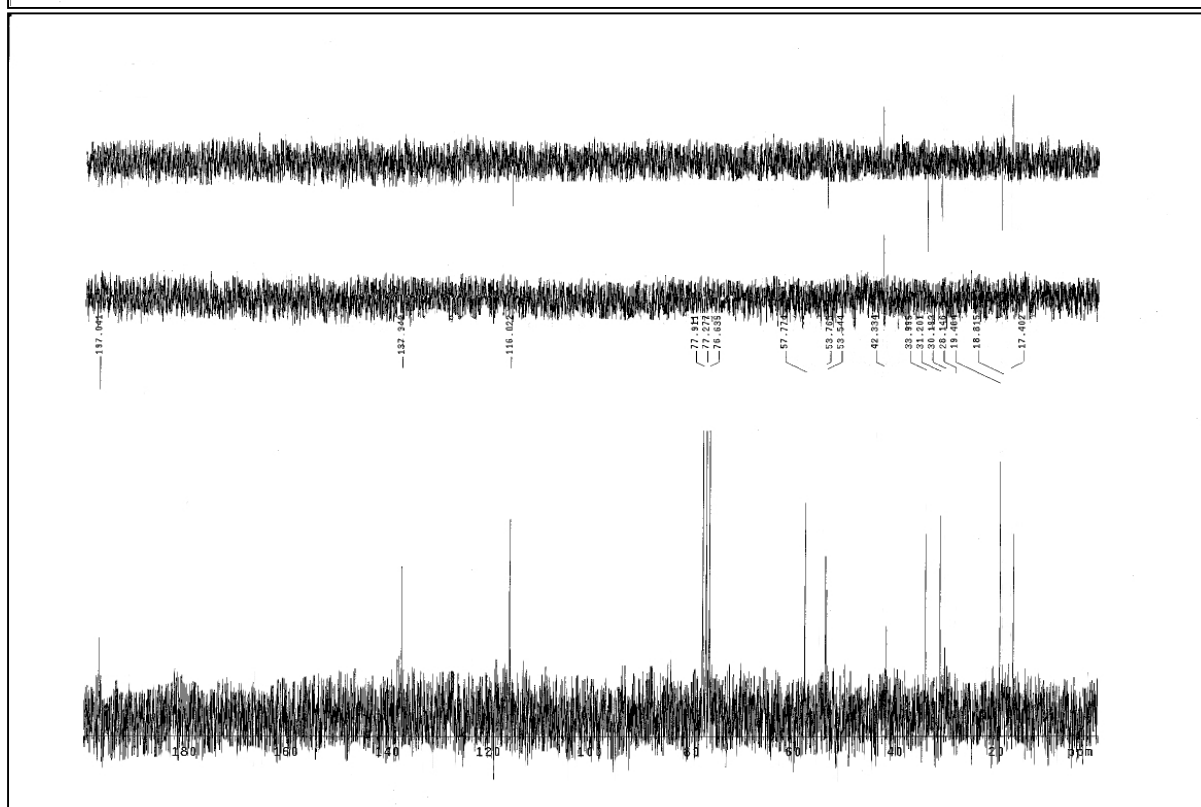
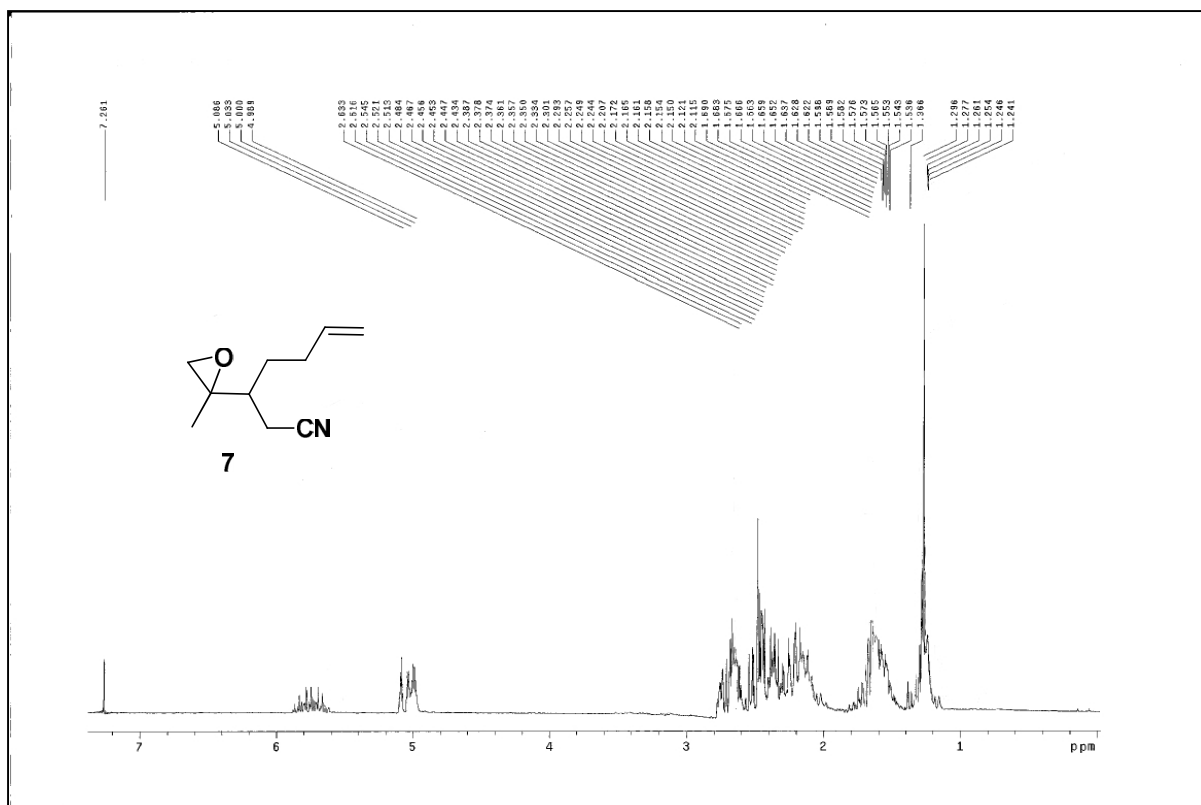


Espectroscopía

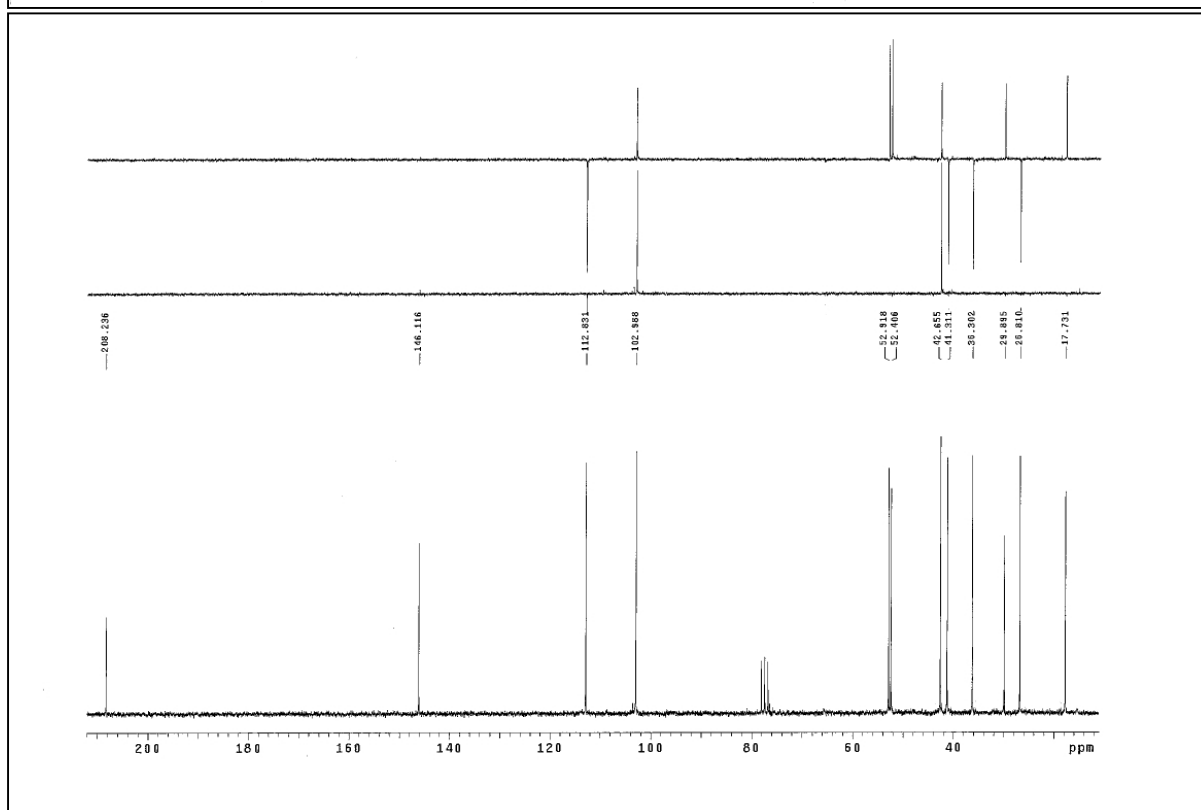
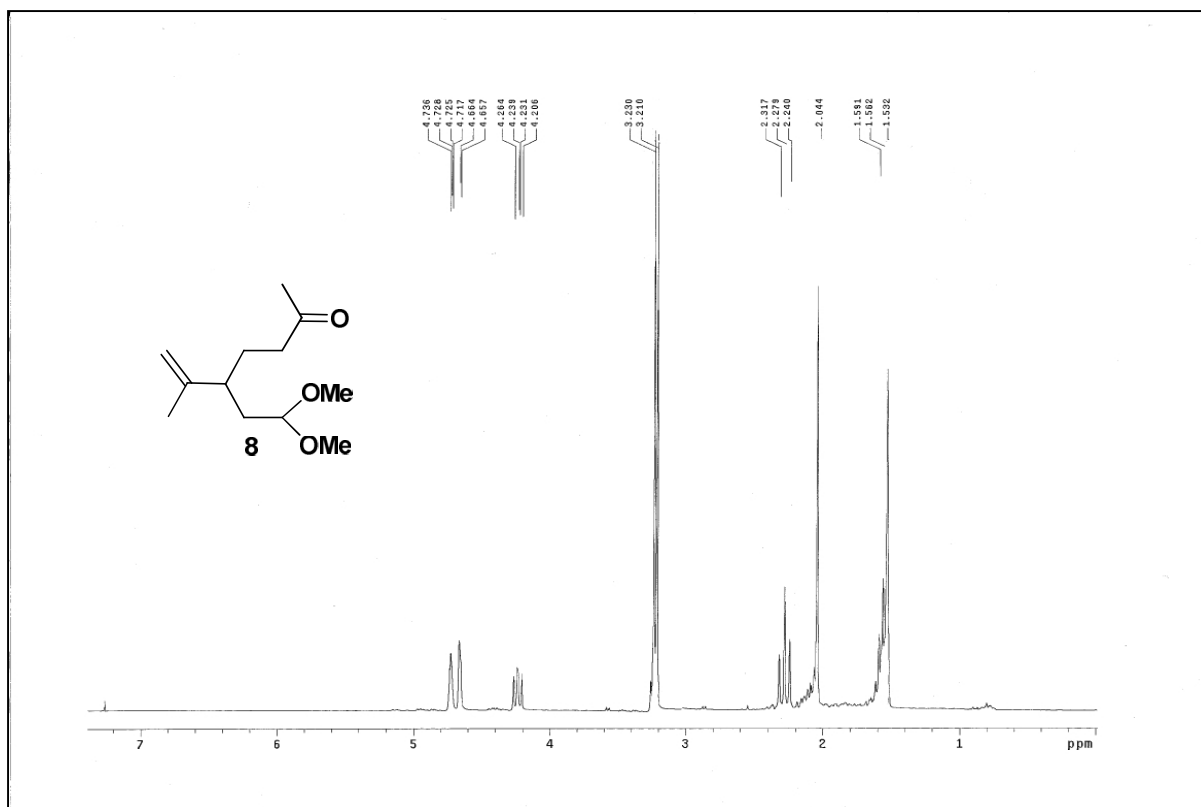


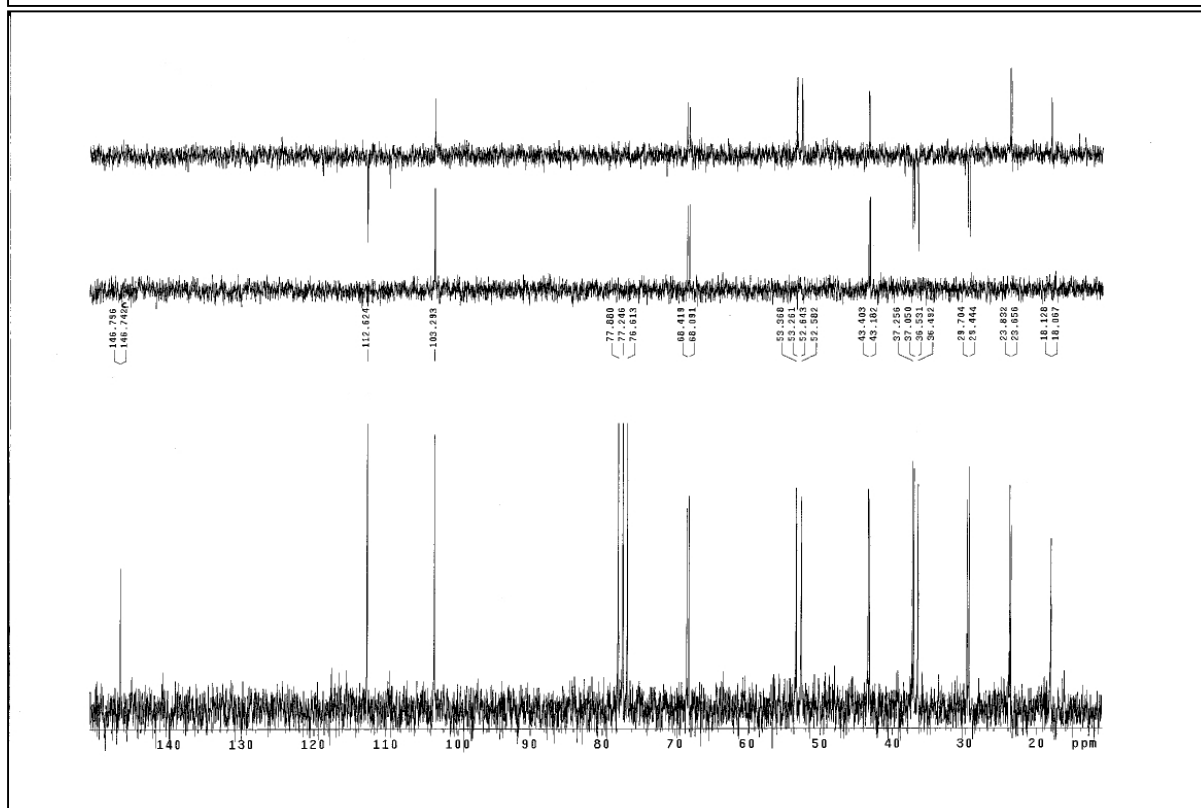
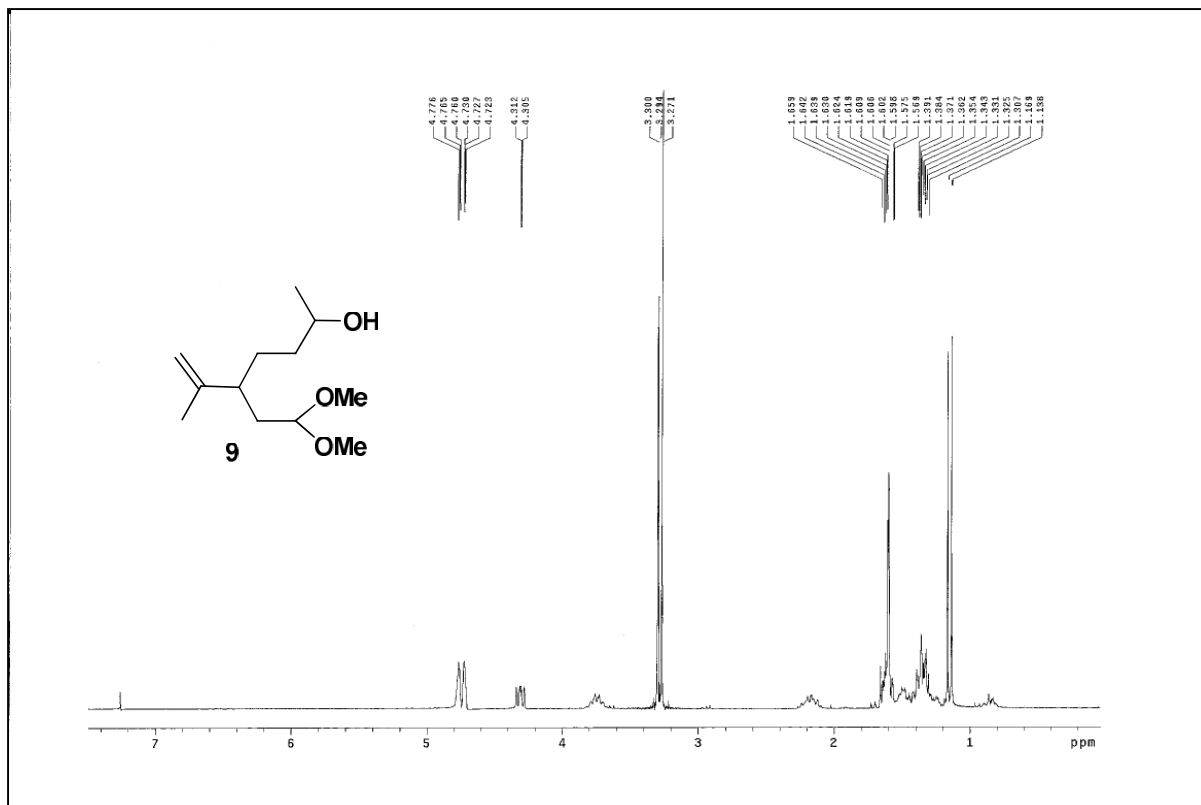


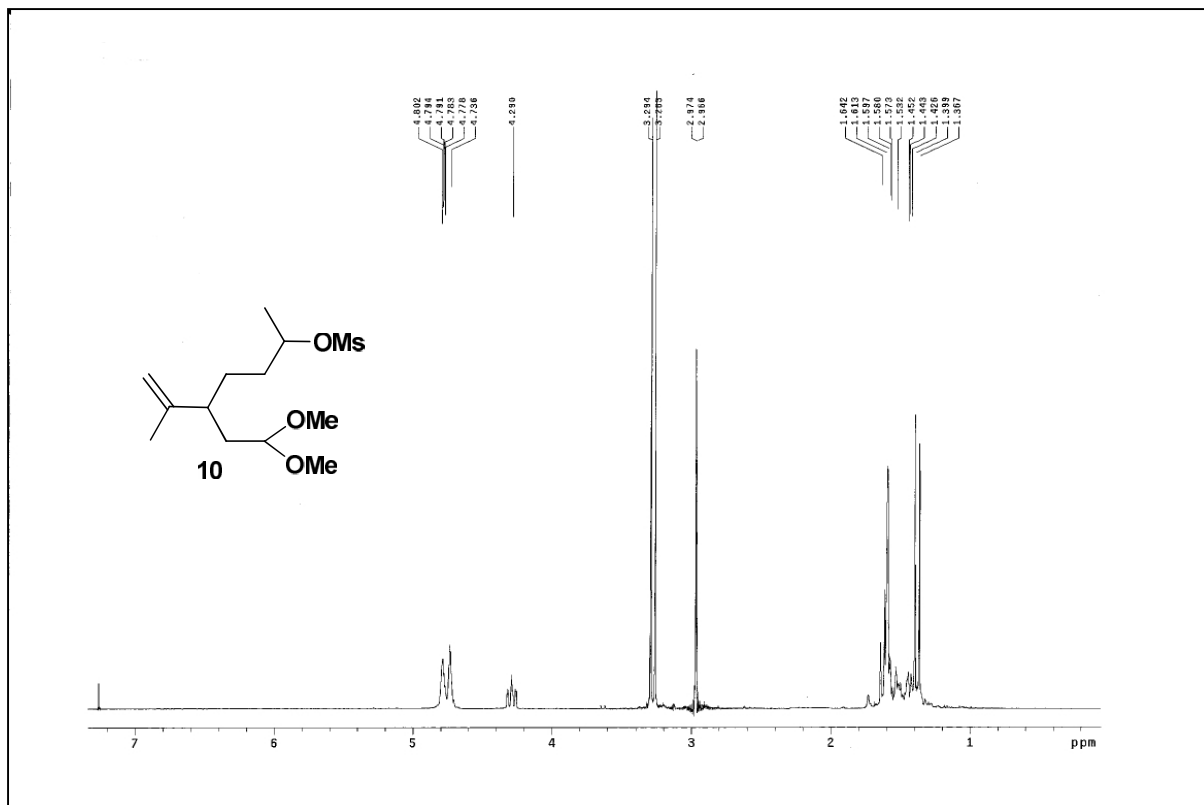


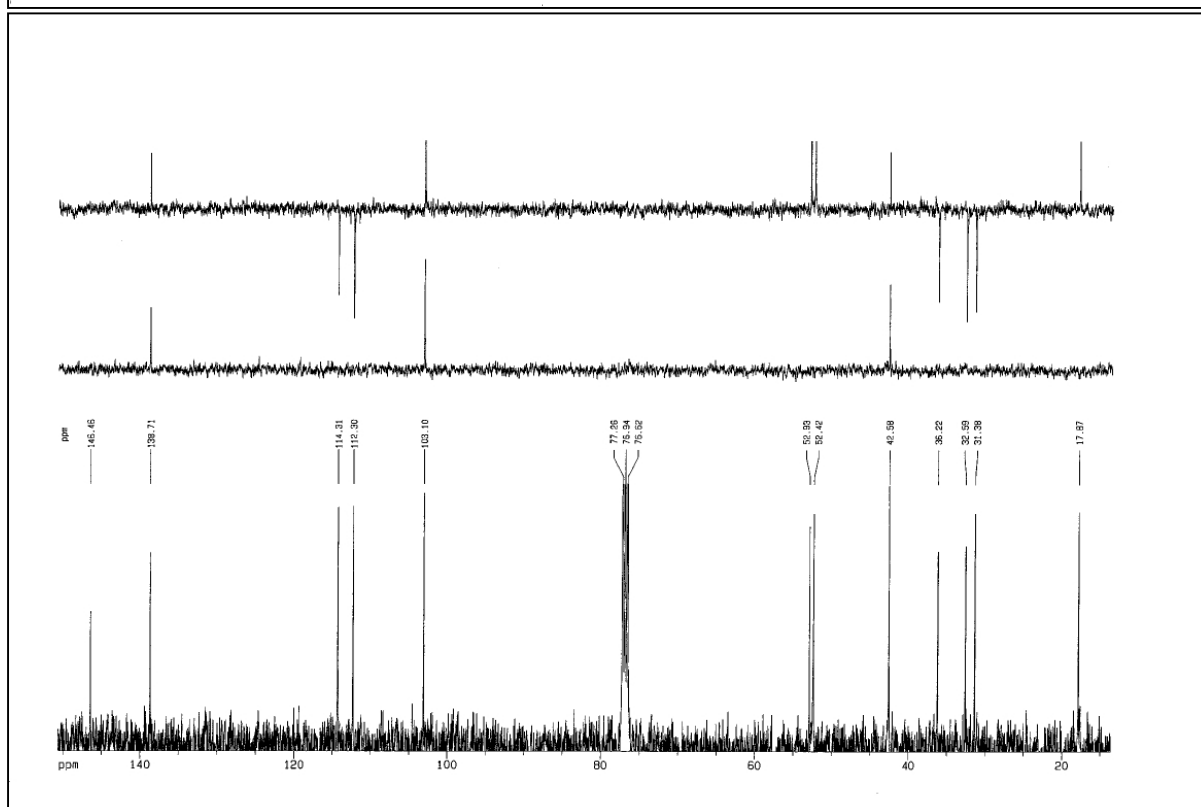
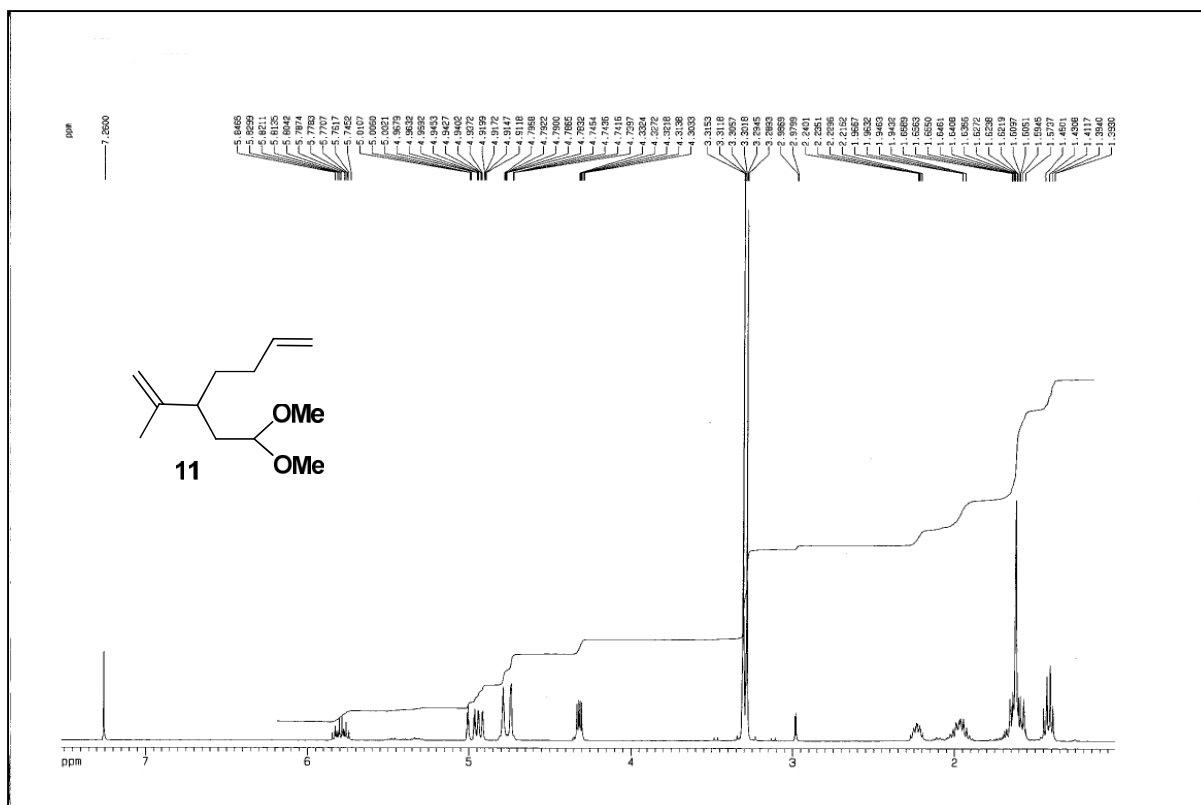


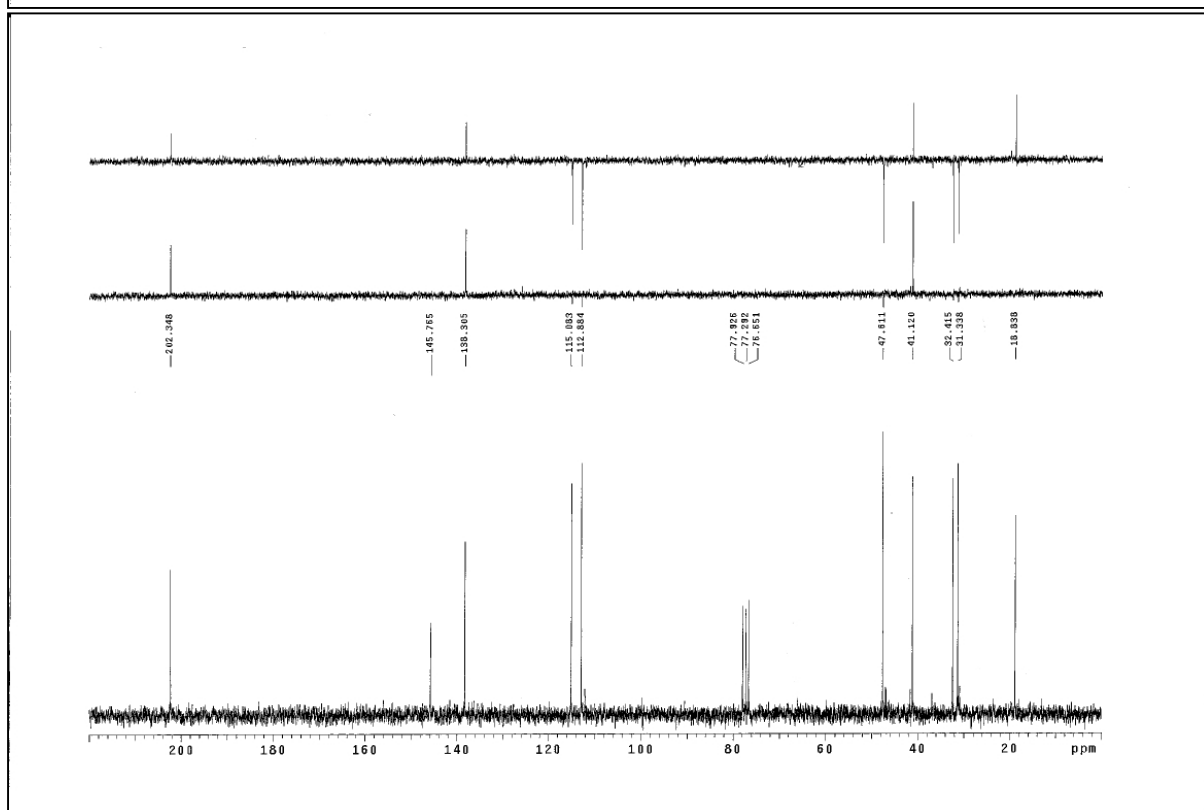
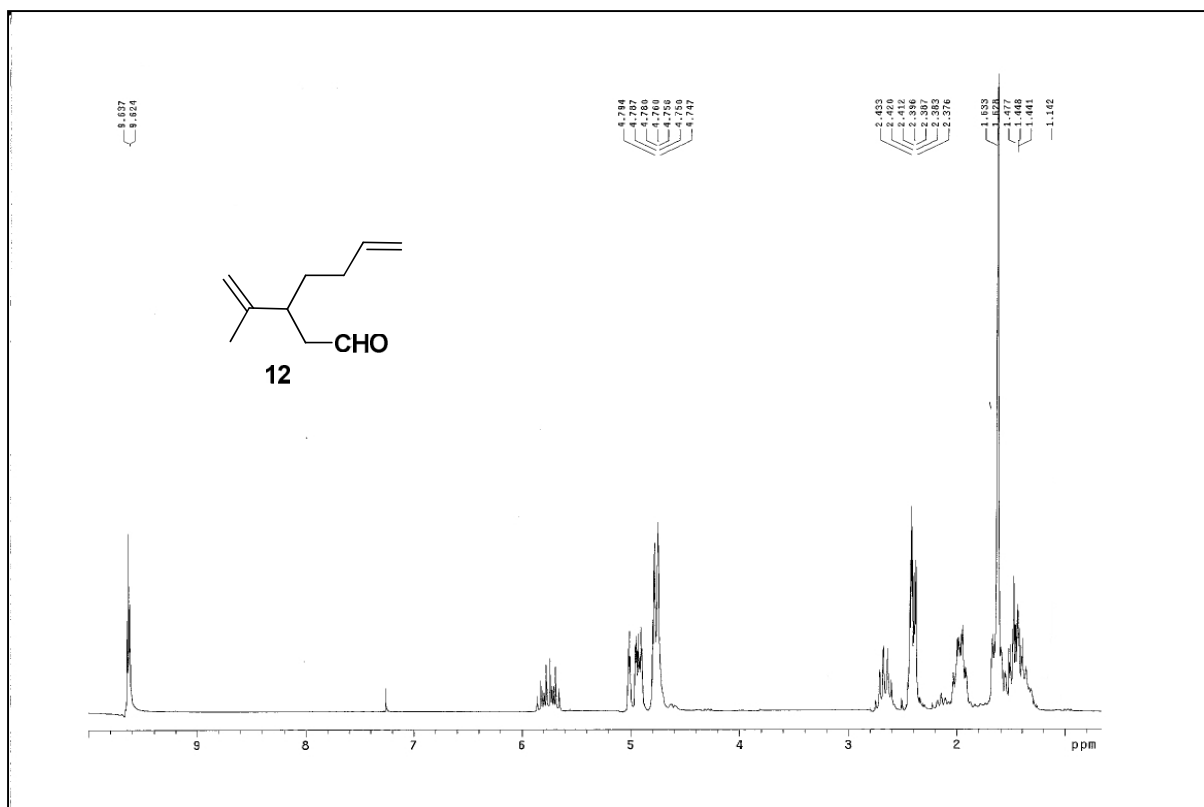
Espectroscopía

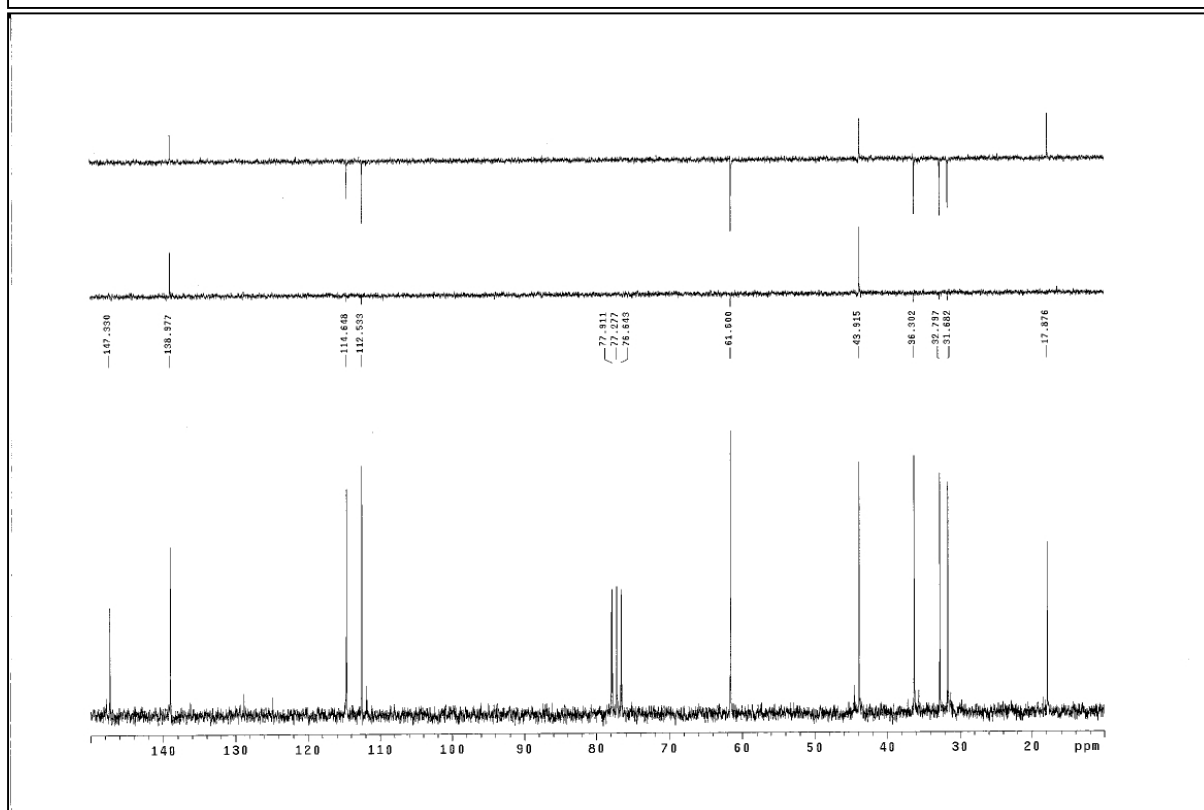
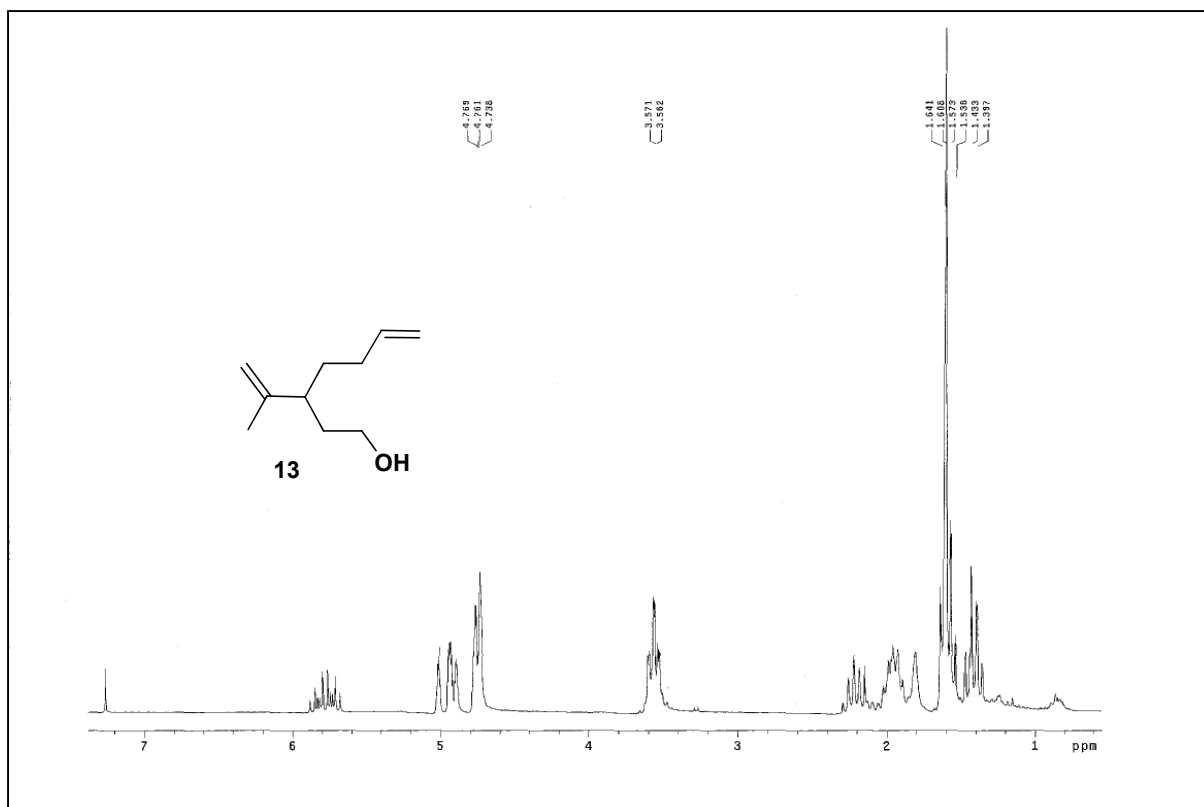


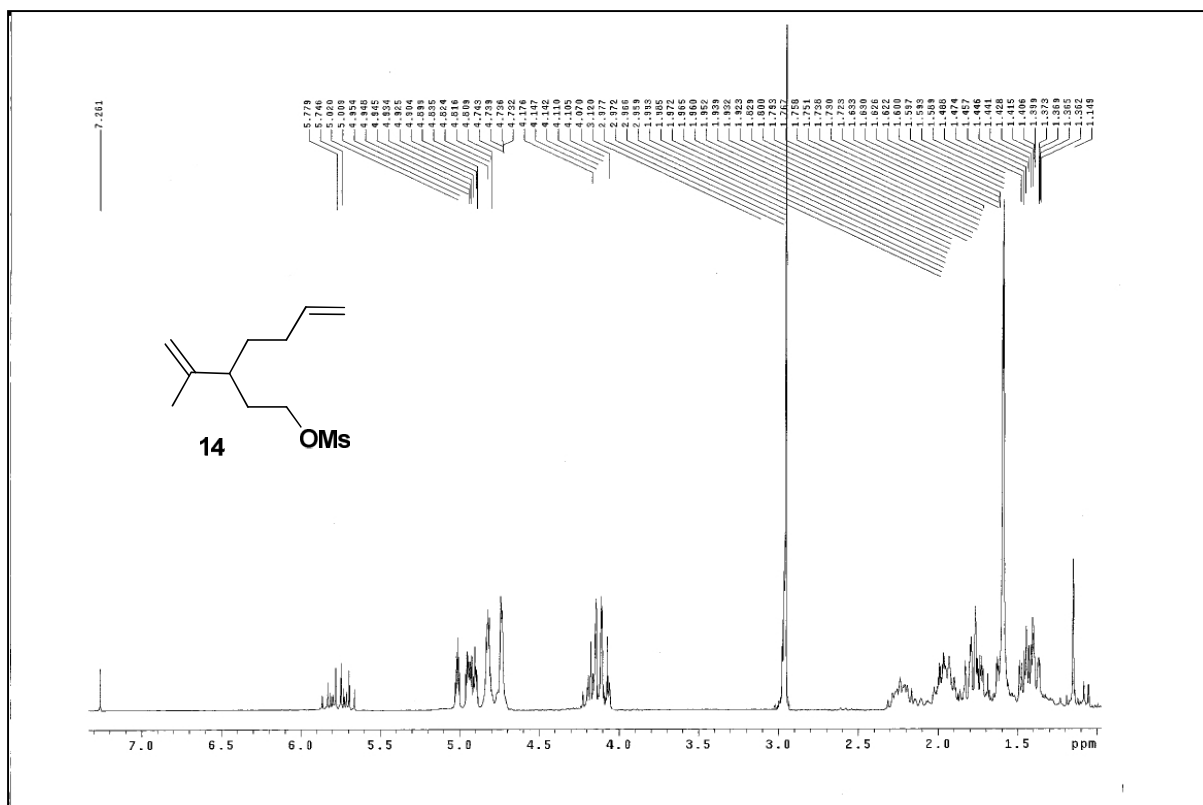


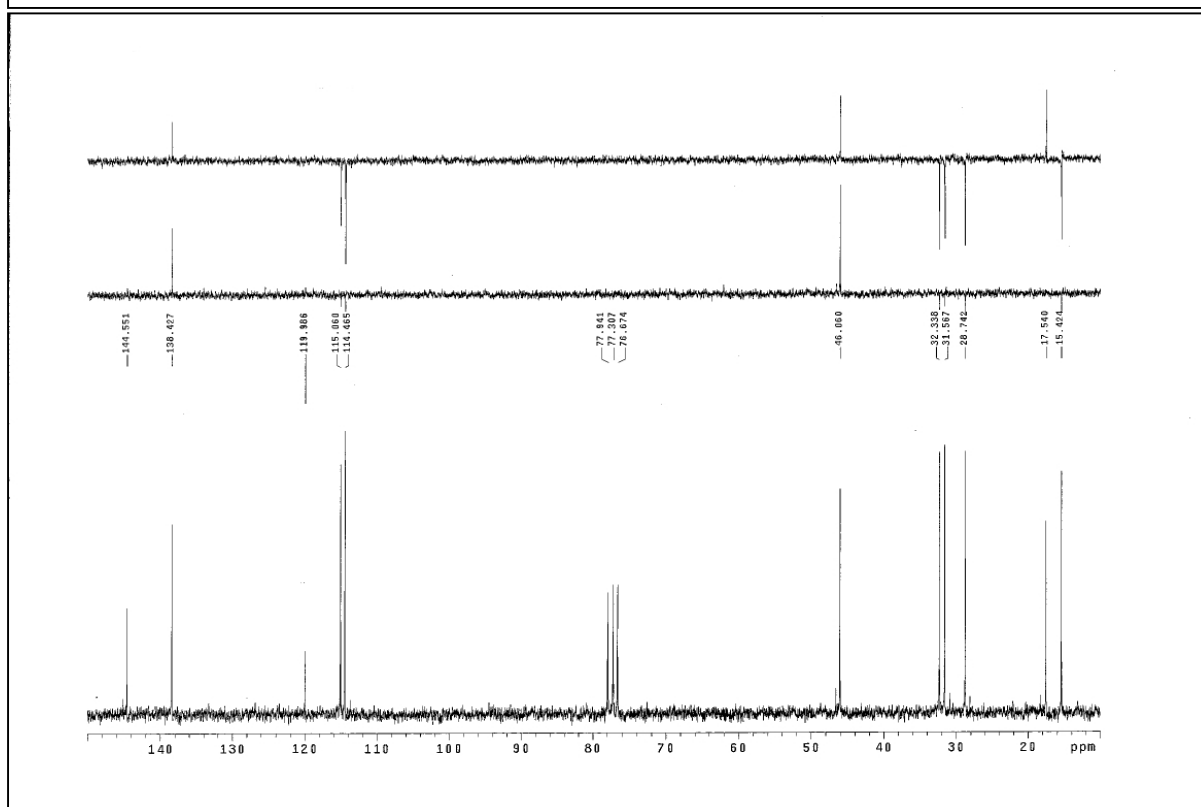
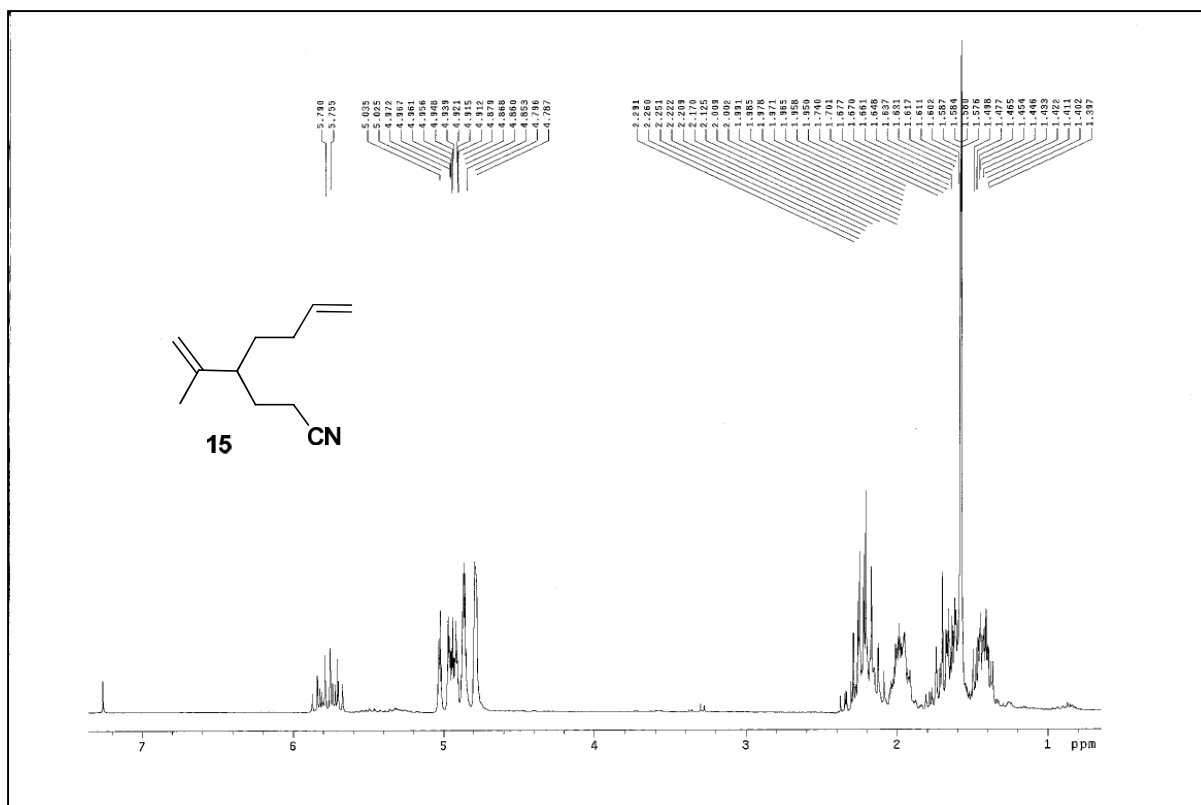


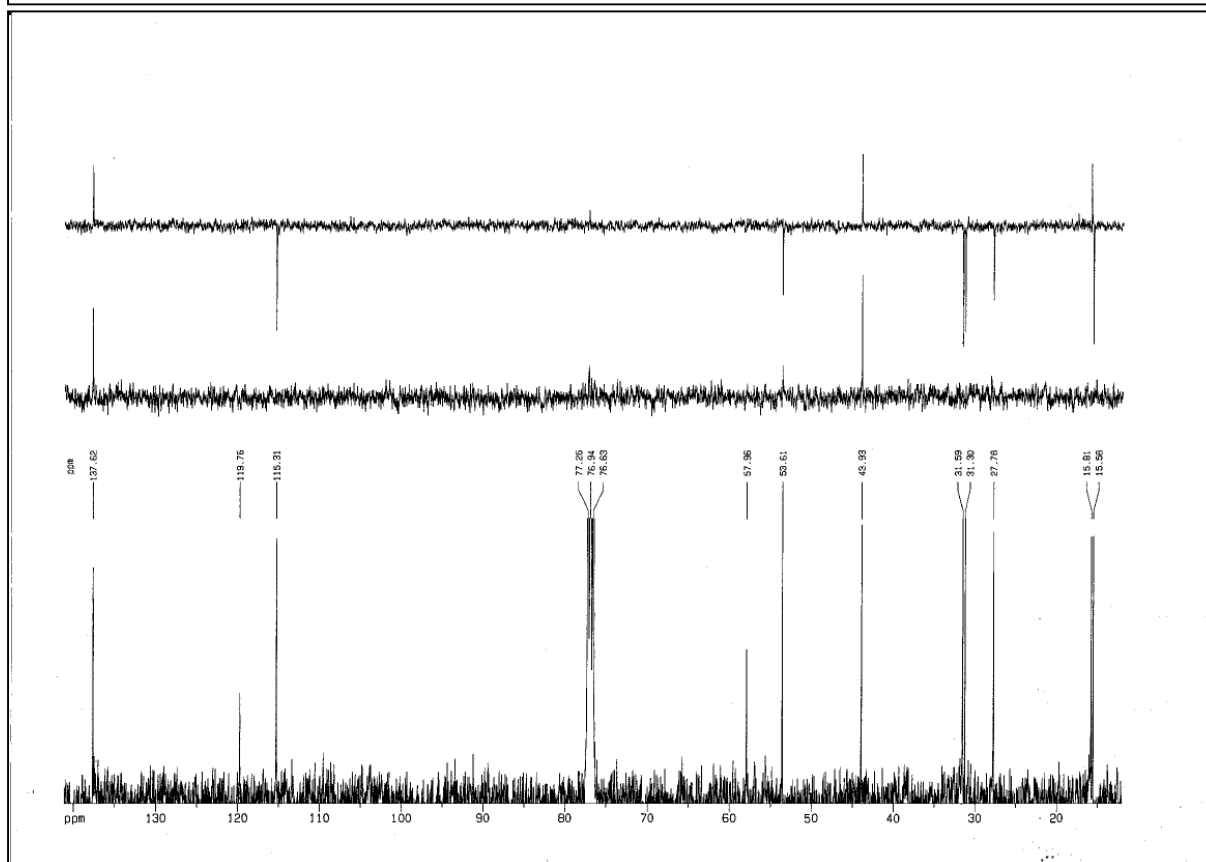
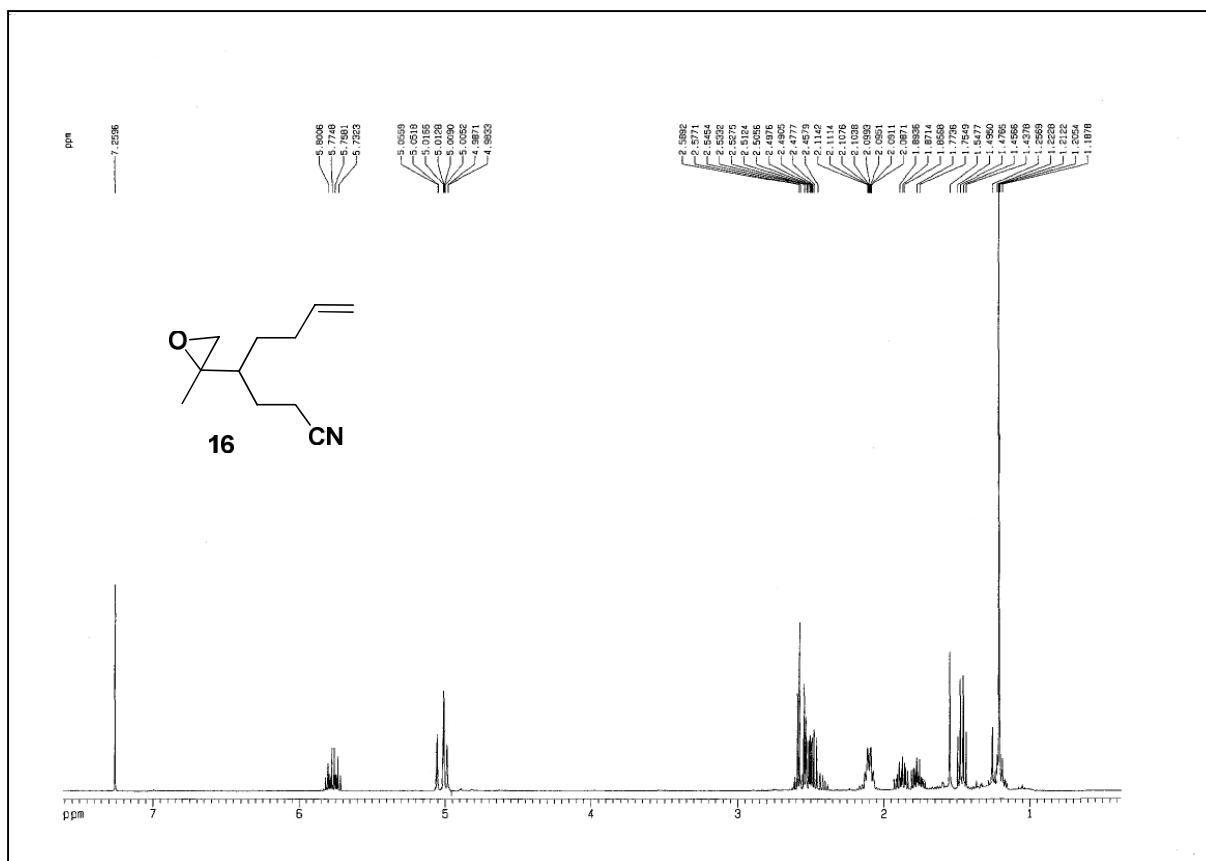


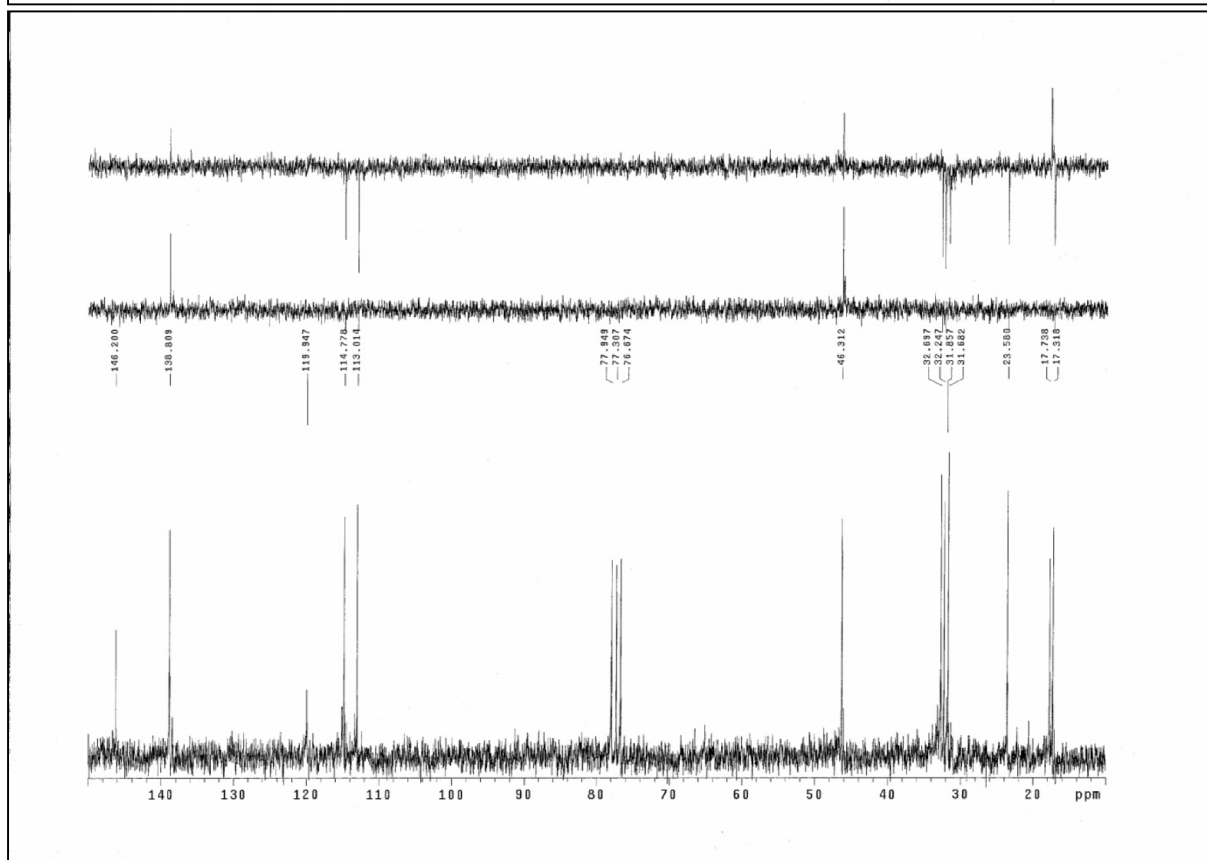
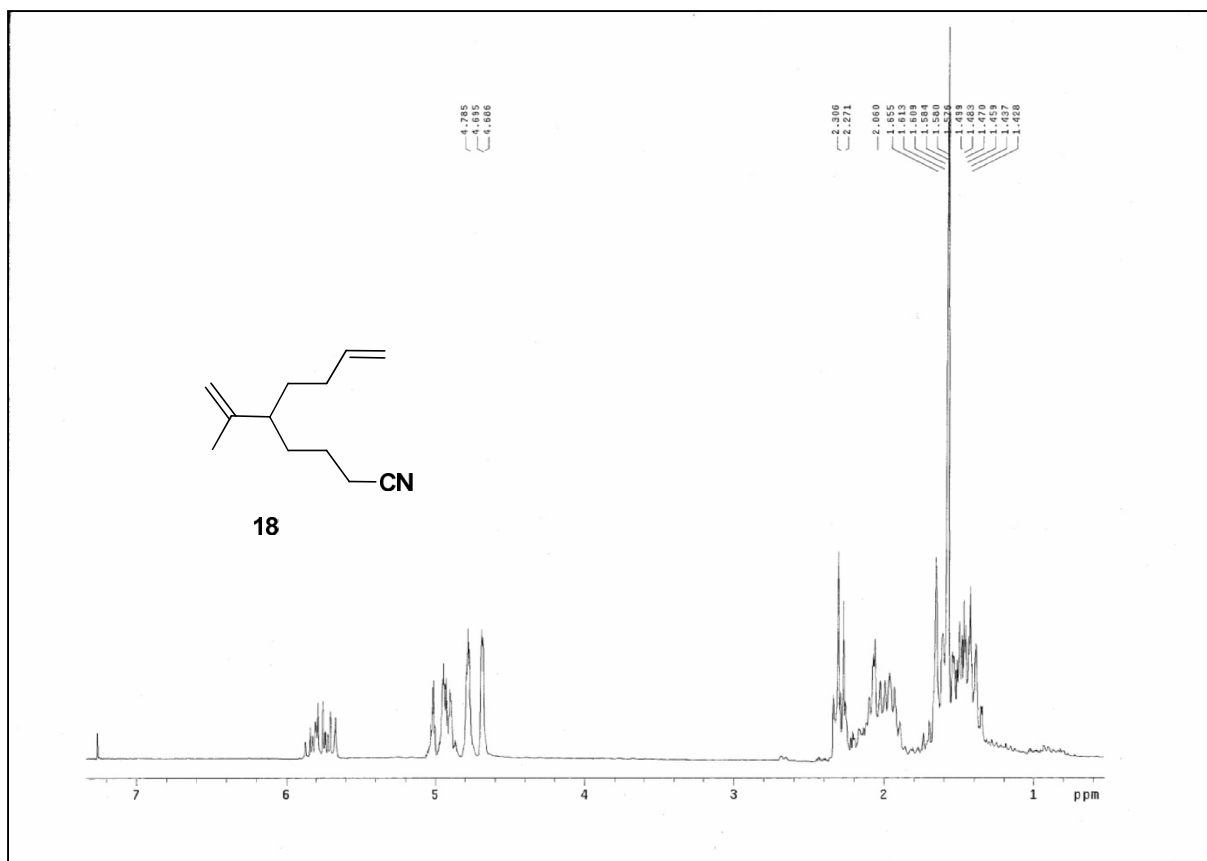


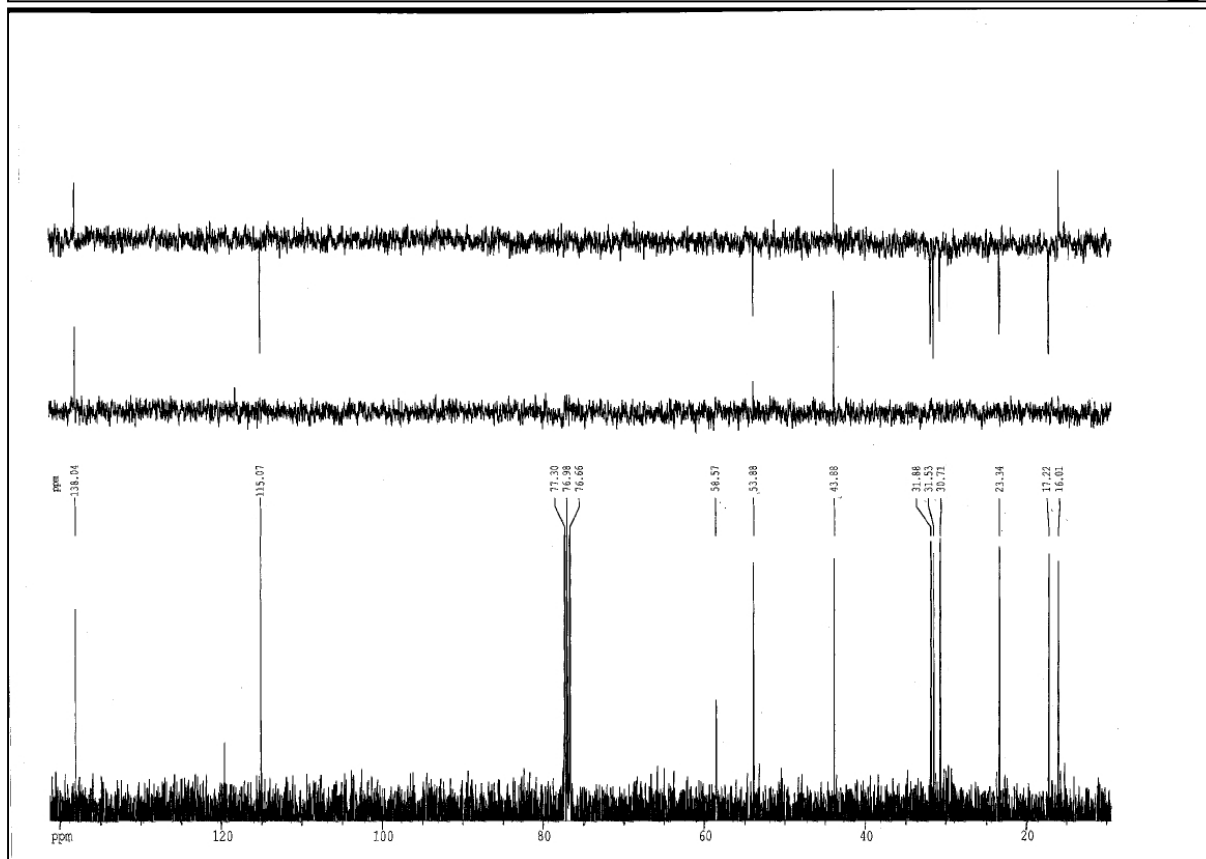
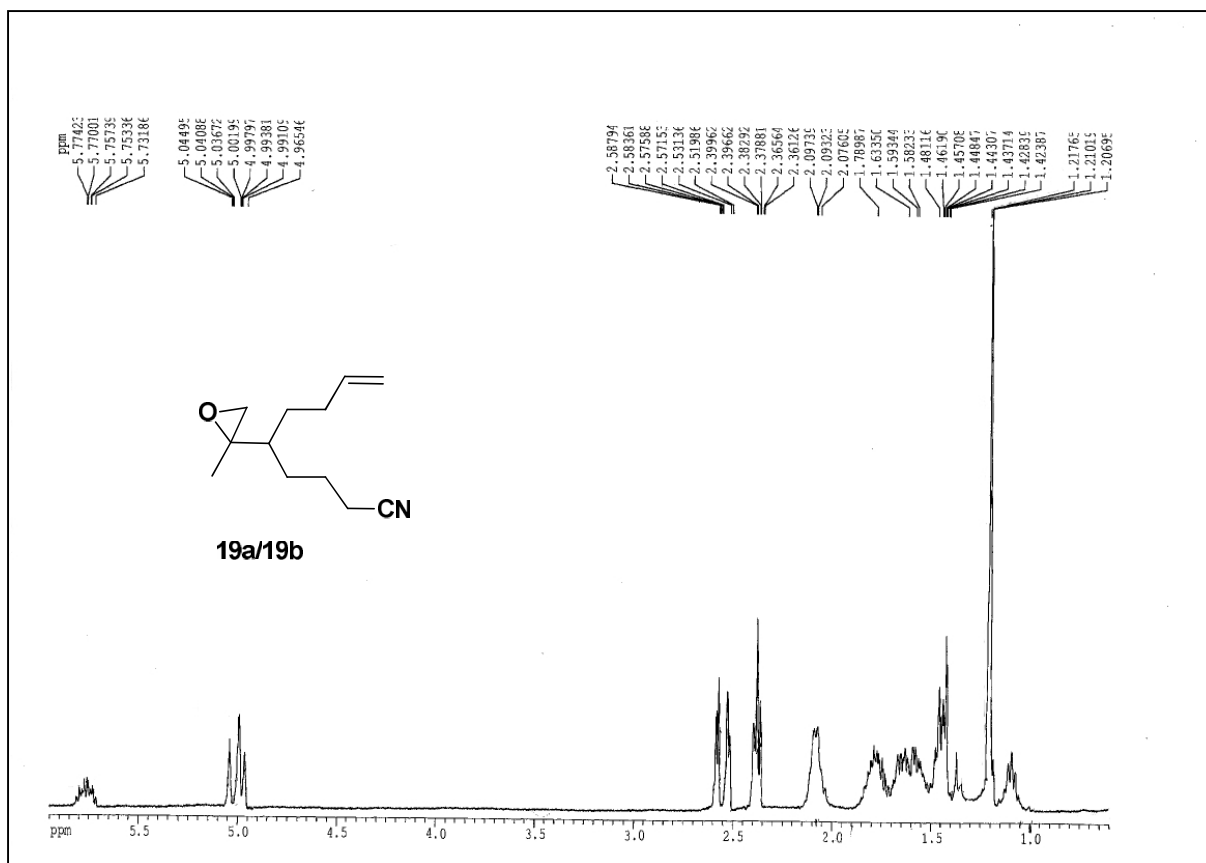


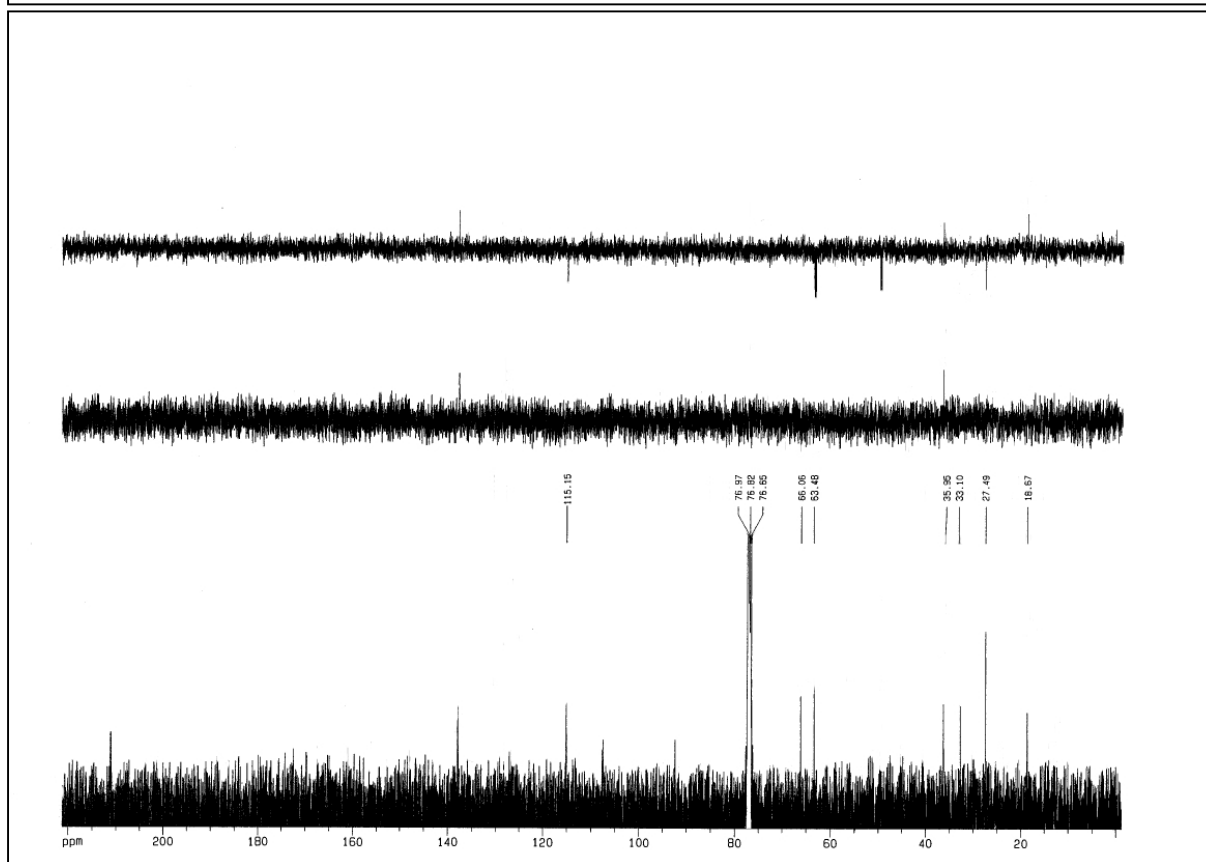
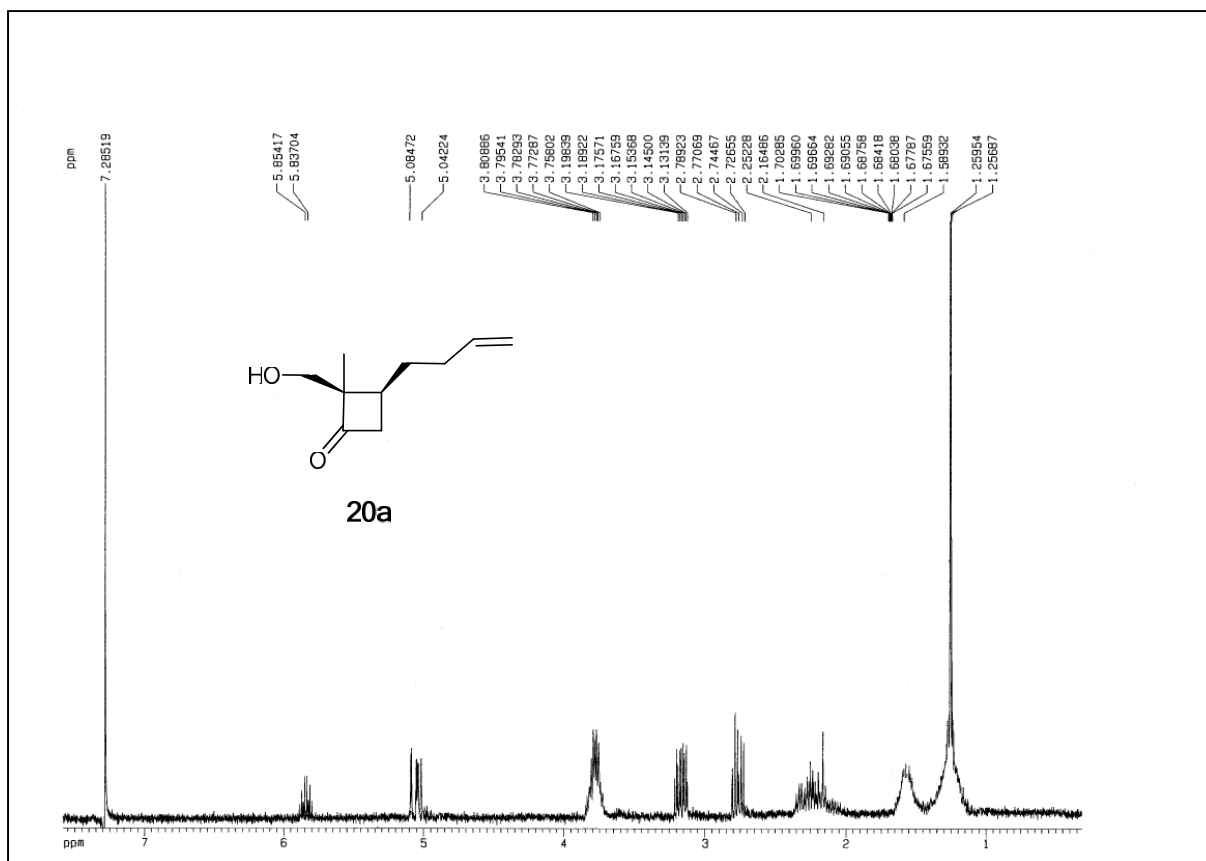


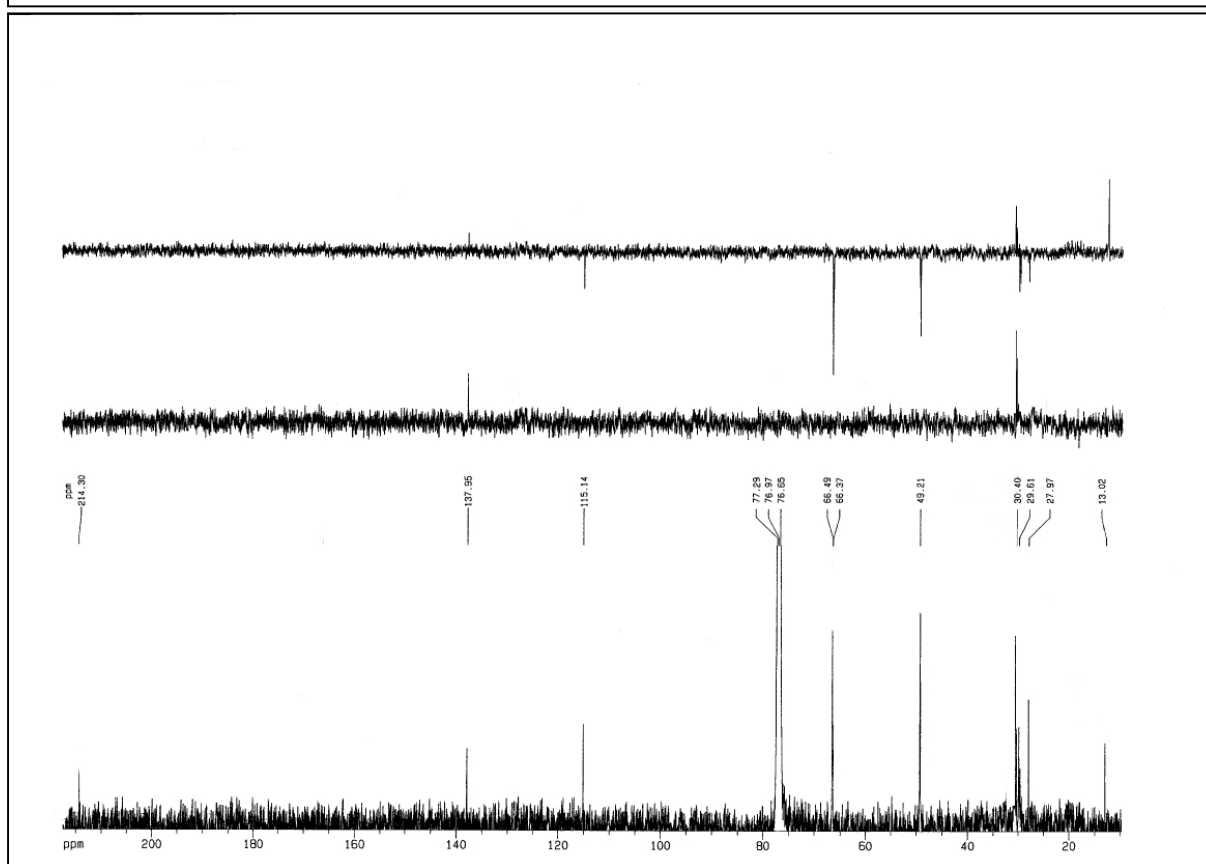
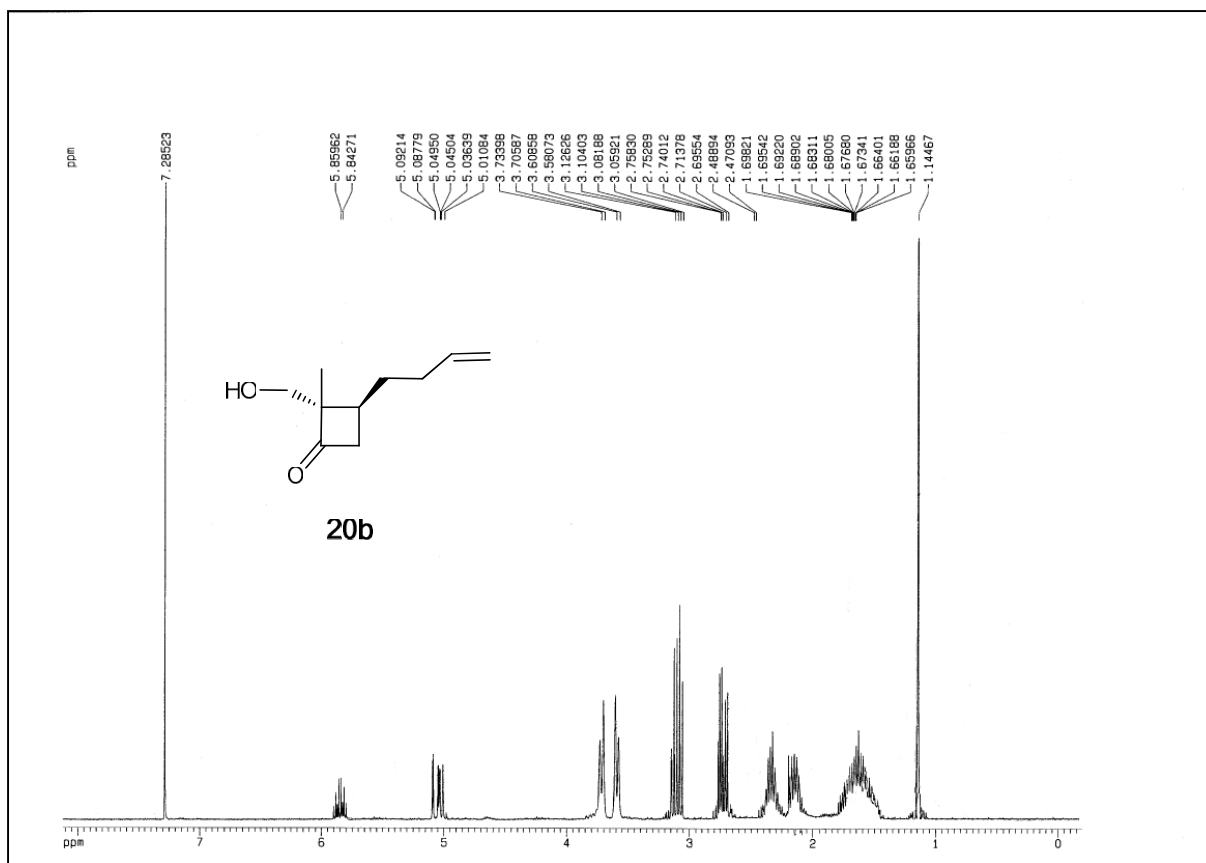


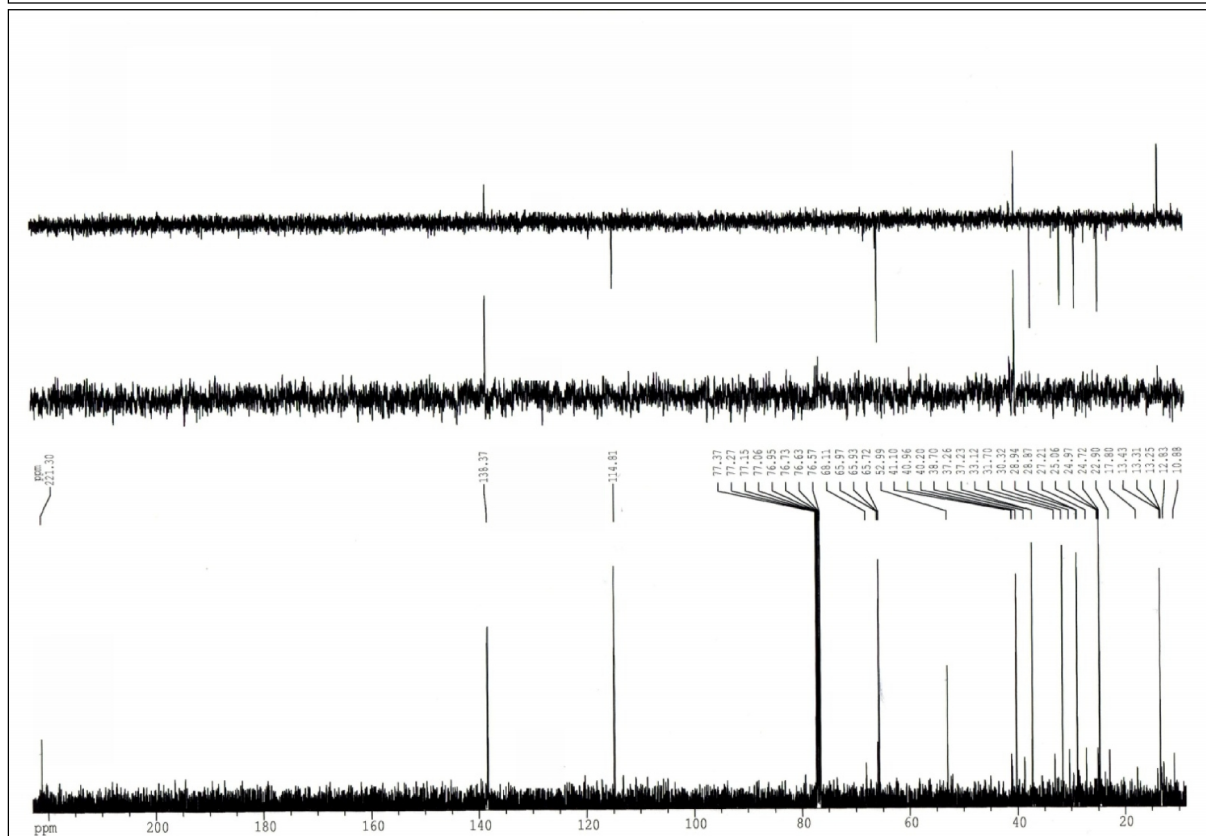
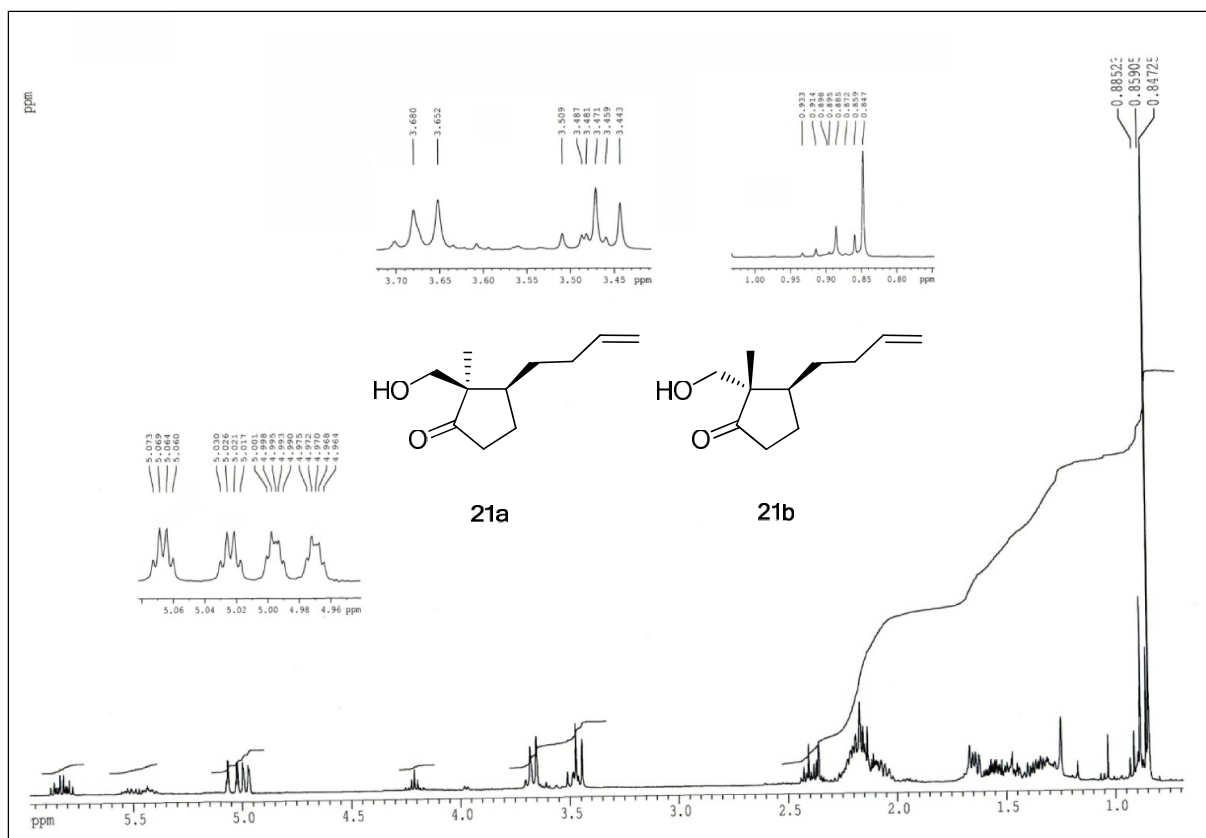


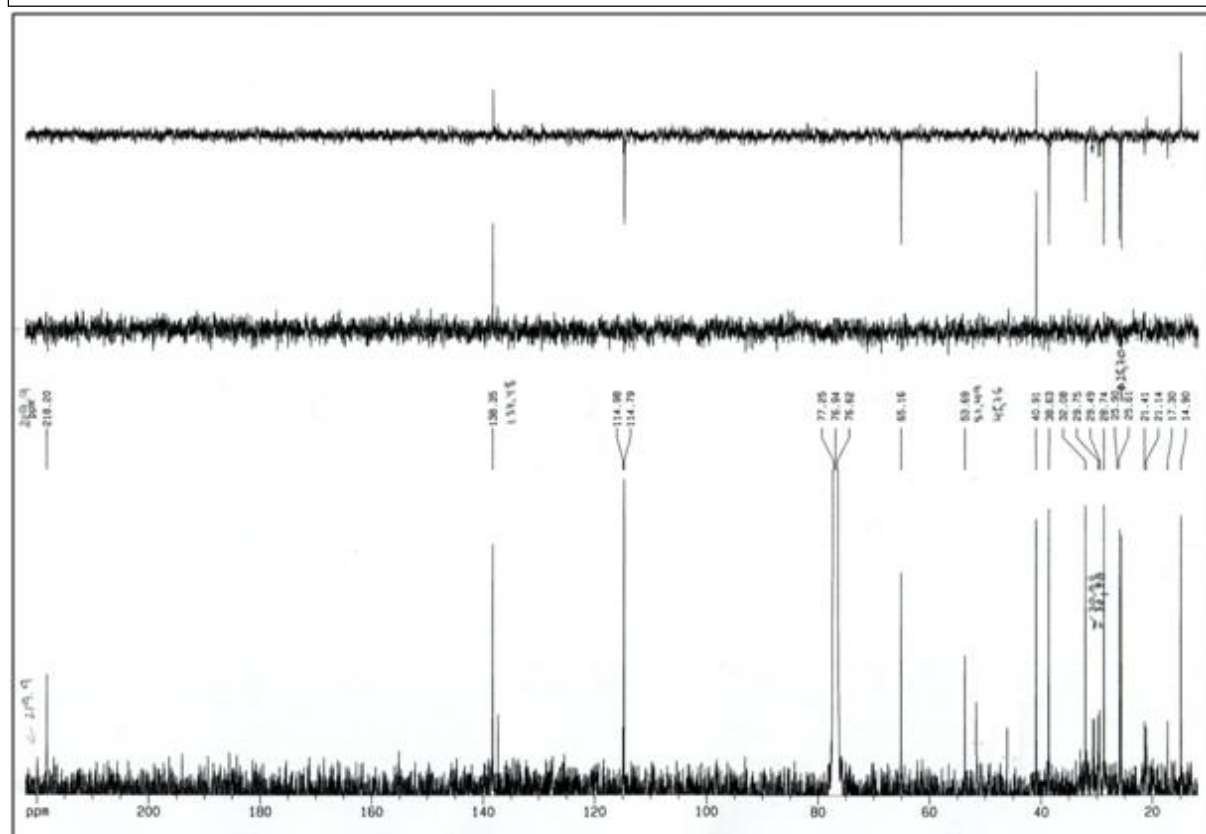
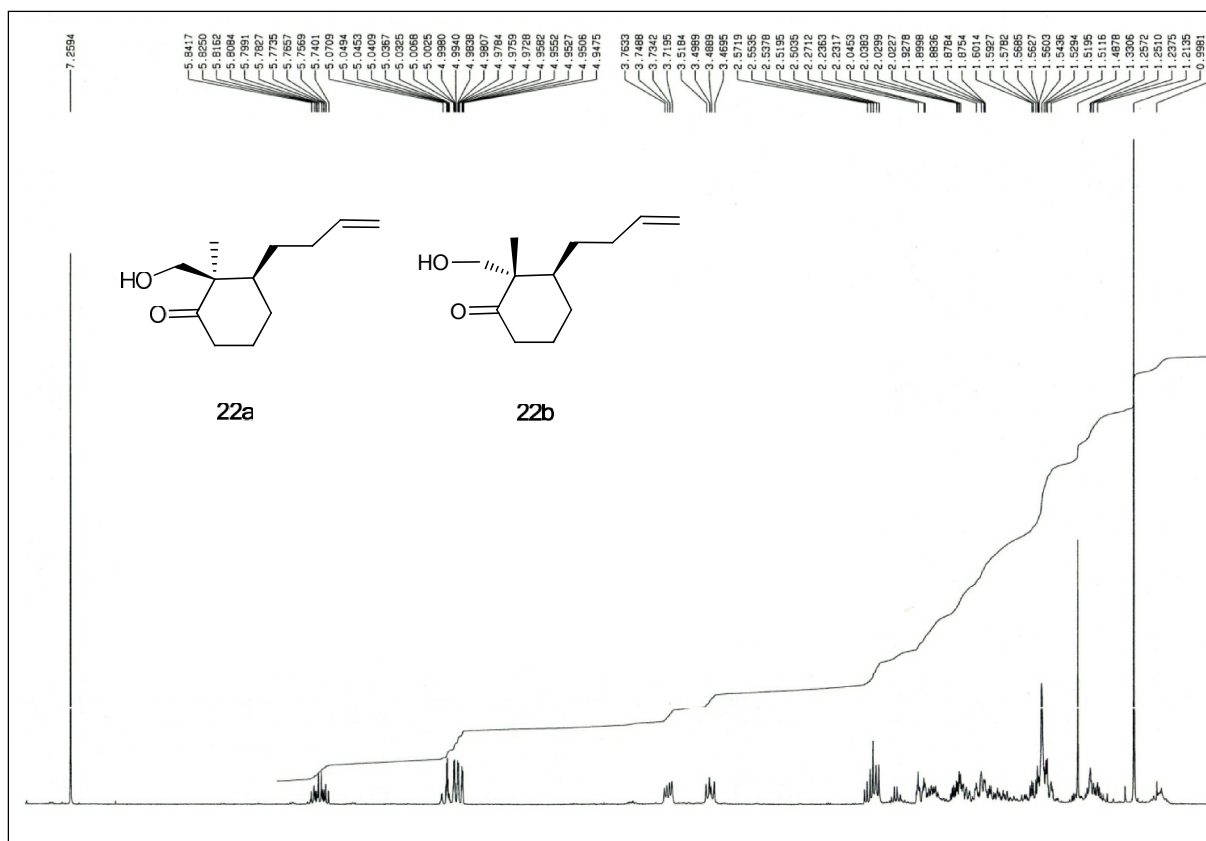


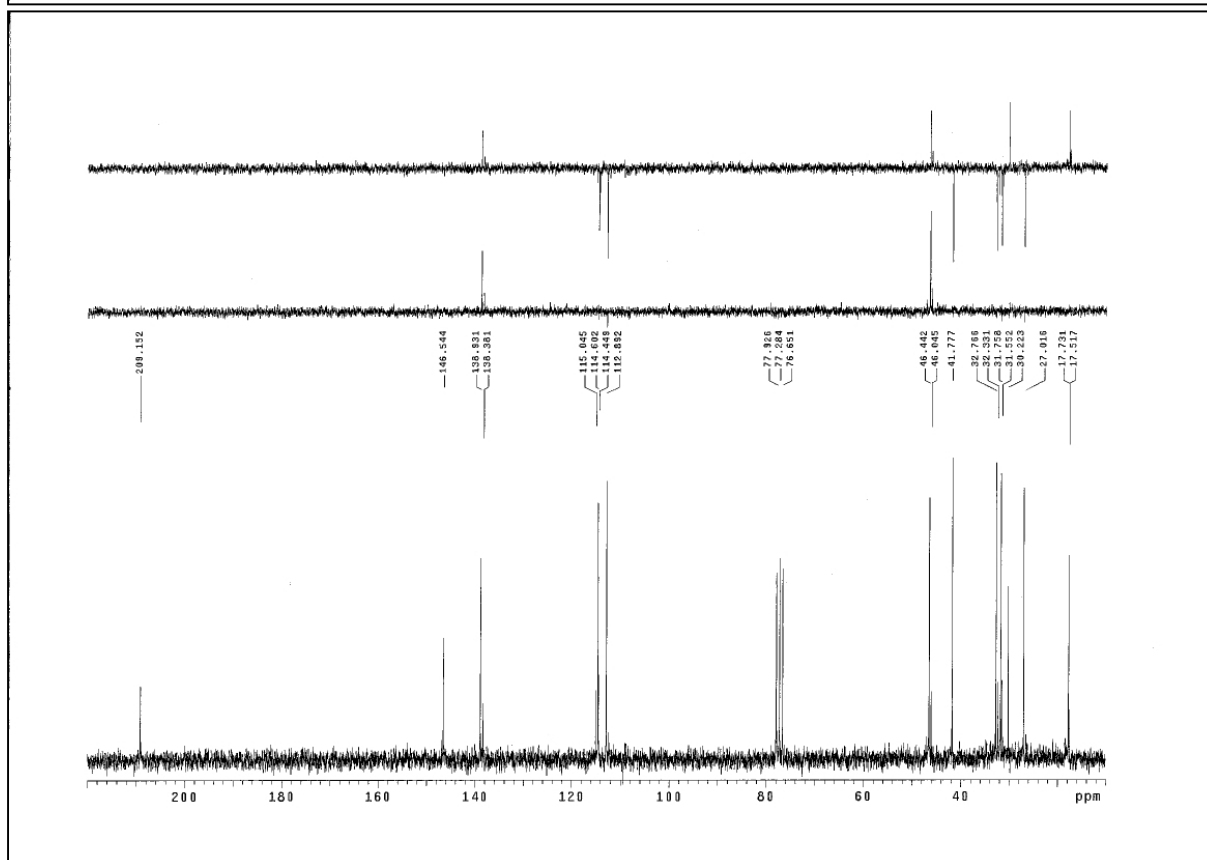
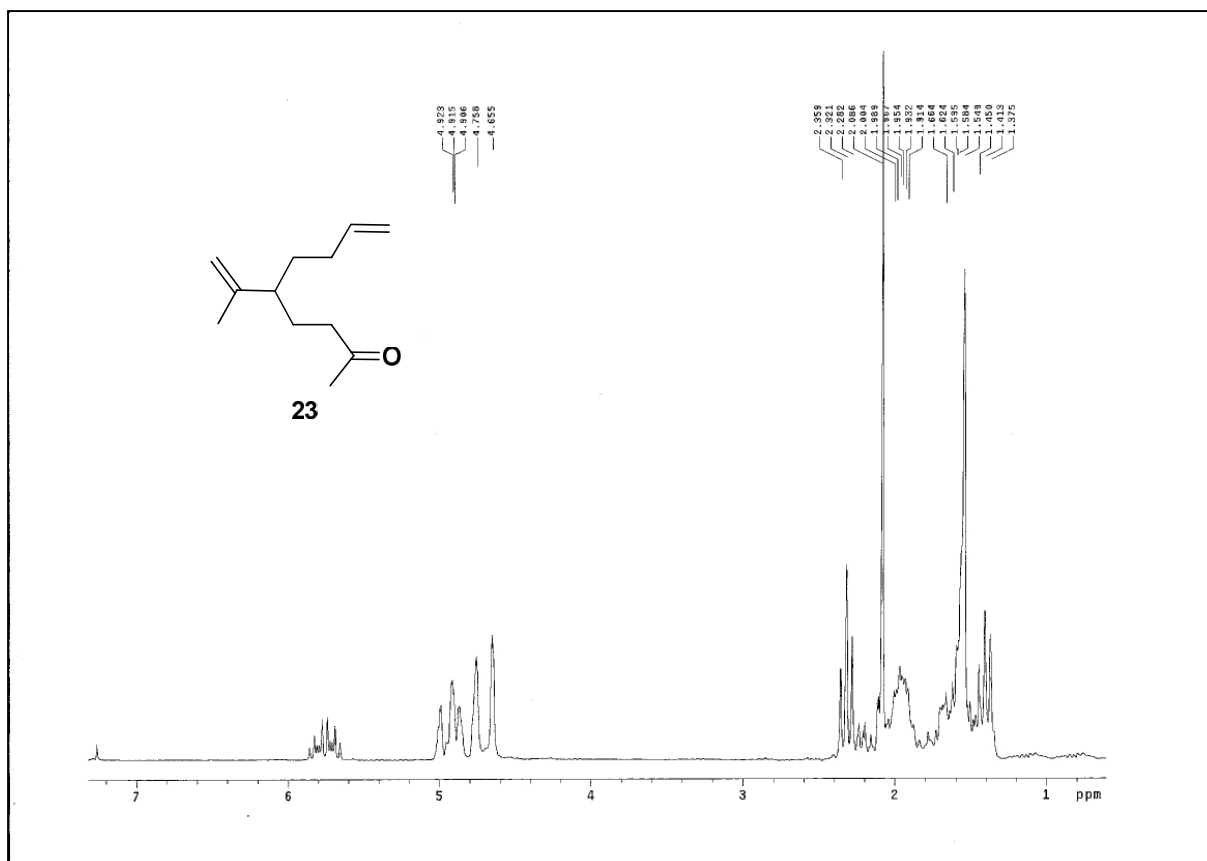


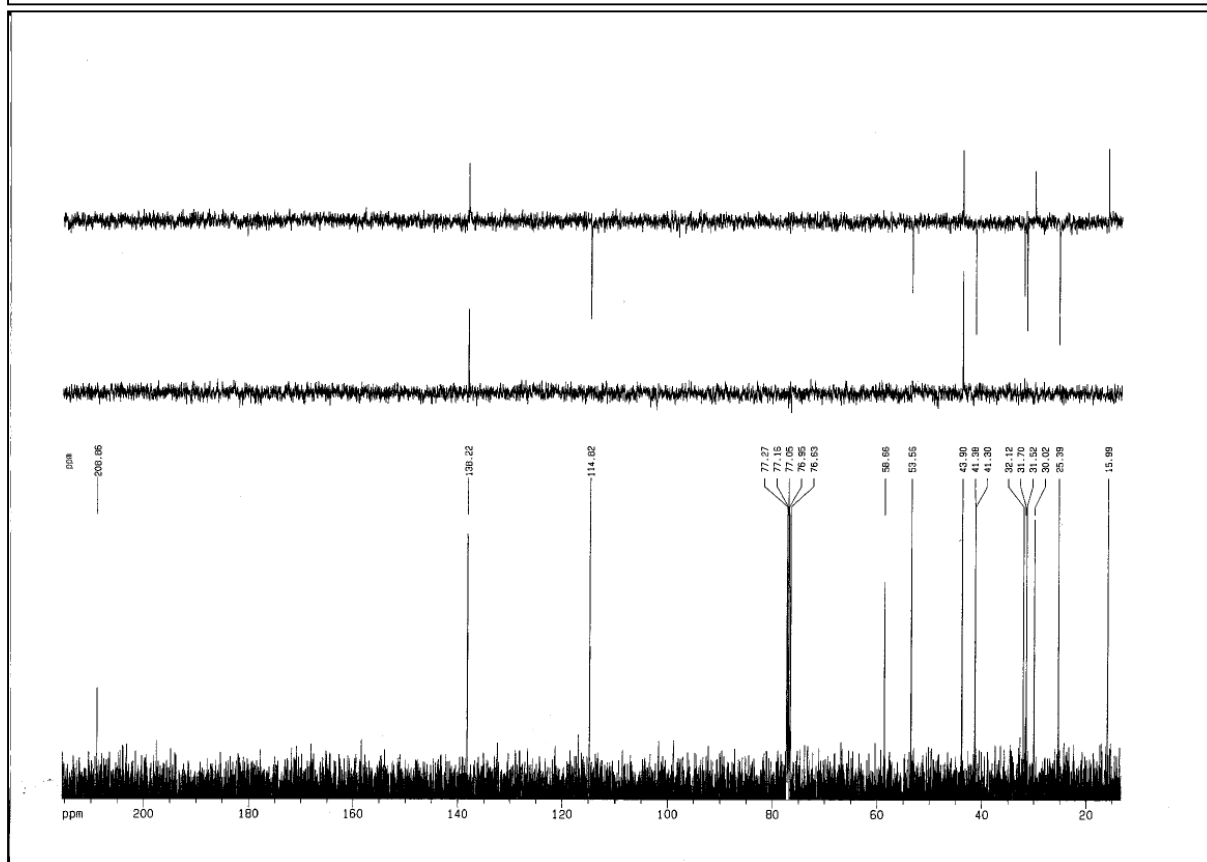
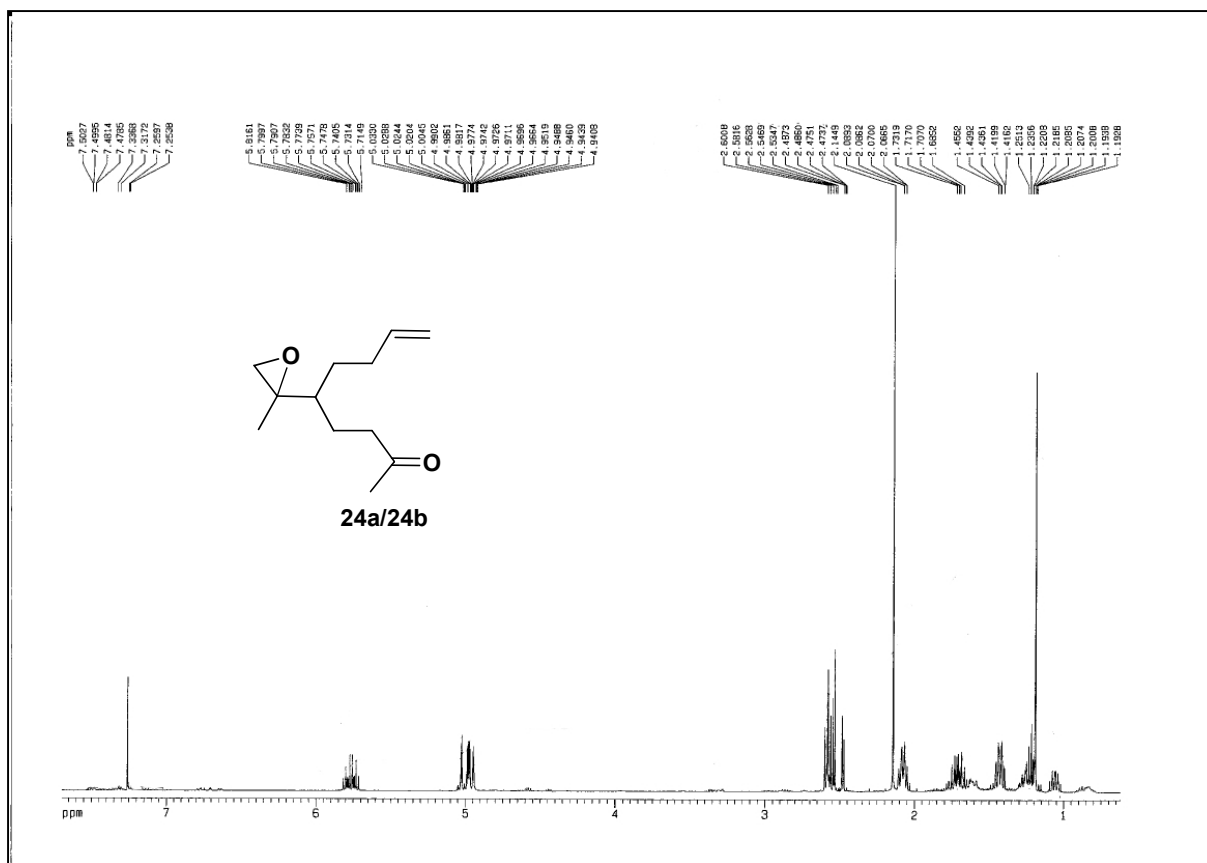


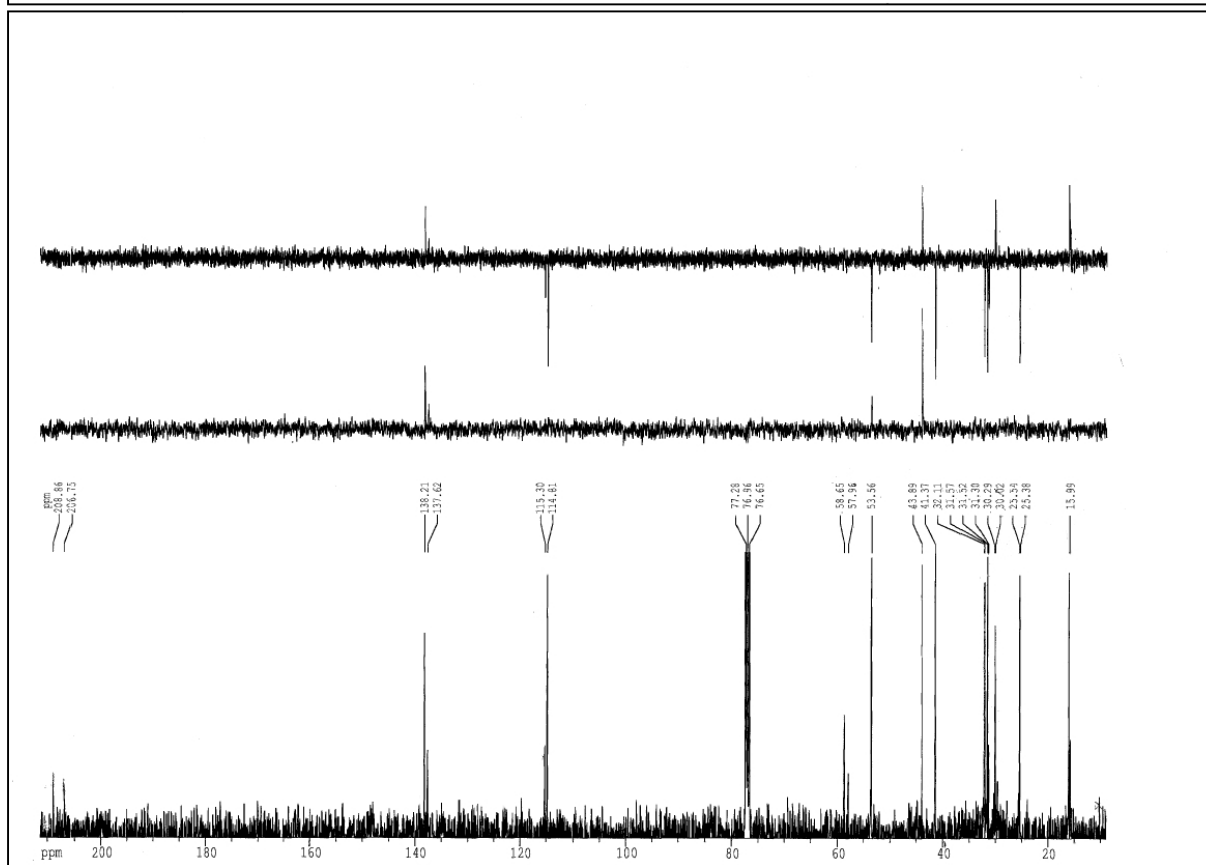
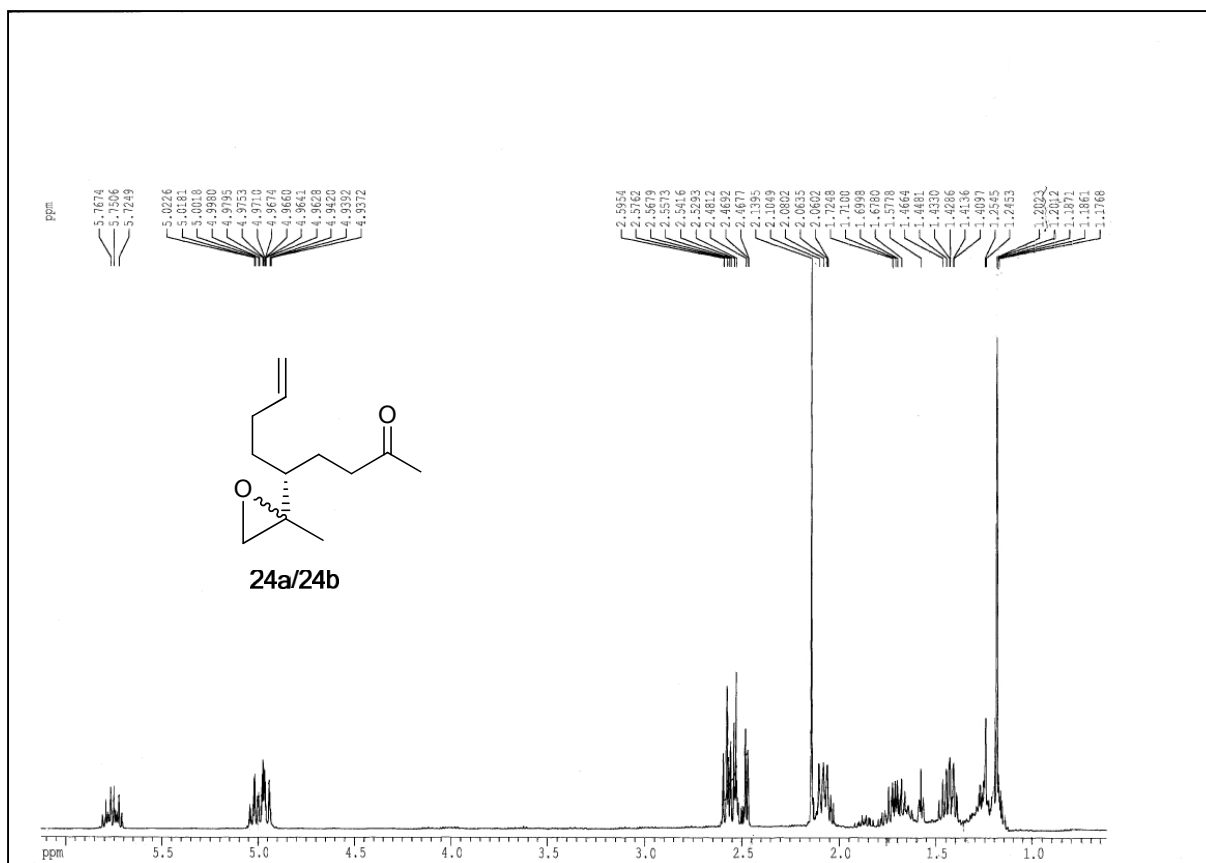


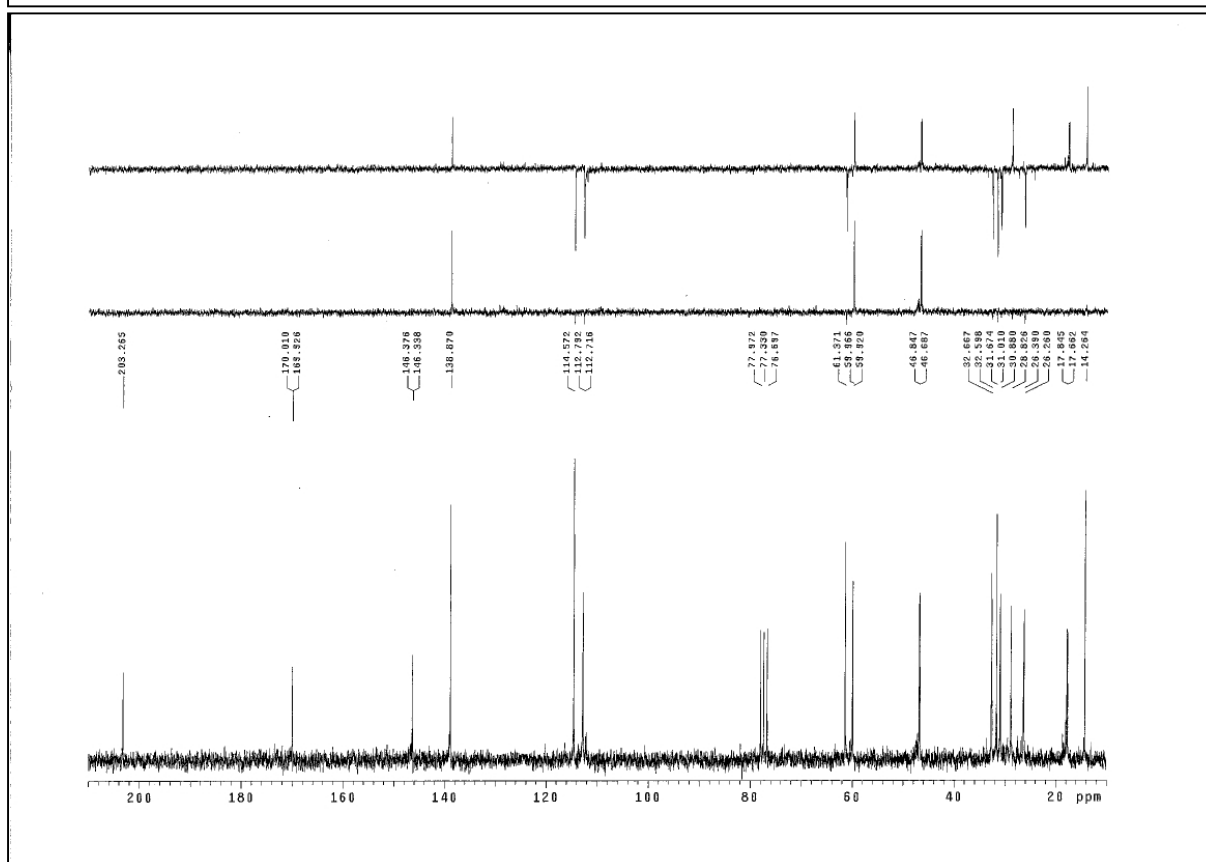
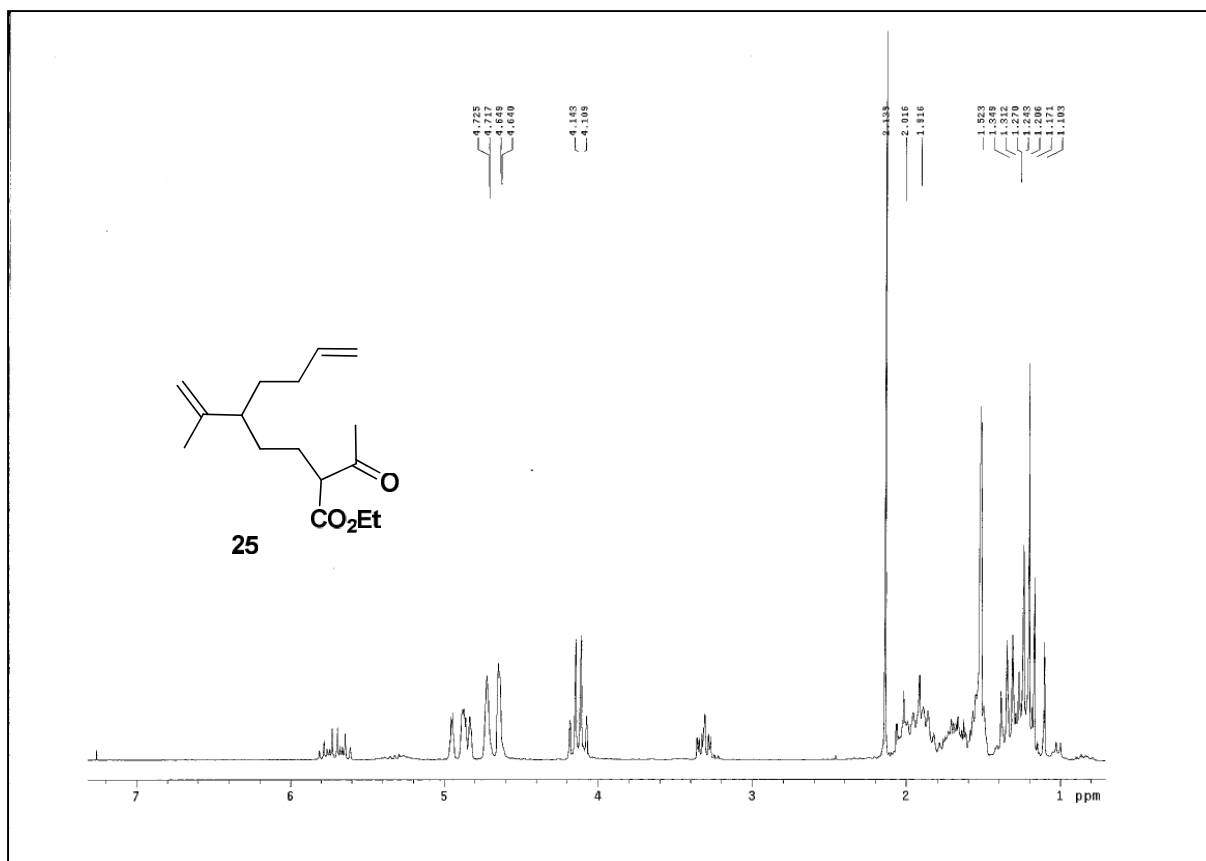


