

## Reacciones diotrópicas: mecanismos y aplicaciones en síntesis

Israel Fernández

**Resumen:** El presente artículo versa sobre un tipo especial de reacciones pericíclicas conocidas como reacciones o reordenamientos diotrópicos. Mostraremos los diferentes tipos de reacciones diotrópicas prestando especial interés a sus mecanismos de reacción más comunes. Además, para demostrar la gran utilidad que este tipo de transformaciones posee en síntesis orgánica y organometálica, presentaremos algunos ejemplos representativos orientados a la síntesis total de productos naturales.

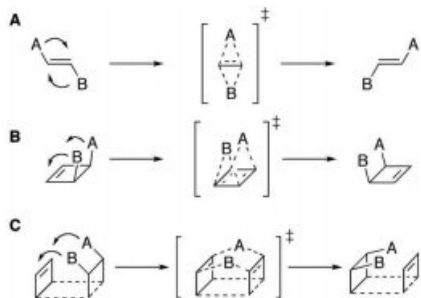
**Palabras clave:** Reacciones pericíclicas, reordenamiento diotrópico, síntesis total, mecanismos de reacción, cálculos DFT.

**Abstract:** This article is focused on a special class of pericyclic reactions defined as dyotropic reactions or dyotropic rearrangements. The different types of these chemical transformations and their main reaction mechanisms shall be discussed. Furthermore, the great usefulness of dyotropic rearrangements in organic and organometallic synthesis will be proved by showing some representative applications of these processes in the total synthesis of natural products.

**Keywords:** Pericyclic reactions, dyotropic rearrangement, total synthesis, reaction mechanisms, DFT calculations.

### Introducción

El químico alemán Manfred T. Reetz propuso en 1972 la calificación de reacciones diotrópicas (del griego *dio* que significa dos) a aquellas reacciones pericíclicas de isomerización que implican la migración intramolecular, simultánea y no catalizada de dos enlaces- $\sigma$ .<sup>[1-3]</sup> Así, aquellas reacciones donde los dos átomos o grupos de átomos que migran intercambian sus posiciones relativas constituyen las llamadas reacciones diotrópicas de tipo I (Esquema 1A), mientras que aquellas en las que dichos grupos migran a distintas posiciones moleculares sin intercambio posicional se denominan reacciones diotrópicas de tipo II (Esquemas 1B y C).



Esquema 1. Representación esquemática de reacciones diotrópicas de tipo I (Esquema 1A) y de tipo II (Esquemas 1B y C).

A pesar de que en el momento de su definición este grupo de reacciones se consideraron como reacciones exóticas debido a su limitada aplicabilidad en síntesis orgánica y organometálica, cuatro décadas después el reordenamiento diotrópico ha demostrado ser una herramienta muy útil para la

preparación de moléculas de elevada complejidad. De hecho, en determinados casos este proceso es la única vía de acceso posible a determinadas moléculas objetivo.

Pero no sólo las aplicaciones sintéticas de este tipo de transformaciones merecen nuestra atención. Desde los años setenta, se han descrito numerosos reordenamientos diotrópicos que involucran a metales de transición, que ocurren en el estado excitado tras irradiación de los reactivos, por pasos o que incluso pueden estar catalizados, ampliando por tanto la definición original de Reetz. Por lo tanto, el estudio de los mecanismos de reacción por los que ocurren todos estos procesos es de igual importancia que sus aplicaciones sintéticas. En este artículo, pretendemos dar al lector una visión global de la tremenda evolución que han experimentando las reacciones diotrópicas desde su aparición hasta nuestros días, haciendo un especial hincapié en los mecanismos de reacción más importantes mediante los que transcurren dichos procesos. Finalmente, ejemplificaremos la versatilidad y utilidad de los reordenamientos diotrópicos con varias aplicaciones dirigidas a la síntesis total de productos naturales.

### Reacciones Diotrópicas de Tipo I

Como hemos dicho anteriormente, las reacciones diotrópicas de tipo I suponen la migración 1,2 de grupos que intercambian sus posiciones moleculares relativas a través de un enlace estacionario. La primera transformación de este tipo fue descubierto por Grob y Winstein en la mutarrotación de dibromuros vecinales en sistemas esteroideos.<sup>[4]</sup> Así, la calefacción del compuesto **1** conduce a su isómero **3**, donde los átomos de bromo han intercambiado sus posiciones y, lo que es más importante, la migración ha ocurrido con inversión de configuración en los átomos de carbono que constituyen el enlace estático (Esquema 2). Un proceso muy similar fue descrito por los grupos de Bert<sup>[5]</sup> y Grenier-Loustalot<sup>[6]</sup> usando dibromociclohexanos y dibromociclohexanonas, respectivamente.

