

## C5

### **Cp<sub>2</sub>TiCl/Mn/D<sub>2</sub>O: UN REACTIVO VERDE PARA LA DEUTERACIÓN DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS.**

Rosales, A<sup>a</sup> (arosales@us.es); Rodríguez, I<sup>b</sup>; Pozo, L<sup>a,c</sup>  
(lauratar@us.es); Roldán, E<sup>d</sup>; Rodríguez, R<sup>e</sup>; Moncayo, P<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Dpto. de Ingeniería Química y Ambiental, Universidad de Sevilla, España.

<sup>b</sup> Química Orgánica, Ceia3, Universidad de Almería, España.

<sup>c</sup> Grupo RNM159: Ingeniería del Agua Posible, Tratamiento del Agua, Saneamiento, Abastecimiento. Universidad de Sevilla.

<sup>d</sup> Dpto. de Química Orgánica, Universidad de Granada, España.

<sup>e</sup> Ingeniería Petroquímica, Universidad de las Fuerzas Armadas-ESPE, Latacunga, Ecuador.

<sup>f</sup> Ingeniería Agroindustrial y Alimentos, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.

#### RESUMEN

En esta revisión se recoge una descripción detallada de la deuteración de moléculas orgánicas utilizando la mezcla Cp<sub>2</sub>TiCl/Mn/D<sub>2</sub>O. Se trata de una deuteración eficiente, selectiva, económica y respetuosa con el medio ambiente, la cual puede ser encuadrada dentro del concepto de Química Verde.

**Palabras clave:** *deuteración, deuterio, química verde, titanoceno(III).*

#### ABSTRACT

In this review a detailed description of deuteration of organic molecules using Cp<sub>2</sub>TiCl/Mn/D<sub>2</sub>O mixture is reported. It is an efficient, selective and economic deuteration, respectful with the environment, which can be framed within the concept of Green Chemistry.

**Keywords:** *deuteration, deuterium, green chemistry, titanocene(III).*

#### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El deuterio es un isótopo estable del hidrógeno con una abundancia natural del 0.015%, el cual ha experimentado un uso importante debido a sus múltiples aplicaciones. En este contexto, el deuterio se utiliza ampliamente en farmacología, química analítica, química organometálica y química orgánica, entre otras áreas de conocimiento [1-4]. Como es sabido, el intercambio de hidrógeno por deuterio conlleva un aumento del 100% de la masa del núcleo atómico, lo cual se traduce en la existencia de los denominados efectos isotópicos primarios y secundarios. De estos efectos isotópicos, el primario afecta considerablemente a la velocidad de la reacción ya que el deuterio interviene directamente en la reacción química y como

su masa es dos veces la masa del hidrógeno, se produce una ralentización de la velocidad de reacción, debido a un aumento de su energía de enlace. Este efecto isotópico comentado permite el diseño de fármacos con mayor estabilidad metabólica.

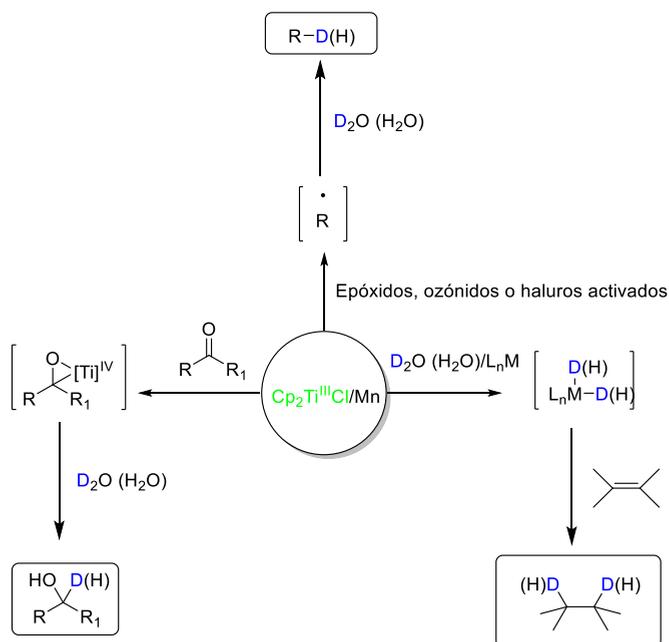
Debido a su interés, la comunidad científica ha desarrollado un importante esfuerzo en el desarrollo de procesos de deuteración. Una de las primeras metodologías recogidas se basa en el intercambio de hidrógenos enolizables [5] por deuterio utilizando agua deuterada. El principal inconveniente de este procedimiento radica en la necesidad de requerir múltiples tratamientos de intercambio isotópico hasta conseguir productos deuterados con alta pureza isotópica. Posteriormente, el uso de reactivos reductores de deuterio [6] permitió el desarrollo de metodologías de deuteración de compuestos orgánicos mediante reacciones que implican procesos de reducción. A pesar de su selectividad y buenos rendimientos de reacción, el empleo de reactivos reductores resulta de escasa viabilidad desde el punto de vista económico y experimental, debido fundamentalmente a que los reactivos reductores deuterados son altamente inflamables. En la actualidad, el desarrollo de metodologías de deuteración emplea reactivos con metales de transición tales como paladio [7], iridio [8-10] y rutenio [11]. Aunque las metodologías de deuteración que emplean metales de transición son eficientes y selectivas, tienen como principal inconveniente en que son selectivas de un grupo funcional, además de que muchos de los reactivos no son comerciales y necesitan ser preparados en el laboratorio.

