

Complejos Metal-Carbeno:

Una Estrategia en Procesos Inusuales en Síntesis Orgánica.

El impacto que se ha observado en los últimos años en la síntesis orgánica mediante el empleo de especies de metales de transición ha sido, y continúa siendo, enorme. Ciertamente, transformaciones sintéticas, como son por ejemplo acoplamientos C-C y C=C entre sistemas no activados, difícilmente imaginables con las metodologías habituales son realizables actualmente con una simplicidad extraordinaria con la ayuda de metales de transición.¹ En este sentido, los procesos que hacen uso de cantidades subestequiométricas presentan un interés particular y una merecida popularidad.² Paralelamente se han desarrollado excelentes metodologías sintéticas en las que el compuesto organometálico participa como reactivo, constituyendo los complejos carbeno de metales de transición un ejemplo representativo.^{3,4} En este artículo se pretende ofrecer una visión concreta del potencial de los complejos carbeno, en particular de los complejos alcoxycarbeno, denominados carbenos de Fischer, de cromo (0) y wolframio (0) como fuente de fragmentos C3 en reacciones de carbociclación y de heterociclación.

Los complejos alquénil (**1**, M = Cr; **2**, M = W) y alquín-carbénico (**3**, M = Cr; **4**, M = W) estabilizados con un sustituyente metoxi se preparan por adición de alquénil o alquínillito a un grupo carbonilo del correspondiente metalhexacarbonilo, seguido de la reacción de O-alquilación con triflato de metilo.⁵ Alternativamente, los complejos **1** son accesibles por condensación aldólica de complejos metilcarbénico con aldehídos (Esquema 1).⁶ La preparación de los complejos enantiopuros derivados de alcoholes quirales, como (+)- y (-)-mentol y (-)-8-fenilmentol **5** y **6** se efectúa mediante O-acilación del metalato inicial con cloruro de pivaloilo, seguido de sustitución por el alcohol y condensación con el aldehído correspondiente. En general, los complejos carbénico son especies suficientemente estables, como para purificarse por cromatografía y mantenerse inalterados durante largo tiempo a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno.

En la Figura 1 se recogen los patrones más tradicionales de reactividad de estos complejos carbénico. En primer lugar, los grupos carbonilo son ligandos π-acep-

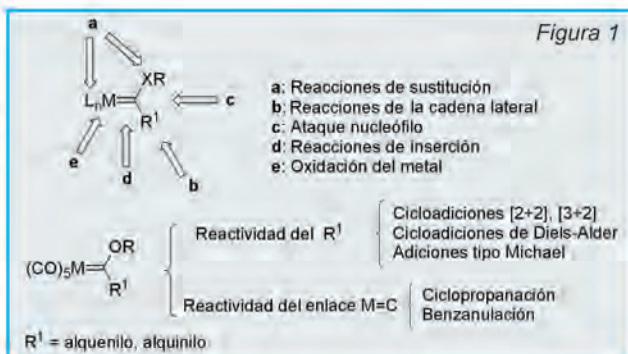
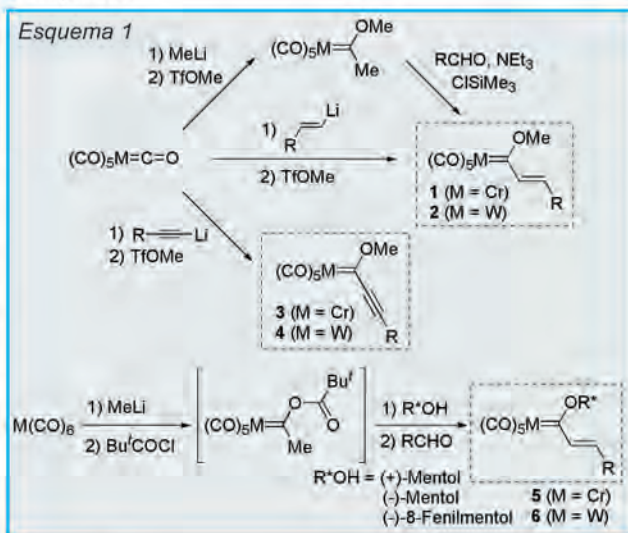


José Barluenga

Instituto Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles",
Unidad Asociada al C.S.I.C.,
Universidad de Oviedo, C/ Julián Clavería 8, 33006-Oviedo

tores, de manera que el fragmento (CO)₅M resulta ser un grupo funcional fuertemente aceptor; en este sentido se puede entender la consideración frecuente de estos sistemas como "superésteres". Como muestra de esta polarización, el carbono carbénico M=C se observa a δ > 300 ppm en RMN de ¹³C. En consecuencia, el doble / triple enlace carbono-carbono está fuertemente activado y participa en reacciones de cicloadición, como ciclación de Diels-Alder,⁷

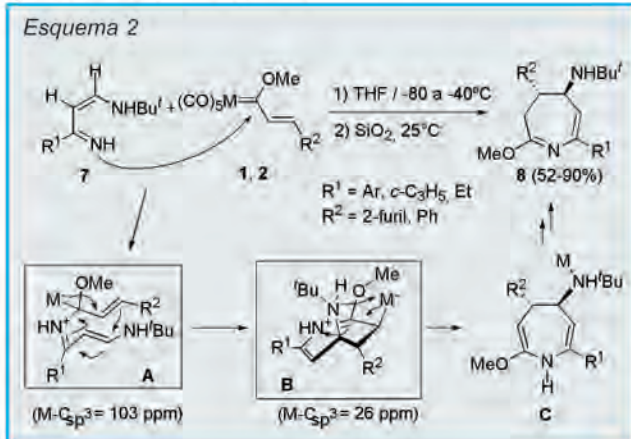
cicloadiciones dipolares,⁸ etc, así como aceptor en adiciones conjugadas.⁹ Sin embargo, la reactividad más característica de estos sistemas está asociada a la participación del carbono carbénico, destacando como procesos más clásicos, la reacción de ciclopropanación frente a alquenos y la reacción de benzanulación frente a alquinos.^{4c}



En este estudio se mostrarán diferentes ejemplos de carbo- y hetero-ciclación en los que participa el carbono carbénico y la insaturación conjugada, comportándose por tanto los complejos carbeno como sintones funcionalizados C3.