Para que ocurra esta doble migración con inversión de configuración es necesario que los grupos móviles se encuentren en posición relativa *anti* en el reactivo de partida. Este requisito estructural fuerza a ambos grupos a migrar suprafacialmente a lados opuestos del enlace estático conduciendo necesariamente a la inversión de configuración observada.<sup>[2]</sup>

Al igual que ocurre en otras reacciones pericíclicas como cicloadiciones o reordenamientos sigmatrópicos, podríamos

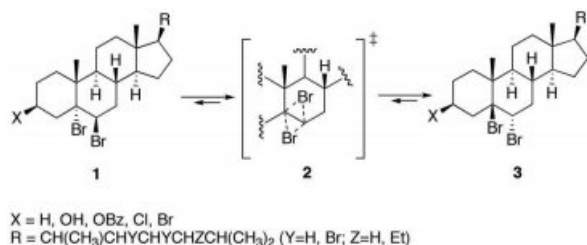


I. Fernández

Dpto. Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid

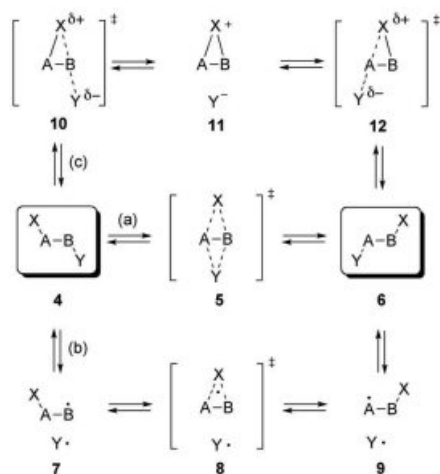
C-e: [israel@quim.ucm.es](mailto:israel@quim.ucm.es)

Recibido: 01/02/2010. Aceptado: 04/03/2010.



Esquema 2. Mutarrotación de dibromuros vecinales.

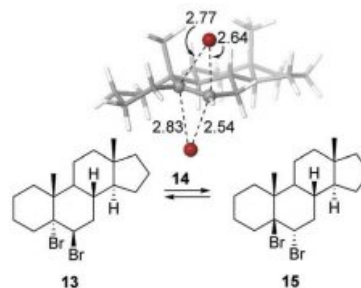
imaginar tres caminos de reacción compatibles con el resultado experimental observado (Esquema 3). En primer lugar, podemos considerar que el proceso es concertado y por tanto ocurre a través del estado de transición cíclico **5** (camino de reacción (a)). Por otro lado, la transformación también podría ocurrir por etapas a través de intermedios iónicos o radicalarios. Así, podemos proponer una ruptura homolítica del enlace B-Y en **4** para dar lugar al radical **7** que después reordenará al isómero **9** a través del estado de transición **8** (camino de reacción (b)). De manera alternativa, si X posee pares de electrones no enlazantes disponibles para realizar un ataque nucleófilo e Y es un buen grupo saliente, podría ocurrir la formación del par iónico **11** cuya apertura conduciría al producto reordenado **6** siguiendo el camino de reacción (c).



Esquema 3. Representación esquemática de reacciones diotrópicas de tipo I.

En el caso particular de la doble migración de dibromuros vecinales anteriormente comentada (Esquema 2), cálculos DFT apoyan el mecanismo concertado como camino de reacción más viable para esta transformación (Esquema 4).<sup>[7,8a]</sup> Además, si atendemos a los valores calculados de sincronicidad ( $S_y$ ),<sup>[8b]</sup> que se encuentran comprendidos entre  $0.7 < S_y < 0.9$ , podemos afirmar que este tipo de reordenamiento ocurre de manera sincrónica, sin separación de cargas apreciable y siendo los átomos de bromo prácticamente equivalentes.<sup>[8]</sup> Estos resultados están de acuerdo con los parámetros de activación experimentales (cinéticas de primer orden con  $\Delta H^\ddagger = 30$  a  $40$  kcal/mol y  $\Delta S^\ddagger = -10$  a  $-30$  cal/ K mol) observados para reordenamientos similares que involucran enlaces C-C o C-Si como enlaces estacionarios.<sup>[2]</sup>

Podemos construir un diagrama de interacción de orbitales moleculares para entender mejor cómo ocurre la transformación diotrópica anterior. Así, si consideramos la isomerización degenerada en  $XCH_2CH_2X$ , el correspondiente estado



Esquema 4. Reacción diotrópica de tipo I concertada en dibromuros vecinales.

transición bicíclico de simetría  $D_{2h}$  será el propuesto en la Figura 1. El diagrama considera la interacción entre los grupos móviles (fragmento  $[X\cdots X]$ ) y la subunidad estática  $CH_2CH_2$ . La primera conclusión que podemos obtener al inspeccionar dicho diagrama es que si los grupos que migran únicamente interactúan con el grupo estacionario a través del set- $\sigma$  A, sólo la combinación  $\sigma_u^-$  podrá interactuar con el orbital  $\pi$ , generando el orbital molecular ocupado  $2b_{3u}$  y permaneciendo la subunidad  $\sigma_g^+$  inalterada. En este caso, un estado de transición pericíclico no es posible y la reacción está prohibida por simetría. Sin embargo, si los grupos X tienen pares de electrones no enlazantes o subunidades de simetría  $\pi$ , la combinación  $n_g^+$  del set-B mostrada en la Figura 1 puede interactuar con el orbital  $\pi^*$  de la unidad estática completando la circulación electrónica cíclica requerida para un mecanismo de tipo pericíclico.