El objetivo de este manuscrito es describir el empleo de la mezcla  $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{D}_2\text{O}/\text{Mn}$  en la deuteración de moléculas orgánicas. A la vez que se recoge la deuteración eficiente y económica de múltiples grupos funcionales.

## METODOLOGÍA

El titanio es el séptimo metal más abundante de la Tierra (el segundo de los metales de transición, tras el hierro) y numerosos derivados de titanio son inocuos para la salud y respetuosos con el medio ambiente [12]. En este sentido, los catalizadores de titanio son reactivos adecuados en Química Verde, facilitando procesos de química sostenible. Entre los complejos de titanio utilizados como catalizadores en los últimos años, destaca el cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio(III) ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ ), uno de los agentes de transferencia monoelectrónica más relevantes en química de radicales libres desarrollado en las dos últimas décadas. De hecho,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  es capaz de promover y/o catalizar la apertura homolítica de epóxidos, reacciones de alilación tipo Barbier, acoplamientos estereoselectivos entre aldehidos y enales conjugados, reacciones tipo Reformatsky, procesos divergentes de formación de enlaces C-C modulados por Ni o Pd, y otros procesos vía radicales libres incluyendo el acoplamiento pinacolínico estereoselectivo de aldehidos conjugados, que presumiblemente transcurre vía radicales de tipo cetono [13, 14]. Este complejo de Ti(III) se genera *in situ* por reducción del comercial de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  con reactivos reductores tales como manganeso o zinc. En su capa de valencia hay quince electrones de valencia. La existencia de vacantes de coordinación junto con el electrón desapareado que posee le permite promover procesos de transferencia

monoelectrónica de capa interna como los descritos anteriormente. De todos los procesos comentados, la transferencia de átomos de hidrógeno desde el agua [13, 14] a radicales (generados a partir de epóxidos, ozónidos y haluros activados), a compuestos organometálicos o grupos insaturados tales como grupos carbonilos, alquenos y alquinos, ha resultado ser un proceso eficiente para la reducción de los grupos o intermedios de reacción anteriormente mencionados. Según sea la especie que se reduzca, el mecanismo de reacción puede ser vía radicalaria a través de una transferencia de hidrógeno desde el agua a radicales carbonados en un proceso mediado por  $Cp_2TiCl$ , bien por hidrólisis del intermedio organometálico o por transferencia de átomos de hidrógeno desde el agua a metales de transición de bajo estado de oxidación, tales como paladio, en un proceso también mediado por complejos de titanio(III). Si el agua es sustituida por  $D_2O$  entonces tienen lugar la correspondiente deuteración (Esquema 1).