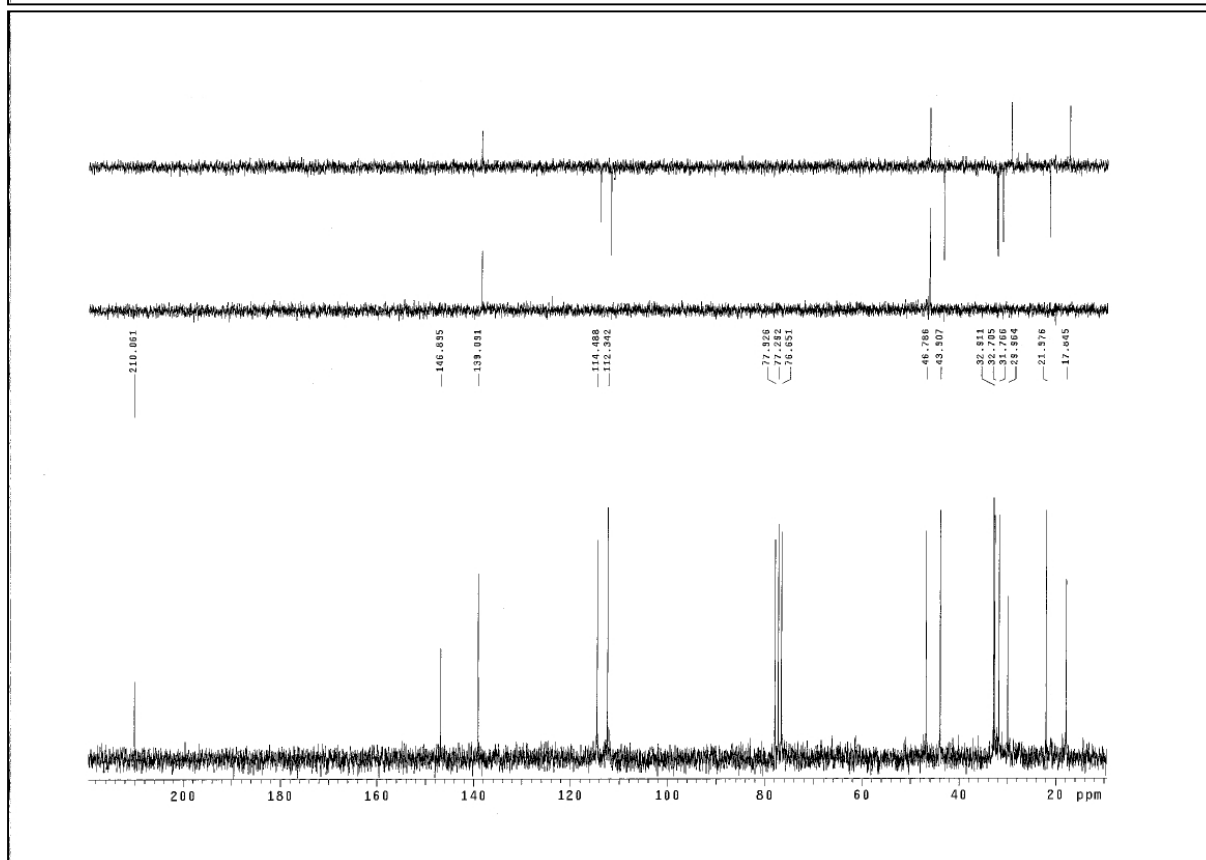
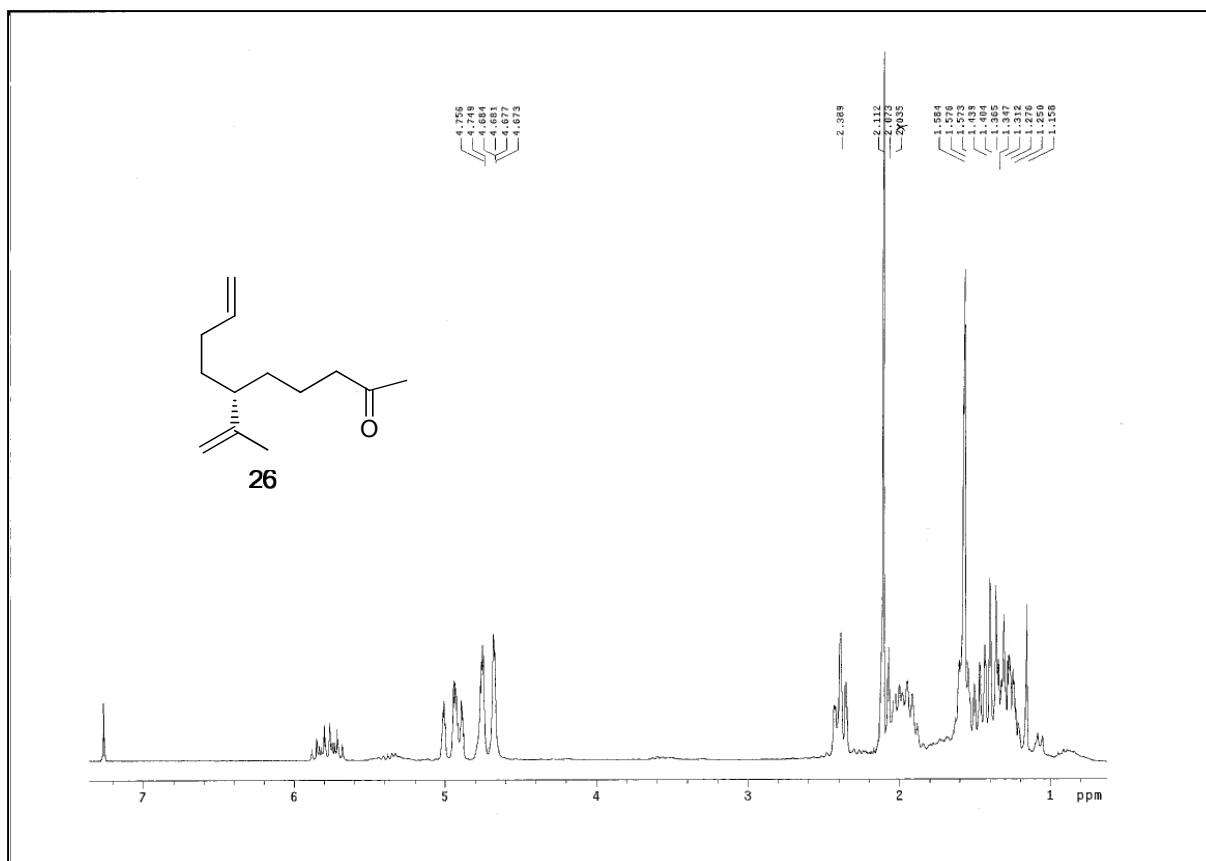


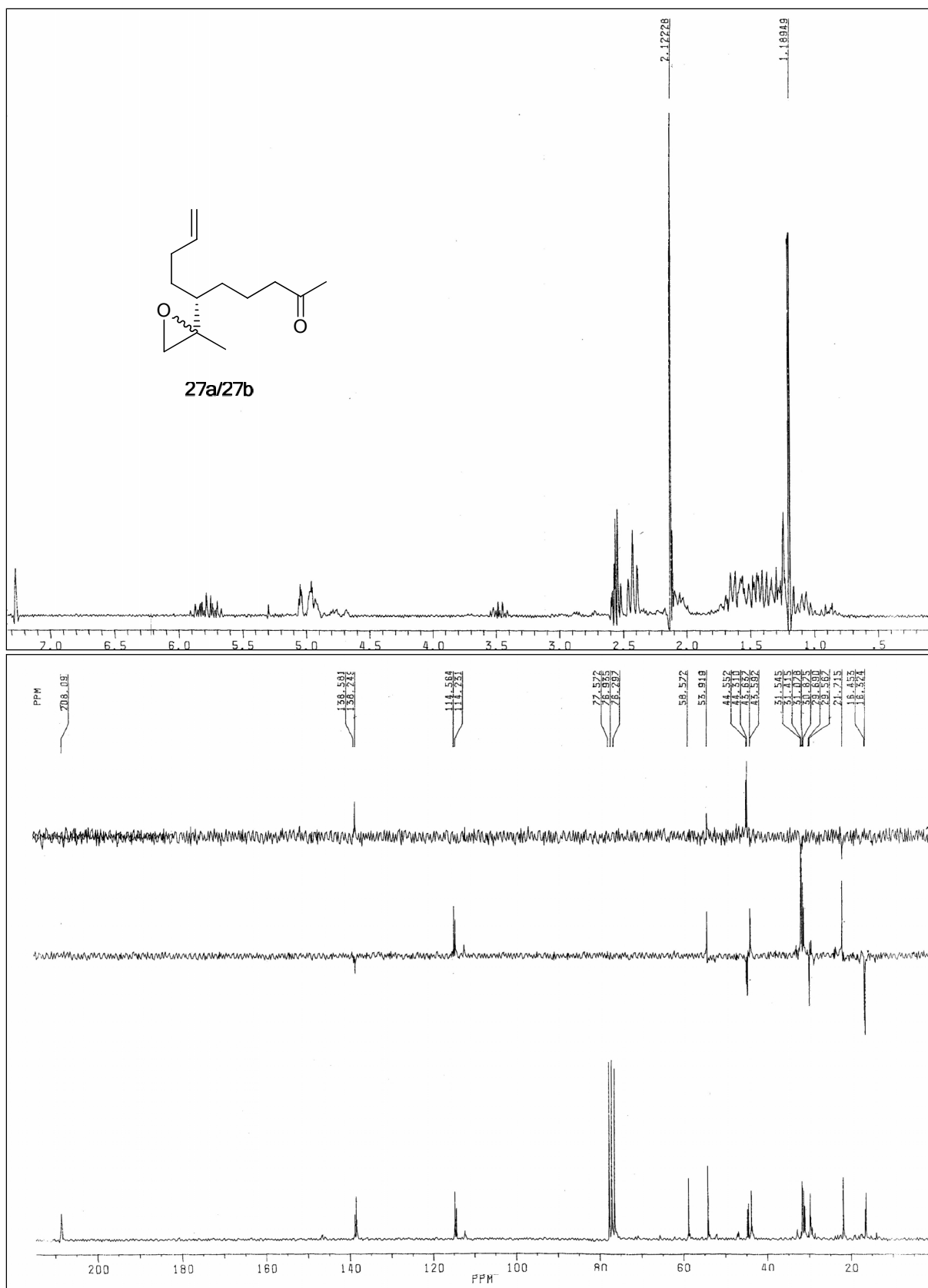


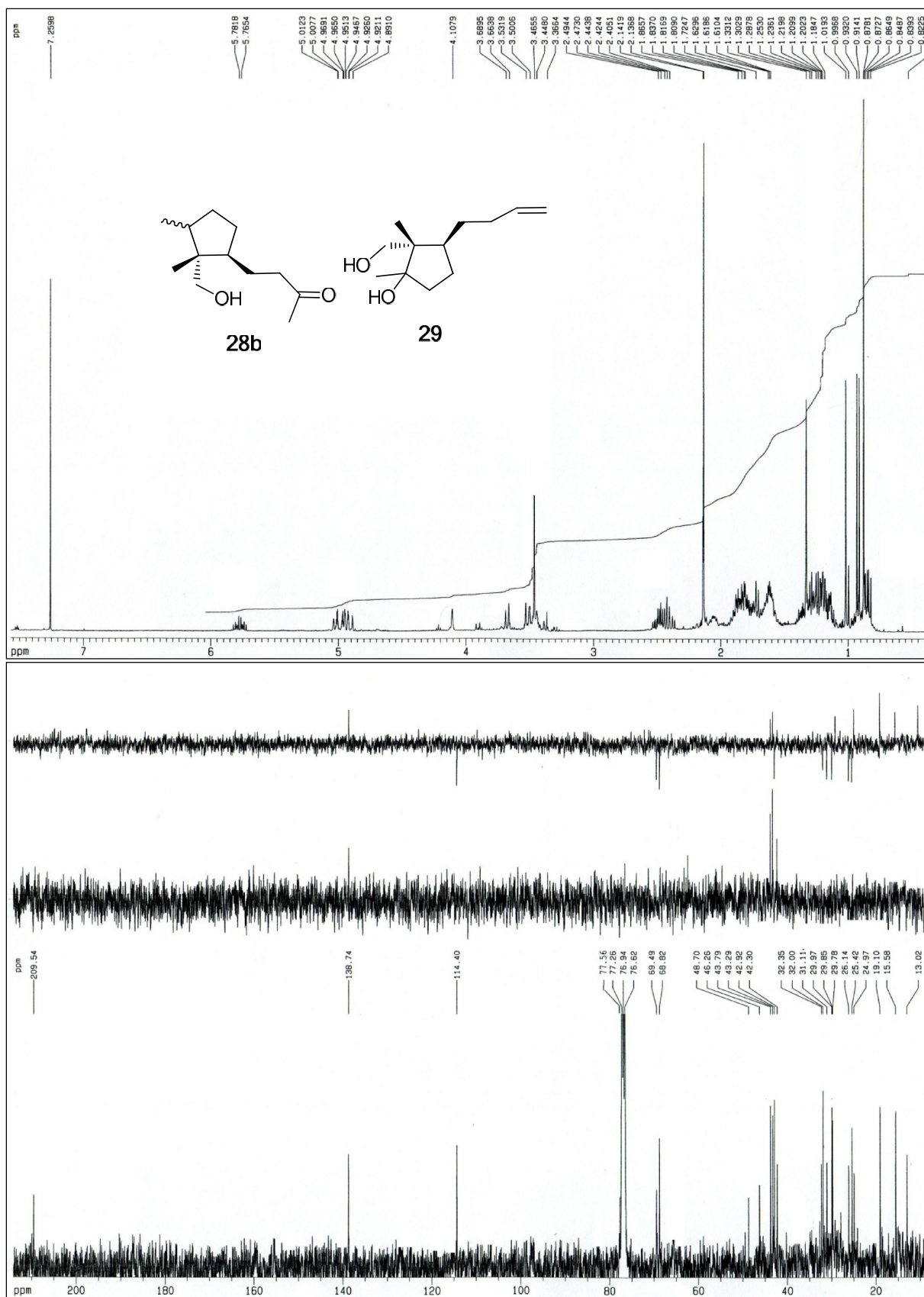


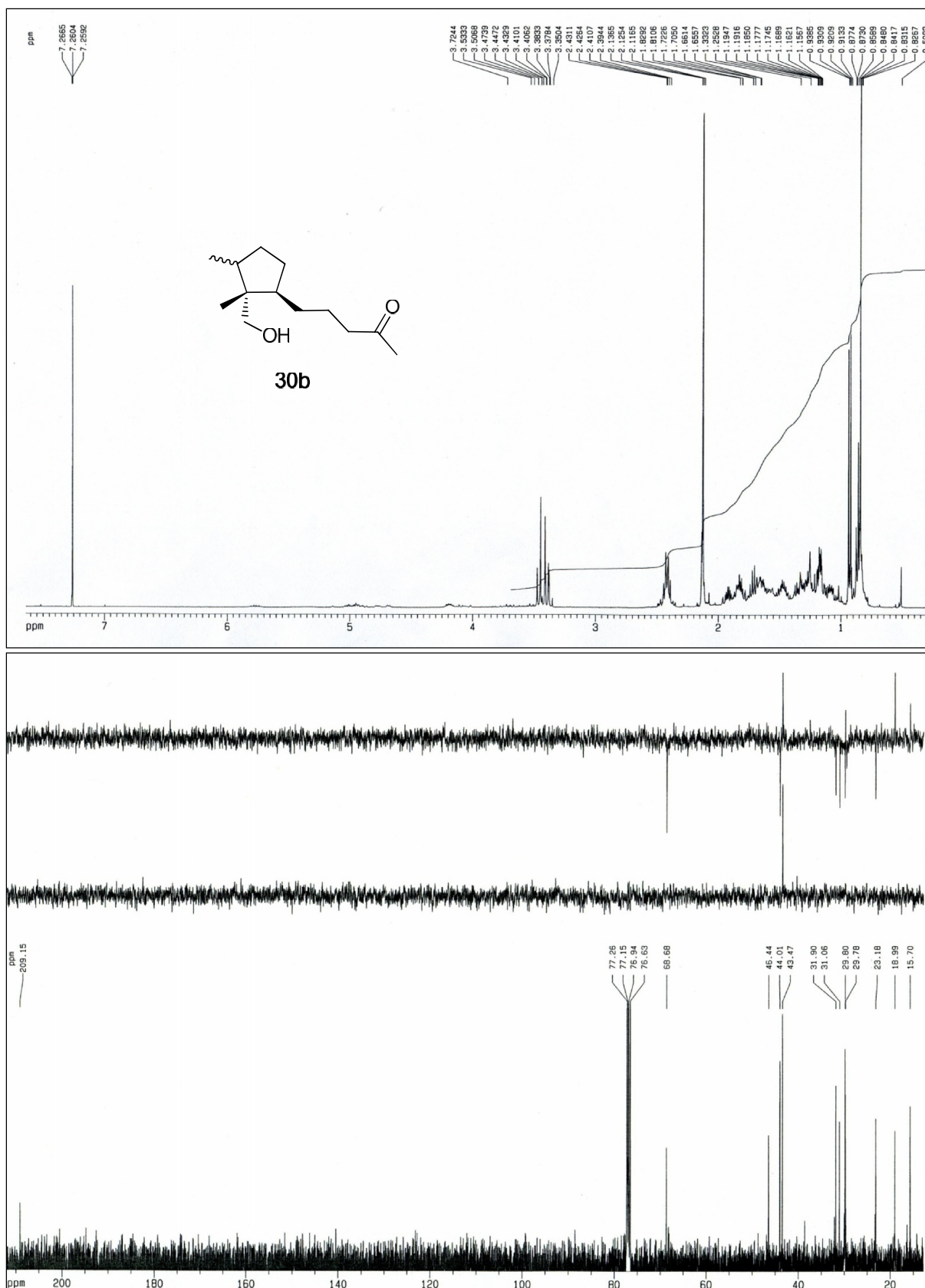


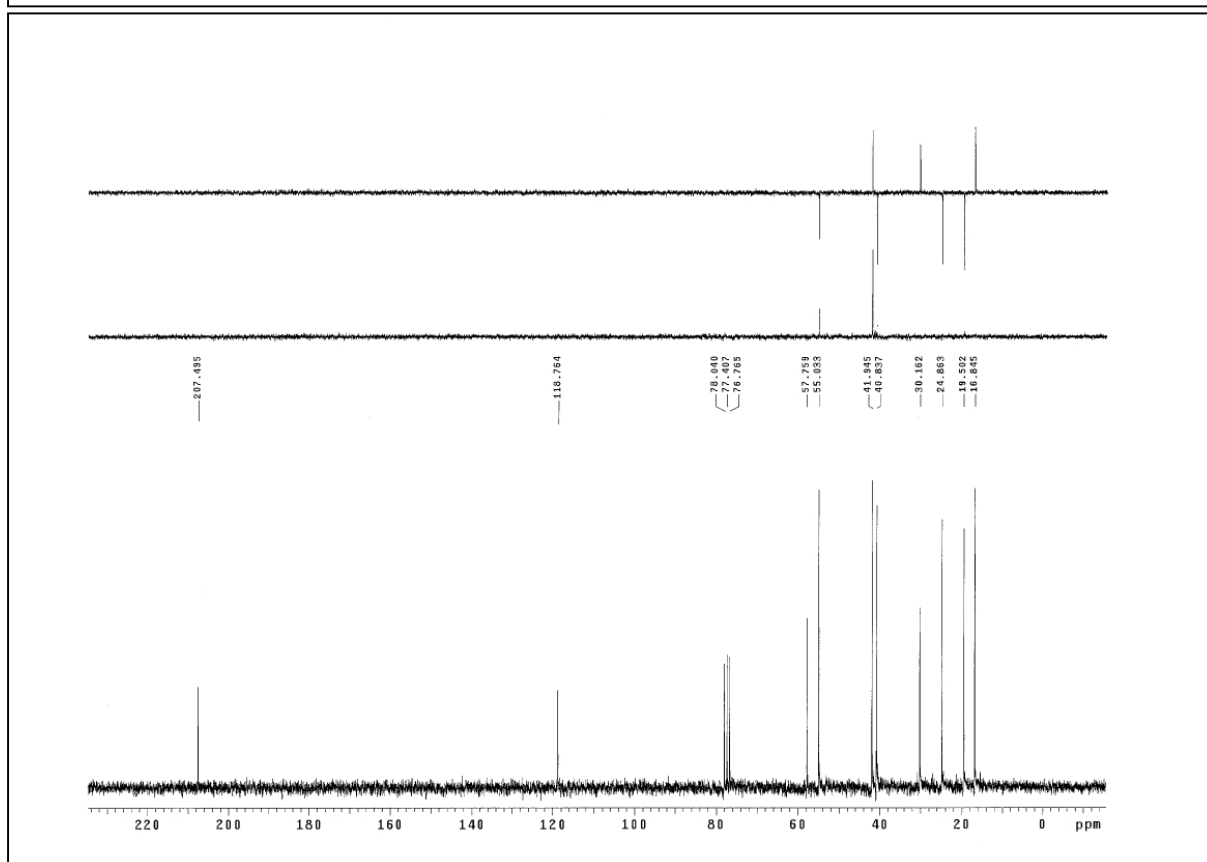
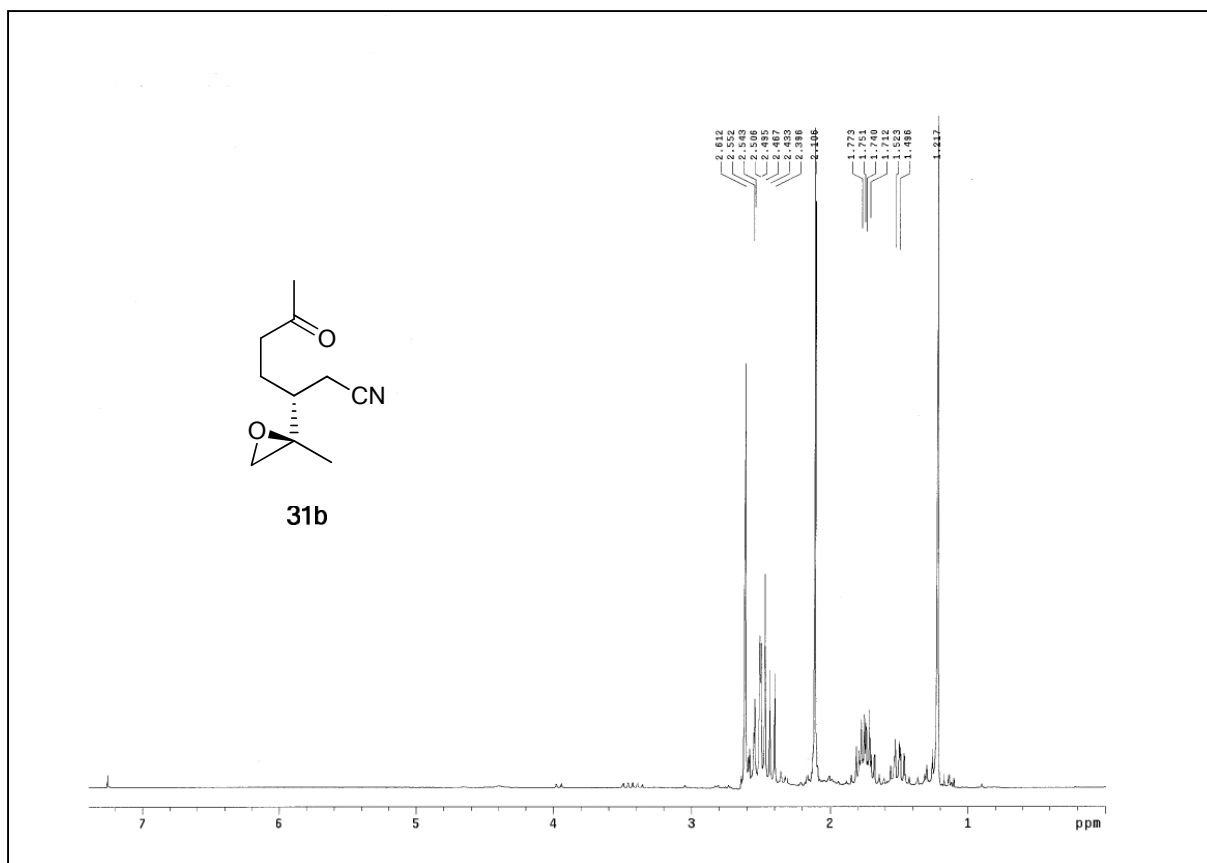


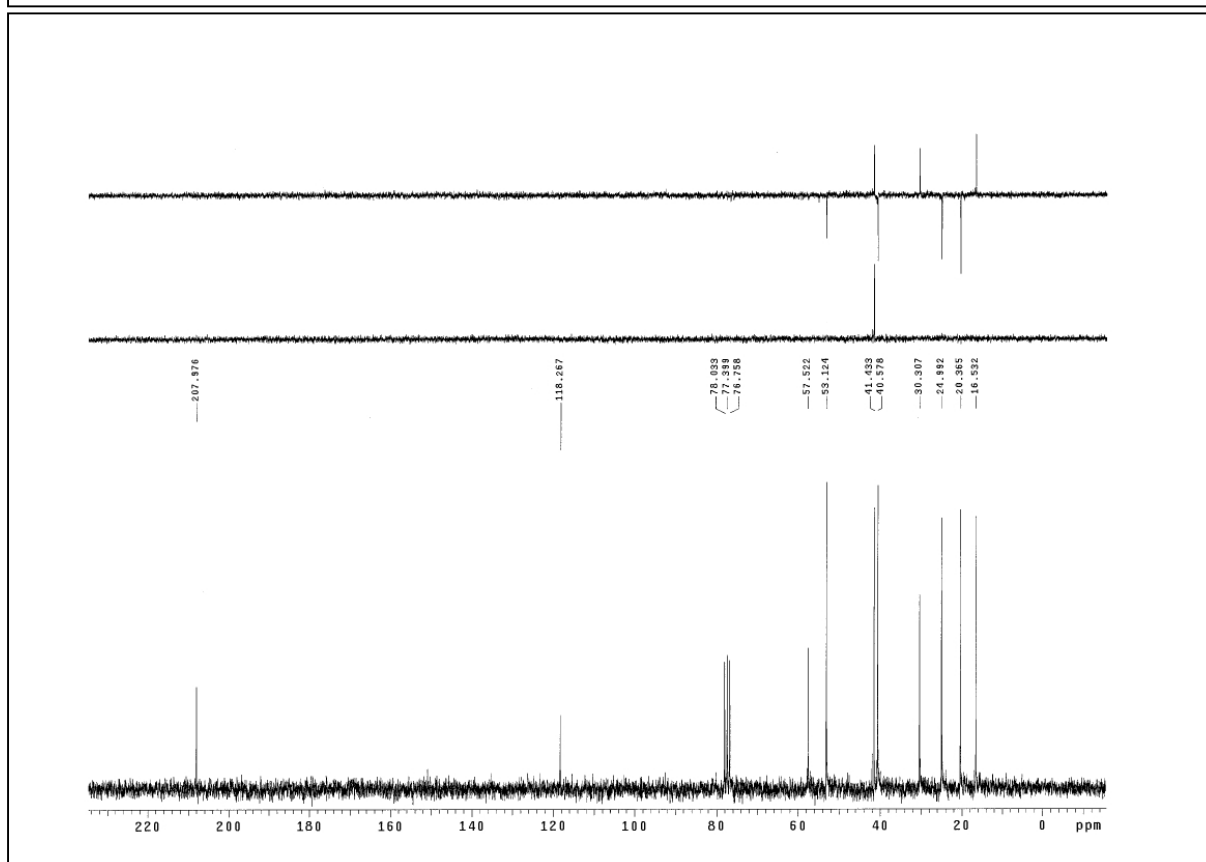
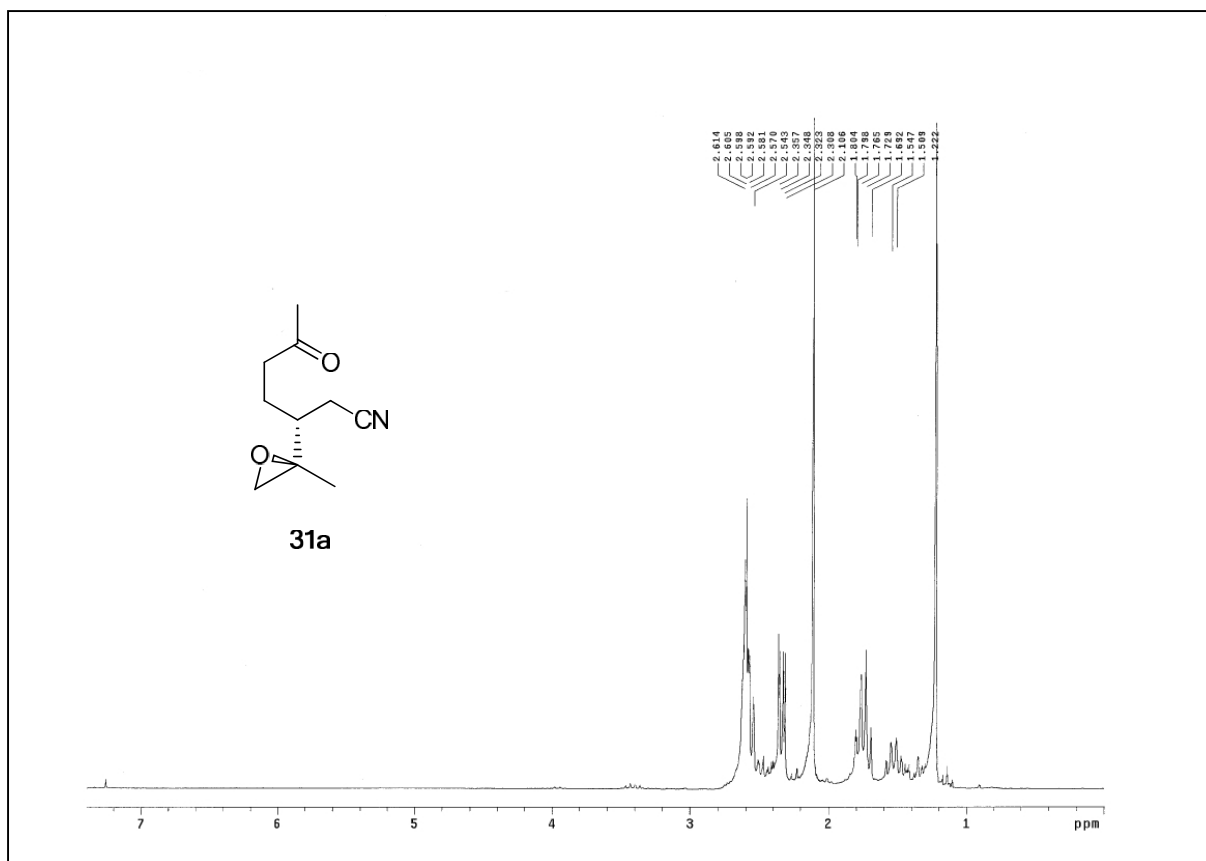


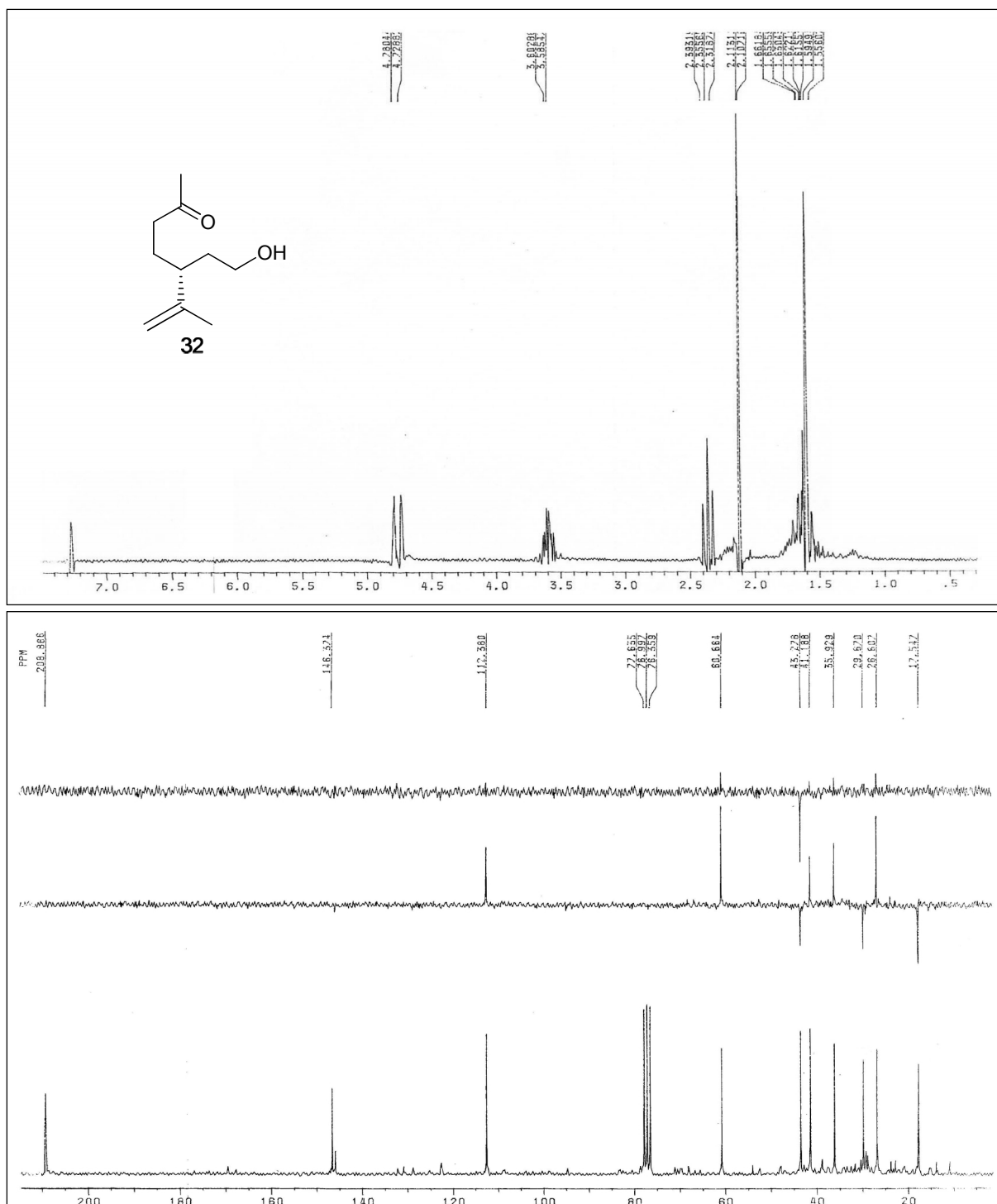


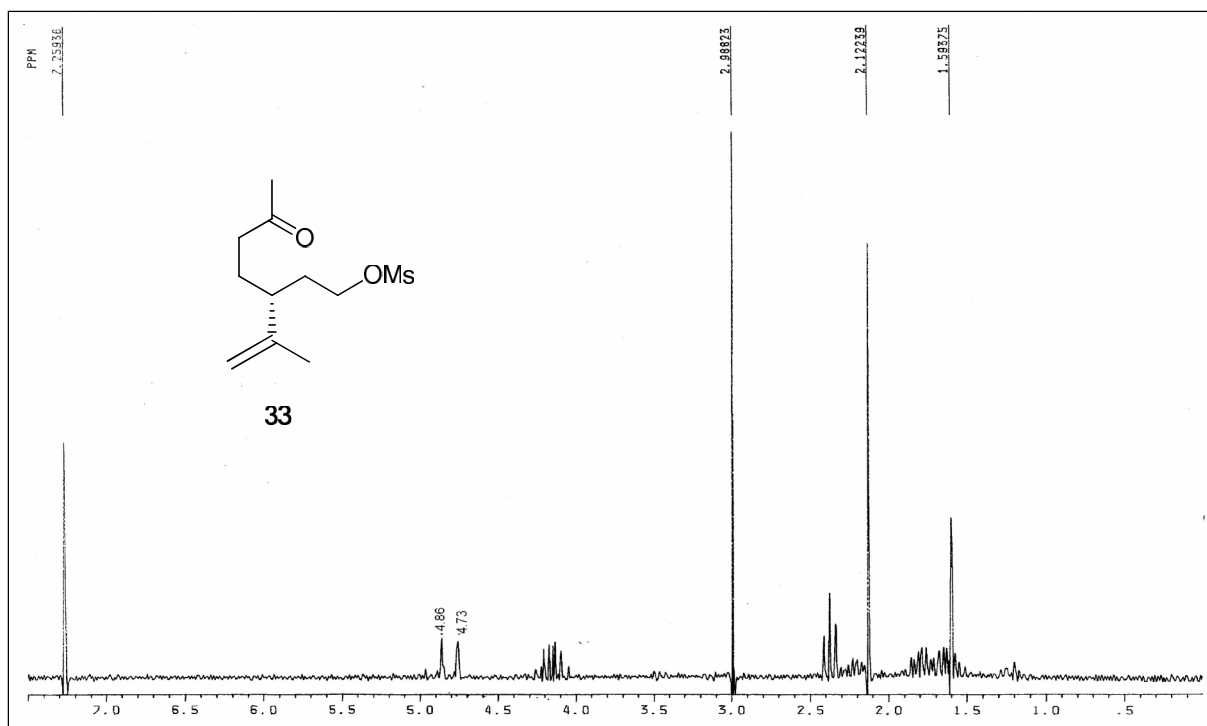


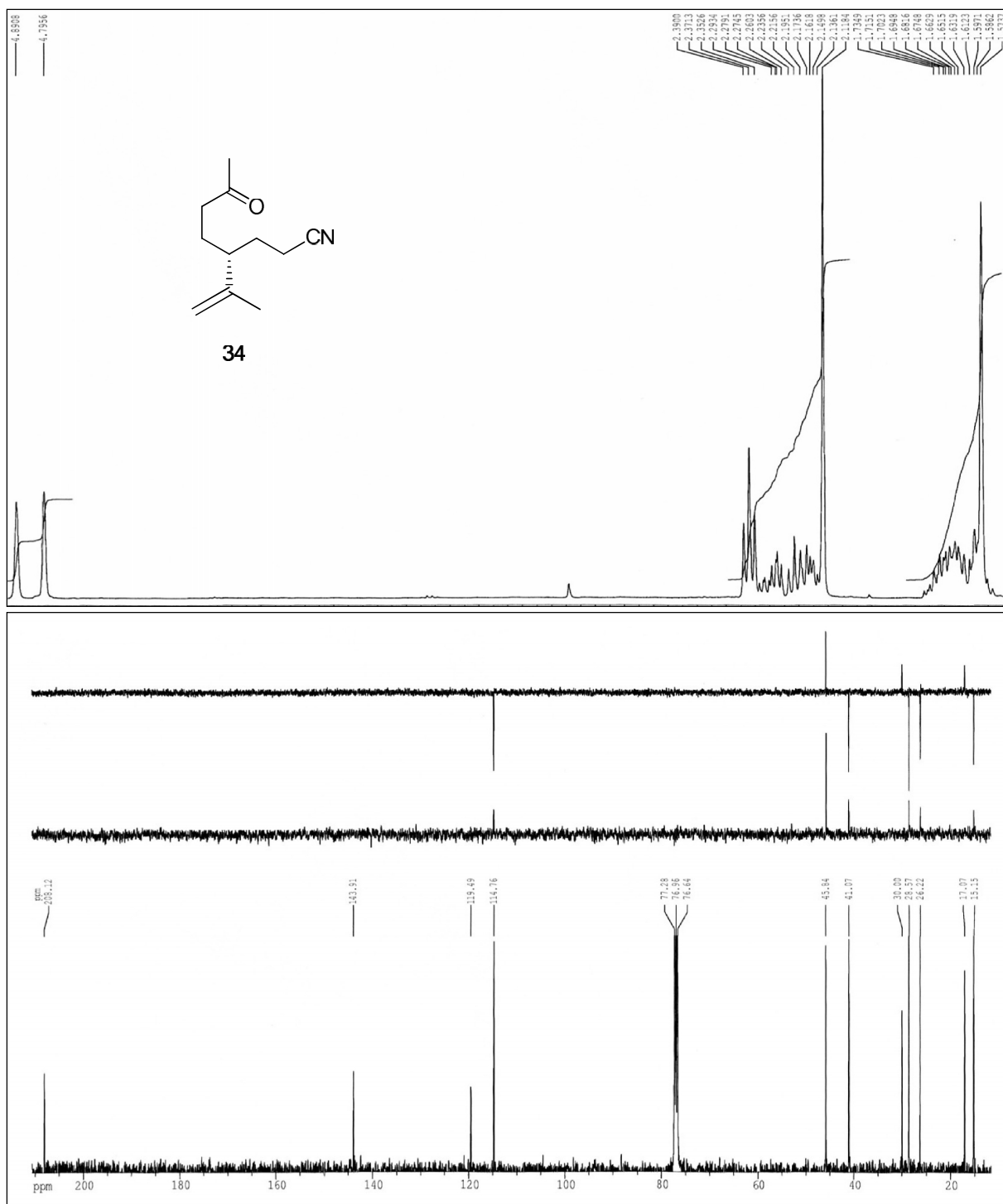


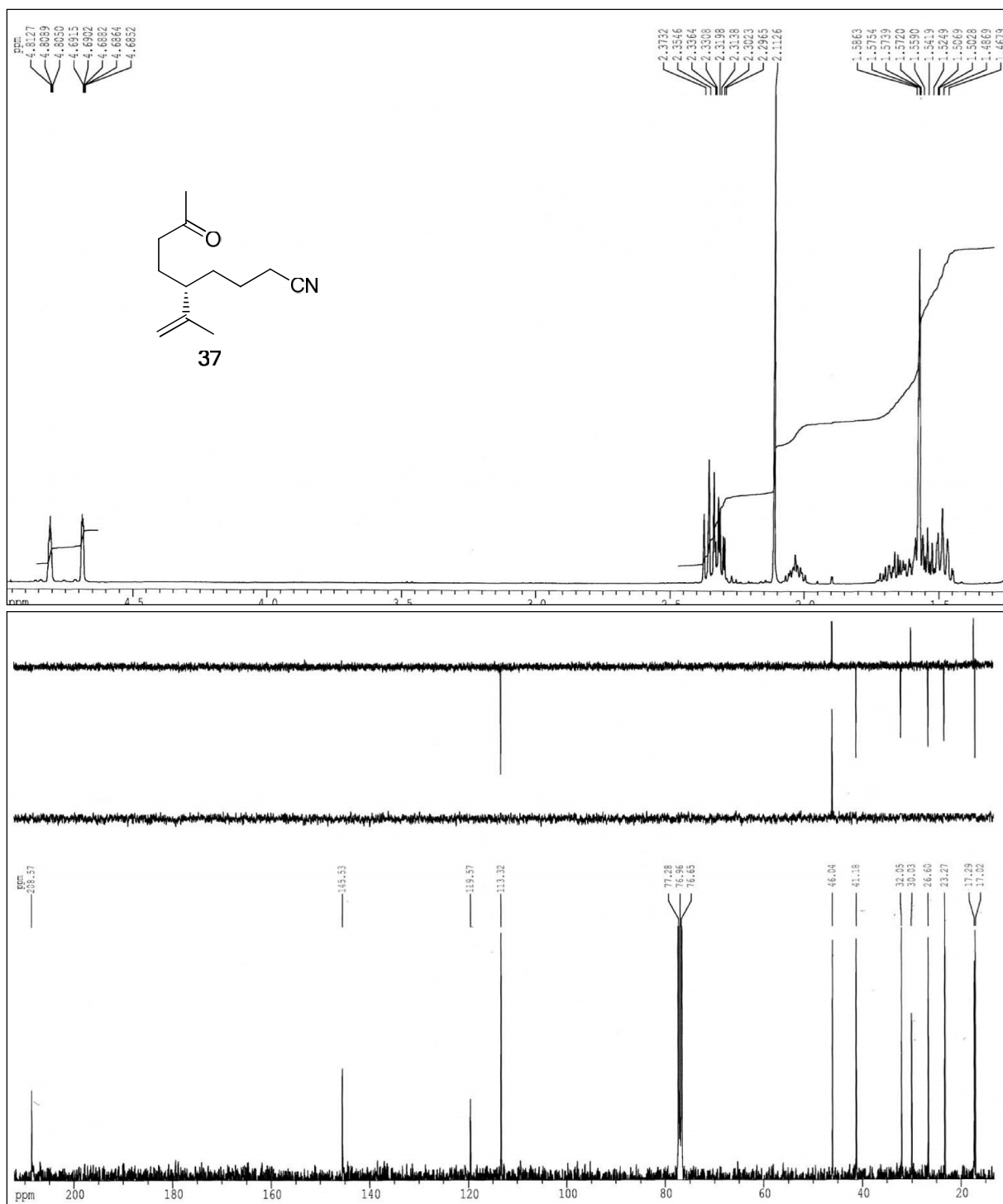


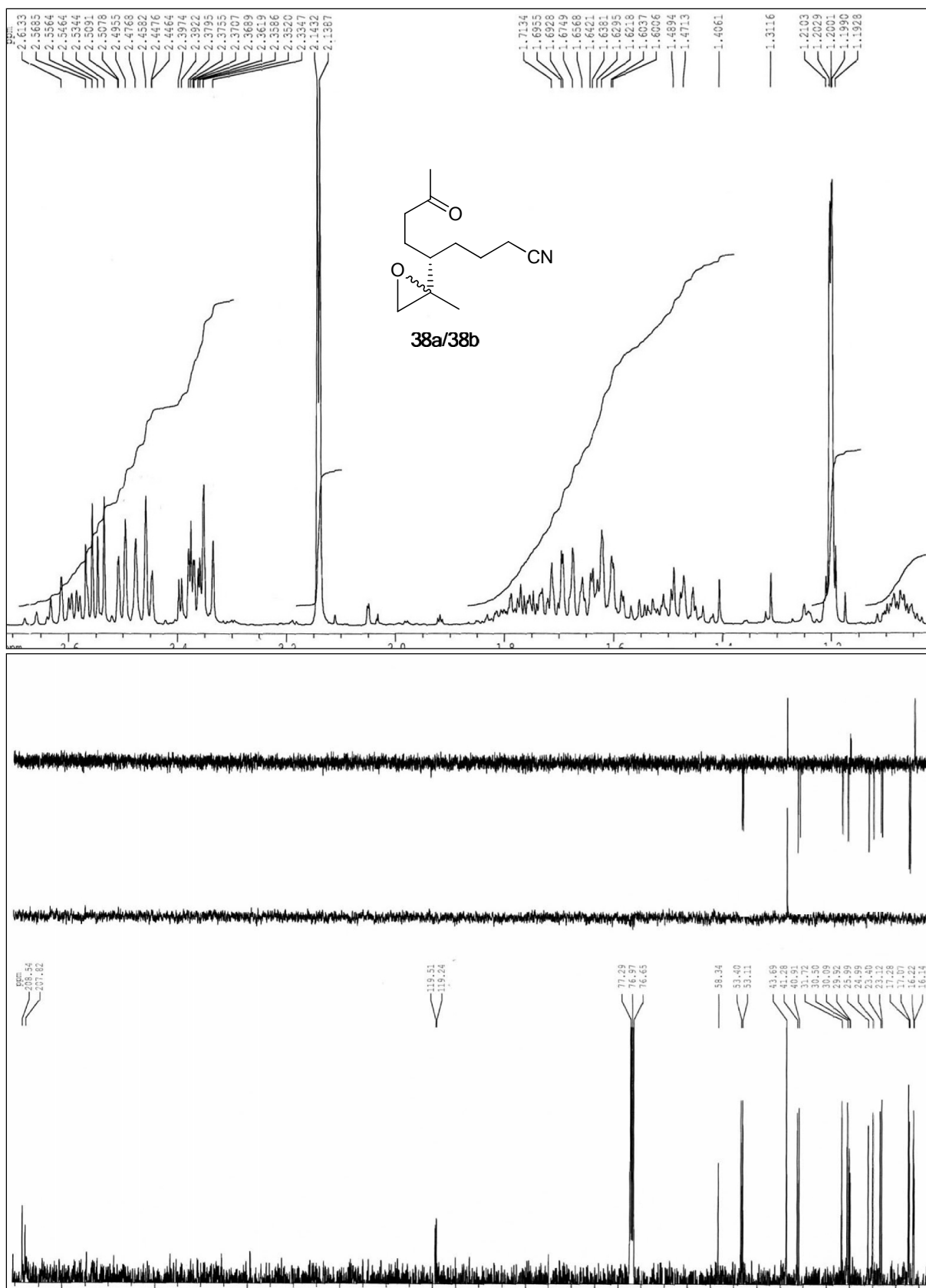


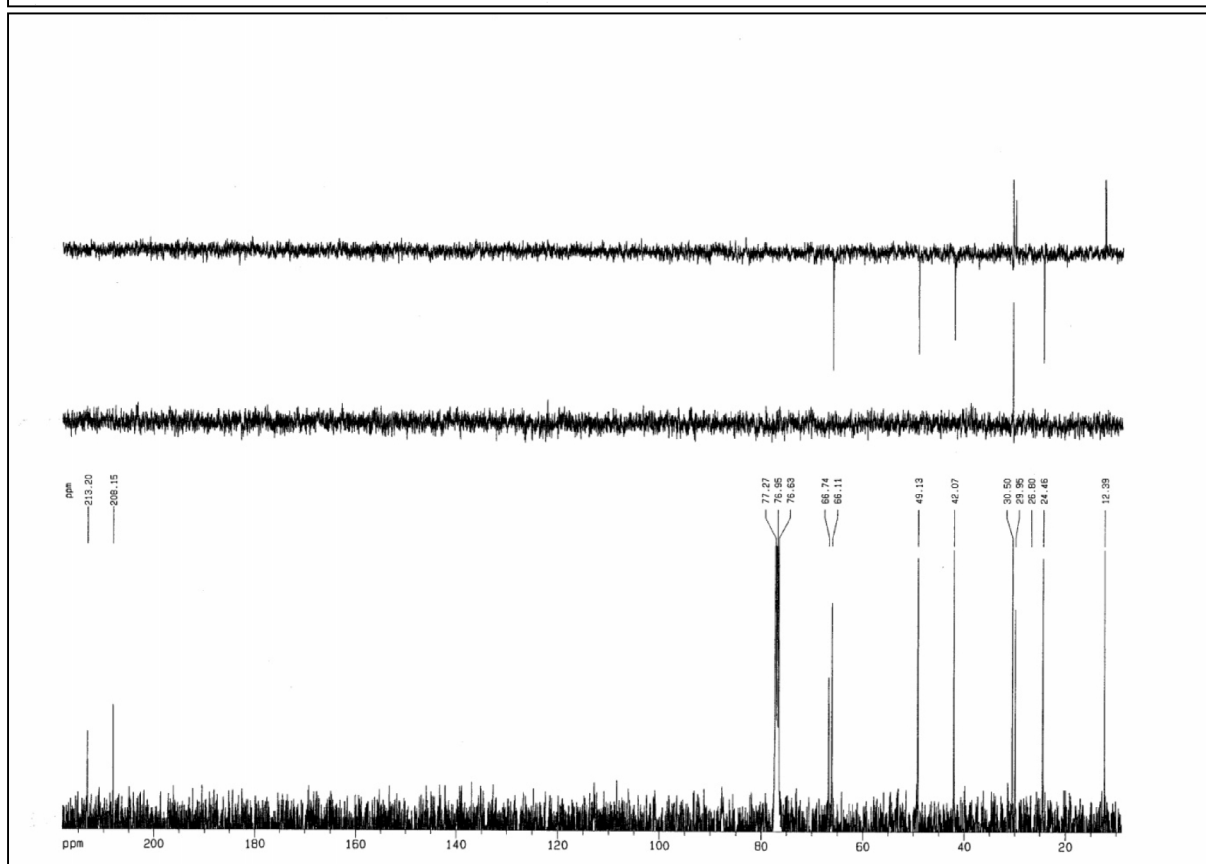
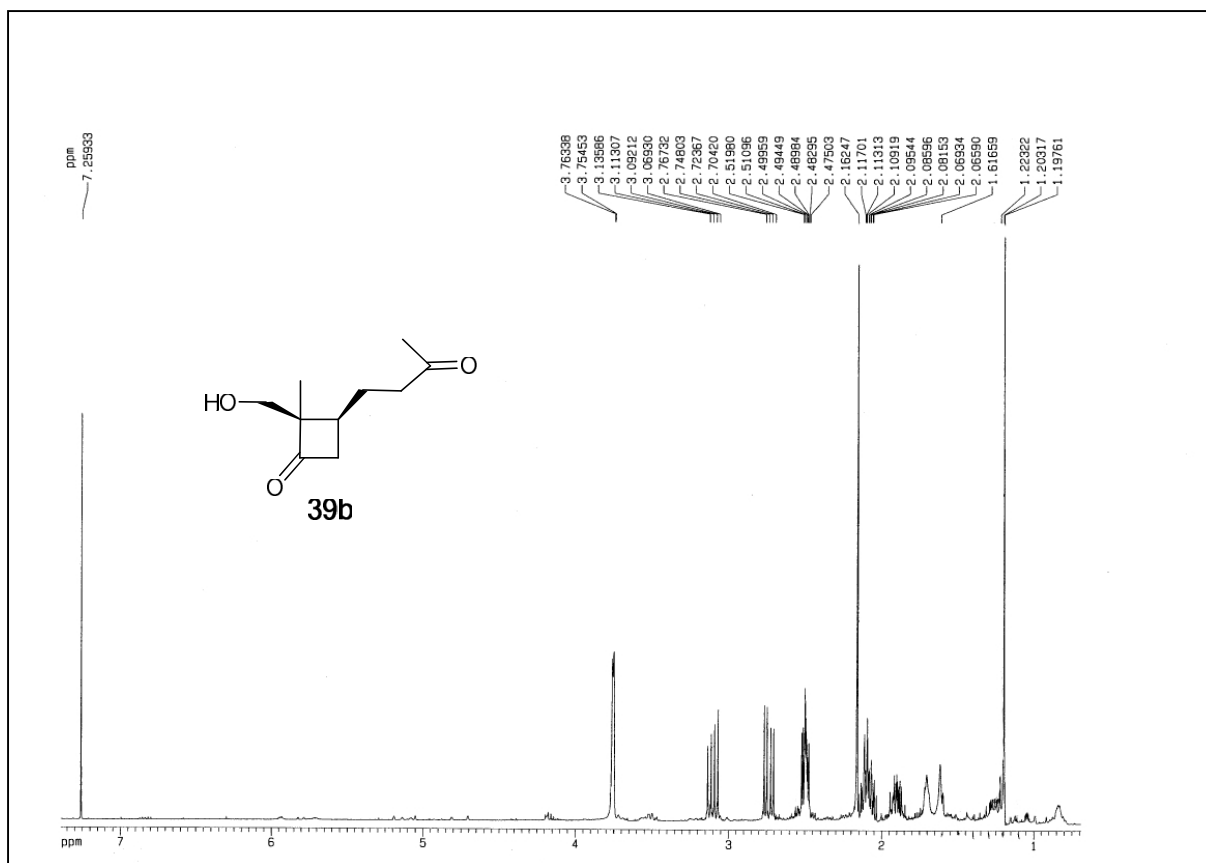


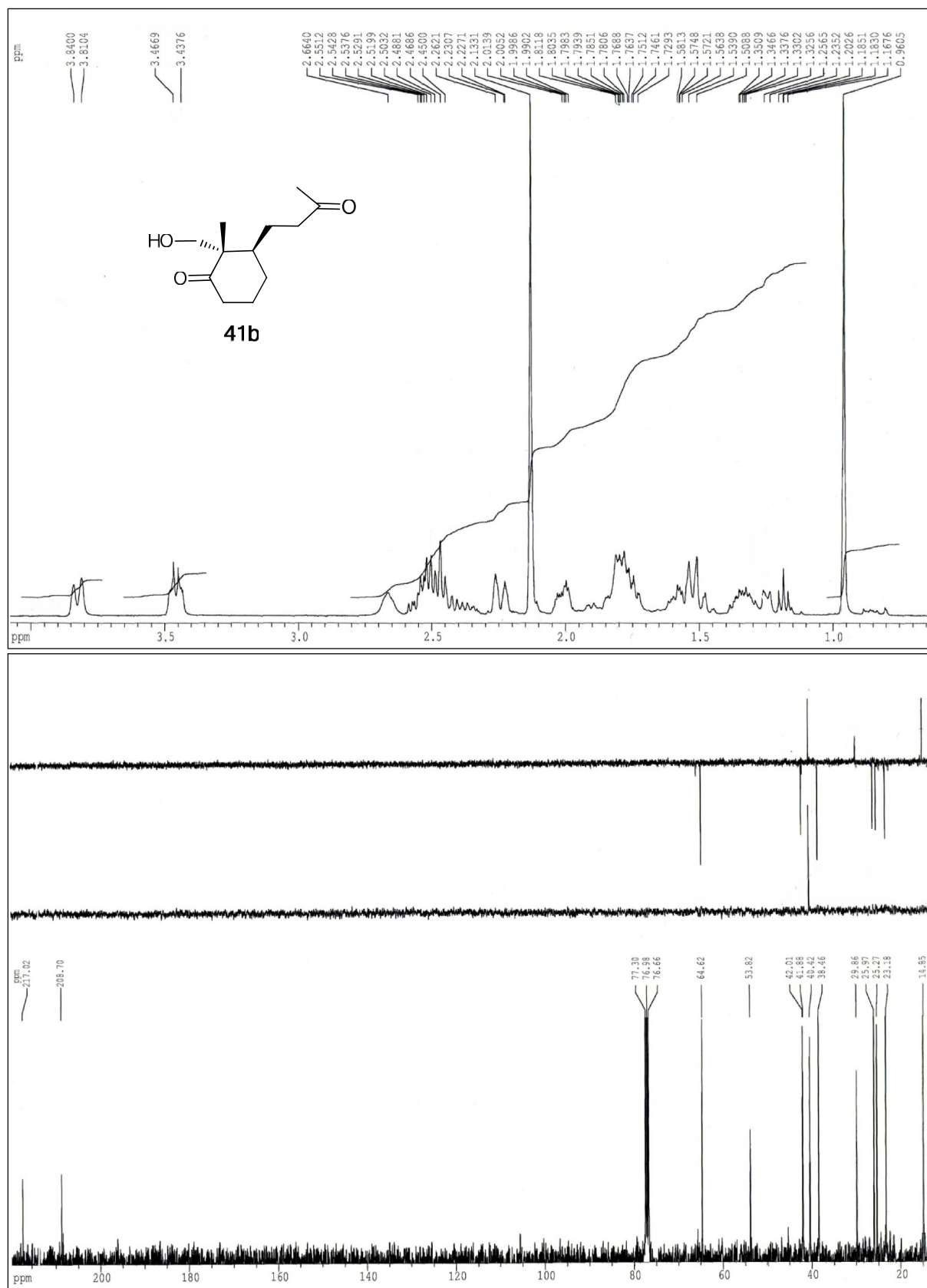


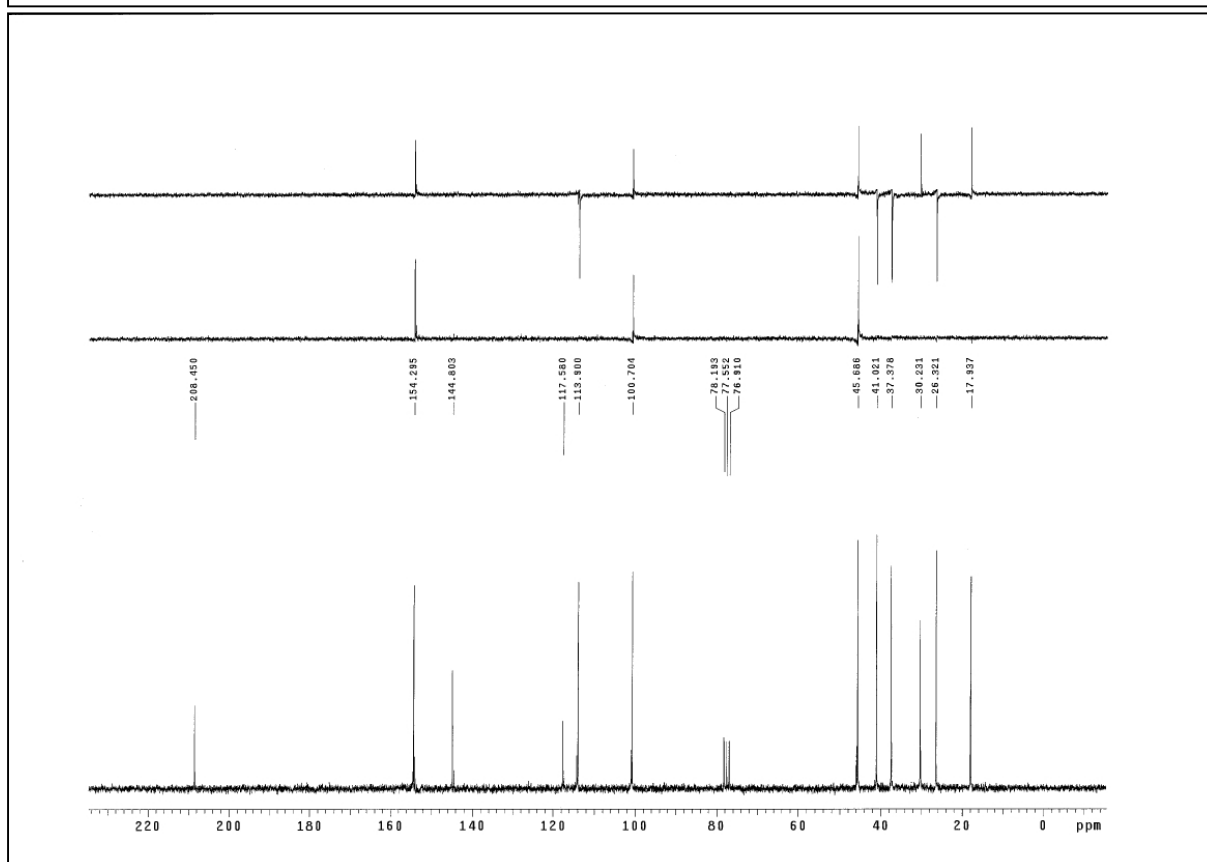
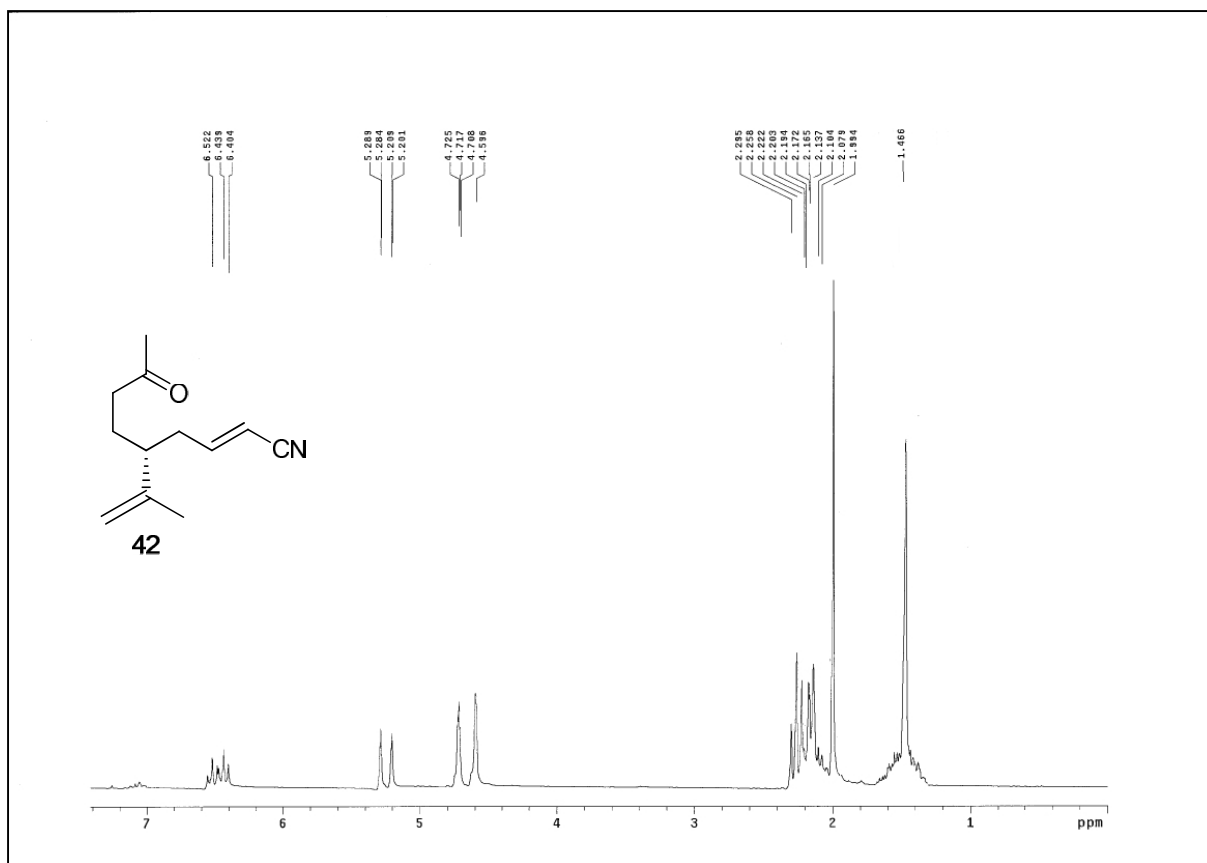


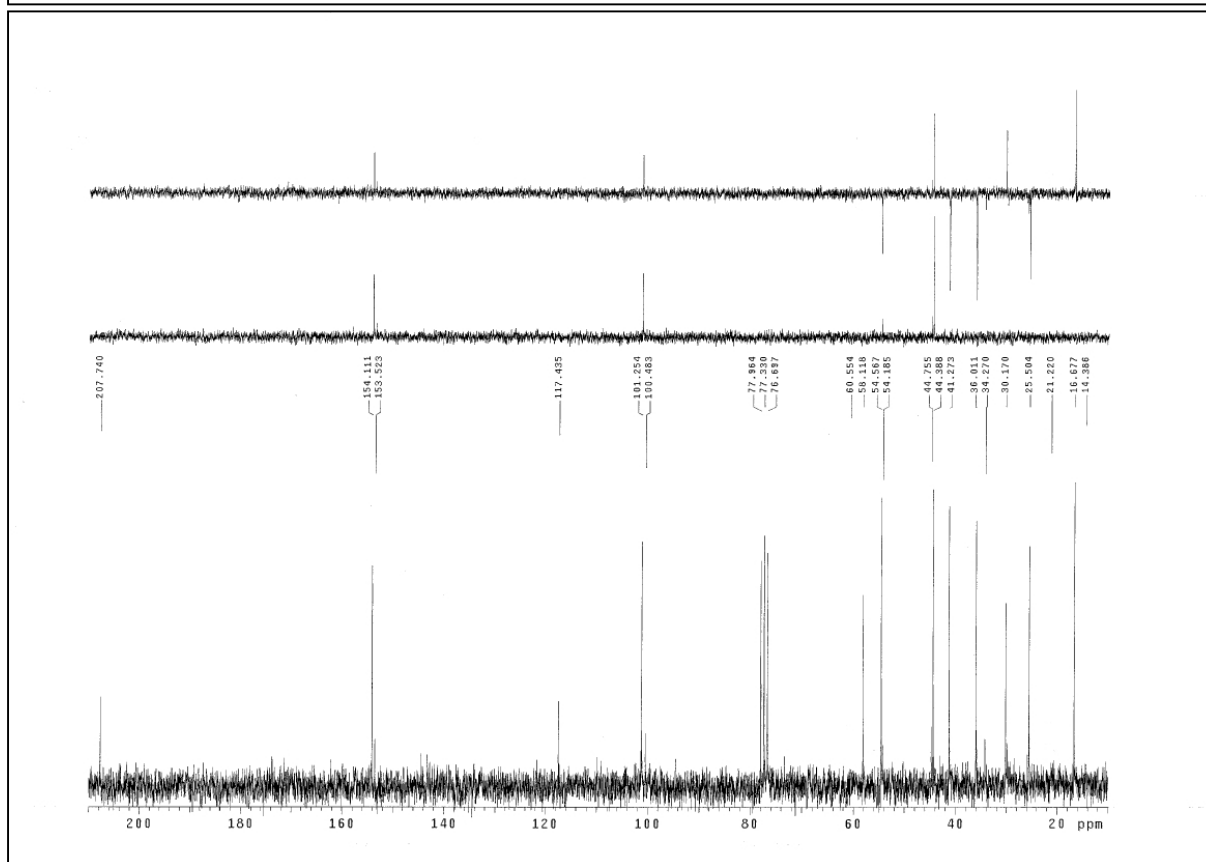
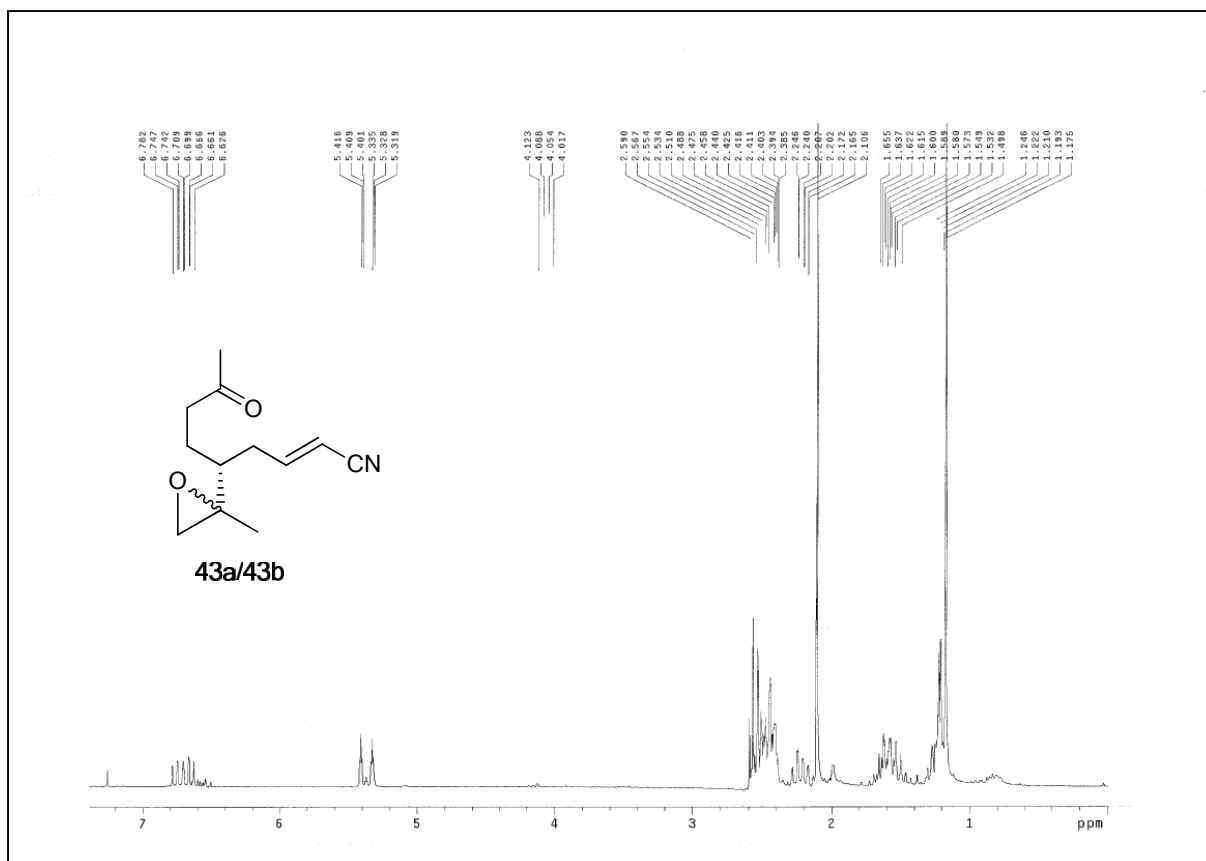


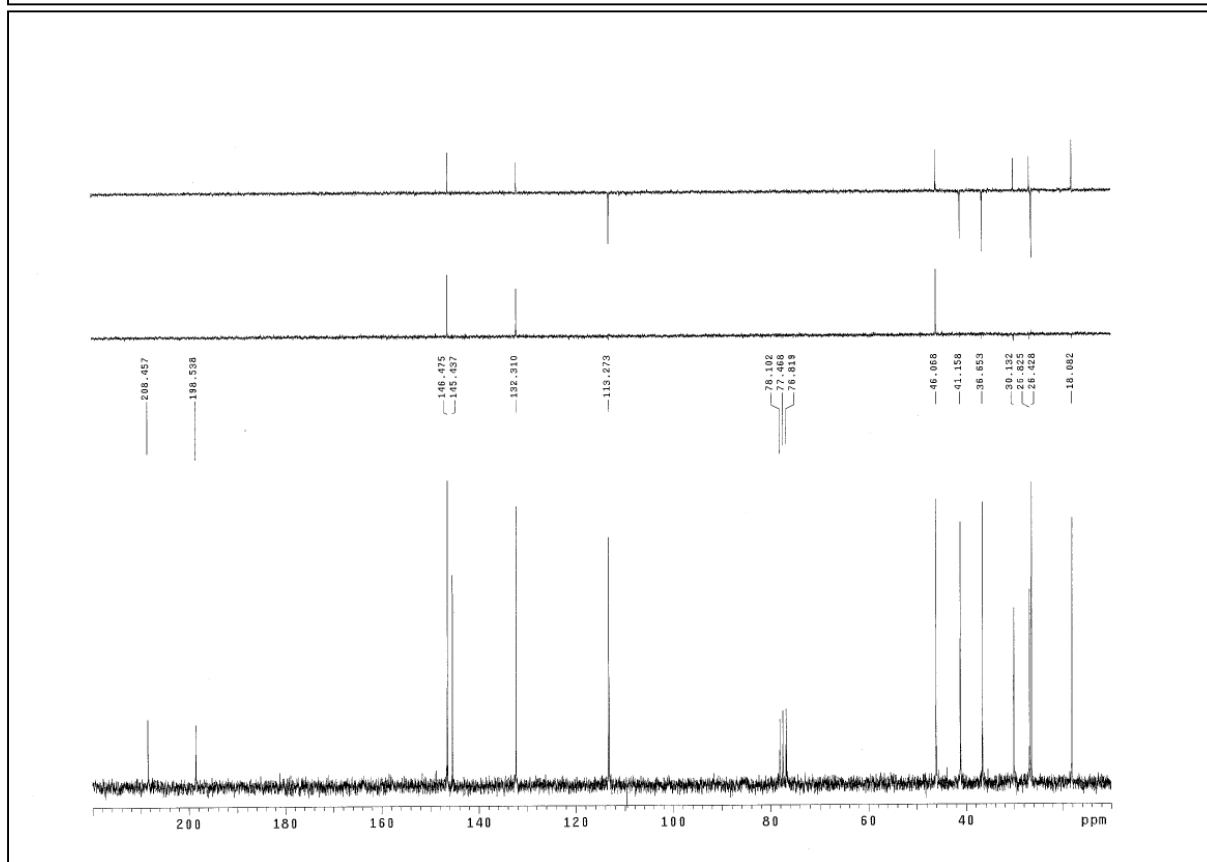
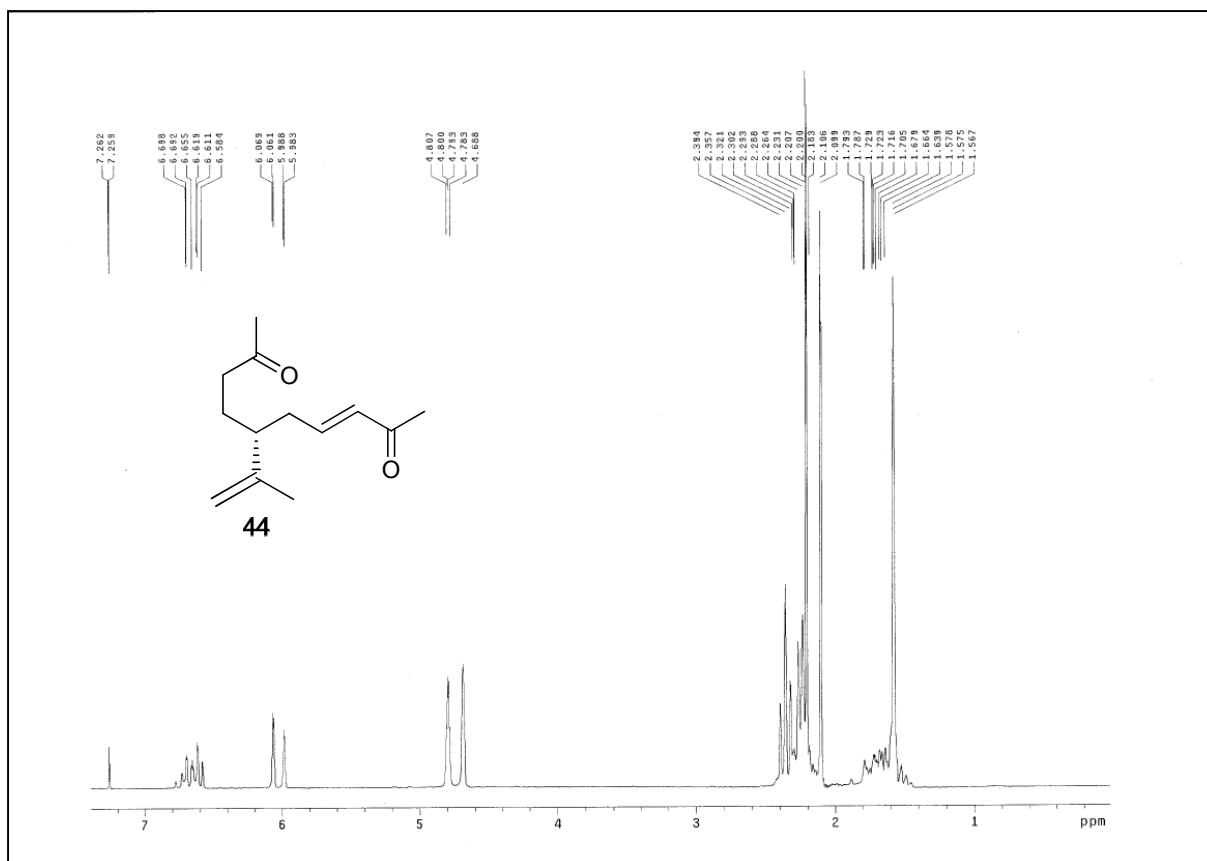


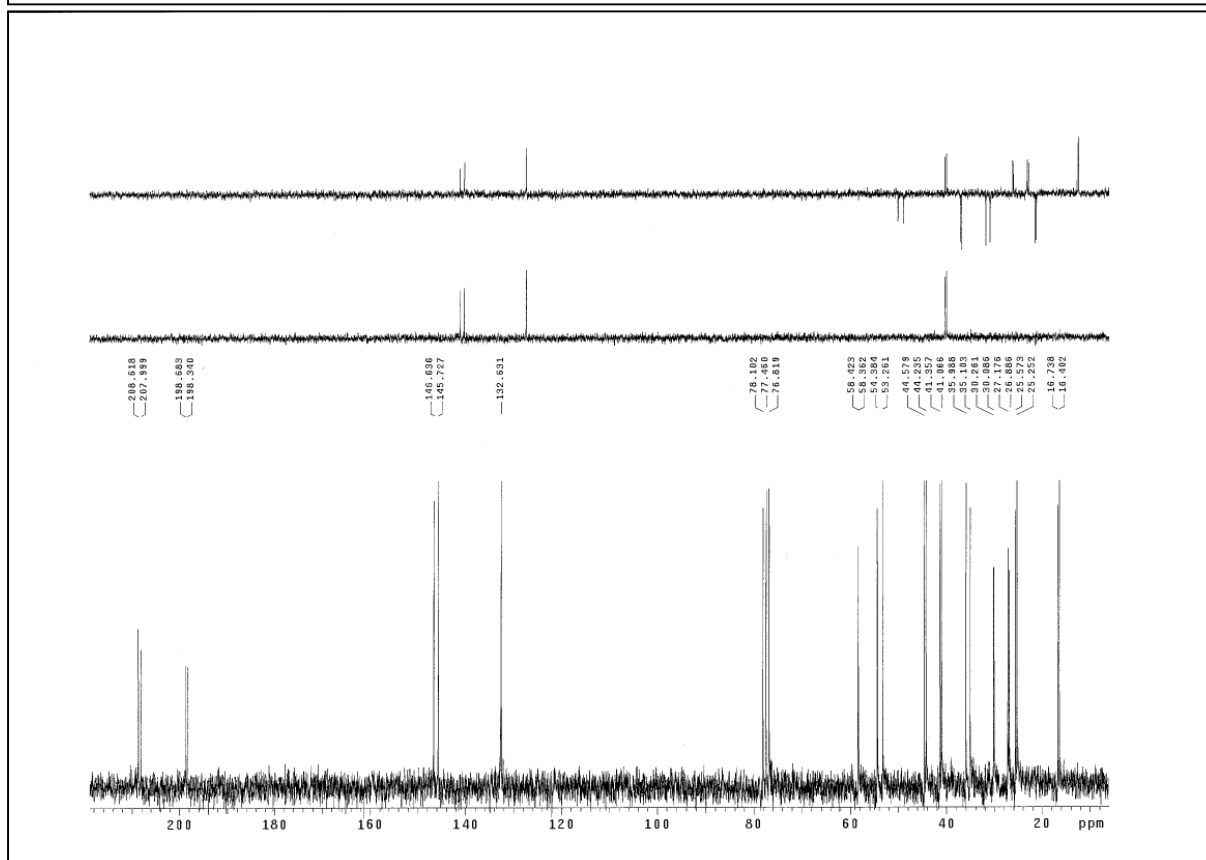
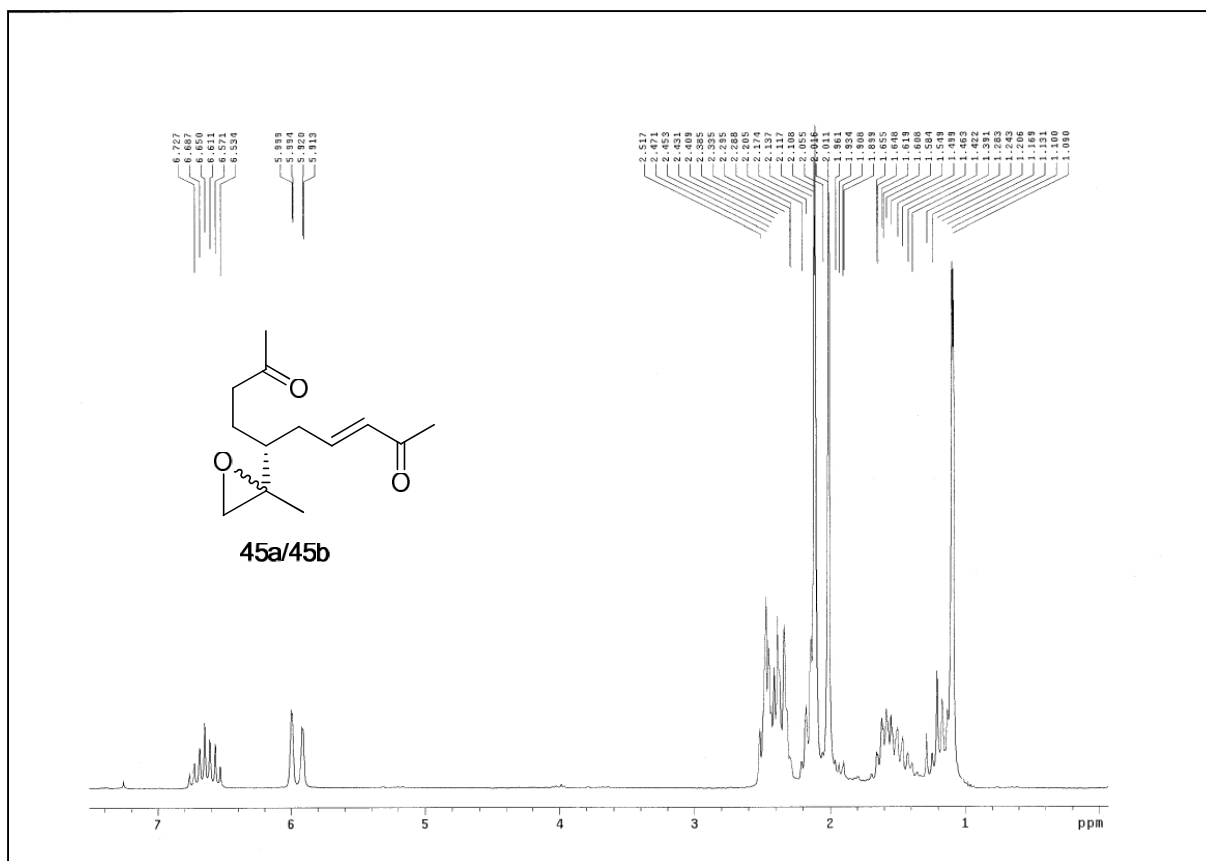


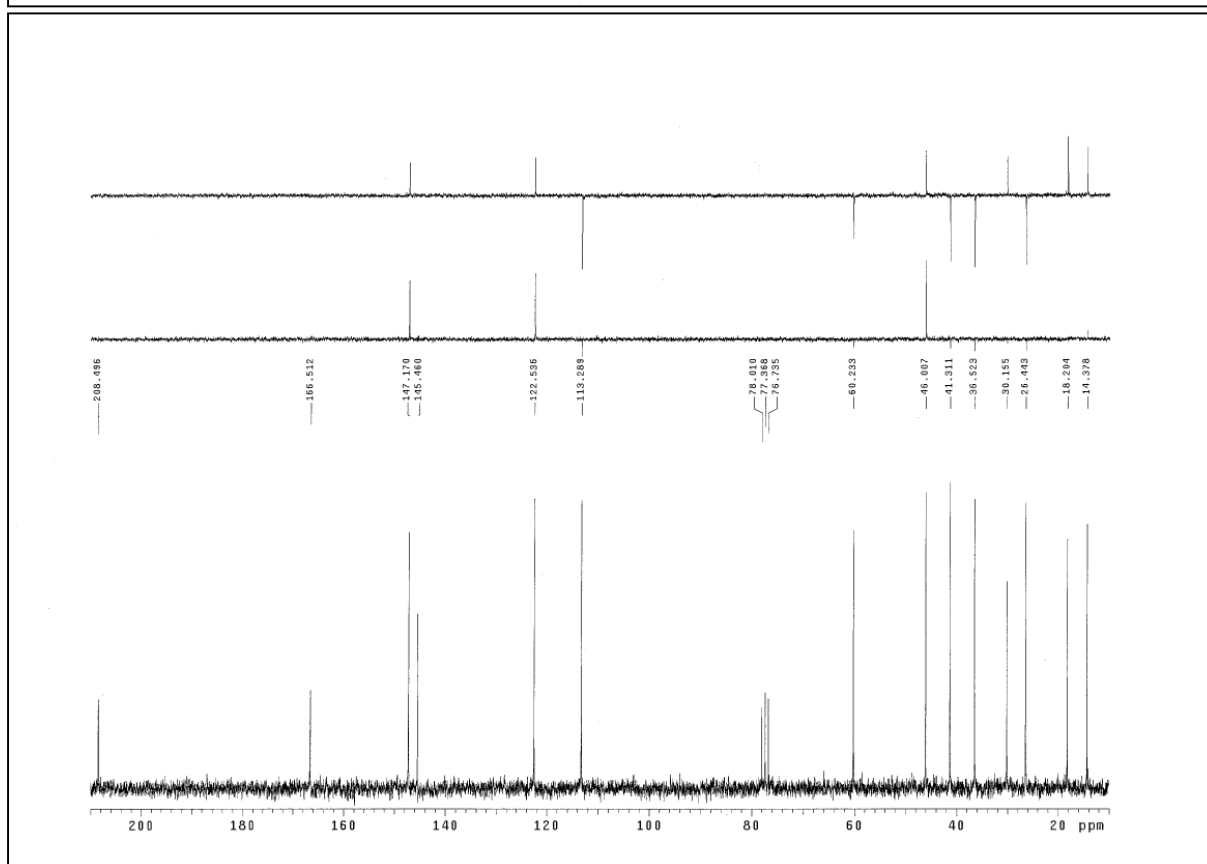
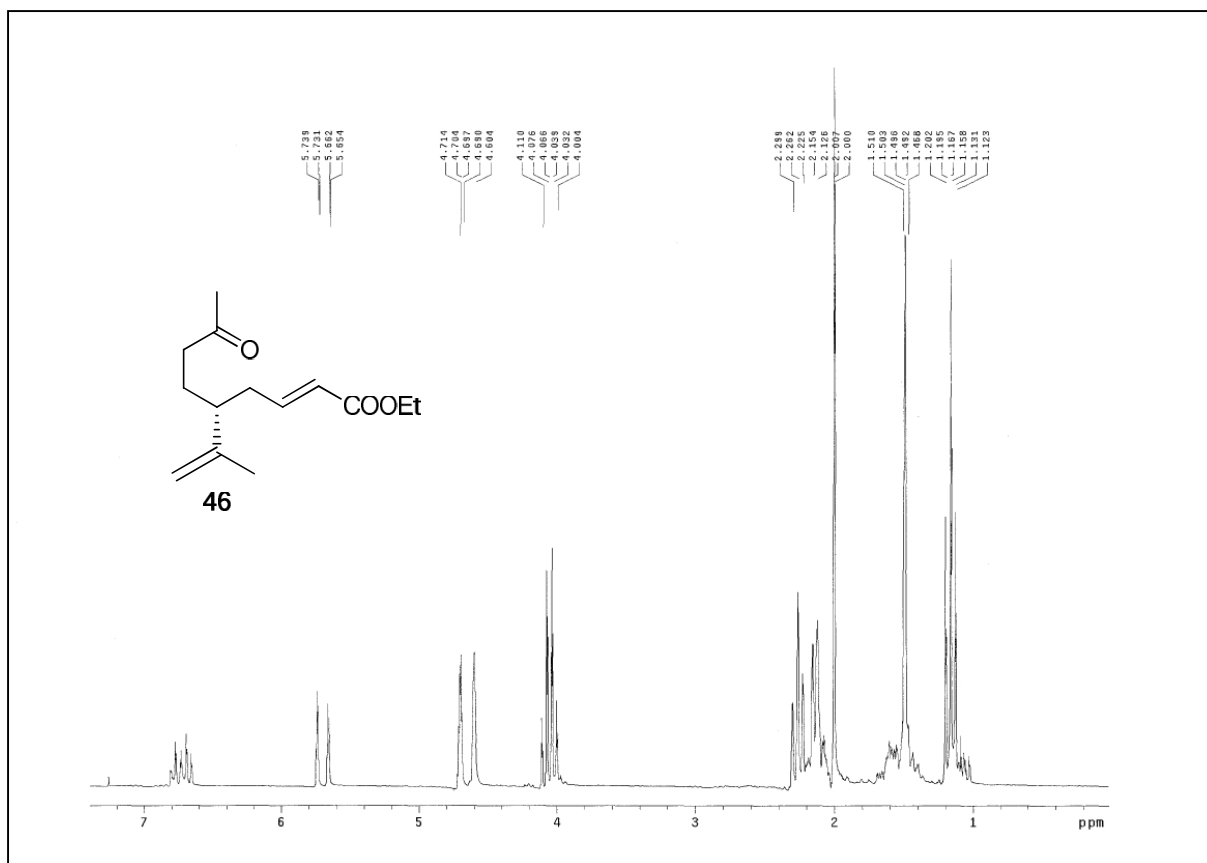


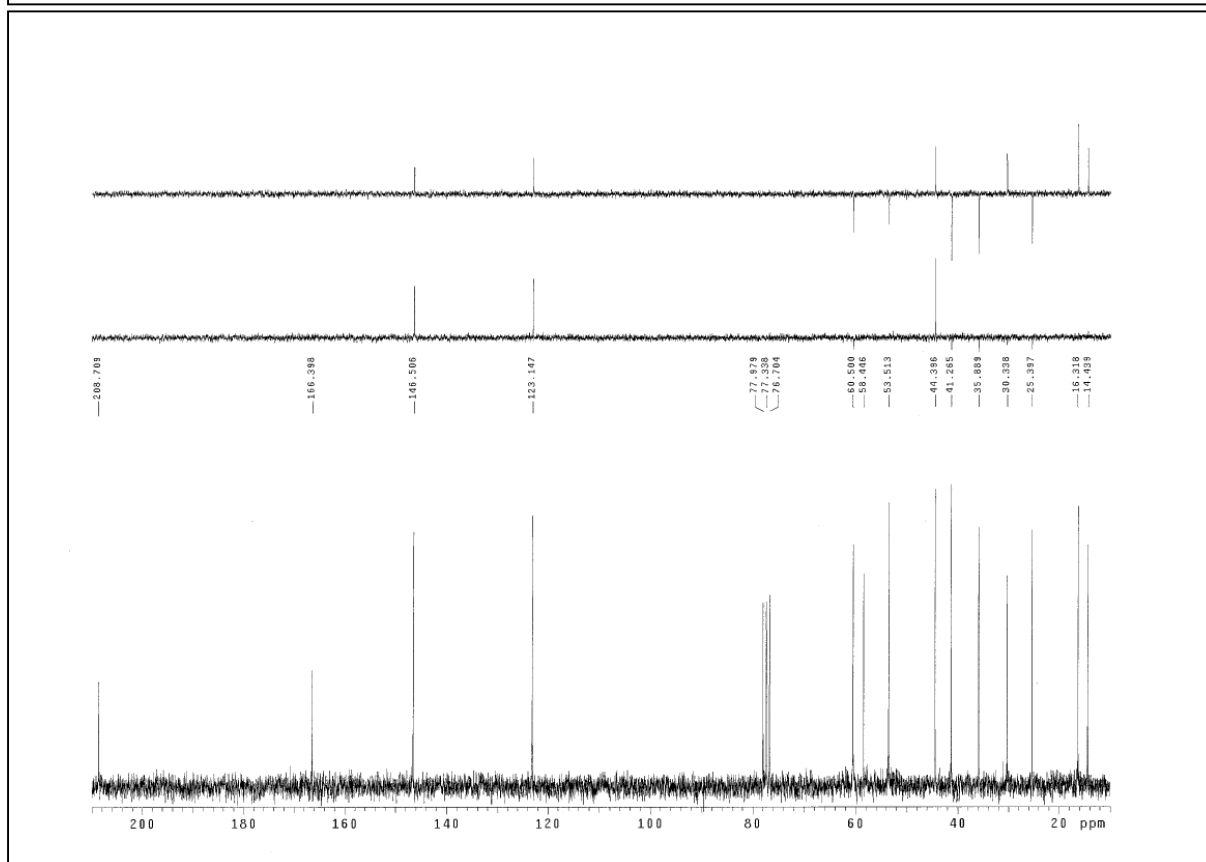
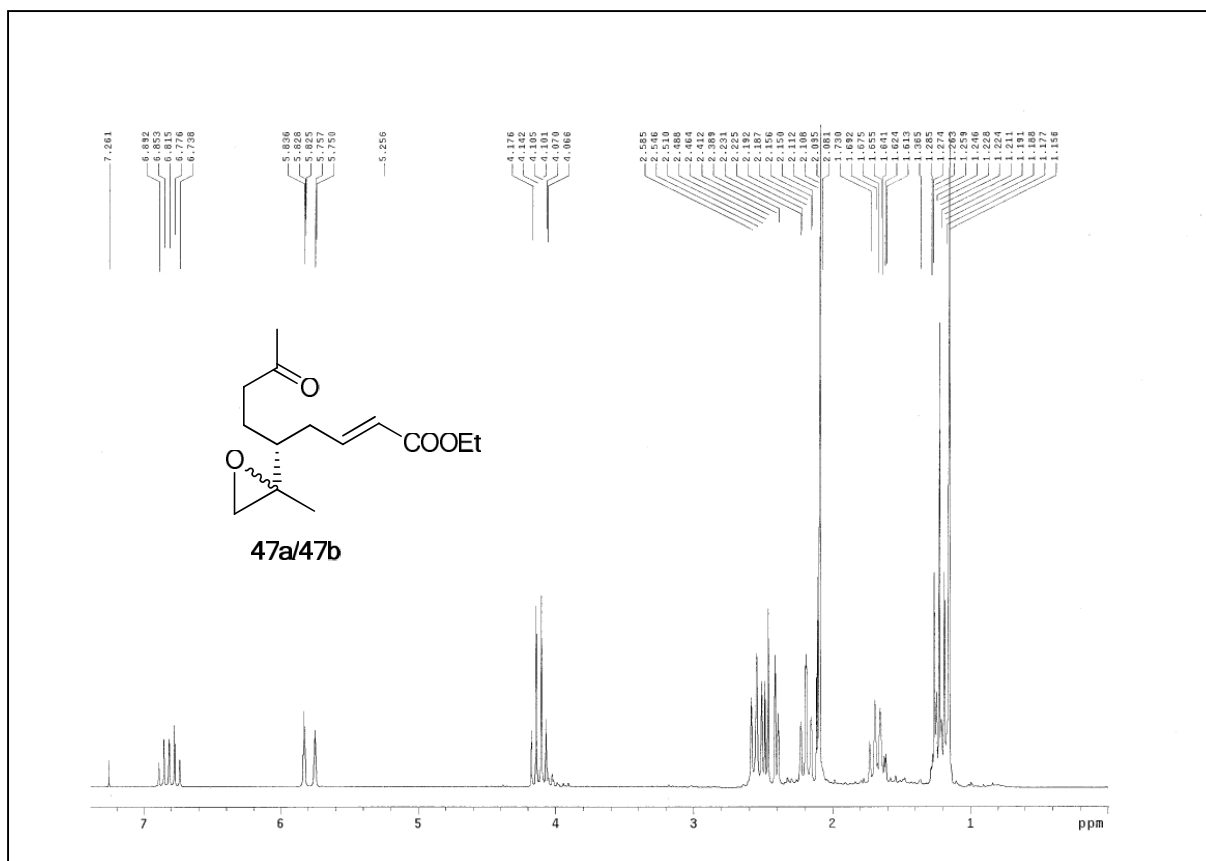


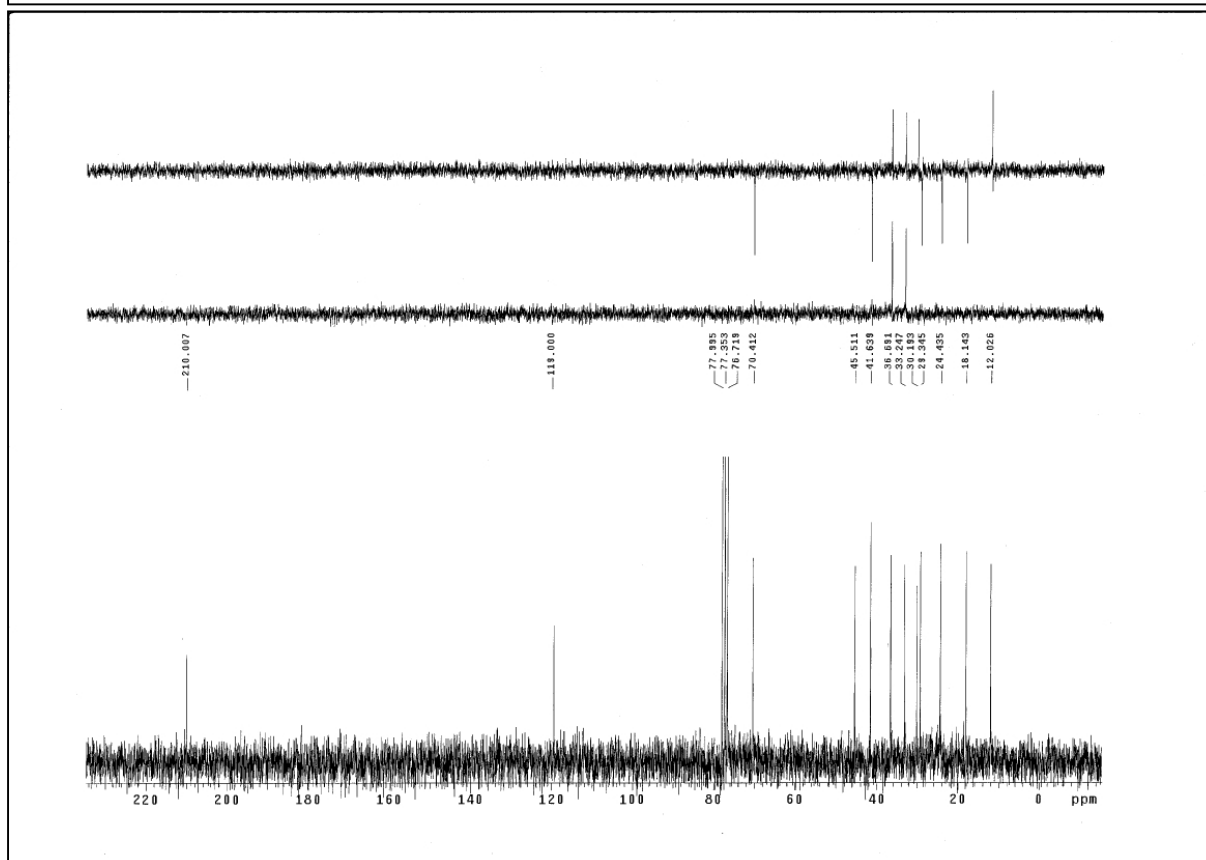
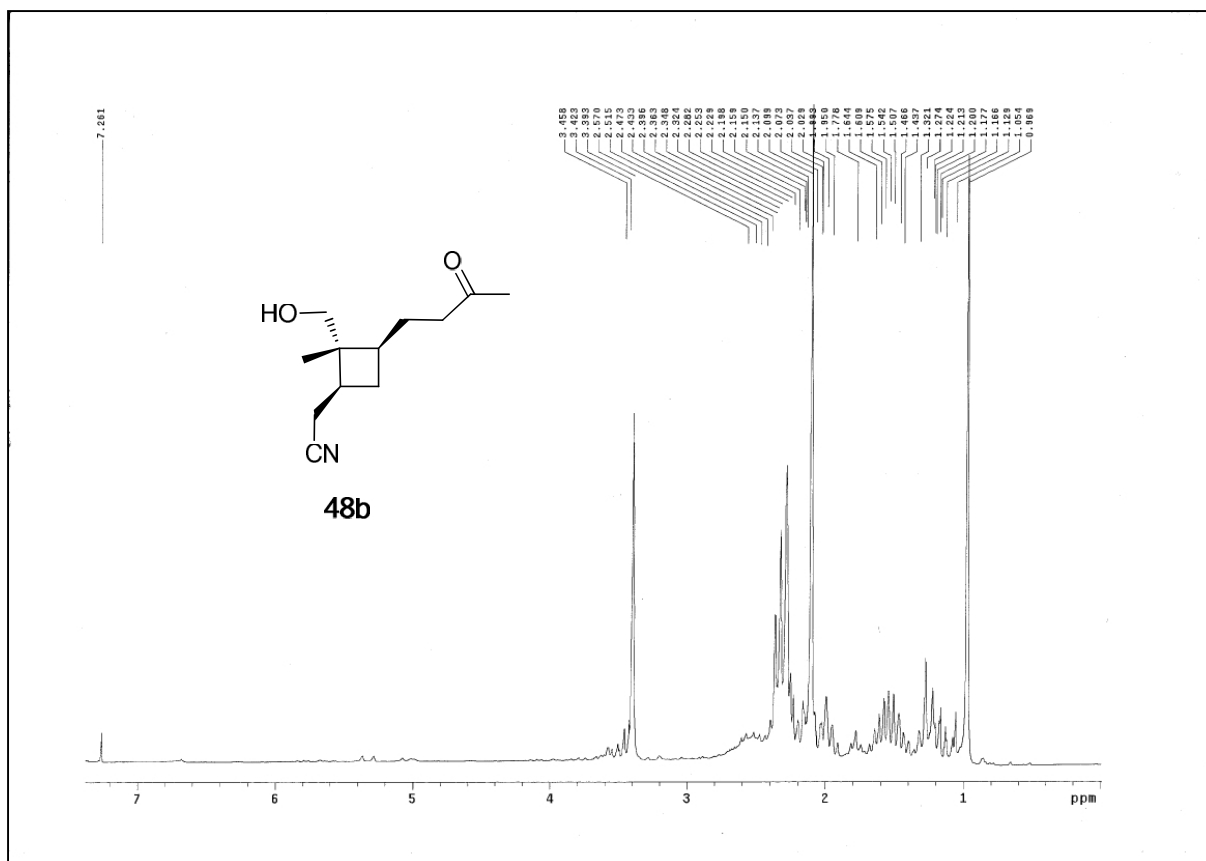


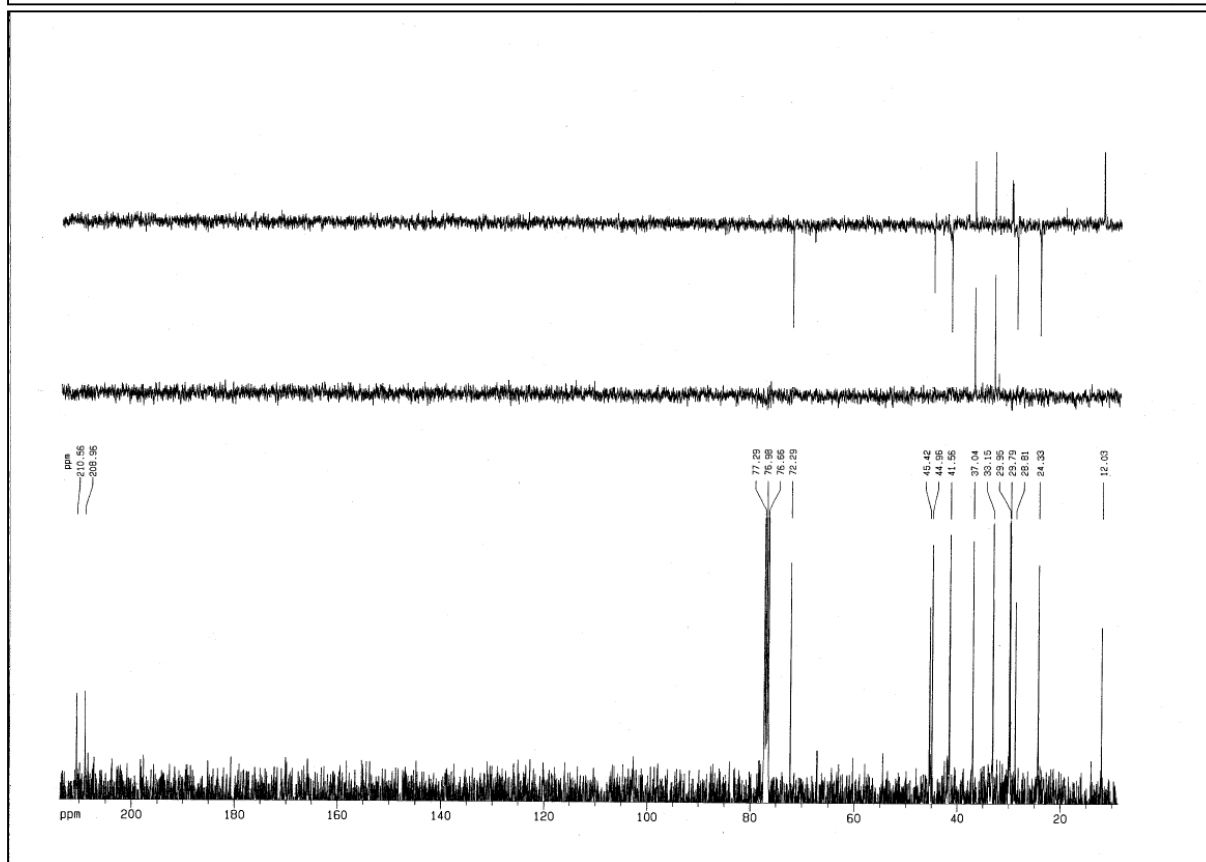
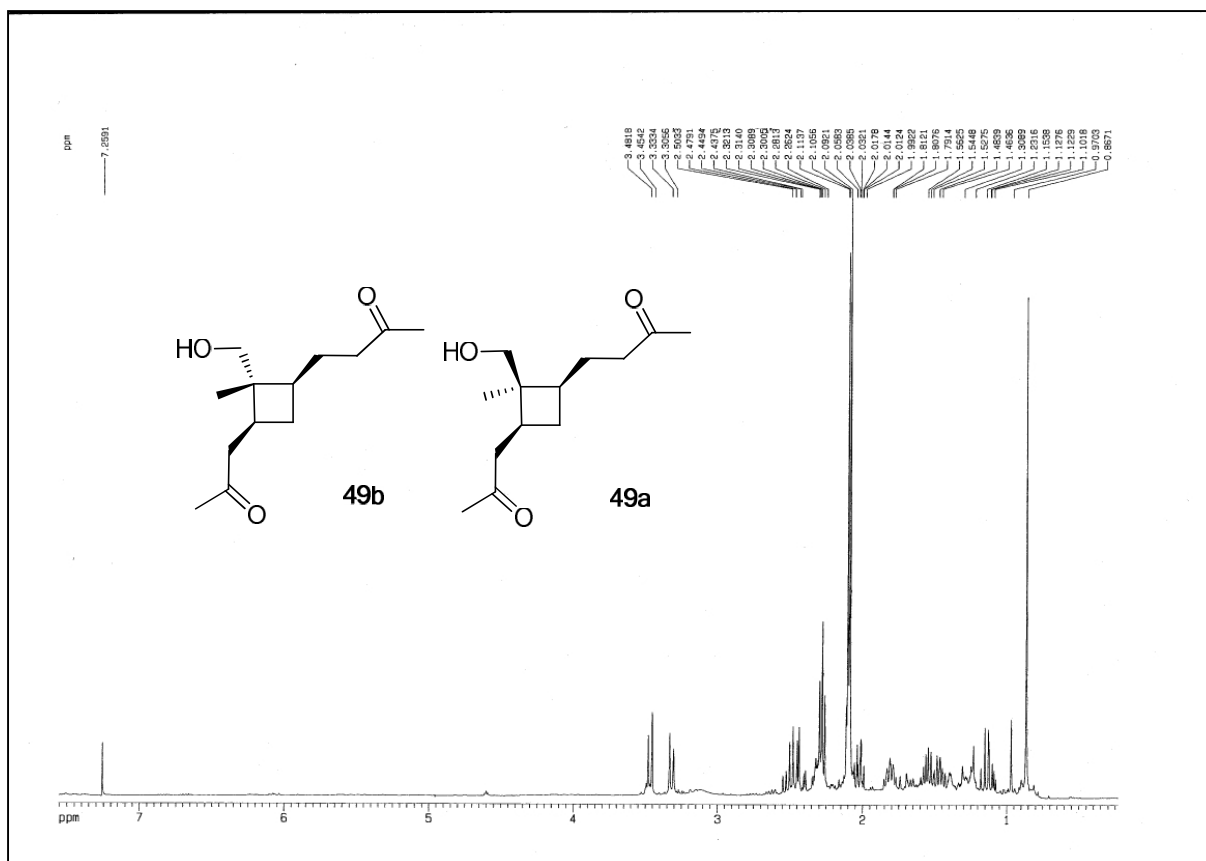


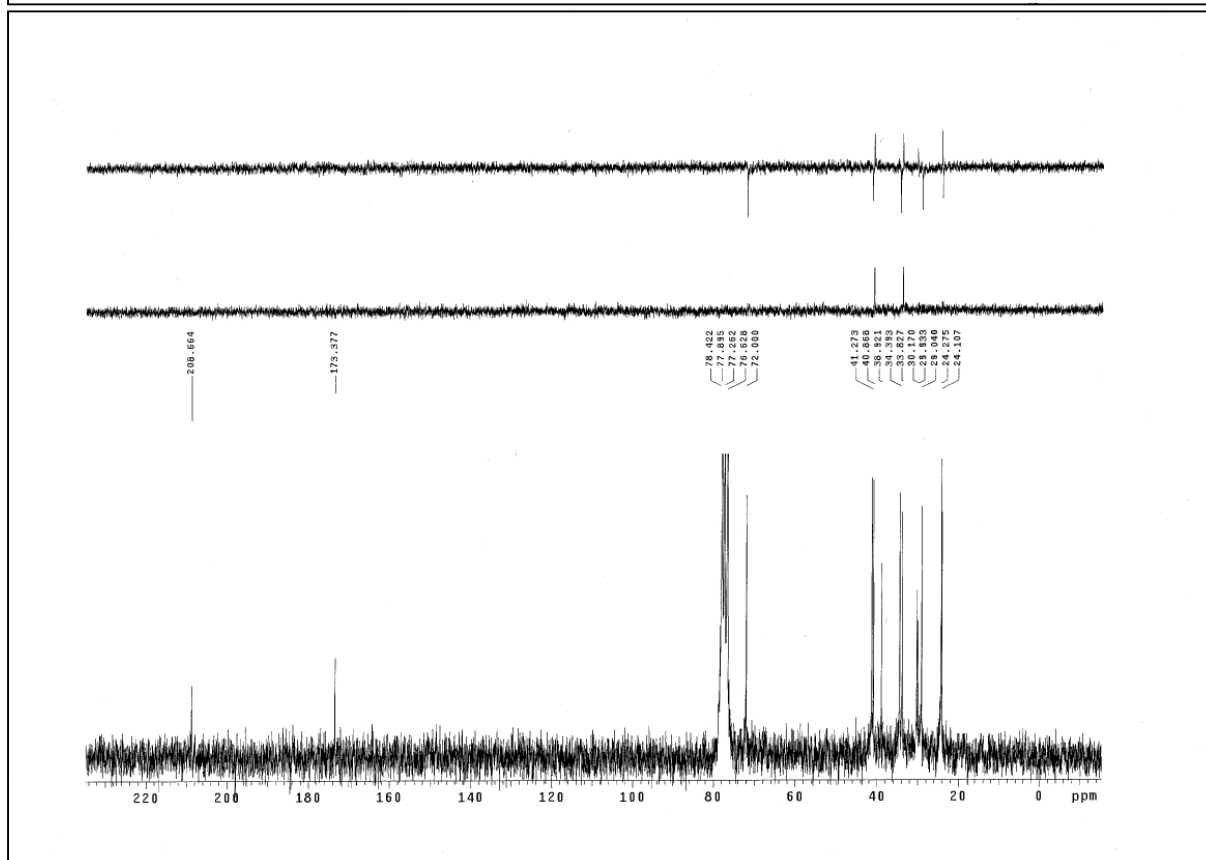
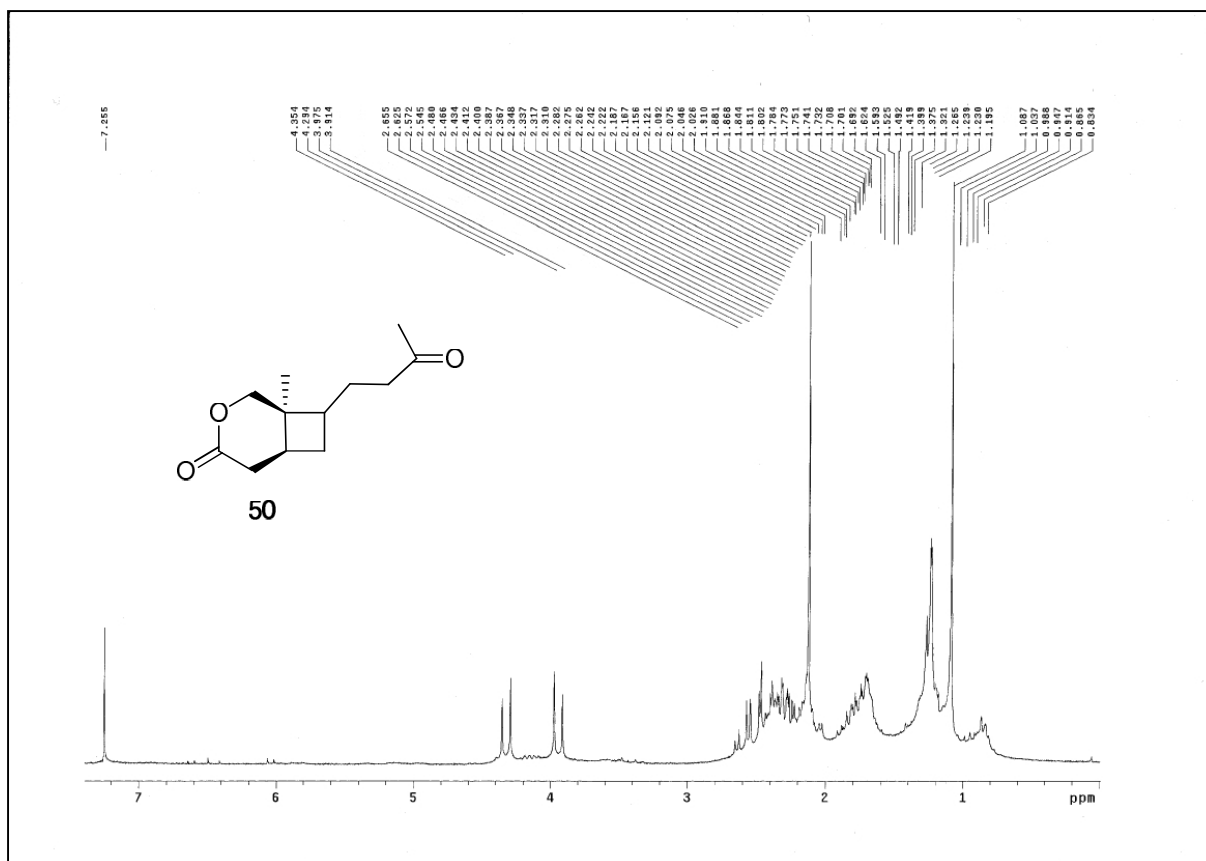