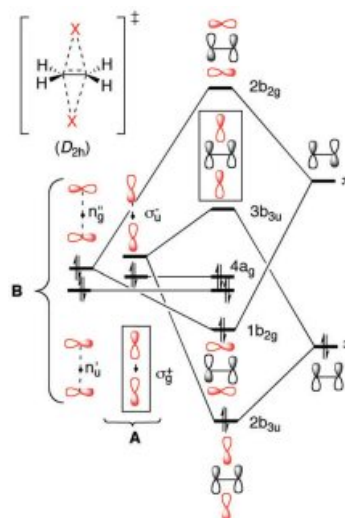
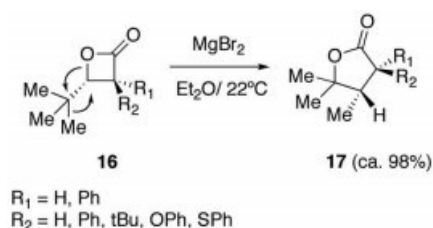


Figura 1. Diagrama de interacción para una reacción de diotrópica de tipo I en  $XCH_2CH_2X$ .

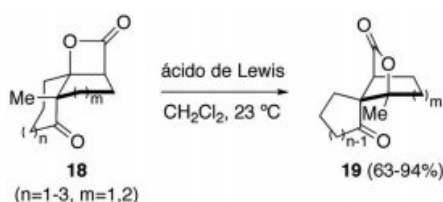
El diagrama de interacción anterior nos permite predecir fácilmente cuál será el efecto de un sustituyente directamente unido a la unidad estática. Así, grupos aceptores de electrones retirarán densidad electrónica del orbital  $\pi$  dificultando la transformación. El efecto contrario ocurrirá, por tanto, con grupos dadores de electrones. Los datos computacionales obtenidos mediante cálculos DFT corroboran estas predicciones:<sup>[8]</sup> la energía de activación puede variar drásticamente desde  $33.6$  kcal/mol cuando tenemos un grupo  $-NO_2$  hasta únicamente  $5.8$  kcal/mol con la presencia de dos grupos  $-NH_2$  unidos a los átomos de carbono de la unidad estacionaria!!!

Una de las reacciones diotrópicas con mayor potencial en síntesis orgánica es la transformación de  $\beta$ -lactonas sustituidas en posición 4 en butirolactonas (Esquema 5). Este proceso, inicialmente descubierto por Mulzer y Brüntrup<sup>[9]</sup> y desarrollado posteriormente por el grupo de Black,<sup>[10]</sup> ocurre con rendimientos excelentes, a temperatura ambiente y en presencia de  $\text{MgBr}_2$  de manera completamente estereoselectiva. La importancia de esta transformación radica en la posibilidad de acceder a butirolactonas sustituidas en posición 3 con grupos difíciles de introducir mediante reacciones de alquilación estándar de enolatos de lactona. Además, esta reacción se ha utilizado con éxito para la síntesis estereoespecífica de espirolactonas con esqueletos similares a los de distintos productos naturales (v.g.  $\alpha$ -santonina y  $\alpha$ -artemisina).<sup>[11]</sup>



Esquema 5. Reacción diotrópica de tipo I en  $\beta$ -lactonas.

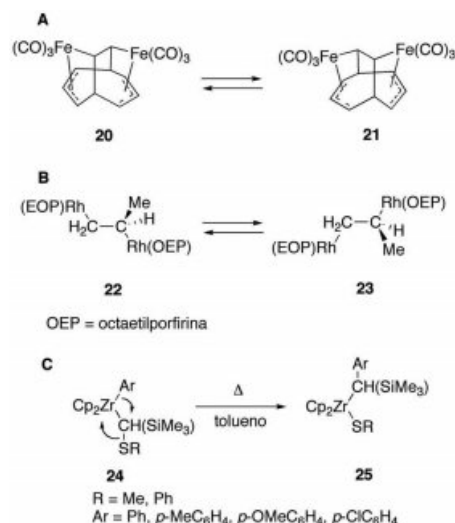
La calificación de "exótico" para el reordenamiento diotrópico queda sin sentido si consideramos la brillante aplicación que de la reacción anterior ha llevado a cabo recientemente el grupo de Romo.<sup>[12]</sup> La simple adición de un ácido de Lewis a una disolución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de la  $\beta$ -lactona **18**, que posee la disposición requerida antiperiplanar de los enlaces que migran C-O y C-C=O, provoca la expansión de anillo esperada de manera estereoselectiva (Esquema 6). Además, la reacción puede llevarse a cabo de manera totalmente estereoespecífica, lo que permite el acceso directo y con elevado rendimiento al núcleo del producto natural curcumalactona.



Esquema 6. Reacción diotrópica de tipo I en lactonas.

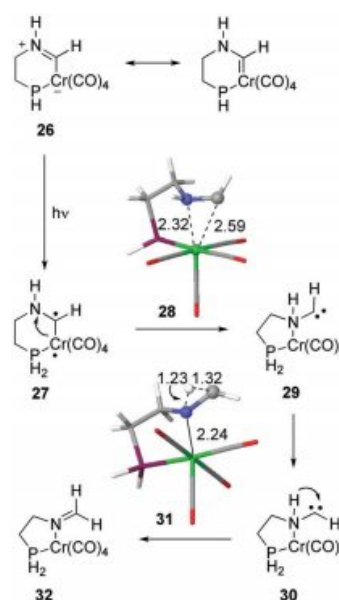
Los reordenamientos diotrópicos no sólo son posibles en compuestos orgánicos. De hecho, se ha descrito una gran cantidad de transformaciones diotrópicas con metales de transición, funcionando tanto como grupos móviles como participando en el enlace estacionario.<sup>[3]</sup> Entre ellas, podemos destacar la migración 1,2- del  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  en el complejo **20** (Esquema 7a),<sup>[13]</sup> el intercambio estereoespecífico de grupos  $\text{Rh}(\text{OEP})$  en **21** (Esquema 7b),<sup>[14]</sup> o los reordenamientos en zirconocenos descritos por Erker y colaboradores (Esquema 7c).<sup>[15,16]</sup>

