



**Título:** ¿NUEVOS PROCESOS SOSTENIBLES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C CATALIZADOS POR TI(III). CPTICL2, UN NUEVO CATALIZADOR DE TRANSFERENCIA MONOELECTRÓNICA¿

**Nombre:** Roldán Molina, Esther María

**Universidad:** Universidad de Granada

**Departamento:** Química orgánica

**Fecha de lectura:** 27/09/2019

**Mención a doctor europeo:** concedido

**Programa de doctorado:** Programa de Doctorado en Química por la Universidad de Granada

**Dirección:**

> **Director:** Juan Enrique Oltra Ferrero

**Tribunal:**

> **presidente:** Santos Fustero Lardiés

> **secretario:** MARÍA JOSÉ PINEDA DE LAS INFANTAS Y VILLATORO

> **vocal:** Jorge Andrés Rodríguez Navarro

> **vocal:** Rosario Hernández Galán

> **vocal:** Andreas Gansäuer

**Descriptores:**

> QUIMICA ORGANICA

> COMPUESTOS DE FLUOR

> ORGANOMETALICOS

**El fichero de tesis** no ha sido incorporado al sistema.

**Resumen:** La Primera Parte de la Tesis Doctoral se titula ¿Desarrollo de nuevos métodos de formación de enlaces C-C catalizados por complejos de titanoceno(III)¿ y está formada por cuatro capítulos centrados en el uso de complejos de titanoceno(III), concretamente [Cp<sub>2</sub>TiCl] y [CpTiCl<sub>2</sub>], para promover y/o catalizar nuevas reacciones de formación de enlaces C-C.

El Capítulo 1 comienza con una introducción que recoge los avances más significativos de [Cp<sub>2</sub>TiCl] y repasa la historia de los alenos, incluyendo su importancia en productos naturales. El objetivo de este capítulo era extender la metodología de síntesis, previamente desarrollada con éxito sobre carbociclos y heterociclos nitrogenados, a la formación de alenos exocíclicos sobre heterociclos oxigenados, partiendo de precursores con diferentes funcionalizaciones. Se obtuvieron los alenos exocíclicos esperados con un tamaño de anillo comprendido entre cinco y ocho miembros. Además, se ha realizado un estudio que ha permitido establecer el hipotético mecanismo de reacción capaz de explicar los resultados obtenidos.

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

En el Capítulo 3, se emplea  $[\text{CpTiCl}_2]$  para llevar a cabo reacciones de propargilación y alilación intermoleculares entre cetonas y alquinos o alquenos. En primer lugar, en la introducción se describen las principales características de este nuevo complejo de titanoceno(III). A continuación se llevó a cabo la determinación de la configuración electrónica de  $[\text{CpTiCl}_2]$  mediante el empleo de EPR. Una vez confirmada la configuración electrónica de este complejo, nos centramos en su comportamiento catalítico optimizando las proporciones de Mn y de  $[\text{CpTiCl}_2]$  requeridas y desarrollando un nuevo agente regenerador,  $\text{Me}_3\text{SiBr}$ , que fuese capaz de mantener un ciclo catalítico eficiente con este nuevo complejo de titanoceno(III). Optimizado el proceso,  $[\text{CpTiCl}_2]$  fue capaz de catalizar propargilaciones y alilaciones tipo Barbier sobre una batería de cetonas seleccionadas, proporcionando tanto los correspondientes alcoholes homopropargílicos como los alcoholes homoalílicos terciarios esperados.

Por otro lado, los dienos conjugados, debido a la disposición de sus dobles enlaces, presentan una reactividad muy diferente al resto y son utilizados como bloques de construcción fundamentales en Síntesis Orgánica. Por ello, el Capítulo 4 se centra en la síntesis de este tipo de compuestos a través propargilaciones intramoleculares (ciclaciones) catalizadas por  $[\text{CpTiCl}_2]$ . En primer lugar, se optimizaron las condiciones de reacción y tras esto se aplicó sobre una batería de sustratos, obteniéndose los correspondientes dienos conjugados funcionalizados (halogenados). RMN y Espectrometría de masas confirmaron la presencia de un átomo de bromo sobre el doble enlace disustituido del dieno, independientemente de si el sustrato de partida empleado era bromado o clorado. Una vez sintetizados estos productos, se llevó a cabo un estudio sobre la formación de nuevos enlaces C-C, comenzando con la cicloadición de Diels-Alder, uno de los procesos más importantes en Síntesis Orgánica. El empleo de tetracianoetileno como dienófilo permitió la obtención de los productos de cicloadición a partir de dienos conjugados funcionalizados y no funcionalizados. Los acoplamientos tipo Suzuki y tipo Sonogashira también proporcionaron compuestos estructuralmente complejos empleando los dienos conjugados funcionalizados, probando la versatilidad de estos compuestos frente a diferentes tipos de procesos químicos.

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



La Tercera Parte de esta memoria se titula ¿Desarrollo de nuevas metodologías para la incorporación de átomos de flúor en Síntesis Orgánica¿, e incluye el Capítulo 6. Este último capítulo comienza con la síntesis de una o-SF<sub>5</sub>-piridina a través de un proceso que presentaba dos etapas clave. La primera de ellas era una clorotetrafluoración oxidativa (Cl<sub>2</sub>/KF) sobre un disulfuro de o-piridina para dar la o-SF<sub>4</sub>Cl-piridina. A continuación, este disulfuro experimentaba una reacción de intercambio Cl-F empleando IF<sub>5</sub>, dando como resultado la formación de la o-SF<sub>5</sub>-piridina. A continuación, decidimos estudiar la capacidad de este compuesto para actuar como fuente de SF<sub>4</sub>, un agente de desoxofluoración muy útil en Síntesis Orgánica. Nuestra hipótesis de partida se basó en que el tratamiento de la o-SF<sub>5</sub>-piridina con un nucleófilo permitiría llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática en la que se liberaría un anión pentafluorosulfanilo. Este anión, debido a su inestabilidad, rápidamente se descompondría generando en el propio medio de reacción SF<sub>4</sub> y F<sup>-</sup>. La formación de SF<sub>4</sub>, en el propio medio de reacción, solventaría una de las principales limitaciones de agente de desoxofluoración: la manipulación directa de este gas debido a su alta toxicidad. Una vez comprobada la hipótesis de partida, se optimizaron las condiciones del proceso para poder llevar a cabo reacciones de desoxofluoración sobre cetonas y aldehídos, obteniéndose monofluoroalquenos o difluoruros geminales. También se ha aplicado con éxito a la síntesis de fluoruros de acilo, empleando ácidos carboxílicos como sustratos de partida.