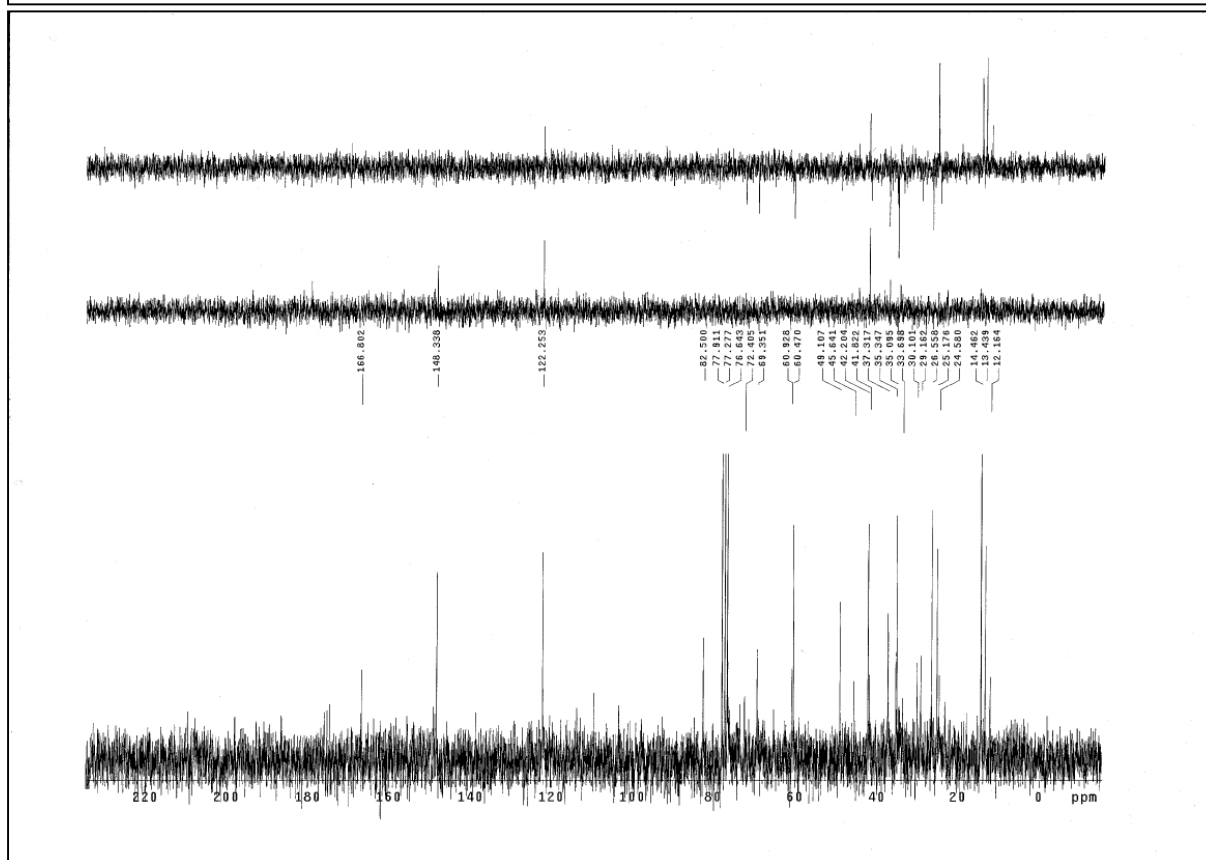
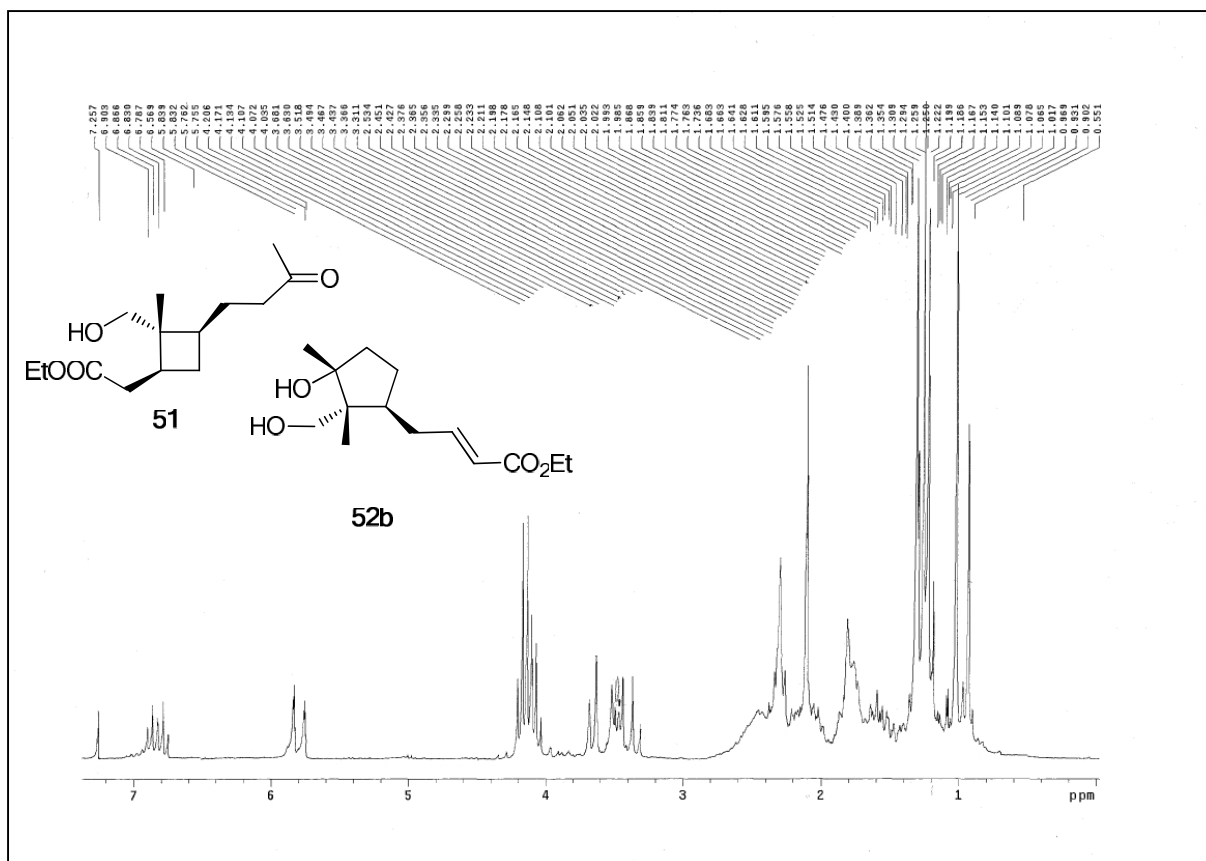


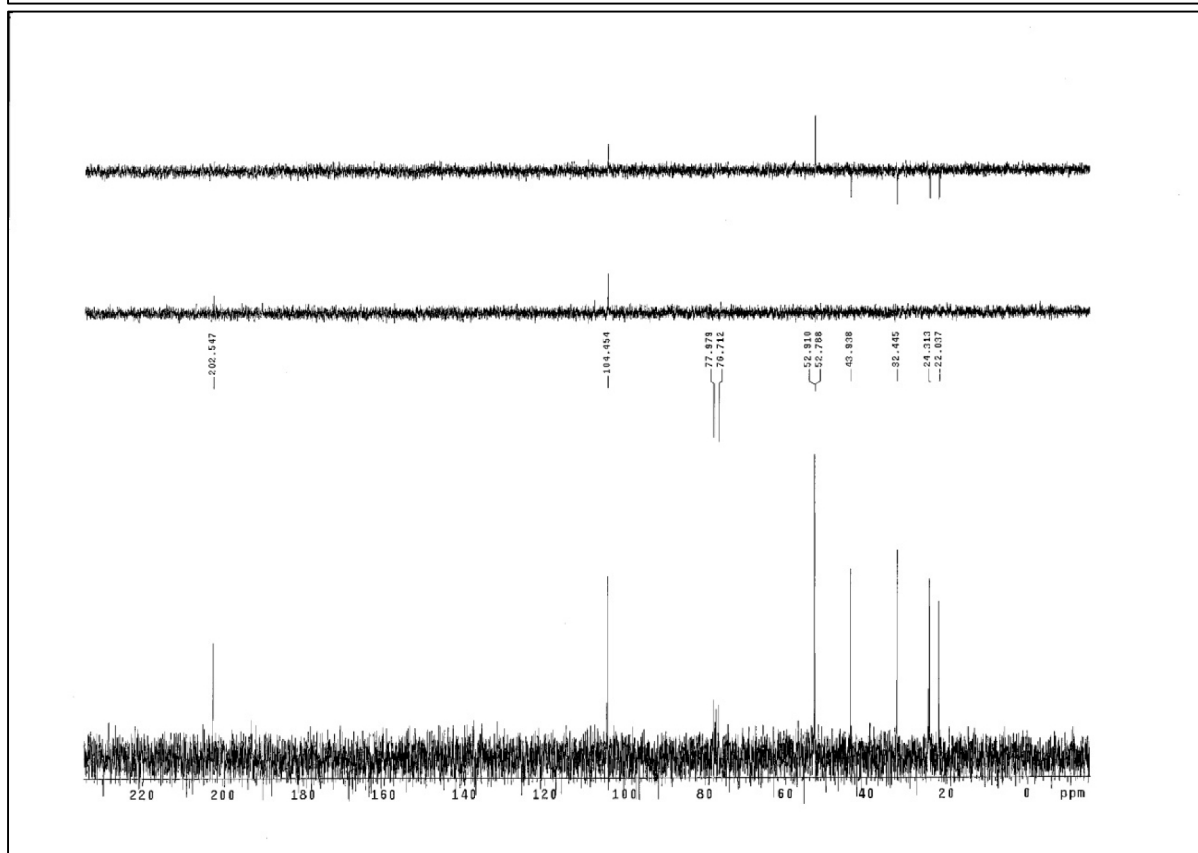
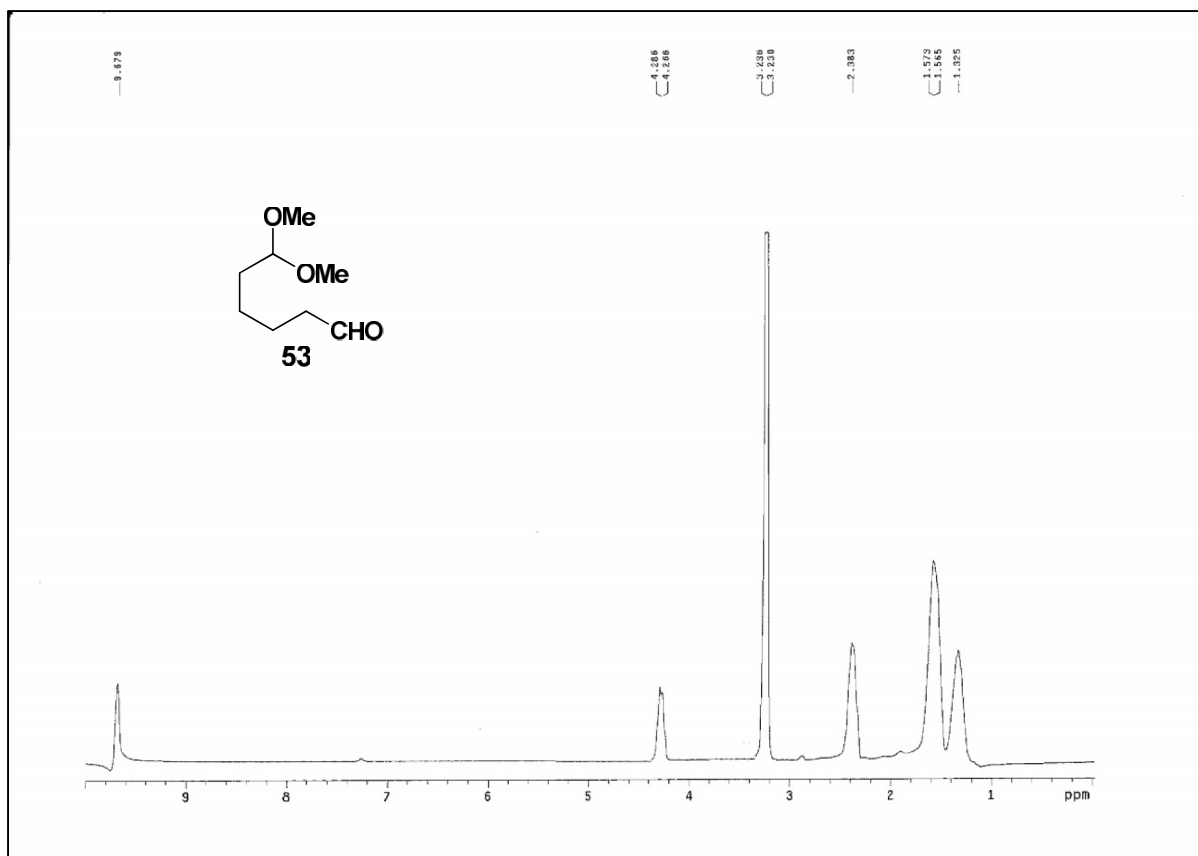


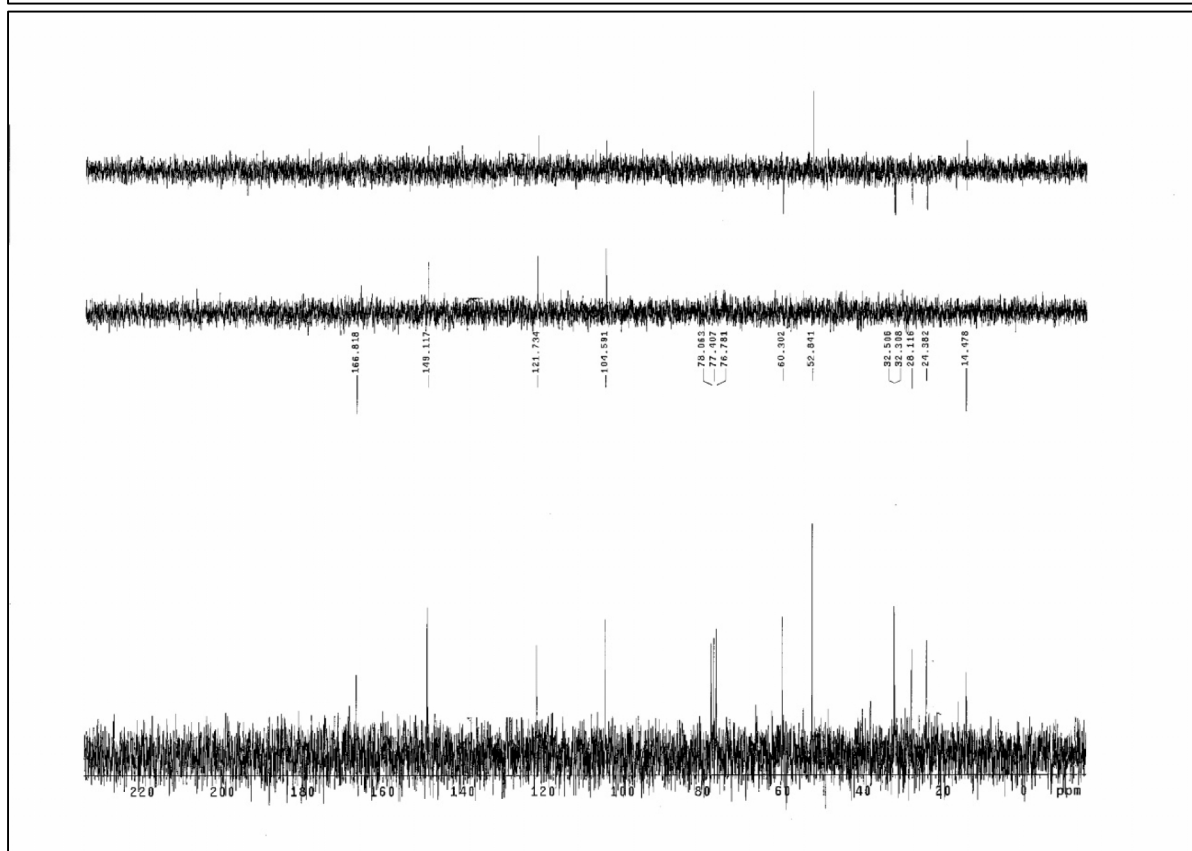
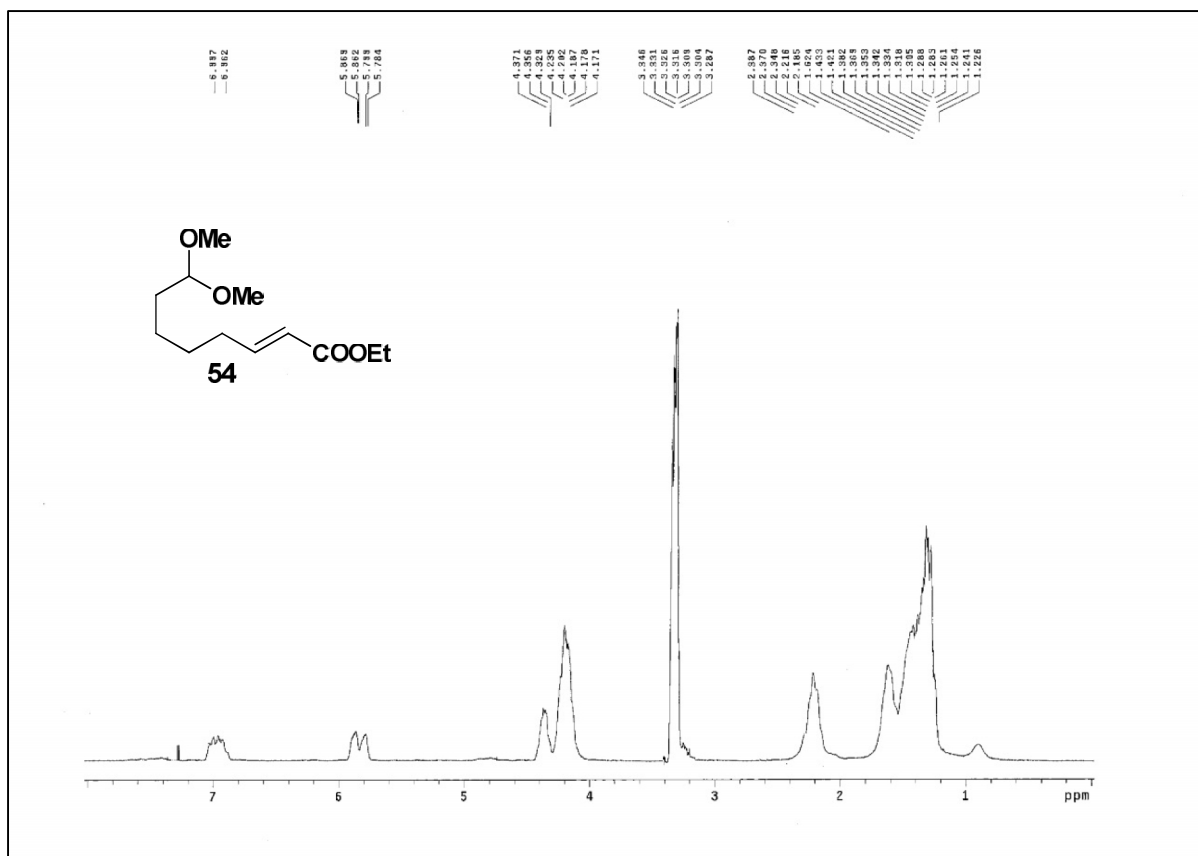


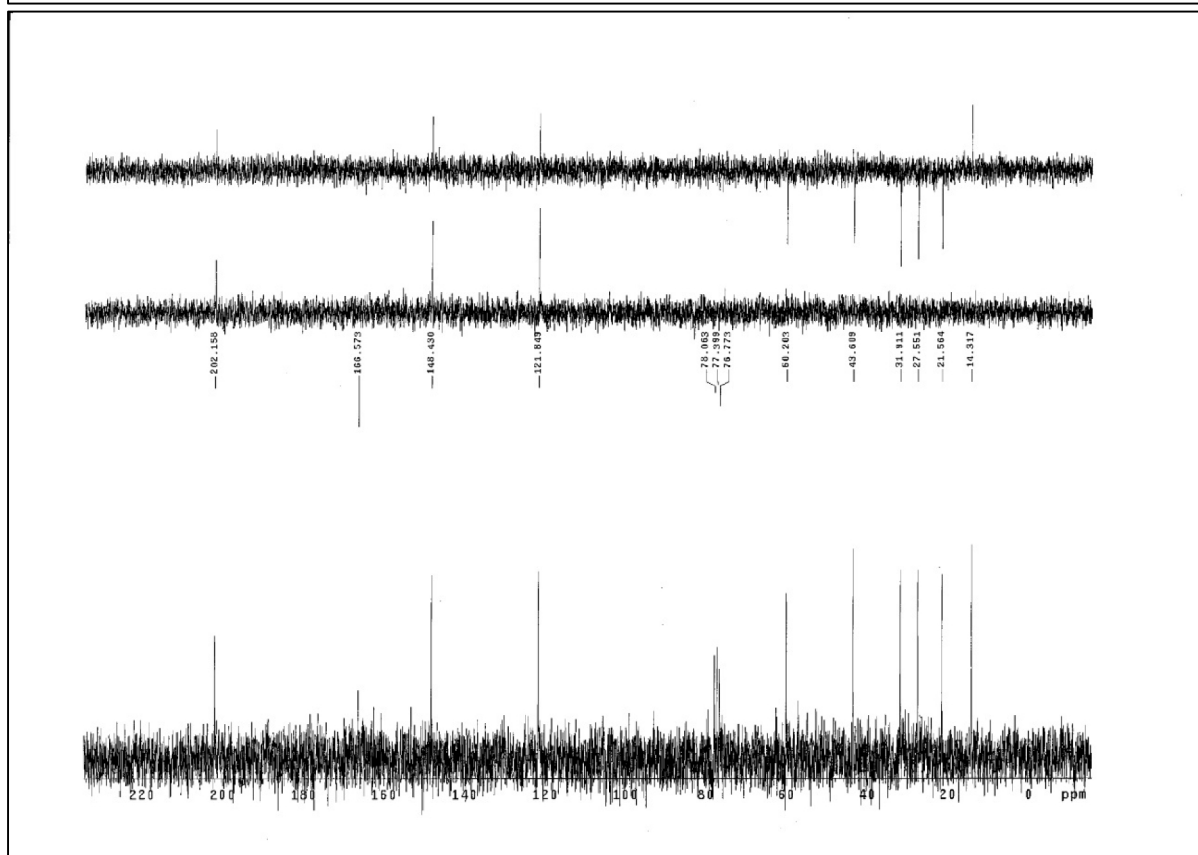
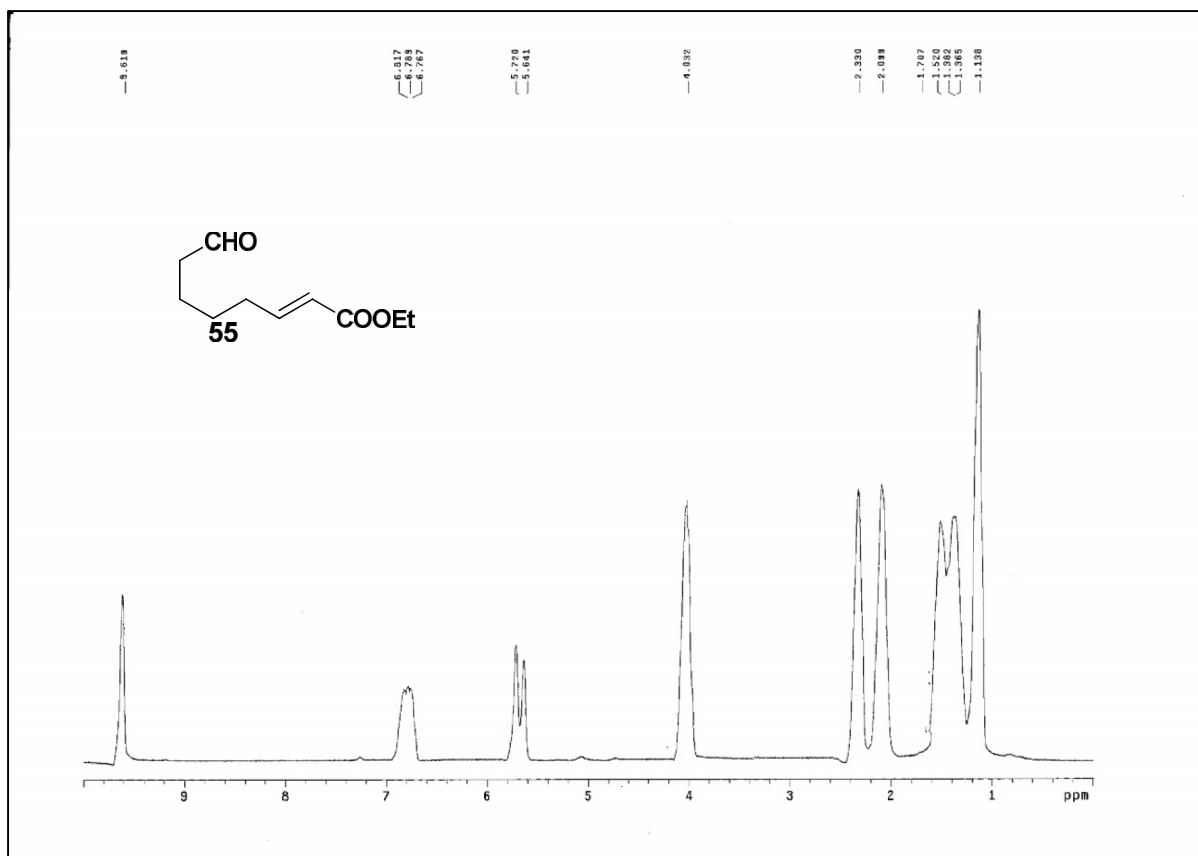


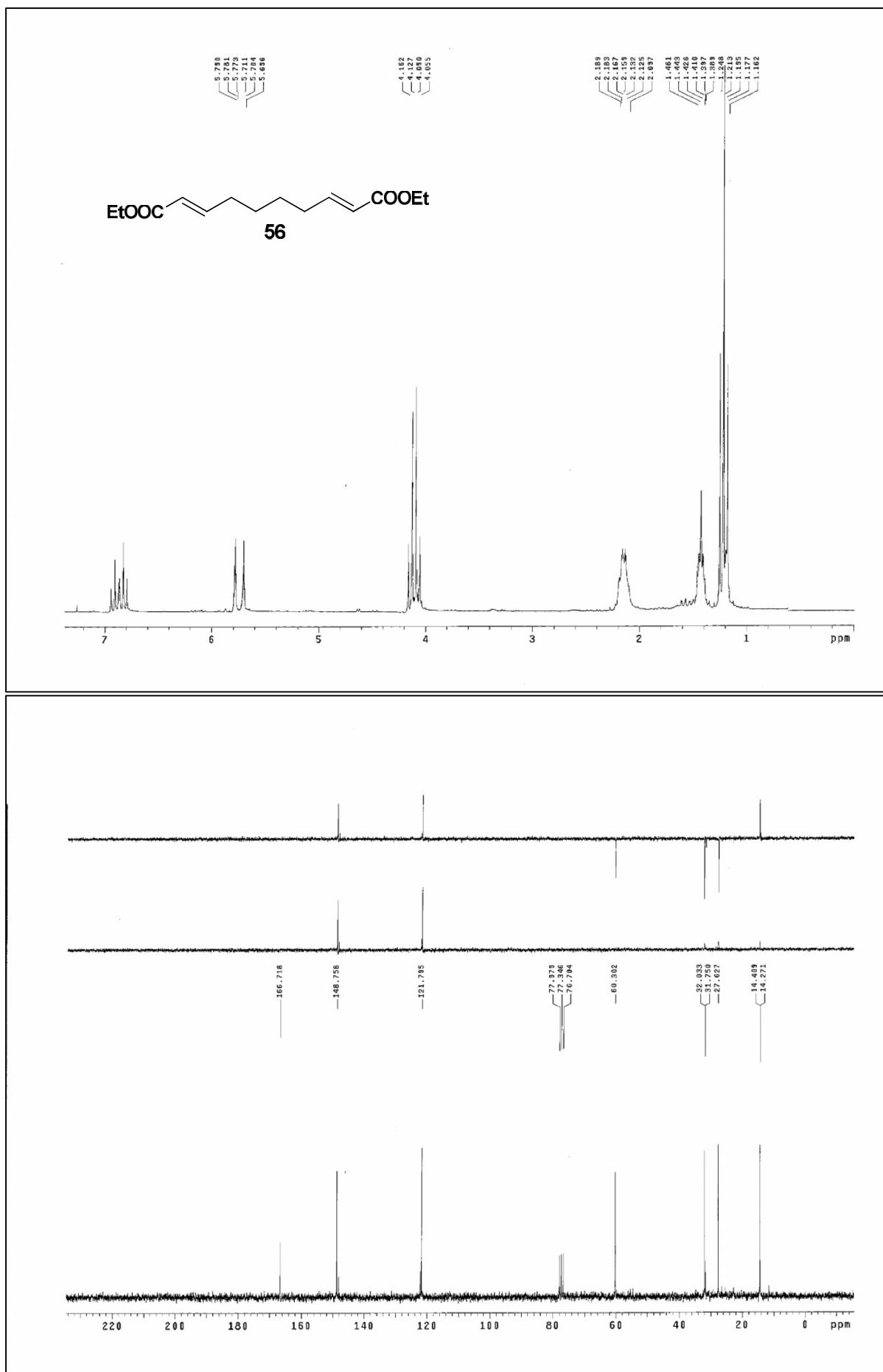


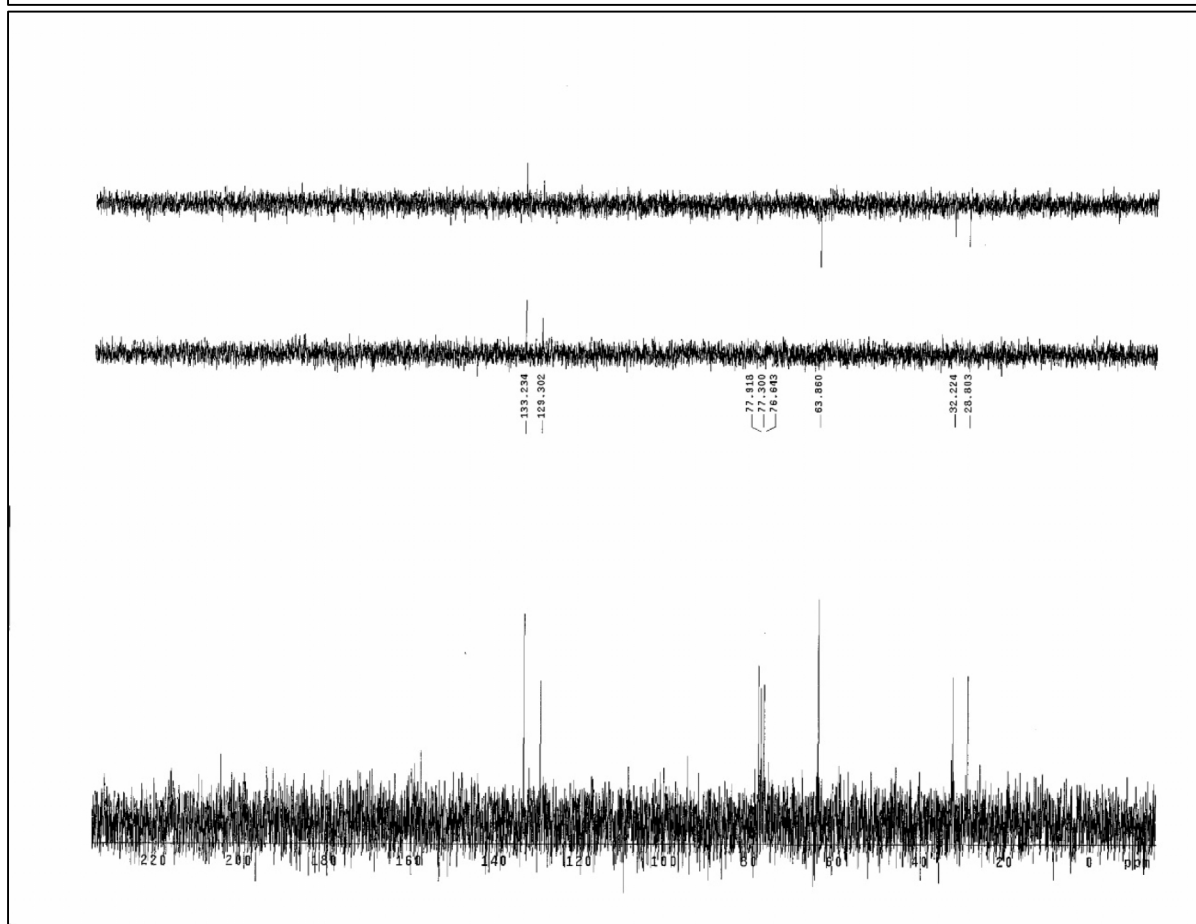
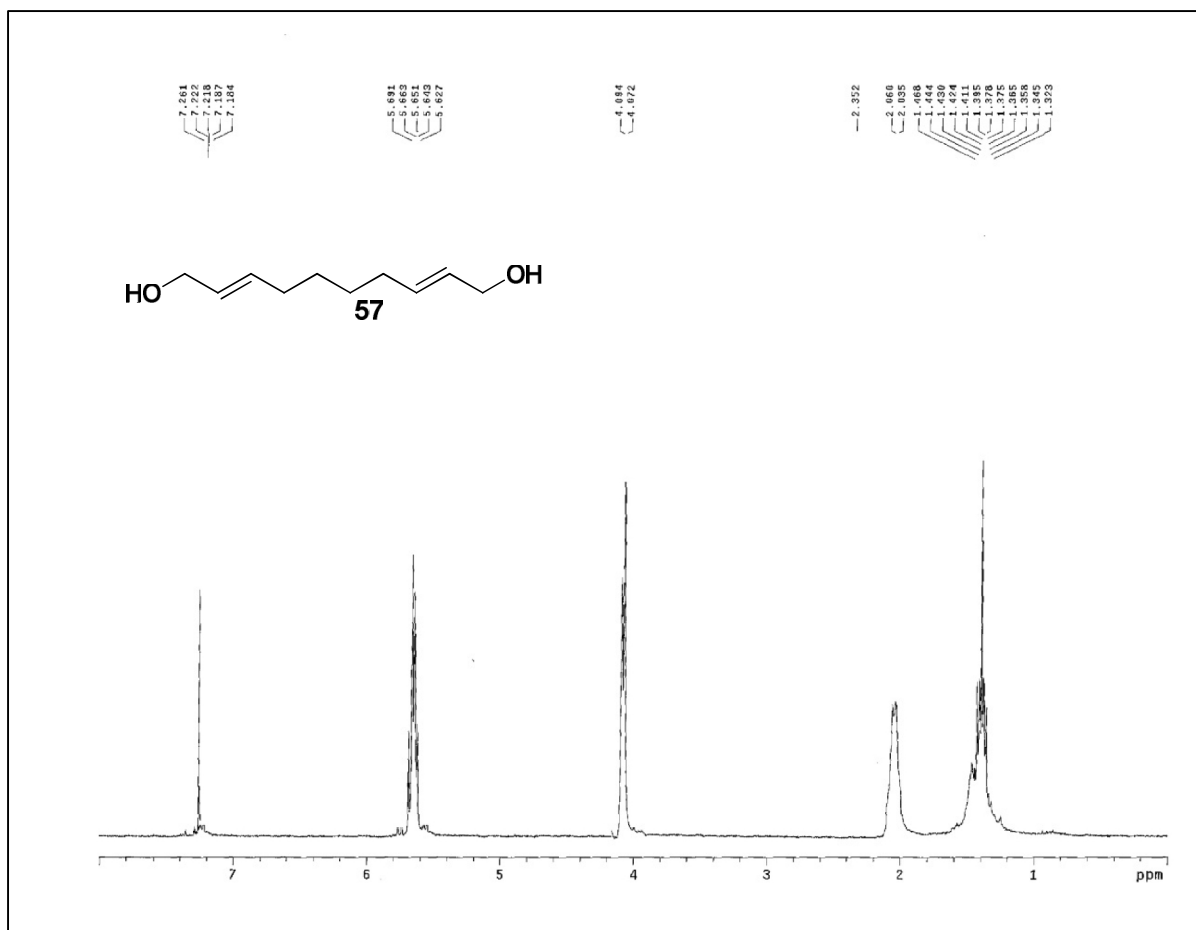


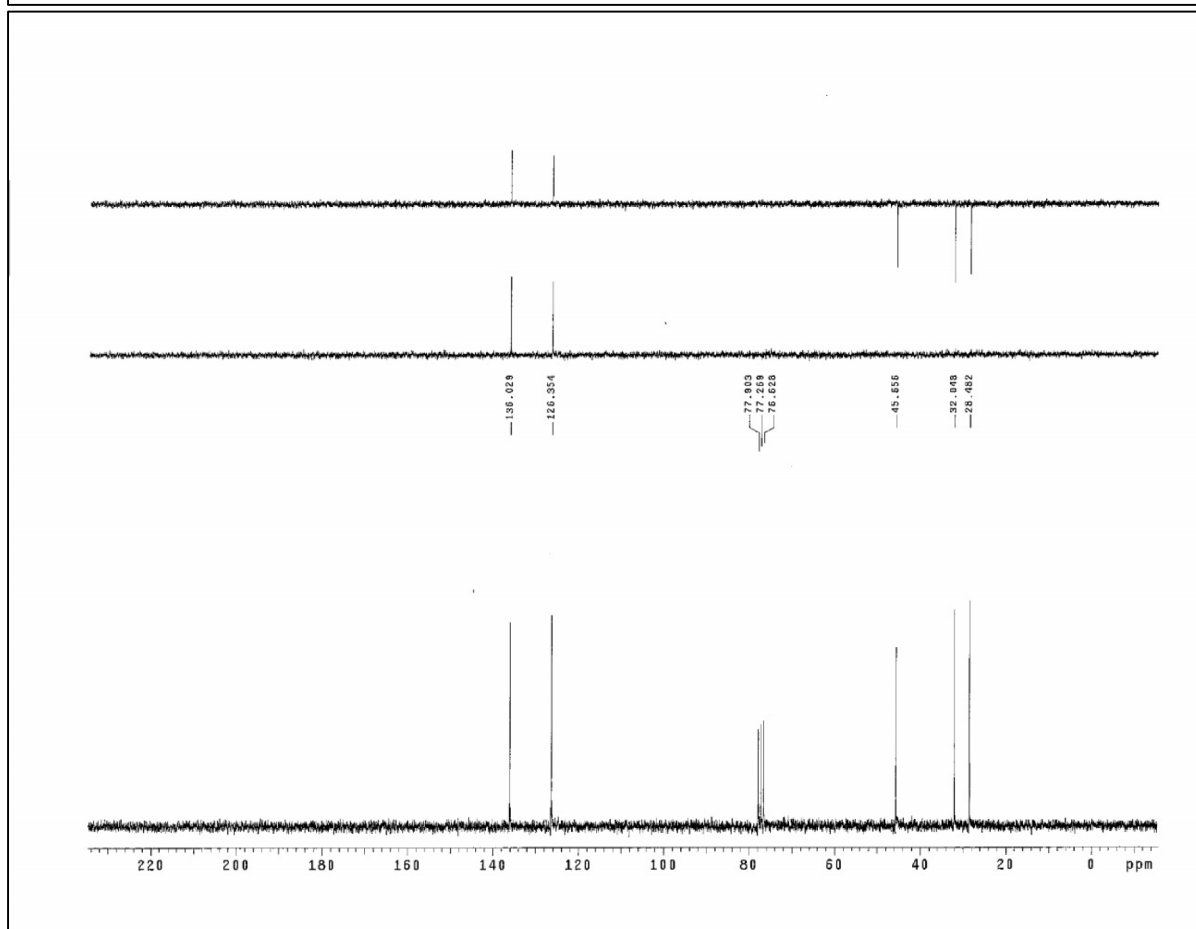
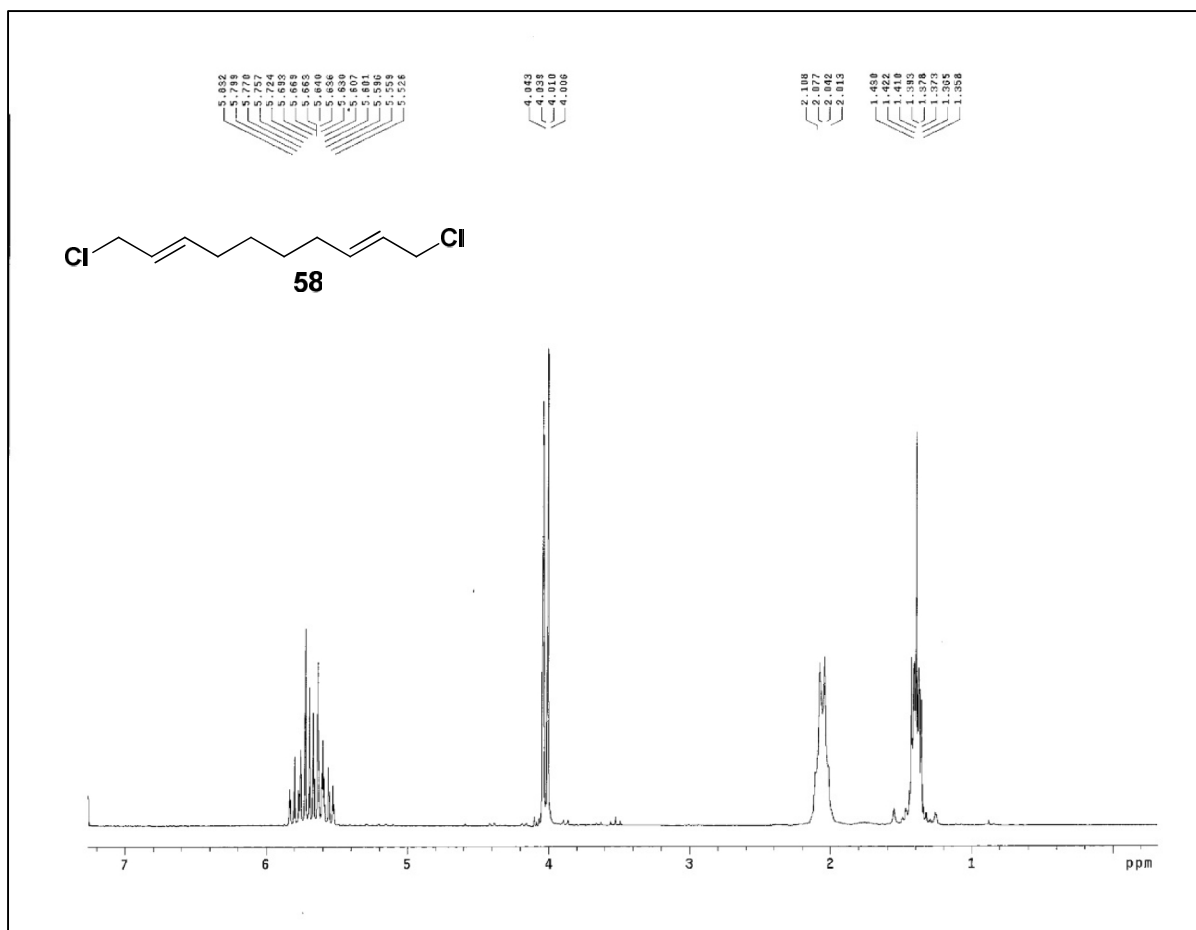


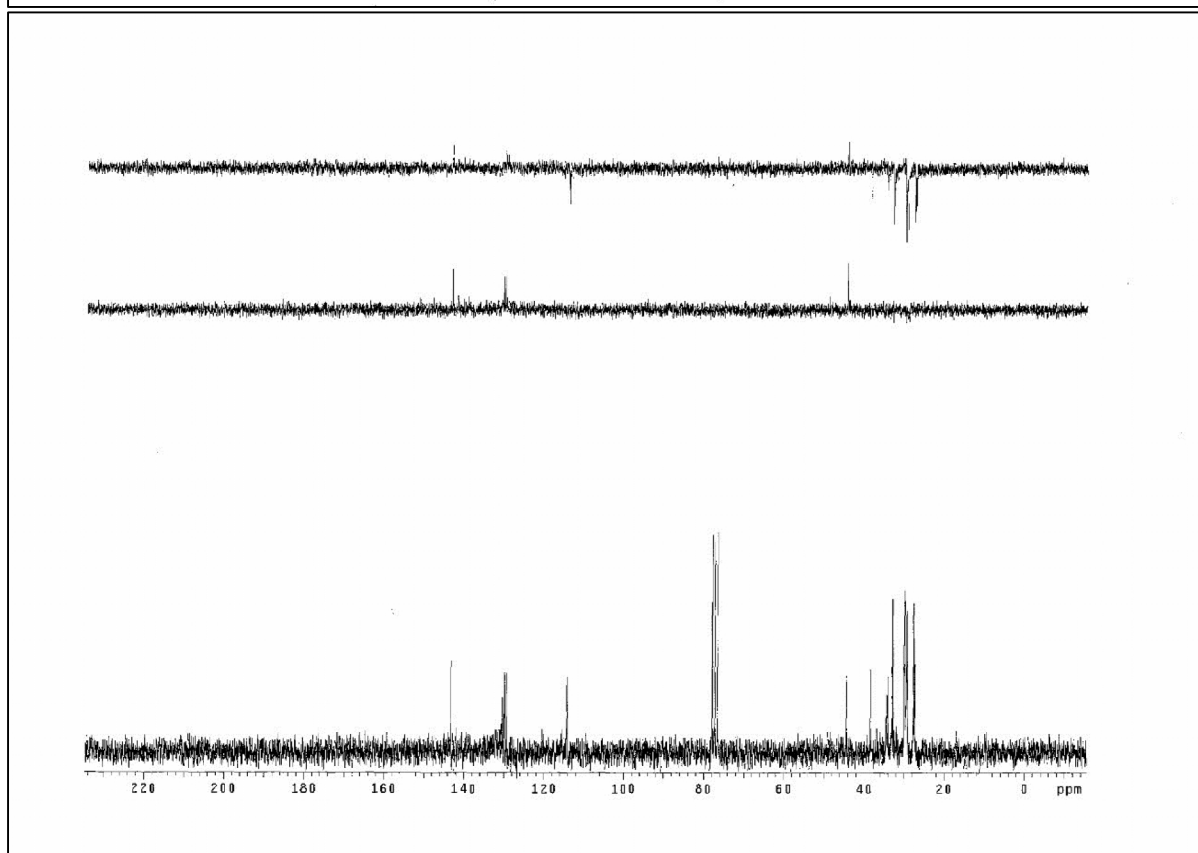
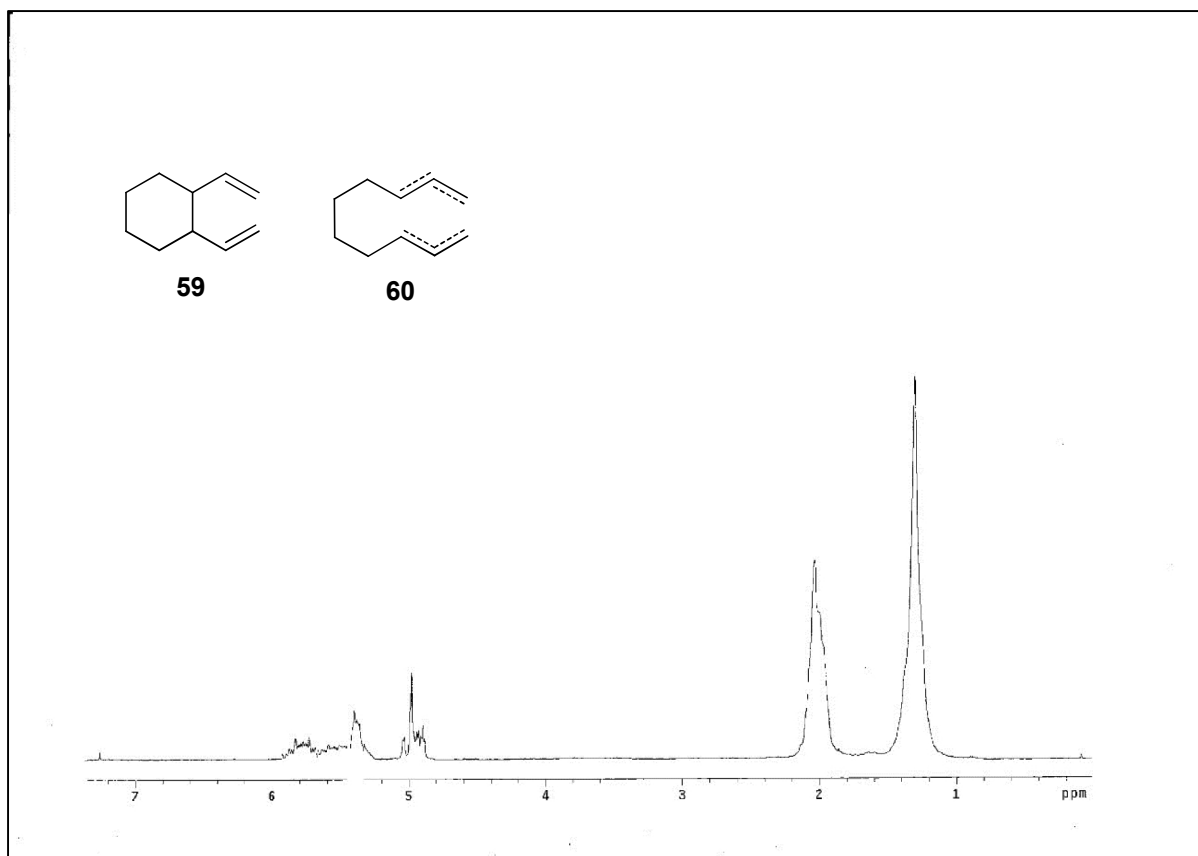


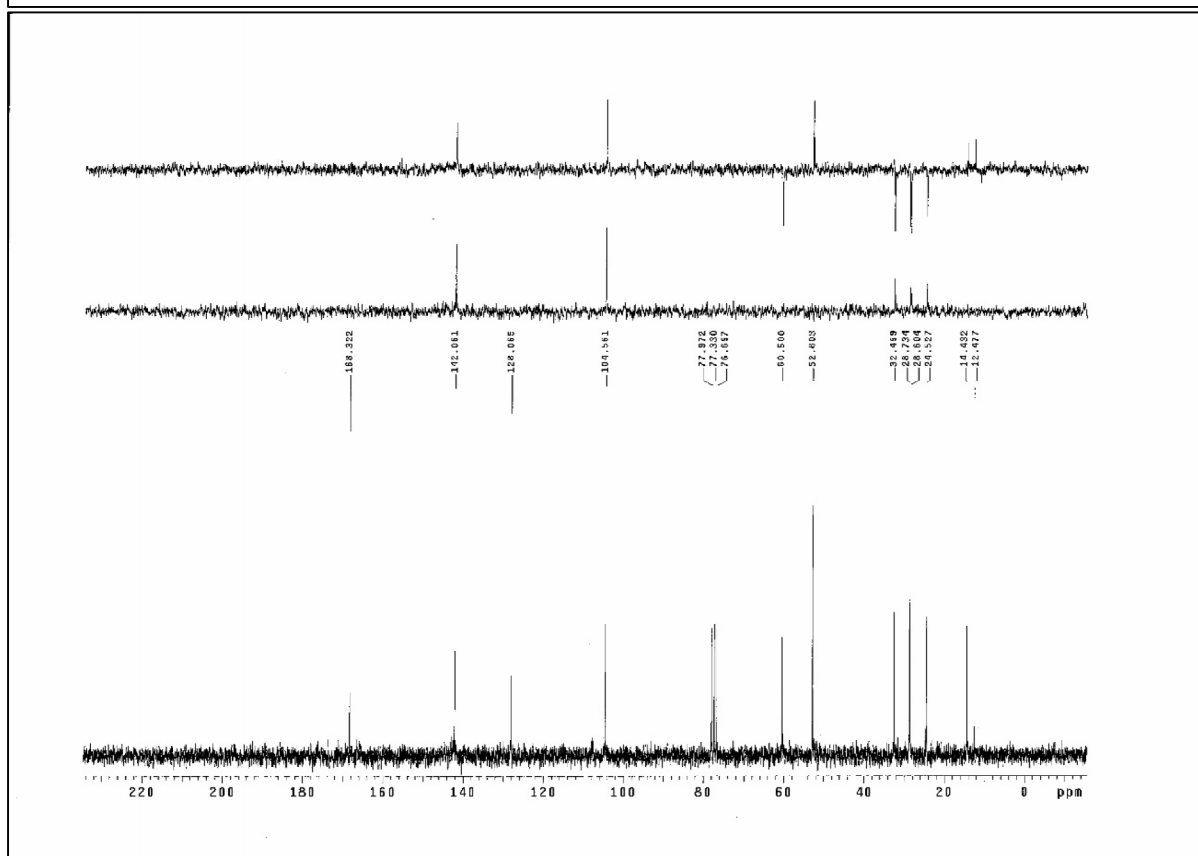
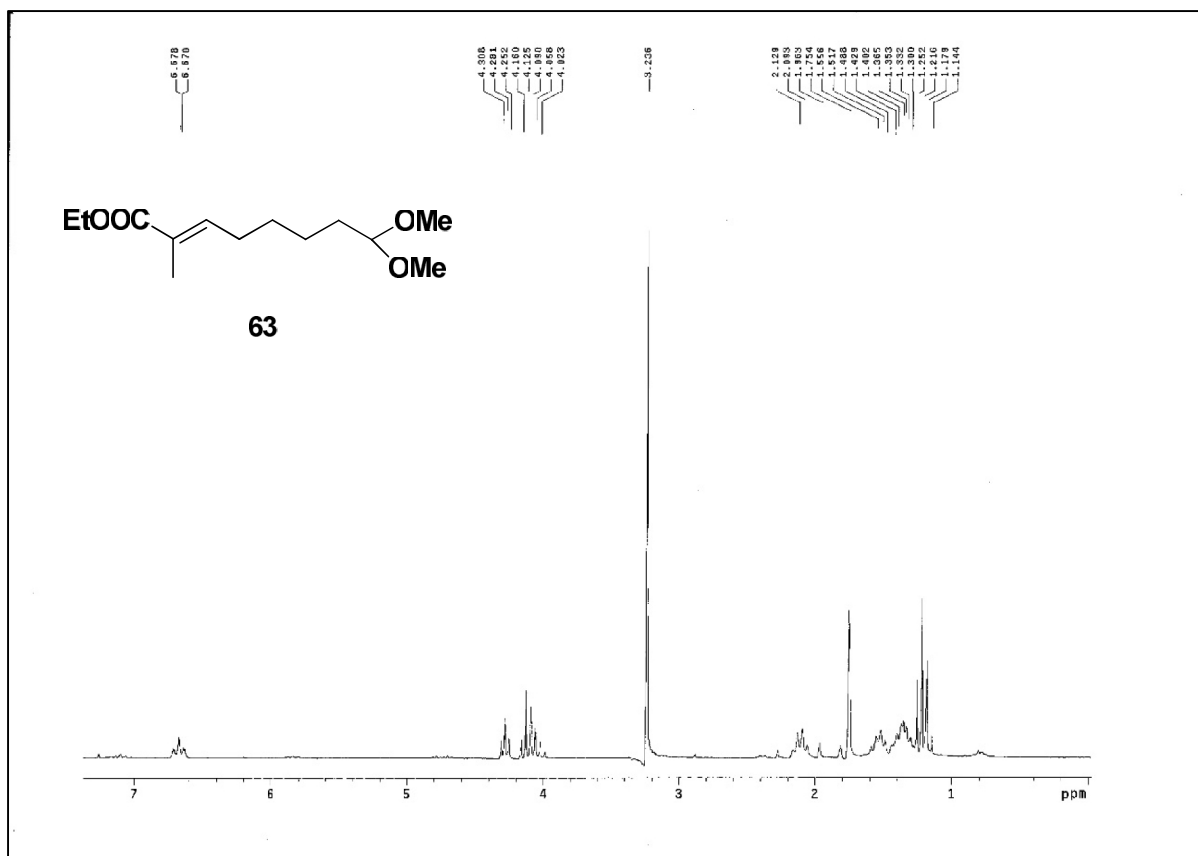


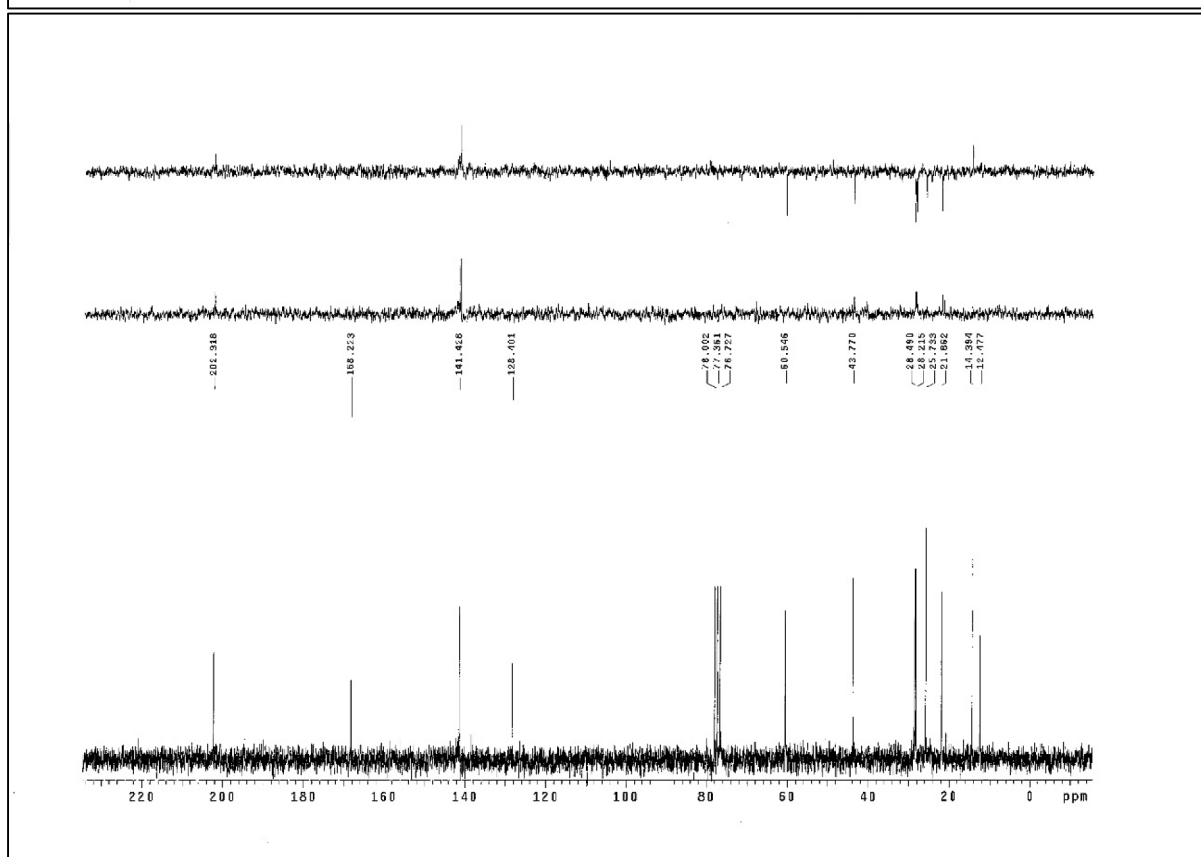
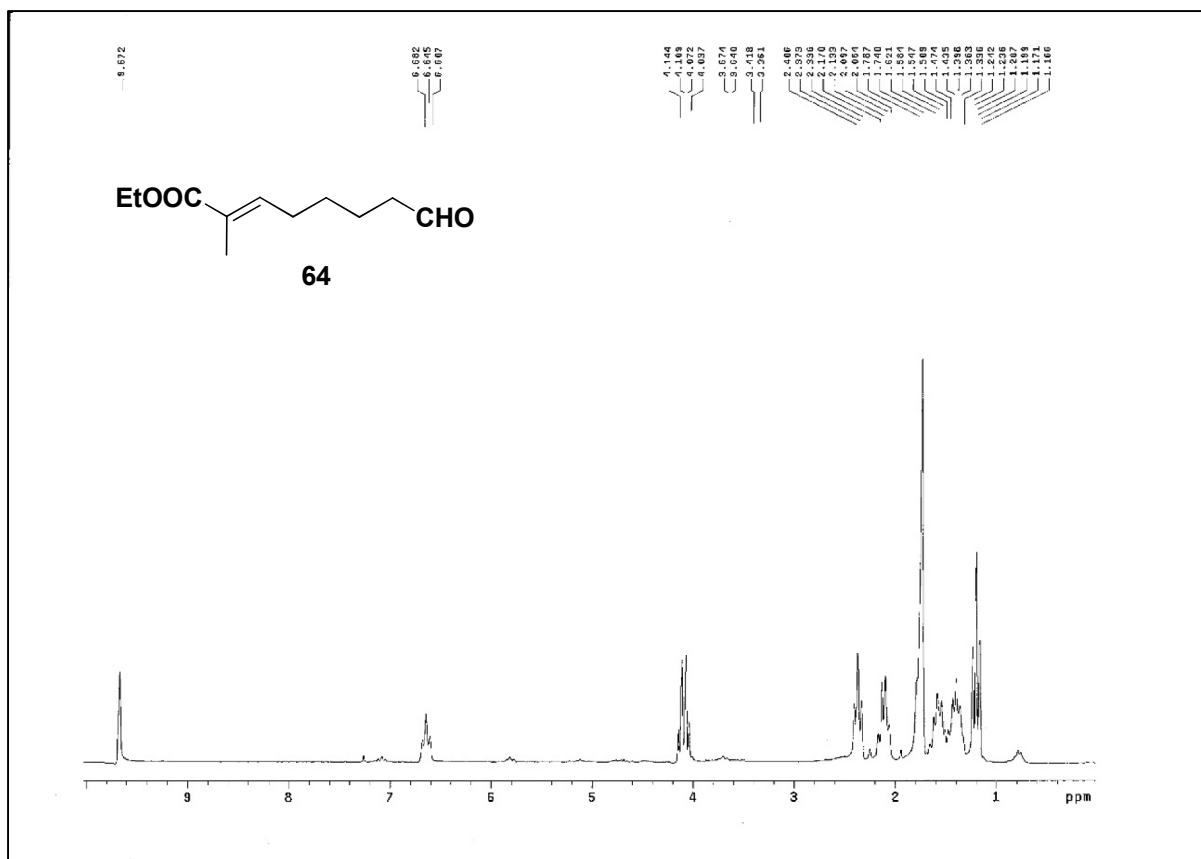


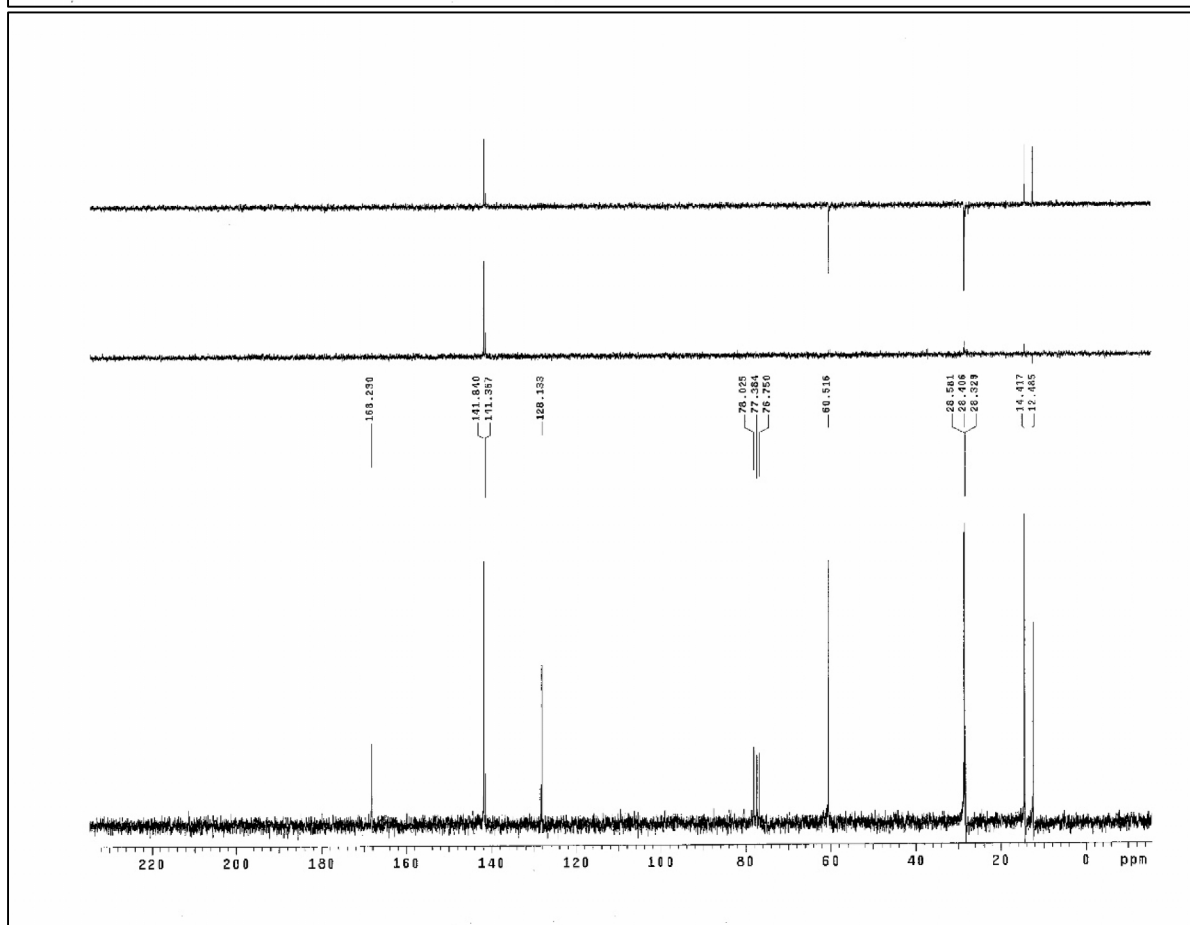
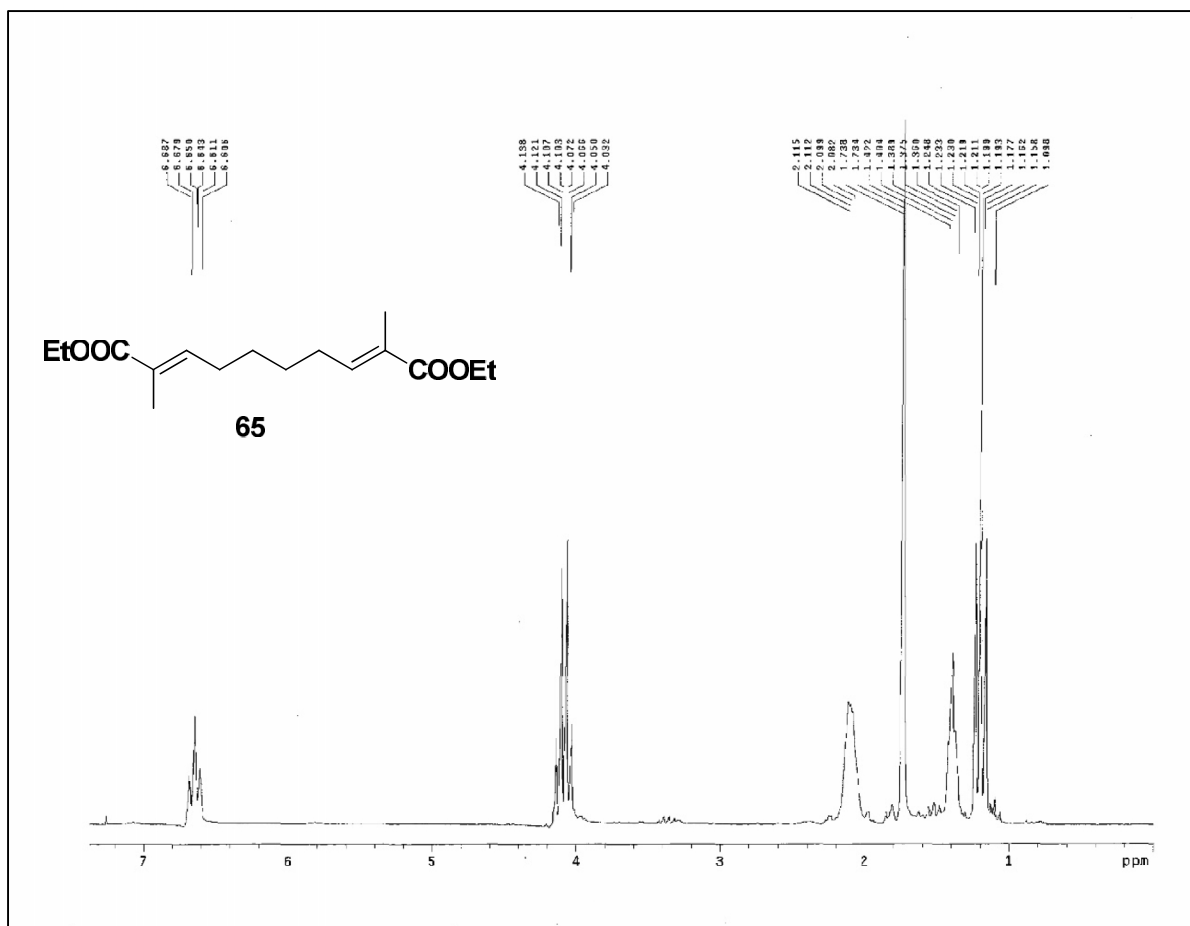


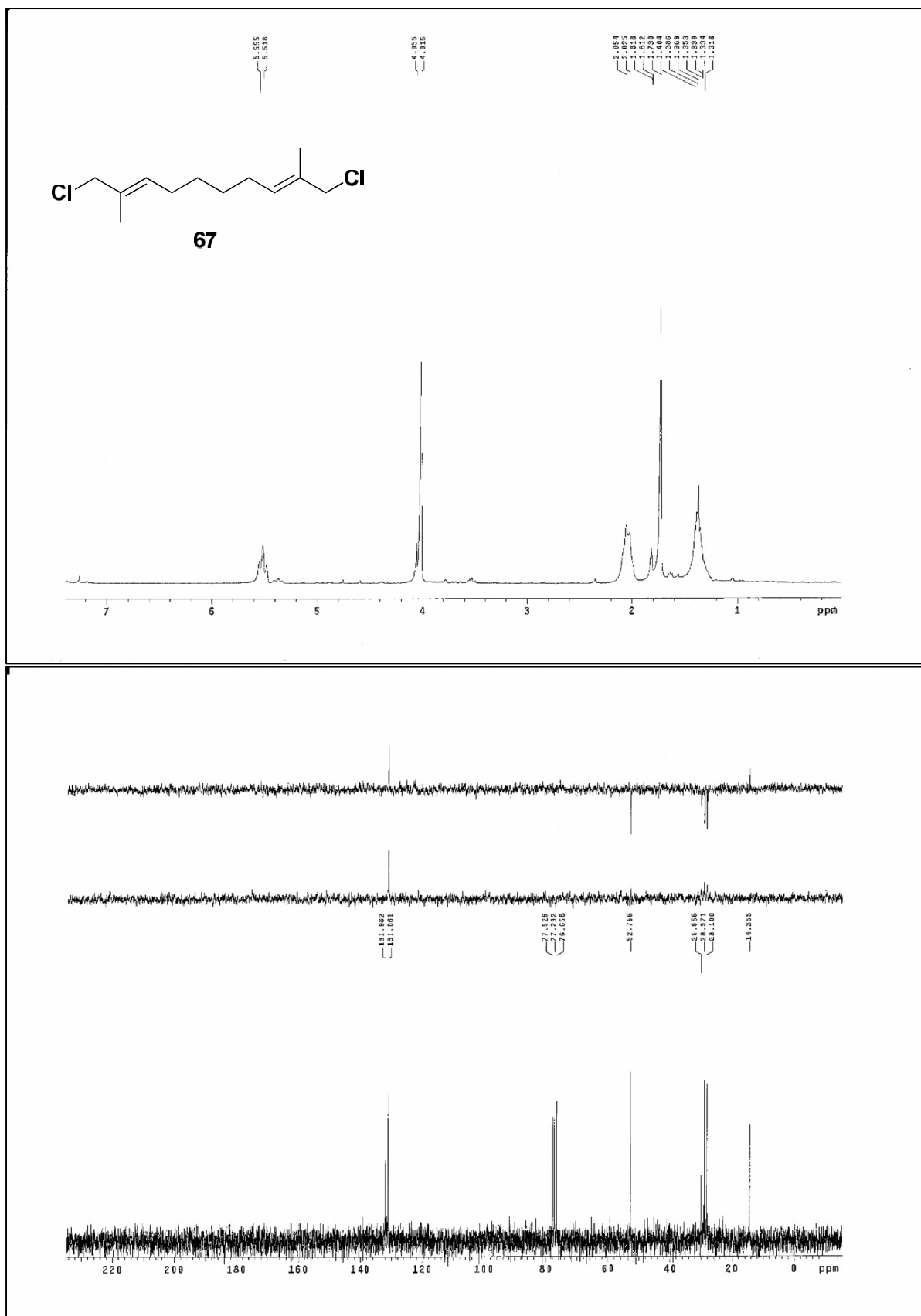


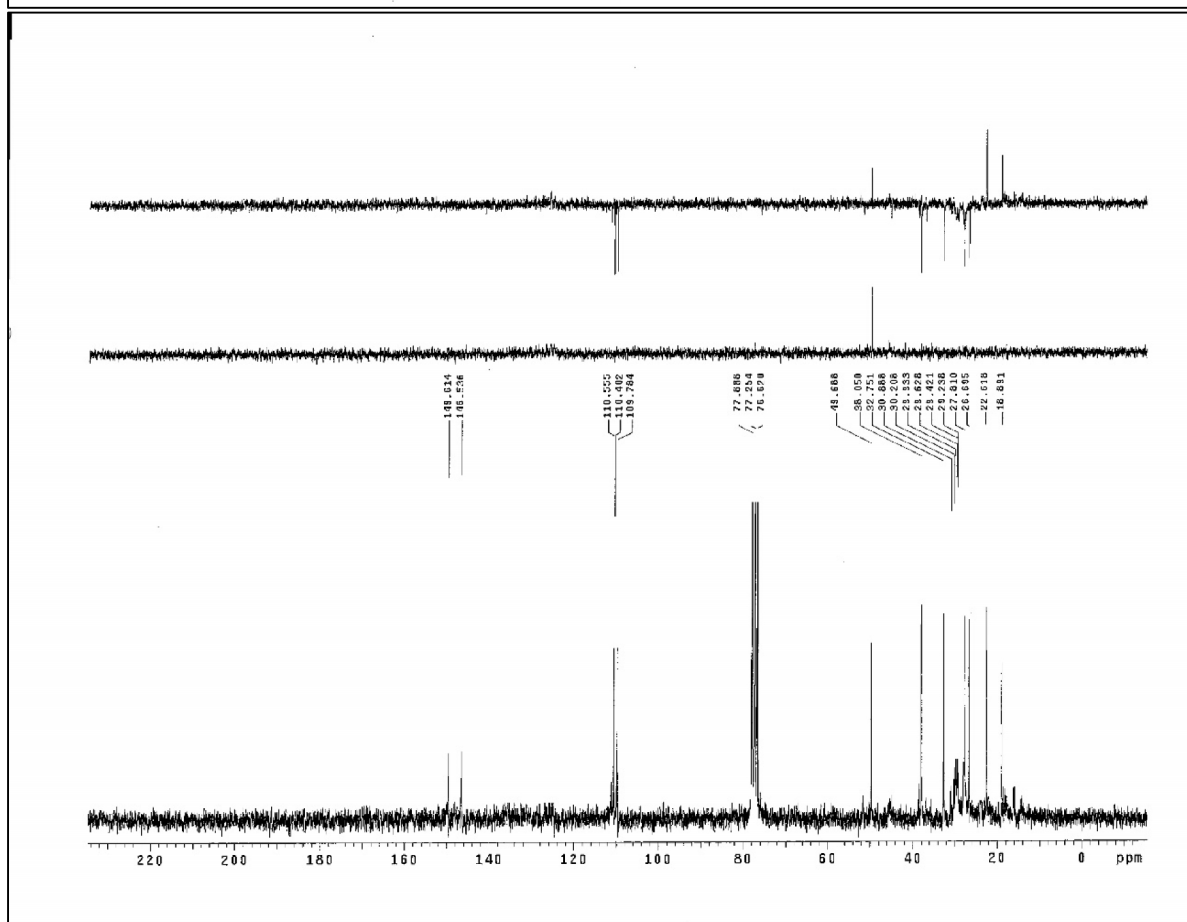
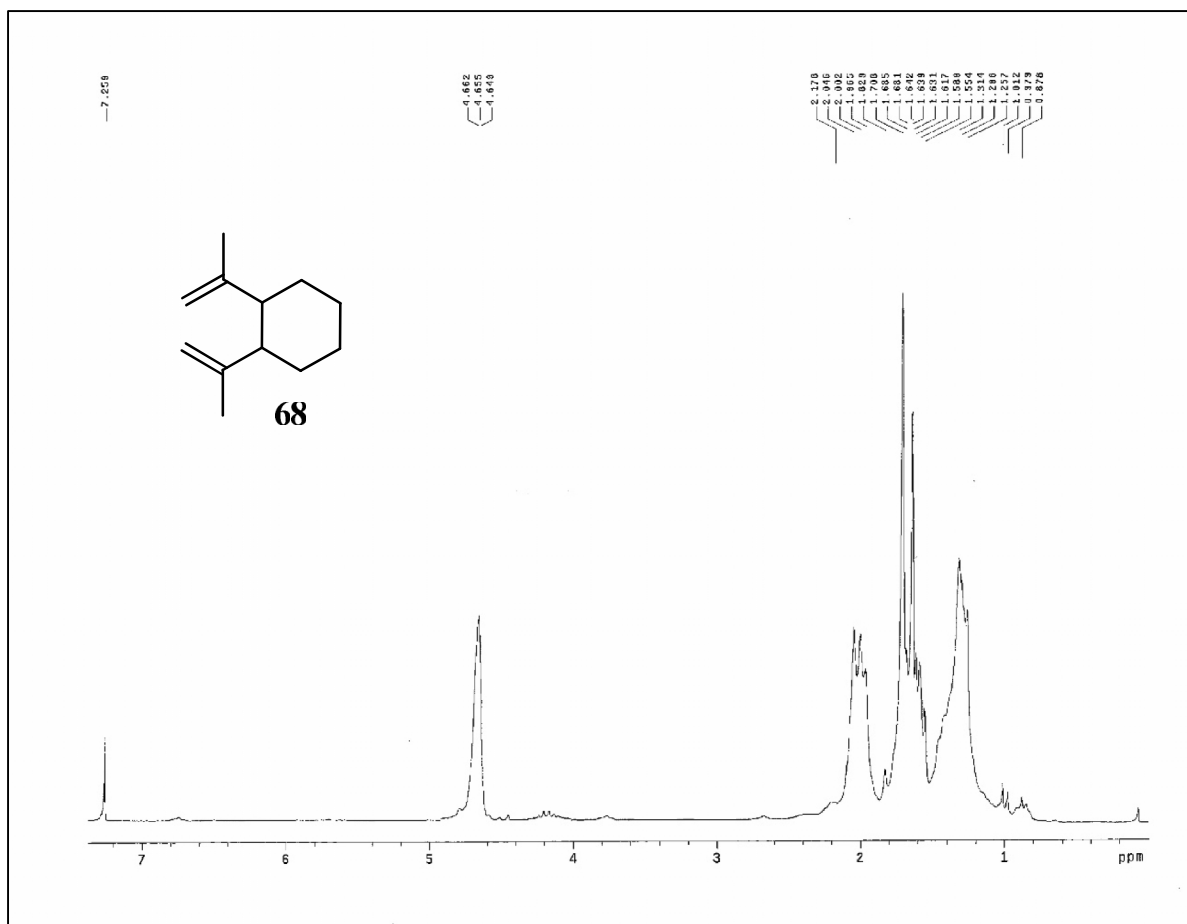


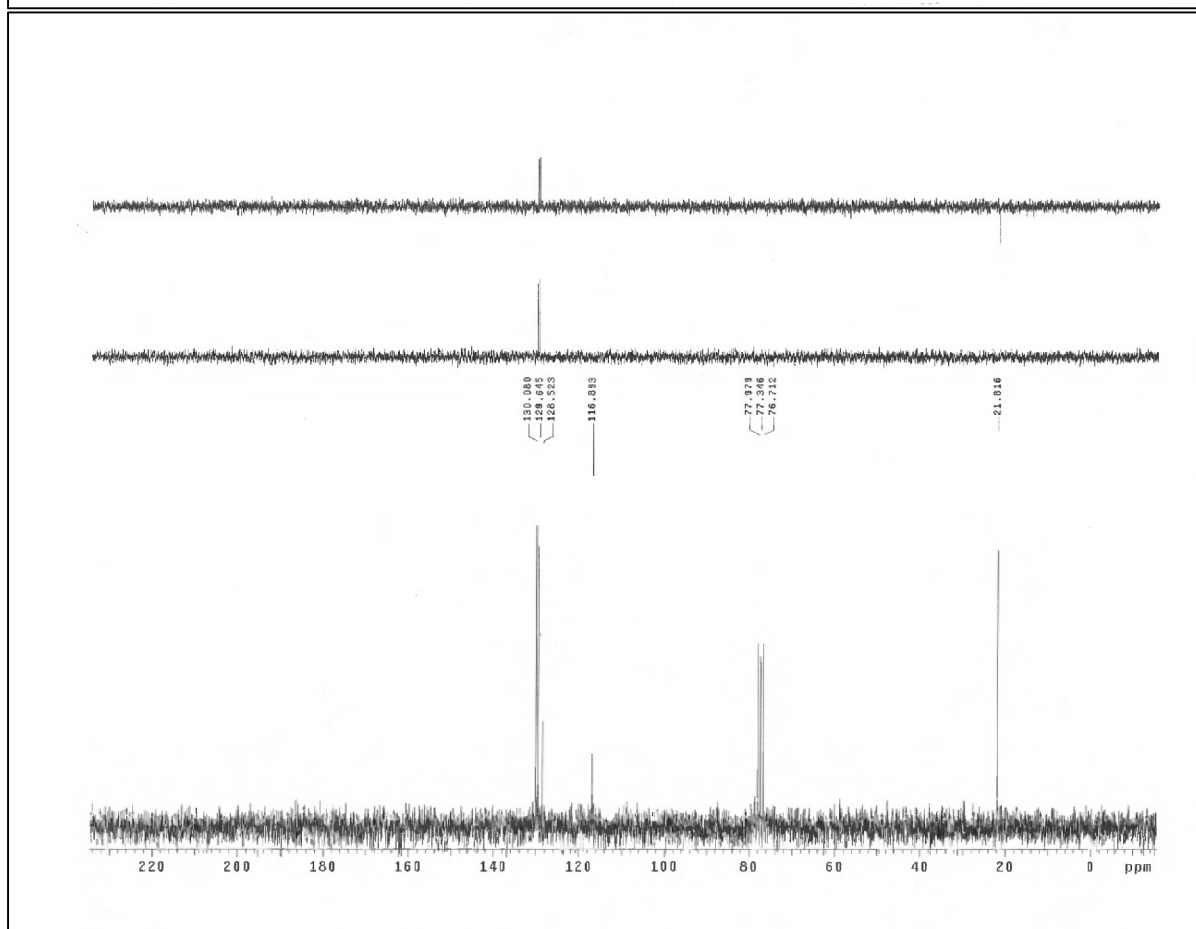
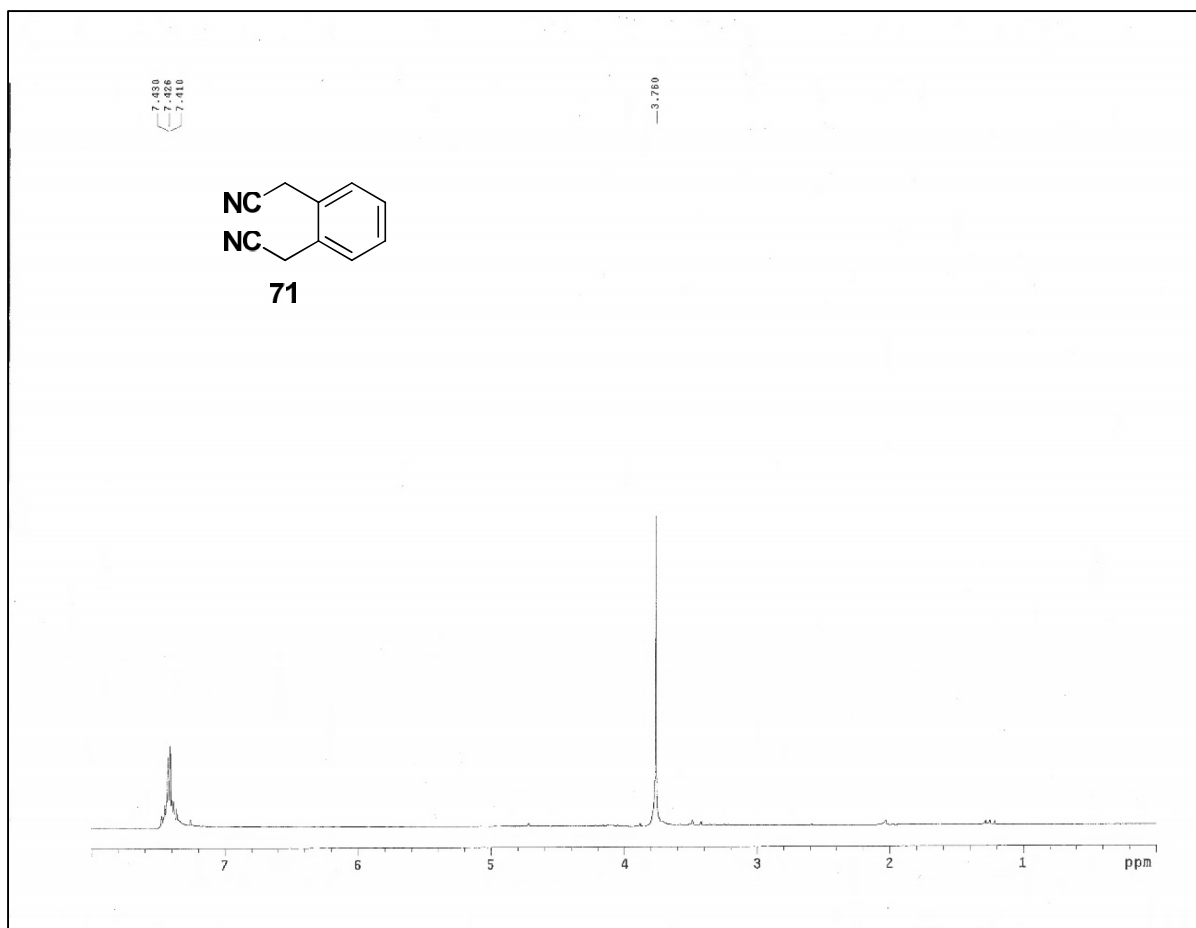


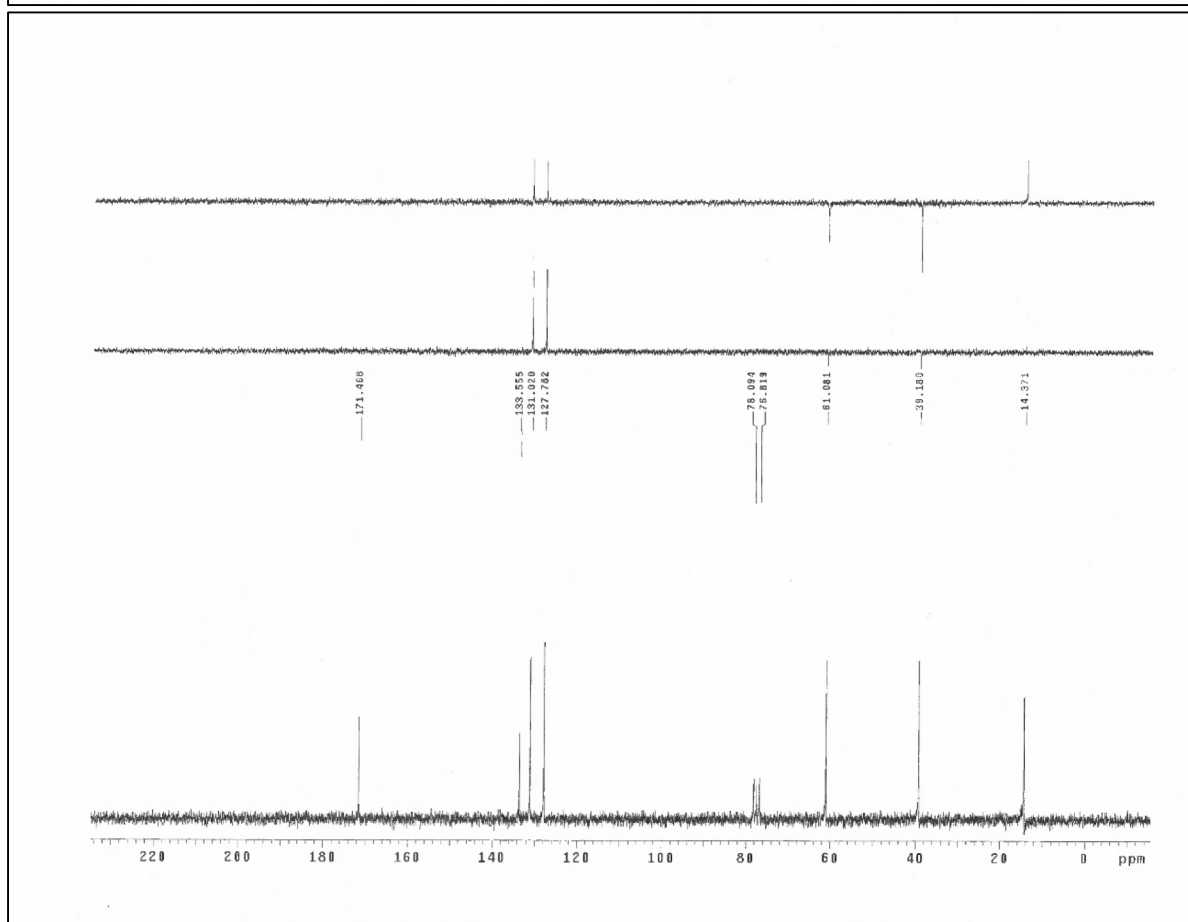
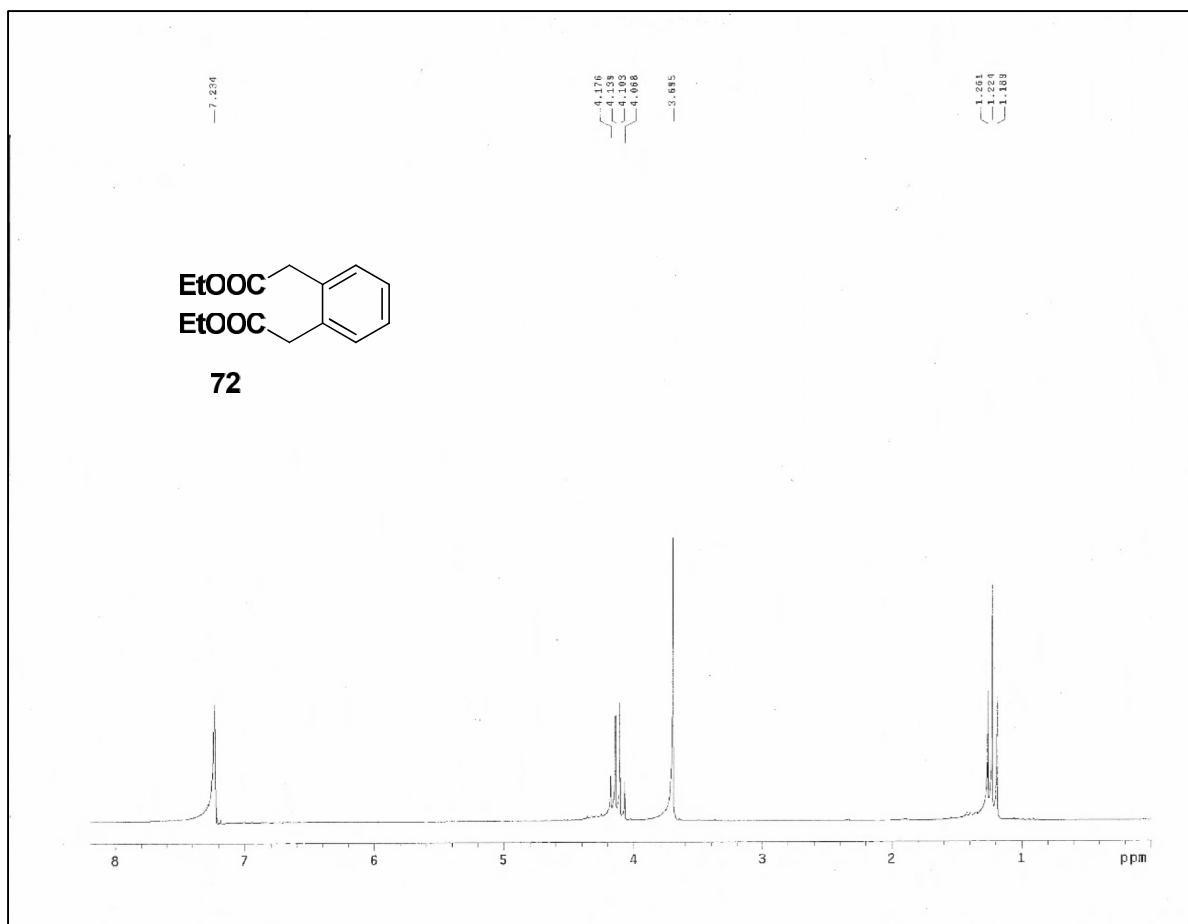


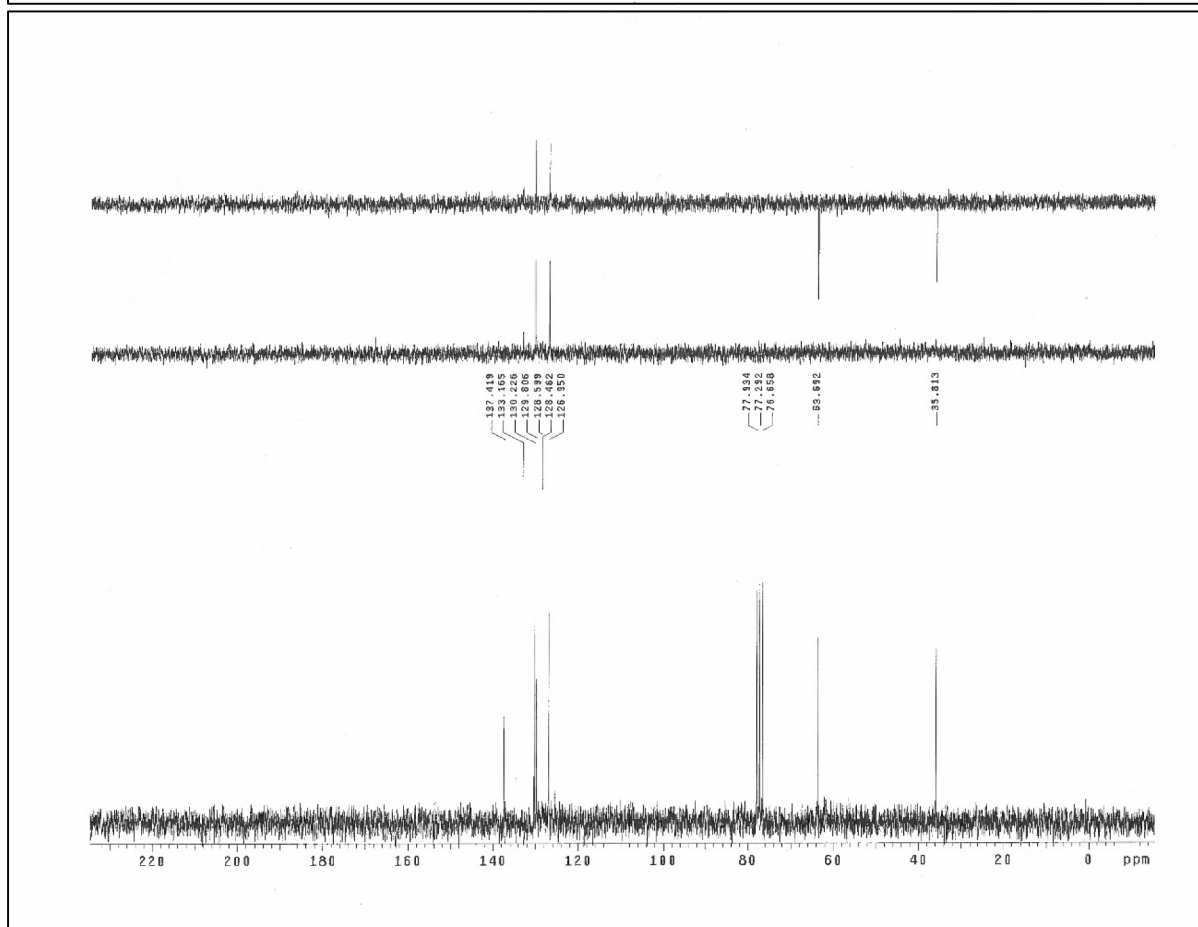
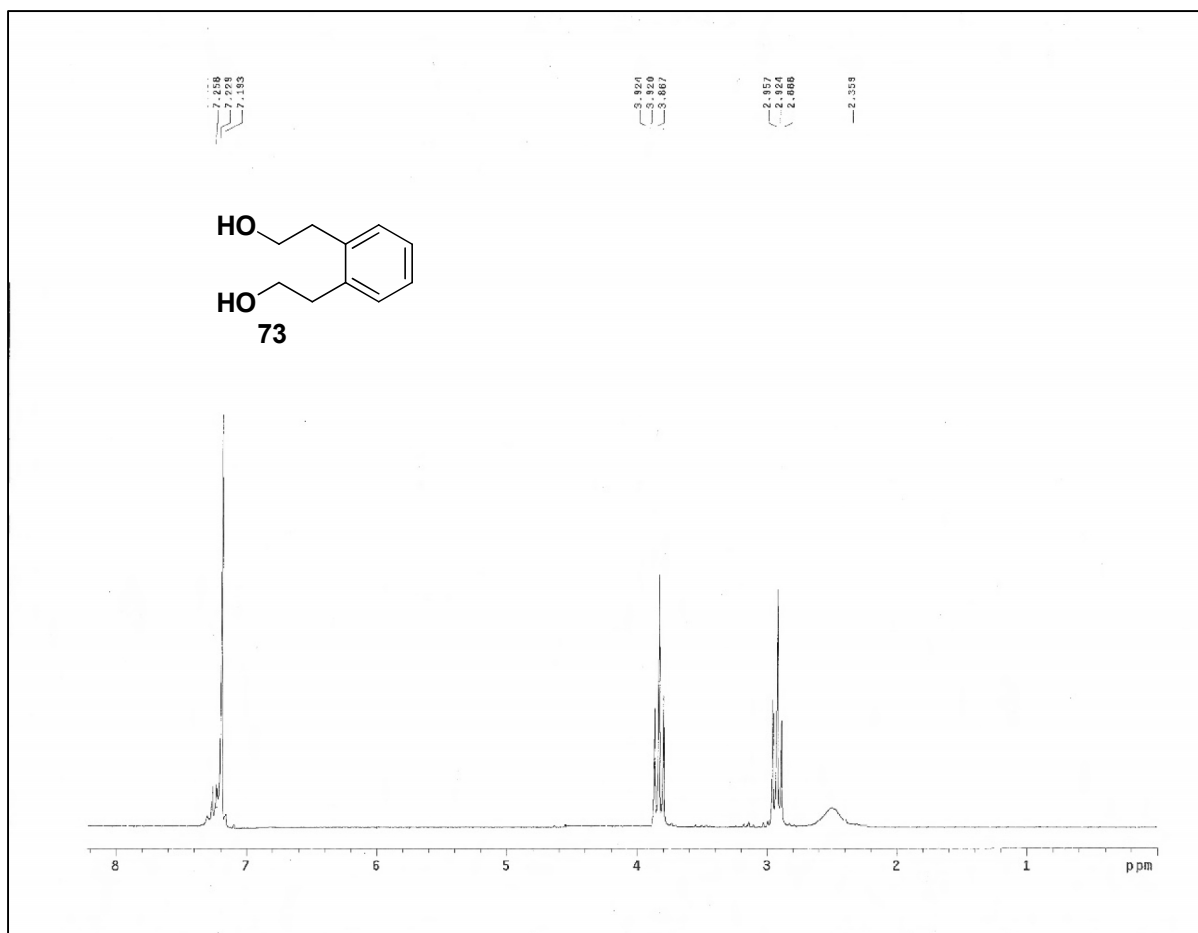


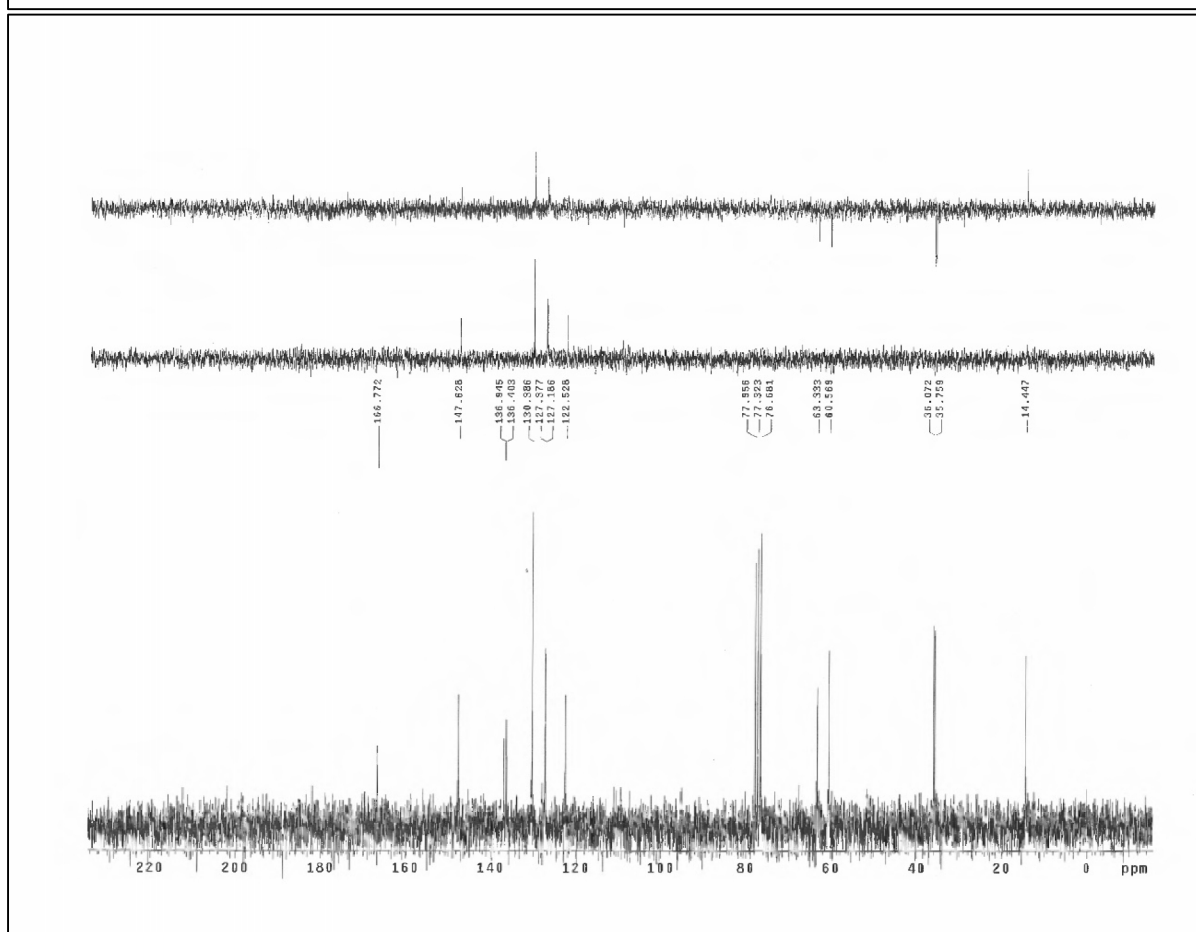
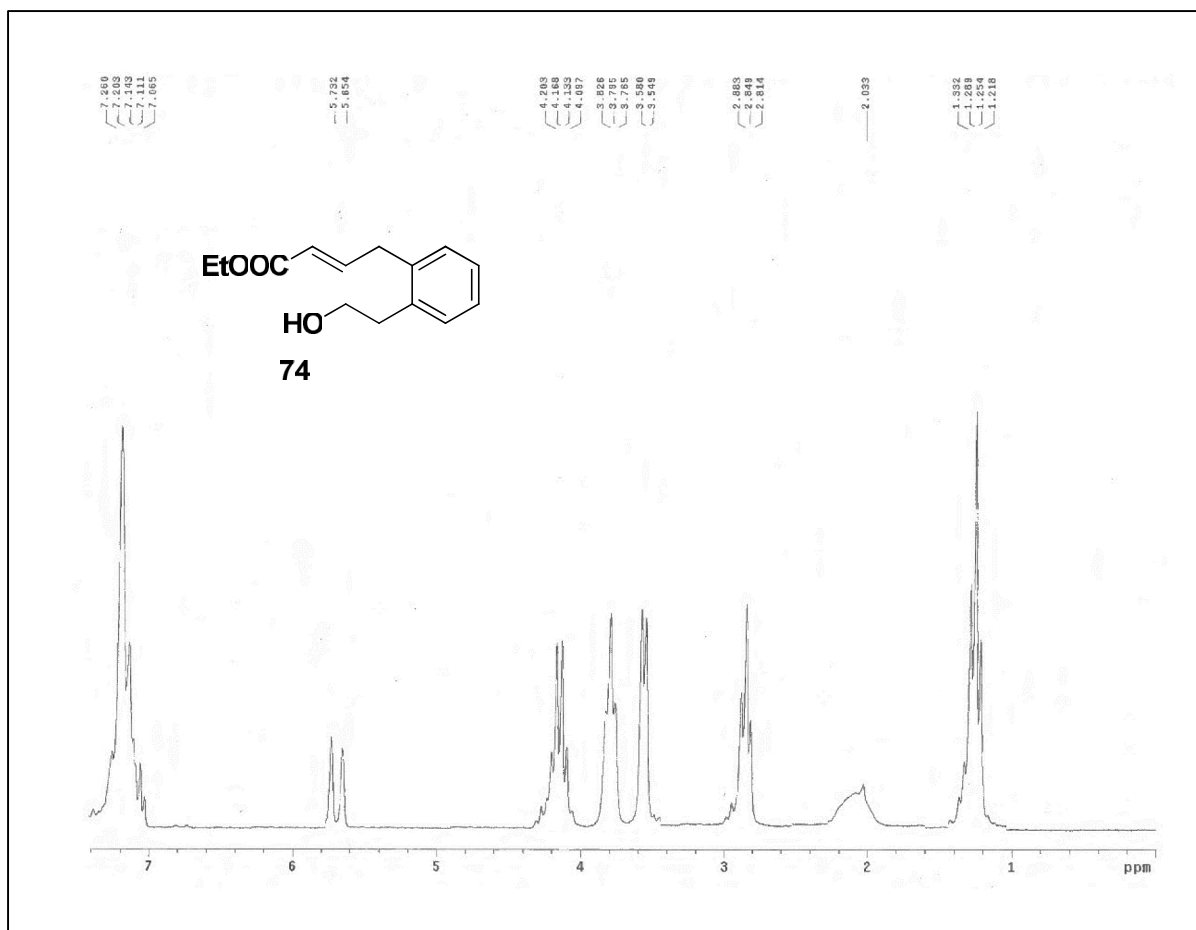


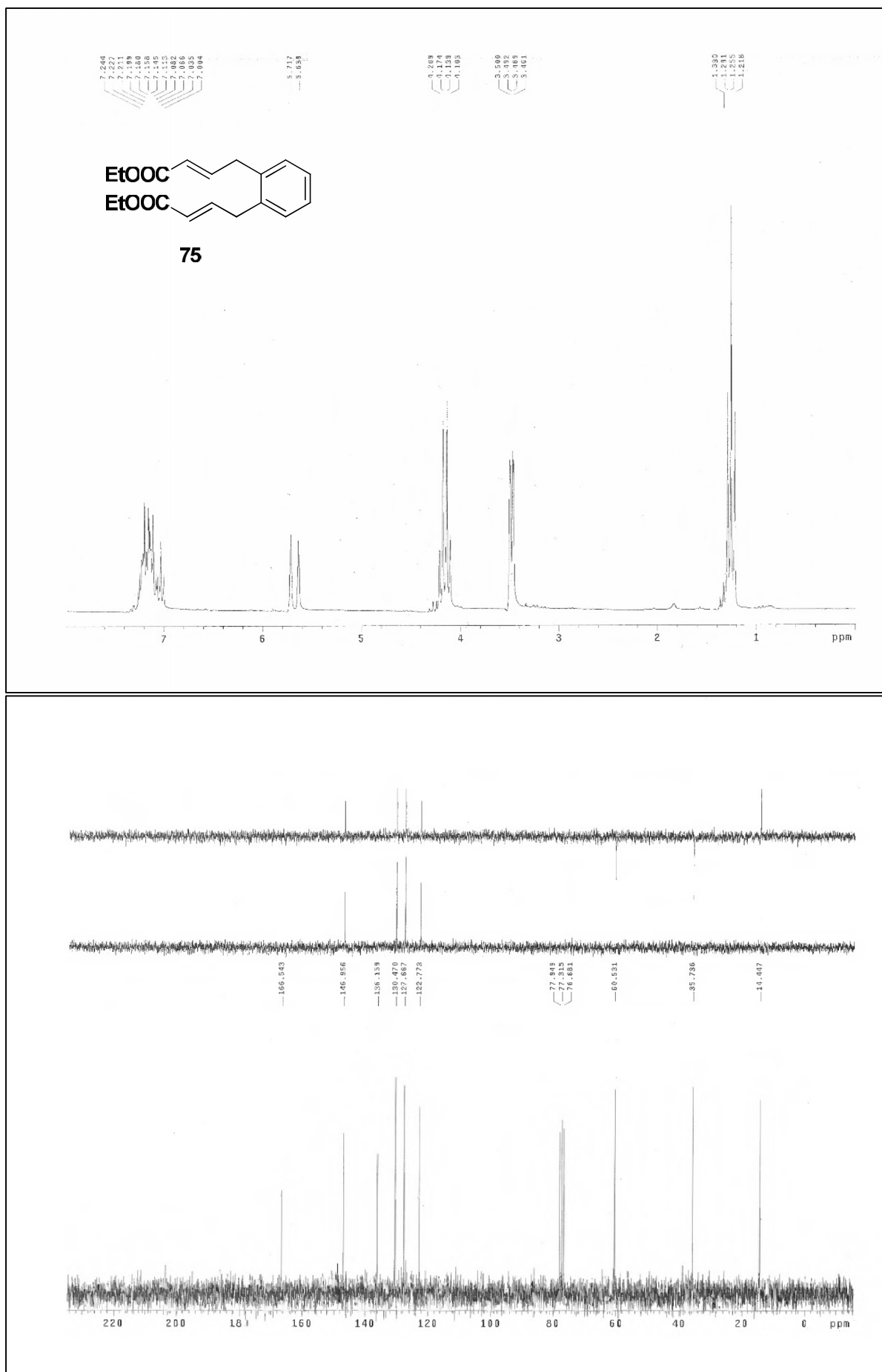


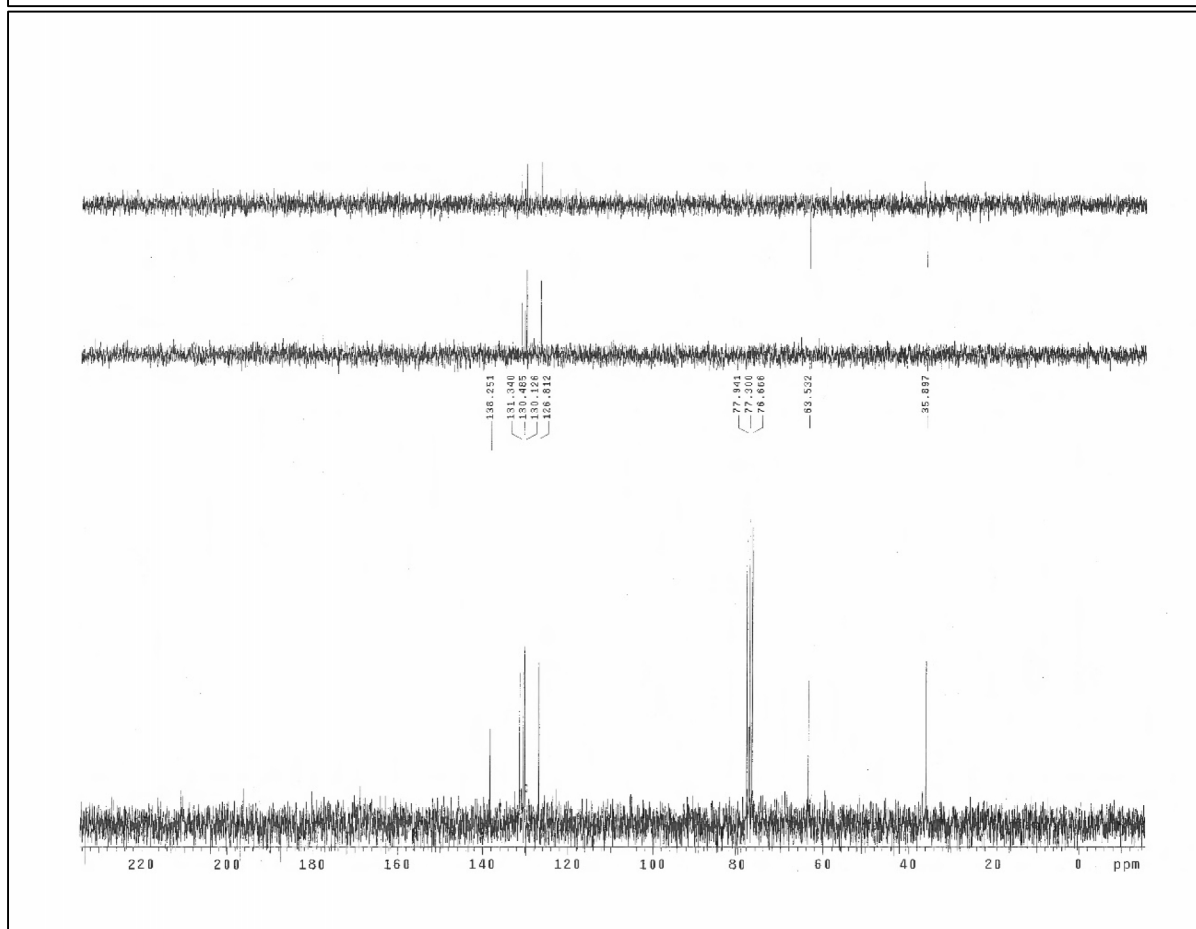
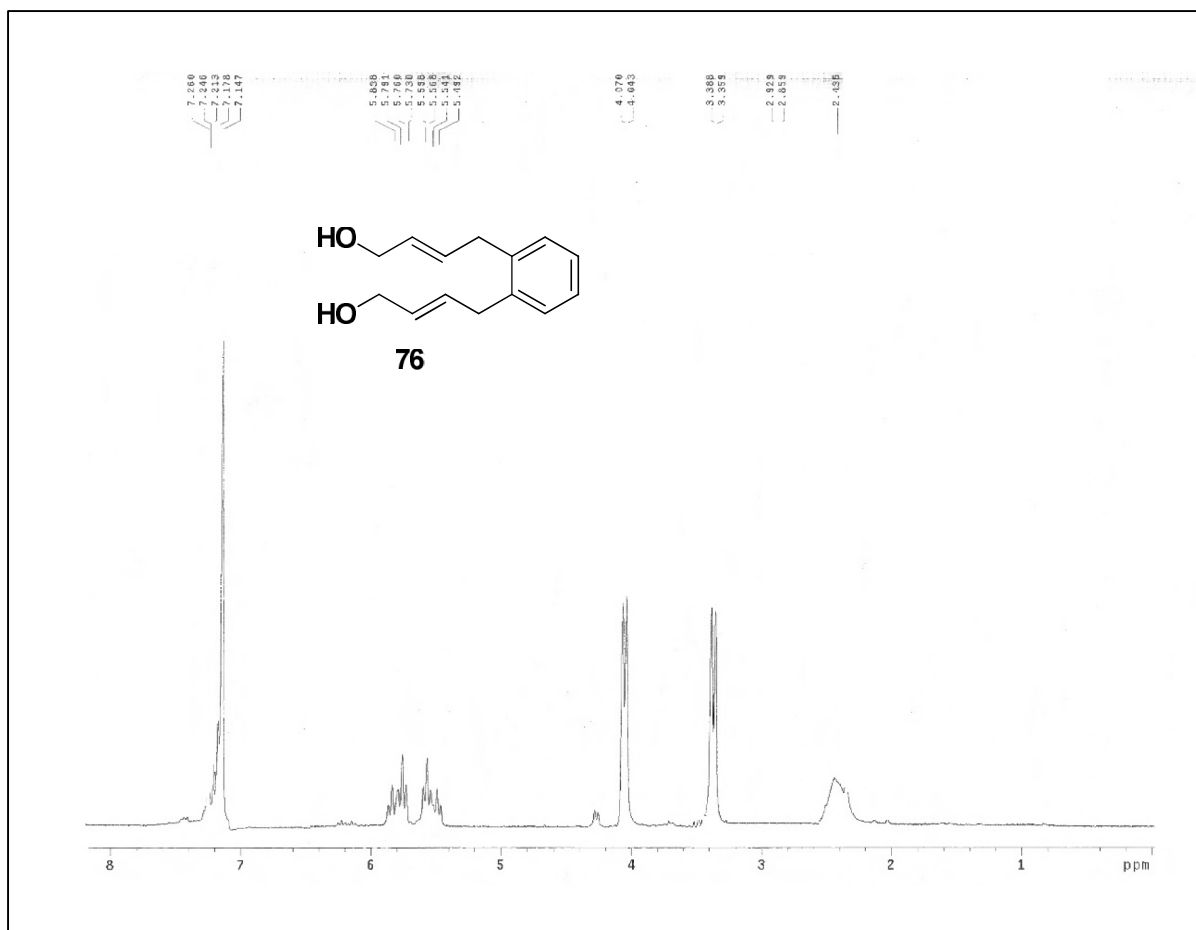