Merece especial atención el reordenamiento diotrópico formal que ocurre tras irradiación del complejo aminocarbeno de Fischer **26**. Aunque sintéticamente poco relevante, la transformación es interesante desde un punto de vista mecanístico. Mediante cálculos DFT se ha propuesto que la transformación de carbeno **26** a la imina  $N$ -coordinada **32** ocurre por pasos y en el estado excitado.<sup>[17]</sup> Así, el reordenamiento comienza en la superficie de energía potencial triplete con la migración 1,2



Esquema 7. Reacciones diotrópicas de tipo I que involucran a metales de transición.

del fragmento metálico desde el átomo de carbono al átomo de nitrógeno adyacente para formar el intermedio carbeno **29**. Tras rotación a través del enlace N-C y posterior prototropía 1,2, obtenemos el producto final a través del estado de transición **31** (Esquema 8). La reacción es compatible con complejos de cromo(0) y también con complejos carbeno de wolframio(0), considerados tradicionalmente como foto-inertes.<sup>[18,19]</sup> Este último ejemplo muestra claramente que la definición original de Retz de lo que es un reordenamiento diotrópico ha quedado obsoleta, puesto que existen procesos de este tipo catalizados, involucrando a metales y con caminos de reacción donde los grupos móviles no migran ni de manera concertada ni simultánea o incluso lo hacen en el estado excitado.

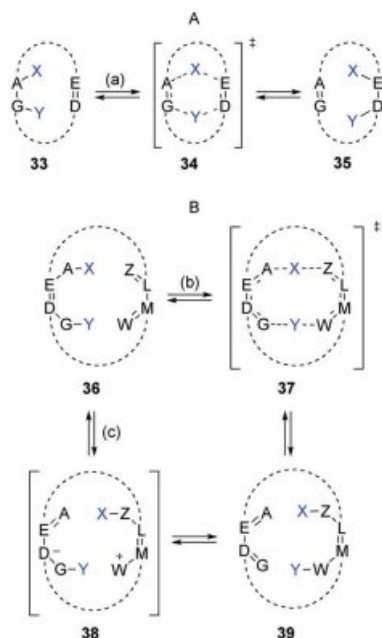


Esquema 8. Reordenamiento diotrópico de tipo I por etapas y en el estado excitado.

## Reacciones Diotrópicas de Tipo II

En los procesos diotrópicos de tipo II los grupos móviles no intercambian sus posiciones relativas sino que migran a distintas posiciones moleculares. Estas reacciones pueden ocu-

rrir sobre diferentes esqueletos estacionarios, dependiendo de la naturaleza del sistema  $\pi$  y del número de átomos involucrados (Esquema 9). De manera esquemática, moléculas del tipo **33** pueden producir la doble transferencia de grupos a través del estado de transición cíclico de 6 miembros **34** (Esquema 9a). Alternativamente, sistemas  $\pi$  más extendidos **36** pueden producir los sistemas insaturados **39**, tanto a través de mecanismos concertados como por etapas involucrando a especies zwitteriónicas de tipo **38** (Esquema 9b y c).

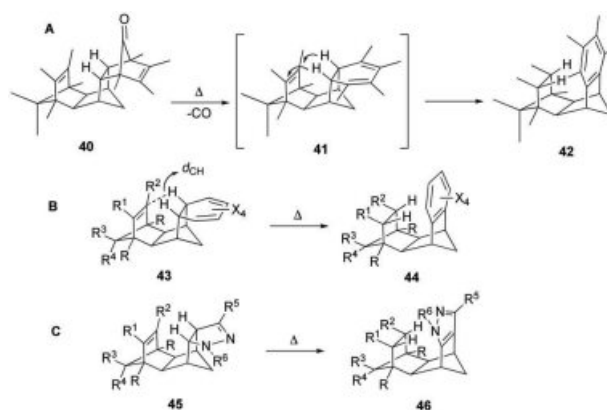


Esquema 9. Representación esquemática de reacciones diotrópicas de tipo II.

La mayoría de las reacciones diotrópicas de tipo II descritas hasta la fecha involucran la doble migración de átomos de hidrógeno en un esqueleto carbonado. Estos procesos constituyen por tanto un subgrupo dentro de las reacciones de transferencia de dos grupos según la definición original de Woodward y Hoffmann.<sup>[20]</sup> En 1965, Mackenzie y colaboradores descubrieron la primera reacción de este tipo en isodrininas bajo condiciones térmicas (Esquema 10a).<sup>[21]</sup> Este descubrimiento inicial dio paso a un estudio general de este tipo de procesos usando distintos esqueletos alicíclicos que contienen unidades de ciclohexa-1,3-dieno o 2-pirazolina (Esquemas 10b y 10c).<sup>[22]</sup> No cabe duda que en estas transformaciones la fuerza motriz del proceso es la aromatización del anillo diénico junto con la liberación de la tensión de anillo en el enlace  $\pi$ -receptor.