R= alquilo, proquirino, alilo  
 $R_1$ = fenilo  
 $X = Cl, Br$   
 $M = Pd, Rh$

**Esquema 1:** Deuteración de grupos funcionales orgánicos en procesos mediados por  $Cp_2TiCl/Mn/D_2O$ .

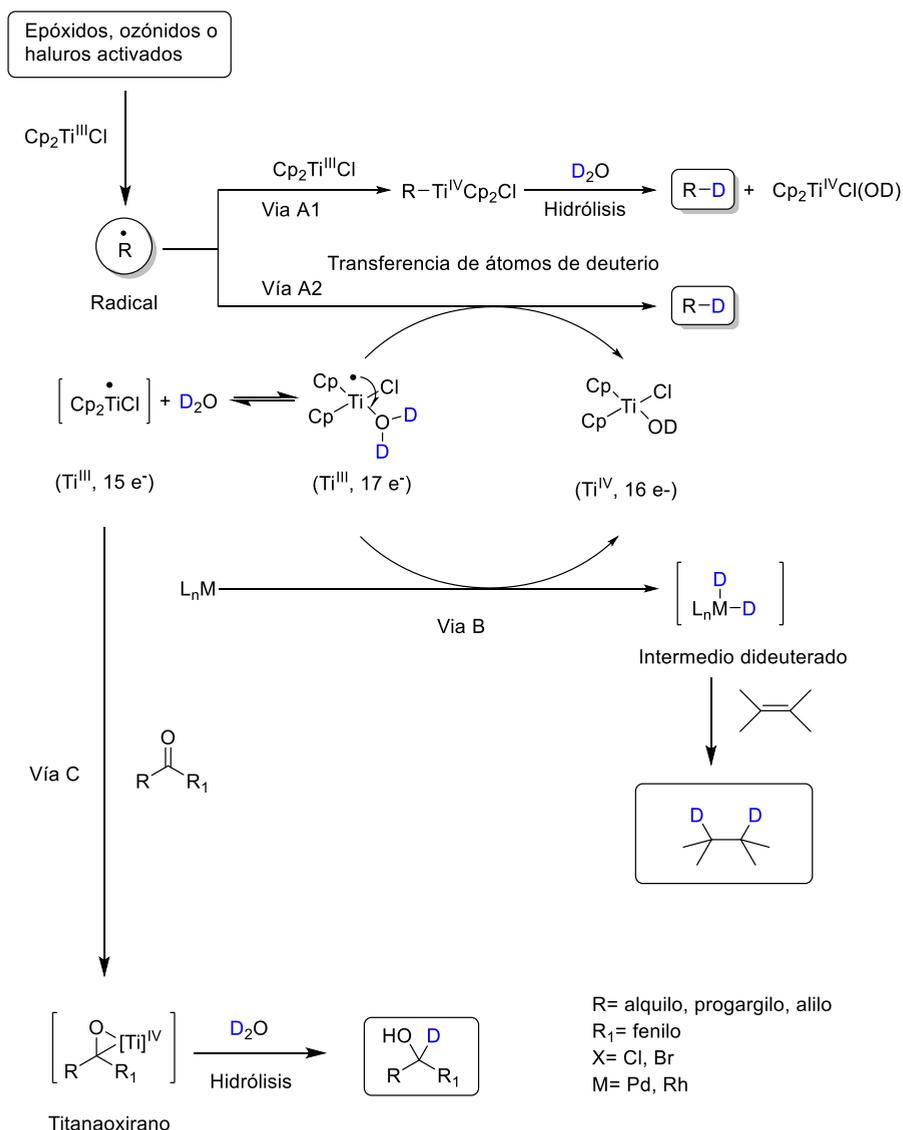
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde el punto de vista mecanístico la deuteración de compuestos orgánicos usando la mezcla  $\text{Cp}_2\text{TiCl/Mn/D}_2\text{O}$ , puede tener lugar mediante tres procesos diferentes, en función del grupo funcional a reducir (Esquema 2).

Cuando se obtienen radicales impedidos estéricamente, obtenidos a partir del tratamiento de epóxidos, ozónidos o haluros activados con el complejo de Ti(III), la transferencia de deuterio desde el agua pesada hasta el radical puede tener lugar vía transferencia de átomos de hidrógenos, en un proceso mediado por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (vía A1). En este proceso, descrito previamente por Oltra y Rosales *et al.* [15, 16] la coordinación del oxígeno del agua a la vacante de coordinación del complejo debilita la energía del enlace O-H, pasando ésta a ser 49 kcal/mol, lo que supone una disminución de casi 60 kcal/mol, facilitando el proceso de reducción del radical. Si los radicales formados son impedidos estéricamente (vía A2), entonces se produce un intermedio organometálico que posteriormente es hidrolizado por  $\text{D}_2\text{O}$ .