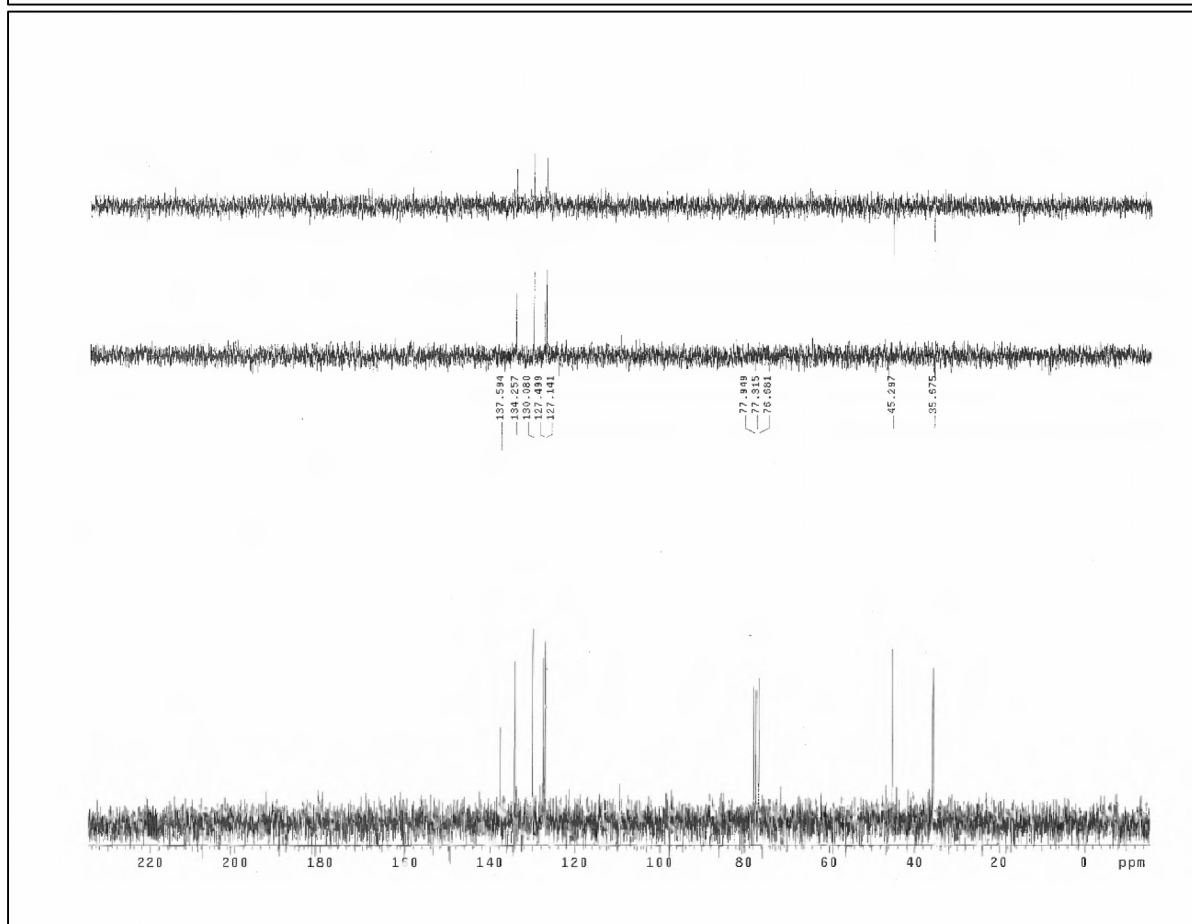
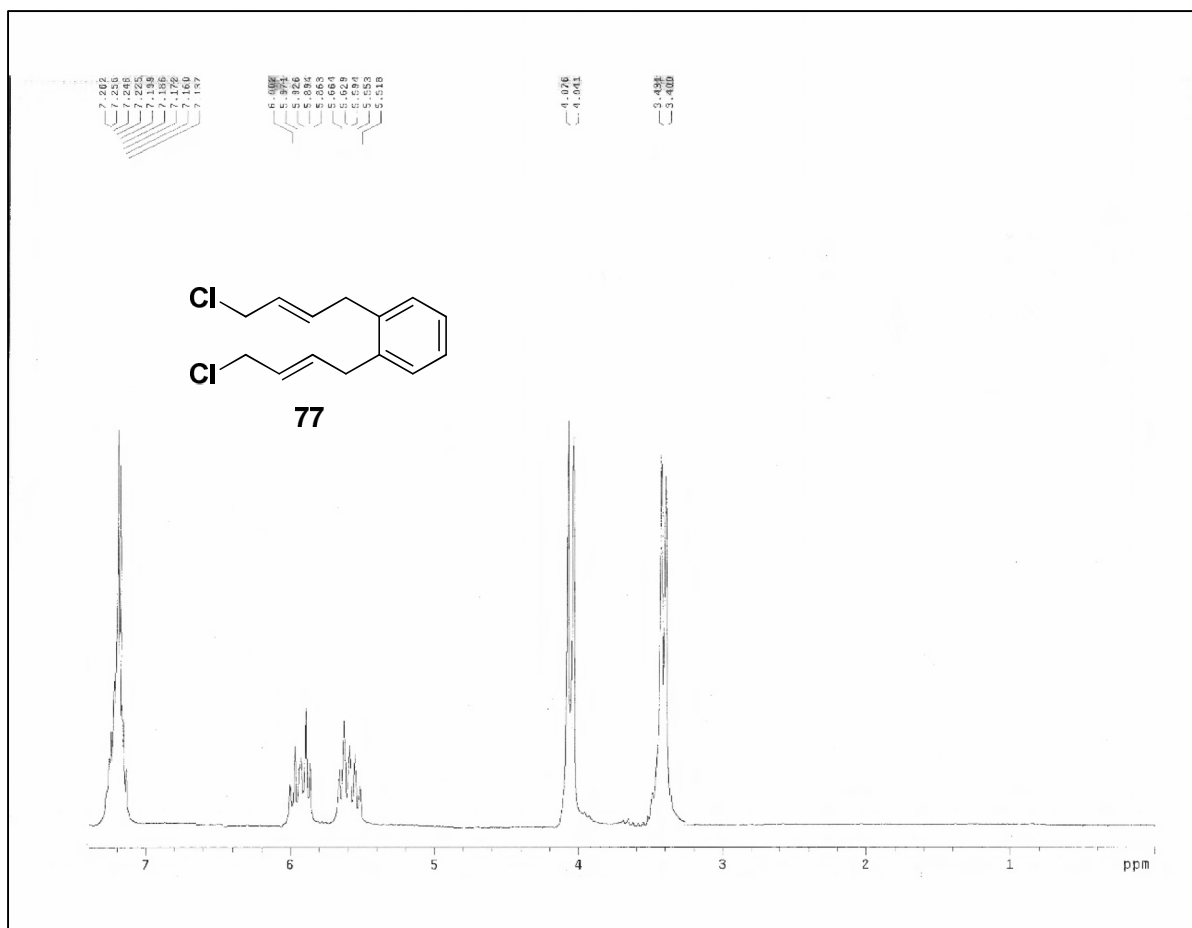


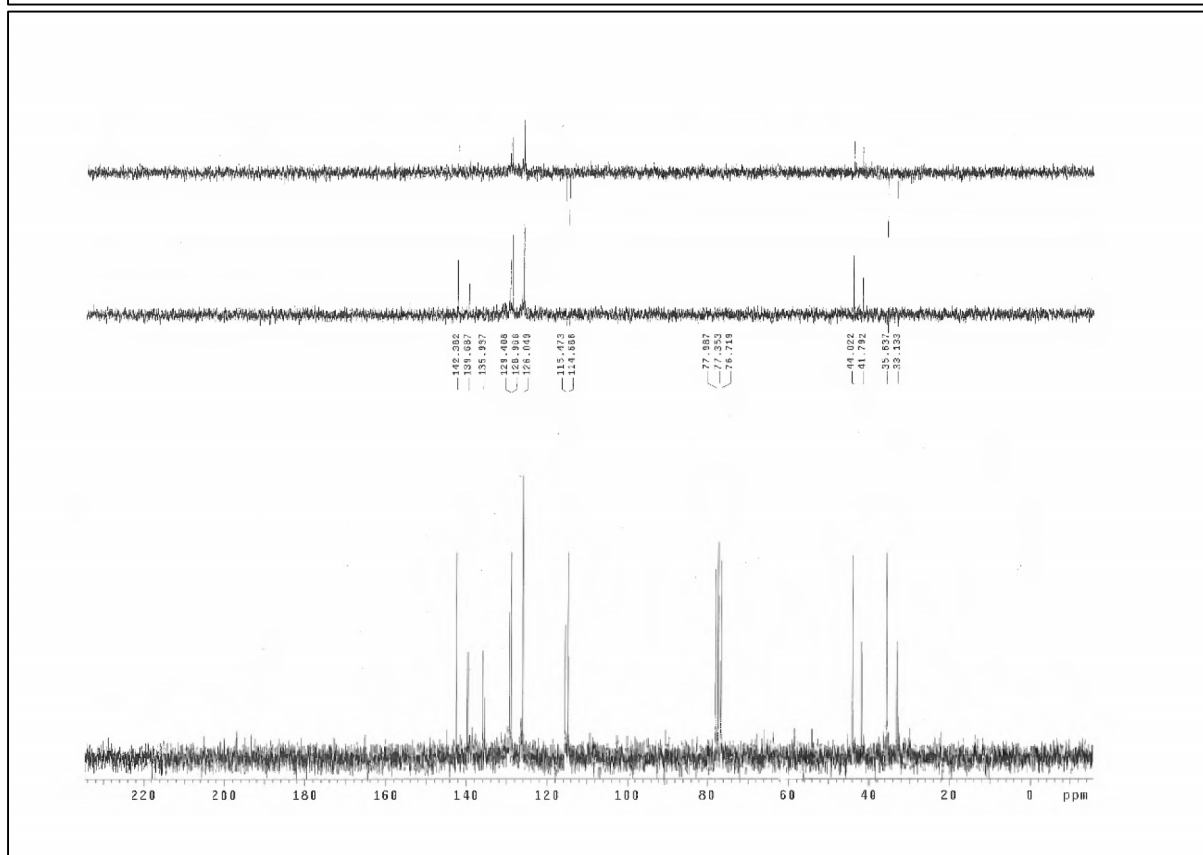
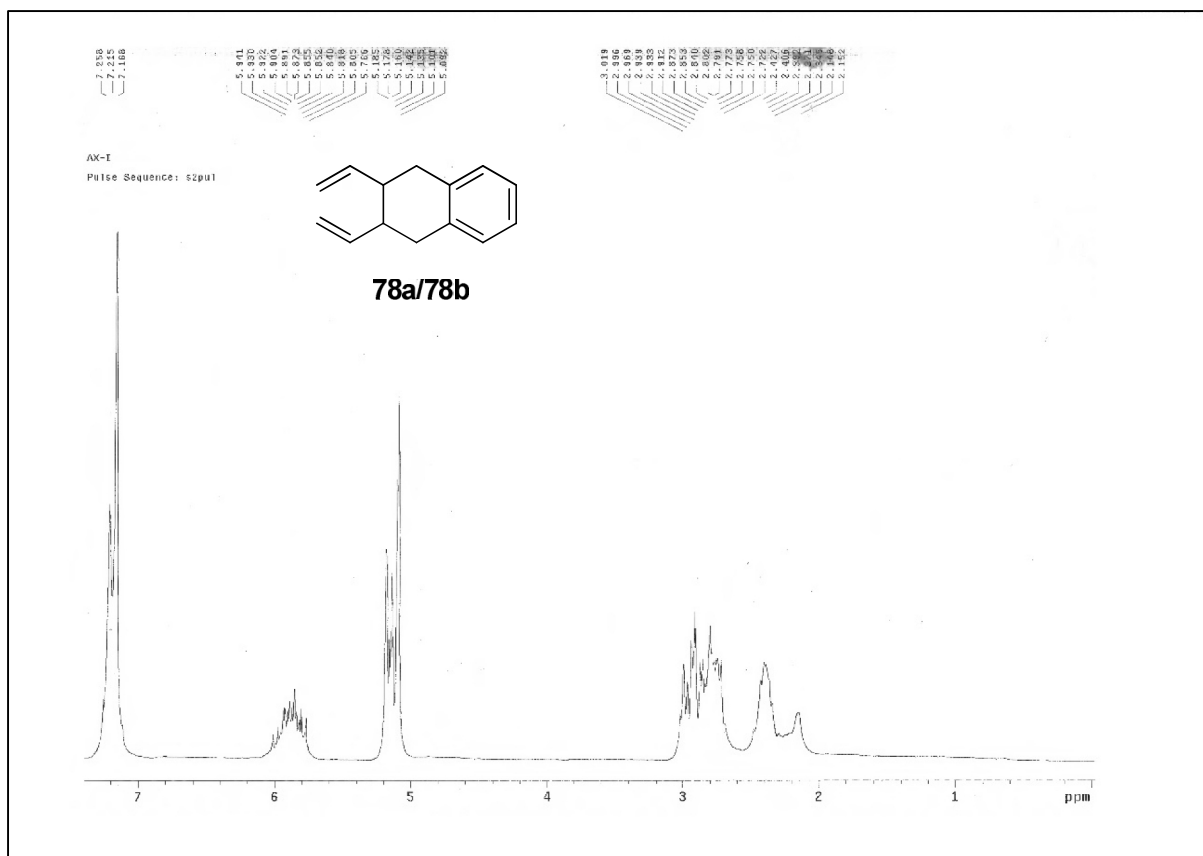




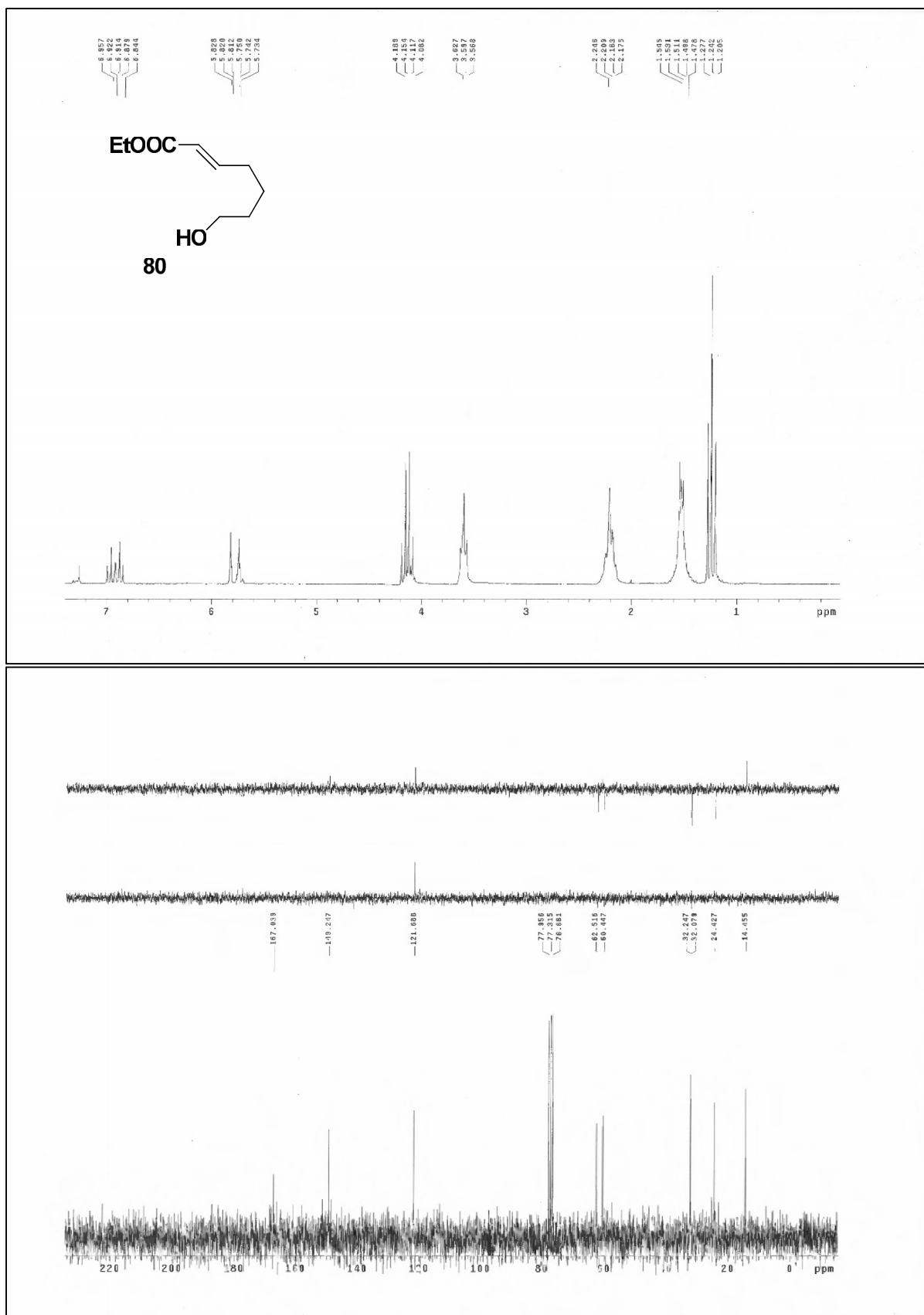


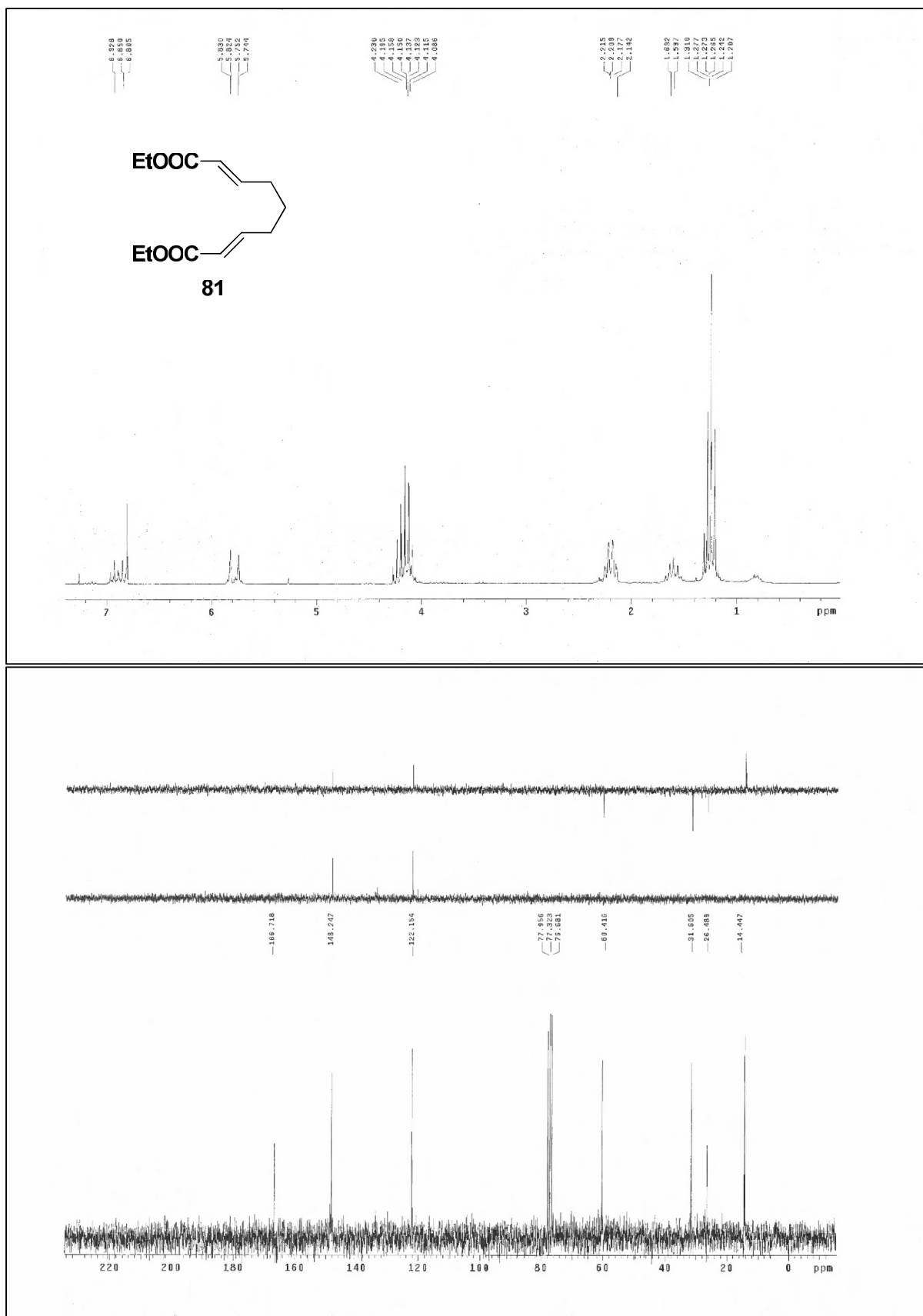


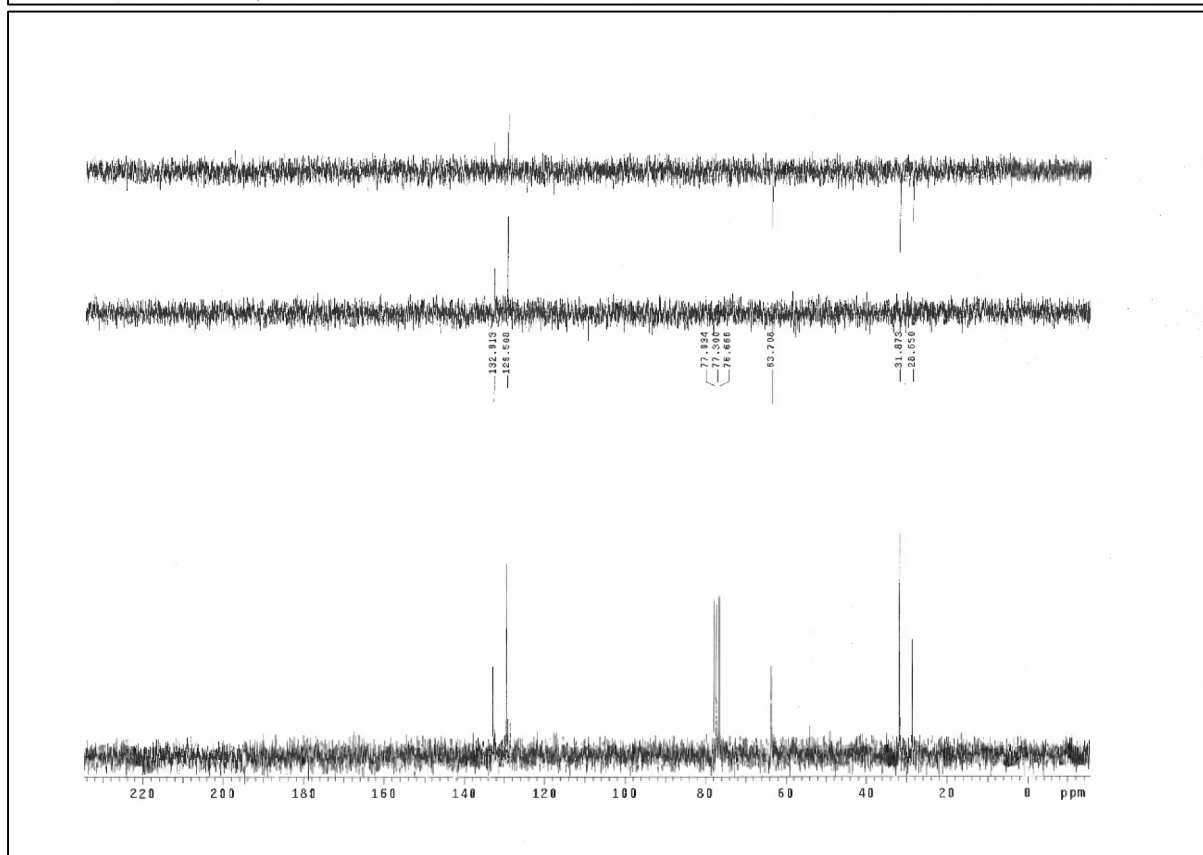
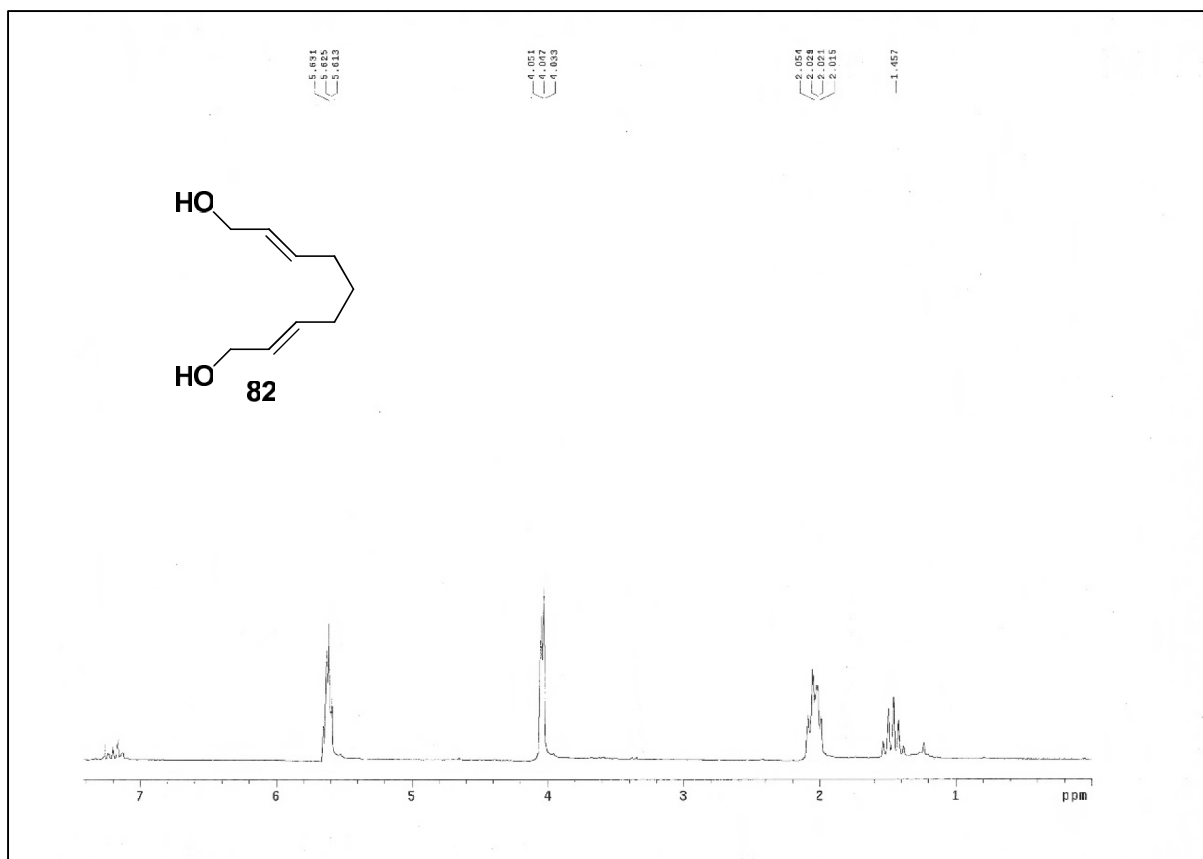


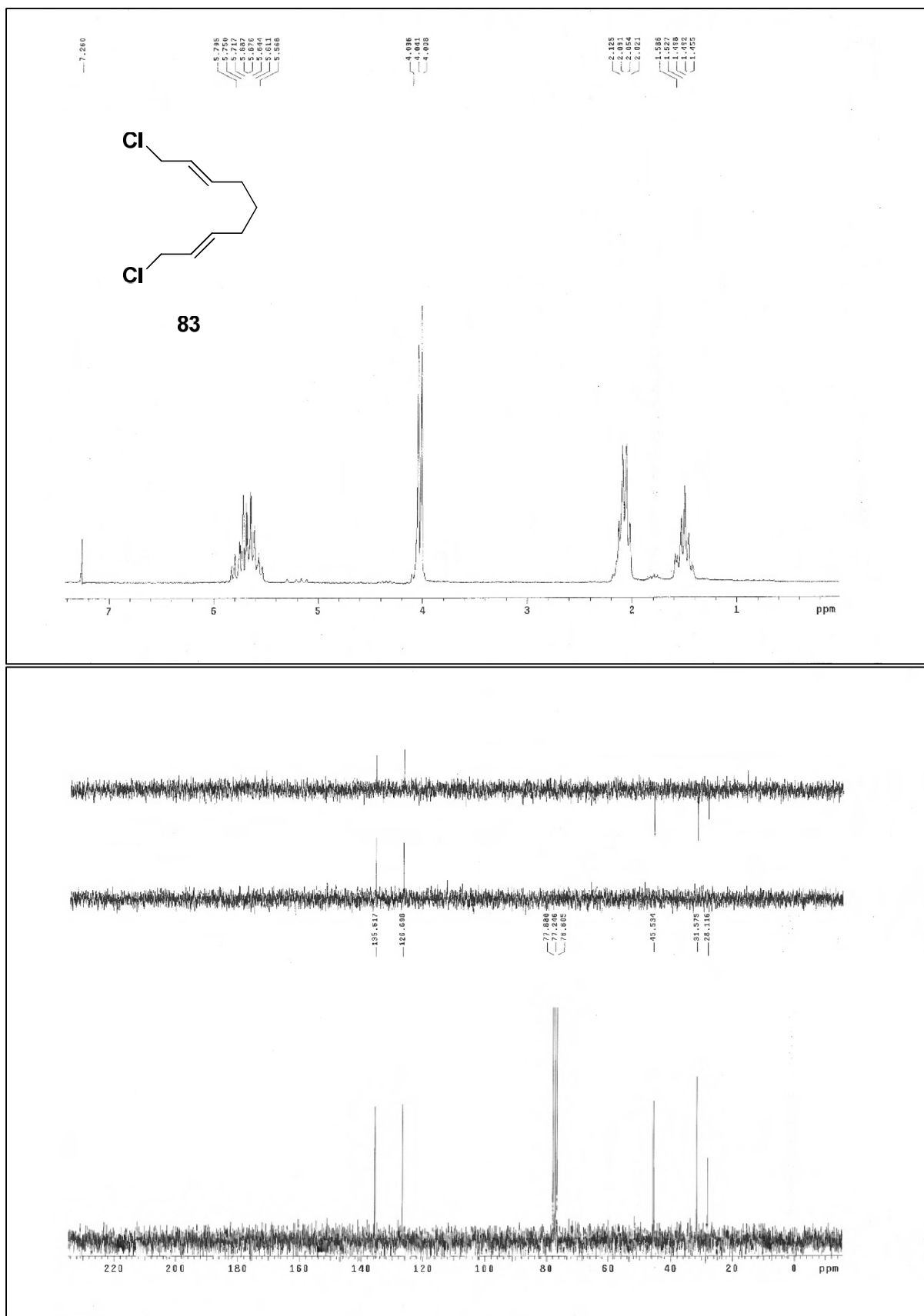


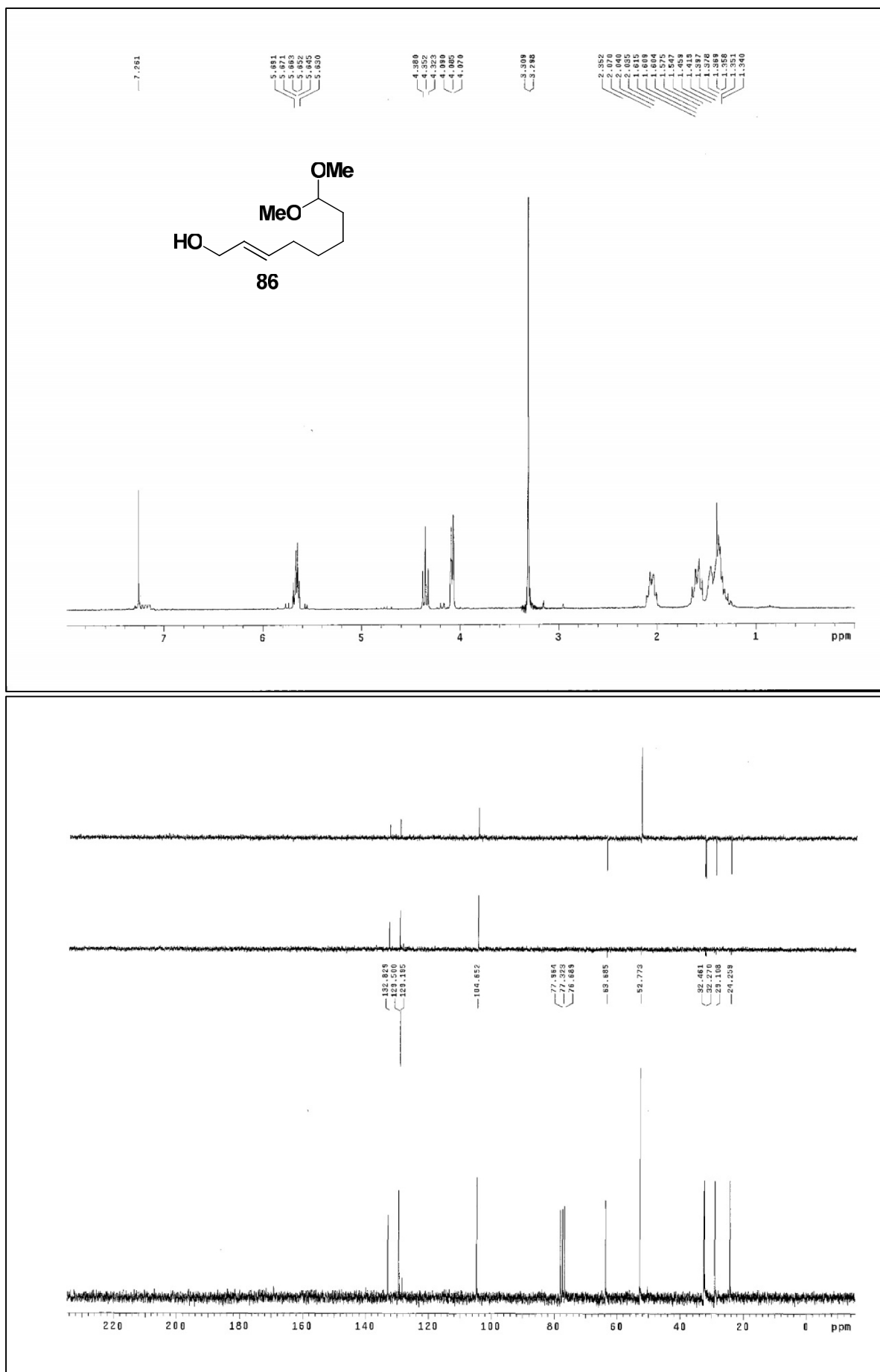
Espectroscopía

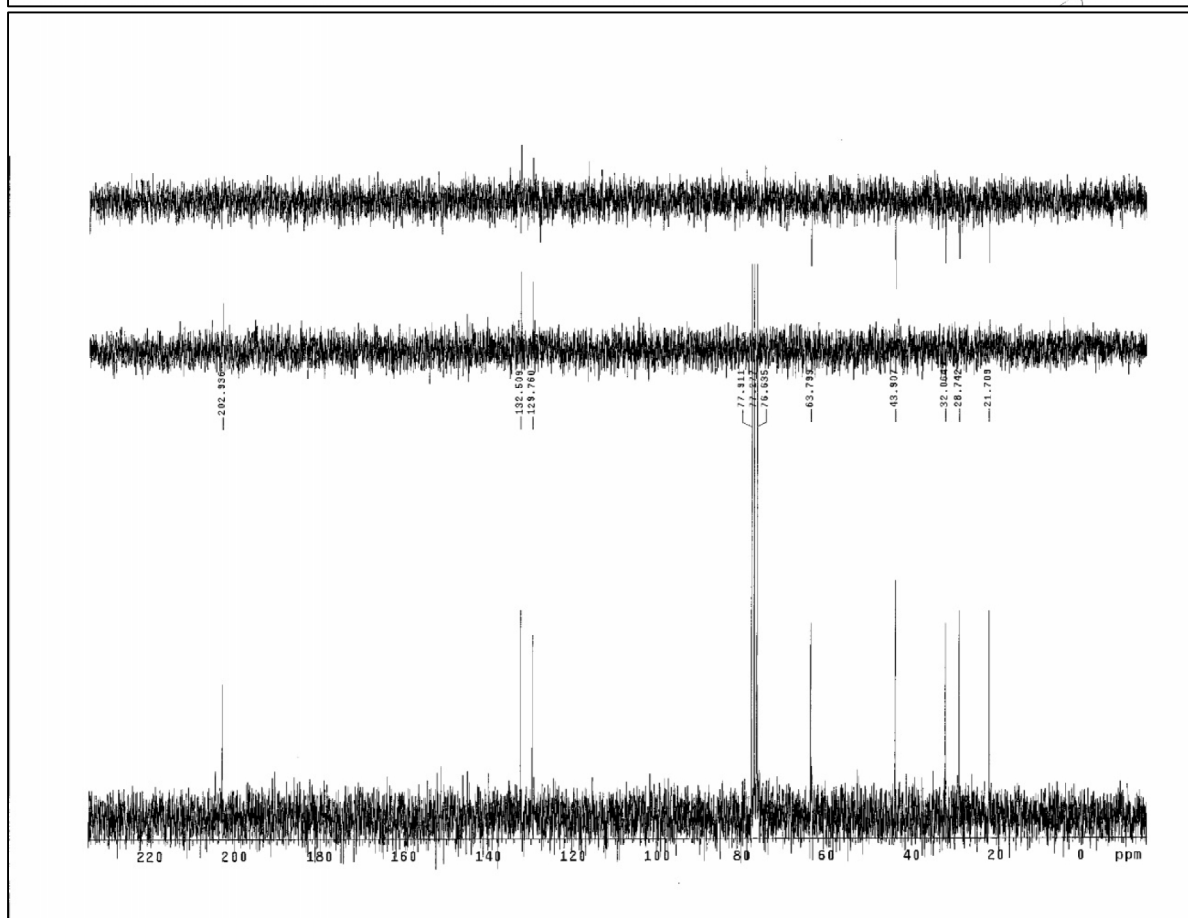
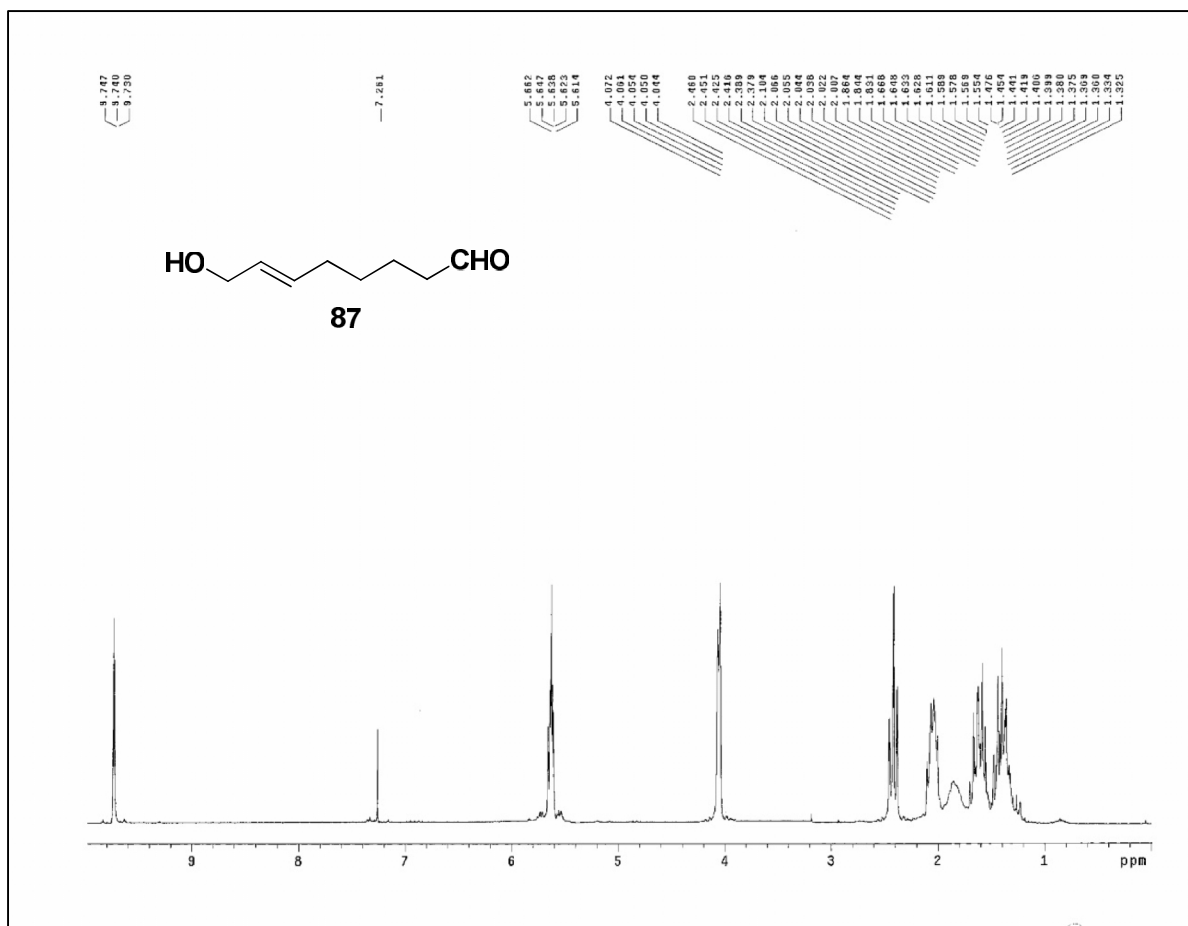


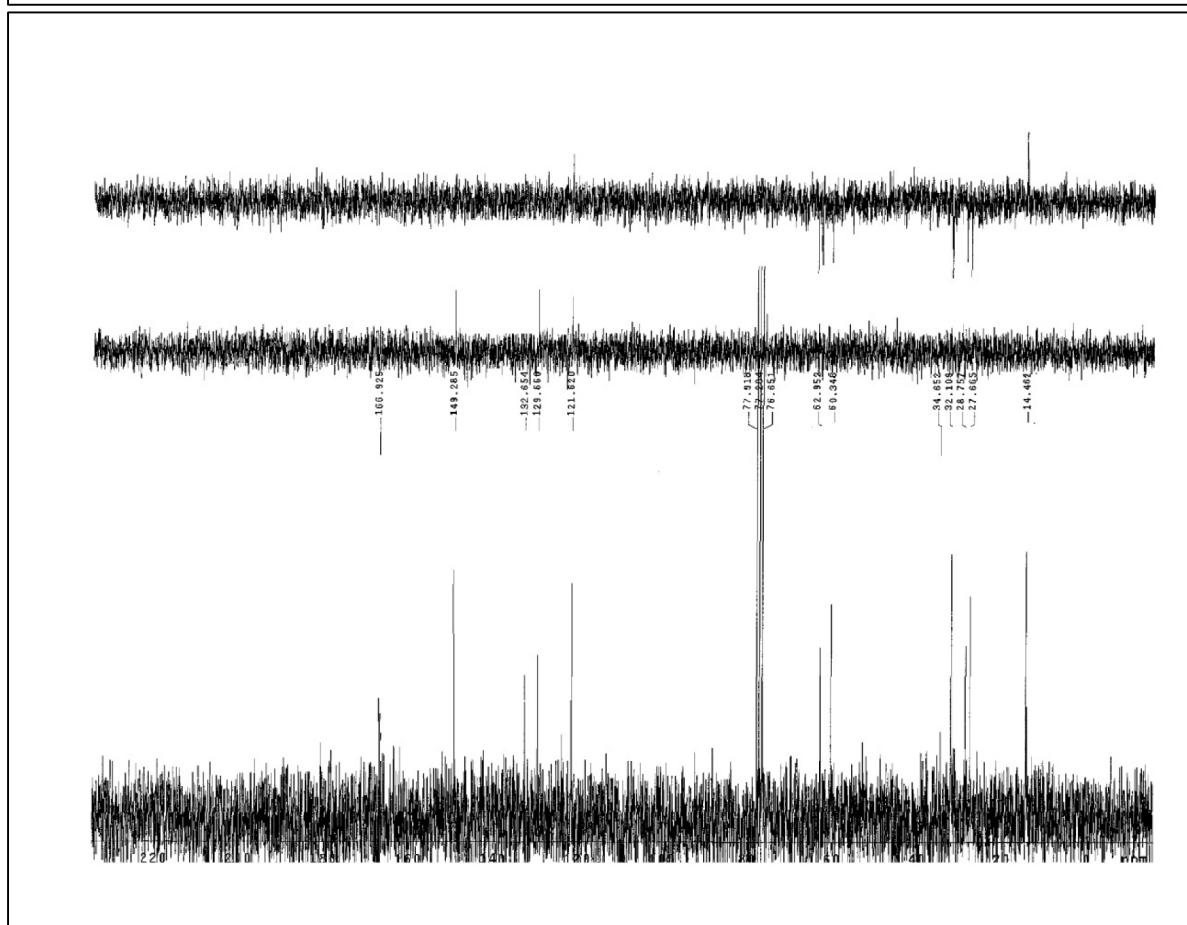
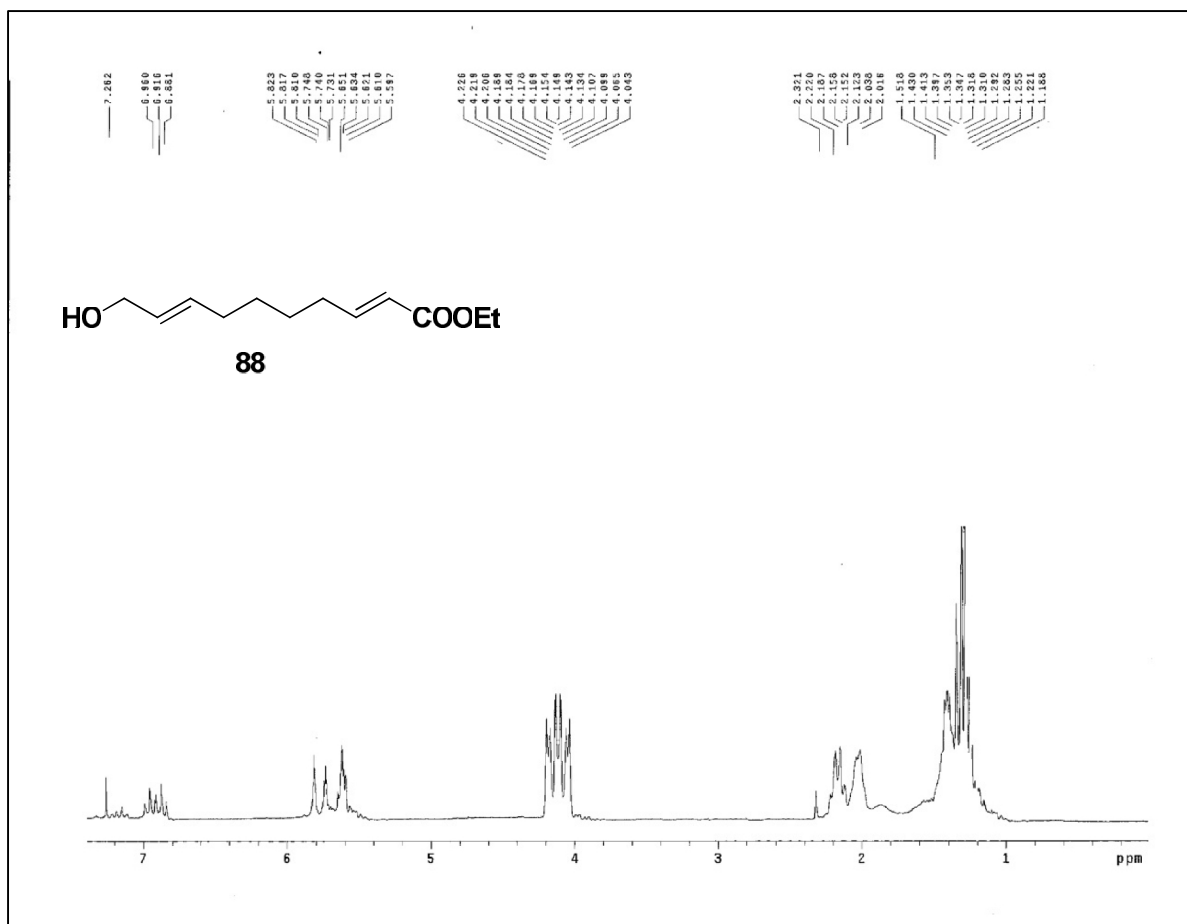


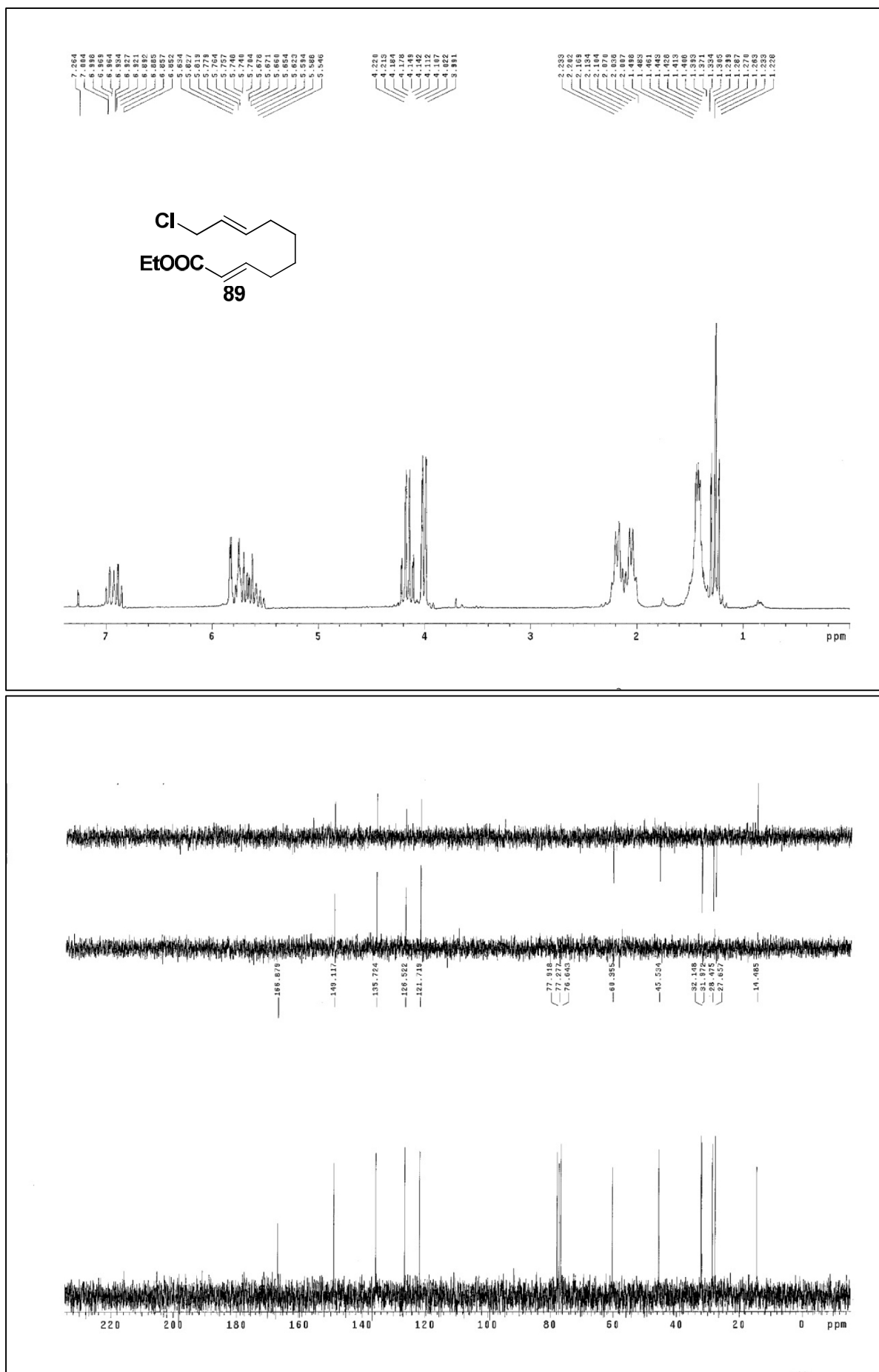


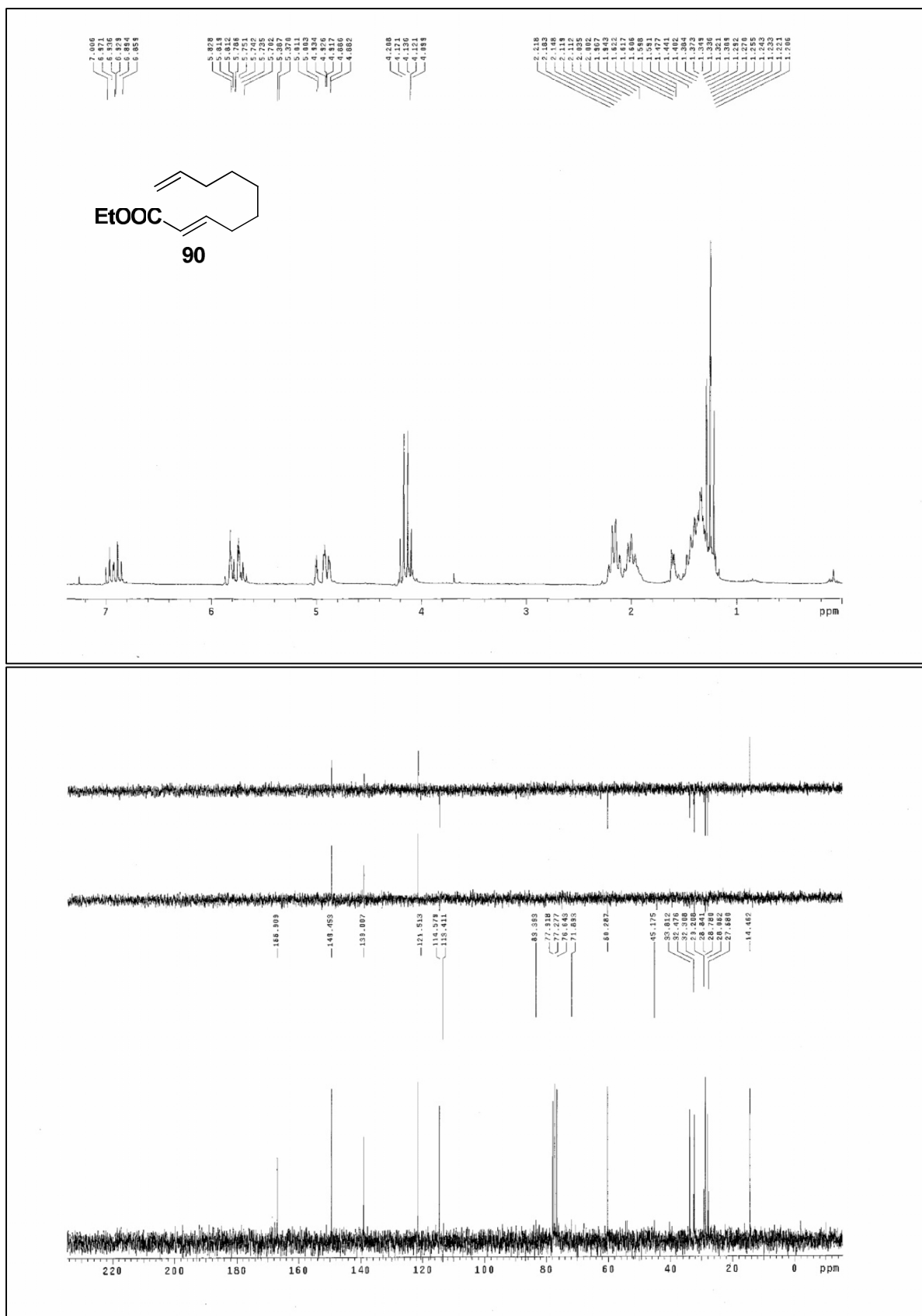


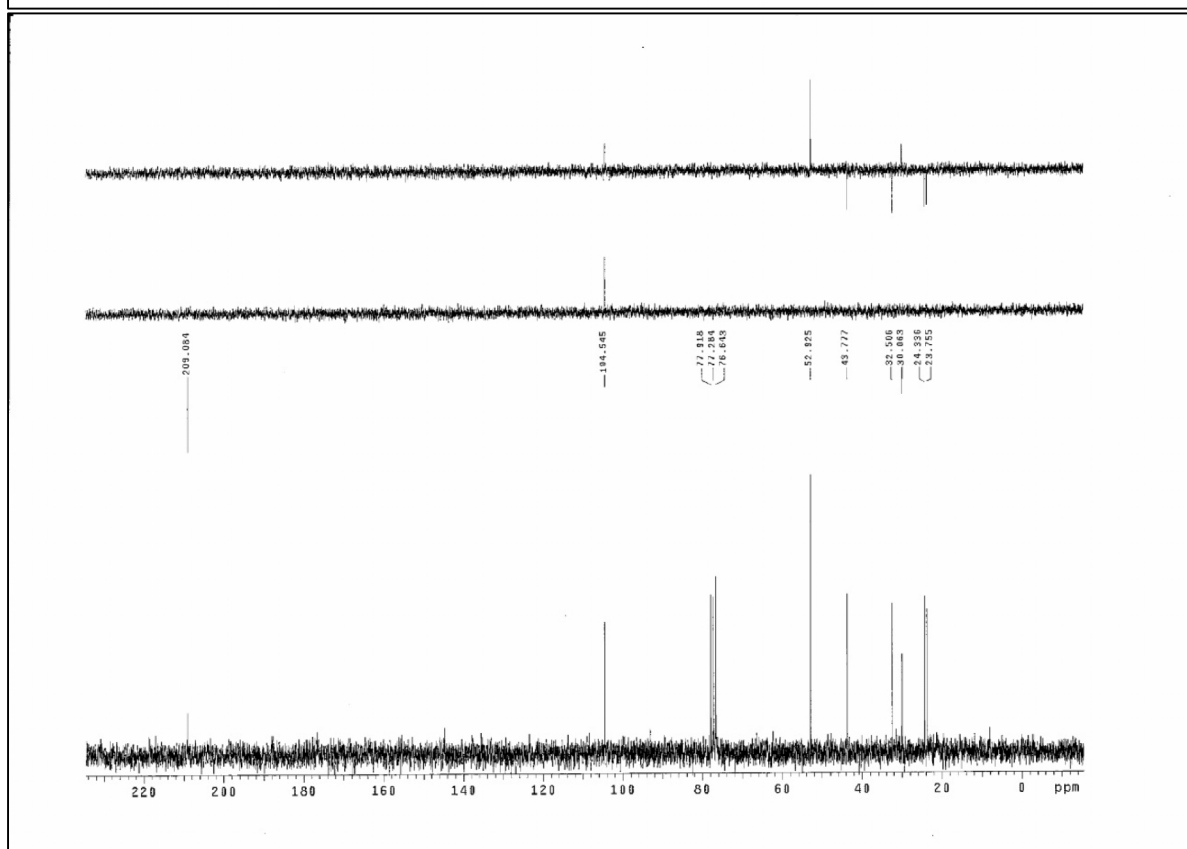
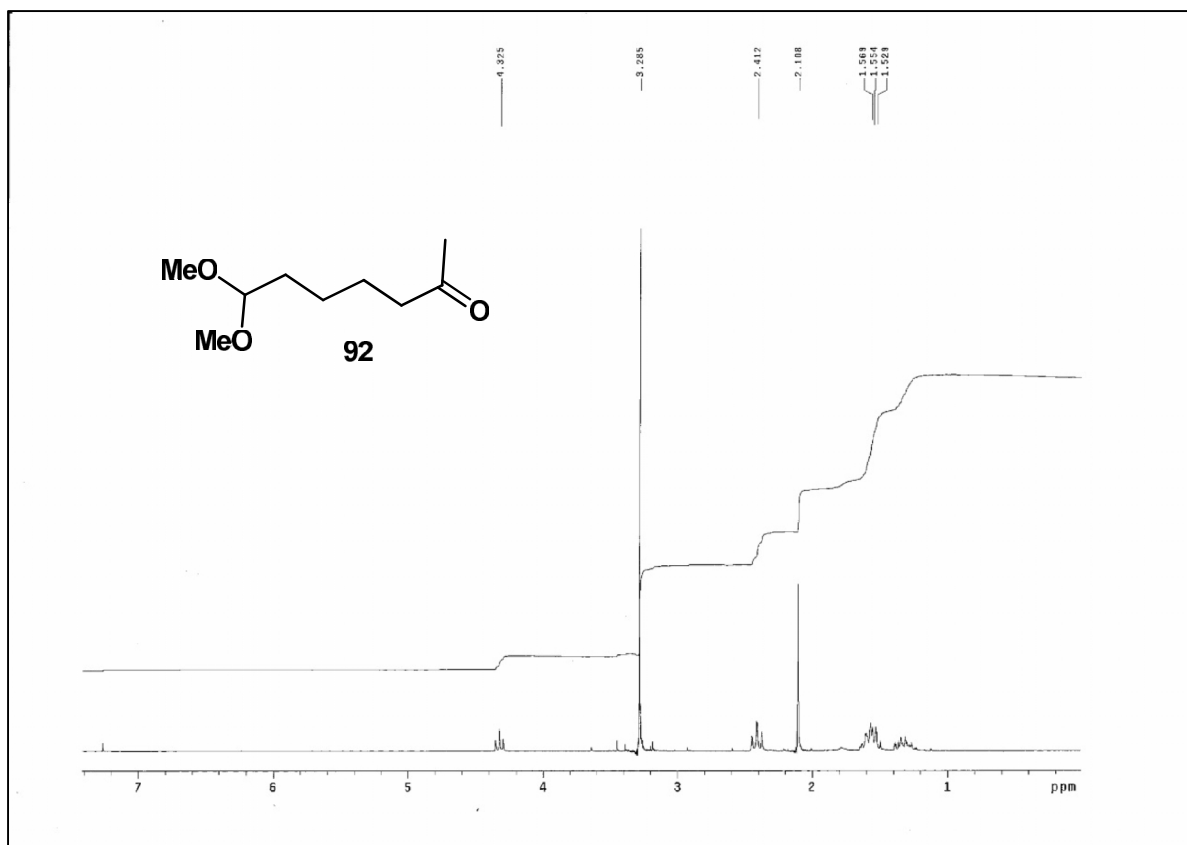


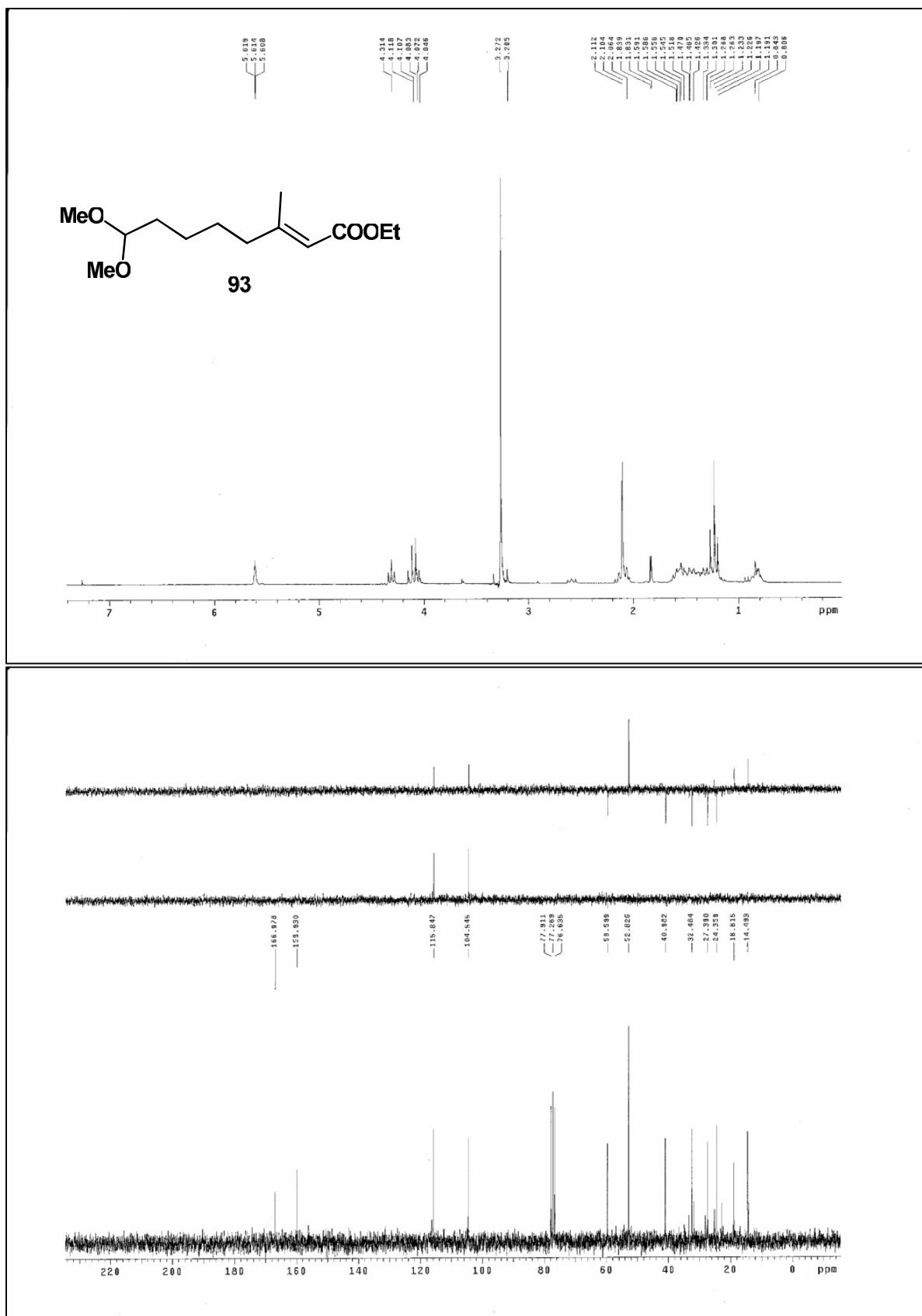


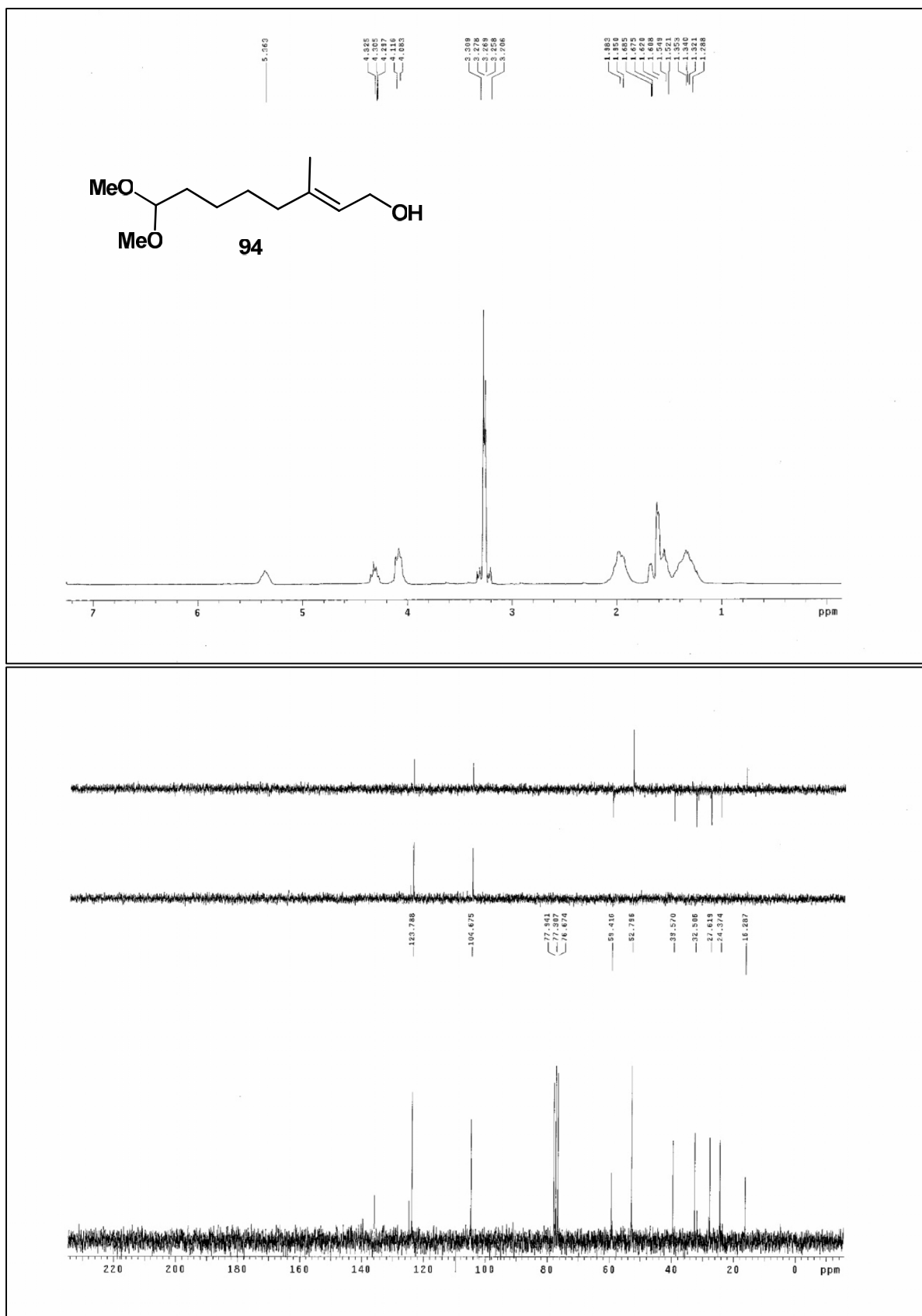


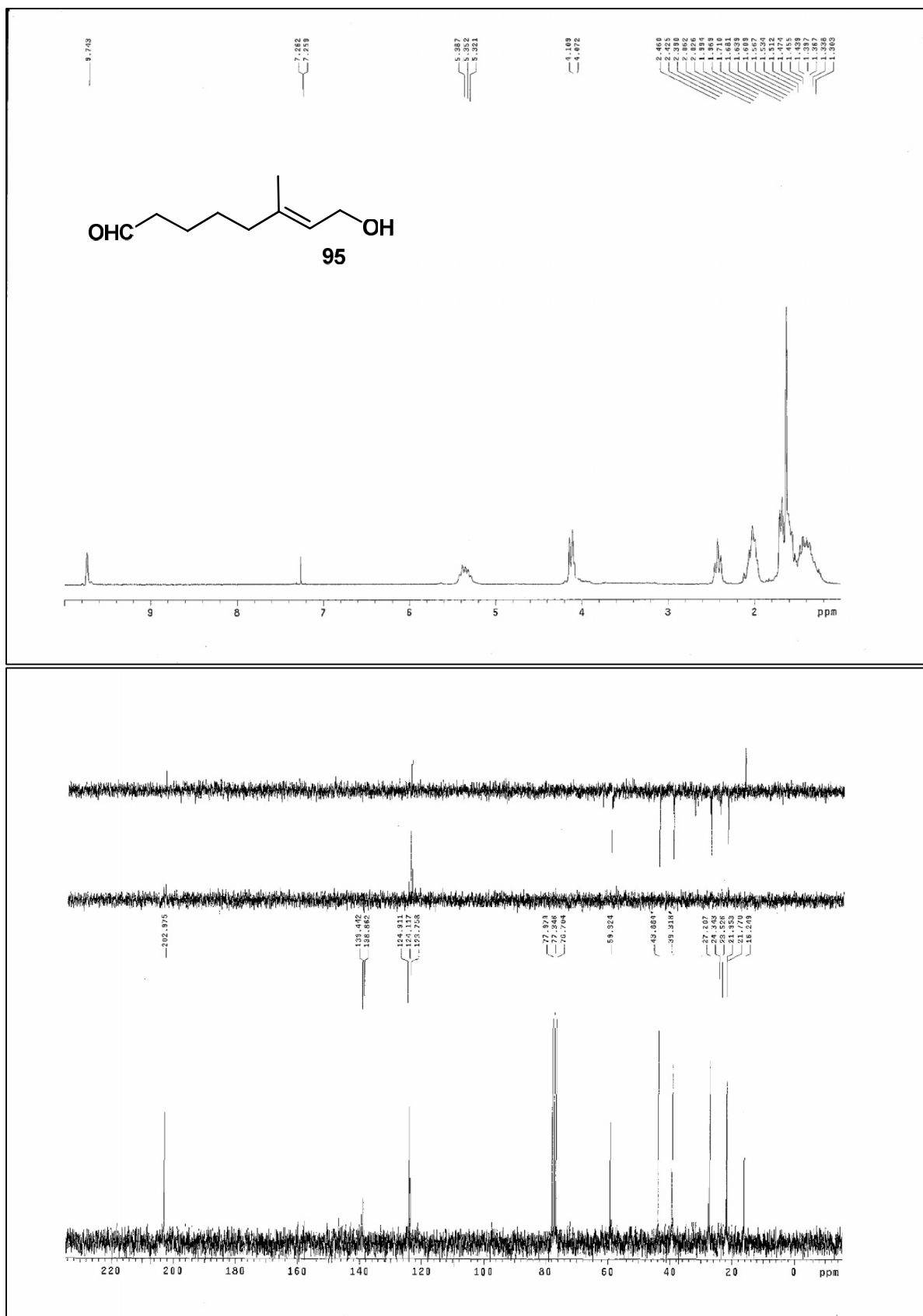


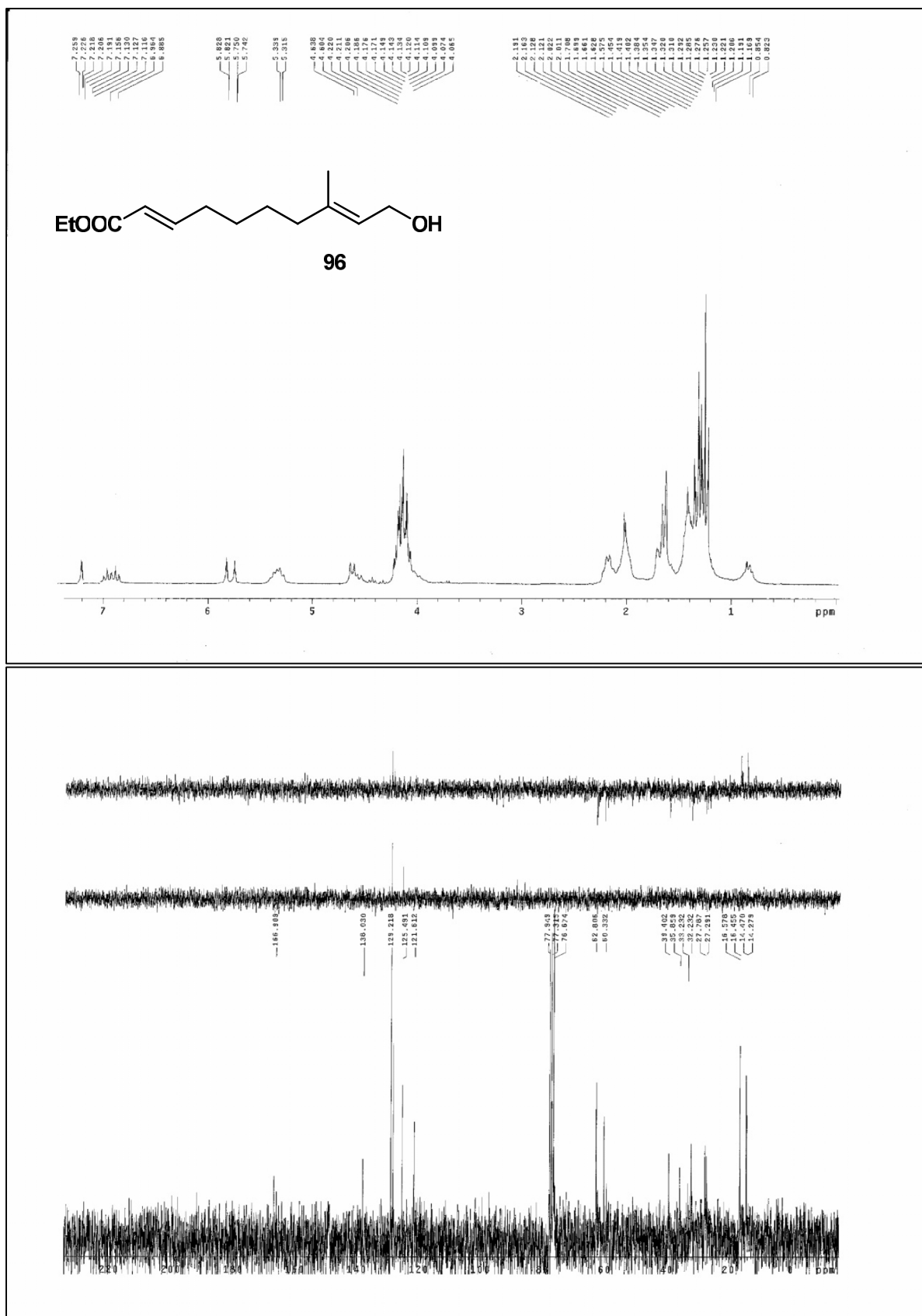


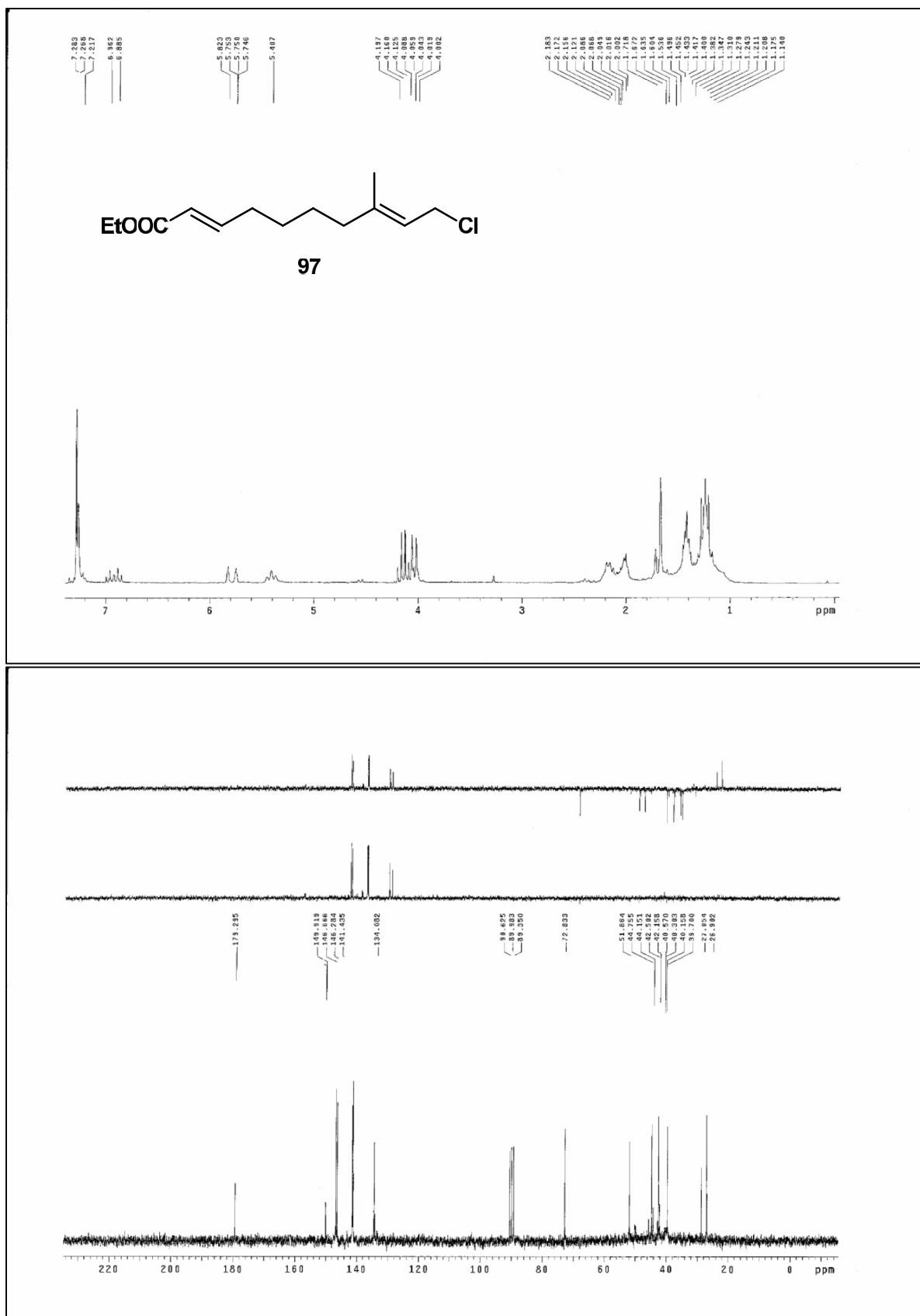


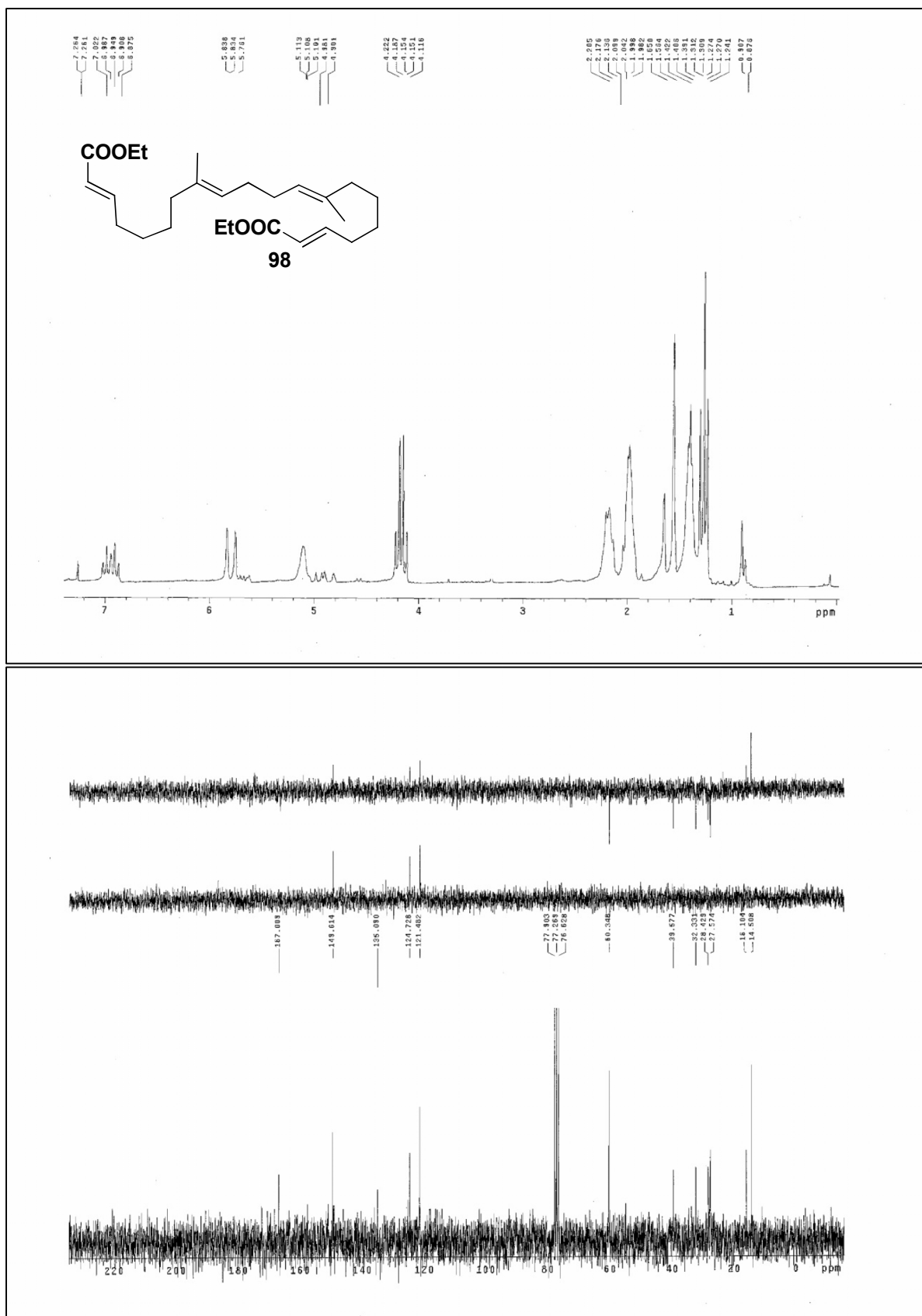


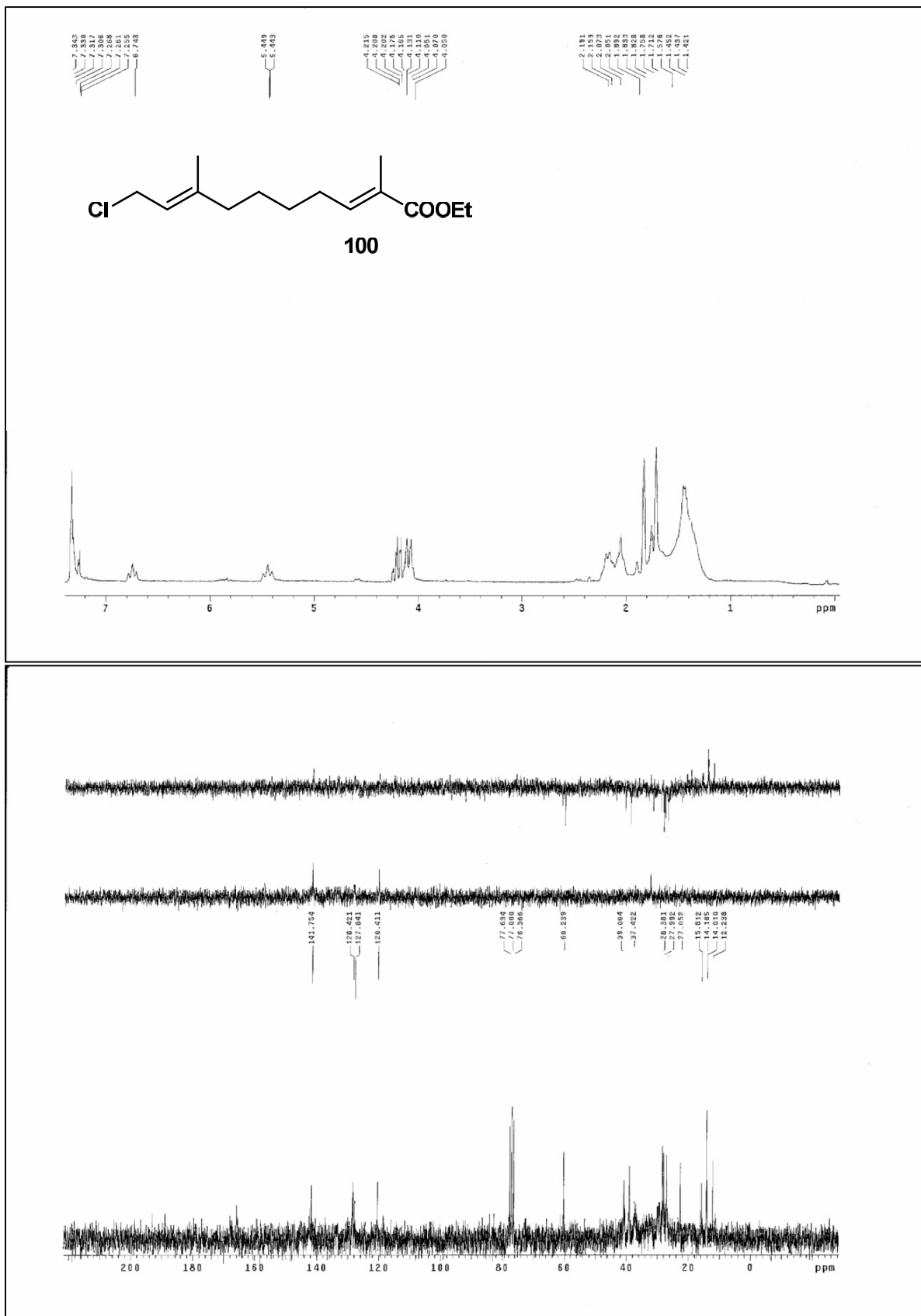


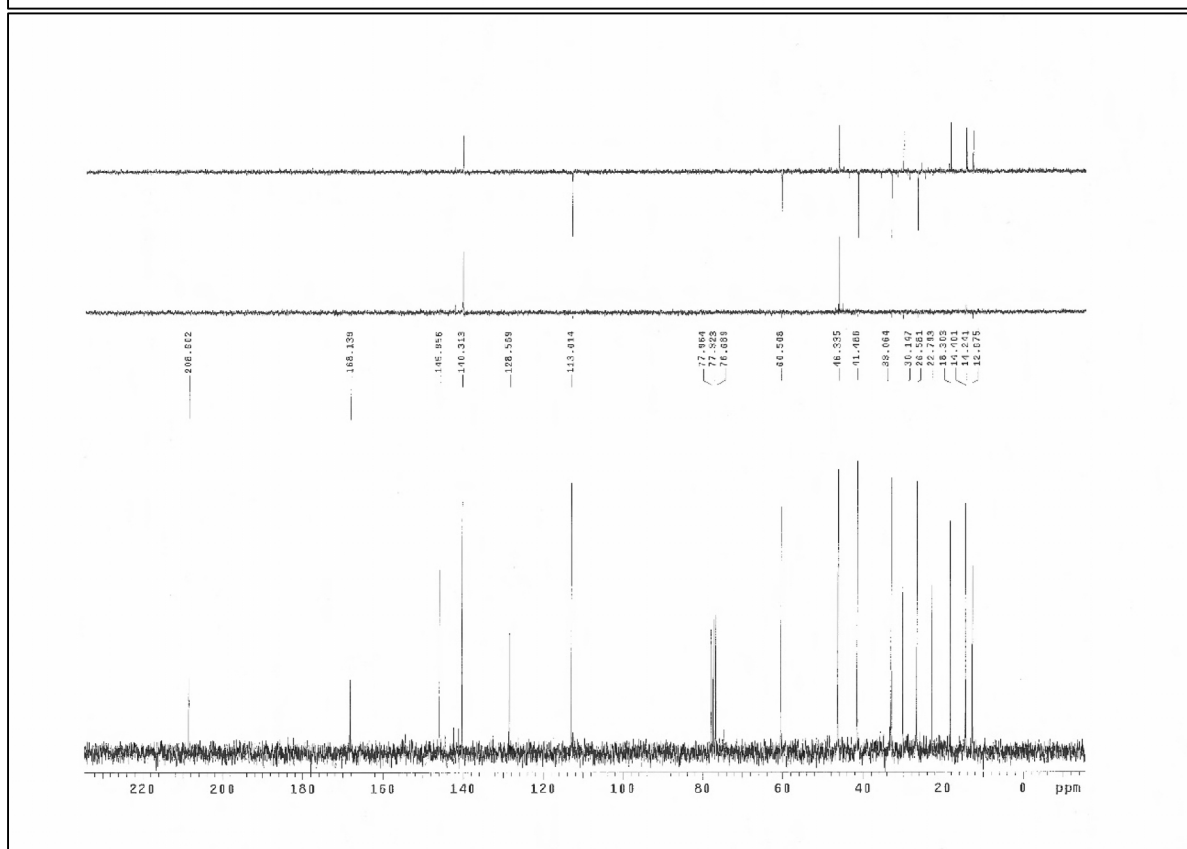
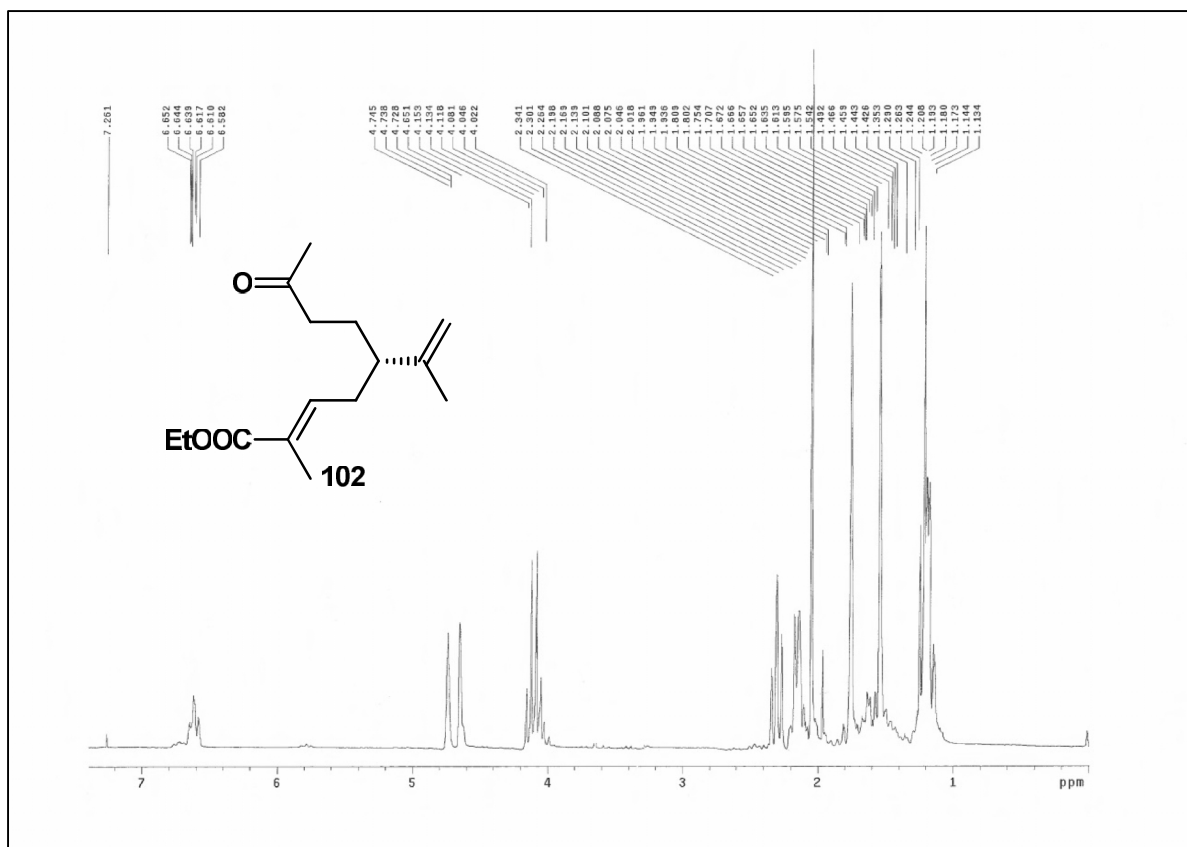


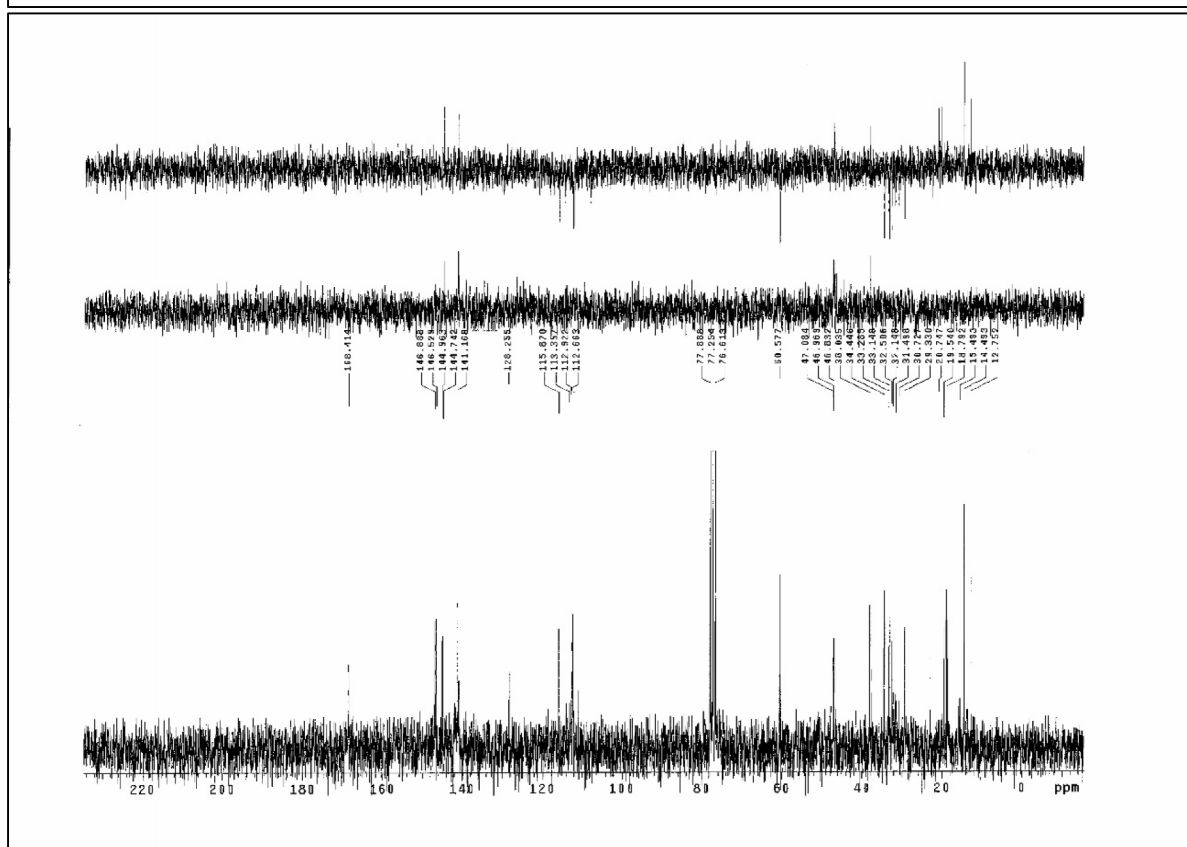
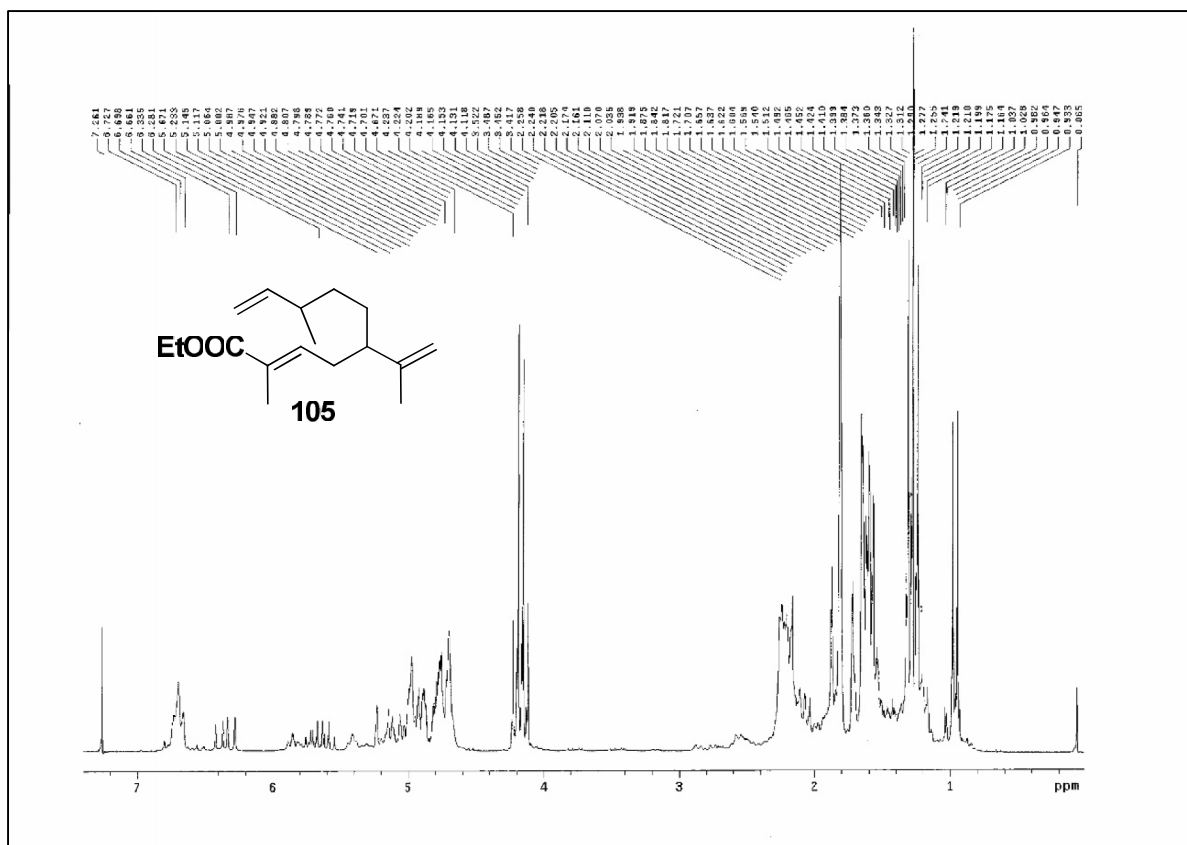


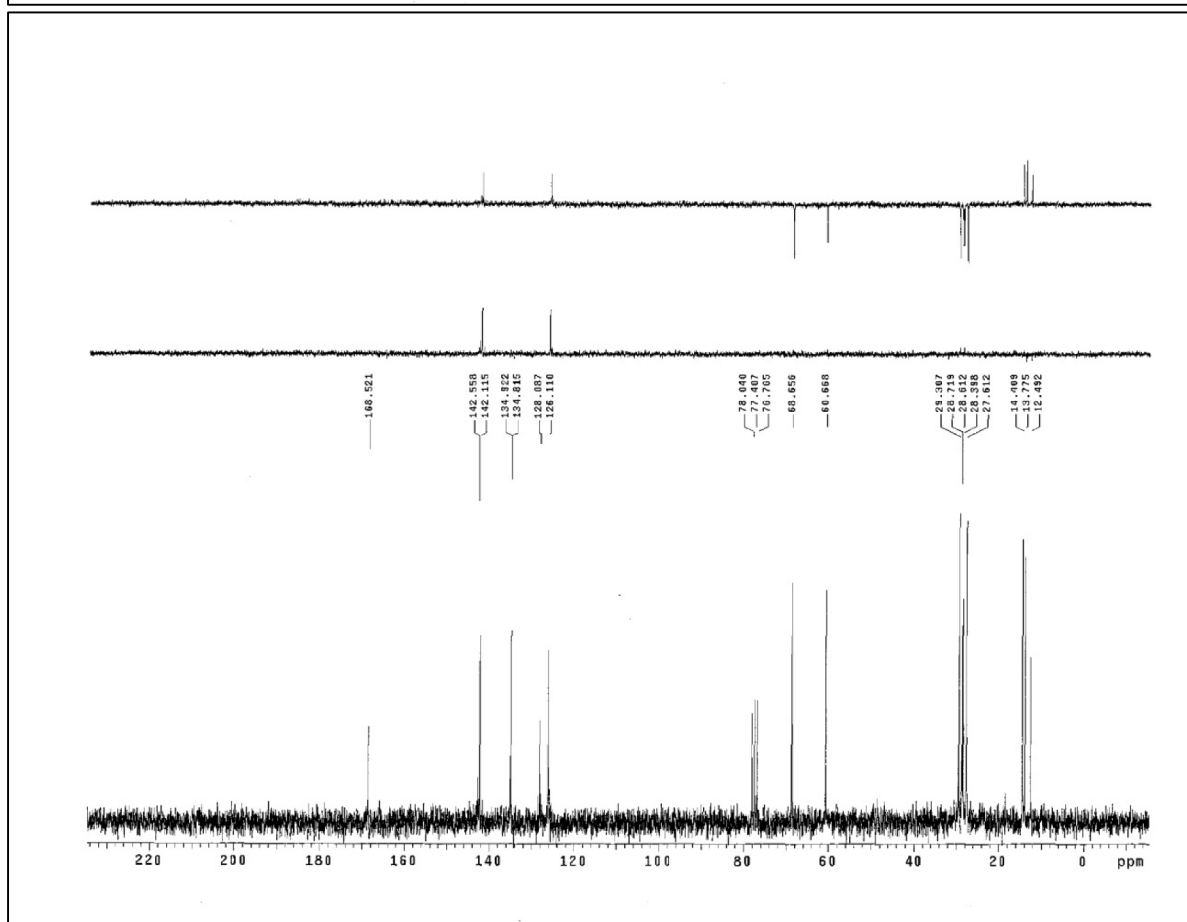
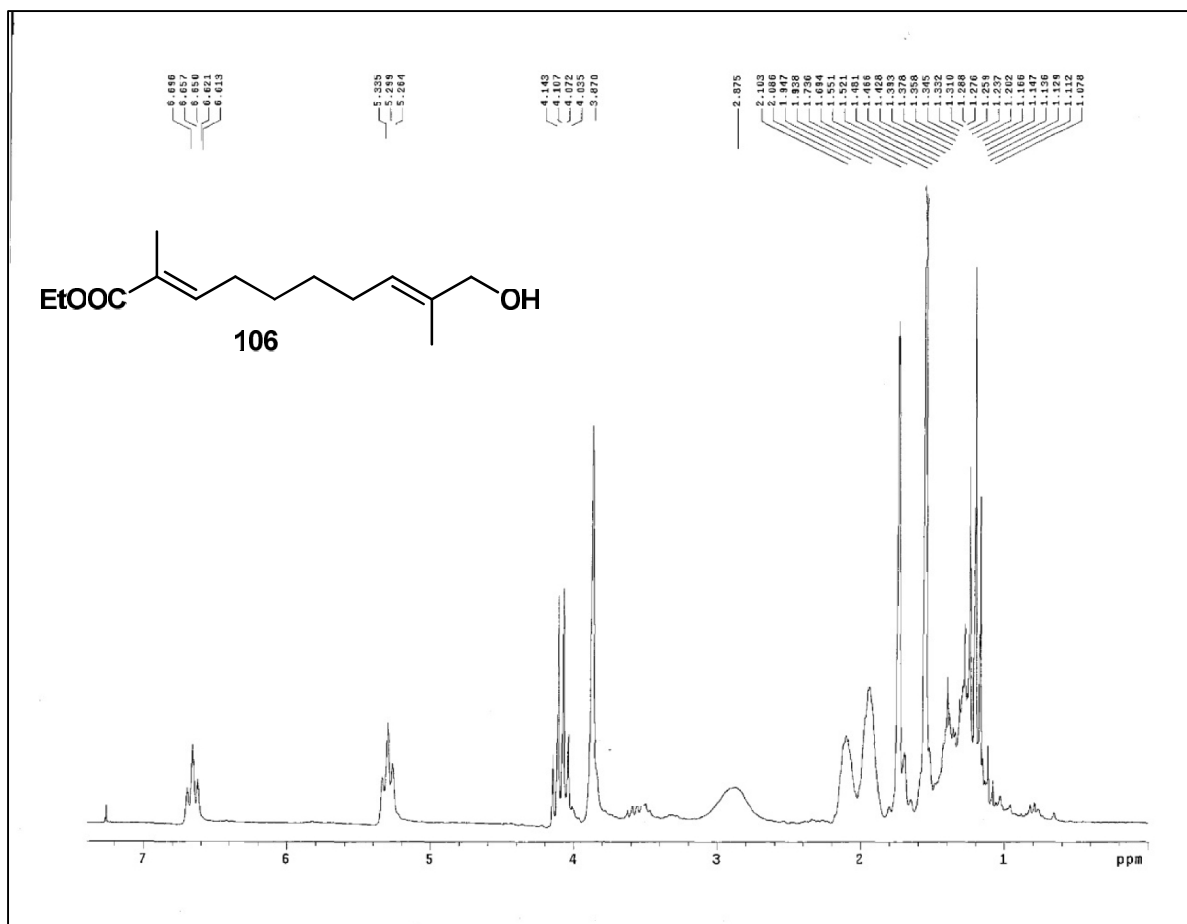


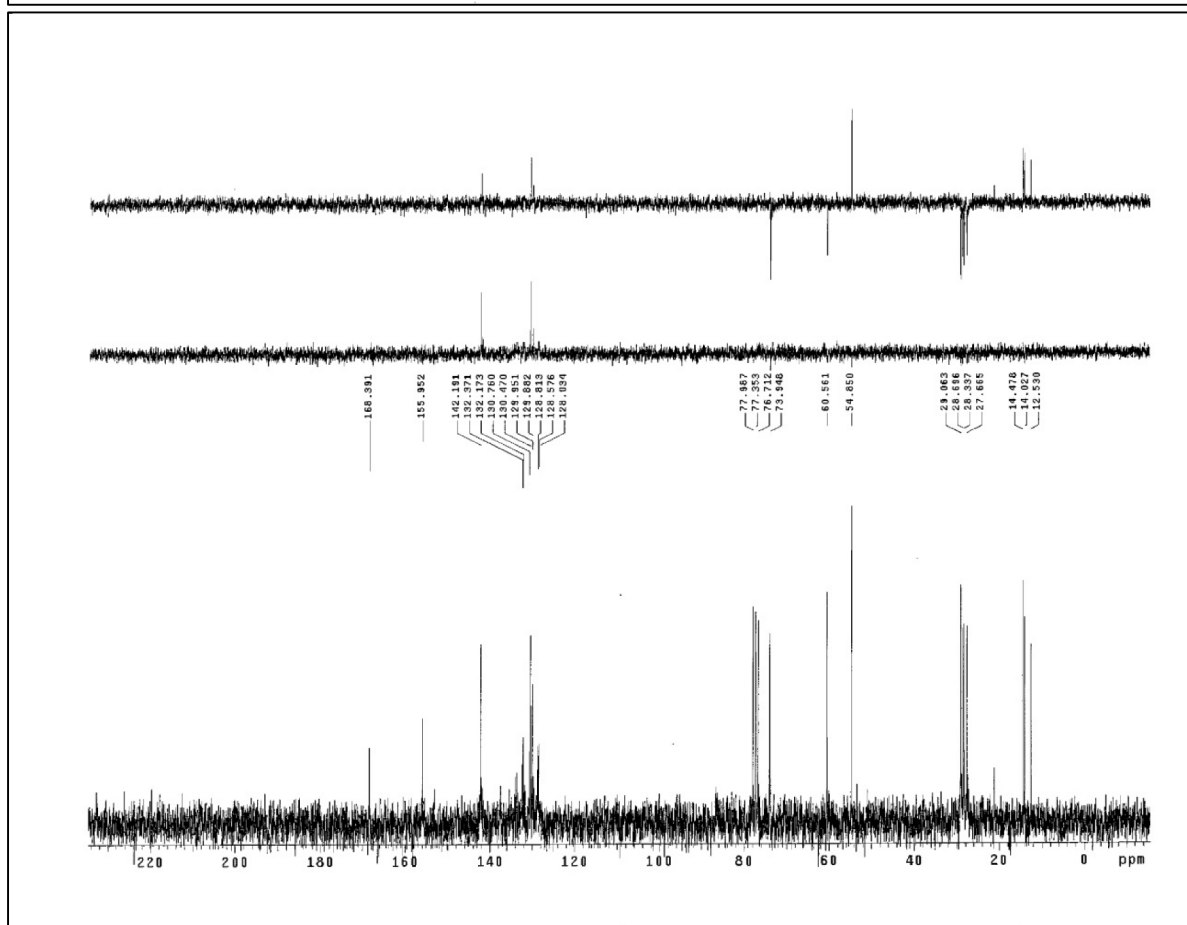
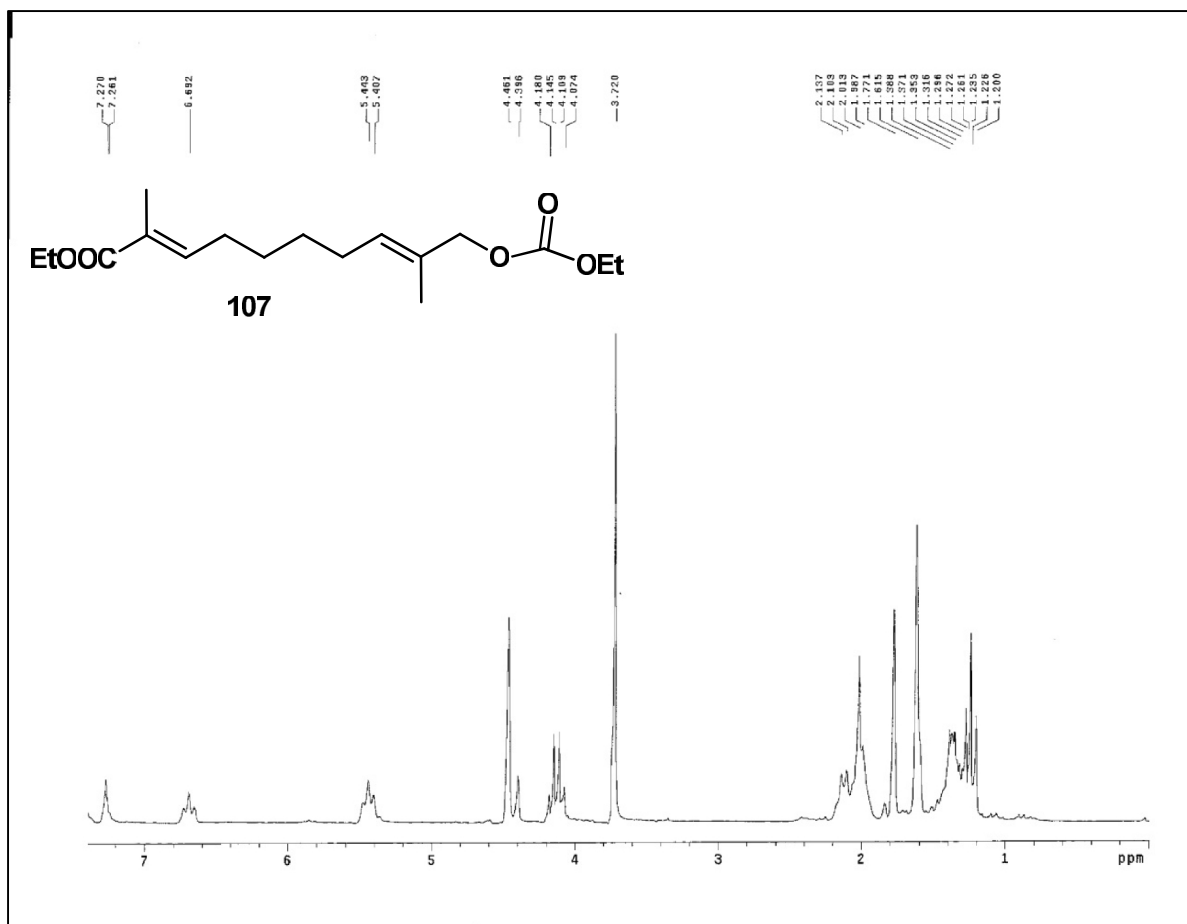