Además, los parámetros de activación obtenidos para estas reacciones se encuentran en los rangos de  $\Delta H^\ddagger = 25$  a  $33$  kcal/mol y  $\Delta S^\ddagger = -8$  a  $-14$  cal/(K mol), lo que indica que los reordenamientos diotrópicos de tipo II exhiben valores análogos a los de los procesos de tipo I. Cabe destacar, que entre otros factores, la distancia internuclear  $d_{CH}$  definida en el Esquema 10B es decisiva para el proceso, puesto que se ha comprobado que cambios en  $d_{CH}$  de tan sólo  $0.1$ - $0.17$  Å se traducen en cambios en la velocidad de reacción de hasta  $10^4$  s<sup>-1</sup>.<sup>[23]</sup>

Aunque, en algunos casos, estudios estructurales y computacionales abren la puerta a posibles mecanismos de tipo *tunneling*,<sup>[24]</sup> las reacciones diotrópicas presentadas en el Esquema 10 suponen la transferencia concertada y sincrónica



Esquema 10. Reordenamientos diotrópicos de tipo II.

de los átomos de hidrógeno a través de un estado de transición cíclico de seis miembros (similar al del Esquema 9a). Por tanto, una de las características que presentan estos reordenamientos [ $\sigma 2s + \sigma 2s + \pi 2s$ ] es el movimiento sincrónico de seis electrones en el plano molecular formado por los átomos de los grupos aceptor y receptor y los átomos de hidrógeno.<sup>[25]</sup> Este movimiento electrónico genera una corriente de anillo diotrópica en el plano molecular que es responsable de la aromaticidad *in-plane*<sup>[26]</sup> que presentan los estados de transición asociados al reordenamiento (Figura 2).<sup>[25,27]</sup> De hecho, mediante diagramas de correlación, se ha demostrado que dichos estados de transición comparten las mismas características a nivel de orbitales moleculares que heterociclos aromáticos de seis miembros.<sup>[25]</sup>

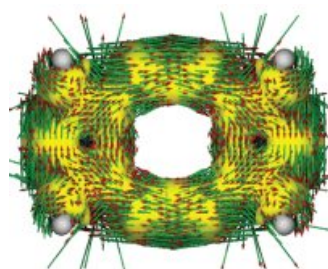
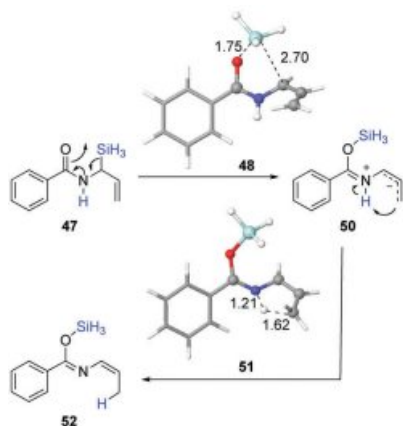


Figura 2. Diagrama de la corriente inducida (AICD) para el estado de transición concertado de la reacción de doble transferencia de hidrógeno entre etano y eteno.

Queremos destacar también que hasta la fecha sólo se ha descrito un único reordenamiento diotrópico de tipo II que ocurre por etapas. Danishefsky, Houk y colaboradores encontraron que la transformación del Esquema 11 implica las migraciones 1,4-del grupo sililo y del átomo de hidrógeno desde el compuesto **47** para formar **52**.<sup>[28]</sup> Esta transformación, que puede considerarse como un reordenamiento diotrópico formal de 10 electrones, supone la formación, en primer lugar, del iluro de azometino **50** (equivalente al intermedio zwitteriónico **38** del Esquema 9b) tras migración del grupo sililo al átomo de oxígeno. **50** se transforma posteriormente en el producto final **52** a través del estado de transición **51**, que está asociado a la migración del átomo de hidrógeno desde el átomo de nitrógeno al átomo de carbono. En este proceso, la estabilidad del intermedio **50** es clave para que la transformación ocurra por etapas. Y es que dicho iluro se encuentra muy estabilizado tanto por la conjugación ejercida por el grupo fenilo como por la estabilización de carga por resonancia alílica.<sup>[28]</sup>



Esquema 11. Reordenamiento diotrópico de tipo II por pasos.

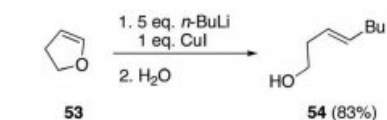
### Aplicaciones en Síntesis Total

Como acabamos de ver, los reordenamientos diotrópicos provocan cambios importantes en la estructura de las moléculas. Si a esto le unimos que estas transformaciones ocurren con excelentes rendimientos y estereoselectividades y en muchas ocasiones en condiciones de reacción suaves, no es de extrañar que las reacciones diotrópicas sean hoy en día una herramienta muy útil en la construcción de moléculas complejas. Para mostrar esta utilidad, hemos seleccionado los ejemplos siguientes orientados a la síntesis total de productos naturales.