Reacciones de ciclación [3+4]

Uno de los primeros ensayos que se llevaron a cabo en este campo fue la reacción de los complejos alquencil-carbeno con unos sustratos tan familiares en nuestro grupo, como los 4-amino-1-azadienos (**Esquema 2**).¹⁰ Los complejos **1,2** reaccionan, incluso a baja temperatura, con 4-amino-1-azadienos **7** para formar, después del tratamiento cromatográfico, dihidroazepinas **8** con rendimientos desde moderados a excelentes y total regio y diastereoselectividad. No solamente es destacable el aspecto sintético de la reacción, sino que la monitorización del proceso por RMN ha permitido determinar la estructura de los intermedios **A, B, C** (RMN de ¹H, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁸³W) y así establecer por primera vez para los complejos metal carbeno el mecanismo que se indica en el esquema.¹¹ El inicio de la reacción -adición nucleófila-1,2 al grupo metal carbeno- tiene lugar a -80°C para formar **A**, el cual experimenta la ciclación al anillo de azepina **B**, entre -60°C y -40°C, inducida por la migración 1,2 del fragmento metálico aniónico. Finalmente la eliminación reductora del metal y coordinación con el nitrógeno exocíclico produce el tautómero **C**, el cual evoluciona finalmente en el tratamiento con gel de sílice a la azepina **8**.

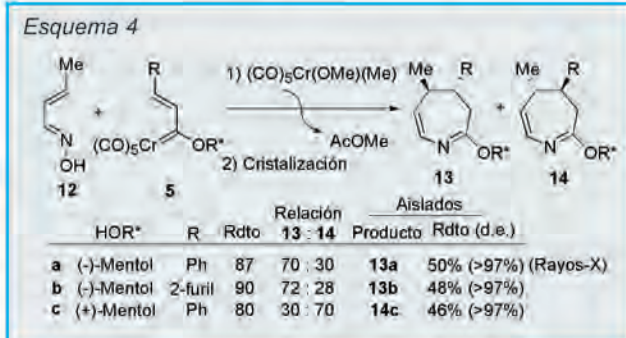
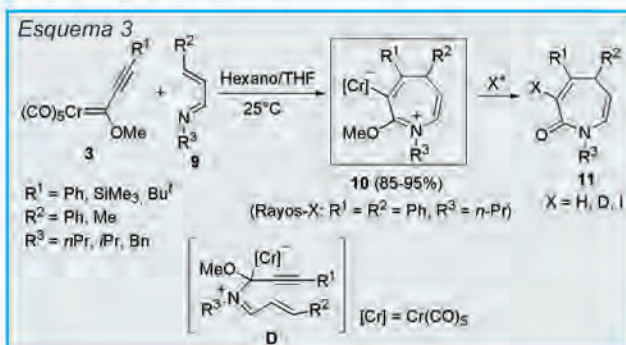


Hasta el momento de la realización de estos trabajos en nuestro grupo, el proceso de migración [1,2]-M(CO)₅ era prácticamente desconocido puesto que solamente se había sugerido en un caso aislado y muy particular. La especie organometálica clave **B** no se pudo aislar debido a su baja estabilidad, probablemente, como consecuencia de la labilidad del enlace C(sp³)-metal (**Esquema 2**).

El interés por la caracterización completa de este tipo de especies nos llevó en ese momento a considerar especies en principio más estables, como aquéllas con enlace C(sp²)-metal (**Esquema 3**).¹² Así, el tratamiento de iminas α,β-insaturadas (1-azadienos simples) **9** con

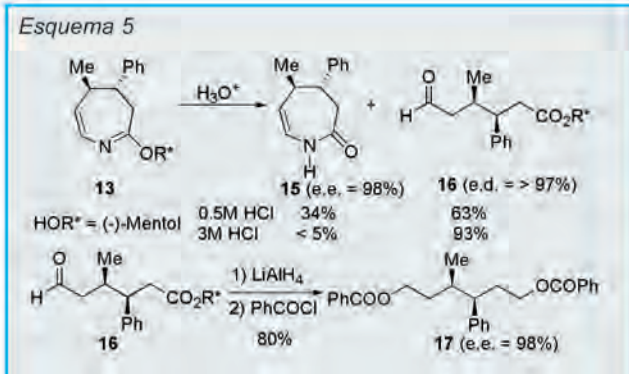
complejos metal alquencil **3** en hexano a temperatura ambiente da lugar a la precipitación casi cuantitativa de las azepinas metaladas **10**. La cristalización de una de ellas permitió determinar por rayos X la estructura cristalina del producto de migración-1,2 del metalpentacarbonilo en el intermedio **D**. Los compuestos **10** se pueden transformar en las azepinonas **11** mediante la reacción del enlace carbono-metal con ciertos electrófilos e hidrólisis.

Esta metodología representa una vía de acceso simple a heterociclos de siete miembros, cuyo potencial se incrementaría notablemente si permitiera acceder a moléculas enantiopuras. Aunque los intentos con sistemas de tipo 1-azadieno simples y 4-amino-1-azadieno no fructificaron, tal objetivo si pudo alcanzarse muy satisfactoriamente empleando 1-hidroxi-1-azadienos (oximas α,β-insaturadas) **12** y complejos mentiloxicarbeno de cromo **5**, como se muestra en el **Esquema 4**.¹¹ En todos los casos la heterociclación dio lugar al estereoisómero *trans* con una reducida selectividad facial. Afortunadamente, los dos isómeros se separan por cristalización de manera casi cuantitativa, permitiendo así acceder a ambos diastereoisómeros **13** y **14** con un rendimiento global entre 46-50% y un exceso diastereomérico superior al 97%. La determinación estructural completa se realizó por medio de una estructura de rayos X del compuesto **13a**.

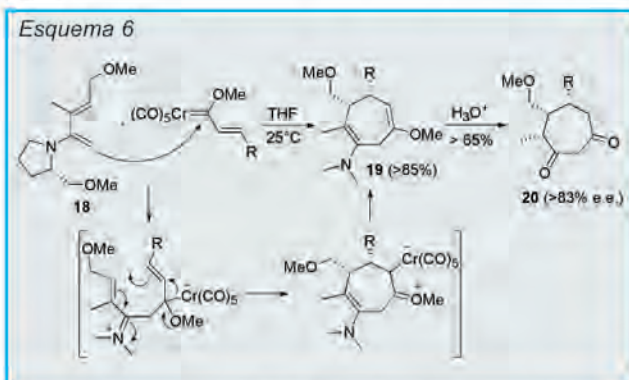


En el **Esquema 5** se presentan transformaciones simples de las azepinas enantiopuras en moléculas de interés.¹¹ Así, la hidrólisis de **13** permite eliminar y recuperar el auxiliar quiral, produciendo una mezcla separable de azepinona **15** y el compuesto acíclico difuncional **16**. La hidrólisis se puede dirigir a este último, el cual a su vez se transforma en el derivado de 1,6-diol **17** con una pureza enantiomérica del 98%. El compuesto **16** es el resultado formal de la adición de tipo Michael enan-

tioselectiva de un homoenolato a un ester α,β -insaturado, proceso que es ciertamente infrecuente en la bibliografía.¹³