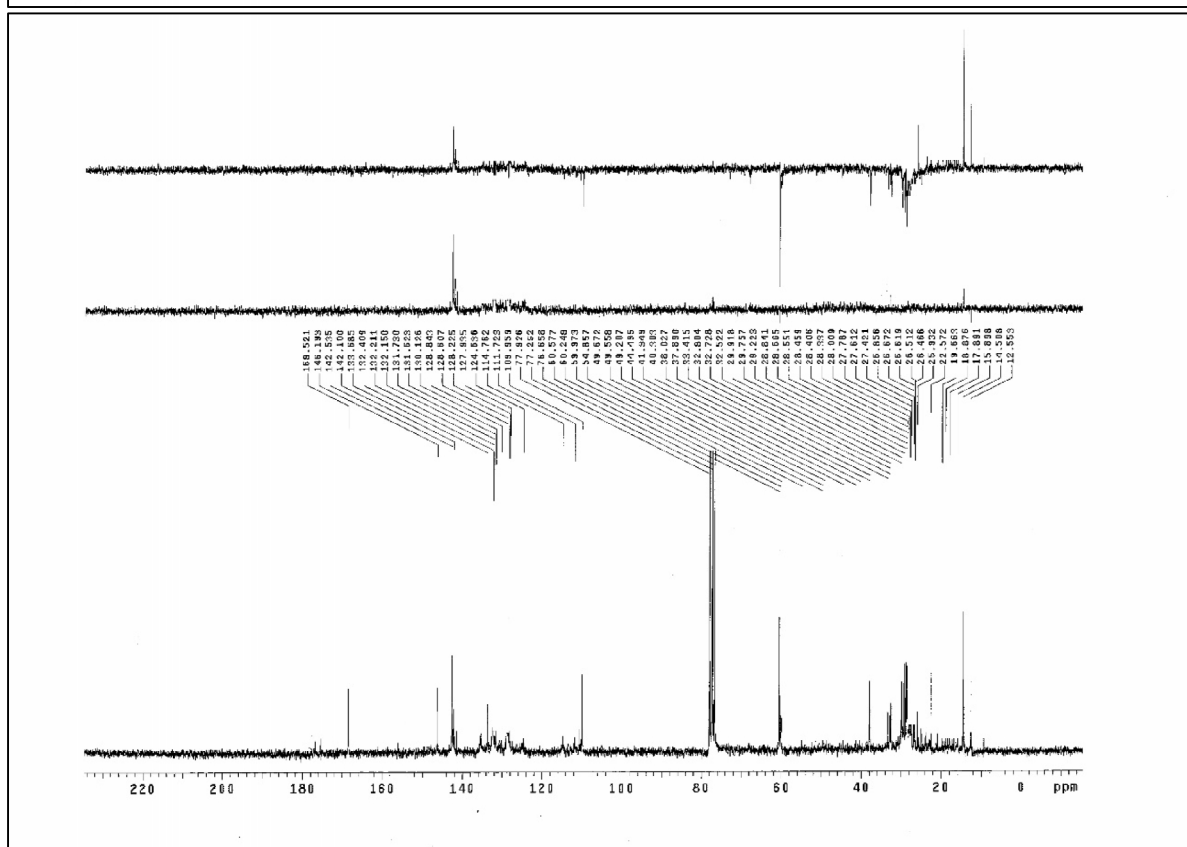
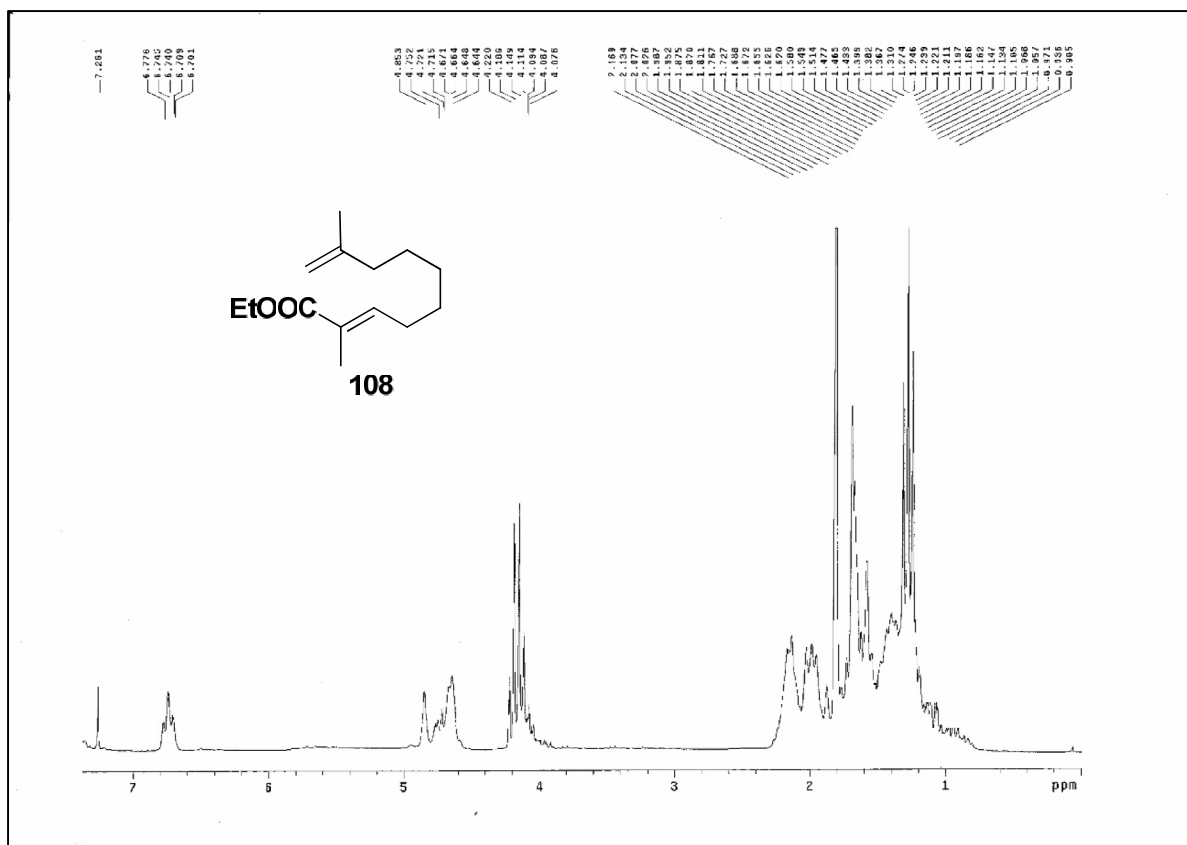


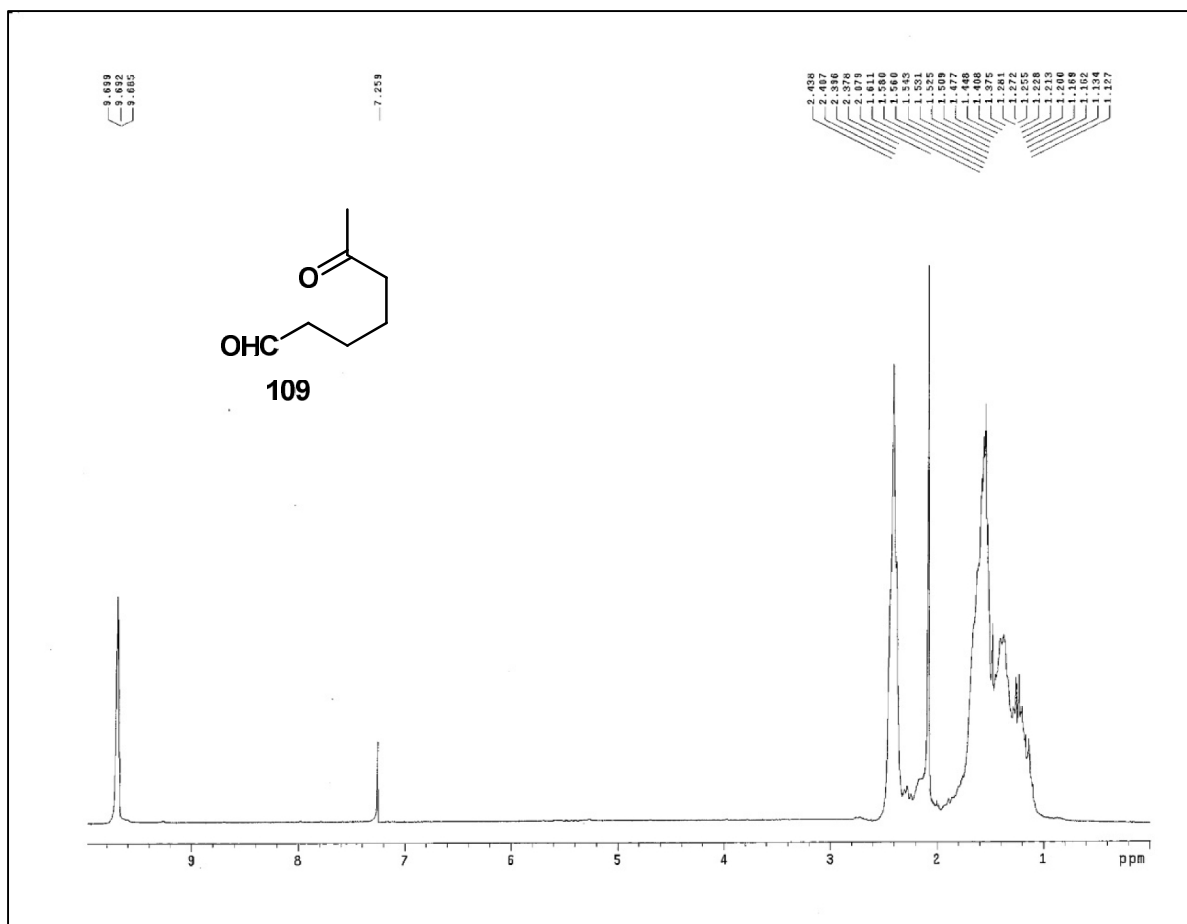


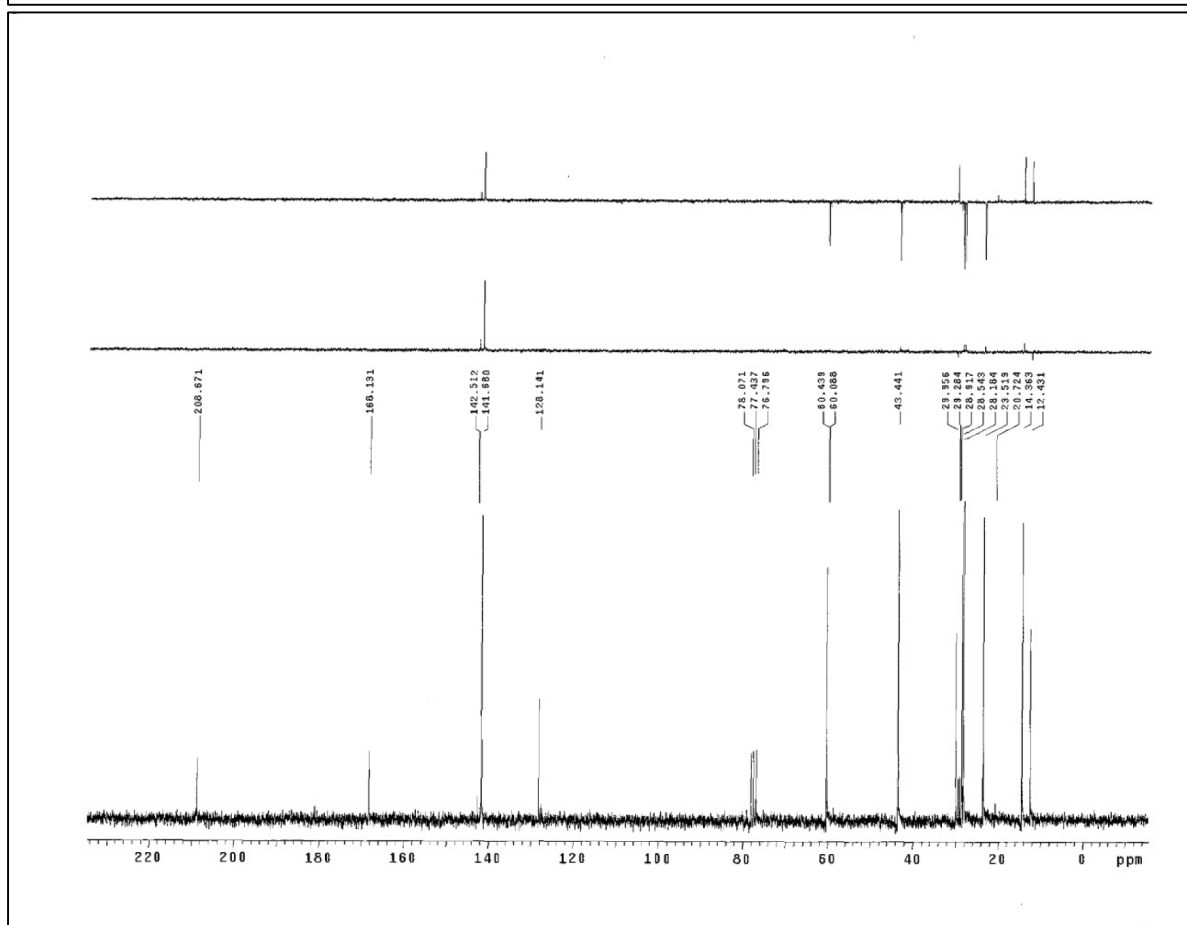
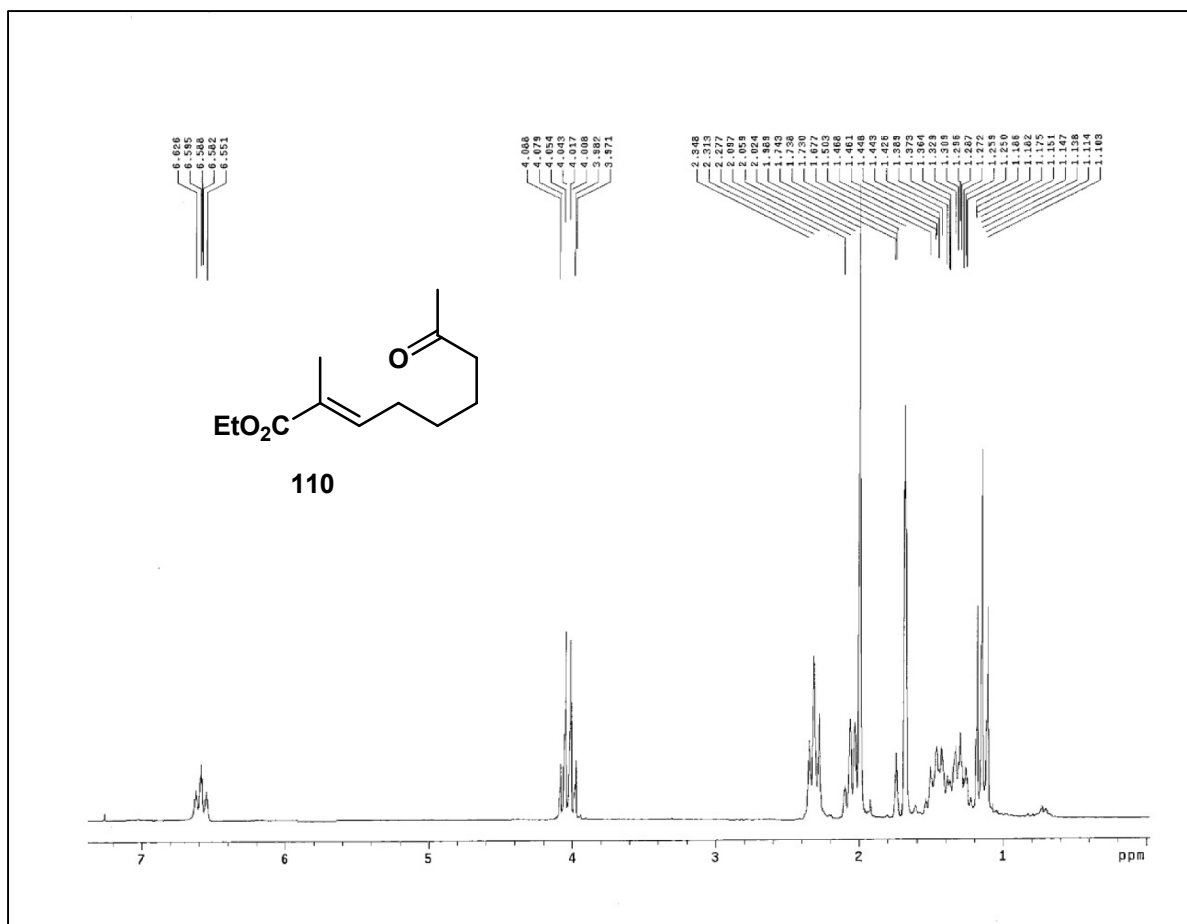


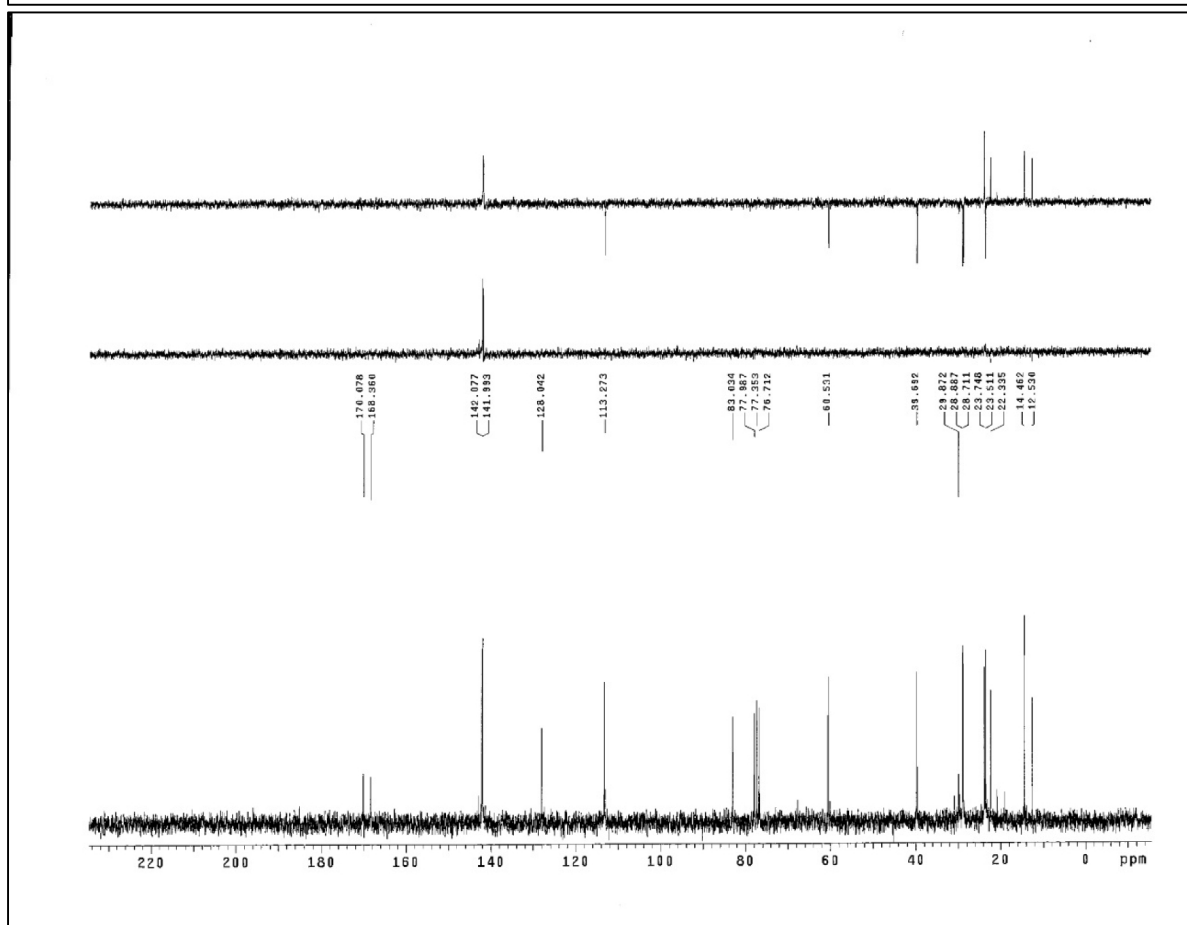
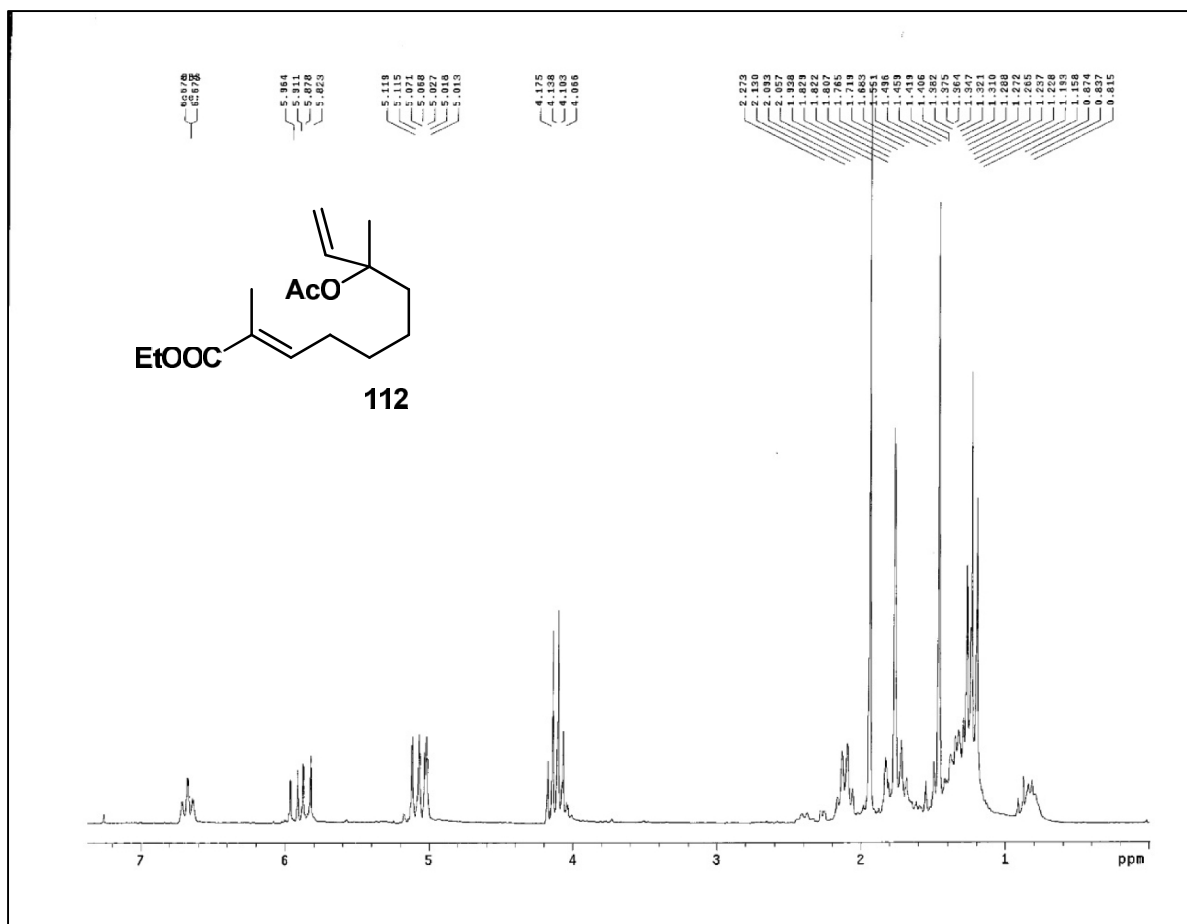


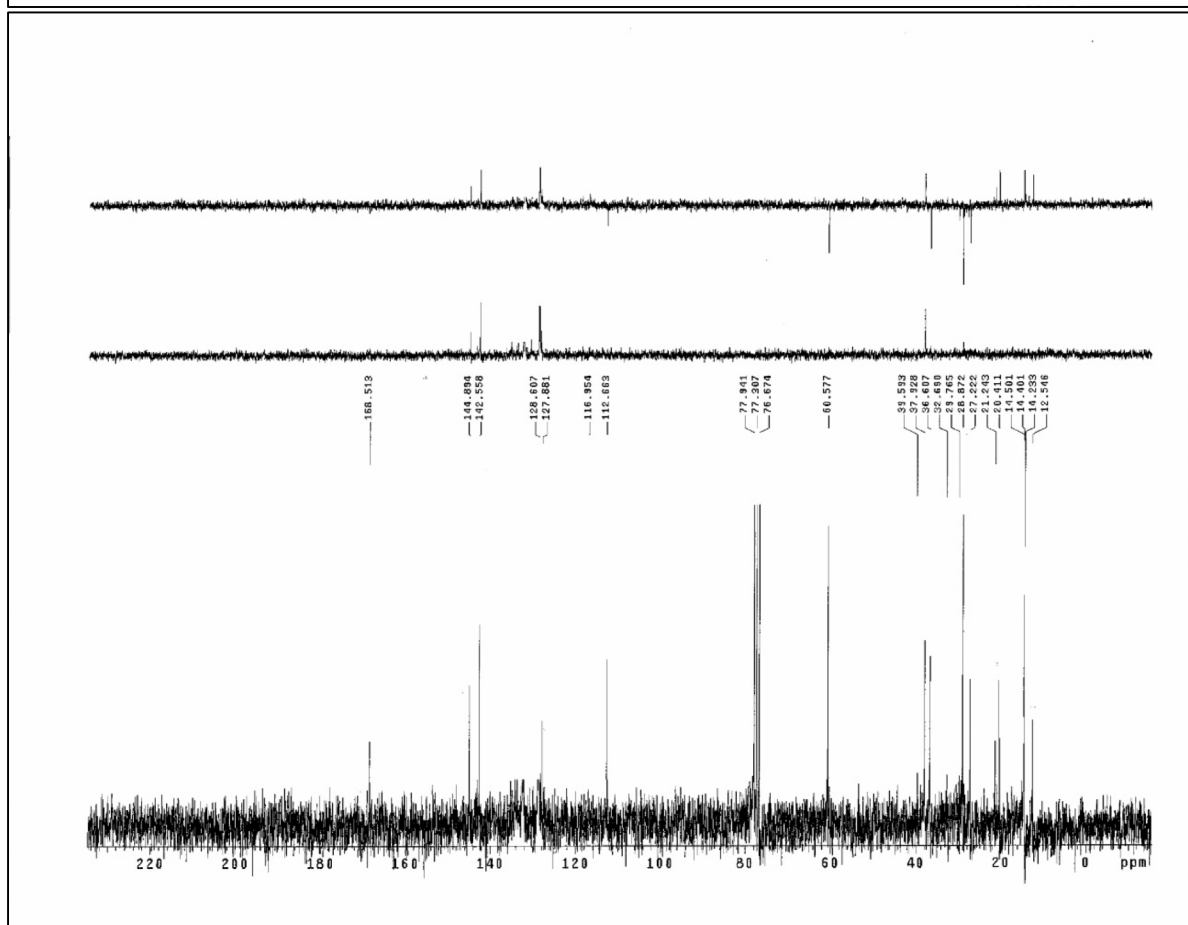
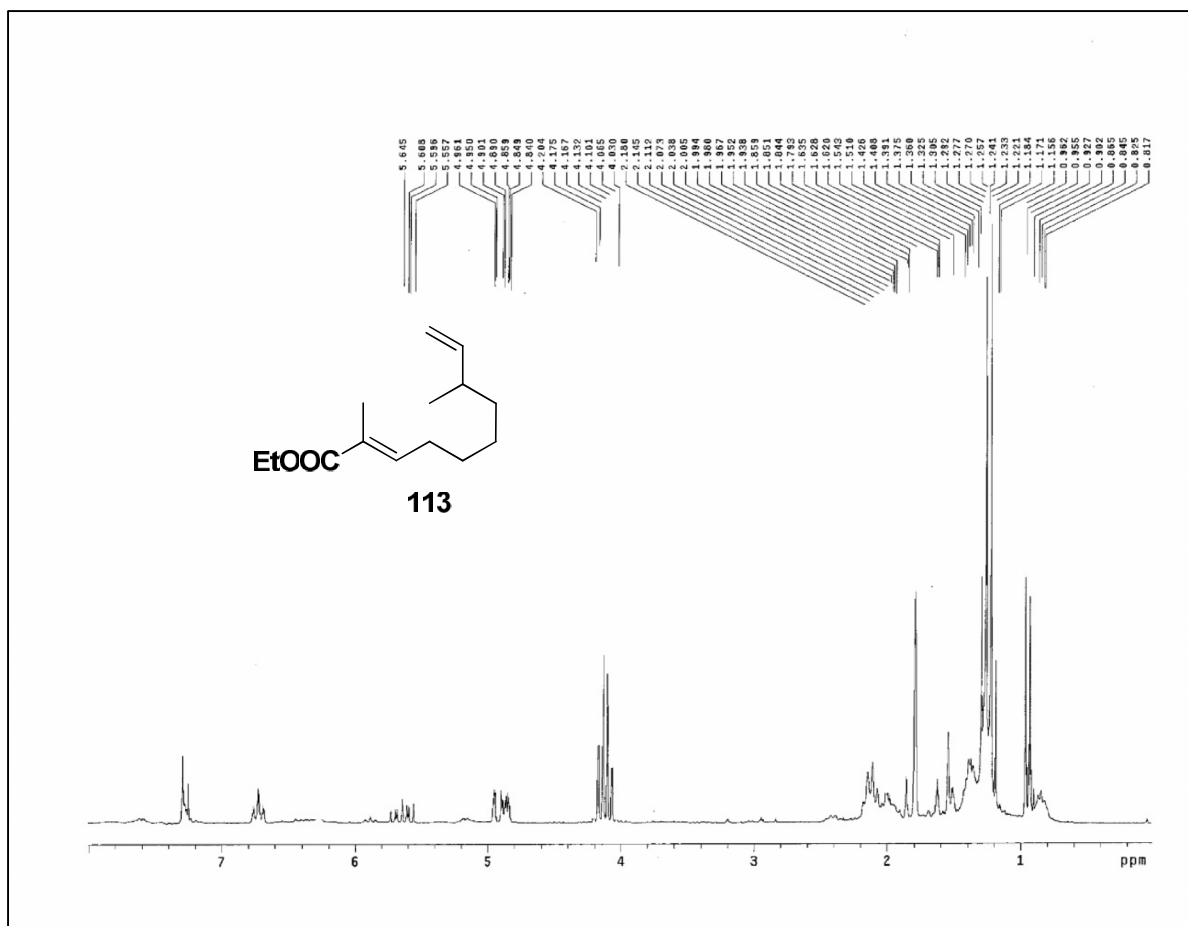


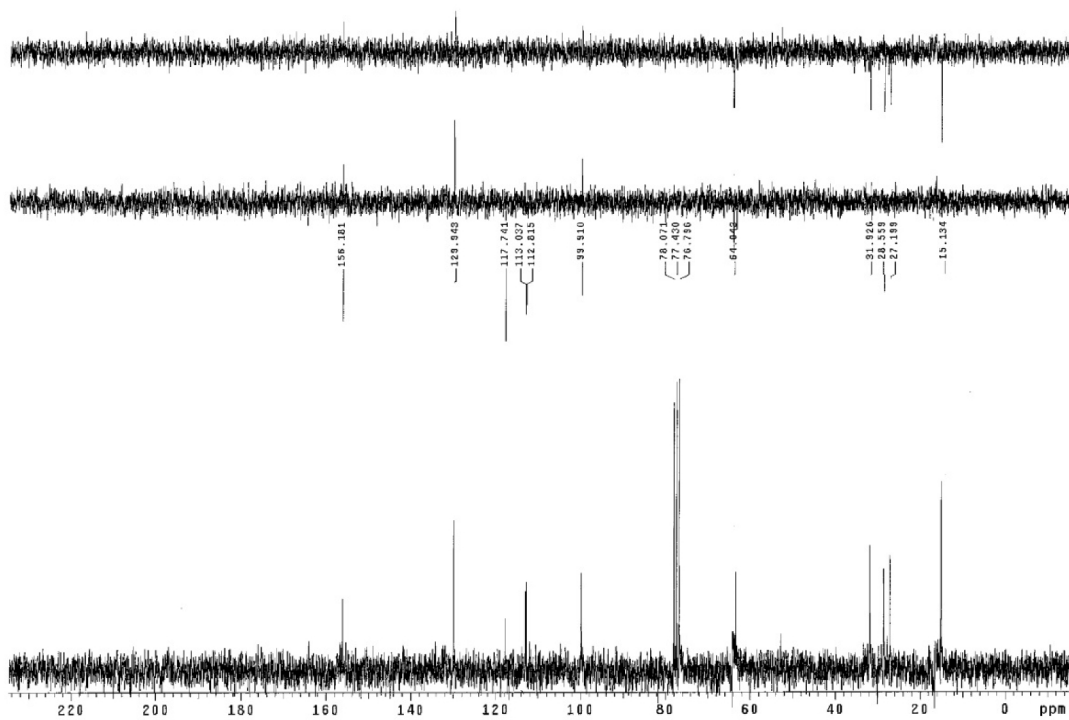
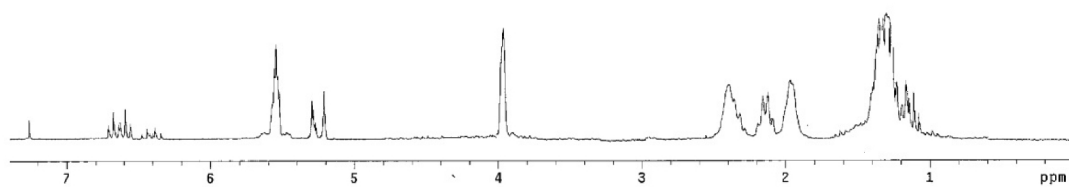
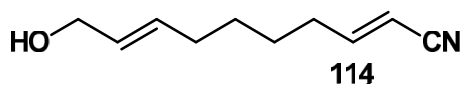


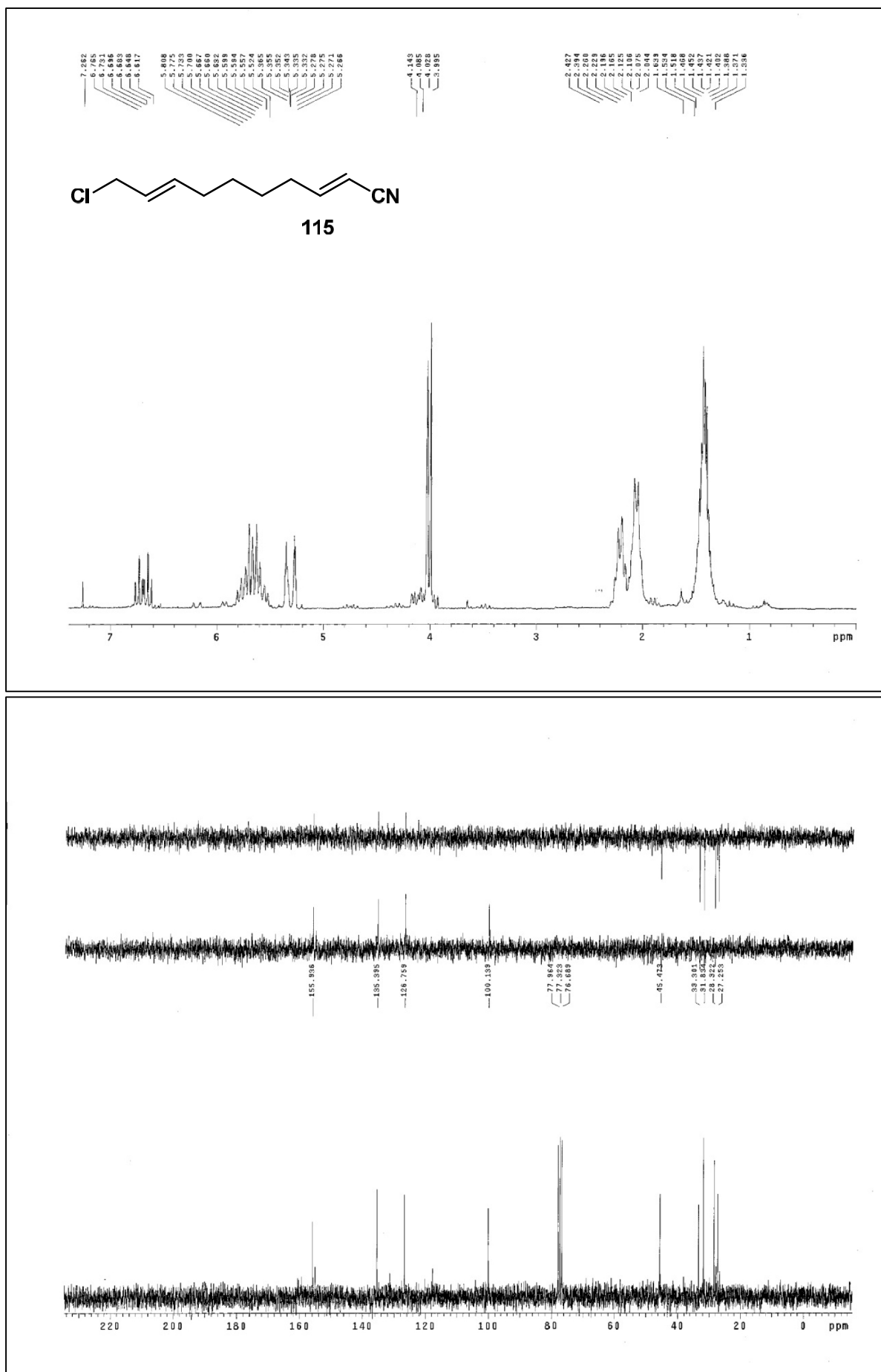


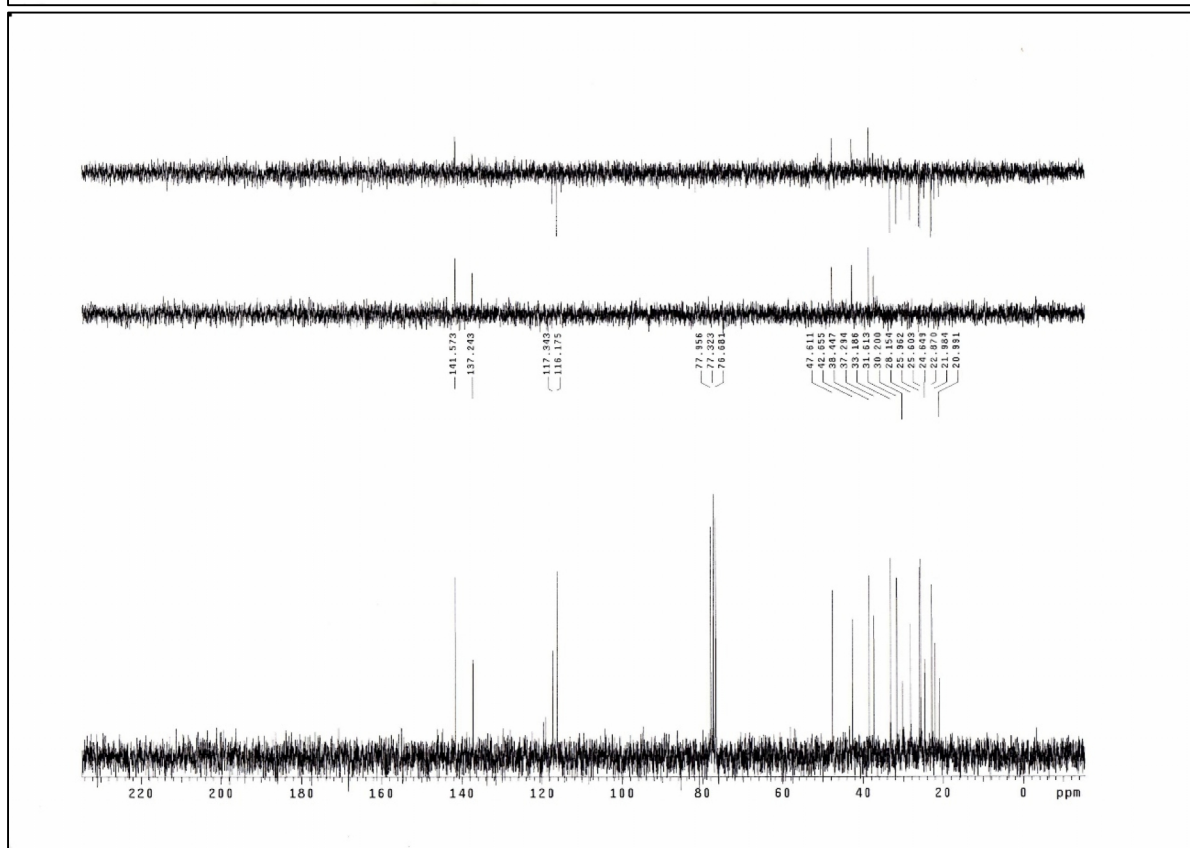
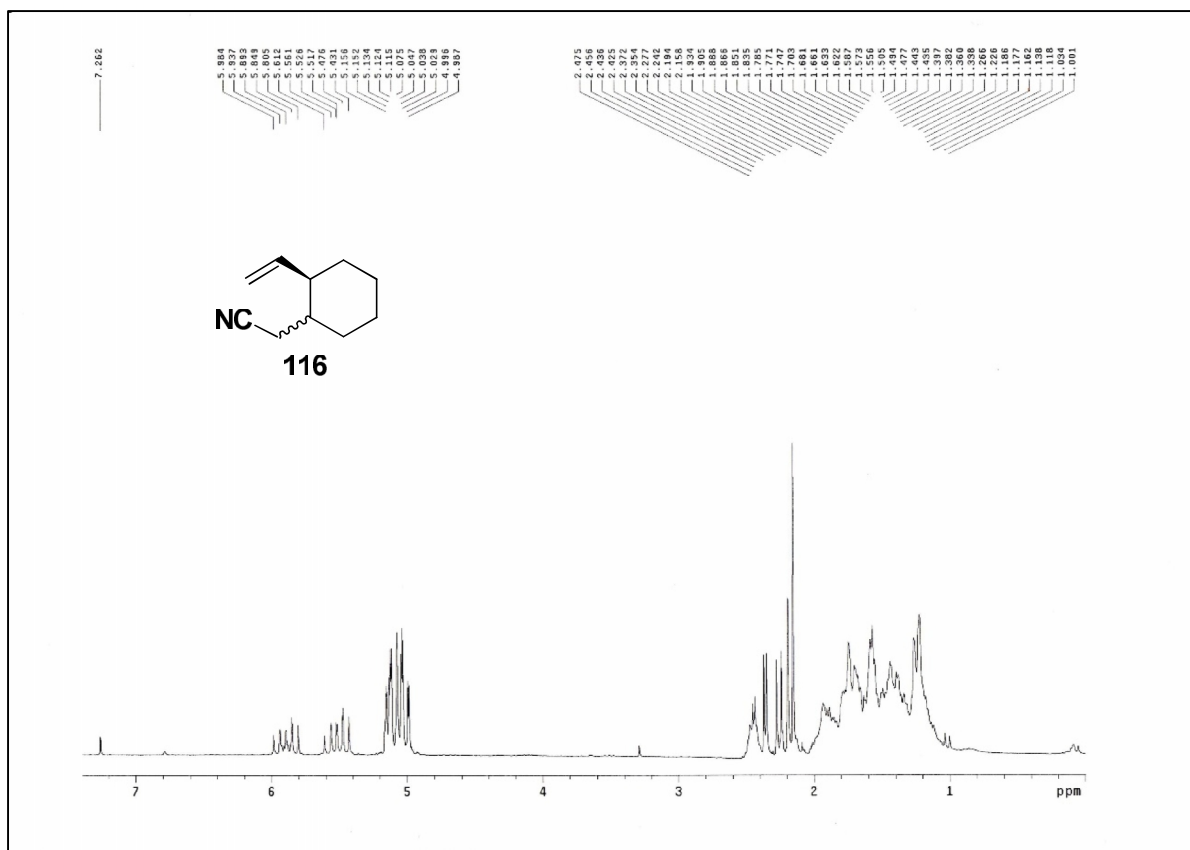


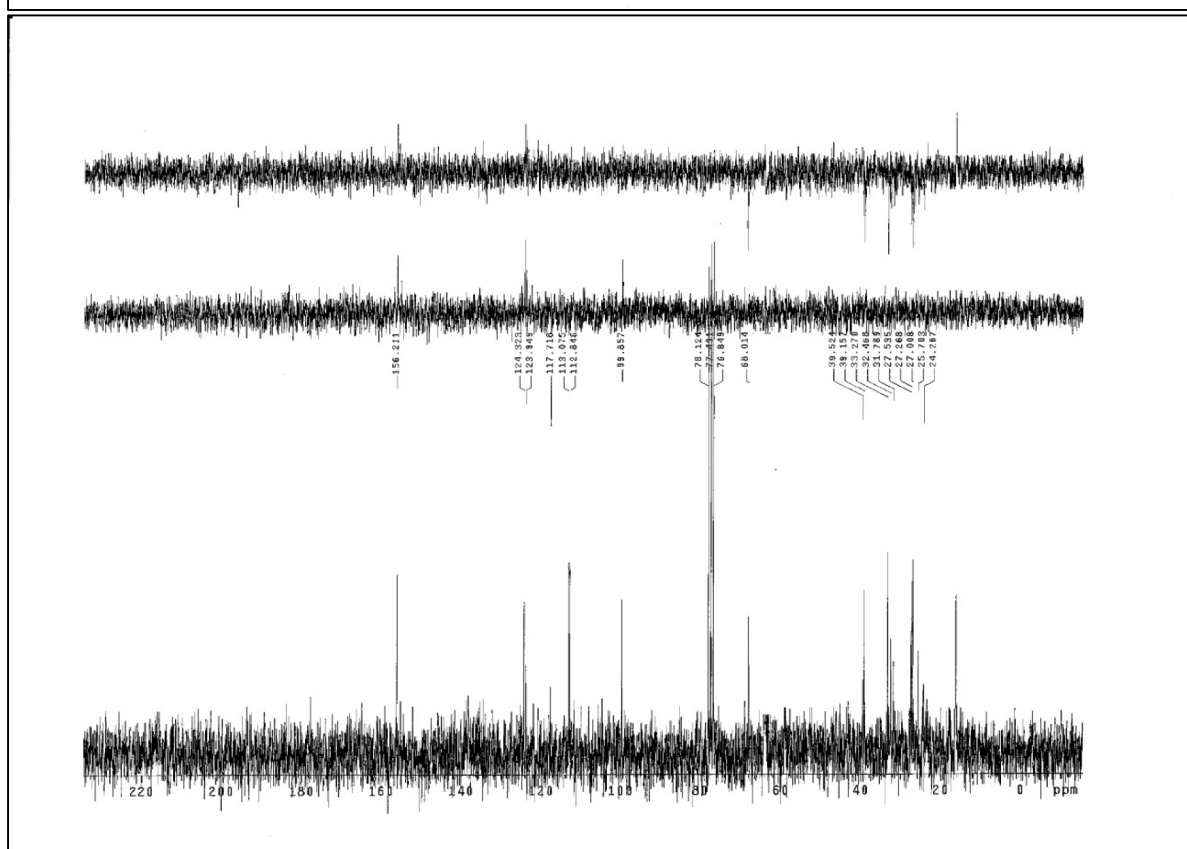
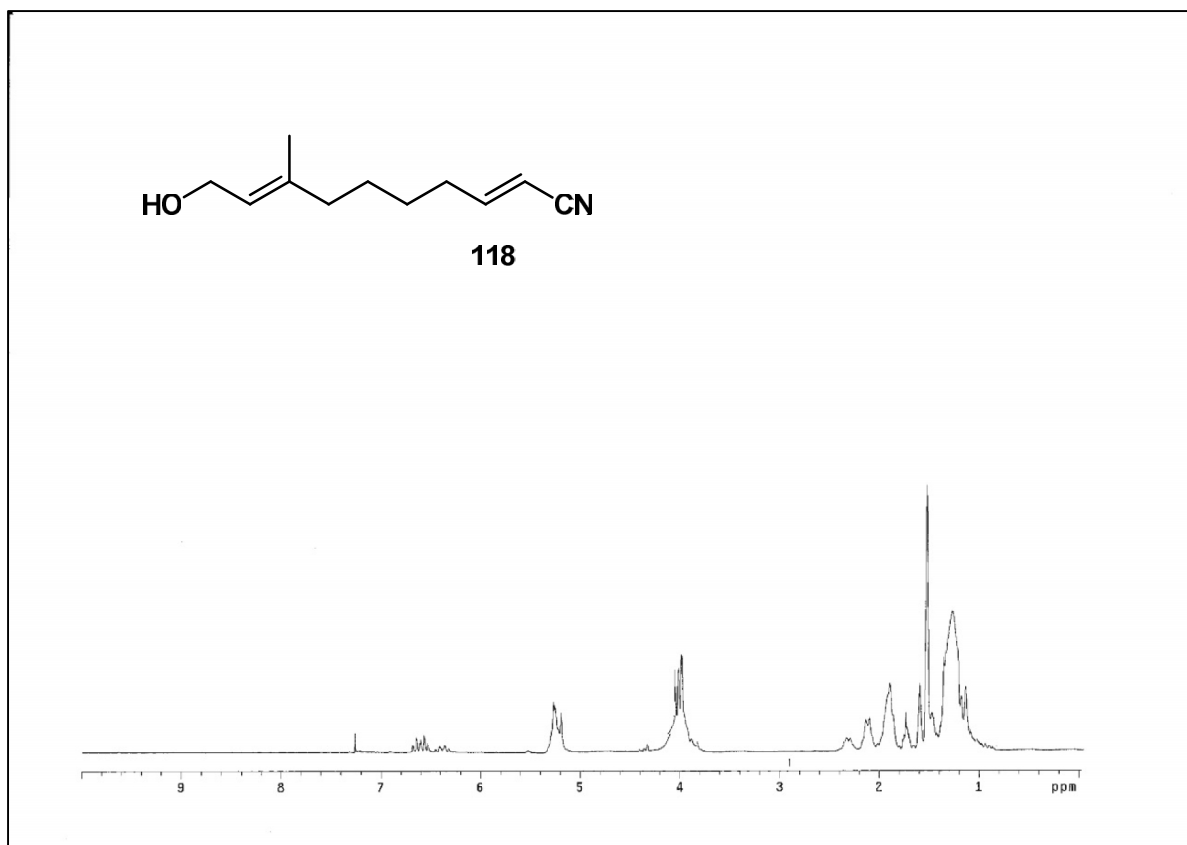


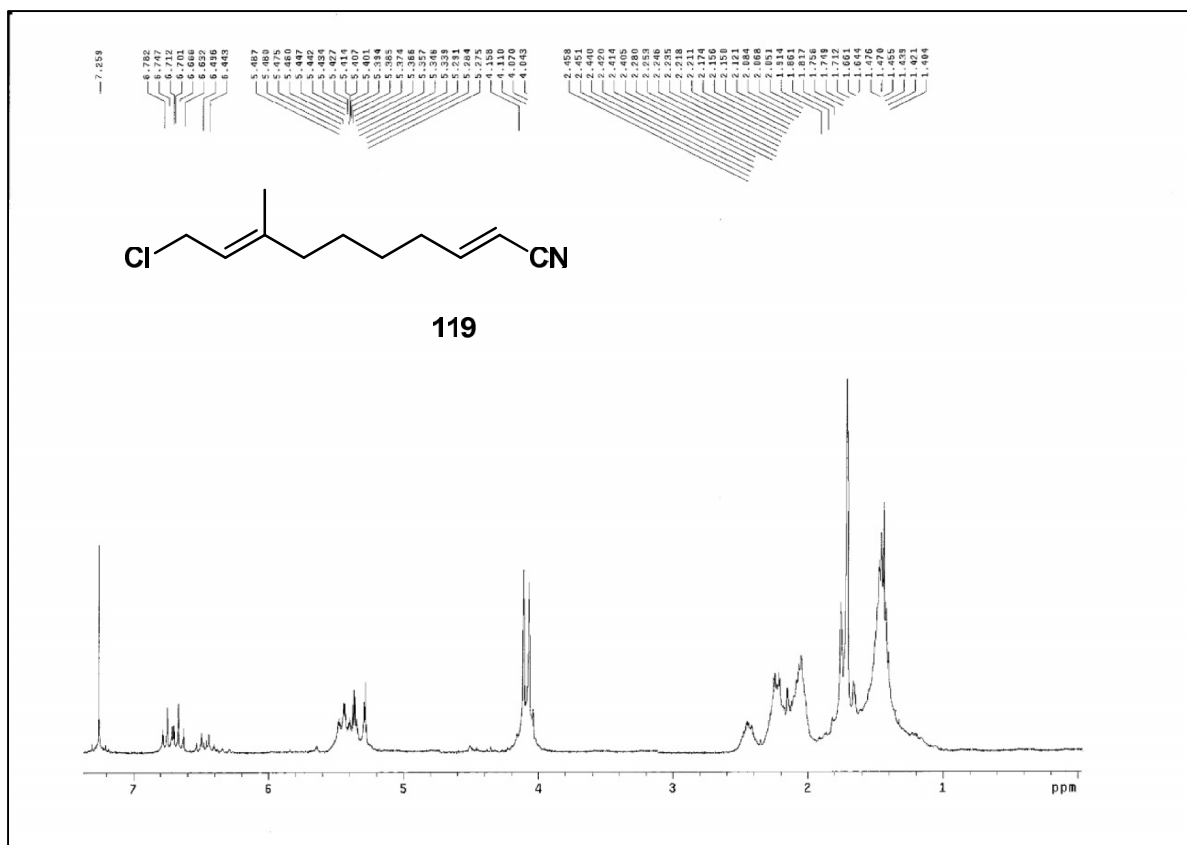


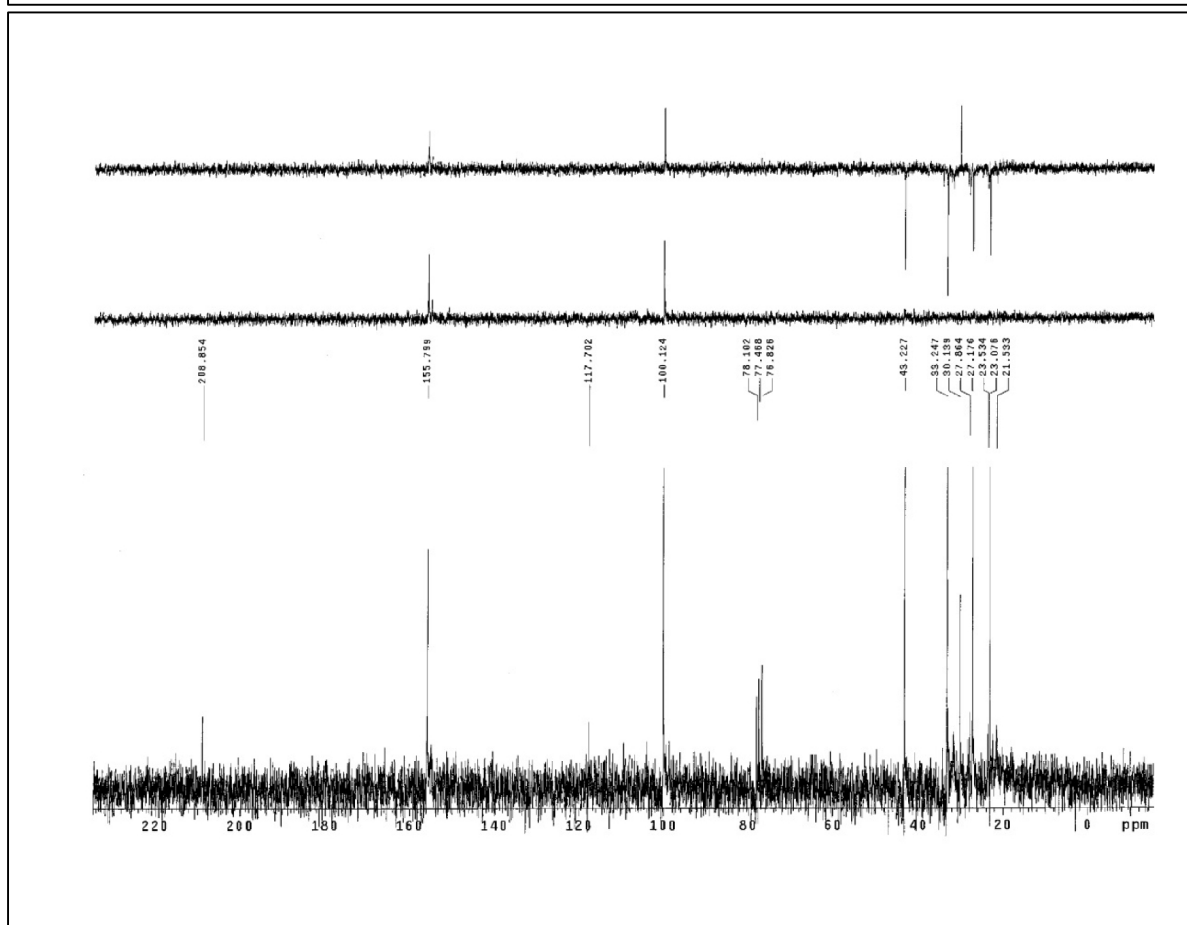
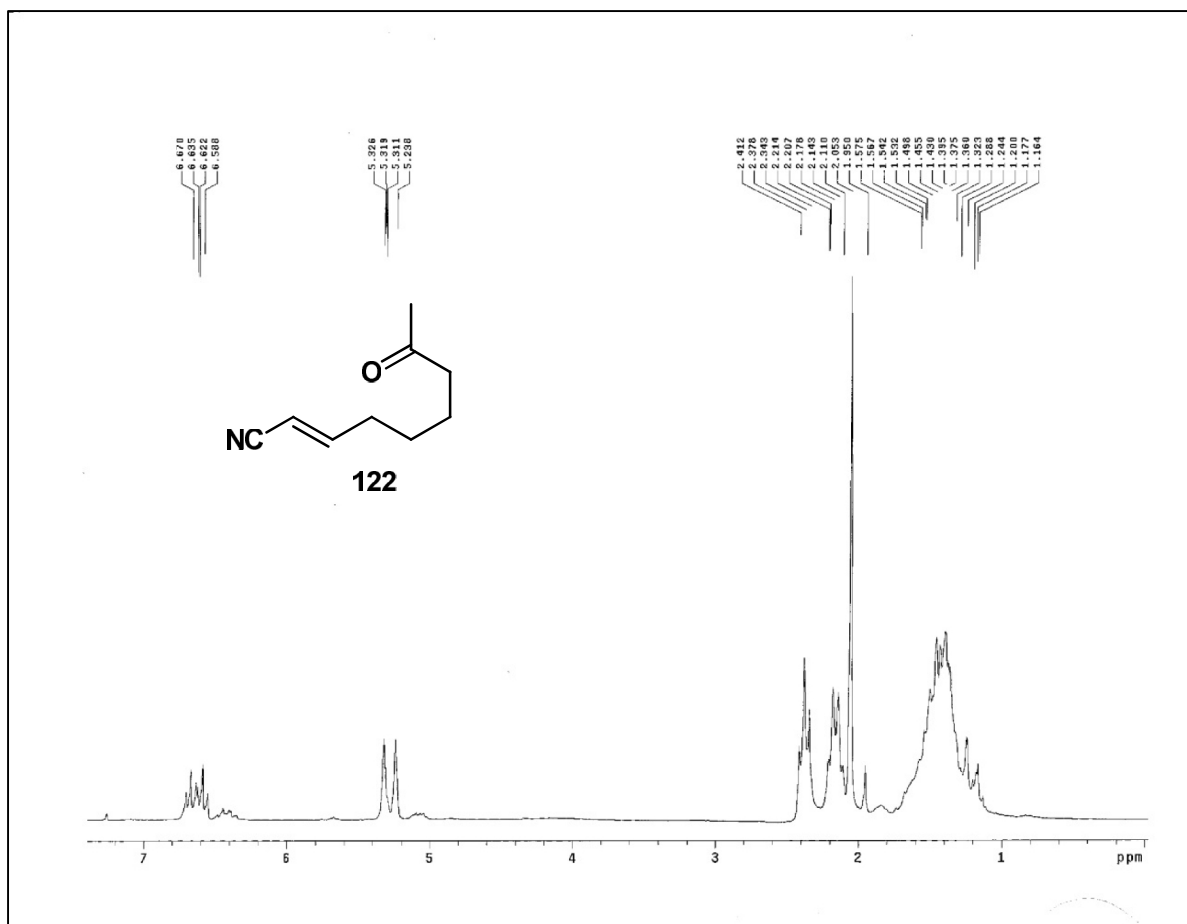


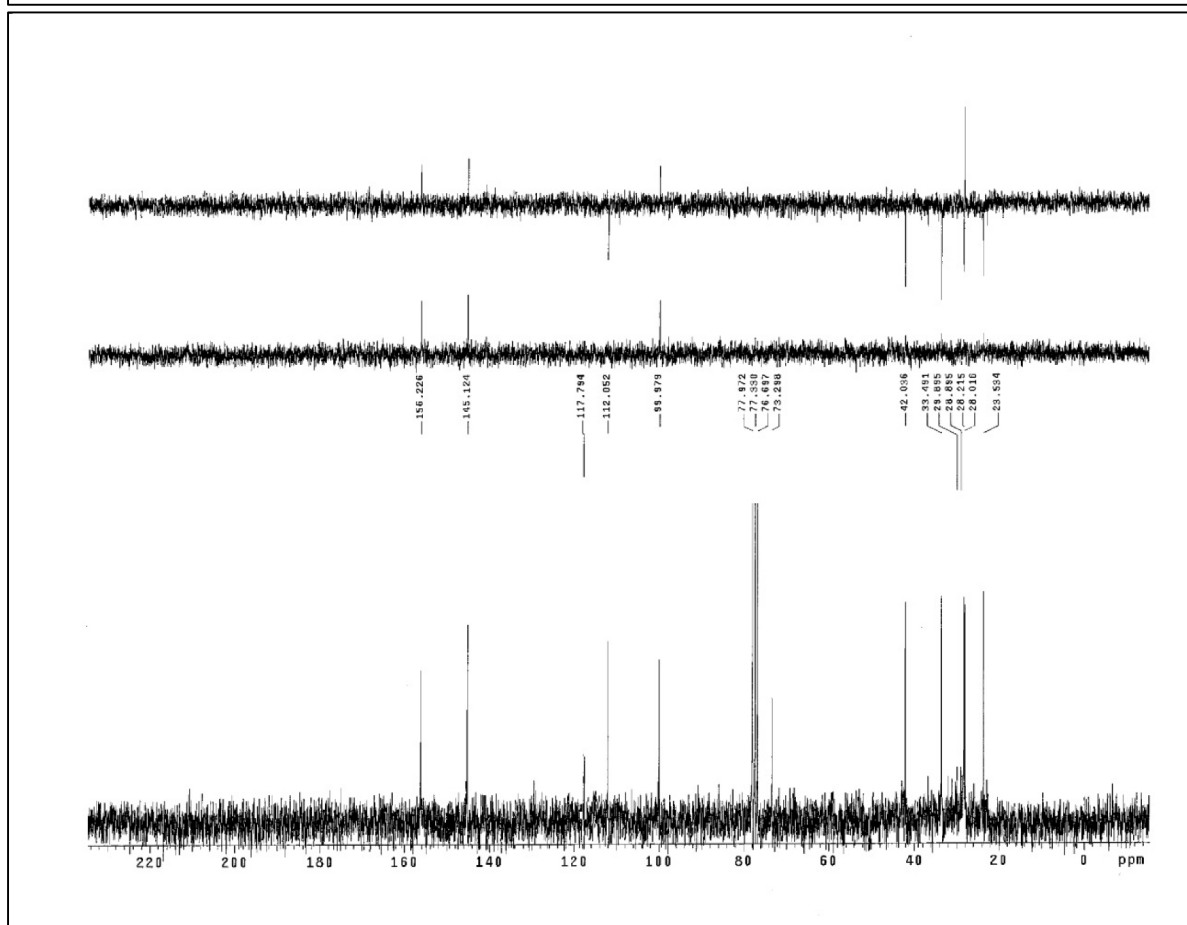
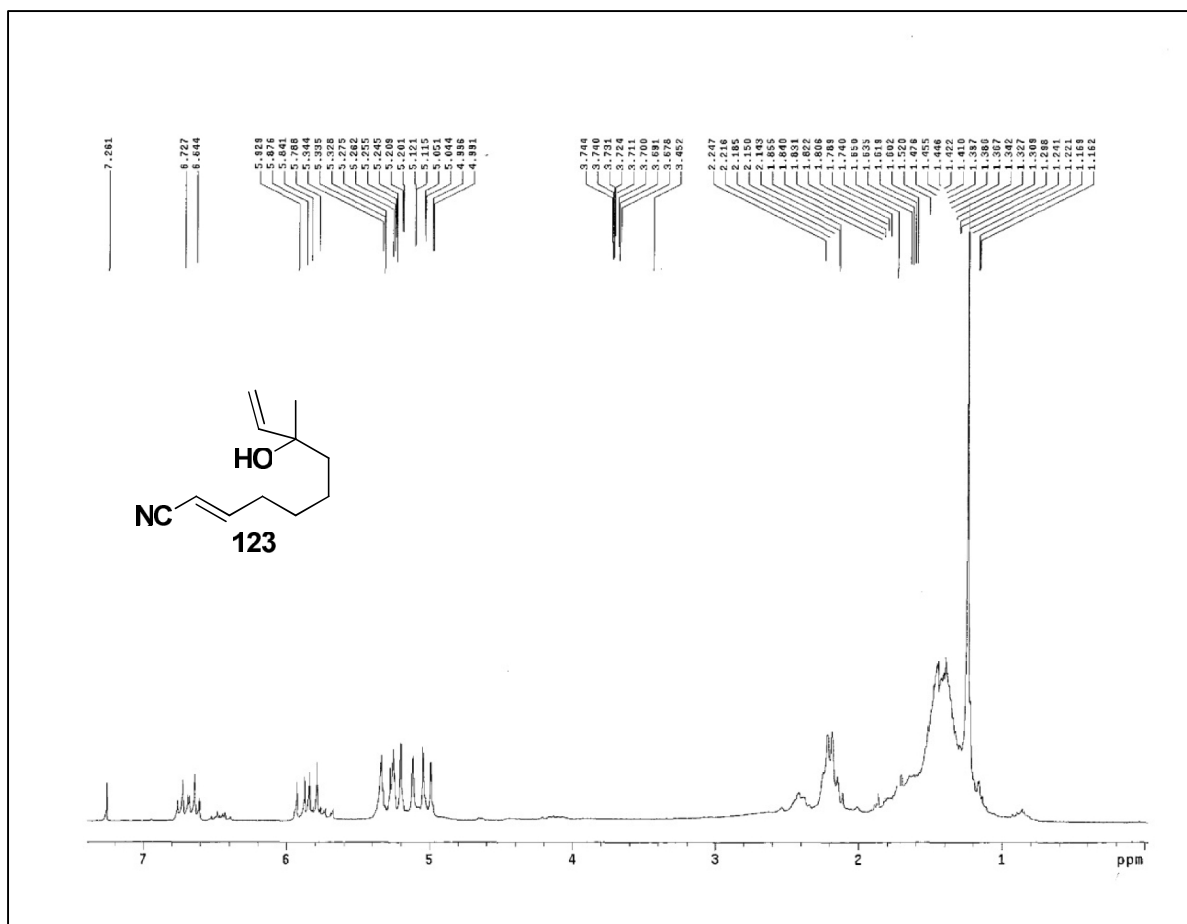


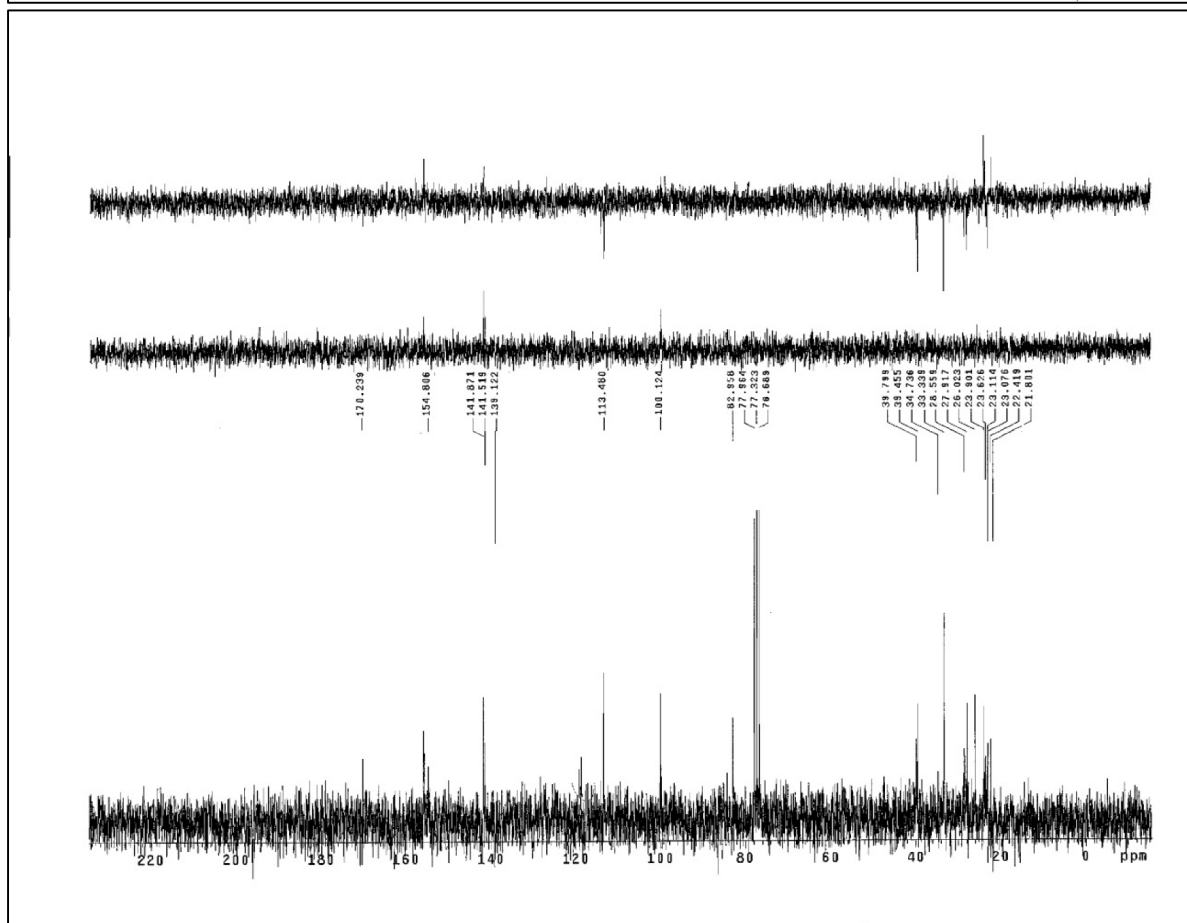
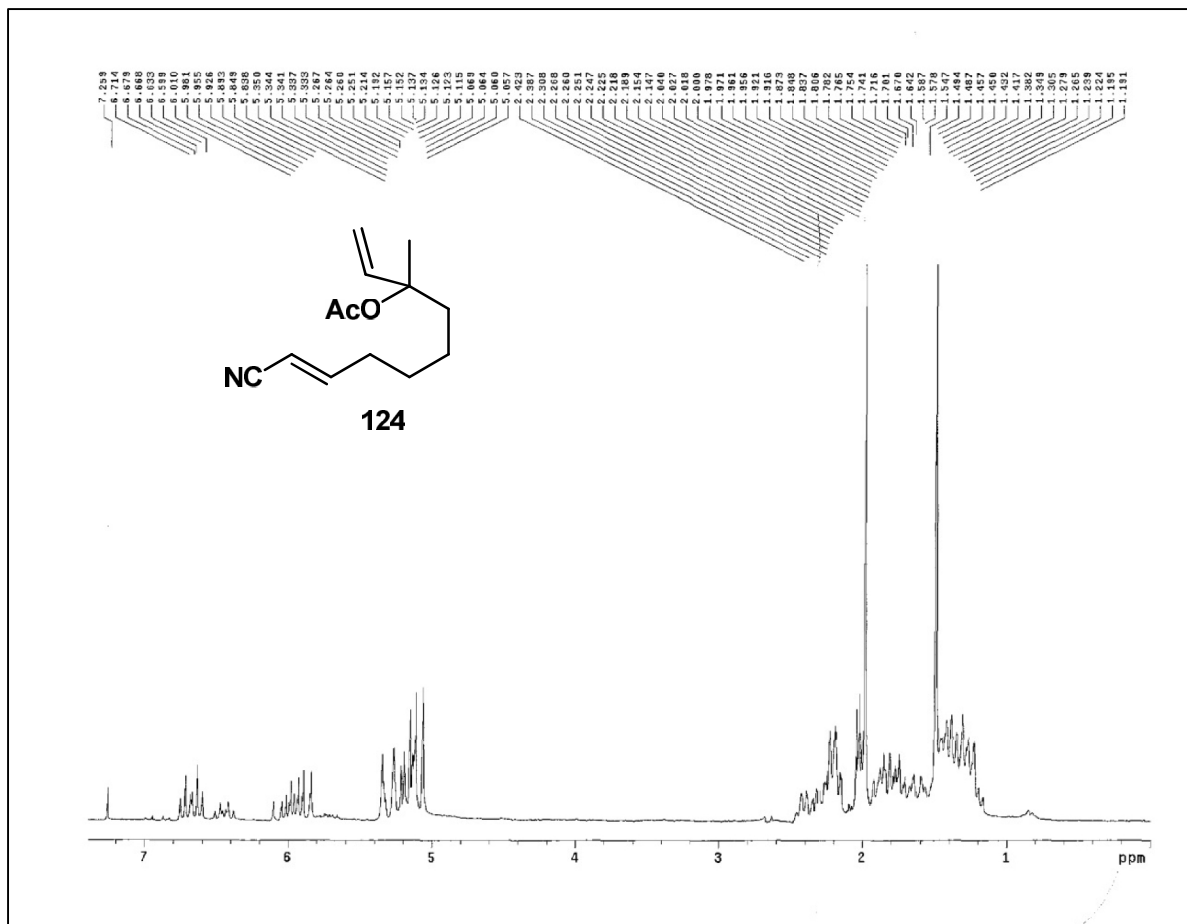


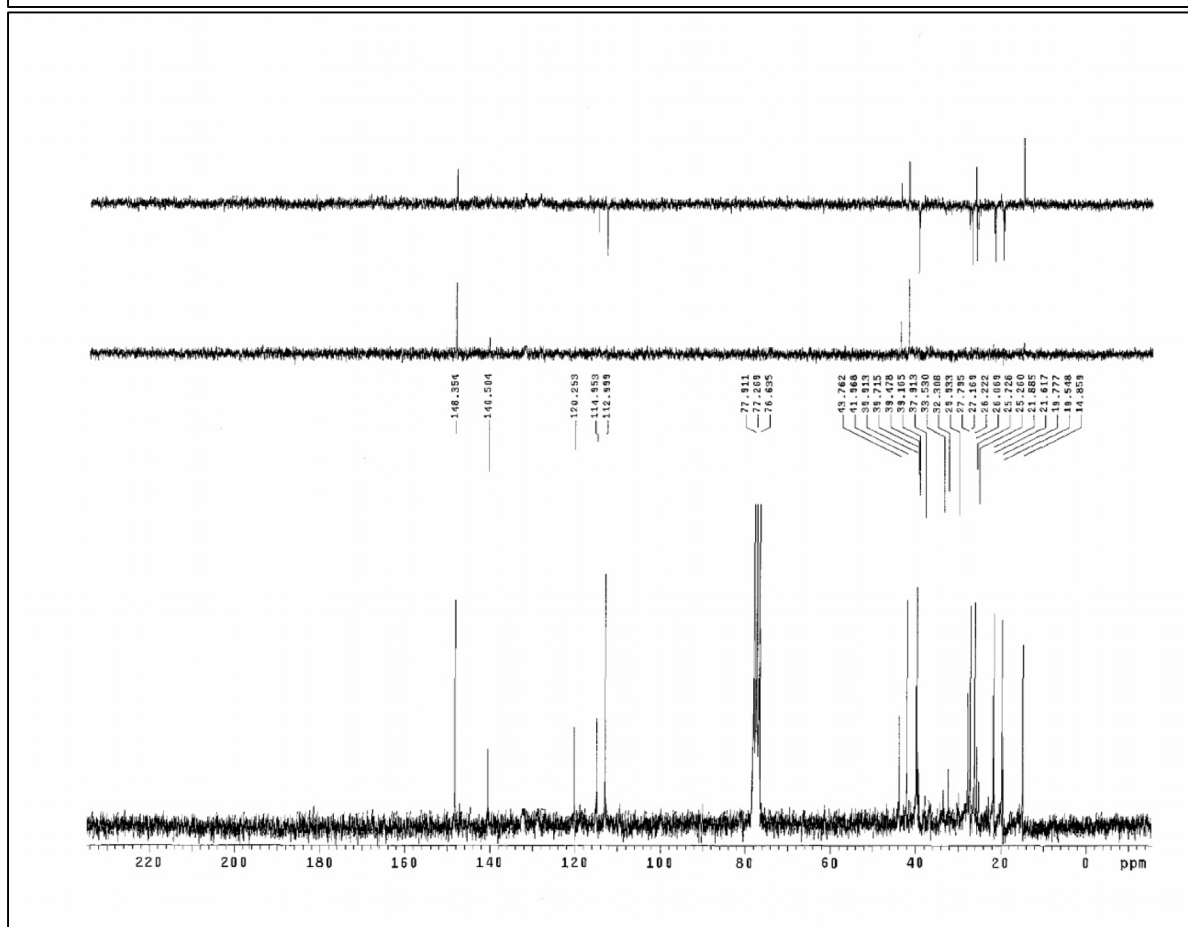
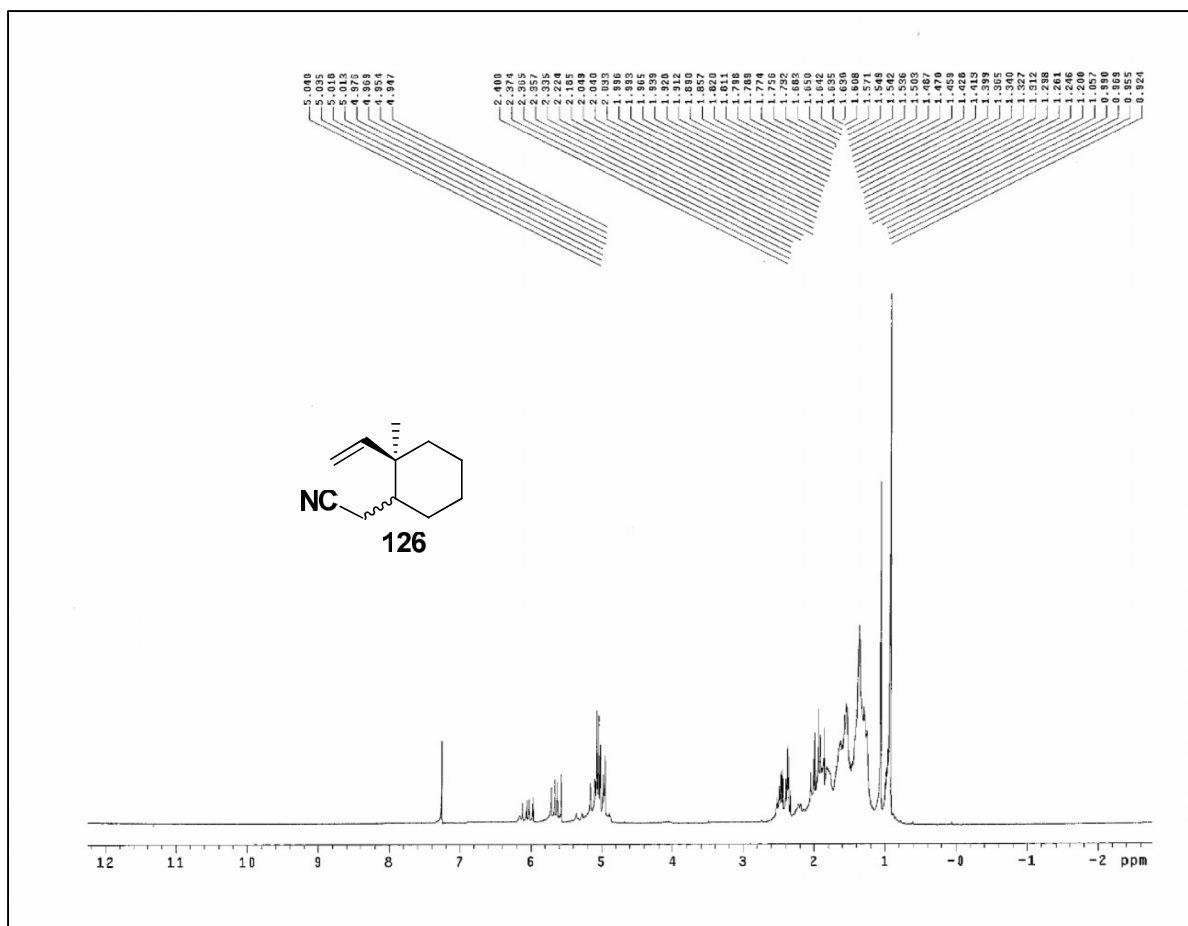


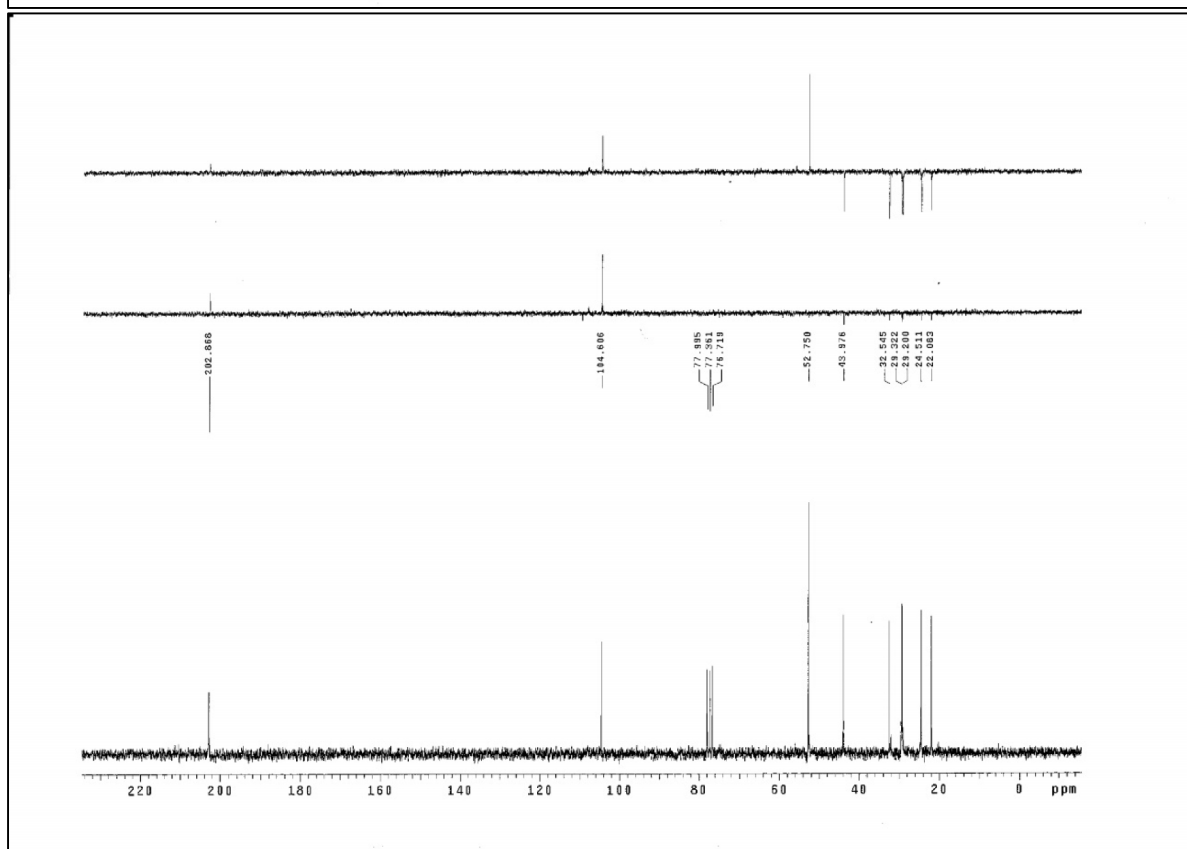
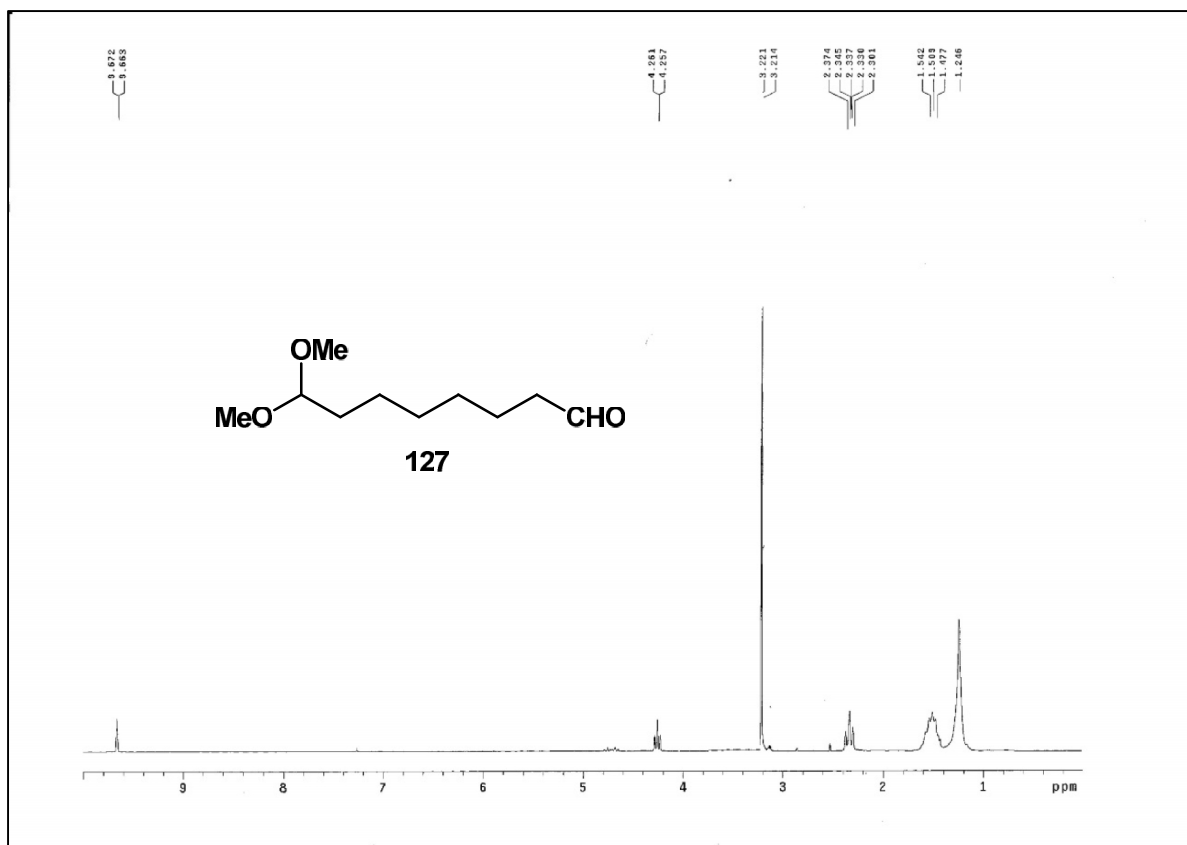


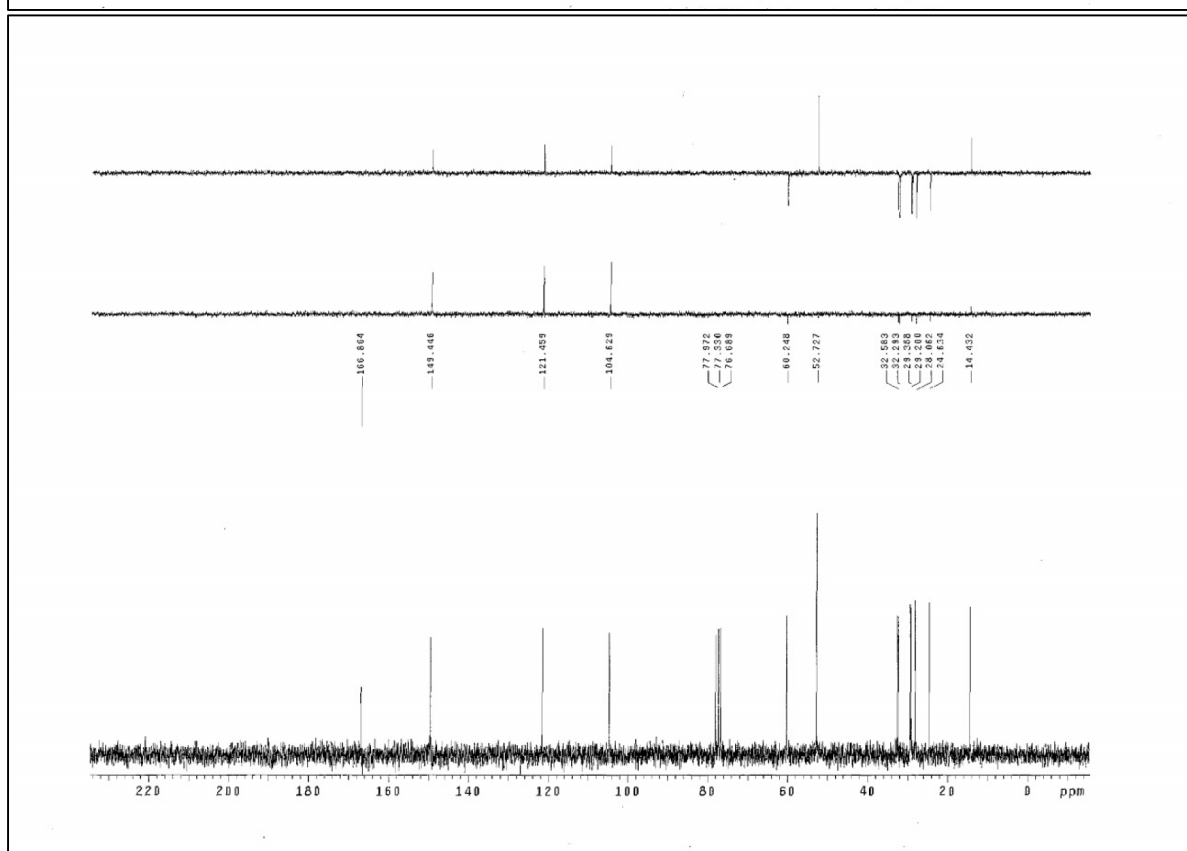
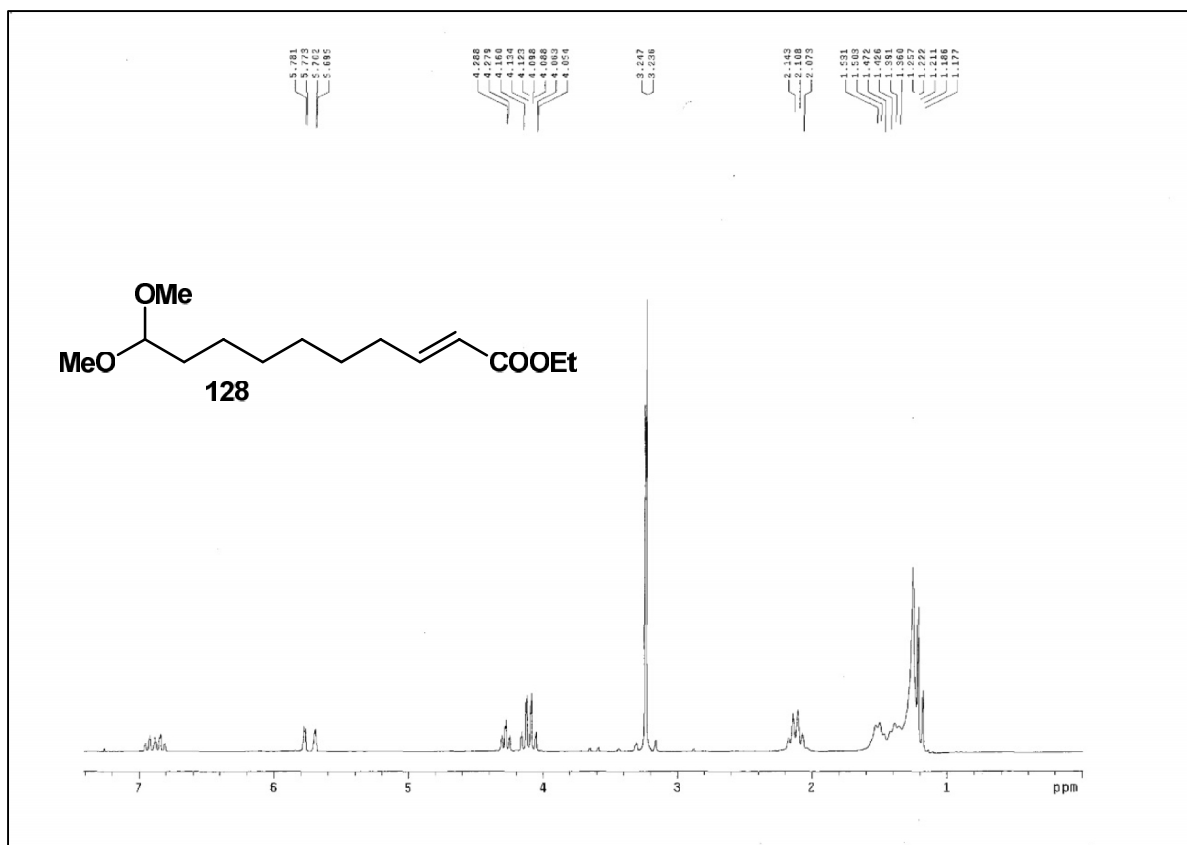


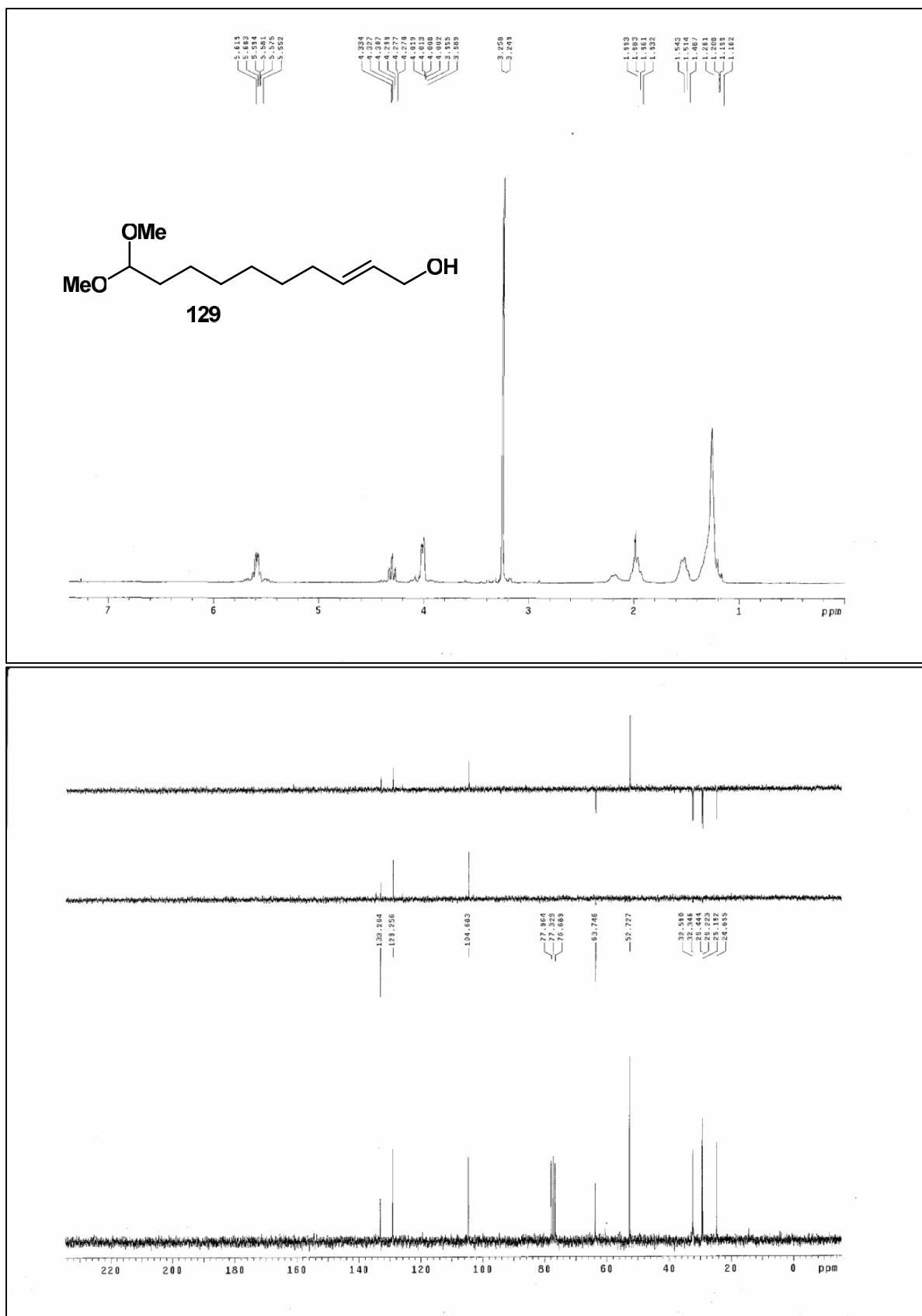


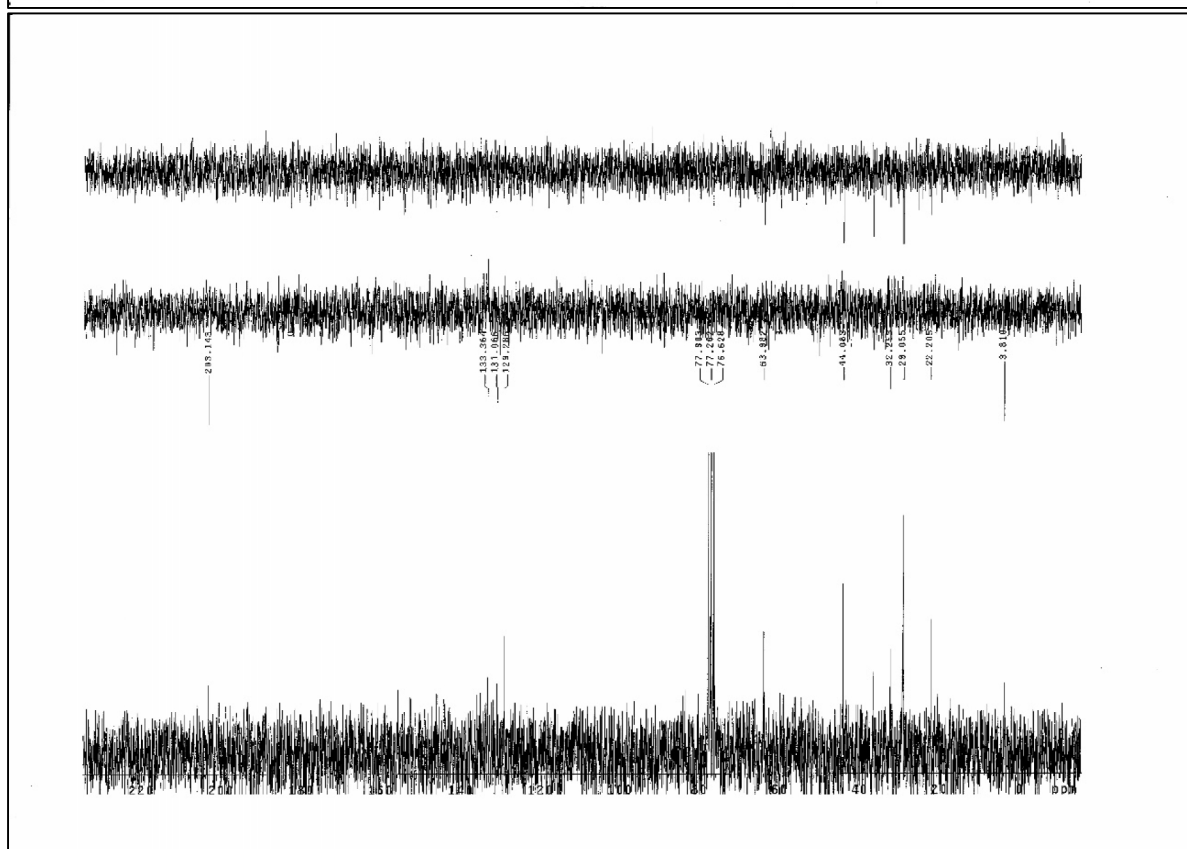
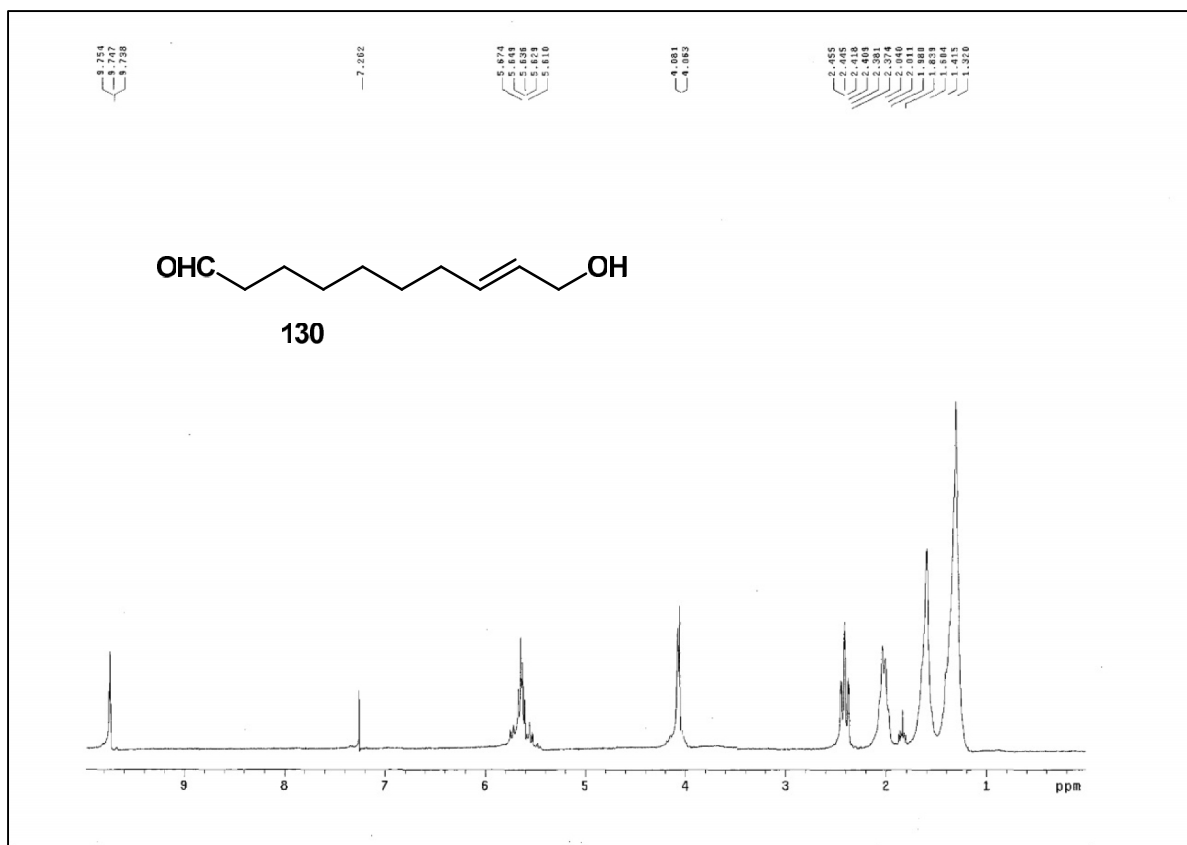


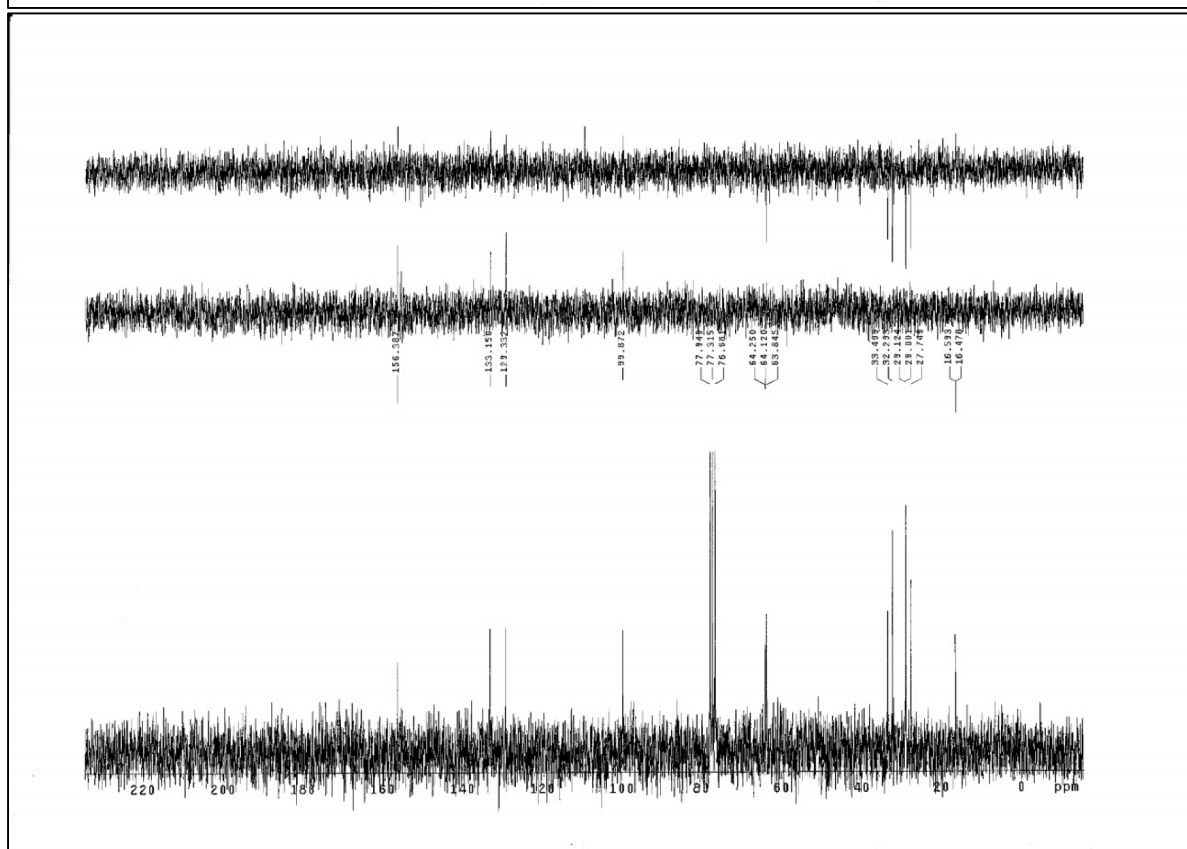
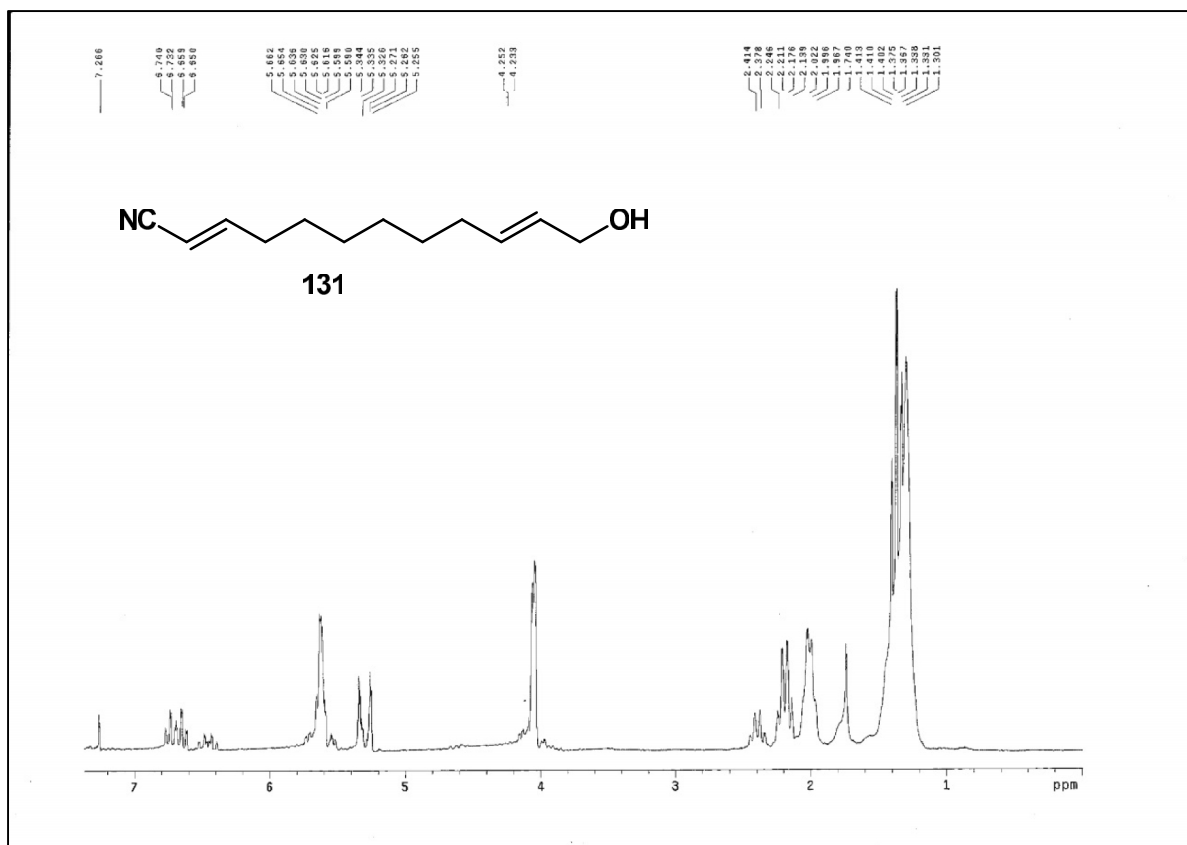


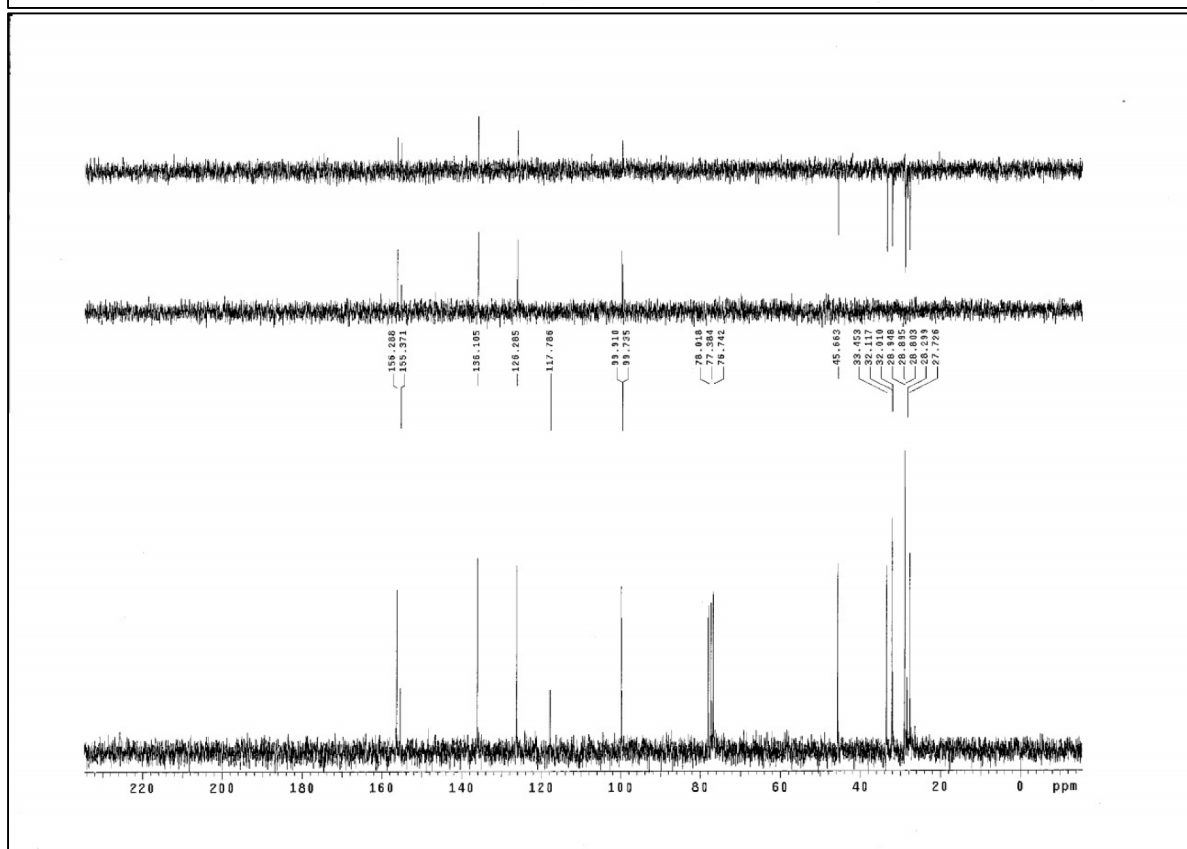
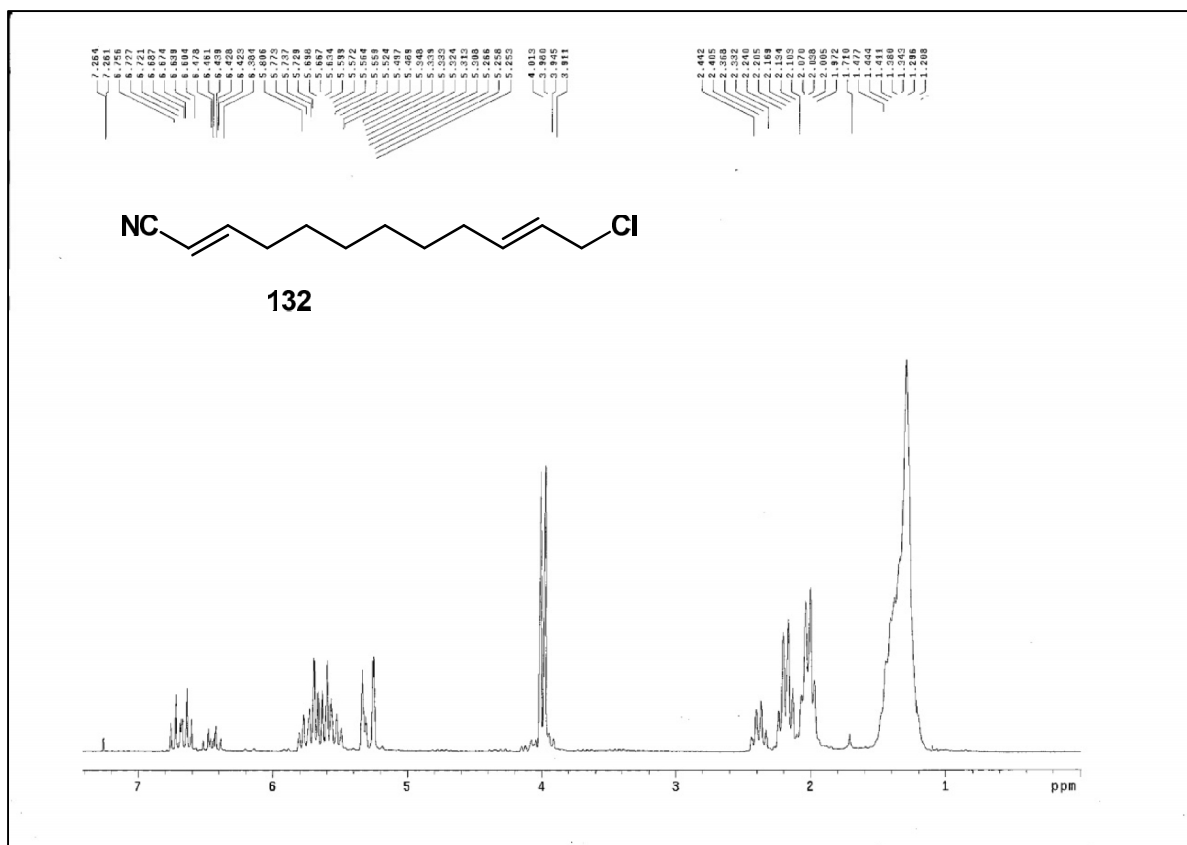