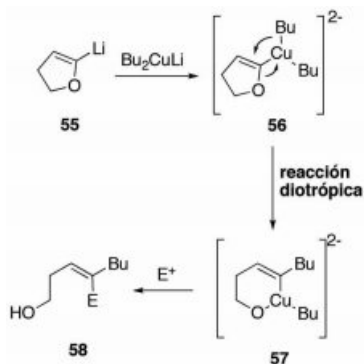
### Aplicaciones del Reordenamiento Diotrópico de 5-litiodihidrofuranos en la Síntesis de Productos Naturales

Sato y colaboradores describieron en 1982 que la reacción del dihidrofurano **53** con *n*BuLi (5 equiv) en presencia de CuI (1 equiv) proporciona el alcohol homoalílico *trans* **54** en un 83% de rendimiento con alta estereoselectividad (Esquema 12).<sup>[29]</sup> Kocienski y colaboradores propusieron que el mecanismo de reacción por el que transcurre este proceso implica el reordenamiento diotrópico formal de tipo I del cuprato de alto orden **56** al cuprato **57**, que tras reacción con electrófilos proporciona de manera estereoselectiva alquenos trisustituidos (Esquema 13).<sup>[30,31]</sup>

Esta transformación se ha usado de manera profusa en la síntesis de productos naturales.<sup>[31]</sup> A modo de ejemplo,



Esquema 12. Reordenamiento diotrópico de 5-litiodihidrofuranos.

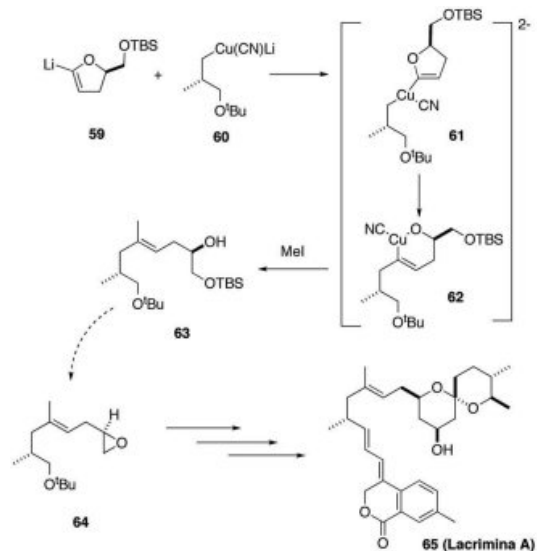


Esquema 13. Propuesta mecanística para el reordenamiento diotrópico formal de 5-litiodihidrofuranos.

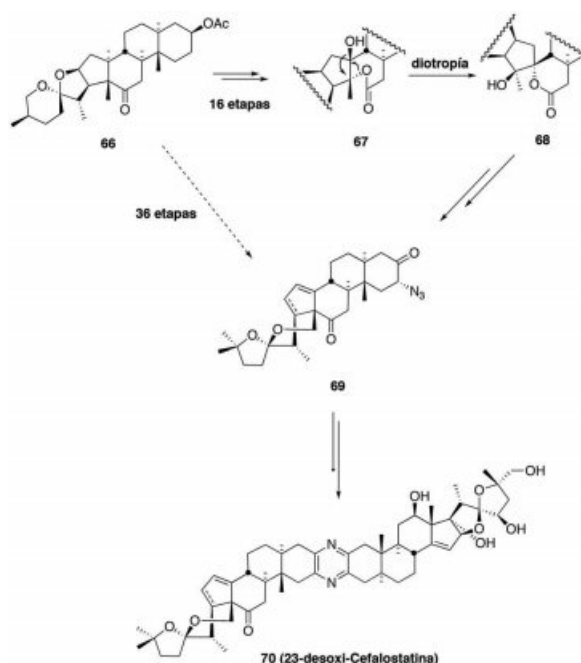
mostramos la síntesis del agente antihipertensivo Lacrimina A (Esquema 14),<sup>[32]</sup> que constituye la primera aplicación significativa de este tipo de reacciones en la construcción de moléculas complejas. Así, el alqueno trisustituido **64**, precursor de la Lacrimina A, se genera fácilmente a partir de la formación y posterior reordenamiento diotrópico del cuprato de alto orden **61**. El oxocuprato **62** produce, tras reacción con MeI, el compuesto **63**, que se transforma posteriormente al alqueno **64** con un rendimiento global del 29%. Usando la misma metodología, se ha podido acceder fácilmente al potente agente inmunosupresor FK-506,<sup>[33]</sup> al antifúngico Jaspamida,<sup>[31]</sup> al precursor de la Milbemicina-β<sup>[31]</sup> y a los productos naturales Zoapatanol<sup>[31]</sup> y Discodermolido.<sup>[34]</sup>

### Síntesis de Análogos de 23'-Desoxi-Cefalostatina

La síntesis original de la subunidad **69** de análogos de cefalostatina requiere 36 pasos de reacción, lo que la convierte en una ruta de síntesis realmente poco atractiva a nivel estratégico.<sup>[35]</sup> Sin embargo, usando una reacción diotrópica, Fuchs y



Esquema 14. Síntesis de Lacrimina A.