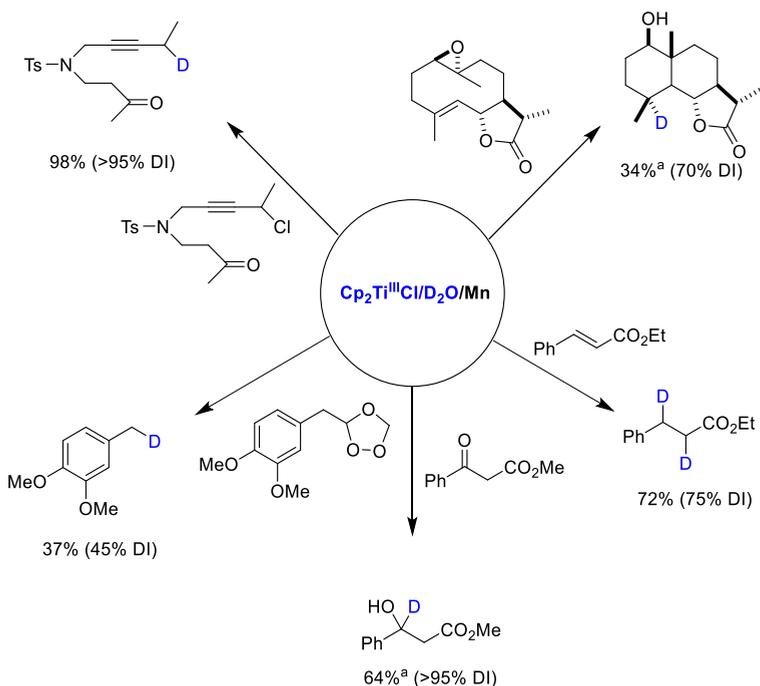
Cuando grupos carbonilos son tratados con  $\text{Cp}_2\text{TiCl/Mn/D}_2\text{O}$ , se produce un intermedio titanaoxiránico [17] que posteriormente se hidroliza con agua pesada, incorporando de este modo el átomo de deuterio (vía B).

Finalmente, cuando grupos insaturados tales como alquenos o alquinos [19] son tratados con metales de transición en bajo estado de oxidación y la mezcla  $\text{Cp}_2\text{TiCl/Mn/D}_2\text{O}$ , se produce una transferencia de átomos de deuterio desde el agua pesada al metal de transición en bajo estado de oxidación, en un proceso mediado por el complejo de Ti(III), permitiendo a continuación que el intermedio de reacción dideuterado lleve a cabo la deuteración de alquenos o alquinos (vía C).



**Esquema 2:** Mecanismos de deutерación descritos para la mezcla  $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{Mn}/\text{D}_2\text{O}$ .

En esta línea, numerosos ejemplos de deutерación de compuestos orgánicos [15, 17, 18, 19, 20] han sido recogidos en bibliografía utilizando como reactivo para la deutерación la mezcla  $\text{Cp}_2\text{TiCl}/\text{D}_2\text{O}/\text{Mn}$  (Esquema 3). Ciertamente, esta metodología permite realizar deutерaciones de compuestos orgánicos de modo eficiente, económica y sencilla desde el punto de vista experimental, además de ser respetuosa con el medio ambiente.



**Esquema 3:** Ejemplos de deutерación de moléculas orgánicas utilizando Cp<sub>2</sub>TiCl/Mn/D<sub>2</sub>O.

## CONCLUSIONES

En esta revisión se describe la aportación de la mezcla Cp<sub>2</sub>TiCl/Mn/D<sub>2</sub>O en los procesos de deutерación de moléculas orgánicas. Esta metodología se caracteriza por ser altamente eficiente, económica, versátil, selectiva y respetuosa con el medio ambiente. Estamos seguros que otros complejos de Ti(III) serán ampliamente investigados para su empleo en procesos de deutерación de moléculas orgánicas, contribuyendo a la producción de patrones internos deutерados para técnicas analíticas instrumentales, farmacología y estudios de rutas y mecanismos de reacción.