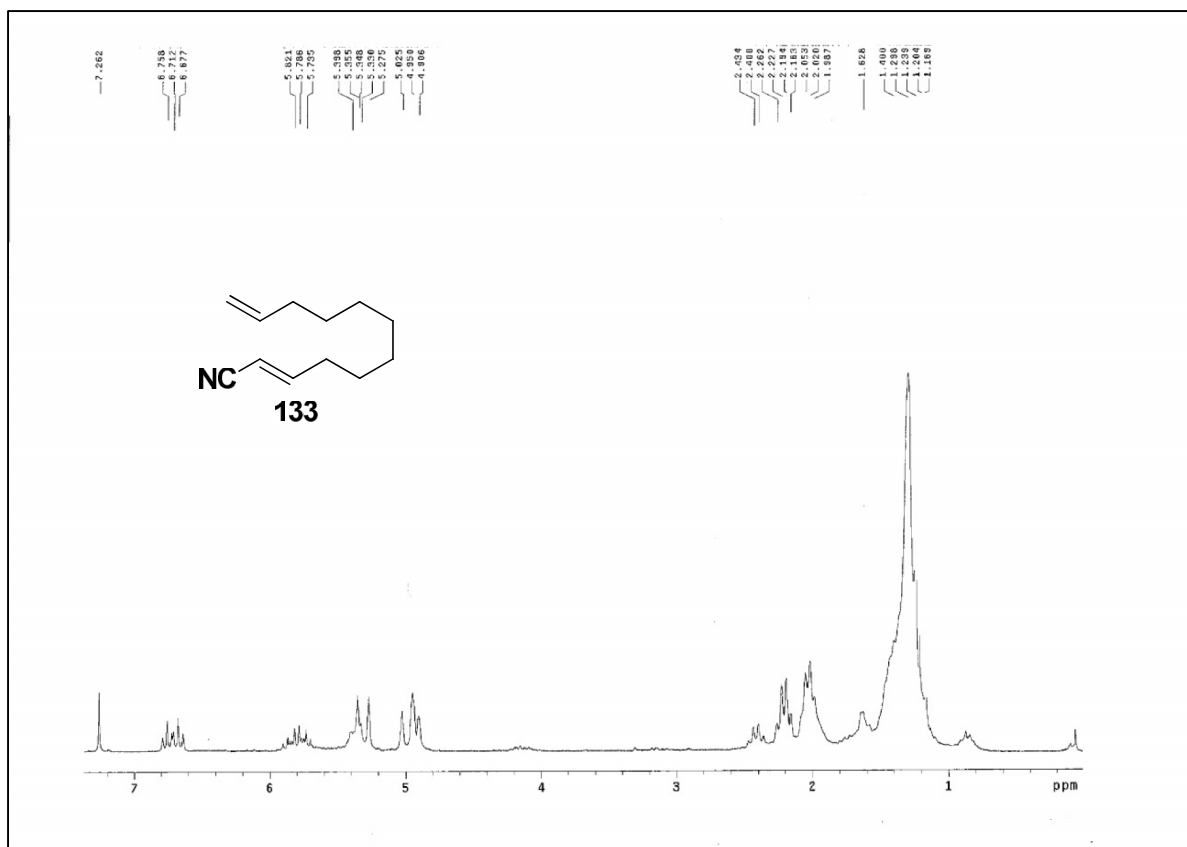


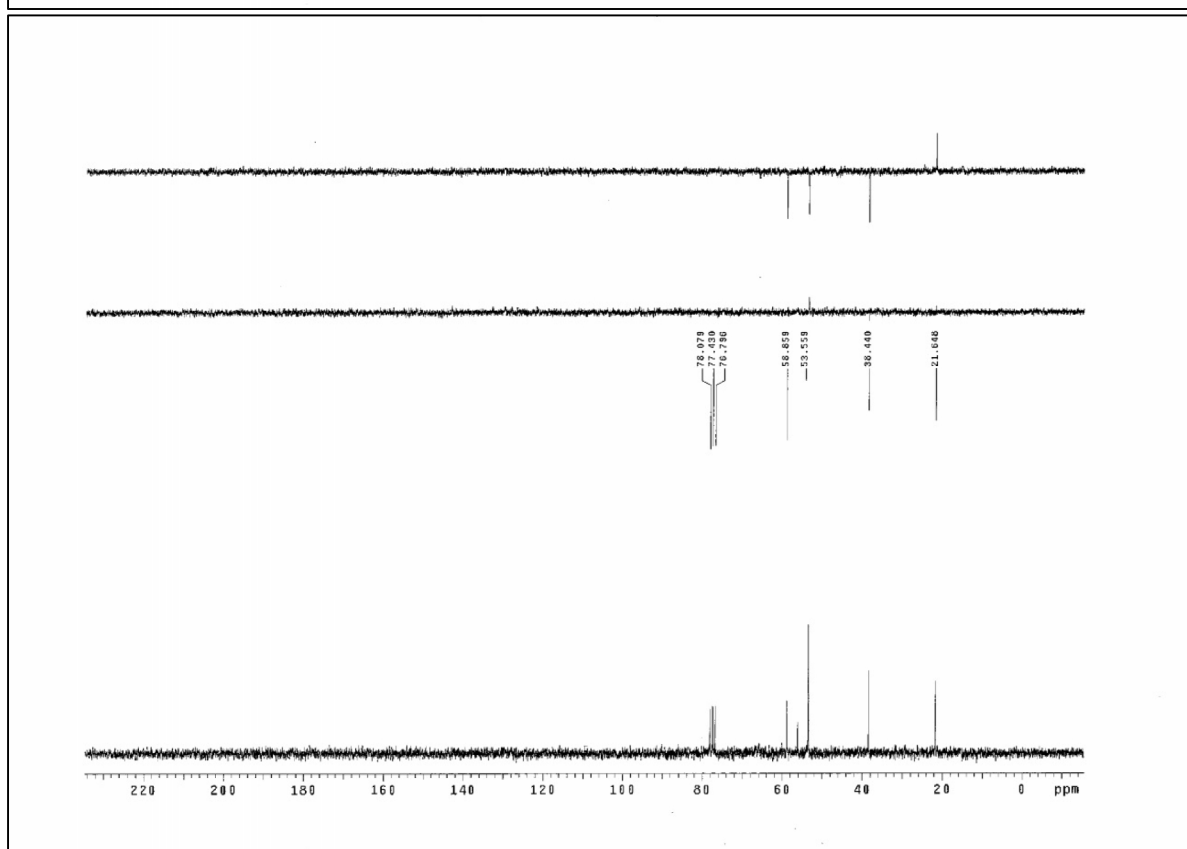
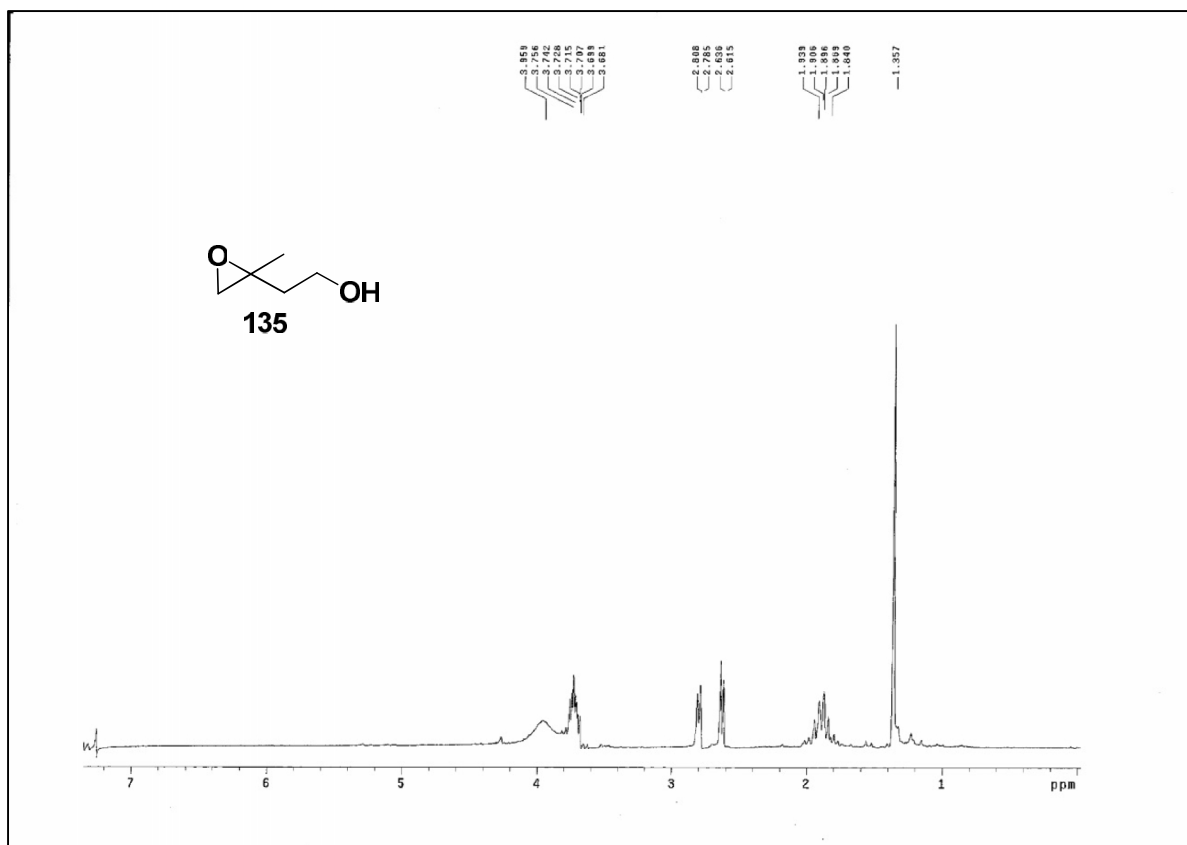


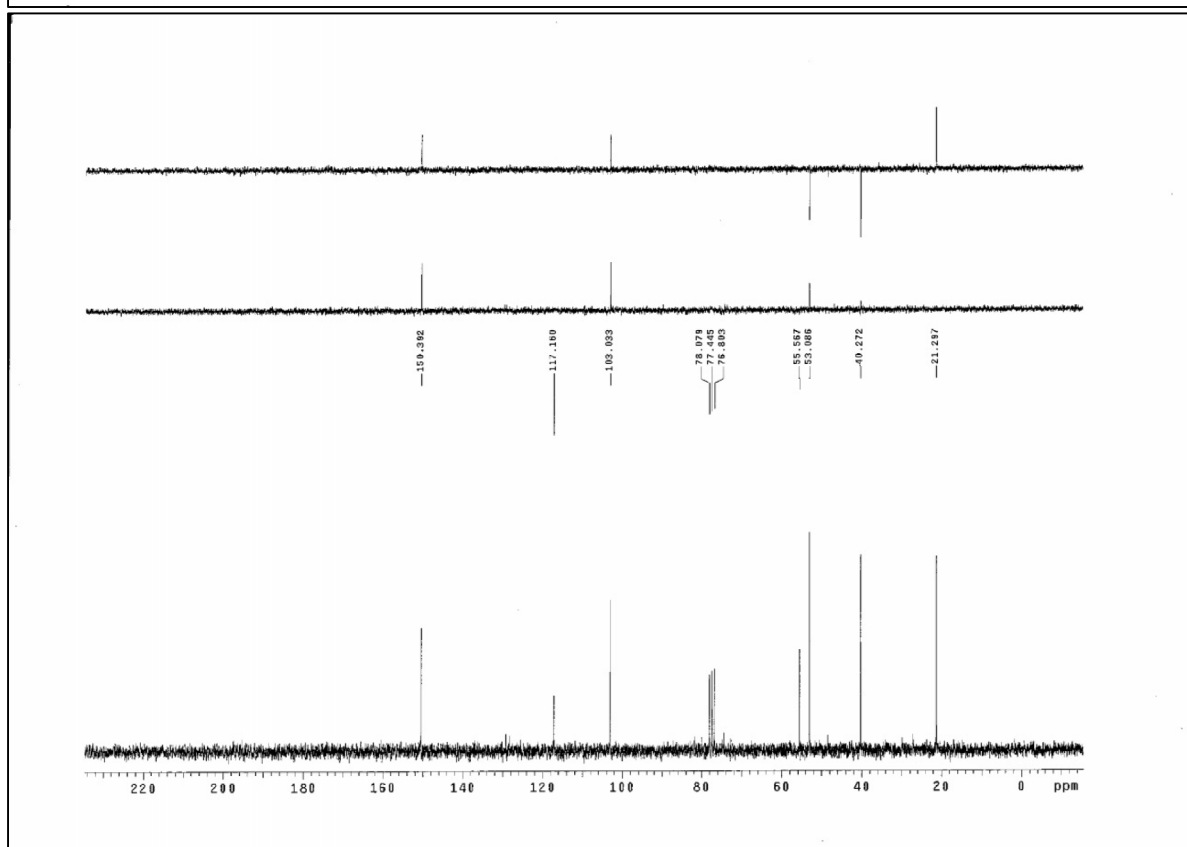
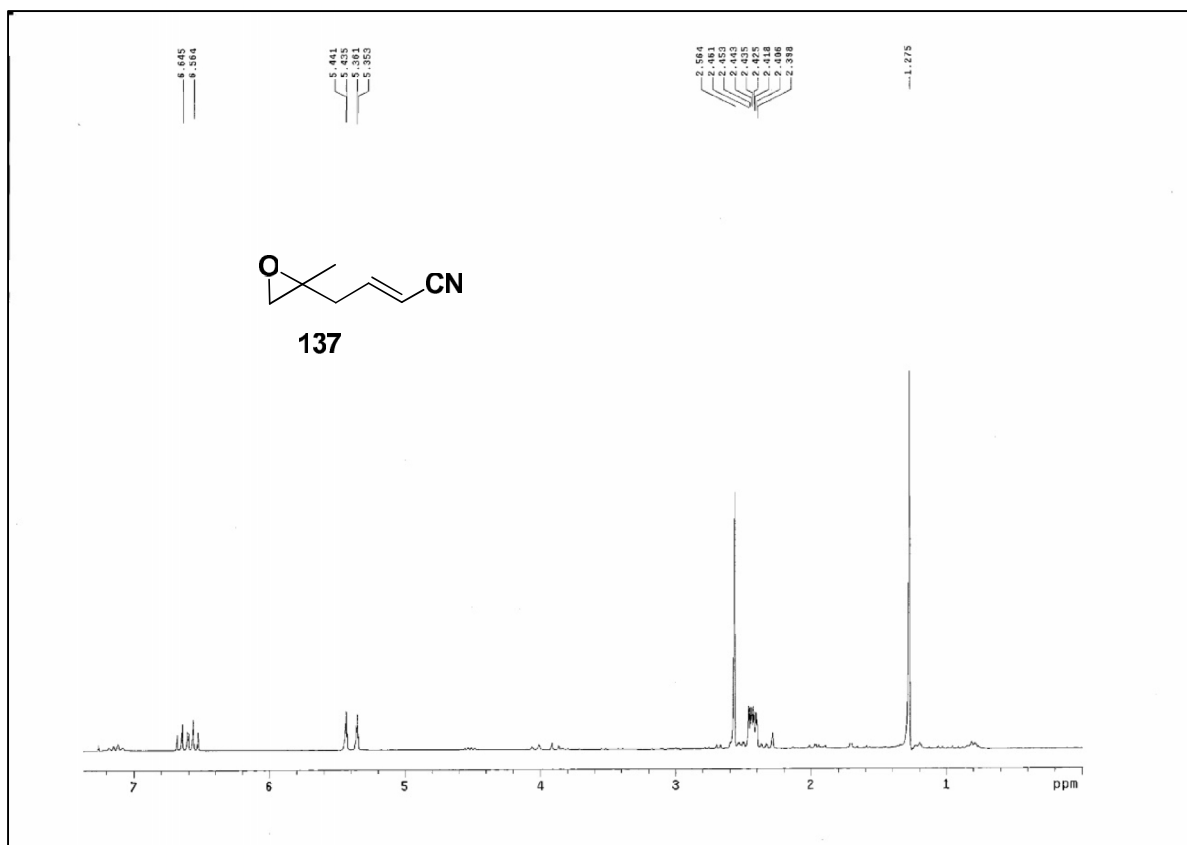


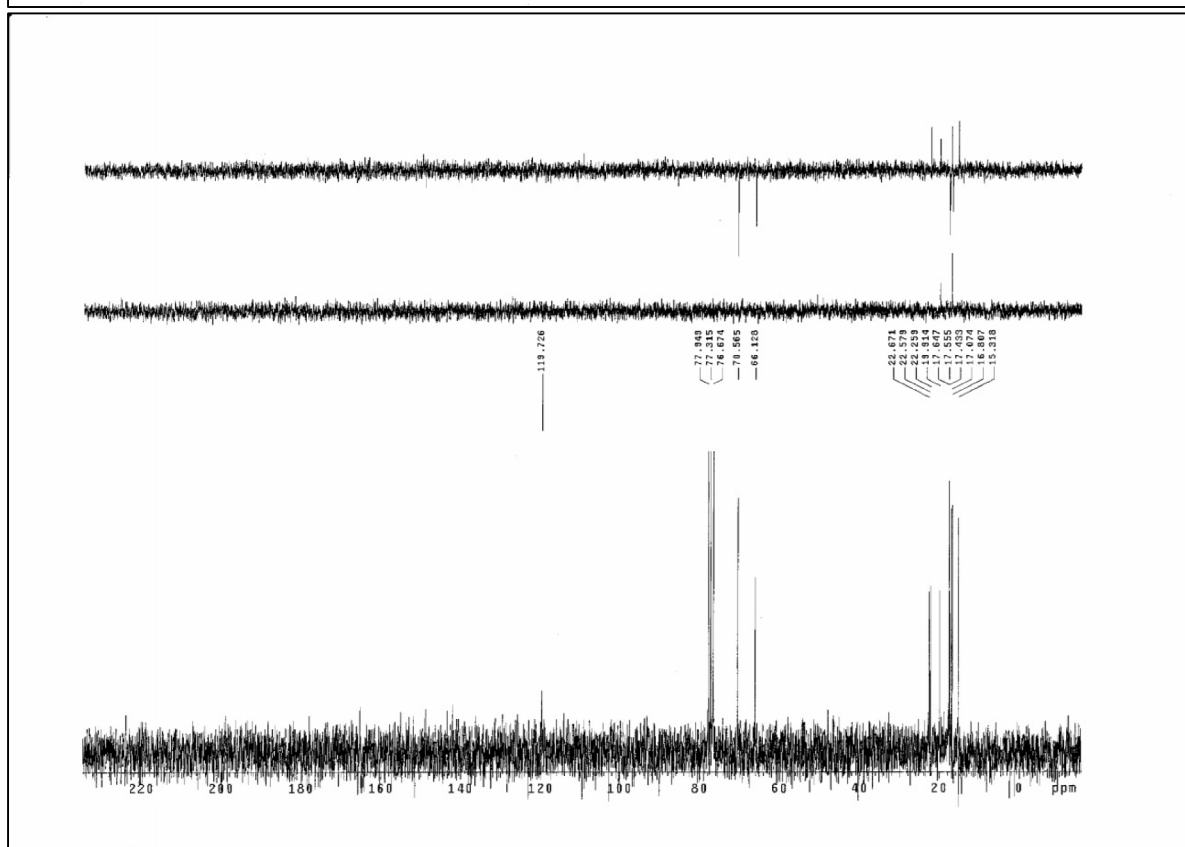
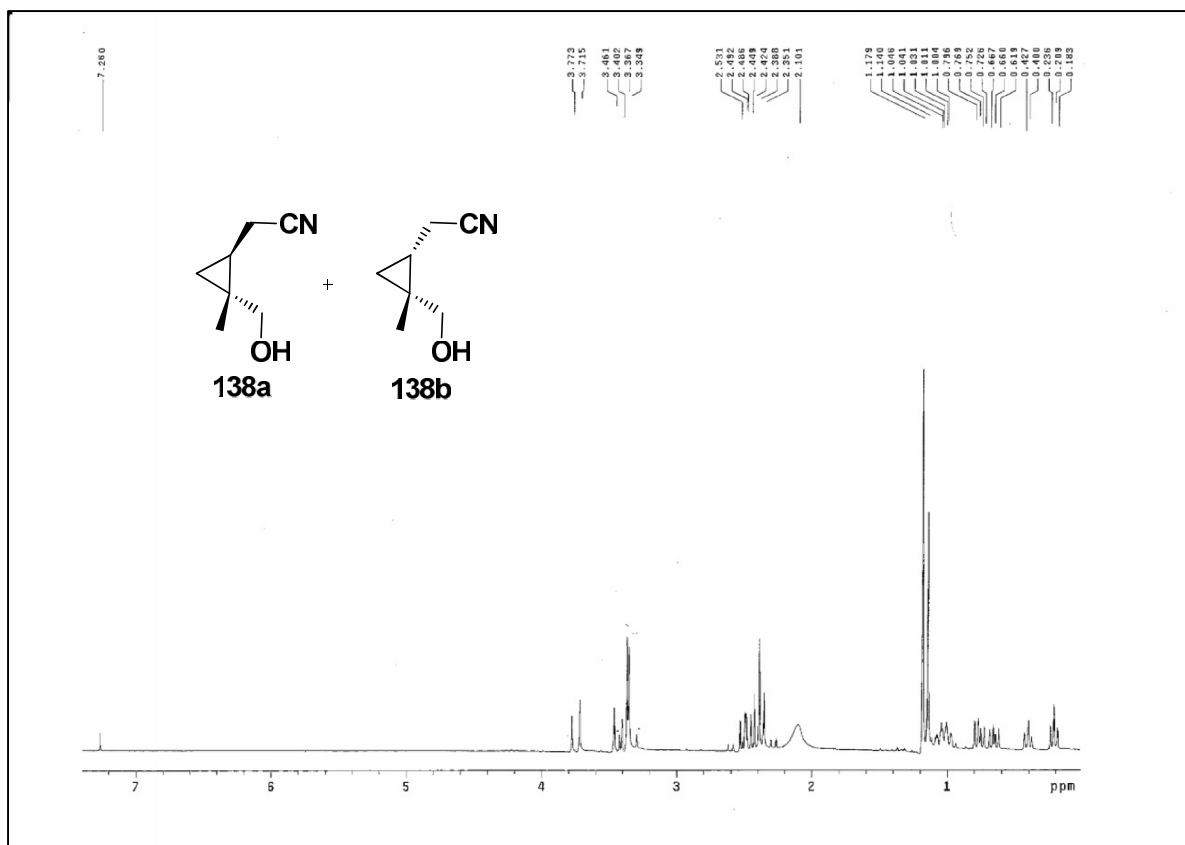


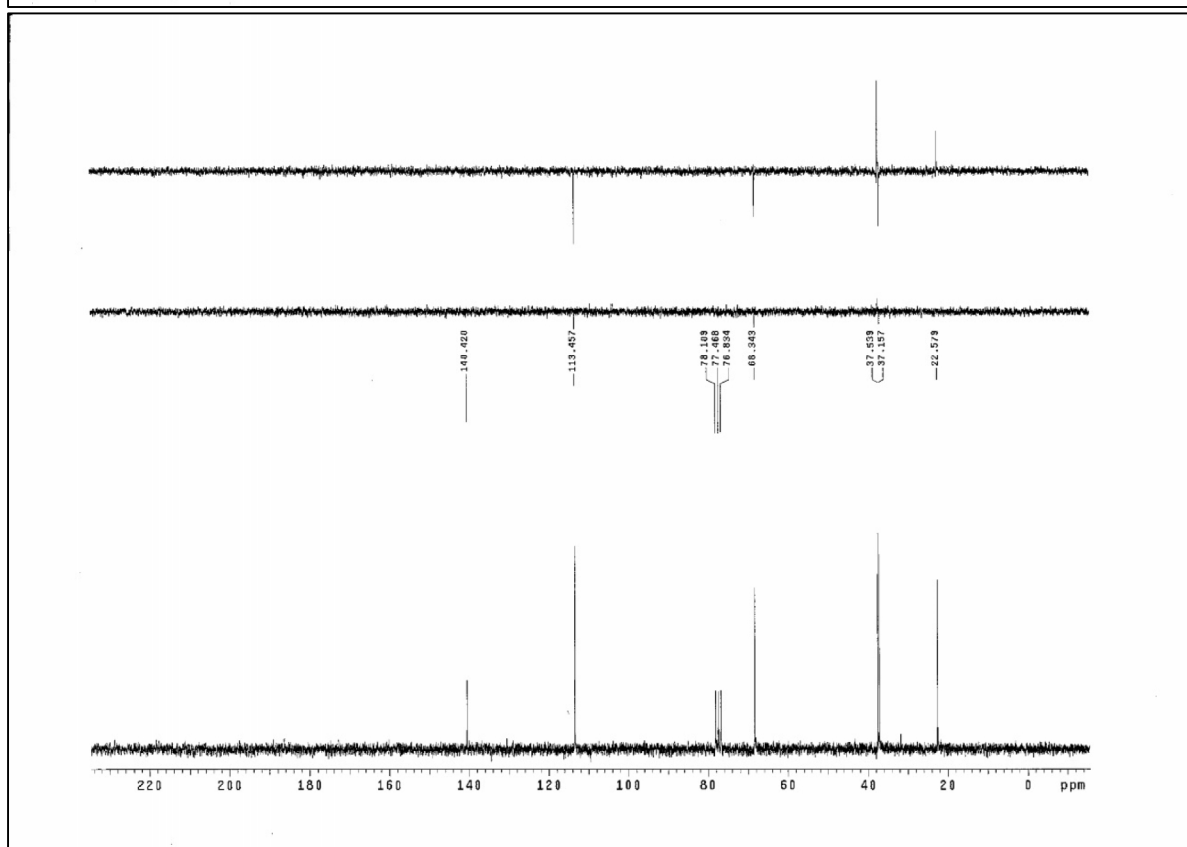
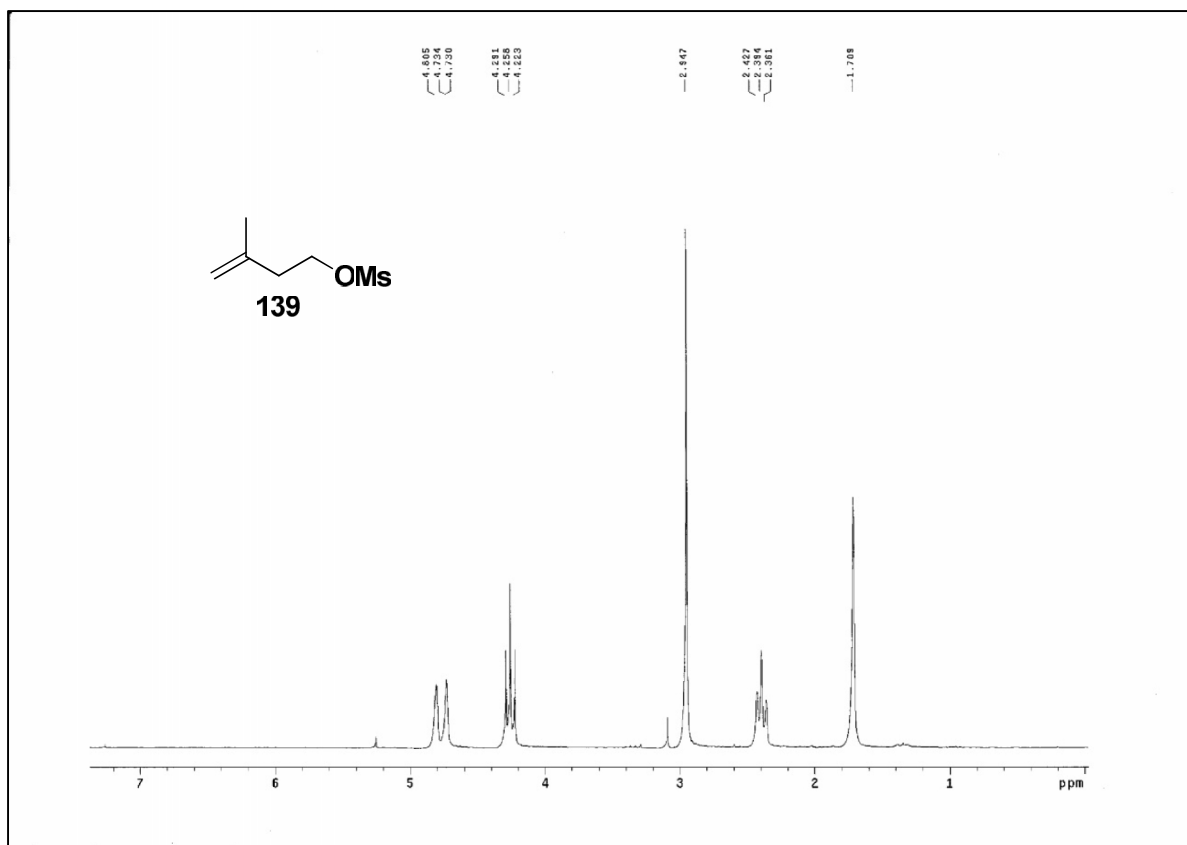


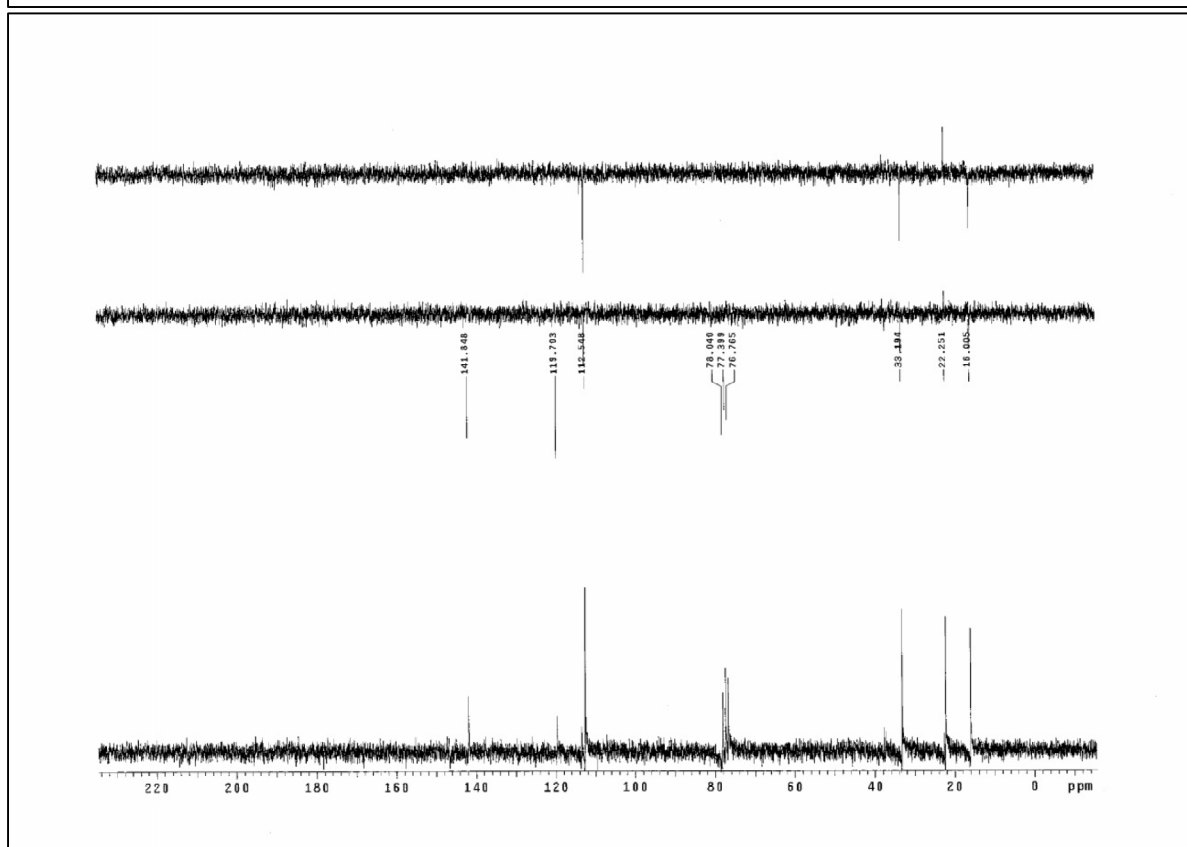
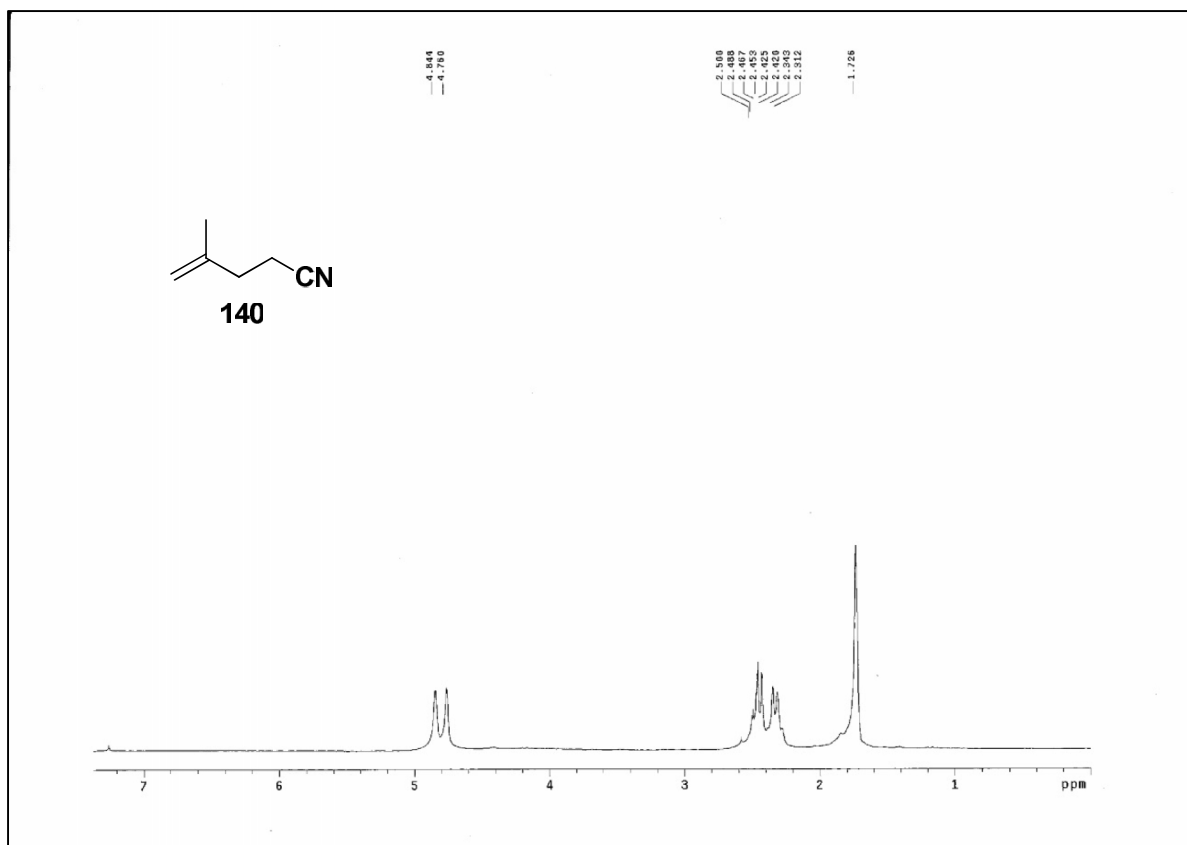


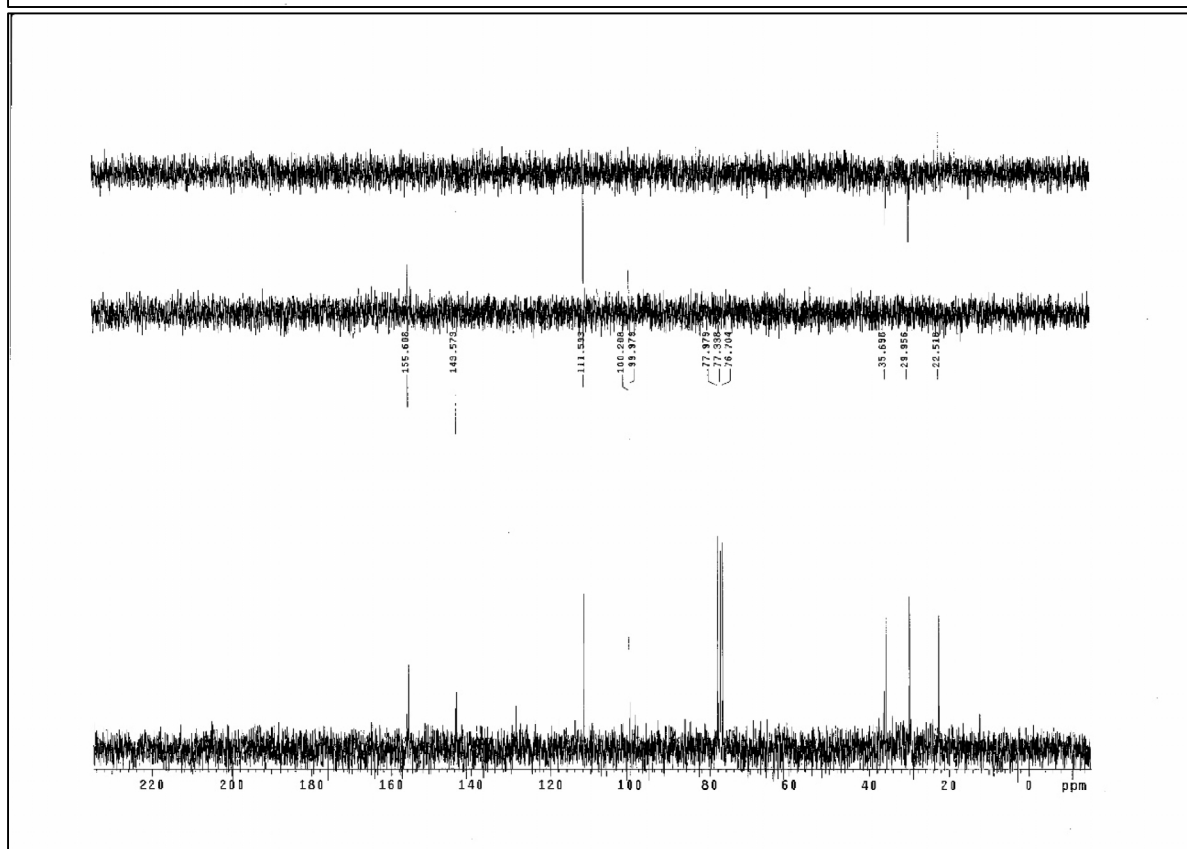
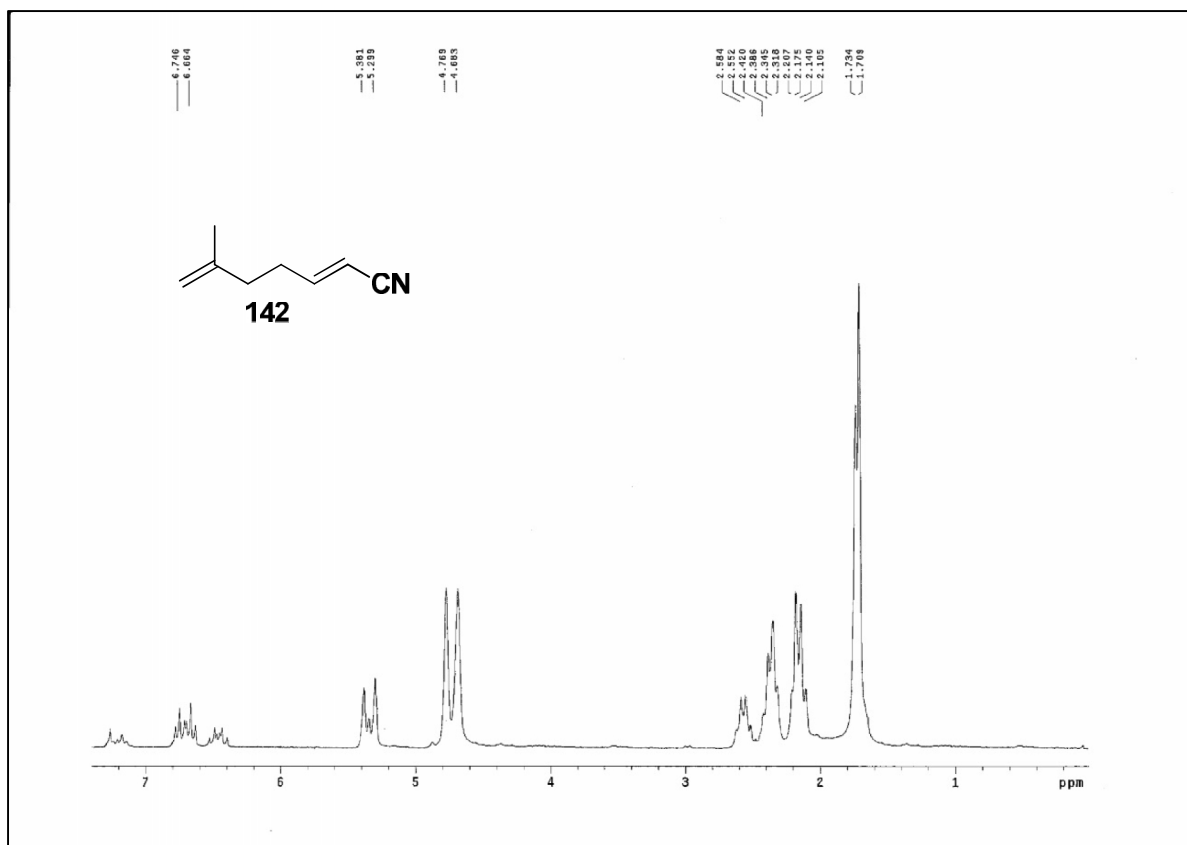


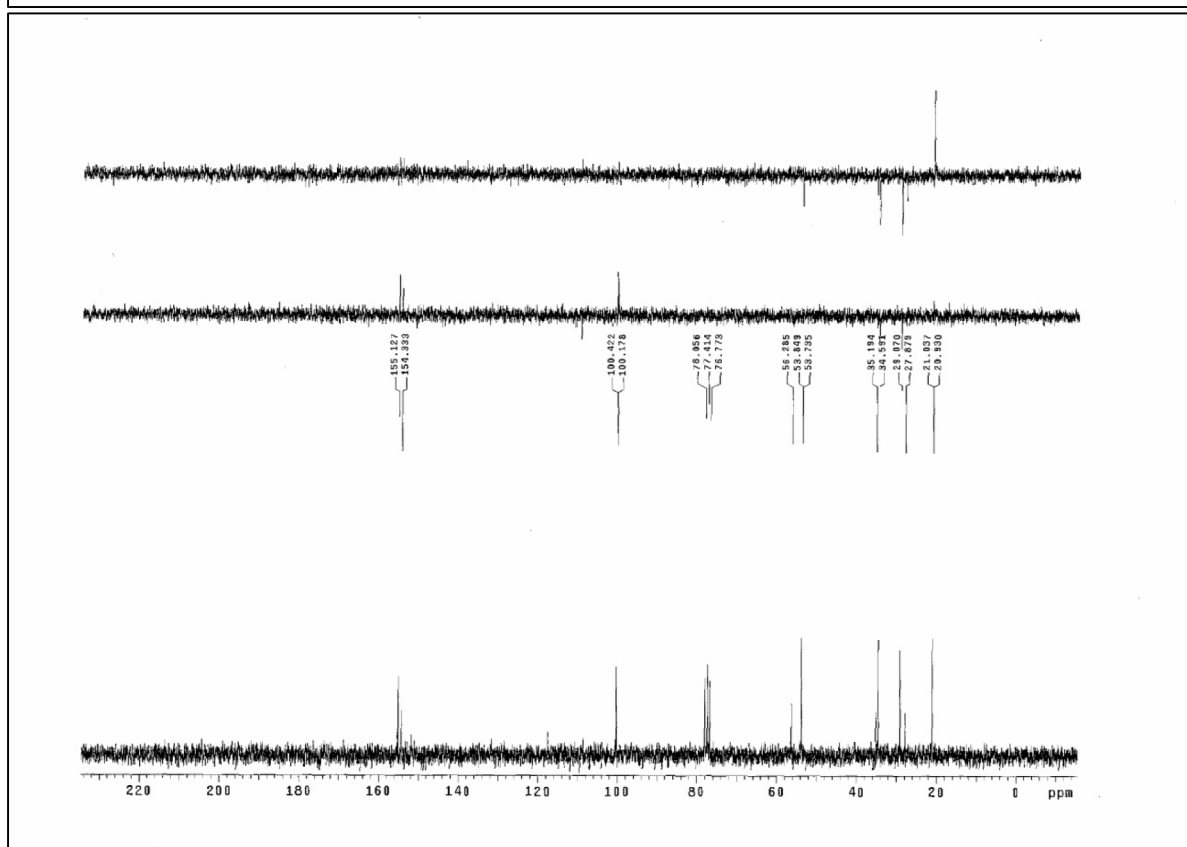
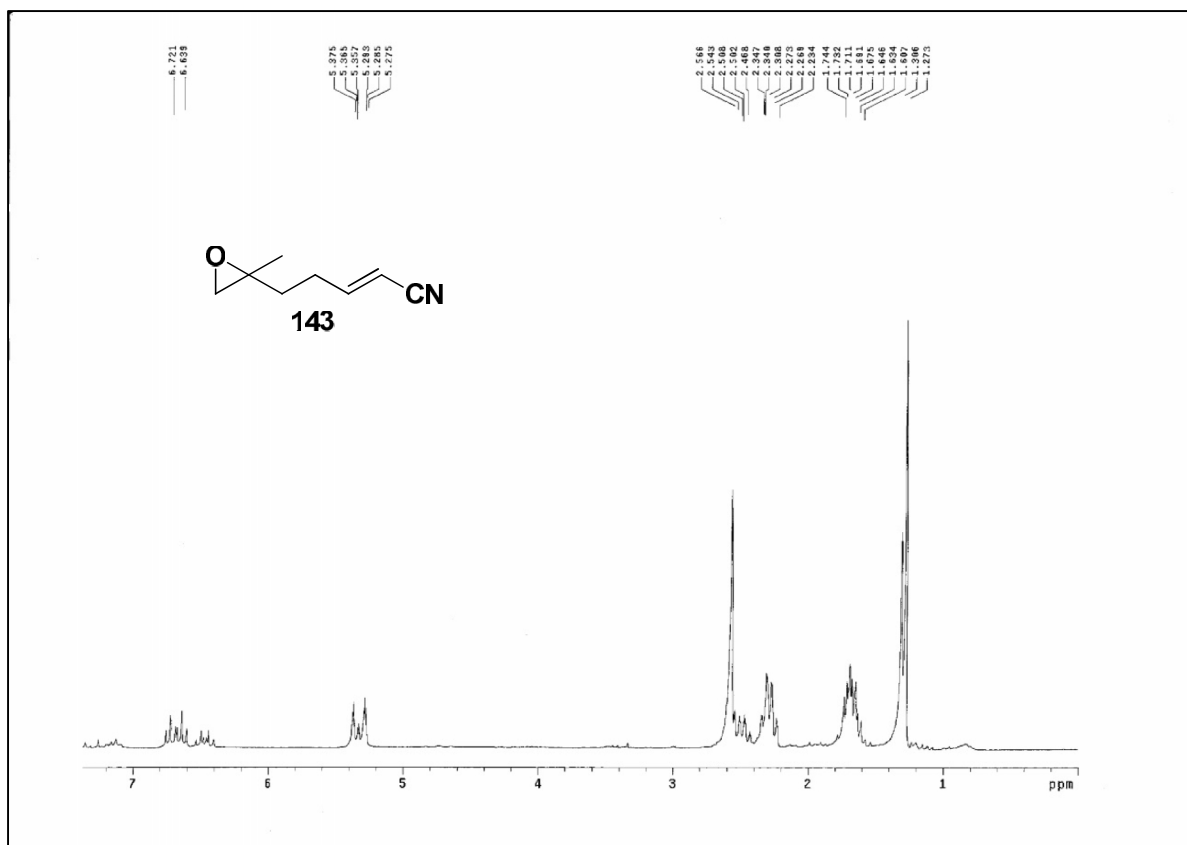


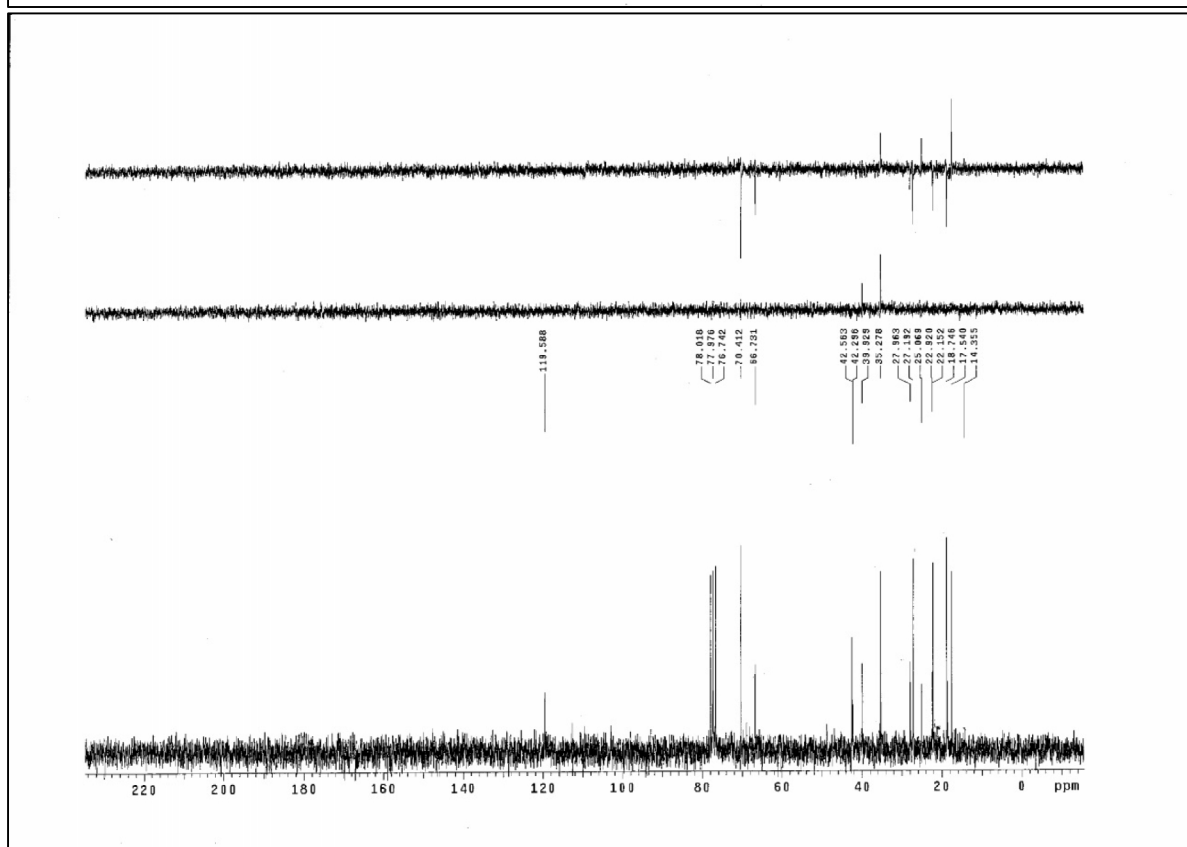
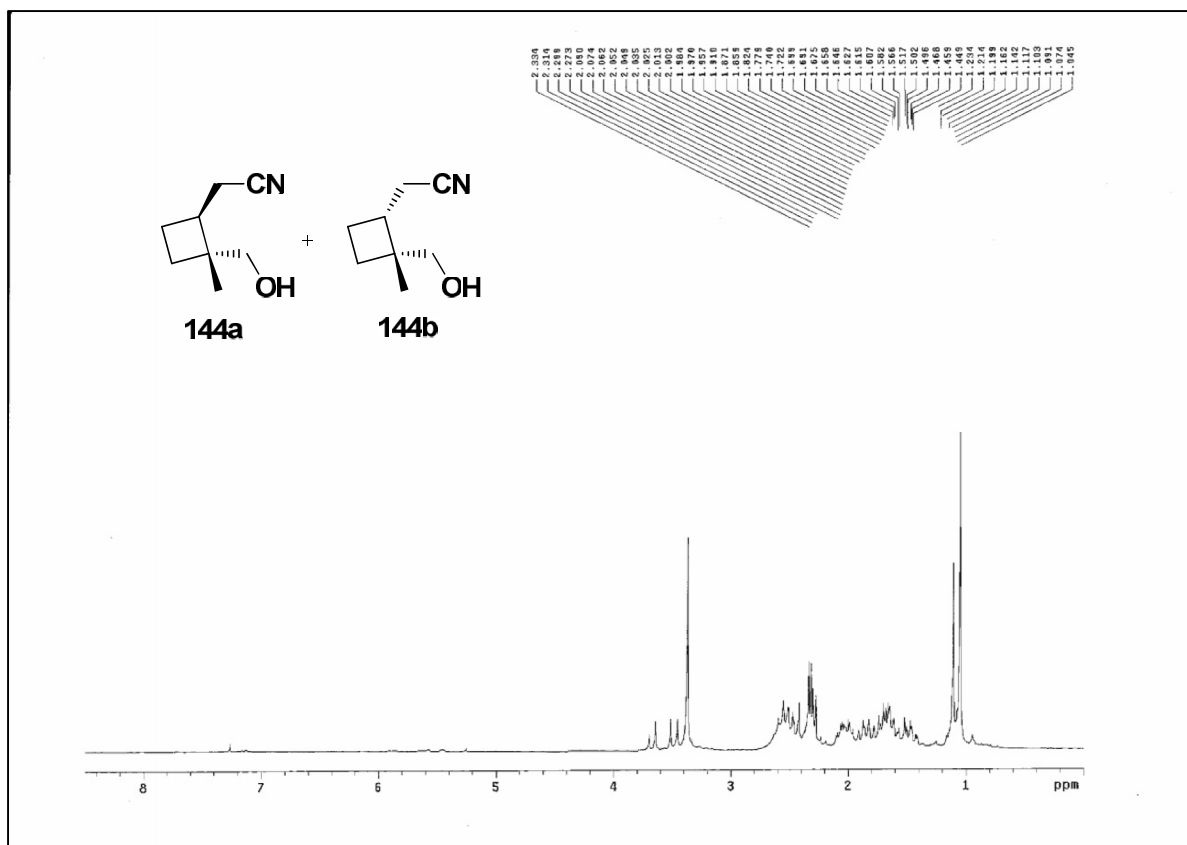


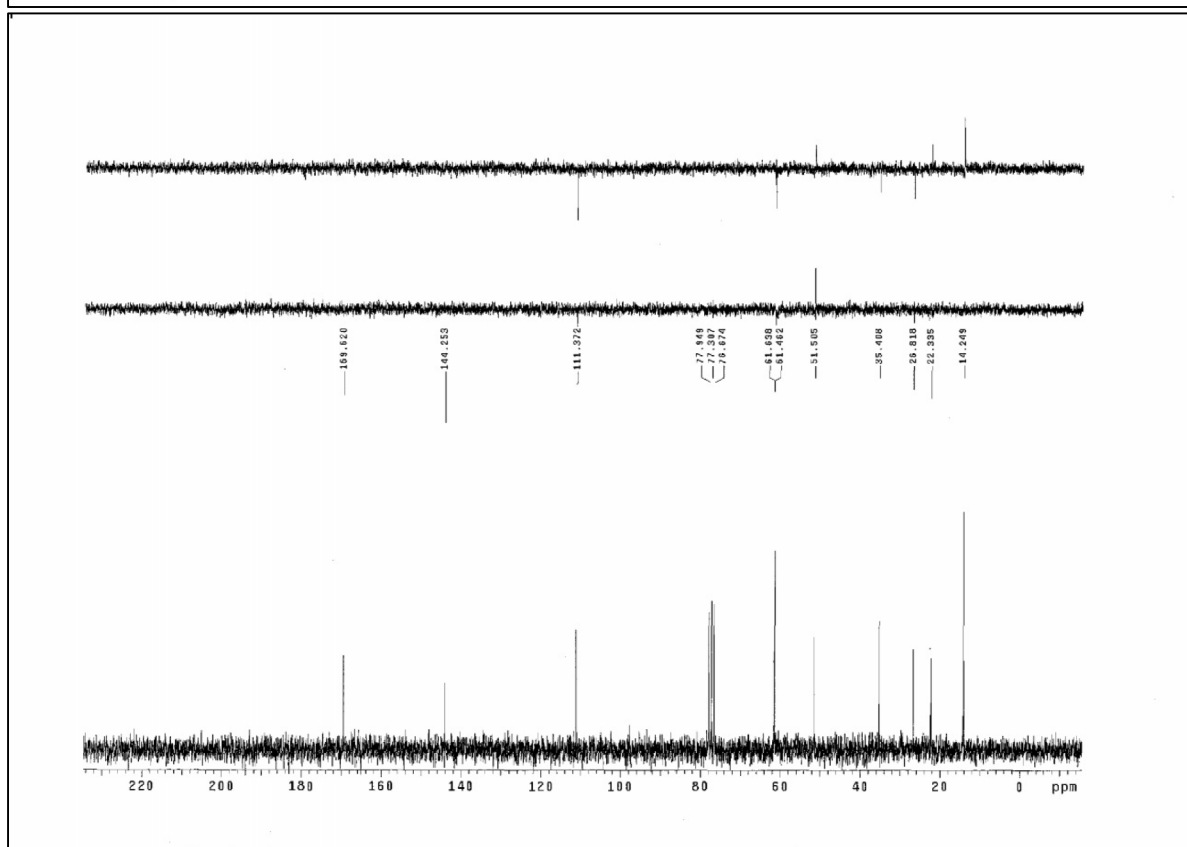
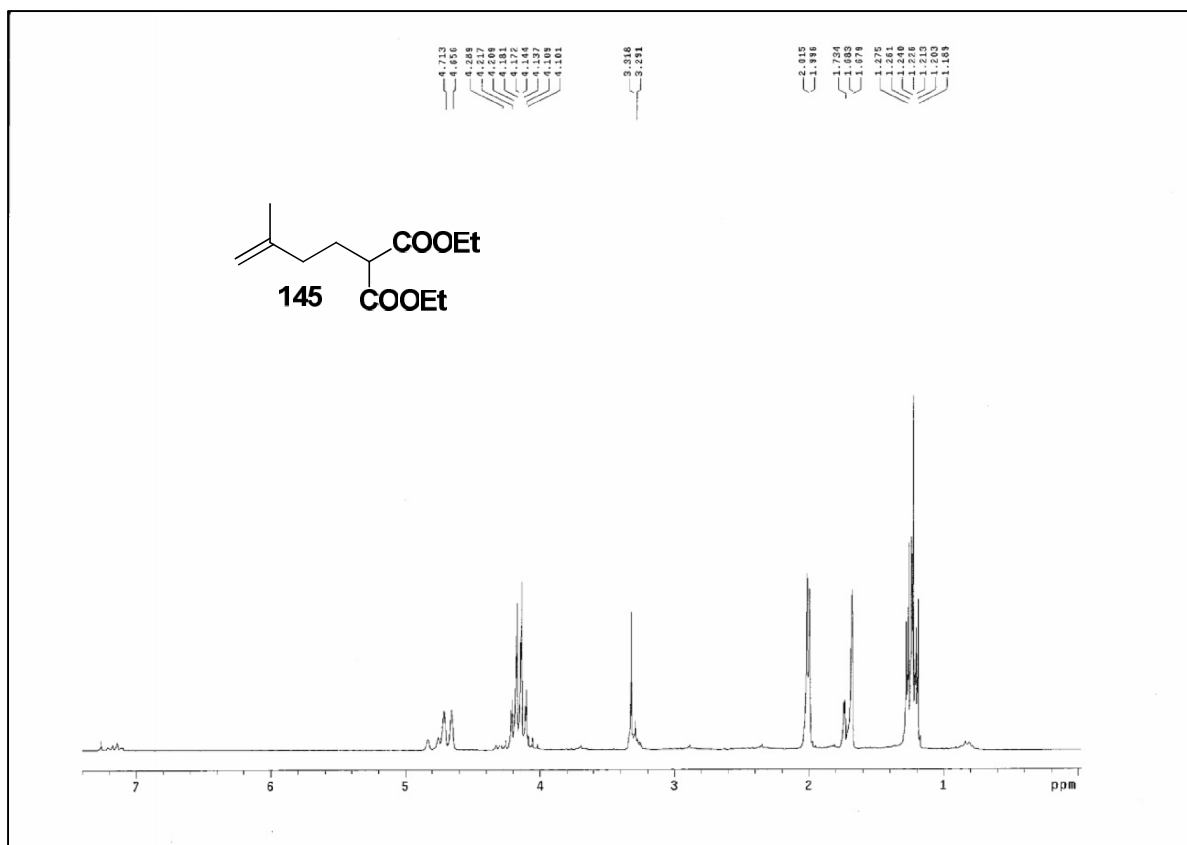


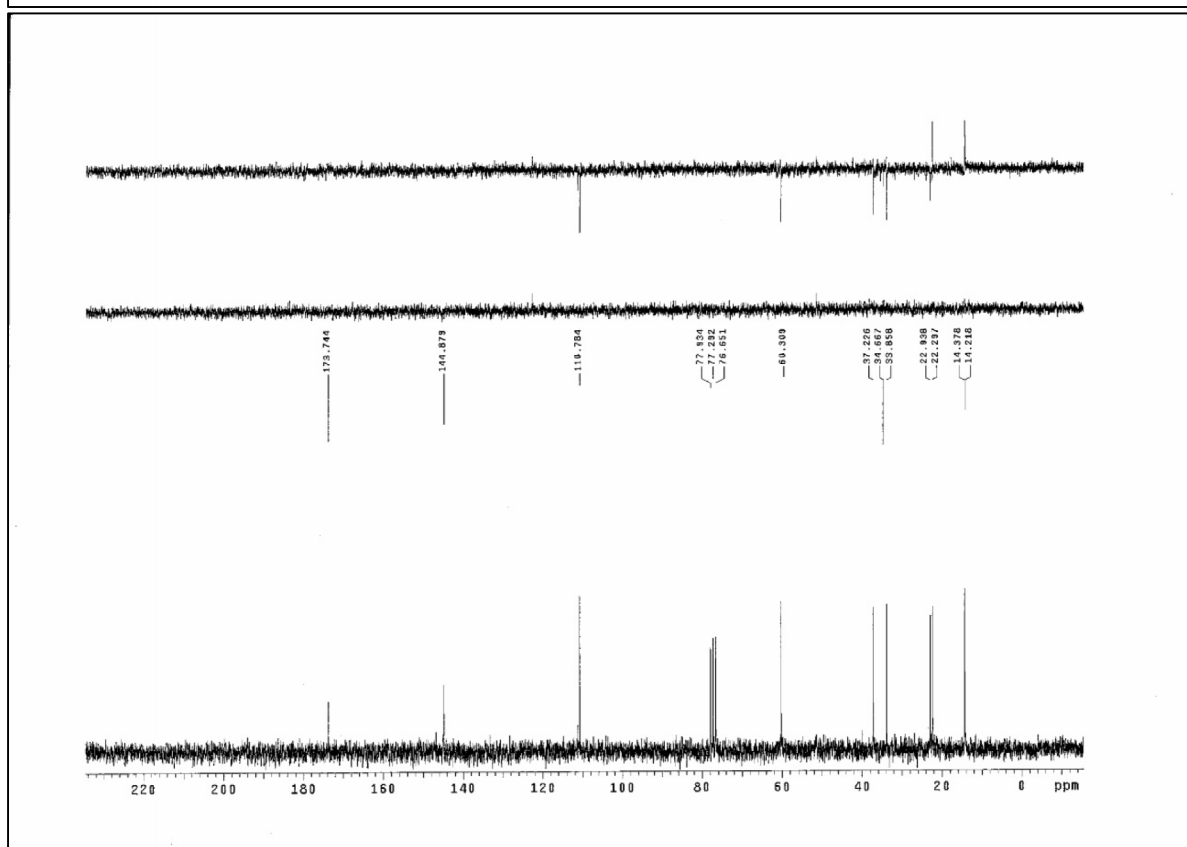
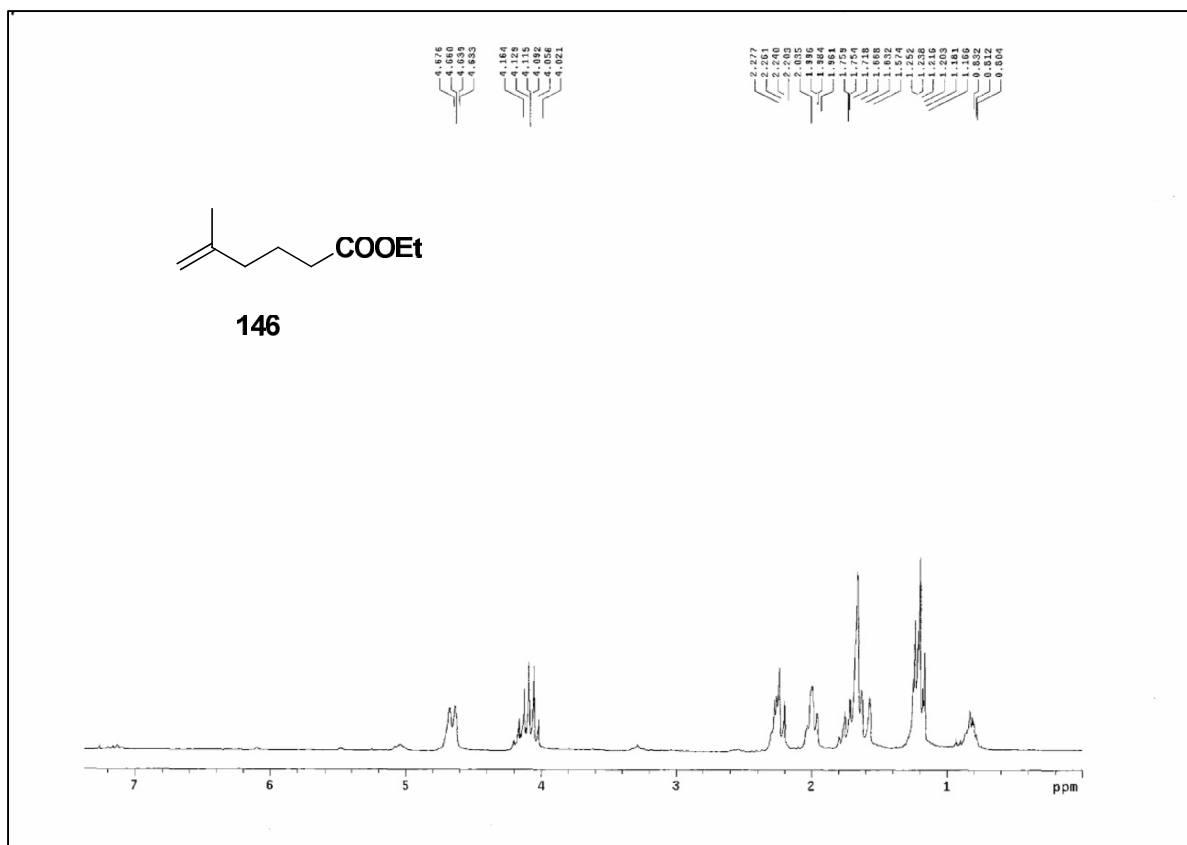


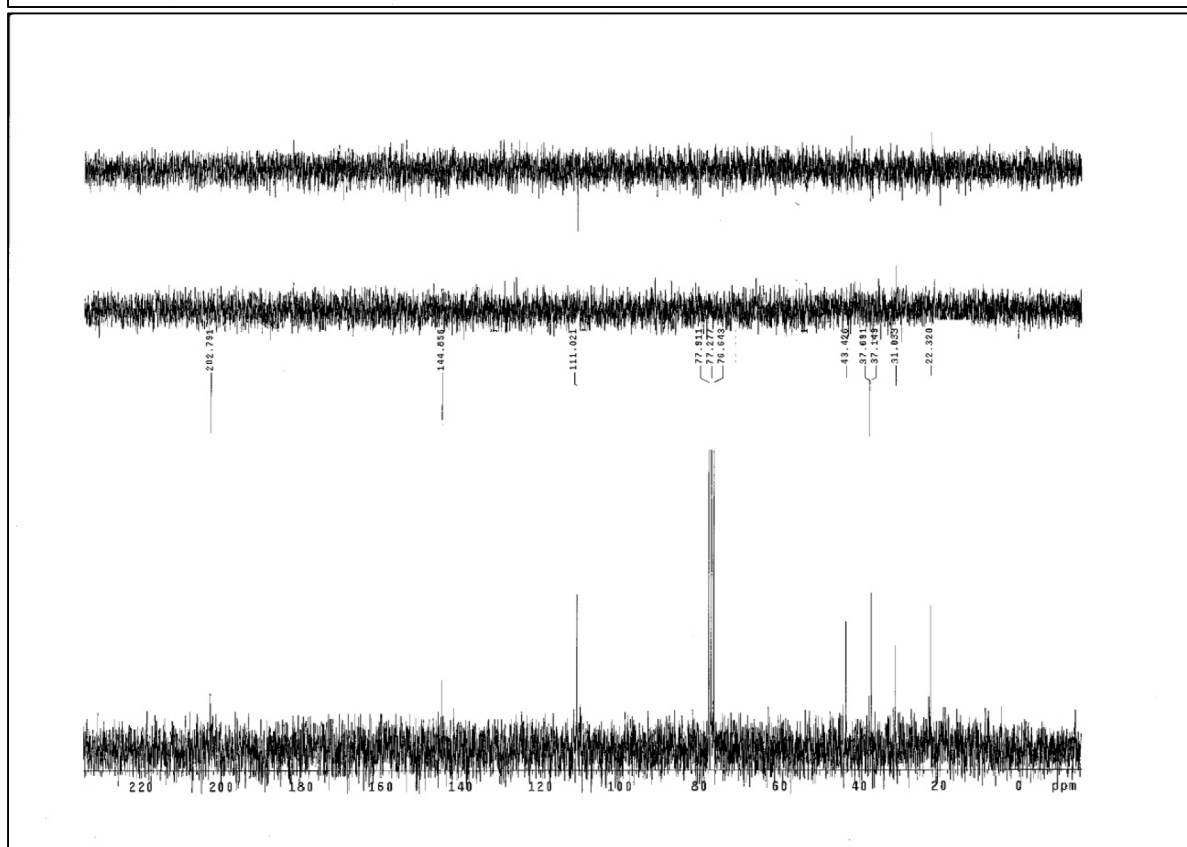
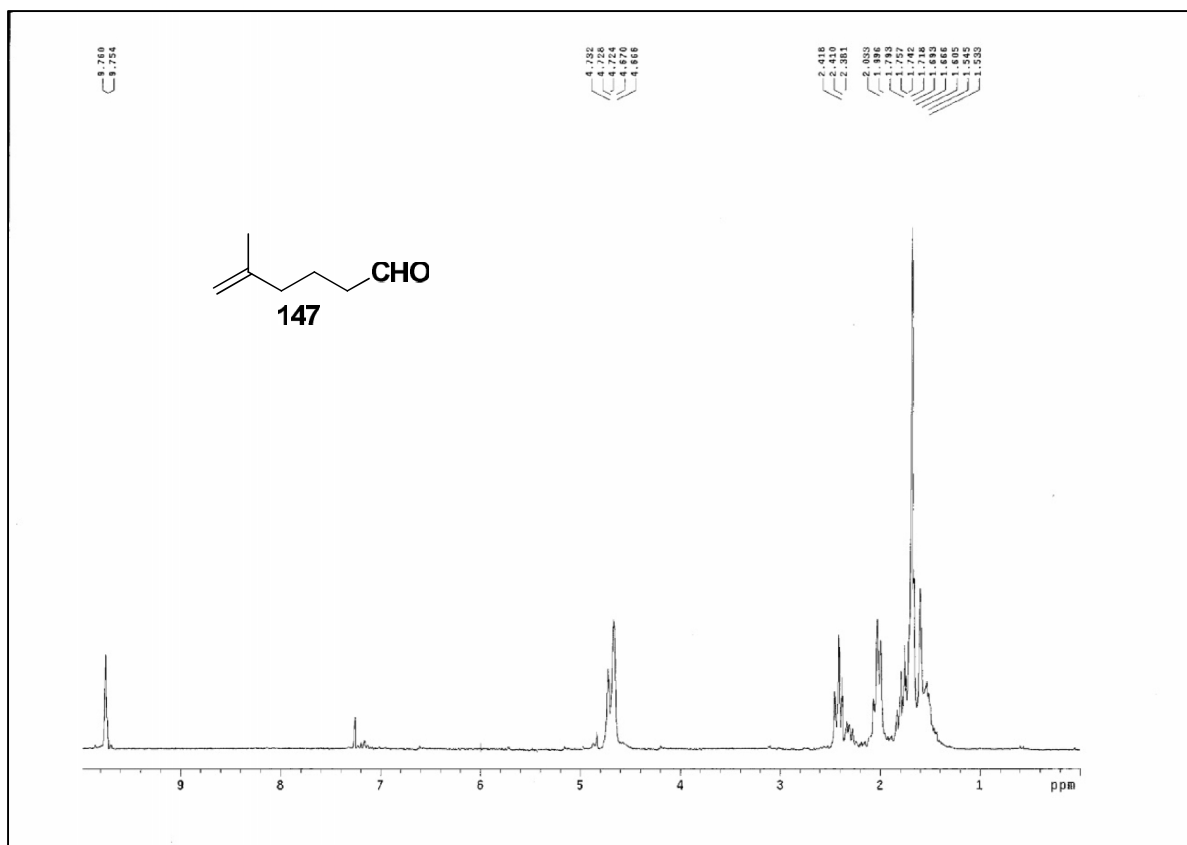


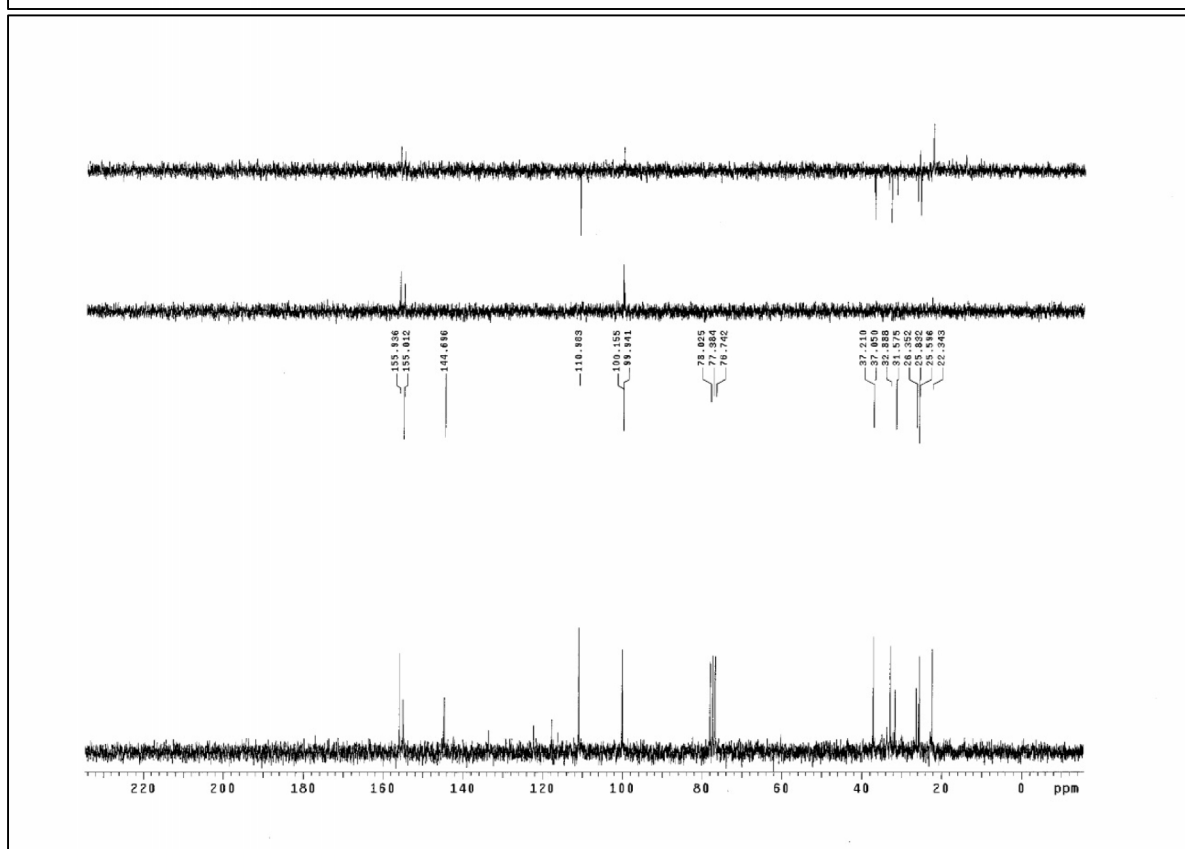
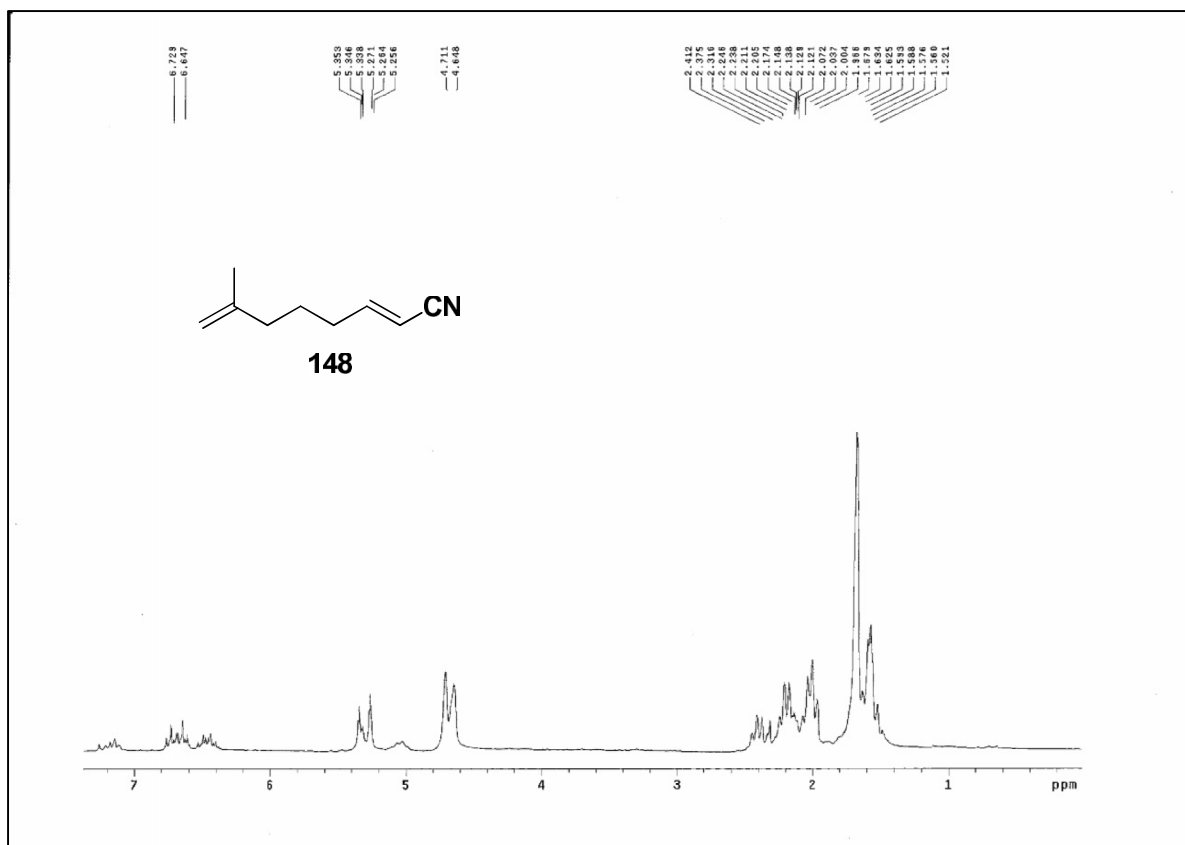


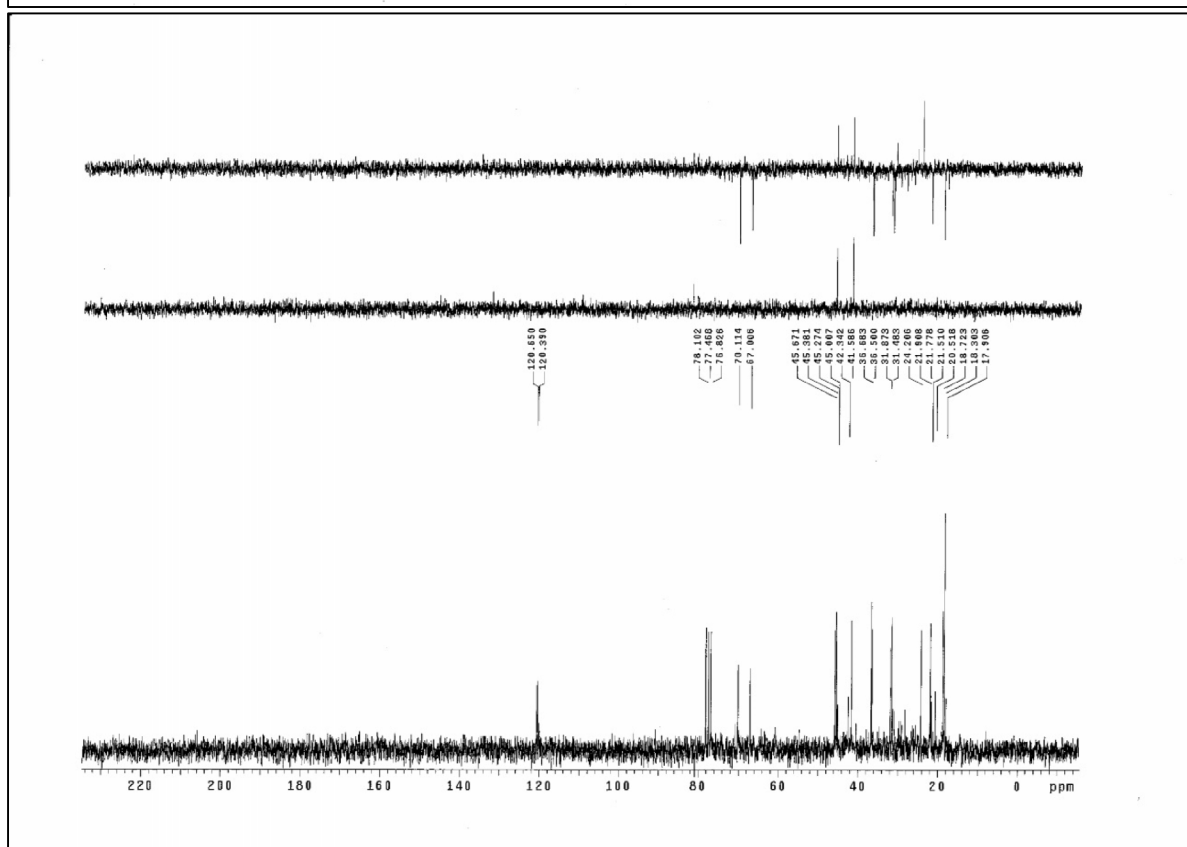
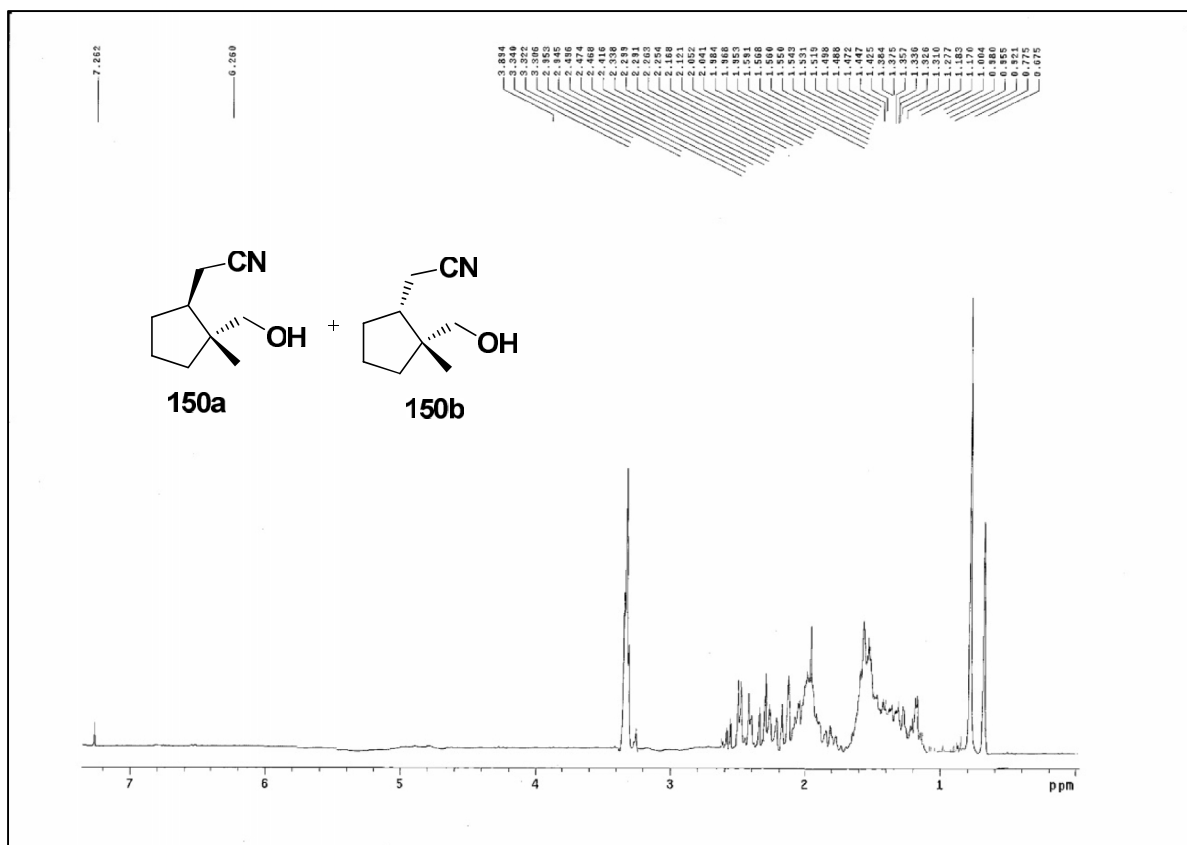


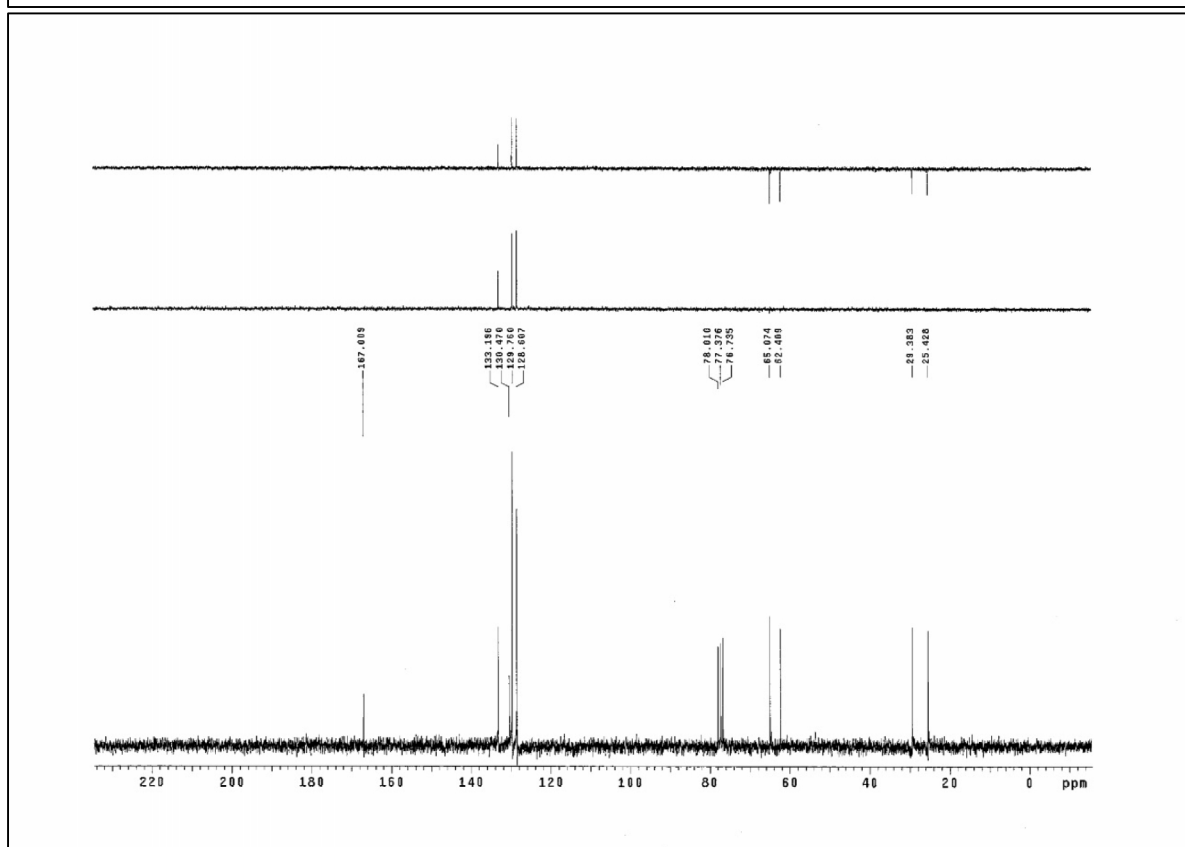
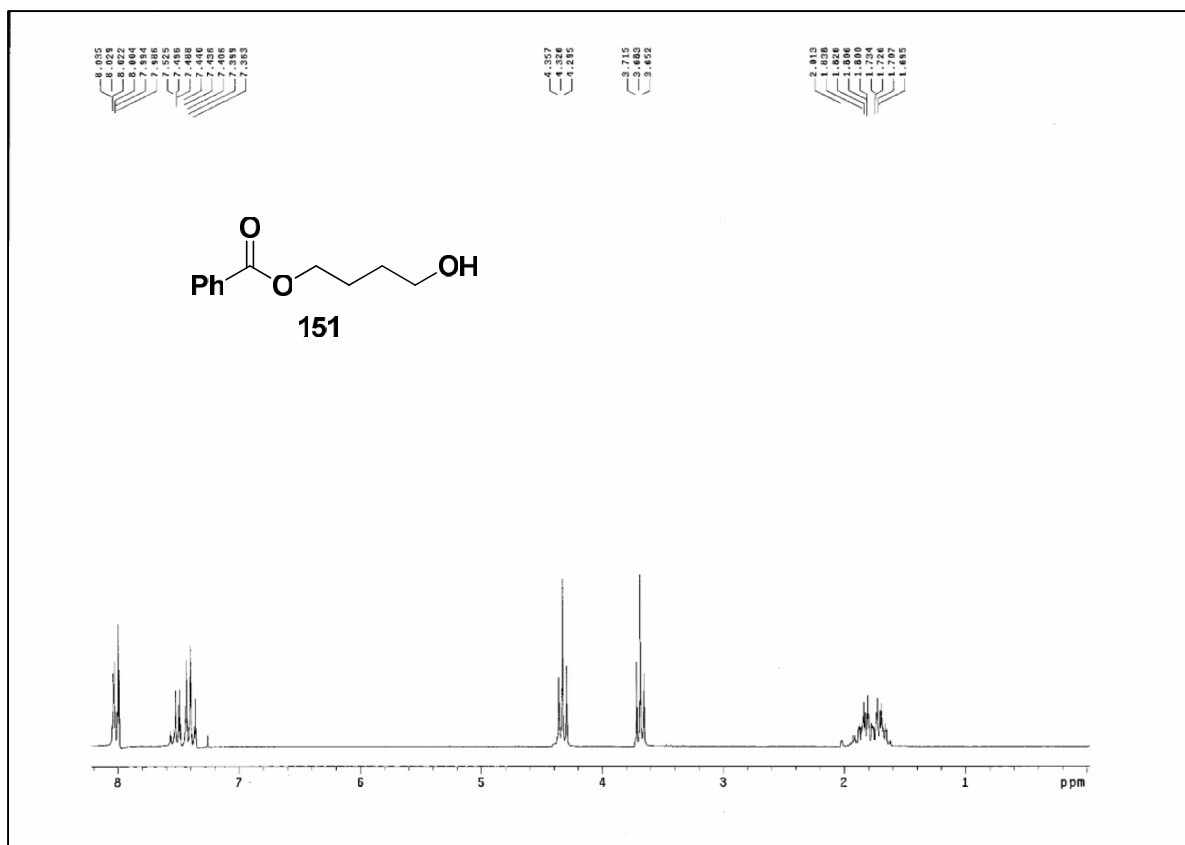


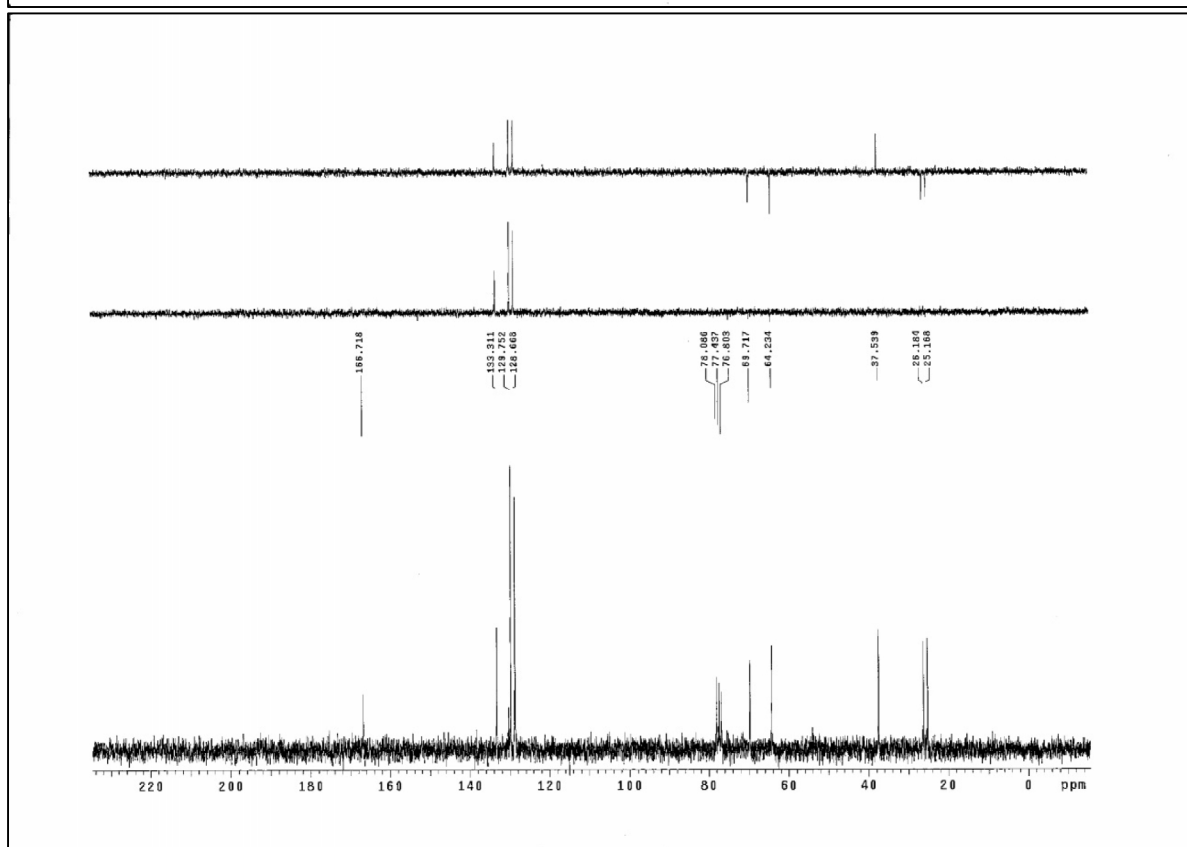
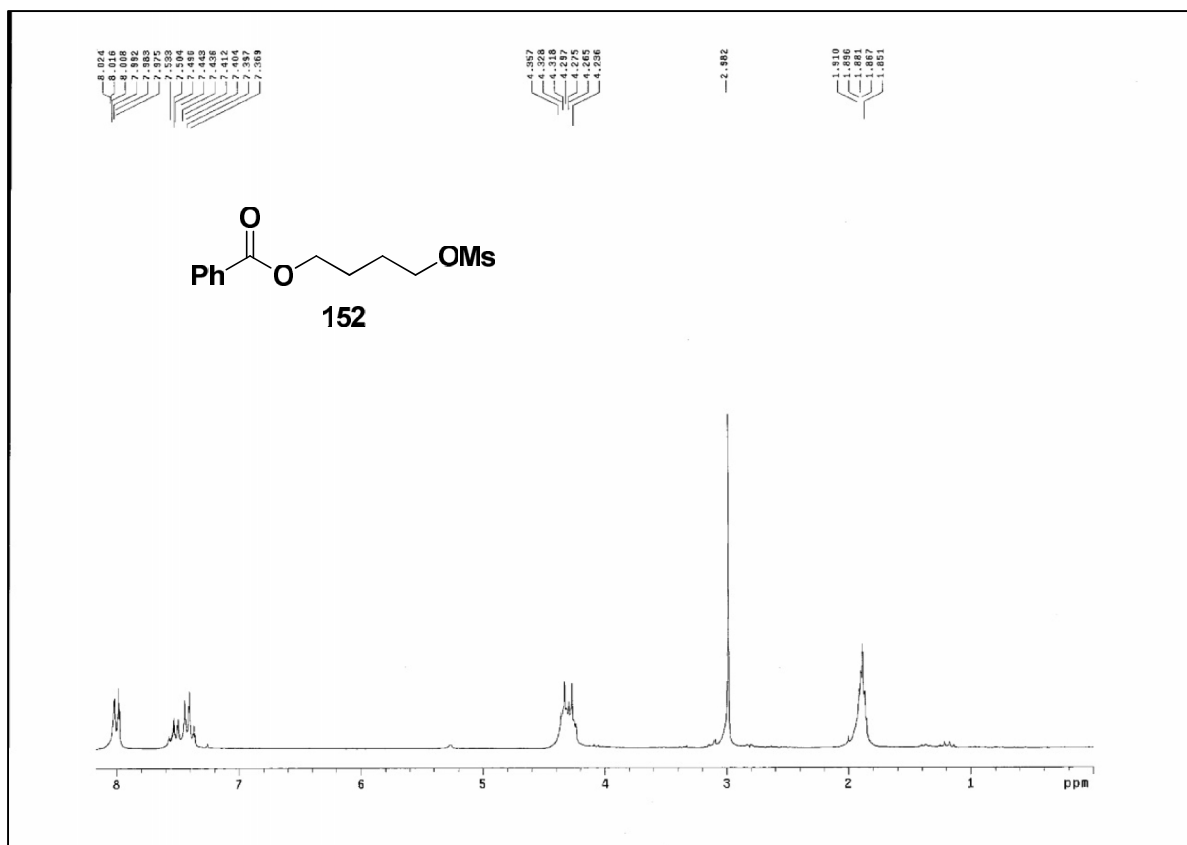


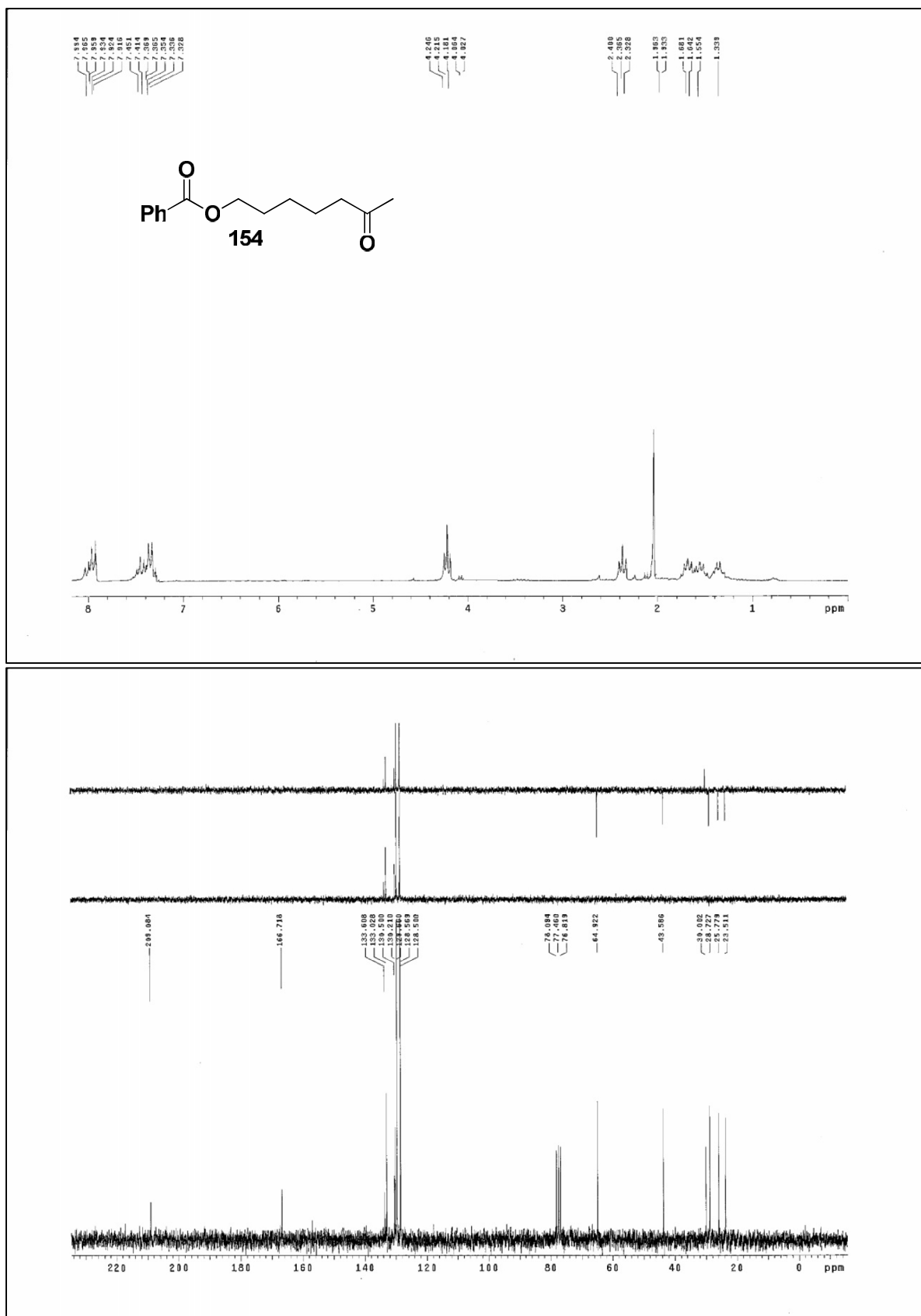


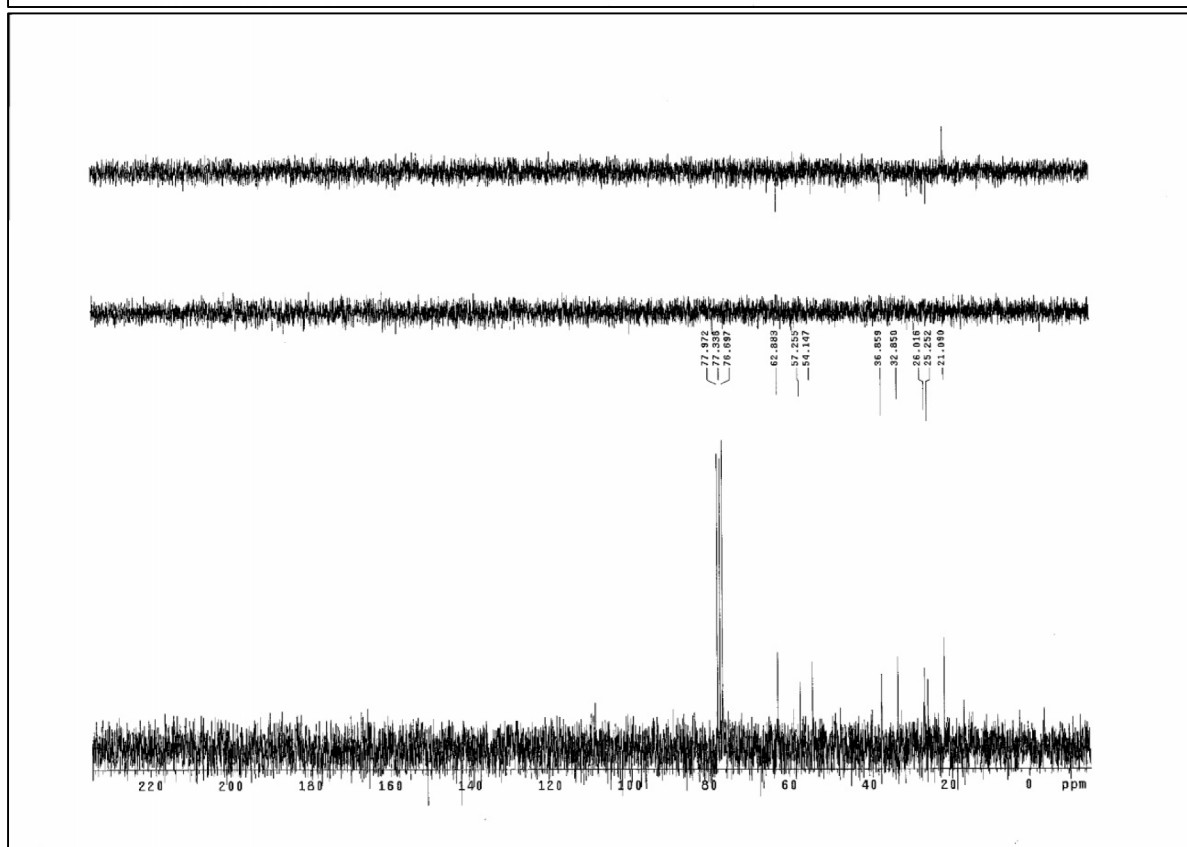
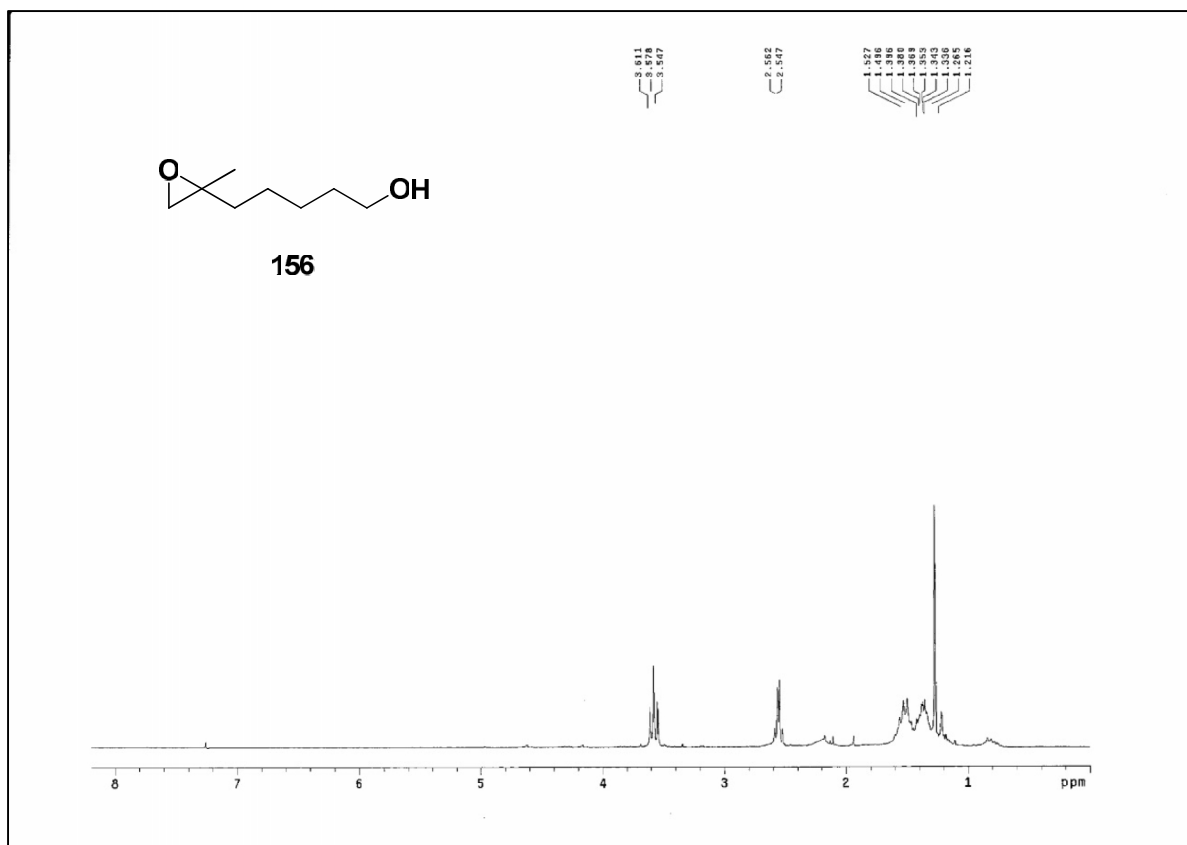


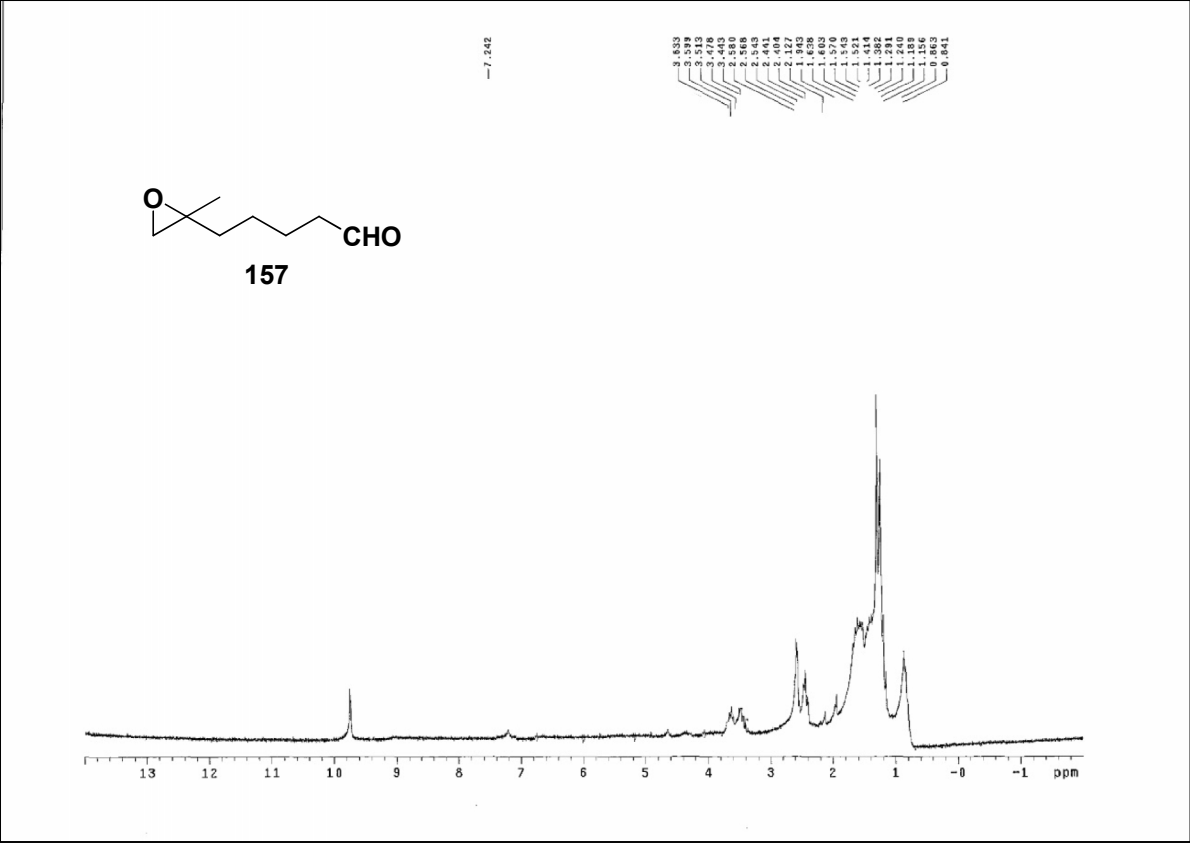


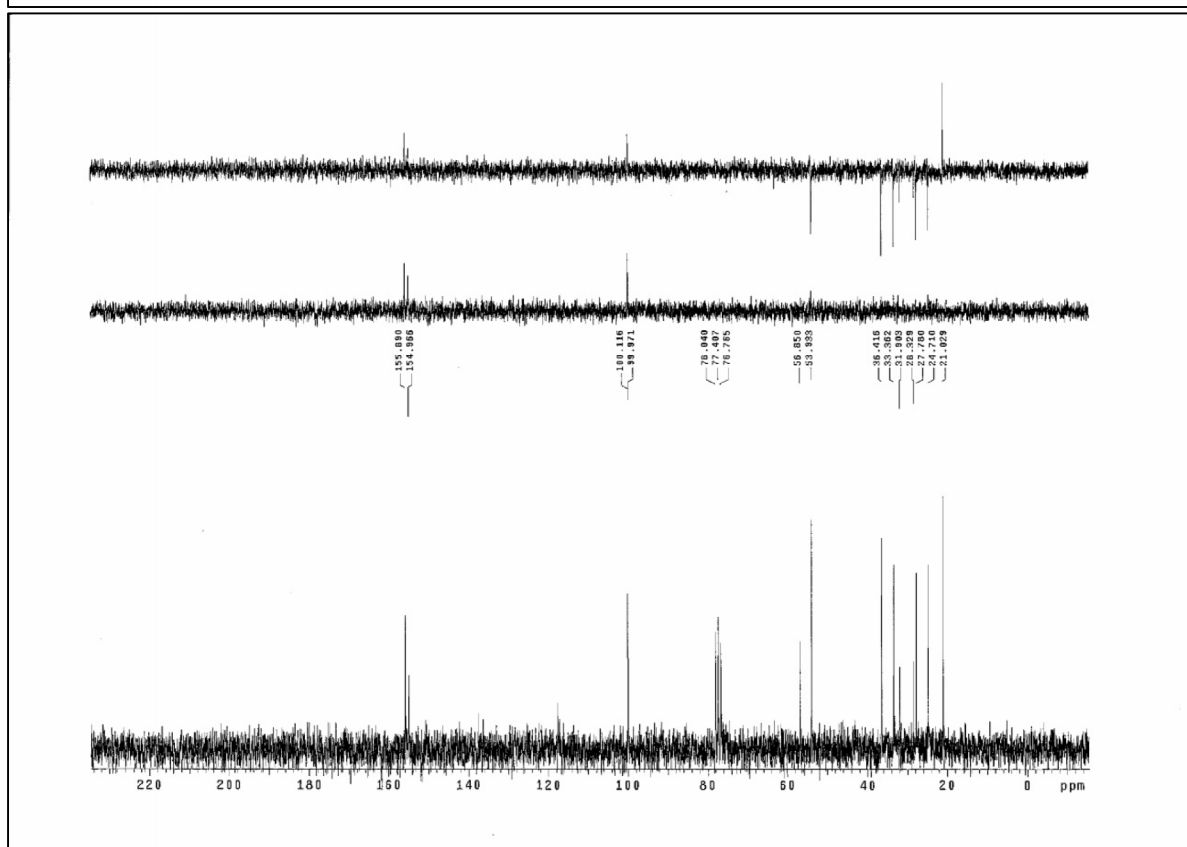
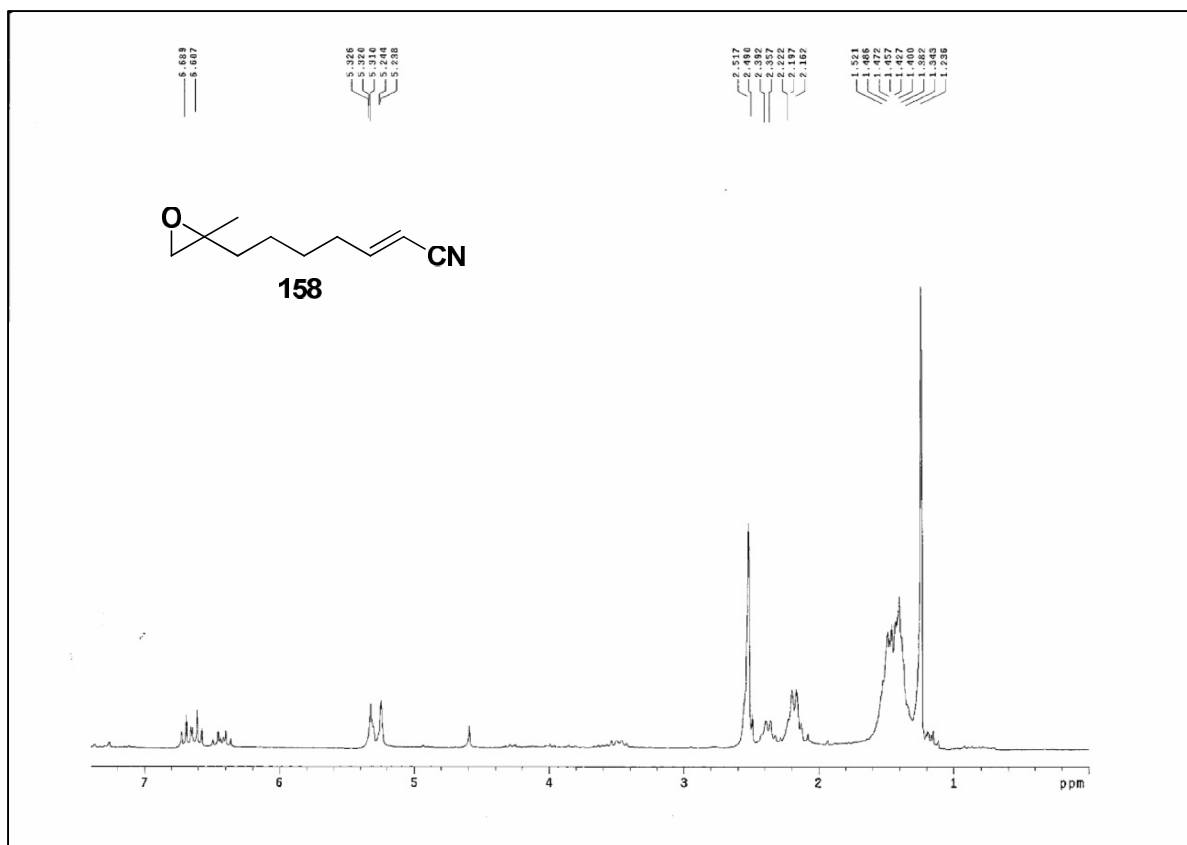