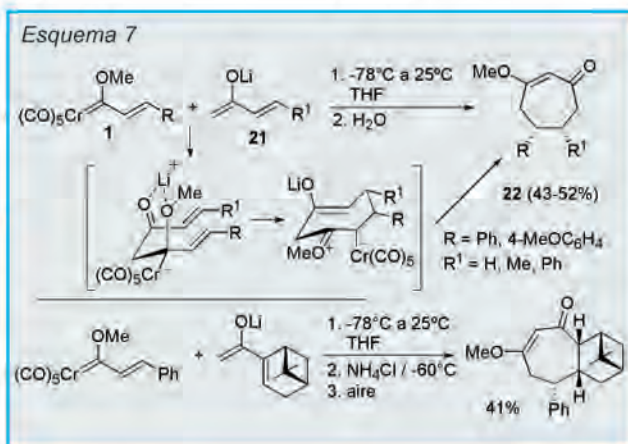


Con objeto de efectuar el proceso análogo de carbociclación se estudió la reacción de los complejos carbeno con otros sistemas sintetizados y profusamente utilizados en nuestro laboratorio, como son los 2-aminodienos **18** (Esquema 6).¹⁴ Cuando se tratan los dienos **18** con los complejos carbeno **1** se observa la desaparición del carbeno metálico a temperatura ambiente y la formación del producto de cicloheptanulación **19** con alto rendimiento y total selectividad. La hidrólisis final produce cicloheptanodionas **20** con tres centros estereogénicos, como un solo diastereoisómero. Por otra parte, la utilización de dienos derivados de (*S*)-metoximetilpirrolidina conduce a los cicloaductos indicados con valores de ee superiores al 80%. El mecanismo que se propone, y que claramente avalan los experimentos anteriores con 1-azadienos,¹¹ implica la adición nucleófila de la función enamina al grupo $\text{M}=\text{C}$ (adición 1,2), seguida de una ciclación que resulta inducida por la migración 1,2 del metalato y pérdida del metal via transferencia de protón y eliminación reductora. Este mecanismo contrasta con el propuesto previamente por Wulff et al. para la reacción del dieno aquiral de Danishevsky y alquencilcarbénos, en cuyo caso se propone que la ciclación [4+3] tiene lugar en dos etapas: i) ciclopropanación de un doble enlace del dieno, ii) reagrupamiento [3,3] del derivado divinilciclopropano formado.¹⁵



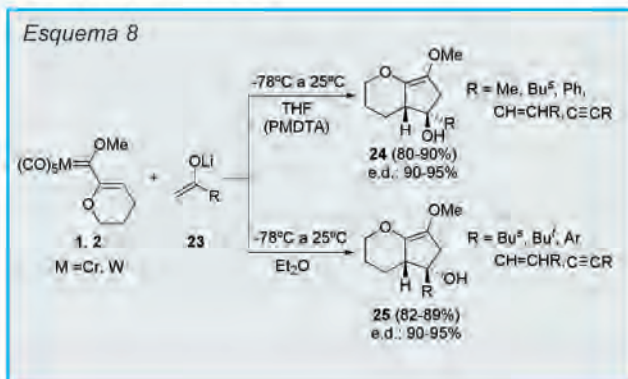
Sobre la base de los resultados alcanzados en el caso de las alquencilaminas (2-aminodienos), y de acuerdo con el camino de reacción encontrado, se estudió el comportamiento de los complejos alquencilcarbeno de cromo **1** y enolatos de metalalquencilcetonas **21**

(Esquema 7).¹⁶ Efectivamente, la reacción de carbociclación [4+3] tiene lugar a temperatura ambiente para formar cicloheptenonas sustituidas **22** con rendimientos moderados y con total regio y estereoselectividad. Asimismo, se muestran los intermedios de adición-1,2 y migración [1,2]-metal/ciclación presumiblemente involucrados. En la parte inferior del esquema se puede observar una aplicación de esta reacción dirigida a la modificación estructural de terpenos.

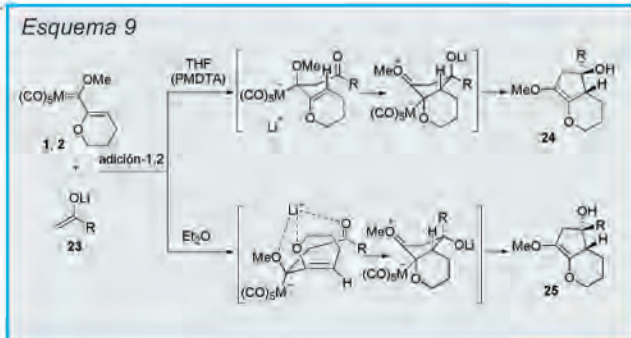


REACCIONES DE CICLACIÓN [3+2]

Como una extensión de la reacción anterior, se ha desarrollado una síntesis eficiente de ciclopentenos, precursores de ciclopentanonas, mediante la ciclación de alquencilcarbénos y enolatos simples (Esquema 8).¹⁷ Así, el tratamiento de los complejos dihidropiranosilmetoxicarbeno **1, 2** con enolatos terminales **23** en THF en presencia del agente quelante PMDTA (pentametildietil-triamina) genera hidroxiciclopentenos **24** con excelente rendimiento químico y diastereoselectividad. Sorprendentemente, si la reacción se lleva a cabo en dietiléter se observa la formación selectiva del diastereoisómero *cis* **25**.

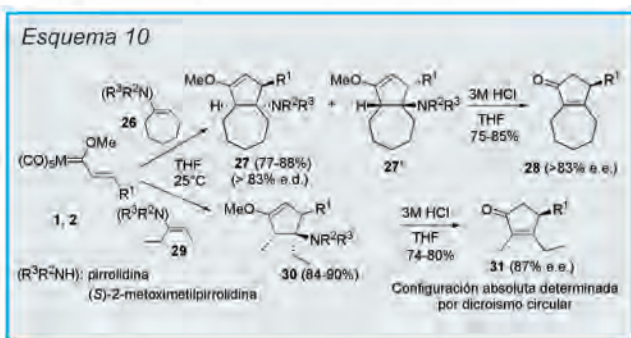


La interpretación de estos resultados se encuentra en el Esquema 9. En ambos casos, el proceso implica la adición-1,2 al enlace $\text{M}=\text{C}$ y posterior ciclación promovida por la migración-1,2 de metal. El diferente curso estereoquímico se puede entender asumiendo la quelación del catión litio, en ausencia de PMDTA, por los átomos de oxígeno en el intermedio de adición.