## AGRADECIMIENTOS

A. Rosales agradece a los compañeros de la Escuela Politécnica Superior y a la Universidad de Sevilla el apoyo recibido desde su incorporación a la mencionada institución.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gant, T. G. (2014). Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug. *J. Med. Chem.* 57(9). 3595-3611.
- 2.- Sanderson, K. (2009). Big interest in heavy drugs. *Nature.* 458, 269.
- 3.- Jiménez, T.; Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Paradas, M.; Arráez-Román, D.; Segura-Carretero, A.; Fernández-Gutierrez, A.; Oltra, J. E.; Robles, R.; Justicia, J.; Cuerva, J. M. (2010). Radical reduction of epoxides using a titanocene(III)/water system: synthesis of  $\beta$ -deuterated alcohols and their use as internal standards in food analysis. *Eur. J. Org. Chem.* 22. 4288-4295.
- 4.- Kohen, A.; Limbach, H. H. (2006). *Isotope Effects in Chemistry and Biology*. USA. Taylor & Francis, CRC Press: Boca Raton.
- 5.- Murray III, A.; Williams, D. L. (1958). *Organic Syntheses with Isotopes*, part II. New York-London. Interscience Publishers.
- 6.- Nagaoka, M.; Morro, M.; Numazawa, M. (1999). Synthesis of deuterium-labelled androist-5-ene-17 $\beta$ ,19-diol and its 4-ene isomer as internal standards for the determination of the 19-oxygenation of aromatase inhibitors using GC-MS. *Chem. Pharm. Bull.* 47. 263-266.
- 7.- Sajiki, H.; Aoki, F.; Esaki, H.; Maegawa, T.; Hirota, K. (2004). Efficient C-H/C-D exchange reaction on the alkyl side chain of aromatic compounds using heterogeneous Pd/C in D<sub>2</sub>O. *Org. Lett.* 6(9). 14 85-1487.
- 8.- Yung, C. M.; Skaddan, M. B.; Bergman, R. G. (2004). Stoichiometric and catalytic H/D incorporation by cationic iridium complexes: a common monohydride-iridium intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* 126(40). 13033-13043.
- 9.- Skaddan, M. B.; Yung, C. M.; Bergman, R. G. (2004). Stoichiometric and catalytic deuterium and tritium labeling of unactivated organic substrates with cationic Ir(III) complex. *Org. Lett.* 6(1). 11-13.
- 10.- Zhou, J.; Hartwig, J. F. (2008). Iridium-catalyzed H/D exchange at vinyl groups without olefin isomerization. *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 5783-5787.
- 12.- Takahashi, M.; Oshima, K.; Matsubara, S. (2005). Ruthenium catalyzed deuterium labeling of  $\alpha$ -carbon in primary alcohol and primary/secondary amine in D<sub>2</sub>O. *Chem. Lett.* 34(2). 192-193.
- 13.- Ramón, D. J.; Yus, M. (2006). In the arena of enantioselective synthesis, titanium complex wear the laurel wreath. *Chem. Rev.* 106(6). 2126-2208.
- 14.- Rosales, A.; Rodríguez-García, I.; Muñoz-Bascón, J.; Roldan-Molina, E.; Padial, N. M.; Pozo-Morales, L.; García-Ocaña, M.; Oltra, J. E. (2015). The Nugent reagent: a formidable tool in contemporary radical and organometallic chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* 21, 4567-4591.
- 15.- Rosales, A.; Rodríguez-García, I.; Muñoz-Bascón, J.; Roldan-Molina, E.; M. Padial, N.; Pozo-Morales, L.; García-Ocaña, M.; Oltra, J. E. (2015). The Nugent reagent: a

formidable tool in contemporary radical and organometallic chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **21**, 4592.

16.- Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. (2002). Effects of solvents and water in Ti(III)-mediated radical cyclizations of epoxygermacrolides. Straightforward synthesis and absolute stereochemistry of (+)-3 $\alpha$ -hydroxyreynosin and related eudesmanolides. *J. Org. Chem.* **67** (8). 2566-2571.

17.- Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. (2006). Water: the ideal hydrogen-atom source in free-radical chemistry mediated by Ti(III) and late transition metals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**. 5522-5526.

18.- Rosales, A.; Muñoz-Bascón, J.; Roldán-Molina, E.; Castañeda, M. A.; Muñoz, N.; Gausäuer, A.; Rodríguez-García, I.; Oltra, J. E. (2014). Selective reduction of aromatic ketones in aqueous medium mediated by Ti(III)/Mn: A revised mechanism. *J. Org. Chem.* **79**(16), 7672-7676.

19.- Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E. (2007). Unprecedented hydrogen transfer from water to alkenes and alkynes mediated by Ti(III) and late transition metals. *Org. Lett.* **9**(11). 2195-2198.

20.- Rosales, A.; Muñoz-Bascón, J.; López-Sánchez, C.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I.; Oltra, J. E. (2012). Ti-catalyzed homolytic opening of ozonides: a sustainable C-C bond-forming reaction. *J. Org. Chem.* **77**(8), 4171-4176.

21.- Muñoz-Bacón, J.; Hernández-Cervantes, C.; Padial, N. M.; Álvarez-Corral, M.; Rosales, A.; Rodríguez-García, I.; Oltra, J. (2014). Ti-catalyzed straightforward synthesis of exocyclic allenes. *E. Chem. Eur. J.* **20**(3), 801-810.