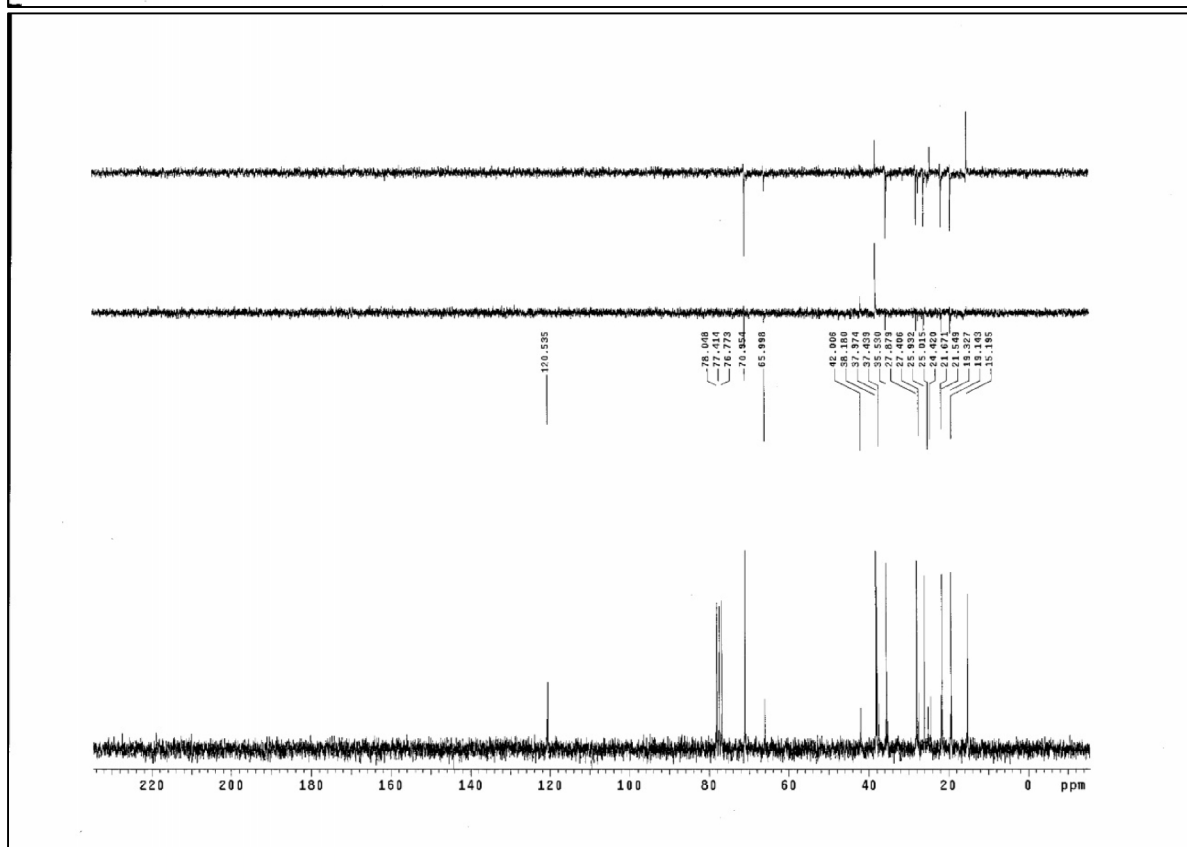
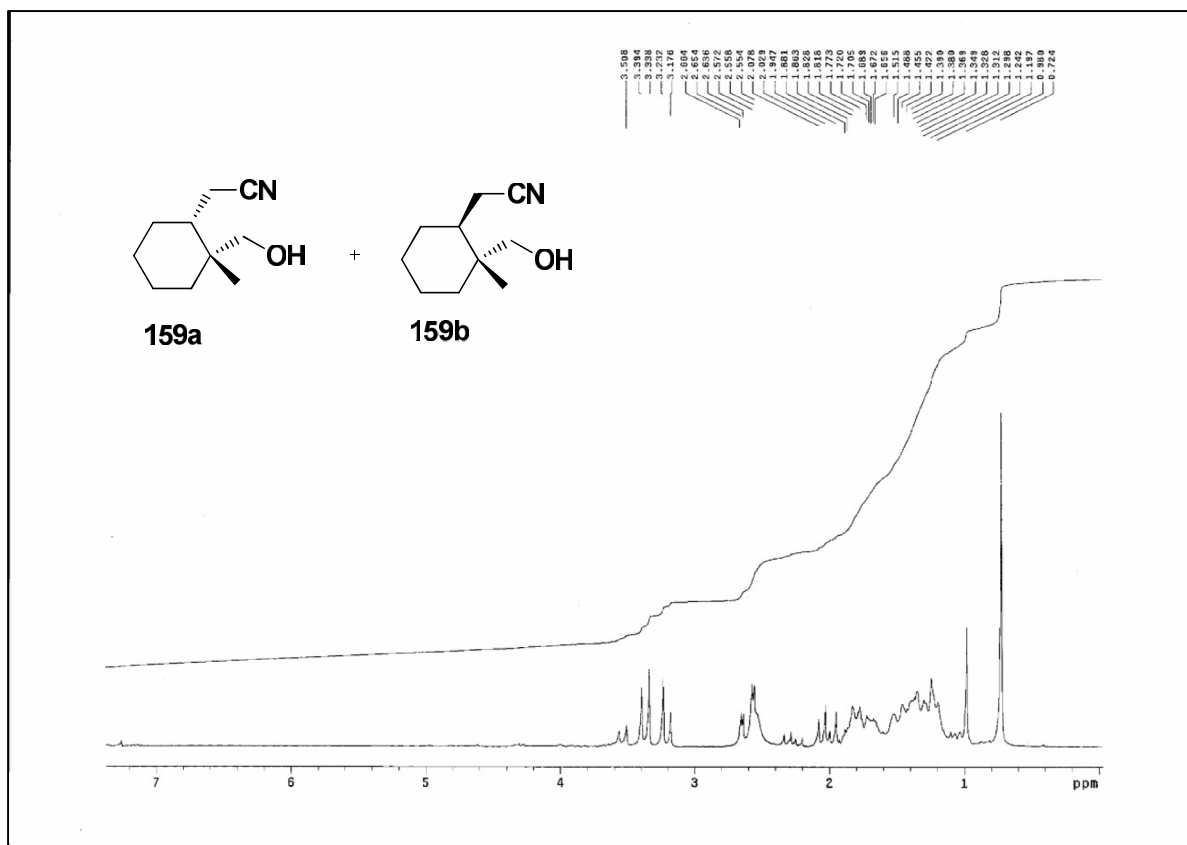


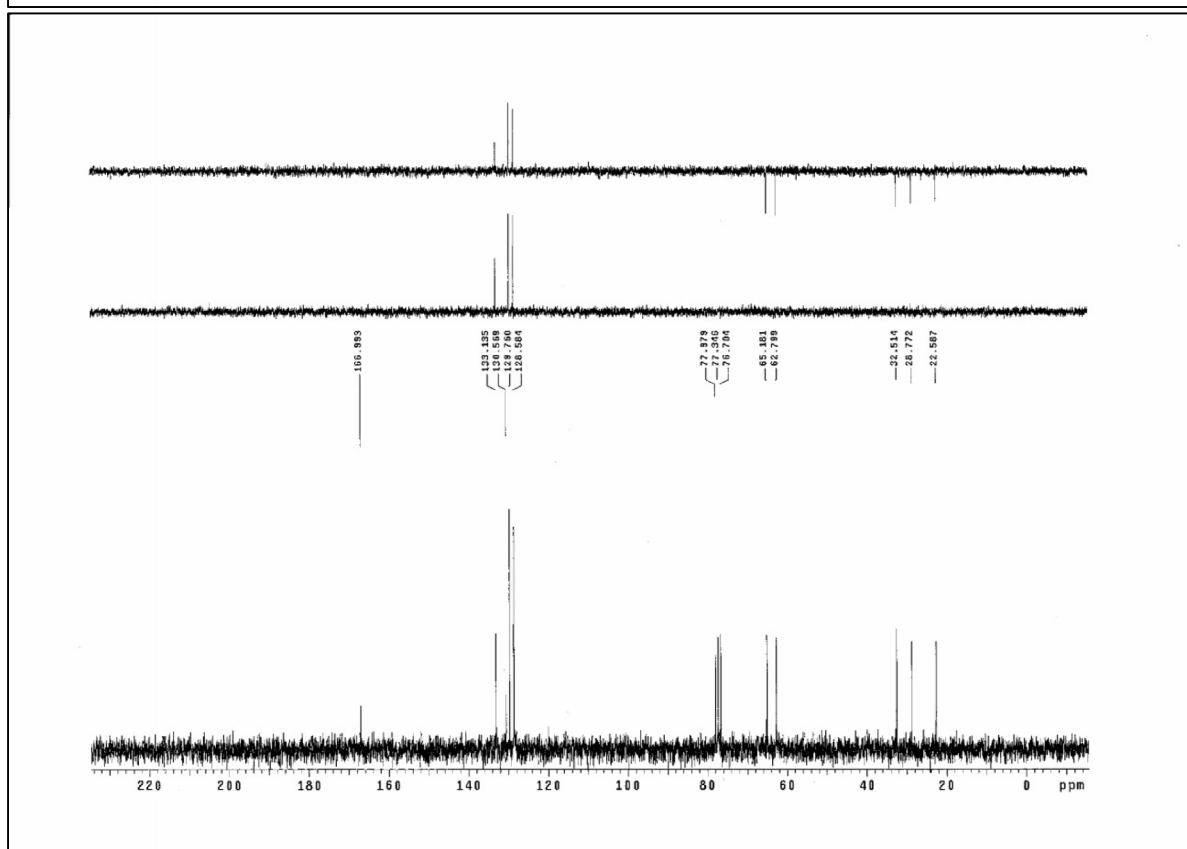
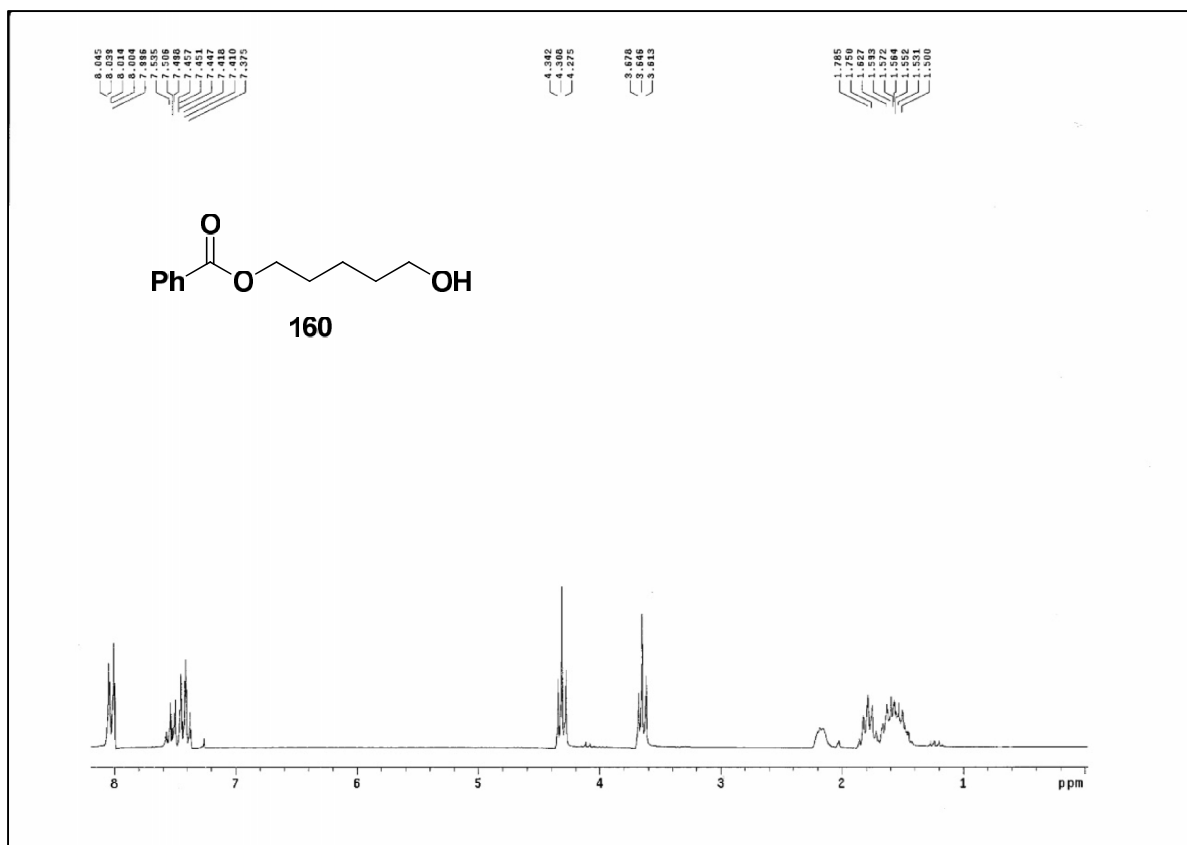


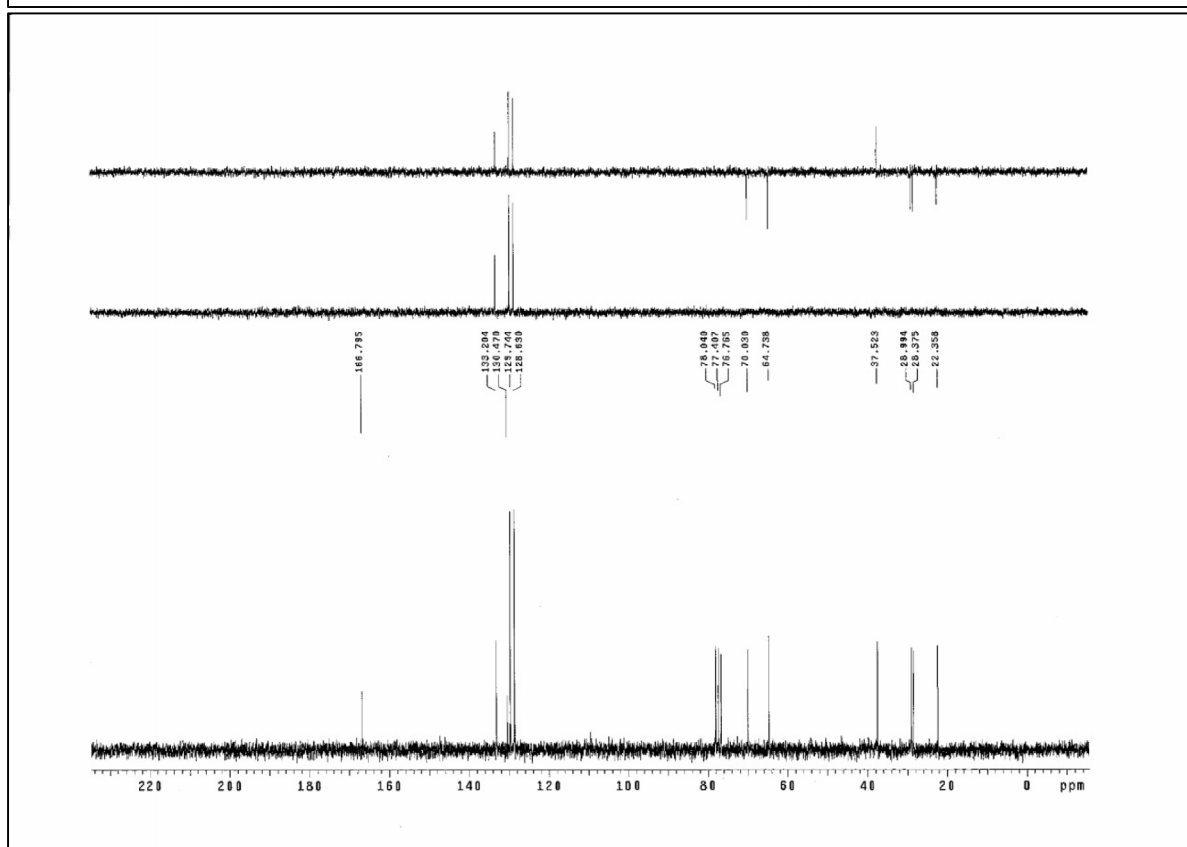
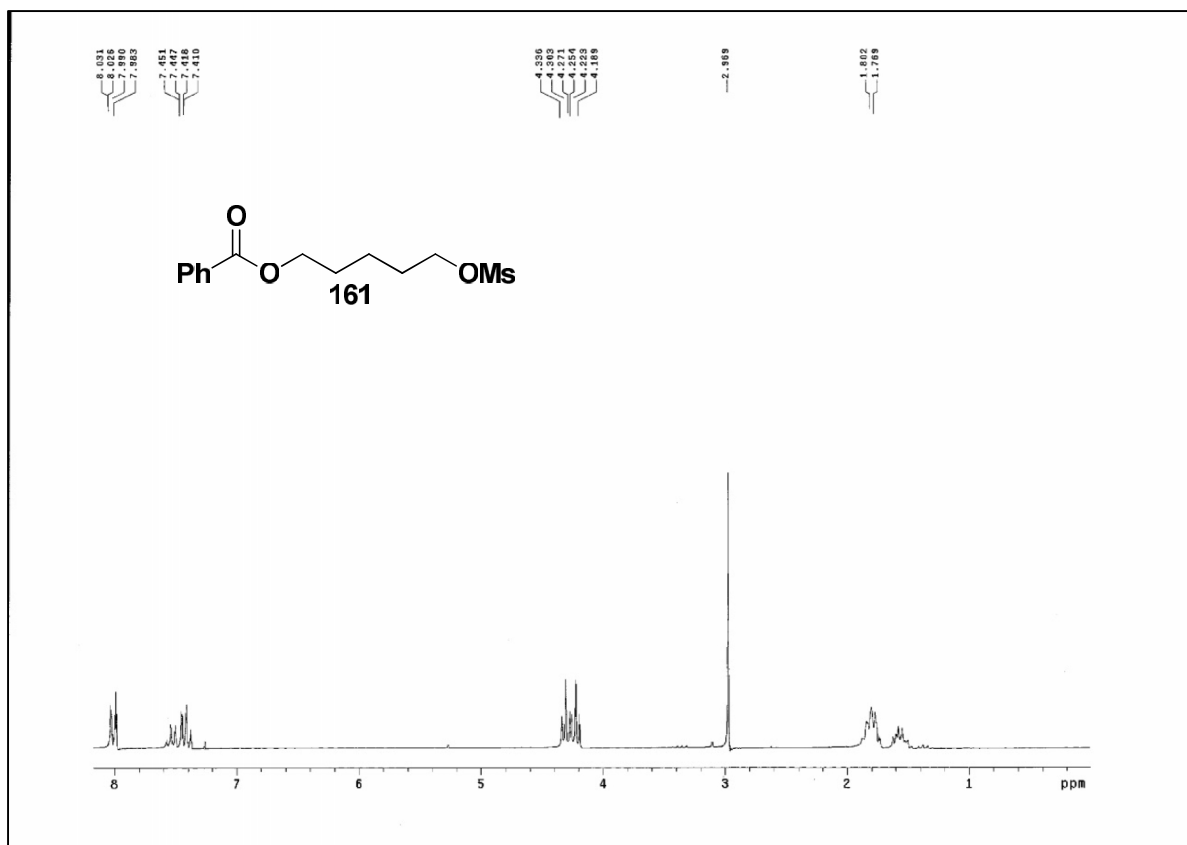


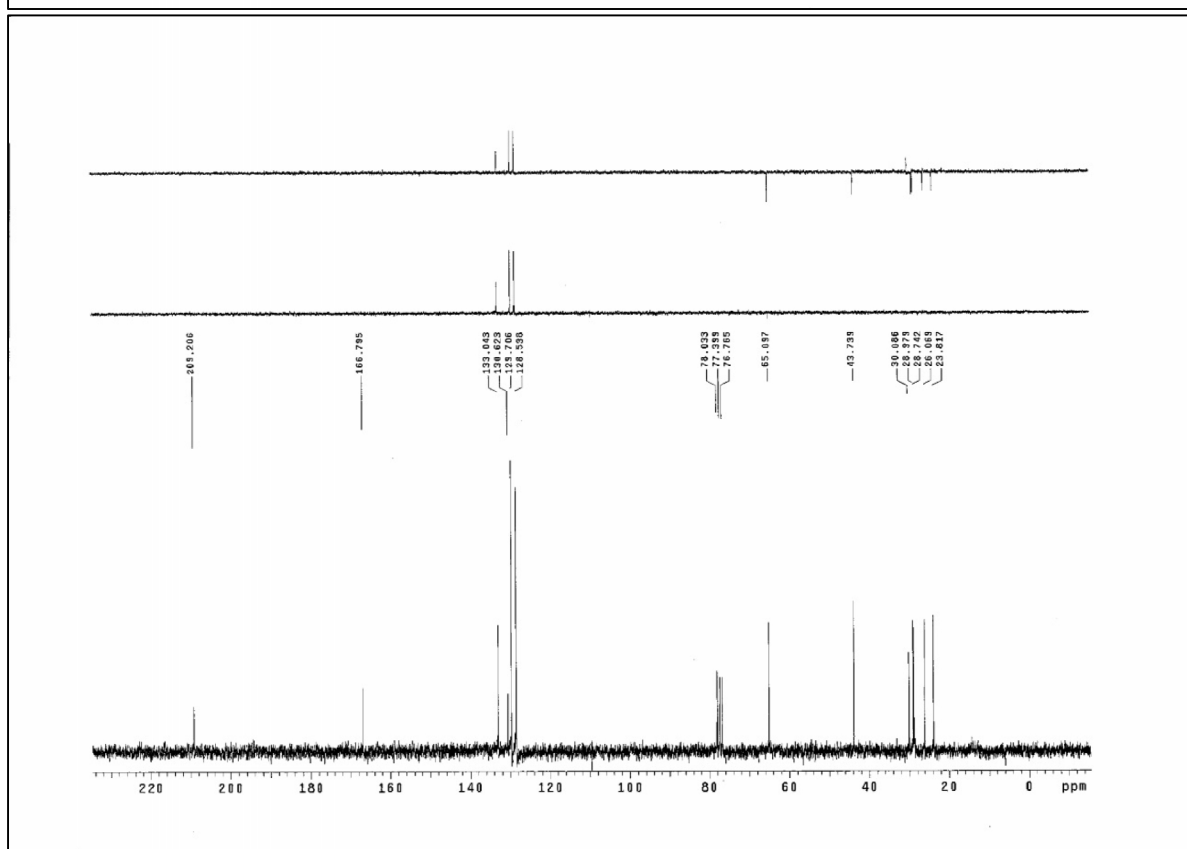
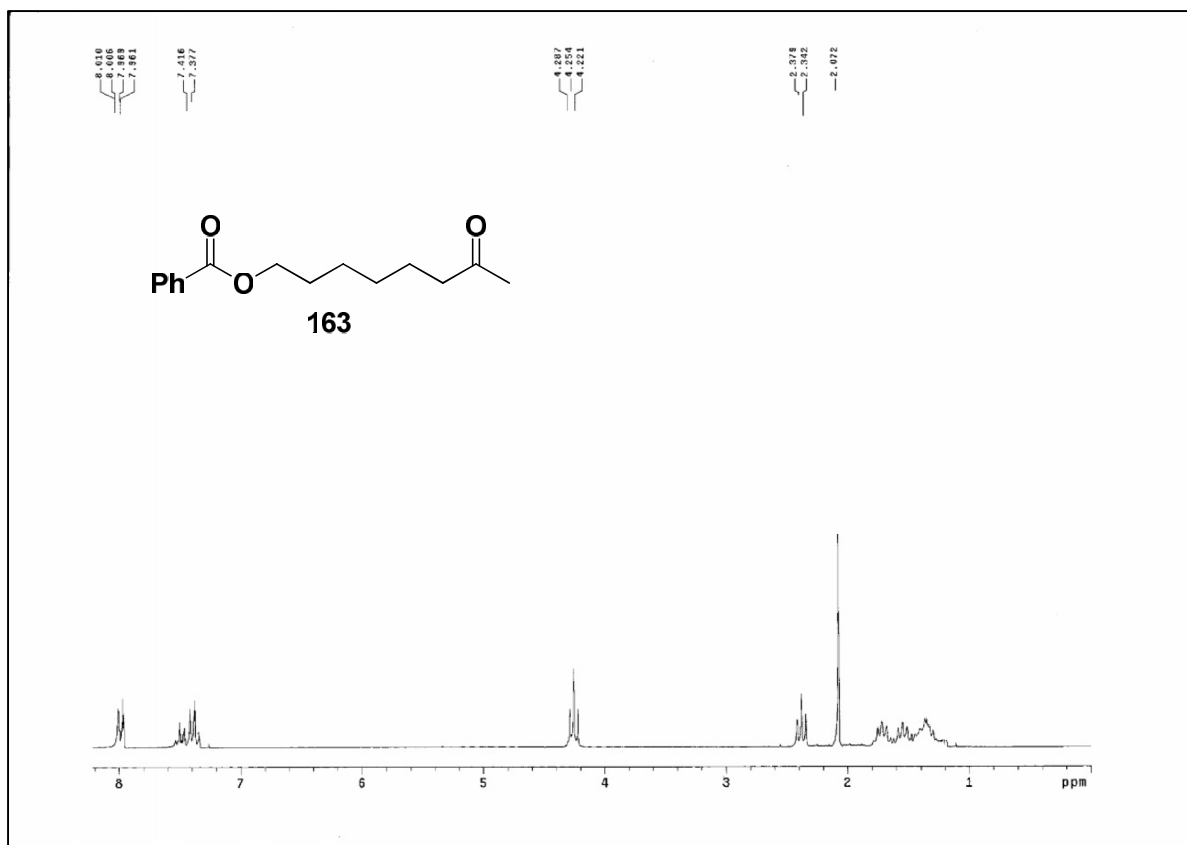


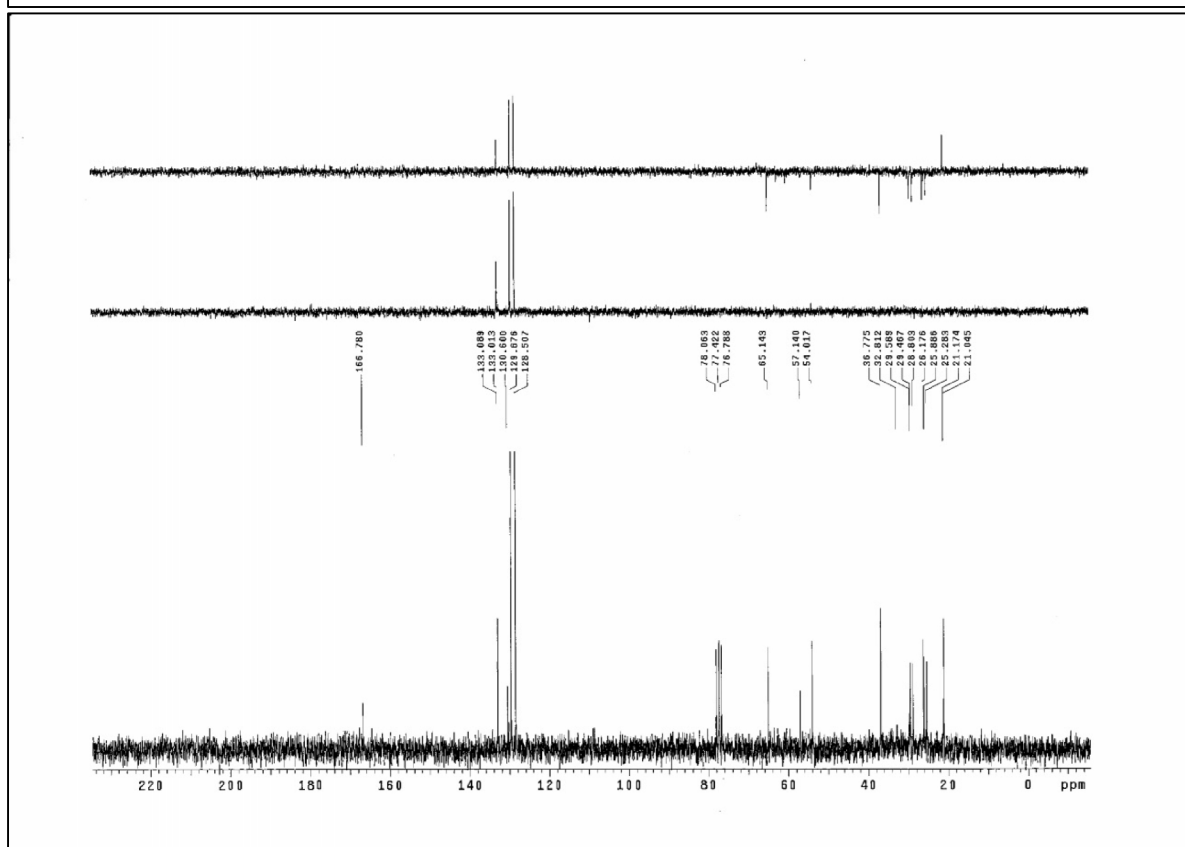
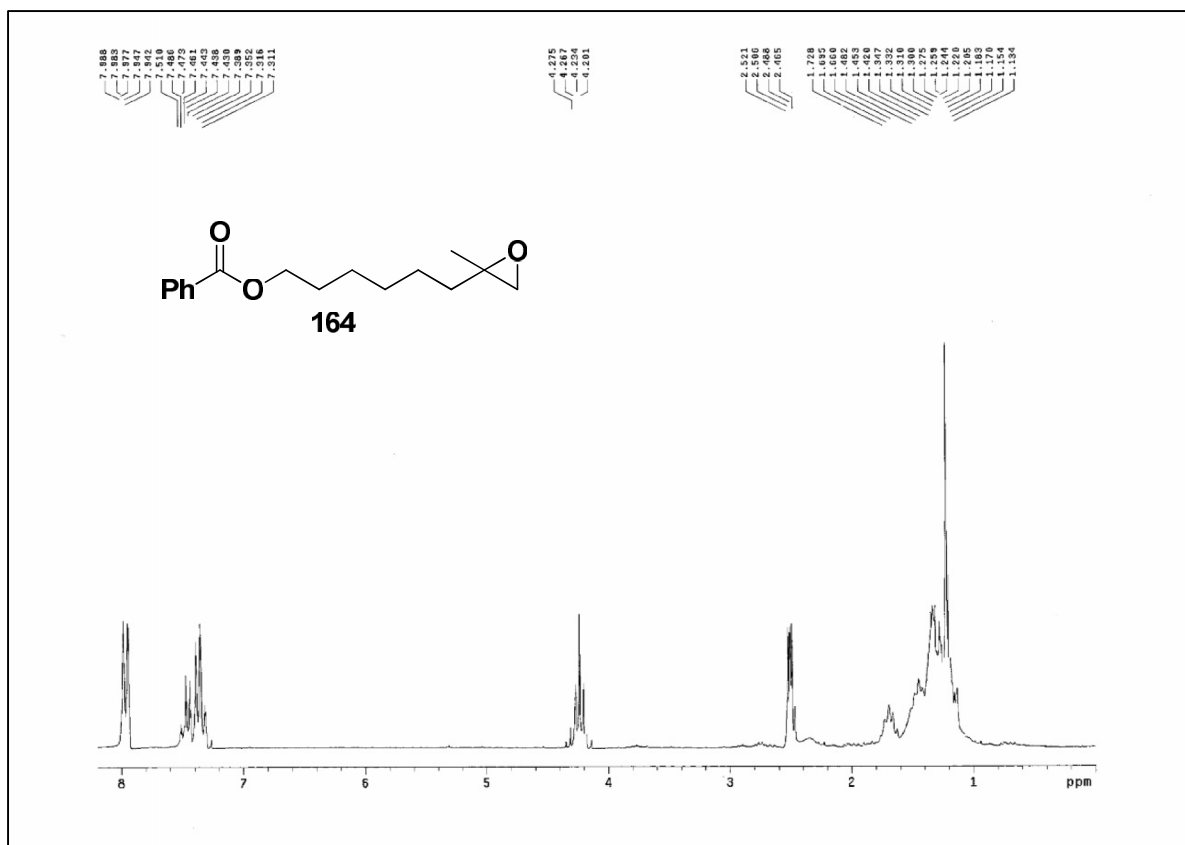


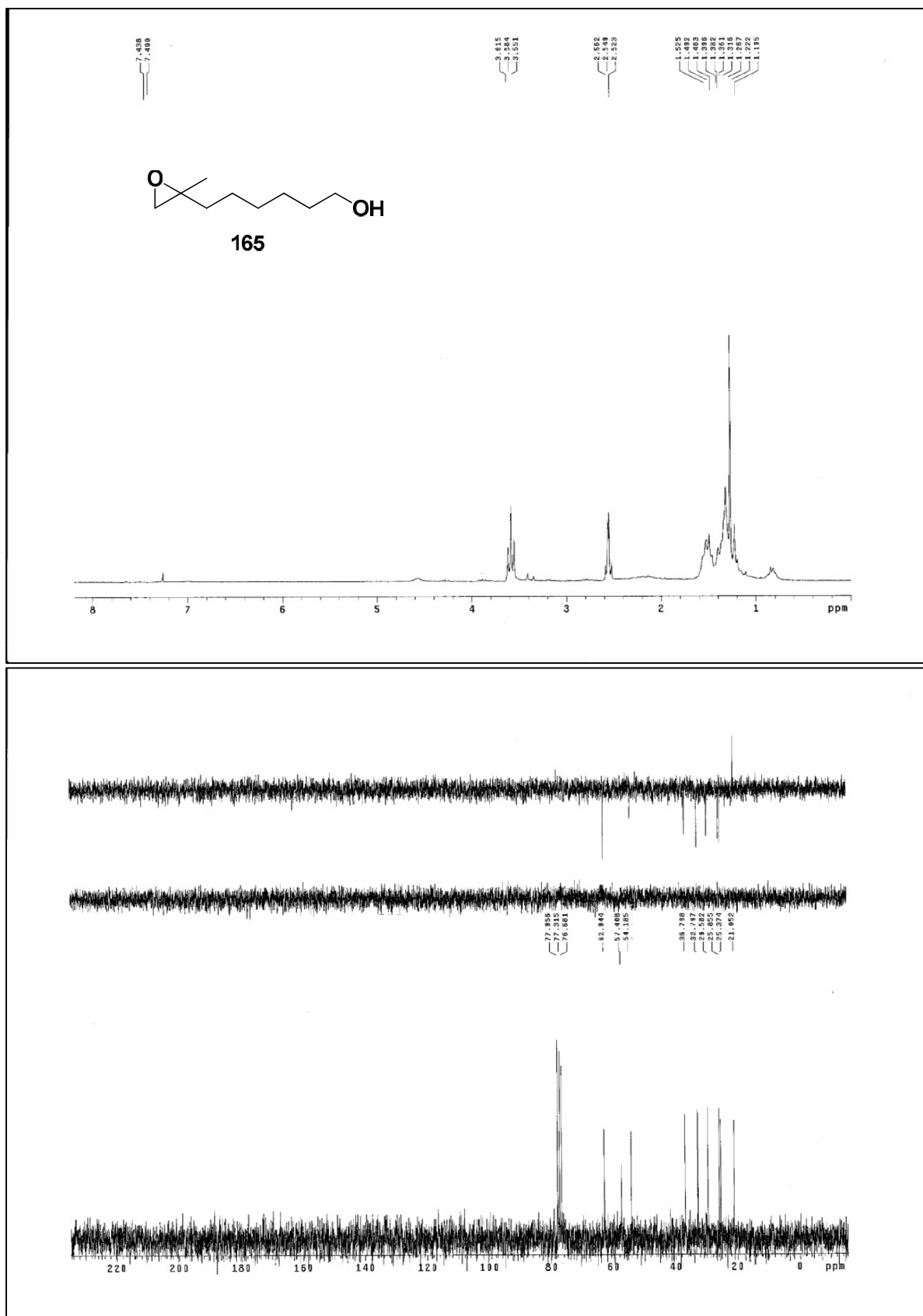


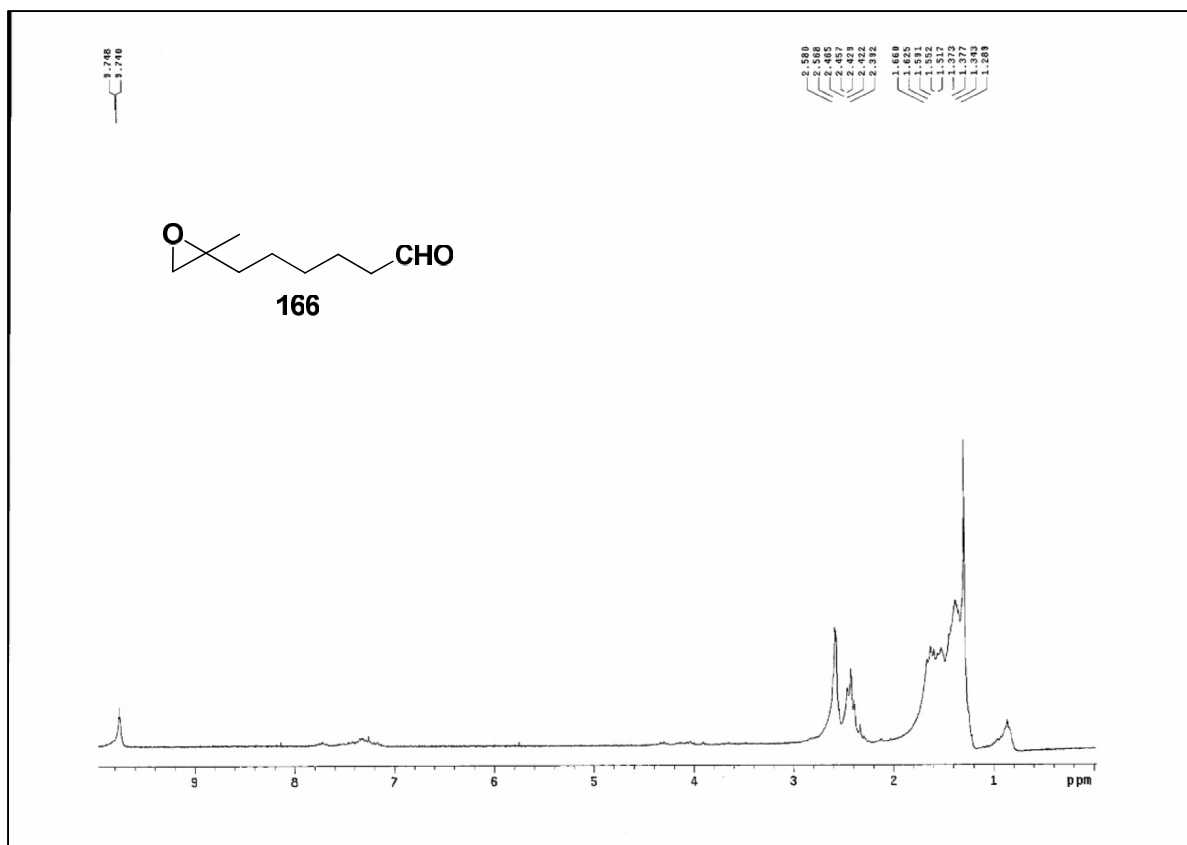


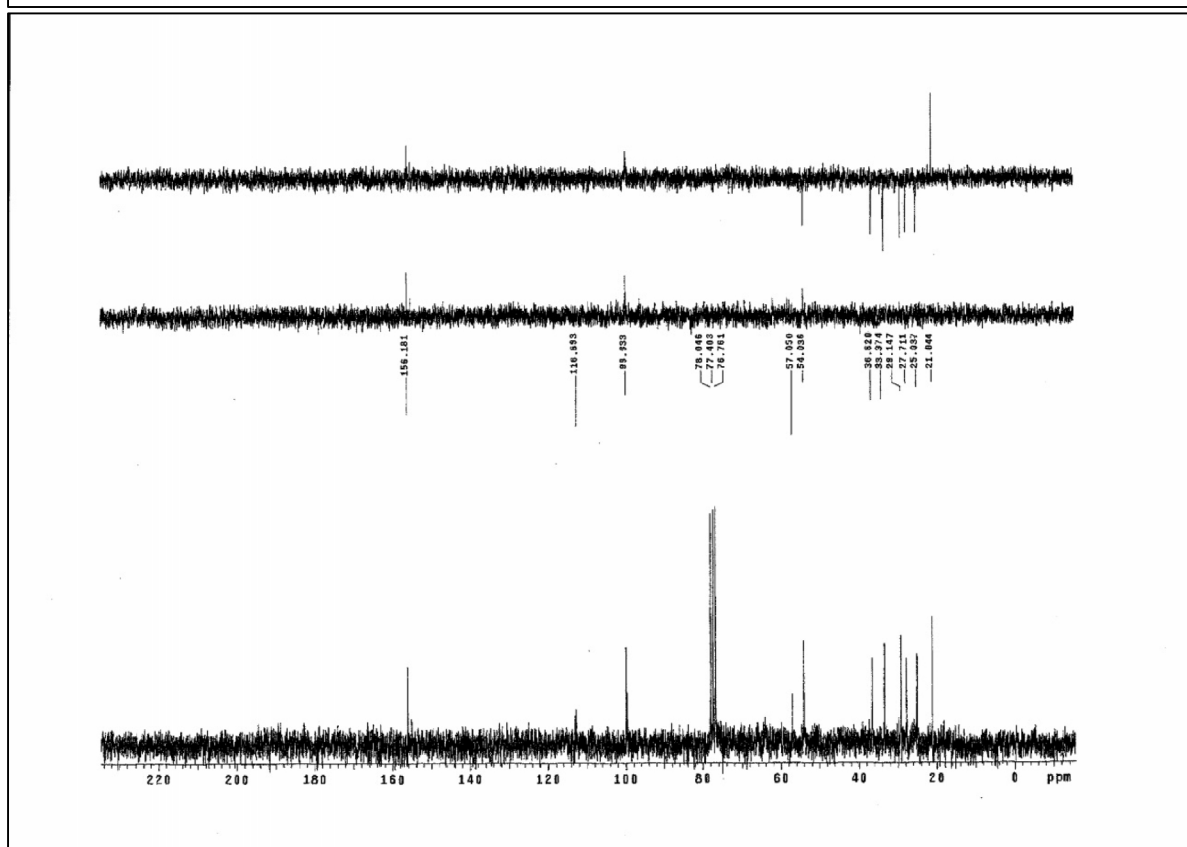
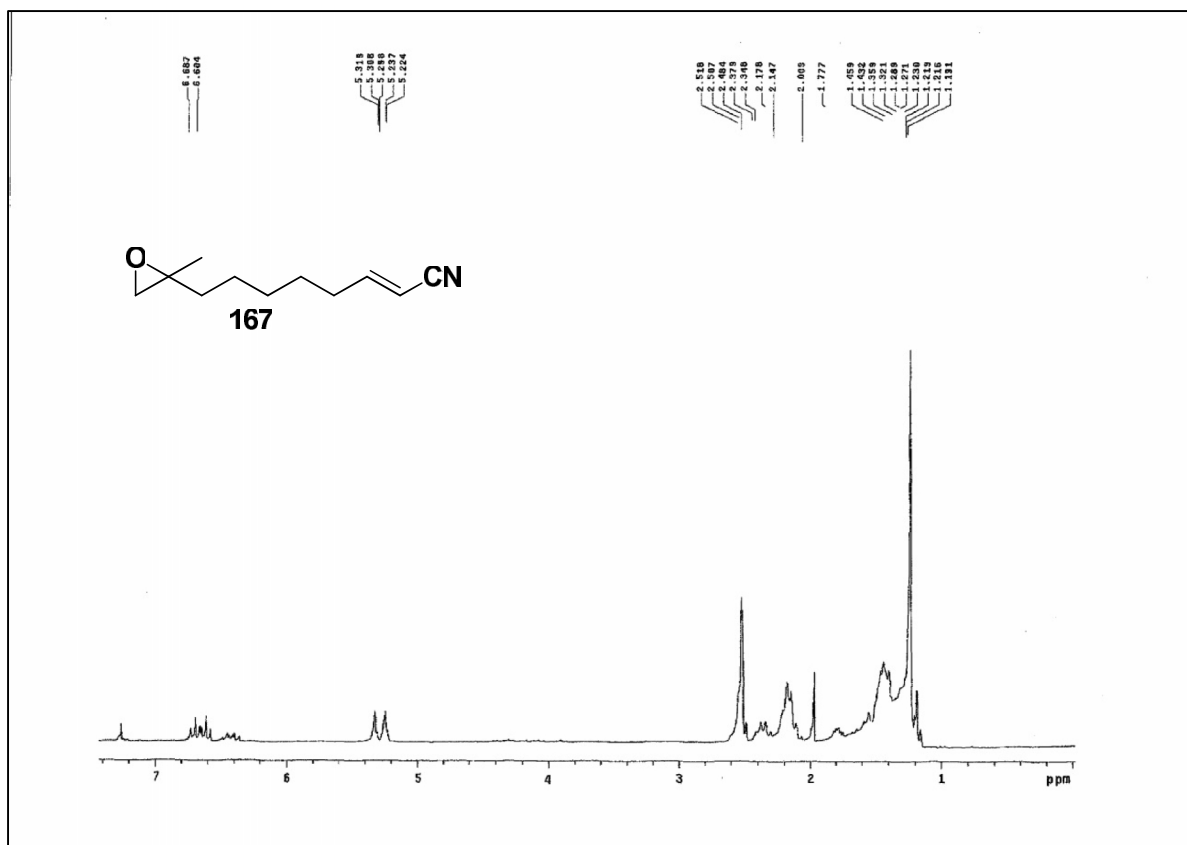


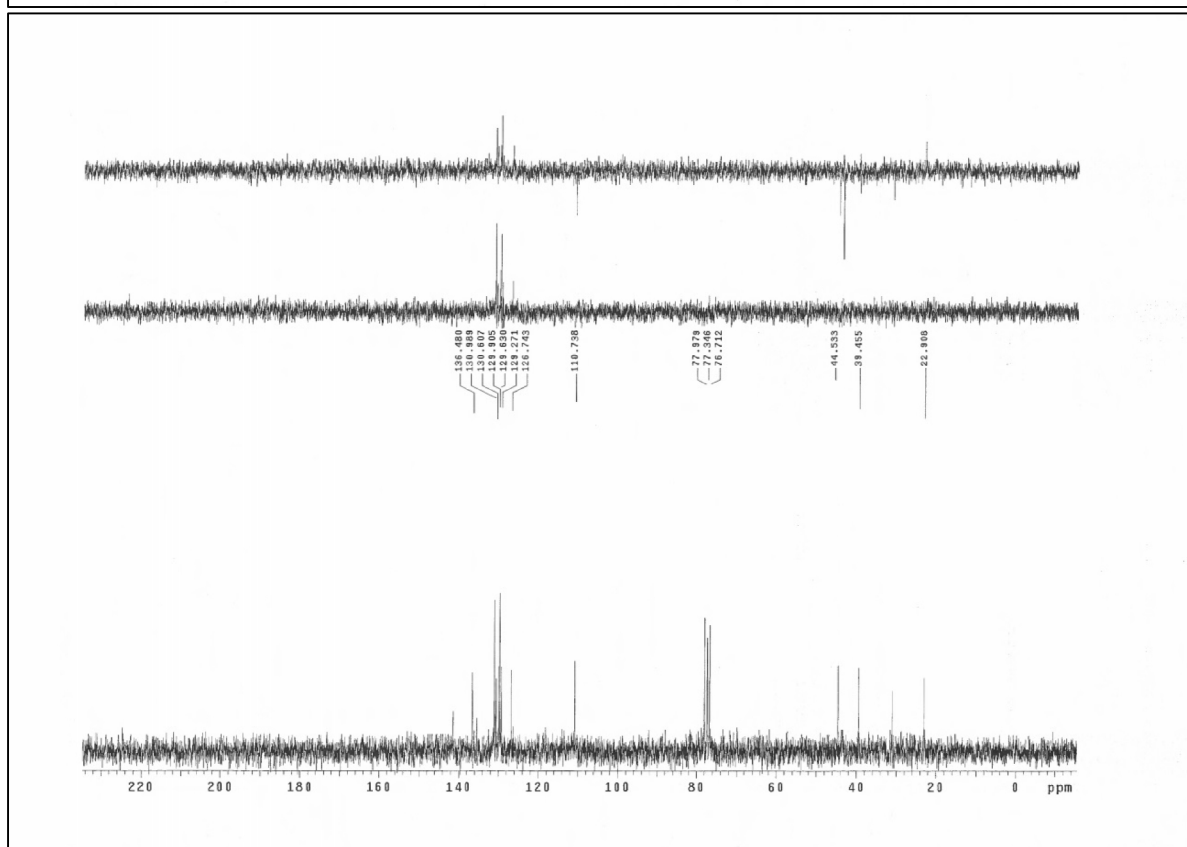
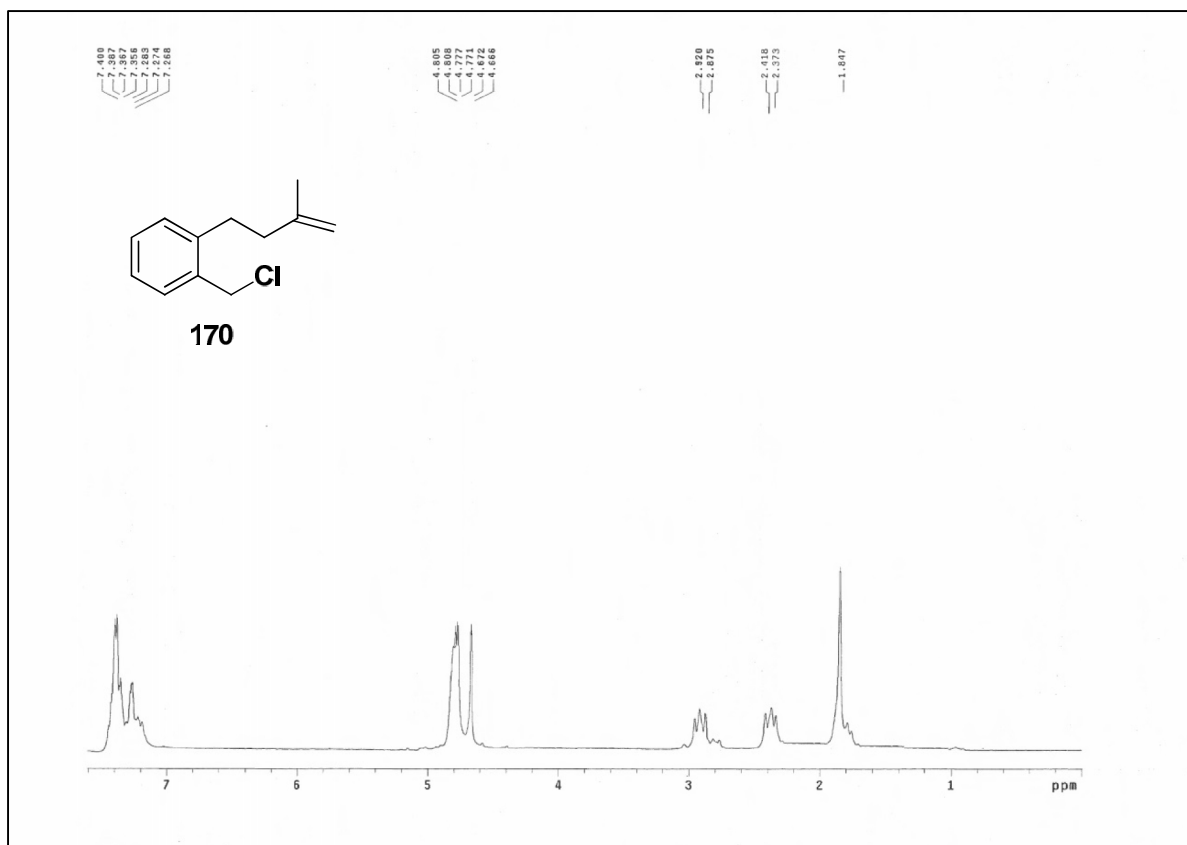


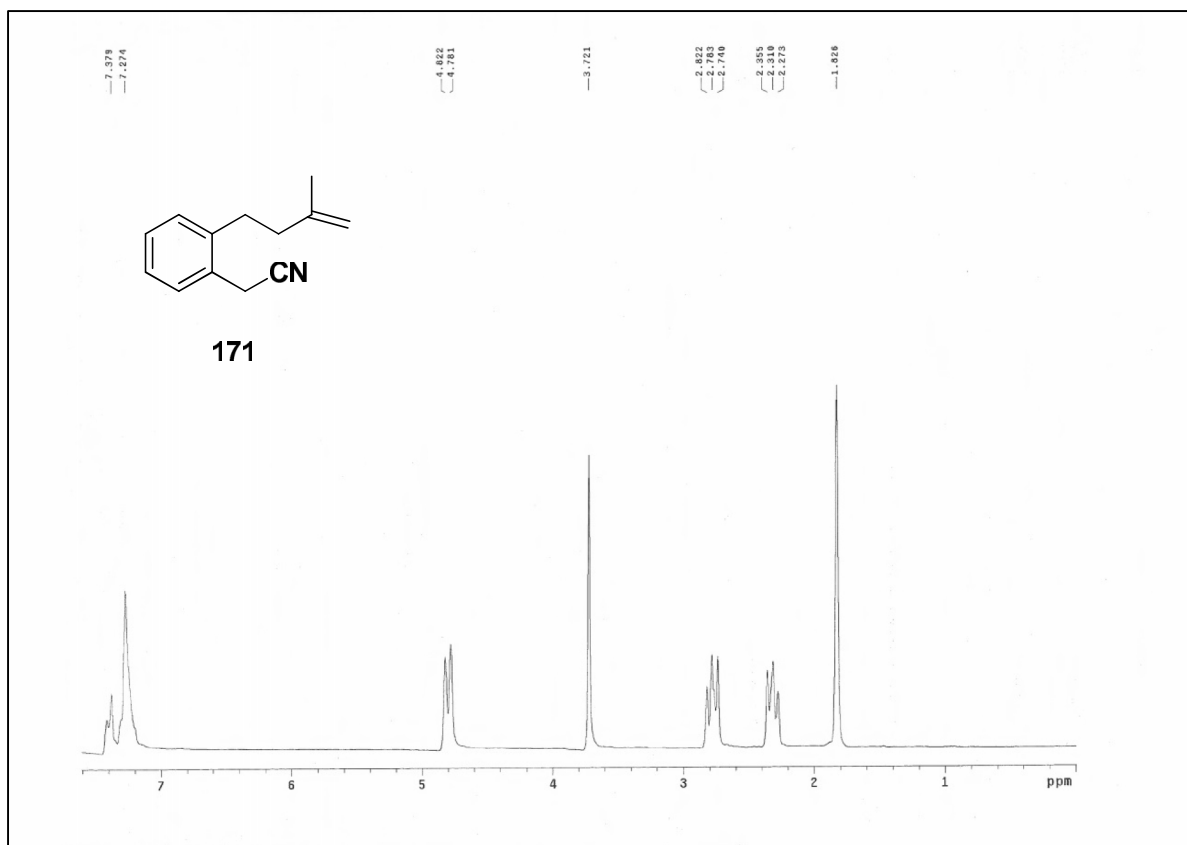


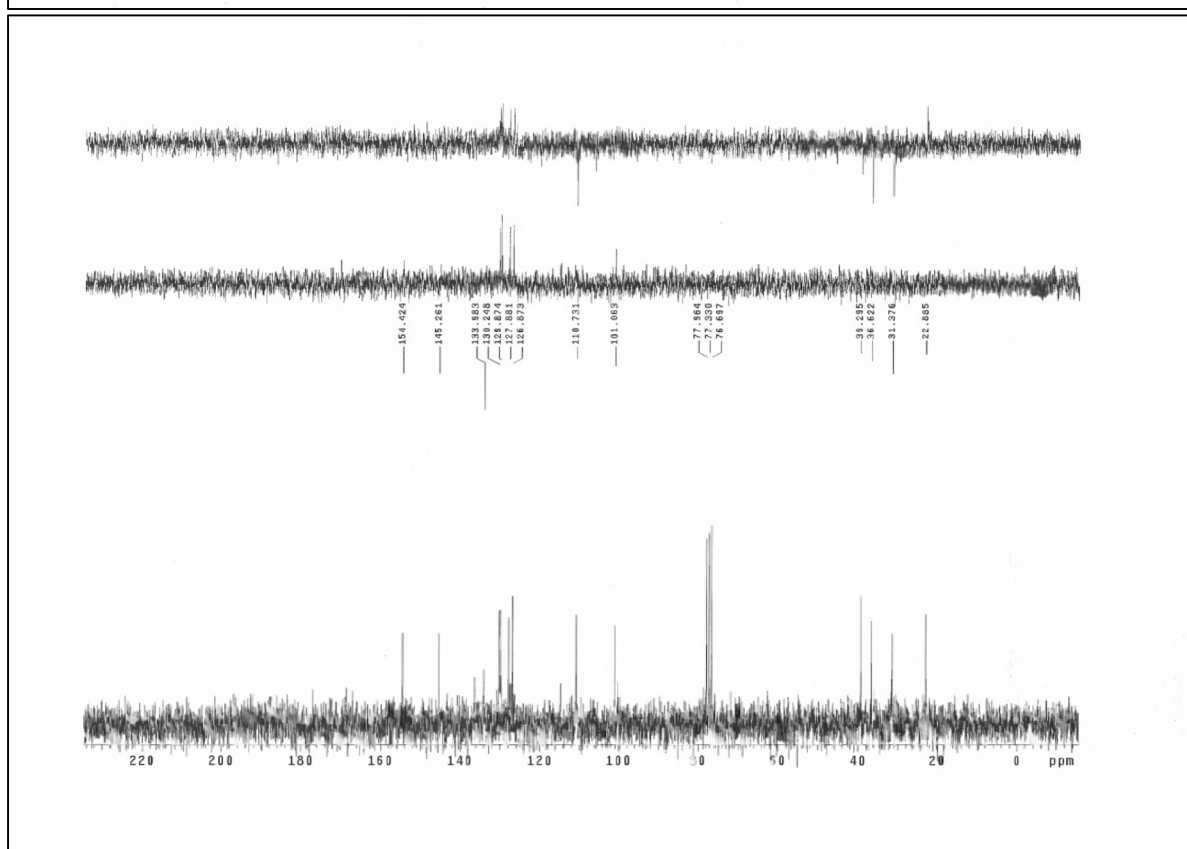
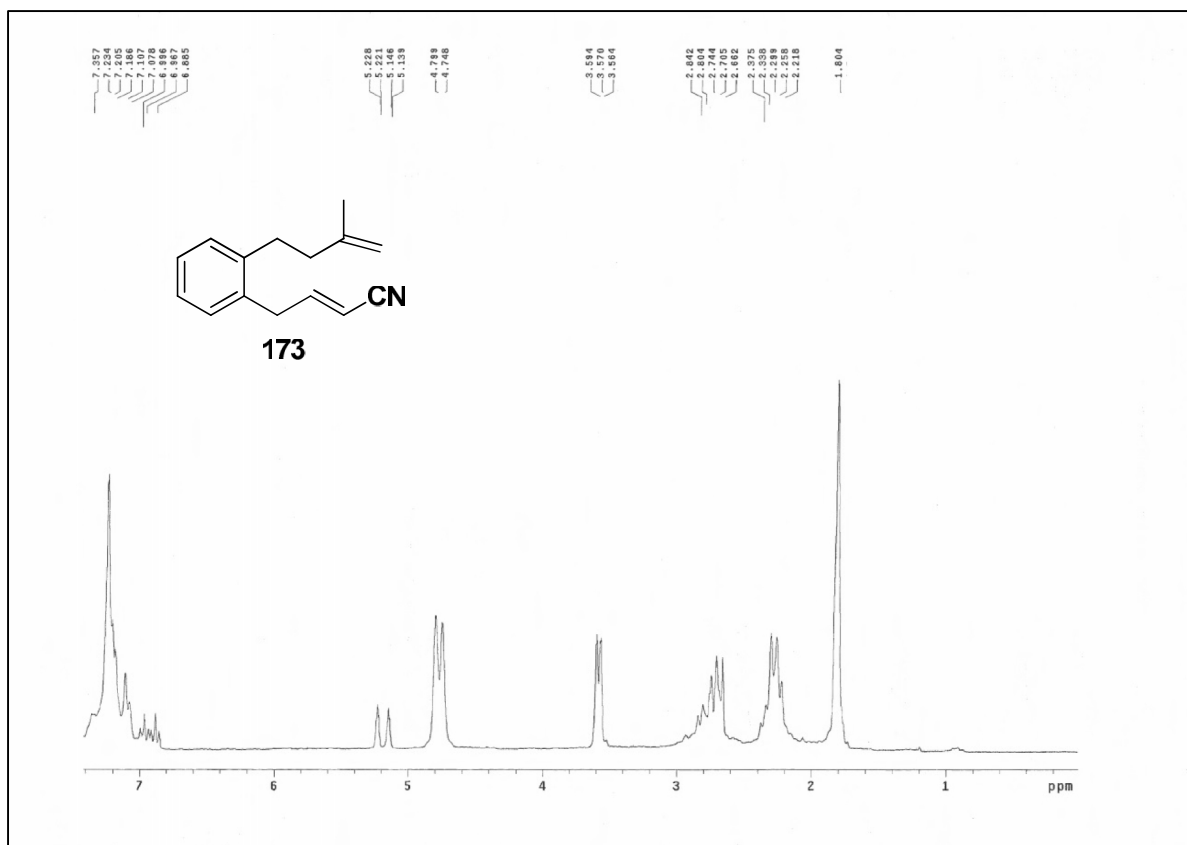


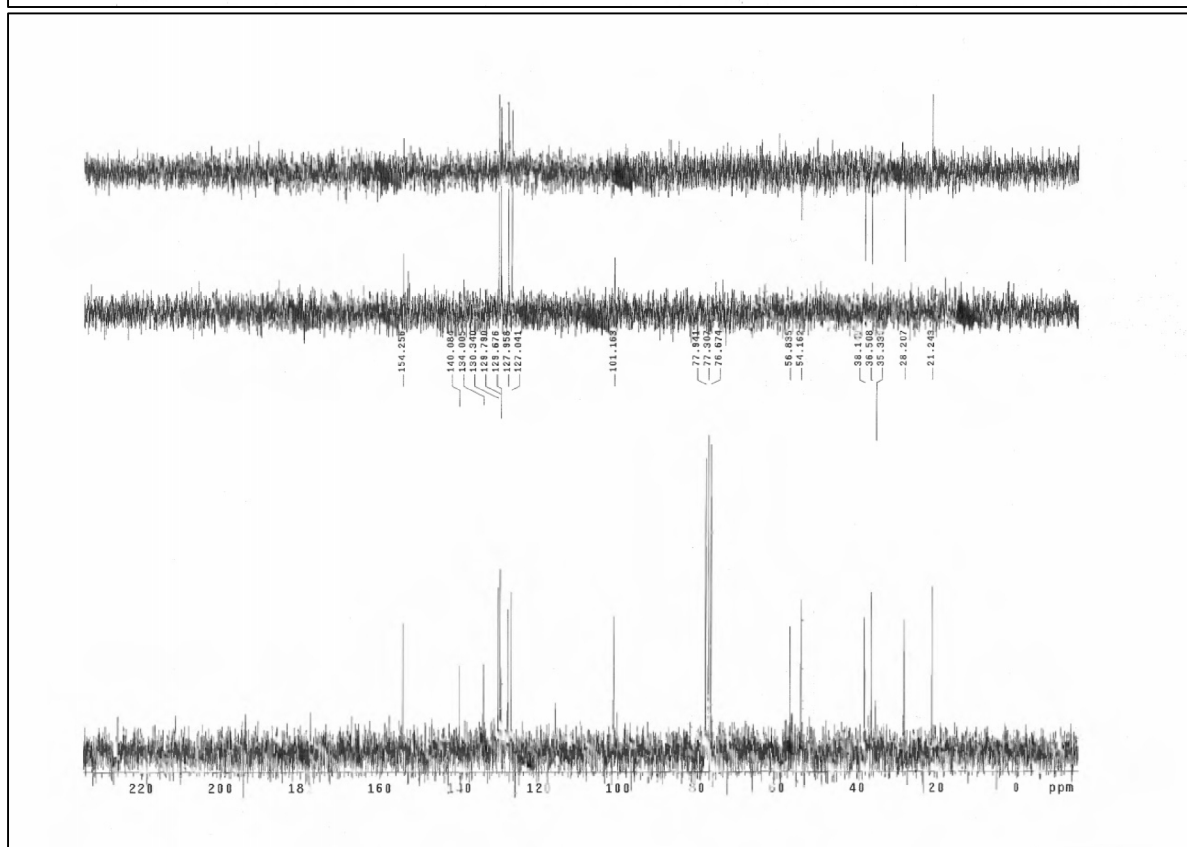
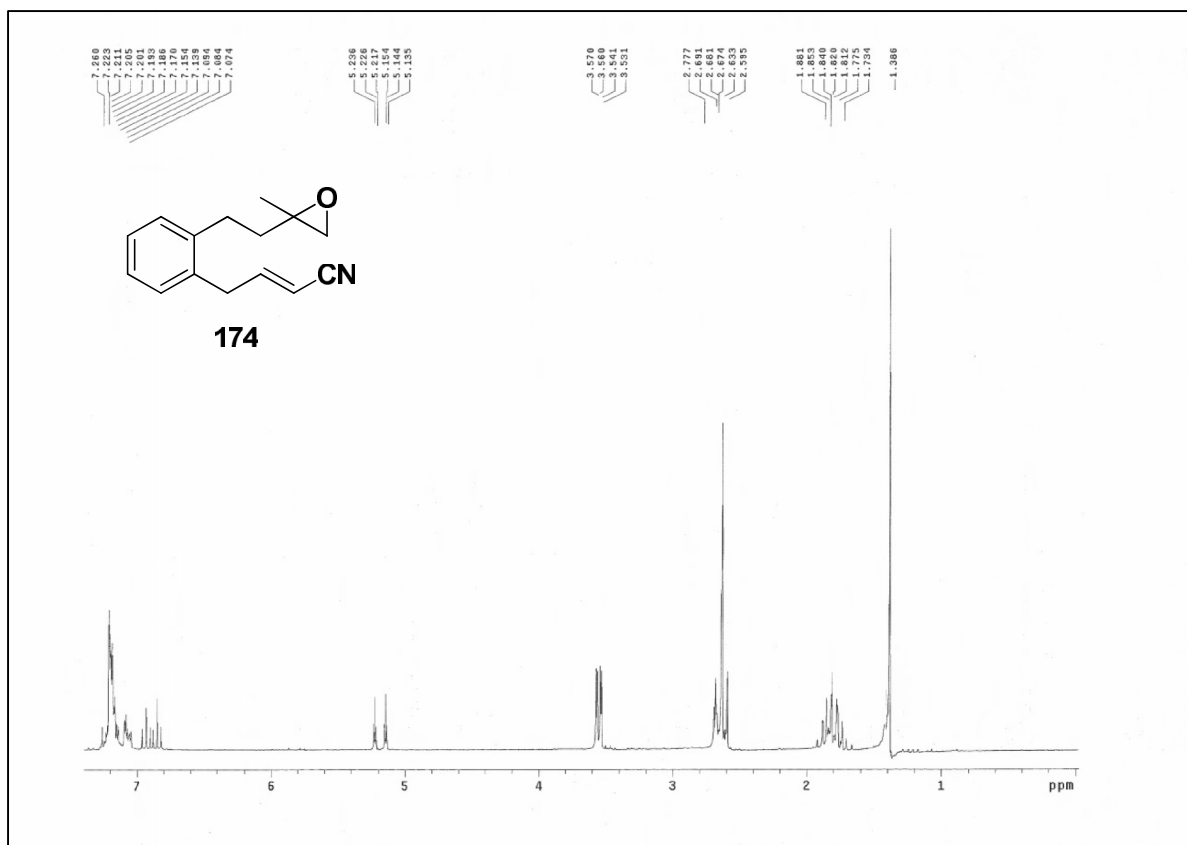


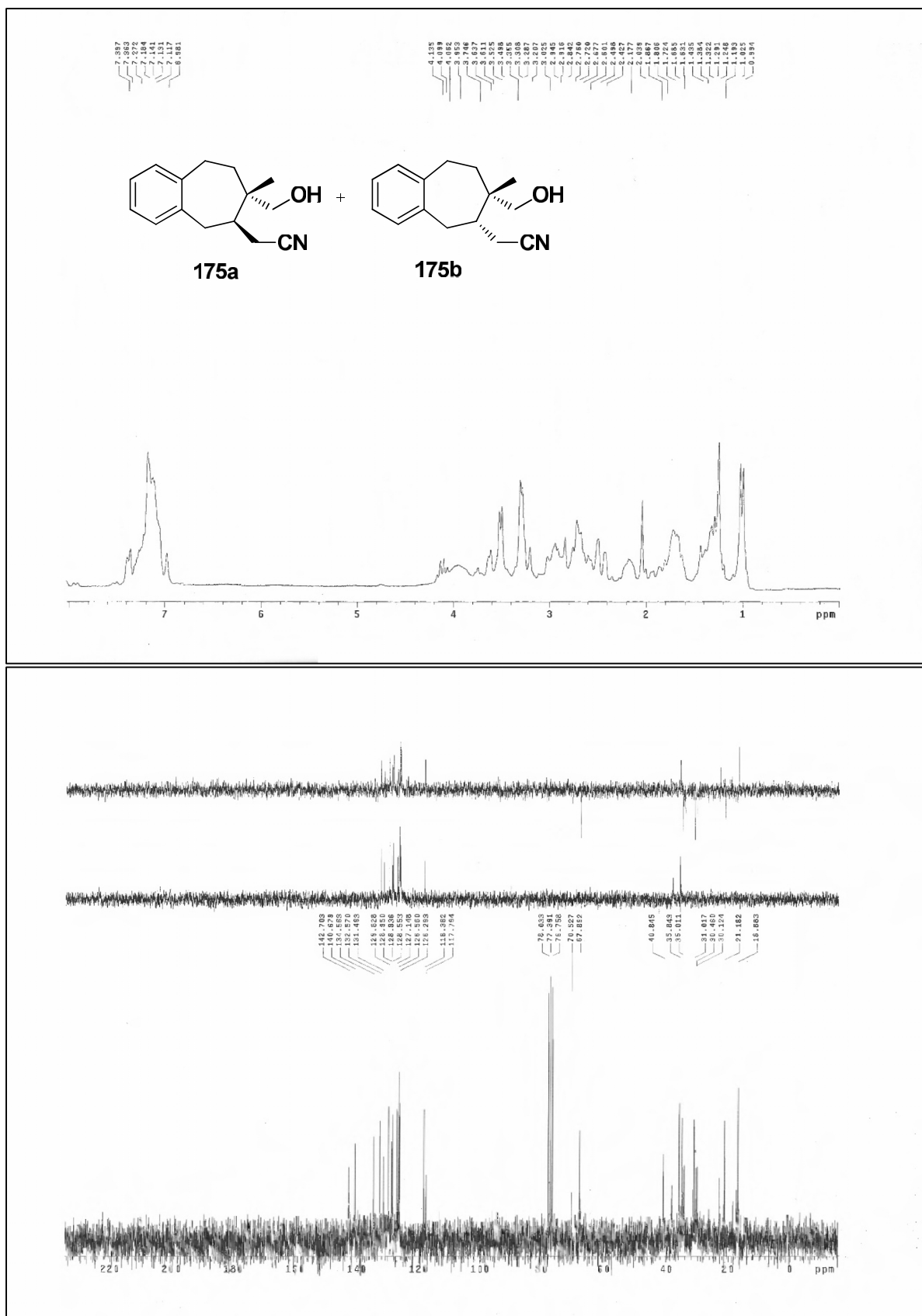


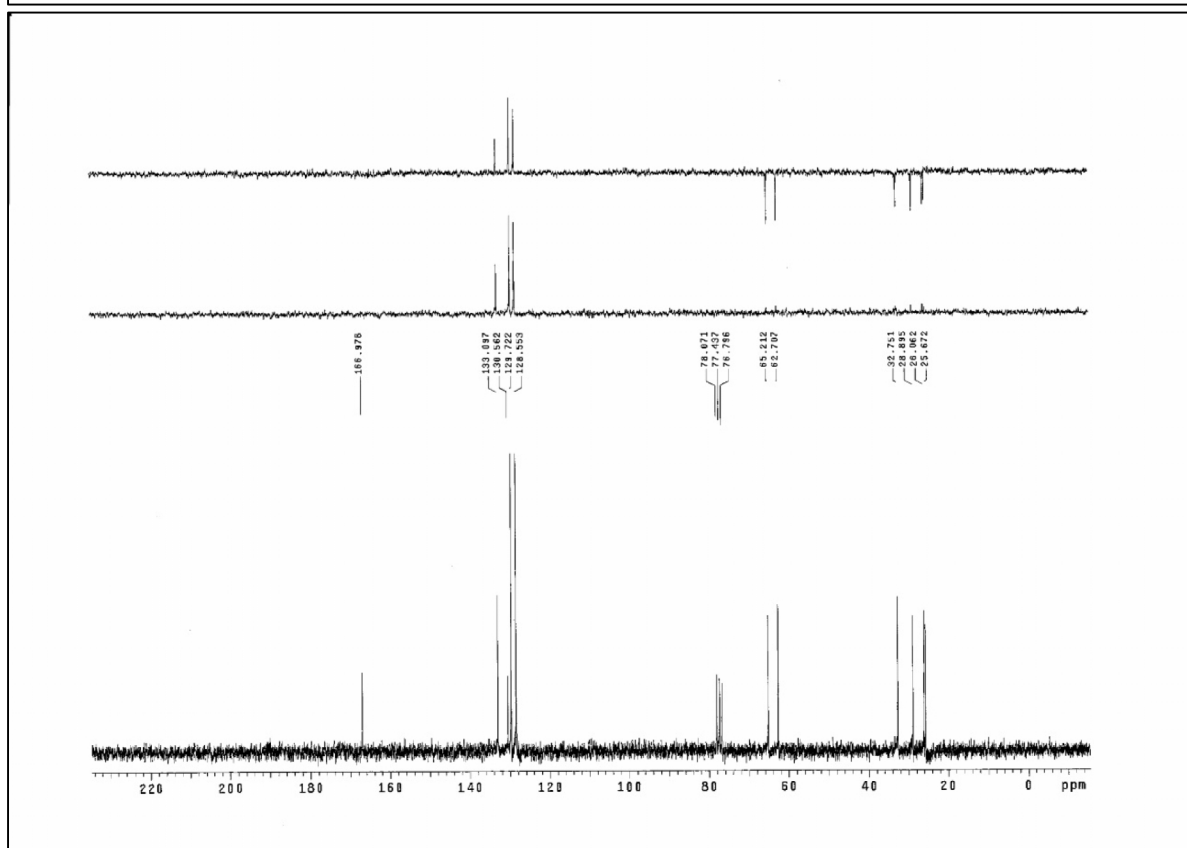
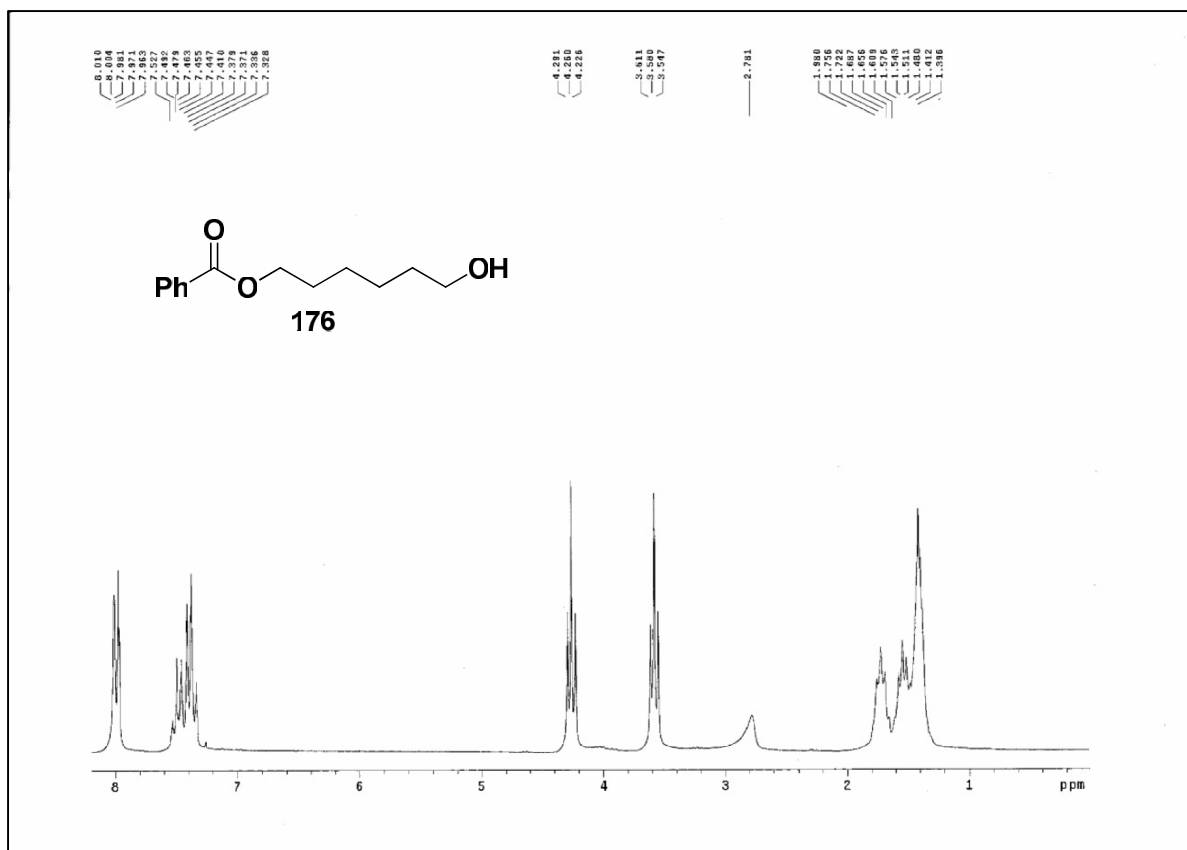


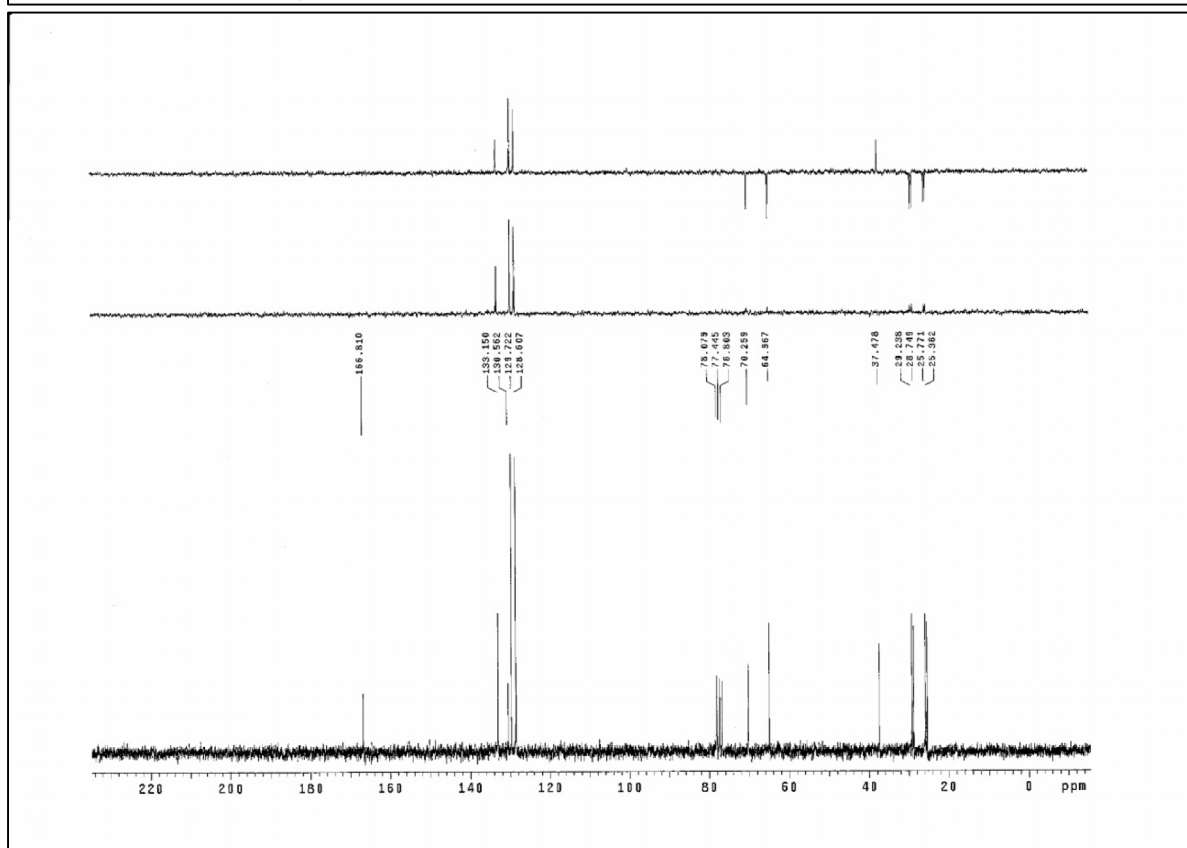
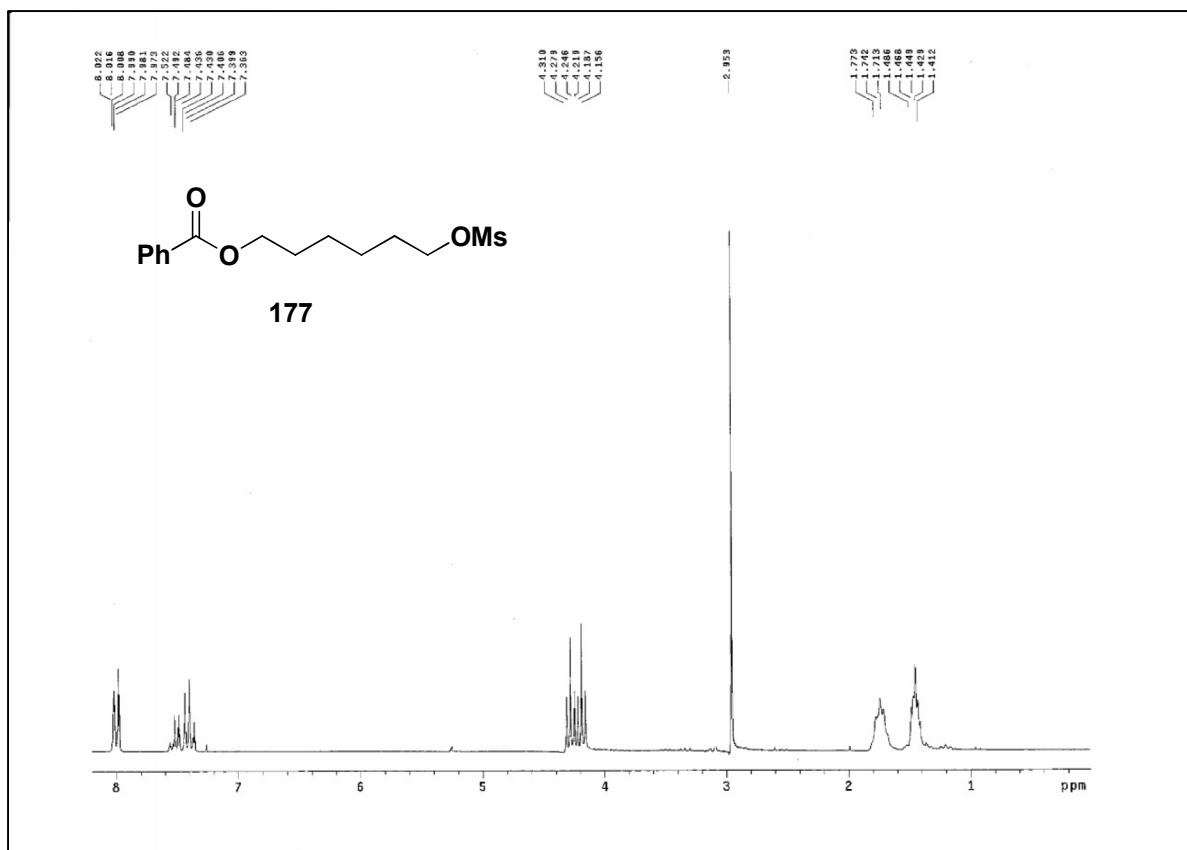


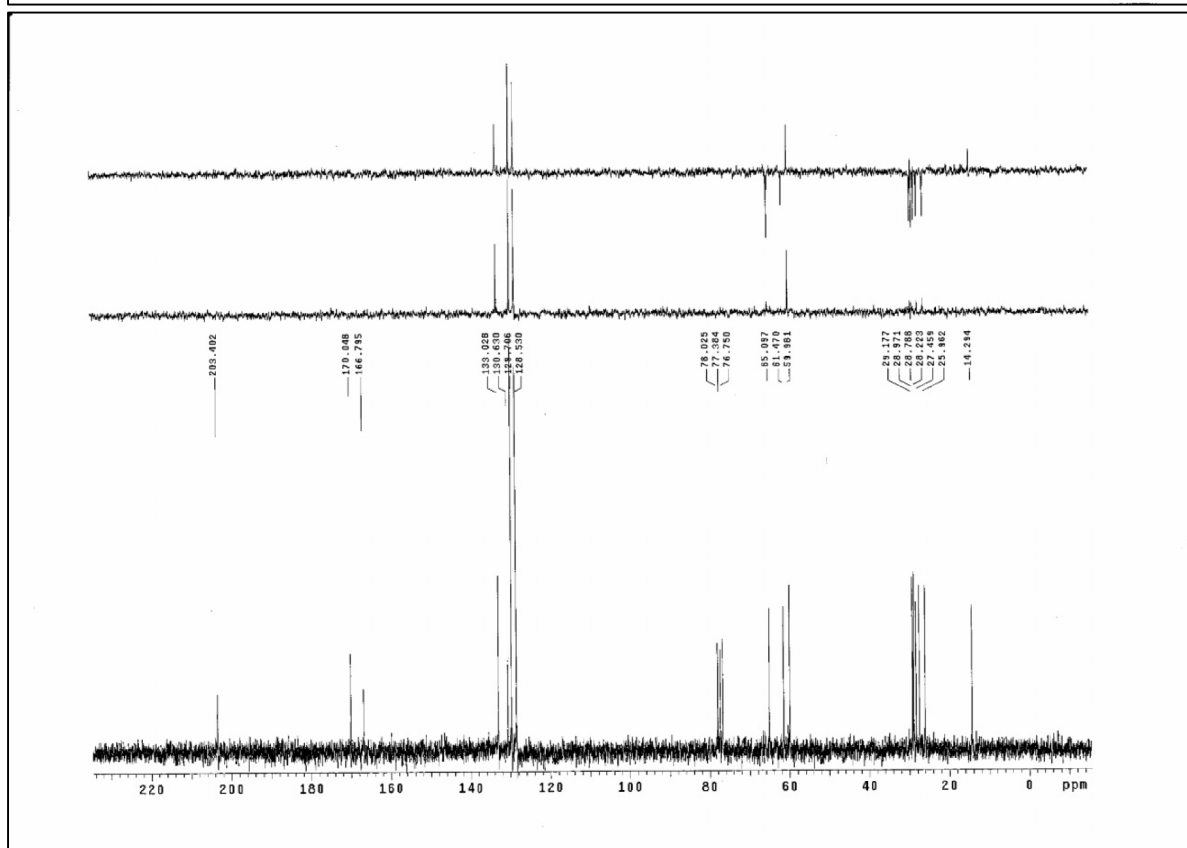
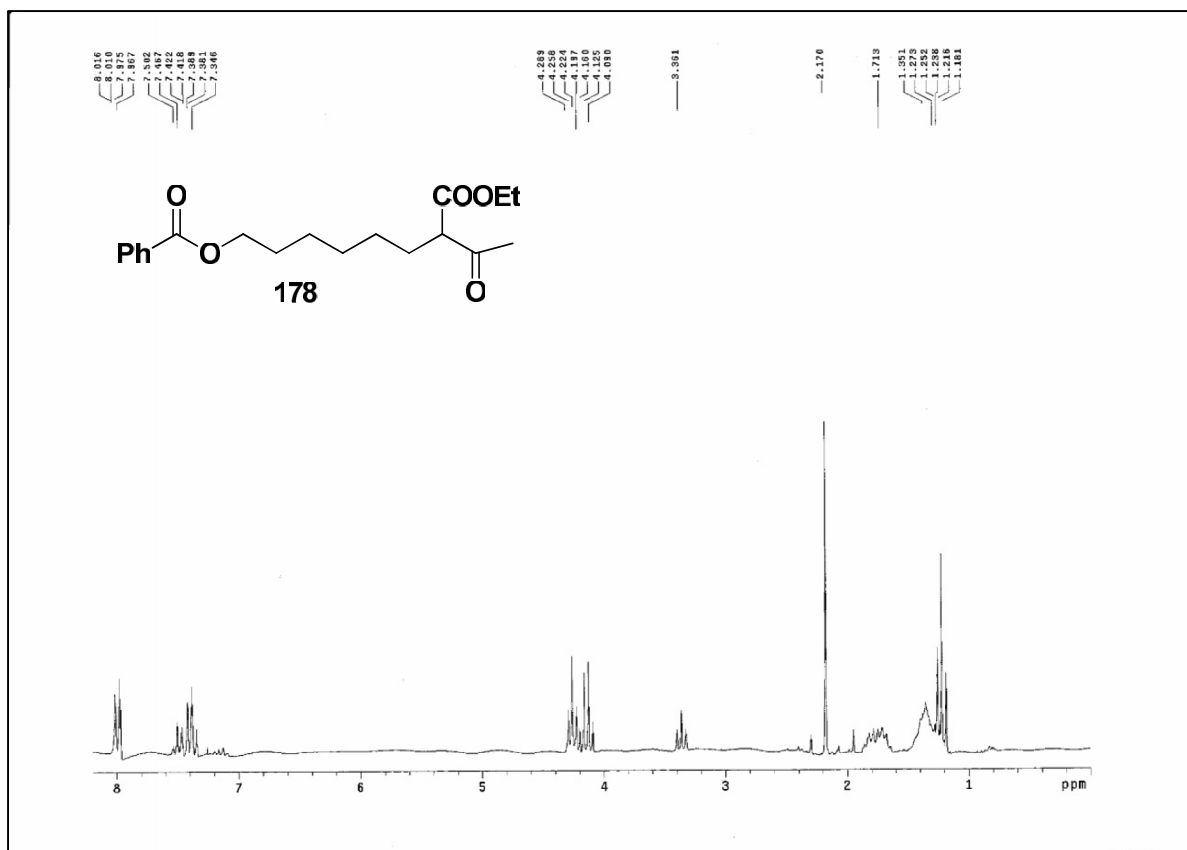


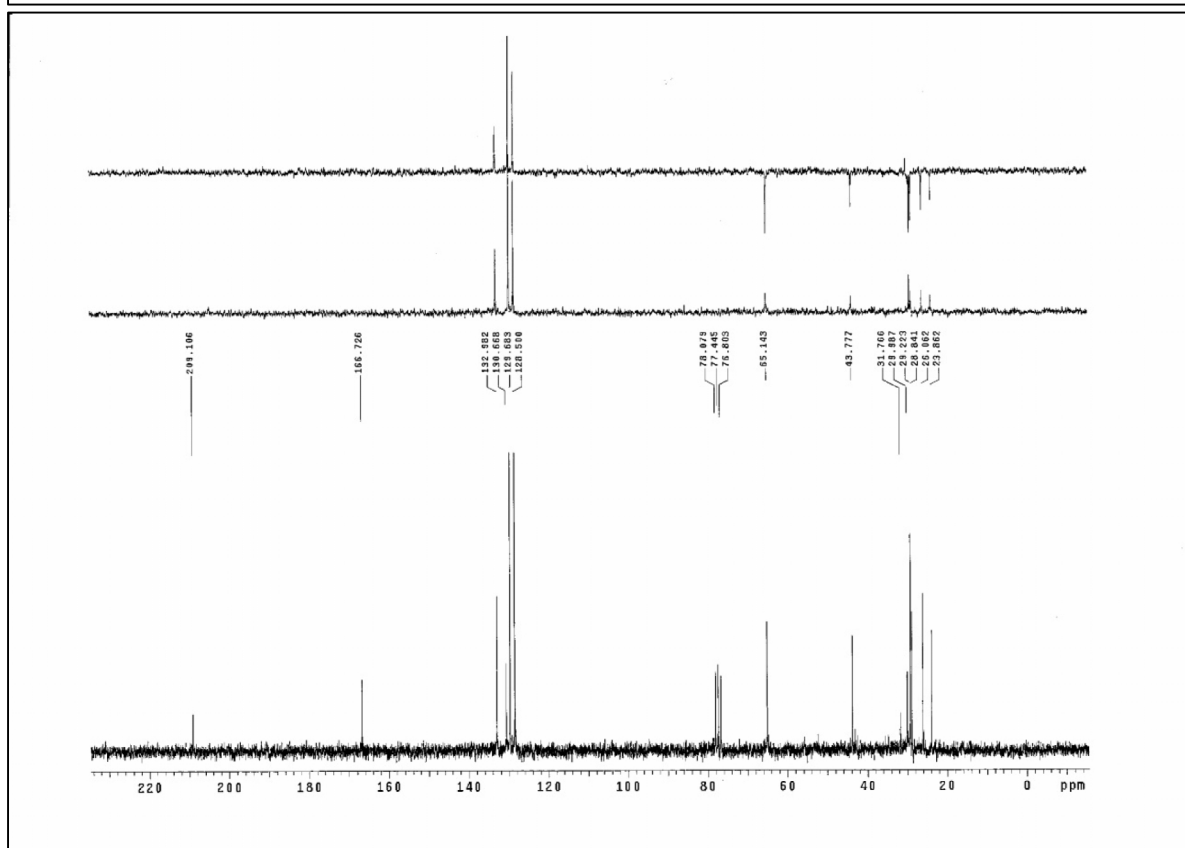
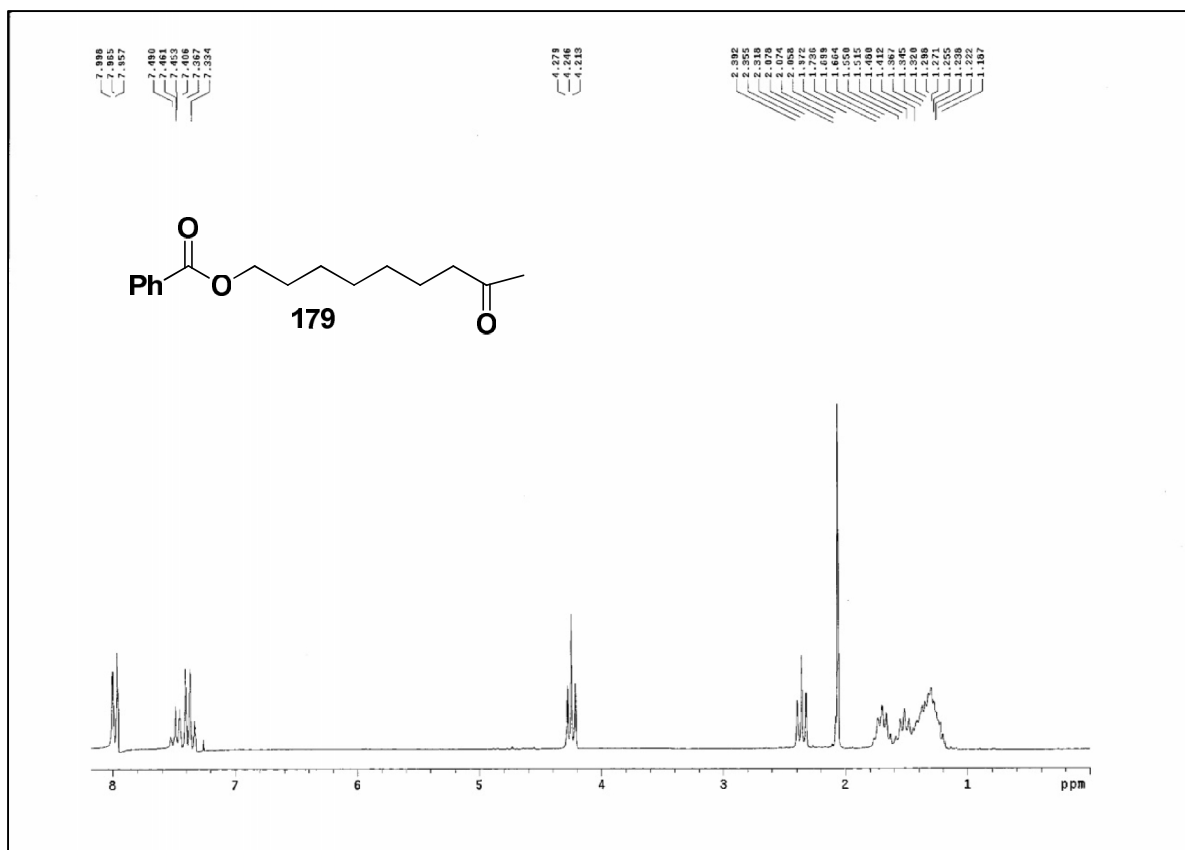


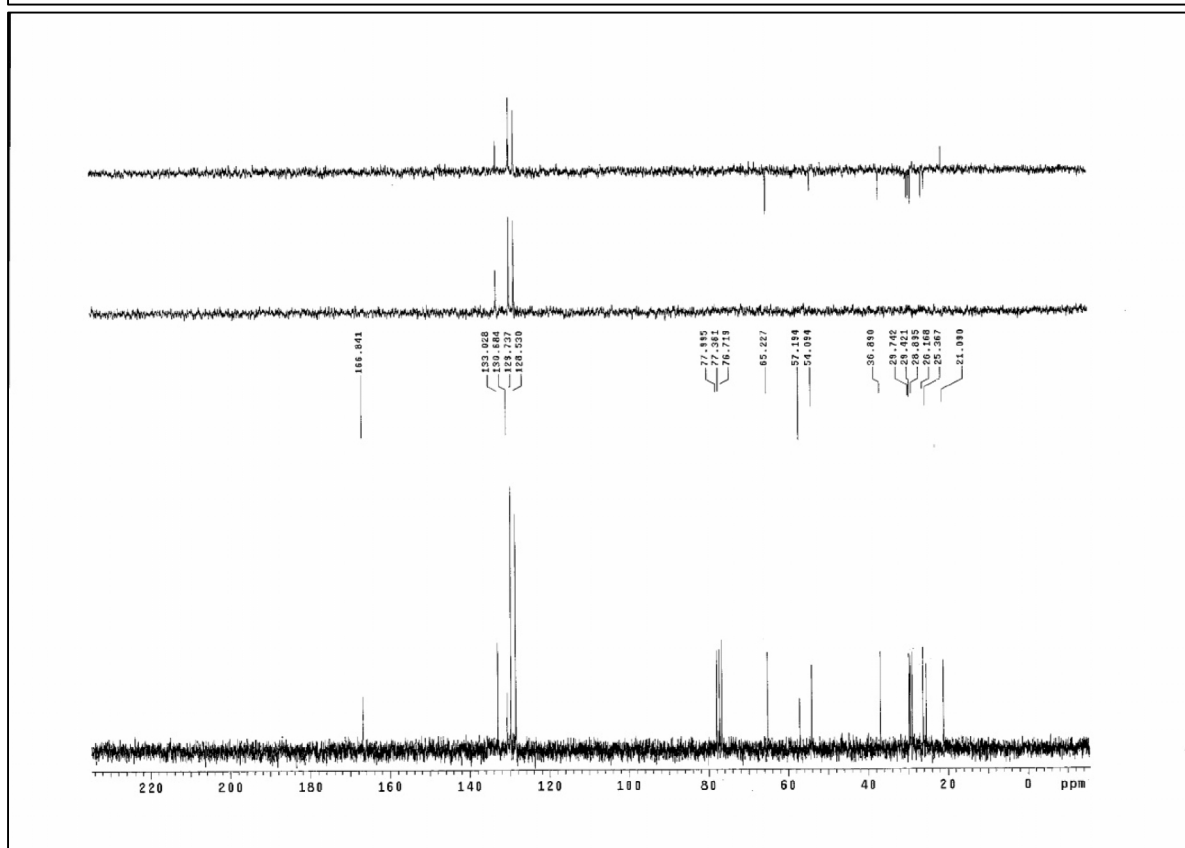
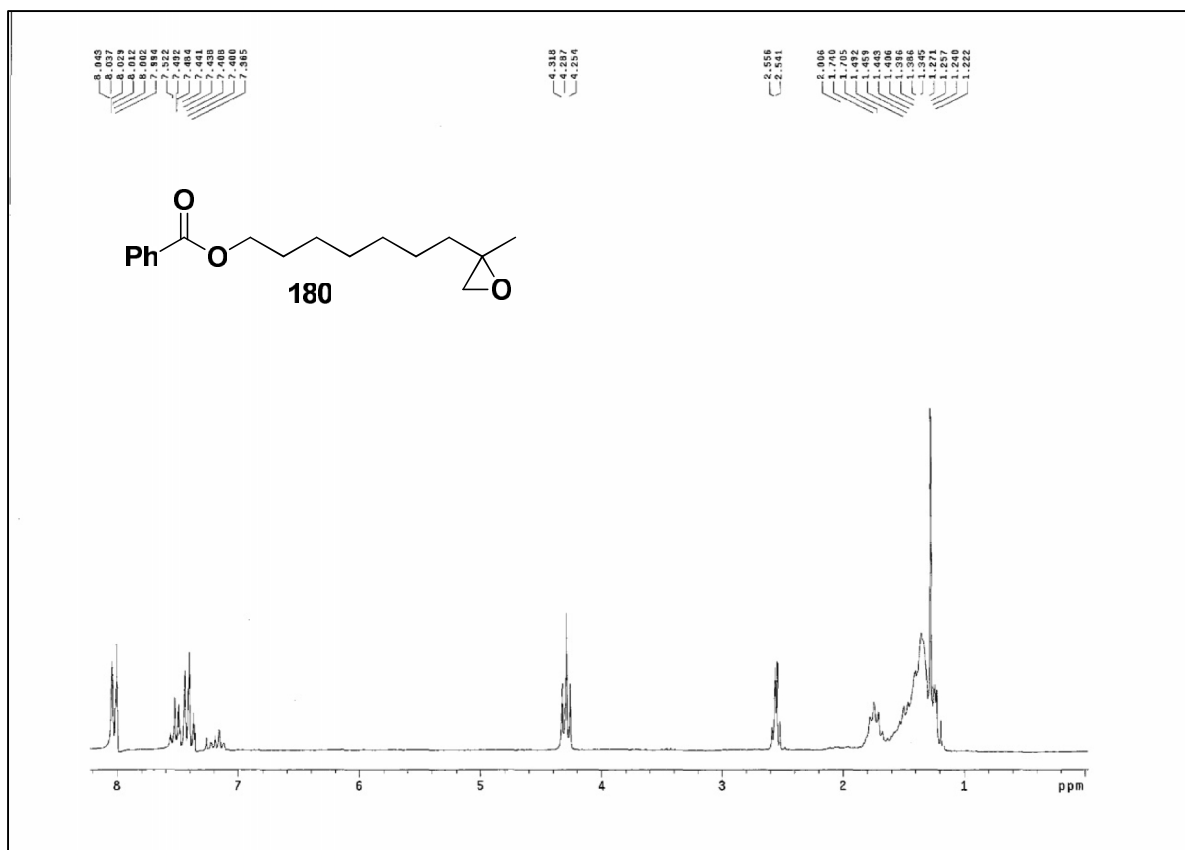


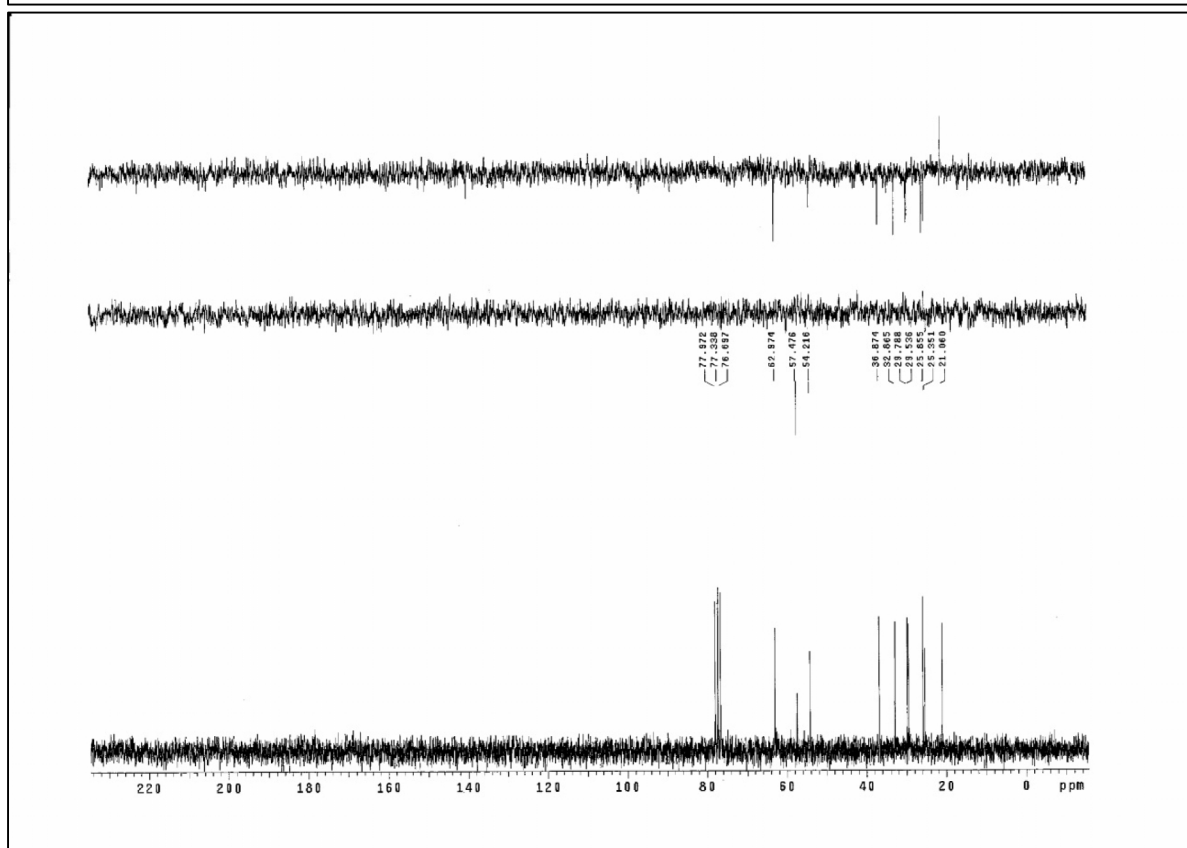
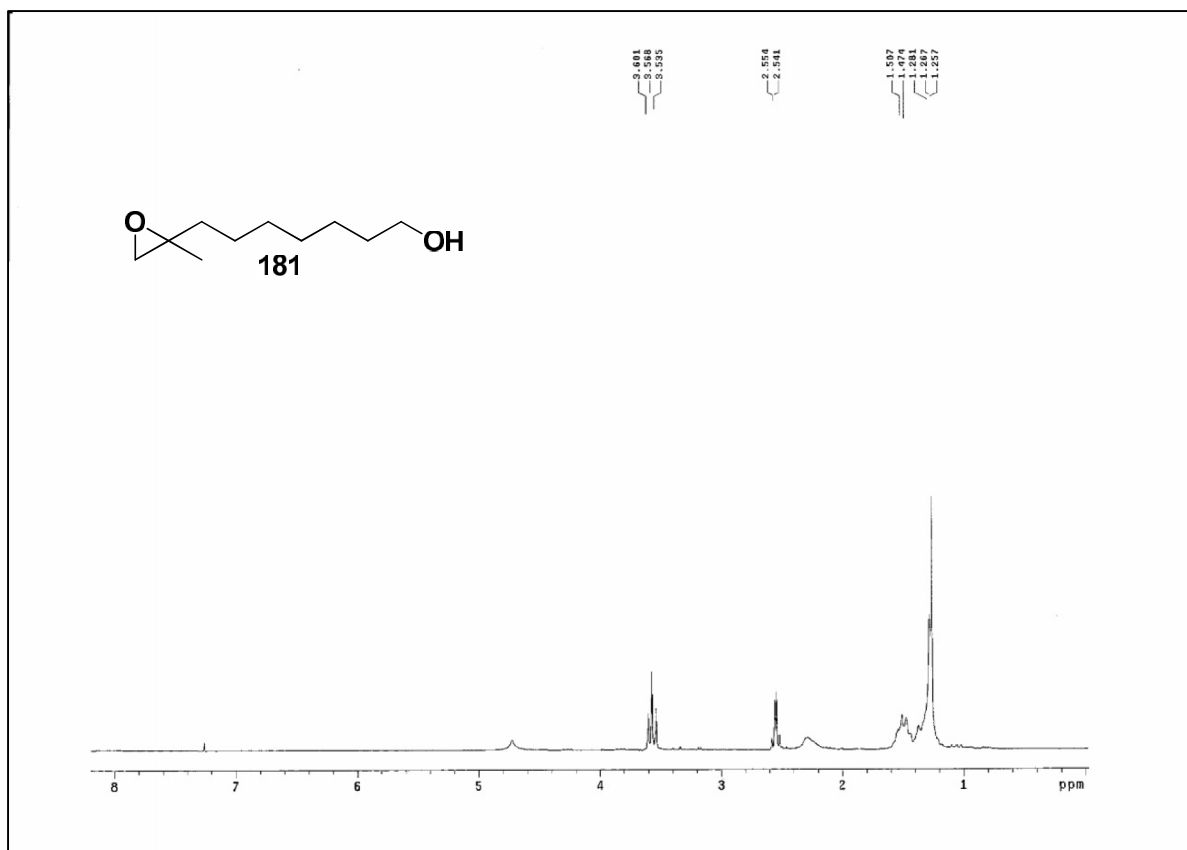


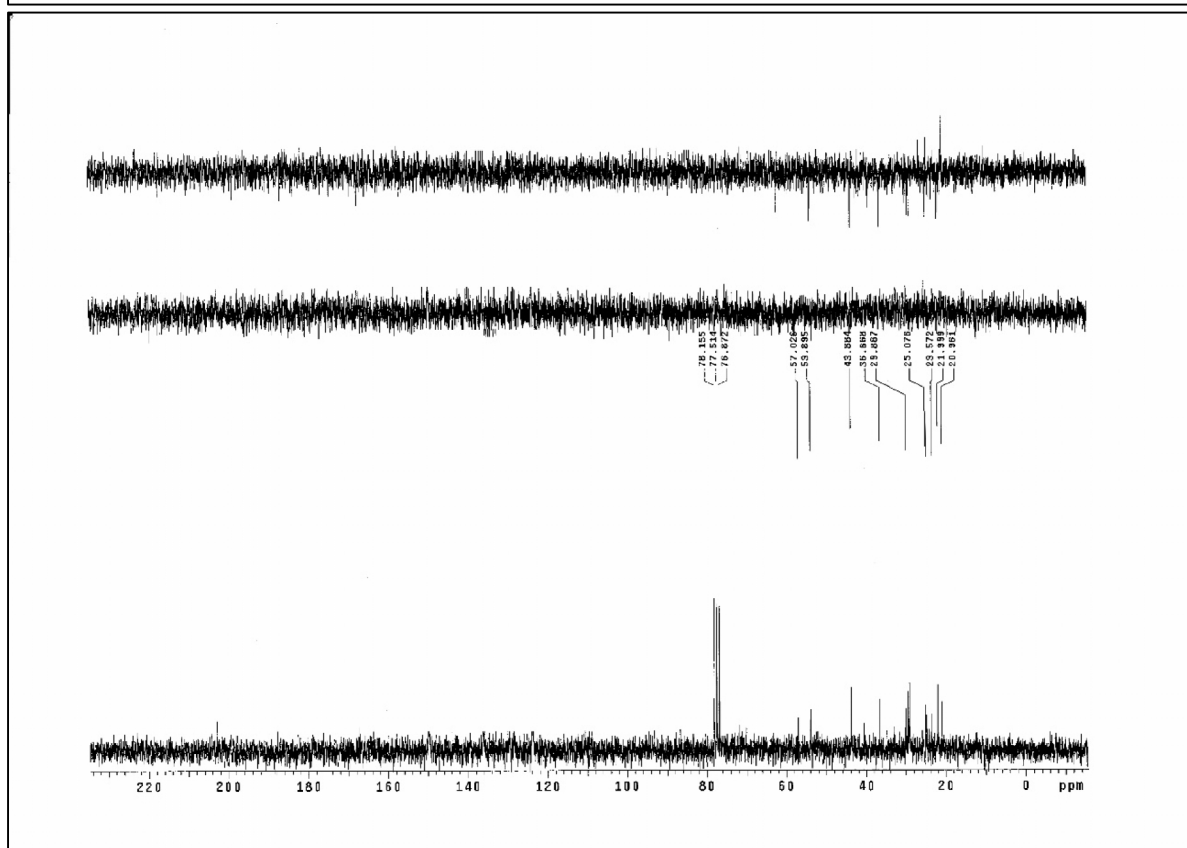
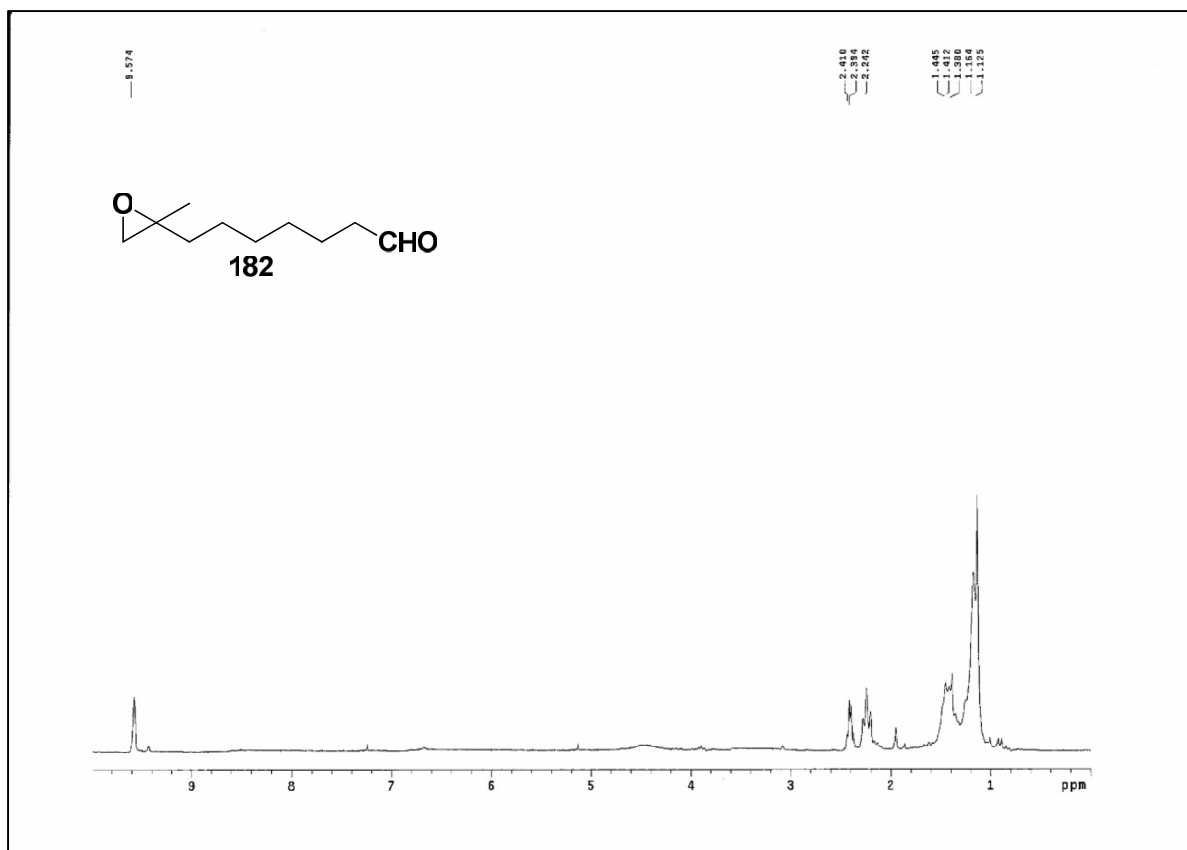