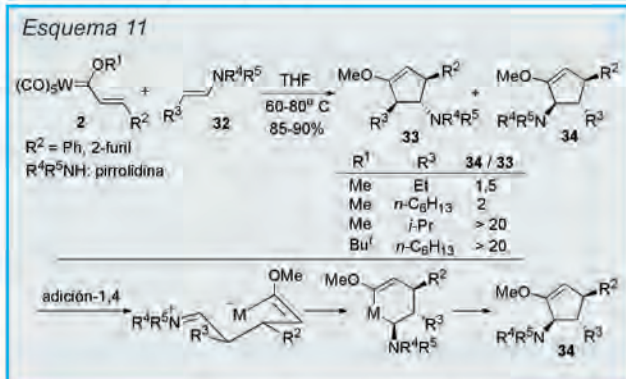
Por otra parte, los estudios con enaminas, como reactivos de alternativa de los enolatos metálicos, condujeron a resultados muy satisfactorios (**Esquema 10**).¹⁸ En efecto, la reacción de complejos carbeno **1,2** con enaminas derivadas de cicloheptanona y pirrolidina **26** tiene lugar en THF a temperatura ambiente generando, con buen rendimiento, un diastereoisómero mayoritario **27**, el cual se hidroliza posteriormente a las ciclopentenonas fusionadas **28**. De igual manera el empleo de cetonas acíclicas y pirrolidina, como es el caso de la enamina **29**, produce el diastereoisómero **30** y, finalmente, la ciclopentenona trisustituida **31**. Nuevamente, el curso de la reacción se explica sobre la base del **Esquema 2** y supone la adición del C_{β} de la enamina al carbono carbénico $M=C$, transposición [1,2]- $M(CO)_5$ / ciclación y eliminación reductora de metal (0).

Al mismo tiempo, la utilización de enaminas enantiopuras derivadas de (*S*)-2-metoximetilpirrolidina ha permitido efectuar con éxito la versión enantioselectiva de esta carbociclación [3+2] (**Esquema 10**). Así, utilizando complejos carbeno de wolframio **2** se han obtenido las ciclopentenonas finales **28, 31** con valores de ee superiores al 83% y rendimientos químicos globales por encima del 70%.



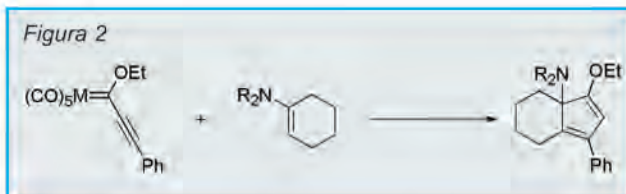
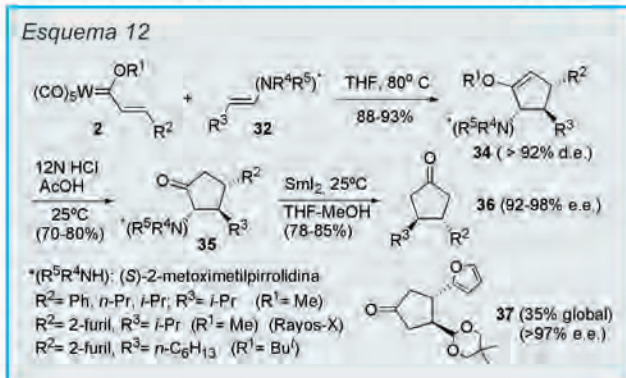
Al extender esta ciclación a enaminas **32**, derivadas de aldehidos y pirrolidina, se observó en algunos casos la formación de dos regioisómeros, el ciclopenteno esperado **33**, como componente minoritario, y el ciclopenteno **34**, como componente mayoritario (**Esquema 11**).¹⁸ La formación de **34** puede entenderse como resultado de la adición-1,4, seguida de ciclación y eliminación reductora de metal (parte inferior del **Esquema 11**). Como se puede observar, el ataque 1,2 se dificulta con grupos voluminosos en el C_{β} de la enamina o, lo que es más importante desde el punto de vista de la generalidad del proceso, en el carbono carbénico del complejo metálico. Así, la utilización de (*tert*-

butiloxi)carbenos dirige la ciclación selectivamente hacia los compuestos **34**



Con las bases establecidas en el **Esquema 11**, se muestra en el **Esquema 12** la ciclación [3+2] enantioselectiva de carbenos **2** y enaminas **32**, derivadas de (*S*)-2-metoximetilpirrolidina. Los ciclopentenos **34** se forman con altos rendimientos y con un excelente control de la diastereoselectividad relativa y absoluta. La hidrólisis de la función enoléter genera las 2-aminociclopentanonas **35**, las cuales sufren eficientemente la eliminación reductora del grupo amino para dar lugar a ciclopentanonas 3,4-disustituidas **36** con rendimientos globales desde el carbeno y enamina alrededor de 56% y ee de hasta 98%. La utilización de una enamina con un grupo carbonilo enmascarado proporciona la ciclopentanona funcionalizada **37**.

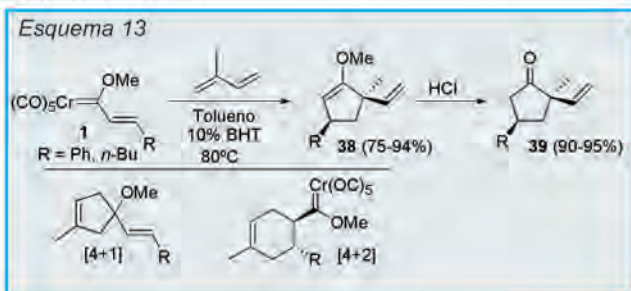
En relación con esta reacción, Aumann et al. han descrito la ciclación de complejos alquilcarbeno y enaminas cíclicas para generar ciclopentadienos fusionados (**Figura 2**).¹⁹ En este caso, el anillo de ciclopentadieno procede de la adición-1,4 y posterior



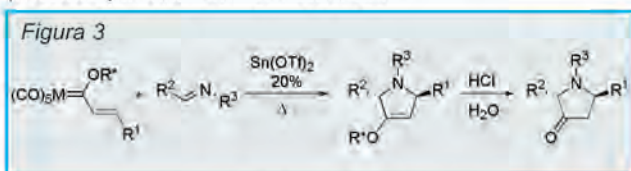
ciclación.

Recientemente, hemos encontrado que ciertas carbociclaciones de carbenos de Fischer son posibles incluso con sustratos no activados, por ejemplo la ciclopropanación de olefinas simples.²⁰ En el contexto de las ciclaciones [3+2], felizmente hemos observado que el

calentamiento suave de complejos **1** con isopreno en tolueno y en presencia del atrapador de radicales BHT (2,6-ditert-butil-4-metilfenol) conduce a los ciclopentenos **38**, y a las correspondientes ciclopentanonas **39**, con buenos rendimientos y total diastereoselectividad (**Esquema 13**).²¹ La elección de las condiciones de reacción es decisiva para dirigir el sentido de la reacción, puesto que en condiciones diferentes se han observado ciclaciones [4+1]²¹ y [4+2],²² en las que el complejo carbeno actúa como fragmento C-1 y C-2, respectivamente.