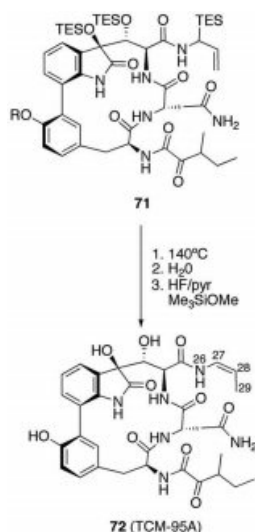


Esquema 15. Síntesis de la 23-desoxi-cefalostatina.

colaboradores han descrito una síntesis muchísimo más corta (sólo 16 pasos de reacción) y eficaz.<sup>[36]</sup> El paso clave del proceso es el reordenamiento estereoespecífico 1,2-diotrópico de tipo I del compuesto **67** a la espirolactona **68** (Esquema 15). Esta transformación provoca de manera general la contracción de anillo de lactonas de siete miembros en lactonas espiránicas de seis miembros, mucho más estables. Este ejemplo de reducción de etapas en un plan sintético muestra de forma clara la utilidad de los reordenamientos diotrópicos en síntesis.

### Síntesis de los Inhibidores de Proteosoma TCM-95A y TCM-95B

La reacción diotrópica de tipo II descrita por Danishefsky, Houk y colaboradores<sup>[28]</sup> y que supone la conversión de  $\alpha$ -silylililaminas en *cis*-propenilamidas (Esquema 11), constituye el paso clave en la síntesis de los péptidos cíclicos TCM-95A y TCM-95B. Concretamente, la transformación diotrópica ocurre en los pasos finales de la síntesis total de las moléculas objetivo para llevar a cabo la formación estereoespecífica del grupo *cis*-propenilamida (fragmento N26-C29, Esquema 16).<sup>[37]</sup>



Esquema 16. Síntesis del TCM-95A.

### Conclusiones

Con este artículo, hemos pretendido mostrar cómo ha evolucionado el conocimiento que de las reacciones diotrópicas tenemos actualmente, el cual dista muchísimo del que teníamos cuando Reetz puso nombre a este reordenamiento hace más de cuarenta años. Así, de reacciones exóticas de escaso o nulo potencial en síntesis, hemos pasado a herramientas muy útiles con una gran aplicabilidad. Pero no sólo eso, ya que desde el punto de vista de los mecanismos de reacción, hemos pasado de transformaciones concertadas, no catalizadas y con migración simultánea de grupos, a procesos por etapas, implicando a metales de transición, catalizados o incluso a procesos inducidos por irradiación.

Esperamos que este artículo sirva de motivación para la investigación de nuevos reordenamientos diotrópicos, con aplicaciones novedosas en síntesis y que transcurran a través de caminos de reacción alternativos a los que hemos discutido.

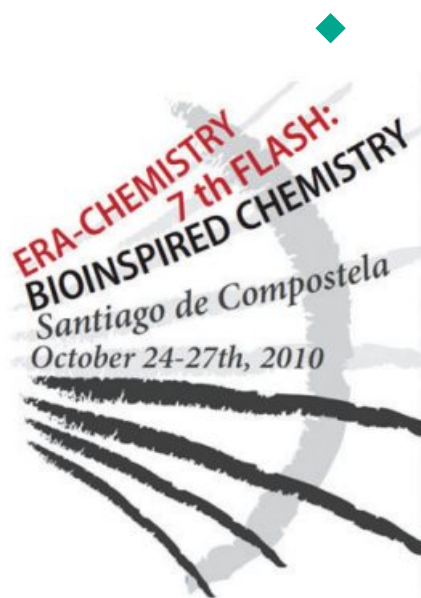
### Agradecimientos

Agradecemos sinceramente a los profesores Miguel A. Sierra (Universidad Complutense de Madrid) y Fernando P. Cossío (Universidad del País Vasco) su colaboración en la elaboración de este artículo. Agradecemos también al Programa Ramón y Cajal y al MICINN (Consolider-Ingenio 2010, CSD2007-00006) por la financiación.