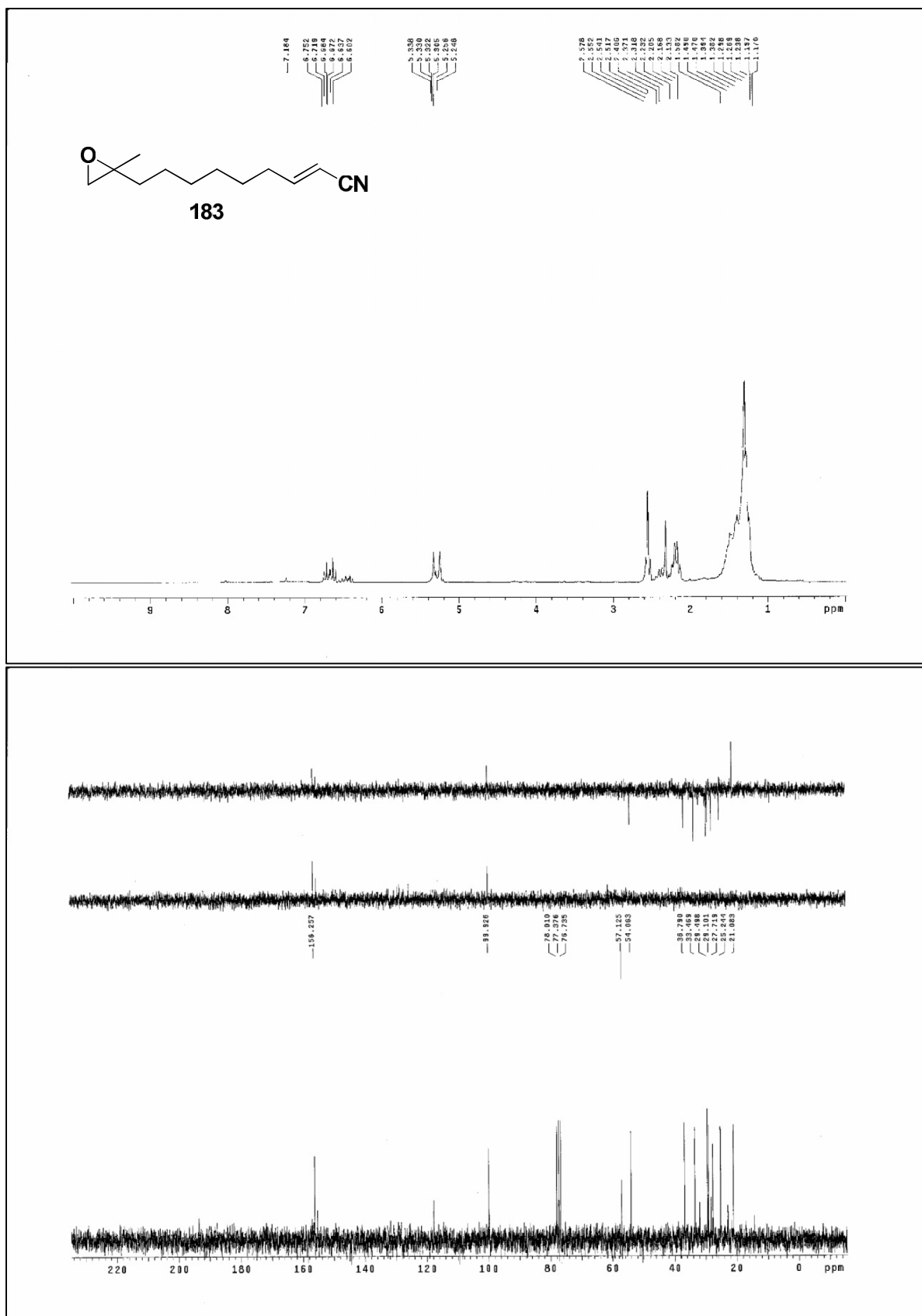


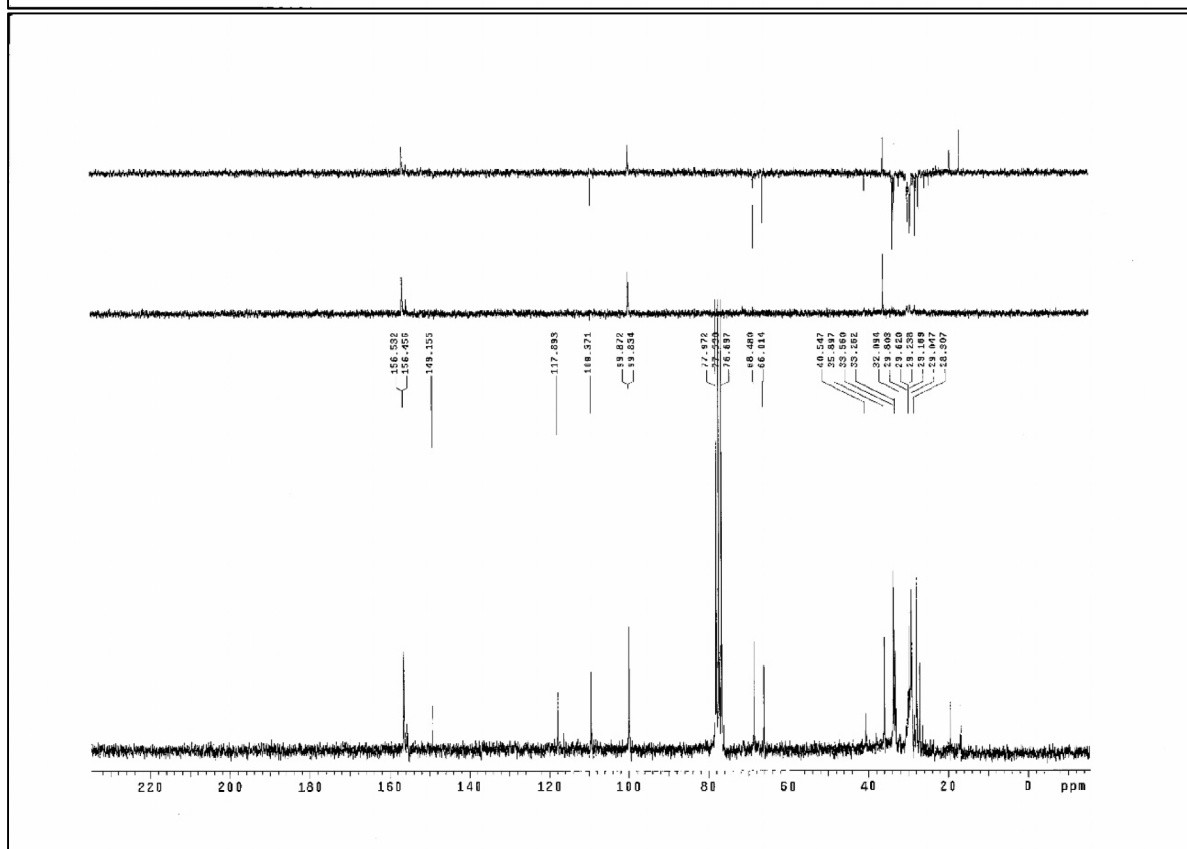
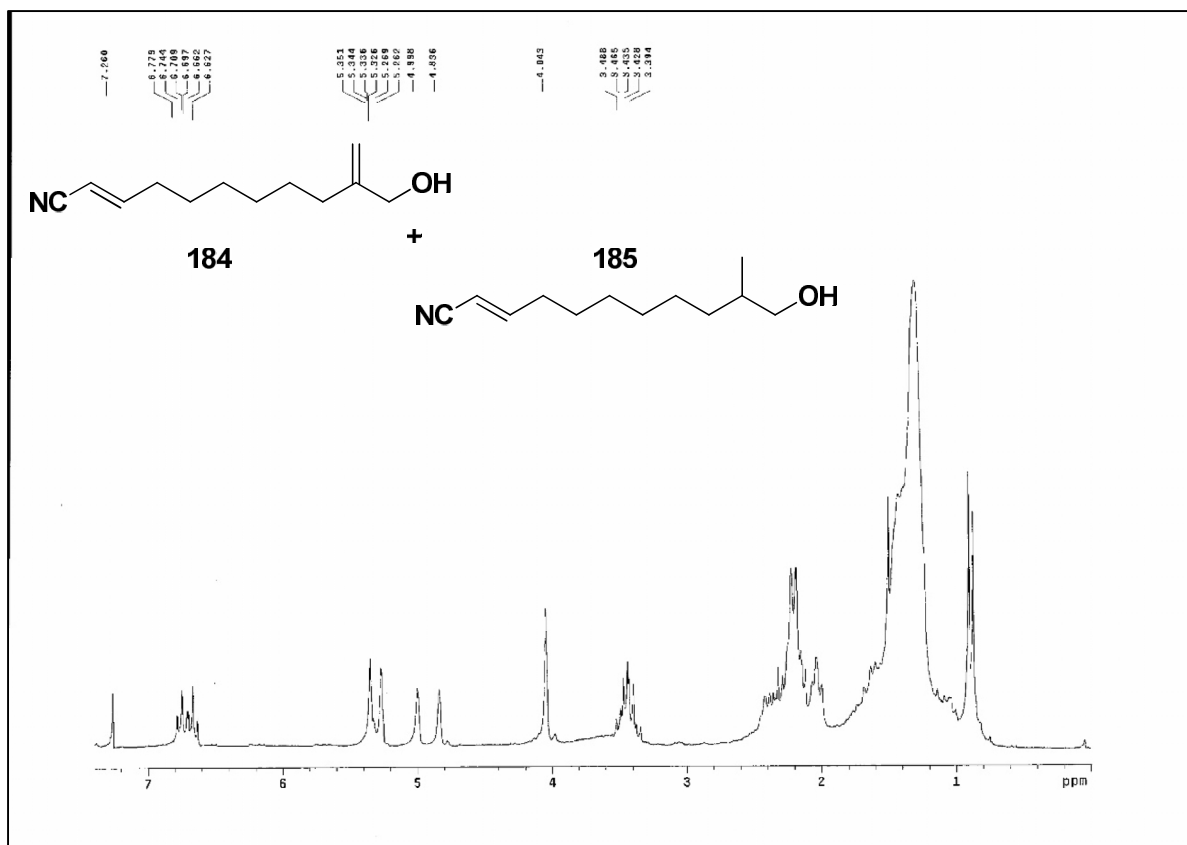


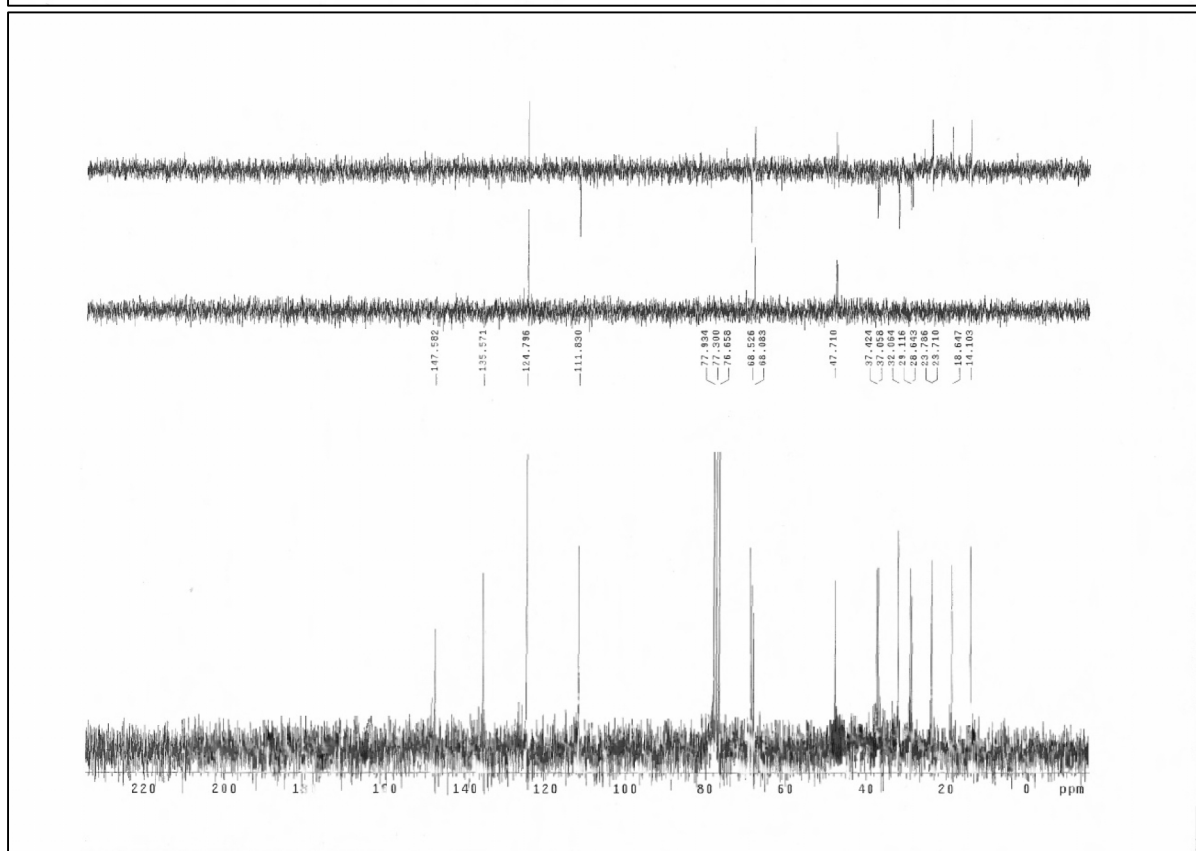
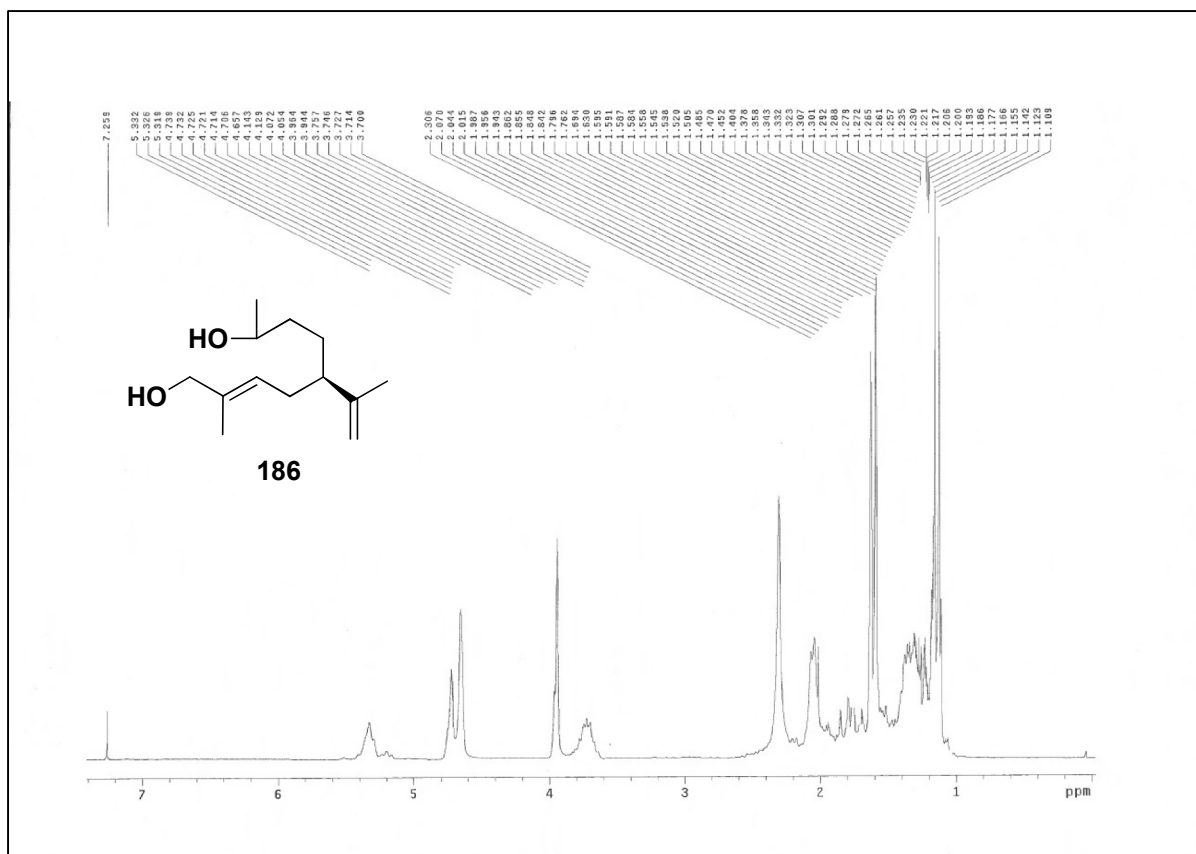


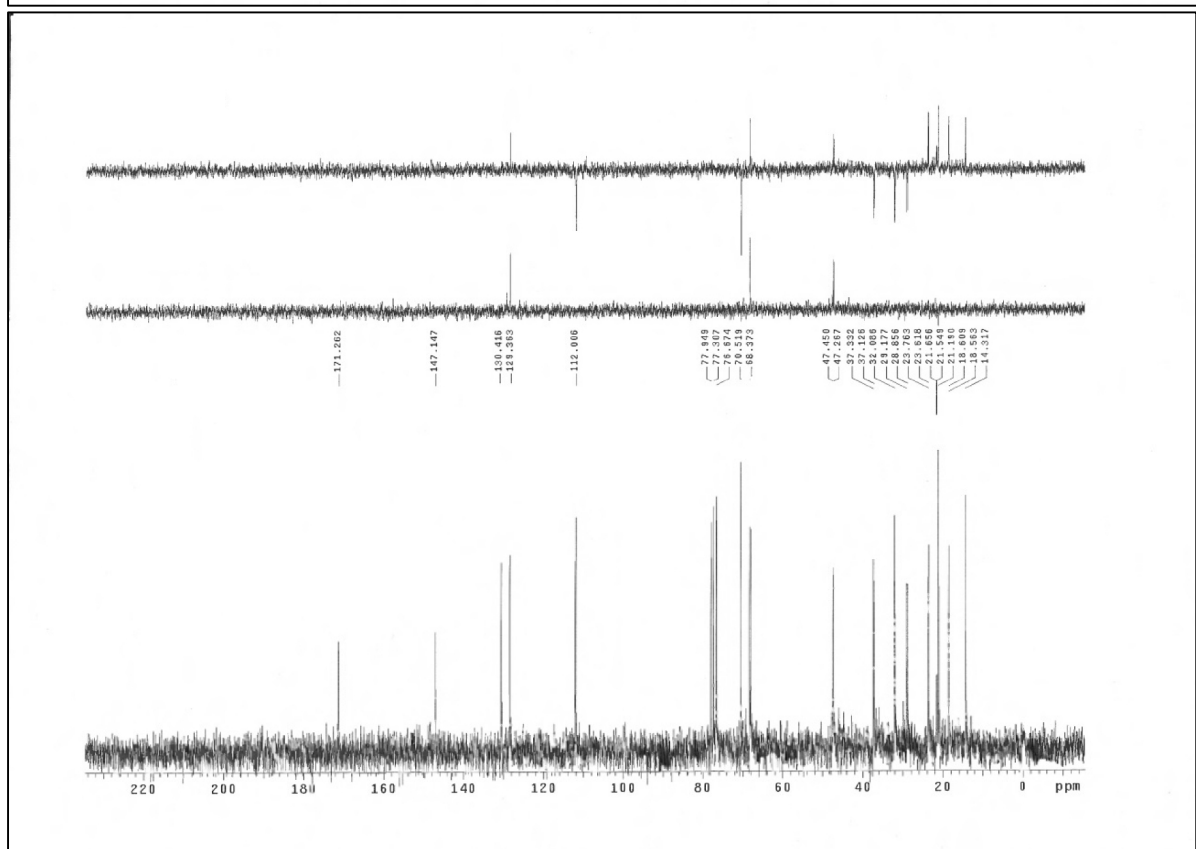
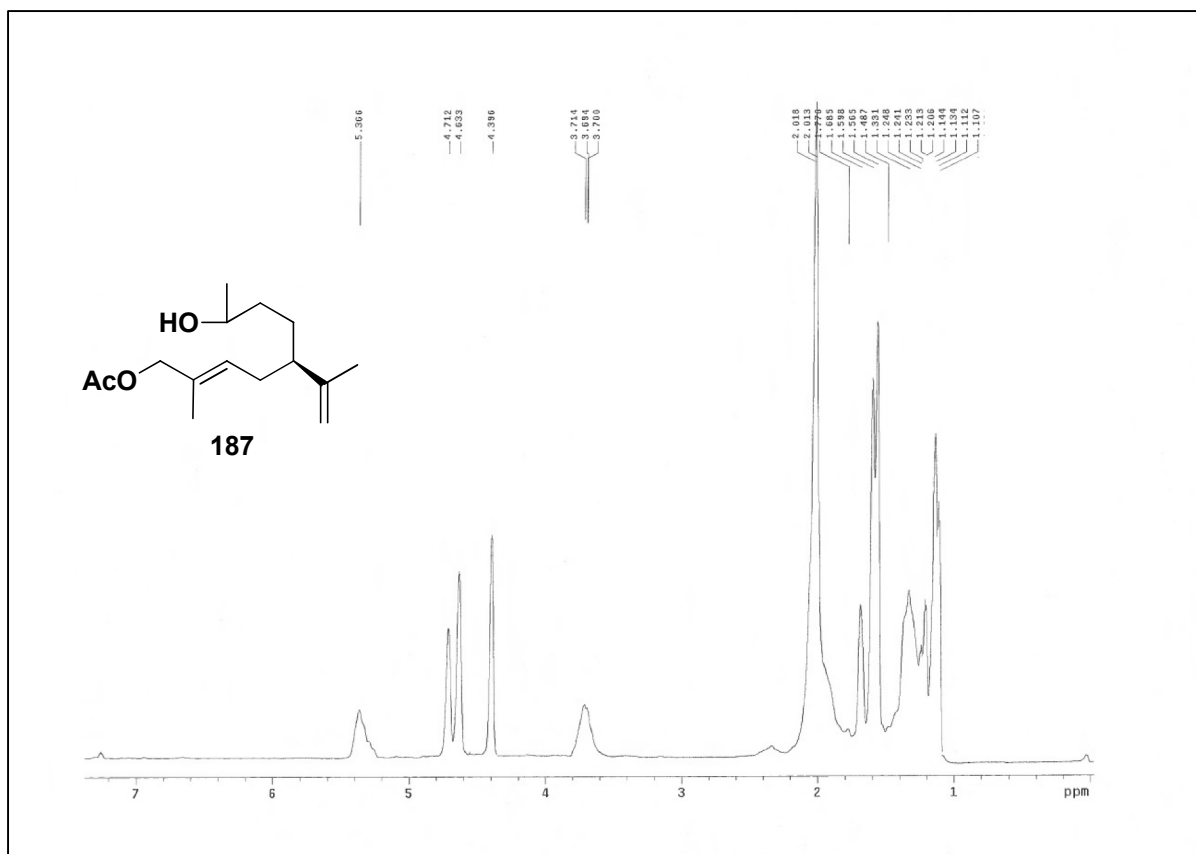


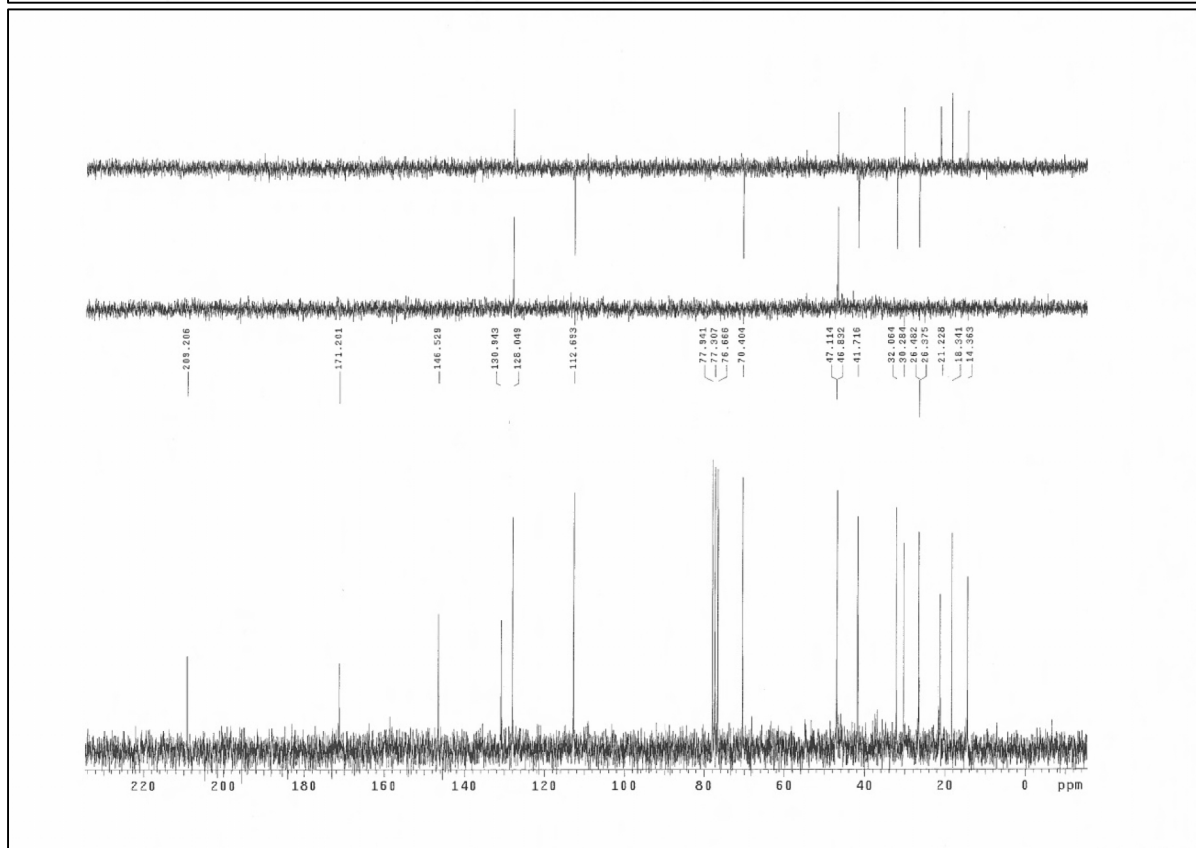
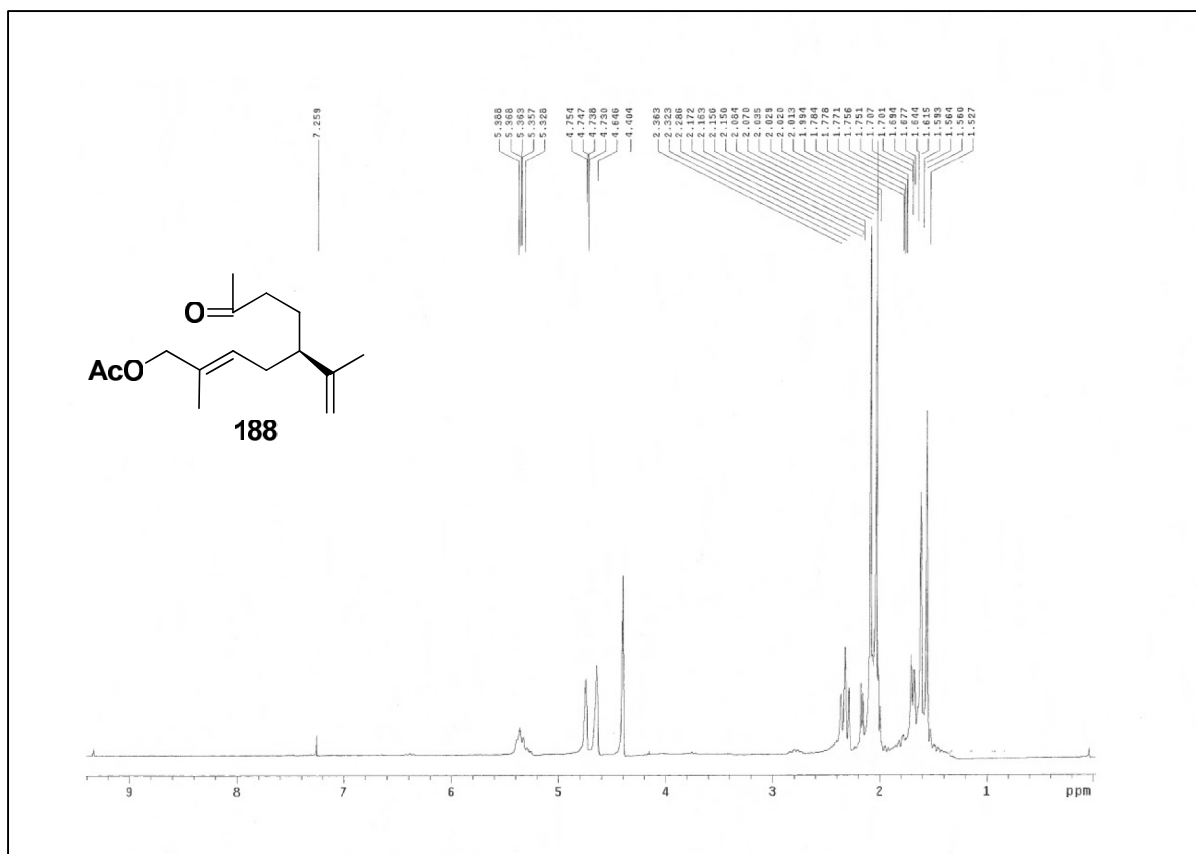


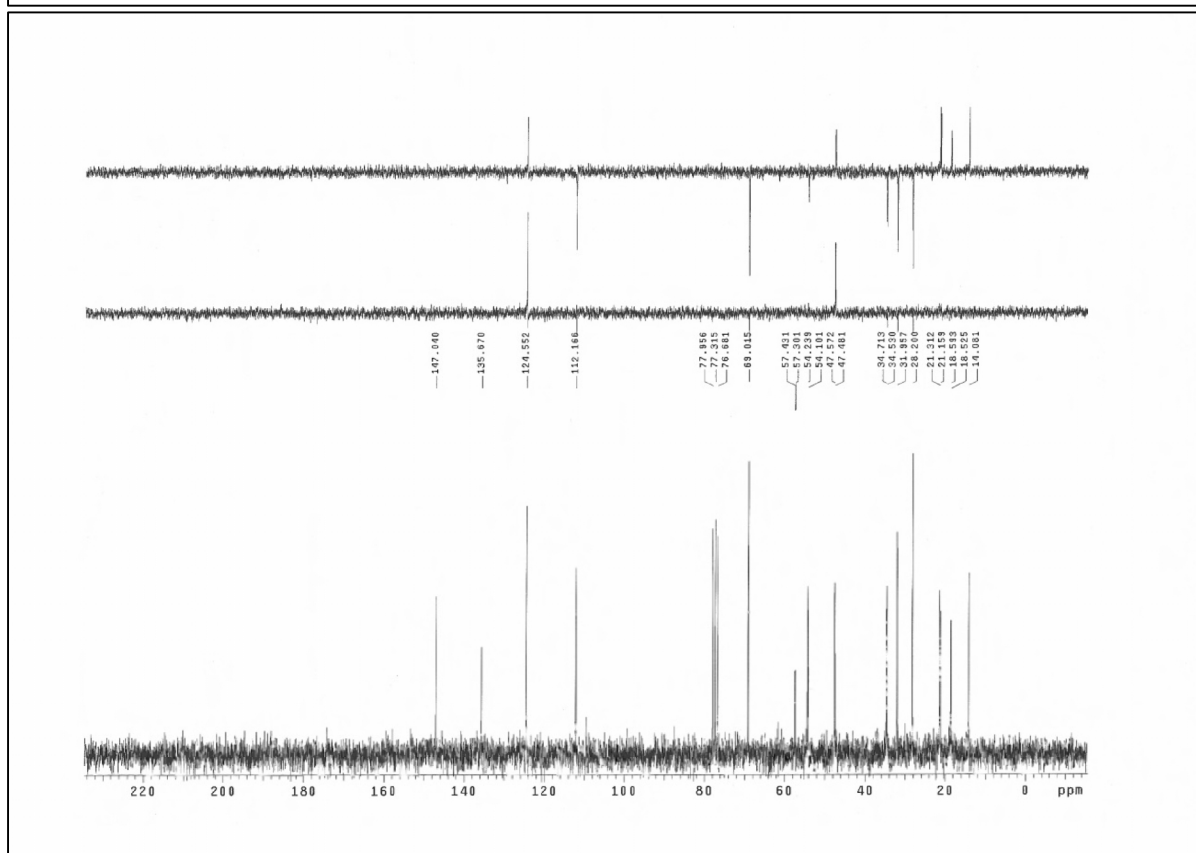
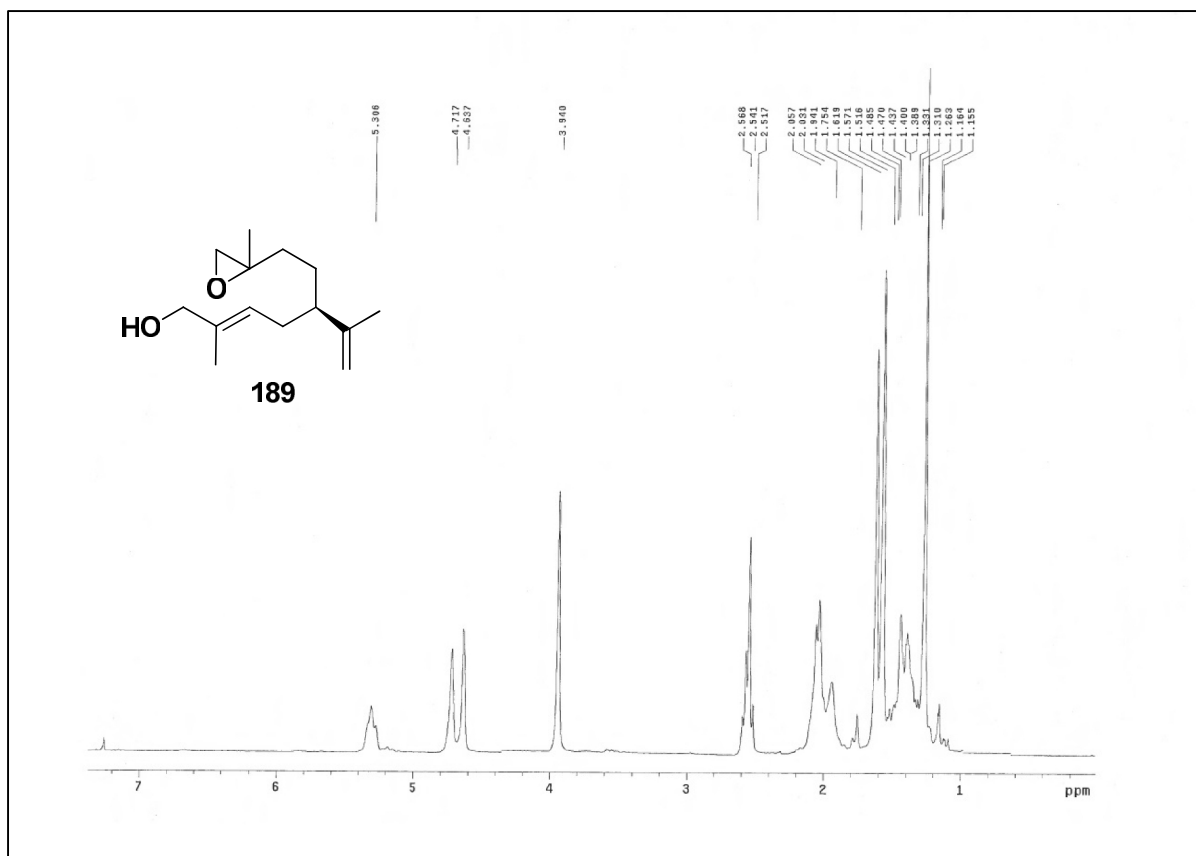


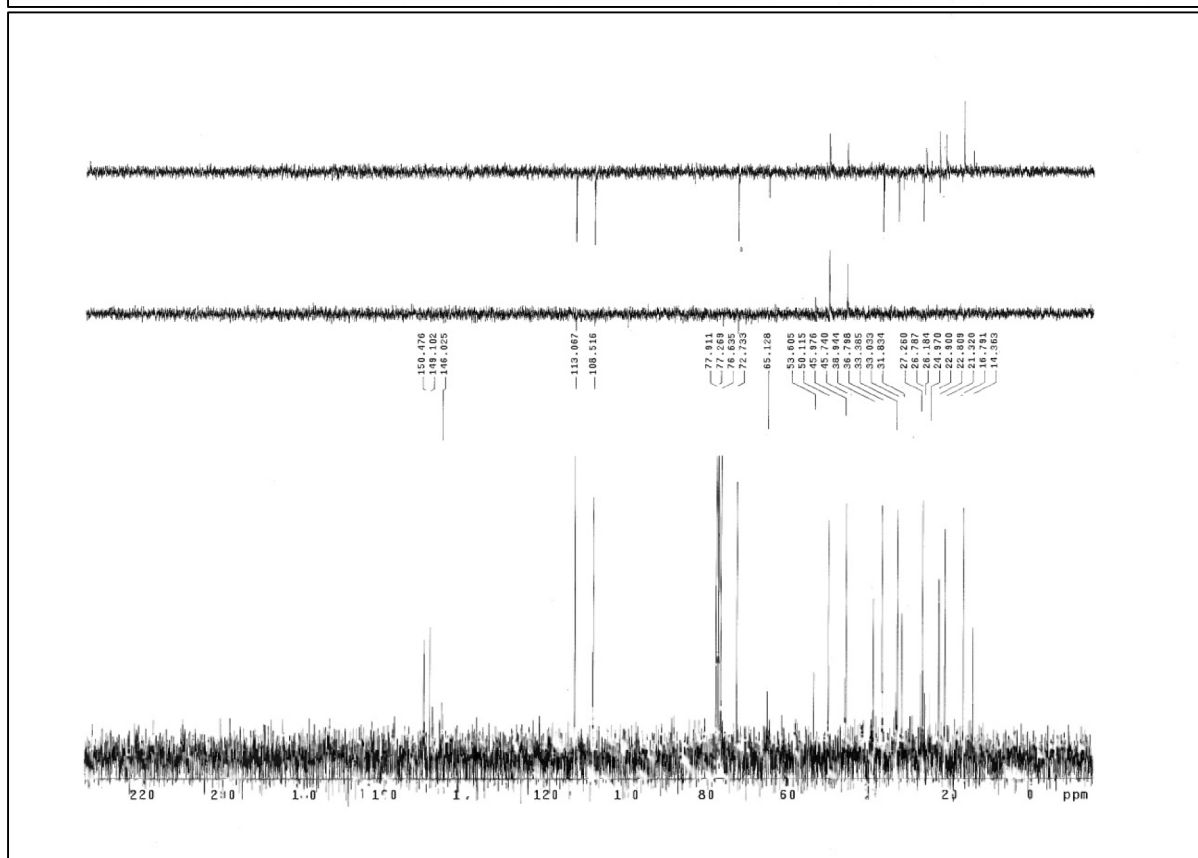
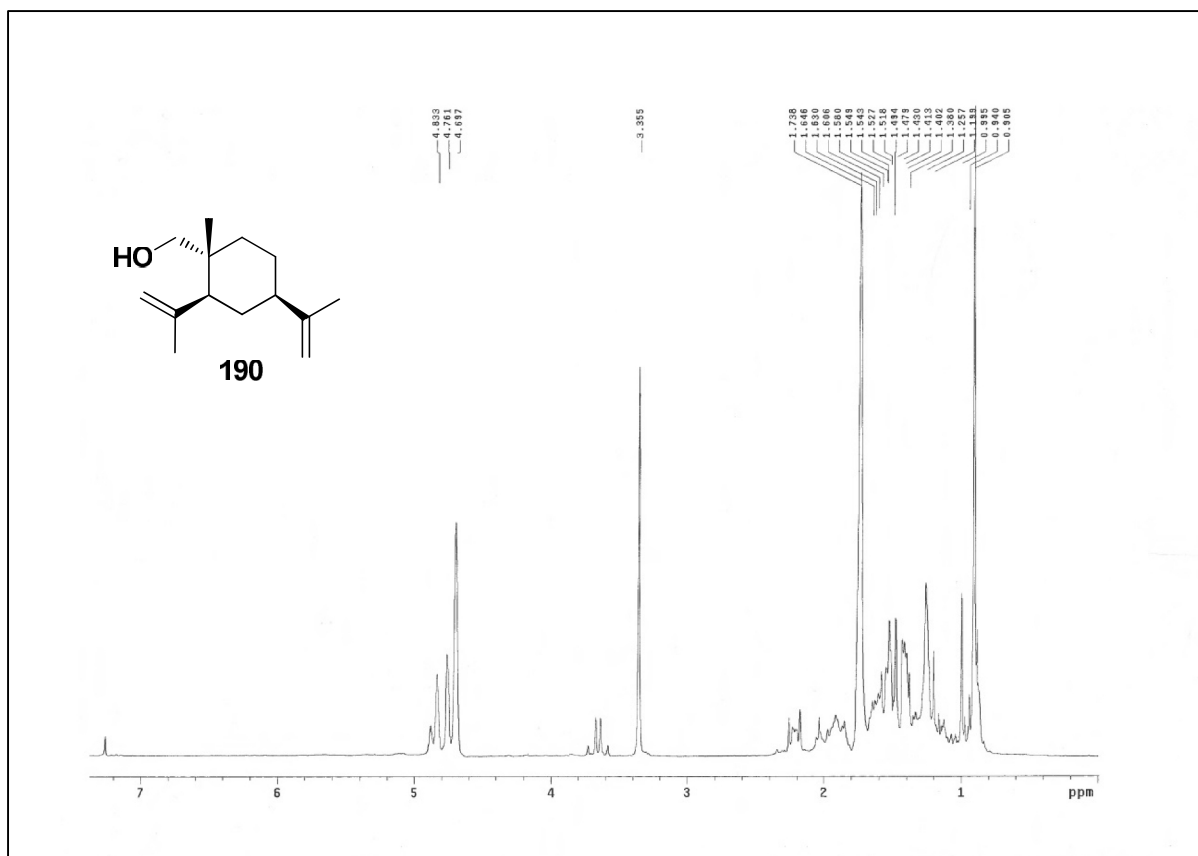


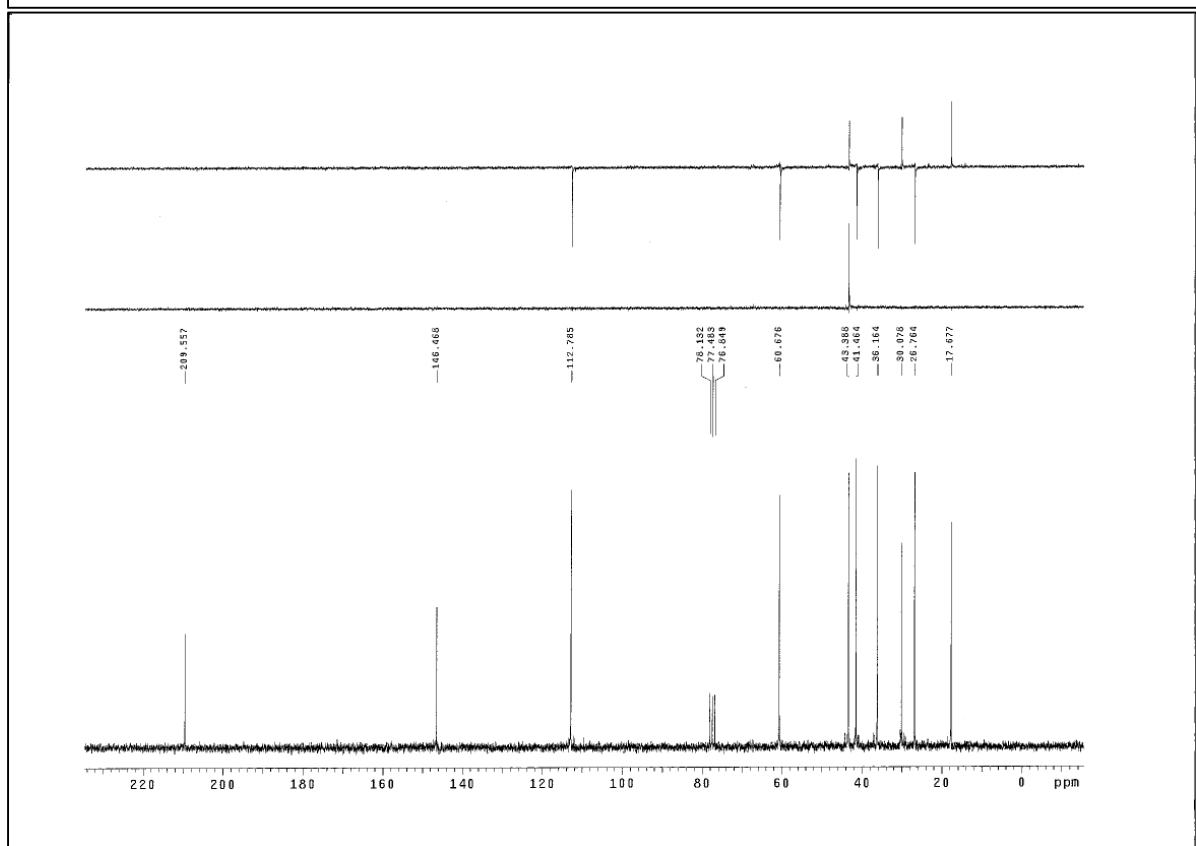
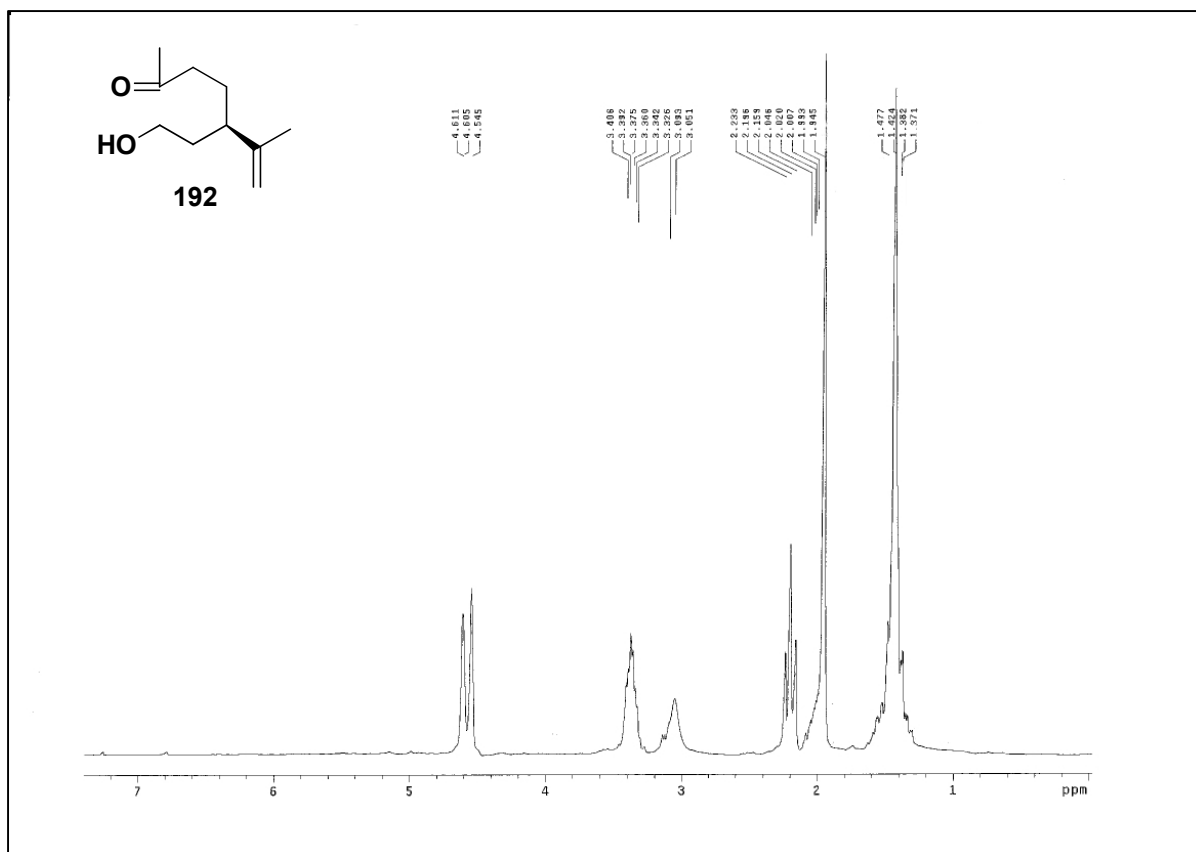


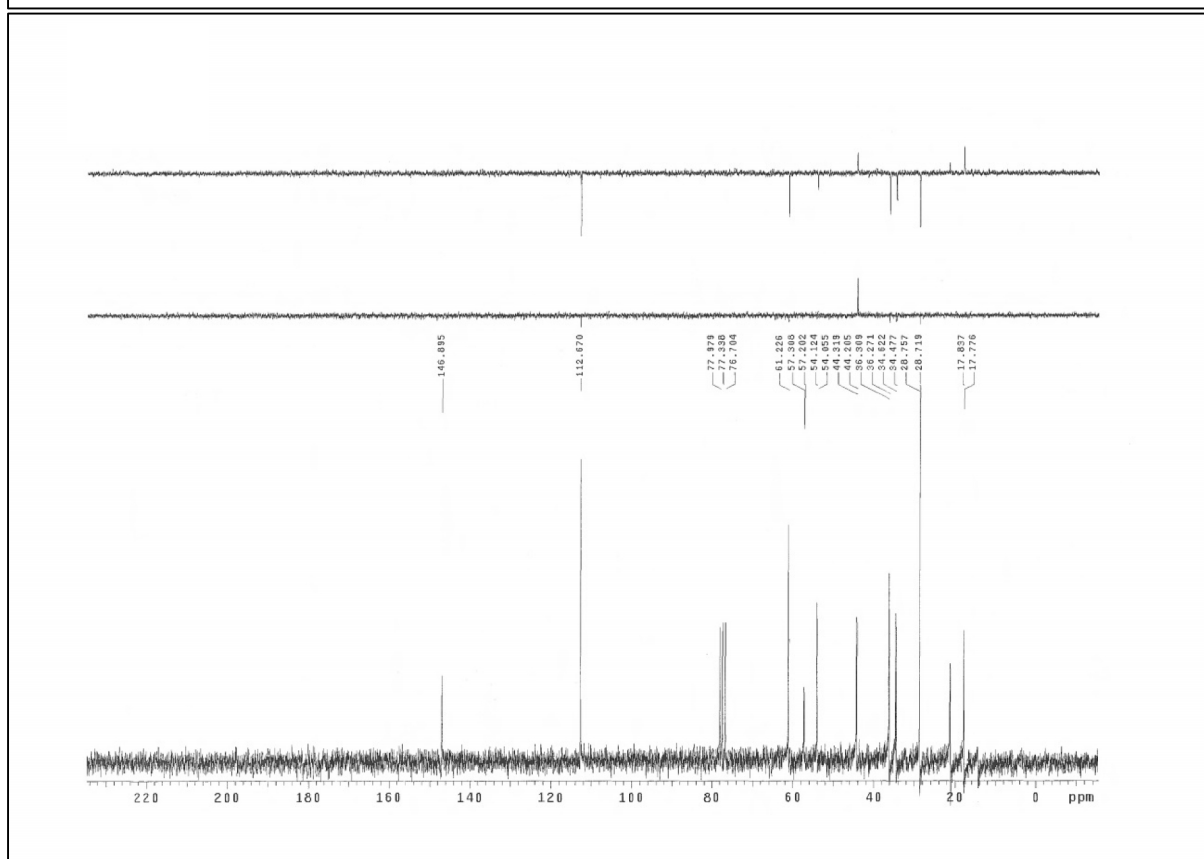
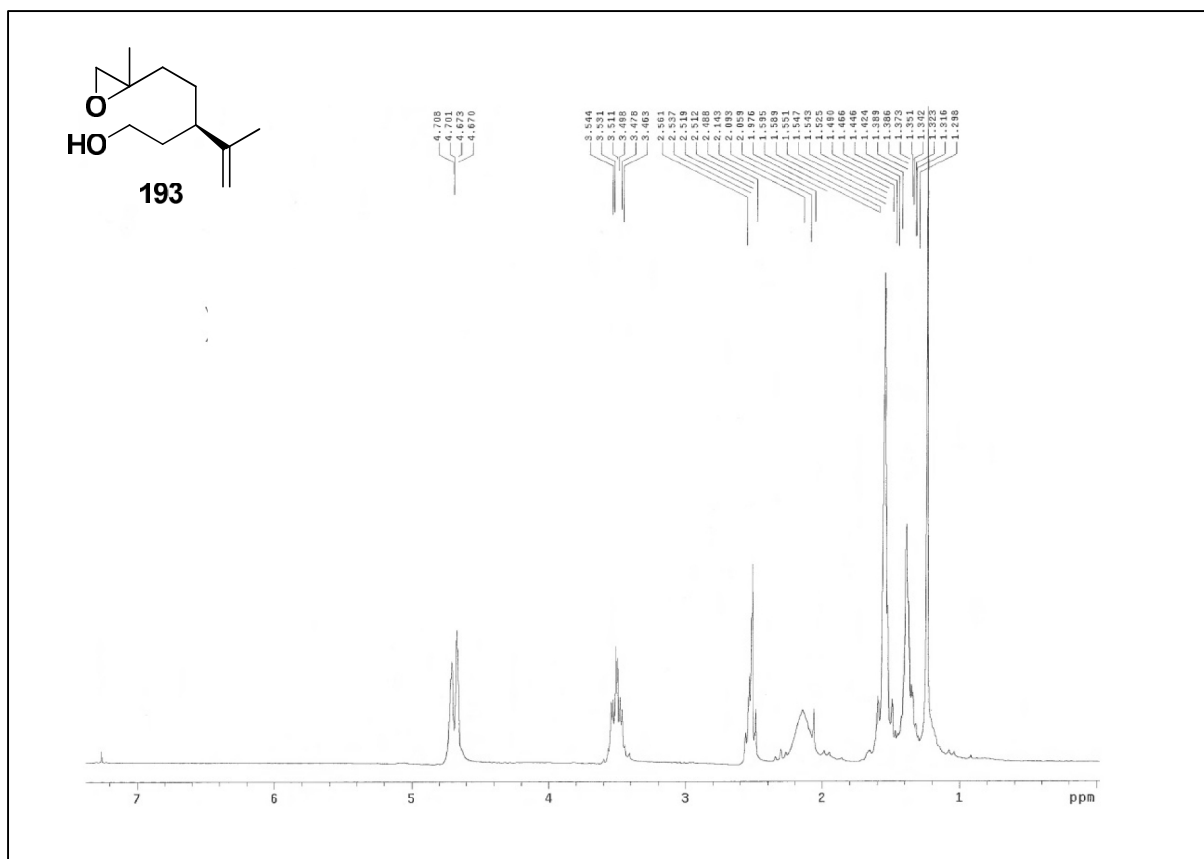


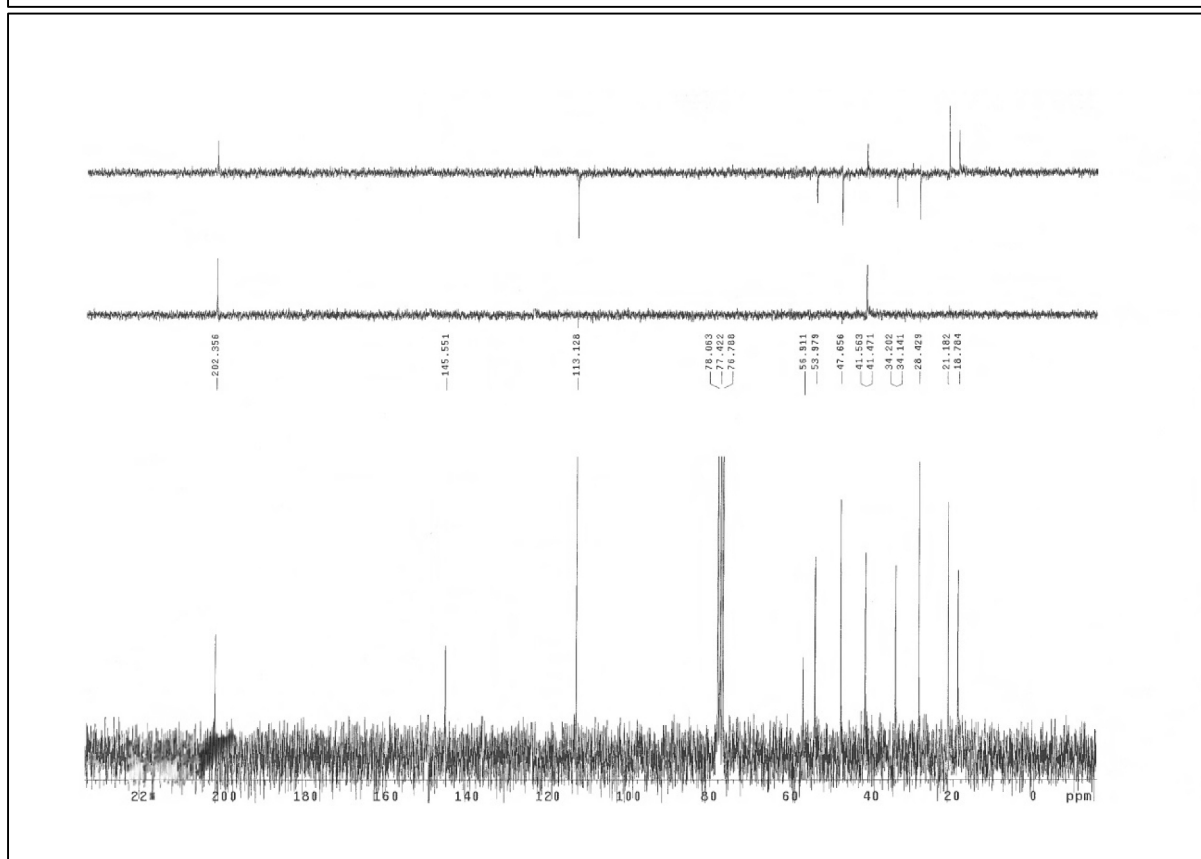
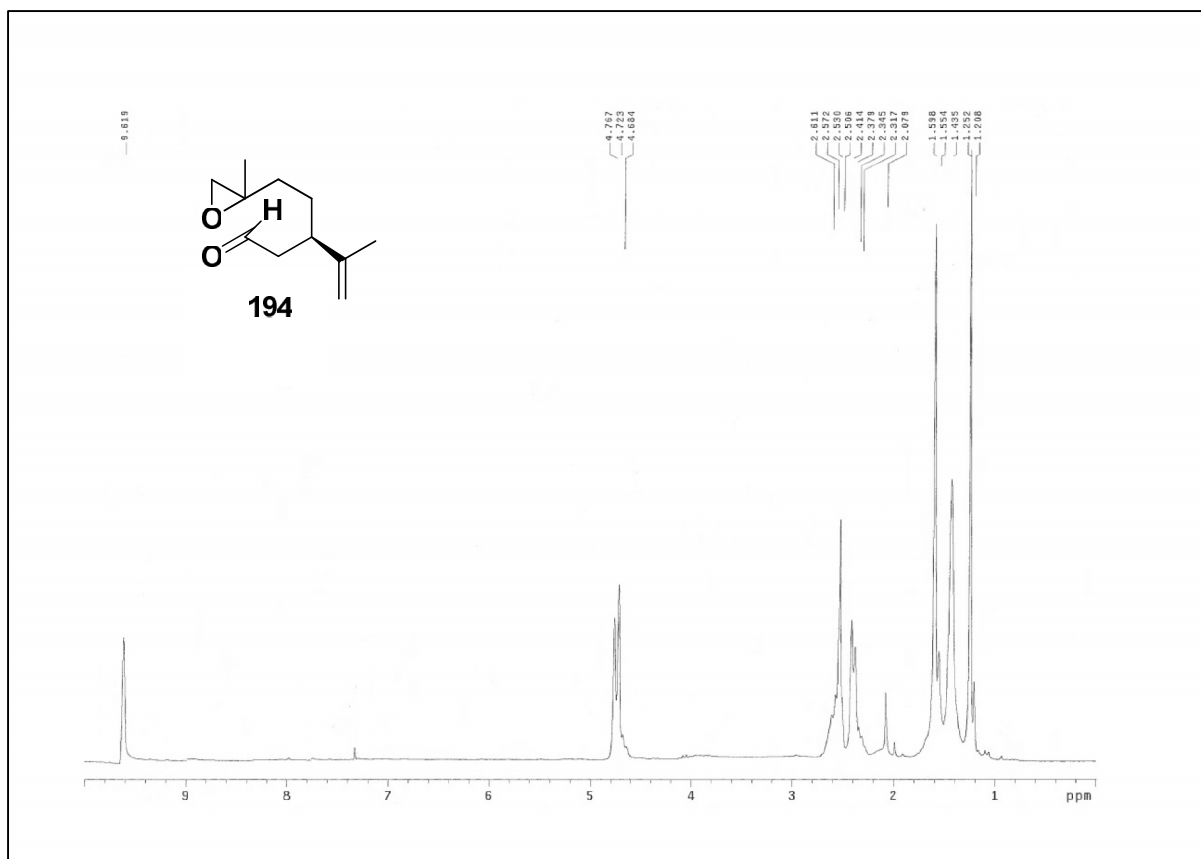


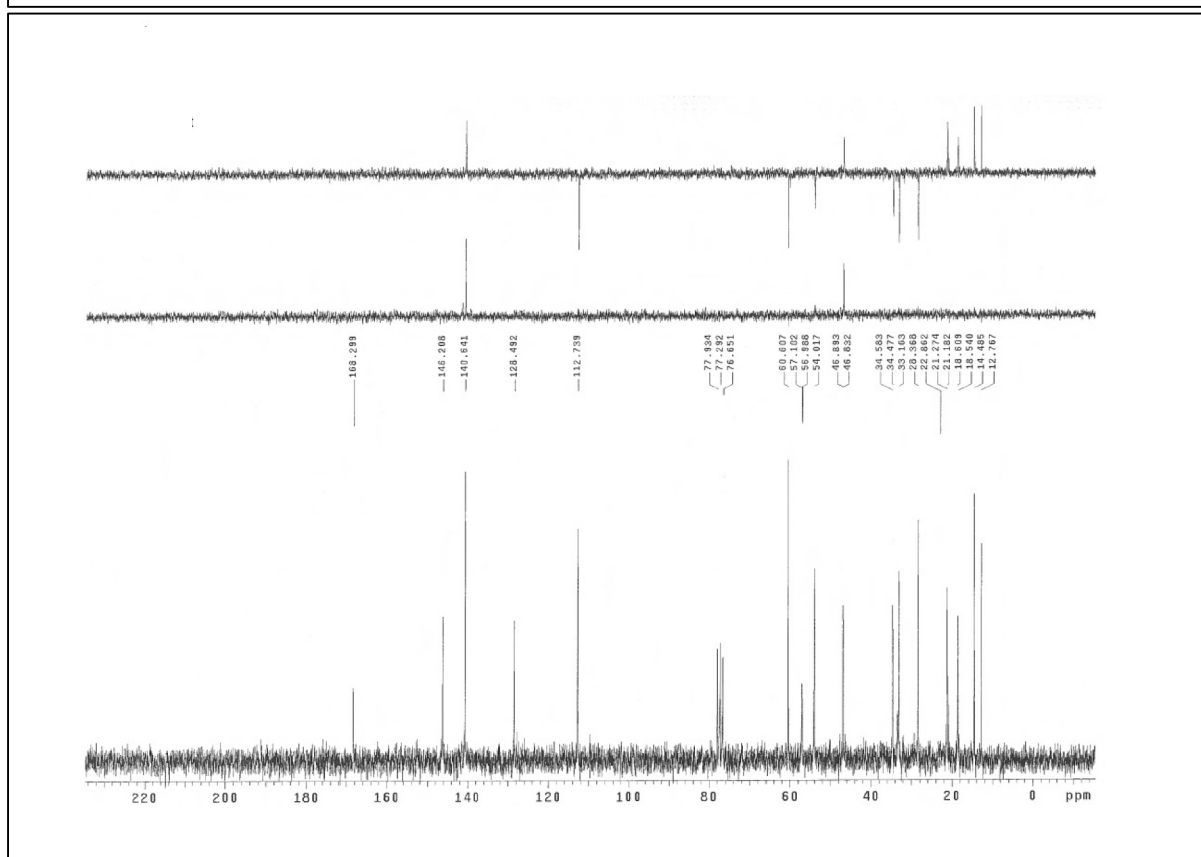
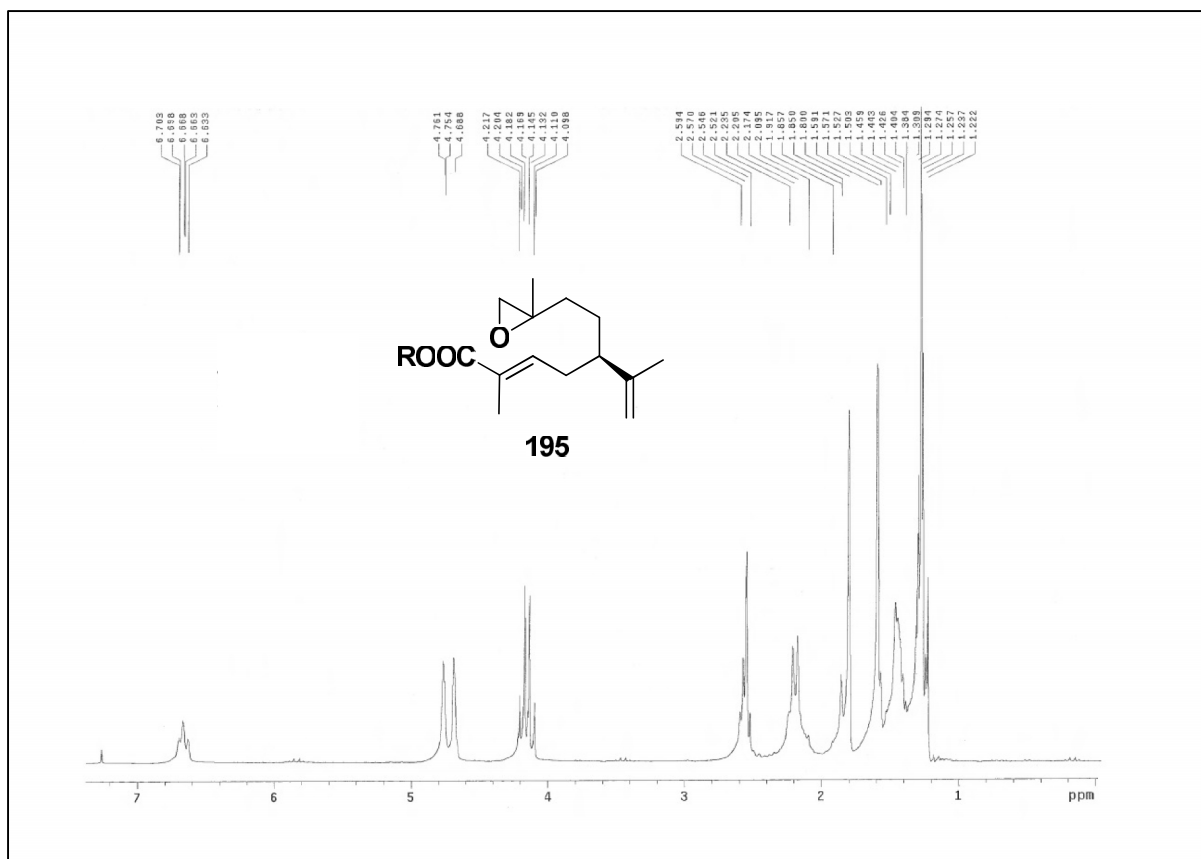


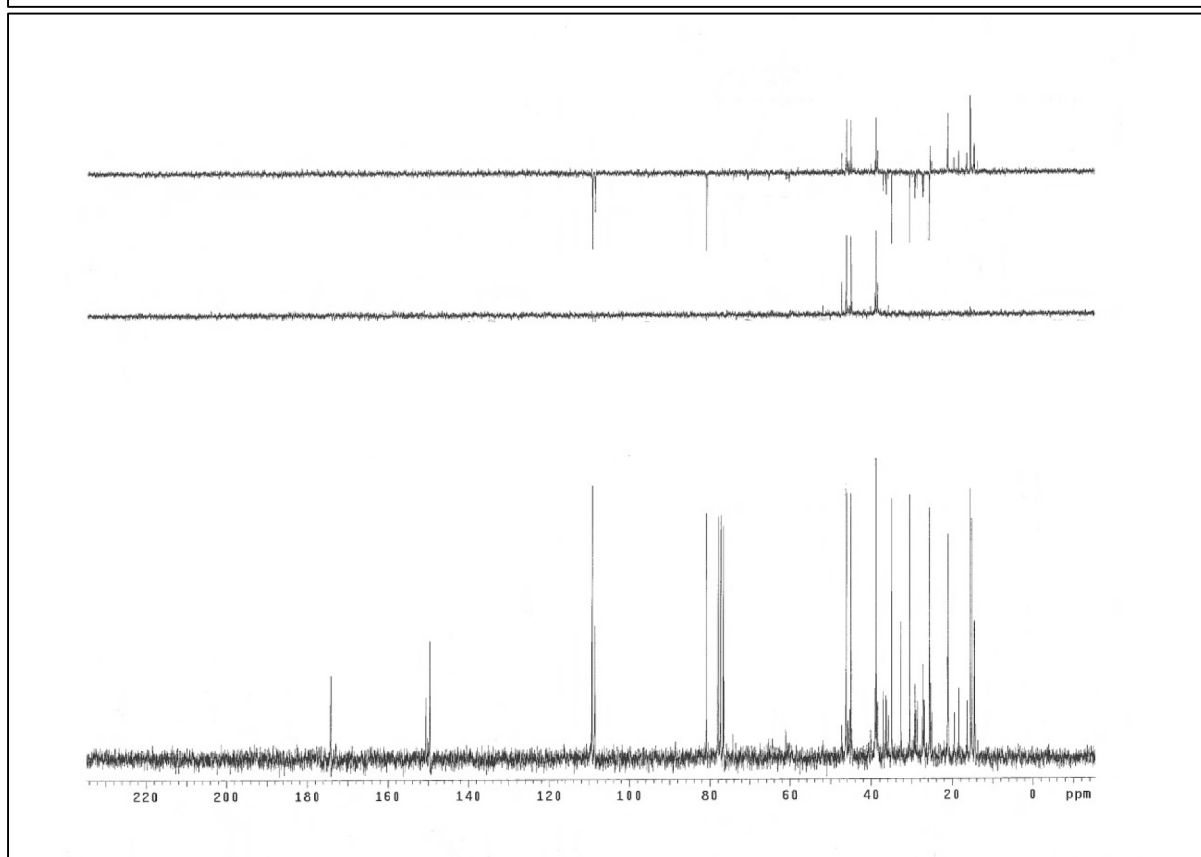
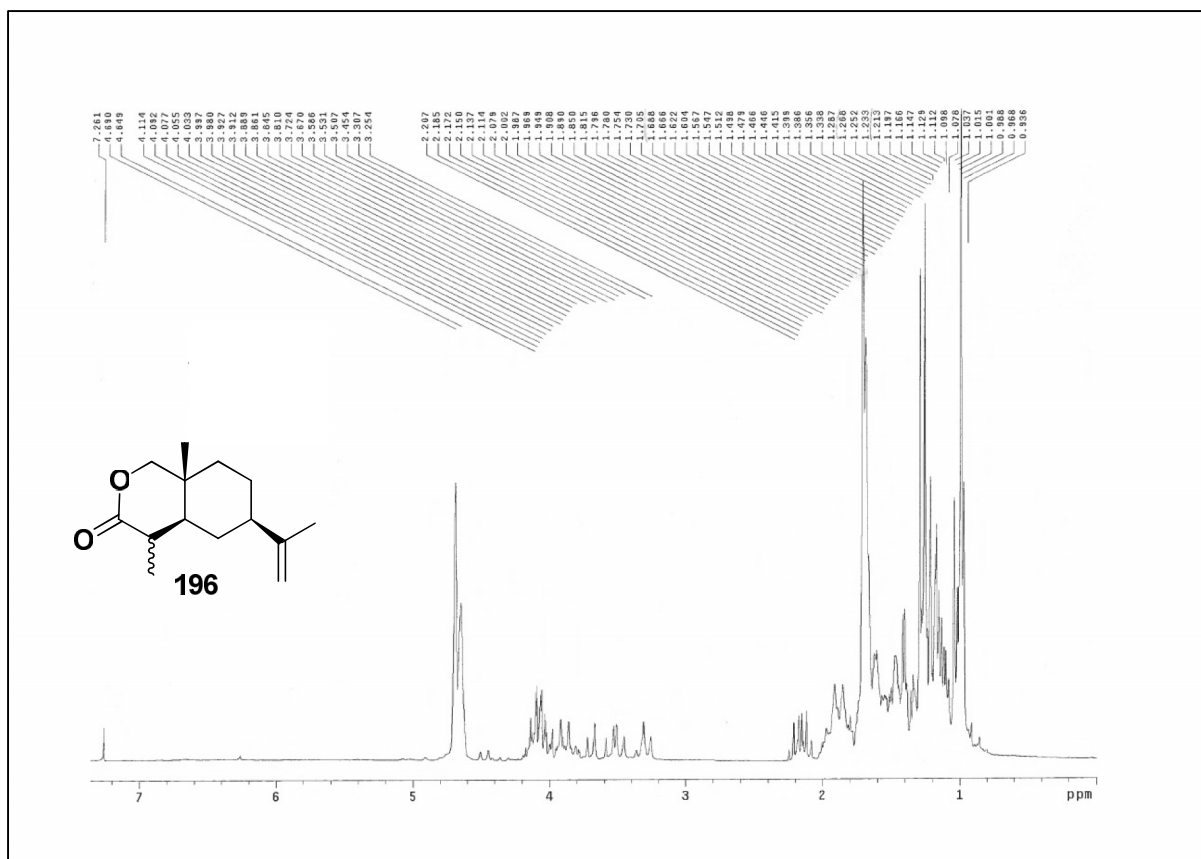


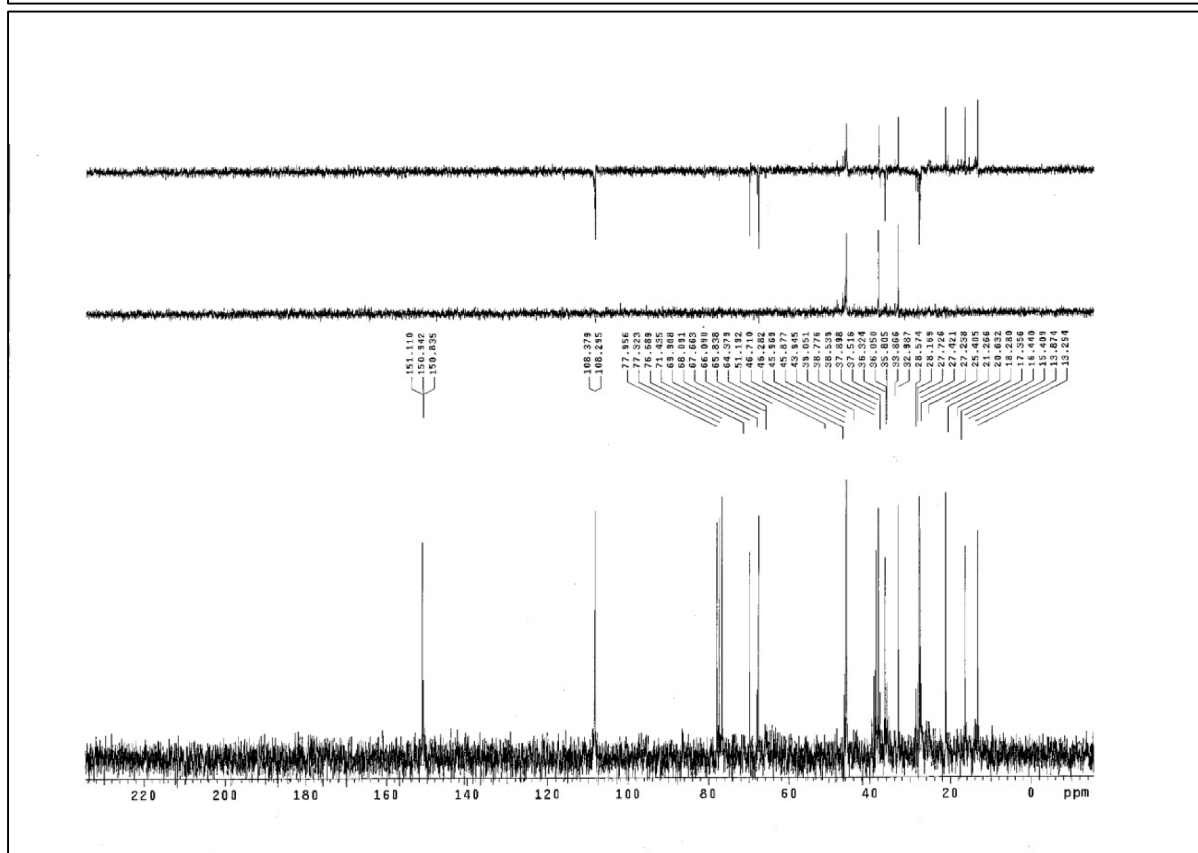
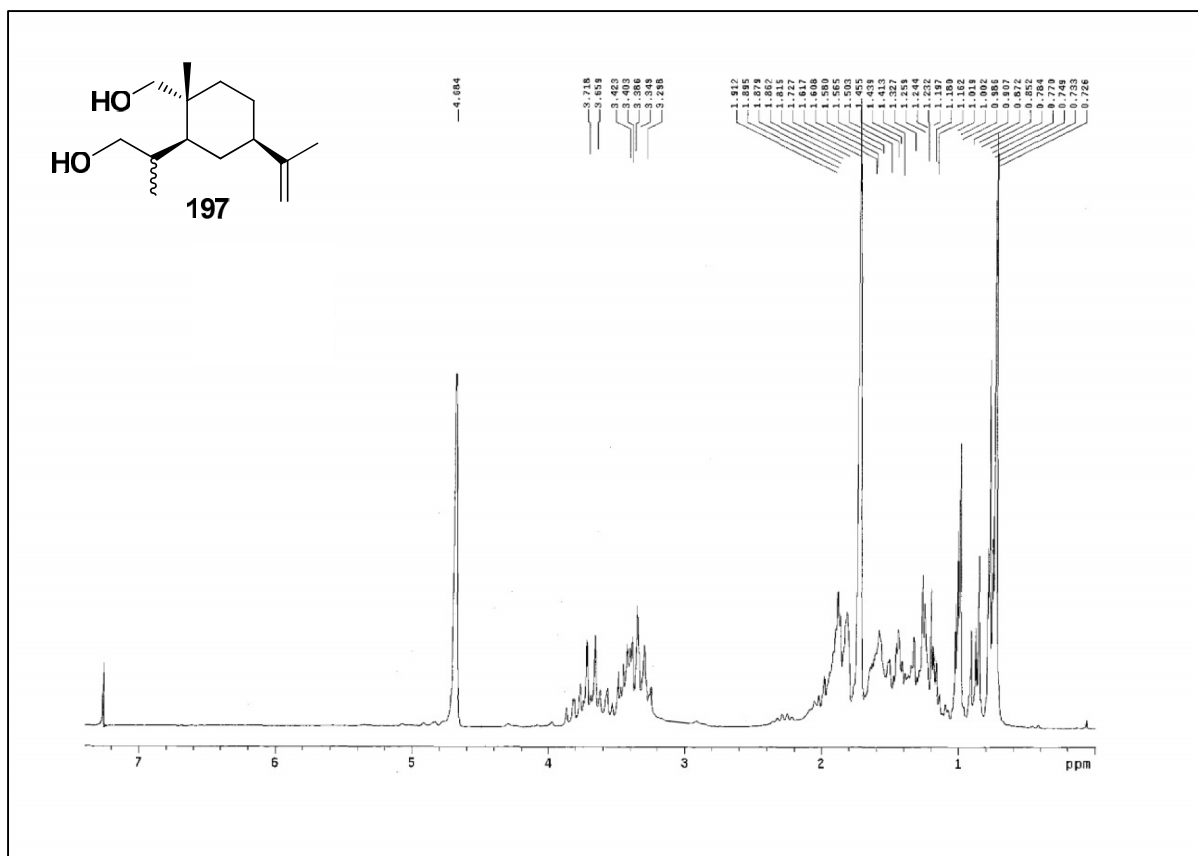


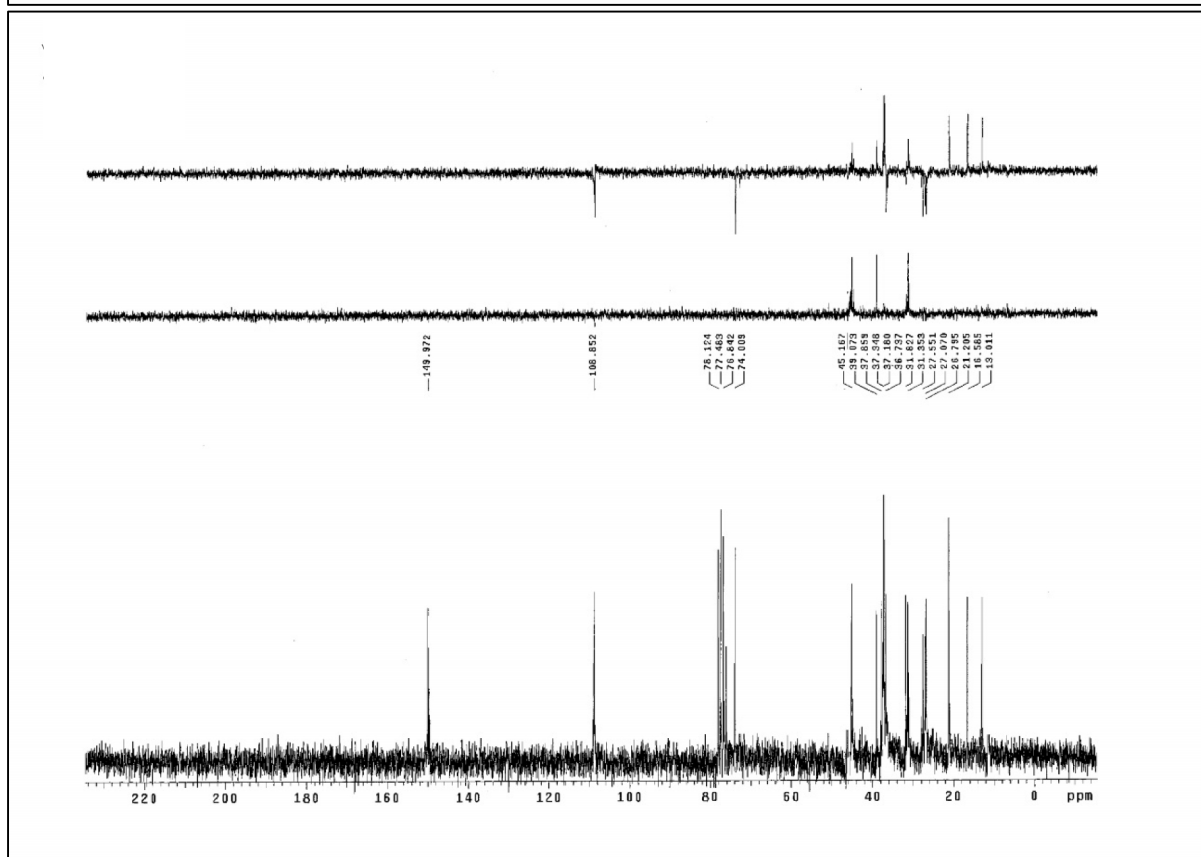
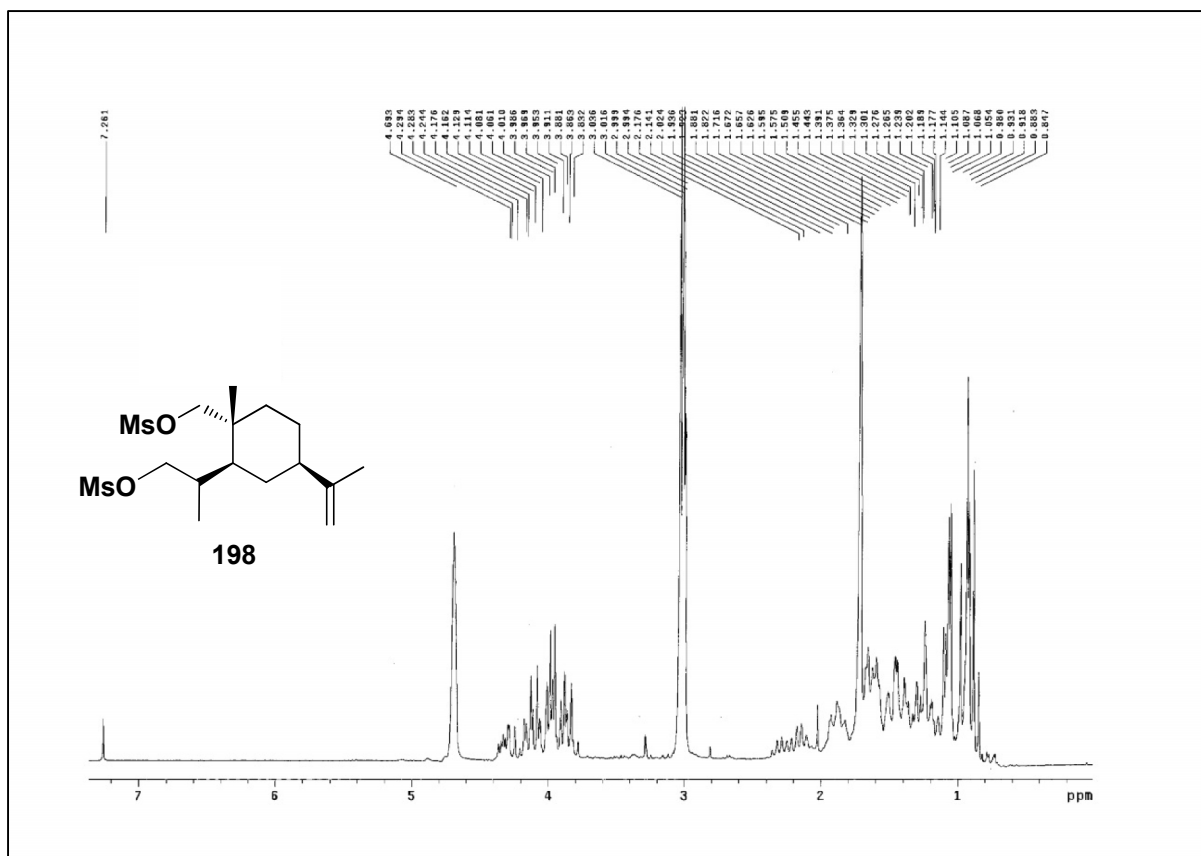


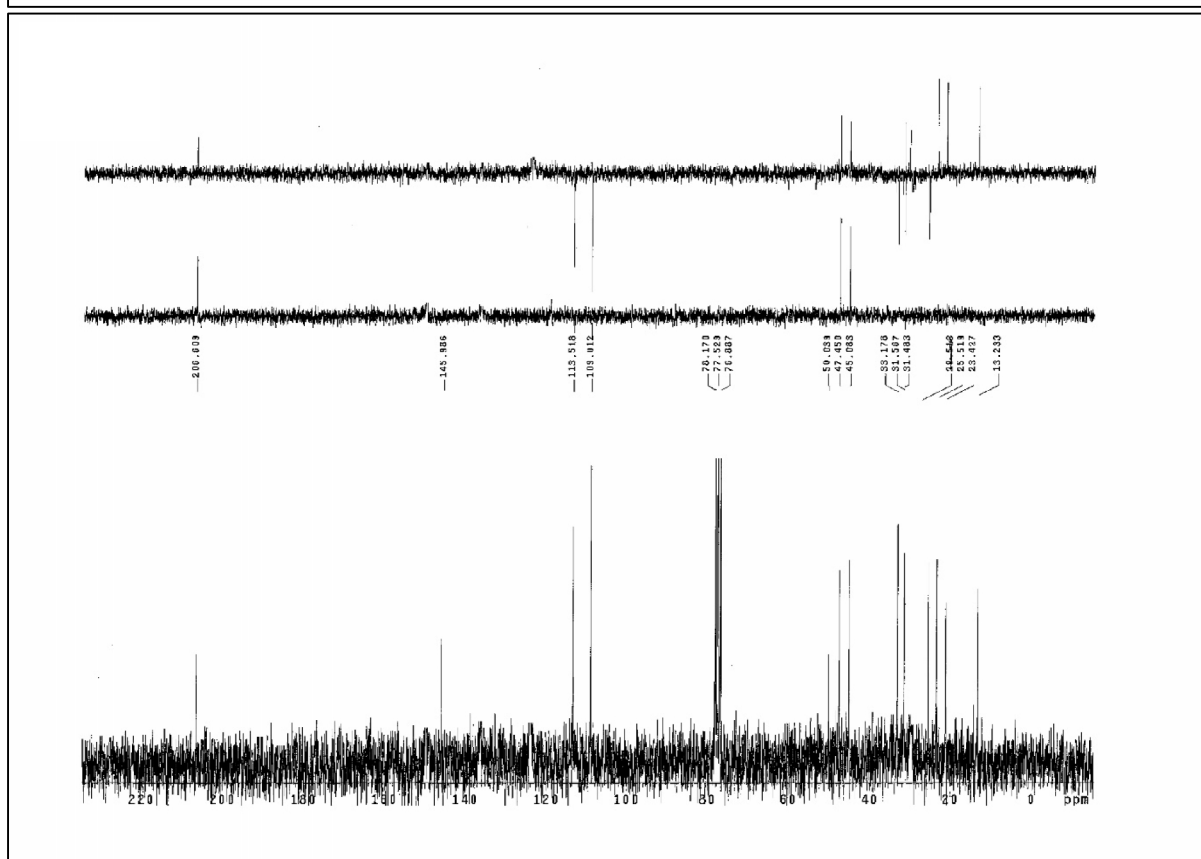
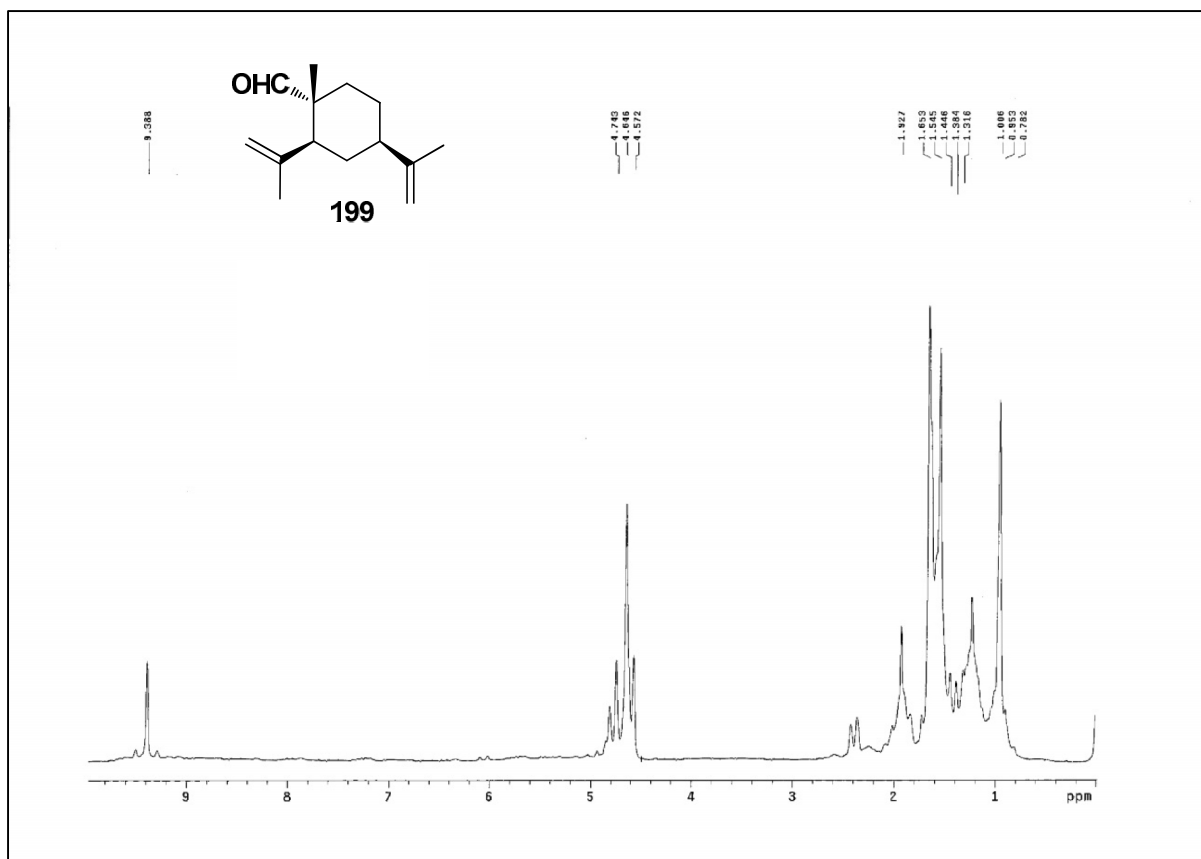


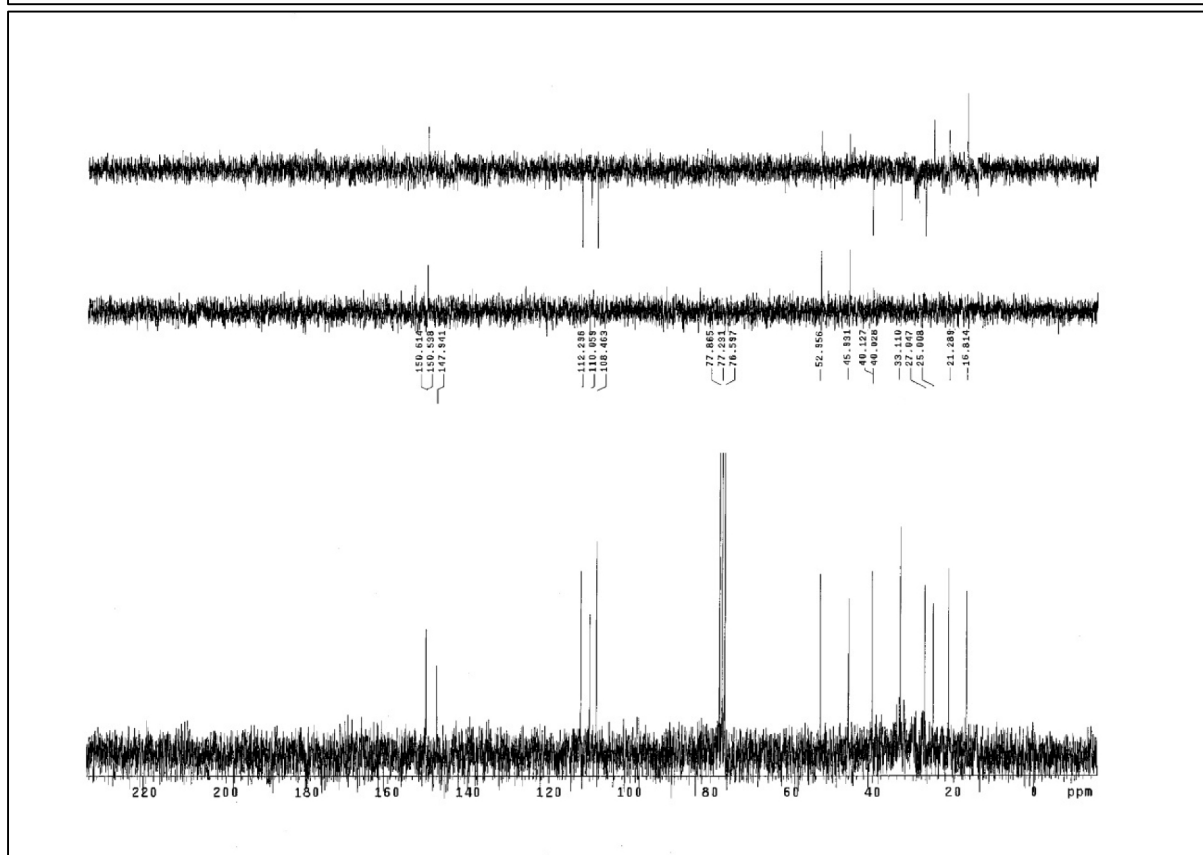
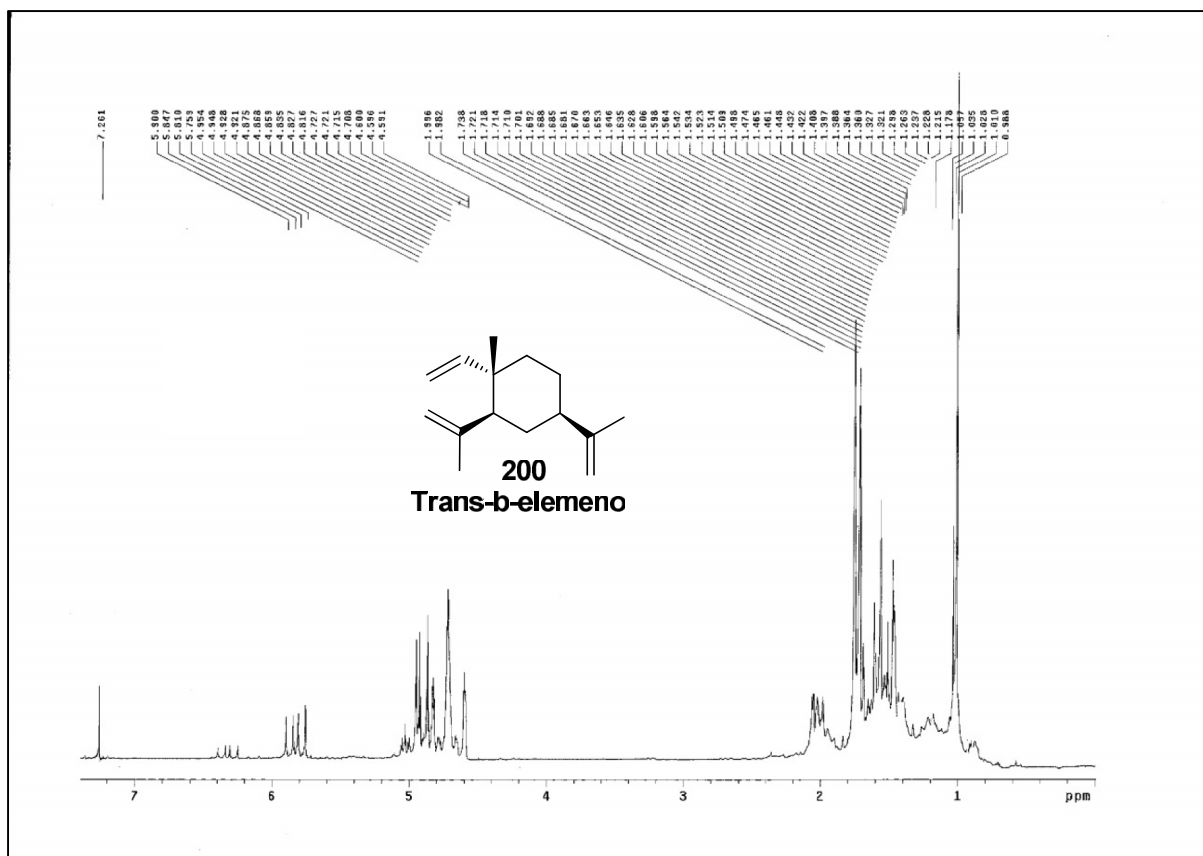












V. Abreviaturas.

Abreviaturas

1,4-CHD	1,4-ciclohexadieno
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	Azo bis isobutironitrilo
Coll*HCl	Clorhidrato de colidina
Cp ₂ TiCl ₂	Dicloruro de titanoceno
Cp ₂ TiCl	Cloruro de titanoceno
DIBAH	Hidruro de diisobutilaluminio
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
Et ₂ O	Eter etílico
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
MsCl	Cloruro de mesilo
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
PCC	Clorocromato de piridonio
PhCOCl	Cloruro de Benzoilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
pir	Piridina
tol	Tolueno
THF	Tetrahidrofurano
VO(acac) ₂	Acetilacetato de Vanadilo

VI. Bibliografía

Bibliografía

1. W.A. Prior *Free Radicals* McGraw-Hill Book Company, New York, **1966**.
2. J.K. Kochi *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, *5*, 189.
3. R. Kartein *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, *5*, 319.
4. M. Gomberg *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3150-3163.
5. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Reagents for Radical and Radical Ion Chemistry* (Ed. D Crich), **2009**, John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom.
6. a) D.H. Hey, WA Waters, *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169-208; b) M.S. Kharasch, H. Engelmann, F.R. Mayo *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288-302; c) P.J. Flory *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 241-253.
7. a) B. Giese *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds* Pergamon Press: Oxford, **1986**; b) D.P. Curran *Synthesis* **1988**, 417-439; c) D.P. Curran *Synthesis* **1988**, 489-513; d) C.P. Jasperse, D.P. Curran, T.L. Fevig *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286; e) W.B. Motherwell, D. Crich *Best Synthetic Methods, Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: London, **1991**; f) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba *Free Radicals in Organic Chemistry* John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1995**; g) D.P. Curran, N.A. Porter, B. Giese *Stereochemistry of Radical Reactions* VCH: New York, **1996**; h) *Radicals in Organic Synthesis* Vol. 1-2 (Eds.: P Renaud, M Sibi), Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; i) S.Z. Zard *Radical Reactions in Organic Synthesis* Oxford University Press, Oxford **2003**; j) C. Ollivier, P Renaud *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434; k) A. Studer, S. Amrein, *Synthesis* **2002**, 835-849.
8. a) G.A. Molander *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68; b) N. Bashir, B. Patro, J.A. Murphy en *Advances in free radical chemistry* vol. 2 (Ed. SZ Zard), **1999**, 123-150.
9. a) B.B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-363; b) B.B. Snider, BA McCarthy *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6217-6223; c) A. Citterio, A. Cerati, R. Sebastiano, C. Finzi *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1289-1292; d) A. D'Annibale, A. Pesce, S. Resta, C. Trogolo *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1829-1832.
10. a) J.J. Li *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1-24; b) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573.
11. T. Katsuki, V.S. Martin *Org. React.* **1996**, *48*, 1.
12. A. Birch *J. Proc. R. Soc. New South Wales* **1949**, *83*, 245-250.
13. E. Bartmann *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 653-654.
14. A.E. Dorigo, K.N. Houk, T.J. Cohen *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8976-8978.
15. J.K. Kochi, D.M. Singleton, L.J. Andrews *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3503-3515.
16. a) H.B. Kagan, J.L. Namy *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6573-6614; b) H.B. Kagan *New J. Chem.* **1990**, *14*, 453; c) J.A. Soderquist *Aldrichimica Acta.* **1991**, *24*, 15-23; d) G.A. Molander, C.R. Harris *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338; e) T. Skrydstrup *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 345-347; f) A. Krief, A.M. Laval *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-777; g) P. Girard, J.L. Namy, H.B. Kagan *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698; h) M. Matsukawa, T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi *Chem. Lett.* **1987**, 2101-2102; h) H.B. Kagan *J. Alloy. Compd.* **2006**, 408-412, 421-426.
17. E.C. Sabatino, R.J. Gritter *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3437-3340.

Bibliografía

18. V.H. Rawal, R.C. Newton, V. Krishnamurthy *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5181-5183.
19. a) A.I. Ramos Silvo *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. Diciembre **1999**; b) A. Fernández-Mateos, A.I. Ramos Silvo, R. Rubio González, M.S.J. Simmonds *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7809-7816.
20. W.A. Nugent, T.V. RajanBabu *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.
21. M.L.H. Green, CR Lucas *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.
22. L.E. Manzer *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 84-86.
23. T.V. RajanBabu, W.A. Nugent *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.
24. A. Gansäuer, B. Rinker, N. Ndene-Shiffer, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337-2351.
25. A. Gansäuer *Synlett* **1998**, 801-809.
26. A. Gansäuer, H. Bluhm *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.
27. a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, M. Keller *Organometallics* **2001**, *20*, 914-919; c) A. Gansäuer, H. Bluhm, T. Lauterbach *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 785-787; d) A. Gansäuer, B. Rinker, A. Barchuk, M. Nierger *Organometallics* **2004**, *23*, 1168-1171; e) A. Gansäuer, S. Narayan, N. Schiffer-Ndene, H. Bluhm, J.E. Oltra, J.M. Cuerva, A. Rosales, M. Nieger *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2327-2331; f) A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M.A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989-16999.
28. A. Gansäuer, C-A Fan, F. Keller, P. Karbaum *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084-8090; b) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858-11859; c) A. Gansäuer, L. Shi, F. Keller, P. Karbaum, C-A Fan *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1361-1369.
29. a) J.M. Cuerva, A.G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J.L. Oller-López, R. Robles, D.J. Cárdenas, E. Buñuel, J.E. Oltra *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526; b) A. Gansäuer, M. Behlendorf, A. Cangönül, C. Kube, J.M. Cuerva, J. Friedrich, M. van Gastel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3266-3270.
30. A Fernández Mateos, E Martín de la Nava, G. Pascual Coca, A.I. Ramos Silvo, R. Rubio González *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-610.
31. A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, E.M. Martín de la Nava, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, F. Sanz González *Synlett* **2004**, 2553-2557.
32. H. Ishibashi, T. Sato, M. Ikeda *Synthesis* **2002**, 695-713.
33. A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, A.I. Ramos Silvo, R. Rubio González *Synlet* **2004**, 1011-1014.
34. A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rubio González *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913-3918. a) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973-9982. b) A Fernández-Mateos, S Encinas Madrazo P Herrero Teijón, R Rubio González *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4378-4391

Bibliografía

- 35.** Y. Yamamoto, D. Matsumi, R. Hattori, K. Itoh *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224-3229; b) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973-9982.
- 36.** A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208.
- 37.** a) B.M. Trost, H.C. Shen, J.P. Surivet *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943-3947; b) B.M. Trost, H.C. Shen, J.P. Surivet *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565-12579.
- 38.** a) K.K. Rana, C. Guin, S.C. Roy *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337-9338; b) S.C. Roy, K.K. Rana, C. Guin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242-3248.
- 39.** a) G. Ruano, M. Grande, J. Anaya *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243-8246; b) G. Ruano, J. Martiáñez, M. Grande, J. Anaya *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024-2027; c) J. Anaya, A. Fernández-Mateos, M. Grande, J. Martiáñez, G. Ruano, R. Rubio González *Tetrahedron* **2003**, *59*, 241-248. d) L.M. Monleón, M. Grande, J. Anaya *Synlett* **2007**, 1243-1246; e) L.M. Monleón, M. Grande, J. Anaya *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3017-3025; f) L.M. Monleón, M. Grande, J. Anaya *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10794-10805.
- 40.** Y. Haruo, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi *Synlett* **2001**, 1935-1937.
- 41.** A.F. Barrero, J.M. Cuerva, M.M. Herrador, M.V. Valdivia *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.
- 42.** a) A. Fernández-Mateos, P.H. Teijón, R.R. Clemente, R.R. González, F.S. González *Synlett* **2007**, 2718-2722. b) A. Fernández-Mateos, A.I. Ramos Silvo, R. Rubio González, M.S.J. Simmonds, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5620; c) A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, F. Sanz González, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 9571.
- 43.** a) A.F. Barrero, J.F. Quílez del Moral, E.M. Sánchez, J.F. Arteaga *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627-1641; b) J.M. Cuerva, J. Justicia, J.L. Oller-López, B. Bazdi, J.E. Oltra *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2006**, *3*, 23-35; c) J.M. Cuerva, J. Justicia, J.L. Oller-López, J.E. Oltra *Top. Curr. Chem.* **2007**, *264*, 63-91; d) A. Gansäuer, J. Justicia, C-A Fan, D. Worgull, F. Piestert *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25-52; e) J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A.G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J.M. Cuerva *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525-3537; f) B. Rossi, S. Prosperini, N. Pastori, A. Clerici, C. Punta *Molecules* **2012**, *17*, 14700-14732.
- 44.** A. Gansäuer, B. Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687-3690.
- 45.** P. Wipf, J.P. Maciejewski *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4383-4386.
- 46.** L. Moisan, C. Hardouin, B. Rousseau, E. Doris *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2013-2015.
- 47.** S. Saha, S.C. Roy *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7229-7234.
- 48.** A.F. Barrero, M. Herrador, J.F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J.F. Arteaga, M. Piedra, E.M. Sánchez *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304.
- 49.** H.R. Diéguez, A. López, V. Domingo, J.F. Arteaga, J.A. Dobado, M.M. Herrador, J.F. Quílez del Moral, A.F. Barrero *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *131*, 254-259.
- 50.** a) A. Rosales, J.L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J.E. Oltra, J.M. Cuerva *Chem. Comm.* **2004**, *22*, 2628-2629; b) R.E. Estevez, J. Justicia, B. Bazdi, N.

Bibliografía

- Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J.M. García-Ruíz, R. Robles, A. Gansäuer, J.M. Cuerva, J.E. Oltra *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791; c) T. Jiménez, S.P. Morcillo, A. Martín-Lansanta, D. Collado-Sanz, D.J. Cárdenas, A. Gansäuer, J. Justicia, J.M. Cuerva *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12825-12833; d) A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, C. López-Sánchez, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, J.E. Oltra *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4171-4176.
- 51.** J. Streuff *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5507-5510.
- 52.** a) J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8661-8664; b) J. Streuff *Synlett* **2013**, *24*, 276-280.
- 53.** G. Frey, H.T. Luu, P. Bichovski, M. Feurer, J. Streuff *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7131-7134.
- 54.** (a) Newcomb, M. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 1151. (b) Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc Chem. Res.* **1980**, *13*, 317. (c) Newcomb, M. *Radical in Organic Synthesis*; Renaud, M., Sibi, M. P., Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 1, pp 317-336.
- 55.** (a) A. L. J. Beckwith; B. D. Hay *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 230. (b) A. L. J. Beckwith; B. D. Hay *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2674. (c) A. L. J. Beckwith *Tetrahedron.* **1981**, *57*, 3073.
- 56.** a) R. Tsang, B. Fraiser-Reid; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8102. b) R. Tsang, J. K. Jr Dickson; H. Pak, R. Walton, B. Fraser-Reid; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3484.
- 57.** R. Walton, B. Fraser-Reid; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5781.
- 58.** W.-T. Jiaang, H.-C. Lin, K.-H. Tang, L.-B. Chang, Y.-M. Tsai *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 618.
- 59.** P. Devin, L. Fensterbank, M. Malacria; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5511.
- 60.** a) A. Fernández-Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual Coca, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607. b) Ana I. Ramos Silvo. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca. 1999.
- 61.** A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio González, *Synlett* **2004**, *6*, 1011
- 62.** a) R. Rabanedo Clemente; Universidad de Salamanca. **2008**. b) S. Encinas Madrazo; Trabajo de Grado. Universidad de Salamanca. **2010**. c) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González *Synlett* **2007**, *17*, 2718.
- 63.** A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973.
- 64.** A. Fernández Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González *Synlett.* **2008**, 3208.
- 65.** A. L. J. Beckwith; B. D. Hay *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 230.
- 66.** M. Newcomb *Radical in Organic Synthesis*; M. Renaud, M. P. Sibi, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 1, pp 317-336
- 67.** D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: New York, **1996**.

Bibliografía

- 68.** D. C. Spellmeyer, K. N. Houk; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.
- 69.** (a) A. L. J. Beckwith; B. D. Hay *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2674. (b) A. L. J. Beckwith *Tetrahedron*. **1981**, 57, 3073
- 70.** A. L. J. Beckwith; C. H. Schiesser *Tetrahedron* **1985**, 41, 3925
- 71.** a) R. Tsang, B. Fraiser-Reid; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 8102. b) R. Tsang, J. K. Jr Dickson; H. Pak, R. Walton, B. Fraser-Reid; *J. Am. Chem. Soc* **1987**, 109, 3484
- 72.** D. P. Curran, B. M. Trost in *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, vol. 4, pp. 719.
- 73.** Y. Yamamoto, D. Matsumi, R. Hattori, K. Itho *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3224.
- 74.** W. Zhang; *Tetrahedron* **2001**, 57, 7237-7262.
- 75.** G. S. C. Srikanth, S. L. Castle; *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10377-10441.
- 76.** A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4983
- 77.** a) B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, G. Thoma, J. Dickhaut, K. J. Kulicke, F. Trach; *Organic Reactions*, Vol.48; Ed. L. A. Paquette, Wiley, New York **1996**, 307. b) L. Yet, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9349. c) A. Srikrishna, *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2, Eds. P. Renaud, M. P. Sibi, Willey, **2001**, pag. 151-187.
- 78.** S.-U. Park, T.R. Varick, M. Newcom *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 2975.
- 79.** a) P. Herrero Teijón. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2010**. b) R. Fernández, C. Gasch, J.M. Lassaletta, J.M. Llera, J. Vázquez, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 141. c) R. R. Heath, R. E. Dootittle, P. E. Sonnet, J. H. Tumlinson *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2910. d) L. Mateos Burón. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2010**. e) A. P. Krapcho *Synthesis* **1982**, 805.
- 80.** E.J. Corey, E.A. Broger *Tetrahedron Lett.* **1969**, 22, 1779-1782
- 81.** E.J. Corey, E.K.W. Wat *J. Am. Chem. Soc.*; **1967**, 89, 2757-2758
- 82.** J.M. Cuerva, E. Gómez-Bengoia, M. Méndez, and A.M. Echavarren *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7540-7541
- 83.** a) M. Méndez, A.M. Echavarren *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 15. b) M. Méndez, J.M. Cuerva, E. Gómez-Bengoia, D. J. Cárdenas, A.M. Echavarren *Chem. Eur. J* **2002**, 8, 3620. c) D.J. Cárdenas, M. Alcamiz, F. Cossío, M. Méndez, A.M. Echavarren *Chem. Eur. J* **2003**, 9, 96.
- 84.** Q. Yanlong, L. Guisheng, Y.Z. Huang *J. Organomet. Chem.* **1980**, 381, 39
- 85.** R.J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7853-7864
- 86.** A.F. Barrero, M.M. Herrador, J.F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J.F. Arteaga, M. Piedra, E.M. Sánchez *Org. Lett.* **2005**, 7, 2301-2304.
- 87.** A.F. Barrero, M. Mar Herrador, J.F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J.F. Arteaga, H. R. Diéguez, and E.M. Sánchez *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2988-2995

Bibliografía

- 88.** M.E. Jung, G. Piizzi *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735
- 89.** R. E. Claus, S. L. Schreiber *Org. Synth.* **1990**, 7, 168
- 90.** E. Ali, L. N. Owen *J. Chem.Soc.* **1958**,1066
- 91.** M. E. Krafft, P. Schmidt *Synth.Comm.* **2002**,32,2723
- 92.** D. J. Phillips, K. S. Pillinger, W. Li, A. E. Taylor, A. E. Graham *Tetrahedron* **2007**,63, 10528-10533
- 93.** (a)P. Perlmutter *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, UK, 1992; (b) J. Leonard; F. Diez-Barra; S. Merino *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 2051.
- 94.** W Zhang *Tetrahedron* **2001**, 57, 7237-7262.
- 95.** GSC Srikanth, SL Castle *Tetrahedron* **2005**, 61, 10377-10441.
- 96.** S.Jana, C. Guin, S. C. Roy *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6575-6577.
- 97.** S.K.Mandal, S.Jana, S.C.Roy *Tetrahedron Lett.* **2005**,46, 6115-6117.
- 98.** A. Millan, A. Martin-Lasanta, D.Miguel, L. Alvarez Cienfuegos, J. M. Cuerva *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10470-10472.
- 99.** (a) N. J. G. Cox and G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, **1989**,30,621-624; ; (b) T. Morikawa, J. Uchida, K. Imoto, T. J. Taguchi, *J. Fluorine Chem.*, 1992, 58, 119-125. (c) S. K. Mandal, S. Jana and S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6115-6117. (d) Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Sanchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 669-672.(e) A. Fernandez-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijon, and R. Rubio Gonzalez *J.Org.Chem.***2009**,74,3913-18.
- 100.** D. Griller; K. U. Ingold *Acc Chem. Res.* **1980**, 13, 317. b) M. Newcomb *Radical in Organic Synthesis*; M. Renaud, M. P. Sibi, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 1, pp 317-336.
- 101.** P. Herrero Teijón *Tesis Doctoral* Universidad de Salamanca. Marzo **2010**.
- 102.** A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9973-9982.
- 103.** E.W. Della, C.Kostakis, P.A. Smith, *Org. Lett.* **1999**, 1, 363-365)
- 104.** A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, E.M. Martín de la Nava, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, F. Sanz González *Synlett* **2004**, 2553-2557.
- 105.** A) G. Ruano, M. Grande, J. Anaya *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8243-8246; b) G. Ruano, J Martiáñez, M. Grande, J. Anaya *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2024-2027.
- 106.** A. Gansauer, A. Greb, I. Huth, D. Worgull, K. Knebel *Tetrahedron* **2009**, 65,10791-10796.
- 107.** A. Fernández-Mateos, A.I. Ramos Silvo, R. Rubio González, M.S.J. Simmonds *Org.Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5620-5628.
- 108.** M.Newcomb, *TetrahedronLett.* **1990**, 31, 2975

Bibliografía

- 109.** A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González and F. Sanz González, *Synlett*, **2007**, 2718–2722.
- 110.** J. Friedrich, M. Dolg, A. Gansauer, D. Geich-Gimbel, T. Lauterbach *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7071–7077.
- 111.** (a) M. E. Jung; I. D. Trifunovich; N. Lensen. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6719–6722. (b) M. E. Jung; R. Marquez; K. N. Houk *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2661–2664. For reviews, see: (c) M. E. Jung *Synlett* **1999**, 843–846. (d) M. E. Jung; G. Piizzi *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735–1766.
- 112.** J. Friedrich; K. Walczak; M. Dolg; F. Piestert; T. Lauterbach; D. Worgull; A. Gansauer *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1788–1796. A. Gansauer, A. Greb, I. Huth, D. Worgull, K. Knebel *Tetrahedron* **2009**, 65, 10791–10796
- 113.** Andreas Gansäuer Prof. Dr.; Dennis Worgull; Karsten Knebel; Inga Huth; Gregor Schnakenburg; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8882.
- 114.** A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12849–12859. F.E. Ziegler, M.A. Sarpong. *TetLett* **2003**, 59, 9013–9018, J. Anaya, A. Fernández-Mateos, M. Grande, J. Martiáñez, G. Ruano, R. Rubio González *Tetrahedron* **2003**, 59, 241–248
- 115.** (a) A. L. J. Beckwith; C. J. Easton; T. Lawrence; A. K. Serelis; *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 545. (b) A. L. J. Beckwith; T. Lawrence; A. K. Serelis *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 484. (c) A. L. J. Beckwith, A. L. H.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 373, (d) D. C. Spellmeyer; K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959. (e) T. V. RajanBabu, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 139.
- 116.** A. Fernández-Mateos; P. Herrero Teijón; R. Rabanedo Clemente; R. Rubio González; F. Sanz González *Synlett* **2007**, 2718. M. Yoshitake, M. Yamamoto, S. Kohmotob, K. Yamadab *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1991**, 2161–2167.
- 117.** W.F. Bailey; , S.C. Longstaff *Org. Lett.* **2001**, 3, 2217.
- 118.** S. Hanessian; D. S. Dhanoa; P. L. Beaulieu *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1859.
- 119.** (a) P. A. Evans; J. D. Roseman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5249. (b) P. Evans; J. D. Roseman *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2252. (c) P. A. Evans; T. Manangan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4523. (d) P. A. Evans; J. D. Roseman; L. T. Garber *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4880. D.L. J. Clive, S.P. Fletcher, D. Liu *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3282–3293.
- 120.** (a) D. L. Boger; R. J. Mathvink *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1777. (b) D. L. Boger; R. J. Mathvink, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1429.
- 121.** A. M. Adio, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5145–5159.
- 122.** Y. T. Guo; X. Y. Wu; Y. L. Chen *Bull. Chin. Mater. Med.* **1983**, 8, 31.
- 123.** (a) V. Herout; O. Motl; F. Sorm *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1954**, 19, 990–1001; (b) V. Sykora; V. Herout; F. Sorm *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1956**, 21, 267–268.
- 124.** W. N. Setzer *J. Mol. Model.* **2008**, 14, 335–342. (b) A. M. Adio, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1533–1552.

Bibliografía

- 125.** (a) D. M. Simonović; A. S. Rao; S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1061–1071.(b) K. S. Kulkarni; A. S. Rao *Tetrahedron* **1965**, *21*, 1167–1173. (c) E. J. Corey; E. A. Broger *Tetrahedron Lett.* **1969**, *22*, 1779–1782.(d) L. J. Patil; A. S. Rao *Tetrahedron Lett.* **1967**, *2*, 2273–2275. (e) A. D. Wagh; S. K. Paknikar; S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2647–2654 (f) K. Kato; Y. Hirata; S. Yamamura *Tetrahedron Lett.* **1971**, *38*, 3513–3515. (g) E. J. Corey; B. E. Roberts; B. R. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 193–196. (h) G. Mehta; P. V. R. Acharyulu, *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, *75*, 601–612.
- 126.** J. E. McMurry; P. Kocovsky, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2171–2172.
- 127.** D. Kim; J. Lee; J. Chang; S. Kim *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1247–1252.
- 128.** J. Corey, E. A. Broger *Tetrahedron Lett.* **1969**, *22*, 1779–1782.
- 129.** S. W. Baldwin, G. F. Martin, D. S. Nunn *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5720.
- 130.** D. F. Taber, Y. Wang *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 6639.
- 131.** (a) L. Xu; S. Tao; X. Wang; Z. Yu; M. Wang; D. Chen; Y. Jing; J. Dong *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5351–5356;(b) Z. Yu; R. Wang; L. Xu; J. Dong; Y. Jing *Cancer Lett.* **2008**, *269*, 165–173.(c) Y. Sun; G. Liu; Y. Zhang; H. Zhu; Y. Ren; Y. Shen *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1118–1124.
- 132.** F. Bargiggia, O. Piva *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1819–1827.
- 133.** D. P. Curran; N. A. Porter; B. Giese *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: New York, **1996**, 77–82.
- 134.** (a) R. Faure; E. M. Gaydou, *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 432; (b) R. Brauchli; A. F. Thomas, *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 431.