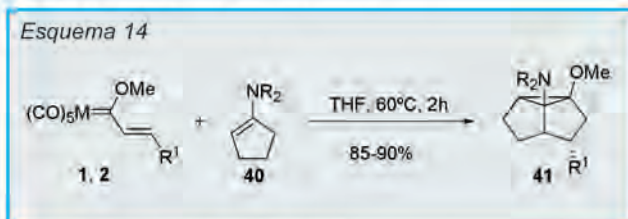
Aunque las heterociclaciones [3+2] en las que participan alquencilcarbenos son, por el contrario, poco conocidas, recientemente Akiyama et al. han descrito excelentes resultados en la reacción entre los complejos alquencilcarbeno e iminas (**Figura 3**). En este caso la heterociclación [3+2] requiere el calentamiento del complejo y de la imina en presencia del ácido de Lewis triflato de estaño (II) para dar lugar al anillo de metoxipirrolina, cuya hidrólisis genera 3-pirrolidonas 2,5-disustituidas.²³ La ciclación con carbenos derivados de (-)-8-fenilmentol da lugar a las pirrolinas como mezclas trans/cis (aproximadamente 4:1) y con diastereoselectividad facial entre 8:1 y 9:1; la purificación e hidrólisis produce pirrolidonas con 99% ee.²⁴



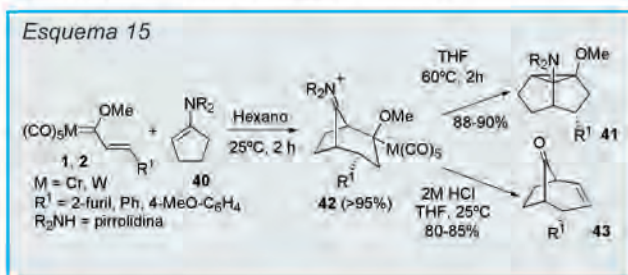
REACCIONES DE CICLACIÓN [3+3]

Las reacciones de carbociclación [3+3] son ciertamente muy poco conocidas, incluso en el caso de ciclaciones promovidas o catalizadas por metales de transición.²⁵ En claro contraste con el comportamiento de enaminas derivadas de cicloheptanona y 3-pentanona (**Esquema 10**) y de aldehídos (**Esquemas 11, 12**), las enaminas de ciclopentanona y ciclohexanona muestran una reactividad frente a los complejos carbeno completamente diferente (**Esquema 14**).²⁶⁻²⁷ Por una parte, el calentamiento de los complejos **1, 2** en presencia de la enamina **40** en THF a 60°C da lugar a los sistemas policíclicos **41** con altos rendimientos. En el proceso se forman regioselectivamente tres enlaces C-C y se generan cinco centros estereogénicos con total diastereoselectividad. Este tipo de ciclación en un paso a través de los carbonos C_{α} , C_{β} y $\text{C}_{\beta'}$ de la enamina, inusual en química orgánica, no era conocido en el

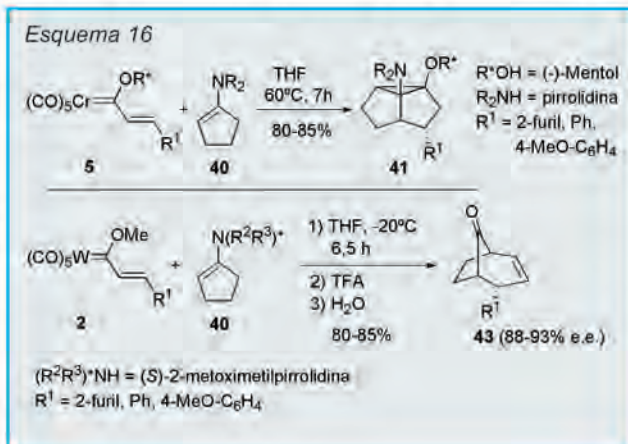
campo de los complejos carbeno.



Aparentemente la formación de **41** puede interpretarse como la adición-1,4 de la enamina y posterior ciclopropanación intramolecular a través de la enamina tautómera. Como apoyo a esta hipótesis, además de aislar el adducto de Michael, hemos encontrado que el tratamiento de los complejos **1, 2** con la enamina a temperatura ambiente produce en hexano, de manera cuantitativa, un precipitado cuya estructura corresponde al adducto **42** (**Esquema 15**). A su vez, el bicyclo **42** conduce a **41** por calentamiento suave, mientras que su hidrólisis da lugar a biciclo[3.2.1]octenonas **43**, como el diastereoisómero *endo* exclusivamente.

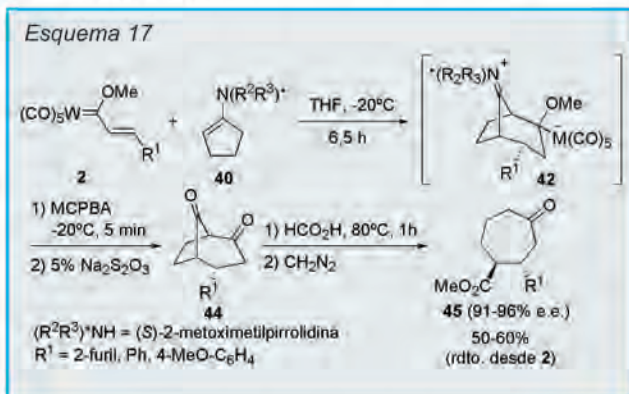


Los resultados anteriores muestran que los complejos alquencilcarbeno de cromo y wolframio son capaces de efectuar selectivamente la anulación de enaminas de ciclopentanona a través de los carbonos α , β y β' (cicloaductos **41**) y a través de los carbonos β y β' -ciclación [3+3]- (cicloaductos **43**). En el **Esquema 16** se recogen las mejores estrategias que se han encontrado para acceder a los cicloaductos **41** y **43** enantiopuros. Así, la utilización de carbenos de cromo derivados de (-)-mentol permite obtener los semibulvalenos **41** como un único diastereoisómero. Por el contrario, la menor reactividad de estos complejos carbeno enantiopuros les hace inadecuados para obtener las cetonas bicíclicas **43**. La síntesis asimétrica de **43** se llevó a cabo, con altos rendimientos y excelente enantioselectividad, utilizando la enamina derivada de (*S*)-2-metoximetilpirrolidina.



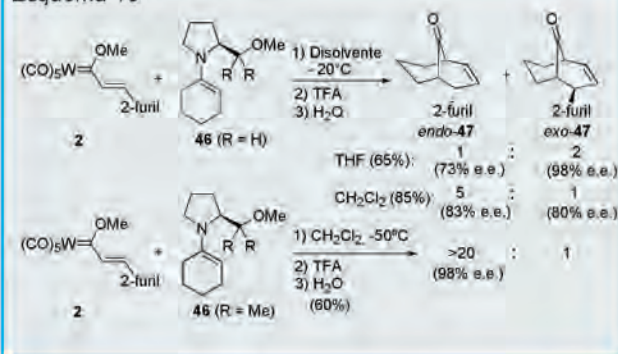
lidina. Esta ciclación se efectúa en un solo paso, sin necesidad de aislar el intermedio **42**, por adición sucesiva de la enamina a una disolución del carbeno en THF a -20°C , seguido de tratamiento ácido.