### Bibliografía

- [1] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 129–130. b) M. T. Reetz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 130–131. c) M. T. Reetz, *Tetrahedron* **1972**, *29*, 2189–2194.
- [2] M. T. Reetz, *Adv. Organomet. Chem.* **1977**, *16*, 33–65.
- [3] Para una revisión actual, ver: I. Fernández, F. P. Cossío, M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6687–6711.
- [4] C. A. Grob, S. Winstein, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 782–802.
- [5] P. L. Barili, G. Belluci, G. Berti, F. Marioni, A. Marsili, I. Morelli, *Chem. Comm.* **1970**, 1437–1438.
- [6] M. F. Grenier-Loustalot, A. Lectard, F. Metras, *Org. Magn. Reson.* **1975**, *7*, 376–378.
- [7] a) A. Frontera, G. A. Suñer, P. M. Deyá, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6731–6735. b) J.-W. Zou, C.-H. Yu, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5649–5654.
- [8] a) I. Fernández, M. A. Sierra, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6323–6330. b) Para una reacción perfectamente sincrónica,  $Sy = 1$ ; ver definición matemática en referencia [8a].
- [9] S. Mulzer, A. G. Brüntrup, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 793–794.
- [10] Algunos ejemplos: a) T. H. Black, J. D. Fields, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 125–130. b) T. H. Black, W. J. DuBay III, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4787–4788. c) T. H. Black, J. Hall, R. G. Sheu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2371–2374. d) T. H. Black, W. J. DuBay III, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1747–1750. e) T. H. Black, T. S. McDermott, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 184–185.
- [11] T. H. Black, J. A. Hall, R. G. Sheu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5922–5927.
- [12] V. C. Purohit, A. S. Matla, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10478–10479.
- [13] R. Aumann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 189–190.
- [14] B. B. Wayland, Y. Feng, S. Ba, *Organometallics* **1989**, *8*, 1438–1441.
- [15] a) G. Erker, K. Kropp, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2437–2446. b) G. Erker, K. Kropp, C. Krfiger, A.-P. Chiang, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2447–2460.
- [16] a) G. Erker, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 103–109. b) G. Erker, R. Petrenz, *Chem. Comm.* **1989**, 345–346.
- [17] M. A. Sierra, I. Fernández, M. J. Mancheño, M. Gómez-Gallego, M. R. Torres, F. P. Cossío, A. Arrieta, B. Lecea, A. Poveda, J. J. Jiménez-Barbero, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9572–9573.
- [18] I. Fernández, M. A. Sierra, M. Gómez-Gallego, M. J. Mancheño, F. P. Cossío, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 125–128.
- [19] I. Fernández, M. A. Sierra, M. Gómez-Gallego, M. J. Mancheño, F. P. Cossío, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2454–2462.

- [20] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 781–853.
- [21] K. J. Mackenzie, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4646–4653.
- [22] a) K. Mackenzie, G. Proctor, D. J. Woodnut, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 977–980. b) J. A. K. Howard, K. Mackenzie, R. E. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5005–5008. c) K. Mackenzie, G. Proctor, D. J. Woodnut, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5981–5993. d) T. S. Chow, *J. Chin. Chem. Soc.* **1996**, *43*, 101–107.
- [23] K. Mackenzie, J. A. K. Howard, S. Mason, E. C. Gravett, K. B. Astin, S. X. Liu, A. S. Batsanov, D. Vlaovic, J. P. Maher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, *6*, 1211–1228.
- [24] a) K. Mackenzie, E. C. Gravett, R. J. Gregory, J. A. K. Howard, J. P. Maher, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5629–5632. b) K. Mackenzie, K. B. Astin, E. C. Gravett, R. J. Gregory, J. A. K. Howard, C. Wilson, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 879–886. c) K. N. Houk, J. Y. Li, M. A. McAllister, G. A. O'Doherty, L. A. Paquette, W. Siebrand, Z. K. Smedarchinal, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10895–10913.
- [25] a) I. Fernández, M. A. Sierra, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1488–1491. b) G. Frenking, F. P. Cossío, M. A. Sierra, I. Fernández, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5410–5415.
- [26] a) I. Morao, B. Lecea, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7033–7036. b) F. P. Cossío, I. Morao, H. Jiao, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6737–6746. c) I. Fernández, M. A. Sierra, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6178–6184.
- [27] I. Fernández, F. P. Cossío, M. F. Bickelhaupt, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13022–13032.
- [28] X. Zhang, K. N. Houk, S. Lin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5111–5114.
- [29] T. Fujisawa, Y. Kurita, M. Kawashima, T. Sato, *Chem. Lett.* **1982**, 1641–1642.
- [30] P. Kocienski, S. J. Wadman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2362–2365.
- [31] P. Kocienski, C. Barber, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1933–1940.
- [32] A. Takle, P. Kocienski, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503–4516.
- [33] M. Stocks, P. Kocienski, D. K. Donald, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1637–1640.
- [34] E. Lemos, F.-H. Poreé, A. Commerçon, J.-F. Betzer, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1917–1921.
- [35] a) J. U. Jeong, S. Sutton, S. Kim, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10157–10158. b) T. G. LaCour, C. Guo, S. Bhandaru, M. R. Boyd, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 692–707. c) S. Kim, S. Sutton, C. Guo, T. G. LaCour, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2056–2070.
- [36] W. Li, T. G. LaCour, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4548–4549.
- [37] S. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 512–515.



#### SPEAKERS

**Ada E. Yonath**  
Nobel Prize 2009 (Israel)

**Nadrian Seeman** (USA)  
**David Leigh** (UK)  
**Ulf Diederichsen** (Germany)  
**Jesús Jiménez-Barbero** (Spain)  
**Annette G. Beck-Sickinger** (Germany)  
**Alberto Bianco** (France)  
**Amedeo Caflish** (Switzerland)  
**Luigi Fabbrizzi** (Italy)  
**Anne-Sophie Duwez** (Belgium)  
**Helma Wennemers** (Switzerland)  
**Gerard Roelfes** (The Netherlands)

[www.usc.es/congresos/7thflash/](http://www.usc.es/congresos/7thflash/)

**Emmanuel Lacôte** (France)  
**Rein Ulijn** (UK)  
**Alan E. Rowan** (The Netherlands)  
**Ignancio Alfonso Rodríguez** (Spain)  
**Gilles Guichard** (France)  
**Thorfinnur Gunnlaugsson** (Ireland)  
**Andreas Marx** (Germany)  
**Emilio Pérez Álvarez** (Spain)  
**Mathieu Surin** (Belgium)  
**Mattias Tacke** (Ireland)