El objetivo sintético siguiente se enfocó hacia la transformación de las cetonas bicíclicas **43** en derivados funcionalizados enantiopuros de cicloheptano. Sin embargo, las diferentes metodologías utilizadas no condujeron a resultados plenamente satisfactorios, en la mayoría de los casos debido a la formación de regioisómeros. En el **Esquema 17** se ilustra una vía distinta de acceder desde los mismos reactivos al anillo de cicloheptano, proceso en el que no se aisla ningún intermedio, sino que se ejecuta mediante la adición consecutiva de los reactivos.²⁷ El tratamiento del complejo **2** con la enamina enantiopura **40** genera el aducto **42**, al cual se adiciona sucesivamente MCPBA y tiosulfato de sodio. En tales condiciones se forma la dicetona **44**, la cual nuevamente no se aisla sino que se calienta con ácido fórmico y se esterifica con diazometano para producir, vía reacción de tipo retro-Claisen, la cicloheptanona 3,4-disustituida **45** con valores de ee de 91-96% y rendimientos globales desde los reactivos carbeno y enamina de 50-60%.



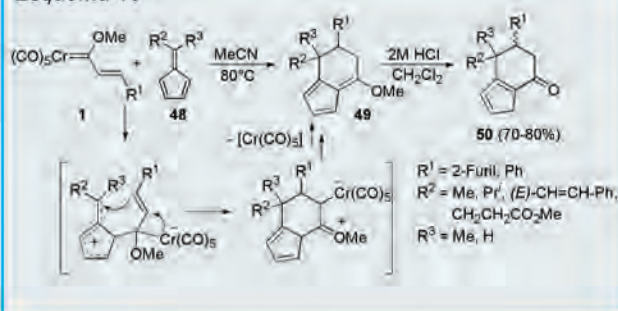
El comportamiento de enaminas de ciclohexanona **46** frente a complejos alquencilcarbeno de wolframio **2** es cualitativamente similar, abriendo así la posibilidad de sintetizar nonenonas bicíclicas. Así, una dificultad que en este caso se debe solventar es la diastereoselectividad en la formación de los isómeros *endo/exo*. En el **Esquema 18** se resumen las mejores condiciones encontradas para la ciclación [3+3] con un control de la estereoquímica relativa y absoluta. Se puede observar que la utilización de THF como disolvente favorece la formación del diastereoisómero *exo-47*, mientras que si la reacción se efectúa en diclorometano el cicloaducto mayoritario, o exclusivo, es el *endo-47*. En cualquier caso, los diastereoisómeros *endo* y *exo* se separan por cromatografía de columna convencional. En el contexto de la inducción asimétrica, el empleo de (*S*)-2-metoximetilpirrolidina (enamina **46**; R = H) conduce a excesos enantioméricos de 98% y 83% para los diastereoisómeros *exo-47* y *endo-47*, respectivamente. La utilización de la enamina **46** (R = Me) ha supuesto cambios dramáticos, puesto que se obtiene de manera prácticamente exclusiva el diastereoisómero *endo-47* con una pureza óptica del 98%.

Esquema 18



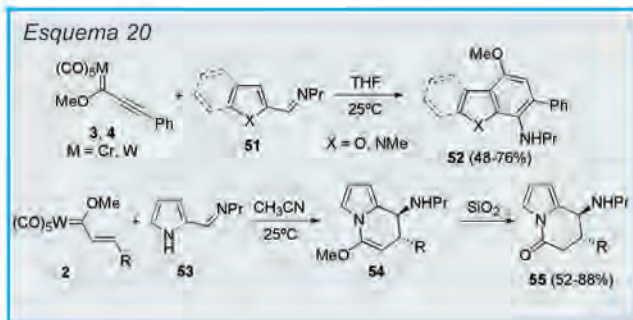
El potencial de los complejos alquencilcarbeno en reacciones de carbociclación [3+3] se ha demostrado igualmente cuando se enfrentan a los sistemas pentafulveno (**Esquema 19**).²⁸ Así, el calentamiento de los complejos de cromo **1** y fulvenos mono y disustituidos **48** en acetonitrilo a 80°C conduce a los derivados de dihidroindeno **49**, los cuales no se purifican debido a su sensibilidad a la cromatografía, sino que se hidrolizan a las correspondientes dihidroindanonas **50**. El curso de reacción que se asume supone la adición nucleófila del fulveno, la ciclación con migración-1,2 del metal y la posterior eliminación reductora, como se muestra en la parte inferior del esquema.

Esquema 19



Los sistemas imínicos derivados de furfural, pirrol carbaldehído, así como sus análogos benzo fusionados, producen fácilmente carbociclaciones o heterociclaciones [3+3], dependiendo de la naturaleza del sustrato y del complejo metálico (**Esquema 20**).²⁹ Así, el tratamiento del feniletinilcarbeno de cromo y wolframio **3**, **4** con las iminas **51** (X = O, N-Me) a temperatura ambiente produce la benzanulación [3+3], dando lugar a los policiclos **52** con rendimientos aceptables. Esta ciclación se explica vía adición-1,2 del C_β del heterociclo, ciclación con migración de metal y ataque al carbono imínico.

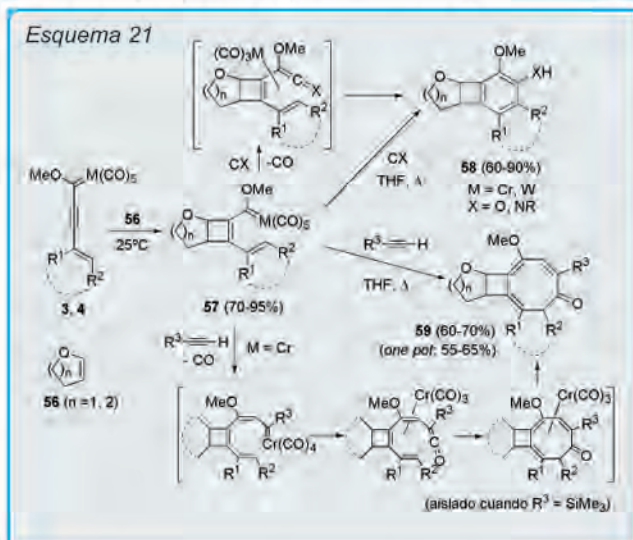
Por otra parte, cuando se hace reaccionar a temperatura ambiente la imina derivada de pirrol-2-carbaldehído **53** con el alquencilcarbeno **2**, el proceso evoluciona hacia el anillo de indolizina **54**, el cual se transforma cuantitativamente en la dihidroindolizina **55**. La diferencia en términos mecanísticos con el ejemplo anterior radica en que la reacción se inicia por ataque del nitrógeno no sustituido del anillo de pirrol, generando de esta manera una heterociclación [3+3].



REACCIONES DE CICLACIÓN [5+1] Y [5+2+1]

Los procesos en los que el complejo carbeno se comporta como un equivalente sintético C5 (vinilogación de C3) son poco conocidos. Así, solamente se han descrito ciclaciones [5+1] de monóxido de carbono o isonitrilos y dienilcarbenos con estructuras muy determinadas. En nuestro laboratorio se ha encontrado que la cicloadición [2+2] de alcóxialquenos, por ejemplo **56**, con complejos alquénialquínilcarbeno **3**, **4** genera los complejos dienilcarbeno **57**, los cuales presentan una disposición geométrica adecuada para reaccionar posteriormente como una funcionalización C5 (**Esquema 21**). Así, la ciclación [5+1] se efectúa con alto rendimiento con monóxido de carbono ($X = O$) o isonitrilos ($X = NR$) para proporcionar fenoles policíclicos **58**.³¹

Sin embargo, el resultado de mayor interés se derivó de la reacción de complejo dienilcarbeno **57** con alquinos terminales (**Esquema 21**).³² En este caso se observó la

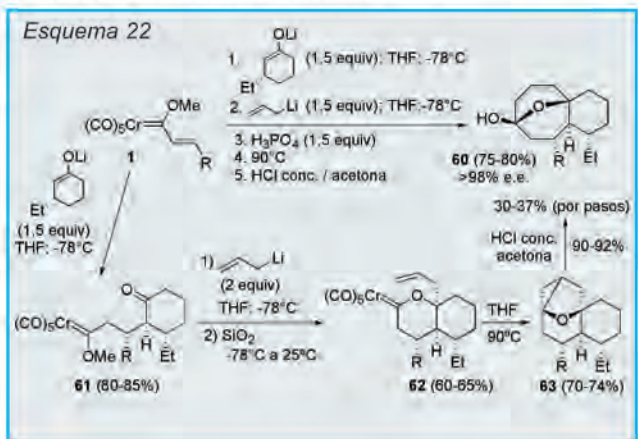


formación del anillo de ciclooctatrienona **59**, la cual es el resultado de la ciclación de tres componentes [5+2+1], (carbeno+alquino+CO). Este resultado supone la extensión de la conocida reacción de benzanulación de Dötz, en la que alquénilcarbenos forman con alquinos y CO fenoles, a los sistemas homologados dienilcarbenos. Así pues el mecanismo aceptado para la reacción de benzanulación puede ser perfectamente asumido para explicar esta nueva ciclación (**Esquema 21**, parte inferior).

REACCIONES DE POLICICLACIÓN

En los ejemplos que siguen se pretende ilustrar las posibilidades que ofrecen estos complejos carbeno, como consecuencia de su extraordinaria y variada reactividad, en la formación de moléculas de alta complejidad estructural a través de procesos consecutivos o de reacciones en cascada.

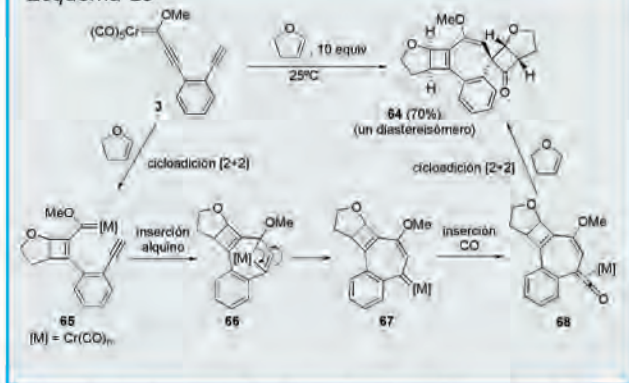
En el **Esquema 22** se delinea una ruta enantioselectiva muy simple hacia anillos de ocho miembros **60**, basada en la polifuncionalización que presentan los complejos alquénilcarbeno.³³ La secuencia se efectúa en la forma "one-pot" de la manera siguiente y con los compuestos intermedios que se indican: i) adición conjugada del enolato enantiopuro de 3-etilciclohexanona, formado por el método descrito por Feringa³⁴ (ee >98%), al alquénil carbeno **1**, dando lugar a **61**; ii) adición de alil-litio y formación de un alcóxido que desplaza al metoxi del carbeno para formar **62**; iii) la calefacción posterior produce la ciclopropanación intramolecular al compuesto **63**; iv) el tratamiento ácido induce la ruptura del anillo de ciclopropano y la formación del anillo de ciclooctano **60**. En este proceso multipasos, se puede destacar, además del método y la complejidad del producto final, la total diastereoselectividad (ee > 98%) y el elevado rendimiento químico (75-80%) cuando se realizan las adiciones de manera sucesiva.



En el **Esquema 23** se muestra la formación de una molécula estructuralmente compleja, como es el espirano **64**, por simple tratamiento del alquénilcarbeno **3** con dihidrofurano, en un proceso en el que se forman cinco enlaces C-C y un enlace C=C, y se generan cinco centros estereogénicos.³⁵ Los procesos en cascada que se proponen quedan ilustrados en el esquema y pueden resumirse de la siguiente manera: i) cicloadición 2+2 del dihidrofurano con el alquino activado formando **65**; ii) inserción intramolecular del segundo alquino para dar **67**, vía formación del metalacido **66**; iii) inserción de CO procedente del complejo de partida, generando así el complejo ceténico **68**; iv) cicloadición 2+2 del ceteno con un segundo equivalente de dihidrofurano.

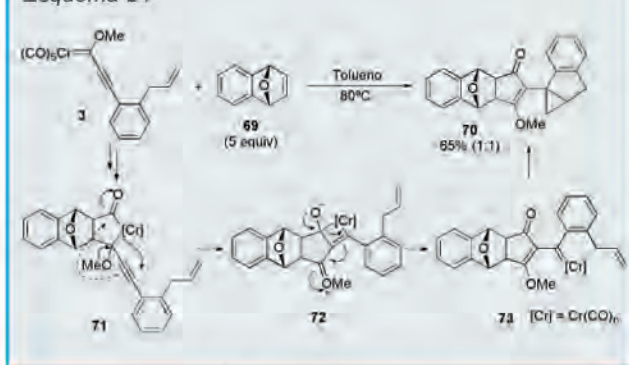
Finalmente, la reacción entre alquenos bicíclicos con cierta tensión de anillo y complejos alquénilcarbeno es

Esquema 23



otro ejemplo digno de mención en el área de policlaciones (**Esquema 24**).³⁶ Así por ejemplo, el calentamiento suave del alqueno **69** y el complejo alquino **3** da lugar al derivado **70**, como una mezcla de dos diastereoisómeros, proceso en el se han formado cinco enlaces C-C. Aunque el proceso completo es mecanísticamente muy complejo, el último paso se puede entender razonablemente como una ciclopropanación intramolecular; en efecto, cuando se utiliza un complejo carbeno sin el resto alílico sobre el grupo fenilo se encuentra el producto de ciclopropanación intermolecular con el alqueno de partida. Probablemente, el proceso se inicie por la formación del metalaciclo **71**, como resultado de la cicloadición 2+2 del alqueno y el M=C del complejo, seguido de la reacción de inserción de CO en el enlace C-Cr. La formación del nuevo complejo carbeno **73**, precursor inmediato del producto final **70**, requiere un reagrupamiento complejo de **72**, inducido presumiblemente por una transposición-1,3 del fragmento metálico, proceso que hemos observado en ciertas ocasiones. La ciclopropanación intramolecular de **73** completa la secuencia hacia el producto observado **70**.

Esquema 24



CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La selección de transformaciones que se ha recogido muestra la versatilidad de los complejos metal-carbeno como equivalentes sintéticos de un fragmento C3 funcionalizado en síntesis orgánica. Sobre la base de esta reactividad, se ha puesto de manifiesto que moléculas estructuralmente muy complejas son accesibles mediante procedimientos sintéticos selectivos muy sencillos, frecuentemente procesos "one-pot". De modo paralelo, e intrínsecamente unida a esta componente sintética,

es obligado destacar la rica y, a menudo novedosa, reactividad de este tipo de complejos. Muy probablemente el futuro en este campo depare nuevos y originales comportamientos químicos de los cuales deriven interesantes aplicaciones sintéticas. Uno de los aspectos más relevantes que en la actualidad se encuentra en una fase muy poco desarrollada, y que sin duda requiere un importante esfuerzo investigador, lo constituye el desarrollo de procesos catalíticos en los que el complejo carbeno se genere *in situ* a partir de precursores adecuados y cantidades subestequiométricas de un complejo metálico para posteriormente experimentar la transformación química correspondiente.³⁷ Con toda seguridad el desarrollo de nuevos procesos asimétricos constituirá igualmente un importante apartado en la investigación futura relacionada con estos sistemas. Asimismo, la química de los carbenos estabilizados de los metales de los grupos de transición tardíos (grupos 8-11) abre perspectivas interesantes, mediante la combinación de la reactividad propia de los complejos carbeno y el potencial de estos metales en la creación de enlaces carbono-carbono. El principal obstáculo en este campo concreto -el acceso a dichos complejos carbeno- se ha resuelto hasta ahora a través de procesos de transmetalación de complejos carbeno de cromo. Es necesario destacar en este contexto que las aportaciones más relevantes se deben a grupos de investigación españoles.³⁸⁻⁴¹

En definitiva, es de esperar que la intensa investigación en la que están inmersos grupos muy relevantes de química orgánica-organometálica cristalice en el futuro en nuevos descubrimientos que ratifiquen la importancia de estos complejos en la química orgánica sintética moderna.

AGRADECIMIENTOS:

La investigación descrita ha sido financiada por los Ministerios de Educación y Ciencia y de Ciencia y Tecnología (PB92-1005; PB97-1271; BQU2001-3853) y por la Consejería de Educación y Cultura del Principado de Asturias (PR-01-GE-09). Asimismo, se agradece la concesión de becas predoctorales y postdoctorales por parte de los Ministerios de Educación y Ciencia y de Ciencia y Tecnología, de la Consejería de Educación y Cultura del Principado de Asturias y de la Unión Europea. Por último, quiero resaltar el excelente trabajo y la gran dedicación de los investigadores de mi grupo que aparecen en las referencias bibliográficas.

REFERENCIAS

- (1) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998.
- (2) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer, Berlin, Germany, 1999.
- (3) Zaragoza Dörwald, F. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1999.
- (4) Revisión recientes: (a) Barluenga, J.; Flórez, J.; Fañanás, F. J. *J. Organomet. Chemistry* **2001**, 624, 5. (b) Sierra, M. A. *Chemical Reviews* **2000**, 100, 3591. (c) Wulff, W. D. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: New York, 1995; Vol. 12.
- (5) Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580.
- (6) Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1987**, 120, 5537.
- (7) Wulff, W. D. *Organometallics* **1998**, 17, 3116.
- (8) Barluenga, J.; Fernández-Marí, F.; L-Viado, A.; Aguilar, E.; Olano, B.; García-Granda, S.; Moya-Rubiera, C. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 883.
- (9) Barluenga, J.; Montserrat, J. M.; Flórez, J.; García-Granda, S.; Martín, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1392.
- (10) Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; López-Ortiz, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 321.
- (11) Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; Carbajo, R. J.; López-Ortiz, F.; García-Granda, S.; Pertierra, P. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 88.
- (12) Barluenga, J.; Tomás, M.; Rubio, E.; López-Peigrín, J. A.; García-Granda, S.; Pertierra, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 695.
- (13) Ahlbrecht, A.; Beyer, U. *Synthesis* **1999**, 365.
- (14) Barluenga, J.; Aznar, F.; Martín, A.; Vázquez, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9419.
- (15) Wulff, W. D.; Yang, D. C.; Murray, C. K. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 137.
- (16) Barluenga, J.; Alonso, J.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2459-2462.
- (17) Barluenga, J.; Alonso, J.; Fañanás, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2610.
- (18) Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; Brillet, C.; García-Granda, S.; Piñera-Nicolás, A.; T. Vázquez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4516.
- (19) Aumann, R.; Meyer, A. G.; Frölich, R. *Organometallics* **1996**, 15, 5018. Meyer, A. G.; Aumann, R. *Synlett* **1995**, 1011.
- (20) Barluenga, J.; López, S.; Trabanco, A. A.; Fernández-Aceves, A.; Flórez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8145.
- (21) Barluenga, J.; López, S.; Flórez, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 231.
- (22) Wulff, W. D.; Bauta, W. E.; Kaesler, R. W.; Lankford, P. J.; Miller, R. A.; Murray, C. K.; Yang, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3642.
- (23) Kagoshima, H.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11741.
- (24) Kagoshima, H.; Okamura, T.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7182.
- (25) Frühauf, H. W. *Chemical Reviews* **1997**, 97, 523.
- (26) Barluenga, J.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; Bernardo de la Rúa, R.; Rubio, E.; Tomás, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12874.
- (27) Barluenga, J.; Ballesteros, A.; Bernardo de la Rúa, R.; Santamaría, J.; Rubio, E.; Tomás, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1834.
- (28) Barluenga, J.; Martínez, S.; Suárez-Sobriño, A. L.; Tomás, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11113.
- (29) Barluenga, J.; Tomás, M.; Rubio, E.; López-Peigrín, J. A.; García-Granda, S.; Pérez-Priede, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3065.
- (30) Merlic, C. A.; Burns, E. E.; Xu, D.; Chen, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8722.